

• 药物化学 •

7- (吡啶- N- 氧- 2- 巯基)- 1- (2- 氟乙基)- 6, 8- 二氟- 1, 4- 二氢- 4- 氧喹啉- 3- 羧酸的合成及抗菌活性

鄢立刚 王捷 宋聚忠 谢怀江 罗娜¹(沈阳军区联勤部军事医学研究所 沈阳 110031; ¹沈阳军区总医院 沈阳 110015)

摘要 目的: 根据喹诺酮类抗菌药和抗菌防腐剂 2- 巯基吡啶- N- 氧化物的抗菌作用原理设计、合成化合物 7- (吡啶- N- 氧- 2- 巯基)- 1- (2- 氟乙基)- 6, 8- 二氟- 1, 4- 二氢- 4- 氧喹啉- 3- 羧酸, 对其抗菌活性进行了研究。方法: 合成此化合物, 并研究其体外抗菌活性。结果: 该化合物的体外抗菌活性优于国外近期上市的喹诺酮类抗菌药——氟罗沙星。结论: 此类化合物有进一步研究的价值, 为进一步研究喹诺酮类抗菌药提供了一个方向。

关键词 氟喹诺酮; 合成; 抗菌活性

Synthesis and antibacterial activity of 7- (pyridyl- N- oxide- 2- thio)- 1- (2- fluoroethyl)- 6, 8- difluoro- 1, 4- dihydro- 4- oxoquinoline- 3- carboxylic acid

Yan Ligang, Wang Jie, Song Juzhong, Xie Huaijiang, Luo Na(Shenyang Military District Institute of Military Medicine, Shenyang 110031)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study on antibacterial activity of 7- (pyridyl- N- oxide- 2- thio)- 1- (2- fluoroethyl)- 6, 8- difluoro- 1, 4- dihydro- 4- oxoquinoline- 3- carboxylic acid. **METHODS:** Synthesis and determine antibacterial activity of the compound invitro. **RUSULTS:** The compound exhibited definite antibacterial activity. **CONCLUSION:** The compound showed better antibacterial activity.

KEY WORDS fluoroquinolone, synthesis, antibacterial activity

喹诺酮(亦称吡酮酸)类抗感染药物自 1962 年 Leshner^[1] 发现第一代喹诺酮类药物以来, 经过 30 多年的发展, 已经成为一大类引人注目并广泛用于临床的高效、广谱、低毒的抗感染化疗药物。

目前国内外对喹诺酮类化合物的改造主要在 7- 位, 修饰取代基多为哌嗪、甲基哌嗪等仲胺类, 而关于巯基类^[2] 取代基的报道较少。本文根据喹诺酮类抗菌药和抗菌防腐剂 2- 巯基吡啶- N- 氧化物的抗菌作用原理设计、合成了 7- (吡啶- N- 氧- 2- 巯基)- 1- (2- 氟

乙基)- 6, 8- 二氟- 1, 4- 二氢- 4- 氧喹啉- 3- 羧酸的 7- 位巯基取代喹诺酮类化合物, 并对其抗菌活性进行了研究, 发现该化合物的抗菌活性优于国外近期上市的喹诺酮类抗菌药——氟罗沙星, 有进一步研究的价值, 而关于这一类化合物的构效关系及其作用机理还有待进一步的研究。

