

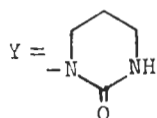
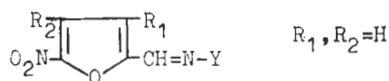
24种3,4位取代的硝基呋喃化合物体外抗丝虫作用的构-效关系

聂晋华、肖树华、徐裕信 (中国预防医学科学院寄生虫病研究所¹, 上海 200025)
 陆见明、陈宝珍、雷兴翰 (上海医药工业研究院, 上海 201903)

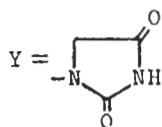
提要 呋喃西林、呋喃妥因、呋喃唑酮和呋喃密酮的呋喃环上3,4位引入CH₃, OCH₃或OC₂H₅取代基时,其抗马来丝虫微丝蚴的作用明显降低,而将Br或Cl引入时则增强。呋喃唑酮的呋喃环上3,4位引入Br,Cl取代基时,其抗成虫作用增强,而引入CH₃和OC₂H₅的则相反。

关键词 呋喃西林, 呋喃妥因, 呋喃唑酮, 呋喃密酮, 抗丝虫药, 马来丝虫, 微丝蚴

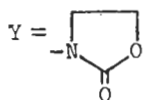
呋喃妥因、呋喃唑酮和呋喃西林具有抗小鼠丝虫的作用,而呋喃密酮则是我国近年来发现的抗丝虫新药⁽¹⁻⁴⁾。由于合成困难,硝基呋喃类化合物的合成研究主要是在呋喃环2位上



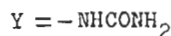
Furapirimidone



Nitrofurantoin



Furazolidone



Nitrofurazone

Chemical structures of 4 nitrofurane compounds

引入不同的取代基,而很少涉及呋喃环上3,4位引入取代基。为了解在呋喃环上的3,4位引入取代基对药效的影响,乃选择上述4种不同类型的硝基呋喃化合物进行观察,并用体外培养方法评价它们的抗马来丝虫的作用。

材料和方法

药物配制 呋喃妥因(nitrofurantoin)、呋喃唑酮(furazolidone)、呋喃西林(nitrofurazone)和呋喃密酮(furapirimidone)及其呋喃环上3,4位引入CH₃, OCH₃, OC₂H₅, Br或Cl的衍生物由上海医药工业研究院合成。每种化合物均先用含80%二甲亚砜(DMSO)的台氏液配制成浓度为1mg/ml的溶液,并将pH调节至7.2-7.4,然后再用40% DMSO-台氏液倍比稀释至所需浓度。

虫源 取感染人体周期型马来丝虫(*Brugia malayi*)达1年的长爪沙鼠(*Meriones unguiculatus*),自其腹腔内抽取微丝蚴,或将鼠断颈处死,剖开腹腔检取成虫。

培养方法 按前文方法⁽²⁾,将微丝蚴培养于容量为0.7-0.8ml的改良卡氏培养瓶中,内盛小牛血清-台氏液(1:20)0.5ml,每瓶培养微丝蚴100-200条。成虫培养于10×60mm的试管内,每管盛培养液2ml,培养♀、♂虫1对。微丝蚴与成虫均置于37℃的含5% CO₂内培养1-2h,然后加入药物,用倒置显微镜观察虫的活动,记录死亡时间。另取含等量的DMSO的培养液培养微丝蚴及成虫作对照。

结果与讨论

抗微丝蚴作用 4种不同类型的硝基呋喃药物在体外均有抗马来丝虫微丝蚴的作用。1-10 μg/ml影响微丝蚴存活的时间以呋喃密酮和呋喃唑酮较好;100 μg/ml时,4种药物的效果相仿。微丝蚴与4种不同类型的硝基呋喃药物10 μg/ml接触时,活动于1-3d内逐渐减弱、蜷缩,继而逐渐伸直不动;若药物浓度增至100 μg/ml,微丝蚴的活动迅速减弱、蜷缩,

1986年7月18日收稿 1987年1月3日修回
¹世界卫生组织疟疾、血吸虫病、丝虫病合作中心

Tab 1. Effects of nitrofuranyl derivatives on microfilariae of *Brugia malayi* *in vitro*. n=6, $\bar{x} \pm SD$, *p>0.05, **p<0.05, ***p<0.01 vs their corresponding parent compounds(structures in Fig 1).

