

左旋氧氟沙星类似物的合成及其抗菌抗肿瘤活性研究

杨玉社, 嵇汝运, 陈凯先, 丁 健

(中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

摘要 目的:设计合成有抗菌抗肿瘤活性的喹诺酮药物。方法和结果:根据推理药物设计原理,设计并合成了16个新型抗菌抗肿瘤喹诺酮类化合物,并研究其构效关系。结论:用9株细菌及4株肿瘤细胞评价了它们的体外抗菌活性(MIC值)及抗肿瘤活性(抑瘤率%)。其中,化合物16~20有较好的抗肿瘤及抗菌活性。

关键词 抗肿瘤喹诺酮;左旋氧氟沙星;合成;抗肿瘤活性;抗菌活性

喹诺酮类药物是细菌拓扑异构酶 II 抑制剂^[1],研究发现细菌拓扑异构酶 II 和哺乳动物的拓扑异构酶 II 在活性部位酪氨酸周围的序列有同源性^[2],所以早就发现某些喹诺酮类化合物对哺乳动物拓扑异构酶 II 有较强的抑制作用^[3]。通过结构改造,现已发现了许多有抗肿瘤活性的喹诺酮类化合物,喹诺酮类化合物有可能成为一类以拓扑异构酶 II 为靶标的新型抗肿瘤药物^[4,5]。

喹诺酮药物分子是结合到 DNA 和拓扑异构酶 II 生成的空腔内形成 DNA-药物-拓扑异构酶 II 三级复合物,阻止 DNA 复制,从而杀死细菌^[6]。烷化剂的抗肿瘤机理是与 DNA 双链中碱基烷化使 DNA 变性,杀死肿瘤细胞。二者的作用部位都是 DNA 双链中的碱基。设想若利用推理药物设计常用的方法-拼接或称对接法,将烷化剂和喹诺酮有机地结合成一个分子,喹诺酮有可能把烷化剂带到 DNA 双链的作用区域,减少它与非目标核酸、蛋白质及其他细胞成份起烷化作用而带来的副作用。另一方面,具有和 DNA 碱基形成共价键能力的烷化剂基团存在于喹诺酮分子的 7-位,有可能增强喹诺酮和 DNA-TOPOII 复合物作用的能力,提高喹诺酮的抗菌活性。这种有抗菌作用的抗肿瘤喹诺酮在临床上具有重要意义,因为肿瘤病人在治疗时常常免疫力下降,这种新的抗肿瘤药物和传统的细胞毒剂(烷化

剂)相比,有降低病人细菌感染机会的优点。为此我们设计合成了化合物 6~21(图 1),并研究了它们的抗菌抗肿瘤活性。

以三氟硝基苯为起始原料,经 10~12 步反应得到母体喹诺酮化合物 1~5。我们选择 5 种不同结构的喹诺酮母体作为烷化剂的载体,以探索不同喹诺酮母体对抗肿瘤活性及抗菌活性的影响。烷化剂选择氮芥及 α 或 β 卤代酮,以考查不同类型的烷化剂对生物活性的影响。用酰胺键将喹诺酮母体和烷化剂连接起来。化合物 1~5 以四氢呋喃为溶剂在无水条件下分别与对-N,N'-二氯乙基氨基苯甲酸酐氯缩合得目标化合物 6~10;与间-N,N'-二氯乙基氨基苯甲酸酐氯缩合得目标化合物 11~15。化合物 1~5 在不同溶剂下与 α 或 β 卤代酰氯缩合得目标化合物 16~21。

抗肿瘤活性 以氮芥为抗肿瘤基团的化合物 6~15 及 16~17 抗肿瘤活性很弱或几乎没有任何抗肿瘤活性,所以在表 1 中没有列出化合物 6~17 中大部分的抗肿瘤活性数据(抑瘤率 $\leq 10\%$)。然而以 α -氯代酮为抗肿瘤基团的 18~21 显示出较好的抗肿瘤活性,特别是对 P 388 和 HL 60 肿瘤细胞有很强活性。氮芥喹诺酮没有显示出明显的抗肿瘤活性,其原因可能是由于其哌嗪环 4-位氮原子取代基体积太大之故。体积较小的烷化剂功能基团如 α -氯代乙酰基对抗肿瘤活性有利。和哌嗪相比,甲基哌嗪及高哌嗪有利喹诺酮发挥抗肿瘤活性。化合物 20 不但对 P388 和 HL 60 肿瘤细胞有很强活性,而且对实体瘤细胞 N45 有中等活性,这在喹诺酮类化合物中是很少见的,20 值得进一步研究。

