

7-(3-氨基-4-烷氧亚胺基-1-哌啶基)喹诺酮类化合物的合成与抗菌作用

王秀云, 郭强, 王玉成, 刘秉全, 刘明亮, 孙兰英, 郭慧元*

(中国医学科学院、北京协和医学院 医药生物技术研究所, 北京 100050)

摘要: 为寻找新的更加优秀的喹诺酮类抗菌药, 设计合成了 21 个 7-(3-氨基-4-烷氧亚胺基-1-哌啶基)喹诺酮类化合物, 并测定其体内、外抗菌活性。化合物结构经 ^1H NMR 和 HRMS 得到确证, 并用单晶 X-衍射分析确定其双键构型。化合物 **14a** 和 **14m** 表现出优秀的广谱抗菌活性, 它们对所实验的 12 株革兰氏阳性菌的活性, 总体上明显优于 3 个对照药, 特别是对包括 MRSA 和 MRSE 在内的金葡菌和表葡菌的活性是吉米沙星和巴罗沙星的 4~16 倍、左氧氟沙星的 8~64 倍。它们对金葡菌的 MIC 值分别是 $0.25 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $0.125 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 对表葡菌的 MIC 值分别是 $0.5 \sim 4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $1 \sim 8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 对小鼠系统感染的体内保护作用与吉米沙星、莫西沙星基本相当 ($P > 0.05$)。

关键词: 抗感染药; 氟喹诺酮; 化学合成; 抗菌活性

中图分类号: R916.2 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2008)08-0819-09

Synthesis and antibacterial activity of 7-(3-amino-4-alkoxyimino-1-piperidyl)-quinolones

WANG Xiu-yun, GUO Qiang, WANG Yu-cheng, LIU Bing-quan, LIU Ming-liang, SUN Lan-ying, GUO Hui-yuan*

(Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: To explore new agents of quinolone derivatives with high activity against Gram-positive and Gram-negative microorganisms, 7-(3-amino-4-alkoxyimino-1-piperidyl) quinolones were designed and synthesized, and their activity against Gram-positive and Gram-negative microorganisms were tested *in vivo* and *in vitro*. Twenty one target compounds were obtained. Their structures were established by ^1H NMR, HRMS and X-ray crystallographic analysis. The target compounds possess different antimicrobial activities against both Gram-negative and Gram-positive microorganisms. Compounds **14a** and **14m** have broad spectral antibacterial activities. They show better antibacterial activities against 12 strains Gram-positive bacteria than three references. In particular, their activities against *S. aureus* and *S. epidermidis* (including MRSA and MRSE) were 4-16 times than that of gemifloxacin and balofloxacin, and 8-64 times than that of levofloxacin. The MIC values to *S. aureus* strains of compounds **14a** and **14m** were $0.25 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ and $0.125 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, to *S. epidermidis* strains were $0.5 \sim 4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ and $1 \sim 8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively. The *in vivo* results showed that they have as good internal protection as gemifloxacin and moxifloxacin against systemic infection model in mice ($P > 0.05$).

Key words: anti-infective agent; fluoroquinolone; chemical synthesis; antibacterial activity

喹诺酮类药物经过 40 余年的发展已经成为一大类广泛应用于临床的广谱、高效、低毒的抗感染化疗药物。但由于其对革兰阳性菌活性较差, 对厌氧

菌、支原体和衣原体的活性也不理想, 并且随着近几年耐药菌的迅速增加, 尤其是耐甲氧西林金葡菌 (MRSA) 和耐甲氧西林表葡菌 (MRSE) 的迅速增加, 已经成为抗感染化疗领域的棘手问题之一^[1]。近几年, 新批准上市的具有广谱活性喹诺酮类抗菌剂, 如巴罗沙星^[2]、吉米沙星^[3]、加替沙星^[4]和莫西沙

收稿日期: 2008-01-16.

* 通讯作者 Tel / Fax: 86-10-63047865,

E-mail: imbhguo@yahoo.com.cn

星^[5]等,但巴罗沙星水溶性差,吉米沙星对临床上常见的金葡菌(包括日益增多的 MRSA)活性不强,从而限制了它们的应用范围。而加替沙星则因大范围使用后出现的糖代谢紊乱副作用而倍受人们的关注^[6]。莫西沙星作为一个优秀的广谱抗菌药上市时间短,其安全性尚待大范围临床实践考察,因此,迫切需要寻找一些新的安全有效、抗菌谱更广的抗菌剂来对付这些细菌引起的感染。

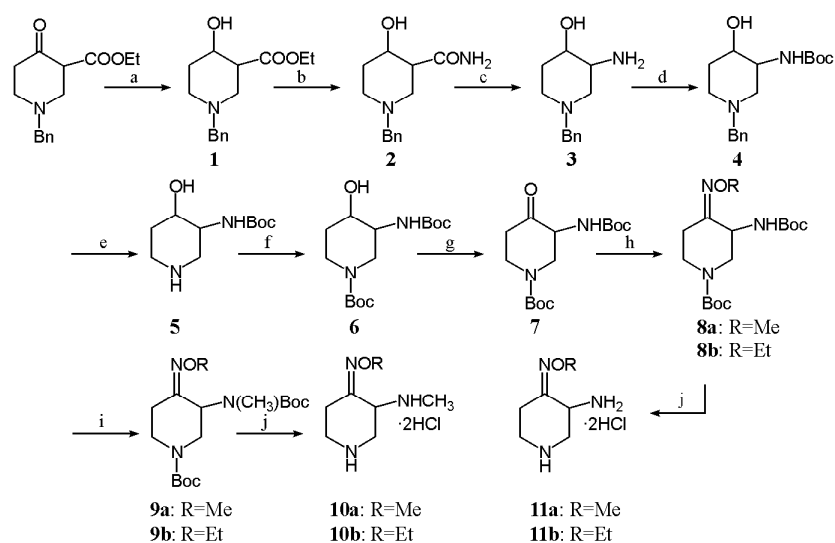
构效关系研究表明^[7],C7-位取代基对抗菌谱、抗菌活性和药代动力学均有较大影响。因此对 C7-位取代基的化学修饰是获得更优秀的新喹诺酮的重要途径之一。借鉴吉米沙星设计的成功经验,即在喹诺酮 7-位的 3-氨基吡咯烷基的结构片段中,引入甲氧亚胺基所得的吉米沙星,既增加了水溶性,改善了药代动力学性质,又显著提高了抗菌活性。作者拟在巴罗沙星 7-位的 3-氨基哌啶基的结构片段中引入甲氧亚胺基,设计合成新的 7-(3-氨基-4-烷氧亚胺基-1-哌啶基)喹诺酮类化合物,并对其活性进行初步评价,以期获得活性更强,特别是对 MRSA 和 MRSE 活性更强的新喹诺酮类化合物,为进一步深入研究打下基础。

以 1-苄基-4-氧代哌啶-3-羧酸乙酯为起始原料,按合成路线 1 所示,制得 3-(甲)氨基-4-甲(或乙)氧亚胺基哌啶,最后按合成路线 2 所示,用 10a、11a、10b 和 11b 分别与不同的 7-卤代喹诺酮类化合物或其螯合物进行亲核取代反应,水解得到目标化合物。

