含大位阻结构的柔性尿酸转运体 1 (URAT1)抑制剂的设计、合成和生物活性研究

蔡文卿^a 刘巍^b 张硕^c 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)^c 山东省科学院新材料研究所 山东省特种含硅新材料重点实验室 济南 250014)

摘要 含柔性萘三唑甲烷结构的尿酸转运体 1 (URAT1)抑制剂 **1** 是一类新型的用于痛风和高尿酸血症治疗的强效候选药物。为了进一步研究其构效关系,探究其分子结构中萘环和三唑环之间 CH₂ 连接臂上取代基的空间位阻对候选药物 **1** 的生物活性的影响,设计并合成了 7 个含有大位阻结构的化合物 **2**~**2g**。所设计的化合物使用了 ¹H NMR, ¹³C NMR 和 HRMS 进行了表征,并测试了它们对 URAT1 的体外抑制活性。结果发现,CH₂ 连接臂上不能容忍其他取代基,因为引入取代基后活性普遍显著降低,且引入取代基后的分子的柔性越差,活性越弱。本研究的结果对 URAT1 抑制剂的结构设计具有重要的指导作用。

关键词 痛风; 高尿酸血症; URAT1 抑制剂; 构效关系; lesinurad; 空间位阻

Design, Synthesis and Bioactivity of Highly Sterically Congested Flexible Uric Acid Transporter 1 (URAT1) Inhibitors

Cai, Wenqing^a Liu, Wei^b Zhang, Shuo^c Wang, 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)^c Shandong Key Laboratory for Special Silicon-Containing Materials, Advanced Materials Institute, Shandong Academy of Sciences, Jinan 250014)

Abstract The flexible naphthyltriazolymethane-bearing uric acid transporter 1 (URAT1) inhibitor **1** is a novel, highly potent drug candidate for the treatment of hyperuricemia and gout. In order to understand the effect of substituents at the CH₂ linker between naphthalene and triazole rings on the bioactivity, 7 highly congested compounds **2a**~**2g** were designed and synthesized. All the synthesized compounds were characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR and HRMS, and their *in vitro* URAT1 inhibitory assay was studied. The results showed that the bioactivity decreased dramatically after the introduction of substituents to the CH₂ linker, and among the synthesized compounds the bioactivity dropped as the flexibility of the molecules decreased, strongly indicating that any substituents at the CH₂ linker were intolerable. The structure-activity relationship discovered here will be valuable to the design of URAT1 inhibitors.

Keywords gout; hyperuricemia; URAT1 inhibitor; structure-activity relationship; lesinurad; steric congestion

痛风是世界上最古老的炎症性关节疾病之一^[1], 系由尿酸单钠盐在关节或者其周围组织沉积所导致, 其特征是在病变部位反复发作的炎症性红肿和疼痛^[2]。高尿酸血症是痛风形成的前提条件, 是血液中尿酸单钠盐浓度高于其在生理温度和 pH 下最大溶解度(6.8 mg/dL,

404 μmol/L)的一种疾病^[3]。痛风的发病率在发达国家高于发展中国家, 但是在过去几十年里都呈现明显的上升趋势^[4]。尿酸是嘌呤在人体内的最终代谢产物, 人体每天产生的尿酸三分之一是经由胃肠道排泄, 三分之二经由肾脏排泄, 其中经由肾脏排泄的尿酸有 90%会在阴离

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

Received April 24, 2017; revised May 18, 2017; published online May 24, 2017.

Project supported by the Natural Science Foundation of Shandong Province (No. ZR2015BM028).

山东省自然科学基金(No. ZR2015BM028)资助项目。

子转运蛋白的作用下重吸收^[5], 在这一重吸收过程中起主要作用的是分布于肾近曲小管上皮细胞上的尿酸转运体 1 (uric acid transporter 1, URAT1)^[6]. 研究表明, 高于 90% 的高尿酸血症是由于尿酸排泄减少造成的, 其余大约 10% 是由于尿酸产生过多造成的, 因此, 通过抑制 URAT1 的重吸收来促进尿酸的排泄, 是一种非常有前景的治疗痛风及高尿酸血症的治疗方法^[7,8]. Lesinurad (RDEA594) 是由美国 Ardea Biosciences 研发的新型 URAT1 抑制剂(图式 1), 于 2015 年年底经美国食品与药品监督管理局(FDA)批准在美国上市, 随后在 2016 年初在欧盟被批准上市^[9,10].

本实验室前期在研究 URAT1 抑制剂的过程中, 系统研究了一种基于 lesinurad 的苗头化合物的构效关系, 最终发现了候选药物 **1**, **1** 是一种含有柔性的萘三氮唑甲烷结构的强效 URAT1 抑制剂候选药物, 其对 URAT1 的体外抑制活性是其母体 lesinurad 的 76 倍(Scheme 1)^[11]. **1** 的分子结构中在萘环和三唑环之间含一个能够使整个分子相对母体 lesinurad 更加具有柔性的 CH₂ 连接臂(linker), 这个 CH₂ 连接臂是候选药物 **1** 的活性显著提高的重要因素. 为了进一步研究该 CH₂ 连接臂上的取代基的体积对活性的影响, 我们设计了 7 个新颖的含有大位阻结构的化合物, 在该 CH₂ 连接臂上引入了 7 种体积大小不同的取代基(Scheme 2). 研究结果发现, CH₂ 连接臂上引入取代基后活性普遍显著降低, 且引入取代基后导致的分子柔性越差, 活性越弱. 本研究的结果获得的构效关系对 URAT1 抑制剂的结构设计具有重要的指导作用.

1 结果与讨论

1.1 目标化合物合成

目标化合物 **2a~2g** 的合成路线见 Scheme 2. 起始原料 1,4-二溴萘(**3**)在干燥的四氢呋喃(THF)中 -78 °C 下与 1 equiv. 的正丁基锂反应, 分子中两个 Br 原子中的

一个发生 Br-Li 交换, 生成 4-溴-1-萘基锂活性中间体, 后者与后加入的酮 **4a~4f** 发生亲核加成反应, 得到叔醇 **5a~5f**. 在 (CO₂H)₂/I₂ 存在下叔醇 **5a~5f** 与 NaSCN 在硝基甲烷中 60 °C 下反应得到异硫氰酸酯 **6a~6f**^[12,13]. 需要特别注意的是, 此反应为 S_N1 反应, 反应物的加入顺序尤为重要: 将 (CO₂H)₂/I₂ 加入到叔醇 **5a~5f** 和 NaSCN 的硝基甲烷溶液后, (CO₂H)₂/I₂ 先与 **5a~5f** 反应, 使后者转变为叔碳正离子, 而后碳正离子迅速与体系中已经存在的 SCN⁻ 负离子反应, 得到产物 **6a~6f**; 如果在叔醇 **5a~5f** 的硝基甲烷溶液中先加入 (CO₂H)₂/I₂ 再加入 NaSCN, 则 **5a~5f** 生成的叔碳正离子由于来不及与后加入的 SCN⁻ 反应, 而会发生自身消除形成烯类的副产物, 最终几乎得不到期望化合物. 在氮气气氛中 1,4-二溴萘(**3**)与 CuCN 在 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)溶液中 130 °C 下反应得到 4-溴-1-萘甲腈(**12**)^[14]. 萘甲腈 **12** 与 Ti(*i*-PrO)₄ 和 EtMgBr 先在干燥的 THF 中 -78 °C 至室温下反应, 而后 0 °C 下与加入的 BF₃·OEt₂ 反应得到环丙基胺 **13** (Kulinkovich-Szymoniak Cyclopropanation)^[15-17]. 胺 **13** 与硫光气在二异丙基乙基胺(DIPEA)存在下在 CH₂Cl₂ 中冰水浴冷却下反应, 得到异硫氰酸酯 **6g**. 异硫氰酸酯 **6a~6g** 与甲酰肼在 THF 中反应, 得到的中间体 **7a~7g** 在 DMF 中加热下(50~100 °C)经 K₂CO₃ 催化关环, 得到 1,2,4-三唑-3-硫酮 **8a~8g**. 在甲酰肼对异硫氰酸酯 **6a~6g** 的亲核加成反应中, 因为取代基 R¹ 和 R² 的体积不同, 所以反应温度差异也较大, 对于体积较小的偕二甲基(**6a**), 室温下即可顺利反应; 而体积较大的其他基团(**6b~6g**), 由于会对异硫氰酸酯造成较大的位阻, 则需要在较高温度下(50 °C)才能顺利进行. 由于同样的原因, 在中间体 **7a~7g** 的关环反应中, 也观察到了类似的位阻现象: 对于偕二甲基(**7a**)和环丙基(**7g**), 在 50 °C 即可顺利关环, 对于偕二乙基(**7b**), 环己基(**7d**), 环戊基(**7e**)和环丁基(**7f**), 需要 80 °C 方可关环, 而对于偕二正丙基(**7c**), 则需要 100 °C 才能关环.

