

• 研究论文 •

萘普生噻唑衍生物的设计和合成及其环氧合酶-2 抑制活性的体外评价

郭长彬[†] 郭彦伸 郭宗儒* 肖景发 褚凤鸣 程桂芳

(中国医学科学院中国协和医科大学药物研究所 北京 100050)

摘要 基于环氧合酶-2 (COX-2)与 COX-1 结构上的差异, 设计了萘普生的噻唑衍生物, 以期利用 COX-2 的侧面口袋, 增加对 COX-2 的结合作用. 以萘普生为原料经四步反应合成 7 个目标化合物, 其结构经核磁共振氢谱、质谱和元素分析(或高分辨质谱)确证. 体外筛选结果表明, 化合物有一定的 COX-2 抑制活性.

关键词 萘普生; 环氧合酶-2; 抑制剂; 噻唑衍生物

Design, Synthesis and *in vitro* Evaluation of Thiazole Derivatives of Naproxen as Cyclooxygenase-2 Inhibitors

GUO, Chang-Bin[†] GUO, Yan-Shen GUO, Zong-Ru* XIAO, Jing-Fa

CHU, Feng-Ming CHENG, Gui-Fang

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050)

Abstract Based on the differences between cyclooxygenase-2 (COX-2) and COX-1, a series of derivatives of naproxen in which the carboxyl group was replaced with a variety of substituted thiazolyls were designed. Seven target compounds were synthesized in four steps with naproxen as a starting material and structurally confirmed by ¹H NMR, MS and elemental analysis or HRMS. The biological tests showed that some of them have inhibitory activity against COX-2 *in vitro*.

Keywords naproxen; cyclooxygenase-2; inhibitor; thiazole derivative

传统的非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)同时抑制环氧合酶-1 (COX-1)和 COX-2, 有胃肠道副作用. 与之相比, COX-2 选择性抑制剂保留抗炎与镇痛疗效, 但是避免或减小了对胃肠道的毒副作用^[1]. COX-2 和 COX-1 结构的差异是设计 COX-2 选择性抑制剂的基础, COX-2 催化活性腔的体积比 COX-1 大 25%左右, 且具有一个 COX-1 所没有的侧面口袋, 这主要是由于一个关键氨基酸残基的不同造成的(523 位残基在 COX-1 中为 Ile, 而在 COX-2 中为 Val)^[2,3]. 通过对传统非甾体抗炎药进行结构改造可以提高对 COX-2 抑制的选择性, 对吲哚美辛^[4]、氟比洛芬^[5]、阿司匹林^[6]和双氯芬酸^[7]等药物的结构改造已经获得成功, 其中, Woods 等^[4]报道了将吲哚美辛的羧基替代为

取代的噻唑基得到了 COX-2 选择性抑制剂.

萘普生是常用的非甾体抗炎药, 对 COX-1 和 COX-2 抑制的 IC₅₀ 分别是 9.3 和 28 μmol·L⁻¹^[8], 对 COX-1 的抑制强于 COX-2, 所以长期服用会引起严重的胃肠道副作用. 利用 Autodock 程序模拟了萘普生与 COX-1 和 COX-2 结合的构象, 并和 COX-2 选择性抑制剂 SC-558 与 COX-2 晶体复合物的结构进行了对比, 发现萘普生缺乏占据 COX-2 侧面口袋的结构片段, 导致对两个同功酶无选择性, 由此设计了将萘普生羧基替代为取代噻唑基的目标化合物, 以期占据 COX-2 的侧面口袋, 增加对 COX-2 的结合作用, 期望获得对 COX-2 选择性抑制剂 (见图 1).

* E-mail: zrguo@imm.ac.cn; Tel.: 86-10-63165249; Fax: 0086-010-83155752. [†]现在军事医学科学院毒物药物研究所从事博士后研究工作.

Received October 24, 2005; revised January 6, 2006; accepted April 24, 2006.

国家自然科学基金(No. 20072057)资助项目.