上述工作共合成 21 个目标化合物,其结构均通过¹H NMR 和 HRMS 确证。化合物 14a~14u 的理化常数和波谱数据见表 1。

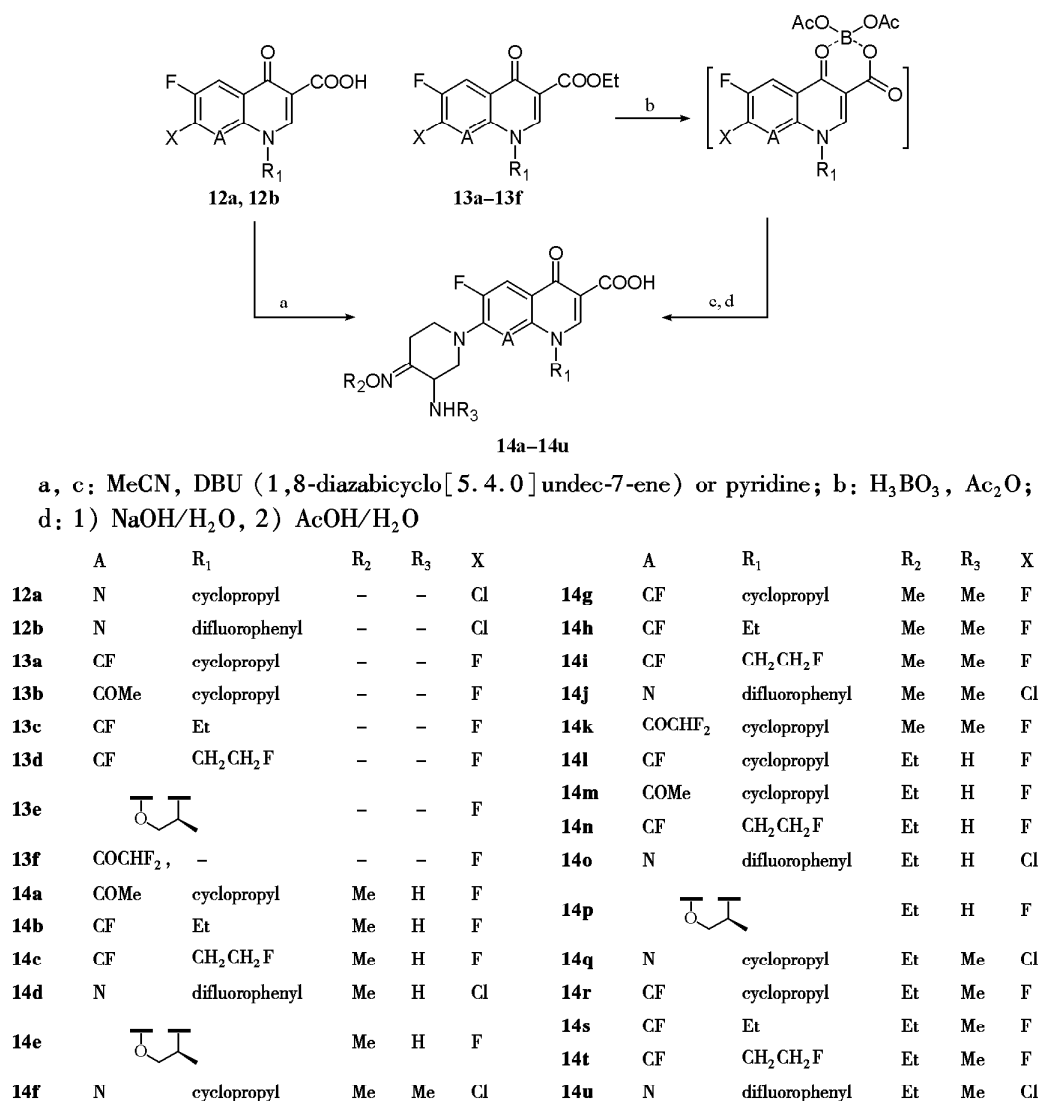
鉴于目标物 7-位取代基中存在烷氧亚胺基,故分子的构型存在 *Z* 型或 *E* 型两种可能性,作者选择合适的侧链化合物及目标化合物来培养单晶,以便能够利用 X-射线衍射分析来确定其构型。最终只有侧链化合物 10a 的盐酸盐培养出了符合实验要求的单晶,于是将此样品做单晶 X-射线衍射分析。分析结果如图 1 所示。实验结果表明:六元哌啶环呈椅式构象,双键两端的取代基以 *E* 式构型存在。两个盐酸分别与分子中的 N₃ 和 N₁ 形成盐键。晶胞内一个不对称单位中含有两个构象相同的分子 A、B。晶态下分子排列属第二类空间群,故不具有旋光活性,属外消旋体。

对所合成的 21 个目标化合物 14a~14u 采用平皿二倍稀释法测定其最低抑菌浓度(MIC),并与巴罗沙星、吉米沙星和左氧氟沙星对照(表 2)。由表 2 可见,所合成的 21 个 7-取代-1-哌啶基喹诺酮类化合物具有不同的抗菌活性,化合物 14a 和 14m,虽然对革兰阴性菌的活性总体上相当于或优于巴罗沙星,而低于吉米沙星和左氧氟沙星,但对革兰阳性菌的活性总体上明显优于吉米沙星、巴罗沙星和左氧氟沙星。特别是对包括 MRSA 和 MRSE 在内的金葡菌和表葡菌表现出比吉米沙星、巴罗沙星和左氧氟沙星更好的活性。化合物 14a 和 14m 对金葡菌



a: Et₃N, KBH₄, EtOH; b: NH₄OH; c: NaClO, NaOH, 70 °C; d: (Boc)₂O, H₂O, 60 °C; e: 5% Pd/C, H₂, EtOH, 0.5 MPa; f: (Boc)₂O, H₂O, 60 °C; g: Jones' reagent, r. t; h: MeONH₂ · HCl or EtONH₂ · HCl, 70 °C; i: CH₃I, NaH, THF, r. t; j: AcCl, MeOH, r. t

Scheme 1 Synthesis of 3-amino-4-alkoxyiminopiperidine



Scheme 2 Synthesis of target compounds 14a - 14u

的 MIC 值分别为 0.25 ~ 1 mg · L⁻¹ 和 0.125 ~ 1 mg · L⁻¹, 其活性是巴罗沙星和吉米沙星 (MIC 值分别为 2 ~ 8 mg · L⁻¹ 和 2 ~ 16 mg · L⁻¹) 的 4 ~ 16 倍, 左氧氟沙星 (MIC 值分别为 2 ~ 32 mg · L⁻¹) 的 16 ~ 32 倍。它们对表葡菌的 MIC 值分别为 0.5 ~ 4 mg · L⁻¹ 和 1 ~ 8 mg · L⁻¹, 它们的活性是巴罗沙星和吉米沙星 (MIC 值均为 4 ~ 32 mg · L⁻¹) 的 4 倍, 左氧氟沙星 (MIC 值为 4 ~ 128 mg · L⁻¹) 的 4 ~ 64 倍。

体内抗菌活性选择体外活性较好的化合物 14a 和 14m 与吉米沙星、莫西沙星比较 (表 3)。由表 3 可见, 化合物 14a 和 14m 口服给药及静脉给药对小鼠系统感染金葡菌 05-42、肺炎链球菌 07-3 及肠球菌 07-3 均具有较好的体内保护作用, 并且其体内保护作用与近年批准上市的对革兰阳性菌活性最强的

