

抗疟药咯萘啶有关化合物的合成及抗疟活性比较*

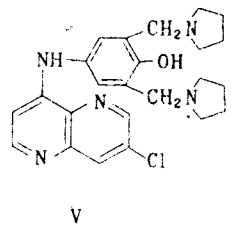
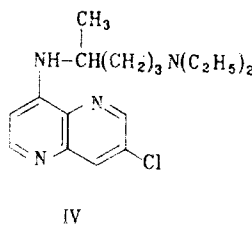
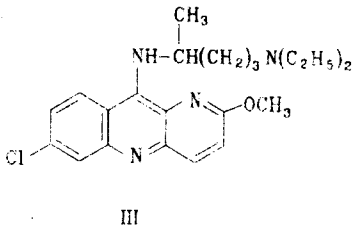
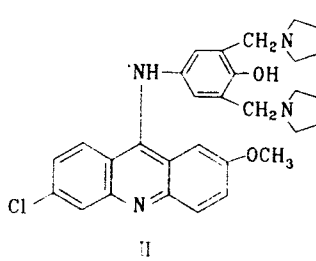
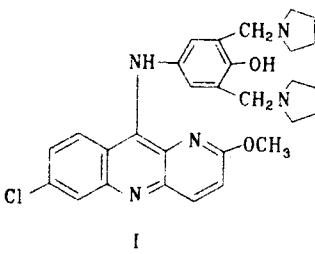
陈 昌 郑贤育 郭惠珠

(中国预防医学科学院寄生虫病研究所, 上海200025)

摘要 合成了咯萘啶(I)的有关化合物 II~V, 以探讨抗疟药咯萘啶化学结构中母环1位上氮杂原子及吡咯烷基 Mannich 碱侧链的存在, 对该化合物抗疟作用的关系。经对有抗药性的疟原虫体内试验, 合成的有关化合物 II~V 以及抗疟药氯喹和阿的平的抗疟作用, 均不如咯萘啶。提示上述氮杂原子及 Mannich 碱侧链的存在, 对咯萘啶的抗疟作用, 起着重要的和不可缺少的作用。

关键词 咯萘啶; 1-去氯咯萘啶, 氮吡啶; 5-氯氯喹; 5-氯双咯萘啶

抗疟药咯萘啶(I)与氯喹(II)、哌喹、羟基派喹及甲氟喹等均无明显的交叉抗药性^(1~3)。咯萘啶与磺胺多辛及乙胺嘧啶伍用, 可以延缓鼠疟伯氏原虫(*Plasmodium berghei*) ANKA 株对咯萘啶产生抗药性⁽⁴⁾。此种伍用, 在海南省吊罗山地区连续7年(1986~1992年)作纵向体内监测, 治疗465例恶性疟, 经28 d 追踪观察, 即使是服用口服单剂治疗的病例, 均未发生原虫复燃, 表明当地恶性疟原虫对此伍用仍敏感⁽⁵⁾。咯萘啶显著的抗疟作用及与氯喹无明显交叉抗药性等, 是否与其结构中存在双吡咯烷基 Mannich 碱侧链以及母环1位上的氮杂原子有关? 引起国内外学者的兴趣。世界卫生组织疟疾化疗指导委员会建议合成咯萘啶的有关化合物 II~IV, 以探讨咯萘啶结构中的上述特征与抗疟作用的关系。同时我们又合成了化合物 V, 在我所进行抗疟试验时作比较。