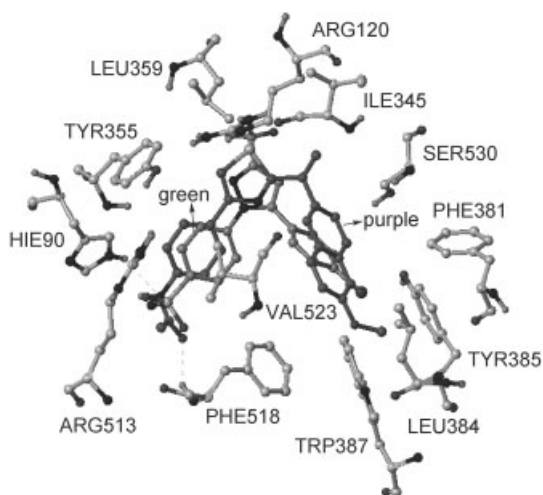


图1 代表化合物 **5f** 和 SC-558 与 COX-2 结合模式图

Figure 1 Binding models of representative compound **5f** and SC-558 with COX-2

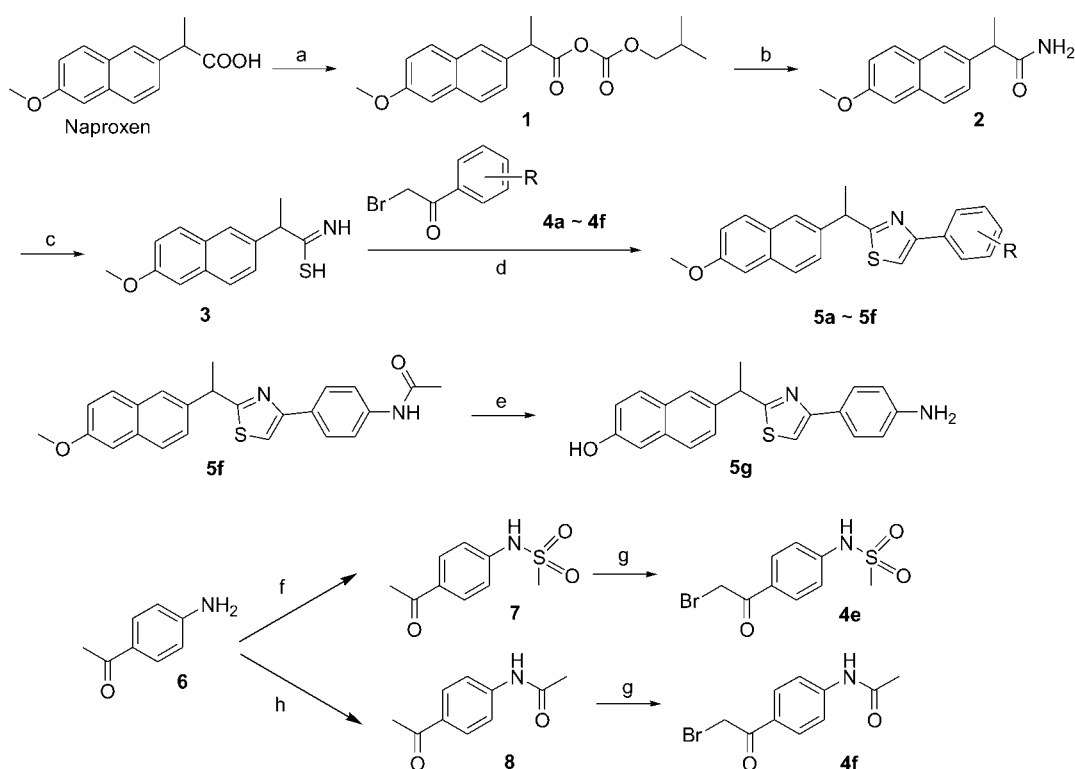
图1中绿色分子为 COX-2 选择性抑制剂 SC-558, 紫色分子为代表化合物 **5f**. SC-558 与 COX-2 活性部位残基的结合模式是在晶体复合物 X 射线衍射结构中解析的结果, **5f** 与 COX-2 的结合模式是 Autodock 程序分子模拟的结果. SC-558 属于典型的三环类抑制剂, 其氨基磺酰基取代的苯环占据 COX-2 的侧面口袋, 而 **5f** 引入

的噻唑4位取代苯基占据 COX-2 的侧面口袋, 与 SC-558 有类似的结合模式.

