

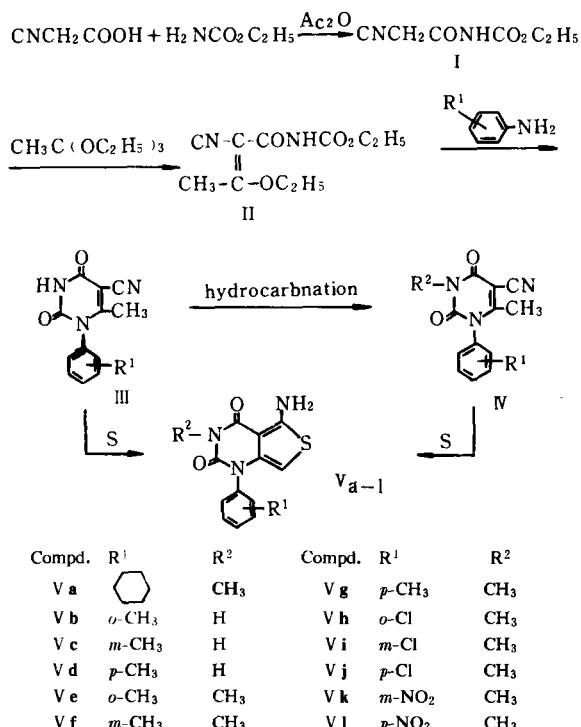
噻吩骈嘧啶二酮衍生物的合成及其抑酶活性

王礼琛 俞良莉 黄嘉梓 耿秋菊¹ 刘金陵 戴德哉² 陈丁丁²(有机化学教研室;²药理研究室)

摘要 为了寻找新的磷酸二酯酶(PDE)抑制剂,以茶碱为先导化合物,氰乙酸和氨基甲酸乙酯为原料,经中间体N-取代-5-氰基脲嘧啶,合成了12个噻吩骈[3,4-d]嘧啶-2,4-二酮类化合物。它们对PDE有不同程度的抑制活性,其中3-甲基-1-邻甲基苯基-5-氨基噻吩骈[3,4-d]嘧啶-2,4-二酮活性较强。

关键词 噻吩骈[3,4-d]嘧啶-2,4-二酮;磷酸二酯酶抑制剂;茶碱

磷酸二酯酶(PDE)抑制剂是酶抑制剂研究中一个非常活跃的领域。我们曾经以茶碱为先导化合物,合成了一些噻吩骈[3,4-d]嘧啶-2,4-二酮类化合物,其中部分化合物对PDE有抑制活性^[1,2]。在此基础上,又合成了12个新的噻吩骈[3,4-d]嘧啶-2,4-二酮衍生物(Va-l)。合成路线^[2-6]见Scheme 1。



为观察N₁位苯环上的取代基的电性效应

及其在苯环上的位置对化合物生物活性的影响,探索此类化合物的构效关系,以茶碱为对照品,对所合成的化合物进行了PDE抑制活性测定试验。从兔心肌制备获得PDE,在药物浓度为10⁻⁴ mol/L时,PDE被抑制的百分率范围为6%±5%至77%±4%。结果见表1。12个化合物中,除化合物V1及Vd外,其余各化合物对PDE的抑制活性均较茶碱强。其中Ve对PDE的抑制活性是茶碱的近100倍。

Tab 1. Effects of reference phosphodiesterase (PDE) inhibitors on rabbit cardiac phosphodiesterase activity ($\bar{x} \pm s$)

| PDE inhibitors | N | Concentration of PDE inhibitors, mol/L | Inhibiting percentage of PDE activity, % |
|----------------|---|--|--|
| V a | 5 | 10 ⁻⁴ | 28±4 |
| V b | 6 | 10 ⁻⁴ | 26.0±2.1 |
| V c | 6 | 10 ⁻⁴ | 19±3 |
| V d | 5 | 10 ⁻⁴ | 8.4±1.6 |
| V e | 5 | 10 ⁻⁴ | 77±4 |
| V f | 5 | 10 ⁻⁴ | 68±8 |
| V g | 5 | 10 ⁻⁴ | 52±4 |
| V h | 5 | 10 ⁻⁴ | 40±7 |
| V i | 6 | 10 ⁻⁴ | 24±5 |
| V j | 5 | 10 ⁻⁴ | 20.5±4 |
| V k | 6 | 10 ⁻⁴ | 34.4±10 |
| V l | 6 | 10 ⁻⁴ | 6±5 |
| Amrinone | 4 | 10 ⁻⁴ | 21.6±1.5 |
| Theophylline | 6 | 10 ⁻³ | 15±10 |