本文于1992年10月4日收到。

* 本研究经费由 UNDP/World Bank/WHO TDR 提供。

我们以对-甲氧基苯胺为原料,合成2-甲氧基-6,9-二氯吡啶,与3,5-双(吡咯烷基-1'-甲基)-4-羟基苯胺缩合,制得1-去氮咯萘啶(II)。化合物II的三磷酸盐为咯啶(pyracrine),它的合成法仅有反应式表示⁽⁶⁾,是将上述6,9-二氯吡啶先与对-氨基苯酚缩合,再进行Mannich反应而得,但未有实验方法及各项数据报道。化合物III,IV及V分别为氮吡啶(azacrin)⁽⁷⁾、5-氮氯喹⁽⁸⁾及5-氮双咯啶^(9,10),国内均未曾有过合成。我们均以2-氨基吡啶为原料,分别合成2-甲氧基-7,10-二氯苯并(b)1,5-萘啶及4,7-二氯-1,5-萘啶。前者与*N*-二乙氨基-1-甲基丁胺缩合,制得化合物III;后者分别与上述丁胺及双吡咯烷基羟基苯胺缩合,分别制得化合物IV及V。文献报道V的合成法⁽⁹⁾是将4,7-二氯-1,5萘啶先与对-氨基苯酚缩合,再进行Mannich反应而得。

化合物I~V经我所用4d抑制法,po给药,对分别感染伯氏疟原虫抗氯喹ANKA株及抗咯萘啶株的小鼠进行试验,每天po 12.5 mg/kg,共4d,化合物I~V对抗氯喹ANKA株原虫给药后4d的抑制率,分别为100,75,75,0及100%;20d的抑制率,分别为100,12.5,0,0及12.5%。表明化合物II~V的作用均不如咯萘啶(I)。每天po 12.5及25 mg/kg,共4d,化合物II~V对抗咯萘啶株原虫均无作用。提示它们与咯萘啶之间均存在一定程度的交叉抗药性。化合物I~IV经伦敦热带医学与卫生学院⁽¹¹⁾用4d抑制法和啮齿动物疟原虫模型进行体内试验。咯萘啶(I)、化合物II及平行比较的抗疟药氯喹及阿的平对药物敏感的伯氏疟原虫N品系的ED₉₀,分别为0.9,0.7,3.1和1.9 mg/(kg·d)×4d;对有抗药性(drug-resistance)的约氏疟原虫尼日利亚品系(*P. yoelii nigeriensis* Line)的ED₉₀,分别为0.7,1.5,6.7及13.0 mg/(kg·d)×4d;抗性指数(抗性株ED₉₀/敏感株ED₉₀)分别为0.8,2.1,2.1及6.8。化合物III及IV对上述尼日利亚品系的ED₉₀分别为5.2及30.0 mg/(kg·d)×4d。提示化合物II~IV的抗疟作用,均不如咯萘啶(I),支持了本所的试验结果。

实 验 部 分

熔点未校正;红外光谱仪为岛津IR-408型;核磁共振仪为Bruker AM-400型;质谱仪为MAT-711型。

2-甲氧基-6-氯-9-[3',5'-双(吡咯烷基-1-甲基)-4'-羟基苯基]-氨基吡啶(II)

将3,5-双(吡咯烷基-1'-甲基)-4-羟基乙酰苯胺6.4 g(0.02 mol)与10% HCl溶液35 ml于沸水浴上反应4 h,加入2-甲氧基-6,9-二氯吡啶3 g(0.01 mol)及95%乙醇30 ml,继续反应8 h。过滤,滤液用NH₄OH中和至碱性,滤集,干燥。用乙醇重结晶,得黄色针晶3.8 g,产率69%,mp 118~119°C(分解)(文献未报道熔点)。元素分析C₃₀H₃₃ClN₄O₂,理论值%:C 69.69, H 6.38, Cl 6.87, N 10.84;实验值%:C 69.50, H 6.31, Cl 7.01, N 10.91。IR(KBr)cm⁻¹: 3250,2950,1630,1560,1515,1235。¹HNMR(CDCl₃) δ ppm: 1.8(m,8H,dipyrrolidinyl C₃-2H, C₄-2H), 2.55(m,8H, dipyrrolidinyl C₂-2H, C₅-2H), 3.64(s,4H,di-CH₂N), 3.70(s,3H,OCH₃), 6.68(s,2H, phenyl C₂-H, C₆-H), 7.04(d,1H,J=9.0 Hz,C₄-H), 7.18(d,1H,J=10.7 Hz, C₇-H), 7.24(d,1H,J=10.7 Hz, C₈-H), 7.35(d,1H,J=9.0 Hz, C₃-H), 7.87(d,1H,C₅-H), 7.98(d,1H,C₁-H), 8.05(s,1H,NH)。MS m/z 516(M⁺)。

