

## 研究简报

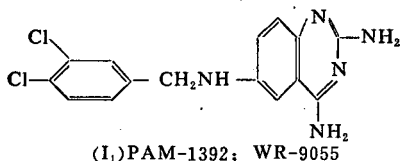
## 疟疾防治药物的研究

## 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

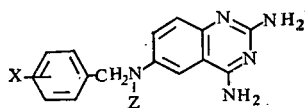
郑克勤

(上海医药工业研究院)

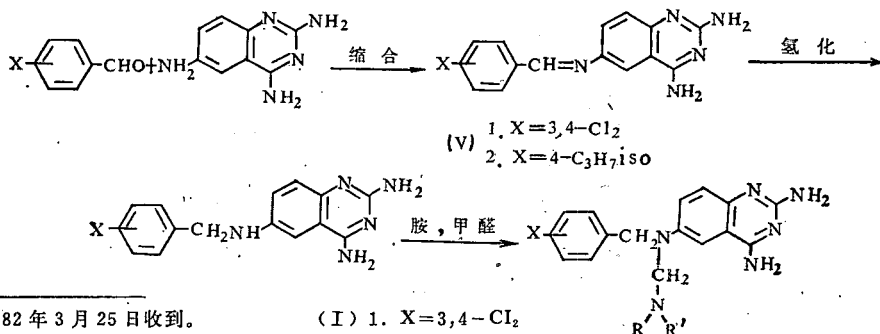
Thompson<sup>(1)</sup>曾报道 2,4-二氨基-6-(3,4-二氯苄基)-氨基喹唑啉 PAM-1392 WR-9055 (I<sub>1</sub>) 对伯氏鼠疟原虫, 鸡疟原虫和食蟹猴疟原虫以及诺氏猴疟原虫均有较强的抗疟活性。并对伯氏鼠疟抗性株同样有明显作用。Peters<sup>(2)</sup>报道 PAM-1392 对鼠疟原虫-斯氏按蚊系统 *Plasmodium berghei yoelii*-*Anopheles Stephensi* 具有病因性预防作用, 10~30 mg/kg 皮下注射一次可以完全获得保护。十多年来国内外围绕 PAM-1392 进行了大量构效关系的研究<sup>(3~6)</sup>, 发现在喹唑啉环 6-位仲氨上引进烷基或亚硝基抗疟活性增强几十倍。



此外, 一些抗疟药如卡马喹(II), 磷酸咯萘啶(III)都有取代氨基甲基。我们设想将取代氨基甲基引入 PAM-1392 喹唑啉 6-位仲氨上, 可能提高其抗疟效果, 希望能找到更好的抗疟新药。为此合成了一系列具有下列通式的化合物(IV)。



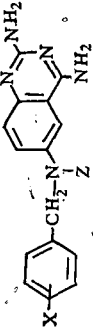
此类化合物的合成是用取代苯甲醛与 2,4,6-三氨基喹唑啉缩合成 Schiff 碱(V), 再以钾硼氢或钠硼氢氢化成为 2,4-二氨基-6-(取代苄基)-氨基喹唑啉(I)。缩合氢化反应可以在 60%乙醇溶液中连续进行。然后用各种胺及甲醛在有机溶剂中进行 Mannich 反应制得。



