

疟疾防治药物的研究

X. 2, 4-二氨基-6-N¹, N²-二取代胍基-喹唑啉类衍生物的合成及其抗疟作用

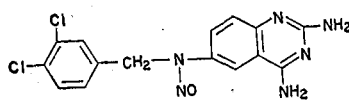
郑克勤 沈德福 倪志刚 陈林* 戴祖瑞* 马志明*

(上海医药工业研究院, *第二军医大学, 上海)

提要 本文报道了2, 4-二氨基-6-N¹, N²-二取代胍基-喹唑啉类衍生物的合成及其抗疟活性的研究。这类化合物的合成是以2, 4-二氨基-6-取代苄基氨基-喹唑啉为原料经亚硝化、还原成为2, 4-二氨基-6-(N¹-取代苄基)-胍基喹唑啉, 再与相应的醛缩合而成。此类化合物经伯氏疟原虫抑制性治疗初筛表明有少数具有一定的效果。有11个化合物经约氏疟原虫-斯氏按蚊系统病因性初筛有效。其中化合物 II_{1,7,8,11,16} 和 III₁ 口服 2.5 mg/kg, 连续3天, 可使受试小鼠全部得到保护。

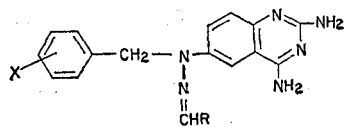
关键词 2, 4-二氨基-6-N¹-取代胍基-喹唑啉, 2, 4-二氨基-6-N¹, N²-二取代胍基-喹唑啉, 抗疟作用

自40年代发现喹唑啉类衍生物具有抗疟活性^(1,2)以来, 经过不断研究, 1970年Thompson等人^(3,4)报道2, 4-二氨基-6-[(3, 4-二氯苄基)-N-亚硝基氨基]-喹唑啉(I₃)对伯氏疟原虫 *Plasmodium berghei* 鸡疟原虫 *P. gallinaceum*, 食蟹猴疟原虫 *P. cynomolgi* 和诺氏疟原虫 *P. knowlesi* 等均有较强的抗疟活性。国内学者^(5~7)进一步发现(I₃)对鸡、猴、人疟原虫的孢子增殖有显著阻断作用。



I₃, CI-679, 硝喹

为了研究其构效关系, 我们将亚硝基还原成氨基并合成一系列具有通式(II)的衍生物, 2, 4-二氨基-6-[N¹-(取代苄基)-N²-(取代甲基)-胍基]-喹唑啉类, 以期找到新的抗疟药物。

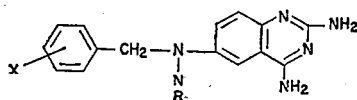


X = H, 4-C₃H₇isO, 3, 4-Cl₂.

R = 烷基, 取代苯基, 杂环等。

II

化合物(II)的合成以2, 4-二氨基-6-取代苄基氨基-喹唑啉为原料, 在50%醋酸中进行亚硝化得化合物(I), 然后在酸性溶液中用锌粉还原成为N¹-取代胍类化合物(III), 再与相应的醛缩合而成。酸性还原用盐酸、硫酸、醋酸均可, 在醋酸中N¹-取代胍较易分离到纯品(III)。与相应的醛缩合可以在还原反应液中进行, 得到(II)。II的紫外光谱 λ_{max}^{EtOH} 360nm (CH=N)。化合物(I)的核磁共振光谱 σ 5.55(2H, S, CH₂), 6.72(2H, S, 4-

