

• 综 述 •

一代新药—氟代喹诺酮抗菌剂

杭州民生药厂 刘谷臻 吴增馨

4-喹诺酮(4-quinolone)衍生物作为合成抗菌剂已有廿余年历史,迄今传至以氟哌酸为起始品种的第三代,即所谓氟代喹诺酮(Fluoro-quinolones)。

喹诺酮类(Quinolones)抗菌剂之所以倍受青睐,其根本原因在于它的口服有效性,作用机制的特殊性,副反应小,潜在活性高等突出优点。此外,对质粒传递的耐药性不敏感;对4-quinolone有耐药性的染色体生化变株有不同程度的活性^[1]。新一代喹诺酮抗革氏阴性菌与阳性菌的范围和活性较之前两代均有明显的扩展与强化,阳性菌扩大到葡萄球菌、肺炎双球菌;阴性菌延伸至流感嗜血杆菌、绿脓杆菌、沙雷氏菌以及柠檬酸菌等。临床适应症也由原来局限于尿路、肠道、耳鼻喉科等感染扩充至呼吸道感染以及浅表化脓性疾患等,甚至还适用于一些由绿脓杆菌、沙雷氏菌、柠檬酸菌等诱发的疑难病症和其它全身性感染^[2-6]。

随着此代新药的深度开发,前景不但可超过目前临床应用的复方增效磺胺,替代某些 β -内酰胺,甚至还可和一些第三、四代头孢霉素媲美。当然,此类新药的作用机制、毒性以及出现过的某些菌株的耐药性还待进一步研究^[6]。

一、结构特征

表I列出的是近年来文献报道的第三代(含“F”取代的),有代表性的新衍生物结构。前五个为已上市产品,自左至右按上市先后次序排列,抗菌活性渐次增强,它们的结构特征均含有7-哌嗪基。

比较氟代喹诺酮与第一、二代4-quinolone衍生物的结构,可归结如下几个特征:

(1) 4-quinolone 6位为“F”所取代,这是此代新喹诺酮结构最根本的特点。成了增强抗菌活性的关键,再藉7位、1位取代基的协同作用,使新一代衍生物的广谱性,抗菌活性得以扩展和加强^[6,7]。

(2) 1位取代基已在原来烷基(多半是乙基)的基础上派生,出含氨基和氟代烷基以及像氮甲基乙烯基那样和乙基有相似体积因素(bulk factor)的活性基团的新衍生物,如WIN-49375, AM-833, Pharmaprojects No: 1467^[6,7];同时也出现了芳基,环丙基那样的与乙基体积因素不相似的取代基,如A-60969,以及其它衍生物^[6,7]。

(3) 7位哌嗪基或吡咯烷基除甲基外,已派生出氨基和卤族元素等新的取代基,如A-60969, AT-3295, AT-3765...等^[7]。

(4) 8位取代基除N外,敷衍出F、Br、Cl等卤族元素,构成所谓“多氟氟哌酸”和氯代丙氟哌酸”等系列衍生物续表。

(5) 4-quinolone母体1, 8位稠合氮杂芳基的三环结构,在新一代衍生物中已扩展到稠合氧杂芳基和硫杂芳基的衍生物,如DL-8280, Pharmaprojects No: 1639以及S-25930等^[1,7]。

(6) 就母核类属而言,第三代衍生物仅限于喹啉、萘啶两大类,第一、二代中吡啶并嘧啶和喹啉衍生物已不复出现。

二、构效关系

第三代喹诺酮衍生物结构中引入7-哌嗪基,6-F之后,抗菌范围或抗菌活性都比噁啉酸有突破性的进展。然而,临床已使用的氟代喹诺酮仍有不足之处,首先是抗革氏阳性菌活性尚不够理想;其次是抗厌氧菌活性目前只有Ciprofloxacin与Ofloxacin符合临床应用的条件,其它则有待提高。近年来,国外开发工作均围绕着赶超环丙氟哌酸为目标而展开。

比较已上市新喹诺酮的药代动力学参数,可得到如下的启示^[8]:

(1) 氟哌酸与环丙氟哌酸口服给药后血峰浓度(C_{max}),半衰期($t_{1/2}$),生物利用度(AUC)以及尿药回收率极为相似,而体外活性则相去甚远。它们结构差异仅是1-N上环丙基取代了乙基,故有人认为,进一步开发时应考虑将环丙基代替乙基或与乙基有相似体积因素的其它基团。

(2) 氟哌酸7-哌嗪基4'上引入甲基(即甲氟哌酸)或8位引入N(即氟啉酸)最终可使 C_{max} ,AUC, $t_{1/2}$ 增加。试验表明,甲氟哌酸的代谢产物即氟哌酸仍有很高活性,这是其它新喹诺酮所没有的特性,甲氟哌酸有较高的生物利用度与4'位甲基的作用有关。