收稿日期:1998-03-30

基金项目:国家自然科学基金资助项目(29672037)和上海市科技启明星计划资助项目(97QB14003)

Tel: (021) 64311833-418

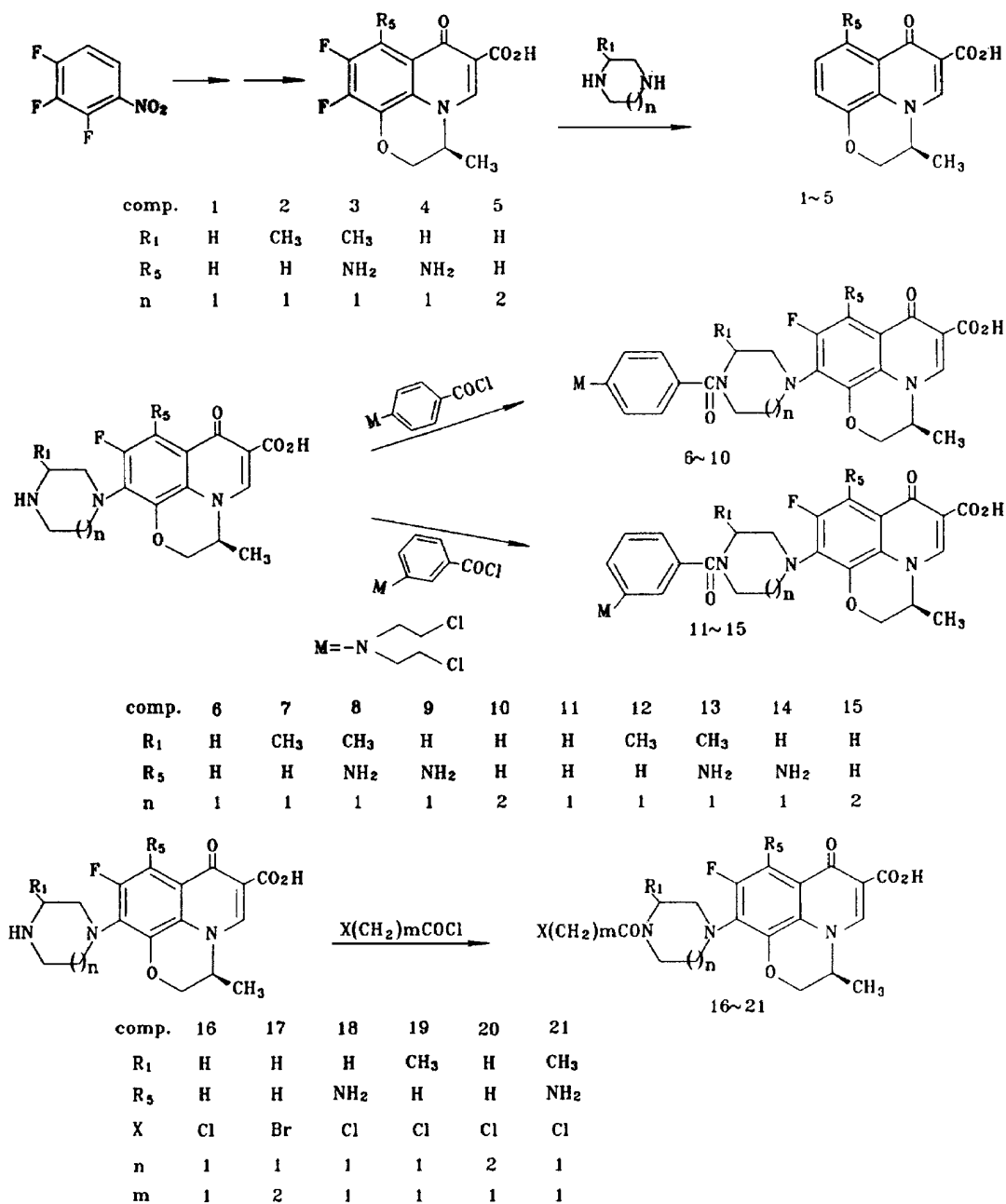


Fig 1 Route of synthesis of target compounds 6 ~ 21 .

Fig 1 Route of synthesis of target compounds 6 ~ 21 .