1 实验结果

1.1 化合物的合成方法

以萘普生为原料, 在 THF 中与氯甲酸异丁酯反应得到混酐 **1**, TLC 显示反应完全, 未经分离纯化直接用浓氨水处理得到酰胺 **2**, **2** 在 THF 中与 P_2S_5 回流反应得到硫代酰胺 **3**^[9], **3** 与不同取代的 α -溴代酮 **4a**~**4f** 在无水乙醇中回流反应, 得到目标化合物 **5a**~**5f**^[10]. 原计划通过水解 **5f** 的乙酰基制备 4-氨基取代的目标化合物, 但是尝试了多种碱性水解条件 (NaOH/H₂O/EtOH; KOH/H₂O/EtOH; LiOH/H₂O/EtOH; KOH/H₂O/dioxane 等) 均不反应, 改用酸性水解条件, 结果在乙酰基水解的同时萘环上的甲氧基也被脱去得到化合物 **5g**, 也对其进行了活性评价. α -溴代酮 **4a**~**4f** 由相应的酮在 THF 中以 $AlCl_3$ 为催化剂与溴素反应制备^[11], 在文献中是用乙醚作溶剂, 由于乙醚的溶解度不好, 我们改用 THF 作溶剂. 其中制备 **4e** 和 **4f** 的原料酮 **7** 和 **8** 分别由对氨基苯乙酮与甲磺酰氯^[12]和醋酐^[13]反应制备(见图式 1).



a. isobutyl chloroformate, Et₃N, THF, -5 °C; b. NH₃·H₂O; c. P₂S₅, THF, reflux; d. **4a**~**4f**, EtOH, reflux; e. i) 4 mol/L HCl, reflux; ii) Na₂CO₃/H₂O; f. CH₃SO₂Cl, Pyridine, CH₂Cl₂; g. Br₂, AlCl₃, THF; h. Ac₂O, Pyridine

图式 1 化合物 **5a**~**5g** 的合成路线

Scheme 1 Synthetic route of compounds **5a**~**5g**

1.2 化合物的结构鉴定

合成的 7 个目标化合物均未见文献报道, 其结构均通过 $^1\text{H NMR}$, MS 和元素分析(或 HRMS)确证, 中间体结构通过 $^1\text{H NMR}$ 确证. 化合物 **5a**~**5g** 的结构、熔点、产率和质谱数据见表 1.

1.3 初步生物活性评价及初步构效分析

初步药理试验结果(见表 2)表明, 目标化合物对脂多糖(LPS)诱导的小鼠巨噬细胞 COX-2 有一定程度的抑制作用, 化合物 **5a**, **5c**, **5d** 和 **5f** 在 $1\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度下抑制率超过 50%, 但是未测定出其 IC_{50} 值; 测定了 **5a** 对 COX-1 的抑制作用, 结果在 $10\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度下抑制率为 0%. 结果表明结构改造后化合物对 COX-2 的抑制作用得以保持, 而对 COX-1 的抑制作用消失, 增强了对 COX-2 抑制的选择性, 具有进一步结构优化寻找强效

高选择性 COX-2 抑制剂的价值. 进一步的生物学评价正在进行中.

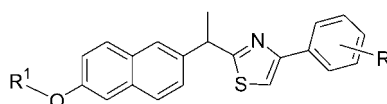
对化合物的结构与 COX-2 抑制活性关系的初步分析表明, 噻唑 4 位苯基的对位取代对活性不利, **5b**~**5f** 的活性都小于 **5a**; 取代基体积增大对活性不利, **5b**, **5d**, **5e** 和 **5f** 的活性都小于 **5a** 和 **5c**.

