

硝基呋喃乙烯噁二唑类抗血吸虫病新药的研究

黄兰孙 胡玉琴 马荣生 周德涵 王 霭
黄立信 肖树华 徐月琴 邵葆若

(中国医学科学院寄生虫病研究所)

提要 呋喃烯唑(S-72055)经动物实验和临床观察,证明对日本血吸虫病有较好的疗效,为了寻找更好的药物,本文以 β -(5-硝基-2-呋喃)丙烯酰胺脞为原料,合成了若干系列呋喃烯唑的类似物。同时,为了研究乙烯桥在呋喃烯唑结构中的重要性,又以5-硝基-2-呋喃甲酰胺脞为原料,合成了呋喃烯唑的去乙烯桥的类似物。动物实验结果,证明噁二唑环上5位酰胺基或5位烃氨基的存在,一般可使化合物具有抗血吸虫作用,而呋喃烯唑的去乙烯桥类似物,几乎没有活性。

关键词 S-72055; 1,2,4-噁二唑; 抗血吸虫病药; 抗寄生虫病药; 硝基呋喃乙烯噁二唑; 硝基呋喃噁二唑

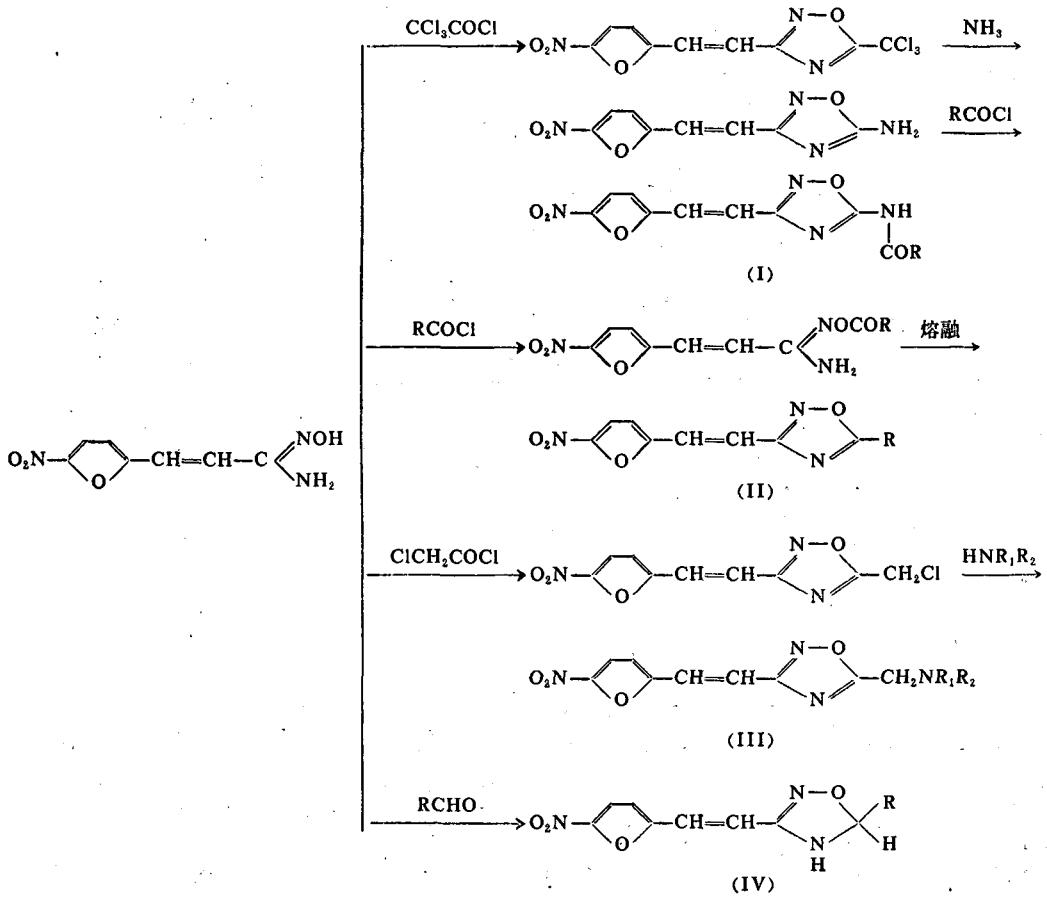
5-乙酰氨基-3-[2-(5-硝基-2-呋喃)乙烯]-1,2,4-噁二唑(呋喃烯唑, S-72055)有显著的抗日本血吸虫病作用⁽¹⁾。它在临床上的疗效与呋喃丙胺相仿,而副反应则显著轻于后者⁽²⁾。这个药物的副作用虽轻,但同呋喃丙胺一样,与敌百虫合并应用,才能有令人满意的疗效。为了寻找更好的药物,我们保持呋喃烯唑的基本结构,合成了以下几个系列的化合物:5-酰氨基-3-[2-(5-硝基-2-呋喃)乙烯]-1,2,4-噁二唑(表1);5-烃基或卤烃基-3-[2-(5-硝基-2-呋喃)乙烯]-1,2,4-噁二唑(表2);5-取代氨基-3-[2-(5-硝基-2-呋喃)乙烯]-1,2,4-噁二唑(表3);5-烃基-3-[2-(5-硝基-2-呋喃)乙烯]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑啉(表4);5-取代3-(5-硝基-2-呋喃)-1,2,4-噁二唑(表5)。

