

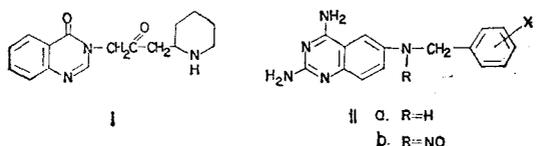
疟疾防治药物的研究

XIII. 3-取代氨基喹唑酮-4 衍生物的合成

陈根娣 张秀平

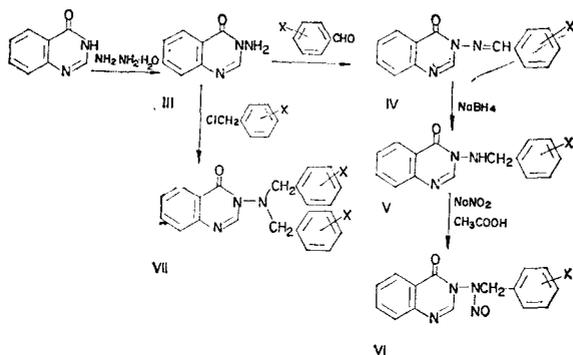
(上海医药工业研究院)

我国在 2000 年以前即用常山治疟，其主要有效成分常山乙碱(I)具有用量小、效价高、无抗药性的特点，但因有严重的呕吐副反应和杀灭原虫不彻底的缺点，故不能广泛使用⁽¹⁾。



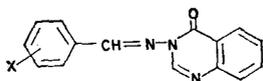
2,4-二氨基-6-取代苯氨基喹唑啉(IIa)及其 N-亚硝基化合物(IIb)对多种疟原虫都有较强的作用^(2,3)，作者设想将 6 位的取代苯氨基及其 N-亚硝基侧链引入常山乙碱母核，合成一系列 3-取代氨基喹唑酮-4 衍生物，以试验它们的抗疟作用。

这类化合物的合成是以喹唑酮-4 与水合肼反应生成 3-氨基喹唑酮-4(III)^(4,5)，再与各种取代苯甲醛缩合成 Schiff 氏碱(IV₁₋₈，表 1)，然后用钠硼氢或钾硼氢还原，生成 3-取代苯氨基喹唑酮-4(V₁₋₈)，最后经亚硝化制得相应的亚硝基化合物(VI₁₋₇)，III 与取代氯苄反应，可得双取代苯氨基化合物(VII_{1,2})。



合成的 3-取代氨基喹唑酮-4 衍生物 25 个经第二军医大学药理筛选结果表明，对伯氏鼠疟原虫 (*Plasmodium berghei*) 的抑制作用以及对约氏鼠疟原虫 (*P. yoelii*) 的病因性预防作用均不明显。

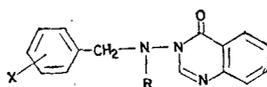
Tab 1. Structures, physical and chemical properties of N³-substituted benzylidene amino quinazolones-4



Compd	X	MP* °C	Recryst solvent	Formula	Elemental analysis
IV ₁	H	126~128	ETOH	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O	C H N
IV ₂	3-Cl	170~172	ETOH	C ₁₅ H ₁₀ ClN ₃ O	CHNCl
IV ₃	4-Cl	182~184	ETOH	C ₁₅ H ₁₀ ClN ₃ O	CHNCl
IV ₄	3,4-Cl ₂	222~224	CH ₃ O(CH ₂) ₂ OH	C ₁₅ H ₉ Cl ₂ N ₃ O	CHNCl
IV ₅	4-Br	188~190	ETOH	C ₁₅ H ₁₀ BrN ₃ O	CHNBr
IV ₆	4-OH	196~198	80%ETOH	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₂ ·½H ₂ O	C H N
IV ₇	2,4-(OCH ₃) ₂	156~158	ETOH	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₃	C H N
IV ₈	4-CN	218~220	CH ₃ O(CH ₂) ₂ OH	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O	C H N

* Uncorrected

Tab 2 Structures, physical and chemical properties of N³-substituted benzylamino quinazolones-4



