

新型喹诺酮类化合物的合成及抗菌活性研究

臧英博¹, 苏楠², 安然¹, 苏昕^{2*}, 郭春^{1*}

(1. 沈阳药科大学 制药工程学院, 辽宁 沈阳 110016;

2. 沈阳药科大学 生命科学与生物制药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要:目的 设计、合成一系列新型喹诺酮类化合物, 测试其体外抗菌活性。方法 以诺氟沙星为起始原料, 经过 *N*-烃化、酰化和缩合共 3 步反应得到目标化合物, 采用微量二倍浓度稀释法, 以诺氟沙星、环丙沙星、左氧氟沙星为阳性对照测定目标化合物对金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、铜绿假单胞菌、大肠杆菌、肺炎克雷伯菌的体外抑菌活性。**结果与结论** 合成了 22 个喹诺酮类衍生物, 目标化合物的结构经 ¹H-NMR 和 HR-MS 谱确证。体外抗菌活性测试结果表明, 大多数目标化合物对多种测试细菌显示出不同程度的抑制活性, 其中 3 个化合物 **3**、**6**、**14** 的活性优于阳性对照药左氧氟沙星, 具有进一步研究的潜质, 为新型喹诺酮类抗菌药物的研究奠定了基础。

关键词:喹诺酮; 杂合物; 抗菌活性

中图分类号:R914 **文献标志码:**A

喹诺酮类药物最早是由 Sterling Winthrop 研究所在 1962 年首次发现的, 从上世纪七、八十年代开始广泛应用于临床, 通过对其结构的不断优化, 该类药抗菌谱、抗菌活性及药代动力学性质均得到了大幅度提高^[1-4]。目前, 喹诺酮类药物已成为继头孢类抗生素后临床上使用最为广泛的一类广谱、高效、低毒性的一线抗菌药物^[5-6]。

细菌耐药已经成为全球公共健康领域面临的一项重大挑战。抗菌药物的广泛应用导致细菌耐药问题日益突出, 不仅会使原本有效的抗菌药物失效, 而且多重耐药菌的产生会导致临床无药可用^[7]。我国抗生素不合理使用现象较为严重, 耐药菌引起的医院感染人数已占到住院感染患者总人数的 30% 左右^[8]。目前临床上喹诺酮类抗菌药物的广泛使用, 特别是滥用和误用, 使病原菌的耐药性问题日益严峻, 耐药发生率逐年升高^[9]。喹诺酮类抗菌药研究是当代抗感染治疗中最有希望和最具活力的研究领域之一, 人和动物在遇到细菌感染时, 喹诺酮类药物仍是抗菌的热门药物^[10]。故开发一种广谱、新型的喹诺酮抗菌药仍是一项具有重要意义的工作。

1 目标化合物的设计与合成

诺氟沙星(norfloxacin)是第三代喹诺酮类抗菌药, 具有抗菌谱广、抗菌作用强、组织浓度高的优点, 在临床上用于治疗细菌引起的尿路感染、皮肤感染和胃肠道感染^[11-12]。该药物的作用位点是 DNA 旋转酶(DNA gyrase), DNA 旋转酶的主要作用之一是松弛 DNA 的超螺旋状态, 另一个重要作用是除去双向复制过程中产生的连环, 诺氟沙星与 DNA 旋转酶的 A 亚单位作用, 形成可逆的 DNA-DNA 旋转酶-诺氟沙星三元复合物, DNA 的重连过程就会受到诺氟沙星介导的抑制作用, 并造成 DNA 链的缓慢断裂, 阻止 DNA 的复制与合成, 进而导致细菌死亡^[13-15]。但是诺氟沙星具有抗革兰氏阴性菌活性较差的缺点, 同时由于细菌耐药性的增强导致其抑菌效果逐渐减弱^[16-18]。近期文献^[19]报道, 在喹诺酮类药物的哌嗪基团上引入酰肼结构作为连接臂, 可以扩大喹诺酮类药物的抗菌谱, 同时增强其抗菌活性, 其中化合物 **3p**(图 1) 活性最强。为了扩大该类药物的抗菌谱和增强抗菌活性, 本文作者以诺氟沙星和化合物 **3p** 为先导化合物, 以乙酰肼作为连

收稿日期:2020-11-28

作者简介:臧英博(1996-), 男(汉族), 辽宁沈阳人, 硕士研究生, Tel:15140272297, E-mail:1067511508@qq.com; * 通信作者:苏昕(1966-), 女(汉族), 辽宁沈阳人, 副教授, 主要从事转基因植物、生物转化及抗菌药物的研究, Tel:(024)43520100, E-mail:suxin1966@163.com; 郭春(1963-), 男(汉族), 辽宁阜新, 教授, 博士生导师, 从事药物化学教学与科研工作, Tel:(024)43520226, E-mail:chun-guo63@yahoo.com.cn。