本文于 1982 年 3 月 25 日收到。

\* 郭允宗同志参加部分工作

表 1 2,4-二氨基-6-[N-(取代苯基)-N-(取代氨基甲基)-噻唑啉



化合物 编号	X	Z	熔点 °C	重结晶溶剂	分子式	元素分析	抗 疟 作 用			
							鼠 剂 量 mg/kg × 日	抑 制 率 %	鸡 剂 量 mg/kg × 日	血 液 出 现 原 虫 情 况
IV <sub>1</sub>	3,4-Cl <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> N	254~6	乙二醇甲醚	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> ·H <sub>2</sub> O	CHNH <sub>2</sub> O	200 × 3	26.2	200 × 2	△
IV <sub>2</sub>	3,4-Cl <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> N	154~6	乙二醇甲醚 + 乙醇	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> ·H <sub>2</sub> O	CHCN	200 × 3	50.9	200 × 2	△
IV <sub>3</sub>	3,4-Cl <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> N	208~210	乙二醇甲醚	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O·H <sub>2</sub> O	CHNH <sub>2</sub> O	200 × 3	14.8	200 × 2	△
IV <sub>4</sub>	3,4-Cl <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH	246~8	乙二醇甲醚	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub>	CHN	200 × 3	无 效	200 × 2	△
IV <sub>5</sub>	3,4-Cl <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH	207~9	乙二醇甲醚	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	CHN	200 × 3	无 效	200 × 2	△
IV <sub>6</sub>	4-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> iso	CH <sub>2</sub> N	191~2	乙醇	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> ·H <sub>2</sub> O	CHNH <sub>2</sub> O	200 × 3	83.6	200 × 2	△
IV <sub>7</sub>	4-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> iso	CH <sub>2</sub> N	156~8	苯	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub>	CHN	—	—	—	—
IV <sub>8</sub>	4-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> iso	CH <sub>2</sub> N	152~4	苯	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O	CHN	200 × 3	19	200 × 2	△
IV <sub>9</sub>	4-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> iso	CH <sub>2</sub> NH	236~8	丙酮	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>6</sub>	CHCIN	200 × 3	无 效	200 × 2	△
IV <sub>10</sub>	4-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> iso	CH <sub>2</sub> NH	210~2	乙醇	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	CHN	200 × 3	无 效	200 × 2	△
I <sub>1</sub>	3,4-Cl <sub>2</sub>	H	240~2	DMF	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub>	已 知 物 CHN	100 × 3 50 × 3 25 × 3	100 100 无 效	100 × 2 50 × 2 25 × 2	7, -, -, 1, 1, 2, 2, 3, 4, 1, 1, 1, 1
I <sub>2</sub>	4-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> iso	H	246~8	乙醇	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>6</sub>	CHN	100 × 3 50 × 3 25 × 3	100 100 78.9	100 × 2 50 × 2 25 × 2	

注: a. 本表熔点均未经校正。 b. 元素分析误差均控制在 0.3~0.5%。 c. 抗疟作用:  
 1. 鼠疟: 以含鼠疟原虫的血液给小鼠腹腔接种, 24 小时后灌胃给药, 每组 5 只鼠, 每天给药一次, 连续 3 天。第 6 天从尾静脉取血液血膜检查, 计算每千个红细胞内原虫寄生率, 用药物组与对照组比较求得抑制率。  
 2. 鸡疟: 以鸡疟原虫孢子从小鸡颈静脉接种 (每只鸡 2 只数量)。在接种前 4 小时和半小时分别灌胃给药 (共 2 次)。第 5 天起从脚取血液血膜检查。现查血液原虫出现情况。若不出现原虫为阴性, 以 (-) 表示; 若与对照组同时出现原虫为阳性, 以 (△) 表示; 若比对照组同时出现原虫较晚, 则以 1, 2, 3, …… 表示延迟出现天数。

此类化合物目前尚未见到文献报道,经实验动物初步筛选表明:对鼠疟抑制性治疗效果低弱,仅化合物(IV<sub>6</sub>)略有抑制作用。中间体(I<sub>2</sub>)对鼠疟原虫抑制性治疗 50 mg/kg 抑制率 100%;25 mg/kg 78.9%,并不亚于(I<sub>1</sub>)PAM-1392。对鸡疟的预防作用 160 mg/kg 可以完全获得保护。实验证明 PAM-1392 进行 Mannich 反应后,在 6-位仲氨上引进取代氨基甲基并不能增强抗疟活性,无论是治疗或预防作用均显著下降,甚至完全消失。

## 实 验 部 分

### 2,4-二氨基-6-(4-异丙基苯甲基)-氨基喹唑啉(V<sub>2</sub>)

2,4,6-三氨基喹唑啉 8.75 g(0.05M),对异丙基苯甲醛 8.46 g(0.057M),乙醇 80 ml 回流 5 小时,放冷、过滤、用水洗涤,得粗品 11 g,熔点 252~254°C,收率 72.22%,用乙二醇甲醚重结晶得黄色结晶,熔点 255~256°C。一般不需重结晶即可用于下一步反应。紫外光谱  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  360  $\mu\text{m}$  出现 CH=N 强吸收峰。核磁共振谱(90 MC, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-D<sub>6</sub>, TMS 作内标)  $\delta$  1.24 (6H, d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.96 (1H, m<sub>1</sub>, CH  $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ ), 5.90 (2H, s, 4-NH<sub>2</sub>), 7.39~8.18 (9H, m, 苯H, 2-NH<sub>2</sub>), 8.75 (1H, s, CH=N)。