2-甲氧基-6-氯-9-(4'-二乙氨基-1'-甲基丁基)-氨基苯并(b)1,5-萘啶(III)

按文献方法⁽⁷⁾制备,制得化合物III的双盐酸盐双结晶水,产率76%,mp 216~218°C(分解)[该文献报道其双盐酸盐三结晶水 mp 172~174°C(分解);其双盐酸盐 mp 224~226°C]。元素分析C₂₂H₂₉ClN₄O·2HCl·2H₂O,理论值%:C 51.81, H 7.26, Cl 20.90, N 10.99;实验

值%: C 51.90, H 6.80, Cl 20.99, N 11.39。Base: IR(KBr) cm^{-1} : 3300, 2950, 1615, 1560, 1515, 1265。Base: ^1H NMR(CDCl_3) δ ppm: 0.88(t, 6H, $J=7$ Hz, di- $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 1.30(d, 3H, $J=6.4$ Hz, CH_3CH), 1.52(m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.35(m, 6H, CH_2N -di- CH_2CH_3), 3.96(s, 3H, OCH_3), 4.29(m, 1H, CH_3CH), 6.55(d, 1H, $J=9.2$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$), 7.36(d, 1H, $J=9.2$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.12(d, 1H, $J=9.2$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.90(s; 1H, NH), 7.98(d, 1H, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.04(d, 1H, $J=9.2$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$)。MS m/z 400(M^+)。

7-氯-4-(4'-二乙氨基-1'-甲基丁基)-氨基-1,5-萘啶(IV)

将4,7-二氯-1,5-萘啶1.6 g(0.008 mol)与苯酚10 ml混合,于120 $^\circ\text{C}$ 搅拌反应1 h,分2次加入 *N*-二乙氨基-1-甲基-丁胺3 g(0.019 mol),继续反应6 h,冷却,加入乙醚提取,分取乙醚液。加入苦味酸-乙醇液,析出苦味酸盐,滤集,干燥,mp 214~216 $^\circ\text{C}$ 。元素分析 $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ClN}_4 \cdot 2\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$,理论值%: C 44.70, H 3.98, Cl 4.56, N 17.98; 实验值%: C 44.74, H 3.97, Cl 4.55, N 18.0。将上述苦味酸盐溶于水中,用 NH_4OH 中和至碱性,乙醚提取,无水 MgSO_4 干燥,蒸除乙醚,减压收集 bp 195~215 $^\circ/266.644\sim399.966$ Pa(2~3 mmHg) [bp 80~100 $^\circ/6.6661$ Pa(0.05 mmHg)]⁽⁹⁾淡黄色馏份,重0.9 g,产率36%。元素分析 $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ClN}_4$,理论值%: C 63.65, H 7.80, Cl 11.07, N 17.47; 实验值%: C 63.70, H 7.84, Cl 11.08, N 17.65。IR(KBr) cm^{-1} : 3675, 1590, 1560, 1515, 1260。 ^1H NMR(CDCl_3) δ ppm: 0.90(t, 6H, $J=7$ Hz, di- CH_3CH_2), 1.22(d, 3H, $J=6.4$ Hz, CH_3CH), 1.54(m, 4H, CH_2CH_2), 2.38(m, 6H, CH_2N -di- CH_2CH_3), 3.61(m, 1H, CH), 6.40(d, 1H, $J=5.5$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 6.45(d, 1H, NH), 8.08(d, 1H, $J=1.8$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 8.38(d, 1H, $J=5.5$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 8.42(d, 1H, $J=1.8$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$)。MS m/z 320(M^+)。

7-氯-4-[3',5'-双(吡咯烷基-1-甲基)-4'-羟基苯基]-氨基-1,5-萘啶(V)