化合物I、II、III及IV均以 β -(5-硝基-2-呋喃)丙烯酰胺脞为原料,参照文献^(3~6),按图1所示步骤合成,化合物V则以5-硝基-呋喃-2-甲酰胺脞为原料,参照Breuer⁽⁶⁾和Crovetti法进行合成。

合成的化合物均用1%西黄蓍胶配制成混悬液灌胃。治疗初筛按下法进行:小鼠于感染60~80条血吸虫尾蚴达4~5周后给药,每种药物用10、20及40mg/鼠三种剂量,若小鼠不能耐受,则依次按5、2.5mg/鼠等递减。每天给药一次连续5天,于停药次日剖杀动物并评价疗效。预防初筛采用下述方法:小鼠接种血吸虫尾蚴80~100条后,以4只为一组,于感染当天开始,隔天给药一次,剂量为治疗初筛最大耐受剂量的80%,共给药7次。于感染后14天剖杀动物与评价效果。

归纳筛选结果,可以初步看到硝基呋喃乙烯噁二唑类化合物和抗血吸虫作用之间存在着如下的构效关系:

1. 呋喃烯唑的同系物中,凡脂肪酰基的碳原子数在7个以下者,一般均有治疗与预防作用,但以偶数者为优,奇数者或效果差,或无效。当酰基的碳原子数增至8个以上时,结



果无效，苯甲酰化物亦无效。

2. 呋喃烯唑的丁酰、己酰同系物具有很显著的抗日本血吸虫病作用，但均逊于呋喃烯唑。

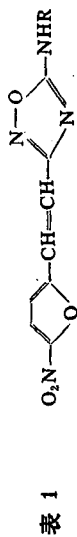
3. 呋喃烯唑分子中的乙酰基代之以氯乙酰基，抗血吸虫作用明显减弱，但将氯乙酰基中的氯以甲氧基、六氢吡啶基或吗啡啉基取代后，则作用恢复或增强。

4. 呋喃烯唑的5位乙酰氨基换了烃基或卤烃基后，抗血吸虫作用普遍减弱，仅5-乙基(和5-丙基)-3-[2-(5-硝基-2-呋喃)乙烯]-1,2,4-噁二唑显示中度的治疗作用。

5. 呋喃烯唑分子中的5位乙酰氨基易以氨甲基或N-取代氨甲基后，疗效大多保持。其中尤以5-氨甲基-3-[2-(5-硝基-2-呋喃)乙烯]-1,2,4-噁二唑的盐酸盐为最显著，以较小的剂量就能杀死小白鼠体内的日本血吸虫。

6. 呋喃烯唑的同类物，5-烃基-3-[2-(5-硝基-2-呋喃)乙烯]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑类化合物，大多有治疗和预防作用，但预防作用比治疗作用较为显著，其中以5-正丁基衍生物为较佳。这类化合物的噁二唑环上5-位烷基碳链的增长使毒性随之降低，但作用也随之之减弱以至消失。

