

双咯嗉的合成、毒性与抗疟作用

任道性 黄兰孙 郑贤育 孙金琳 唐瑞珍 陈 昌 陈君石* 姚守平

(中国医学科学院寄生虫病研究所, 上海 200025)

提要 合成了具有双边四氢吡咯-1-甲基 氨酚侧链的4-氨基喹啉类新药双咯嗉(M6407). 它对小鼠的毒性

低于氯喹, 治愈血液感染 *P. berghei* 小鼠的疗效显著高于氯喹. 其治疗指数在 ig 时比氯喹大 3 倍, im 时

比氯喹大12倍。在大鼠、狗和猴连续ig或im较大剂量双咯嗪时，并不引起蓄积性全身中毒症状，但在注射给药时有局部刺激作用。给狗ig或im以相当于氯喹临床治疗疟疾常用量的5倍或6-8倍，持续10d肝、肾功能及RBC，WBC数均无明显改变。

关键词 双咯嗪； 氯喹； 毒性； 鼠疟； 杀裂殖体作用

双咯嗪的化学合成

为了寻找毒性低于氯喹(I)的抗疟药，任道性等进行了卡莫喹(II)、环喹(III)、吡咯嗪(IV)等具氨基侧链的4-氨基喹啉类抗疟药与I的实验治疗和临床疗效的比较研究，结果表明：III对间日疟带虫者的作用较II为强，对现症病人的疗效与I相仿；IV对小鼠的毒性约为I的一半，对鼠疟的疗效显著高于I。国外报道III的抗鸟疟作用约为I的3-4倍⁽¹⁾。IV对间日疟及恶性疟的急性发作，其疗效高于I而毒性较低⁽²⁻⁵⁾。见图1。

由于III与II差别在III具有双边的二乙氨基甲基，而II则为单边的；IV与II的不同之处仅在于IV的侧链(四氢吡咯)是环状的而II的侧链(二乙氨基)是开链的。因此，作者等设想，双边的四氢吡咯-1-甲基侧链的化合物很可能拥有较IV更强的抗疟作用和更低的毒性，于是合成了这个化合物⁽⁶⁾。它的化学名为：7-氯-4-(3',5'-双四氢吡咯-1-甲基-4-羟苯基)氨基喹啉(V)，取名双咯嗪(bispyroquine, M 6407)。

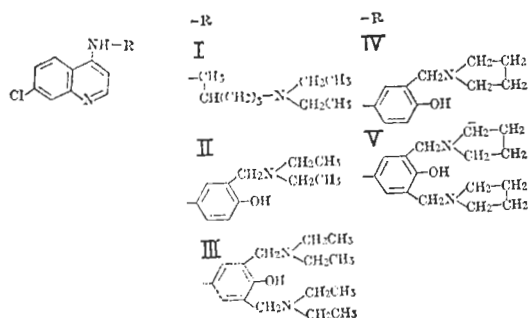


Fig 1. Chloroquine and aminophenoquinines

1981年12月31日收稿 1982年8月11日修回
1966年4月18日在国家科委上海药学组鉴定会上宣读

* 中国医学科学院卫生研究所

Table 1. Acute LD₅₀±SD (mg/kg) of bispyroquine (B) and chloroquine (C) in mice

	ig	ip	im	iv
(B)	644±24	120±6	128±7	22.5±2.0
(C)	488±14	73.2±1.8	71±5	21.6±1.8

双咯嗪的合成系先使4,7-二氯喹啉与对氨基苯酚硫酸盐在水中化合成4-(对羟基苯基)氯基-7-氯喹啉，继以1mol上述中间体和2mol四氢吡咯及过量的甲醛在酒精中进行Mannich反应，即生成双咯嗪。将双咯嗪溶于无水乙醚中，通入干燥的HCl即生成双咯嗪3HCl

双咯嗪的结构经C, H, N, Cl元素的分析及分子量测定，都与理论值符合。纸层析的结果，呈现一个黄色斑点，它的R_F值为0.60，同时测得吡咯嗪(VI)的R_F值为0.72。若在双咯嗪的样品中杂有微量的吡咯嗪，则层析时呈现两个黄色斑点，R_F值分别为0.60及0.72。三盐酸双咯嗪与双咯嗪在相同条件下展开，进行对照，也得到完全相同的黄色斑点及相同的值。双咯嗪的IR与NMR的数值也都与理论的符合。

双咯嗪对鼠疟的毒性及疗效

实验用制剂 实验时将双咯嗪以当量盐酸配成三盐酸双咯嗪溶液。作为对照的二磷酸氯喹系上海中州药厂出品，实验时用蒸馏水溶解。给药剂量均按碱基计算。

毒性

1. 急性毒性 分为ig, im, iv及ip4种途径给药，每剂量用小鼠8-10只，1次给药后按Miller和Tainter氏法计算LD₅₀，结果双咯嗪在ig, im及ip时，对小鼠的毒性均显著低于氯喹，而iv时则与氯喹近似，(表1)。