2 实验部分

熔点用 Yanaco 显微熔点仪测定, 温度未校正. 核磁共振仪为 BRUKER AM-300 型, TMS 为内标. 质谱仪为 Autospec Ultima-TOF 型. 元素分析仪为 Elemental Analyzer MOD 1106 型. 常压柱层析用 200~300 目硅胶, 减压柱层析用硅胶 H, 薄层层析用 GF254 硅胶, 都为青岛

表 1 化合物 **5a**~**5g** 的结构、熔点、产率和质谱数据

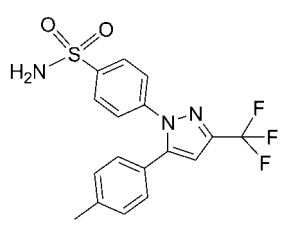
Table 1 Data of m.p., yield and MS of compounds **5a**~**5g** and their structures



Compound	R	R ¹	m.p./°C	Yield/%	MS (<i>m/z</i>)
5a	H	CH ₃	85~87	86.2	345 (M ⁺), 330, 185, 172, 171
5b	4-CH ₃ SO ₂	CH ₃	136~137	71.0	423 (M ⁺), 408, 329, 185, 171, 89
5c	4-Br	CH ₃	106~108	55.8	425 (M ⁺ +2), 423 (M ⁺), 410, 212, 185
5d	4-CH ₃ O	CH ₃	96~98	63.8	375 (M ⁺), 360, 187, 185, 153, 148
5e	4-CH ₃ SO ₂ NH	CH ₃	165~167	80.4	438 (M ⁺), 423, 359, 344, 185, 179
5f	4-CH ₃ CONH	CH ₃	193~194	73.8	402 (M ⁺), 387, 360, 185, 171, 149
5g	4-NH ₂	H	181~183	67.3	346 (M ⁺), 331, 182, 149, 117, 104

表 2 化合物 **5a**~**5g** 对 COX-2 和 COX-1 的抑制率

Table 2 Inhibition percentage rate of COX-2 ($1\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) and COX-1 ($10\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) of compounds **5a**~**5g**

Compound	R or Structure	Inhibition/%	
		COX-2	COX-1
5a	H	111.98	0.00
5b	4-CH ₃ SO ₂	48.41	NT
5c	4-Br	92.23	NT
5d	4-CH ₃ O	78.44	NT
5e	4-CH ₃ SO ₂ NH	25.55	NT
5f	4-CH ₃ CONH	51.79	NT
5g	See Scheme 1	13.87	NT
Naproxen	See Scheme 1	$\text{IC}_{50} > 1\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	$\text{IC}_{50} = 0.52\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
Celecoxib		$\text{IC}_{50} = 3.0\ \text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	$\text{IC}_{50} = 1.0\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$

海洋化工厂产品。所用试剂及溶剂均为分析纯。

2.1 2-(6-甲氧基-萘-2-基)-丙酸异丁氧基甲酸混酐(1)的制备

在 50 mL 三颈瓶中加入 200 mg (0.869 mmol) 萘普生、176 mg 三乙胺和 10 mL 干燥的 THF, 冰盐浴至 -5°C , 搅拌下滴加溶于 3 mL THF 中的氯甲酸异丁酯 119 mg (1.738 mmol), 滴完后搅拌 30 min, 滤除生成的三乙胺盐酸盐, 未做进一步纯化, 直接用于下步反应。

2.2 2-(6-甲氧基-萘-2-基)-丙酰胺(2)的制备

在 100 mL 三颈瓶中加入 20 mL 25% 氨水, 冰盐浴至 -5°C , 搅拌下滴加理论量为 0.869 mmol 混酐 1 的 THF 溶液, 加完继续搅拌 30 min, 析出固体, 过滤水洗得到纯的产物, 白色固体 162 mg, m.p. $154\sim 157^{\circ}\text{C}$, 合计产率 81.3%. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.61 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3CH), 3.76 (q, $J=6.6$ Hz, 1H, CH_3CH), 3.92 (s, 3H, CH_3O), 5.52 (s, 2H, CONH_2), 7.13~7.18 (m, 2H, ArH), 7.39 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, ArH), 7.68~7.75 (m, 3H, Ar).