吉米沙星、莫西沙星基本相当 ($P > 0.05$), 化合物 14a 和 14m 之间的体内保护作用也基本相同 ($P > 0.05$)。

实验部分

熔点用 X₆ 精密熔点仪测定, 温度计未经校正; 质谱用 Autospec Ultima-Tof 型质谱仪; 核磁共振氢谱用 Varian Mercury-400 型核磁共振仪测定 (内标: TMS)。对照品巴罗沙星、吉米沙星、莫西沙星和左氧氟沙星均为本实验室参考文献^[8-11]制备。

1 4-羟基-1-苄基哌啶-3-羧酸乙酯 (1)

冰浴冷却下将 1-苄基-4-氧代哌啶-3-羧酸乙酯 (6.0 g, 20 mmol) 溶于 95% 乙醇 (20 mL) 中, 然后滴加三乙胺 (1.4 mL) 使体系呈弱碱性, 维持体系呈

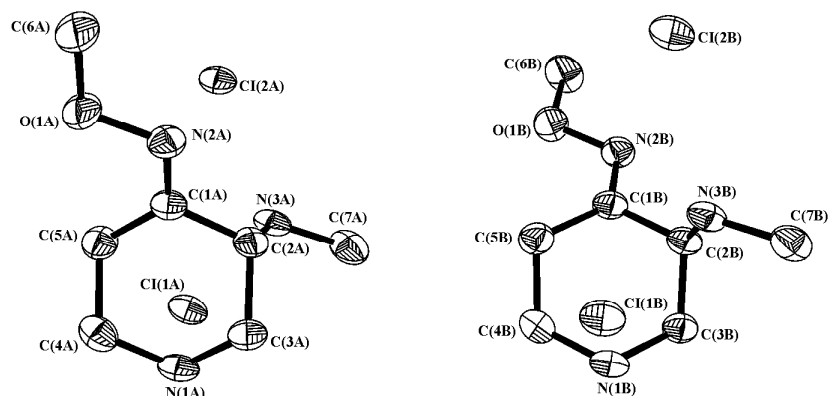


Figure 1 X-ray structures of compound 10a

Table 1 Physical constants and spectral data of compounds 14a–14u

Compd.	mp/°C	Yield /%	¹ H NMR/ δ (CDCl ₃)	HRESI-MS Cald(Found)
14a	>280	60.0	1.011–1.244 (4H, m, cyclopropyl CH ₂ CH ₂), 2.418–4.023 (14H, m, 2 × OCH ₃ , 2'-2H, 3'-1H, 5'-2H, 6'-2H, cyclopropyl CH), 7.847 (1H, d, J = 11.6 Hz, 5-H), 8.822 (1H, s, 2-H)	[C ₂₀ H ₂₂ FN ₄ O ₅ + H] ⁺ 419.173 07(419.172 94)
14b	203–205	45.5	1.552–1.587 (3H, m, CH ₂ CH ₃), 2.545–3.096 (2H, m, 5'-H), 3.303–3.728 (5H, m, 2'-2H, 3'-1H, 6'-2H), 3.900 (3H, s, OCH ₃), 4.446–4.488 (2H, m, CH ₂ CH ₃), 8.003 (1H, d, J = 11.6 Hz, 5-H), 8.620 (1H, s, 2-H)	[C ₁₈ H ₂₀ F ₂ N ₄ O ₄ + H] ⁺ 395.153 09(395.152 22)
14c	209–211	50.5	2.644–4.457 (7H, m, 2'-2H, 3'-1H, 5'-2H, 6'-2H), 3.917 (3H, s, OCH ₃), 4.812–5.199 (4H, m, FCH ₂ CH ₂), 8.149 (1H, d, J = 10.4 Hz, 5-H), 9.142 (1H, s, 2-H)	[C ₁₈ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₄ + H] ⁺ 413.143 66(413.141 23)
14d	223–225	34.4	2.037–2.908 (2H, m, 5'-H), 3.437–3.718 (4H, m, 2'-2H, 6'-2H), 3.384 (3H, s, OCH ₃), 4.030–4.120 (1H, m, 3'-H), 7.102–7.437 (3H, m, ph-H), 8.141 (1H, d, J = 11.6 Hz, 5-H), 8.683 (1H, s, 2-H)	[C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N ₅ O ₄ + H] ⁺ 462.138 91(462.137 37)
14e	137–140	63.9	1.613–1.630 (3H, m, CHCH ₃), 2.586–3.011 (2H, m, 5'-H), 3.244–3.648 (5H, m, 2'-2H, 6'-2H, 3-1H), 3.888 (3H, s, OCH ₃), 4.359–4.721 (3H, m, 2-2H, 3'-1H), 7.753 (1H, d, J = 11.6 Hz, 8-H), 8.615 (1H, s, 5-H)	[C ₁₉ H ₂₁ FN ₄ O ₅ + H] ⁺ 405.157 42(405.159 54)
14f	191–192	87.2	1.077–1.336 (4H, m, cyclopropyl CH ₂ CH ₂), 2.419 (3H, s, NHCH ₃), 2.483–2.869 (2H, m, 5'-H), 3.475–4.218 (9H, m, OCH ₃ , 2'-2H, 3'-1H, 6'-2H, cyclopropyl CH), 8.083 (1H, d, J = 13.2 Hz, 5-H), 8.693 (1H, s, 2-H)	[C ₁₉ H ₂₂ FN ₅ O ₄ + H] ⁺ 404.173 408(404.175 453)
14g	173–174	30.2	1.175–1.321 (4H, m, cyclopropyl CH ₂ CH ₂), 2.478 (3H, s, NHCH ₃), 2.768–2.873 (2H, m, 5'-H), 3.345–4.000 (9H, m, 2'-2H, 3'-1H, 6'-2H, NOCH ₃ , cyclopropyl CH), 7.953 (1H, d, J = 13.2 Hz, 5-H), 8.807 (1H, s, 2-H)	[C ₂₀ H ₂₂ F ₂ N ₄ O ₄ + H] ⁺ 421.168 74(421.169 71)
14h	179–182	37.5	1.426–1.460 (3H, m, CH ₂ CH ₃), 1.664–3.475 (12H, m, CH ₂ CH ₃ , 2'-2H, 3'-1H, 5'-2H, 6'-2H, NHCH ₃), 4.352–4.374 (3H, m, NOCH ₃), 7.797 (1H, d, J = 11.2 Hz, 5-H), 8.425 (1H, s, 2-H)	[C ₁₉ H ₂₂ F ₂ N ₄ O ₄ + H] ⁺ 409.168 74(409.170 06)
14i	180–181	50.1	2.458 (3H, s, NHCH ₃), 2.743–2.873 (2H, m, 5'-H), 3.313–4.882 (12H, m, 2'-2H, 3'-1H, 6'-2H, NOCH ₃ , NCH ₂ CH ₂ F), 8.017 (1H, d, J = 11.6 Hz, 5-H), 8.619 (1H, s, 2-H)	[C ₁₉ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₄ + H] ⁺ 427.159 31(427.160 22)
14j	188–190	23.1	2.239 (3H, s, NHCH ₃), 2.267–2.589 (2H, m, 5'-H), 3.062–3.926 (8H, m, 2'-2H, 3'-1H, 6'-2H, OCH ₃), 7.068–7.400 (3H, m, ph-H), 8.143 (1H, d, J = 13.2 Hz, 5-H), 8.668 (1H, s, 2-H)	[C ₂₂ H ₂₀ F ₃ N ₅ O ₄ + H] ⁺ 476.154 56(476.155 42)
14k	158–162	65.0	0.919–1.334 (4H, m, cyclopropyl CH ₂ CH ₂), 2.425 (3H, s, NHCH ₃), 2.816–2.903 (2H, m, 5'-H), 3.323–4.275 (9H, m, 2'-2H, 3'-1H, 6'-2H, NOCH ₃ , cyclopropyl CH), 6.633–7.005 (1H, m, OCHF ₂), 8.040 (1H, d, J = 11.6 Hz, 5-H), 8.866 (1H, s, 2-H)	[C ₂₁ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₆ + H] ⁺ 469.169 88(469.172 37)
14l	210 °C decomposed	55.7	1.172–1.236 (4H, m, cyclopropyl CH ₂ CH ₂), 1.281 (3H, t, J = 7 Hz, OCH ₂ CH ₃), 2.040–4.081 (8H, m, cyclopropyl CH, 2'-2H, 3'-1H, 5'-2H, 6'-2H), 4.137 (2H, q, J = 7 Hz, OCH ₂ CH ₃), 7.933 (1H, d, J = 11.6 Hz, 5-H), 8.786 (1H, s, 2-H)	[C ₂₀ H ₂₂ F ₂ N ₄ O ₄ + H] ⁺ 421.168 74(421.169 04)
14m	179–181	57.2	0.993–1.235 (4H, m, cyclopropyl CH ₂ CH ₂), 1.257–1.310 (3H, m, OCH ₂ CH ₃), 2.476–3.715 (7H, m, cyclopropyl CH, 2'-2H, 5'-2H, 6'-2H), 3.745 (3H, s, OCH ₃), 3.992–4.027 (1H, m, 3'-H), 4.125–4.177 (2H, m, OCH ₂ CH ₃), 7.911 (1H, d, J = 11.6 Hz, 5-H), 8.824 (1H, s, 2-H)	[C ₂₁ H ₂₅ FN ₄ O ₅ + H] ⁺ 433.188 72(433.186 31)