1 合成路线和方法

本文以 6, 7, 8- 三氟- 1, 4- 二氢- 4- 氧喹啉- 3- 羧酸乙酯为原料, 经过 4 步反应得到目标化合物, 其合成路线见图 1。

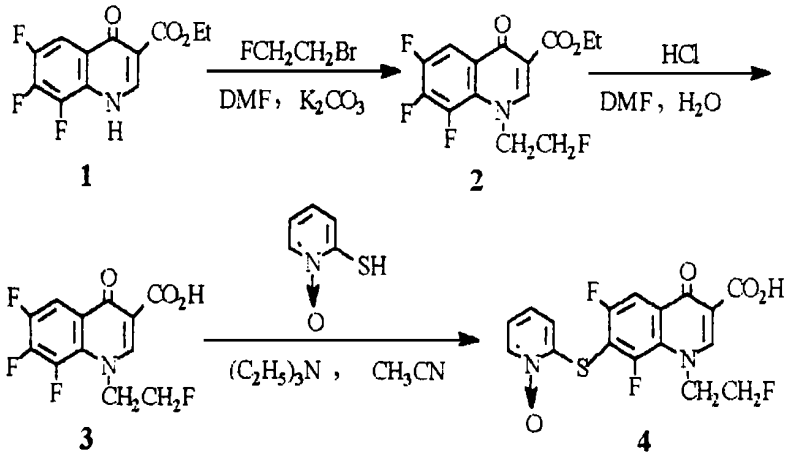


图1 目标化合物合成路线

1.1 仪器和试剂

熔点用熔点测定仪 Yamato model MP-21 (温度计未校正) 测定; 元素分析用 MOD-1106 型元素分析仪测定; 红外光谱用 Hitachi 270-50 型红外光谱仪测定, KBr 压片; 核磁共振谱用 Bruker Spectrospin AC-P300 核磁共振仪测定。所用化学试剂均为 CP 级, 未经进一步纯化处理。

1.2 合成步骤和方法

1.2.1 1-(2-氟乙基)-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸乙酯(2)^[3-5]

480ml DMF 加入 1000ml 三颈瓶中, 油浴加热至 50℃, 加入 6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸乙酯(1) 60g (0.22mol) 和无水 K₂CO₃ 1g。然后升温至 80℃, 再慢慢滴加 1-氟-2-溴乙烷 80ml (1.08mol); 滴加完后升温至 100~105℃ 反应 8h, 趁热过滤, 滤渣用热的 DMF 30ml 洗二遍, 滤液冷却过滤得到白色的固体。滤液再减压浓缩至 80ml, 冷却过滤。二次得到的固体共 52g, 产率为 74%, mp: 174~178℃。

1.2.2 1-(2-(2-氟乙基)-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸(3)^[3-5]

取 50g (0.173mol) 1-(2-(2-氟乙基)-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸乙酯(2), 加入 300ml 的 DMF 和 200ml 水及浓盐酸 150ml, 水浴回 5h。冷却后再加入 200ml 水, 过滤得到白色的固体 41g, 产率为 90%, mp:

207~209℃。

1.2.3 7-(吡啶-N-氧-2-巯基)-1-(2-氟乙基)-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸(4)^[2]

1-(2-(2-氟乙基)-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸(3) 30g (0.104mmol), 2-巯基-N-氧吡啶 15.5g (0.122mmol), 三乙胺 50ml, 溶解于乙醚 500ml 中, 加热回流 2.5h, 然后冷却至室温, 过滤得到粉红色固体, 用 10% 的 NaOH 溶液 150ml 溶解, 滤除不溶物, 滤液用乙酸中和至 pH7, 有粉红色固体析出, 过滤得粗品, 用 DMSO: 乙醇 (1:3) 重结晶, 得到粉色固体 35.8g, 产率为 87%, mp: 220~222℃。元素分析: C₁₇H₁₁F₃N₂O₄S, 实验值 (%): C51.56, H2.78, N7.12; 计算值 (%): C51.52, H2.78, 7.07; IR (KBr, 1/cm): 3300~2500, 3090, 1720, 1620, 1550, 1500, 1480, 1440, 860, 800, 760; ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm): 9.01 (s, 1H, C₂-H), 8.42~8.38 (m, 1H, pyridine' C₆-H), 8.14 (d, 1H, J_{H-F} = 14.4Hz, C₅-H), 7.34~7.25 (m, 2H, pyridine' C_{3',4'}-H), 7.12~6.80 (m, 1H, pyridine' C₅-H), 5.06~4.80 (m, 4H, NCH₂CH₂CH₂F)。

2 抑菌实验和结果

本文采用液体振荡培养法测定化合物的最低抑菌浓度(MIC): ①用刻度吸管吸取 1ml 配成不同浓度梯度的药液, 分别注入经高压灭菌装有微生物培养基的试管中; ②用无菌吸管吸取

细菌的悬浮液,分别向上述试管培养基中注入 0.2ml; ③37℃下,振荡培养 24h,观察各试管中细菌和生长情况,判断出药物的 MIC。抑菌实

验结果表明(表 1),该合成化合物对供试菌均有较好的抗菌效果,优于氟罗沙星,最低抑菌浓度(MIC)为 0.05~0.1μg/ml。

表 1 化合物的体外抗菌活性(MIC, μg/ml)