2.3 2-(6-甲氧基-萘-2-基)-硫代丙酰胺(3)的制备

在 50 mL 的茄形瓶中加入 400 mg (1.746 mmol) 2 和 488 mg (2.195 mmol) 五硫化二磷, 20 mL 干燥的 THF, 磁力搅拌回流 30 min, 浓缩, 加入 20 mL 饱和 NaHCO_3 水溶液和 20 mL 乙酸乙酯分层, 水层用乙酸乙酯提取二次 (2×10 mL), 合并酯层, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤浓缩得粗品, 硅胶柱层析, 石油醚/乙酸乙酯 20:1, 10:1, 5:1 (V:V) 梯度洗脱, 得到产物 314 mg, 淡黄色晶体, m.p. $130\sim 133^{\circ}\text{C}$, 产率 73.4%. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.79 (d, $J=6.9$ Hz, 3H, CH_3CH), 3.92 (s, 3H, CH_3O), 4.21 (q, $J=6.9$ Hz, 1H, CH_3CH), 6.66 (s, 1H, SH), 7.13~7.19 (m, 2H, ArH), 7.41 (d, $J=8.7$ Hz, 1H, ArH), 7.50 (s, 1H, =NH), 7.71~7.75 (s, 3H, ArH).

2.4 2-溴-1-苯基-乙酮(4a)的制备

在 50 mL 三颈瓶中, 加入 6.01 g (50.0 mmol) 苯乙酮和 10 mL 无水乙醚, 冰浴至 0°C , 搅拌下加入 0.10 g 无水三氯化铝, 滴加 8.00 g (50.0 mmol) 溴素, 加完后以轻微空气流带出溶剂, 析出棕黄色晶体, 加入石油醚和水各 2 mL, 搅拌后抽滤, 石油醚和水洗, 干燥后乙酸乙酯和石油醚混合溶剂重结晶, 得到微黄色闪光结晶 8.56 g, m.p. $47\sim 48^{\circ}\text{C}$ (文献 m.p. 50°C ^[14a]), 产率 82.2%. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4.58 (s, 2H, COCH_2Br), 7.32~7.48 (m, 3H, ArH), 7.81~7.92 (m, 2H, ArH).

2.5 2-溴-1-(4-甲磺酰基-苯基)-乙酮(4b)的制备

制备方法同 4a, 改用 1-(4-甲磺酰基-苯基)-乙酮为原料, 乙酸乙酯和石油醚混合溶剂重结晶, m.p. $129\sim$

131°C [文献 m.p. $127.5\sim 128.5^{\circ}\text{C}$ (EtOH)^[14b]], 产率 85.2%. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.90 (s, 3H, CH_3), 4.62 (s, 2H, COCH_2Br), 8.03 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 8.15 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH).

2.6 2-溴-1-(4-溴-苯基)-乙酮(4c)的制备

制备方法同 4a, 改用 1-(4-溴-苯基)-乙酮为原料, 乙酸乙酯和石油醚混合溶剂重结晶, m.p. $109\sim 110^{\circ}\text{C}$ [文献 m.p. 118°C (EtOH)^[14c]], 产率 80.8%. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4.59 (s, 2H, COCH_2Br), 7.55 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.77 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH).

2.7 2-溴-1-(4-甲氧基-苯基)-乙酮(4d)的制备

制备方法同 4a, 改用 1-(4-甲氧基-苯基)-乙酮为原料, 乙酸乙酯和石油醚混合溶剂重结晶, m.p. $69\sim 71^{\circ}\text{C}$ [文献 m.p. $69\sim 70^{\circ}\text{C}$ ^[14d]], 产率 66.3%. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.52 (s, 2H, COCH_2Br), 6.91 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.76 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH).

2.8 2-[1-(6-甲氧基-萘-2-基)-乙基]-4-苯基-噻唑(5a)的制备

在 50 mL 茄形瓶中加入 1.00 g (4.07 mmol) 3 和 10 mL 无水乙醇, 溶解后加入 0.81 g (4.07 mmol) 4a, 搅拌回流 50 min, 减压蒸除溶剂, 残液中加入 20 mL 水和 20 mL 乙酸乙酯分层, 水层用乙酸乙酯提取二次, 合并有机相, 饱和 NaHCO_3 洗, 饱和盐水洗, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤浓缩得到粗品, 乙醇水重结晶, 得到产物, 淡黄色固体 1.21 g, m.p. $85\sim 87^{\circ}\text{C}$, 产率 86.2%. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.92 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3CH), 3.92 (s, 3H, CH_3O), 4.70 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, CH_3CH), 7.13~7.18 (m, 2H, ArH), 7.32~7.34 (m, 2H, ArH), 7.39~7.49 (m, 3H, ArH), 7.71~7.76 (m, 3H, ArH), 7.92 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, ArH). HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NOS}$: 345.118736; found 345.118633.