Compd.	mp/°C	Yield /%	¹ H NMR/ δ (CDCl ₃)	Continue
				HRESI-MS Cald(Found)
14n	219 – 222	54.2	1. 268 – 1.303 (3H, m, OCH ₂ CH ₃), 2. 541 – 3.106 (2H, m, 5'-H), 3. 257 – 3.717 (6H, m, NCH ₂ , 2'-2H, 6'-2H), 4. 115 – 4.168 (2H, m, OCH ₂ CH ₃), 4. 691 – 4.888 (3H, m, 3'-1H, CH ₂ F), 8. 029 (1H, d, J = 11.6 Hz, 5-H), 8. 617 (1H, s, 2-H)	[C ₁₉ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₄ + H] ⁺ 427. 159 31 (427. 161 72)
14o	119 – 121	50.1	1. 222 – 1.271 (3H, m, OCH ₂ CH ₃), 2. 035 – 3.383 (6H, m, 2'-2H, 5'-2H, 6'-2H), 4. 017 – 4.058 (1H, m, 3'-H), 4. 076 – 4.121 (2H, m, OCH ₂ CH ₃), 7. 101 – 7.441 (3H, m, ph-H), 8. 090 (1H, d, J = 9.6 Hz, 5-H), 8. 667 (1H, s, 2-H)	[C ₂₂ H ₂₀ F ₃ N ₅ O ₄ + H] ⁺ 476. 154 56 (476. 153 58)
14p	208 – 210	47.3	1. 172 – 1.301 (3H, m, CH ₂ CH ₃), 1. 612 – 1.629 (3H, m, 3-CH ₃), 2. 597 – 3.033 (2H, m, 5'-H), 3. 252 – 3.652 (5H, m, 2'-2H, 6'-2H, 3-1H), 4. 106 – 4.159 (2H, m, CH ₂ CH ₃), 4. 366 – 4.512 (3H, m, 3'-1H, 2-2H), 7. 742 (1H, d, J = 12.0 Hz, 8-H), 8. 624 (1H, s, 5-H)	[C ₂₀ H ₂₃ FN ₄ O ₅ + H] ⁺ 419. 170 37 (419. 171 62)
14q	203 – 205	50.9	1. 093 – 1.298 (7H, m, cyclopropyl CH ₂ CH ₂ , OCH ₂ CH ₃), 2. 420 (3H, s, NHCH ₃), 2. 822 – 2.853 (2H, m, 5'-H), 3. 351 – 4.261 (8H, m, cyclopropyl CH, 2'-2H, OCH ₂ CH ₃ , 3'-1H, 6'-2H), 8. 102 (1H, d, J = 13.2 Hz, 5-H), 8. 736 (1H, s, 2-H)	[C ₂₀ H ₂₄ FN ₅ O ₄ + H] ⁺ 418. 189 06 (418. 190 60)
14r	210 – 212	52.1	1. 165 – 1.299 (7H, m, cyclopropyl CH ₂ CH ₂ , OCH ₂ CH ₃), 2. 417 (3H, s, NHCH ₃), 2. 726 – 2.873 (2H, m, 5'-H), 3. 258 – 4.278 (8H, m, 2'-2H, OCH ₂ CH ₃ , 3'-1H, 6'-2H, cyclopropyl CH), 7. 938 (1H, d, J = 11.2 Hz, 5-H), 8. 788 (1H, s, 2-H)	[C ₂₁ H ₂₄ F ₂ N ₄ O ₄ + H] ⁺ 435. 184 39 (435. 185 72)
14s	186 – 187	37.5	1. 250 – 1.302 (3H, m, NCH ₂ CH ₃), 1. 547 – 1.582 (3H, m, OCH ₂ CH ₃), 2. 424 (3H, s, NCH ₃), 2. 728 – 2.880 (2H, m, 5'-H), 3. 262 – 4.491 (9H, m, 2'-2H, OCH ₂ CH ₃ , 3'-1H, 6'-2H, NCH ₂ CH ₃), 8. 002 (1H, d, J = 12.0 Hz, 5-H), 8. 617 (1H, s, 2-H)	[C ₂₀ H ₂₄ F ₂ N ₄ O ₄ + H] ⁺ 423. 184 39 (423. 187 36)
14t	195 – 196	48.3	1. 251 – 1.301 (3H, m, OCH ₂ CH ₃), 2. 419 (3H, s, NHCH ₃), 2. 727 – 2.866 (2H, m, 5'-H), 3. 267 – 4.744 (11H, m, 2'-2H, OCH ₂ CH ₃ , 3'-1H, 6'-2H, NCH ₂ CH ₂ F), 8. 025 (1H, d, J = 11.2 Hz, 5-H), 8. 601 (1H, s, 2-H)	[C ₂₀ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₄ + H] ⁺ 441. 174 96 (441. 175 56)
14u	141 – 142	23.1	1. 235 – 1.269 (3H, m, CH ₂ CH ₃), 2. 275 (3H, s, NCH ₃), 2. 550 – 2.623 (2H, m, 5'-H), 3. 060 – 4.130 (7H, m, 2'-2H, OCH ₂ CH ₃ , 3'-1H, 6'-2H), 7. 070 – 7.404 (3H, m, Ph-H), 8. 140 (1H, d, J = 13.2 Hz, 5-H), 8. 665 (1H, s, 2-H)	[C ₂₃ H ₂₂ F ₃ N ₅ O ₄ + H] ⁺ 490. 170 21 (490. 170 93)