接臂,引入不同结构的芳香片段,设计、合成了22个结构新颖的喹诺酮类化合物(图1),并对其进行了体外抗菌活性评价。

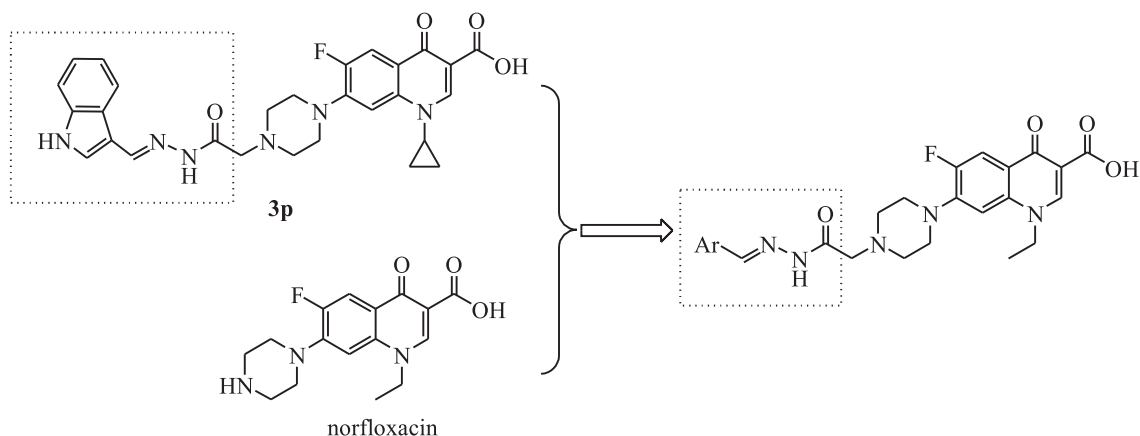
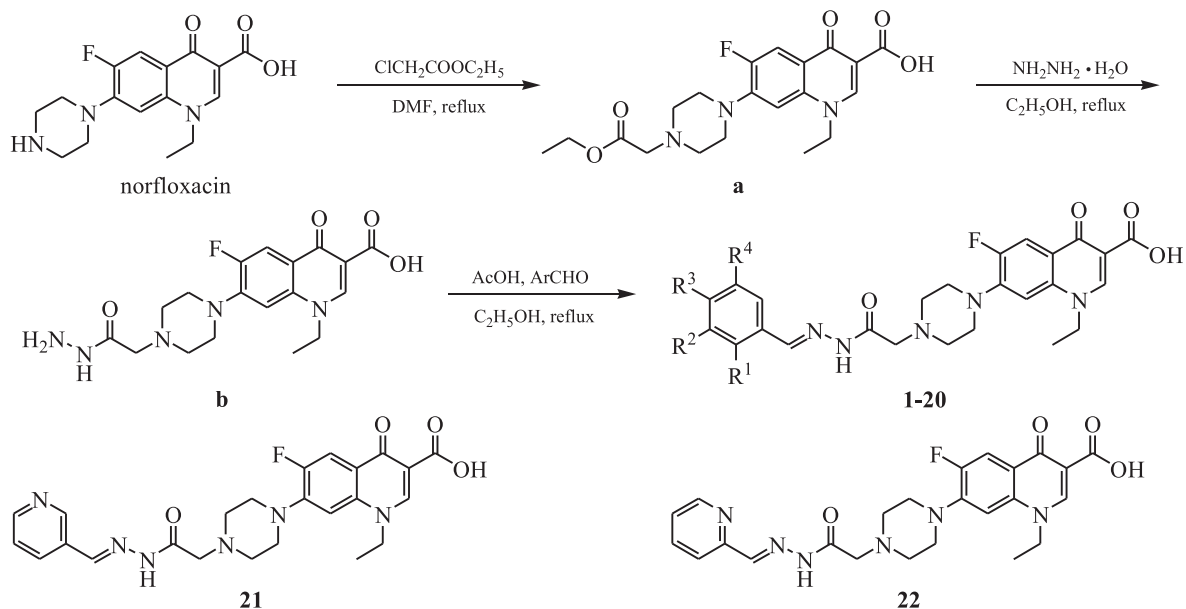


Figure 1 Design of target compound

目标化合物的合成路线见图2:以诺氟沙星为起始原料,首先与氯乙酸乙酯在 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)回流条件下发生 *N*-烷基化反应,得到中间体 **a**,中间体 **a** 与水合肼在乙醇回流的条

