

# 疟原虫组织期裂殖体杀灭剂的研究: 5-三氟乙酰基伯氨喹及其衍生物的合成

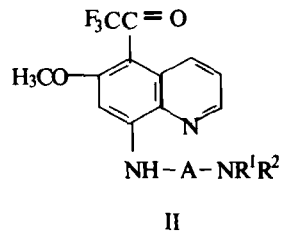
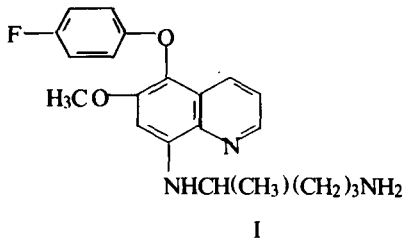
郑贤育 陈昌房 文

(中国预防医学科学院寄生虫病研究所, 上海 200025)

**提要** 伯氨喹与三氟乙酸酐作用,可制得相应的 *N*-三氟乙酰基伯氨喹(2),也可形成双-(三氟乙酰基)伯氨喹(化合物6),后者再水解,生成5-三氟乙酰基伯氨喹,简称三氟乙酰伯氨喹(11)。化合物1,3~5以及7~10,均按上法分别制得。其中以化合物11杀灭鼠、猴疟原虫组织期裂殖体的作用最强,对小鼠的急性毒性比伯氨喹低2倍。是一种值得研究的疟原虫组织期裂殖体杀灭剂。

**关键词** 疟原虫组织期裂殖体杀灭剂; 三氟乙酰伯氨喹; *N*-三氟乙酰基伯氨喹; 双-(三氟乙酰基)伯氨喹。

伯氨喹5位引入对氟苯氧基形成的5-对氟苯氧基伯氨喹(I)<sup>(1)</sup>对食蟹猴疟原虫(*Plasmodium cynomolgi*)组织期裂殖体的作用比伯氨喹低4倍,对小鼠的急性毒性却小20余倍<sup>(2)</sup>。所以,我们继续在伯氨喹5位引入取代基,以期提高对疟原虫组织期的作用。据报道<sup>(3,4)</sup>,伯氨喹5位引入三氟乙酰基后,对食蟹猴疟原虫组织期裂殖体的作用与伯氨喹相当,但未见有进一步研究的报道。在伯氨喹5位引入三氟乙酰基比引入取代苯氧基等简便。因此,我们合成了5-三氟乙酰伯氨喹及其衍生物(II),以了解其杀组织期裂殖体的根治作用及其毒性。

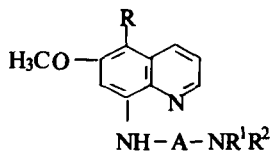


伯氨喹与三氟乙酸酐作用,使伯氨喹侧链上的伯氨基酰化,生成 *N*-三氟乙酰基伯氨喹(化合物2,表1),也可在伯氨喹5位同时引入三氟乙酰基,生成双-(三氟乙酰基)伯氨喹(化合物6)。此双酰化合物用碱溶液水解,生成5-三氟乙酰基伯氨喹(化合物11),简称三氟乙酰伯氨喹,代号M8506。三氟乙酰衍生物1,3~5及7~10均按上述方法分别合成。侧链不具有伯氨基者,则三氟乙酰基进入5位,如化合物7。

化合物1~11经我所药理研究室进行筛选试验,表明治疗约氏疟原虫(*Plasmodium yoelii*)子孢子感染的小鼠,以化合物11的疗效最高,用20 mg·kg<sup>-1</sup>单剂ig,10只试验鼠全部未查见原虫,疗效与伯氨喹相当<sup>(5)</sup>;其它化合物则呈现低效或无效。感染食蟹猴疟原

虫子孢子后出现原虫血症的阳性猴,用化合物 11  $ig\ 0.75\ mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$  连喂 3 d, 第 1d 同时 im 咯萘啶  $10\ mg \cdot kg^{-1} \times 2$ , 间隔 6 h, 以肃清红内期疟原虫。13 只治疗猴, 12 只被根治, 根治率为 92.3%; 伯氨喹在相同疗法下, 9 只猴中, 5 只猴根治, 根治率为 55.2%<sup>(5)</sup>。该化合物对小鼠的急性毒性比伯氨喹低 2 倍<sup>(5,6)</sup>; 无三致毒性<sup>(7)</sup>; 大鼠分别  $ig\ 15, 30$  及  $60\ mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ , 分别连喂 14 及 28 d, 2 个低剂量组均未查见组织病理学改变, 只有最大剂量组查见可逆性的病理学变化<sup>(7)</sup>。故三氟乙酰伯氨喹是一种值得研究的组织期疟原虫杀灭剂。