Table 2 Antibacterial activities of compounds **14a** – **14u** *in vitro*

Strain		MIC / mg · L ⁻¹												
		14a	14b	14c	14d	14e	14f	14g	14h	14i	14j	B*	G*	L*
<i>S. aureus</i>	ATCC29213	0.25	2	2	4	16	2	2	2	4	2	2	2	2
	05-1 (MRSA)	1	32	32	>128	>128	128	4	>128	>128	>128	4	4	32
	05-2 (MRSA)	0.5	16	4	>128	32	4	4	4	8	8	4	16	32
	05-3 (MRSA)	1	32	64	>128	>128	128	8	>128	>128	>128	8	8	32
<i>S. epidermidis</i>	ATCC12228	0.5	4	4	8	32	4	4	4	8	4	4	4	4
	04-5 (MRSE)	1	8	32	>128	64	128	4	>128	>128	>128	4	4	32
	05-1 (MRSE)	1	8	64	>128	64	128	4	>128	>128	>128	4	4	64
	05-20 (MRSE)	4	128	>128	>128	>128	>128	32	>128	>128	>128	32	32	128
<i>S. pneumoniae</i>	9700	0.5	2	2	>128	64	8	8	4	>128	8	8	0.125	2
	31108	0.5	2	2	>128	32	128	64	32	16	64	64	0.25	8
<i>S. pyogenes</i>	9619	1	8	2	>128	32	128	32	32	128	64	32	8	32
<i>E. faecalis</i>	ATCC29212	4	8	2	>128	32	32	64	32	>128	>128	64	8	2
<i>E. coli</i>	ATCC25922	0.06	0.25	0.25	32	4	2	1	1	2	4	1	0.06	0.06
	26	0.25	0.5	1	128	32	4	4	4	8	16	4	0.125	0.06
<i>P. aeruginosa</i>	ATCC27853	8	16	32	>128	>128	128	4	64	128	>128	4	0.5	0.5
	17	4	8	2	>128	64	32	4	32	128	128	4	0.5	0.25
<i>K. pneumoniae</i>	ATCC700603	8	16	32	>128	>128	128	4	64	128	>128	4	0.5	1
	14	4	0.5	1	32	64	4	4	4	4	8	4	4	0.25
<i>S. sonnei</i>	51592	4	0.5	1	32	32	2	4	2	4	8	4	0.5	0.25
<i>S. typhi</i>	H901	0.25	0.25	0.25	>128	>128	2	8	1	2	>128	0.125	0.125	0.06
<i>M. morgani</i>	49086	0.25	0.5	1	32	32	16	4	4	4	4	4	2	0.25
<i>P. mirabilis</i>	03-31	8	16	16	>128	64	>128	16	64	128	>128	4	4	0.5

Continue

Strain	MIC / mg · L ⁻¹											
	14k	14l	14m	14n	14o	14p	14q	14r	14s	14at	14u	
<i>S. aureus</i>	ATCC29213	2	2	0.125	8	32	2	32	32	64	>128	>128
	05-1 (MRSA)	8	4	1	32	128	8	128	64	>128	>128	>128
	05-2 (MRSA)	8	4	1	128	128	4	128	128	>128	>128	>128
	05-3 (MRSA)	8	8	1	32	>128	16	128	64	>128	>128	>128
<i>S. epidermidis</i>	ATCC12228	4	4	1	16	128	4	128	4	128	>128	>128
	04-5 (MRSE)	8	4	1	32	>128	4	128	32	>128	>128	>128
	05-1 (MRSE)	16	4	1	>128	>128	4	128	64	>128	>128	>128
<i>S. pneumoniae</i>	05-20 (MRSE)	128	64	8	>128	128	32	128	>128	>128	>128	>128
	97100	2	2	0.125	32	>128	2	128	64	>128	>128	>128
<i>S. pyogenes</i>	31108	2	2	0.5	64	>128	16	128	64	>128	>128	>128
	9619	4	4	1	64	>128	16	>128	128	>128	>128	128
<i>E. faecalis</i>	ATCC29212	8	4	4	64	>128	8	>128	64	>128	>128	128
<i>E. coli</i>	ATCC25922	0.25	0.5	0.06	0.5	32	0.5	8	32	32	32	64
	26	1	0.5	0.125	4	128	1	64	64	64	64	128
<i>P. aeruginosa</i>	ATCC27853	32	16	8	64	>128	16	>128	128	>128	>128	>128
	17	16	4	4	32	>128	4	128	32	>128	>128	>128
<i>K. pneumoniae</i>	ATCC700603	32	16	8	32	>128	8	128	64	>128	>128	>128
	14	1	4	4	32	128	4	128	64	>128	>128	>128
<i>S. sonnei</i>	51592	1	4	2	16	>128	4	128	4	>128	128	>128
<i>S. typhi</i>	H901	32	0.125	0.125	32	>128	2	>128	32	>128	>128	>128
<i>M. morgani</i>	49086	4	0.5	0.125	16	128	4	>128	64	>128	128	>128
<i>P. mirabilis</i>	03-31	128	16	8	32	>128	8	>128	64	>128	>128	>128

* B: Balofloxacin; G: Gemifloxacin; L: Levofloxacin

Table 3 *In vivo* efficacy of compound **14a**, **14m**, gemifloxacin and moxifloxacin against systemic infection in mouse

Infected bacteria	Compd.	Route	MIC / μg · mL ⁻¹	ED ₅₀ [*] / mg · kg ⁻¹	95% Confidence limit	Route	ED ₅₀ [*] / mg · kg ⁻¹	95% Confidence limit
<i>S. Pneumoniae</i> 07-3	14a	<i>po</i>	0.015	58.51	51.69 - 66.22	<i>iv</i>	13.09	11.61 - 14.77
	14m		0.008	57.76	51.04 - 65.38		11.084	9.65 - 12.74
	Moxifloxacin		0.015	32.02	28.38 - 36.13		11.71	10.48 - 13.08
	Gemifloxacin		0.06	35.96	31.8 - 40.66		13.62	12.17 - 15.23
<i>S. aureus</i> 05-42	14a	<i>po</i>	0.008	29.07	25.63 - 32.98	<i>iv</i>	23.41	20.68 - 26.49
	14m		0.008	27.65	24.46 - 31.26		22.94	20.58 - 25.58
	Moxifloxacin		0.008	27.57	24.195 - 31.42		21.74	19.14 - 24.69
	Gemifloxacin		0.008	29.78	26.40 - 35.9		23.79	20.65 - 27.41
<i>Enterococci</i> 07-3	14a	<i>po</i>	0.125	32.73	29.01 - 36.91	<i>iv</i>	23.96	21.28 - 26.97
	14m		0.06	35.96	32.09 - 40.29		22.26	19.71 - 25.14
	Moxifloxacin		0.125	28.34	24.64 - 32.59		23.40	20.67 - 26.49
	Gemifloxacin		0.25	27.17	23.92 - 30.85		28.77	25.67 - 32.23

