

# 抗血吸虫病新药S72014及其同系物的合成

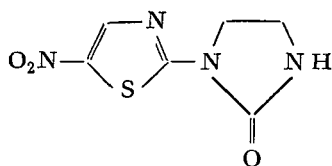
黄兰孙 王 霁 马 桢 司保训

(中国医学科学院寄生虫病研究所, 上海)

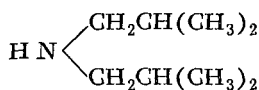
**提要** 抗血吸虫病新药S72014, 1-(5-硝基-2-噻唑)-3-二异丁氨基甲基-四氢咪唑酮-2及其同系物, 系以硝唑咪为原料, 与相应的第二胺及甲醛用曼氏反应合成。S72014和它的绝大多数同系物对小白鼠、兔及猴体内的日本血吸虫都有显著的杀灭作用。S72014对小白鼠的毒性比硝唑咪低达10倍, 其化疗指数则高达硝唑咪的3.5倍。用小白鼠进行的S72014与硝唑咪对化学惊厥药物影响的实验表明, S72014在剂量大于硝唑咪引起惊厥的剂量10倍时, 没有影响。本文还略论了S72014和它的同系物的构效关系。

在治疗血吸虫病的非锑药物中, 硝唑咪(Niridazole) (I)<sup>(1)</sup>被认为不但能治疗埃及和曼氏血吸虫病, 而且对日本血吸虫病也有效。我所曾在1965年合成这个药物并进行了日本血吸虫病的实验治疗<sup>(2)</sup>和临床试验<sup>(3)</sup>。结果证明, 硝唑咪在小白鼠及兔体内的杀虫效果非常显著, 但临床疗效并不理想, 副作用相当重, 主要由于对中枢神经系统的毒性, 有时能引起惊厥。但由于硝唑咪在动物体内的杀虫作用显著, 临床应用也有效, 因此, 我们从改变化学结构入手, 以期减低毒性和提高疗效。硝唑咪的咪唑环上有一个亚氨基, 其氢原子易被取代, 我们在合成硝唑咪后进行了酰化。生成的酰胺经过我所药理研究室筛选, 发现其中大部分能保持硝唑咪抗血吸虫童虫及成虫的作用, 且毒性均不大<sup>(4)</sup>。上述结果促使我们进一步改变硝唑咪结构, 从而增添镇静作用以至能控制惊厥的发生。

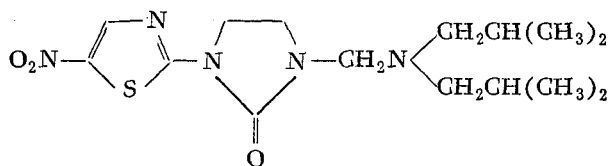
在药物化学上, 烃基脲是一种有抗惊厥作用的分子结构<sup>(5)</sup>, 硝唑咪的咪唑酮部分是分子内酰胺, 在3位上引入烃基就形成了烃基脲; 同时, 脂肪胺因烃基的增加, 可由对中枢神经系统的兴奋作用转化为抑制作用, 象二异丁胺(II)就具有镇静作用和局部麻醉作用<sup>(6)</sup>。因此, 我们设想将这种化合物用次甲基与硝唑咪结合, 使生成物具有双重的烃基化结构, 从而产生抗惊厥作用和镇静作用, 由于硝唑咪的基本结构仍存在, 其杀虫作用将能保持。于是, 我们合成了1-(5-硝基-2-噻唑)-3-二异丁氨基甲基-四氢咪唑酮-2(III)(代号为S72014)。



(I)



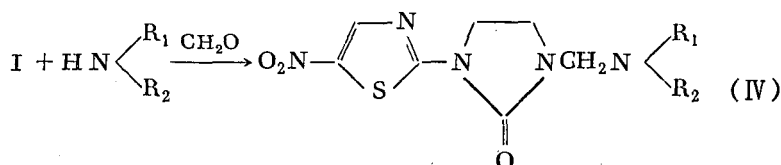
(II)



