

· 研究论文 ·

新型氟喹诺酮类似物的合成及抗菌活性

陈修华¹, 刘丽君², 黄朝漫¹, 张应烙^{2*}, 李新生^{1*}

(1. 浙江师范大学 化学与生命科学学院, 浙江 金华 321004; 2. 安徽农业大学 生命科学学院, 安徽 合肥 230036)

摘要: 通过氢解, 偶联及浓盐酸脱保护合成了 10 种新型的氟喹诺酮衍生物(A1 ~ A6, B1 ~ B4), 总收率 50% ~ 65%, 其结构经 ¹H NMR, ¹³C NMR 和 MS(ESI) 表征。测定了目标化合物对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和四联球菌的抗菌活性。结果表明: 目标化合物对 3 种供试细菌均有良好的抑制效果, 其中化合物 A1 和 A2 对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌抑制效果最好, 微弱于左氧氟沙星; A5 对四联球菌的抑制效果优于左氧氟沙星。

关键词: 氟喹诺酮; 合成; 抗菌活性; 大肠杆菌; 金黄色葡萄球菌; 四联球菌; 偶联; 氢解

中图分类号: O626.13

文献标志码: A

DOI: 10.15952/j.cnki.cjsc.1005-1511.21080

Synthesis and Antibacterial Activities of Novel Fluoroquinolone Derivatives

CHEN Xiu-hua¹, LIU Li-jun², HUANG Chao-man¹,
ZHANG Ying-lao^{2*}, LI Xin-sheng^{1*}

(1. College of Chemistry and Life Sciences, Zhejiang Normal University, Jinhua 321000, China

2. College of Life Sciences, Anhui Agricultural University, Hefei 230036, China)

Abstract: Ten novel fluoroquinolone derivatives(A1 ~ A6, B1 ~ B4) were synthesized with a total yield of 50% ~ 65% by hydrogenolysis, coupling and deprotection reaction. The target compounds are characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR and MS(ESI). The antibacterial activity of the ten compounds against *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and *Micrococcus tetragenus* was researched. The results showed the ten compounds possessed good activity against three tested bacteria. Among the ten compounds, A1 possessed the most potent activity against *S. aureus*, A2 possessed the most potent activity against *E. coli*, and the antibacterial activities of A1 and A2 is weaker than that of levofloxacin; A5 possessed the most potent activity against *M. tetragenus*, and the antibacterial activity of A5 against *M. tetragenus* is better than that of levofloxacin.

Keywords: fluoroquinolone; synthesis; antibacterial activity; *Escherichia coli*; *Staphylococcus aureus*; *Micrococcus tetragenus*; coupling reaction; hydrogenolysis reaction

