

青蒿素衍生物对伯氏疟原虫抗氯喹株的抗疟活性

顾浩明 吕宝芬 瞿志祥 (中国科学院上海药物研究所, 上海)

提要 青蒿素溶解度小, 临床复燃率高。克服这些缺点的重要途径之一是进行结构改造。为此, 我们对青蒿素及其衍生物, 包括二氢青蒿素以及13个烷化二氢青蒿素, 6个酰化二氢青蒿素和5个烷氧甲酰二氢青蒿素于伯氏疟原虫 (*Plasmodium berghei*) 抗氯喹株上, 以 SD_{90} 为比较指征, 并以SM224 (O-甲基-二氢青蒿素, 简称蒿甲醚) 为每批实验时的参比品进行定量比较。结果发现醚型中的蒿甲醚, 酯型中的 SM241, SM108, SM116, 碳酰酯型中的 SM242, SM275, SM223, SM276等均比青蒿素和二氢青蒿素有更高的抗疟作用。

关键词 抗疟药; 青蒿素衍生物; 蒿甲醚; 伯氏疟原虫; 定量比较

恶性疟抗氯喹株普遍存在于中南美和东南亚, 我国云南和海南等地亦有。寻找治疗恶性疟抗氯喹株的有效药物是抗疟药研究的当务之急。我国科学工作者从祖国医药宝库中发现的抗疟有效药青蒿素⁽¹⁾有速效、低毒等优点, 特别在抢救凶险型疟疾和治疗抗氯喹恶性疟方面

具有特色。但它还存在溶解度小, 复燃率高等缺点。进行结构改造是克服这些缺点的可能途径之一。本文报道青蒿素衍生物抗疟作用的定量比较结果。

材 料 和 方 法

青蒿素及衍生物⁽²⁾均用注射用茶油配制。雄性小鼠, 19—21g, 感染伯氏疟原虫抗氯喹株, 每鼠腹腔注射 1.5×10^7 寄生红细胞。接种方法为: 用镊子摘去受感小鼠眼球, 收集滴出之血, 用肝素抗凝, 计数红细胞及疟原虫感染率, 按下式求得所需稀释液(生理盐水)体积数。

$$\left(\frac{\text{红细胞数} \times \text{疟原虫感染率}}{7.5} - 1 \right) \\ \times \text{收得小鼠总血量 (ml)} \\ = \text{加入生理盐水容量数 (ml)}$$

每鼠腹注所得稀释后的接种液 0.2ml。各药按倍增法给 3—5 个剂量，每剂量组 5 鼠，对照组 10 鼠。于接种后第 2—4 天，每天后腿肌注一次。至第 6 天采血，涂成薄片。吉姆萨氏染色，计算感染率，红细胞涂片按公式⁽³⁾计数。疟原虫感染率的被抑制率通过与同批实验中的对照组比较而得。在机率对数纸上求得抑制 90% 原虫感染所需的每天剂量为 SD_{90} ，然后以蒿甲醚为参比标准，求得校正后的 SD_{90} 值。

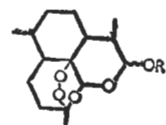
结果和讨论

关于药物的抗疟活性定量的比较标准，一般选用 SD_{90} 比较简便可靠^(4,5)。因每次实验条件有异，即使用同一化合物在不同批实验条件下仍可能得出不同的数值。所以，有人采用折算成奎宁当量的办法来弥补。但本实验所采用的为抗氯喹株，对奎宁有着很大的交叉抗药性，故采用蒿甲醚为参比品，来校正不同批实验所得的 SD_{90} 。

实验结果列在表 1。可见青蒿素经还原为二氢青蒿素后，抗疟活性可以提高 1 倍左右。而若以二氢青蒿素为基础，它的羟基进一步烷化，酰化或烷氧甲酰化后，虽然有些（特别是烷化物中）活性比原来的青蒿素有所降低，但另一方面亦发现许多衍生物活性有所提高，有时所提高的倍数相当大，特别是酰化物和烷氧甲酰化物类，如酰化物中的 SM241, SM108, 烷氧甲酰化物中的 SM242, SM275, SM223, SM216。在烷化物中虽然尚未找到活性超过上述两类化合物中最佳者，但蒿甲醚的活性比起青蒿素本身或者二氢青蒿素，却有较大的提高。因此，在这些衍生物中挑选出一些化合物深入进行临床前药理研究是有必要的。

在青蒿素的结构改造物中，我们还发现一些过氧键变成醚键的化合物均无效，提示青蒿素分子中过氧键是发挥药效的必需基因。保留分子的环骨架部分而仅使内酯羰基还原，并再引进种种侧链，一般只引起抗疟活性数量上的

表 1 青蒿素及其衍生物对伯氏疟原虫抗氯喹株的 SD_{90} 值(每天剂量)