(III)

我所药理研究室进行的动物血吸虫病实验治疗和毒性研究表明, S 72014 对小白鼠的毒性远比硝唑咪为低, 相差 10 倍之多 (前者  $LD_{50}$  为 27.5 g/kg, 后者为 2.45 g/kg), S 72014 治疗小白鼠血吸虫病的化疗指数 ( $LD_{50}/GD_{50}$ ) 为 21.2, 与硝唑咪的 6.1 相比, 约为 3.5 倍<sup>(7)</sup>。用小白鼠进行的 S 72014 与硝唑咪对化学惊厥药物影响的实验表明, S 72014 的剂量为 2.5 g 及 5 g 时对戊四唑, 苯甲酸钠咖啡因及硝酸士的宁无协同作用, 而硝唑咪在剂量为 0.25 g 及 0.5 g 时已产生协同作用<sup>(8)</sup>。其详细内容将另文发表。

为了对 S 72014 这一类化合物有进一步的了解, 又合成了一系列 S 72014 同系物, 其通式为 IV。合成方法是以硝唑咪为原料用曼氏反应 (Mannich reaction) 和二胺 (S 72014 用二异丁胺) 及甲醛在有机溶剂中缩合而成:



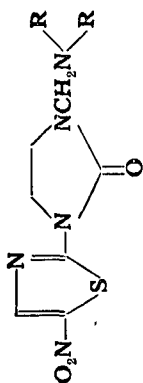
### S 72014 和它的同系物的构效关系

1. S 72014 分子中的硝唑咪部分并未因与二异丁胺及次甲基结合而失效, 杀虫作用仍然保持。它的同系物绝大部分也如此。
2. S 72014 分子中的二异丁胺部分的存在, 确起了中枢神经系统的抑制作用, 在动物实验中它的剂量虽大于硝唑咪 10 倍而并未引起惊厥。
3. 由于碱性基团的存在, S 72014 和它的同系物在理化性质方面比它们的原料硝唑咪都有所改进, 表现在熔点普遍降低, 溶解性普遍增强。这可能对它们在体内的吸收和分布产生有利的因素。
4. S 72014 同系物中凡由低级胺合成的产物其毒性一般较高, 由中高级胺合成的则较低。但碳链不能过长, 当烷基超过 9 个碳原子时, 初筛结果无效。
5. 由脂胺合成的产物的疗效比由芳胺合成的产物的疗效为显著, 个别由芳胺合成的产物初筛结果无效。
6. S 72014 同系物的抗血吸虫作用都很显著, 在 23 个化合物中, 有治疗作用者为 21 个, 占 90%, 其中“+++”者为 17 个, 占 74%; 有预防作用者, 在 21 个 (2 个未筛) 化合物中有 17 个, 其中“+++”者为 16 个, 占 76%, 见附表。

## 实 验 部 分

### S 72014 的制备

称取 85.6 g 硝唑咪<sup>(2)</sup>和 12 g 事先磨细的多聚甲醛, 置于 1 立升三颈瓶中, 先后加入 700 ml 二甲基甲酰胺和 46 g 二异丁胺, 在电动搅拌下于水浴中回流加热 2 小时, 反应液逐渐变成深棕色, 趁热过滤, 使滤液慢慢冷却析出黄色柱状结晶。吸滤, 用二甲基甲酰胺及乙醇分别



