

含吡啶组块 3-脂肪基-1,2,4-三唑并[3,4-b]-1,3,4 噻二唑衍生物的合成及生物活性

张成路* 国 阳 吴一非 朱长安 曲瑞峰 孙丽杰 王 雪 柴金华

(辽宁省生物与制药重点实验室, 辽宁师范大学化学化工学院 大连 116029)

摘 要 分别将 6 种脂肪酸与二氨基硫脲反应, 合成了 6 种含不同碳数的 3-脂肪基-1,2,4-三唑 (**1a** ~ **1f**), 其中化合物 **1e** 和 **1f** 为首次合成。在三氯氧磷存在下, 分别将化合物 **1a** ~ **1f** 与 4-吡啶甲酸和 2,6-吡啶二甲酸反应, 首次高产率合成了 12 种三唑并噻二唑衍生物 (**2a** ~ **2f**) 和 (**3a** ~ **3f**)。为对比引入 3-脂肪基和吡啶组块对生物活性的影响, 分别合成了 3-苯基含吡啶组块产物 (**5**)、双枝 3-苯基含吡啶组块化合物 (**6**)、不含吡啶组块的化合物 (**7a** ~ **7c**) 和 (**8a** ~ **8c**)。应用 IR、¹H NMR 和 HRMS 等技术手段对 19 种新物质进行了结构表征, 并研究了其对 Cdc25B 和 PTP1B 的抑制性能, 研究表明, 含有吡啶组块的双枝脂肪基化合物 **3b**、**3d**、**3e** 和 **3f** 对 Cdc25B 有良好的抑制活性, IC₅₀ 值 (mg/L) 分别为 1.12 ± 0.27、2.72 ± 1.07、0.72 ± 0.05 和 4.97 ± 0.93; 化合物 **2b**、**3d** 和 **5** 对 PTP1B 表现出较高的抑制活性, IC₅₀ 值 (mg/L) 分别为 0.98 ± 0.13、1.33 ± 0.11 和 2.18 ± 0.20。

关键词 脂肪基均三唑, 吡啶组块药物筛选, Cdc25B、PTP1B 抑制剂

中图分类号: O626

文献标识码: A

文章编号: 1000-0518(2014)12-1419-09

DOI: 10.3724/SP.J.1095.2014.40096

1,2,4-均三唑具有抗菌、抗肿瘤及除草活性等多种生物活性^[1-2], 利用经典的方法, 通过与一元芳香酸或二元芳香羧酸可构筑生物活性更强的 1,2,4-均三唑并噻二唑衍生物^[3]。研究表明, 当分子结构中含有吡啶组块时, 一般具有较优良的生物活性^[4-5]。将 4-吡啶甲酸或 2,6-吡啶二甲酸与 1,2,4-均三唑衍生物组合反应, 可以引入吡啶组块, 形成含有吡啶组块的新型 1,2,4-均三唑并噻二唑衍生物, 使不同活性基团在同一分子中聚集而改善药物分子的生物活性^[6-7], 使其可能在医药和农药等许多领域具有广泛的应用。将烷基链引入到三唑并噻二唑衍生物中, 既可以研究脂肪基取代对药效的影响, 也可以改良药物的脂溶性。均三唑并噻二唑衍生物能与动物体内的多种酶结合, 产生不同的药效作用^[8-9]。因此, 以三氮唑为核心进行有针对性的结构修饰进而构筑新型药物分子, 已经成为当今医药化学与生物化学研究的热门领域^[10-12]。

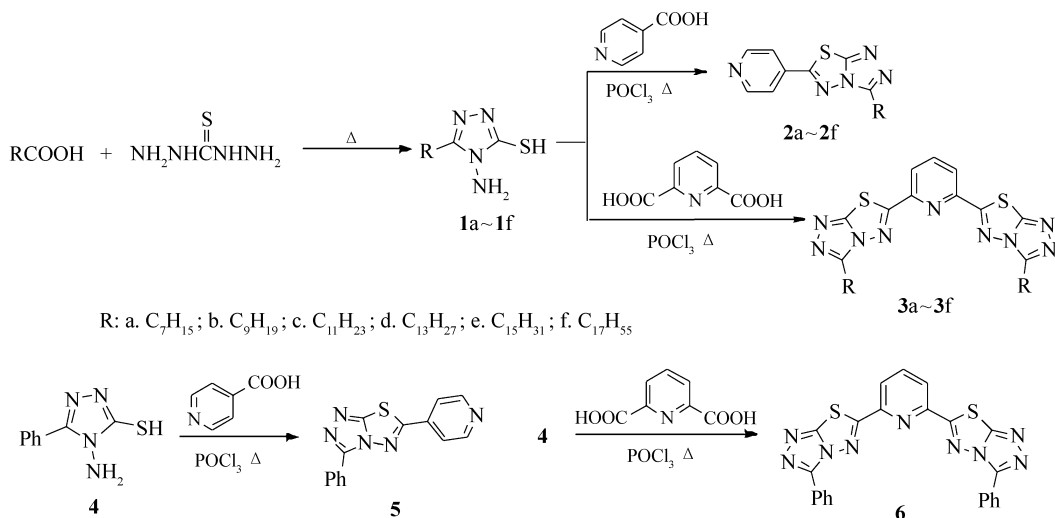
细胞分裂周期 25 (cell division cycle 25, 缩写 Cdc25) 磷酸酯酶在真核细胞增殖的调控中起到重要作用, 近年来的研究发现它是一种潜在的致癌基因, 在许多肿瘤的发生和发展中起到重要作用^[13]。因此寻求相应独特的抑制剂已成为了研究的热点。蛋白络氨酸磷酸酯酶 1B (protein tyrosine phosphatase 1B, 缩写 PTP1B) 是一种胰岛素和瘦素信号转导通路的负调节因子, 已成为治疗糖尿病和肥胖症的潜在特异靶基因^[14]。其小分子抑制剂极有可能成为有效的抗糖尿病/肥胖症制剂, 且不产生副作用。已发现的 PTP1B 抑制剂主要分为两类: 一类是无机小分子类化合物, 这类化合物以钒酸钠为代表; 另一类就是有机化合物, 该类物质大多通过有机合成和组合化学的方法进行筛选, 先筛选到具有抑制 PTP1B 活性的先导化合物, 再对化合物的取代基团进行修饰, 最后得到一种较好的 PTP1B 抑制剂。研制高活性的 PTP1B 抑制剂在治疗肥胖症与糖尿病时无疑具有重大意义。

