

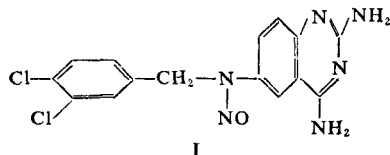
# 疟疾防治药物的研究

## XII. 2,4-二取代-6-取代氨基喹唑啉衍生物的合成及其抗疟作用

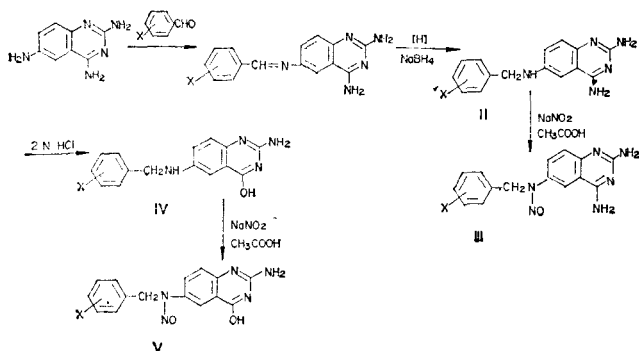
张秀平 陈根娣 戴祖瑞\* 马志明\*

(上海医药工业研究院; \*第二军医大学)

2,4-二氨基-6-取代苄氨基喹唑啉类化合物有较强的抗疟作用<sup>(1)</sup>, 其中2,4-二氨基-6-[(3,4-二氯苄基)-N-亚硝基-氨基]喹唑啉(I, 硝喹)经国内研究已用于临床<sup>(2)</sup>, 对抗疟恶性疟也有较好的作用<sup>(3)</sup>。为了进一步探讨其构效关系, 作者合成了一系列2,4-二氨基-2-氨基-4-羟基和2,4-二羟基-6-取代氨基喹唑啉类化合物。



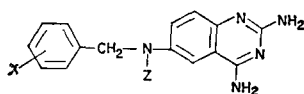
2,4-二氨基-6-取代苄氨基喹唑啉(II)的合成是以2,4,6-三氨基喹唑啉与相应的取代苯甲醛缩合、还原而得<sup>(1,4)</sup>。II用2N盐酸水解可得2-氨基-4-羟基-6-取代苄氨基喹唑啉(IV)<sup>(1)</sup>, II和IV分别与亚硝酸钠在醋酸中反应得到相应的亚硝基化合物III和V<sup>(5)</sup>。



2,4-二羟基喹唑啉是以邻氨基苯甲酸和氰酸钾在碱性溶液中反应而得, 经硝化、还原制得2,4-二羟基-6-氨基喹唑啉<sup>(6)</sup>, 然后用与上述相同的方法可得2,4-二羟基-6-取代苄氨基喹唑啉(VI)及其亚硝基化合物VII。

对本文报道的2,4-二氨基、2-氨基-4-羟基和2,4-二羟基-6-取代氨基喹唑啉衍生物36个均进行了鼠疟(*Plasmodium berghei*)抑制性治疗筛选, 方法见前报<sup>(7)</sup>。化合物II, III和V对鼠疟红细胞内期有不同程度的杀裂殖体作用。化合物III<sub>2-4</sub>当剂量为1.25 mg/kg/d × 3均使原虫转阴、活性相当于硝喹(I)。化合物II<sub>1,2,4,5</sub>当剂量为20 mg/kg/d × 3可使原虫转阴, 化合物IV, VI和VII全部无效。