Tab 1 *In vitro* antitumor activity of 6 , 11 , 16 ~ 21 (inhibition rate %)

Comp	P 388			HL 60			N 45			A 0		
	100r*	10r	1r	100r	10r	1r	100r	10r	1r	100r	10r	1r
6	96.3	48.8	11.3	90.0	73.9	24.6	86.4	23.1	3.8	75.6	6.3	0
11	98.8	85.0	12.5	98.6	88.4	17.4	87.2	37.2	0	59.8	3.1	0
16				82.0	70.0	23.0				0	0	0
17				70.0	25.0	27.0				43.0	7.0	0
18	92.3	93.3	96.2	92.5	95.2	71.4	85.0	87.0	19.0	90.3	70.1	3.7
19	97.5	97.5	97.5	78.6	98.6	85.5	84.6	84.6	24.4	81.1	9.5	8.7
20	96.2	96.2	93.3	100	98.8	90.5	91.0	92.0	50.0	86.6	37.3	18.7
21	68.6	85.0	82.5	46.4	62.3	78.3	25.6	20.5	43.6	22.8	3.9	18.1*

* Concentration .

Tab 2 *In vitro* antibacterial activity of compounds 16 ~ 21 (MIC: $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)^{*}

Comp.	B.S.	S.A.	S.E.	D.P.	K.P.	P.V.	E.C.	E.C.	P.A.
16	0.1	0.2	0.1	0.1	0.4			0.2	> 6.25
17	< 0.025	0.8	0.4	0.2	6.25	6.25	3.125	1.56	> 6.25
18	< 0.025	0.05	0.1	< 0.025	1.56	3.12	0.8	0.2	> 6.25
19	0.2	0.4	0.2	0.4	> 6.25	1.56	3.12	0.8	> 6.25
20	< 0.025	0.4	0.4	0.2	6.25	6.25	6.25	1.56	> 6.25
21	< 0.025	0.4	0.2	0.1	> 6.25	> 6.25	> 6.25	> 6.25	> 6.25

^{*} B.S.: ATCC 6633 bacillus subtilis; S.A.: ATCC 25922 staphylococcus aureus; S.E.: staphylococcus epidermidis; D.P.: diplococcus pneumoniae; K.P.: klebsiella pneumoniae; P.V.: proteus vulgaris; E.C.: enterobacter cloacae; E.C.: ATCC 25923 escherichia coli; P.A.: ATCC 27853 pseudomonas aeruginosa.

抗菌活性 同样,以氮芥为抗肿瘤基团的化合物 6 ~ 15 除对金葡菌和肺炎双球菌有中等活性外 (MIC = 1.6 ~ 3.1),其抗菌活性很差 (MIC 值 $\geq 12.5 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$),表 2 没有列出其 MIC 值。化合物 16 ~ 21 虽然阴性菌活性较差但对阳性菌有很强活性,和左旋氧氟沙星及环丙沙星在相同水平。

18 ~ 21 等发挥抗菌抗肿瘤双重生物活性的事实表明,烷化剂的抗肿瘤活性和喹诺酮优异的抗菌活性有可能结合到一个分子中,即喹诺酮有可能成为烷化剂类抗肿瘤药物的有效载体。同时提示,有抗肿瘤活性的药效基团,不限于烷化剂,通过适当的方法和喹诺酮有机地结合成兼具优良抗菌、抗肿瘤活性的新药物分子。

实 验 部 分

熔点用电热熔点仪或石蜡管熔点仪上测定,温度均未校正。核磁共振谱用 Bruker AM400 测定,质谱用 MAT-95 型质谱仪测定,元素分析和比旋光度由中国科学院上海有机化学研究所分析室完成。柱色谱分离用青岛海洋化工厂的 200 ~ 300 目硅胶。化合物 1 ~ 5 的合成见文献^[8],N,N'-二氯乙基苯甲酸参照文献方法合成^[9]。

1 (S)-9-氟-2,3-二氢-3-甲基-10-(4-对-N,N'-二氯乙基苯基羰基哌嗪)-7-氧代-7H吡啶并[1,2,3-de][1,4]苯并-噻-6-羧酸(6)

对-N,N'-二氯乙基苯甲酸 40 mg (0.15 mmol) 悬浮于无水苯 2 ml 中,加三乙胺 1 滴,然后快速加草酰氯(1.5 mmol, 0.13 ml)。室温搅拌,TLC 检测反应直到对-N,N'-二氯乙基苯甲酸消失(大约 3 h),减压蒸去苯及草酰氯,加苯使残留物溶解,再减压蒸尽苯,重复一次,残留物对-N,N'-二氯乙基苯甲酸酰氯溶于干燥四氢呋喃 5 ml,滴加到冰冷的悬浮有化