Tab 1 5-Substituent-6-methoxy-8-(1-substituted aminoalkyl) aminoquinolines



Compd	R	A-NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	MP (°C)	Formula	Elemental analysis*
1	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCOCF <sub>3</sub>	142 ~ 144	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	CHN
2	H	CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHCOCF <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub>	86 ~ 88 (87 ~ 88) <sup>(3)</sup>	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	CHN
3	H	COCF <sub>3</sub>	137 ~ 138 (134 ~ 135) <sup>(3)</sup>	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	CHN
4	COCF <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCOCF <sub>3</sub>	172 ~ 174	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	CHN
5	COCF <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHCOCF <sub>3</sub>	132 ~ 134	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	CHN
6	COCF <sub>3</sub>	CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHCOCF <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub>	124 ~ 126 (121 ~ 122) <sup>(3)</sup>	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	CHNF
7	COCF <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	204 ~ 206	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> · C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	CHN
8	COCF <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	170 ~ 172	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> · C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	CHN
9	COCF <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	145 ~ 147	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> · C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	CHN
10	COCF <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>	200 ~ 202	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> · C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	CHN
11	COCF <sub>3</sub>	CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>   CH <sub>3</sub>	192 ~ 194 (190 ~ 192) <sup>(3)</sup>	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> · C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	CHNF

C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: Oxalic acid. Compound 3 is a corresponding 8-trifluoro-acetamido-quinoline. \* The analyses are within ±0.5% of the calculated value.

## 实验部分

熔点未经校正; 红外光谱仪为岛津 IR-408 型; 紫外-可见光谱仪为 Beckman DU-8B 型; 核磁共振仪为 Bruker AM-400 型; 质谱仪为 MAT711 型。

### 6-甲氧基-8-(4-三氟乙酰氨基-1-甲基丁基)氨基喹啉(2)

将 6-甲氧基-8-(4-氨基-1-甲基丁基)氨基喹啉 6 g (0.23 mol) 与氯仿 20 ml 混合, 滴加三氟乙酸酐 4.8 g (0.23 mol), 搅拌 4 h, 加入 2% NH<sub>4</sub>OH 洗涤, 分取氯仿层, 再用 H<sub>2</sub>O 洗 2 次, 氯仿液用无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 蒸除氯仿, 析出油状物, 用乙酸乙酯重结晶, 得化合物 2, 重 2.3 g, mp 86 ~ 88 °C, 收率 28%。

**6-甲氧基-8-(2-三氟乙酰氨基乙基)氨基喹啉(1)**

将6-甲氧基-8-(2-氨基乙基)氨基喹啉 2 g (0.009 mol)与氯仿 20 ml 混合, 滴加三氟乙酸酐 2.1 g (0.01 mol), 再按上法制得。用95%乙醇重结晶, 即得化合物1, 重 1g, mp 142 ~ 144 °C, 收率 34.7%。元素分析  $C_{14}H_{14}F_3N_3O_2$ , 理论值 % C 53.67, H 4.47, N 13.42; 分析值 % C 53.84, H 4.70, N 13.34。

**6-甲氧基-8-三氟乙酰氨基喹啉(3)<sup>(3)</sup>**

将6-甲氧基-8-氨基喹啉 6 g (0.034 mol)溶于氯仿 40 ml 中, 在搅拌下滴加三氟乙酸酐 8 g (0.038 mol), 再按上法进行。蒸除氯仿后, 残液用乙醚提取, 提取液用  $H_2O$  洗涤, 用无水  $MgSO_4$  干燥, 蒸除乙醚, 得灰白色固体, 用95%乙醇重结晶, 即得化合物3, 重 6.3 g, mp 137 ~ 138 °C, 收率 68%。