### 2,4-二氨基-6-(4-异丙基苄基)-氨基喹唑啉(I<sub>2</sub>)

1. 化合物(V<sub>2</sub>) 11 g, 钾硼氢 2.3 g(0.43M) 乙醇 80 ml, 于室温搅拌半小时, 缓缓升温, 回流 3 小时, 冷却、过滤, 用水洗涤至近中性, 得粗品 10 g, 熔点 230~234°C, 收率 90.33%, 乙醇重结晶得黄色结晶, 熔点 248~250°C, 紫外光谱  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  360  $\mu\text{m}$  吸收峰消失。核磁共振谱  $\delta$  1.12 (6H, d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.70 (1H, m, CH  $\langle$ ), 4.30 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 5.48 (2H, s, 4-NH<sub>2</sub>), 5.70 (1H, m, 6-NH), 7.18~7.48 (9H, m, 苯H, 2-NH<sub>2</sub>)。

2. 2,4,6-三氨基喹唑啉 4.38 g(0.025 M), 对异丙基苯甲醛 4.3 g(0.0275M), 60% 乙醇 60 ml 加热回流 5 小时、冷却、加入钾硼氢 1.15 g(0.215M), 于室温搅拌半小时, 缓缓加热, 回流 3 小时、放冷、过滤, 水洗至近中性, 干燥得 6.5 g, 熔点 228~230°C, 收率 84.63%, 乙醇重结晶, 熔点 248~250°C。一般不需精制即可用于下一步反应。

### 2,4-二氨基-6-[N-(4-异丙基苄基)-N-(四氢吡咯甲基)-氨基]-喹唑啉(IV<sub>6</sub>)

化合物(I<sub>2</sub>) 3.1 g(0.01 M), 30% 甲醛溶液 1 ml, 四氢吡咯 0.85 g(0.01M)、乙二醇甲醚 10 ml, 回流 6 小时, 放冷、过滤, 滤液减压浓缩后加入乙醇 10 ml, 析出结晶, 过滤、乙醇中精制, 熔点 191~192°C。

化合物(IV<sub>1-10</sub>)均按此方法以相应的化合物(I)与各种胺和甲醛溶液在有机溶剂中进行 Mannich 反应。

**关键词** 2,4-二氨基-6-[N-(取代苄基)-N-(取代氨基甲基)-氨基]-喹唑啉; Mannich 反应; 抗疟作用

**致谢** 元素分析, 紫外光谱由本院合成室分析组测定, 核磁共振谱由本院分析室测定, 药理试验由第三军医大学进行。特此一并致谢。

## 参 考 文 献

1. Thompson E P, et al: PAM-1392 2,4-diamino-6-(3,4-dichlorobenzyl)-aminoquinazoline as a chemotherapeutic agent. *Exp Parasit* 25: 32, 1969
2. Peters W: The chemotherapy of rodent malaria XXIII. Causal prophylaxis part II: Practical experience

- with *Plasmodium voelii nigeriensis* in drug screening. *Ann Trop Med Parasit* 69:311,1975
3. Thompson E P, et al: Antimalarial activity of 2,4-diamino-6-[(3,4-dichlorobenzyl)-N-nitrosoamino]-quinazoline. *Am J Trop Med Hyg* 19:12,1970
  4. Davoll J, et al: Folate antagonists 2. 2,4-Diamino-6-{[alkyl and (heterocyclic)methyl]amino}quinazolines. *J Med Chem* 15:812,1972
  5. Elslager E F, et al: Folate antagonists 12. Antimalarial and antibacterial effects of 2,4-diamino-6-[(aralkyl and alicyclic)thio-sulfinyl, and sulfonyl]-quinazolines. *Ibid* 21:639,1978
  6. 上海医药工业研究院: 疟疾防治药物的研究: 关于喹唑啉类、嘧啶类衍生物的合成及其抗疟作用。中国药学会上海分会1977年年会论文摘要汇编, 121页,1978

## STUDIES ON ANTIMALARIALS

### IX. SYNTHESIS AND ANTIMALARIAL ACTIVITY OF SOME 2, 4-DIAMINO- 6-N-(SUBSTITUTED BENZYL)- N-(SUBSTITUTED AMINOMETHYL)- AMINO-QUINAZOLINES

ZHENG Ke-qin

(Shanghai Institute of Pharmaceutical Industrial Research)

ABSTRACT

In searching for new antimalarial agents ten new compounds of 2,4-diamino-6-[N-(substituted benzyl)-N-(substituted aminomethyl)-amino]-quinazoline have been synthesized. Preliminary screening results showed that only one (IV<sub>6</sub>) of these compounds displayed a slight degree of antimalarial activity against *plasmodium berghei* in mice. The intermediate compound (I<sub>2</sub>) showed suppressive effect on *plasmodium berghei* in mice and prophylactic activity against *plasmodium gallinaceum* in chicken.

**Key words** 2,4-Diamino-6-[N-(substituted benzyl)-N-(substituted aminomethyl)-amino]-quinazolines; Mannich reaction; Antimalarial