Compd	X	R	MP °C	Recryst solvent	Formula	Elemental analysis
V ₁	H	H	144~146	ETOH	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O	C H N
V ₂	3-Cl	H	122~124	ETOH	C ₁₅ H ₁₂ ClN ₃ O	CHNCl
V ₃	4-Cl	H	158~160	ETOH	C ₁₅ H ₁₂ ClN ₃ O	CHNCl
V ₄	3,4-Cl ₂	H	143~144	ETOH	C ₁₅ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ O	CHNCl
V ₅	4-Br	H	150~152	ETOH	C ₁₅ H ₁₂ BrN ₃ O	CHNBr
V ₆	4-OH	H	184~186	Dioxan	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₂	C H N
V ₇	2,4-(OCH ₃) ₂	H	128~129	ETOH	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃	C H N
V ₈	4-CN	H	162~164	CH ₃ O(CH ₂) ₂ OH	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O	C H N
VI ₁	H	NO	104~107(dec)	ETOH	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O ₂	C H N
VI ₂	4-Cl	NO	124~126	ETOH	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₄ O ₂	CHNCl
VI ₃	3,4-Cl ₂	NO	137~139	CH ₃ O(CH ₂) ₂ OH	C ₁₅ H ₁₀ Cl ₂ N ₄ O ₂	CHNCl
VI ₄	4-Br	NO	76~77	ETOH	C ₁₅ H ₁₁ BrN ₄ O ₂	CHNBr
VI ₅	4-OH	NO	155~158	ETOH	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O ₃	C H N
VI ₆	2,4-(OCH ₃) ₂	NO	106~108	ETOH	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₄	C H N
VI ₇	4-CN	NO	132~134	ETOH	C ₁₆ H ₁₁ N ₅ O ₂	C H N
VII ₁	H		96~98	ETOH	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O	C H N
VII ₂	4-Cl		241~243	EtOH	C ₂₂ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O·HCl	CHNCl

实 验 部 分

3-[4-溴代苯亚甲基)-氨基]喹唑酮-4(IV₅)

在 3-氨基喹唑酮-4(III) 1.6 g (0.01 mol) 和对溴苯甲醛 2 g (0.011 mol) 中加入乙二醇甲醚 10 ml, 回流搅拌 8 小时。冷却过滤, 固体用乙醇洗, 得粗品 2.8 g, 乙醇重结晶得 2.5 g, 收率 75.7%。

3-[4-溴代苄基)-氨基]喹唑酮-4(V₅)

IV₅ 1.3 g (0.004 mol) 加乙醇 20 ml, 搅拌均匀, 在室温徐徐加入钠硼氢 0.6 g (0.015 mol), 并徐徐升温, 回流搅拌 5 小时。蒸去部分乙醇, 冷后倒入水中, 过滤, 固体用水充分洗涤, 干燥后用乙醇重结晶, 得黄色片状结晶 1.2 g, 收率 90.9%。

3-[4-溴代苄基)-N-亚硝基-氨基]喹唑酮-4] (VI₄)

V₅ 1.65 g (0.005 mol) 加 DMF 6 ml 和 50% 醋酸 16 ml, 搅拌均匀, 在室温徐徐加入亚硝酸钠 0.38 g (0.0055 mol) 和水 3 ml 配制的溶液, 在 25°C 左右搅拌 18 小时。过滤, 固体用水洗, 乙醇重结晶得 1.1 g, 收率 61.4%。

3-(N,N-双苄基-氨基)喹唑酮-4(VII₁)

III 1.6 g (0.01 mol) 加氯苄 10 g, 加热回流 8 小时, 全部溶解。冷后, 无结晶析出, 加入苯 10 ml, 减压蒸去苯与多余的氯苄, 如此反覆二次, 得粘稠状物, 用乙醇重结晶得 1.2 g, 收率 35.3%。

关键词 抗疟药; 常山乙碱; 氨基喹唑酮

致谢 元素分析系我院合成药室分析组同志担任, 特此致谢

参 考 文 献

1. 张昌编: 现代的中药研究, 33 页, 上海科学技术出版社, 1956
2. Davoll J, et al: Folate antagonists 2. 2,4-Diamino-6-/(alkyl and/heterocyclic/methyl) amino/quinazolines. *J Med Chem* 15:812, 1972
3. Davoll J, et al: 2,4-Diamino-6-(N-aryl-methyl-N-nitrosoamino) quinazolines. *Brit patent* 1,141,249; CA 70: 106555 V, 1969
4. Leonard N J, et al: Reaction of 4-quinazolone IV. Replacement at the 3-position. *J Org Chem* 13:903, 1948
5. Dighe V S: 3-Aminoquinazolinones and their derivatives. *Current Sci (India)* 33:78, 1964

STUDIES ON ANTIMALARIALS

XIII. SYNTHESIS OF SOME N³-AMINO SUBSTITUTED QUINAZOLONE-4 DERIVATIVES

CHEN Gen-Di and ZHANG Xiu-Ping

(Shanghai Institute of Pharmaceutical Industrial Research)

ABSTRACT Twenty-five compounds of N³-amino substituted quinazolone-4 have been synthesized and screened for activities against *Plasmodium berghei* and *P. yoelii* in mice. No activity was found in these compounds.

Key words Antimalarials; Febrifugine; Aminoquinazolone