Tab 1. 2,4-Diamino-6 substituted benzylamino quinazolines



Compd	X	Z	MP*°C	Recryst solvent	Formula	Elemental analysis	Suppressive action against <i>P. berghei</i> in mice	
							Dose mg/kg/d	Suppressive rate %
II <sub>1</sub> <sup>(1)</sup>	H	H	217~219	60% ETOH	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub>	C, H, N	20 10	100 66.7
II <sub>2</sub>	4-Cl	H	284~286	70% ETOH	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>5</sub> ·HCl·H <sub>2</sub> O	C, H, N, Cl	20 10	100 94.5
II <sub>3</sub> <sup>(1)</sup>	3,4-Cl <sub>2</sub>	H	240~242	ETOH	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub>	C, H, N, Cl	50 20	100 49.2
II <sub>4</sub>	3-Br	H	209~212	90% ETOH	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>5</sub>	C, H, N, Br	20 10	100 54.9
II <sub>5</sub> <sup>(1)</sup>	4-Br	H	201~203	90% ETOH	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>5</sub>	C, H, N, Br	20 10	100 95.2
II <sub>6</sub>	3,4-OCH <sub>2</sub> O-	H	226~227	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	C, H, N	100 50	100 56.7
III <sub>1</sub> <sup>(9)</sup>	H	NO	159~161	ETOH	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O	C, H, N	20 10	99.8 87.2
III <sub>2</sub>	4-Cl	NO	152~154	ETOH	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>6</sub> O ·C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	C, H, N, Cl	10 1.25	100 100
III <sub>3</sub>	3-Br	NO	178~180	60% ETOH	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>6</sub> O 1/2·H <sub>2</sub> O	C, H, N, Br	10 1.25	100 100
III <sub>4</sub>	4-Br	NO	164~166	ETOH	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>6</sub> O ·C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub> ·1/2H <sub>2</sub> O	C, H, N, Br	10 1.25	100 100
III <sub>5</sub>	4-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NO	153~155	ETOH	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O·H <sub>2</sub> O	C, H, N	20 10	100 49.7
III <sub>6</sub>	3,4-OCH <sub>2</sub> O	NO	210~212(dec)	DMF-H <sub>2</sub> O	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	C, H, N	100 10	100 88

\*Uncorrected

## 实 验 部 分

2,4-二氨基-6-[(3,4-次甲二氧基苄基)-氨基]喹唑啉(II<sub>6</sub>)

2,4,6-三氨基喹唑啉<sup>(4)</sup>7 g(0.04 mol), 胡椒醛 6.6 g(0.044 mol)和乙醇 70 ml 回流搅拌 6 小时, 冷却, 过滤, 水洗, 得 Schiff 碱粗品 9.8 g, 熔点 227~230°C。不经重结晶直接加乙醇 70 ml, 在室温搅拌, 徐徐加入钠硼氢 4.8 g(0.12 mol), 加完后逐步升温, 回流 3 小时, 冷却, 过滤, 水洗, 干燥, 用乙二醇甲醚重结晶, 得黄色结晶 6.8 g, 两步收率 55%, 熔点 226~227°C。

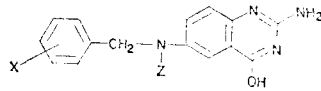
2,4-二氨基-6-[(3,4-次甲二氧基苄基)-N-亚硝基-氨基]喹唑啉(III<sub>6</sub>)

II<sub>6</sub> 1 g(0.0032 mol)加 50%醋酸 10 ml, 搅拌下徐徐加入亚硝酸钠 0.235 g(0.0034 mol)溶于水 2.5 ml 的溶液, 室温搅拌 1 小时, 过滤, 水洗, 干燥, 用 DMF-水重结晶, 得浅棕色结晶 0.8 g, 收率 74.7%, 熔点 210~212°C。

2-氨基-4-羟基-6-[(3,4-二氯苄基)-氨基]喹唑啉(IV<sub>3</sub>)

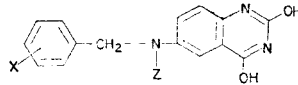
II<sub>3</sub> 1 g(0.0034 mol)加 2 N 盐酸 20 ml, 加热回流 2 小时, 趁热加水 20 ml, 全部溶解, 然后以氨水中和到 pH=8, 析出固体, 过滤, 水洗, 干燥, 得粗品, 用 DMF-水重结晶, 得