7. 呋喃烯唑分子中的乙烯桥去掉后，抗血吸虫作用亦随之消失，而毒性则增大，其类似物也如此。



| 编号 | R | 重结晶溶剂 | 熔点 (°C) | 氮元素分析 (%) | | 治疗初筛 | | 预防初筛 | |
|----|---|-------|------------|-----------|-------|----------|--------|----------|-----|
| | | | | 计算值 | 分析值 | mg/鼠/日×日 | 结果 | mg/鼠/日×日 | 结果 |
| 1 | $\text{O}=\text{C}-\text{H}$ | 乙醇 | 210~213 | 22.40 | 22.54 | 10×5 | - | 4×7 | - |
| 2 | $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_3$ | 冰醋酸 | 212~214* | 21.21 | 21.27 | 40×5 | +++ | 32×7 | +++ |
| 3 | $\text{O}=\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$ | 二氧六环 | 218~219 | 20.14 | 19.66 | 40×5 | - | 32×7 | - |
| 4 | $\text{O}=\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7-n$ | 冰醋酸 | 157~9 | 19.18 | 19.13 | 40×5 | +++ | 32×7 | - |
| 5 | $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ | 乙醇 | 174~6 | 18.30 | 17.76 | 40×5 | + | 32×7 | - |
| 6 | $\text{O}=\text{C}-\text{C}_2\text{H}_4-n$ | 冰醋酸 | 139~141 | 17.50 | 17.37 | 40×5 | +++ | 32×7 | +++ |
| 7 | $\text{O}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_{13}-n$ | 乙醇 | 154~6 | 16.77 | 16.54 | 40×5 | - | 32×7 | + |
| 8 | $\text{O}=\text{C}-\text{C}_7\text{H}_{15}-n$ | 乙醇 | 145~7 | 16.09 | 16.40 | 40×5 | - | 32×7 | - |
| 9 | $\text{O}=\text{C}-\text{C}_{11}\text{H}_{23}-n$ | 乙醇 | 127~9 | 13.86 | 13.72 | 40×5 | - | 32×7 | - |
| 10 | $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2\text{Cl}$ | 冰醋酸 | 203~205 | 18.76 | 18.52 | 40×5 | + | 32×7 | ++ |
| 11 | $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2\text{N}$ | 苯 | 297~9 | 20.17 | 20.29 | 40×5 | ++~+++ | 32×7 | - |

续表

| 编号 | R | 重结晶溶剂 | 熔点 (°C) | 氮元素分析 (%) | | 治疗初筛 | | 预防初筛 | |
|----|---|-------|---------|-----------|-------|------------|-----|------------|----|
| | | | | 计算值 | 分析值 | mg/鼠/日 × 日 | 结果 | mg/鼠/日 × 日 | 结果 |
| 12 | | 乙醇 | 179~181 | 19.04 | 18.90 | 40 × 5 | +++ | 32 × 7 | - |
| 13 | | 苯 | 188~190 | 20.06 | 20.40 | 40 × 5 | +++ | 32 × 7 | - |
| 14 | | 乙醇 | 213~5 | 17.18 | 17.15 | 40 × 5 | - | 32 × 7 | - |

本表熔点均未校正。* Squibb 等 (Fr. 1,514,028) 曾合成此化合物, 但没有报道熔点。



| 编号 | R | 重结晶溶剂 | 熔点 (°C) | 氮元素分析 (%) | | 治疗初筛 | | 预防初筛 | |
|----|---------------------------------------|-------|----------|-----------|-------|------------|----|------------|----|
| | | | | 计算值 | 分析值 | mg/鼠/日 × 日 | 结果 | mg/鼠/日 × 日 | 结果 |
| 15 | -CH ₃ | 乙醇 | 192~194* | 19.00 | 18.97 | 40 × 5 | - | 32 × 7 | - |
| 16 | -C ₂ H ₅ | 乙醇 | 135~137 | 17.57 | 17.54 | 40 × 5 | ++ | 32 × 7 | ++ |
| 17 | -C ₃ H ₇ | 乙醇 | 61~63 | 16.86 | 16.18 | 40 × 5 | ++ | 16 × 7 | - |
| 18 | -C ₆ H ₁₃ | 乙醇 | 62~64 | 14.43 | 14.37 | | | | |
| 19 | -C ₁₁ H ₂₃ | 乙醇 | 77~79 | 11.60 | 11.60 | 40 × 5 | - | 32 × 7 | - |
| 20 | -C ₁₃ H ₂₇ | 乙醇 | 73~75 | 10.79 | 10.30 | 40 × 5 | - | 32 × 7 | - |
| 21 | -CH ₂ Cl | 乙醇 | 127~129 | 16.44 | 16.58 | 40 × 5 | - | 32 × 7 | - |
| 22 | -CF ₃ | 乙醇 | 115~117 | 15.27 | 15.12 | 40 × 5 | - | 32 × 7 | - |
| 23 | -CCl ₃ | 乙醇-苯 | 140~142 | 13.44 | 13.55 | 40 × 5 | - | 32 × 7 | - |
| 24 | -C ₆ H ₅ | 乙醇-苯 | 177~179 | 14.84 | 14.36 | 40 × 5 | - | 32 × 7 | - |
| 25 | -CH ₂ CH ₂ COOH | 醋 酸 | 146~147 | 15.05 | 14.90 | 5 × 5 | - | 4 × 7 | - |