为了得到在抗癌和抗糖尿病方面具有潜在应用价值、高活性的新型 Cdc25B 和 PTP1B 抑制剂, 本课题组设计合成了一系列新型含吡啶单元的 3-烷基-1,2,4-三唑并噻二唑衍生物, 并评价了目标化合物对 Cdc25B 和 PTP1B 的抑制活性。目标化合物合成路线如 Scheme 1 所示。

2014-03-27 收稿, 2014-05-28 修回, 2014-07-10 接受

辽宁省教育厅科学技术项目资助 (2009A426)

通讯联系人: 张成路, 教授; Tel: 0411-82158329; E-mail: zhangchenglu@lnnu.edu.cn; 研究方向: 药物合成



Scheme 1 The synthetic method of target products

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

X-5 型数字显微熔点测定仪(北京泰克仪器有限公司);BRUKER Avance -500MHz 型核磁共振波谱仪(瑞士 Bruker 公司),ZAB-HS 型质谱仪(EI,英国 VG 公司),WGH-30 型双红外分光光度计(上海勇规分析仪器有限公司),WFH-203B 型三用紫外分析仪;二氨基硫脲、三氯氧磷、4-吡啶甲酸、2,6-吡啶二甲酸、正辛酸、正癸酸、十二酸、十四酸、十六酸、十八酸、乙醚、无水乙醇均为阿拉丁试剂分析纯。化合物 **4** 收率为 85%,熔点 210 ~ 213 °C 与文献值相符^[15-16]。化合物 **1a ~ 1f** 与文献相符^[17-18]。化合物 **6** 收率为 70.5%,熔点大于 300 °C,与文献值相符^[19]。

1.2 实验方法

1.2.1 化合物 1a ~ 1f 的合成通法 在 N₂ 气保护下,称取 4 mmol 脂肪酸加入 50 mL 三口瓶中,加热至 110 °C,充分搅拌 0.5 h。将 0.3184 g(3 mmol) 硫代对称二氨基硫脲,加入反应体系后,升高温度至 160 °C,搅拌反应 4 h。反应完毕后,冷却至室温,固体用 20 mL 乙醚充分洗涤,抽滤,真空干燥滤饼,用 50% 乙醇重结晶得到纯品。

1.2.2 化合物 2a ~ 2f 的合成通法 在 N₂ 气保护下,将 2 mmol 化合物 **1a ~ 1f** 和 0.246 g(2 mmol) 4-吡啶甲酸加入到西朗特管(Schlenk tube)中,然后将 3 mL POCl₃ 加入反应体系,升温至 110 °C,搅拌回流 4 h。反应完毕后,趁热将反应液倒入 150 mL 冰水混合液中,充分搅拌并恢复室温。用 20% K₂CO₃ 与 KOH 的溶液缓慢调节其 pH 值至 8.0 左右,静置沉降,析出固体物,减压抽滤,用冷水充分洗涤滤饼,用乙醇-DMF 混合溶剂重结晶,真空干燥得到固体产物。

1.2.3 化合物 3a ~ 3f 的合成通法 在 N₂ 气保护下,将 4 mmol 化合物 **1a ~ 1f** 和 2 mmol 芳香二酸并加入西朗特管,在反应体系中加入 5 mL POCl₃,升温至 125 °C,搅拌回流 6 h 后,趁热将反应液倒入 250 mL 冰水中,搅拌降至室温。用 20% K₂CO₃ 与 KOH 的混合溶液调节其 pH 值至 8.0 左右,过滤得固体物,用冷水充分洗涤滤饼,用乙醇-DMF 混合溶剂重结晶,真空干燥得到产物。

1.2.4 化合物 5 的合成方法 在 N₂ 气保护下,将 2 mmol 化合物 **4** 和 0.246 g(2 mmol) 4-吡啶甲酸加入到西朗特管中,然后将 3 mL POCl₃ 加入反应体系,升温至 110 °C,搅拌回流 4 h 后,趁热将反应液倒入冰水中,用 20% K₂CO₃ 与 KOH 的混合溶液缓慢调节其 pH 值至 7.5 ~ 8.0,过滤,用冷水充分洗涤滤饼,用乙醇-DMF 混合溶剂重结晶,真空干燥得到固体产物。

1.3 化合物的表征

4-氨基-5-十五烷基-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇(**1e**): 白色粉末,收率 78%, mp 109.5 ~ 110.3 °C,

^1H NMR(500 Hz, DMSO- d_6), δ : 13.40(s, 1H), 5.46(s, 2H), 2.56(t, J = 7.50 Hz, 2H), 1.63 ~ 1.60(m, 2H), 1.28 ~ 1.23(m, 24H), 0.86(t, J = 6.50 Hz, 3H); ^{13}C NMR(125 Hz, CDCl_3), δ : 160.08, 150.02, 32.07(2 $\times$ C), 29.65(10 $\times$ C), 23.28, 22.54, 14.08; IR(KBr), σ/cm^{-1} : 3378, 2834, 2815, 2545, 1621, 1454, 1425, 1326, 1314, 1224, 1152, 1034, 852; HRMS(positive-SIMS), m/z : 327.2490($M + 1$)(计算值 $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{S}$: 326.2504)。

4-氨基-5-十七烷基-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇(1f): 白色粉末, 收率 75%, mp 111.7 ~ 112.4 $^{\circ}\text{C}$, ^1H NMR(500 Hz, DMSO- d_6), δ : 13.32(s, 1H), 5.45(s, 2H), 2.56(t, J = 7.40 Hz, 2H), 1.65 ~ 1.60(m, 2H), 1.29 ~ 1.23(m, 28H), 0.85(t, J = 6.75 Hz, 3H); ^{13}C NMR(125 Hz, CDCl_3), δ : 160.05, 150.05, 32.07(2 $\times$ C), 29.67(12 $\times$ C), 23.23, 22.58, 14.02; IR(KBr), σ/cm^{-1} : 3443, 2852, 2625, 1615, 1545, 1434, 1326, 1232, 1215, 1105, 946, 775; HRMS(positive-SIMS), m/z : 355.2801($M + 1$)(计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{S}$: 354.2817)。