2.9 2-[1-(6-甲氧基-萘-2-基)-乙基]-4-(4-甲磺酰基-苯基)-噻唑(5b)制备

制备方法同 5a, 改用 4b 做原料, 回流 20 min, 无水乙醇重结晶, 得到产物淡黄色闪光晶体, m.p. $136\sim 137^{\circ}\text{C}$, 产率 71.0%. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.92 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3CH), 3.08 (s, 3H, CH_3SO_2), 3.92 (s, 3H, CH_3O), 4.69 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, CH_3CH), 7.13~7.17 (m, 2H, ArH), 7.46 (d, $J=8.7$ Hz, 1H, ArH), 7.53 (s, 1H, ArH), 7.71~7.74 (m, 3H, ArH), 7.98 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, ArH), 8.12 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, ArH). HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}_2$: 423.096287; found 423.096217.

2.10 2-[1-(6-甲氧基-萘-2-基)-乙基]-4-(4-溴-苯基)-噻唑(5c)的制备

制备方法同 **5a**, 改用 **4c** 做原料, 回流 30 min, 乙醇水重结晶, 得到产物白色闪光晶体, m.p. 106~108 °C, 产率 55.8%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1.92 (d, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₃CH), 3.92 (s, 3H, CH₃O), 4.79 (q, *J*=7.2 Hz, 1H, CH₃CH), 7.13~7.17 (m, 2H, ArH), 7.35 (s, 1H, ArH), 7.45~7.49 (m, 1H, ArH), 7.55 (d, *J*=8.7 Hz, 2H, ArH), 7.71~7.76 (m, 3H, ArH), 7.82 (d, *J*=8.7 Hz, 2H, ArH). HRMS (EI) calcd for C₂₂H₁₈BrNOS: 423.029247; found 423.027221.

2.11 2-[1-(6-甲氧基-萘-2-基)-乙基]-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑(5d)的制备

制备方法同 **5a**, 改用 **4d** 做原料, 回流 30 min, 95% 乙醇重结晶, 得到产物白色闪光晶体, m.p. 96~98 °C, 产率 63.8%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1.91 (d, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₃CH), 3.85 (s, 3H, CH₃O), 3.92 (s, 3H, CH₃O), 4.71 (q, *J*=7.2 Hz, 1H, CH₃CH), 6.95 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, ArH), 7.13~7.20 (m, 3H, ArH), 7.46~7.49 (m, 1H, ArH), 7.70~7.78 (m, 3H, ArH), 7.86 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, ArH). HRMS (EI) calcd for C₂₃H₂₁NO₂S: 375.129301; found 375.130043.

2.12 *N*-(4-乙酰-苯基)甲磺酰胺(7)的制备

在 50 mL 三颈瓶中加入 1.00 g (7.40 mmol) 对氨基苯乙酮、20 mL CH₂Cl₂ 和 1.5 g 吡啶, 冰浴至 0 °C, 滴加溶于 5 mL CH₂Cl₂ 中的甲磺酰氯 0.89 g (7.77 mmol), 加完后室温搅拌 5 h, 加入 30 mL 水, 振摇后分出有机相, 水相用 CH₂Cl₂ 提取二次, 合并有机相, 饱和盐水洗, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤浓缩得到粗品, 无水乙醇重结晶, 得到产物无色柱状晶体 1.32 g, m.p. 152~154 °C, 收率 83.8%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2.59 (s, 3H, CH₃COAr), 3.11 (s, 3H, CH₃SO₂), 6.99 (s, 1H, NH), 7.27 (d, *J*=8.7 Hz, 2H, ArH), 7.98 (d, *J*=8.7 Hz, 2H, ArH).