2. 亚急性毒性

2.1 大鼠体重70-100g大鼠分为3组，每组♀、♂各8-10只，其中2组每d分别ig双咯嗪25和50mg/kg qd×27d后处死，另1组灌注盐水作为对照。在给药过程中观察大

鼠体重, 血清 BSP 潴留, NPN 及 RBC, WBC 数的变化, 并在处死后进行病理检查. 结果 2 组大鼠未出现明显全身中毒症状; 肝、肾功能和 RBC, WBC 数均无明显改变; 仅 50mg/kg 剂量组的 ♂ 鼠生长受抑制. 大鼠处死后, 肉眼可见 ip 时双咯嗪对腹腔有刺激作用, 表现为浆液性腹水, 各内脏外表黄染, 互相粘连; 肝、脾外包有纤维膜、肝、脾和胃肠肿大. 对心、肝、肺、肾、肾上腺、脑、睾丸、卵巢、胃和十二指肠等的组织学检查, 除腹膜有浆液性纤维素性炎症外, 未见其他病变. 25 mg/kg 剂量组的大鼠, 上述腹膜刺激现象较轻. 曾用小鼠重复试验, 结果与大鼠所见基本相同.

2.2 狗体重 9 kg ♀ 狗, im 20% 双咯嗪 20 mg/kg qd × 10. 结果各注射部位在 2—3 d 时发生溃疡, 其后出现坏死和继发感染. 注射 10 d 后食量减少, 体重下降 1.5 kg. 在给药过程中血清 BSP 潴留、NPN 和 RBC, WBC 数均无明显改变. 停药后随着局部溃疡的愈合, 食量及体重也逐渐恢复. 另 2 只狗 ig 双咯嗪盐酸盐溶液 50 mg/kg, qd × 10 d 后, 除 BSP 潴留由 19% 降为 8% 外, 未见其他异常.

2.3 猴 体重 4 kg 的 2 只 ♀ 猴, 分别 ig 双咯嗪盐酸盐 50 和 100 mg/kg, qd × 3 d 后检查肝、肾功能及尿常规. 结果剂量为 50 mg/kg 的猴, 服药前及服药 d 3 的 NPN 分别为 40 及 41 mg %, BSP 潴留为 7% 与 6%, SGPT 为 37 与 36 U, 卢戈氏碘试验均为阴性. 给予 100 mg/kg 的猴除 SGPT 由服药前的 30 U 升至 63 U, 并于停药后 3d 及 6 d 恢复到 39 U 外, 其余均无明显异常.

2.3 血压和呼吸 麻醉猫在 iv 双咯嗪 1—2 mg/kg 后, 血压立即下降, 10 min 左右恢复至原水平. 血压下降同时呼吸频率增加; 呼吸深度有时增加, 有时无明显改变. 注射剂量增至 5 mg/kg 时, 可立即使心跳停止, 继之呼吸停止, 维持人工呼吸约 1 min 可使恢复. 氯嗪的降压作用与双咯嗪的相似, 仅恢复较快.

2.4 ECG

2.4.1 猫 麻醉猫 8 只, 体重 1.8—2.4 kg, 其中 1 只(♂) iv 双咯嗪 0.75 mg/kg 时, 对 ECG 无明显影响; 另 2 只(♂1, ♀1) 剂量为 1.5 mg/kg 时, 后立即出现 P-R 及 Q-T 间期延长, 有时出现 T 波平坦; 另 1 只(♀) 剂量为 3.0 mg/kg 时变化更为明显. 1 只(♀) im 20 mg/kg 时未引起 ECG 的明显改变; 另 1 只(♂) im 40 mg/kg 后 10 min, QRS 综合波由 RS 型变为 QS 型, 经 4 h 未见恢复, 在 im 后 3 h, P-R 间期延长, 心率减慢. 但 ig 40 mg/kg 的 2 只猫(♂、♀ 各) 则未见明显改变.

2.4.2 猴 2 只猴分别 ig 双咯嗪 50 及 100 mg/kg, qd × 3 d, 其中剂量为 100 mg/kg 的猴, 在每次 ig 后 1—6 h 出现 T 波平坦, 23 h 后恢复正常.