3-庚基-6-(4-吡啶)-[1,2,4]三唑[3,4-b][1,3,4]噻二唑(2a): 黄色粉末, 收率 85%, mp 134.3 ~ 136.3 $^{\circ}\text{C}$, ^1H NMR(500 Hz, CDCl_3), δ : 8.67(d, J = 4.6 Hz, 2H), 7.69(d, J = 4.55 Hz, 2H), 3.08(t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.97 ~ 1.92(m, 2H), 1.59 ~ 1.57(m, 2H), 1.29 ~ 1.26(m, 6H), 0.79(t, J = 6.7 Hz, 3H); ^{13}C NMR(125 Hz, CDCl_3), δ : 160.13, 155.10, 145.02(2 $\times$ C), 140.15(2 $\times$ C), 120.03(2 $\times$ C), 32.04(2 $\times$ C), 29.20(2 $\times$ C), 23.16, 22.42, 14.07; IR(KBr), σ/cm^{-1} : 3436, 3324, 3135, 2914, 2837, 1649, 1586, 1367, 1118, 934, 808, 717; HRMS(positive-SIMS), m/z : 302.1412($M + 1$)(计算值 $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{S}$: 301.1429)。

3-壬基-6-(4-吡啶)-[1,2,4]三唑[3,4-b][1,3,4]噻二唑(2b): 黄色粉末, 收率 83%, mp 130.8 ~ 134.1 $^{\circ}\text{C}$, ^1H NMR(500 Hz, CDCl_3), δ : 8.85(d, J = 4.6 Hz, 2H), 7.92(d, J = 4.55 Hz, 2H), 3.07(t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.84 ~ 1.79(m, 2H), 1.39 ~ 1.21(m, 12H), 0.82(t, J = 7.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR(125 Hz, CDCl_3), δ : 160.16, 155.21, 145.07(2 $\times$ C), 140.09(2 $\times$ C), 120.07(2 $\times$ C), 32.07(2 $\times$ C), 29.67(4 $\times$ C), 23.17, 22.40, 14.09; IR(KBr), σ/cm^{-1} : 3432, 3315, 2942, 2825, 1648, 1586, 1435, 1045, 951, 852, 735; HRMS(positive-SIMS), m/z : 330.1719($M + 1$)(计算值 $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{S}$: 329.1724)。

3-十一烷基-6-(4-吡啶)-[1,2,4]三唑[3,4-b][1,3,4]噻二唑(2c): 黄色粉末, 收率 77%, mp 135.8 ~ 140.4 $^{\circ}\text{C}$, ^1H NMR(500 Hz, DMSO), δ : 8.82(d, J = 4.6 Hz, 2H), 7.92(dd, J = 4.5 Hz, 2H), 3.08(t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.84 ~ 1.79(m, 2H), 1.28 ~ 1.26(m, 16H), 0.85(t, J = 6.6 Hz, 3H); ^{13}C NMR(125 Hz, CDCl_3), δ : 160.15, 155.16, 145.07(2 $\times$ C), 140.07(2 $\times$ C), 120.06(2 $\times$ C), 32.02(2 $\times$ C), 29.65(6 $\times$ C), 23.21, 22.45, 14.03; IR(KBr), σ/cm^{-1} : 3434, 3358, 2936, 2838, 1659, 1611, 1461, 1399, 953, 865, 817, 605; HRMS(positive-SIMS), m/z : 358.2015($M + 1$)(计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{S}$: 357.2027)。

3-十三烷基-6-(4-吡啶)-[1,2,4]三唑[3,4-b][1,3,4]噻二唑(2d): 黄色粉末, 收率 73%, mp 129.6 ~ 133.4 $^{\circ}\text{C}$, ^1H NMR(500 Hz, CDCl_3), δ : 8.85(d, J = 4.55 Hz, 2H), 7.75(d, J = 4.75 Hz, 2H), 3.15(t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.96 ~ 1.90(m, 2H), 1.25(m, 20H), 0.88(t, J = 7.05 Hz, 3H); ^{13}C NMR(125 Hz, CDCl_3), δ : 160.10, 155.12, 145.04(2 $\times$ C), 140.08(2 $\times$ C), 120.02(2 $\times$ C), 32.05(2 $\times$ C), 29.63(8 $\times$ C), 23.25, 22.50, 14.08; IR(KBr), σ/cm^{-1} : 3332, 3142, 2935, 2826, 1624, 1607, 1446, 1187, 925, 836, 804, 657; HRMS(positive-SIMS), m/z : 386.2321($M + 1$)(计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{S}$: 385.2331)。

3-十五烷基-6-(4-吡啶)-[1,2,4]三唑[3,4-b][1,3,4]噻二唑(2e): 黄色粉末, 收率 75%, mp 130.6 ~ 134.8 $^{\circ}\text{C}$, ^1H NMR(500 Hz, CDCl_3), δ : 8.85(d, J = 4.6 Hz, 2H), 7.75(d, J = 4.55 Hz, 2H), 3.14(t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.96 ~ 1.91(m, 2H), 1.29 ~ 1.26(m, 28H), 0.87(t, J = 6.7 Hz, 3H); ^{13}C NMR(125 Hz, CDCl_3), δ : 160.18, 155.17, 145.10(2 $\times$ C), 140.11(2 $\times$ C), 120.09(2 $\times$ C), 32.08(2 $\times$ C), 29.62(10 $\times$ C), 23.26, 22.57, 14.05; IR(KBr), σ/cm^{-1} : 3407, 3320, 3127, 2838, 1589, 1456, 1404, 1056, 935, 836, 824, 715; HRMS(positive-SIMS), m/z : 414.1305($M + 1$)(计算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{S}$: 413.2613)。

3-十七烷基-6-(4-吡啶)-[1,2,4]三唑[3,4-b][1,3,4]噻二唑(2f): 黄色粉末, 收率 78%, mp 131.2 ~ 134.0 $^{\circ}\text{C}$, ^1H NMR(500 Hz, CDCl_3), δ : 8.85(d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.75(d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.15(t, J =

7.65 Hz, 2H), 1.94 ~ 1.90 (m, 2H), 1.30 ~ 1.25 (m, 28H), 0.82 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 Hz, CDCl_3), δ : 160.16, 155.15, 145.00 (2 $\times$ C), 140.02 (2 $\times$ C), 120.00 (2 $\times$ C), 32.09 (2 $\times$ C), 29.64 (12 $\times$ C), 23.20, 22.55, 14.04; IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3414, 3323, 3208, 2901, 2842, 1675, 1435, 1105, 940, 850, 812; HRMS (positive-SIMS), m/z : 442.2904 ($M + 1$) (计算值 $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{S}$: 441.2925)。

