

N-芳酰烷基环丙沙星的合成及其抗菌活性

胡艾希*, 王永涛, 游天彪

(湖南大学 化学化工学院, 湖南 长沙 410082)

摘要: 通过在环丙沙星 7 位的哌嗪环上引入脂溶性基团, 以寻求抗菌谱更广、疗效更强、毒副作用更小的抗菌药物。根据前药设计原理, 设计合成目标化合物, 并研究其生物活性。获得了 10 种新化合物。新化合物的结构经 $^1\text{H NMR}$, $^{13}\text{C NMR}$, MS 和元素分析确证。目标化合物比环丙沙星具有更好的脂溶性; 体外抗菌活性研究表明, 大部分目标化合物对大肠埃希氏菌和铜绿假单胞菌具有较强的抑菌活性, 其中化合物 3d 对大肠埃希氏菌抑菌活性高于环丙沙星。

关键词: 环丙沙星衍生物; 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(2007)08 - 0854 - 04

Synthesis and antibacterial activity of N-(aroylalkyl) ciprofloxacin

HU Ai-xi*, WANG Yong-tao, YOU Tian-biao

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University, Changsha 410082, China)

Abstract: In order to obtain the drugs with broader antibacterial spectrum, better antibacterial effect and less side-effect, modifications with lipid solubility group at the position of piperazinyl of ciprofloxacin were done. According to the prodrug design principle, a series of analogues were prepared and their biological activities were tested. The structures of the ten new compounds were confirmed by $^1\text{H NMR}$, $^{13}\text{C NMR}$, ESI-MS and elemental analysis. The lipid solubility of the new compounds was better than that of ciprofloxacin. The results of antibacterial activity *in vitro* showed that most of the target compounds possessed relatively high inhibiting activity on *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. The antibacterial activity of the target compound 3d was higher than that of ciprofloxacin against *Escherichia coli*.

Key words: ciprofloxacin derivative; synthesis; antibacterial activity

环丙沙星具有抗菌谱广、毒副作用小、价格便宜、服用方便等优点, 广泛应用于临床。但其生物利用度低, 影响其疗效。因此改善环丙沙星药代动力学性质, 以提高血药水平, 增强体内活性是当前研究的重点课题之一^[1,2]。鉴于环丙沙星体内较稳定, 很少被代谢, 故影响其疗效的主要因素是口服吸收度, 而解决这一问题的关键是适当提高其脂溶性。7 位上取代基对抗菌活性有很大影响, 这与药物对细菌细胞膜的透过能力及对 DNA 的亲和能力有关^[3]。在环丙沙星 7 位的哌嗪环上引入脂溶性基

团, 适当提高其脂溶性, 改善药物的药代动力学性质, 有可能赋予某些新的性质, 期望得到抗菌谱更广、抗菌疗效更强、毒副作用更小的理想药物。我国药物化学工作者^[4,5]对环丙沙星结构进行了修饰, 如在环丙沙星的哌嗪 4 位上引入酰基, 得到一系列新化合物, 但体外抗菌活性均低于环丙沙星。在诺氟沙星的哌嗪上引入甲基, 得到的培氟沙星, 其脂溶性增大, 体内活性增强^[6]。本文在上述文献^[4~6]工作基础上以环丙沙星为原料, 在哌嗪 4 位上引入芳酰烷基, 设计合成了 10 种新化合物。利用 $^1\text{H NMR}$, $^{13}\text{C NMR}$, ESI-MS 和元素分析确证了新化合物的结构, 对目标化合物进行了初步的生物活性研究。体外抗菌活性研究表明, 合成的大部分目

收稿日期: 2007-02-27.