**5-三氟乙酰基-6-甲氧基-8-(2-二乙氨基乙基)氨基喹啉草酸盐(7)**

将6-甲氧基-8-(2-二乙氨基乙基)氨基喹啉 8.2 g (0.03 mol)与氯仿 60 ml 混合, 在搅拌下滴加三氟乙酸酐 8.4 g (0.04 mol), 然后按化合物3的合成法处理, 在乙醚提取液中加入草酸乙醚溶液后, 析出的固体, 用95%乙醇重结晶, 即得化合物7, 重 3 g, mp 204 ~ 206 °C, 收率 29%。元素分析  $C_{18}H_{22}F_3N_3O_2 \cdot C_2H_2O_4$ , 理论值 % C 52.28, H 5.22, N 9.15; 分析值 % C 52.23, H 5.09, N 9.29。

**5-三氟乙酰基-6-甲氧基-8-( $\omega$ -三氟乙酰氨基烷基)氨基喹啉(4 ~ 6)**

将6-甲氧基-8-( $\omega$ -氨基烷基)氨基喹啉 0.023 mol 与氯仿 20 ml 混和, 在搅拌下滴加三氟乙酸酐 0.05 mol, 作用 3 ~ 6 h, 再按合成化合物2的方法进行, 制得的化合物用95%乙醇重结晶, 收率 30 ~ 40%。化合物4, mp 172 ~ 174 °C, 元素分析  $C_{16}H_{13}F_6N_3O_3$ , 理论值 % C 46.94, H 3.18, N 10.27; 分析值 % C 46.94, H 3.23, N 10.74。化合物5, mp 132 ~ 134 °C, 元素分析  $C_{19}H_{19}F_6N_3O_3$ , 理论值 % C 50.55, H 4.21, N 9.31; 分析值 % C 50.99, H 4.46, N 9.45。

**5-三氟乙酰基-6-甲氧基-8-(4-氨基-1-甲基丁基)氨基喹啉草酸盐(11)(M 8506)**

将5-三氟乙酰基-6-甲氧基-8-(4-三氟乙酰氨基-1-甲基丁基)氨基喹啉(6) 4.5 g (0.01 mol)与乙醇 40 ml 及 1 mol/L KOH 40 ml 混合, 搅拌作用 3 h, 减压蒸除溶剂, 将残液倒入冷水中, 用乙醚提取, 提取液用无水  $MgSO_4$  干燥, 然后向乙醚提取液滴加草酸乙醚溶液至酸性, 滤集固体, 用乙醇或  $H_2O$  重结晶, 即得化合物11, 重 1.8 g, mp 192 ~ 194 °C, 收率 40%。元素分析  $C_{17}H_{20}F_3N_3O_2 \cdot C_2H_2O_4$ , 理论值 % C 51.23, H 4.94, N 9.43, F 12.80; 分析值 % C 51.22, H 4.71, N 9.49, F 13.04。UV  $\lambda_{max}^{HOH}$  nm 258  $\pm$  1。IR (KBr)  $cm^{-1}$  3480, 2950, 1655, 1600。Base:  $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8.67 (d, 1H, J=8.7 Hz,  $C_4-H$ ), 8.47 (s, 1H,  $C_7-H$ ), 7.37 (dd, 1H, J=8.7及8.3 Hz,  $C_3-H$ ), 7.12 (d, 1H, J=8.3 Hz,  $C_2-H$ ), 6.18 (d, 1H, NH), 3.95 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.73 (m, 1H, CH), 2.73 (s, 2H,  $NH_2$ ), 1.6 ~ 1.7 (m, 6H,  $CH_2CH_2CH_2$ ), 1.37 (s, 3H,  $CH_3$ )。MS  $m/z$  355 ( $M^+$ )。

**5-三氟乙酰基-6-甲氧基-8-( $\omega$ -氨基烷基)氨基喹啉草酸盐(8及10)**

将5-三氟乙酰基-6-甲氧基-8-( $\omega$ -三氟乙酰氨基烷基)氨基喹啉(4及5)按上法与 1 mol/L KOH 溶液作用制得。化合物8, mp 170 ~ 172 °C, 收率 32%。元素分析  $C_{14}H_{14}F_3N_3O_2 \cdot C_2H_2O_4$ , 理论值 % C 47.64, H 3.97, N 10.42; 分析值 % C 47.98, H 4.25, N 10.18。化合物10, mp 200 ~ 202 °C, 收率 28%。元素分析  $C_{17}H_{20}F_3N_3O_2 \cdot C_2H_2O_4$ , 理论值 % C 51.23, H 4.94, N 9.43; 分析值 % C 51.49, H 4.98, N 9.28。