2,6-双(3-庚基-[1,2,4]三唑[3,4-b][1,3,4]噻二唑-6-基)吡啶(3a): 黄色粉末, 收率 85%, mp 180.5 ~ 183.4 $^{\circ}\text{C}$, ^1H NMR (500 Hz, CDCl_3), δ : 8.27 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.08 (q, $J = 7.25$ Hz, 1H), 3.15 (q, $J = 7.6$ Hz, 4H), 1.97 ~ 1.92 (m, 4H), 1.58 ~ 1.54 (m, 4H), 1.52 ~ 1.45 (m, 4H), 1.41 ~ 1.36 (m, 4H), 1.35 ~ 1.29 (m, 8H), 0.86 (t, $J = 6.9$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (125 Hz, CDCl_3), δ : 170.12 (2 $\times$ C), 160.11 (2 $\times$ C), 155.08 (2 $\times$ C), 150.06 (2 $\times$ C), 141.68, 121.00 (2 $\times$ C), 32.00 (4 $\times$ C), 29.21 (4 $\times$ C), 23.18 (2 $\times$ C), 22.44 (2 $\times$ C), 14.09 (2 $\times$ C); IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3453, 3336, 3237, 3123, 2920, 2842, 1586, 1468, 1387, 1126, 954, 863; HRMS (positive-SIMS), m/z : 524.2215 ($M + 1$) (计算值 $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_9\text{S}_2$: 523.2326)。

2,6-双(3-壬基-[1,2,4]三唑[3,4-b][1,3,4]噻二唑-6-基)吡啶(3b): 黄色粉末, 收率 82%, mp 182.5 ~ 186.6 $^{\circ}\text{C}$, ^1H NMR (500 Hz, CDCl_3), δ : 8.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.05 (q, $J = 7.6$ Hz, 4H), 1.98 ~ 1.9 (m, 4H), 1.52 ~ 1.44 (m, 4H), 1.38 ~ 1.35 (m, 4H), 1.31 ~ 1.23 (m, 16H), 0.84 (t, $J = 6.5$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (125 Hz, CDCl_3), δ : 170.10 (2 $\times$ C), 160.09 (2 $\times$ C), 155.05 (2 $\times$ C), 150.05 (2 $\times$ C), 141.66, 121.02 (2 $\times$ C), 32.04 (4 $\times$ C), 29.67 (8 $\times$ C), 23.18 (2 $\times$ C), 22.43 (2 $\times$ C), 14.07 (2 $\times$ C); IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3438, 3324, 2917, 2838, 1712, 1586, 1443, 1386, 1154, 1059, 941, 846, 718; HRMS (positive-SIMS), m/z : 580.28913 ($M + 1$) (计算值 $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_9\text{S}_2$: 579.2926)。

2,6-双(3-十一烷基-[1,2,4]三唑[3,4-b][1,3,4]噻二唑-6-基)吡啶(3c): 黄色粉末, 收率 83%, mp 181.7 ~ 185.2 $^{\circ}\text{C}$, ^1H NMR (500 Hz, CDCl_3), δ : 8.31 (q, $J = 7.75$ Hz, 2H), 8.07 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.15 (q, $J = 7.5$ Hz, 4H), 1.95 ~ 1.92 (m, 4H), 1.51 ~ 1.43 (m, 4H), 1.42 ~ 1.35 (m, 4H), 1.27 ~ 1.25 (m, 24H), 0.79 (t, $J = 6.75$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (125 Hz, CDCl_3), δ : 170.15 (2 $\times$ C), 160.10 (2 $\times$ C), 155.05 (2 $\times$ C), 150.03 (2 $\times$ C), 141.62, 121.04 (2 $\times$ C), 32.02 (4 $\times$ C), 29.65 (12 $\times$ C), 23.20 (2 $\times$ C), 22.55 (2 $\times$ C), 14.08 (2 $\times$ C); IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3440, 3356, 2934, 2836, 1676, 1586, 1458, 1135, 1042, 938, 838, 736; HRMS (positive-SIMS), m/z : 636.362103 ($M + 1$) (计算值 $\text{C}_{33}\text{H}_{49}\text{N}_9\text{S}_2$: 635.3622)。

2,6-双(3-十三烷基-[1,2,4]三唑[3,4-b][1,3,4]噻二唑-6-基)吡啶(3d): 黄色粉末, 收率 81%, mp 179.4 ~ 182.9 $^{\circ}\text{C}$, ^1H NMR (500 Hz, CDCl_3), δ : 8.37 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 8.15 (q, $J = 7.25$ Hz, 1H), 3.11 (q, $J = 7.6$ Hz, 4H), 1.96 ~ 1.92 (m, 4H), 1.56 ~ 1.44 (m, 4H), 1.40 ~ 1.35 (m, 4H), 1.26 ~ 1.25 (m, 32H), 0.86 (t, $J = 6.75$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (125 Hz, CDCl_3), δ : 170.11 (2 $\times$ C), 160.07 (2 $\times$ C), 155.07 (2 $\times$ C), 150.05 (2 $\times$ C), 141.65, 121.03 (2 $\times$ C), 32.05 (4 $\times$ C), 29.63 (16 $\times$ C), 23.25 (2 $\times$ C), 22.50 (2 $\times$ C), 14.08 (2 $\times$ C); IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3453, 3342, 2928, 2718, 1646, 1501, 1456, 1387, 1135, 1038, 938, 842, 727; HRMS (positive-SIMS), m/z : 692.4221 ($M + 1$) (计算值 $\text{C}_{37}\text{H}_{57}\text{N}_9\text{S}_2$: 691.4228)。

2,6-双(3-十五烷基-[1,2,4]三唑[3,4-b][1,3,4]噻二唑-6-基)吡啶(3e): 黄色粉末, 收率 78%, mp 181.9 ~ 185.3 $^{\circ}\text{C}$, ^1H NMR (500 Hz, CDCl_3), δ : 8.38 (q, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.14 (q, $J = 7.25$ Hz, 1H), 3.10 (q, $J = 7.5$ Hz, 4H), 1.95 ~ 1.9 (m, 4H), 1.57 ~ 1.45 (m, 4H), 1.35 ~ 1.36 (m, 4H), 1.35 ~ 1.23 (m, 40H), 0.84 (t, $J = 6.5$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (125 Hz, CDCl_3), δ : 170.14 (2 $\times$ C), 160.09 (2 $\times$ C), 155.09 (2 $\times$ C), 150.07 (2 $\times$ C), 141.64, 121.03 (2 $\times$ C), 32.08 (4 $\times$ C), 29.66 (20 $\times$ C), 23.28 (2 $\times$ C), 22.57 (2 $\times$ C), 14.06 (2 $\times$ C); IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3461, 3320, 3123, 2934, 2786, 1724, 1538, 1446, 1389, 1158, 937, 848, 721; HRMS (positive-SIMS), m/z : 748.4796 ($M + 1$) (计算值 $\text{C}_{41}\text{H}_{65}\text{N}_9\text{S}_2$: 747.4804)。

