

# 噻吩吡啶二酮衍生物的合成及其抑酶活性

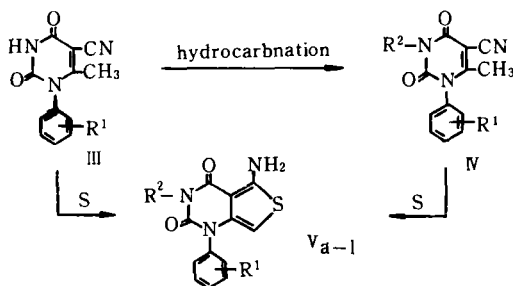
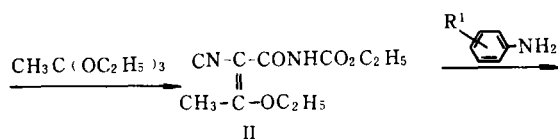
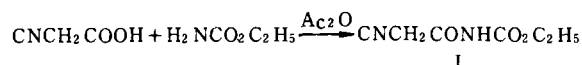
王礼琛 俞良莉 黄嘉梓 耿秋菊<sup>1</sup> 刘金陵 戴德哉<sup>2</sup> 陈丁丁<sup>2</sup>

(有机化学教研室;<sup>2</sup>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个噻吩吡啶[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-氨基噻吩吡啶[3,4-*d*]嘧啶-2,4-二酮活性较强。

**关键词** 噻吩吡啶[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,合成了一些噻吩吡啶[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<sup>[1,2]</sup>。在此基础上,又合成了12个新的噻吩吡啶[3,4-*d*]嘧啶-2,4-二酮衍生物(V a-l)。合成路线<sup>[2-6]</sup>见 Scheme 1。



Compd.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Compd.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
V a		CH <sub>3</sub>	V g	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
V b	<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	H	V h	<i>o</i> -Cl	CH <sub>3</sub>
V c	<i>m</i> -CH <sub>3</sub>	H	V i	<i>m</i> -Cl	CH <sub>3</sub>
V d	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	H	V j	<i>p</i> -Cl	CH <sub>3</sub>
V e	<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	V k	<i>m</i> -NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
V f	<i>m</i> -CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	V l	<i>p</i> -NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>

为观察 N<sub>1</sub>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<sup>-4</sup> 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 V l 及 V d 外,其余各化合物对 PDE 的抑制活性均较茶碱强。其中 V e 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 <sup>-4</sup>	28±4
V b	6	10 <sup>-4</sup>	26.0±2.1
V c	6	10 <sup>-4</sup>	19±3
V d	5	10 <sup>-4</sup>	8.4±1.6
V e	5	10 <sup>-4</sup>	77±4
V f	5	10 <sup>-4</sup>	68±8
V g	5	10 <sup>-4</sup>	52±4
V h	5	10 <sup>-4</sup>	40±7
V i	6	10 <sup>-4</sup>	24±5
V j	5	10 <sup>-4</sup>	20.5±4
V k	6	10 <sup>-4</sup>	34.4±10
V l	6	10 <sup>-4</sup>	6±5
Amrinone	4	10 <sup>-4</sup>	21.6±1.5
Theophylline	6	10 <sup>-3</sup>	15±10

初步抑酶试验表明,当 N<sub>3</sub>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。N<sub>1</sub>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, N<sub>1</sub> 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; <sup>1</sup>H NMR 光谱用 FX90Q 核磁共振

仪测定, TMS 内标, DMSO d<sub>6</sub> 为溶剂; 薄层层析用硅胶 GF<sub>254</sub>, 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- $\alpha$ -氨基乙酰胺 (I) 和  $\alpha$ -氨基- $\beta$ -乙氧基-N-乙氧甲酰基-2-丁烯酰胺 (II) 的制备

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

1-芳基-5-氨基-6-甲基嘧啶 (III) 的制备

取化合物 II (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  $\beta$ -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<sub>a-l</sub>