5. 局部刺激试验

5.1 大鼠 将成年大鼠腹部脱毛后, id 不同浓度的双咯嗪盐酸盐溶液 0.05 ml. 结果发

Table 2. Curative action of bispyroquine and chloroquine on blood-induced *P. berghei* infection in mice

Route and dose (mg/kg)	Bispyroquine		Chloroquine	
	Mice cured/ Mice dosed	CD ₅₀ ± SD (mg/kg)	Mice cured/ Mice dosed	CD ₅₀ ± SD (mg/kg)
Intragastric				
80	30/30		20/29	
40	23/30		7/30	
20	20/30	17.4 ± 1.4	2/30	54.0 ± 1.4
10	8/30		2/30	
5	0/30		1/30	
Intramuscular				
80	—		22/30	
40	30/30		7/30	
20	30/30		4/30	
10	20/28	7.3 ± 1.0	0/30	52.8 ± 1.2
5	7/30		0/30	
2.5	0/20		—	
Control				
—	0/50	—	0/50	—

现浓度为 0.8% 时即可引起皮肤坏死, 相同浓度的氯喹也引起皮肤坏死, 表明双咯嗉及氯喹作 id 时对局部皮肤的刺激较强烈。

5.2 狗 体重为 18 kg 的 ♂ 狗, im 2% 的双咯嗉盐酸盐溶液 0.9 ml; 另 1 只体重为 13.5 kg 的 ♂ 狗, im 13.5% 的双咯嗉 DMSO 溶液 2 ml。2 只狗在注射后分别观察 9 d 和 7 d, 均未发现局部反应。另 2 只狗 im 2.5% 的双咯嗉花生油溶液 5 mg/kg, qd × 15 d 两腿交替注射, 停药后 1 d 和 7 d 2 只狗分别出现局部溃疡。

对鼠疟的疗效

1. 双咯嗉与氯喹的疗效比较 体重 18—20 g 的小鼠, 分为 ig 及 im 给药。仿文献⁽⁷⁾法, 经 ip 接种鼠疟原虫 (*P. berghei*) 感染 RBC 5×10^6 个, 然后给药治疗 1 次, 另 1 组不给药作为对照。在治疗后 d 5 及 d 10 各查血 1 次, 用吉姆萨液染色后镜检, 以 2 次厚血膜阴性作为治愈, 算出各药治愈血液感染的半数有效量。

结果对照鼠 50 只血检均为阳性。用氯喹治疗的各剂量组即使剂量高达 80 mg/kg, 治

愈率仅为 70% 左右, 其 CD_{50} 在 ig 时为 54.0 ± 1.4 mg/kg, 在 im 时为 52.8 ± 1.2 mg/kg。用双咯嗉治疗的感染鼠, ig 剂量为 80 mg/kg 时, 30 只鼠全部得到治愈, 在 im 时, 20 mg/kg 即可全部治愈, 其 CD_{50} 分别为 17.4 ± 1.4 及 7.3 ± 1.0 mg/kg 根据 LD_{50}/CD_{50} 算出在 ig 时双咯嗉的化疗指数 (TI) 为 37, 氯喹为 9; im 时双咯嗉的 TI 为 17.5, 氯喹为 1.3。表明双咯嗉对鼠疟的疗效远超过氯喹 (表 2)。

参 考 文 献

- 1 Ставровская ВИ. ЖОХ 1955 Фев; 25 (2):331
- 2 Hoekenga MT. *Am J Trop Med Hyg* 1957 Nov; 6 (6):987
- 3 Ditto. *Ibid* 1962 Jan; 11 (1):1
- 4 Basu PC, Chakrabarti SC, Mondal MM. *Indian J Malar* 1962 Jun; 16 (2):177
- 5 Rathscheck HJ. *Z Tropenmed Parasitol* 1959 Apr; 10 (1):36
- 6 黄兰孙、郑贤育、陈昌、姚守平. 药学报 1979 年 4 月; 14 (9):561
- 7 Thurston JP. *Br J Pharmacol* 1950 Sep; 5 (3):409

Acta Pharmacologica Sinica 1983 Mar; 4 (1): 69—72

SYNTHESIS, TOXICITY AND ANTIMALARIAL EFFECTS OF BIS-PYROQUINE

REN Dao-xing, HUANG Lan-sun, ZHENG Xian-yu, SUN Jin-lin, TANG Rui-zhen, CHEN Chang, CHEN Jun-shi, YAO Shou-ping

(Institute of Parasitic Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences, Shanghai 200025)

ABSTRACT A new antimalarial agent was synthesized by introducing another pyrrolidine into amopyroquine to form 7-chloro-4-(3', 5'-di-pyrrolidin-1-yl-methyl-4'-hydroxy-phenyl)aminoquinoline, possessing dual pyrrolidin-1-yl-methylphenolic side chain, named "bispyroquine" (M6407).

It showed a strong schizontocidal activity against *Plasmodium berghei* and a low

toxicity to mice. The therapeutic indices of bispyroquine and chloroquine were 37 and 9 by ig, 17.5 and 1.3 by im, respectively.

Hence bispyroquine is superior to chloroquine.

KEY WORDS bispyroquine; chloroquine; toxicity; *Plasmodium berghei*; schizontocidal activity