合物 150 mg (0.14 mmol),三乙胺 0.042 ml 的干燥四氢呋喃 20 ml 中。加完取掉冰浴,室温反应 3 h, TLC 检测反应终点,原料消失后,用稀盐酸酸化到 pH 3 ~ 4,减压蒸尽 THF,水相用氯仿萃取(3 × 30 ml),合并氯仿相,用水(10 ml)洗 1 次,干燥,减压蒸尽氯仿,残留物用乙酸乙酯重结晶,得淡黄色固体 40.0 mg。收率 48.34%。mp 223 ~ 225 °C。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.65 (3H, d, J = 5 Hz, CH₃), 3.35 (4H, m, 2 × NCH₂), 3.55 ~ 3.85 (12H, m, 2 × CH₂N, 2 × ClCH₂CH₂N), 4.30 ~ 4.55 (3H, m, ArOCH₂, CHCH₃), 6.75 (2H, d, J = 9 Hz, 苯环 2H), 7.40 (2H, d, J = 8 Hz, 苯环 2H), 7.75 (1H, d, J = 12 Hz, ArH), 8.60 (1H, s, CH = C)。元素分析 C₂₈H₂₉Cl₂FN₄O₅, 计算值%: C 56.88, H 4.94, N 9.47; 测定值%: C 56.42, H 4.84, N 9.17。

2 (S)-9-氟-2,3-二氢-3-甲基-10-(3-甲基-4-对-N,N'-二氯乙基苯基羰基哌嗪)-7-氧代-7H吡啶并[1,2,3-de][1,4]苯并-噻-6-羧酸(7)

用 2 代替 1,操作同实验 1,得淡黄色固体 738.97 mg,收率 46.01%。mp 215 ~ 217 °C。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.45 (3H, s, CH₃), 1.65 (3H, d, 哌嗪环 CH₃), 3.15 ~ 3.51 (7H, m, NCH₂CH₂N, NCH₂CHN), 3.60 ~ 3.80 (8H, m, 2 × ClCH₂CH₂N), 4.35 ~ 4.60 (3H, m, ArOCH₂, CHCH₃), 6.70 (2H, d, J = 8 Hz, 苯环 2H), 7.40 (2H, d, J = 8 Hz, 苯环 2H), 7.75 (1H, d, J = 12 Hz, ArH), 8.65 (1H, s, CH = C)。元素分析 C₂₉H₃₁Cl₂FN₄O₅ · 0.5H₂O, 计算值%: C 56.70, H 5.25, N 9.12; 测定值%: C 56.75, H 5.03, N 9.09。

3 (S)-9-氟-2,3-二氢-3-甲基-8-氨基-10-(3-甲基-4-对-N,N'-二氯乙基苯基羰基哌嗪)-7-氧代-7H吡啶并[1,2,3-de][1,4]苯并-噻-6-羧酸(8)

用 3 代替 1 操作同实验 1,得淡黄色晶体

829.73 mg, 收率 34.25%。mp 243 ~ 244 °C。¹H NMR(CDCl₃) δ 1.45(3H, d, CH₃), 1.60(3H, d, J = 6 Hz, 哌嗪环, CH₃), 3.20 ~ 3.50(7H, m, NCH₂CH₂N, NCH₂CHN), 3.55 ~ 3.85(8H, m, 2 × ClCH₂CH₂N), 4.10 ~ 4.40(3H, m, ArOCH₂, CHCH₃), 6.70(2H, d, J = 9 Hz, 苯环 2H), 7.35(2H, d, J = 8 Hz, 苯环 2H), 8.45(1H, s, CH = C)。元素分析 C₂₉H₃₂Cl₂FN₅O₅ · 0.5 H₂O, 计算值%: C 55.35, H 5.29, N 11.13; 测定值%: C 55.52, H 5.14, N 10.98。

4 (S)-9-氟-2,3-二氢-3-甲基-8-氨基-10-(4-对-N,N'-二氯乙基苯基羰基哌嗪)-7-氧代-7H吡啶并[1,2,3-de][1,4]苯并 嗪-6-羧酸(9)

用 4 代替 1, 操作同实验 1 得淡黄色晶体 935.0 mg, 收率 41.23%。mp 261 ~ 262 °C。¹H NMR(CDCl₃) δ 1.50(3H, d, CH₃), 3.35(4H, m, 2 × NCH₂), 3.5 ~ 3.75(12H, m, 2 × CH₂N, 2 × ClCH₂CH₂N), 4.15 ~ 4.40(3H, m, ArOCH₂, CHCH₃), 6.65(2H, d, J = 8 Hz, 苯环 2H), 7.45(2H, d, J = 8 Hz, 苯环 2H), 8.45(1H, s, CH = C)。元素分析 C₂₈H₃₀Cl₂FN₅O₅ · 0.5 H₂O, 计算值%: C 54.66, H 5.08, N 11.38; 测定值%: C 54.63, H 4.97, N 11.25。

