

疟原虫组织期裂殖体杀灭剂的研究:2—取代苯氧基(或甲氧基)—5—取代苯氧基—伯氨喹类似物的合成

郑贤育 陈 昌 高芳华

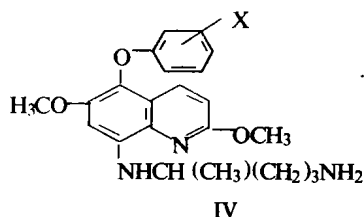
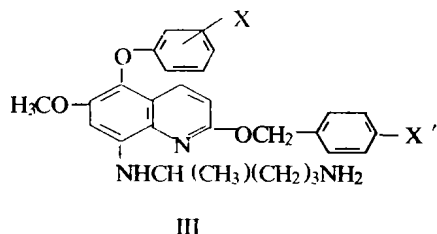
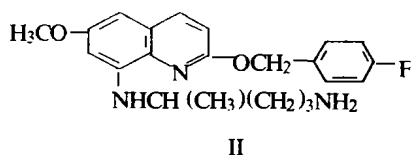
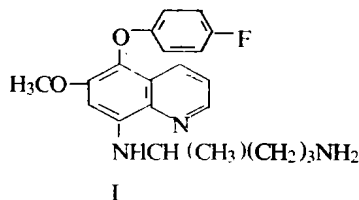
(中国预防医学科学院寄生虫病研究所, 上海 200025)

提要 本文报道了间日疟根治药伯氨喹 2 位引入取代苯氧基或甲氧基, 5 位引入取代苯氧基的类似物的合成。其中以化合物 39 及 45 对疟原虫组织期裂殖体的作用最强, 约氏疟原虫子孢子感染的小鼠喂服 100 mg/kg 单剂, 分别有 80% 及 90% 的受试小鼠未查见原虫血症。化合物 45 降至 20mg/kg 单剂时, 80% 的受试小鼠也未出现原虫; 对小鼠的急性毒性低于伯氨喹。

关键词 伯氨喹; 2-取代苯氧基-5-取代苯氧基伯氨喹; 2-甲氧基-5-取代苯氧基伯氨喹; 组织期裂殖体杀灭剂。

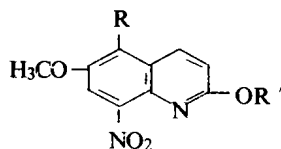
据 1990 年的初步统计, 我国间日疟病人约占疟疾病人的 90%。间日疟根治药伯氨喹因疗程长和毒副反应大, 不适于防治需要, 因此, 在我国寻找新的根治药更为迫切。前文⁽¹⁾报道的 5-对-氟苯氧基伯氨喹(I), 喂服 100 mg/kg × 3 的剂量时, 用约氏疟原虫(*Plasmodium yoelii*)子孢子(sporozoite)感染小鼠, 感染后 0.5 h 给药, 连续观察 14 d, 结果在 19 只受试鼠中有 13 鼠(68%)未查见原虫血症; 伯氨喹在 20 mg/kg × 3 时, 17 只受试鼠均未查见原虫血症; 化合物 I 治疗食蟹猴疟原虫(*P. cynomolgi*)子孢子感染的恒河猴, 呈现根治作用的最低剂量为 2 mg/kg/d × 6, 而伯氨喹则为 0.5 mg/kg/d × 6; 化合物 I 的作用低于伯氨喹。化合物 I 的急性毒性却远低于伯氨喹, 小鼠口服的 LD₅₀ 为 1749.0 ± 308.8 mg/kg, 伯氨喹为 63.8 + 8.2 mg/kg。表明伯氨喹 5 位引入适当的取代苯氧基, 仍可保持杀灭疟原虫组织期裂殖体的作用, 毒性却可大大降低。为了提高 5 位引入取代苯氧基的伯氨喹类似物杀组织期疟原虫的作用, 根据伯氨喹 2 位引入对-氟苯氧基的化合物 II, 对杀灭食蟹猴疟原虫组织期裂殖体的作用较强, 在口服 1 mg/kg 剂量时, 即呈现根治作用⁽²⁾。因此, 作者除在伯氨喹 5 位引入取代苯氧基外, 又在 2 位再引入取代苯氧基及甲氧基, 合成了一类尚未见文献报道的新的伯氨喹类似物, 2-取代苯氧基-5-取代苯氧基伯氨喹(III)以及 2-甲氧基-5-取代苯氧基伯氨喹(IV), 比较它们对鼠疟约氏疟原虫组织期裂殖体的作用。