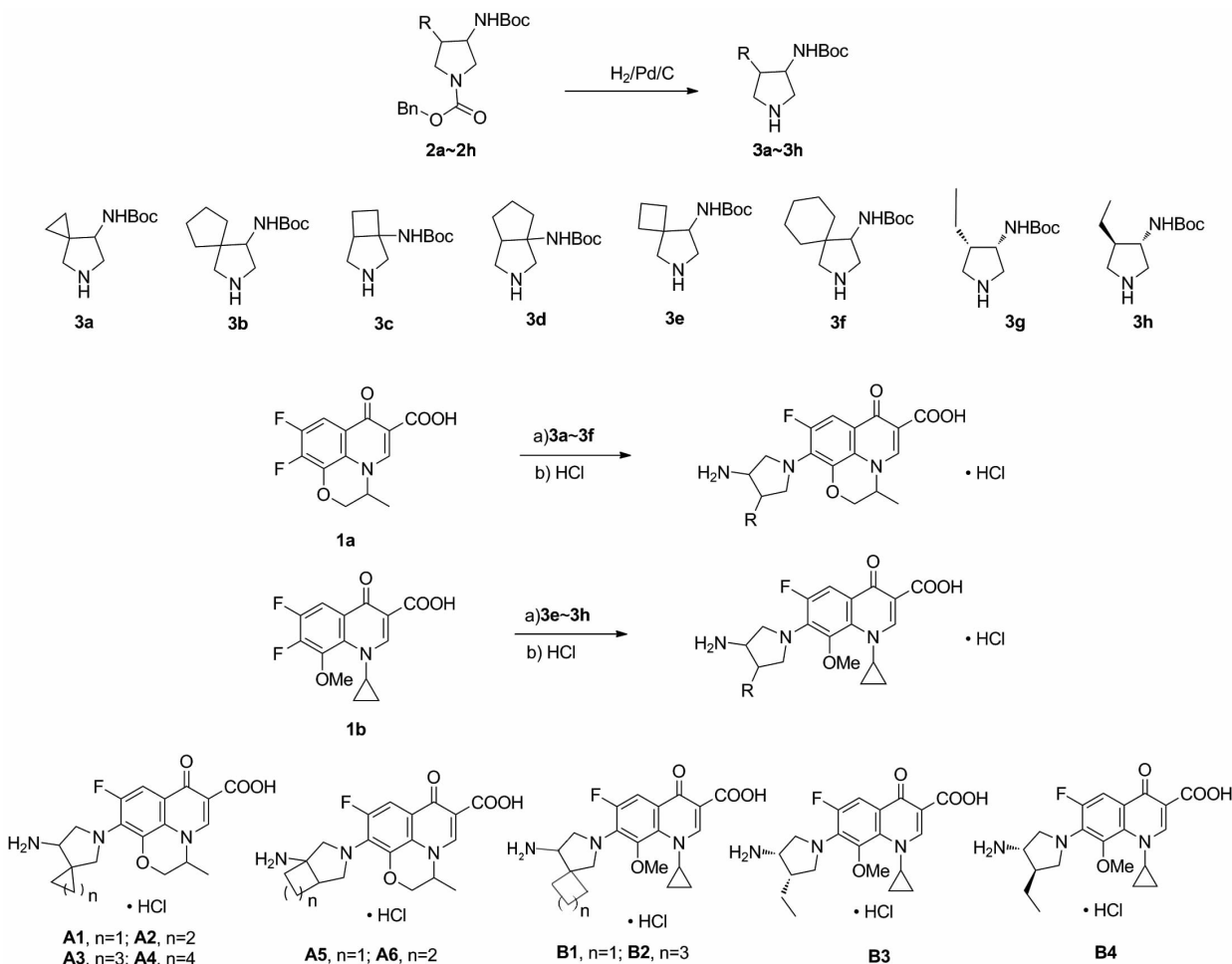
细菌抗药性增强已成为抗微生物化学疗法在临床实践中的严重问题^[1]。由于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、万古霉素耐性链球菌

(VRE)和耐青霉素的链球菌(PRSP)等耐药菌的发病率呈上升趋势, 研制新型抗感染药物的需求迫在眉睫^[2-4]。

收稿日期: 2021-03-16; 修订日期: 2021-04-13

第一作者简介: 陈修华(1990-), 女, 汉族, 四川资阳人, 硕士, 主要从事药物化学研究。

通信联系人: 张应烙, 教授, E-mail: zhangyl@ahau.edu.cn; 李新生, 教授, E-mail: sky33@zjnu.edu.cn



喹诺酮类抗菌药主要是通过抑制细菌中的 DNA 回旋酶和拓扑异构酶 IV, 进而导致 DNA 双链断裂, 并阻止其再连接来实现药效的^[5-7]。第 1 代喹诺酮类药物于 1962 年上市, 仅具有对革兰阴性菌的适度活性, 且口服吸收率低^[8]。通过结构修饰, 第 2~4 代喹诺酮类药物相继问世, 代表性药物为吡哌酸、环丙沙星和莫西沙星。与第 1 代药物相比, 具有更广谱的活性, 并且改善了对革兰阴性菌的活性, 使抗菌谱扩大^[9-10]。

氟喹诺酮类药物是以 4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸为母核结构的化学合成药物。氟喹诺酮药物具有广谱杀菌性、较小的用后毒副作用、药物分子结构相对简单、价格适中等特点^[11-12]。

根据喹诺酮类药物的构效关系^[13], 本文拟在 C7 位引入一系列 3-氨基吡咯烷衍生物以合成喹诺酮衍生物。以 **2a~2h** 为起始原料, 在钯碳催化作用下, 常压氢解脱去苄氧羰基保护基, 以定量的收率得到产品 **3a~3h**; **3a~3h** 无须纯化, 分

别与 **1a** 或 **1b** 在 DMSO 中进行取代反应得到中间体; 粗品在浓盐酸作用下脱去 Boc 保护, 最后用乙醇结晶得到高纯度的化合物 **A1~A6** 和 **B1~B4**, 总收率 50%~65% (Scheme 1), 其结构经 ¹H NMR、¹³C NMR 和 MS(ESI) 表征。并采用滤纸片法, 以左氧氟沙星和 DMSO 作为阳性对照和阴性对照, 测定了 10 种目标化合物对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌及四联球菌的抑制活性。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