2,6-双(3-十七烷基-[1,2,4]三唑[3,4-b][1,3,4]噻二唑-6-基)吡啶(3f): 黄色粉末, 收率 75%, mp 182.6 ~ 185.8 $^{\circ}\text{C}$, ^1H NMR (500 Hz, CDCl_3), δ : 8.38 (q, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.07 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.20 (q, $J = 7.6$ Hz, 4H), 1.97 ~ 1.92 (m, 4H), 1.51 ~ 1.45 (m, 4H), 1.43 ~ 1.35 (m, 4H), 1.34 ~ 1.29 (m, 48H), 0.86 (t, $J = 6.9$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (125 Hz, CDCl_3), δ : 170.13 (2 $\times$ C), 160.12 (2 $\times$ C), 155.06

($2 \times C$), 150.06($2 \times C$), 141.66, 121.05($2 \times C$), 32.05($4 \times C$), 29.62($24 \times C$), 23.20($2 \times C$), 22.55($2 \times C$), 14.09($2 \times C$); IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3454, 3337, 3108, 2934, 2838, 1597, 1456, 1385, 1140, 1045, 942, 846, 710; HRMS (positive-SIMS), m/z : 804.5421 ($M+1$) (计算值 $C_{45}H_{73}N_9S_2$: 803.5430)。

3-苯基-6-(吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑[3,4-b][1,3,4]噻二唑(**5**): 白色粉末, 收率 79%, mp 198.5 ~ 200.0 °C, ^1H NMR (500 Hz, CDCl_3), δ : 8.75 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 8.28 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 7.51 ~ 7.41 (m, 3H); ^{13}C NMR (125 Hz, CDCl_3), δ : 160.11, 155.20, 145.09($2 \times C$), 140.06($2 \times C$), 130.11($2 \times C$), 125.08($4 \times C$), 120.11($2 \times C$); IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3380, 3330, 2850, 1645, 1580, 1445, 1356, 1225, 1100, 925, 850, 810, 745; HRMS (positive-SIMS), m/z : 280.0592 ($M+1$) (计算值 $C_{14}H_9N_5S_1$: 279.0589)。

3-庚基-6-(苯-4-基)-[1,2,4]三唑[3,4-b][1,3,4]噻二唑(**7a**): 黄色粉末, 收率 73%, mp 185.3 ~ 186.1 °C, ^1H NMR (500 Hz, CDCl_3), δ : 8.30 (m, 2H), 7.50 ~ 7.45 (m, 3H), 3.08 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.97 ~ 1.92 (m, 2H), 1.59 ~ 1.57 (m, 2H), 1.29 ~ 1.26 (m, 6H), 0.79 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 Hz, CDCl_3), δ : 160.47, 155.44, 143.29, 133.30, 130.58($2 \times C$), 129.12($2 \times C$), 128.10, 32.06($2 \times C$), 29.17($2 \times C$), 23.18, 22.52, 14.08; IR (KBr), σ/cm^{-1} : 1676, 1514, 1466, 1380, 1237, 745, 684; HRMS (positive-SIMS), m/z : 300.1400 ($M+1$) (计算值 $C_{16}H_{20}N_4S$: 300.1409)。

3-壬基-6-(苯-4-基)-[1,2,4]三唑[3,4-b][1,3,4]噻二唑(**7b**): 黄色粉末, 收率 78%, mp 183.8 ~ 183.5 °C, ^1H NMR (500 Hz, CDCl_3), δ : 8.29 (m, 2H), 7.50 ~ 7.45 (m, 3H), 3.05 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.83 ~ 1.78 (m, 2H), 1.38 ~ 1.20 (m, 12H), 0.84 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 Hz, CDCl_3), δ : 160.67, 155.54, 143.32, 133.41, 130.66($2 \times C$), 129.10($2 \times C$), 128.07, 32.11($2 \times C$), 29.54($4 \times C$), 23.22, 22.38, 14.05; IR (KBr), σ/cm^{-1} : 1643, 1509, 1488, 1355, 1212, 738, 680; HRMS (positive-SIMS), m/z : 328.1717 ($M+1$) (计算值 $C_{18}H_{24}N_4S$: 328.1722)。

2,6-双(3-庚基-[1,2,4]三唑并[3,4-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯(**8a**): 黄色粉末, 收率 76%, mp 145.9 ~ 147.1 °C, ^1H NMR (500 Hz, CDCl_3), δ : 8.38 (dd, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 1.6$ Hz, 7.9 Hz, 2H), 7.76 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 4H), 1.99 ~ 1.95 (m, 4H), 1.50 ~ 1.29 (m, 16H), 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (125 Hz, CDCl_3), δ : 160.04($2 \times C$), 155.00($2 \times C$), 152.15($2 \times C$), 130.92($4 \times C$), 129.84, 125.43, 32.05($4 \times C$), 29.21($4 \times C$), 23.28($2 \times C$), 22.56($2 \times C$), 14.04($2 \times C$); IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3327, 3121, 2914, 2832, 1682, 1618, 1455, 1378, 1153, 1054, 951, 847, 724; HRMS (positive-SIMS), m/z : 523.2426 ($M+1$) (计算值 $C_{26}H_{35}N_8S_2$: 523.2431)。

2,6-双(3-壬基-[1,2,4]三唑并[3,4-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯(**8b**): 黄色粉末, 收率 75%; mp 135.5 ~ 137.0 °C, ^1H NMR (500 Hz, CDCl_3), δ : 8.37 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 1.4$ Hz, 7.8 Hz, 2H), 7.76 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 4H), 1.97 ~ 1.92 (m, 4H), 1.53 ~ 1.44 (m, 4H), 1.37 ~ 1.35 (m, 4H), 1.35 ~ 1.23 (m, 16H), 0.84 (t, $J = 6.5$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (125 Hz, CDCl_3), δ : 160.05($2 \times C$), 155.04($2 \times C$), 152.17($2 \times C$), 130.93($4 \times C$), 129.88, 125.45, 32.06($4 \times C$), 29.64($8 \times C$), 29.21($2 \times C$), 23.20($2 \times C$), 22.55($2 \times C$), 14.03($2 \times C$); IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3325, 3152, 2921, 2837, 1642, 1585, 1457, 1384, 1158, 1052, 942, 837; HRMS (positive-SIMS), m/z : 579.3052 ($M+1$) (计算值 $C_{30}H_{42}N_8S_2$: 579.3051)。

