

溴乙酸酯类化合物的抗血吸虫作用

严汉英 杨业浩 桂诗礼 朱延勤 殷中强 王立卓 张笑生 (南京药物研究所, 南京)
钱贤铭 (江苏省血吸虫病防治研究所, 无锡)

提要 本文报告了70个溴乙酸酯类化合物的抗血吸虫筛选结果, 并对结构和疗效关系进行了初步分析。筛选的动物是人工感染日本血吸虫的小鼠。筛选的化合物包括脂肪族、芳香族和杂环类的醇、酚的溴乙酸酯。其中以羟基香豆素衍生物的溴乙酸酯命中率最高, 所筛15个化合物全部有效。其他各类亦有不同程度的效果。这一类化合物的抗虫作用, 可能和溴乙酰基有关。

关键词 溴乙酸酯类; 羟基香豆素的溴乙酸酯类; 溴乙酰基; 抗血吸虫作用, 日本血吸虫

1965年我们用小鼠筛选抗血吸虫病药物, 发现溴乙酸十六烷酯(编号631)有较好的抗虫效果。文献报道该类化合物有驱钩虫⁽¹⁾和打线虫⁽²⁾等作用。本文继续筛选了一系列溴乙酸酯类化合物。

方 法

一、药品 631为南京药学院崔惠卿同志赠送外, 其余均系南京药物研究所合成室供给。用1% CMCNa溶液配制, 并加少量Tween80使成乳剂或混悬剂。

二、动物 雄小鼠, 体重18-22g, 每鼠感染日本血吸虫尾蚴 20 ± 2 条, 4-5周后使用。

三、疗效试验

1. 形态学筛选法 每药设3个剂量, 剂量比为1:2:4。每剂量组用3鼠, 灌胃给药, 每d 1次, 连给5d, 停药后第2d解剖最大耐受量的小鼠, 收集虫体。观察其形态。评价指标如下:

+++; 肉眼观察成虫明显萎缩, 有死虫。镜下观察虫体肠内色素消失, 雌虫卵巢明显萎缩或仅留残迹, 卵黄腺萎缩, 子宫内无虫卵。雄虫睾丸萎缩或消失。

++; 肉眼观察成虫中等度萎缩。镜下观察肠内色素变淡, 2/3以上雌虫卵巢或卵黄腺萎缩, 子宫内仅存个别虫卵。雄虫睾丸排列紊乱。

+; 肉眼观察成虫轻度缩小, 镜下观察1/3以上雌虫卵黄腺萎缩, 子宫内虫卵少。雄虫形态正常。

-: 肉眼观察成虫大小正常, 镜下观察生殖器官无改变。

每批实验均先解剖 2—3 只对照组鼠, 取虫观察形态。结束疗程后小鼠全死或全不死, 则增减剂量再试。


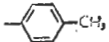




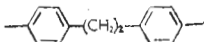
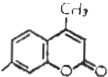
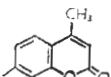
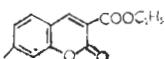
2. 减虫率筛选法 形态学筛选中显示“+”以上的化合物, 进一步用减虫率法。取体重相近($\pm 1g$)的感染鼠 10 只左右, 供一个

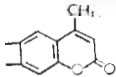
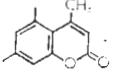
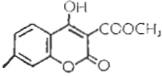
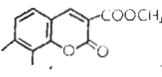
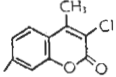

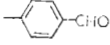
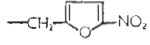

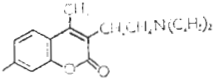
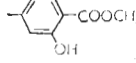
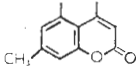
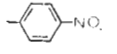

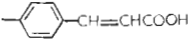
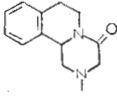

药的筛选, 药物剂量是近似最大耐受量的 1/3—1/5, 灌胃给药, 每 d 1 次, 连续 14 d。停药后 14 d, 将存活鼠全部解剖, 用冲洗法检虫, 同时解剖对照组鼠, 计算减虫率, 评价疗效。

结 果

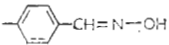
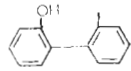
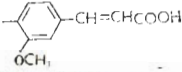
结果见表 1, 2。