5 (S)-9-氟-2,3-二氢-3-甲基-10-(4-(对-N,N'-二氯乙基苯基羰基)高哌嗪)-7-氧代-7H吡啶并[1,2,3-de][1,4]苯并 嗪-6-羧酸(10)

用 5 代替 1, 操作同实验 1 得淡黄色晶体 1028.37 mg, 收率 33.50%。mp 141 ~ 142 °C。¹H NMR(CDCl₃) δ 1.65(3H, d, J = 7 Hz, CH₃), 2.00(2H, m, NCH₂CH₂CH₂N), 3.50 ~ 4.00(8H, m, 4 × NCH₂), 3.60 ~ 3.95(8H, m, 2 × ClCH₂CH₂N), 4.35 ~ 4.55(3H, m, ArOCH₂, CHCH₃), 6.65(2H, d, 苯环 2H), 7.35(2H, d, 苯环 2H), 7.65(1H, d, ArH), 8.65(1H, s, CH = C)。元素分析 C₂₉H₃₁Cl₂FN₄O₅ · 0.5 H₂O, 计算值%: C 56.70, H 5.25, N 9.12; 测定值%: C 56.90, H 5.18, N 9.14。

6 (S)-9-氟-2,3-二氢-3-甲基-10-(4-间-N,N'-二氯乙基苯基羰基哌嗪)-7-氧代-7H吡啶并[1,2,3-de][1,4]苯并 嗪-6-羧酸(11)

间-N,N'-二氯乙基苯甲酸 40 mg(0.155 mmol) 悬浮于用钠干燥过的苯 2 ml 中, 加三乙胺 1 滴, 然后快速加草酰氯(1.5 mmol, 0.13 ml)。室温搅拌, TLC 检测反应直到间-N,N'-二氯乙基苯甲酸消失,

减压蒸去苯及草酰, 残留固体物间-N,N'-二氯乙基苯甲酸酰氯溶于干燥四氢呋喃 5 ml, 滴加到冰冷的悬浮有 150 mg(0.144 mmol), 0.042 ml 三乙胺的干燥四氢呋喃 20 ml 中, 加完取掉冰浴, 室温反应 3 h, TLC 检测反应终点。原料消失后, 用稀盐酸酸化到 pH 3 ~ 4, 蒸尽 THF, 水相用氯仿萃取(3 × 30 ml), 合并氯仿相, 用水(10 ml) 洗一次, 干燥, 蒸尽氯仿, 残留物用乙酸乙酯重结晶, 得淡黄色固体 36.74 mg, 收率 44.41%。mp 191 ~ 193 °C。¹H NMR(CDCl₃) δ 1.65(3H, d, CH₃), 3.35(4H, m, 2 × NCH₂), 3.40 ~ 3.90(12H, m, 2 × CH₂N, 2 × ClCH₂CH₂N), 4.30 ~ 4.55(3H, m, ArOCH₂, CHCH₃), 6.75(3H, m, 苯环 3H), 7.30(1H, s, 苯环 1H), 7.75(H, d, ArH), 8.65(1H, s, CH = C)。元素分析 C₂₈H₂₉Cl₂FN₄O₅ · H₂O, 计算值%: C 55.19, H 5.13, N 9.19; 测定值%: C 55.34, H 4.81, N 8.97。

7 (S)-9-氟-2,3-二氢-3-甲基-10-(3-甲基-4-间-N,N'-二氯乙基苯基羰基哌嗪)-7-氧代-7H吡啶并[1,2,3-de][1,4]苯并 嗪-6-羧酸(12)

以 2 代替 1, 操作同实验 6 得淡黄色晶体 1238.11 mg, 收率 45.00%。mp 223 ~ 225 °C。¹H NMR(CDCl₃) δ 1.45(3H, m), 1.65(3H, d, J = 5 Hz, 哌嗪环, CH₃), 3.35(4H, m, 2 × NCH₂), 3.55 ~ 3.85(12H, m, 2 × CH₂N, 2 × ClCH₂CH₂N), 4.30 ~ 4.55(3H, m, ArOCH₂, CHCH₃), 6.75(3H, m, 苯环 3H), 7.40(1H, d, 苯环 1H), 7.75(H, d, J = 12 Hz), 8.65(1H, s)。

8 (S)-9-氟-2,3-二氢-3-甲基-8-氨基-10-(3-甲基-4-间-N,N'-二氯乙基苯基羰基哌嗪)-7-氧代-7H吡啶并[1,2,3-de][1,4]苯并 嗪-6-羧酸(13)