本表熔点均未校正。* 才川等⁽⁵⁾报道的熔点为 195~195.5°C。

表 3



III

| 编号 | R | 重结晶溶剂 | 熔点 (°C) | 氮元素分析 (%) | | 治疗初筛 | | 预防初筛 | |
|----|--|-------|-------------|-----------|-------|----------|-----|----------|-----|
| | | | | 计算值 | 分析值 | mg/鼠/日×日 | 结果 | mg/鼠/日×日 | 结果 |
| 26 | -NH ₂ ·HCl | 丙 醇 | 236 (分解) | 20.05 | 20.53 | 10×5 | +++ | 16×7 | - |
| 27 | -N(C ₂ H ₅) ₂ ·HCl | 乙 醇 | 212~213 | 17.05 | 16.74 | 20×5 | - | 8×7 | - |
| 28 | -N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂ ·HCl | 乙 醇 | 161~163 | 15.71 | 15.41 | 10×5 | - | 32×7 | - |
| 29 | -N(C ₄ H ₉ -n) ₂ ·HCl | 乙 醇 | 129~131 | 14.56 | 14.87 | 40×5 | ++ | 32×7 | - |
| 30 | -N(C ₉ H ₁₁ -n) ₂ | 乙 醇 | 53~55 | 14.89 | 15.12 | 40×5 | - | 32×7 | + |
| 31 | -N(CH(CH ₃) ₂) ₂ | 乙 醇 | 63~65 | 16.09 | 16.06 | 40×5 | - | | |
| 32 | -N(CH ₂) ₂ ·HCl | 乙 醇 | 228~229(分解) | 17.12 | 16.87 | 40×5 | +++ | | |
| 33 | -N(CH ₂) ₃ | 乙 醇 | 133~135 | 18.42 | 18.40 | 40×5 | ++ | 16×7 | +++ |
| 34 | -N(CH ₂) ₄ | 乙 醇 | 152~153 | 18.30 | 18.30 | 40×5 | ++ | 16×7 | + |

本表熔点均未经校正。

表 4



IV

| 编号 | R | 重结晶溶剂 | 熔点 (°C) | 氮元素分析 (%) | | 治疗初筛 | | 预防初筛 | |
|----|--|-------|----------------------|-----------|-------|----------|----|----------|----|
| | | | | 计算值 | 分析值 | mg/鼠/日×日 | 结果 | mg/鼠/日×日 | 结果 |
| 35 | -H | 苯 | 131~133 ^a | 20.09 | 19.51 | 5×5 | + | 4×7 | - |
| 36 | -CH ₃ | 苯 | 168~169 ^b | 18.92 | 19.20 | 20×5 | ++ | 8×7 | ++ |
| 37 | -C ₂ H ₅ | 苯 | 149~151 ^c | 17.72 | 17.43 | 20×5 | - | 4×7 | + |
| 38 | -CH ₂ CH ₂ CH ₃ | 50%乙醇 | 158~159 ^d | 16.73 | 16.77 | 10×5 | + | 8×7 | + |