* 通讯作者 Tel: 86 - 731 - 8823734, Fax: 86 - 731 - 8713642,

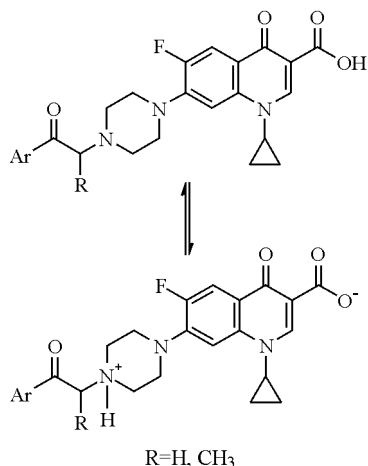
E-mail: axhu@hnu.cn

标化合物对大肠埃希氏菌和铜绿假单胞菌具有较强的抑菌活性。目标化合物对大肠埃希氏菌抑菌活性高于铜绿假单胞菌的抑菌活性,其中化合物 **3d**对大肠埃希氏菌抑菌活性高于环丙沙星。合成路线见图 1。

结果与讨论

1 谱图解析

由于合成目标化合物从结构上看是两性化合物,存在下列平衡:



中性分子羰基 α -H 出现在高场,两性离子由于铵正电荷的影响使得羰基 α -H 出现在低场。在极性较小的氘代氯仿中测定,目标化合物主要以分子形式存在,羰基 α -H (COCH_2) 的吸收峰主要在高场 ($\delta_{\text{H}} \sim 3.8$) 出现单峰,在非质子极性溶剂氘代二甲亚砜中测定,目标化合物主要以离子形式存在,羰基 α -H (COCH_2) 的吸收峰主要在低场 ($\delta_{\text{H}} \sim 5.3$) 出现单峰。带有 α 甲基的目标化合物主要以离子形式存在,羰基 α -H (COCHCH_3) 主要在低场 ($\delta_{\text{H}} 5.3 \sim 6.2$) 出现吸收峰。

羧基氢迁移到氮上形成铵盐^[7],还可能出现酸式盐。因此羰基 α -H 可能受哌嗪环氮和铵的影响,

$\delta_{\alpha\text{-H}}$ 不同,铵盐的羰基 $\delta_{\alpha\text{-H}}$ 大于中性分子的羰基 $\delta_{\alpha\text{-H}}$ 。羧基氢和铵的氮上的氢可能出现不同的 δ 值,羧基 δ_{H} (~ 15) 大于铵的氮上 δ_{H} (~ 10)。羧基和羟基氢在重水交换氢谱中位移,在原位中消失。

2 生物活性

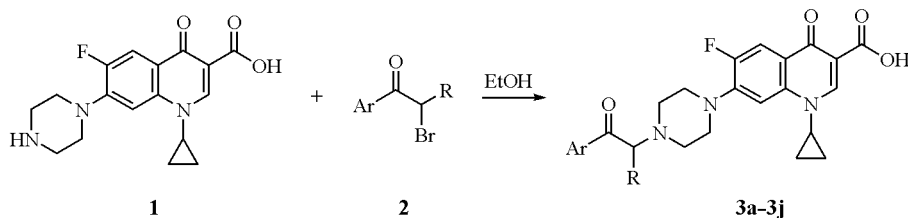
采用平皿二倍稀释法,测定了目标化合物 **3a** ~ **3j** 对大肠埃希氏菌 (*Escherichia coli*) 和铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 的抗菌活性,结果见表 1。

Table 1 Antibacterial activities *in vitro* of compounds **3a** - **3j**

| Compound | MIC/ $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ | | MBC/ $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ | |
|------------------------------|---|-------------------------------|---|-------------------------------|
| | <i>Escherichia coli</i> | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | <i>Escherichia coli</i> | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| | ATCC25922 | ATCC2785 | ATCC25922 | ATCC2785 |
| 3a | 0.156 | 0.625 - 1.25 | 0.312 | 5 |
| 3b | 0.625 | 2.5 - 5 | 1.25 | 20 |
| 3c | 2.5 | 20 | 2.5 | >20 |
| 3d | 0.019 5 | 1.25 | 0.078 | 20 |
| 3e | 5 - 10 | 20 | 10 | >20 |
| 3f | 1.25 | >20 | >20 | >20 |
| 3g | 0.625 | 5 - 10 | 0.625 | >20 |
| 3h | 0.625 | 2.5 | 0.625 | 20 |
| 3i | 5 | >20 | >20 | >20 |
| 3j | 10 | >20 | >20 | >20 |
| Ciprofloxacin ^[4] | 0.025 | 0.025 - 0.5 | 0.05 | 1 |