表 1 溴乙酸酯类化合物抗血吸虫作用的筛选结果——减虫率法

编 号	结 构 式 BrCH ₂ COO-	剂 量 × 疗 程 (mg/kg × d)	实 验 鼠 数	存 活 解 剖 鼠 数	减 虫 率 (%)
637	-C ₄ H ₉	1.0* × 14	10	4	88
74017	-C ₉ H ₁₉	0.05* × 14	10	9	58
73044	-C ₁₀ H ₂₁	(0.01* × 1) + (0.025* × 13)	10	7	8.0
75004	-C ₁₁ H ₂₃	0.075* × 14	10	9	52
681	-C ₁₄ H ₂₉	2.0 × 14	10	9	31
631	-C ₁₆ H ₃₃	200 × 14	10	9	92
633	-C ₁₈ H ₃₇	300 × 14	20	19	74
73055	-C ₂₂ H ₄₅	600 × 14	10	10	98
76015	-CH ₂ CH ₂ N-(CH ₃) ₃ C1	300 × 14	10	6	96
73002		0.2* × 14	10	5	53
74002		0.025* × 14	10	5	34
644	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ - 	0.05 × 14	10	9	90
658		0.05 × 14	10	9	49
73003		50 × 14	10	9	38
75007		250 × 14	10	8	93
74009		250 × 14	10	3	90
74003		125 × 14	20	16	71
75001		350 × 14	10	9	89
75008		150 × 14	10	9	78



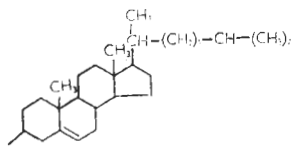


编号	结构式 BrCH ₂ COO-	剂量×疗程 (mg/kg×d)	实验鼠数	存活解 剖鼠数	减虫率 (%)
76001		200×14	10	10	100
75031		(200×2)+ (100×12)	10	8	64
76003		(400×3)+ (200×11)	10	7	96
77021		150×14	10	10	72
76004		200×14	10	8	26
77004		125×14	10	8	82
77008		100×14	10	8	78
75030		100×14	10	8	59
77030		200×14	10	10	93
77031		200×14	10	10	51
77022		200×14	10	8	91
77040		200×14	10	10	77
73020		200×14	10	9	95
78004		160×14	10	8	92
78002		250×14	10	8	92
79003		125×14	10	6	3.0
79009		100×14	10	8	59

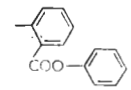
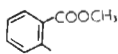


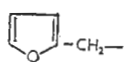
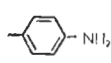

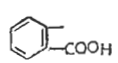
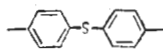
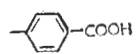
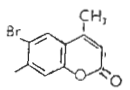
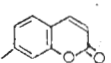
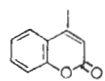
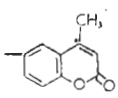
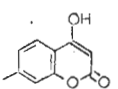
续表 1

编号	结构式 BrCH ₂ COO-	剂量×疗程 (mg/kg×d)	实验鼠数	存活解剖鼠数	减虫率 (%)
79010		100×14	10	8	71
78001		100×14	10	10	59
78003		100×14	10	9	46

* 为液体, 以 ml 计。

表 2 仅进行形态学筛选的药物

编号	结构式 BrCH ₂ COO-	剂量×疗程 (mg/kg×d)	疗效 (%)
75006	-CH ₂ CH(C ₂ H ₅) ₂	0.1×5	-
74014	-(CH ₂) ₂ -CH-CH ₂ -C(CH ₃) ₃ CH ₃	0.125×5	+
73039	-CH ₂ CH ₂ -Cl	0.025×5	-
73036	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	0.05×5	-
74001	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ O-C ₂ H ₅	0.088×5	+
75016	-(CH ₂) ₂ -N-(C ₂ H ₅) ₂	4000×5	-
75019	-(CH ₂) ₂ -N-(CH ₃) ₂	2000×5	-
73031	-(CH ₂) ₃ -	0.025×5	-
73037	-(CH ₂) ₉ -	0.1×5	-
73032	-(CH ₂) ₄ -	20×5	-
73001		0.125×5	-
73006		0.05×5	+
74002		8000×5	+
73019		0.05×5	-
73017		0.2×5	-