2,6-双(3-苯基-[1,2,4]三唑并[3,4-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯(**8c**): 黄色粉末, 收率 70.3%, mp 240.2 ~ 242.0 °C, ^1H NMR (500 Hz, CDCl_3), δ : 8.30 (m, 4H), 7.85 (d, $J = 7.4$ Hz, 4H), 7.50 ~ 7.45 (m, 6H); ^{13}C NMR (125 Hz, CDCl_3), δ : 160.59($2 \times C$), 155.13($2 \times C$), 143.31($2 \times C$), 133.47($2 \times C$), 130.62($4 \times C$), 129.16($2 \times C$), 128.03($4 \times C$), 127.45($4 \times C$); IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3411, 3360, 3120, 1645, 1585, 1450, 1426, 1355, 1100, 957, 868, 765, 702; HRMS (positive-SIMS), m/z : 479.0684 ($M+1$) (计算值 $C_{24}H_{14}N_8S_2$: 478.0783)。

2 结果与讨论

2.1 生物活性测试

Cdc25B 在人类许多癌症中是过度表达的,筛选特异高效的 Cdc25B 抑制剂对抗癌症研究具有重要意义。PTP1B 是第一个被鉴定的蛋白酪氨酸磷酸酯酶,它通过对胰岛素受体的脱磷酸化,进而在调节胰岛素敏感性和脂肪代谢过程中起着非常重要的作用。首先采用目标产物浓度为 20 mg/L 进行抑制率初筛,然后选择抑制率大于 50% 的化合物进行复筛,测试样品浓度为 5 mg/L 时的抑制活性,得出抑制活性剂量依赖关系,即 IC₅₀值。IC₅₀值通过样品活性对样品浓度进行非线性拟和得到,筛选实验方法按照参考文献[20-22]的方法进行。测试结果如表 1、表 2 所示。

表 1 目标化合物对 Cdc25B^c 的抑制率
Table 1 Inhibition of target compounds against Cdc25B^c

Compd.	R/Ar	Inhibition rate/% ^a	IC ₅₀ /(mg·L ⁻¹) ^b
2a	C ₇ H ₁₅	32.14 ± 1.76	NA
2b	C ₉ H ₁₉	30.24 ± 3.73	NA
2c	C ₁₁ H ₂₃	24.61 ± 5.69	NA
2d	C ₁₃ H ₂₇	22.21 ± 3.98	NA
2e	C ₁₅ H ₃₁	11.45 ± 5.03	NA
2f	C ₁₇ H ₃₅	15.16 ± 0.38	NA
3a	C ₇ H ₁₅	96.89 ± 0.08	NA
3b	C ₉ H ₁₉	100.89 ± 0.03	1.12 ± 0.27
3c	C ₁₁ H ₂₃	100.72 ± 0.02	NA
3d	C ₁₃ H ₂₇	100.87 ± 0.33	2.72 ± 1.07
3e	C ₁₅ H ₃₁	100.74 ± 0.29	0.72 ± 0.05
3f	C ₁₇ H ₃₅	96.56 ± 1.01	4.97 ± 0.93
5	C ₆ H ₅	9.12 ± 0.87	NA
6	C ₆ H ₅	12.63 ± 0.67	NA

a. values tested at 20 mg/L concentration; *b.* values calculated by nonlinear fitting through the inhibition rate at 5 mg/L concentration;
c. Na₃VO₄ (IC₅₀ = (1.86 ± 0.24) mg/L) as a positive control.

表 2 目标化合物对 PTP1B^d 的抑制率
Table 2 Inhibition of target compounds against PTP1B^d

Compd.	R/Ar	Inhibition rate/% ^a	IC ₅₀ /(mg·L ⁻¹) ^b
2a	C ₇ H ₁₅	24.14 ± 1.46	NA
2b	C ₉ H ₁₉	18.97 ± 2.93	0.98 ± 0.13
2c	C ₁₁ H ₂₃	3.67 ± 6.92	NA
2d	C ₁₃ H ₂₇	5.46 ± 3.20	NA
2e	C ₁₅ H ₃₁	0.49 ± 2.21	NA
2f	C ₁₇ H ₃₅	11.79 ± 0.04	NA
3a	C ₇ H ₁₅	87.89 ± 0.12	NA
3b	C ₉ H ₁₉	85.48 ± 1.61	NA
3c	C ₁₁ H ₂₃	75.96 ± 0.01	NA
3d	C ₁₃ H ₂₇	72.83 ± 8.24	1.33 ± 0.11
3e	C ₁₅ H ₃₁	98.92 ± 9.38	NA
3f	C ₁₇ H ₃₅	98.79 ± 1.71	NA
5	C ₆ H ₅	63.81 ± 0.85	2.18 ± 0.20
6	C ₆ H ₅	70.73 ± 0.62	NA

a. values tested at 20 mg/L concentration; *b.* values calculated by nonlinear fitting through the inhibition rate at 5 mg/L concentration;
d. oleonic acid (IC₅₀ = (1.11 ± 0.09) mg/L) as a positive control.

由表 1 和表 2 可知,含吡啶组块的分子具有较好的生物活性,为了更好的验证吡啶组块对分子的生物活性的影响,进一步合成了含苯化合物 7a ~ 7c 和 8a ~ 8c 6 种物质。化合物 7a ~ 7c 的合成方法同化

合物 **2a** ~ **2f** 的合成通法;化合物 **8a** ~ **8c** 同 **2a** ~ **2f** 的合成通法。其表征数据见 1.3 化合物的表征。同样将化合物 **7a** ~ **7c** 和 **8a** ~ **8c** 做 Cdc25B 和 PTP1B 生物活性测试,测试结果如表 3 所示。

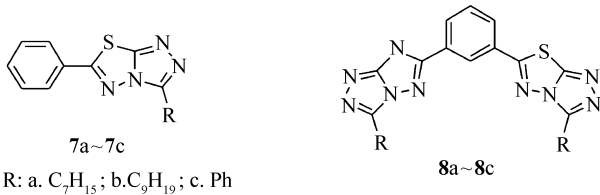


表 3 含苯化合物对 Cdc25B 和 PTP1B 的抑制率
Table 3 Inhibition of benzene compounds against Cdc25B^c and PTP1B^d

Compd.	Cdc25B ^c		PTP1B ^d	
	Inhibition rate/% ^a	IC ₅₀ /(mg·L ⁻¹) ^b	Inhibition rate/% ^a	IC ₅₀ /(mg·L ⁻¹) ^b
7a	18.68 ± 1.15	NA	39.44 ± 4.81	NA
7b	43.95 ± 1.67	NA	62.39 ± 2.71	NA
7c	24.46 ± 1.53	NA	34.16 ± 1.77	NA
8a	10.96 ± 1.11	NA	11.54 ± 6.85	NA
8b	38.79 ± 2.25	NA	66.28 ± 7.26	NA
8c	10.66 ± 5.19	NA	46.56 ± 2.62	NA

a. values tested at 20 mg/L concentration; b. values calculated by nonlinear fitting through the inhibition rate at 5 mg/L concentration;
c. Na₃VO₄ (IC₅₀ = (1.86 ± 0.24) mg/L) as a positive control; d. oleanolic acid (IC₅₀ = (1.11 ± 0.09) mg/L) as a positive control.