YRT-3 型熔点仪; Bruker 600 MHz 型核磁共振仪 (DMSO-*d*₆ 为溶剂, TMS 为内标); Bruker MicroTof-Q II 型质谱仪。

氧氟沙星, 迈瑞尔公司; **2a**^[13], **2b~2d**^[14], **2e~2f**^[15], **2g~2h**^[16] 按文献方法合成; 其余所用试剂均为分析纯。

1.2 A1 ~ A6 和 B1 ~ B4 的合成(以 A1 为例)

将 **1a**(0.47 mmol)溶于 3 mL DMSO 中,加入 **3a**,升温至 100 °C,反应 2 h。加入 H₂O 稀释体系,用 DCM(3 × 20 mL)萃取,合并有机相,真空干燥,旋蒸除溶,残余物用冰浴冷却,加入浓盐酸(5 mL),升温至室温,反应 1 h(TLC 追踪)。旋蒸除溶,残余物用乙醇结晶得化合物 **A1**,收率 67.6%。

用类似的方法合成化合物 **A2 ~ A6** 和 **B1 ~ B4**。

化合物 **A1**: 淡黄色固体 130 mg,收率 68%, m. p. 229 ~ 230 °C; ¹H NMR(600 MHz, DMSO)δ: 15.34(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.31(s, 2H), 7.58(dd, *J* = 13.9 Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.94 ~ 4.85(m, 1H), 4.57 ~ 4.52(m, 1H), 4.29(t, *J* = 9.7 Hz, 2H), 4.26 ~ 4.16(m, 1H), 3.87(dd, *J* = 24.9 Hz, 11.9 Hz, 1H), 3.39(s, 1H), 1.45(dd, *J* = 6.6 Hz, 2.1 Hz, 3H), 1.12(dd, *J* = 9.0 Hz, 4.7 Hz, 1H), 0.90 ~ 0.83(m, 1H), 0.80 ~ 0.69(m, 2H); ¹³C NMR(151 MHz, DMSO)δ: 176.1, 166.3, 153.0, 146.0, 137.4, 130.4, 124.9, 117.3, 106.6, 103.6, 68.2, 67.9, 57.2, 54.8, 50.7, 31.7, 31.7, 24.8, 18.0; HR-MS(ESI) *m/z*: calcd for C₁₉H₂₀N₃O₄F { [M + H]⁺ } 374.1511, found 374.1480。

化合物 **A2**: 淡黄色固体 90 mg,收率 60%, m. p. 231 ~ 232 °C; ¹H NMR(600 MHz, DMSO)δ: 15.37(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.43(s, 2H), 7.56(d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.93 ~ 4.86(m, 1H), 4.55(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.34 ~ 4.22(m, 1H), 4.16 ~ 3.99(m, 2H), 3.81 ~ 3.69(m, 3H), 2.40 ~ 2.32(m, 1H), 2.17 ~ 2.07(m, 1H), 2.02 ~ 1.85(m, 4H), 1.46(t, *J* = 6.3 Hz, 3H); ¹³C NMR(151 MHz, DMSO)δ: 176.2, 166.3, 146.3, 130.3, 125.2, 125.0, 116.5, 106.3, 104.0, 103.8, 68.2, 67.9, 55.6, 55.0, 45.9, 31.5, 24.1, 18.3, 17.9, 15.3; HR-MS(ESI) *m/z*: calcd for C₂₀H₂₂N₃O₄F { [M + H]⁺ } 388.1667, found 388.1640。

化合物 **A3**: 淡黄色固体 88 mg,收率 60%, m. p. 232 ~ 233 °C; ¹H NMR(600 MHz, DMSO)δ: 15.37(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.43(s, 2H), 7.56(d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 4.89(s, 1H), 4.55(d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.30(t, *J* = 12.4 Hz,