编 号	结 构 式 BrCH ₂ COO-	剂量×疗程 (mg/kg×d)	疗 效 (%)
73005		2.0×5	-
74004		80×5	+
73012		160×5	+
73018		0.2×5	-
73053		0.05×5	-
73050		600×5	-
73043		125×5	-
75023		25×5	-
75029	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$	1000×5	-
77035		10000×5	-
78001		200×5	-
75017		1500×5	+
75012		250×5	+
75009		250×5	+
77027		250×5	卅
76002		250×5	卅

讨 论

表中所列 70 个化合物, 分别属于脂肪族、芳香族和杂环类的溴乙酸酯。在表 1 列出的溴乙酸烷酯类中, 以 73044 毒性最大, 疗效最差; 73055 毒性最小, 疗效最好。总的看来, 有随着 C 链增长或基团变大而毒性变小的倾向。羟基香豆素衍生物的命中率最高, 所筛 15 个化合物几乎全部有效。化合物 73055, 74003, 75001 和 75007 的疗效指数, 分别为 3.1, 2.3, 3.6 和 2.1。其中 74003 和 75001 的母核均为 4-甲基香豆素, 74003 是在 7 位 -OH 引进 1 个溴乙酰基, 而 75001 是在 7 和 8 位引进 2 个溴乙酰基, 化疗指数则有所提高。我们曾用 633 治疗家犬血吸虫病, 观察到血 Br 浓度能随用药次数增加而逐渐升高, 停药后缓慢下降。我们还用溴乙酸钠治疗小鼠血吸虫病, 减虫率亦能达到 60%。以上说明此类化合物的抗血吸虫作用, 均和溴乙酰基有关。可以设想,

此类化合物的其他组成部分仅是把溴乙酰基带进体内的“载体”, 随着“载体”理化性质的不同而产生不同的疗效。我们还曾筛选了相应的碘乙酸酯类和氯乙酸酯类化合物, 前者疗效相当或略低, 后者则无效。溴乙酸酯类的抗血吸虫作用迄今未见报道。据文献, 溴乙酸能与牛血中的 -SH 基起反应⁽³⁾, 对体外培养曼氏血吸虫的血红蛋白酶有抑制作用⁽⁴⁾, 其体内抗虫作用是否和这些因素有关, 有待进一步研究。

致谢 承肖树华付研究员提出宝贵意见。

参 考 文 献

- 1 林 荣一、山添 宽、高村 省三、佐藤 卓也、原野谷朝子. 日本薬理学杂志 1964 年 5 月; 60 (3): 209
- 2 Munakata K, Harada A, Nishizawa T. *Bull Agr Chem Soc Japan* 1959 Nov; 23 (6): 457
- 3 Hansen B. *Acta Pharmacol Toxicol* 1956 Sep; 12 (4): 399
- 4 Zussman RA, Bauman PM. *J Parasitol* 1971 Apr; 57 (2): 233

Acta Pharmacologica Sinica 1981 Mar; 2 (1): 54—59

THE SCHISTOSOMICIDAL EFFECT OF BROMO-ACETOACETIC ESTER COMPOUNDS

YAN Han-ying, YANG Ye-hao, GUI Shi-li, ZHU Yan-qin, YIN Zhong-qiang, WANG Li-zhuo, ZHANG Fu-sheng (Nanjing Institute for Materia Medica, Nanjing)

QIAN Xie-ming (Jiangsu Institute for Prevention and Treatment of Schistosomiasis, Wuxi)

ABSTRACT Mice were infected with *Schistosoma japonicum*. Seventy bromo-acetoacetic esters were screened. They included aliphatic, aromatic and heterocyclic alcoholic and phenolic esters of bromoacetic acid. Among them, hydroxy-cumarin derivatives of bromo-acetoacetic esters scored the highest % of hit, and all of the 15 compounds were effective. The other

groups had different degrees of schistosomicidal effects. Their parasiticidal actions may be related to the bromo-acetoacetic group.

KEY WORDS bromo-acetoacetic esters; hydroxy-cumarin bromoacetoacetic esters; bromo-acetoacetic group; schistosomicidal action; *Schistosoma japonicum*