附表

化合物	R -N<R	熔点 °C	重结晶 溶剂	分子式	元素分析		动物筛选					
					计算值(%)		预防	治疗				
					N	S	mg/鼠/日×日	mg/鼠/日×日				
1	-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	204~5	乙醇	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> O <sub>3</sub> N <sub>5</sub> S	25.83	—	26.25 26.07	—	8×7	+++	20×5	+++
2	-N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	128	乙醇	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> O <sub>3</sub> N <sub>5</sub> S	23.33	—	23.83 23.32	—	8×7	+++	10×5	+++
3	-N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	165	乙醇	C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> O <sub>3</sub> N <sub>5</sub> S	21.41	—	21.52 21.51	—	16×7	+++	40×5	+++
4	-N(CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	112~114	乙醇	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> O <sub>3</sub> N <sub>5</sub> S	21.60	9.88	21.55 21.38	9.99 9.76	8×7	+++	20×5	+++
5	-N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	125	乙醇	C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> O <sub>3</sub> N <sub>5</sub> S	19.72	—	20.43 20.14	—	4×7	+++	10×5	+++
6	-N(CH <sub>2</sub> CH<CH <sub>3</sub> >CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	184~5	DMF	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> O <sub>3</sub> N <sub>5</sub> S	19.72	—	19.61 19.41	—	32×7	+++	40×5	+++
7	-N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	102~3	乙醇	C <sub>17</sub> H <sub>29</sub> O <sub>3</sub> N <sub>5</sub> S	18.28	8.36	18.83 19.01	8.27 8.33	8×7	+++	20×5	+++
8	-N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH<CH <sub>3</sub> >CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	148~50	DMF	C <sub>17</sub> H <sub>29</sub> O <sub>3</sub> N <sub>5</sub> S	18.28	8.36	18.89 18.89	8.16 8.11	16×7	+++	20×5	+++
9	-N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	100~2	乙醇	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> O <sub>3</sub> N <sub>5</sub> S	17.04	7.79	17.09 17.32	7.44 7.89	16×7	+++	20×5	+++
10	-N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	78~80	乙醇	C <sub>23</sub> H <sub>41</sub> O <sub>3</sub> N <sub>5</sub> S	14.99	6.85	14.87 15.21	7.00 7.20	32×7	—	40×5	++
11	-N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	104	乙醇	C <sub>23</sub> H <sub>45</sub> O <sub>3</sub> N <sub>5</sub> S	14.14	6.464	14.49 14.64	6.51 6.79	32×7	+++	40×5	+++
12	-N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	60~2	乙醇	C <sub>27</sub> H <sub>49</sub> O <sub>3</sub> N <sub>5</sub> S	13.38	6.119	13.37 13.57	5.85 5.98	16×7	+++	40×5	++

续表

化合物	R	熔点 °C	重结晶 溶剂	分子式	元素分析				送筛编号	动物筛选			
					计算值(%)		实测值(%)			mg/鼠/ 日×日	结果	mg/鼠/ 日×日	结果
					N	S	N	S					
13	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{R} \end{array}$ $-\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	114	乙醇	$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}_5\text{S}$	22.36	10.22	22.70 22.82	10.09 10.31	S73029	16×7	+	20×5	+++
14	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{N} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	197~9	DMF	$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_5\text{S}$	20.17	9.22	20.58 20.51	9.13 9.35	S73027	32×7	-	40×5	++
15	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH} \\   \\ \text{N} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	136~8	乙醇	$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}_5\text{S}$	18.67	8.53	19.03 18.59	8.58 8.78	S73035	32×7	-	40×5	+++
16	$-\text{N}(\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4)_2$	157~9	DMF	$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}_5\text{S}$	16.55	7.57	16.70 16.73	7.16 7.45	S73038	32×7	-	40×5	-
17	$-\text{N}$ (哌啶环)	140	水、丙酮	$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_5\text{S}$	22.51	-	22.80 22.77	-	S73037	4×7	+++	40×5	+++
18	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{N} \\   \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	153~5	乙醇	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_5\text{S}$	21.67	9.876	-	9.918 9.882	S73070	16×7	+++	20×5	++
19	$-\text{N}$ (哌啶环)	152~4 154~6	乙醇 DMF	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_5\text{S}$	22.65	10.36	22.68 22.90	10.15 9.80	S73075	8×7	+++	20×5	+++
20	$-\text{N}$ (吗啉环)	186~8	DMF	$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}_5\text{S}$	22.36	10.22	22.96 22.64	10.25 10.57	S73019	16×7	+++	40×5	+++
21	$-\text{N}$ (吗啉环) NCHO	214~6	DMF	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_6\text{S}$	24.71	9.412	24.72 24.87	9.69 9.43	S73091	32×7	+++	40×5	+++
22	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{N} \\   \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	167~9	DMF	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_5\text{S}$	21.02	9.61	20.98 20.77	9.72 9.54	S73038	-	-	40×5	-
23	$-\text{N}$ (哌啶环) C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	124~6	乙醇	$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_5\text{S}$	20.17	9.22	-	9.34 9.35	S73039	-	-	40×5	+++

