

抗血吸虫病药物的研究

取代苯亚甲基-双-氯乙酰胺类的合成

陈世骢 钱挹芬 周德涵

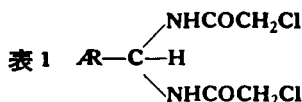
(中国医学科学院寄生虫病研究所, 上海)


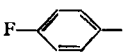

拜耳药厂^[1]于1958年报导, 卤代乙酰胺类与苯甲醛或取代苯甲醛缩合成取代苯亚甲基-双-卤代乙酰胺类对曼氏血吸虫病有治疗作用。其后于1962年 Schraufstatter 等^[2]报导了合成的一系列次烷基-和取代苯亚甲基-双-氯乙酰胺类, 对曼氏和埃及血吸虫病有治疗作用, 其中以邻氯苯亚甲基-双-氯乙酰胺(拜耳 T102)对患曼氏血吸虫病的小白鼠疗效最好。我们用同法合成了12个苯亚甲基和取代苯亚甲基-双-氯乙酰胺类供动物筛选, 证明化合物 I、V、VI 和 IX 对日本血吸虫病有预防作用, 但无治疗作用。以上四个化合物又经预防复筛试验, 表明它们的减虫率不够满意。

实 验 部 分

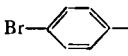

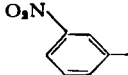
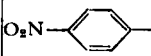
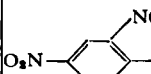
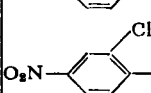
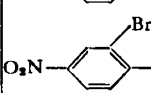
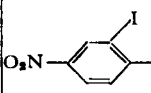
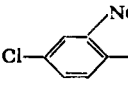
1. 双取代苯甲醛的制备 化合物 VIII 至 XII 是用双取代苯甲醛和氯乙酰胺合成的。一般在邻位上有取代基的双取代苯甲醛的合成比较困难, 我们是应用 Clarke 法^[3]制备的。

2. 取代苯亚甲基-双-氯乙酰胺类的制备 在圆底烧瓶内放置 0.038 克分子氯乙酰胺 (3.6 克) 及 0.019 克分子取代苯甲醛, 再加 3 毫升醋酐, 在水浴上加热, 温度维持在 90°C 4—12 小时(加热时间以各种取代苯甲醛的性质而定)。反应物待冷却后加 50% 乙醇使未作用的氯乙酰胺和取代苯甲醛溶解, 其残留固体用乙醇重结晶, 所得化合物列于表 1 中。



化合物	R	熔 点 °C	产率 %	分子式	计算值, %				实验值, %				
					N	Cl	Br	I	N	Cl	Br	I	
I		217—218 (文献 218) ^[3]	33	C ₁₁ H ₁₀ O ₂ N ₂ Cl ₂									
II		208—210	78	C ₁₁ H ₉ O ₂ N ₂ FCl ₂	9.55	24.23			9.05	24.33			
III		206—208 (文献 208) ^[3]	71	C ₁₁ H ₉ O ₂ N ₂ Cl ₃									

續 表 1

化合物	R	熔 点 °C	产率 %	分子 式	计算值, %				实验值, %			
					N	Cl	Br	I	N	Cl	Br	I
IV		229—231	73	$C_{11}H_{11}O_2N_2BrCl_2$	7.91	20.06	22.57		7.97	20.01	22.55	
V		196—198 (文献 198) ⁽⁸⁾	10	$C_{11}H_{11}O_4N_2Cl_2$								
VI		203—205	63	$C_{11}H_{11}O_4N_2Cl_2$	13.12	22.18			13.47	21.85		
VII		230—232 (文献 232) ⁽⁸⁾	55	$C_{11}H_{11}O_4N_2Cl_2$								
VIII		213—214	43	$C_{11}H_{10}O_6N_4Cl_2$	15.34	19.45			15.24	19.41		
IX		234	46	$C_{11}H_{10}O_4N_2Cl_3$	11.84	30.04			11.95	29.99		
X		218	35	$C_{11}H_{10}O_4N_2BrCl_2$	10.52	17.77	20.03		10.49	17.70	19.95	
XI		227—228	60	$C_{11}H_{10}O_4N_2Cl_2I$	9.41			28.45	9.53			28.61
XII		215—216	44	$C_{11}H_{10}O_4N_2Cl_3$	11.84	30.04		12.21	29.56			

致謝 湛崇清、徐月琴、商云征等同志进行各化合物的动物筛选工作；本所药物化学研究室分析组同志担任元素分析，特此一并致谢。

参 考 文 献

- [1] Farben-fabriken Bayer A. G.: Condensation Products of Haloacetamides, *Brit. P.* 787,400, 1955; *C. A.*, 1958, 52, 10197.
 [2] Schraufstätter, E. und Gönner, R.: Alkyliden- und Aryliden-bis-chloroacetamide, Eine Neue Gruppe gegen Bilharziose wirksamer Verbindungen, *Z. Naturforsch.*, 1962, 17b, 505.
 [3] Clarke, K.: Some Aromatic Aldehydes, *J. Chem. Soc.*, 1957, 3807.

STUDIES ON ANTIBILHARZIAL DRUGS

SYNTHESIS OF SUBSTITUTED ARYLIDENE-BIS-CHLOROACETAMIDES

CHEN SHIH-TSUNG, CH' IEN I-FENG AND CHOU TÊ-HAN

(Institute of Parasitic Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences, Shanghai)

ABSTRACT

Twelve compounds of substituted arylidene-bis-chloroacetamides were prepared by condensation of substituted benzaldehydes with chloroacetamide in the presence of acetic anhydride. The results of the screening tests showed that the compounds I, V, VI, and IX possessed chemoprophylactic activity against schistosomiasis japonica in mice.