化合物 III 及 IV 的合成, 是将 6-甲氧基-8-硝基喹啉先制得 2-氯-6-甲氧基-8-硝基喹啉⁽³⁾, 再与取代苯醇作用, 制得 90 ~ 95% 产率的 2-取代苯氧基-6-甲氧基-8-硝基喹啉(1~3)^(2,4); 若与甲醇钠作用⁽⁵⁾, 制得 2,6-二甲氧基-8-硝基喹啉(4)⁽⁶⁾。这些生成物分别进行溴化, 均在 5 位引入溴, 形成相应的 2-取代苯氧基-5-溴化合物(6~8)及 2,6-二甲氧基-5-溴化合物(5)。化合物 5~8 分别与取代苯酚在碱性介质中作用, 制得 2-取代苯氧基-5-取代苯氧基-6-甲氧基-8-硝基喹啉(11~19)以及 2,6-二甲氧基-5-取代苯氧基-8-硝基喹啉(9,10)。化合物 9~19 与还原铁粉



及醋酸作用, 还原成相应的 8-氨基化合物(20 ~ 28 及 47, 48)。这些中间体再分别与 4-溴邻苯二甲酰亚胺基戊烷缩合, 生成 2-取代苄氧基-5-取代苯氧基-6-甲氧基-8-(4-邻苯二甲酰亚胺基-1-甲基丁基)氨基喹啉(29 ~ 37)以及 2,6-二甲氧基-5-取代苯氧基-8-(4-邻苯二甲酰亚胺基-1-甲基丁基)氨基喹啉(49, 50)。化合物 29 ~ 37, 49 及 50 继续分别与 85% 水合肼作用, 则生成设计的化合物 2-取代苄氧基-5-取代苯氧基-6-甲氧基-8-(4-氨基-1-甲基丁基)氨基喹啉(II)(38 ~ 46)及 2,6-二甲氧基-5-取代苯氧基-8-(4-氨基-1-甲基丁基)氨基喹啉(IV)(51, 52)。这些化合物的结构和熔点列于表 1 ~ 6。

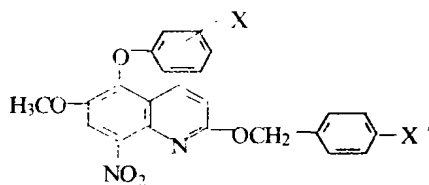
Tab 1. 2-Substituted alkoxy-5-substituent-6-methoxy-8-nitroquinolines



Compd [*]	R	R'	MP(°C)	Compd [*]	R	R'	MP(°C)
1	H-	C ₆ H ₅ CH ₂ -	130 ~ 131 (129 ~ 130) ⁽⁴⁾	6	Br-	C ₆ H ₅ CH ₂ -	174 ~ 176
2	H-	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ CH ₂ -	128 ~ 131 (129.5 ~ 133.5) ⁽²⁾	7	Br-	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ CH ₂ -	167 ~ 169
3	H-	<i>p</i> -FC ₆ H ₄ CH ₂ -	140 ~ 143 (142 ~ 144) ⁽²⁾	8	Br-	<i>p</i> -FC ₆ H ₄ CH ₂ -	170 ~ 171
4	H-	CH ₃ -	148 ~ 150 (149 ~ 150) ⁽⁶⁾	9	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ O-	CH ₃	122 ~ 124
5	Br-	CH ₃ -	200 ~ 202	10	<i>p</i> -FC ₆ H ₄ O-	CH ₃	162 ~ 164

* The analyses of C, H, N and halogen are within ±0.5 of the calculated value.

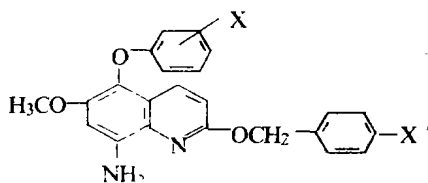
Tab 2. 2-Substituted benzyloxy-5-substituted phenoxy-6-methoxy-8-nitroquinolines