各洗涤三遍，在水浴上热烘后置干燥器中干燥。熔点：184~5°C。得量 115 g。

分析  $C_{15}H_{25}O_3N_3S$

计算值, % C 50.70; H 7.04; S 9.01; N 19.72

实测值, % C 50.72; H 6.91; S 9.18; N 19.65

核磁共振光谱和红外光谱的分析结果, 其数据均与理论值相符。

### S 72014 同系物(IV)的一般制备法

将等克分子的硝唑咪及第二胺于反应瓶内混合, 加入相应量的多聚甲醛(每克分子反应物加 30 g 多聚甲醛)及溶剂二甲基甲酰胺, 在水浴上加热 2 小时, 放冷, 有固体析出, 吸滤, 烘干, 以 95% 乙醇或二甲基甲酰胺重结晶, 即得产品。

致谢 承中国医学科学院药物研究所进行核磁共振光谱和红外光谱分析; 本所姚守平、胡金玉和哈淑华同志进行元素分析, 特此致谢。

### 参 考 文 献

1. Lambert, CR, et al: Eine neue gegen Bilharziose und Amoebiose wirksame Verbindung. *Experientia*, 20:452, 1964
2. 中国医学科学院寄生虫病研究所临床研究室: 抗日本血吸虫病新药硝唑咪的初步临床观察。未发表资料 1965
3. 中国医学科学院寄生虫病研究所药物化学研究室: 硝唑咪的合成研究。研究资料汇编 65, 1965~1971
4. 中国医学科学院寄生虫病研究所药理研究室: 硝唑咪衍生物的筛选。未发表资料 1965
5. 嵇汝运: 神经系统药物化学, 177 页, 科学出版社, 1963
6. Kaufmann, HP: *Arzneimittel-Synthese*, S. 152, Springer-Verlag, Berlin, 1953
7. 肖树华等: 硝唑咪衍生物 S72014 实验治疗动物血吸虫病的研究。内部资料 1973
8. 肖树华等: 硝唑咪衍生物 S72014 的毒性研究。内部资料 1973

## SYNTHESIS OF A NEW SCHISTOSOMICIDE S72014 AND ITS HOMOLOGS

Huang Lansun, Wang Ai, Ma Zhen and Si Baoxun

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

### ABSTRACT

A new antischistosomal agent (S72014), 1-(5-nitro-2-thiazolyl)-3-diisobutylamino-methyl-2-imidazolidinone, and its homologs were synthesized by using niridazole as starting material and appropriate secondary amines through Mannich reaction. S72014 was shown to possess pronounced antischistosomal activity in animals (mice, rabbits, dogs and monkeys) infected with *Schistosoma japonicum*. S72014 was 10 times less toxic than niridazole and had a chemotherapeutic index 3.5 times as great. Comparative combination tests of S72014 and niridazole with chemical convulsants in mice showed that S72014 did not produce seizure at a dose as high as ten times that of niridazole which would cause epileptic convulsion significantly. Structure-activity relationship was discussed.