1H), 4.18(ddd, *J* = 16.1 Hz, 11.2 Hz, 4.5 Hz, 1H), 3.92(ddd, *J* = 12.7 Hz, 10.2 Hz, 2.9 Hz, 1H), 3.79(t, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.60 ~ 3.49(m, 2H), 1.85(d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 1.65(dd, *J* = 21.2 Hz, 10.9 Hz, 6H), 1.54(dd, *J* = 11.6 Hz, 5.9 Hz, 1H), 1.46(dd, *J* = 6.3 Hz, 3.5 Hz, 3H); ¹³C NMR(151 MHz, DMSO)δ: 176.4, 166.7, 146.5, 130.7, 125.5, 125.3, 116.8, 106.6, 104.2, 104.1, 68.5, 68.2, 56.4, 55.4, 51.6, 36.5, 30.4, 24.8, 24.4, 18.6, 18.2; HR-MS(ESI) *m/z*: calcd for C₂₁H₂₄N₃O₄F { [M + H]⁺ } 402.1824, found 402.1792。

化合物 **A4**: 淡黄色固体 70 mg,收率 50%, m. p. 233 ~ 234 °C; ¹H NMR(600 MHz, DMSO)δ: 15.35(s, 1H), 8.94(s, 1H), 8.25(s, 2H), 7.58(d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.89(s, 1H), 4.55(d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.37 ~ 4.29(m, 1H), 4.20 ~ 4.10(m, 1H), 3.87 ~ 3.71(m, 2H), 3.63(dd, *J* = 20.5 Hz, 9.9 Hz, 1H), 3.52(s, 1H), 1.67 ~ 1.52(m, 6H), 1.46(d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.34 ~ 1.21(m, 4H); ¹³C NMR(151 MHz, DMSO)δ: 176.2, 166.3, 146.3, 136.3, 125.1, 125.1, 116.8, 106.4, 103.9, 103.7, 68.1, 67.9, 57.9, 56.6, 54.9, 43.3, 33.5, 28.5, 25.4, 22.5, 18.1, 17.9; HR-MS(ESI) *m/z*: calcd for C₂₂H₂₆N₃O₄F { [M + H]⁺ } 416.1980, found 416.1945。

化合物 **A5**: 淡黄色固体 66 mg,收率 59%, m. p. 215 ~ 216 °C; ¹H NMR(600 MHz, DMSO)δ: 15.25(s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.62(s, 2H), 7.63(d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.94(d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.61(d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.40(d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.91(dd, *J* = 53.9 Hz, 10.3 Hz, 1H), 3.67(d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.58(s, 1H), 3.55 ~ 3.46(m, 1H), 2.98(d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 2.36(dd, *J* = 23.2 Hz, 15.4 Hz, 1H), 2.16(dd, *J* = 13.7 Hz, 8.0 Hz, 2H), 1.68(dd, *J* = 21.1 Hz, 12.0 Hz, 1H), 1.47(d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.23(s, 2H); ¹³C NMR(151 MHz, DMSO)δ: 176.5, 166.7, 146.6, 130.6, 130.6, 125.6, 125.3, 116.8, 106.7, 104.3, 68.5, 68.2, 55.3, 46.2, 31.8, 24.4, 18.6, 18.2, 15.6; HR-MS(ESI) *m/z*: calcd for C₁₉H₂₀N₃O₄F { [M + H]⁺ }

374. 1511, found 374. 1485。

化合物 **A6**: 淡黄色固体 110 mg, 收率 66%, m. p. 228 ~ 229 °C; ^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ : 8. 91 (s, 1H), 7. 53 (d, J = 13. 4 Hz, 1H), 4. 87 (d, J = 6. 5 Hz, 1H), 4. 54 (d, J = 11. 3 Hz, 1H), 4. 30 (d, J = 11. 3 Hz, 1H), 3. 82 (dt, J = 17. 5 Hz, 8. 2 Hz, 1H), 3. 67 ~ 3. 44 (m, 3H), 2. 12 (s, 1H), 1. 96 (td, J = 14. 0 Hz, 7. 0 Hz, 1H), 1. 78 ~ 1. 66 (m, 3H), 1. 64 ~ 1. 58 (m, 1H), 1. 42 (dd, J = 20. 8 Hz, 6. 7 Hz, 4H); ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ : 176. 6, 166. 7, 146. 4, 139. 3, 129. 8, 125. 2, 119. 1, 106. 9, 103. 9, 103. 7, 68. 5, 59. 5, 56. 5, 56. 3, 55. 6, 55. 4, 41. 1, 28. 5, 19. 1, 18. 2; HR-MS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}$ $\{[\text{M} + \text{H}]^+\}$ 388. 1667, found 388. 1635。