Compd	X	X'	MP(°C)	Elemental analyses*	Compd	X	X'	MP(°C)	Elemental analyses*
11	<i>p</i> -F-	H-	146 ~ 148	C, H, F	16	<i>p</i> -Cl-	F-	176 ~ 178	C, H, N, F, Cl
12	<i>p</i> -F-	Cl-	164 ~ 166	Cl, N	17	<i>m</i> -CF ₃ -	H-	152 ~ 154	C, H, F
13	<i>p</i> -F-	F-	169 ~ 171	C, H, F	18	<i>m</i> -CF ₃ -	Cl-	130 ~ 132	C, H, N
14	<i>p</i> -Cl-	H-	145 ~ 148	C, H, N, Cl	19	<i>m</i> -CF ₃ -	F-	129 ~ 132	C, H, N, F
15	<i>p</i> -Cl-	Cl-	164 ~ 165	N, Cl					

*Analyses are within ± 0.5 of the calculated value.

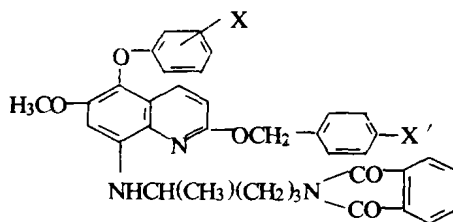
Tab 3. 2-Substituted benzyloxy-5-substituted phenoxy-6-methoxy-8-aminoquinolines



Compd	X	X'	MP(°C)	Elemental analyses*	Compd	X	X'	MP(°C)	Elemental analyses*
20	<i>p</i> -F-	H-	115 ~ 117	C, H, N	25	<i>p</i> -Cl-	F-	107 ~ 109	C, H, Cl
21	<i>p</i> -F-	Cl-	120 ~ 122	C, H, N, Cl	26	<i>m</i> -CF ₃ -	H-	97 ~ 98	C, H, N
22	<i>p</i> -F-	F-	105 ~ 107	C, H, N	27	<i>m</i> -CF ₃ -	Cl-	125 ~ 126	C, H, N
23	<i>p</i> -Cl-	H-	108 ~ 111	C, H, N, Cl	28	<i>m</i> -CF ₃ -	F-	88 ~ 90	C, H, N, F
24	<i>p</i> -Cl-	Cl-	127 ~ 130	C, H, N					

*Analyses are within ± 0.5 of the calculated value.

Tab 4. 2-Substituted benzyloxy-5-substituted phenoxy-6-methoxy-8-(4-phthalimido-1-methylbutyl)aminoquinoline



Compd	X	X'	MP(°C)	Elemental analyses*	Compd	X	X'	MP(°C)	Elemental analyses*
29	<i>p</i> -F-	H-	84 ~ 87	C, H, N	34	<i>p</i> -Cl-	F-	73 ~ 76	C, H, N
30	<i>p</i> -F-	Cl-	136 ~ 137	C, H, N	35	<i>m</i> -CF ₃ -	H-	96 ~ 98	C, H, N
31**	<i>p</i> -F-	F-	180 ~ 182	C, H, F	36	<i>m</i> -CF ₃ -	Cl-	71 ~ 74	N, Cl
32	<i>p</i> -Cl-	H-	65 ~ 67	C, H, N, Cl	37	<i>m</i> -CF ₃ -	F-	88 ~ 90	C, H, N, F
33	<i>p</i> -Cl-	Cl-	91 ~ 94	N, Cl					

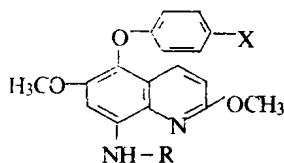
*Analyses are within ± 0.5 of the calculated value. ** Hydrochloride

Tab 5. 2-Substituted benzyloxy-5-substituted phenoxy-6-methoxy-8-(4-amino-1-methylbutyl)aminoquinolines (III)