初步抑酶试验表明,当N₃位上的氢被甲基取代后,化合物的活性有所增加,V_e、V_f分别比V_b、V_c的活性大。N₁位苯环上取代基的电性效应对化合物的生物活性有一定影响,当R

为供电子基时,对化合物生物活性的提高似乎是有利的,如 V_f、V_g 的活性分别比 V_k、V_l 要强。另外,N₁位苯环上取代基在环上的位置,对化合物的活性也有一定影响,如取代基为甲基时,处于邻位的 V_e 的活性大于处于间位的 V_f,而处于对位的 V_g 的活性最小。当取代基为氯时,情况相似。但是是否还存在立体效应,有待进一步研究。

实验部分

熔点用 WL-1型显微平板熔点仪测定,未经校正; IR 光谱用岛津 IR-400红外分光光度仪测定,溴化钾压片; MS 用 Nicolet FTMS-2000 质谱仪测定;¹HNMR 光谱用 FX90Q 核磁共振

仪测定,TMS 内标,DMSO d₆为溶剂;薄层层析用硅胶 GF₂₅₄,环己烷-乙酸乙酯(1:1)为展开剂,于254 nm 处荧光显色。

N-乙氧甲酰基- α -氨基乙酰胺(I)和 α -氨基-N-乙氧甲酰基-2-丁烯酰胺(II)的制备

参照文献^[4,5]方法合成。I: 收率约36%,mp 162—164°C [文献值^[4]: 收率35.5%,mp 166°C]。II: 收率约66%,mp 130—132°C [文献值^[5]: mp 134°C (苯)]。

1-芳基-5-氨基-6-甲基脲嘧啶(III)的制备

取化合物 I (0.013 mol),加无水乙醇30 ml,加热搅拌使之溶解;于60°C时加入芳香伯胺(0.0135 mol),加毕于该温度下搅拌反应,TLC 检查反应终点。反应毕,反应液冷至室温,过滤,得 β -芳香胺基取代的中间体。将所得中间体置于一干燥锥形瓶中,于200°C油浴中加热振动反应20—30 min,固体物熔融后又固化。冷却