将3,5-双(吡咯烷基-1'-甲基)-4'-羟基苯胺3.2 g(0.01 mol)及4,7-二氯-1,5-萘啶1 g(0.005 mol)按化合物 II 的制备法处理。所得滤液用 NH_4OH 中和至碱性,氯仿抽提,提取液用无水 MgSO_4 干燥,蒸除氯仿,残渣用丙酮溶解,过滤,滤液加入磷酸-丙酮液至酸性,析出固体,用95%乙醇重结晶,得化合物 V 的四磷酸盐1.2 g,产率54%。mp 176~178 $^\circ\text{C}$ (分解)(文献⁽⁹⁾报道仅得黄色油状物0.21 g,无沸点或熔点)。元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O} \cdot 4\text{H}_3\text{PO}_4$,理论值%: C 34.71, H 4.82, Cl 4.28, N 8.44; 实验值%: C 34.68, H 5.01, Cl 4.24, N 8.61。Base: IR(KBr) cm^{-1} : 3300, 1610, 1565, 1515, 1250。Base: ^1H NMR(CDCl_3) δ ppm: 1.80(m, 8H, dipyrrolidinyl $\text{C}_3\text{-2H}$, $\text{C}_4\text{-2H}$), 2.61(m, 8H, dipyrrolidinyl $\text{C}_2\text{-2H}$, $\text{C}_5\text{-2H}$), 3.85(s, 4H, di- CH_2N), 6.70(d, 1H, $J=5.7$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.04(s, 2H, phenyl $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.10(s, 1H, NH), 8.32(d, 1H, $\text{C}_8\text{-H}$), 8.40(d, 1H, $J=5.7$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 8.58(d, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$)。

讨 论

在1-去氯咯萘啶(II)的结构中,虽然也有咯萘啶(I)相同的双吡咯烷基 Mannich 碱侧链,但在它的母环1位上,无氮杂原子而抗疟活性下降。

Azacrin(III)的抗疟作用比咯萘啶大为逊色。虽然它的母环1位上有氮杂原子,但其侧链不是双吡咯烷基 Mannich 碱。提示咯萘啶结构中的侧链被氯喹的氨基烷基氨基侧链代替时,活性下降。

5-氮氯喹(IV)与5-氮双咯喹(V)比较,虽然它们的母环5位上也都有氮杂原子,但两者的侧链不同,同样是有双吡咯烷基 Mannich 侧链的5-氮双咯喹的抗疟作用比有氨基烷基氨基侧链

的5-氮氯喹的作用强。

此外,在每对的母核完全雷同的1-去氮咯萘啶(II)与阿的平、双咯喹^(10,12)与氯喹的两对化合物中,也都呈现有双吡咯烷基 Mannich 侧链的前者均较有相同氨基烷基氨基侧链的后者活性强⁽¹²⁾。表明双吡咯烷基 Mannich 碱侧链的存在有助于提高相应的化合物的抗疟作用。但双咯喹的抗疟活性也比咯萘啶(I)低⁽¹²⁾。

化合物 I 及 III 的母环分别被1,5-萘啶环取代后,分别形成相应的化合物 V 及 IV, V 的抗疟活性比 I 差, IV 的抗疟活性也不如 III。表明咯萘啶的母环被1,5-萘啶环代替后,活性下降。

以上说明咯萘啶结构中的双吡咯烷基 Mannich 碱侧链及母环1位的氮杂原子,对咯萘啶的抗疟作用,起重要的和不可缺少的作用;这种 Mannich 碱侧链与苯并(b)1,5-萘啶环相连,比与吡啶环或1,5-萘啶环或喹啉环相连,能发挥更强的抗疟作用。