件下发生酰化反应得到中间体 **b**,中间体 **b** 在酸性环境下与不同醛发生醛胺缩合反应,即可得到目标化合物 **1~22**。



Compd.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Compd.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1	OH	Br	H	H	11	OH	Cl	H	H
2	OH	Cl	H	Cl	12	OH	H	H	H
3	Br	H	H	F	13	H	H	Ph	H
4	OH	C(CH ₃) ₃	H	C(CH ₃) ₃	14	H	H	F	H
5	OH	H	OCH ₃	H	15	H	H	Cl	H
6	OH	Br	H	Br	16	CH ₃	H	H	H
7	Br	H	H	H	17	H	H	CH ₃	H
8	H	Cl	H	H	18	H	F	H	H
9	H	H	OCH ₂ CH ₃	H	19	OH	H	H	Br
10	H	H	OH	H	20	H	OCH ₃	OH	H

Figure 2 Synthetic routes and structures of target compounds

2 实验部分

化合物 $^1\text{H-NMR}$ 采用 Bruker ARX-600 核磁共振仪测定;高分辨质谱采用 Agilent Accurate-Mass Q-TOF 6530 (Agilent, Santa Clara, USA) 质谱仪测定;化合物熔点采用北京泰克仪器有限公司的 X-4 数字显示显微熔点测定仪测定,温度未经校正;柱色谱用硅胶 FCP (200 ~ 300 目, 50 ~ 71 μm) 分离纯化。合成实验所用试剂均为市售分析纯或化学纯。

2.1 1-乙基-6-氟-7-(4-(2-乙氧基-2-氧乙基)哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸(a)的合成

将 2.5 g (7.82 mmol) 诺氟沙星、2.29 g (18.69 mmol) 氯乙酸乙酯、1 mL 三乙醇胺和 15 mL DMF 置于反应瓶中,加热至 153 $^{\circ}\text{C}$ 反应 6 h。冰浴冷却析出固体,抽滤,得到 2.49 g 浅褐色固体(a),收率为 78.54%, mp 228 ~ 230 $^{\circ}\text{C}$ (文献[20]: 229 ~ 231 $^{\circ}\text{C}$)。

2.2 1-乙基-6-氟-7-(4-(2-胍基-2-氧乙基)哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸(b)的合成

将 2.50 g (7.82 mmol) 中间体 a、5.16 g (0.10 mol) 水合胍和 15 mL 无水乙醇置于反应瓶中,升温至 78 $^{\circ}\text{C}$ 反应 6 h。冷却至室温,析出固体,抽滤,得到 2.14 g 浅黄色固体(b),收率为 88.65%。HR-MS m/z : 414.1551 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 。

2.3 1-乙基-6-氟-7-(4-(2-(2-(3-溴-2-羟基亚苄基)胍基)-2-氧乙基)哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸(1)的合成

将 0.20 g (1.00 mmol) 3-溴-2-羟基苯甲醛、0.35 g (0.90 mmol) 中间体 b 和 15 mL 无水乙醇置于反应瓶中,滴加 2 滴冰醋酸,升温至 78 $^{\circ}\text{C}$ 反应 6 h。冷却至室温,析出固体,抽滤,得到黄色液体,将滤液蒸干,得到黄色固体,经硅胶柱色谱分离(乙酸乙酯-石油醚,体积比 1:4),得到 0.30 g 浅黄色固体(1),收率为 57.95%。HR-MS m/z : 574.0963 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 15.36 (s, 1H), 11.61 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.96 (d, 1H), 7.91 (dd, $J = 15.3, 4.5$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.19 ~ 7.16 (m, 2H), 6.94 ~ 6.86 (m, 1H), 4.59 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.37 (s, 4H), 3.03 (s, 2H), 1.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.07 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

2.4 1-乙基-6-氟-7-(4-(2-(2-(3,5-二氯-2-羟基亚苄基)胍基)-2-氧乙基)哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸(2)的合成

以 0.20 g (1.28 mmol) 3,5-二氯-2-羟基苯甲醛为原料,按照化合物 1 的合成方法,得到 0.27 g 浅黄色固体(2),收率为 52.56%。HR-MS m/z : 564.1543 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 15.35 (s, 1H), 11.94 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 7.75 ~ 7.69 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.59 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.40 (s, 4H), 3.22 (s, 2H), 1.49 ~ 1.46 (m, 4H), 1.43 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

2.5 1-乙基-6-氟-7-(4-(2-(2-(2-溴-5-氟亚苄基)胍基)-2-氧乙基)哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸(3)的合成

以 0.20 g (0.99 mmol) 2-溴-5-氟苯甲醛为原料,按照化合物 1 的合成方法,得到 0.30 g 浅黄色固体(3),收率为 57.95%。HR-MS m/z : 598.8942 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 15.36 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 13.4$ Hz, 3H), 7.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.59 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.34 (s, 4H), 3.03 (s, 2H), 1.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 4H), 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