续表

| 编号 | R | 重结晶溶剂 | 熔点 (°C) | 氮元素分析 (%) | | 治疗初筛 | | 预防初筛 | |
|----|--|-------|------------|-----------|-------|------------|----|------------|-----|
| | | | | 计算值 | 分析值 | mg/鼠/日 × 日 | 结果 | mg/鼠/日 × 日 | 结果 |
| 39 | -CH(CH ₃) ₂ | 50%乙醇 | 125~127 | 17.65 | 17.76 | 10 × 5 | + | 8 × 7 | ++ |
| 40 | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ | 50%乙醇 | 97.5~99.5 | 15.85 | 16.30 | 40 × 5 | ++ | 32 × 7 | +++ |
| 41 | -CH ₂ CH(CH ₃) ₂ | 乙醇 | 137~139 | 15.85 | 16.29 | 40 × 5 | + | 32 × 7 | - |
| 42 | -CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃ | 50%乙醇 | 105~106 | 14.33 | 14.13 | 40 × 5 | - | 32 × 7 | - |
| 43 | CH ₃ -CHCH ₂ CH ₂ CH ₃ | 70%乙醇 | 98~100 | 15.05 | 15.44 | 40 × 5 | + | 4 × 7 | - |
| 44 | -CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃ | 50%乙醇 | 108~110 | 13.08 | 13.24 | 40 × 5 | - | 32 × 7 | - |
| 45 | -C ₆ H ₅ | 50%乙醇 | 173~175 | 14.74 | 14.94 | 40 × 5 | - | 32 × 7 | + |

本表熔点均未校正。才川等⁽⁵⁾报道的熔点为: a. 132~4°C; b. 172~3°C; c. 152~3°C; d. 100~103°C

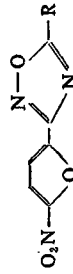


表 5

V

| 编号 | R | 重结晶溶剂 | 熔点 (°C) | 氮元素分析 (%) | | 治疗初筛 | | 预防初筛 | |
|----|------------------------------------|-------|----------------------|-----------|-------|------------|----|------------|----|
| | | | | 计算值 | 分析值 | mg/鼠/日 × 日 | 结果 | mg/鼠/日 × 日 | 结果 |
| 46 | -CCl ₃ | 乙醇 | 109~111 ^a | | | 40 × 5 | - | 32 × 7 | - |
| 47 | -NH ₂ | 丙酮 | 233~235 ^b | | | 10 × 5 | + | 4 × 7 | - |
| 48 | -NHCOCH ₃ | 醋酸乙酯 | 204~206 | 23.52 | 23.49 | 20 × 5 | - | 4 × 7 | - |
| 49 | -NHCOCH ₂ Cl | 乙醇 | 194~196 | 20.54 | 20.26 | 10 × 5 | - | 4 × 7 | - |
| 50 | -NHCOC ₂ H ₅ | 乙醇 | 136~138 | 21.05 | 21.20 | 10 × 5 | - | 8 × 7 | - |
| 51 | -CH ₂ Cl | 醋酸乙酯 | 183分解 | 18.30 | 18.70 | | | | |

本表熔点均未校正。Breuer Hermann⁽⁶⁾报道的熔点为: a. 106~8°C; b. 231~3°C

实 验 部 分

5-羟基-3-[2-(5-硝基-2-咪喃)乙烯]-1,2,4-噁二唑 II

方法 A 取 β -(5-硝基-2-咪喃)丙烯酰胺脞 0.03 mol, 苯 500 ml 及吡啶 0.05 mol, 充分搅拌后, 加入相应的酰氯 0.03 mol。然后, 回流 4 小时, 放冷, 抽滤, 所得固体用适当溶剂重结晶, 即得相应的酯化物。

将以上所得的酯化物加热至熔融, 即有大量气泡产生, 保持熔融至气泡不再产生, 放冷, 用适当溶剂重结晶, 即得化合物 II。

方法 B 将 β -(5-硝基-2-咪喃)丙烯酰胺脞 0.01 mol, 悬浮于 50 ml 苯中, 加入氯乙酰氯 0.01 mol。然后, 回流 32 小时, 过滤, 滤液浓缩至近干, 过滤, 所得粗品用乙醇重结晶, 即得化合物 II ($R=CH_2Cl$)。

5-取代氯甲基-3-[2-(5-硝基-2-咪喃)乙烯]1,2,4-噁二唑 III

取苯 35 ml 与 DMF 5 ml, 加热至沸, 加入 5-氯甲基-3-[2-(5-硝基-2-咪喃)乙烯]-1,2,4-噁二唑 0.02 mol, 搅拌至成溶液, 在搅拌下, 加入相应的胺 0.06 mol, 加毕, 搅拌回流 20 小时, 倾取苯溶液, 减压蒸去苯, 剩余物用乙醚溶解, 过滤, 向滤液中加入氯化氢的乙醚饱和溶液, 过滤, 用适当的溶剂重结晶, 即得 III 之盐酸盐。

若蒸去苯后, 残留物是固体, 则直接用适当的溶剂重结晶, 即得 III。

5-羟基-3-[2-(5-硝基-2-咪喃)乙烯]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑 IV