表 1 2,4-二氨基-6-[N¹-(取代苄基)-N²-(取代甲甲基)-胍基]-咪唑啉类化合物

化合物编号	X	R	熔点 °C	重结晶 溶剂	分子式	元素分析
II ₁	H		238~240	DMF	C ₂₂ H ₁₆ ClN ₆ ·½H ₂ O	CHClN
II ₂	H		218~220	DMF	C ₂₆ H ₂₀ N ₆ O ₃ ·½HO	CHN
II ₃	4-C ₃ H ₇ iso		216~218	DMF	C ₂₆ H ₂₂ BrN ₆ ·H ₂ O	CHBrN
II ₄	4-C ₃ H ₇ iso		290~292	DMF	C ₂₇ H ₃₀ N ₆ O ₂ ·HCl	CHClN
II ₅	4-C ₃ H ₇ iso		276~278	DMF	C ₂₈ H ₃₂ N ₆ O ₃ ·HCl·½H ₂ O	CHClN
II ₆	3,4-Cl ₂	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH=	253~255	稀乙醇	C ₂₀ H ₂₂ Cl ₂ N ₆ ·HCl·H ₂ O	CHN
II ₇	3,4-Cl ₂		252~254	DMF	C ₂₂ H ₁₆ Cl ₂ N ₆ ·DMF	CHClN
II ₈	3,4-Cl ₂		236~238	DMF	C ₂₂ H ₁₇ BrCl ₂ N ₆ ·HCl·H ₂ O	CHBrN
II ₉	3,4-Cl ₂		236~238	DMF	C ₂₂ H ₁₇ Cl ₃ N ₆ ·DMF	CHClN
II ₁₀	3,4-Cl ₂		272~275	乙醇	C ₂₂ H ₁₆ Cl ₂ N ₆ O·HCl·½HO	CHN
II ₁₁	3,4-Cl ₂		280~282	稀乙醇	C ₂₄ H ₂₂ Cl ₂ N ₆ O ₂ ·HCl·2H ₂ O	CHN
II ₁₂	3,4-Cl ₂		282~284	DMF	C ₂₄ H ₂₂ Cl ₂ N ₆ O·HCl·DMF·½H ₂ O	CHClN
II ₁₃	3,4-Cl ₂		288~290	DMF	C ₂₄ H ₂₄ Cl ₂ N ₇ ·HCl·DMF·1½H ₂ O	CHClN
II ₁₄	3,4-Cl ₂		208~210	DMF	C ₂₀ H ₁₆ Cl ₂ N ₇ O ₃ ·H ₂ SO ₄	CHN
II ₁₅	3,4-Cl ₂		296~298	稀乙醇	C ₁₆ H ₁₀ Cl ₂ N ₆ O ₂ ·HCl·C ₂ H ₅ OH	CHCl
III ₁	H	H ₂	188~190	稀乙醇	C ₁₈ H ₁₆ N ₆ ·CH ₃ COOH·2H ₂ O	CHN
III ₂	4-C ₃ H ₇ iso	H ₂	228~230	乙醇	C ₁₈ H ₂₂ N ₆ ·CH ₃ COOH	CHN

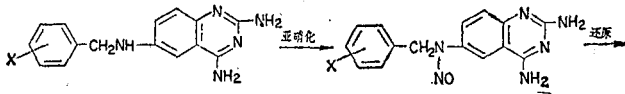
注: a. 本表熔点均未校正

b. 元素分析误差均控制在0.3~0.5%

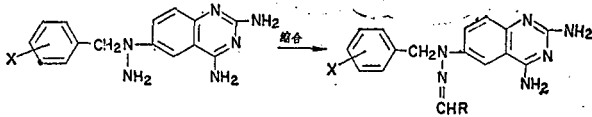
表 2 药 理 筛 选 结 果

化 合 物 编 号	伯氏鼠疟原虫抑制性治疗筛选		约氏鼠疟原虫-斯氏按蚊系统病因性预防筛选		
	剂量(mg/kg×日)	抑制率(%)	剂量(mg/kg×日)	动 物 数	血液中出现原虫动物数(7天)
II ₁	80×3	4.01	50×3	4	0
	20×3	0	25×3	5	0
			2.5×3	5	0
			1.25×3	5	2
			0.625×3	5	3
II ₂	640×3	16.8	50×3	5	0
	160×3	1.9	25×3	5	3
	40×3	0			
II ₄	320×3	58.7	100×3	4	3
	80×3	41.3	50×3	4	4
	20×3	10.8			
II ₅	320×3	46.2	100×3	5	3
	80×3	43.5	50×3	5	5
	20×3	33.6			
II ₆			100×3	5	0
			50×3	5	0
			5×3	5	2
II ₇	320×3	98.1	2.5×3	5	3
	80×3	71	100×3	5	0
	20×3	36	5×3	5	0
			2.5×3	5	0
II ₈			1.25×3	5	0
	320×3	95	50×3	5	0
	80×3	77	10×3	4	0
	20×3	41	2.5×3	5	0
			1.25×3	5	3
II ₉	320×3	76	100×3	3	0
	80×3	39	50×3	4	0
	20×3	0	25×3	3	0
			10×3	5	4
II ₁₀	320×3	13	50×3	4	0
	80×3	1.3	10×3	5	2
	20×3	0	5×3	5	5
II ₁₁	320×3	100	100×3	5	0
	80×3	100	5×3	5	0
	20×3	81	2.5×3	5	0
			1.25×3	4	1
II ₁₂			0.625×3	5	2
	320×3	38.1	100×3	5	3
	80×3	26	50×3	5	4
II ₁₃	20×3	19.2			
	640×3	16.8	50×3	5	0
	160×3	1.9	25×3	5	3
II ₁₄	40×3	0			
	320×3	38.1	100×3	5	3
	80×3	26	50×3	5	4
II ₁₅	20×3	19.2			
	320×3	33.6	100×3	5	0
	80×3	20	50×3	5	0
III ₁	20×3	17.9	25×3	5	0
			5×3	5	0
			2.5×3	5	0
			1.25×3	5	0
			0.625×3	5	0
			50×3	5	2
			25×3	5	0
III ₂	80×3	100	50×3	5	0
	20×3	82	25×3	5	0
III ₂			5×3	5	0
			2.5×3	5	0
			1.25×3	5	0
			0.625×3	5	0
			100×3	5	5
		50×3	5	5	