2.6 1-乙基-6-氟-7-(4-(2-(2-(3,5-二叔丁基-2-羟基亚苄基)胍基)-2-氧乙基)哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸(4)的合成

以 0.20 g (0.85 mmol) 2-羟基-3,5-二叔丁基苯甲醛为原料,按照化合物 1 的合成方法,得到 0.28 g 灰色固体(4),收率为 52.02%。HR-MS m/z : 606.3081 $[\text{M} - \text{H}]^-$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 15.36 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.60 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.34 (s, 4H), 1.48 ~ 1.46 (m, 4H), 1.43 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.28 (s, 9H)。

2.7 1-乙基-6-氟-7-(4-(2-(2-(4-甲氧基-2-羟基亚苄基)胍基)-2-氧乙基)哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸(5)的合成

以 0.15 g (1.00 mmol) 2-羟基-4-甲氧基苯甲醛为原料,按照化合物 1 的合成方法,得到 0.27 g 浅黄色固体(5),收率为 57.97%。HR-MS m/z : 524.1945 $[\text{M} - \text{H}]^-$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.90 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.54 (s,

1H), 7.57 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.2, 2.9$ Hz, 1H), 4.10 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.36 ~ 3.34 (m, 4H), 3.17 (s, 3H), 3.03 (s, 2H), 1.42 (t, $J = 10.2$ Hz, 3H), 1.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H)。

2.8 1-乙基-6-氟-7-(4-(2-(2-(3,5-二溴-2-羟基亚苄基)胍基)-2-氧乙基)哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸(6)的合成

以 0.27 g (1.00 mmol) 2-羟基-3,5-二溴苯甲醛为原料,按照化合物 1 的合成方法,得到 0.36 g 黄色固体 (6),收率为 61.01%。HR-MS m/z : 652.7012 [M + H]⁺。¹H-NMR (600 MHz, DM-SO- d_6) δ : 8.95 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.92 (dd, $J = 13.3, 2.9$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.59 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.41 ~ 3.38 (m, 4H), 3.17 (s, 2H), 1.91 (d, $J = 4.1$ Hz, 4H), 1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

2.9 1-乙基-6-氟-7-(4-(2-(2-(2-溴亚苄基)胍基)-2-氧乙基)哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸(7)的合成

以 0.20 g (1.00 mmol) 2-溴苯甲醛为原料,按照化合物 1 的合成方法,得到 0.24 g 黄色固体 (7),收率为 48.20%。HR-MS m/z : 582.0960 [M + Na]⁺, 560.1160 [M + H]⁺。¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.96 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.14 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.25 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 2H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.35 ~ 3.30 (m, 4H), 3.29 (s, 2H), 1.55 ~ 1.46 (m, 4H), 1.19 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H)。

2.10 1-乙基-6-氟-7-(4-(2-(2-(3-氯亚苄基)胍基)-2-氧乙基)哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸(8)的合成

以 0.20 g (1.42 mmol) 3-氯苯甲醛为原料,按照化合物 1 的合成方法,得到 0.17 g 黄色固体 (8),收率为 38.21%。HR-MS m/z : 536.1483 [M + Na]⁺。¹H-NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.71 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 4.23 (t, $J = 10.2$ Hz, 2H), 3.30 (s, 4H), 3.18 (s, 4H), 1.68 ~ 1.61 (m, 2H), 1.40 ~ 1.35 (m, 3H)。

2.11 1-乙基-6-氟-7-(4-(2-(2-(4-乙氧基亚苄基)胍基)-2-氧乙基)哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸(9)的合成

以 0.14 g (0.90 mmol) 4-乙氧基苯甲醛为原料,按照化合物 1 的合成方法,得到 0.26 g 浅黄色固体 (9),收率为 57.44%。HR-MS m/z : 546.2126 [M + Na]⁺。¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.95 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.59 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.10 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.35 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 3.03 (s, 4H), 1.85 (s, 2H), 1.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

2.12 1-乙基-6-氟-7-(4-(2-(2-(4-羟基亚苄基)胍基)-2-氧乙基)哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸(10)的合成

以 0.20 g (1.64 mmol) 4-羟基苯甲醛为原料,按照化合物 1 的合成方法,得到 0.27 g 浅黄色针状结晶 (10),收率为 61.10%。HR-MS m/z : 518.1854 [M + Na]⁺。¹H-NMR (600 MHz, DM-SO- d_6) δ : 8.45 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.24 ~ 4.21 (m, 2H), 4.15 ~ 4.13 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 1.99 ~ 1.97 (m, 4H), 1.35 (t, $J = 5.4$ Hz, 3H)。

2.13 1-乙基-6-氟-7-(4-(2-(2-(3-氯-2-羟基亚苄基)胍基)-2-氧乙基)哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸(11)的合成

