

• 实验研究 •

嘧啶酮类化合物的诱导干扰素作用

刘新泳 (山东医科大学药理学系, 济南 250012)

伊琳 (山东省中心血站, 济南 250003)

摘要 对新合成的一系列嘧啶酮衍生物, 进行了诱导小鼠血清干扰素活性实验。结果表明: 凡是2-氨基-5-溴-6-取代-4(3H)嘧啶酮结构的化合物都是活性较强的干扰素诱导剂, 其它取代形式则无效或活性降低。新合成的6-对磺酸苯基衍生物, 有较高的水溶性, 但诱生血清干扰素能力降低。所有新合成的化合物诱导干扰素能力都不及ABPP。

关键词 免疫调节剂 嘧啶酮 干扰素 诱导剂

嘧啶酮类化合物是一类小分子免疫调节剂。研究表明, 它具有抗病毒、抗肿瘤、杀菌抑霉, 诱导机体产生干扰素(IFN)、免疫调节等多种生物活性^[1]。该类化合物分子结构简单, 毒副作用低, 是一类有研究和开发前景的化合物。

为进一步探讨该类化合物的构效关系, 从考察取代基对嘧啶酮生物活性的影响方面出发, 我们对已合成的一系列取代嘧啶酮衍生物进行了诱导小鼠血清干扰素活性实验。通过实验筛选, 以期获得活性更高、毒性更低的新一代免疫调节剂。

1 材料与方法

1.1 动物 昆明纯系小白鼠, 体重 16 ± 2 g, ♀♂各半, 随机分组, 每组5只。

1.2 药品与试剂 各种嘧啶酮均由本实验室制备^[2]。研细后, 悬浮于1%的无菌羧甲基纤维素钠(CMC-Na)水溶液中, 搅匀制成混悬液, 终浓度为60 mg/ml; L_{929} 检测细胞(山东省医学科学院免疫室); VSV攻击病毒(上海第二军医大学微生物教研室); 鼠标准IFN(北京军事医学科学院微生物研究所 12000 IU/ml)。

1.3 营养培养基 Eagle's液(日本产)加10%小牛血清及常规量的青、链霉素, 以7.5%的 NaHCO_3 溶液调节pH 7.2~7.4。

1.4 给药方式与样本采集 药物混悬液, 以1000

mg/kg的单剂量腹腔注射给药, 每组小鼠分别在给药后3、6、9、12、24h后断头取血。4℃下放置过夜, 离心取血清备检。同时设对照组, 以1%的CMC-Na水溶液腹腔注射给药。

1.5 鼠IFN的检测 采用微量细胞病变抑制法^[3], 在96孔板内进行测定。(1) L_{929} 细胞常规消化后, 调至浓度为30万/ml, 每孔加100 μ l, 在37℃、5%的 CO_2 下培养过夜, 待细胞长成单层。(2)弃去培养基, 加入待测样品, 每个稀释度2孔。同时设标准干扰素对照和空白对照。(3)加VSV(水泡性口腔炎病毒)攻击之, 剂量为100 TCID₅₀。同时设病毒对照, 待病毒对照达+++~++++, 空白对照生长良好时, 读取结果。

检测结果换算成国际单位:

$$\text{干扰素效价(IU/ml)} = \frac{\text{标准干扰素效价}}{\text{实测干扰素效价}}$$

×测得样品的干扰素效价

2 结果

给药后小鼠血清干扰素水平检测结果见表1。

2.1 由实验结果表明, 凡是2-氨基-5-溴-6-取代-4(3H)嘧啶酮化合物都是活性较强的干扰素诱导剂, 2位氨基被进一步证实为活性必需基团, 其它取代基如胍基(- NHNH_2)、硫甲基(- SCH_3)取代则无活性; 5位溴代产物较其碘代、