(3) 氟啉酸(Ofloxacin)给药人体后,不发生类似于甲氟哌酸那种去甲基化作用,但效果也胜于1-N乙基取代基,其根本原因就在于三环结构的特殊性。

新喹诺酮的开发主要在美、日、西德之间进行,竞争颇为激烈,开发思路各异,但目标一致—瞄准Ciprofloxacin赶、超。日本则对环丙基取代1-N上乙基颇感兴趣,比较它们和Ciprofloxacin的体外抗菌活性,从中发现:

(1) 本系列衍生物8位卤族元素至关重要,按达到上述开发目标的效果排列,依次为Cl>Br>F;

(2) 7位哌嗪基或吡咯烷基上3'、4'、5'取代物并非愈复杂愈好,从目前来看,取得突破性进展的CN85104693A(例25),与AM1091^[9]均是较简单的结构;

(3) 8-Cl-丙氟哌酸系列衍生物是开发新喹诺酮衍生物最为成功的例子,其特点是在确保不降低原环丙氟哌酸优良活性的前提下,强化了抗革氏阳性菌和专性厌氧菌活性,致使环丙系列衍生物的抗菌性能更臻完善。

新近在美国召开的第26次ICAAC会上,日本杏林公司披露了新开发的AM-1091^[9],系8-Cl丙氟哌酸的新衍生物, MIC_{80} ($\mu\text{g/ml}$)为:抗大肠杆菌、流感嗜血杆菌,淋病奈瑟球菌0.0125;金葡球菌、肺炎杆菌、灵杆菌、变形菌属0.05;肺炎链球菌、酿脓链球菌,杆菌属0.1;绿脓杆菌、粪链球菌0.2。它们的活性2—8倍于Ciprofloyaci。AM-1091口服给药抗小鼠多种感染也较Ciprofloxacin有更多的选择性^[9]。

美Abbott公司近年来开发了一系列芳基取代的新衍生物^[7,10,11]。芳基取代的系列氟哌酸以及它们和参照物丙氟哌酸的体外活性对比结果表明:A-56620给小鼠肌注时,其抗金葡球菌活性比丙氟哌酸高2~5倍,且能有效地抗绿脓杆菌。A-56619口服给药(小鼠),抗金葡球菌活性3~4倍于丙氟哌酸和氟哌酸,且能有效地抗大肠杆菌与缘脓杆菌^[9]。A-60969在治疗免疫小鼠感染中活性很高,抗金葡球菌、链球菌活性4—16倍和2.4倍于丙氟哌酸,但抗肠道菌和绿脓杆菌活性比丙氟哌酸小4倍。使人感兴趣的是抗脆弱拟杆菌比氟哌酸更为有效。总之,此类芳基氟哌酸以其结构特殊,抗阳性菌、厌氧菌活性高而引人注目。此外,在结构上突破了1-N取代基必须是乙基的旧框框。不足之处是某些衍生物抗肠道阴性菌、链球菌以及绿脓杆菌活性较丙氟哌酸有所下降。

继 AM-833 之后, 新近开发的多氟系列类似物的结构特征是除 6, 8 位“F”取代外, 7 位哌嗪基或吡咯烷基均有氨基或甲基取代, 实质是氨氟哌酸与多氟哌酸结合的产物。动物试验表明 Norfloxacin 1-N 乙基以 1-F-乙基取代会降低药物有效性; 引入 8-F 则会增加有效性; 7-哌嗪环 A' 位引入甲基, 常导致口服吸收完全和半衰期延长, NY-198 便是一例。

NY-198 快速渗入血液, $t_{1/2} > \text{ofloxacin}$

(4.22hr)。口服 100, 200mg 后, 平均血药浓度分别为 1.18 和 1.89 $\mu\text{g/ml}$, 24 小时尿药回收率分别为 72.8%, 72.2%^[9]。

本系列新增衍生物是美国 Warner-Lanbet 开发的 PD-117,558^[9], 它是 CI-934 类似物。体外试验结果表明, PD-117558 较大多数 7-哌嗪基衍生物有较好的抗 G⁻ 菌活性; 体内、外抗 G⁺ 菌活性远优于其它 7-哌嗪基衍生物。体外抗菌活性结果如下:

	PD-117558	Pefloxacin	Ciprofloxacin	Ofloxacin
大肠杆菌	0.05	0.025	0.05	0.01
肺炎杆菌	0.05	0.05	0.1	0.1
金葡球菌	0.05	0.2	3.1	0.4
粪链球菌	0.025	0.8	0.8	0.8
腺链球菌	0.05	0.8	0.8	0.8
半数抑制量($\mu\text{g/ml}$)	1.3	—	5.3	6.3