图式 1 本工作中 URAT1 抑制剂的设计思路
Scheme 1 Design of URAT1 inhibitors in present study

Reagents and conditions: (i) (a) *n*-BuLi (1 equiv.), dried THF, -78°C , N_2 ; (b) R^1COR^2 (**4a** ~ **4f**); (ii) NaSCN, $(\text{CO}_2\text{H})_2/\text{I}_2$, MeNO_2 , 60°C , N_2 ; (iii) CuCN, DMF, 130°C , N_2 ; (iv) (a) $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$, EtMgBr, dried THF, -78°C ~ r.t., N_2 ; (b) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 0°C ~ r.t.; (v) CSCl_2 , DIPEA, DCM, 0°C ~ r.t.; (vi) HCONHNH_2 , THF, r.t. (**6a**) or 50°C (**6b** ~ **6g**); (vii) aq. K_2CO_3 , DMF, 50°C (**6a**, **6g**) or 80°C (**6b**, **6d** ~ **6f**) or 100°C (**6c**); (viii) $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, K_2CO_3 , DMF, r.t.; (ix) for **9a**, NBS, MeCN, r.t., for **9b** ~ **9g**, DBDMH, DCM, reflux; (x) aq. LiOH, MeOH, r.t.; (xi) aq. NaOH, MeOH, r.t.

图式 2 目标化合物 **2a**~**2g** 的合成路线
 Scheme 2 Synthetic routes of desired products **2a**~**2g**

硫酮 **8a**~**8g** 在 K_2CO_3 存在下在 DMF 中室温下与溴乙酸甲酯反应, 被顺利 *S*-烷基化, 得到 2-硫代乙酸甲酯 **9a**~**9g**。三氮唑 **9a**~**9g** 与溴化剂反应, 在 5-位被溴化, 得到溴代三氮唑 **10a**~**10g**。由于底物 **9a**~**9g** 中取代基 R^1 和 R^2 体积不同, 取代基带来的位阻对溴化反应的影响也不一样: 当取代基为偕二甲基(**9a**)时, 底物 **9a** 可被 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)在乙腈中室温下顺利溴化; 但是当取代基为其他较大的基团(**9b**~**9g**)时, 底物则需要使用具有更强溴化能力的 1,3-二溴-5,5-二甲基海因(DBDMH)在回流的 CH_2Cl_2 中才能溴化^[18]。需要特别指出的是, 上述溴化反应的产率都普遍较低(20%~65%), 可能与溴化反应的条件比较剧烈造成的副反应比较多有关。乙酸酯 **10a**~**10g** 在 MeOH 中室温下被 LiOH 水解得到对应的酸 **11a**~**11g**。为了增加在生物活性测试中的溶解性, 酸 **11a**~**11g** 在 MeOH 中用 NaOH 转化为对应的钠盐 **2a**~**2g**。

为了在 **2a**~**2c** 的基础上进一步增加取代基 R^1 和 R^2 的体积, 来更加系统地探索该类取代基对活性的影响, 我们也设计了具有更大取代基的 **2h** 和 **2i** 两个化合物(Scheme 3)。如 Scheme 3 所示, 使用前述与制备叔醇

3a~**3f** 一样的方法, 由 1,4-二溴萘(**3**)可顺利制得叔醇 **5h** 和 **5i**; 但是在下一步使用前述由 **5a**~**5f** 制备 **6a**~**6f** 一样的方法来处理 **5h** 和 **5i** 时, 发现没有反应发生, 可能是由于偕二异丙基和偕二叔丁基的体积太大, $(\text{CO}_2\text{H})_2$ 难以与叔醇 **5h** 和 **5i** 反应使之产生叔碳正离子。

在对所有中间体和最终产物的 NMR 数据研究的过程中, 我们发现: Scheme 2 所示的反应路线中自三唑硫酮开始往后的所有偕二乙基(**8b**~**10b**, **2b**)和偕二正丙基(**8c**~**10c**, **2c**)取代的中间体和最终产物的 ^1H NMR 图谱中的偕二乙基和偕二正丙基上的信号都显著变宽; 在 ^{13}C NMR 图谱中, 上述化合物呈现出如图 1 所示的规律, 即, 在上述所有分子中, 无论偕二乙基还是偕二正丙基, 与季碳相连的沿碳链方向的两个碳原子均出现了“几乎不出峰(near-silence)”或者“宽峰(broadening)”的情况^[19,20], 而偕二正丙基分子中正丙基末端甲基则出现一个尖锐单峰。针对这一“异常”情况, 经过仔细研究后我们发现, 季碳上链接的四个基团的位阻非常大, 所以上述分子沿着“*a-b*”轴和“*b-c*”轴出现了旋转障碍, 即, 在核磁共振测试的温度条件下, 上述分子沿着上述两个轴不能自由旋转, 产生了类似旋转异构体的四个构象 A,

图式 3 化合物 2h~2i 的预期合成路线
Scheme 3 Unsuccessful synthetic routs of products 2h~2i

图 1 核磁共振谱图中峰型异常的化合物
Figure 1 Compounds with unusual NMR signals

B, C 和 D (图 1, 以分子 **8b** 作为代表来说明), 这四种不同构象之间相互转化的位阻造成了其 ¹H NMR 信号变宽^[19]和 ¹³C NMR 信号几乎不出峰^[20]. 需要说明的是, 偕二正丙基中远端的甲基在碳谱上出现了一个尖锐的单峰, 可能是上述不同构象的的转化对其影响较小(因为该远端甲基距离两个轴很远).

1.2 体外活性测试

化合物 **2a~2g**, **1** 和对照阳性药 lesinurad 对人 URAT1 的体外抑制活性测试结果见表 1. 由表 1 数据可见, 总体上来讲, 在候选药物 **1** 的萘环和三氮唑之间的 CH₂ 连接臂上引入取代基后, 对 URAT1 的抑制活性普遍明显下降, 仅有 **2d** 和 **2e** 两个化合物的活性与 lesinurad 类似. 当取代基 R¹ 和 R² 为直链的烷基(**2a~2c**)时, 烷基的链越长, 活性越差; 当它们为环烷基(**2d~**

2g)时, 基本上是环越小活性越差. 进一步研究上述规律, 可以发现, 在 CH₂ 连接臂上引入取代基后, 因为旋转位阻而造成分子柔性普遍降低, 柔性越差的分子, 活性越差: 在直链的烷基系列(**2a~2c**)中, 烷基链越长, 体积越大, 则旋转位阻越大, 整个分子的柔性越低; 而在环烷基系列(**2d~2g**)中, 环越小, 环的刚性越强, 则整个分子的柔性越低. 上述结果说明, 候选药物 **1** 中的萘环和三唑环之间的 CH₂ 连接臂不能容忍任何取代基, 因为任何取代基都会导致分子的柔性下降.