NH₂), 7.30~8.18 (9 H, m, 苯环 H 及 2-NH₂), 8.55 (1 H, d, C₅-H)。加重水后 4-NH₂ 的信号消失。-CH₂, 4-NH₂, C₅-H 的 σ 值由于亚硝基产生 -M 效应和各向异性效应, 信号显著向低磁场移动。化合物 (III₁) 的核磁共振光谱 σ 4.45 (2 H, s, CH₂), 5.55 (2 H, s, 4-NH₂), 7.40~7.60 (10 H, m, 苯环 H 及 2-NH₂), 8.05 (2 H, s, 6-N-NH₂)。



I



III

II

- I—III 1. X=H.
2. X=4-C₃H₇iso.
3. X=3,4-Cl₂

本文报道的化合物进行了伯氏鼠疟原虫抑制性治疗筛选和约氏鼠疟原虫 *P. yoelii*—斯氏按蚊系统病因性预防筛选。方法见前报道⁽⁸⁾。初步试验结果表明 II₁₁、III₁ 对伯氏鼠疟原虫有抑制性治疗作用, 口服 80 mg/kg 连续 3 天, 抑制率 100%。II_{1,7,8,11,15} 和 III₁ 对约氏鼠疟原虫病因性预防有效, 口服 2.5 mg/kg 连续 3 天, 可使小鼠全部得到保护, 血中未查到原虫。其中 II₁₅、III₁ 效果较好。化合物 III₁ 口服 0.625 mg/kg 连续 3 天, 血液检查仍未发现原虫。

实 验 部 分

2, 4-二氨基-6-[(苄基)-N-亚硝基氨基]-喹唑啉 (I₁)

2, 4-二氨基-6-苄基氨基喹唑啉⁽⁹⁾ 10.6 g (0.04 mole) 在 50% 醋酸 40 ml 中徐徐升温至 50°C 左右, 搅拌均匀后, 冷却至 25~28°C, 滴加亚硝酸钠水溶液 (亚硝酸钠 3.3 g (0.048 mole) 加水 20 ml), 继续搅拌 10 小时, 放置过夜。滤出产物, 水洗、干燥后重 13 g, 乙醇重结晶, 熔点 156~158°C。元素分析 C₁₅H₁₄N₆O·C₂H₄O₂·1 1/4 H₂O, 理论值 % C 54.17, H 5.13, N 22.30; 分析值 % C 54.09, H 5.48, N 22.61。

2,4-二氨基-6-(N¹-苄基胍基)-喹唑啉(III₁)

化合物 (I₁) 2 g 在 50% 醋酸 25 ml 中搅拌, 微微加温至 35~40°C, 分批加入 1 g 锌粉, 加完后, 继续搅拌 2 小时。趁热过滤, 滤液倾入 400 ml 水中, 滤去不溶物, 用碳酸钾中和至 pH 6 左右, 过滤, 滤集固体 1.2 g, 以稀乙醇重结晶, 得黄色结晶, 熔点 188~190°C。

2,4-二氨基-6-[N¹-(苄基)-N²-(对氯苯甲酰基)-胍基]-喹唑啉(II₁)