* There is no statistical difference ($P > 0.05$) no matter in comparing compound **14a** with compound **14m**, or they compare with moxifloxacin and gemifloxacin, separately

度在 5 °C 左右, 10 min 内滴加完毕, 然后分批加入硼氢化钾 (1.7 g, 27.0 mmol), 继续维持温度在 5 °C 左右, 0.5 h 内加完, 在此温度下反应 2 h, TLC 显示反应结束, 将反应混合物倾入水 (100 mL) 中, 二氯甲烷 (3 × 20 mL) 提取, 水洗 (2 × 20 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压蒸去溶剂得无色油状产物 3.1 g, 收率 58.4%。不经纯化, 直接用于下一步反应。

2 4-羟基-1-苄基哌啶-3-甲酰胺 (2)

向化合物 **1** (5.5 g, 13.8 mmol) 中加入浓氨水 (20 mL), 室温搅拌 12 h, 减压蒸干, 用氯仿 (100 mL) 溶解残余物, 水洗 (2 × 20 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压蒸去溶剂, 得无色油状产物 2.1 g, 收率 65.4%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.592 ~ 1.599 (2H, m, 5-H), 2.343 ~ 2.523 (5H, m,

2-2H,3-1H,6-2H), 3.328 ~ 3.499(2H, m, CH₂-Ph), 4.020(1H, s, 4-H), 4.821(1H, s, OH), 6.953(1H, s, NH), 7.222 ~ 7.330(5H, m, Ph-H), 7.382(1H, s, NH)。MS *m/z*: 235[M + 1]⁺。

3 3-氨基-4-羟基-1-苄基哌啶(3)

化合物 2 (3.0 g, 12.9 mmol) 溶于 10% NaOH 水溶液 (10 mL) 中, 冰浴冷却下滴加 12% 次氯酸钠 (25.9 mL), 维持 5 °C 左右, 10 min 内加完, 室温搅拌 0.5 h, 再加热到 70 °C 反应 3 h, 降至室温, 用 30% 盐酸水溶液调 pH 至 9 左右, 二氯甲烷 (5 × 20 mL) 萃取, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压蒸去溶剂得无色油状物 0.7 g。收率 26.1%。不经纯化, 直接用于下一步反应。

4 4-羟基-3-(*N*-叔丁氧羰基)氨基-1-苄基哌啶(4)

化合物 3 (7.0 g, 34.0 mmol) 溶于水 (15 mL) 中, 用 50% 氢氧化钠调 pH 至 8.5 左右, 加入 1,4-二氧六环 (20 mL), 再分批加入二叔丁基焦碳酸酯 [(Boc)₂O] (19.0 g), 10 min 内加完, 为防止体系 pH 值降低, 在加入 (Boc)₂O 的同时需随时用 50% 氢氧化钠调节体系 pH 在 8.5 左右, 然后体系于 60 °C 反应 1 h, TLC 显示反应结束, 减压浓缩至原体积一半, 加水 (30 mL), 二氯甲烷 (3 × 20 mL) 提取, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压蒸去溶剂, 得无色油状产物 8.6 g, 收率 80.2%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.424(9H, s, Boc), 1.615 ~ 2.180(5H, m, NH-Boc, 5-2H, 6-2H), 2.648 ~ 2.887(2H, m, 2-H), 3.441 ~ 3.544(3H, m, 3-1H, Ph-CH₂), 7.257 ~ 7.315(5H, m, Ph-H)。

5 4-羟基-3-(*N*-叔丁氧羰基)氨基哌啶(5)

化合物 4 (0.5 g, 1.6 mmol) 溶于无水乙醇 (50 mL) 中, 加入 5% Pd/C (1.0 g), 置于中压釜中于 0.5 MPa、25 °C 氢化反应 36 h, TLC 显示反应结束, 过滤, 无水乙醇 (3 × 20 mL) 洗涤滤饼, 合并滤液与洗涤液, 减压蒸去溶剂, 得无色油状产物 0.3 g, 收率 91.0%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.245 ~ 1.786(11H, m, Boc, 5-2H), 3.248 ~ 3.955(6H, m, 6-2H, 2-2H, 3-1H, 4-1H), 4.931 ~ 4.954(2H, m, NH)。MS *m/z*: 217[M + 1]⁺。

6 4-羟基-3-(*N*-叔丁氧羰基)氨基-1-叔丁氧羰基哌啶(6)

化合物 5 (5.2 g, 24 mmol) 溶于水 (15 mL) 中, 用 50% 氢氧化钠调 pH 为 8.5 左右, 加入 1,4-二氧六环 (20 mL), 分批加入 (Boc)₂O (7.0 g), 10 min 内加完, 为防止体系 pH 值降低, 在加入 (Boc)₂O 的

同时需随时用 50% 氢氧化钠调节体系 pH 在 8.5 左右, 然后于 60 °C 反应 1 h, TLC 显示反应结束, 减压浓缩至原体积的一半, 加水 (40 mL), 二氯甲烷 (3 × 20 mL) 提取, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压蒸干后加入石油醚 (5 mL), 静置, 析出白色固体产物 6.5 g, 收率 85.5%, mp 113 ~ 116 °C。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ: 1.462 ~ 1.798(20H, m, 2 × Boc, 5-2H), 2.640 ~ 2.987(4H, m, 2-2H, 6-2H), 3.505 ~ 4.020(2H, m, 3-1H, 4-1H)。MS *m/z*: 317[M + 1]⁺。

7 3-(*N*-叔丁氧羰基)氨基-1-叔丁氧羰基-4-哌啶酮(7)

冰浴冷却下, 向化合物 6 (4.1 g, 13.0 mmol) 的丙酮 (30 mL) 溶液中滴加 Jones 试剂 (Jones 试剂制备: 2.67 g CrO₃ + 2.3 mL 浓 H₂SO₄, 用水定容至 10 mL, 混匀即可) (9.9 mL), 维持温度在 5 °C 以下, 0.5 h 内滴加完毕, 同温下继续搅拌 0.5 h, 使反应完成。向反应液中滴加甲醇至溶液的颜色由红色转为绿色为止 (Cr⁶⁺ 转变为 Cr³⁺), 过滤, 滤饼以丙酮 (3 × 20 mL) 洗涤, 合并滤液和洗涤液, 减压蒸去溶剂, 残余液以氯仿 (100 mL) 溶解, 饱和食盐水洗至水层没有明显绿色为止。无水硫酸镁干燥有机相, 过滤, 蒸干溶剂后得产物粗品, VLC 法 (以乙酸乙酯和石油醚梯度洗脱) 分离得到白色固体产物 3.5 g, 收率 85.6%, mp 114 ~ 117 °C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ + D₂O) δ: 1.377 ~ 1.504(18H, m, 2 × Boc), 2.451 ~ 3.062(4H, m, 5-2H, 6-2H), 4.271 ~ 4.762(3H, m, 2-2H, 3-1H), 5.389(1H, br, NH)。MS *m/z*: 314.1[M]⁺。