## 5-三氟乙酰基-6-甲氧基-8-(3-氨基丙基)氨基喹啉草酸盐(9)

将6-甲氧基-8-(3-氨基丙基)氨基喹啉 3.2 g (0.014 mol)与氯仿 20 ml 混合,在搅拌下滴加三氟乙酸酐 6.3 g (0.03 mol),再按化合物 2 的合成法进行,在蒸除氯仿后的残液中,加入95%乙醇 40 ml 及 1 mol/L KOH 40 ml,再按化合物 11 的制法进行,用95%乙醇重结晶,即得化合物 9,重 1.3 g, mp 145 ~ 147 °C, 收率 32%。元素分析  $C_{15}H_{16}F_3N_3O_2 \cdot C_2H_2O_4$ , 理论值 % C 48.92, H 4.32, N 10.07; 分析值 % C 48.99, H 4.46, N 10.45。

致谢 田晓明,刘意玲同志进行元素分析;核磁共振谱及质谱均由中国科学院上海药物研究所测定。

## 参 考 文 献

- 1 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.
- 2 张家坝,等.根治间日疟新药M7844 动物试验初步结果.寄生虫病防治简报 1980;(1):29.
- 3 Johnson JL, et al. Studies on 8-aminoquinoline 1-oxide antimalarial agents. *J Heterocycl Chem* 1984;21:1093.
- 4 Schmidt LH. Relationship between chemical structures of 8-aminoquinolines and their capacities for radical cure of infection with *Plasmodium cynomolgi* in rhesus monkeys. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;24:615.
- 5 叶秀玉,邵葆若.三氟乙酰伯氨喹杀疟原虫组织期的作用及其急性毒性.中国药理学报 1990;11:359.
- 6 Shao BR and Ye XY. Tissue schizontocidal effect of trifluoroacetyl primaquine in *Plasmodium yoelii* infected mice and *Plasmodium cynomolgi* infected monkeys. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1991;22:81.
- 7 邵葆若,等.抗疟化合物三氟乙酰伯氨喹的毒性及诱变性.中国医药工业杂志1991;22:164.

## STUDIES ON THE TISSUE SCHIZONTICIDE OF MALARIA PARASITE: SYNTHESIS OF 5-TRIFLUOROACETYL-PRIMAQUINE AND ITS DERIVATIVES

XY Zheng, C Chen and W Fang

(Institute of Parasitic Diseases, Chinese Academy of Preventive Medicine, Shanghai 200025)

**ABSTRACT** Primaquine was acylated with trifluoroacetic anhydride to give 6-methoxy-8-(4-trifluoroacetamido-1-methylbutyl) aminoquinoline (compound 2 in Table) and 5-trifluoroacetyl-6-methoxy-8-(4-trifluoroacetamido-1-methylbutyl) aminoquinoline (compound 6), bis (trifluoroacetyl) primaquine, which was subsequently hydrolyzed to yield 5-trifluoroacetyl-6-methoxy-8-(4-amino-1-methylbutyl) aminoquinoline (compound 11), 5-trifluoroacetylprimaquine or trifluoroacetoprimaquine, coded M8506. Similarly, compounds 1, 3 ~ 5 and 7 ~ 10 were also prepared.

Among them, compound 11 appeared to be the most effective by evaluation in mice infected with sporozoites of *Plasmodium yoelii*. With intragastrical dosage of 0.75 mg/kg/d  $\times$  3 d of compound 11 to monkeys infected with sporozoites of *P. cynomolgi*, the radical cure rate of the compound was 92.3%, while that of primaquine was 55.6%. The acute

toxicity of compound 11 was two times as low as that of primaquine in mice . The compound did not appear to have mutagenicity , embryotoxicity and chromosomal aberration . When rats received intragastrical doses of 15, 30 and 60 mg/kg/d of compound 11 for 14 and 28 consecutive days respectively , no change was found in histopathological examination at the two lower doses . However , reversible changes were observed at the highest dose . Compound 11 , trifluoroacetoprimaquine , was shown to be a promising tissue schizonticide of malaria parasite .

**Key words** Tissue schizonticide of malaria parasite ; Trifluoroacetoprimaquine ; *N*-Trifluoroacetyl primaquine ; Bis (trifluoroacetyl ) primaquine