

疟疾防治药物的研究

VI. 2,4-二氨基-6-取代氨基-

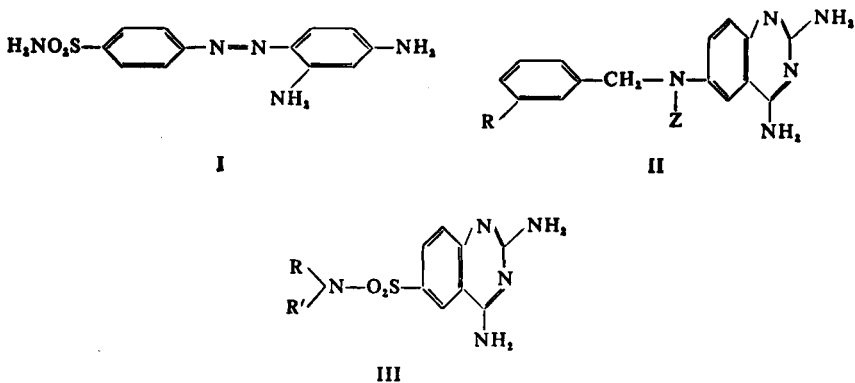
磺酰基喹唑啉衍生物的合成及其抗疟作用

张秀平 沈德福 张秀菊 陈 林 戴祖瑞 舒康全

(上海医药工业研究院)

(第二军医大学, 上海)

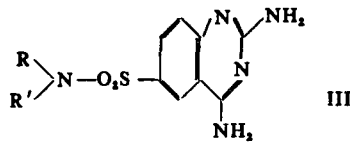
磺胺是对氨基苯甲酸拮抗剂, 有较强的广谱抗菌作用, 细菌代谢与疟原虫代谢有许多相似之处, 早在1937年 Hill 等就用百浪多息(Prontosil, I) 治疗疟疾病人, 以后发现多种磺胺可以抑制疟原虫的生长与繁殖⁽¹⁾。2,4-二氨基-6-取代氨基喹唑啉衍生物(II)对伯氏鼠疟原虫(*Plasmodium berghei*)、食蟹猴疟原虫(*P. cynomolgi*)都有较好的作用⁽²⁾。Davoll 等曾报道2,4-二氨基-6-取代氨基-磺酰基喹唑啉衍生物(III)对伯氏鼠疟原虫有抑制作用^(3,4)。我们进一步合成了其他衍生物, 以期找到新的抗疟药物。



2,4-二氨基-6-取代氨基-磺酰基喹唑啉(III)系以2,4-二氨基喹唑啉硫酸盐(IV)⁽⁵⁾与氯磺酸反应制得2,4-二氨基-6-氯代磺酰基-喹唑啉(V)⁽³⁾,再与各种取代氨基物反应而得。V的性质不甚稳定,易水解生成2,4-二氨基-6-磺酸喹唑啉,故需立即与各种取代氨基物反应。

所合成的化合物均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⁽⁶⁾。初步试验结果表明有一半化合物对伯氏鼠疟原虫有较好的抑制作用,化合物III_{2~4}小白鼠口服100 mg/kg连续3天,抑制率100%。大部分化合物对约氏鼠疟原虫病因性预防有效,III_{2,3,5~8,10~12,14,15}11个化合物,口服5 mg/kg可使小白鼠全部得到保护,血中未查见原虫,III₇效果较好,口服0.31 mg/kg连续3天,血液检查未发现原虫。