MIC: Minimal Inhibitory Concentration; MBC: Minimal Bacteriocidal Concentration

从表 1 看出:大部分目标化合物对大肠埃希氏菌和铜绿假单胞菌具有较强的抑菌活性,对大肠埃希氏菌抑菌活性 (MIC: $0.019 5 \sim 10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 高于铜绿假单胞菌的抑菌活性 (MIC: $0.312 \sim 20 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)。目标化合物对大肠埃希氏菌抑菌活性顺序为: **3d** 活性最强,其次为 **3a**, **3b**, **3g**, **3h**, **3f**, **3c**, **3i**, **3e** 和 **3j**, 其中 **3d** 对大肠埃希氏菌抑菌活性高于环丙沙星,其体内活性实验研究正在进行中。



3a: Ar = C_6H_5 , R = H; **3b**: Ar = 4-HOC₆H₄, R = H; **3c**: Ar = 4-CH₃OC₆H₄, R = H; **3d**: Ar = 2,4-diCl-5-FC₆H₂, R = H; **3e**: Ar = 6-CH₃OC₁₀H₆, R = H; **3f**: Ar = 6-CH₃OC₁₀H₆, R = CH₃; **3g**: Ar = 3-ClC₆H₄, R = CH₃; **3h**: Ar = 4-PhCH₂OC₆H₄, R = CH₃; **3i**: Ar = 4-HOC₆H₄, R = CH₃; **3j**: Ar = 4-HOC₆H₄, R = *n*-Pr

Scheme 1 Route of synthesis of the title compounds **3a** - **3j**

目标化合物对铜绿假单胞菌抑菌活性顺序为: **3a**活性最强, 其次为 **3d**, **3h**, **3b**, **3g**, **3c**和 **3e**, 目标化合物对铜绿假单胞菌抑菌活性低于环丙沙星。生物活性实验结果表明, 在环丙沙星分子的哌嗪环上引入芳酰基后所得的化合物具有较强的抑菌活性。

实验部分

熔点采用 X-4 型数字显示显微熔点测定仪测定, 温度未经校正。VARIAN INOVA-400 型核磁共振仪, TMS 为内标; LCQ-Advantage 液质联用仪 (美国 ThermoFinnigan 公司); Vario EL III 型元素分析仪 (德国 Elementar 公司); 所用试剂均为分析纯。

1 原料的合成

环丙沙星和 α -溴代芳基烷基酮分别参考文献 [8, 9] 的方法合成。

2 目标化合物的合成通法

环丙沙星 (0.01 mol)、 α -溴代芳基烷基酮 (0.02 mol) 和无水乙醇 (80 mL) 搅拌加热至回流, 用 TLC 跟踪检查 (氯仿-甲醇-氨水 3:2:0.5, *v/v/v*), 反应毕, 蒸馏回收溶剂, 残余物用丙酮溶解, 过滤, 滤液浓缩, 加入乙酸乙酯 80 mL, 冷冻析晶, 过滤, 干燥, 得目标化合物 **3a**~**3j**。