β -(5-硝基-2-咪喃)丙烯酰胺脞 0.01 mol 悬浮于乙醇 100 ml 中, 加入相应的醛 0.04 mol, 回流 7 小时, 减压蒸去溶剂, 加入水 20 ml, 充分搅拌后, 过滤, 所得固体按常法处理, 即得化合物 IV。

5-三氯甲基-3-(5-硝基-2-咪喃)-1,2,4-噁二唑

取 5-硝基-咪喃-2-甲酰胺脞 8.4 g, 无水苯 100 ml 及吡啶 8.4 g, 混合后, 在室温于搅拌下滴加三氯乙酰氯 8.4 g, 加毕, 继续搅拌并加热回流 1 小时, 减压蒸去溶剂, 水洗, 过滤, 所得固体用乙醇重结晶, 得褐色片晶, 熔点 109~111°C。

5-氨基-3-(5-硝基-2-咪喃)-1,2,4-噁二唑

将 5-三氯甲基-3-(5-硝基-2-咪喃)-1,2,4-噁二唑溶于温热丙酮 100 ml 中, 用冰盐浴冷却并迅速搅拌, 冷至 0°C, 通入氨气至饱和 (约需 2~3 小时), 过滤, 用 DMF 或丙酮重结晶, 得黄色结晶, 熔点 233~5°C。

5-乙酰氨基-3-(5-硝基-2-咪喃)-1,2,4-噁二唑

取 5-氨基-3-(5-硝基-2-咪喃)-1,2,4-噁二唑 1 g, 加入乙酰氯 10 ml, 回流至得溶液 (约需 2 小时), 放冷, 过滤, 所得固体用乙醇重结晶, 得结晶, 熔点 204~6°C。

致谢 元素分析由药物化学研究室姚守平、胡金玉、哈淑华等同志担任, 特此致谢。

参 考 文 献

- 肖树华等: 咪喃烯唑实验防治动物血吸虫病的研究. 中华内科杂志 16:272, 1977
- 临床研究室: 咪喃烯唑 (S-72055) 合并敌百虫治疗日本血吸虫病的临床研究. 中国医学科学院寄生虫病研究所年报 96~7, 1977
- Sherman WR and Esch A Von: Synthesis with 5-nitro-2-furonitrile. *J Med Chem* 8:25, 1965
- Crovetti A J, et al: Halomethyl-1, 2, 4-oxadiazoles I. reactions employing 5-chloromethyl-3-(5-nitro-furyl)-1, 2, 4-oxadiazole. *J Heterocyclic Chem* 9:435, 1972
- 才川, 他: ニトロフテン 系化合物の薬学の研究(第 14 報) ニトロフテン核を有する Thiadiazole および Oxadiazole 誘导体の合成ならびに構造-活性相関. 薬学雑誌 85:948, 1965
- Breuer Hermann: Nitrofuryl-substituted 3-amino-1, 2, 4-oxadiazoles and 5-amino-1, 2, 4-oxadiazoles. *J Med Chem* 12:708, 1969

SYNTHESIS OF NEW ANTISCHISTOSOMAL AGENTS RELATED TO FUVINAZOLE

HUANG Lan-sun, HU Yu-qin, MA Rong-sheng,
ZHOU De-han, WANG Ai, HUANG Li-xin,
XIAO Shu-hua, XU Yue-qin and SHAO Bao-ruo

(Institute of Parasitic Diseases, Chinese Academy of
Medical Sciences, Shanghai)

ABSTRACT

Several series of nitrofuranyloxadiazoles related to fuvinazole, a new antischistosomal drug, were synthesized by using β -(5-nitro-furyl) acrylamide oxime as the starting material. Another series of nitrofuranoxadiazole compounds without vinyl bridge was also synthesized by using 5-nitro-2-furamidoxime as starting material in order to investigate the significance of the presence of vinyl bridge. The synthesized compounds were screened against *schistosomiasis japonica* in mice. The results showed that the presence of 5-acylamino group or 5-alkylaminomethyl group on the oxadiazole ring afforded optimal potency and that desvinyl analogs were almost inactive. The structure-activity relationship was discussed.

Key words S-72055; 1,2,4-Oxadiazole; Antischistosomal agent; Schistosomicide; Parasiticide; Nitrofuran-vinyl-oxadiazole; Nitrofuranoxadiazole