首先将化合物 **2a**、**2b** 和 **7a**、**7b** 进行生物活性对比发现,在 Cdc25B 和 PTP1B 测试中,化合物 **2a** 和 **2b** 的活性均高于化合物 **7a** 和 **7b** 的生物活性,而化合物 **5** 的抑制率远远高于化合物 **7c**,这表明对于单支结构来说含吡啶组块化合物的生物活性比含苯化合物的生物活性好。再将化合物 **3a**、**3b** 与化合物 **8a**、**8b** 作对比发现,在 Cdc25B 和 PTP1B 测试中,化合物 **3a** 和 **3b** 均显示出较高的抑制活性,而化合物 **8a** 和 **8b** 没有很好的生物活性。同样,化合物 **6** 的抑制率也高于化合物 **8c**,说明了在双支结构的分子中吡啶组块也发挥重要作用。

将化合物 **3a** ~ **3f** 和 **6** 进行生物活性测试结果对比发现,在 Cdc25B 测试中,化合物 **3** 对 Cdc25B 的抑制率均高于化合物 **6**,这是由于化合物 **3** 中含有 3-脂肪基,改善了分子的脂溶性,使其药效能更好地表现出来。其中化合物 **3d** (IC₅₀ = (2.72 ± 1.07) mg/L) 和化合物 **3f** (IC₅₀ = (4.97 ± 0.93) mg/L) 均表现出较高的抑制率,化合物 **3b** (IC₅₀ = (1.12 ± 0.27) mg/L) 和化合物 **3e** (IC₅₀ = (0.72 ± 0.05) mg/L) 抑制活性高于参照物,表明化合物 **3b** 和 **3e** 有望成为潜在的 Cdc25B 抑制剂;在 PTP1B 测试中,结果表明化合物 **2b**、**5** 和 **3d** 均表现出较高的抑制率,其中化合物 **5** 和 **3d** 的 IC₅₀ 值分别达到 IC₅₀ = (2.18 ± 0.20) mg/L 和 IC₅₀ = (1.33 ± 0.11) mg/L,而化合物 **2b** (IC₅₀ = (0.98 ± 0.13) mg/L) 抑制活性高于参照物,表明化合物 **2b** 有望成为潜在的 PTP1B 抑制剂。

3 结 论

综上,采用经典的方法简捷高效地合成了系列新型含吡啶单元的 3-烷基取代-1,2,4-三唑并噻二唑衍生物。通过引入脂溶性烷基和吡啶组块能使三唑并噻二唑类分子产生更为优良的生物活性,其中含有吡啶组块的双枝脂肪基 1,3,4-三唑噻二唑衍生物 **3b** 和 **3e** 对 Cdc25B 具有良好的抑制活性,均高于对比参照物,有望成为活性更好的先导化合物;化合物 **2b** 对 PTP1B 有较高的抑制活性,活性高于对比参照物,有望作用于治疗癌症和糖尿病的潜在的药物先导物。

致谢 活性筛选实验由国家新药筛选中心协助测试,在此对他们的帮助表示诚挚的谢意。

参 考 文 献

[1] ZHENG Yuguo, WEI Xue, GUO Qingqing, *et al.* Synthesis and Biological Activities of Novel Bistriazolyl-3(2H)-pyridazinones

