

灭螺新药 ML-90002 的研究*

王 锐 胡家欣 经广纬 徐 军

吴秀琴 张立康 滕德义

南京药物研究所 (南京 210009)

周晓农 戴建荣

江苏省血吸虫病防治研究所

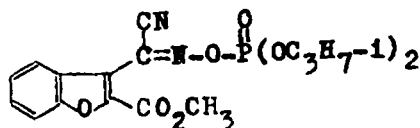
徐国余 杨佩才 胡鸿宝

南京市血吸虫病防治医院

摘要 本文报道了 ML-90002 的合成工艺改进、室内杀螺试验、小范围现场试验及急性毒性观察等,结果表明,ML-90002 有较好的杀螺效果。

关键词 o,o'-二异丙基-o''-(α -甲酸甲酯-3-苯并呋喃乙腈- α -脲)磷酸酯 灭螺作用

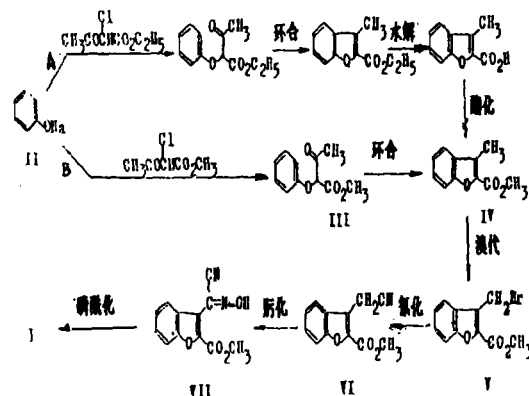
文献报道^[1]o,o'-二异丙基-o''-(α -甲酸甲酯-3-苯并呋喃乙腈- α -脲)磷酸酯,其化学结构为:



我们把它简称为 ML-90002。该药在初筛中发现具有与五氯酚钠相似的杀螺效果,但由于其化学合成步骤较长,价格较高,难以推广应用,为此我们对 ML-90002 的合成工艺作了改进,同时进行室内及小范围现场杀螺试验和急性毒性观察,评估其杀螺效果及应用价值。

1 化学合成

ML-90002 原合成路线(A)是以酚钠和 α -氯代乙酰乙酸乙酯为原料进行反应,再经环合、水解、酯化、溴代、氰化、脲化和磷酸化 8 步反应而制得。改进后的新路线(B)直接以 α -氯代乙酰乙酸甲酯和酚钠反应,省去了原路线必须水解后再甲基化两步。具体合成路线如下:



改进后,收率可从原两步总收率 20%—25%,提高到 31%—37%。在溴代反应中将溶剂四氯化碳改为氯仿,不仅纯化了产品,且简化了操作。通过摸索,掌握了较好的反应条件,减少了副产物的生成。同时由于改进了脲化反应的条件,使其收率由原来的 54%提高到 70%。

2 杀螺试验

2.1 室内杀螺试验

浸杀法 在 20—24℃下,用浓度为 0.25、0.50、1.2mg/L 的 ML-90002 浸泡钉螺 48h,每浓度组观察 30 只,各组钉螺死亡率分

* 卫生部血吸虫病专家咨询委员会资助课题

别为 0%、57%、93%、100%， LC_{50} 为 0.4445mg/L、 LC_{90} 为 1.0127mg/L。随着浸泡时间延长，杀螺效果有所提高，在 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 下，浸泡 24h、48h、72h，浓度为 1mg/L 组钉螺死亡率分别为 70%、67%、100%；2mg/L 组分别为 67%、97%、100%；4mg/L 组分别为 57%、97%、100%；8mg/L 组分别为 83%、100%、100%。

喷洒法 在铺有潮湿泥土的培养皿中，每皿放入钉螺 30 只，在 20°C 下，将 ML-90002 配制成不同浓度喷洒。1g/m²，3d 钉螺死亡率为 30%，7d 为 40%；5g/m²，3d 为 47%，7d 为 60%；10g/m²，3d 为 93%，7d 为 100%；空白对照 3d 和 7d 均无钉螺死亡。

2.2 现场试验

浸杀法 气温 $22-33^\circ\text{C}$ ，水温 26°C ，用药量 10g/m³，3d 试验组筛选钉螺 112 只，全部死亡。使用过程中未见钉螺上爬。

喷洒法 气温 $20-32^\circ\text{C}$ ，用药量 10g/m²，用药后第 3d 下大雨，钉螺死亡率为 88.9%，用药后第 7d，钉螺死亡率为 89.9%。五氯酚钠对照组：10g/m²，3d 和 7d 钉螺死亡率分别为 85.9% 和 89.1%，3d 和 7d 两种药

物之间均无显著差异 ($P > 0.05$)。

2.3 急性毒性

用昆明种小白鼠，体重 18—22g，雌雄各半，将 50 只小鼠随机分成 5 组进行试验，剂量组组间距为 1:0.8，灌服后观察小白鼠全身反应及死亡情况，根据 1wk 死亡鼠数，用 Bliss 法计算出 LD_{50} 为 97.2mg/kg 及 95% 可信限为 85.9—110.0mg/kg。

3 小结

3.1 经过对 ML-90002 的合成方法改进，简化了合成步骤，提高了收率，降低了化学副反应的发生。

3.2 室内和小范围现场试验结果表明，ML-90002 有较好的杀螺效果，而浸杀效果优于喷洒效果，但尚需进一步扩大现场试验。

3.3 ML-90002 对小鼠的急性毒性 LD_{50} 为 97.2mg/kg，给药后部分小白鼠出现萎靡，呼吸急促，腹泻等反应。

参考文献

- 1 王苏皖，等. 药学报 1992, 27(4): 261
1994 年 10 月 20 日收稿 1995 年 9 月 22 日修回
(编辑: 方洪元)

STUDY ON THE NEW MOLLUSCICIDE: ML-90002

Wang Rui¹, Hu Jiabin¹, Jing Guangwei¹, Xu Jun¹, Wu Xiuqin¹, Zhang Likang¹

Teng Deyi¹, Zhou Xiaonong², Dai Jianrong², Xu Guoyu³, Yang Peicai³, Hu Hongbao³

1 Nanjing Institute of Materia Medica (Nanjing 210009)

2 Jiangsu Institute of Schistosomiasis Control

3 Nanjing Hospital of Schistosomiasis Control

ABSTRACT

The compound of o,o-diisopropyl-o-(2-formic ether-3-benzofurylacetonitrile- α -oximino) phosphate (ML-90002) was studied in the following aspects: 1 improvement of the preparation procedures; 2 molluscicidal tests in laboratory; 3 field trials of molluscicidal effects; 4 acute toxicity test on mice. Results showed that the compound had good molluscicidal effects on *Oncomelania* snails (LC_{50} = 0.44mg/L) and low toxicity to mice (LD_{50} = 97.2mg/kg).

Key words: o,o-diisopropyl-o-(2-formic ether-3-benzofurylacetonitrile- α -oximino) phosphate, molluscicidal effect