R ₁	R ₂	Concn (µg/ml)	Surviving time(h) of microfilariae after			
			Furapyrimidone	Nitrofurantoin	Furazolidone	Nitrofurazone
H	H	1	70±2	101±23	73±21	104±25
		10	22±3	59±19	24	56±16
		100	20±3	20±3	20±3	17±10
CH ₃	H	1	117±10***	117±13*	119±3***	117±2*
		10	63±12***	93±14**	61±10***	102±19***
		100	44±3***	21±22*	17±5*	66±9*
OCH ₃	OCH ₃	1	120***	125**	132***	130**
		10	119***	140***	136***	124***
		100	74***	174***	48***	94***
OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	1	118±4***	120±3*	152±25***	152±25**
		10	110±13***	115±15***	116±10**	132±13***
		100	30±14*	71±22***	35±48*	37±27*
Br	H	1	88±33*	108±13*	92±10**	128±33***
		10	21±2*	27±11***	23±2*	51±11*
		100	1±2***	3±4***	2±3***	12±20*
H	Br	1	144±20***	132±13**	83±41***	140±49**
		10	23±2*	21±2***	21±2*	32±12***
		100	1±2***	1±2***	16±25*	4***
Cl	Cl	1	49±55*	108±20*	68±41**	48±37***
		10	15±5**	41±42*	30±14*	24***
		100	2***	23±30*	2***	2***
Control			>117±2			

2 h 后逐渐伸长, 终至不动(见表 1)。

4 种不同类型的硝基呋喃药物的呋喃环上的 R₁ 和 R₂ 分别引入 CH₃, OCH₃ 或 OC₂H₅ 时, 除少数衍生物 100 µg/ml 组的微丝蚴存活时间与相应的母体化合物高浓度组相似外, 其余的均较相应母体化合物各浓度组的为长, p<0.05. 若将 Br 引入 4 种硝基呋喃环上的 R₁ 或 R₂, 或将 2 个 Cl 引入 R₁、R₂ 时, 各衍生物的 1-10 µg/ml 组的微丝蚴存活时间较母体化合物相应浓度组的明显缩短, p<0.05. 当浓度为 100 µg/ml 时, 除个别外, 衍生物各组的微丝蚴存活时间均较其母体化合物相应组的为短, p<0.05.

抗成虫作用 马来丝虫的♀、♂成虫与呋喃密酮 100 µg/ml 接触 2 h 后, 其活动减弱, 体态僵硬, 蜷曲, 头、尾偶见摆动, 继而伸长不动. 浓度为 10 µg/ml 时, 虫体的活动经药物作用 8 h 后逐渐减弱. 当呋喃密酮的呋喃环上的 R₁ 为 CH₃ 取代, 或 R₁、R₂ 为 OC₂H₅ 取代时, 前者 10 µg/ml 对丝虫的♀、♂成虫均无效, 而 100 µg/ml 的则与呋喃密酮的相仿; 后

Tab 2. Effects of furapyrimidone with 3- or/and 4-substituted groups in nitrofuranyl ring on adult *Brugia malayi* *in vitro*. n=6, $\bar{x} \pm SD$

R ₁	R ₂	Concn (µg/ml)	Surviving time (h)	
			♀	♂
H	H	1	<120	120
		10	48±5	72±9
		100	28±4	24±3
CH ₃	H	1	<120	<120
		10	<120	<120
		100	<24	<24
OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	1	<120	<120
		10	<120	<120
		100	<48	<48
Br	H	1	<72	<72
		10	<24	<24
		100	<4	<4
H	Br	1	<48	<48
		10	<24	<24
		100	<4	<4
Cl	Cl	1	<24	<24
		10	8±2	8±4
		100	2±1	2±1
Control			>120±4	>120±3