2 结论

为了进一步研究 URAT1 抑制剂候选药物 **1** 的构效关系, 我们对其萘环和三唑环之间的 CH₂ 连接臂进行了取代基修饰, 活性测试结果发现所合成的 7 个含有大位

表 1 化合物 **2a~2g**, **1** 和 lesinurad 对人 URAT1 体外抑制活性的实验结果
Table 1 Results for *in vitro* assays of compounds **2a~2g**, **1** and lesinurad against human URAT1

lesinurad				1, 2a~2g			
Compound	R ¹	R ²	IC ₅₀ ^a /(μmol·L ⁻¹)	Compound	R ¹	R ²	IC ₅₀ ^a /(μmol·L ⁻¹)
Lesinurad	—	—	7.18 ± 0.65	2d	(CH ₂) ₅	—	9.16 ± 1.32
1	H	H	0.094 ± 0.012 ^b	2e	(CH ₂) ₄	—	7.38 ± 0.89
2a	Me	Me	24.7 ± 3.40	2f	(CH ₂) ₃	—	26.63 ± 3.63
2b	Et	Et	35.41 ± 4.72	2g	(CH ₂) ₂	—	39.50 ± 4.90
2c	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	> 50	—	—	—	—

^a Experiments were performed in triplicate and values were expressed as mean ± SD. ^b Reported value^[14] measured under the identical conditions.

阻结构的化合物 **2a~2g** 活性相比 **1** 普遍降低, 且引入取代基后的分子的柔性越差, 活性越不好, 显示了候选药物 **1** 中萘环和三唑环之间的 CH₂ 连接臂上不能容忍其他取代基. 本研究获得的构效关系对 URAT1 抑制剂的结构设计具有重要的指导作用. 我们同时研究了大体积的取代基造成的分子旋转障碍对 NMR 信号峰型的影响.

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 为内标; 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. 无水溶剂采用标准方法制备. 起始原料 1,4-二溴萘(**3**)和酮 **4a~4f**, **4h**, **4i** 为市售.

3.2 化合物合成

3.2.1 叔醇 **5a~5f** 和 **5h~5i** 的合成

1,4-二溴萘(**3**, 57.19 g, 200 mmol)溶于干燥的四氢呋喃(600 mL)溶液中, 搅拌, 在氮气气氛中降温至 -78 °C, 用注射器向体系中缓慢滴加 1.6 mol/L 的 *n*-BuLi 的正己烷溶液(125 mL, 200 mmol). 滴加完毕后, 在此温度下继续搅拌 0.5 h, 而后用注射器向体系中滴加 **4a~4f** (240 mmol). 滴加完毕后, 在该温度下再反应 0.5 h, 然后在室温下继续搅拌 1 h. 将反应混合物小心倒入冰水中, 用 CH₂Cl₂ (600 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(500 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到的残余物经柱层析[V(EtOAc)/V(*n*-hexane)=1/15]分离即可得到目标化合物 **5a~5f**.

2-(4-溴-1-萘基)-2-丙醇(**5a**): 无色油状液体, 37.12

g, 收率 70%. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 8.97 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.17~8.20 (m, 1H), 7.80 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.55~7.66 (m, 2H), 7.48 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 1.69 (s, 6H).

3-(4-溴-1-萘基)-3-戊醇(**5b**): 无色油状液体, 44.57 g, 收率 76%. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 8.73 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.18~8.20 (m, 1H), 7.82 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.54~7.64 (m, 3H), 4.94 (s, 1H), 2.11~2.20 (m, 2H), 1.93~2.02 (m, 2H), 0.62 (t, *J*=7.4 Hz, 6H).

4-(4-溴-1-萘基)-4-庚醇(**5c**): 白色固体, 56.54 g, 收率 88%. m.p. 104~105 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 8.69 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.17~8.20 (m, 1H), 7.80 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.55~7.64 (m, 2H), 4.98 (s, 1H), 2.08~2.16 (m, 2H), 1.88~1.96 (m, 2H), 1.17~1.26 (m, 2H), 0.84~0.89 (m, 2H), 0.72 (t, *J*=7.4 Hz, 6H).

1-(4-溴-1-萘基)-1-环己醇(**5d**): 白色固体, 50.66 g, 收率 83%. m.p. 75~76 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 9.09 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J*=1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.55~7.64 (m, 2H), 7.46 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.10~2.13 (m, 2H), 1.80~1.95 (m, 4H), 1.66~1.70 (m, 1H), 1.53~1.56 (m, 2H), 1.23~1.32 (m, 1H).

1-(4-溴-1-萘基)-1-环戊醇(**5e**): 白色固体, 44.26 g, 收率 76%. m.p. 67.5~68.5 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 8.74 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.16~8.18 (m, 1H), 7.78 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.57~7.66 (m, 2H), 7.49 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 2.06~2.20 (m, 4H), 1.85~1.98 (m, 2H), 1.70~1.75 (m, 2H).

1-(4-溴-1-萘基)-1-环丁醇(**5f**): 白色固体, 42.68 g, 收率 77%. m.p. 100~101 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400

(MHz) δ : 8.37 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.57~7.67 (m, 2H), 7.43 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 2.61~2.67 (m, 2H), 2.44~2.51 (m, 2H), 1.94~2.04 (m, 1H), 1.48~1.58 (m, 1H).

3-(4-溴-1-萘基)-2,4-二甲基-3-戊醇(**5h**): 白色固体, 38.55 g, 收率 60%. m.p. 64~65 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.75 (s, 1H), 8.15 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.55~7.57 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.73 (brs, 1H), 2.44 (s, 2H), 0.83 (s, 6H), 0.74 (s, 6H).

3-(4-溴-1-萘基)-2,2,4,4-四甲基-3-戊醇(**5i**): 白色固体, 34.93 g, 收率 50%. m.p. 114~115 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.57~8.59 (m, 1H), 8.16~8.18 (m, 1H), 8.12 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.56~7.60 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 1.13 (s, 18H).

3.2.2 4-溴-1-萘腈(**12**)的合成

向干燥的圆底烧瓶中加入 1,4-二溴萘(**3**, 57.19 g, 200 mmol), CuCN (10.75 g, 120 mmol)和 DMF (600 mL), 搅拌, 在氮气保护下升温至 130 °C, 并在该温度下反应 12 h. 反应结束后冷却至室温, 将体系倒入 CH_2Cl_2 (1000 mL)中, 搅拌 3 h, 所得浆状物通过硅藻土抽滤, 滤液用饱和食盐水(500 mL $\times$ 5)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 在旋转蒸发器上蒸去溶剂, 残余物经柱层析 [$V(\text{EtOAc})/V(n\text{-hexane})=1/30$]纯化得化合物 **12**. 白色固体, 11.60 g, 收率 25%. m.p. 97~98 °C (文献值^[14,21] 103~104 °C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.28~8.31 (m, 1H, Ar-H), 8.15~8.17 (m, 1H, Ar-H), 8.07 (s, 2H, Ar-H), 7.86~7.92 (m, 2H, Ar-H). 此数据与文献^[14,21]报道基本一致.