表 1 2,4-二氨基-6-取代氨基-噻吩基嘧啶衍生物



编号	R N R'	熔点 ^a °C	重结晶溶剂	分子式	元素分析 ^b	鼠症初筛结果			
						抑制性治疗		病理性预防 ^c	
						剂量 (mg/ kg×日)	抑制率 (%)	剂量(mg/ kg×日)	阳性 数/ 小鼠 数
III ₁	HO	350以上	氨水	C ₈ H ₈ O ₂ N ₄ S	S	100×3	56.24	20×3	3/5
III ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂ NH	240~244	乙醇	C ₁₁ H ₁₅ O ₂ N ₄ S· 1/2H ₂ SO ₄	C, H, N, S	100×3 50×3 20×3	100 56.21 8.72	20×3 5×3 1.25×3	0/5 0/5 5/5
III ₃	(CH ₃) ₂ CHNH	302~304	乙醇	C ₁₁ H ₁₅ O ₂ N ₄ S	C, H, N, S	100×3 50×3 20×3	100 98.53 83.52	20×3 5×3 1.25×3	0/5 0/5 1/5
III ₄ (^d)	CH ₃ (CH ₂) ₂ NH	240~242	乙醇-氨水	C ₁₂ H ₁₇ O ₂ N ₄ S· H ₂ O	C, H, N, S	100×3 70×3	100 89.7	20×3	3/5
III ₅	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ NH	283~284	乙醇-氨水	C ₁₂ H ₁₇ O ₂ N ₄ S	C, H, N, S	100×3	55.6	20×3 5×3 1.25×3	0/5 0/5 3/5
III ₆		296~298	乙醇-醋酸	C ₁₂ H ₁₆ O ₂ N ₄ S· C ₂ H ₄ O ₂ ^d	C, H, N, S	100×3	89.81	20×3 5×3 1.25×3	0/5 0/5 5/5
III ₇		264~265	乙醇-醋酸	C ₁₂ H ₁₇ O ₂ N ₄ S· C ₂ H ₄ O ₂ ^d	C, H, N, S	100×3	68.72	1.25×3 0.625×3 0.3125×3	0/5 0/5 0/5
III ₈		280~282	乙醇-盐酸	C ₁₂ H ₁₇ O ₂ N ₄ S· HCl·H ₂ O	C, H, N, S	100×3	45.72	20×3 5×3 1.25×3	0/5 0/5 2/4
III ₉	NH ₂ NH	350以上	氨水	C ₈ H ₁₀ O ₂ N ₄ S· H ₂ O	C, H, N, S	200×3	81.29	20×3	5/5
III ₁₀		302~304	50%乙醇	C ₁₃ H ₁₇ O ₂ N ₄ S	C, H, N, S	100×3 50×3	99.67 62.98	20×3 5×3 1.25×3	0/5 0/5 5/5
III ₁₁		360以上	氨水	C ₂₀ H ₃₀ O ₂ N ₄ S· H ₂ O	C, H, N, S	100×3	82.93	20×3 5×3 1.25×3	1/5 0/1 2/2
III ₁₂		245~246	乙醇	C ₁₅ H ₂₂ O ₂ N ₄ S	C, H, N, S	100×3	36.18	20×3 5×3 1.25×3	0/5 0/5 2/5
III ₁₃	[(CH ₃) ₂ CH] ₂ N(CH ₂) ₂ NH	228~230	50%乙醇	C ₁₆ H ₂₆ O ₂ N ₄ S	C, H, N, S	100×3	23.11	20×3	3/5
III ₁₄	HO(CH ₂) ₃ NH	268~270	乙醇	C ₁₁ H ₁₆ O ₂ N ₄ S	C, H, N, S	100×3	98.90	20×3 5×3 1.25×3	0/5 0/5 4/5
III ₁₅		290~292	DMF-氨水	C ₁₈ H ₁₆ O ₂ N ₄ Cl ₂ S	C, H, N, Cl, S	20×3	50.20	10×3 5×3 1.25×3	0/5 0/5 5/5
III ₁₆		159~161	乙二醇甲醚	C ₂₁ H ₂₀ O ₂ N ₄ Cl ₂ S· C ₂ H ₄ O ₂ ^e	C, H, N, S	100×3	26.17	20×3	3/5

a. 本文熔点均未经校正 b. 计算值与实验值误差在±0.5%以内 c. 接种孢子后7天血检,空白对照组为19/20
d. 醋酸盐 e. 乙二醇甲醚

实 验 部 分

2,4-二氨基-6-(异丁氨基-磺酰基)喹唑啉(III₅)