化合物 **B1**: 棕红色固体 80 mg, 收率 60%, m. p. 215 ~ 216 °C; ^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ : 15. 12 (s, 1H), 8. 66 (s, 1H), 8. 51 (s, 2H), 7. 69 (d, J = 11. 8 Hz, 1H), 4. 14 (s, 1H), 3. 88 (dd, J = 132. 3 Hz, 23. 9 Hz, 5H), 3. 54 (s, 3H), 2. 16 (s, 1H), 1. 92 (s, 5H), 1. 17 (s, 1H), 1. 06 (d, J = 32. 1 Hz, 2H), 0. 91 (s, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ : 176. 0, 166. 0, 163. 6, 152. 0, 150. 4, 141. 0, 136. 3, 134. 4, 117. 6, 106. 3, 61. 6, 59. 5, 55. 5, 53. 4, 45. 9, 40. 8, 30. 7, 24. 0, 15. 2, 9. 5, 8. 6; HR-MS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}$ $\{[\text{M} + \text{H}]^+\}$ 402. 1824, found 402. 1789。

化合物 **B2**: 淡黄色固体 60 mg, 收率 56%, m. p. 235 ~ 236 °C; ^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ : 15. 12 (s, 1H), 8. 67 (s, 1H), 8. 36 (s, 2H), 7. 70 (d, J = 13. 9 Hz, 1H), 4. 17 ~ 4. 12 (m, 1H), 4. 02 (dd, J = 12. 3 Hz, 7. 0 Hz, 1H), 3. 84 (dd, J = 10. 6 Hz, 4. 2 Hz, 1H), 3. 68 ~ 3. 59 (m, 3H), 3. 57 (s, 3H), 3. 43 ~ 3. 39 (m, 1H), 1. 65 ~ 1. 45 (m, 8H), 1. 41 ~ 1. 26 (m, 4H), 1. 13 (dd, J = 12. 6 Hz, 5. 7 Hz, 1H), 1. 08 ~ 1. 00 (m, 2H), 1. 01 ~ 0. 92 (m, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ : 176. 2, 166. 0, 152. 2, 150. 6, 141. 3, 136. 6, 134. 6, 117. 9, 106. 9, 106. 6, 62. 1, 57. 8, 56. 5, 53. 7, 43. 4, 40. 8, 40. 1, 33. 5, 28. 5, 25. 5, 22. 5, 9. 3, 8. 9; HR-

MS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}$ $\{[\text{M} + \text{H}]^+\}$ 430. 2064, found 430. 2096。

化合物 **B3**: 淡黄色固体 55 mg, 收率 59%, m. p. 212 ~ 213 °C; ^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ : 15. 14 (s, 1H), 8. 66 (s, 1H), 8. 39 (s, 2H), 7. 68 (d, J = 13. 9 Hz, 1H), 4. 18 ~ 4. 11 (m, 1H), 4. 04 (dd, J = 11. 7 Hz, 4. 8 Hz, 1H), 3. 90 (s, 1H), 3. 75 (dd, J = 9. 0 Hz, 4. 3 Hz, 2H), 3. 66 (d, J = 11. 9 Hz, 1H), 3. 56 (s, 3H), 2. 43 ~ 2. 32 (m, 1H), 1. 59 (dt, J = 13. 8 Hz, 6. 9 Hz, 1H), 1. 51 ~ 1. 42 (m, 1H), 1. 26 ~ 1. 08 (m, 3H), 1. 01 (d, J = 7. 3 Hz, 1H), 0. 98 (t, J = 7. 3 Hz, 3H), 0. 88 (dd, J = 10. 6 Hz, 6. 0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ : 176. 4, 166. 3, 152. 3, 150. 8, 141. 3, 137. 0, 135. 0, 117. 9, 107. 1, 106. 7, 62. 4, 55. 9, 53. 9, 51. 9, 42. 6, 41. 1, 19. 8, 12. 9, 10. 1, 8. 8; HR-MS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}$ $\{[\text{M} + \text{H}]^+\}$ 390. 1824, found 390. 1785。