Tab 2. 2-Amino-4-hydroxy-6-substituted benzylamino quinazolines



Compd	X	Z	MP °C	Recryst solvent	Formula	Elemental analyses	Suppressive action against <i>P. berghei</i> in mice	
							Dose mg/kg/d	Suppressive rate%
IV <sub>1</sub> <sup>(1)</sup>	H	H	270~271	60% ETOH	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>4</sub> O	C, H, N	200	0
IV <sub>2</sub>	4-Cl	H	335~337	HCl-NH <sub>4</sub> OH	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>4</sub> O	C, H, N, Cl	200	79.8
IV <sub>3</sub>	3,4-Cl <sub>2</sub>	H	278~280	DMF-H <sub>2</sub> O	C <sub>15</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O	C, H, N, Cl	200	0
IV <sub>4</sub>	3-Br	H	340(dec)	50% ETOH	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> BrN <sub>4</sub> O	C, H, N, Br	200	28.4
IV <sub>5</sub>	4-Br	H	311~315(dec)	HCl-NH <sub>4</sub> OH	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> BrN <sub>4</sub> O	C, H, N, Br	200	0
IV <sub>6</sub>	4-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	269~270	HCl-NH <sub>4</sub> OH	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O	C, H, N	200	14.3
V <sub>1</sub>	H	NO	201~202	DMF-H <sub>2</sub> O	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> ·C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	C, H, N	200	0
V <sub>2</sub>	4-Cl	NO	274~275	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O·C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	C, H, N, Cl	200	97.5
V <sub>3</sub>	3,4-Cl <sub>2</sub>	NO	270~271	DMF-H <sub>2</sub> O	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	C, H, N, Cl	100	100
V <sub>4</sub>	3-Br	NO	238~240	50% ETOH	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> ·1/2H <sub>2</sub> O	C, H, N, Br	50	98.8
V <sub>5</sub>	4-Br	NO	309~311	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> ·1/2H <sub>2</sub> O	C, H, N, Br	200	29
V <sub>6</sub>	4-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NO	276~278	DMF-H <sub>2</sub> O	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> ·C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	C, H, N	200	0

Tab 3. 2,4-Dihydroxy-6-substituted benzylamino quinazolines



No.	X	Z	MP °C	Recryst solvent	Formula	Elemental analyses	Suppressive action against <i>P. berghei</i> in mice	
							Dose mg/kg/d	Suppressive rate%
VI <sub>1</sub>	4-F	H	298~300	(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	C, H, N, F	200	49.3
VI <sub>2</sub>	4-Cl	H	334~336	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	C, H, N, Cl	200	10.6
VI <sub>3</sub>	3,4-Cl <sub>2</sub>	H	329~331	DMF	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	C, H, N, Cl	200	14.8
VI <sub>4</sub>	4-Br	H	320<	DMF	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	C, H, N, Br	200	0
VI <sub>5</sub>	4-OH	H	320<	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O	C, H, N	200	29.1
VI <sub>6</sub>	4-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	316~318	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	C, H, N	200	39
VII <sub>1</sub>	4-F	NO	280~282	DMF-H <sub>2</sub> O	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O	C, H, N, F	200	12.3
VII <sub>2</sub>	4-Cl	NO	316~318	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	C, H, N, Cl	200	41.8
VII <sub>3</sub>	3,4-Cl <sub>2</sub>	NO	292~294	DMF-H <sub>2</sub> O	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	C, H, N, Cl	200	16.7
VII <sub>4</sub>	4-Br	NO	325~328	DMF	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	C, H, N, Br	200	5.6
VII <sub>5</sub>	4-OH	NO	273~275	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> ·C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	C, H, N	200	0
VII <sub>6</sub>	4-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NO	316~318	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	C, H, N	200	19.9

黄色结晶 0.75 g, 收率 73.5%, 熔点 278~280°C

### 2-氨基-4-羟基-6-[(3,4-二氯苄基)-N-亚硝基-氨基]喹唑啉(V<sub>3</sub>)

IV<sub>3</sub> 1g(0.0033 mol)加 50%醋酸 20 ml, 搅拌均匀, 徐徐加入亚硝酸钠 0.24 g(0.0035 mol)溶于水 3 ml 的溶液, 在室温搅拌 8 小时, 过滤, 水洗, 干燥, 用 DMF—水重结晶, 得浅黄色结晶 0.91 g, 收率 79.1%, 熔点 270~271°C(分解)