Tab 2. Physical and chemical data of compounds V_a~I

| Compd. | mp, °C EtOH/H ₂ O | Yield, % | Formula | Anal., % | | IR (KBr), ν, cm ⁻¹ | ¹ HNMR, d-DMSO, δ _{ppm} | MS, m/z |
|----------------|---------------------------------|-------------|---|------------------------------|------------------------|---|---|------------|
| | | | | Calcd | Found | | | |
| V _a | 228—230 | 68 | C ₁₃ H ₁₇ O ₂ N ₃ S | C 55.91 H 6.09 N 15.06 | 55.70 6.11 14.99 | 3.40 (s, 3H, ³ N-CH ₃), 7.52 (bs, 2H, NH ₂), 5.80 (s, 1H, C ₇ -H), 4.10 (m, 1H, C ₇ -CH), 1.7-2.3 [m, 10H, (CH ₂) ₅] | 279(M ⁺), 168, 140 | |
| V _b | 242—244 | 70 | C ₁₃ H ₁₁ O ₂ N ₃ S | C 57.14 H 4.04 N 15.38 | 57.05 4.21 14.94 | 3390, 3290, 2.06 (s, 3H, Ar-CH ₃), 7.50 (bs, 2H, NH ₂), 10.67 (bs, 1H, CO ³ NHCO), 4.70 (s, 1H, C ₇ -H), 7.32-7.45 (m, 4H, Ar-H) | 273(M ⁺), 256, 230, 215, 197, 91, 77 | |
| V _c | 256—258 | 55 | C ₁₃ H ₁₁ O ₂ N ₃ S | C 57.14 H 4.04 N 15.38 | 57.10 4.04 15.30 | 3450, 3230, 2.36 (s, 3H, Ar-CH ₃), 10.65 (bs, 1H, CO ³ NHCO), 7.45 (bs, 2H, NH ₂), 4.70 (s, 1H, C ₇ -H), 7.16-7.28 (m, 4H, Ar-H) | 273(M ⁺), 256, 230, 215, 198, 91, 77 | |
| V _d | 280—282 | 73 | C ₁₃ H ₁₁ O ₂ N ₃ S | C 57.14 H 4.04 N 15.38 | 57.34 4.04 15.01 | 3450, 3230, 2.34 (s, 3H, Ar-CH ₃), 7.44 (bs, 2H, NH ₂), 10.67 (bs, 1H, CO ³ NHCO), 4.70 (s, 1H, C ₇ -H), 7.18-7.32 (m, 4H, Ar-H) | 273(M ⁺), 256, 230, 215, 198, 91, 77 | |
| V _e | 180—182 | 27 | C ₁₄ H ₁₃ O ₂ N ₃ S | C 58.54 H 4.53 N 14.61 | 58.51 4.58 14.41 | 3420, 3290, 2.05 (s, 3H, Ar-CH ₃), 3.17 (s, 3H, ³ N-CH ₃), 7.55 (bs, 2H, NH ₂), 4.58 (s, 1H, C ₇ -H), 7.30-7.40 (m, 4H, Ar-H) | 287(M ⁺), 215, 91 | |
| V _f | 215—217 | 34 | C ₁₄ H ₁₃ O ₂ N ₃ S | C 58.54 H 4.53 N 14.61 | 58.35 4.58 14.46 | 3440, 3300, 2.32 (s, 3H, Ar-CH ₃), 3.12 (s, 3H, ³ N-CH ₃), 7.53 (bs, 2H, NH ₂), 4.70 (s, 1H, C ₇ -H), 7.44-7.70 (m, 4H, Ar-H) | 287(M ⁺), 270, 215, 91 | |
| V _g | 218—220 | 35 | C ₁₄ H ₁₃ O ₂ N ₃ S | C 58.54 H 4.53 N 14.61 | 58.55 4.58 14.35 | 3450, 3310, 2.31 (s, 3H, Ar-CH ₃), 3.15 (s, 3H, ³ N-CH ₃), 7.53 (bs, 2H, NH ₂), 4.69 (s, 1H, C ₇ -H), 7.30-7.40 (m, 4H, Ar-H) | 287(M ⁺), 270, 215, 91 | |
| V _h | 227—230 | 43 | C ₁₃ H ₁₀ O ₂ N ₃ CIS | C 50.73 H 3.25 N 13.66 | 50.78 3.36 13.32 | 3420, 3290, 3.18 (s, 3H, ³ N-CH ₃), 7.70 (bs, 2H, NH ₂), 4.70 (s, 1H, C ₇ -H), 7.44-7.58 (m, 4H, Ar-H) | 307(M ⁺), 215, 138, 111, 75 | |
| V _i | 225—227 | 50 | C ₁₃ H ₁₀ O ₂ N ₃ CIS | C 50.73 H 3.25 N 13.66 | 50.98 3.37 13.64 | 3430, 3290, 3.17 (s, 3H, ³ N-CH ₃), 7.57 (bs, 2H, NH ₂), 4.79 (s, 1H, C ₇ -H), 7.37-7.47 (m, 4H, Ar-H) | 307(M ⁺), 215, 111, 75 | |
| V _j | 208—210 | 72 | C ₁₃ H ₁₀ O ₂ N ₃ CIS | C 50.73 H 3.25 N 13.66 | 50.78 3.37 13.64 | 3430, 3300, 3.17 (s, 3H, ³ N-CH ₃), 7.56 (bs, 2H, NH ₂), 4.78 (s, 1H, C ₇ -H), 7.37-7.47 (m, 4H, Ar-H) | 307(M ⁺), 215, 111, 75 | |
| V _k | 266—268 | 44 | C ₁₃ H ₁₀ O ₄ N ₄ S | C 49.06 H 3.15 N 17.61 | 49.04 3.09 17.44 | 3440, 3300, 3.15 (s, 3H, ³ N-CH ₃), 7.60 (bs, 2H, NH ₂), 4.80 (s, 1H, C ₇ -H), 7.80-8.50 (m, 4H, Ar-H) | 318(M ⁺), 246, 202, 163, 76 | |
| V _l | 230—233 | 78 | C ₁₃ H ₁₀ O ₄ N ₄ S | C 49.06 H 3.15 N 17.61 | 48.75 3.12 17.81 | 3430, 3330, 3.16 (s, 3H, ³ N-CH ₃), 7.62 (bs, 2H, NH ₂), 4.79 (s, 1H, C ₇ -H), 7.80-8.50 (m, 4H, Ar-H) | 318(M ⁺), 246, 229, 202, 163, 117, 76 | |