3a: 淡黄色固体, 收率 61%, mp 202 °C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.21 ~ 1.41 (m, 4H, 环丙环 2, 3-H), 2.87 (t, 4H, 哌嗪环 H), 3.34 (t, 4H, 哌嗪环 H), 3.57 (q, 1H, 环丙环 1-H), 3.97 (s, 2H, COCH₂), 7.27 ~ 8.03 (m, 7H, 苯环-H, 喹啉环 5, 8-H), 8.77 (s, 1H, 喹啉环 2-H), 15.05 (s, 1H, CO₂H)。¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 8.28 (2C, 环丙环 2, 3-C), 35.13 (1C, 环丙环 1-C), 49.70, 53.12 (4C, 哌嗪环), 64.00 (1C, CH), 104.75, 108.11, 112.45, 119.87, 127.95, 128.60, 133.59, 135.81, 139.09, 145.89, 147.31 (11C, 苯环-C, 喹啉环 3, 5, 8, 9, 10-C), 147.64 (1C, 喹啉环 7-C), 152.49 (1C, 喹啉环 2-C), 154.99 (1C, 喹啉环 6-C), 167.1051C, CO₂H), 177.15 (1C, 喹啉环 4-C), 195.93 (1C, CO)。ESI-MS (*m/z*): 450.0 [M+1]⁺, 451.0 [M+2]⁺。元素分析 C₂₅H₂₄FN₃O₄, 计算值 (%): C 66.80, H 5.38, N 9.35; 实测值 (%): C 66.54, H 5.21, N 9.04。

3b: 淡黄色固体, 收率 51%, mp 221 °C。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.07 ~ 1.37 (m, 4H, 环丙环 2, 3-H), 3.36 ~ 3.95 (m, 9H, 哌嗪环 H, 环丙环 1-H), 5.16 (s, 2H, COCH₂), 6.97 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H,

苯环 3, 5-H), 7.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, 喹啉环 8-H), 7.94 (m, 3H, 苯环 2, 6-H, 喹啉环 5-H), 8.69 (s, 1H, 喹啉环 2-H), 10.40 (s, 1H, OH), 10.79, 15.12 (2 × s, 1H, N⁺H, CO₂H)。ESI-MS (*m/z*): 466.0 [M+1]⁺, 467.0 [M+2]⁺。元素分析 C₂₅H₂₄FN₃O₅, 计算值 (%): C 64.51, H 5.20, N 9.03; 实测值 (%): C 64.38, H 5.13, N 8.92。

3c: 淡黄色固体, 收率 78%, mp 208 ~ 210 °C。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.20 ~ 1.35 (m, 4H, 环丙环 2, 3-H), 3.34 ~ 3.54 (m, 9H, 哌嗪环 H, 环丙环 1-H), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.89, 5.09 (2 × s, 2H, COCH₂), 7.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, 苯环 3, 5-H), 7.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, 喹啉环 8-H), 7.96 (m, 3H, 苯环 2, 6-H, 喹啉环 5-H), 8.70 (s, 1H, 喹啉环 2-H), 10.39, 15.14 (2 × s, 1H, N⁺H, CO₂H)。ESI-MS (*m/z*): 480.0 [M+1]⁺, 481.0 [M+2]⁺。元素分析 C₂₆H₂₆FN₃O₅, 计算值 (%): C 65.13, H 5.47, N 8.76; 实测值 (%): C 65.08, H 5.39, N 8.63。

3d: 淡黄色固体, 收率 43%, mp 148 ~ 150 °C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.22 ~ 1.42 (m, 4H, 环丙环 2, 3-H), 3.29 ~ 3.64 (m, 9H, 哌嗪环 H, 环丙环 1-H), 3.83 (s, 2H, COCH₂), 7.40 ~ 8.15 (m, 4H, 苯环 H, 喹啉环 5, 8-H), 8.79 (s, 1H, 喹啉环 2-H), 14.90 (s, 1H, CO₂H)。ESI-MS (*m/z*): 535.9 [M]⁺, 537.9 [M+1]⁺。元素分析 C₂₅H₂₁Cl₂F₂N₃O₄, 计算值 (%): C 55.98, H 3.95, N 7.83; 实测值 (%): C 55.81, H 3.77, N 7.66。

3e: 淡黄色固体, 收率 60%, mp 218 ~ 220 °C。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.19 ~ 1.26 (m, 4H, 环丙环 2, 3-H), 3.35 ~ 3.86 (m, 12H, 哌嗪环 H, 环丙环 1-H, OCH₃), 3.95, 5.25 (2 × s, 2H, COCH₂), 7.22 ~ 8.02 (m, 8H, 萘环 H, 喹啉环 5, 8-H), 8.51 (s, 1H, 喹啉环 2-H), ESI-MS (*m/z*): 530.0 [M+1]⁺, 531.1 [M+2]⁺。元素分析 C₃₀H₂₈FN₃O₃, 计算值 (%): C 68.04, H 5.33, N 7.93; 实测值 (%): C 67.78, H 5.15, N 7.67。