2.13 *N*-[4-(2-溴-乙酰)-苯基]-甲磺酰胺(4e)的制备

制备方法同 **4a**, 改用 **7** 为原料, 乙酸乙酯重结晶, 产物为无色柱状晶体, m.p. 182~183 °C [文献 m.p. 190~191.5 °C (EtOH)^[14c]], 产率 66.1%. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: 3.13 (s, 3H, CH₃SO₂), 4.83 (s, 2H, COCH₂-Br), 7.29 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 7.93 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, ArH), 10.55 (s, 1H, CONH).

2.14 *N*-[4-(2-[1-(6-甲氧基-萘-2-基)-乙基]噻唑-4-基)-苯基]-甲磺酰胺(5e)的制备

制备方法同 **5a**, 改用 **4e** 为原料, 回流 1 h, 甲醇水重结晶, 得到产物白色固体, m.p. 165~167 °C, 产率

80.4%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1.86 (d, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₃CH), 2.98 (s, 3H, CH₃SO₂), 3.87 (s, 3H, CH₃O), 4.64 (q, *J*=7.2 Hz, 1H, CH₃CH), 6.63 (s, 1H, NH), 7.08~7.13 (m, 2H, ArH), 7.21~7.26 (m, 3H, ArH), 7.40~7.44 (m, 1H, Ar), 7.66~7.70 (m, 3H, ArH), 7.87 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, ArH). Anal. calcd for C₂₃H₂₂N₂O₃S₂: C 62.99, H 5.06, N 6.39; found C 63.07, H 5.02, N 6.22.

2.15 *N*-(4-乙酰-苯基)乙酰胺(8)的制备

在 50 mL 茄形瓶中加入 1.00 g (7.40 mmol) 对氨基苯乙酮、20 mL 吡啶和 2.50 g (24.5 mmol) 醋酐, 室温搅拌 6 h, 加入 3 mL 无水乙醇, 继续搅拌 1 h, 减压浓缩至 10 mL, 放置, 析出白色固体, 抽滤水洗得粗品, 无水乙醇重结晶, 得到产物白色结晶 0.69 g, 母液经重结晶处理得到产物 0.61 g, m.p. 166~167 °C, 合计收率 98.8%. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: 2.07 (s, 3H, CH₃COAr), 2.49 (s, 3H, CH₃CON), 7.70 (d, *J*=8.7 Hz, 2H, ArH), 7.90 (d, *J*=8.7 Hz, 2H, ArH), 10.27 (s, 1H, CONH).

2.16 *N*-[4-(2-溴-乙酰)-苯基]-乙酰胺(4f)的制备

制备方法同 **4a**, 改用 **8** 为原料, 乙酸乙酯重结晶, 得到产物白色固体 396 mg, m.p. 192~194 °C [文献 m.p. 190 °C (EtOH)^[14d]], 收率 54.8%. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: 2.08 (s, 3H, CH₃COAr), 4.84 (s, 2H, COCH₂Br), 7.72 (d, *J*=8.7 Hz, 2H, ArH), 7.96 (d, *J*=8.7 Hz, 2H, ArH), 10.35 (s, 1H, CONH).

2.17 *N*-(4-{2-[1-(6-甲氧基-萘-2-基)-乙基]噻唑-4-基}-苯基)-乙酰胺(5f)的制备

制备方法同 **5e**, 改用 **4f** 做原料, 回流 1 h, 反应液放凉至室温析出固体, 抽滤, 无水乙醇洗, 得到纯的产物白色固体, m.p. 193~194 °C, 产率 73.8%. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: 1.80 (d, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₃CH), 2.05 (s, 3H, CH₃CO), 3.85 (s, 3H, CH₃O), 4.69 (q, *J*=6.9 Hz, 1H, CH₃CH), 7.13~7.17 (m, 1H, ArH), 7.29 (s, 1H, ArH), 7.46~7.49 (m, 1H, ArH), 7.64 (d, *J*=8.7 Hz, 2H, ArH), 7.77~7.88 (m, 6H, ArH), 10.02 (s, 1H, NH). Anal. calcd for C₂₄H₂₂N₂O₂S: C 71.62, H 5.51, N 6.96; found C 71.32, H 5.49, N 6.68.

