

研究简报

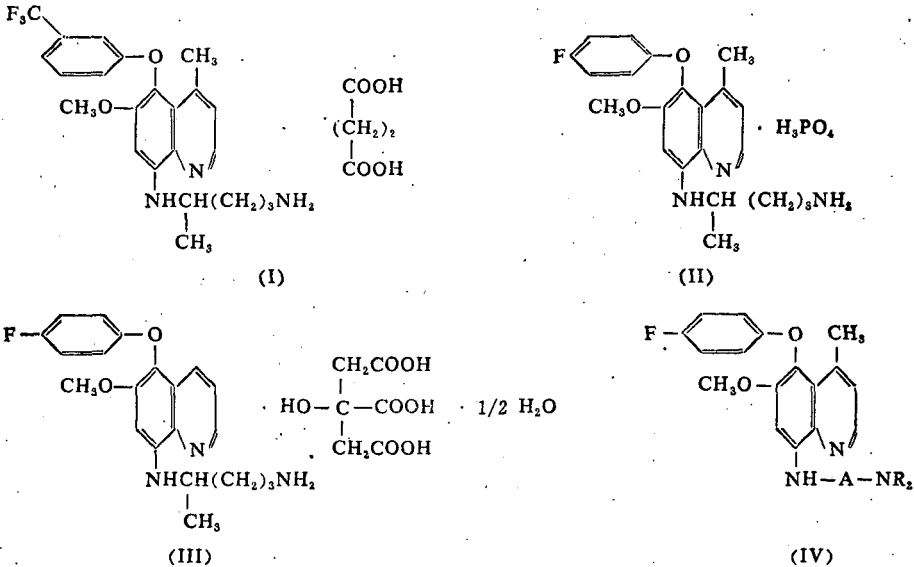
疟原虫组织期裂殖体杀灭剂 4-甲基-5-(对-氟苯氧基)伯氨喹类似物的合成*

陈 昌 郭惠珠 冯智慧 郑贤育

(中国预防医学科学院寄生虫病研究所**, 上海)

LaMontagne 等⁽¹⁾报道了一类 4-甲基-5-取代苯氧基伯氨喹对食蟹猴疟原虫 (*Plasmodium cynomolgi*) 组织期的根治作用, 其中 4-甲基-5-(间-三氟甲基苯氧基)伯氨喹 (WR 225, 448) (I) 的作用比伯氨喹显著, 但毒性大。同时报道的另一个化合物 4-甲基-5-(对-氟苯氧基)伯氨喹 (II) 对食蟹猴疟原虫的根治作用与化合物 I 近似, 它的毒性未见报道。这个化合物与作者等⁽²⁾合成的 5-(对-氟苯氧基)伯氨喹 (M 7844) (III) 5 位上的取代基相同, M7844 对食蟹猴疟原虫组织期的根治作用近似伯氨喹, 对小鼠的毒性远低于伯氨喹。因此, 保留 5-位的对-氟苯氧基, 并在 4 位也引入甲基, 合成了化合物 II 及其类似物 IV, 观察它们对鼠疟 (*P. yoelii*) 杀组织期裂殖体的作用。

化合物 II 及 IV 的合成是将 2-溴-4-乙酰基-5-硝基苯甲醚按合成 5-对-氟苯氧基-6-甲



氧基-8-硝基喹啉的方法⁽²⁾, 与对-氟苯酚作用, 制得 2-(对-氟苯氧基)-4-乙酰氨基-5-硝基苯甲醚, 将此乙酰基化合物水解成氨基后, 按 LaMontagne 等⁽¹⁾法, 进行 Skraup 反应, 制成 4-甲基-5-(对-氟苯氧基)-6-甲氧基-8-硝基喹啉, 再按 Chen 等法⁽³⁾还原 8 位硝基成氨基, 再与相应的溴烷基邻苯二甲酰亚胺缩合, 生成化合物 II 的前体的类似物 IV₁~IV₇ (见表 1)。再胍解生成 4-甲基-5-(对-氟苯氧基)伯氨喹 (II) 及其类似物 IV₈~IV₁₃ (见表 1)。经本所药理研究室进行对子孢子感染的鼠疟约氏原虫 (*P. yoelii*) 组织期裂殖体的试验, 表

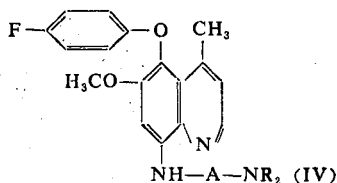
本文于 1985 年 11 月 21 日收到。

* 本研究得到联合国开发计划署/世界银行/世界卫生组织热带病研究培训特别规划的部分支持。

** 世界卫生组织疟疾、血吸虫病、丝虫病合作中心

明化合物 II, IV₉ 及 IV₁₀ 在单剂量为 100 mg/kg 时, 原虫全部转阴; 以化合物 II 的作用最强, 降至单剂量为 10 mg/kg, 仍未查见原虫。毒性试验尚在进行中。