Compd	X	X'	MP(°C)	Formula	Elemental analyses*
38	<i>p</i> -F-	H-	97 ~ 100	C ₂₈ H ₃₀ FN ₃ O ₃ · 2HCl · 2H ₂ O	C, H, N, Cl
39	<i>p</i> -F-	Cl-	88 ~ 91	C ₂₈ H ₂₉ ClFN ₃ O ₃ · 2HCl · 2H ₂ O	C, H, Cl
40	<i>p</i> -F-	F-	163 ~ 165	C ₂₈ H ₂₉ F ₂ N ₃ O ₃ · 2HCl · H ₂ O	C, H, N, Cl
41	<i>p</i> -Cl-	H-	90 ~ 92	C ₂₈ H ₃₀ ClN ₃ O ₃	C, H, N
42	<i>p</i> -Cl-	Cl-	84 ~ 86	C ₂₈ H ₂₉ Cl ₂ N ₃ O ₃ · 1/3HCl	C, H, Cl
43	<i>p</i> -Cl-	F-	75 ~ 77	C ₂₈ H ₂₉ ClFN ₃ O ₃	N, Cl
44	<i>m</i> -CF ₃ -	H-	76 ~ 78	C ₂₉ H ₃₀ F ₃ N ₃ O ₃ · 1/3HCl	C, H, N
45	<i>m</i> -CF ₃ -	Cl-	92 ~ 94	C ₂₉ H ₂₉ ClF ₃ N ₃ O ₃ · 1/2HCl	C, H, F
46	<i>m</i> -CF ₃ -	F-	126 ~ 128	C ₂₉ H ₂₉ F ₄ N ₃ O ₃ · 2HCl · H ₂ O	C, H, N, F

*Analyses are within ± 0.5 of the calculated value.

Tab 6. 2, 6-Dimethoxy-5-substituted phenoxy-8-substituted aminoquinolines



Compd	X	R	MP(°C)	Formula	Elemental analyses*
47	<i>p</i> -F-	-H	102 ~ 104	C ₁₇ H ₁₅ FN ₂ O ₃	C, H, N, F
48	<i>p</i> -Cl-	-H	120 ~ 122	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₂ O ₃	C, H, N
49	<i>p</i> -F-	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ Phth	145 ~ 146	C ₃₀ H ₂₈ FN ₃ O ₅ ·HCl	C, H, N, F
50	<i>p</i> -Cl-	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ Phth	90 ~ 92	C ₃₀ H ₂₈ ClN ₃ O ₅	C, H, N
51(IV)	<i>p</i> -F-	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ NH ₂	118 ~ 121	C ₂₂ H ₂₆ FN ₃ O ₃	C, H, N, F
52(IV)	<i>p</i> -Cl-	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ NH ₂	120 ~ 122	C ₂₂ H ₂₆ ClN ₃ O ₃	N, Cl

*Analyses are within ± 0.5 of the calculated value.

**Phth denotes *o*-phthalimido.

化合物III及IV经我所药理研究室用上述化合物I对小鼠试验的方法进行试验, 结果表明: 2-对氯苄氧基-5-对氟苄氧基伯氨喹(39)及2-对-氯苄氧基-5-间-三氟甲基苄氧基伯氨喹(45)对疟原虫组织期裂殖体的作用最强, 受试小鼠喂服 100 mg/kg 单剂后, 受试的 10 鼠中, 分别有 8 及 9 鼠(分别为 80% 及 90%)均未查见原虫血症。将化合物 45 降低剂量至 20 mg/kg 单剂时, 仍有 80% 受试鼠未出现原虫; 小鼠口服的急性毒性仍低于伯氨喹。用 2-对氟苄氧基-5-对-氯苄氧基伯氨喹(40)100 mg/kg 单剂量, 仅有 50% 小鼠未出现原虫, 其它化合物均未显示抗原虫的作用或作用很差, 仅有 10% ~ 30% 的小鼠未出现原虫。与化合物 I 100 mg/kg \times 3 的大剂量有 68% 小鼠未出现原虫的结果比较, 提示在 5-取代苄氧基伯氨喹类似物的 2 位, 再引入适当的取代苄氧基, 可提高杀鼠疟约氏原虫组织期裂殖体的作用, 能否提高对猴疟的根治作用, 有待进一步作平行比较。

实验部分

2-取代苄氧基-6-甲氧基-8-硝基喹啉(1~3)^(2,4)

将苄醇 13 g (0.12 mol) 或取代苄醇 (0.12 mol) 与 2-氯-6-甲氧基-8-硝基喹啉⁽³⁾ 23.8 g (0.1 mol) 和干燥的 K₂CO₃ 13.8 g 以及甲酞二甲胺 100 ml 混合, 在氮气流下, 回流 14 h, 冷后加入 30 ml 冷水, 继续搅拌 0.5 h, 析出固体。滤集固体, 用冷水洗涤数次, 再用乙醇洗涤数次, 干燥后, 用乙醇重结晶即得。产率 90% ~ 95%(表 1)。