3f: 淡黄色固体, 收率 42.0%, mp 166 ~ 168 °C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.07 ~ 1.31 (m, 4H, 环丙环 2, 3-H), 1.72 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 3.45 ~ 3.80 (m, 1H, 环丙环 1-H), 3.66 ~ 4.04 (m, 8H, 哌嗪环 H), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 4.43, 6.24 (2 × q, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH), 7.02 ~ 8.60 (m, 8H, 萘环 H, 喹啉环 5, 8-H), 8.73 (s, 1H, 喹啉环 2-H), 15.05 (s, 1H, CO₂H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 8.22 (2C, 环

丙环 2, 3-C), 17.61 (1C, CH₃), 34.98 (1C, 环丙环 1-C), 46.98, 49.49 (4C, 哌嗪环), 55.46 (1C, OCH₃), 63.86 (1C, CH), 105.66 (2C, 萘环 5-C, 喹啉环 8-C), 108.73 (1C, 喹啉环 3-C), 112.94 (1C, 喹啉环 5-C), 119.93 (1C, 萘环 7-C), 123.01 (1C, 喹啉环 10-C), 124.26 (1C, 萘环 3-C), 127.41 (1C, 萘环 4-C), 128.87 (1C, 萘环 9-C), 129.29 (1C, 萘环 8-C), 130.20 (1C, 萘环 1-C), 131.53 (1C, 萘环 10-C), 137.70 (1C, 萘环 2-C), 142.71 (1C, 喹啉环 9-C), 148.46 (1C, 喹啉环 7-C), 151.44 (1C, 喹啉环 2-C), 153.98 (1C, 喹啉环 6-C), 160.46 (1C, 萘环 6-C), 164.05 (1C, CO₂H), 173.02 (1C, 喹啉环 4-C), 197.12 (1C, CO)。ESI-MS (*m/z*): 544.6 [M + 1]⁺。元素分析 C₃₁H₃₀FN₃O₅, 计算值 (%): C 68.50, H 5.56, N 7.73; 实测值 (%): C 68.27, H 5.39, N 7.55。

3g: 淡黄色固体, 收率 39.5%, mp 199 ~ 201 °C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.23 ~ 1.33 (m, 4H, 环丙环 2, 3-H), 1.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 3.22 ~ 3.81 (m, 9H, 哌嗪环 H, 环丙环 1-H), 6.05 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH), 7.28 ~ 8.08 (m, 6H, 苯环 H, 喹啉环 5, 8-H), 8.69 (s, 1H, 喹啉环 2-H)。ESI-MS (*m/z*): 498.0 [M + 1]⁺。元素分析 C₂₆H₂₅ClFN₃O₄, 计算值 (%): C 62.71, H 5.06, N 8.44; 实测值 (%): C 62.55, H 4.87, N 8.31。

3h: 淡黄色固体, 收率 57.1%, mp 200 ~ 201 °C。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.17 ~ 1.48 (m, 7H, 环丙环 2, 3-H, CH₃), 2.82 ~ 3.60 (m, 9H, 哌嗪环 H, 环丙环 1-H), 5.27 (m, 3H, COCH, CH₂O), 7.24 ~ 8.08 (m, 11H, 苯环 H, 喹啉环 5, 8-H), 8.69 (s, 1H, 喹啉环 2-H)。ESI-MS (*m/z*): 570.1 [M + 1]⁺, 571.1 [M + 2]⁺, 572.2 [M + 3]⁺。元素分析 C₃₃H₃₂FN₃O₅, 计算值 (%): C 69.58, H 5.66, N 7.38; 实测值 (%): C 69.35, H 5.50, N 7.15。