业已证明, PD-117558 抑制细菌 DNA 促旋酶的效果优于其它抗菌剂^[9]。

综上所述, 此类新衍生物采取氨基、双“F”的综合取代后, 明显地强化了抗 G⁺ 菌的活性, 特别是抗链球菌活性, 这对以往喹诺酮类药物治疗呼吸道感染缺乏令人满意的抗链球菌活性方面有所突破。此外, 口服吸收良好及其长效作用也受到重视。

三、作用机制

实验表明, 喹诺酮抗菌剂的快速杀菌特点是血药浓度达到最小抑制浓度 (MIC) 的 1—4 倍时, 细菌的活力成千倍地下降^[10-17]。虽然其确切的机制不甚清楚, 但多数解释是由于喹诺酮抗菌剂对细菌 DNA 促旋酶 (gyrase) 呈拮抗作用, 从而导致细菌染色体 DNA 曲旋状开裂, 最终结果阻断了 DNA 的复制^[13,18]。细菌 DNA 促旋酶的功能贯穿于整个基因的复制、转录以及重组的各个阶段, 是细菌赖以生存的必要条件^[24,26], 因此称喹诺酮为 DNA 促旋酶抑制剂不无道理, 而其它抗生素如利福平, 氯霉素等的杀菌机

制是抑制细菌细胞壁新蛋白质的合成^[13,17]。

参 考 文 献

- [1] 《Scrip》, (934):18, Sept. 24th, 1984
- [2] 天津市制药工业公司情报站, 《天津医药简讯》1986
- [3] 《药事日报》, (6819):18, 2/16/1985
- [4] Ridgway G. L., et al. Drugs Exptl. Clin. Res XX(4). 259, 262(1985)
- [5] Eftimiadi C., et al. Drugs Exptl. clin. Res XX(4). 241, 245(1985)
- [6] John. S. Wolfson et al. Antimicrobial Agents & Chemotherapy, Oct. 1985. P581~586
- [7] 《Pharmaprojects》Fet. ~Dec. 1985
- [8] David. C. Hooper et al. Antimicrobial Agents & Chemotherapy, Nov 1985, P716-21
- [9] 26th ICAAC Abstr. 1986. 10
- [10] Chin, N. X., et al. Antimicrob. Agents Chemother 24:754-763. 1983
- [11] Chin, N. X., et al. Antimicrob. Agents Chemother 25:319-326. 1984
- [12] Cornett, J. B., et al. Antimicrob. Agents Chemother 27:4-10. 1985
- [13] Crumplin, G. C., et al. J. Antimicrob. Chemother 1984, 13(Suppl. 13) 9-23

- [14] Deitz, W. H., et al. J. Bacteriol. 1986, 91:768—73
 [15] Ito, A., et al. Antimicrob. Agents Chemother 1980, 17:101—108
 [16] Recves, D. S., et al, J. Antimicrob. Chemother 1984, 14(Suppl. c)7—17
 [17] Recves, D. S., et al, J. Antimicrob Chemother 1984, 13:333—346
 [18] Piddock, L. J. V., et al. Antimicrob Newsl 2:1—4, 1985

- [19] Shen, L. L., et al Proc-Natl. Acad. Sci. —USA 82:307—11
 [20] Krueger, J. H., et al. proc. Natl. Acad Sci-USA 81:1199—1503
 [21] Burman, L. G., et al. J. Antimicrob. Chemother 3:509—516, 1977
 [22] Burman, L. G., et al. J. Bacteriol 131: 76—81, 1977
 [23] Namuka, S., et al. Antimicrob. Agents Chemother 10:779—785, 1976

表 I

氟代喹诺酮结构一览

Am-715 (Noisloracin)	1598RB (Pefloxacin)	AT-2266 (Enoxacin)	DL-8280 (Cfloxacin)
A-56620	A-56619 E-3432 E-3404	A-57132 A-60969	Pharmaprojects No:1639 S-25930 S-25932 OPC-7241

续表 I

Bo40-9867 (Ciprofloxacin)	WIN-49375 (Amifloxacin)	AM-833	CN85104693A(例25)
AT-3765	Pharmaprojects No:1467	AT-3295 CI-934 NY-198 CA104(15)12977p PD-117,558	CN85106674A(例5) CN85109026A(例20) AM-1091 CN85109026A(例17)

注: 1. 表内名称一般用其略号, 上市产品附英文名; 对目前正在研制中的无略号衍生物, 则取其专利号, C.A 登录号, 或药物计划(Pharmaprojects)所给的编号;

2. 本表除第一列有代表性衍生物给出结构式外, 以下各列同系物或类似物, 仅标出其略号, 代号和文献出处, 结构省略。

参考文献 [6], [7], [9], 专利: CN85104693A, CN85106674A, CN85109026, CA104(15)12977