后,用适当溶剂重结晶,干燥得化合物Ⅲ,收率约30%—78%。

1-芳基-3,6-二甲基-5-氨基脲嘧啶(IV)的制备

取化合物Ⅲ(0.01 mol),加乙酸乙酯(30 ml),35%氢氧化钠溶液(10 ml),水(20 ml),TEBA 适量,搅拌使之溶解,于50℃以下分次加入硫酸二甲酯(0.02 mol),并于该温度下搅拌反应,TLC 检查测反应终点。反应毕,升温回流搅拌1 h。冷后分取油层,水层用乙酸乙酯提取,合并油层和乙酸乙酯层,减压浓缩去大部分溶剂,冷却,过滤,少量乙酸乙酯洗一次,干燥,得化合物Ⅳ,收率约35%—90%。

3-氯或3-甲基-1-芳基-5-氨基噻吩并[3,4-d]嘧啶-2,4-二酮(V)的制备

化合物Ⅲ或Ⅳ(0.01 mol),加无水乙醇(15 ml),硫磺(0.01 mol),回流搅拌反应,TLC 检测反应终点。反应

毕,冷却析晶,抽滤得粗品,用适当溶剂重结晶得化合物V a-1,收率27%—78%。

化合物V a-1,的理化数据见表2。

参 考 文 献

- 1 俞良莉,王礼琛,黄嘉梓等. 嘧吩并[3,4-d]嘧啶-2,4-二酮类化合物对PDE的抑制作用. 中国药科大学学报, 1989; 20(6):381-3
- 2 俞良莉,王礼琛,黄嘉梓等. 嘧吩并[3,4-d]嘧啶-2,4-二酮衍生物的合成. 中国药科大学学报, 1990; 21(4):193-7
- 3 Slaw G. Purines, pyrimidine and glycolines part 1. *J Chem Soc*, 1955;1834-9
- 4 Atkinson MR, Shaw G, Warrener RN. Pyrimidine and glycolines part IV. *J Chem Soc*, 1956;4118-53
- 5 Shigeo S, Kasaku H, Jiyoji N. Pyrimidine derivatives and related compounds XIV. *Chem Pharm Bull*, 1972;20(1):1380
- 6 Vgl WA Poyor. *Mechanisms of Sulfur Reactions* New York: HeGraw-Hill Book Company, 1962;153-5

Synthesis and Inhibitor Activity to Phosphodiesterase of Thieno [3,4-d] Pyrimidine-2,4-Dione Derivatives

Wang Lichen, Yu Liangli, Huang Jiazi, Geng Qiuju, Liu Jinling, Dai Dezai¹, Chen Dingding¹

Department of Organic Chemistry; ¹Division of Pharmacology

In search of novel phosphodiesterase (PDE) inhibitors, twelve compounds of thieno [3,4-d] pyrimidine-2,4-diones (V a-1) were designed and synthesized with cyanoacetic acid and urethan taken as the starting materials. Condensation and cyclization were involved in the synthesis route. The compounds V a-1 showed varied inhibitory activity to PDE, and 3-methyl-1-o-methylbenzyl-5-amino-thieno [3,4-d] pyrimidine-2,4-dione was found to be more active.

Key words Thieno [3,4-d] pyrimidine-2,4-dione; Phosphodiesterase inhibitor; Theophylline