用 3 代替 1, 操作同实验 6 得淡黄色晶体 1330.90 mg, 收率 35.60%。mp 204 ~ 205 °C。¹H NMR(CDCl₃) δ 1.40(3H, d, CH₃), 1.55(3H, d, 哌嗪环, CH₃), 3.20 ~ 3.50(7H, m, NCH₂CH₂N, NCH₂CHN), 3.55 ~ 3.80(8H, m, 2 × ClCH₂CH₂N), 4.15 ~ 4.40(3H, m, ArOCH₂, CHCH₃), 6.70(3H, m, 苯环 3H), 7.25(1H, s, 苯环 1H), 8.40(1H, s, CH = C)。元素分析 C₂₉H₃₂Cl₂FN₅O₅ · 1.5 H₂O, 计算值%: C 53.81, H 5.45, N 10.82; 测定值%: C 53.84, H 5.10, N 10.83。

9 (S)-9-氟-2,3-二氢-3-甲基-8-氨基-10-(4-间-N,N'-二氯乙基苯基羰基哌嗪)-7-氧代-7H吡啶并[1,

2,3-de[1,4]苯并 嗪-6-羧酸(14)

用4代替1,操作同实验6得淡黄色晶体 1458.08 mg, 收率 66.61%。mp 225 ~ 227 °C。¹H NMR(CDCl₃) δ 1.55(3H, d, CH₃), 3.20 ~ 3.50(8H, m, 2 × NCH₂CH₂N), 3.30 ~ 3.55(8H, m, 2 × ClCH₂CH₂N), 4.15 ~ 4.38(3H, m, ArOCH₂, CHCH₃), 6.70(3H, m, 苯环 3H), 7.35(1H, s, 苯环 1H), 8.45(1H, s, CH = C)。元素分析 C₂₈H₃₀Cl₂FN₅O₅·0.5H₂O, 计算值%: C 54.66, H 5.08, N 11.38; 测定值%: C 54.75, H 5.10, N 11.48。

10 (S)-9-氟-2,3-二氢-3-甲基-10-(4-(间-N,N'-二氯乙基苯基羰基)高哌嗪基)-7-氧代-7H吡啶并[1,2,3-de][1,4]苯并 嗪-6-羧酸(15)

用5代替1,操作同实验6得淡黄色晶体 1545.58 mg, 收率 54.13%。mp 141 ~ 142 °C。¹H NMR(CDCl₃) δ 1.65(3H, d, J = 7 Hz, CH₃), 2.10(2H, m, NCH₂CH₂CH₂N), 3.45 ~ 3.95(16H, m, 2 × NCH₂, NCH₂CH₂N, 2 × ClCH₂CH₂N), 4.53 ~ 4.51(3H, m, ArOCH₂, CHCH₃), 6.75 ~ 7.30(3H, m, 苯环 3H), 7.25(1H, s, 苯环 1H), 7.75(1H, d, ArH), 8.65(1H, s, CH = C)。元素分析 C₂₉H₃₁Cl₂FN₄O₅·0.5H₂O, 计算值%: C 56.70, H 5.25, N 9.12; 测定值%: C 56.84, H 5.29, N 9.18。

11 (S)-9-氟-2,3-二氢-3-甲基-10-(4-氯甲基羰基哌嗪基)-7-氧代-7H吡啶并[1,2,3-de][1,4]苯并 嗪-6-羧酸(16)

150 mg(0.14 mmol)溶解在干燥 DMF 3 ml 中,加入三乙胺 0.020 ml,冷却到 0 °C,滴加氯乙酰氯 0.012 ml 的乙醇二甲醚溶液 2 ml,加完之后,继续反应 3 h,过滤掉三乙胺盐酸盐,减压蒸尽 DMF,残留物乙醇重结晶得淡黄色固体 48.56 mg, 收率 82.0%。mp 202 ~ 204 °C。MS m/z 423(M⁺)。¹H NMR(CF₃COOD) δ 1.48(3H, d, CH₃), 2.48(4H, m, 2 × NCH₂), 3.25(4H, m, 2 × CH₂N), 3.60(2H, s, ClCH₂), 4.40 ~ 4.60(2H, dd, ArOCH₂), 4.95(1H, dd, CHCH₃), 7.65(1H, d, ArH), 9.00(1H, s, CH = C)。元素分析 C₁₉H₁₉ClFN₃O₅, 计算值%: C 53.84, H 4.52, N 9.91; 测定值%: C 53.84, H 4.47, N 9.89。