Compd.	mp, °C EtOH/H <sub>2</sub> O	Yield, %	Formula	Anal., %		IR (KBr), $\nu$ , cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H NMR, d-DMSO, $\delta$ ppm	MS, m/z
				Calcd	Found			
V a	228—230	68	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S	C 55.91 H 6.09 N 15.06	55.70 6.11 14.99		3.40 (s, 3H, <sup>3</sup> N-CH <sub>3</sub> ), 7.52 (bs, 2H, NH <sub>2</sub> ), 5.80 (s, 1H, C <sub>7</sub> -H), 4.10 (m, 1H, <sup>1</sup> N-CH), 1.7-2.3 [m, 10H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ]	279(M <sup>+</sup> ), 198, 197, 168, 140
V b	242—244	70	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S	C 57.14 H 4.04 N 15.38	57.05 4.21 14.94	3390, 3290, 1670, 1560, 1280	2.06 (s, 3H, Ar-CH <sub>3</sub> ), 7.50 (bs, 2H, NH <sub>2</sub> ), 10.67 (bs, 1H, CO <sup>3</sup> NHCO), 4.70 (s, 1H, C <sub>7</sub> -H), 7.32-7.45 (m, 4H, Ar-H)	273(M <sup>+</sup> ), 256, 230, 215, 197, 91, 77
V c	256—258	55	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S	C 57.14 H 4.04 N 15.38	57.10 4.04 15.30	3450, 3230, 1680, 1580, 1280	2.36 (s, 3H, Ar-CH <sub>3</sub> ), 10.65 (bs, 1H, CO <sup>3</sup> NHCO), 7.45 (bs, 2H, NH <sub>2</sub> ), 4.70 (s, 1H, C <sub>7</sub> -H), 7.16-7.28 (m, 4H, Ar-H)	273(M <sup>+</sup> ), 256, 230, 215, 197, 91, 77
V d	280—282	73	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S	C 57.14 H 4.04 N 15.38	57.34 4.04 15.01	3450, 3230, 1685, 1580, 1280	2.34 (s, 3H, Ar-CH <sub>3</sub> ), 7.44 (bs, 2H, NH <sub>2</sub> ), 10.67 (bs, 1H, CO <sup>3</sup> NHCO), 4.70 (s, 1H, C <sub>7</sub> -H), 7.18-7.32 (m, 4H, Ar-H)	273(M <sup>+</sup> ), 256, 230, 215, 198, 91, 77
V e	180—182	27	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S	C 58.54 H 4.53 N 14.61	58.51 4.58 14.41	3420, 3290, 1690, 1580, 1280	2.05 (s, 3H, Ar-CH <sub>3</sub> ), 3.17 (s, 3H, <sup>3</sup> N-CH <sub>3</sub> ), 7.55 (bs, 2H, NH <sub>2</sub> ), 4.58 (s, 1H, C <sub>7</sub> -H), 7.30-7.40 (m, 4H, Ar-H)	287(M <sup>+</sup> ), 215, 91
V f	215—217	34	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S	C 58.54 H 4.53 N 14.61	58.35 4.58 14.46	3440, 3300, 1680, 1640, 1570, 1280	2.32 (s, 3H, Ar-CH <sub>3</sub> ), 3.12 (s, 3H, <sup>3</sup> N-CH <sub>3</sub> ), 7.53 (bs, 2H, NH <sub>2</sub> ), 4.70 (s, 1H, C <sub>7</sub> -H), 7.44-7.70 (m, 4H, Ar-H)	287(M <sup>+</sup> ), 270, 215, 91
V g	218—220	35	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S	C 58.54 H 4.53 N 14.61	58.55 4.58 14.35	3450, 3310, 1690, 1650, 1580, 1290	2.31 (s, 3H, Ar-CH <sub>3</sub> ), 3.15 (s, 3H, <sup>3</sup> N-CH <sub>3</sub> ), 7.53 (bs, 2H, NH <sub>2</sub> ), 4.69 (s, 1H, C <sub>7</sub> -H)	287(M <sup>+</sup> ), 270, 215, 91, 77
V h	227—230	43	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> ClS	C 50.73 H 3.25 N 13.66	50.78 3.36 13.32	3420, 3290, 1685, 1640, 1570, 1280	3.18 (s, 3H, <sup>3</sup> N-CH <sub>3</sub> ), 7.70 (bs, 2H, NH <sub>2</sub> ), 4.70 (s, 1H, C <sub>7</sub> -H), 7.44-7.58 (m, 4H, Ar-H)	307(M <sup>+</sup> ), 215, 138, 111, 75
V i	225—227	50	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> ClS	C 50.73 H 3.25 N 13.66	50.98 3.37 13.64	3430, 3290, 1680, 1640, 1580, 1280	3.17 (s, 3H, <sup>3</sup> N-CH <sub>3</sub> ), 7.57 (bs, 2H, NH <sub>2</sub> ), 4.79 (s, 1H, C <sub>7</sub> -H), 7.37-7.47 (m, 4H, Ar-H)	307(M <sup>+</sup> ), 215, 111, 75
V j	208—210	72	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> ClS	C 50.73 H 3.25 N 13.66	50.78 3.37 13.64	3430, 3300, 1680, 1640, 1580, 1280	3.17 (s, 3H, <sup>3</sup> N-CH <sub>3</sub> ), 7.56 (bs, 2H, NH <sub>2</sub> ), 4.78 (s, 1H, C <sub>7</sub> -H), 7.37-7.47 (m, 4H, Ar-H)	307(M <sup>+</sup> ), 215, 111, 75
V k	266—268	44	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub> N <sub>4</sub> S	C 49.06 H 3.15 N 17.61	49.04 3.09 17.44	3440, 3300, 1650, 1580, 1290	3.15 (s, 3H, <sup>3</sup> N-CH <sub>3</sub> ), 7.60 (bs, 2H, NH <sub>2</sub> ), 4.80 (s, 1H, C <sub>7</sub> -H), 7.80-8.50 (m, 4H, Ar-H)	318(M <sup>+</sup> ), 246, 202, 163, 76
V l	230—233	78	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub> N <sub>4</sub> S	C 49.06 H 3.15 N 17.61	48.75 3.12 17.81	3430, 3330, 1660, 1580, 1280	3.16 (s, 3H, <sup>3</sup> N-CH <sub>3</sub> ), 7.62 (bs, 2H, NH <sub>2</sub> ), 4.79 (s, 1H, C <sub>7</sub> -H), 7.80-8.50 (m, 4H, Ar-H)	318(M <sup>+</sup> ), 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-氢或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Ⅴa-1,收率27%—78%。

化合物Ⅴa-1,的理化数据见表2。

#### 参考文献

- 1 俞良莉,王礼琛,黄嘉梓等. 噻吩并[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. 噻吩并[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 glyoxalines part 1. *J Chem Soc*, 1955;1834-9
- 4 Atkinso MR, Shaw G, Warrener RN. Pyrimidine and glyoxalines 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 Proyor. *Hechanisms of Sulfur Reactions* New York: McGraw-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 Dezai<sup>1</sup>, Chen Dingding<sup>1</sup>

Department of Organic Chemistry; <sup>1</sup>Division of Pharmacology

In search of novel phosphodiesterase (PDE) inhibitors, twelve compounds of thieno [3, 4-d] pyrimidine-2, 4-diones (Ⅴa-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 Ⅴa-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