化合物 **B4**: 淡黄色固体 102 mg, 收率 56%, m. p. 223 ~ 224 °C; ^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ : 8. 73 (s, 2H), 8. 64 (s, 1H), 7. 62 (d, J = 13. 7 Hz, 1H), 4. 14 (s, 1H), 3. 89 (t, J = 7. 5 Hz, 1H), 3. 87 ~ 3. 82 (m, 1H), 3. 75 (dd, J = 10. 3 Hz, 6. 0 Hz, 1H), 3. 59 (s, 3H), 3. 54 (s, 1H), 3. 49 ~ 3. 45 (m, 1H), 2. 33 (d, J = 4. 8 Hz, 1H), 1. 79 (dd, J = 12. 6 Hz, 6. 1 Hz, 1H), 1. 42 ~ 1. 33 (m, 1H), 1. 14 (s, 1H), 1. 08 ~ 1. 00 (m, 2H), 0. 94 (t, J = 7. 3 Hz, 5H); ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ : 176. 1, 165. 9, 154. 0, 152. 4, 150. 4, 141. 8, 136. 2, 134. 4, 118. 1, 106. 5, 62. 0, 54. 5, 54. 1, 53. 2, 43. 5, 40. 8, 23. 5, 12. 0, 9. 3, 8. 8; HR-MS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}$ $\{[\text{M} + \text{H}]^+\}$ 390. 1824, found 390. 1798。

1.3 抗菌活性测试

采用滤纸片法, 分别以左氧氟沙星和 DMSO 作为阳性对照和阴性对照, 测定了目标化合物 **A1** ~ **A6** 和 **B1** ~ **B4** 对大肠杆菌 (*E. coli*)、金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*) 和四联球菌 (*M. tetragenus*) 的抑制活性。先用 6 mm 打孔器打孔制备 6 mm 纸片, 121 °C, 20 min 灭菌, 烘干备用。化合物用 DMSO 溶解, 初始浓度 $6\text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $0.22\text{ }\mu\text{m}$ 微

孔滤膜过滤除菌备用。用接种环蘸取少许供试细菌菌落,用平板划线法接种在 LB 固体培养基上,放于 37 ℃ 培养箱中培养 24 h;将活化好的细菌接入 LB 液体培养基,37 ℃, 180 r · min⁻¹ 摇床培养 24 h。在已灭菌温度约 50℃ 的 20 mL LB 固体培养基中加入 100 μL 菌体浓度约为 106 cfu · mL⁻¹ 的供试菌液,混匀后,倒入平板。待其凝固后,贴上滴加的 5 μL 药液的滤纸片,即 30 μg/滤纸片。分别用左氧氟西林和 DMSO 作为阳性对照和阴性对照。平板倒置于 37 ℃ 培养箱中培养 24 h。十字交叉法测量抑菌圈直径。每个培养皿上贴 3 个滤纸片,作为平行实验,结果取平均值,实验结果见表 1。

表 1 目标化合物的抗菌活性

Table 1 Antibacterial activities of target compounds			
Comp	抑菌圈直径/mm		
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Micrococcus tetragenus</i>
A1	16.9	24.0	18.1
A2	25.9	15.3	18.9
A3	23.0	17.1	16.9
A4	17.9	20.1	18.4
A5	24.0	20.0	24.8
A6	16.1	21.1	18.0
A7	24.8	17.0	18.9
A8	18.0	13.9	14.2
A9	22.1	15.9	17.3
A10	21.1	16.9	19.2
Levofloxacin	31.4	29.4	20.8

2 结果与讨论

2.1 抗菌活性

由表 1 可知,在 6 mg · mL⁻¹ 浓度下,10 种目标化合物对 3 种供试细菌均有良好的抑制活性。目标化合物对大肠杆菌的抑制直径在 16.1 ~ 25.9 mm,其中 A2 对大肠杆菌抑制活性最高,抑菌半径达到左氧氟沙星的 82.5%;目标化合物对金黄色葡萄球菌的抑制直径在 13.9 ~ 24.0 mm,其中 A1 对金黄色葡萄球菌的抑制活性最高,抑菌半径达到左氧氟沙星的 81.6%;目标化合物对四联球菌的抑制直径在 14.2 ~ 24.8 mm,其中 A5 抑菌

半径超过左氧氟沙星,抑菌半径为左氧氟沙星的 119.3%。化合物 A2 与 B1 的 C7 位取代基相同,并且对三种供试细菌的抑制作用基本相同;化合物 A4 与 B2 的 C7 位的取代基相同,但是 A4 对金黄色葡萄球菌和四联球菌的抑制活性明显高于 B2,对大肠杆菌的抑制活性无明显差异。总体而言,10 种化合物对 3 种供试细菌均有抑制活性,并且以 1a 为前体合成的 6 种化合物的抗菌活性略高于以 1b 为前体合成的 4 种化合物,但是与标准对照物左氧氟沙星相比抑制活性并不理想。因此,母核的选择,以及母核的 C7 位取代基的结构修饰需要进一步研究。