- [J]. *Chinese J Appl Chem*, 2011, **28**(9):1028-1034 (in Chinese).
- 郑玉国, 魏学, 郭晴晴, 等. 双三唑希弗碱哒嗪酮衍生物的合成及其生物活性[J]. *应用化学*, 2011, **28**(9):1028-1034.
- [2] CHAI An, XUE Sijia, BIAN Wangdong, *et al.* Synthesis and Biological Activities of 1,3,4-Thiatriazole Derivatives[J]. *Org Chem*, 2008, (7):1199-1203 (in Chinese).
- 柴安, 薛思佳, 卞王东, 等. 1,3,4-均三唑并[2,1-b]-1,3,4-噻二唑衍生物的合成及生物活性[J]. *有机化学*, 2008, (7):1199-1203.
- [3] Holla B S, Sarojini B K, Akberali P M. Synthesis and Studies on Some New Fluorine Containing Triazolothiadiazines as Possible Antibacterial, Antifungal and Anticancer Agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2006, **41**(5):657-663.
- [4] ZHAO Weiguang, WANG Jianguo, YUAN Dekai, *et al.* Natural Substances Pyridine of Pesticide Research Trend and New Found Containing Pyridine Ring[J]. *Pesticides*, 2002, **41**(7):8-11 (in Chinese).
- 赵卫光, 王建国, 袁德凯, 等. 吡啶类农药研究趋势及新发现的含吡啶环的天然活性物质[J]. *农药*, 2002, **41**(7):8-11.
- [5] HU Guoqiang, XIE Songqiang, XU Qiuju, *et al.* Synthesis and Antibacterial Activity of 3-(5-Substituted Phenyl-[1,3,4]Oxiazole-2-Methylene Sulfonyl)-5-Pyridine-3-Based-[1,2,4] Triazole-4-Amine[J]. *Pharm Sin*, 2005, **40**(4):337-339 (in Chinese).
- 胡国强, 谢松强, 许秋菊, 等. 3-(5-取代苯基-[1,3,4]噁二唑-2-亚甲基磺基)-5-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑-4-胺的合成及抗菌活性[J]. *药学报*, 2005, **40**(4):337-339.
- [6] Park H, Bahn Y J, Jung S K. Discovery of Novel Cdc25 Phosphatase Inhibitors with Micromolar Activity Based on the Structure-Based Virtual Screening[J]. *J Med Chem*, 2008, **51**(18):5533-5541.
- [7] He Y T, Xu J, Yu Z H. Discovery and Evaluation of Novel Inhibitors of Mycobacterium Protein Tyrosine Phosphatase B from the 6-Hydroxy-benzofuran-5-carboxylic Acid Scaffold[J]. *J Med Chem*, 2013, **56**(3):832-842.
- [8] Shiradkar M, Kumar G V S, Dasari V, *et al.* Clubbed Triazoles: A Novel Approach to Antitubercular Drugs[J]. *Eur J Med Chem*, 2007, **42**(6):807-816.
- [9] Karthikeyan M S, Holla B S, Kumari N S. Synthesis and Antimicrobial Studies of Novel Dichlorofluorophenyl Containing Minotriazolothiadiazines[J]. *Eur J Med Chem*, 2008, **43**(2):309-314.
- [10] Anetta Dzygiel, Elzbieta Masiukiewicz, Barbara Rzeszutarska. Acetylation of 5-Amino-1*H*-[1,2,4]triazole Revisited[J]. *J Agric Food Chem*, 2002, **50**(6):1383-1388.
- [11] Michael J S, David R C, Rachel Reynolds. Efficient and Regiospecific One-Pot Synthesis of Substituted 1,2,4-Triazoles[J]. *Org Lett*, 2004, **6**(17):2969-2971.
- [12] Shiradkar M R, Murahari K K, Gangadasu H R, *et al.* Synthesis of New *S*-derivatives of Clubbed Triazolyl Thiazole as Anti-Mycobacterium Tuberculosis Agents[J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, **15**(12):3997-4008.
- [13] Greg Buhman, Benjamin Parker, Jungsan Sohn, *et al.* Structural Mechanism of Oxidative Regulation of the Phosphatase Cdc25B via an Intramolecular Disulfide Bond[J]. *Biochemistry*, 2005, **44**(14):5307-5316.
- [14] Sumio Shimizu, Masaru Ogata. Novel Route to 1-Vinyl-1,2,4-triazoles by the Fluoride-catalyzed Peterson Reaction of 1-[Bis(trimethylsilyl)methyl]-1,2,4-triazole with Carbonyl Compounds[J]. *J Org Chem*, 1987, **52**(11):2314-2315.
- [15] Moulin A, Mathieu B, Blayo A L. Synthesis of 3,4,5-Trisubstituted-1,2,4-Triazoles[J]. *Chem Rev*, 2010, **110**(4):1809-1827.
- [16] Elwahi A H M, Masaret G S. Synthesis of Novel Benzo-Substituted Macrocyclic Schiff Bases Containing Two Triazole Rings[J]. *J Heterocycl Chem*, 2007, **44**(6):1475-1484.
- [17] Juan J. Manclús, María J. Moreno, Emma Plana, *et al.* Development of Monoclonal Immunoassays for the Determination of Triazole Fungicides in Fruit Juices[J]. *J Agric Food Chem*, 2008, **56**(19):8793-8800.
- [18] Ned D Heindel, Jack R Reid. 7*H*-[1,2,4]Triazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-7-ones by Deamination Cyclization of *S*-Acrylates of 4-Amino-3(3*H*)-1,2,4-triazolethiones[J]. *J Org Chem*, 1980, **45**(12):2479-2482.
- [19] Dengjiang LI, Deqinglong, Heqing FU. Synthesis of 1,4-Bis[(3-Aryl)-*s*-Triazolo(3,4-*b*)-(1,3,4)Thiadiazole-6-yl] Benzenes[J]. *Synth Commun*, 2005, **35**(19):2495-2500.
- [20] Huang W G, Jiang Y Y, Li Q, *et al.* Synthesis and Biological Evaluation of (±)-Cryptotanshinone and Its Simplified Analogues as Potent CDC25 Inhibitors[J]. *Tetrahedron*, 2005, **61**(7):1863-1870.
- [21] Sun L P, Shen Q, Piao H H, *et al.* Synthesis and Biological Evaluation of (±)-3-(2-(2-Fluorobenzyloxy) Naphthalen-6-yl)-2-aminopropanoic Acid Derivatives as Novel PTP1B Inhibitors[J]. *Eur J Med Chem*, 2011, **46**(9):3630-3638.
- [22] He X P, Li C, Jin X Q, *et al.* Microwave-assisted Construction of Triazole-linked Amino Acid-glucoside conjugates as Novel PTP1B Inhibitors[J]. *New J Chem*, 2011, **35**(3):622-631.

Synthesis and Biological Activities of 3-Aliphatic-1,2,4-Triazole[3,4-b]-1,3,4-Thiatriazole Derivatives Containing Pyridine Unit

ZHANG Chenglu^{*}, GUO Yang, WU Yifei, ZHU Chang'an,

QU Ruifeng, SUN Lijie, WENG Xue, CHAI Jinhua

(*Liaoning Provincial key Laboratory of Biotechnology and Drug Discovery, School of Chemistry and Chemical Engineering, Liaoning Normal University, Dalian 116029, China*)

Abstract 3-Aliphatic-1,2,4-triazole derivatives **1a** ~ **1f** were synthesized through the reaction of six kinds of fatty acids with diaminothiurea, in which compounds **1e** and **1f** were first synthesized. In the presence of phosphorus oxychloride, compounds **1a** ~ **1f** reacted with 4-pyridine carboxylic acid and 2,6-pyridine dicarboxylic acid, respectively. The 12 kinds of aliphatic triazoles, thiadiazoles **2a** ~ **2f** and **3a** ~ **3f** were synthesized in high yields for the first time. In order to study the influence of 3-aliphatic group and pyridine, compounds **5**, **6**, **7a** ~ **7c** and **8a** ~ **8c** without pyridine units were also synthesized. The target compounds were well characterized by IR, ¹H NMR and HRMS. In the biotic screening test, the inhibitory properties of Cdc25B and PTP1B were explored. The results show that compounds **3b**, **3d**, **3e** and **3f** have good inhibition activity against Cdc25B with IC₅₀ values of (1.12 ± 0.27), (2.72 ± 1.07), (0.72 ± 0.05) and (4.97 ± 0.93) mg/L, respectively; compounds **2b**, **3d**, and **5** exhibit higher inhibition activity against PTP1B with IC₅₀ values of (0.98 ± 0.13), (1.33 ± 0.11), (2.18 ± 0.20) mg/L, respectively.

Keywords aliphatic-triazole, pyridine unit, biotic screening test, Cdc25B, PTP1B inhibitor