8 3-(*N*-叔丁氧羰基)氨基-1-叔丁氧羰基-4-甲氧亚胺基哌啶(8a)

化合物 7 (0.5 g, 1.6 mmol) 与甲氧胺盐酸盐 (0.4 g, 4.8 mmol) 在吡啶 (20 mL) 中于 70 °C 搅拌反应 3 h, 减压蒸去溶剂, 以乙酸乙酯 (50 mL) 溶解残留物, 依次用 1 mol · L⁻¹ 盐酸 (10 mL)、饱和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) 和水 (10 mL) 洗, 无水硫酸镁干燥有机相, 过滤, 减压蒸去溶剂得粗产品, VLC 法 (以乙酸乙酯和石油醚梯度洗脱) 分离得到白色固体产物 0.53 g, 收率 97.0%。mp 114 ~ 116 °C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.441 ~ 1.527(18H, s, 2 × Boc), 2.151 ~ 3.072(5H, m, 3-1H, 5-2H, 6-2H), 3.867(3H, s, OCH₃), 4.180 ~ 4.2891(2H, m, 2-H)。MS *m/z*: 343[M]⁺。

9 3-(*N*-叔丁氧羰基)氨基-1-叔丁氧羰基-4-乙氧亚胺基哌啶(8b)

化合物 7 (1.0 g, 3.2 mmol) 同乙氧基胺盐酸

盐(0.3 g, 3.2 mmol)在吡啶(20 mL)中于70 °C反应3 h,操作同化合物**8a**的制备,得白色固体产物,收率92.0%。mp 74~75.5 °C。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃ + D₂O) δ: 1.227~1.262(3H, m, CH₂CH₃), 1.532(18H, s, 2 × Boc), 2.141(1H, br, 5-1H), 2.810(1H, br, 5-1H), 3.012~3.045(2H, m, 6-2H), 3.879(1H, br, 3-1H), 4.080~4.167(2H, m, CH₂CH₃), 4.302(2H, br, 2-2H)。MS *m/z*: 358[M + 1]⁺。

10 3-(*N*-甲基-*N*-叔丁氧羰基)氨基-1-叔丁氧羰基-4-甲氧亚胺基哌啶(**9a**)

在干燥的三口瓶中加入70% NaH(0.1 g, 4.1 mmol),冰浴冷却下滴加四氢呋喃(THF)(10 mL),5 min内加完,然后维持温度5 °C以下滴加化合物**8a**(1.0 g, 2.9 mmol)的THF(10 mL)溶液,10 min内加完,在相同温度下继续搅拌反应0.5 h,然后滴加碘甲烷(0.8 g, 5.8 mmol)的THF(5 mL)溶液,10 min内加完,常温下搅拌反应3 h。TLC显示反应结束,冰浴冷却下向体系中滴加甲醇直至无气泡产生,加水(50 mL),二氯甲烷(3 × 20 mL)萃取,饱和食盐水(2 × 20 mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压蒸干后得粗品,VLC法(以乙酸乙酯和石油醚梯度洗脱)分离得白色固体产物,收率98.1%。mp 112~113 °C。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 1.469(18H, s, 2 × Boc), 1.546~2.165(2H, m, 5-H), 2.820(3H, s, NHCH₃), 2.885~3.651(3H, m, 6-2H, 3-1H), 3.816(3H, s, OCH₃), 3.832~4.009(2H, m, 2-H)。MS *m/z*: 359[M + 2]⁺。

11 3-(*N*-甲基-*N*-叔丁氧羰基)氨基-1-叔丁氧羰基-4-乙氧亚胺基哌啶(**9b**)

同化合物**9a**的制备方法,化合物**8b**同碘甲烷反应,得无色油状产物,收率93.4%。MS *m/z*: 372[M + 1]⁺。

12 3-甲氨基-4-甲氧亚胺基哌啶盐酸盐(**10a**)

冰浴冷却下将乙酰氯(5 mL)缓慢滴加到盛有甲醇(10 mL)的干燥烧瓶中,10 min内滴加完,维持温度在10 °C左右,反应0.5 h,再加入化合物**9a**(1.0 g, 2.8 mmol),室温搅拌反应,逐渐有白色固体析出,1 h后TLC显示反应结束,过滤,以乙酸乙酯(2 × 10 mL)洗涤滤饼,干燥,得白色固体产物,收率90.0%。mp 198~200 °C。¹H NMR(400 MHz, D₂O) δ: 2.396~2.484(1H, m, 5-1H), 2.899(3H, s, NHCH₃), 3.180~3.255(1H, m, 5-1H), 3.329~3.390(1H, m, 2-1H), 3.518~3.575(1H, m, 6-1H), 3.639~3.686(1H, m, 2-1H), 4.991(3H, s, OCH₃),

4.103~4.146(1H, m, 6-1H), 4.456~4.500(1H, m, 3-H)。MS *m/z*: 158[M + 1]⁺。

13 3-甲氨基-4-乙氧亚胺基哌啶盐酸盐(**10b**)

同**10a**的制备方法,化合物**9b**同乙酰氯-甲醇反应,得白色固体产物,收率95.1%。mp 198~199 °C。¹H NMR(400 MHz, D₂O) δ: 1.299(3H, t, *J* = 6.8 Hz, CH₂CH₃), 2.395~4.345(10H, m, 2-2H, 3-1H, 5-2H, 6-2H, NHCH₃), 4.258(2H, q, *J* = 6.8 Hz, CH₂CH₃)。MS *m/z*: 172[M + 1]⁺。

14 3-氨基-4-甲氧亚胺基哌啶盐酸盐(**11a**)

冰浴冷却下将乙酰氯(5 mL)缓慢滴加到盛有甲醇(10 mL)的干燥烧瓶中,10 min内滴加完。维持温度在10 °C左右,反应0.5 h,加入**8a**(1.0 g, 2.9 mmol),室温搅拌反应,逐渐有白色固体析出,1 h后TLC显示反应结束,过滤,以乙酸乙酯(2 × 10 mL)洗涤滤饼,干燥,得白色固体产物,收率84.5%。mp 178~181 °C。¹H NMR(400 MHz, D₂O) δ: 2.373~2.461(1H, m, 5-1H), 3.158~3.234(1H, m, 5-1H), 3.281~3.342(1H, m, 2-1H), 3.535~3.591(1H, m, 6-1H), 3.653~3.701(1H, m, 2-1H), 3.976~4.017(4H, m, OCH₃, 6-1H), 4.456~4.500(1H, m, 3-1H)。MS *m/z*: 144[M + 1]⁺。

15 3-氨基-4-乙氧亚胺基哌啶盐酸盐(**11b**)

同化合物**10a**的制备方法,化合物**8b**与乙酰氯/甲醇反应,得白色固体产物,收率94.4%。mp 192 °C升华。¹H NMR(400 MHz, D₂O) δ: 1.297(3H, t, *J* = 6.8 Hz, CH₂CH₃), 2.374~2.463(1H, m, 5-1H), 3.150~3.226(1H, m, 5-1H), 3.297(1H, t, *J* = 12 Hz, 3-H), 3.562~3.698(2H, m, 6-H), 3.989(1H, dd, *J* = 5.2, 12 Hz, 2-1H), 4.249(2H, q, *J* = 6.8 Hz, CH₂CH₃), 4.466(1H, dd, *J* = 5.2, 12 Hz, 2-1H)。MS *m/z*: 156[M + 1]⁺。