3.2.3 1-(4-溴-1-萘基)-1-环丙胺(**13**)的合成

向干燥的三口烧瓶中加入 **12** (10.44 g, 45 mmol)和干燥的 THF (100 mL), 搅拌, 氮气置换三次后用注射器慢慢滴加 $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$ (14.07 g, 49.50 mmol). 将体系降温至 -78 °C, 非常缓慢地滴加 1.0 mol/L 的 EtMgBr 的 THF 溶液(99 mL, 99 mmol), 滴加完毕后在此温度下继续搅拌 30 min, 撤去低温浴, 体系缓慢升至室温(约 1 h). 然后将体系置于冰水浴中冷却, 用注射器缓慢滴加 $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (12.77 g, 90 mmol), 滴加完毕后撤去冰水浴, 继续反应 1 h. 向体系中依次滴加 1 mol/L 的盐酸溶液和 1 mol/L 的氢氧化钠溶液淬灭反应, 而后倒入冰水中, 用 CH_2Cl_2 (200 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相后用饱和食盐水(200 mL)洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 在旋转蒸发器上蒸去溶剂, 所得物经柱层析 [$V(\text{EtOAc})/V(n\text{-hexane})=1/2$]纯化得化合物 **13**. 黄色液体, 2.36 g, 收率 20%. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.54~8.57 (m, 1H), 8.15~8.18 (m, 1H), 7.78 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.66~7.71

(m, 2H), 7.40 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.46 (brs, 2H), 1.03~1.06 (m, 2H), 0.85~0.88 (m, 2H).

3.2.4 异硫氰酸酯 **6a**~**6g** 的合成

由 **5a**~**5f** 制备 **6a**~**6f**: 向圆底烧瓶中加入 **5a**~**5f** (100 mmol)和 MeNO_2 (15 mL), 然后依次加入 NaSCN (24.32 g, 300 mmol), $(\text{CO}_2\text{H})_2$ (9 g, 100 mmol)和 I_2 (12.69 g, 50 mmol). 在氮气保护下升温至 60 °C, 薄层色谱 (TLC)检测直到反应完成(**5a**, 约 12 h; **5b**~**5f**, 约 1 h). 反应结束后, 将反应混合物降至室温, 倒入溶有 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 g)的冰水中, 充分搅拌后通过硅藻土抽滤, 收集的滤液用二氯甲烷(300 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 用饱和 Na_2CO_3 溶液(300 mL $\times$ 5)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 在旋转蒸发器上蒸去溶剂, 残余物经柱层析 ($n\text{-hexane}$)纯化得化合物 **6a**~**6f**.

由 **13** 制备 **6g**: 向圆底烧瓶中加入反应物 **13** (2.23 g, 8.5 mmol)和 CH_2Cl_2 (20 mL), 搅拌, 置于冰水浴中冷却, 加入 DIPEA (3.30 g, 25.5 mmol). 向体系中缓慢的滴加 CSCl_2 (1.08 g, 9.35 mmol), 滴加完毕后撤去冰浴, 恢复至室温, 并在室温下反应 1 h, TLC 显示反应完成. 反应混合物倒入冰水(100 mL)中, 用 1 mol/L 盐酸溶液调节 pH 值为 5~6, 用 CH_2Cl_2 (100 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤收集滤液, 在旋转蒸发器上蒸去溶剂, 残余物经柱层析 [$V(\text{EtOAc})/V(n\text{-hexane})=1/2$]纯化得化合物 **6g**.

(2-(4-溴-1-萘基)-2-正丙基)异硫氰酸酯(**6a**): 白色晶体, 24.50 g, 收率 80%. m.p. 96~96.5 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.51~8.53 (m, 1H), 8.28~8.30 (m, 1H), 7.90 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.73~7.79 (m, 2H), 7.54 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.02 (s, 6H).

(3-(4-溴-1-萘基)-3-正戊基)异硫氰酸酯(**6b**): 无色油状液体, 18.05 g, 收率 54%. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.41~8.43 (m, 1H), 8.27~8.29 (m, 1H), 7.93 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.67~7.75 (m, 2H), 7.51 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.49~2.58 (m, 2H), 2.28~2.37 (m, 2H), 0.78 (t, $J=7.4$ Hz, 6H).

(4-(4-溴-1-萘基)-4-正庚基)异硫氰酸酯(**6c**): 白色固体, 32.60 g, 收率 90%. m.p. 92~93 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.41~8.43 (m, 1H), 8.26~8.28 (m, 1H), 7.91 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.68~7.74 (m, 2H), 7.51 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.45~2.53 (m, 2H), 2.21~2.29 (m, 2H), 1.20~1.31 (m, 2H), 0.99~1.08 (m, 2H), 0.80 (t, $J=7.4$ Hz, 6H).

(1-(4-溴-1-萘基)-1-环己基)异硫氰酸酯(**6d**): 白色固体, 10.35 g, 收率 30%. m.p. 87~88 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.49~8.53 (m, 1H), 8.26~8.29

(m, 1H), 7.89 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.70~7.76 (m, 2H), 7.53 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.49~2.54 (m, 2H), 1.99~2.06 (m, 2H), 1.71~1.81 (m, 5H), 1.33~1.40 (m, 1H).

(1-(4-溴-1-萘基)-1-环戊基)异硫氰酸酯(**6e**): 白色固体, 13.29 g, 收率 40%. m.p. 88~89 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.43~8.45 (m, 1H), 8.25~8.28 (m, 1H), 7.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.72~7.77 (m, 2H), 7.56 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.68~2.72 (m, 2H), 2.27~2.34 (m, 2H), 1.88~1.96 (m, 4H).

(1-(4-溴-1-萘基)-1-环丁基)异硫氰酸酯(**6f**): 无色油状液体, 26.09 g, 收率 82%. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.25~8.27 (m, 1H), 8.02~8.06 (m, 1H), 7.91 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.72~7.77 (m, 2H), 7.53 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.90~2.94 (m, 4H), 2.24~2.35 (m, 1H), 1.82~1.91 (m, 1H).

(1-(4-溴-1-萘基)-1-环丙基)异硫氰酸酯(**6g**): 无色油状液体, 2.33 g, 收率 90%. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.43~8.46 (m, 1H), 8.24~8.26 (m, 1H), 7.89 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.76~7.85 (m, 2H), 7.59 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 1.72~1.76 (m, 2H), 1.39~1.42 (m, 2H).

3.2.5 4-取代-2,3-二氢-4*H*-1,2,4-三唑啉-3-硫酮 **8a**~**8g** 的合成

向圆底烧瓶中加入 **6a**~**6g** (7 mmol)和 THF (20 mL), 搅拌, 再加入甲酰肼(14 mmol), 于室温(**6a**)或者 50 °C (**6b**~**6g**)下反应过夜, TLC 显示反应完成. 在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 残余物即为 **7a**~**7g**, 不经进一步处理直接用于下一步反应. 上述 **7a**~**7g** 粗品溶于 DMF (30 mL)中, 加入由 K_2CO_3 (0.97 g, 7 mmol)和 H_2O (6 mL)配制的溶液, 在氮气保护下升温反应(**7a** 和 **7g**, 50 °C; **7b** 和 **7d**~**7f**, 80 °C; **7c**, 100 °C), 直到 TLC 检测反应完成(一般 24~36 h). 反应混合物降至室温, 倒入冰水中, 用 1 mol/L 稀盐酸调节 pH 值为 6, 逐渐有白色固体析出. 抽滤收集固体, 用 EtOAc 重结晶得到 **8a**~**8g** 的纯品.