Tab 1. 4-Methyl-5-(p-fluorophenoxy)-primaquine(II) and its analogues (IV)



Compd	A	NR ₂	MP (°C)	Formula*
IV ₁	CH(CH ₃) (CH ₂) ₃ —	phth	127~8	C ₃₀ H ₂₈ FN ₃ O ₄
IV ₂	(CH ₂) ₂ —	phth	187~91	C ₂₇ H ₂₂ FN ₃ O ₄
IV ₃	(CH ₂) ₃ —	phth	127~30	C ₂₈ H ₂₄ FN ₃ O ₄
IV ₄	(CH ₂) ₄ —	phth	136	C ₂₈ H ₂₆ FN ₃ O ₄
IV ₅	(CH ₂) ₅ —	phth	151~4	C ₃₀ H ₂₈ FN ₃ O ₄
IV ₆	(CH ₂) ₆ —	phth	101~3	C ₃₁ H ₃₀ FN ₃ O ₄
IV ₇	(CH ₂) ₇ —	phth	118~20	C ₃₂ H ₃₂ FN ₃ O ₄
IV ₈	(CH ₂) ₂ —	NH ₂	210~1	C ₁₆ H ₂₀ FN ₃ O ₂ ·H ₃ PO ₄
IV ₉	(CH ₂) ₃ —	NH ₂	232~5	C ₂₀ H ₂₂ FN ₃ O ₂ ·H ₃ PO ₄
IV ₁₀	(CH ₂) ₄ —	NH ₂	212~5	C ₂₁ H ₂₄ FN ₃ O ₂ ·H ₃ PO ₄
IV ₁₁	(CH ₂) ₅ —	NH ₂	181~3	C ₂₂ H ₂₆ FN ₃ O ₂ ·H ₃ PO ₄ ·2H ₂ O
IV ₁₂	(CH ₂) ₆ —	NH ₂	220(dec)	C ₂₃ H ₂₈ FN ₃ O ₂ ·H ₃ PO ₄ ·2H ₂ O
IV ₁₃	(CH ₂) ₇ —	NH ₂	265(dec)	C ₂₄ H ₃₀ FN ₃ O ₂ ·H ₃ PO ₄ · $\frac{1}{2}$ H ₂ O
II	CH(CH ₃) (CH ₂) ₃ —	NH ₂	110~2	C ₂₂ H ₂₆ FN ₃ O ₂ ·H ₃ PO ₄

* Elemental analyses of all compounds for C, H and N are within $\pm 0.4\%$ of the calcd. value; phth denotes phthalimido

实 验 部 分

2-(对-氟苯氧基)-4-乙酰氨基-5-硝基苯甲醚

将对-氟苯酚 11.2 g 与氢氧化钾 5.6 g 熔融。然后加入 2-溴-4-乙酰氨基-5-硝基苯甲醚 30 g, 并加入少量甲苯, 搅拌回流 6 小时。用苯提取数次, 合并提取液, 放置, 析出结晶, 呈鲜黄色, 熔点 188~9°C, 重 19 克, 产率 57.2%。元素分析 C₁₆H₁₃FN₂O₅, 理论值 % C 56.25, H 4.06, N 8.75; 分析值 % C 56.24, H 4.11, N 8.70。

2-(对-氟苯氧基)-4-氨基-5-硝基苯甲醚

将 2-(对-氟苯氧基)-4-乙酰氨基-5-硝基苯甲醚 30 g 与浓盐酸 30 ml 及 95% 乙醇 200 ml 回流 1 小时。冷后滤取沉淀, 得桔红色针晶 20 g, 得率 76.9%, 熔点 168~9°C。元素分析 C₁₃H₁₁FN₂O₄, 理论值 % C 56.11, H 3.95; 分析值 % C 56.00, H 3.92。

4-甲基-5-(对-氟苯氧基)-6-甲氧基-8-硝基喹啉

将 2-(对-氟苯氧基)-4-氨基-5-硝基苯甲醚 5.6 g 与砷酸 7.1 g 及 85% 磷酸 20 ml 混合, 搅拌, 加热到 100°C 时, 滴加 2.1 g 甲基乙烯酮, 作用 1 小时。冷后倾入冷水中, 加氨水中和

到pH=3时, 过滤。沉淀用水充分洗涤, 干燥后用环己烷重结晶, 得黄色结晶, 重2g, 产率30.3%, 熔点181~3°C。元素分析 $C_{17}H_{13}FN_2O_4$, 理论值% C 62.19, H 3.96; 分析值% C 61.86, H 4.26。