表1 2-R₁-5-X-6-R-4(3H)嘧啶酮诱导小鼠血清IFN

取代嘧啶酮	R ₁	X	R	诱导干扰素水平(IU/ml)				
				3	6	9	12	24(小时)
1 ABMP	NH ₂	Br	CH ₃	+	+	++	+	+
2 ABPP	NH ₂	Br	C ₆ H ₅	+	++	++	++	+
3 ABBP	NH ₂	Br	CH ₂ C ₆ H ₅	-	+	+	+	-
4 MBMP	SCH ₃	Br	CH ₃	-	-	-	-	-
5 AIMP	NH ₂	I	CH ₃	-	-	±	±	-
6 AIPP	NH ₂	I	C ₆ H ₅	-	-	±	±	-
7 AIBP	NH ₂	I	CH ₂ C ₆ H ₅	-	-	-	-	-
8 MIMP	SCH ₃	I	CH ₃	-	-	-	-	-
9 ANMP	NH ₂	NO ₂	CH ₃	-	-	-	-	-
10 ACMP	NH ₂	Cl	CH ₃	-	-	-	-	-
11 ABNSPP	NH ₂	Br	C ₆ H ₄ SO ₃ Na	-	-	±	-	-
12 AINSPP	NH ₂	I	C ₆ H ₄ SO ₃ Na	-	-	-	-	-
13 HBMP	NHNH ₂	Br	CH ₃	-	-	-	-	-

+表示>100; ++表示>500; ±表示10—50; -表示无活性

氯代产物活性高, 5位硝基取代物无活性, 6位甲基和苯基取代物活性较大, 其中ABPP诱导干扰素活性最强, 我们新合成的6-对磺酸苯基衍生物, 具有极高的水溶性, 但诱导血清干扰素水平较低。

2.2 ABPP和ABMP诱导干扰素能都很强。腹腔注射给药后3~12h内血清干扰素水平即形成峰值, 并且持续时间长, 2d以内仍能检测到血清干扰素。

3 讨论

嘧啶酮类化合物作为干扰素诱导剂, 是一类维持机体或细胞功能自我稳定的免疫活性物质。目前, 该类化合物已试用临床治疗病毒和肿瘤性疾病, 并得到了充分的肯定和较高的评价^[4]。毒理学研究发现, 该类化合物ABPP具有一定妊娠毒性, 它能干扰母体黄体酮的正常水平^[5]。因此, 对该类化合物结构的改造、活性筛选以及毒理学方面需深入研究。

参考文献

- 1 Wierenga W. Antiviral and other bioac-

tivities of pyrimidinones. *Pharmacol Ther* 1985, 30:67.

- 2 Xinyong Liu and Lijun Xu. Synthesis, characterization and biological activity studies of the antiviral drugs 2, 5, 6-trisubstituted-4(3H) pyrimidinones. In: *Chines Pharmaceutical Association ed. The International Symposium on Research of Antiviral Drugs.* Beijing, China. Nov. 5—7, 1992, 19.
- 3 Nichol FR, Weed SD and Underwood GE. Stimulation of murine interferon by a substituted pyrimidinone. *Antimicrob Agents Chemother* 1976, 9:433.
- 4 Aaron CS. Evaluation of 24 drugs candidates. *Mutat Res* 1989, 223:141.
- 5 Black DL, et al. Reversal of Bropirime developmental toxicity with progesterone. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991, 108:121.

收稿日期: 1993—03—05

Interferon Inducing Effect of Substituted Pyrimidinone Derivatives

Liu Xinyong, Yi Lin

(Dept. of Pharmacy, Shandong Medical University, Jinan, 250012,
Shandong Provincial Blood Centre, Jinan, 250003)

Abstract Pyrimidinone compounds, as an immunomodulatory agent, are of potential interfero-inducing activity. In order to study the structure-active relationship of these compounds, We have done the experiment of inducing mice serum interferon by a substituted pyrimidinone derivatives that we synthesized. The results show that all 2-amino-5-bromo-6-substituted-4(3) pyrimidinone derivatives are active interferon inducer, the others are no active or active decrease. The new compounds 6-sulfophenyl derivatives are soluble in water, but inducing interferon levels are low. ABPP is the most active one of the all compounds we tested.

Key words Immunomodulator Pyrimidinone Interferon inducer

(Original article on page 8)