4-(1-(4-溴-1-萘基)-1-甲基乙基)-2,3-二氢-4*H*-1,2,4-三唑啉-3-硫酮(**8a**): 白色固体, 1.61 g, 收率 66%. m.p. 202~204 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.50 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.21 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.59~7.61 (m, 2H), 7.45 (s, 2H), 2.16 (s, 6H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 165.34, 140.55, 138.75, 131.66, 131.11, 129.25, 127.89, 126.78, 126.69, 126.03, 123.85, 122.14, 62.01, 28.75; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}^{79}\text{BrN}_3\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 369.9984, found 369.9984; calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}^{81}\text{BrN}_3\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 371.9964, found 371.9947.

4-(1-(4-溴-1-萘基)-1-乙基丙基)-2,3-二氢-4*H*-1,2,4-三唑啉-3-硫酮(**8b**): 白色固体, 1.58 g, 收率 60%. m.p. 218~220 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.50 (brs, 1H), 8.89 (brs, 1H), 8.21 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.53~7.59 (m, 2H), 7.38~7.45 (m, 2H), 3.24 (brs, 1H), 2.66 (brs, 1H), 2.49 (brs, 2H), 0.57 (brs, 6H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 165.39, 141.48, 136.42, 131.66, 131.40, 128.79, 127.96, 127.85, 126.65, 126.60, 123.42, 122.17, 67.99, 7.74; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}^{79}\text{BrN}_3\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 398.0297, found 398.0297; calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}^{81}\text{BrN}_3\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 400.0277, found 400.0279.

4-(1-(4-溴-1-萘基)-1-正丙基丁基)-2,3-二氢-4*H*-1,2,4-三唑啉-3-硫酮(**8c**): 白色固体, 2.12 g, 收率 75%. m.p. 195~197 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.46 (brs, 1H), 8.87 (brs, 1H), 8.21 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.54~7.59 (m, 2H), 7.38~7.46 (m, 2H), 2.43 (brs, 2H), 0.47~1.17 (m, 12H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 165.36, 141.33, 136.92, 131.66, 131.40, 128.84, 127.96, 127.58, 126.65, 126.62, 123.42, 122.13, 67.36, 16.92, 13.94; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}^{79}\text{BrN}_3\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 426.0610, found 426.0613; calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}^{81}\text{BrN}_3\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 428.0590, found 428.0593.

4-(1-(4-溴-1-萘基)-1-环己基)-2,3-二氢-4*H*-1,2,4-三唑啉-3-硫酮(**8d**): 白色固体, 1.71 g, 收率 63%. m.p. 190~192 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.47 (brs, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.22 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.73~7.76 (m, 2H), 7.57~7.64 (m, 1H), 7.41~7.47 (m, 1H), 3.09~3.13 (m, 2H), 2.66~2.70 (m, 2H), 1.50~1.56 (m, 6H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 165.34, 141.90, 136.30, 131.97, 131.21, 129.15, 128.69, 128.03, 126.55, 126.49, 124.28, 122.50, 64.98, 34.59, 24.82, 22.31; HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}^{79}\text{BrN}_3\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 410.0297, found 410.0291; calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}^{81}\text{BrN}_3\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 412.0277, found 412.0270.

4-(1-(4-溴-1-萘基)-1-环戊基)-2,3-二氢-4*H*-1,2,4-三唑啉-3-硫酮(**8e**): 白色固体, 2.49 g, 收率 95%. m.p. 185 °C (dec.); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.48 (brs, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.21 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.47~7.51 (m, 1H), 3.26 (brs, 2H), 2.43~2.46 (m, 2H), 1.72~1.82 (m, 4H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 165.40, 141.57, 136.45, 131.71, 131.50, 128.79, 127.75, 127.70, 126.78, 126.76, 124.53, 122.34, 72.38, 36.74, 22.02; HRMS calcd for

$C_{17}H_{16}^{79}BrN_3SNa$ $[M+Na]^+$ 396.0141, found 396.0137; calcd for $C_{17}H_{16}^{81}BrN_3SNa$ $[M+Na]^+$ 398.0120, found 398.0122.

4-(1-(4-溴-1-萘基)-1-环丁基)-2,3-二氢-4*H*-1,2,4-三唑啉-3-硫酮(**8f**): 白色固体, 1.92 g, 收率 76%. m.p. 193~195 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.50 (brs, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.20~8.22 (m, 1H), 7.99 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.93 (t, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.64 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.55~7.58 (m, 1H), 3.42~3.49 (m, 2H), 2.99~3.06 (m, 2H), 2.01~2.07 (m, 1H), 1.81~1.88 (m, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 165.32, 141.17, 134.52, 131.60, 130.77, 129.56, 128.42, 127.83, 127.05, 127.02, 124.43, 122.60, 65.29, 33.14, 15.76; HRMS calcd for $C_{16}H_{14}^{79}BrN_3SNa$ $[M+Na]^+$ 381.9984, found 381.9979; calcd for $C_{16}H_{14}^{81}BrN_3SNa$ $[M+Na]^+$ 383.9964, found 383.9963.

4-(1-(4-溴-1-萘基)-1-环丙基)-2,3-二氢-4*H*-1,2,4-三唑啉-3-硫酮(**8g**): 白色固体, 2.18 g, 收率 90%. m.p. 240 °C (dec.); 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.51 (brs, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.81~8.83 (m, 1H), 8.25 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.18~8.20 (m, 1H), 7.90 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.68~7.75 (m, 2H), 1.81~1.84 (m, 2H), 1.54~1.57 (m, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 166.96, 142.66, 132.97, 132.51, 132.11, 131.13, 128.92, 127.61, 127.47, 127.38, 124.84, 123.08, 37.56, 14.23; HRMS calcd for $C_{15}H_{13}^{79}BrN_3S$ $[M+H]^+$ 346.0008, found 346.0002; calcd for $C_{15}H_{13}^{81}BrN_3S$ $[M+H]^+$ 347.9988, found 347.9982.

3.2.6 2-((4-(4-取代-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫)乙酸甲酯(**9a~9g**)的合成

向圆底烧瓶中加入 **8a~8g** (4 mmol), K_2CO_3 (1.11 g, 8 mmol)和 DMF (20 mL), 搅拌, 室温下滴加溴乙酸甲酯 (0.73 g, 4.80 mol), 滴加完毕后, 反应混合物在氮气保护下室温搅拌, 直到 TLC 显示反应完成(一般 12 h). 反应混合物倒入冰水(100 mL)中, 用 CH_2Cl_2 (150 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤收集滤液, 在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 残余物经柱层析 [$V(EtOAc)/V(n\text{-hexane})=1/0\sim 1/1$]纯化得化合物 **9a~9g**.

2-((4-(1-(4-溴-1-萘基)-1-甲基乙基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫)乙酸甲酯(**9a**): 白色固体, 1.09 g, 收率 65%. m.p. 151~152 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.06 (s, 1H), 8.24~8.26 (m, 1H), 7.97 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.60~7.64 (m, 1H), 7.41~7.45 (m, 1H), 7.33 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.11 (s, 6H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ :

168.44, 148.20, 143.26, 137.46, 131.91, 131.30, 129.45, 128.02, 127.39, 127.23, 126.34, 123.92, 123.84, 61.01, 52.14, 33.87, 29.52; HRMS calcd for $C_{18}H_{19}^{79}BrN_3O_2S$ $[M+H]^+$ 420.0376, found 420.0374; calcd for $C_{18}H_{19}^{81}BrN_3O_2S$ $[M+H]^+$ 422.0355, found 422.0349.