4-甲基-5-(对-氟苯氧基)-6-甲氧基-8-氨基喹啉

将4-甲基-5-(对-氟苯氧基)-6-甲氧基-8-硝基喹啉2.6g与还原铁粉2.6g、冰醋酸1ml、二正丁醚1ml及水12ml混合, 搅拌回流18小时。用氢氧化钠溶液碱化, 过滤, 沉淀用甲醇结晶, 得结晶重1.8g, 熔点140~1°C得率76.2%。元素分析 $C_{17}H_{15}FN_2O_2$, 理论值% C 68.45, H 5.03, N 9.36, F 6.37; 分析值% C 68.19, H 5.01, N 9.18, F 6.04。

4-甲基-5-(对-氟苯氧基)-6-甲氧基-8-(邻苯二甲酰亚胺基烷基)-氨基喹啉(化合物IV₁~IV₇)

将4-甲基-5-(对-氟苯氧基)-6-甲氧基-8-氨基喹啉0.01mol与等克分子的溴烷基邻苯二甲酰亚胺和三乙胺1ml混合, 搅拌, 加热到145°C, 保持1小时。然后再加入等克分子的溴代烷基邻苯二甲酰亚胺和三乙胺1ml的混合液, 继续保持145°C作用6小时。冷却, 用乙醚抽提。醚液浓缩后, 析出沉淀, 收集此沉淀重结晶即得。

4-甲基-5-(对-氟苯氧基)-6-甲氧基-2-(氨基烷基)氨基喹啉(化合物IV₇~IV₁₂及化合物II)

将4-甲基-5-(对-氟苯氧基)-6-甲氧基-8-(邻苯二甲酰亚胺烷基)-氨基喹啉与适量的85%水合肼及95%乙醇混合, 回流15小时。减压蒸除溶剂, 残渣用10%氢氧化钾溶液适量及乙醚抽提。醚液用无水硫酸钠干燥后, 滴加磷酸得沉淀, 用醇重结晶。

关键词 疟原虫; 组织期裂殖体杀灭剂; 约氏疟原虫;

致谢 本文元素分析由本室分析组进行; 筛选试验由本所药理室进行。

参 考 文 献

1. LaMontagne MP, et al. Antimalarials. 14. 5-(Aryloxy)-4-methylprimaquine analogues. A highly effective series of blood and tissue schizonticidal agents. *J Med Chem* 1982; 25:1094.
2. 郑贤育等. 抗疟新药的研究. 5-取代苯氧基-6-甲氧基-8-取代氨基喹啉的合成. *药学报* 1981; 16:502.
3. Chen E H, et al. Modifications of primaquine as antimalarials. 1. 5-Phenoxy derivatives of primaquine *J Med Chem* 1977; 20:1107.

SYNTHESIS OF ANALOGUES OF 4-METHYL-5-(P-FLUOROPHENOXY)-PRIMAQUINE AS A TISSUE SCHIZONTICIDE OF MALARIA PARASITE*

CHEN Chang, GUO Hui-Zhu, FENG Zhi-Hui and ZHENG Xian-Yu

(Institute of Parasitic Diseases**, Chinese Academy of Preventive Medicine, Shanghai)

ABSTRACT A series of analogues of 4-methyl-5-(p-fluorophenoxy)-primaquine have been prepared for evaluating of tissue schizonticidal activity of *Plasmodium yoelii* in mice. 2-Bromo-4-acetamino-5-nitroanisole was reacted with p-fluorophenol in the presence of potassium hydroxide to give 2-(p-fluorophenoxy) 4-acetamino-5-nitroanisole, which was subsequently hydrolyzed to yield corresponding amino compound. Cyclization of the amino compound with methyl vinyl ketone afforded 4-methyl-5-(p-fluorophenoxy)-6-methoxy-8-nitroquinoline. This product was reduced by iron and acetic acid to give corresponding 8-aminoquinoline. The latter was condensed with bromoalkylphthalimides to yield 4-methyl-5-(p-fluorophenoxy)-6-methoxy-8-(1-phthalimidoalkyl)aminoquinolines (IV₁~IV₇). These compounds were heated with hydrazine hydrate to form 4-methyl-5-(p-fluorophenoxy)-6-methoxy-8-(1-aminoalkyl)aminoquinolines (IV₈~IV₁₃), and 4-methyl-5-(p-fluorophenoxy)primaquine (II).

Compound II synthesized was radical curative at 10 mg/kg×1, while the analogues IV₉ and IV₁₀ were radical curative at 100 mg/kg×1 against *P. yoelii* in mice.

Key words Malaria parasite; Tissue schizonticide; *Plasmodium yoelii*

* Partial financial support was received from UNDP/World Bank/WHO TDR

**WHO Collaborating Center for Malaria, Schistosomiasis and Filariasis