16 1-环丙基-6-氟-7-(3-氨基-4-甲氧亚胺基)哌啶-1-基-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸(**14a**)

硼酸(0.25 g, 4.3 mmol)及乙酰(3 mL, 19.1 mmol)于110 °C下反应1.5 h,稍冷后加入冰醋酸(6 mL),再于110 °C下反应1 h,自然冷至50~60 °C,加入1-环丙基-6,7-二氟-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸乙酯**13b**(0.5 g, 1.6 mmol),再于110 °C下反应3 h,降至室温,搅拌下倾入冰水(50 mL)中,继续搅拌0.5 h后过滤,滤饼以乙醇(5 mL)洗,得白色固体产物,真空干燥。将所得固体(0.5 g, 1.1 mmol)和化合物**11a**(0.5 g, 2.3 mmol)溶于乙腈(15 mL)中,加入无水三乙胺(1.2

mL), 室温下反应 2 d, TLC 显示反应结束, 减压蒸除溶剂, 残余物溶于 6% 氢氧化钠水溶液 (15 mL) 中, 于 60 °C 下搅拌反应 0.5 h, 降至室温, 过滤, 滤液用 30% 醋酸调 pH 至中性, 继续搅拌 30 min, 过滤, 滤饼溶于 30% 醋酸水溶液 (10 mL) 中, 搅拌 0.5 h 后过滤, 滤液用浓氨水调 pH 至中性, 有固体析出, 常温下继续搅拌 0.5 h, 过滤, 滤饼用水 (2 × 5 mL) 洗, 干燥, 得淡黄色固体产物。

目标化合物 **14b**、**14c**、**14e**、**14g**、**14h**、**14i**、**14k**、**14l**、**14m**、**14n**、**14p**、**14r**、**14s**、**14t** 分别由化合物 **10a**、**11a**、**10b** 或 **11b** 与相应的 7-卤代喹诺酮化合物用与 **14a** 相同的方法制备。

17 1-(2,4-二氟苯基)-6-氟-7-(3-氨基-4-甲氧亚胺基)哌啶-1-基-1,4-二氢-4-氧代-1,8-萘啶-3-羧酸 (**14d**)

7-氯-1-(2,4-二氟苯基)-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-1,8-萘啶-3-羧酸 **12b** (0.9 g, 2.0 mmol) 与化合物 **11a** (0.5 g, 2.3 mmol) 溶于乙腈 (30 mL) 中, 加入 DBU (1 mL), 室温反应 9 h, 逐渐有固体析出, 过滤, 依次用乙醇 (5 mL)、乙醚 (5 mL) 洗涤, 干燥, 得淡黄色固体产物。

目标化合物 **14f**、**14j**、**14o**、**14q**、**14u** 分别由化合物 **10a**、**11a**、**10b** 或 **11b** 与相应的 7-卤代喹诺酮化合物用与 **14d** 相同的方法制备。

18 体外抗菌活性实验

采用平皿二倍稀释法和 Denlay 多点接种器进行药敏实验, 实验菌用营养肉汤及脑心浸液增菌; 药物溶解后用 MH 肉汤二倍稀释成各种所需浓度, 分别加适量到平皿中, MH 琼脂培养基溶化后定量注入含药液平皿内混匀, 药物的终浓度分别为 0.03、0.06、0.125……128 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 平皿中培养基凝固后用多点接种器接种实验菌 (1×10^5 cfu/点), 置 35 °C 恒温培养 18 h 后观察结果, 无菌生长的平皿中所含药物最小的浓度即为最低抑菌浓度 (MIC)。

19 体内抗菌活性实验

试验用药均用 0.9% 生理盐水配制, 剂量组间距为 1:0.65 ~ 1:0.8, 每个化合物均设 5 个剂量组。

取健康昆明种小鼠, 体重 18 ~ 22 g, 按性别、体重随机均匀分组, 每组 10 只, 雌雄各半, 分别给小鼠腹腔注射最小致死量 (1MLD) 的感染菌液, 每只鼠 0.5 mL。感染后, 分别给小鼠口服灌胃和静脉注射含有不同浓度的待测化合物药液, 每只鼠每次 0.5 mL, 口服给药 4 h 后再灌胃 1 次, 同时设感染对照

组, 记录感染后 7 d 内小鼠死亡数。实验结果运用 DAS 1.0 软件中的 Bliss 法计算半数有效剂量 ED_{50} 及 95% 可信限, 并进行统计学处理。

致谢: 中国医学科学院药物研究所代测核磁、质谱和单晶 X-射线衍射; 本所药理室和四川抗生素工业研究所药理室分别代测体外和体内抗菌活性。

References

- [1] Liu ML, Guo HY. The development of quinolone [J]. World Notes Antibiot (国外医药 抗生素分册), 2006, 27:69-75.
- [2] Miao Y, Guo HY. Broad spectrum fluoroquinolone antibacterial agent: balofloxacin [J]. World Notes Antibiot (国外医药 抗生素分册), 2004, 25:79-82.
- [3] Chen SX, Guo HY. Noval higher effect and broad spectrum fluoroquinolone antibacterial agent: gemifloxacin [J]. World Notes Antibiot (国外医药 抗生素分册), 2002, 23:279-283.
- [4] Du Y, Guo HY. Noval higher effect, broad spectrum and lower toxicity fluoroquinolone antibacterial agent: gatifloxacin [J]. World Notes Antibiot (国外医药 抗生素分册), 2001, 22:34-39, 43.
- [5] Liu JY, Guo HY. Noval higher effect and broad spectrum fluoroquinolone antibacterial agent: moxifloxacin [J]. World Notes Antibiot (国外医药 抗生素分册), 2002, 23:274-278.
- [6] Mohr JF, Mckinnon PS, Peymann PJ, et al. A retrospective, comparative evaluation of dysglycemias in hospitalized patients receiving gatifloxacin, levofloxacin, ciprofloxacin, or ceftriaxone [J]. Pharmacotherapy, 2005, 25:1303-1309.
- [7] Emami S, Shafiee A, Foroumadi A. Structural features of new quinolones relationship to antibacterial activity against gram-positive bacteria [J]. Mini-Rev Med Chem, 2006, 6:375-386.
- [8] Liu ML, Liu BQ, Sun LY, et al. The synthesis of balofloxacin [J]. Chin J Pharm (中国医药工业杂志), 2004, 35:385-388.
- [9] Hong CY, Kim YK, Chang JH, et al. Novel fluoroquinolone antibacterial agents containing oxime-substituted (aminomethyl) pyrrolidines: synthesis and antibacterial activity of 7-(4-(aminomethyl)-3-(methoxyimino)pyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro[1,8]naphthyridine-3-carboxylic acid (LB20304) [J]. J Med Chem, 1997, 40:3584-3593.
- [10] Liu ML, Wei YG, Sun LY, et al. The synthesis of moxifloxacin [J]. Chin J Pharm (中国医药工业杂志), 2004, 35:129-131.
- [11] Qi JJ, Tian ZM, Li ZR, et al. The synthesis of ofloxacin and its optics isomer [J]. Chin J Pharm (中国医药工业杂志), 1998, 29:243-245.