2-((4-(1-(4-溴-1-萘基)-1-乙基丙基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫)乙酸甲酯(**9b**): 白色固体, 1.43 g, 收率 80%. m.p. 150~152 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.10 (s, 1H), 8.25 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.37~7.41 (m, 1H), 7.31 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.76 (brs, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.53~2.63 (m, 4H), 0.56 (brs, 6H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 168.35, 148.37, 144.25, 135.54, 131.90, 131.57, 129.07, 128.08, 127.30, 127.17, 123.95, 123.44, 66.95, 52.10, 33.80, 26.90, 7.86; HRMS calcd for $C_{20}H_{23}^{79}BrN_3O_2S$ $[M+H]^+$ 448.0689, found 448.0682; calcd for $C_{20}H_{23}^{81}BrN_3O_2S$ $[M+H]^+$ 450.0668, found 450.0669.

2-((4-(1-(4-溴-1-萘基)-1-正丙基丁基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫)乙酸甲酯(**9c**): 白色固体, 1.64 g, 收率 86%. m.p. 161~163 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.09 (s, 1H), 8.24 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.76 (brs, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.54~2.60 (m, 4H), 1.27 (brs, 2H), 0.82 (brs, 8H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 168.35, 148.31, 144.06, 135.96, 131.89, 131.54, 129.08, 128.05, 127.82, 127.28, 127.15, 123.90, 123.41, 66.28, 52.05, 36.97, 33.70, 13.78; HRMS calcd for $C_{22}H_{27}^{79}BrN_3O_2SNa$ $[M+Na]^+$ 498.0821, found 498.0812; calcd for $C_{22}H_{27}^{81}BrN_3O_2SNa$ $[M+Na]^+$ 500.0801, found 500.0792.

2-((4-(1-(4-溴-1-萘基)-1-环己基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫)乙酸甲酯(**9d**): 白色泡沫, 1.44 g, 收率 78%; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.25 (s, 1H), 8.24 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.76~2.80 (m, 2H), 2.58~2.62 (m, 2H), 1.54~1.62 (m, 6H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 168.42, 148.25, 144.02, 135.40, 132.18, 131.48, 128.98, 128.92, 128.10, 127.11, 124.12, 123.98, 63.80, 52.10, 36.13, 33.96, 24.65, 22.42; HRMS calcd for $C_{21}H_{22}^{79}BrN_3O_2SNa$ $[M+Na]^+$ 482.0508, found 482.0510; calcd for $C_{21}H_{22}^{81}BrN_3O_2S$ $[M+Na]^+$ 484.0488, found 484.0488.

2-((4-(1-(4-溴-1-萘基)-1-环戊基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-

基)硫)乙酸甲酯(**9e**): 白色固体, 1.25 g, 收率 70%. m.p. 152~153 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.11 (s, 1H), 8.23 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.61~7.68 (m, 2H), 7.45~7.49 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.94 (brs, 2H), 2.49 (brs, 2H), 1.85~1.87 (m, 2H), 1.73 (brs, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 168.46, 148.35, 144.48, 136.02, 131.89, 131.81, 129.05, 127.82, 127.32, 126.87, 124.41, 123.78, 71.20, 52.13, 37.85, 33.91, 22.18; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}^{79}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{SNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 468.0352, found 468.0344; calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}^{81}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{SNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 470.0331, found 470.0335.

2-((4-(1-(4-溴-1-萘基)-1-环丁基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)硫)乙酸甲酯(**9f**): 白色泡沫, 1.26 g, 收率 73%. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.48 (s, 1H), 8.22 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.04~3.16 (m, 4H), 2.09~2.15 (m, 1H), 1.88~1.94 (m, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 168.50, 148.23, 144.43, 134.89, 131.86, 130.74, 128.77, 127.85, 127.65, 127.53, 127.45, 124.26, 123.63, 64.30, 52.21, 34.05, 33.86, 15.55; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}^{79}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 432.0376, found 432.0376; calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}^{81}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 434.0355 (Br), found 434.0357.

2-((4-(1-(4-溴-1-萘基)-1-环丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)硫)乙酸甲酯(**9g**): 白色固体, 1.12 g, 收率 67%. m.p. 155~156 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.33 (s, 1H), 8.70~8.72 (m, 1H), 8.20~8.22 (m, 1H), 7.95 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.71~7.78 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 1.81~1.84 (m, 2H), 1.64~1.67 (m, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 168.55, 150.18, 145.82, 132.97, 132.24, 131.39, 130.02, 129.14, 127.92, 127.51, 124.56, 123.61, 52.33, 37.27, 33.76, 14.09; HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}^{79}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 418.0219, found 418.0214; calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}^{81}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 420.0199 (Br), found 420.0202.

3.2.7 2-((5-溴-4-取代-4H-1,2,4-三氮唑-3-基)硫)乙酸甲酯(**10a**~**10g**)的合成

由 **9a** 制备 **10a**: 向圆底烧瓶中加入反应物 **9a** (0.84 g, 2 mmol) 和 MeCN (15 mL), 加入 NBS (0.41 g, 2.3 mmol), 在室温下搅拌过夜, TLC 检测反应完成.

由 **9b**~**9g** 制备 **10b**~**10g**: 向圆底烧瓶中加入反应物 **9b**~**9g** (2 mmol) 和 CH_2Cl_2 (15 mL), 于室温下加入 DBDMH (0.57 g, 2 mmol). 然后回流过夜, TLC 检测反

应完成.

反应结束后, 将体系降温(如有需要)倒入冰水中, 用 CH_2Cl_2 (50 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 用饱和碳酸钾溶液洗涤(100 mL $\times$ 5), 最后用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤收集滤液, 在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 残余物经柱层析纯化 [$V(\text{EtOAc})/V(n\text{-hexane}) = 1/8 \sim 1/15$] 得化合物 **10a**~**10g**.

2-((5-溴-4-(1-(4-溴-1-萘基)-1-甲基乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)硫)乙酸甲酯(**10a**): 泡沫, 0.32 g, 收率 32%. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.25 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.44~7.48 (m, 1H), 7.14 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.09 (s, 6H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 169.11, 158.37, 138.23, 131.80, 131.03, 129.47, 128.31, 127.98, 127.53, 127.27, 125.76, 123.36, 123.30, 65.66, 52.35, 33.16, 29.38; HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 499.9461, found 499.9468.

2-((5-溴-4-(1-(4-溴-1-萘基)-1-乙基丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)硫)乙酸甲酯(**10b**): 泡沫, 0.24 g, 收率 23%. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.25 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.60~7.67 (m, 2H), 7.42 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.61 (brs, 4H), 0.58 (brs, 6H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 169.07, 158.14, 136.44, 131.83, 131.31, 129.06, 128.81, 128.04, 127.41, 127.17, 123.34, 123.05, 71.45, 52.29, 33.18, 27.47, 7.66; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{SNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 549.9593, found 549.9599.

2-((5-溴-4-(1-(4-溴-1-萘基)-1-正丙基丁基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)硫)乙酸甲酯(**10c**): 白色固体, 0.22 g, 收率 20%. m.p. 134~135 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.24 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.40~7.44 (m, 1H), 7.12 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.57 (brs, 4H), 1.39 (brs, 1H), 1.17 (brs, 1H), 0.81 (brs, 8H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 169.10, 158.15, 136.88, 131.81, 131.26, 129.10, 128.72, 128.04, 127.43, 127.19, 127.16, 123.31, 123.03, 70.72, 52.29, 37.66, 33.22, 13.95; HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{SNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 577.9906, found 577.9903.