2,6-二甲氧基-8-硝基喹啉(4)⁽⁵⁾

将金属钠 4.6 g (0.2 mol) 与无水甲醇 300 ml 制成的甲醇钠溶液, 加到 2-氯-6-甲氧基-8-硝基喹啉 22.8 g (0.12 mol) 中, 在氮气流下回流 27 h, 然后倒入冷水中, 搅拌, 滤集沉淀, 用乙醇结晶, 收率 75%(表 1)。

2-取代苯氧基-5-溴-6-甲氧基-8-硝基喹啉(6~8)

将2-取代苯氧基-6-甲氧基-8-硝基喹啉 0.01 mol, CaCO₃ 0.76 g, 氯仿 10 ml, 水 20 ml 和少许铁粉混合。在搅拌下, 于水浴上温热到 30 °~ 50 °C 时, 慢慢滴加溴 0.05 mol, 加完后, 继续搅拌 2~3 h, 放置过夜。次日滤集固体, 用乙醇充分洗涤用苯重结晶(骨炭脱色)即得, 产率 60%~70%(表 1)。

2,6-二甲氧基-5-溴-8-硝基喹啉(5)

按上法制取, 当于水浴上温热时, 此反应温度需提高到 62 °C。产率 67%(表 1)。

2-取代苯氧基-5-取代苯氧基-6-甲氧基-8-硝基喹啉(11~19)

将苯酚 4.7 g(0.05 mol)或取代苯酚(0.05 mol)与 KOH 1.2 g 混合, 在搅拌下加热到 80 °C 左右, 呈熔融状态, 然后加入2-取代苯氧基-5-溴-6-甲氧基-8-硝基喹啉 0.02 mol 及甲苯 2 ml, 继续搅拌加热到 100 °C, 作用 4~6 h, 用苯热提数次, 合并提取液, 骨炭脱色, 浓缩后得结晶性固体。滤集, 乙醇洗涤。产率 80%~95%(表 2)。

2,6-二甲氧基-5-取代苯氧基-8-硝基喹啉(9,10)

将苯酚或取代苯酚与 2,6-二甲氧基-5-溴-8-硝基喹啉按上法作用而制得, 产率 85% 及 90%(表 1)。

2-取代苯氧基-5-取代苯氧基-6-甲氧基-8-氨基喹啉(20~28)

混合铁粉 2.2 g, 水 10 ml, 冰醋酸 0.5 ml 和正丁醚 0.5 ml, 加热到开始回流时, 加入2-取代苯氧基-5-取代苯氧基-6-甲氧基-8-硝基喹啉 0.01 mol。在搅拌下, 于 100 °C 反应 4~6 h。用 NaOH 溶液碱化, 滤取固体, 用热甲醇分次洗涤, 合并甲醇液, 浓缩后析出固体, 甲醇或乙醇重结晶即得。产率 50%~60%(表 3)。

2,6-二甲氧基-5-取代苯氧基-8-氨基喹啉(47,48)

按上述铁粉及醋酸还原法分别将化合物 9 和 10 还原制得(表 6)

2-取代苯氧基-5-取代苯氧基-6-甲氧基-8-(4-邻苯二甲酰亚胺基-1-甲基丁基)氨基喹啉(29~37)

将2-取代苯氧基-5-取代苯氧基-6-甲氧基-8-氨基喹啉 0.02 mol 与4-溴邻苯二甲酰亚胺基戊烷 6 g(0.02 mol)和三乙胺 2 g(0.02 mol)混合, 于 145 °C 反应 0.5 h, 再分次加入等摩尔的4-溴邻苯二甲酰亚胺基戊烷和三乙胺混合液, 继续于 145 °C 反应 2~3 h。冷后用乙醚抽提, 抽提液脱水后, 通入干燥的氯化氢气体至酸性, 析出固体, 用乙醇重结晶, 得成品的盐酸盐。将盐酸盐用稀氨水处理, 再用乙醚或丙酮重结晶, 得游离碱(表 4)。

2,6-二甲氧基-5-取代苯氧基-8-(4-邻苯二甲酰亚胺基-1-甲基丁基)氨基喹啉(49,50)

将 2,6-二甲氧基-5-取代苯氧基-8-氨基喹啉 0.005 mol 与等摩尔的 4-溴邻苯二甲酰亚胺基戊烷和三乙胺混合, 按上法制备(表 6)。

2-取代苯氧基-5-取代苯氧基-6-甲氧基-8-(4-氨基-1-甲基丁基)氨基喹啉(III, 38~46)