SD_{90} (mg/kg)	R	代号
0.50	—CO—OCH ₂ CH ₂ CH ₃ (α)	SM 242
0.57	—CO—OCH ₂ CH ₃ ($\alpha + \beta$)	SM 275
0.63	—CO—O ($\alpha + \beta$)	SM 276
0.63	—CO—OCH ₂ CH ₃ (α)	SM 223
0.65	—CO—CH ₂ CH ₂ CH ₃ (α)	SM 241
0.66	—CO—CH ₂ CH ₃ (α)	SM 108
0.74	—CO—CH=CH— (α)	SM 233
0.95	—CO—CH ₂ (α)	SM 374
1.02	—CH ₃ (β)	SM 224
1.16	—CH ₃ (α)	SM 229
1.20	—CO—CH ₃ (α)	SM 105
1.32	—CO—OCH ₂ CH ₂ CH ₃ (β)	SM 242 a
1.70	—CH ₂ CH ₂ CH ₃ (β)	SM 220
1.73	—CO— CH ₃ (α)	SM 273
1.95	—CH ₂ CH ₃ (β)	SM 227
2.24	—CH(CH ₃) ₂ (β)	SM 245
2.28	—CH ₂ CH ₂ OCH ₃ (α)	SM 280
3.42	—CH ₂ (β)	SM 232
3.65	—H	二氢青蒿素
3.71	—CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃ (β)	SM 277
4.10	—CH ₂ CH ₂ OCH ₃ (β)	SM 249
4.70	—CH (β)	SM 270
5.60	—CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂ (β)	SM 247
6.20	—	青蒿素
6.40	—CH (α)	SM 272
>44	—CH ₂ CH ₂ OH(β)	SM 248

改变。再如 SM229 为蒿甲醚的差向异构体，两者亦有相近的抗疟效果。这是否由于侧链上结构的改变，而致分子极性的改变，并使化合物的油水分配系数改变，从而影响了药物在生物体内的转运过程，包括通过各级膜系，直达原虫“受体”。当然结构上的改变亦可能引起它与疟原虫“受体”结合特性上的改变。

青蒿素类化合物具有与目前已知抗疟药完全不同的化学结构类型。在实验和临床治疗上发现对于抗氯喹株有效，提示它可能具有不同的抗疟作用方式。但目前对此研究甚少，深入开展其抗疟作用方式的研究是有必要的。

致谢 中国医学科学院上海寄生虫病研究所提供伯氏

Acta Pharmacologica Sinica 1980 Sep; 1 (1):48—50

ANTIMALARIAL ACTIVITIES OF 25 DERIVATIVES OF ARTEMISININE AGAINST CHLOROQUINE-RESISTANT *PLASMODIUM BERGHEI*

GU Hao-ming, LÜ Bao-feng, QU Zhi-xiang

(Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai)

ABSTRACT The antimalarial activities of 25 derivatives of artemisinin, including dihydroartemisinin, 13 ethers, 6 esters and 5 carbonates, were compared. Each compound, dissolved in tea seed oil, was injected intramuscularly into mice infected with the chloroquine-resistant strain of *Plasmodium berghei*. Adopting SD_{90} as a comparison criterion, the results showed that many of the derivatives were much more potent than artemisinin. They are SM224 (*O*-methyl dihydroartemisinin, β) in the ethers, SM241 (butyryl dihydroartemisinin, α) and SM108 (propionyl dihy-

疟原虫抗氯喹株，云南省药物研究所提供青蒿素，我所合成研究室提供青蒿素衍生物。

参 考 文 献

- 1 Qinghaosu Antimalaria Coordinating Research Group. *Chin Med J* 1979 Dec; 92 (12):811
- 2 李英、虞佩林、陈一心、李良泉、盖元珠、王德生、郑亚平. 科学通报 1979年7月; (14): 667
- 3 上海寄生虫病研究所疟疾研究室. 实用疟病学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1979:42
- 4 Davoll J, Johnson AM, Davies HJ. *J Med Chem* 1972 Aug; 15 (8):812
- 5 Hansch C, Fukunaga JY, Jow PYC. *J Med Chem* 1977 Jan; 20 (1):96

droartemisinin, α) in the esters, and SM242 (propoxy carbonyl dihydroartemisinin, α), SM275 (ethoxy carbonyl dihydroartemisinin, $\alpha + \beta$), SM223 (ethoxy carbonyl dihydroartemisinin, α) and SM276 (phenoxy carbonyl dihydroartemisinin, $\alpha + \beta$) in the carbonates. Their chemical structures and values of SD_{90} are presented in Table 1.

KEY WORDS antimalarials; derivatives of artemisinin; chloroquine-resistant *Plasmodium berghei*; quantitative comparison