2-((5-溴-4-(1-(4-溴-1-萘基)-1-环己基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)硫)乙酸甲酯(**10d**): 泡沫, 0.38 g, 收率 35%. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.22 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.39~7.46 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.87 (brs, 2H), 2.34 (brs, 2H), 1.64~1.78 (m, 4H),

1.46 (brs, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 169.09, 158.26, 138.57, 131.95, 131.25, 129.19, 128.90, 127.96, 127.34, 127.15, 126.61, 123.57, 123.19, 67.77, 52.32, 36.50, 33.07, 24.66, 21.81; HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 561.9593, found 561.9595.

2-((5-溴-4-(1-(4-溴-1-萘基)-1-环戊基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)硫)乙酸甲酯(**10e**): 泡沫, 0.40 g, 收率 38%. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.22 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.98 (brs, 2H), 2.49 (brs, 2H), 1.74~1.82 (m, 4H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 169.08, 157.98, 136.55, 131.81, 131.67, 129.04, 128.52, 127.67, 127.40, 127.25, 126.32, 124.16, 123.16, 75.72, 52.29, 38.49, 33.06, 22.55; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 547.9436, found 547.9439.

2-((5-溴-4-(1-(4-溴-1-萘基)-1-环丁基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)硫)乙酸甲酯(**10f**): 白色固体, 0.66 g, 收率 65%. m.p. 133~135 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.21 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.66 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.54~7.58 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.28 (brs, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.04~2.09 (m, 1H), 1.86~1.91 (m, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 169.10, 158.00, 134.85, 131.83, 130.98, 128.73, 128.14, 127.74, 127.62, 127.50, 127.38, 124.75, 123.24, 67.18, 52.32, 33.70, 33.09, 15.35; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 511.9461, found 511.9451.

2-((5-溴-4-(1-(4-溴-1-萘基)-1-环丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)硫)乙酸甲酯(**10g**): 白色固体, 0.60 g, 收率 60%. m.p. 129~131 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.98~9.02 (m, 1H), 8.19~8.23 (m, 1H), 8.07 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.72~7.76 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.00~2.03 (m, 2H), 1.83~1.86 (m, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 168.36, 152.88, 133.05, 132.12, 131.63, 131.30, 130.55, 129.04, 127.85, 127.49, 127.35, 125.31, 123.92, 52.46, 39.07, 34.33, 15.34; HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 497.9304, found 497.9311.

3.2.8 2-((5-溴-4-取代-4H-1,2,4-三唑-3-基)硫)乙酸 **11a~11g** 的合成

向圆底烧瓶中加入 **10a~10g** (0.4 mmol)和 MeOH (10 mL), 于室温下加入由 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.34 g, 0.8 mmol) 和水(1 mL)配制的溶液, 而后室温下搅拌, TLC 检测直到反应结束(一般 5 h 内). 反应混合物倒入冰水(50 mL)

中, 滴加浓盐酸调节 pH 为 1~2. 用 CH_2Cl_2 萃取 (25 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤收集滤液, 在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 残余物经短柱柱层析 [**11b**, $V(\text{EtOAc})/V(\text{MeOH})=1/2$]或者打浆 [**11a** 和 **11c~11g**, $V(\text{EtOAc})/V(n\text{-hexane})=1/1$]得化合物 **11a~11g** 的纯品.

2-((5-溴-4-(1-(4-溴-1-萘基)-1-甲基乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)硫)乙酸(**11a**): 白色固体, 0.29 g, 收率 75%. m.p. 177~178 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.82 (brs, 1H), 8.24 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.43~7.48 (m, 1H), 7.17 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.10 (s, 6H); HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 485.9304, found 485.9304.

2-((5-溴-4-(1-(4-溴-1-萘基)-1-乙基丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)硫)乙酸(**11b**): 白色泡沫, 0.17 g, 收率 82%. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.80 (brs, 1H), 8.24 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.60~7.67 (m, 2H), 7.42 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.62 (brs, 4H), 0.58 (brs, 6H); HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 535.9436, found 535.9434.

2-((5-溴-4-(1-(4-溴-1-萘基)-1-正丙基丁基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)硫)乙酸(**11c**): 白色固体, 0.17 g, 收率 78%. m.p. 146~147 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.80 (brs, 1H), 8.24 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.40~7.44 (m, 1H), 7.16 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 2.58 (brs, 4H), 1.41 (brs, 1H), 1.16 (brs, 1H), 0.81~0.85 (m, 8H); HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 563.9749, found 563.9740.

2-((5-溴-4-(1-(4-溴-1-萘基)-1-环己基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)硫)乙酸(**11d**): 白色固体, 0.16 g, 收率 75%. m.p. 157~159 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.86 (brs, 1H), 8.22 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.58~7.62 (m, 1H), 7.44~7.45 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.88 (brs, 2H), 2.35 (brs, 2H), 1.65~1.78 (m, 4H), 1.46 (brs, 2H); HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 547.9436, found 547.9429.

2-((5-溴-4-(1-(4-溴-1-萘基)-1-环戊基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)硫)乙酸(**11e**): 白色固体, 0.14 g, 收率 70%. m.p. 120~121 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.82 (brs, 1H), 8.21 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.58~7.65 (m, 2H), 7.49 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.99 (brs, 2H), 2.49 (brs, 2H), 1.80 (brs, 4H); HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$

$\text{O}_2\text{SNa} [\text{M} + \text{Na}]^+ 533.9280$, found 533.9277.

2-((5-溴-4-(1-(4-溴-1-萘基)-1-环丁基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫)乙酸(**11f**): 白色固体, 0.15 g, 收率 73%. m.p. 161~162 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.83 (brs, 1H), 8.21 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.56~7.60 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.30 (brs, 2H), 3.05 (brs, 2H), 2.04~2.10 (m, 1H), 1.84~1.91 (m, 1H); HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S} [\text{M} + \text{H}]^+ 497.9304$, found 497.9307.

2-((5-溴-4-(1-(4-溴-1-萘基)-1-环丙基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫)乙酸(**11g**): 白色固体, 0.14 g, 收率 75%. m.p. 207~208 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.93 (brs, 1H), 8.99~9.01 (m, 1H), 8.21~8.23 (m, 1H), 8.08 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.72~7.76 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 2.00~2.04 (m, 2H), 1.83~1.86 (m, 2H); HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S} [\text{M} + \text{H}]^+ 483.9148$, found 483.9144.

3.2.9 2-((5-溴-4-取代-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫)乙酸钠 **2a~2g** 的合成

向圆底烧瓶中加入 **11a~11g** (0.28 mmol, 准确称量精确到小数点后4位)和 MeOH (5 mL), 于室温下逐滴加入 NaOH (0.1120 g, 0.28 mmol)和水(0.5 mL)的水溶液, 反应 0.5 h. 然后在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 残余物用 CH_2Cl_2 溶解后再蒸去溶剂(5 mL $\times$ 5), 所得残余物在真空油泵上干燥得 **2a~2g** 的纯品.

2-((5-溴-4-(1-(4-溴-1-萘基)-1-甲基乙基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫)乙酸钠(**2a**): 白色固体, 0.14 g, 收率 100%. m.p. 103 °C (dec.); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.23 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.45~7.49 (m, 1H), 7.22 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.10 (s, 6H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 170.01, 160.31, 138.49, 131.78, 131.12, 129.43, 127.91, 127.60, 127.20, 125.65, 123.50, 123.23, 65.35, 37.28, 29.47; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S} [\text{M} - \text{Na}]^- 483.9158$, found 483.9160.

