

6,8—二氟喹诺酮类抗菌药物的构效关系研究

傅旭春 李光华 (浙江医科大学药理学系, 杭州 310031)

摘要 研究了10个6,8—二氟喹诺酮类抗菌药在 N_1 和 C_7 位取代基的结构与抗菌活性的关系。结果表明, N_1 取代基除了必须符合适当的 STERIMOL 长度外, 还要有一定的脂溶性; C_7 位取代基主要是脂溶性因素影响化合物的抗菌活性。

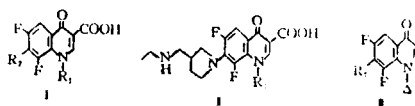
关键词 6,8—二氟喹诺酮 抗菌药 构效关系

与以氟哌酸为代表的6-氟喹诺酮类抗菌药相比, 6,8—二氟喹诺酮类化合物(I)的口服吸收性更好^[1], 具有广阔的应用前景。为了研究这类化合物的抑菌机理和合成抗菌活性更大、抗菌谱更广、毒副作用更小、药代动力学特征更好的6,8—二氟喹诺酮类抗菌药, 人们对这类化合物作了构效关系研究。Domagala JM 等研究了 R_7 取代基为3-[(乙氨基)甲基]-1-吡咯烷基时的6,8—二氟喹诺酮

类化合物(II)中 R_1 取代基的结构对活性的影响^[1], Okada T 等研究了 R_1 取代基为环丙基时的6,8—二氟喹诺酮类化合物(III)中 R_7 取代基的结构与活性的关系^[2]。本文合成了10个6,8—二氟喹诺酮类化合物, 研究了 R_1 和 R_7 分别为小体积烷基和杂环基时的结构与抗菌活性的关系。

1 材料和方法

10个6,8—二氟喹诺酮类化合物按文献^[3]方法



实验室合成, 经 IR、UV 和 $^1\text{H-NMR}$ 确证其结构。

抗菌活性用体外试管法测试。

表 1 6,8-二氟喹诺酮类化合物的理化参数和抗菌活性

编号	R ₁			R ₇		MIC($\mu\text{g/ml}$)		
	取代基	L($\text{\AA}$)	π	取代基	π	金 葡 菌 ATCC25923	大肠杆菌 ATCC25922	绿脓杆菌 ATCC57853
1	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$	4.26	0.38	$-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{NCH}_3$	-1.24	0.78	0.1	1.56
2	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	4.79	-0.77	$-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array}$	-0.25	>25	3.13	>25
3	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	4.11	1.02	$-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array}$	-0.25	1.56	0.78	50
4	$-\text{CH}_3$	3.00	0.56	$-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array}$	-0.25	>25	>25	>25
5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	5.05	1.55	$-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array}$	-0.25	>25	>25	>25
6	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	5.05	1.55	$-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{NH}$	-1.74	0.78	0.39	3.13
7	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	5.05	1.55	$-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{O}$	-0.77	3.13	3.13	25
8	$-\text{CH}_3$	3.00	0.56	$-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{NH}$	-1.74	1.56	0.2	1.56
9	$-\text{CH}_3$	3.00	0.56	$-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{O}$	-0.77	6.25	1.56	12.5
10	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	4.79	-0.77	$-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{NH}$	-1.74	>50	>0.78	>50

对于 R₁ 取代基的结构与二氟喹诺酮类化合物的抗菌活性的构效关系, 表 1 的实验结果表明, 当 R₁ 为乙基和氟代乙基时, 化合物的抗菌活性较强, 若将 R₁ 取代基换为甲基或丙基, 抗菌活性下降(如化合物 3、4 和 5 所示)。分析比较这些取代基的电性参数、脂溶性参数和立体性参数, 发现立体性参数 STERIMOL 长度 L 值能够较好地解释这些实验结果, 即乙基和氟代乙基的 L 值(约 4.2 $\text{\AA}$)比较接近化合物具有较高抗菌活性的最佳 L 值, 抗菌活性较高; 而甲基和丙基的 L 值或者太小或者太大, 抗菌活性均不强。Domagala JM 等的研究结果^[1]也表明, 主要是 R₁ 取代基的 STERIMOL 长度 L 值的大小影响化合物的抗菌活性, 抗革兰氏阴性杆菌活性与 L 值呈抛物线相关性, 为 $L = 4.5 \text{ \AA}$