者除 1-10 $\mu\text{g/ml}$ 无效外, 100 $\mu\text{g/ml}$ 组的♀、♂虫存活时间亦较呋喃啉酮相应组的为长, $p < 0.05$ 。Br 或 Cl 引入呋喃啉酮的呋喃环上的 R_1 、 R_2 时, 除 10-100 $\mu\text{g/ml}$ 各组的♀、♂虫存活时间均较呋喃啉酮相应组的为短, $p < 0.05$ 外, 1 $\mu\text{g/ml}$ 亦有明显的抗♀、♂丝虫的作用(见表 2)。

关于硝基呋喃化合物在呋喃环上 3、4 位引入取代基, 因合成方法上的困难, 迄今很少报道。为了了解硝基呋喃类药物的构-效关系, 我们选择了 4 种有抗丝虫作用的硝基呋喃药物, 在它们的呋喃环上 3、4 位引入具有超共轭效应的 CH_3 、在动态反应中以推电子的共轭效应为主的卤素, 和有利于药物通过生物膜的烷氧基⁽⁵⁾。初步试验结果表明, 这些在呋喃环上 3、4 位引入上述取代基的化合物的体外抗微丝蚴

和成虫的作用, 有的明显增强, 有的则明显减弱, 提示在呋喃环上 3、4 位引入不同的取代基, 在硝基呋喃类新药的合成研究中具有重要意义。

参 考 文 献

- 1 席裕瑞、杨元清、杨惠中, 等. 呋喃啉酮实验治疗丝虫病的研究. 中国药理学报 1980, 1 : 56
- 2 席裕瑞、聂晋华、徐裕信. 呋喃啉酮在体外对马来丝虫成虫和微丝蚴的作用. 同上 1982, 3 : 280
- 3 席裕瑞、徐裕信、聂晋华. 四种 (5-硝基呋喃-2-) 甲叉氨基化合物的抗丝虫作用. 同上 1984, 5 : 207
- 4 颜 闵、张 振、倪志刚, 等. 丝虫病化学治疗的研究: 5-硝基-2-呋喃乙烯衍生物及其类似物的合成. 药学报 1981, 16 : 902
- 5 陆见明、徐懋丽、雷兴翰. 3(4) 溴代和 3,4-二烷氧基-5-硝基呋喃衍生物的合成及其抗菌活性. 同上 1986, 21 : 434

Acta Pharmacologica Sinica 1987 Sep, 8 (5) : 457-459

Relationship between structure and *in vitro* antifilarial activity of twenty four 3- or/and 4-substituted nitrofurane compounds

NIE Jin-Hua, XIAO Shu-Hua, XU Yu-Xin

(Institute of Parasitic Diseases, Chinese Academy of Preventive Medicine¹, Shanghai 200025)

LU Jian-Min, CHEN Bao-Zhen, LEI Xing-Han

(Shanghai Institute of Pharmaceutical Industrial Research, Shanghai 201903)

ABSTRACT The effects of 24 derivatives of nitrofurazone, nitrofurantoin, furazolidone and furapyrimidone on microfilariae and macrofilariae *in vitro* were tested. When $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$ or $-\text{OC}_2\text{H}_5$ was introduced into 3- or/and 4-position of nitrofuryl ring, the antimicrofilarial effects of these derivatives decreased markedly as compared with their corresponding parent compound. While Br or Cl substituted derivative enhanced the anti-microfilariae action. Same

results were observed when the above derivatives of furapyrimidone were tested against adult worms *in vitro*.

KEY WORDS nitrofurazone; nitrofurantoin; furazolidone; furapyrimidone; filaricida; *Brugia malayi*; microfilaria

¹ WHO Collaborating Center for Malaria, Schistosomiasis and Filariasis.