	大肠杆菌	枯草杆菌	金黄色葡萄球菌	巨大芽胞杆菌	荧光假单胞杆菌	绿脓杆菌	肺炎杆菌	阴沟杆菌	肺炎链球菌	酿脓链球菌
合成化合物	0.02	0.02	0.1	0.1	0.2	1.0	0.02	0.1	0.05	0.05
氟罗沙星	0.05	0.05	0.1	0.1	0.1	1.5	0.05	0.2	0.1	0.1

参考文献

- 1 Leshner GY, Frölich EJ, Gnuett MD, et al. 1, 8- Naphthryline derivatives - A new class of chemotherapeutic agents. J Med Chem, 1962, 5: 1063
- 2 Nishimura Y, Hirose T, Okada H, et al. Synthesis of 7- thio- substituted- 4- oxoquinoline- 3- carboxylic acids with antibacterial activity. Chem Pharm Bull, 1990, 38(8): 2190
- 3 郭惠元. 氟喹诺酮类抗菌药的合成进展. 国外医药合成药、生化药、制剂分册, 1989, 10: 170
- 4 郭惠元. 我国喹诺酮类抗感染药物的研究开发进展. 中国医药工业杂志, 1994, 25: 465
- 5 郭惠元. 7- 氯- 6- 氟- 4- 乙氧基喹啉- 3- 羧酸乙酯的转化. 中国医药工业杂志, 1991, 22: 339

(收稿: 1998- 12- 21)

(上接第 198 页)

A 方案: 96%; B 方案: 72%; C 方案: 93%; D 方案: 84.90%; E 方案: 91%; F 方案: 98%。

2.2 成本确定

从整个社会角度来看, 药物经济学研究中所讲的成本包括直接成本、间接成本和隐性成本^[3], 笔者排除其他成本因素, 仅对药品费用做分析比较, 可得出如下结果:

A 方案: $(2.39 \times 4 + 0.695 \times 2 \times 3 + 0.07 \times 2 \times 3) \times 4 = 198.10$ 元。

B 方案: $(2.39 + 0.06 + 3.78) \times 4 \times 10 = 249.20$ 元

C 方案: $(2.39 \times 4 + 0.06 \times 4 + 0.07 \times 4) \times 15 = 151.20$ 元

D 方案: $(17.29 + 0.07 \times 2 \times 2 + 3.78 \times 2) \times 4 \times 2 = 1055.46$ 元

E 方案: $(17.29 + 0.695 \times 8 + 3.78 \times 2 \times 3) \times 14 = 637.42$ 元

F 方案: $(17.29 + 3.78 \times 2 + 3.71 \times 2) \times 7 = 225.89$ 元

3 讨论

3.1 从疗效分析

以德诺片为主的 A、B、C 方案中以 A 为最优; 以洛赛克胶囊为主的 D、E、F 方案中以 F 为

最优; 6 种方案比较以 F 方案最优, 其次为 A, 再次为 C。

3.2 从药品费用分析

以德诺片为主的 A、B、C 方案中, 以 C 为最优; 以洛赛克胶囊为主的 D、E、F 方案中, 以 F 方案为最优; 6 种方案比较以 C 方案最经济, 其次为 A, 再次为 F。

3.3 从费用效果分析

F 方案对 HP 的根治率为最高, 达到 98%, 而且价格适中, 药品成本为 225.89 元, 比较适合我国国情, 容易被患者接受, 是一种经济有效的方案。

3.4 通过以上分析也可以看出, 虽然洛赛克胶囊与德诺片比较价格较贵, 但短期治疗效果较好, 副作用较少, 成本却与德诺片相差不大, 所以对临床医师和患者都可以推荐此方案。

参考文献

- 1 宋 秉, 丁玉峰. 药物经济学概述. 药物流行病学, 1996, 5(3): 179
- 2 王开翔. 抗幽门螺旋杆菌感染有效投药方案的临床研究概况. 中国医院药学杂志, 1998, 18(5): 321
- 3 王 鋈, 张 钧. 药物经济学成本-效果分析. 药学实践杂志, 1995, 13(4): 193

(收稿: 1999- 03- 29)