12 (S)-9-氟-2,3-二氢-3-甲基-10-(4-(2-溴乙基羰基)哌嗪基)-7-氧代-7H吡啶并[1,2,3-de][1,4]苯并 嗪-6-羧酸(17)

150 mg(0.14 mmol)溶解在饱和碳酸氢钠溶液

中,冷却到 0 °C,滴加 β-溴丙酸酰氯 30 mg 的乙醇二甲醚溶液 2 ml,加完之后,继续反应 1 h,在 18 ~ 20 °C 反应 3 h。反应毕,用 1 mol·L⁻¹ 盐酸调到 pH 3 ~ 4,过滤,烘干沉淀,用甲醇重结晶得淡黄色晶体 33.81 mg, 收率 50.11%。mp 221 ~ 223 °C。MS m/z 482(M⁺)。¹H NMR(CF₃COOD) δ 2.55(3H, d, J = 7 Hz, CH₃), 4.10(2H, m, BrCH₂), 4.50(2H, m, CH₂CO), 4.50 ~ 5.00(8H, m, 2 × NCH₂CH₂N), 5.45 ~ 5.55(2H, dd, ArOCH₂), 5.58(1H, dd, CHCH₃), 8.80(1H, d, ArH), 10.00(1H, s, CH = C)。元素分析 C₂₀H₂₁BrFN₃O₅, 计算值%: C 49.81, H 4.31, N 8.71; 测定值%: C 50.06, H 4.30, N 8.96。

13 (S)-9-氟-2,3-二氢-3-甲基-8-氨基-10-(4-氯甲基羰基哌嗪)-7-氧代-7H吡啶并[1,2,3-de][1,4]苯并 嗪-6-羧酸(18)

450 mg(0.14 mmol)溶解在干燥 DMF 3 ml 中,加入三乙胺 0.020 ml,冷却到 0 °C,滴加氯乙酰氯 0.012 ml 的乙醇二甲醚溶液 2 ml,加完之后,继续反应 3 h。操作同实验 11。乙醇-水重结晶得淡黄色晶体 30.66 mg, 收率 50.0%。mp > 280 °C 分解; MS m/z 438(M⁺)。¹H NMR(CDCl₃) δ 1.48(3H, d, J = 7 Hz, CH₃), 3.45(4H, m, 2 × NCH₂), 3.80(4H, m, 2 × CH₂N), 4.20(2H, s, ClCH₂), 4.21 ~ 4.48(3H, m, ArOCH₂, CHCH₃), 8.48(1H, s, CH = C)。元素分析 C₁₉H₂₀ClFN₄O₅·H₂O, 计算值%: C 49.95, H 4.41, N 12.26; 测定值%: C 50.29, H 4.43, N 12.41。

14 (S)-9-氟-2,3-二氢-3-甲基-10-(3-甲基-4-氯甲基羰基哌嗪)-7-氧代-7H吡啶并[1,2,3-de][1,4]苯并 嗪-6-羧酸(19)

250 mg(0.14 mmol)溶解在干燥 THF 20 ml 中,加入三乙胺 0.020 ml,冷却到 0 °C,滴加氯乙酰氯 0.012 ml 的乙醇二甲醚溶液 2 ml,加完之后,继续反应 3 h。过滤掉三乙胺盐酸盐,蒸干 THF,乙醇重结晶得淡黄色晶体 30.15 mg, 收率 50.01%。mp 164 ~ 165 °C。MS m/z 437(M⁺)。¹H NMR(CDCl₃) δ 1.60(3H, m, CH₃), 1.65(3H, m, CH₃), 3.20(4H, m, 2 × NCH₂), 3.40(4H, m, 2 × CH₂N), 4.10(2H, s, ClCH₂), 4.35 ~ 4.55(3H, m, ArOCH₂, CHCH₃), 7.75(1H, d, J = 12 Hz, ArH), 8.65(1H, s, CH = C)。HMS C₂₀H₂₁ClFN₃O₅, 计算值: 437.1154; 测定值: 437.1162。

15 (S)-9-氟-2,3-二氢-3-甲基-10-(4-氯甲基高哌

嗪)-7-氧代-7H吡啶并[1,2,3-de][1,4]苯并 嗪-6-羧酸(20)