化合物 (I₁) 1.77 g (0.005 mole) 在 DMF 43 ml 中搅拌, 加入 2 N 盐酸 43 ml, 微温, 使呈透明液, 冷却至 25°C 左右, 分批加入 1 g 锌粉, 加毕后继续搅拌至呈透明液 (约 2~4 小时)。过滤, 滤液中加入对氯苯甲醛 0.7 g (0.005 mole), 徐徐升温至 70°C, 保温 1 小时。冷却后过滤, 滤集固体, 重 1.5 g。用 DMF 重结晶, 熔点 238~240°C。

化合物 II_{1~15} 均按 II₁ 的制备方法进行还原反应, 然后在还原反应液中直接与相应的醛缩合而成。重结晶溶剂及其他有关数据列在表 1 中。

致谢 元素分析, 紫外光谱由本院合成药物研究室分析组测定; 核磁共振谱由本院分析室测定, 特此致谢。

参 考 文 献

1. Price C C, et al: 4-(4'-Diamino-1'-methylbutylamino)-7-chloroquinazoline. *J Am Chem Soc* 68:1305, 1946
2. Chaoman N, et al: Synthetic antimalarial. Part XVI. Dialkylamino-alkylamino-quinazolines. Variation of substituent in the 6-and 7-positions. *J Chem Soc* 890, 1947
3. Thompson P E, et al: Antimalarial activity of 2,4-diamino-6-(3,4-dichlorobenzyl)-nitroso-amino-quinazoline. *Am J Trop Med Hyg* 19:12, 1970
4. Davoll J, et al: 2,4-Diamino-6-[N-(aryl-methyl)-N-nitroso-amino-] quinazolines. *Brit*,1,141,249,1969; *C A* 70:106555 v,1969
5. 刘连珠等: 复方硝喹对间日疟原虫(*P. vivax*)孢子增殖期的作用. 中华医学杂志 60:426, 1980
6. 王兴相等: 硝喹(Nitroquine)阻断鸡疟原虫孢子增殖机制的研究. 药化学报 16:334, 1981
7. 王兴相等: 复方硝喹对恶性疟原虫孢子增殖的作用. 中华医学杂志 60:483, 1980
8. 张秀平等: 疟疾防治药物的研究 I. 2,4-二氨基-5-取代喹啉衍生物的合成及其抗疟作用. 药化学报 15:711, 1980
9. 郑克勤: 疟疾防治药物的研究 IX 2,4-二氨基-6-[N-(取代苄基)-N-(取代氨基甲基)-氨基]-喹唑啉类衍生物的合成. 药化学报 18:384, 1983

STUDIES ON ANTIMALARIALS

X. SYNTHESIS AND ANTIMALARIAL ACTIVITIES OF
SOME DERIVATIVES OF 2,4-DIAMINO-6-N¹,
N²-DISUBSTITUTED HYDRAZINO-
QUINAZOLINES

ZHENG Ke-qin, SHEN De-fu, NI Zhi-gang,
CHEN Lin*, DAI Zu-ru^{*} and MA Zhi-ming*

(Shanghai Institute of Pharmaceutical Industrial Research;

*Second Military Medical College, Shanghai)

ABSTRACT

A series of 2,4-diamino-6-[N¹-(substituted benzyl)-N²-(substituted methyldene)-hydrazino]-quinazolines (II) were prepared. These compounds were synthesized from 2,4-diamino-6-substituted benzylaminoquinazolines by nitrosation and reduction to give 2,4-diamino-6-[N¹-(substituted benzyl)-hydrazino]-quinazolines which were subsequently reacted with substituted aldehydes to yield the corresponding compounds (II).

In preliminary screening tests on infected mice these compounds showed suppressive effect against *Plasmodium berghei*. In *Plasmodium yoelii*-*Anopheles stephensi* system, 11 compounds showed causal prophylactic activity in varying degrees. 6 of them(II_{1,7,8,11,15}, III₁) protected the mice from being infected when administered at an oral dose of 2.5 mg/kg for 3 consecutive days.

Key words: 2,4-diamino-6-[N¹-(substituted benzyl)-hydrazino]-quinazoline; 2,4-diamino-6-[N¹-(substituted benzyl)-N²-(substituted benzylidene)-hydrazino]-quinazoline; Antimalarial activity