以 0.20 g (1.28 mmol) 2-羟基-3-氯苯甲醛为原料,按照化合物 1 的合成方法,得到 0.25 g 浅黄色针状结晶 (11),收率为 53.09%。HR-MS m/z : 552.1423 [M + Na]⁺, 530.1595 [M + H]⁺。¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 15.35 (s, 1H), 11.50 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.90 (dd, $J = 13.1, 4.4$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.45 ~ 7.35 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.8, 6.8$ Hz, 1H), 4.23 (t, $J = 4.2$ Hz, 2H), 3.31 (s, 4H), 3.17 (s, 2H), 1.66 ~ 1.62 (m, 4H), 1.28 ~ 1.24 (m, 3H)。

2.14 1-乙基-6-氟-7-(4-(2-(2-(2-羟基亚苄基)胍基)-2-氧乙基)哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸(12)的合成

以 0.11 g (0.90 mmol) 2-羟基苯甲醛为原

料,按照化合物 **1** 的合成方法,得到 0.29 g 浅粉色固体 (**12**), 收率为 64.04%。HR-MS m/z : 518.1814 [M + Na]⁺, 496.1995 [M + H]⁺。¹H-NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 15.37 (s, 1H), 11.53 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.70 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.60 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 3.24 (s, 4H), 3.17 (s, 2H), 2.74 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 1.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 4H)。

2.15 1-乙基-6-氟-7-(4-(2-(2-([1,1'-联苯]-4-基亚甲基)胍基)-2-氧乙基)哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸(**13**)的合成

以 0.20 g (1.10 mmol) 对苯基苯甲醛为原料,按照化合物 **1** 的合成方法,得到 0.24 g 浅黄色固体 (**13**), 收率为 47.16%。HR-MS m/z : 578.2171 [M + Na]⁺。¹H-NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.95 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.65 (dd, $J = 20.3, 7.9$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.46 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.59 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.35 (s, 4H), 3.02 (s, 2H), 2.66 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 1.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

2.16 1-乙基-6-氟-7-(4-(2-(2-(4-氟亚苄基)胍基)-2-氧乙基)哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸(**14**)的合成

以 0.18 g (1.45 mmol) 4-氟苯甲醛为原料,按照化合物 **1** 的合成方法,得到 0.18 g 黄色固体 (**14**), 收率为 40.31%。HR-MS m/z : 520.1749 [M + Na]⁺, 498.1936 [M + H]⁺。¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 15.38 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.7, 5.8$ Hz, 1H), 7.44 (dt, $J = 8.7, 4.8$ Hz, 2H), 7.36 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.19 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.58 ~ 3.50 (m, 4H), 3.50 ~ 3.42 (m, 4H), 3.36 (s, 2H), 1.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

2.17 1-乙基-6-氟-7-(4-(2-(2-(4-氯亚苄基)胍基)-2-氧乙基)哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸(**15**)的合成

以 0.20 g (1.42 mmol) 4-氯苯甲醛为原料,按照化合物 **1** 的合成方法,得到 0.26 g 黄色固体 (**15**), 收率为 56.00%。HR-MS m/z : 536.1453 [M + Na]⁺, 514.1638 [M + H]⁺。¹H-NMR

(600 MHz, CDCl₃) δ : 15.37 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.51 (dd, $J = 18.1, 8.4$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.86 ~ 6.81 (m, 1H), 4.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.30 (s, 4H), 3.21 (s, 2H), 1.65 (t, $J = 7.1$ Hz, 4H), 1.48 ~ 1.46 (m, 3H)。

2.18 1-乙基-6-氟-7-(4-(2-(2-(2-甲基亚苄基)胍基)-2-氧乙基)哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸(**16**)的合成

以 0.20 g (1.66 mmol) 2-甲基苯甲醛为原料,按照化合物 **1** 的合成方法,得到 0.26 g 浅黄色固体 (**16**), 收率为 59.57%。HR-MS m/z : 516.2031 [M + Na]⁺。¹H-NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.92 (s, 1H), 8.01 ~ 7.94 (m, 1H), 7.75 ~ 7.63 (m, 1H), 7.45 ~ 7.36 (m, 3H), 7.31 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.22 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.03 (q, $J = 7.8$ Hz, 4H), 3.31 (s, 4H), 2.54 (s, 3H), 1.23 (s, 2H), 0.90 (dd, $J = 14.9, 7.4$ Hz, 3H)。

2.19 1-乙基-6-氟-7-(4-(2-(2-(4-甲基亚苄基)胍基)-2-氧乙基)哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸(**17**)的合成

以 0.15 g (1.58 mmol) 4-甲基苯甲醛为原料,按照化合物 **1** 的合成方法,得到 0.27 g 黄色固体 (**17**), 收率为 60.27%。HR-MS m/z : 516.2029 [M + Na]⁺, 494.2202 [M + H]⁺。¹H-NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.66 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.72 (dd, $J = 5.9, 3.2$ Hz, 1H), 7.71 ~ 7.63 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 7.9$ Hz, 3H), 4.22 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.03 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 3.31 (s, 4H), 2.37 (s, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