### 2,4-二羟基-6-[(对溴苄基)-氨基]喹唑啉(VI<sub>1</sub>)

2,4-二羟基-6-氨基喹唑啉<sup>(6)</sup>1.78 g(0.01 mol)和对溴苯甲醛 2 g(0.011 mol)加乙醇 25 ml, 回流 8 小时。冷到 0°C, 徐徐加入钠硼氢 1.4 g(0.035 mol), 加完后逐步升温, 回流 2 小时。冷却, 过滤, 水洗, 干燥, 用 DMF—水重结晶, 得黄色结晶 2.48 g, 收率 71.7%, 熔点 320°C以上。

### 2,4-二羟基-6-[(对溴苄基)-N-亚硝基-氨基]喹唑啉(VII<sub>1</sub>)

VI<sub>1</sub> 1.73 g(0.005 mol), DMF 7 ml 加 50%醋酸 30 ml, 搅拌均匀, 室温徐徐加入亚硝酸钠 0.38 g(0.0055 mol)溶于水 4 ml 的溶液, 继续搅拌 18 小时。过滤, 滤液以氨水中中和到 pH=8, 得土黄色结晶, 用 DMF 重结晶, 得 1.4 g, 收率 74.5%, 熔点 325~328°C。

**关键词** 抗疟药; 氨基喹唑啉; 杀裂殖体作用

**致谢** 元素分析由本院合成药室分析组测定, 特此致谢

## 参 考 文 献

1. Davoll J, et al: Folate antagonists 2. 2,4-Diamino-6-[[alkyl and (heterocyclic) methyl] amino] quinoxalines. *J Med Chem* 15: 812, 1972
2. 第三军医大学等: 抗疟新药-硝喹简介. 第三军医大学学报 (4):1, 1979
3. 冯崇英等: 抗疟药复方硝喹对抗氯喹恶性疟疾治疗效果的初步观察. 中华内科杂志 11:654, 1982
4. 上海医药工业研究院合成药室: 抗疟新药硝喹的合成. 医药工业 (6):4, 1980
5. Davoll J, et al: 2,4-Diamino-6- (N-aryl-methyl-N-nitrosoamino)-quinazolines. *Brit patent* 1,141,249; *CA* 70:106555 v, 1969
6. Bogert M T, et al: Researches on quinoxalines XXXIV. The synthesis of certain nitro and amino benzoylene ureas and some compounds related there-to. *J Am Chem Soc* 41:2056, 1919
7. 张秀平等: 疟疾防治药物的研究 I. 2,4-二氨基-5-取代嘧啶衍生物的合成及其抗疟作用. 药学报 15:711, 1980

## STUDIES ON ANTIMALARIALS

### XII. SYNTHESIS AND ANTIMALARIAL ACTIVITIES OF SOME DERIVATIVES OF 2,4-DISUBSTITUTED-6-SUBSTITUTED AMINO QUINAZOLINES

ZHANG Xiu-Ping, CHEN Gen-Di, DAI Zu-Rui and MA Zhi-Ming\*

(Shanghai Institute of Pharmaceutical Industrial Research; \*Second Military Medical College, Shanghai)

**ABSTRACT** 2,4-Diamino-, 2-amino-4-hydroxy- and 2,4-dihydroxy-6-substituted amino quinazolines were synthesized and evaluated for their antimalarial activities. Preliminary screening tests conducted on mice infected with *Plasmodium berghei* showed that most compounds of II and III were effective in varying degrees in the blood schizonticidal test, with compounds III<sub>2~4</sub> being as effective as nitroquine. Compounds V were found to have some effects, but compounds of IV, VI and VII were shown to be inactive.

**Key words** Antimalarials; Aminoquinazoline; Schizontocides