置 0.1 g 无水氯化钠于三颈瓶中, 加入氯磺酸 3 ml, 在 0°C 徐徐加入 2,4-二氨基喹唑啉硫酸盐(IV) 1.2 g, 以后逐步升温到 150~160°C 搅拌 3 小时, 冷后倒入冰水中搅, 白色固体析出, 过滤, 用冰水洗净, 滤干品 V 放入三颈瓶中, 加水 10 ml, 异丁胺 4 ml, 加热回馏 1 小时, 冷后过滤, 得粗品 1 g, 用乙醇, 氨水混合溶液重结晶得白色结晶 0.8 g, 熔点 283~284°C。

2,4-二氨基-6-(胍-磺酰基)喹唑啉(III₉)

置 85% 水合胍 10 ml 和水 10 ml 于三颈瓶中, 在 0°C 以下徐徐加入 V (按上述方法以 IV 1.2 g 所得制品) 搅拌, 逐步升温回馏 1.5 小时, 减压蒸到近干, 加入乙醇, 过滤得粗品 1.2 g, 用氨水重结晶得浅黄色粉末 0.8 g, 熔点 350°C 以上。

2,4-二氨基-6-[4-(7-氯代喹啉基-4)哌嗪-1-磺酰基]喹唑啉(III₁₆)

7-氯-4-(哌嗪-1)喹啉 1.5 g 加 50% 乙醇 15 ml, 在 0°C 加入 V (相当 IV 1.2 g), 再加入三乙胺 1 g, 回馏搅拌 2 小时, 冷后过滤得粗品 0.8 g, 用乙二醇甲醚重结晶得白色结晶 0.5 g, 熔点 159~161°C。

致谢 本实验所有元素分析均系上海医药工业研究院合成药室分析组同志担任, 特此致谢。

参 考 文 献

1. Thompson PE, et al: *Antimalarial Agents, Chemistry and Pharmacology*, p 265. Academic Press. New York, 1972
2. Elslager EF, et al: Folate antagonists 9. 2,4-diamino-6-(aryl) alkylamino quinazolines. *J Med Chem* 15: 1138, 1972
3. Davoll J, et al: New 2,4-diamino-6-quinazoline sulfonamide compounds and methods for their production. *Brit* 1, 143, 290; *CA* 70:96816 q, 1969
4. Egli C, et al: Quinazolines, *Ger Offen* 2,441, 959; *CA* 83:28274e, 1975
5. Vopicka E, et al: The interaction of 2,4-dichloroquinazoline in alcohol with ammonia and with methylamine. *J Am Chem Soc* 57:1068, 1935
6. 张秀平等: 疟疾防治药物的研究 I. 2,4-二氨基-5-取代嘧啶衍生物的合成及其抗疟作用. *药学报* 15:711, 1980

STUDIES ON ANTIMALARIALS

VI. SYNTHESIS AND ANTIMALARIAL ACTIVITIES OF SOME 2, 4-DIAMINO-6-SUBSTITUTED AMINO SULFONYL QUINAZOLINE DERIVATIVES

Zhang Xiuping, Shen Defu and Zhang Xiuju

(*Shanghai Institute of Pharmaceutical Industrial Research*)

Chen Lin, Dai Zurui and Shu Kangquan

(*Second Military Medical College, Shanghai*)

ABSTRACT

In the present communication sixteen derivatives of 2, 4-diamino-6-substituted-aminosulfonylquinazolines were synthesized as potential antimalarial agents.

Screening tests for therapeutic effect on mice infected with *Plasmodium berghei* and for prophylactic effect on mice infected with *P. yoelii* sporozoites, showed that 2,4-diamino-6-(piperidyl-1) sulfonyl quinazoline acetate (III) at daily oral dose of 0.31 mg/kg for 3 consecutive days possess pronounced causal prophylactic activity against *P. yoelii*.