2.20 1-乙基-6-氟-7-(4-(2-(2-(3-氟亚苄基)胍基)-2-氧乙基)哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸(**18**)的合成

以 0.18 g (1.45 mmol) 3-氟苯甲醛为原料,按照化合物 **1** 的合成方法,得到 0.25 g 浅黄色固体 (**18**), 收率为 53.31%。HR-MS m/z : 498.1958 [M + H]⁺。¹H-NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.41 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.72 ~ 7.62 (m, 1H), 7.57 (td, $J = 8.0, 5.8$ Hz, 2H), 7.39 (td, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 2H), 4.58 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.69 (s, 4H), 3.40 ~ 3.36 (m, 4H), 3.04 (s, 2H), 1.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

2.21 1-乙基-6-氟-7-(4-(2-(2-(5-溴-2-羟基苄基)胍基)-2-氧乙基)哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸(19)的合成

以0.20 g(1.00 mmol)2-羟基-5-溴苯甲醛为原料,按照化合物**1**的合成方法,得到0.26 g黄色固体(**19**),收率为53.93%。HR-MS m/z : 598.0909[$M + Na$]⁺。¹H-NMR(600 MHz, DM-SO- d_6) δ : 8.81(s, 1H), 8.41(s, 1H), 7.76~7.70(m, 1H), 7.69~7.65(m, 1H), 7.56(d, J =3.0 Hz, 1H), 7.51(d, J =8.7 Hz, 1H), 7.45(d, J =3.1 Hz, 1H), 4.23(t, J =6.6 Hz, 2H), 2.04(d, J =4.8 Hz, 4H), 1.68~1.60(m, 4H), 1.42~1.32(m, 3H), 1.23(s, 2H)。

2.22 1-乙基-6-氟-7-(4-(2-(2-(4-羟基-3-甲氧基苄基)胍基)-2-氧乙基)哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸(20)的合成

以0.15 g(1.00 mmol)4-羟基-3-甲氧基苯甲醛为原料,按照化合物**1**的合成方法,得到0.28 g橙色油状液体(**20**),收率为58.44%。HR-MS m/z : 548.1909[$M + Na$]⁺, 526.2129[$M + H$]⁺。¹H-NMR(600 MHz, CDCl₃) δ : 8.49(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.44(d, J =1.8 Hz, 1H), 7.35(d, J =1.8 Hz, 1H), 7.10(ddd, J =17.6, 8.1, 1.8 Hz, 2H), 6.86(dd, J =15.4, 8.1 Hz, 1H), 4.60~4.58(m, 2H), 3.85(d, J =10.4 Hz, 4H), 3.30(s, 2H), 2.09(s, 3H), 1.43~1.41(m, 4H), 1.07(t, J =6.0 Hz, 3H)。

2.23 1-乙基-6-氟-7-(4-(2-氧代-2-(2-(吡啶-3-基亚甲基)胍基)乙基)哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸(21)的合成

以0.17 g(1.60 mmol)3-吡啶甲醛为原料,按照化合物**1**的合成方法,得到0.25 g黄色固体(**21**),收率为58.23%。HR-MS m/z : 503.1793[$M + Na$]⁺, 481.1992[$M + H$]⁺。¹H-NMR(600 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.04(d, J =2.1 Hz,

1H), 8.80(s, 1H), 8.71(dd, J =4.8, 1.7 Hz, 2H), 8.28(dt, J =7.9, 2.0 Hz, 2H), 7.56(dd, J =7.9, 4.8 Hz, 2H), 4.23(t, J =6.5 Hz, 2H), 4.14(dd, J =5.7, 3.3 Hz, 4H), 3.35(s, 2H), 3.18(s, 4H), 1.66~1.63(m, 3H)。

2.24 1-乙基-6-氟-7-(4-(2-氧代-2-(2-(吡啶-2-基亚甲基)胍基)乙基)哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸(22)的合成

以0.17 g(1.60 mmol)2-吡啶甲醛为原料,按照化合物**1**的合成方法,得到0.17 g黄色固体(**22**),收率为61.21%。HR-MS m/z : 503.1825[$M + Na$]⁺, 481.1992[$M + H$]⁺。¹H-NMR(600 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.73(d, J =4.7 Hz, 1H), 8.57(s, 1H), 8.13(d, J =7.8 Hz, 2H), 7.97(td, J =7.8, 1.8 Hz, 2H), 7.55(ddd, J =7.5, 4.8, 1.2 Hz, 2H), 4.22(t, J =6.6 Hz, 2H), 3.33(s, 4H), 1.65(dd, J =15.4, 6.3 Hz, 4H), 1.39~1.34(m, 3H), 1.23(s, 2H)。