致谢 季根妹和李德同志参加部分实验工作;王灵和刘意玲同志作元素分析;叶秀玉同志等进行抗疟试验;中国科学院上海药物研究所测定 NMR 及 MS 谱。

参 考 文 献

- 1 疟疾研究室新药组. 抗疟新药7351的疗效与毒性的实验研究. 药化学报 1980;15:630.
- 2 李高德,等. 伯氏疟原虫 ANKA 株抗喹啉系的培育. 寄生虫与寄生虫病杂志 1985;3:189.
- 3 Childs GE, et al. *In vitro* activity of pyronaridine against field isolates and reference clones of *Plasmodium falciparum*. *Am J Trop Med Hyg* 1988;38:24.
- 4 邵葆若,叶秀玉. 伯氏疟原虫对咯萘啶产生抗药性的延缓. 中国药理学报 1986;7:463.
- 5 Shao BR, et al. A 5-year surveillance of sensitivity *in vivo Plasmodium falciparum* to pyronaridine/sulfadoxine/pyrimethamine in Daoluo area, Hainan Province. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1991;22:65.
- 6 周祖杰主编. 中国疟疾的防治与研究. 第1版. 北京:人民卫生出版社. 1991:216.
- 7 Besly DM and Goldberg AA. Antimalarial 2-alkoxy-6-chloro-9-dialkylamino-alkylamino-1,10-diaza-anthracenes. *J Chem Soc* 1954:2448.
- 8 McCaustland DJ and Cheng CC. 1,5-Naphthyridines. Synthesis of 7-chloro-4-(4-diethylamino-1-methylbutylamino)-2-methoxy-1,5-naphthyridine and related compounds (1). *J Heterocycl Chem* 1970;7:467.
- 9 Barlin GB and Tan WL. Potential antimalarials. VI Mannich bases derived from 4-[7-bromo (and chloro)-1,5-naphthyridin-4'-ylamino]-phenols and 4-(7'-trifluoromethyl-quinoline-1'-ylamino) phenol. *Aust J Chem* 1986;39:51.
- 10 郑贤育,等. 抗疟药双咯喹及其类似物的合成. 中国医药工业杂志 1990;21:200.
- 11 Peters W and Robinson BL. The chemotherapy of rodent malaria. XLVII. Studies on pyronaridine and other Mannich bases. *Ann Trop Med Parasitol* 1992;86:455.
- 12 Chen C and Zheng XY. Development of the new antimalarial drug pyronaridine: A review. *Biomed Environmental Sci* 1992;5:149.

SYNTHESIS OF PYRONARIDINE RELATED COMPOUNDS AND COMPARISON OF ANTIMALARIAL ACTIVITIES*

C Chen, XY Zheng and HZ Guo

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

ABSTRACT The paper reports the synthesis of pyronaridine(I) related compounds II~V for exploring whether the antimalarial activity of pyronaridine is by virtue of a nitrogen atom at position 1 in the ring and a pair of pyrrolidinyl Mannich base side chains in its structure. The condensation of 2-methoxy-6,9-dichloroacridine or 4,7-dichloro-1,5-naphthyridine with 4-hydroxy-3,5-bis-(pyrrolidinyl-1'-methyl) aniline yielded the related compound II, 1-deazapyronaridine, or V, 5-azabispyroquine, respectively. 2-Methoxy-7,10-dichlorobenzo (b) 1,5-naphthyridine or 4,7-dichloro-1,5-naphthyridine was condensed with 4-diethylamino-1-methylbutylamine to obtain the related compound III, azacrin, or IV, 5-azachloroquine, respectively. The results of *in vivo* tests against *Plasmodium berghei* chloroquine-resistant ANKA strain, drug-sensitive *P. berghei* N line and drug-resistant *P. yoelii nigeriensis* line showed that all the related compounds II~V were less effective than pyronaridine(I). It suggests that the nitrogen atom at position 1 and pyrrolidinyl Mannich base side chains on the structure of pyronaridine play an important and indispensable role for antimalarial activity of pyronaridine. The pyrrolidinyl Mannich bases impart increased activity to the corresponding compounds.

Key words Pyronaridine; 1-Deazapyronaridine; Azacrin; 5-Azachloroquine; 5-Azabispyroquine

* Financial support was received from UNDP/World Bank/WHO TDR.