540 mg(0.11 mmol), 三乙胺 0.020 ml, 氯乙酰氯 0.010 ml。操作同实验 11。硅胶柱色谱分离(三氯甲烷—甲醇 20:1)。得淡黄色固体 21.25 mg, 收率 44.21%。mp 217 ~ 218 °C。MS m/z 437 (M⁺)。¹H NMR(CDCl₃) δ 1.62(3H, d, CH₃), 2.00(1H, m, NCH₂CH₂N), 3.45(4H, m, 2 × NCH₂), 3.70(4H, m, 2 × CH₂N), 4.10(2H, s, ClCH₂), 4.30 ~ 4.55(3H, m, ArOCH₂, CHCH₃), 7.55(1H, d, ArH), 8.65(1H, s, CH = C)。HMS C₂₀H₂₁ClFN₃O₅, 计算值: 437.1154; 测定值: 437.1130。

16 (S)-9-氟-2,3-二氢-3-甲基-8-氨基-10-(3-甲基-4-氯甲基羰基哌嗪)-7-氧代-7H吡啶并[1,2,3-de][1,4]苯并 嗪-6-羧酸(21)

350 mg(0.13 mmol) 溶解在干燥 DMF 3 ml 中, 加入三乙胺 0.020 ml, 冷却到 0 °C, 滴加氯乙酰氯 0.012 ml 的乙醇二甲醚溶液 2 ml, 加完之后, 继续反应 3 h。操作同实验 11。硅胶柱色谱分离(三氯甲烷—甲醇 30:1)。得淡黄色固体 20.23 mg, 收率 34.43%。mp 269 ~ 270 °C。MS m/z 452 (M⁺)。¹H NMR(CDCl₃) δ 1.35(3H, d, CH₃), 1.55(3H, d, 哌嗪环, CH₃), 3.20 ~ 3.60(7H, m, NCH₂CH₂N, NCH₂CHN), 4.10(2H, s, ClCH₂), 4.15 ~ 4.40(3H, m, ArOCH₂, CHCH₃), 8.45(1H, s, CH = C)。元素

分析 C₂₀H₂₂ClFN₄O₅·0.5H₂O, 计算值%: C 52.01, H 5.02, N 12.13; 测定值%: C 51.77, H 4.78, N 12.16。

参 考 文 献

- 1 Hooper D. Quinolone mode of action. *Drugs*, 1995, **49** (suppl.2): 10
- 2 Berger JM, Gamblin SJ, Harrison SC, et al. Structure and mechanism of DNA topoisomerase II. *Nature*, 1996, **379**: 225
- 3 Yamashita Y, Ashizawa T, Morimoto M, et al. Antitumor quinolone with mammalian topoisomerase II mediated DNA cleavage activity. *Cancer Res*, 1992, **52**: 2818
- 4 Barrett JF. Quinolone antibacterials and derivatives as antineoplastic agents. *Exp Opin Invest Drugs*, 1996, **8**: 1021
- 5 杨玉社, 嵇汝运, 胡增建, 等. 喹诺酮类化合物研究最新进展-抗肿瘤喹诺酮. *药学报*, 1998, **33**: 157
- 6 Shen LL, Pernet AG. Mechanism of inhibition of DNA gyrase by analogues of nalidixic acid. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1985, **82**: 307
- 7 Cohen MA, Griffin TJ, Bien PA, et al. In vitro activity of CF-934, a quinolone carboxylic acid active against gram-positive and-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*, 1985, **29**: 394
- 8 杨玉社, 嵇汝运, 胡增建等. 左旋氧氟沙星类似物的合成及构效关系研究. *药学报*, 1999, **34**: 待发表
- 9 郑懿雅, 任云峰. 肿瘤的化学治疗 39. 2-甲基-5-双(β-氯乙基)氨基苯丙氨酸及 2-双(β-氯乙基)氨基-5-硝基苯丙氨酸的合成. *药学报*, 1979, **14**: 676

STUDIES ON SYNTHESIS ANTIBACTERIAL AND ANTITUMOR ACTIVITY OF (S)-(-)-OFLOXACIN ANALOGUES

Yang Yushe(Yang YS), Ji Ruyun(Ji RY), Chen Kaixian(Chen KX) and Ding Jian(Ding J)

(Shanghai Institute of Materia Medica, Shanghai 200031)

ABSTRACT **AIM:** To design and prepare quinolone compounds with antibacterial and antitumor activities. **METHODS AND RESULTS:** According to rational drug design principle, a series of novel analogues of (S)-(-)-ofloxacin has been prepared and the influences on structure-activity relationships was also discussed. **CONCLUSION:** Their *in vitro* antitumor and antibacterial activities were evaluated. The results showed that compound 16 ~ 20 have good antitumor and antibacterial activities.

KEY WORDS antitumor quinolone; (S)-(-)-ofloxacin; synthesis; antitumor activity; antibacterial activity