3 体外抑菌活性实验

将5种实验菌种金黄色葡萄球菌(SAU) BNCC186335、枯草芽孢杆菌(BSU)、铜绿假单胞菌(PAK) BNCC338118、大肠杆菌(ECO) BNCC133254、肺炎克雷伯菌(KPN) BNCC102997接种在普通培养肉汤中(10 mL每管),将接种菌于37℃孵育18 h。次日稀释成细胞密度为每毫升10⁵个作为实验用菌,将培育菌加入微孔板中采用多点接种法将菌种接种于不同质量浓度的药物平皿上,晾干后置于37℃孵育箱中孵育24 h。

采用标准琼脂平皿二倍浓度稀释法对22个目标化合物进行最小抑菌浓度(MIC)测定。以诺氟沙星(NOR)、环丙沙星(CIP)和左氧氟沙星(LEV)为阳性对照药,以MIC值来判断化合物的抗菌活性及抗菌作用的强弱。测定结果见表1。

Table 1 The antibacterial activity of target compounds

Compd.	MIC/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)				
	SAU BNCC186335	BSU	PAK BNCC338118	ECO BNCC133254	KPN BNCC102997
NOR	1	0.06	4	4	1
CIP	0.5	0.06	0.25	0.12	0.25
LEV	0.5	0.12	2	0.25	1
1	1.5	96	64	4	32
2	>128	8	>128	>128	12
3	8	4	>128	24	0.75
4	64	8	>128	>128	4

(to be continued)

Continued Table 1

Compd.	MIC/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)				
	SAU BNCC186335	BSU	PAK BNCC338118	ECO BNCC133254	KPN BNCC102997
5	8	2	>128	16	32
6	8	2	>128	32	0.25
7	4	0.5	>128	16	128
8	2	0.5	>128	2	64
9	2	0.75	>128	4	32
10	0.75	1	>128	4	12
11	2	1	>128	16	16
12	4	3	>128	32	>128
13	>128	2	>128	32	1
14	16	1	>128	64	0.25
15	2	24	>128	2	32
16	2	0.5	>128	8	64
17	2	1	>128	8	24
18	2	1	>128	4	64
19	1	0.5	>128	1	>128
20	16	8	>128	>128	1.5
21	16	4	>128	16	1
22	8	1.5	>128	64	1.5

4 结果与讨论

表1中的抑菌活性测定结果显示,化合物10对金黄色葡萄球菌的抑制作用最强(MIC = 0.75 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$);化合物7、8、16、19对枯草芽孢杆菌的抑制作用最强(MIC值均为0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$);化合物19对大肠杆菌的抑制作用最强(MIC = 1 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$);化合物6、14对肺炎克雷伯菌的抑菌作用最强(MIC值均为0.25 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$),化合物3(MIC = 0.75 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)次之。上述3个化合物的抑菌活性均优于阳性对照药物左氧氟沙星(MIC = 1.00 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)。合成的22个化合物对铜绿假单胞菌均无明显的抑菌活性。

根据化合物的抑菌活性测定结果,初步探讨其构效关系如下:1)当R³为羟基或卤素取代时,有利于提高化合物对革兰阳性菌(SAU、BSU)的抑制活性,但当R²为卤素或脂溶性基团取代时,化合物的抗菌活性显著降低;2)当R²为卤素原子或甲基取代时,有利于提高化合物对革兰阴性菌(ECO、KPN)的抑制活性,但当R¹或R³为卤素原子取代时,则化合物的抗菌活性显著降低。

综上所述,本研究以诺氟沙星为先导化合物,设计、合成了22个未见文献报道的喹诺酮类化合物,其结构均经¹H-NMR与HR-MS谱确证,并初步评价了它们的体外抑菌活性。体外抑菌活性测定结果显示,化合物10对金黄色葡萄球菌的抑菌活性优于阳性对照药诺氟沙星;化合物8、

15、19对大肠杆菌的抑菌活性优于阳性对照药诺氟沙星;化合物3、6、14对肺炎克雷伯菌的抑菌活性优于阳性对照药左氧氟沙星,值得更进一步的结构优化和深入研究。

参考文献:

- [1] SCHMIEDER R, EDWARDS R. Insights into antibiotic resistance through metagenomic approaches [J]. *Future Microbiol*, 2012, 7(1): 73–89.
- [2] SAEED E, ABBAS S, ALIREZA F, et al. Quinolones: recent structural and clinical developments [J]. *Iran J Pharm Res*, 2005, 4(3): 123–136.
- [3] THOMAS G, KATHERINE B. Fluoroquinolone antibacterials: SAR, mechanism of action, resistance, and clinical aspects [J]. *Med Res Rev*, 1996, 16(5): 433–486.
- [4] 官毅红, 黄红萍. 氟喹诺酮类药物研究概况 [J]. *海峡药学*, 2014, 26(6): 100–101.
- [5] SALVAGGIO F, HODGKINSON J T, CARRO L, et al. The synthesis of quinolone natural products from *Pseudonocardia* sp. [J]. *Eur J Org Chem*, 2016, 2016(3): 434–437.
- [6] JANG J Y, QUANG L D, CHOI Y H, et al. Nematicidal activities of 4-quinolone alkaloids isolated from the aerial part of *Triumfetta grandidens* against *Meloidogyne incognita* [J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(1): 68–74.
- [7] 吴克环. 氟喹诺酮类药物的临床应用与进展 [J]. *安徽医学*, 2011, 32(11): 1953–1955.

- [8] 孙涛. 抗生素的使用与细菌耐药性[J]. 药物评价与管理, 2014, 30(2): 151 - 155.
- [9] 夏蕊蕊, 国宪虎, 张玉臻, 等. 喹诺酮类药物及细菌对其耐药性机制研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2010, 35(4): 255 - 261.
- [10] 邵莉萍, 张继瑜. 喹诺酮类药物的抗菌活性与细菌耐药性研究进展[J]. 中国畜牧兽医, 2017, 44(9): 2773 - 2782.
- [11] APPELBAUM P C, HUNTER P A. The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives[J]. Int J Antimicrob Agents, 2000, 16(1): 5 - 15.
- [12] 许晓文, 肖佩华, 刘海方. 诺氟沙星的不良反应与合理用药[J]. 今日药学, 2009, 19(4): 27 - 28.
- [13] SHEN L L, CHU D T W. Type II DNA topoisomerase as antibacterial targets [J]. Curr Pharm Des, 1996, 2(2): 195 - 208.
- [14] MARIANS J, HIASA H. Mechanism of quinolone action[J]. J Biol Chem, 1997, 272(14): 9401 - 9409.
- [15] CHU D. Recent development in antibacterial research [J]. Annu Rep Med Chem, 1998, 33: 141 - 150.
- [16] KEATING G, SCOTT J. Moxifloxacin: a review of its use in the management of bacterial infections [J]. Drugs, 2004, 64(20): 2347 - 2377.
- [17] 梁业飞. 喹诺酮类抗菌药物的临床应用研究进展 [J]. 中国现代医生, 2015, 53(33): 153 - 155.
- [18] 聂鲁, 刘连奇, 周辛波. 喹诺酮类抗菌药物发展历程与临床应用 [J]. 临床药物治疗杂志, 2019, 17(7): 12 - 16.
- [19] ASMAA K, EHAB G. Novel ciprofloxacin hybrids using biology oriented drug synthesis (BIODS) approach anticancer activity, effects on cell cycle profile, caspase-3 mediated apoptosis, topoisomerase II inhibition, and antibacterial activity [J]. Eur J Med Chem, 2018, 150: 403 - 418.
- [20] ZSOLDOS M, SOHAR P, KOVACS J, et al. New carbohydrate derivatives of norfloxacin [J]. J Carbohydr Chem, 2005, 24(1): 19 - 39.

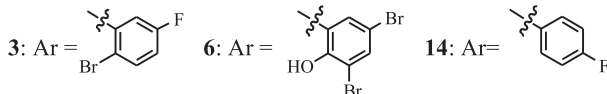
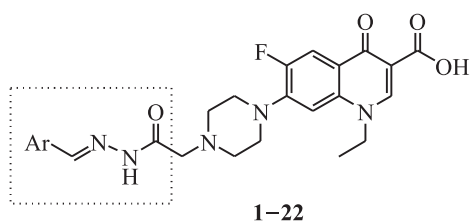
Synthesis and antibacterial activity of a series of new quinolones

ZANG Ying-bo¹, SU Nan², AN Ran¹, SU Xin^{2*}, GUO Chun^{1*}

(1. School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China;

2. School of Life Sciences and Biopharmaceuticals, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: In order to discover drugs with higher antibacterial activity, a series of quinolone compounds were designed and synthesized, and their antibacterial activities *in vitro* were evaluated primarily. Twenty-two target compounds were synthesized from norfloxacin by *N*-alkylation, acylation and condensation reactions, and their structures were confirmed by ¹H-NMR and HR-MS. The antibacterial activities of the target compounds against *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* were determined by MIC test. Most of the target compounds showed different degrees of inhibitory activity against a variety of testing bacteria. Compounds **3**, **6** and **14** exhibited higher antibacterial activity than levofloxacin and have the potential for further research, which provide a basis for the research of new quinolone antibacterial drugs.



Key words: quinolone; hybrid; antibacterial activity