3i: 淡黄色固体, 收率 72.1%, mp 165 ~ 166 °C。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.08 ~ 1.36 (m, 4H, 环丙环 2, 3-H), 1.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H, CH₃), 3.24 ~ 3.82 (m, 9H, 哌嗪环 H, 环丙环 1-H), 6.05 (q, 1H, *J* = 7.8 Hz, COCH), 6.90 ~ 8.13 (m, 6H, 苯环 H, 喹啉环 5, 8-H), 8.69 (s, 1H, 喹啉环 2-H), 10.40 (s, 1H, OH), 10.89, 15.16 (2 × s, N⁺H, 1H, CO₂H)。ESI-MS (*m/z*): 480.0 [M + 1]⁺, 481.0 [M + 2]⁺。元素分析 C₂₆H₂₆FN₃O₅, 计算值 (%): C

65.13, H 5.47, N 8.76; 实测值 (%): C 64.88, H 5.30, N 8.59。

3j: 淡黄色固体, 收率 47%, mp 225 °C。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.88 ~ 0.91 (m, 3H, CH₃), 1.10 ~ 1.29 (m, 4H, 环丙环 2, 3-H), 1.49 ~ 1.85 (m, 4H, CH₂CH₂), 2.76 ~ 3.80 (m, 9H, 哌嗪环 H, 环丙环 1-H), 4.25, 5.90 (2 × m, 1H, COCH), 6.85 ~ 7.98 (m, 6H, 苯环 H, 喹啉环 5, 8-H), 8.65 (s, 1H, 喹啉环 2-H), 10.38 (s, 1H, OH)。ESI-MS (*m/z*): 508.2 [M + 1]⁺, 509.2 [M + 2]⁺。元素分析 C₂₈H₃₀FN₃O₅, 计算值 (%): C 66.26, H 5.96, N 8.28; 实测值 (%): C 66.01, H 5.78, N 8.05。

致谢: 体外抗菌活性实验由国家新药筛选中心药物筛选部完成。

References

- [1] Segawa J, Kitano M, Kazuno K, et al. Studies on pyridonecarboxylic acids. 1. Synthesis and anti-bacterial evaluation of 7-substituted-6-halo-4-oxo-4H-[1, 3]thiazeto[3, 2-a]quinoline-3-carboxylic acids [J]. J Med Chem, 1992, 35: 4727 - 4738.
- [2] Foroumadi A, Soltani F, Moshafi MH, et al. Synthesis and *in vitro* antibacterial activity of some *N*-(5-aryl, 3, 4-thiadiazole-2-yl) piperazinyl quinolone derivatives [J]. II Famaco, 2003, 58: 1023 - 1028.
- [3] Bryskier A, Chantot JF. Classification and structure-activity relationships of fluoroquinolones [J]. Drugs, 1995, 49: 16 - 28.
- [4] Li YJ, Liu SN, Xu YT, et al. Synthesis and antibacterial activity of 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(4-acyl-1-piperazinyl)-1, 4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid [J]. Chin J Org Chem (有机化学), 2005, 25: 1221 - 1226.
- [5] Ye FQ, Ding YM, Chen L, et al. Synthesis and antibacterial activity of ciprofloxacin derivatives [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2005, 40: 132 - 135.
- [6] Kondo H, Sakamoto F, Kawakami K, et al. Studies on prodrugs. 7. Synthesis and antimicrobial activity of 3-formylquinolone derivatives [J]. J Med Chem, 1988, 31: 221 - 225.
- [7] Li X, Hu Y, Gao Y, et al. A methanol hemisolvate of ciprofloxacin [J]. Acta Cryst, 2006, E62: 05803 - 05805.
- [8] Hu AX, You TB, Tan Y, et al. Process improvement on the synthesis of ciprofloxacin [J]. Chin J Synth Chem (合成化学), 2006, 14: 640 - 642.
- [9] Hu AX, Chen P, Yang Z, et al. Bromination of alkylaryl ketone with cupric bromide [J]. Chin J Med Chem (中国药物化学杂志), 2002, 12: 340 - 343.