2-((5-溴-4-(1-(4-溴-1-萘基)-1-乙基丙基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫)乙酸钠(**2b**): 白色固体, 0.15 g, 收率 100%. m.p. 165 °C (dec.); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.24 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.58~7.65 (m, 2H), 7.43 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.61~2.62 (m, 4H), 0.58 (br s, 6H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 169.78, 160.94, 136.77, 131.79, 131.42, 129.04, 127.97, 127.88, 127.40, 127.33,

127.12, 123.20, 123.17, 70.99, 39.23, 27.58; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S} [\text{M} - \text{Na}]^- 511.9471$, found 511.9472.

2-((5-溴-4-(1-(4-溴-1-萘基)-1-正丙基丁基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫)乙酸钠(**2c**): 白色固体, 0.16 g, 收率 100%. m.p. 155 °C (dec.); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.23 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.41~7.45 (m, 1H), 7.22 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.58 (brs, 4H), 1.41 (brs, 1H), 1.17 (brs, 1H), 0.81 (brs, 8H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 170.05, 160.70, 137.15, 131.78, 131.36, 129.06, 127.96, 127.81, 127.40, 127.09, 123.19, 123.1 70.32, 38.78, 37.66, 13.93; HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S} [\text{M} - \text{Na}]^- 539.9784$, found 539.9779.

2-((5-溴-4-(1-(4-溴-1-萘基)-1-环己基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫)乙酸钠(**2d**): 白色固体, 0.15 g, 收率 100%. m.p. 116 °C (dec.); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.21 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.88 (brs, 2H), 2.36 (brs, 2H), 1.77~1.80 (m, 2H), 1.65 (brs, 4H), 1.46 (brs, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 169.65, 160.37, 138.65, 131.92, 131.36, 129.12, 128.01, 127.85, 127.35, 127.07, 126.64, 123.72, 123.09, 67.43, 37.80, 36.57, 24.68, 21.97; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S} [\text{M} - \text{Na}]^- 523.9471$, found 523.9471.

2-((5-溴-4-(1-(4-溴-1-萘基)-1-环戊基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫)乙酸钠(**2e**): 白色固体, 0.15 g, 收率 100%. m.p. 120 °C (dec.); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.21 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.91~7.93 (m, 1H), 7.76 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.60~7.67 (m, 2H), 7.50 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.99 (brs, 2H), 2.49 (brs, 2H), 1.79 (brs, 4H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 169.75, 160.71, 136.86, 131.81, 131.74, 129.05, 127.64, 127.40, 127.23, 126.30, 124.30, 123.04, 75.23, 38.99, 38.57, 22.68; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S} [\text{M} - \text{Na}]^- 509.9315$, found 509.9309.

2-((5-溴-4-(1-(4-溴-1-萘基)-1-环丁基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)硫)乙酸钠(**2f**): 白色固体, 0.15 g, 收率 100%. m.p. 134 °C (dec.); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.19 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.56 (, $J=7.6$ Hz t, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.30 (brs, 2H), 3.04 (brs, 2H), 2.03~2.08 (m, 1H), 1.82~1.88 (m, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 169.78, 159.95,

135.06, 131.82, 131.07, 128.69, 127.60, 127.52, 127.47, 127.39, 124.99, 123.15, 67.79, 37.31, 33.74, 15.38; HRMS calcd for $C_{18}H_{14}Br_2N_3O_2S [M-Na]^+$ 495.9158, found 495.9159.

2-((5-溴-4-(1-(4-溴-1-萘基)-1-环丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)硫)乙酸钠(**2g**): 白色固体, 0.14 g, 收率 100%. m.p. 172 °C (de.c); 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.04~9.07 (m, 1H), 8.18~8.21 (m, 1H), 8.08 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.69~7.74 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.04 (s, 2H), 1.80~1.83 (m, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 169.15, 154.42, 133.38, 132.19, 131.66, 131.28, 130.00, 129.06, 127.80, 127.43, 127.30, 125.44, 123.77, 38.95, 38.50, 15.45; HRMS calcd for $C_{17}H_{12}Br_2N_3O_2S [M-Na]^+$ 481.9002, found 481.9004.

3.3 体外活性测试

使用待测化合物 **2a**~**2g** 抑制稳定表达了 URAT1 的 HEK293 细胞对[8- ^{14}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^[11]. 待测化合物对 URAT1 的抑制强度以半抑制浓度(half maximal inhibitory concentration, IC_{50})来表示.

辅助材料(Supporting Information) 所有最终产物和在本文讨论中涉及到的部分中间体的 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] Punzi, L.; Scanu, A.; Ramonda, R.; Oliviero, F. *Autoimmun. Rev.*

- 2012**, 12, 66.
- [3] Dalbeth, N.; Merriman, T. R.; Stamp, L. K. *Lancet* **2016**, 388, 2039.
- [4] Kuo, C. F.; Grainge, M. J.; Zhang, W. Y.; Doherty, M. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2015**, 11, 649.
- [5] Hyndman, D.; Liu, S.; Miner, J. N. *Curr. Rheumatol. Rep.* **2016**, 18, 34.
- [6] 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.
- [7] Cai, W.; Liu, W.; Liu, C.; Wang, J.; Zhao, G. *Chin. J. Struct. Chem.* **2017**, 36, 897.
- [8] Tian, H.; Wu, J.; Liu, Y.; Xie, Y.; Wang, J.; Zhao, G. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, 37, 1748 (in Chinese).
(田禾, 吴景卫, 刘钰强, 谢亚非, 王建武, 赵桂龙, 有机化学, **2017**, 37, 1748.)
- [9] Hoy, S. M. *Drugs* **2016**, 76, 509.
- [10] Shen, Z.; Yeh, L. T.; Wallach, K.; Zhu, N.; Kerr, B.; Gillen, M. *Clin. Drug Invest.* **2016**, 36, 443.
- [11] Zhang, X.; Wu, J.; Liu, W.; Liu, Y.; Xie, Y.; Shang, Q.; Zhou, Z.; Xu, W.; Tang, L.; Wang, J.; Zhao, G. *Med. Chem.* **2017**, 13, 260.
- [12] Miyake, H.; Nakao, Y.; Sasaki, M. *Chem. Lett.* **2006**, 11, 1262.
- [13] Miyake, H.; Nakao, Y.; Sasaki, M. *Tetrahedron* **2007**, 63, 10433.
- [14] Zhang, X.; Liu, Y.; Xie, Y.; Li, C.; Xin, X.; Xu, W.; Tang, L.; Zhao, G. *Drugs Clin.* **2015**, 30, 1179 (in Chinese).
(张宪生, 刘钰强, 谢亚非, 李川, 辛晓, 徐为人, 汤立达, 赵桂龙, 现代药物与临床, **2015**, 30, 1179.)
- [15] Bertus, P.; Szymoniak, J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7133.
- [16] Michailidis, F. R.; Pupier, M.; Besnard, C.; Burgi, T.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4988.
- [17] Li, W. J.; Gao, J. J.; Lorenz, J. C.; Xu, J. H.; Johnson, J.; Ma, S. L.; Lee, H.; Grinberg, N.; Busacca, C. A.; Lu, B.; Senanayake, C. H. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, 16, 836.
- [18] Haudrechy, A.; Chassaing, C.; Riche, C.; Langlois, Y. *Tetrahedron* **2000**, 56, 3181.
- [19] Murayama, K.; Yoshioka, T. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 11, 1363.
- [20] Glaser, R.; Hillebrand, R.; Wycoff, W.; Camasta, C.; Gates, K. S. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 4360.
- [21] Cakmak, O.; Kahveci, I.; Demirta, I.; Hokelek, T.; Smith, K. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2000**, 65, 791.

(Lu, Y.)