将2-取代苯氧基-5-取代苯氧基-6-甲氧基-8-(4-邻苯二甲酰亚胺基-1-甲基丁基)氨基喹啉 0.005 mol 与 85% 水合肼 3 ml 及乙醇 60 ml 混合, 回流 15 h, 减压蒸除溶剂, 用乙醚抽提, 提取液用 30% KOH 溶液洗 2 次, 再用冷水洗涤 2 次, 脱水, 通入干燥氯化氢气体, 析出固体。用乙醇结晶得成品的盐酸盐。也可将此盐酸盐用稀氨水处理, 再用乙醚结晶, 制得游离碱(表 5)。

2,6-二甲氧基-5-取代苯氧基-8-(4-氨基-1-甲基丁基)氨基喹啉(IV, 51 和 52)

将 2,6-二甲氧基-5-取代苯氧基-8-(4-邻苯二甲酰亚胺基-1-甲基丁基)氨基喹啉 0.005 mol 与 85% 水合肼 3 ml 及乙醇 60ml 混合, 按上法制得(表 6)

致谢 冯智慧、唐志宪、季根妹同志参加部分工作; 刘意玲、田晓明同志进行元素分析。

参 考 文 献

1. 郑贤育, 等. 抗疟新药的研究: 5-取代苯氧基-6-甲氧基-8-取代氨基喹啉的合成. 药学报 1981; 16:502.
2. Shetty RV, et al. Synthesis of 2-benzyloxy and 2-benzylthio analogues of primaquine as potential antimalarials. *J Med Chem* 1977; 20:1349.
3. 郑贤育, 等. 根治间日疟化合物: 2,5-双取代苯氧基伯喹衍生物的合成. 药学报 1984; 19:667.
4. 许德余, 等. 伯喹 2-取代类似物的合成及其抗疟作用. 医药工业 1985; 16:447.
5. Shetty RV, et al. Synthesis of 2-substituted primaquine analogues as potential antimalarials. *J Med Chem* 1978; 21:995.
6. Mislow K, et al. The synthesis of potential antimalarials. Some 2-substituted 8-(3-diethylaminopropylamino)quinolines. *J Am Chem Soc* 1946; 68:1553.

STUDIES ON TISSUE SCHIZONTICIDE OF MALARIA PARASITE: SYNTHESIS OF 2-SUBSTITUTED BENZYLOXY(OR METHOXY) - 5-SUBSTITUTED PHENOXY ANALOGUES OF PRIMAQUINE

XY Zheng, C Chen and FH Gao

(Institute of Parasitic Diseases, Chinese Academy of Preventive Medicine, Shanghai 200025)

ABSTRACT 2-Chloro-6-methoxy-8-nitroquinoline was reacted with substituted benzyl alcohols(or sodium methanol) and then brominated to give 2-substituted benzyloxy-6-methoxy- and 2,6-dimethoxy-5-bromo-8-nitroquinolines (compounds 5 ~ 8 in Table 1). These products were condensed with substituted phenols to form corresponding 5-substituted phenoxy compounds (9 ~ 19 in Tables 1 and 2) which were subsequently reduced to afford 2-substituted benzyloxy-6-methoxy- and 2,6-dimethoxy-5-substituted phenoxy-8-aminoquinolines (20 ~ 28, 47 and 48 in Tables 3 and 6). Condensation with 4-bromophthalimidopentane yielded corresponding 8-(4-phthalimido-1-methylbutyl)aminoquinolines (29 ~ 37, 49 and 50 in Tables 4 and 6) which were subsequently treated with hydrazine hydrate to give 2-substituted benzyloxy-6-methoxy- and 2,6-dimethoxy-5-substituted phenoxy-8-(4-amino-1-methylbutyl)aminoquinolines, compounds III and IV(38 ~ 46, 51 and 52 in Tables 5 and 6), the analogues of primaquine.

Compounds III and IV were tested against *Plasmodium yoelii* in mice infected with sporozoites. The parasitaemia of 80% and 90% of tested mice was negative at an oral single dose of 100mg/kg of compounds 39 and 45, respectively. The results of further studies on compound 45 showed that the parasitaemia of 80% of mice was negative at a single dose of 20 mg/kg, and the acute toxicity in mice was less than that of primaquine.

Key words Primaquine; 2-Substituted benzyloxy-5-substituted phenoxyprimaquine; 2-Methoxy-5-substituted phenoxyprimaquine; Tissue schizonticide.