2.18 6-{1-[4-(4-氨基-苯基)-噻唑-2-基]-乙基}-萘-2-醇(5g)的制备

在 25 mL 茄形瓶中加入 320 mg (0.845 mmol) **5f**, 15 mL (4 mol/L) HCl, 磁力搅拌回流 2 h, 搅拌下倾入 30 g 冰、20 mL 水和 3 g NaOH 形成的混合物中, 析出固体, 抽滤得到粗品, 乙醇水重结晶, 得到产物浅棕色固体, m.p. 181~183 °C, 产率 67.3%. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: 1.77 (d, *J*=6.9 Hz, 3H, CH₃CH), 4.62 (q, *J*=7.2

Hz, 1H, CH₃CH), 5.25 (s, 2H, NH₂), 6.58 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, ArH), 7.07 (d, *J*=8.1 Hz, 2H, ArH), 7.39 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, ArH), 7.5 (s, 1H, ArH), 7.59~7.65 (m, 3H, ArH), 7.73 (d, *J*=8.1 Hz, 2H, ArH), 9.69 (s, 1H, OH). HRMS (EI) calcd for C₂₁H₁₈N₂OS 346.113985, found 346.113182.

References

- 1 de Leval, X.; Delarge, J.; Somers, F.; de Tullio, P.; Henrotin, Y.; Pirotte, B.; Dogné, J. M. *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 1041.
- 2 Kurumbail, R. G.; Stevens, A. M.; Gierse, J. K.; McDonald, J. J.; Stegeman, R. A.; Pak, J. Y.; Gildehaus, D.; Miyashiro, J. M.; Penning, T. D.; Seibert, K.; Isakson, P. C.; Stallings, W. C. *Nature* **1996**, *384*, 644.
- 3 Selinsky, B. S.; Gupta, K.; Sharkey, C. T.; Loll, P. J. *Biochemistry* **2001**, *40*, 5172.
- 4 Woods, K. W.; McCroskey, R. W.; Michaelides, M. R.; Wada, C. K.; Hulkower, K. I.; Bell, R. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1325.
- 5 Bayly, C. I.; Black, W. C.; Leger, S.; Ouimet, N.; Ouellet, M.; Percival, M. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 307.
- 6 Kalgutkar, A. S.; Crews, B. C.; Rowlinson, S. W.; Garner, C.; Seibert, K.; Marnett, L. J. *Science* **1998**, *280*, 1268.
- 7 Sorbera, L. A.; Castaner, J.; Bayés, M.; Silvestre, J. S. *Drugs Future* **2002**, *27*, 740.
- 8 Warner, T. D.; Giuliano, F.; Vojnovic, I.; Bukasa, A.; Mitchell, J. A.; Vane, J. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1999**, *96*, 7563.
- 9 Raucher, S.; Klein, P. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3558.
- 10 Friedman, B. S.; Sparks, M.; Adams, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 2262.
- 11 Park, C. H.; Givens, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2453.
- 12 Wang, Y.; Guziec, F. S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8293.
- 13 Goslinski, T.; Golankiewicz, B.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5052.
- 14 (a) Dalton, D. R.; Dutta, V. P.; Jones, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5498.
(b) Michel, T.; Yves, G. J.; Yves, L.; Serge, L.; Helene, P.; Petpiboon, P.; Zhaoyin, W. *Synthesis* **2001**, *12*, 1778.
(c) Chatterjea, J. N.; Mehrotra, V. N. *J. Indian Chem. Soc.* **1962**, *39*, 599.
(d) Borowitz, I. J.; Parnes, H. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3560.
- 15 (e) Uloth, R. H.; Kirk, J. R.; Gould, W. A.; Larsen, A. A. *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 88.
(f) Gagi, F.; Csávássy, G.; Bebesel, E. *J. Prakt. Chem.* **1969**, *311*, 168.

(A0510246 SONG, J. P.; DONG, H. Z.)