取代基的脂溶性参数 π 值取自文献^[4,5], 表示沿取代基和母体分子的键轴方向上取代基长度的 STERIMOL 参数 L 值取自文献^[1,5]。

2 结果和讨论

10 个 6,8-二氟喹诺酮类化合物的抗活性和菌有关的理化参数列于表 1, 其中金葡萄菌为革兰氏阳性杆菌, 大肠杆菌和绿脓杆菌为革兰氏阴性杆菌,

时, 抗菌活性最强。6-氟喹诺酮类抗菌药也有类似的构效关系, Chu DTW 等报道的最佳 L 值为 4.2 $\text{\AA}$ ^[6]。然而, 羟乙基的 L 值为 4.79 $\text{\AA}$, 比甲基和丙基更加接近最佳 L 值, 但抗菌活性却很低。如化合物 6、8 和 10 所示, R₁ 取代基为羟乙基的化合物 10, 其抗菌活性还远远比不上 R₁ 取代基分别为甲基和丙基的化合物 8 和 6。这可能是由于羟乙基较强的亲水性所致。由此可见, R₁ 取代基除了立体上的要求外, 还要有一定的脂溶性。亲水性基团对活性不利。

为了考察 R₇ 取代基的理化性质对二氟喹诺酮类化合物的抗菌活性的影响, 合成了 R₁ 取代基均为甲基或丙基而 R₇ 取代基分别为咪唑基、哌嗪基和吗啡啉基的六个化合物, 即表 1 所示的化合物 4

—9,并测定了它们的抗菌活性。表1的实验结果清楚地表明, R_7 取代基为哌嗪基时化合物的抗菌活性较高,吗啡啉基时次之,咪唑基时较低。该活性顺序恰好与这三种取代基的脂溶性参数 π 值的顺序相反,抗菌活性与 R_7 取代基的 π 值之间可能存在线性或抛物线型相关性。Okada T等研究了17种 R_7 取代基的结构与抗菌活性的关系^[2]。抑制革兰氏阴性杆菌的活性与正辛醇—水分配系数对数值 $\log P$ 呈抛物线型相关,抑制活性最大时的 $\log P = 2.3$,据估计,相当于 R_7 取代基的 $\pi = -1.14$ 。Fujita T报道了6-氟喹诺酮类化合物的抗菌活性与 R_7 取代基的脂溶性参数亦呈抛物线型关系^[4],最佳 π 值为 -1.38 ,他们的研究结果与本文的实验结果基本相符。哌嗪基由于其 π 值与最佳 π 值较接近,相应化合物的抗菌活性也较大;咪唑基的 π 值与最佳 π 值相差较大,相应化合物的抗菌活性也较小。

由于化合物1的 R_1 取代基和 R_7 取代基的理化参数值与抗菌活性最大时的最佳值都非常接近,因此,其抗菌活性明显高于其它9个化合物。

参 考 文 献

- 1 Domagala JM, Heifetz CL, Hutt HM et al.
1-Substituted 7-[3-(ethylamino) methyl]-

-pyrrolidinyl]-6, 8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acids. new quantitative structure-activity relationships at N_1 for the quinolone antibacterials. J Med Chem, 1988, 31(5): 991

- 2 Okada T, Ezumi K, Yamakawa M et al. Quantitative structure-activity relationships of antibacterial agents, 7-heterocyclic amine substituted 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acids. Chem Pharm Bull, 1993, 41(1), 126
- 3 李光华, 王培源. 多氟喹诺酮类药物的合成及抗菌活性研究. 中国药物化学杂志, 1992, 2(1), 29
- 4 Fujita T. In Jolles G and Woolridge KRH (Eds.) Drug design: Fact or Fantasy? London: Academic Press 1984, 19—33
- 5 王尔华. 定量药物设计. 北京: 人民卫生出版社, 1983, 365—390
- 6 Chu DTW and Fernandes PB. Structure-activity relationships of the fluoroquinolones. Antimicrob Agents Chemother, 1989, 33: 131

收稿日期: 1995—10—28

Study on the Structure-activity Relationships of 6,8-difluoroquinolone Antibacterials

Fu Xu-chun, Li Guang-hua

(Department of Pharmacy, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310031)

Abstract The structure-activity relationships of ten 6,8-difluoroquinolones have been studied. The results showed that the N₁-substituent should be lipophilic in addition to adapt the optimal STERIMOL length. C₇-substituent affected the antibacterial activity of the fluoroquinolone because of its lipophilicity.

Key words 6,8-difluoroquinolone, Antibacterials, structure-activity relationships

(On page 31)