3 结论

合成了 10 种新型的氟喹诺酮衍生物(A1 ~ A6, B1 ~ B4),总收率 50% ~ 65%。抗菌活性测试结果显示,在 6 mg · mL⁻¹ 浓度下,目标化合物对大肠杆菌,金黄色葡萄球菌和四联球菌均有一定抑制效果。其中,化合物 A5 对四联球菌的抑制直径优于左氧氟沙星。初步的构效分析显示,将 3-氨基吡咯烷引入氟喹诺酮 C7 位形成的化合物,对 3 种供试细菌均有良好的抑制作用,这为喹诺酮类化合物结构的进一步设计提供了参考。

参考文献

[1] AMYES S G, GEMMELL C G. Antibiotic resistance in bacteria[J]. Journal of Medical Microbiology, 1992, 36(1): 4 - 29.

[2] ANDREAS V, BRADLEY N D. The worldwide prevalence of methicillin-resistant staphylococcus aureus [J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 1995, 5(2): 101 - 105.

[3] JONES R N, SADER H S, ERWIN M E, et al. E-merging multiply resistant enterococci among clinical isolates I. Prevalence data from 97 medical center surveillance study in the United States[J]. Diagnostic Microbiology & Infectious Disease, 1995, 21(2): 85 - 88.

[4] LONKS J R, MEDEIROS A A. The growing threat of antibiotic-resistant streptococcus pneumoniae [J]. Medical Clinics of North America, 1995, 79(3): 523 - 528.

[5] GELLERT M, MIZUUCHI K, NASH A, et al. DNA gyrase: An enzyme that introduces superhelical turns into DNA[J]. Proceedings of the National Academy of

- Sciences, 1976, **73**(11):3872–3877.
- [6] KAYSUHIRO K, HISASHI T, HITOSHI O, *et al.* Studies on 8-methoxyquinolones: Synthesis and antibacterial activity of 7-(3-amino-4-substituted) pyrrolidyl derivatives [J]. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 2000, **48**(11):1667–1672.
- [7] DOMAHALA J M, HANNA L D, HEIFETZ C L, *et al.* New structure-activity relationships of the quinolone antibacterials using the target enzyme. The development and application of a DNA gyrase assay [J]. Journal of Medicinal Chemistry, 1986, **29**(3):394–404.
- [8] 盛钊君, 陈小乐, 张燕, 等. 喹诺酮类药物的研究与应用进展 [J]. 山东化工, 2018, **47**(13):42–45.
(SHENG Z J, CHEN X L, ZHANG Y, *et al.* Research and application progress of quinolones [J]. Shangdong Chemical Industry, 2018, **47**(13):42–45.)
- [9] 汪阿鹏, 冯连顺, 刘明亮, 等. 氟喹诺酮类抗菌药的最新研究进展 [J]. 国外医药 (抗生素分册), 2019, **40**(03):169–179.
(WANG A P, FENG L S, LIU M L, *et al.* The latest research progress of fluoroquinolone antibacterial drugs [J]. World Notes on Antibiotics, 2019, **40**(03):169–179.)
- [10] 刘敏, 刘秀芬, 于慧, 等. 金黄色葡萄球菌对喹诺酮类药物耐药研究进展 [J]. 检验医学与临床, 2020, **17**(22):3363–3366.
(LIU M, LIU X F, YU H, *et al.* Research progress of staphylococcus aureus resistance to quinolones [J]. Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 2020, **17**(22):3363–3366.)
- [11] CHANG X S, MEYER M T, LIU X Y, *et al.* Determination of antibiotics in sewage from hospitals, nursery and slaughter house, wastewater treatment plant and source water in Chongqing region of Three Gorge Reservoir in China [J]. Environmental Pollution, 2010, **158**(5):1444–1450.
- [12] VICENCE A. Analytical strategies to determine quinolone residues in food and the environment [J]. Trends in Analytical Chemistry, 2007, **26**(6):534–538.
- [13] CHALYK B A, BUTKO M V, YANSHYNA O O, *et al.* Synthesis of spirocyclic pyrrolidines: Advanced building blocks for drug discovery [J]. Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse), 2017, **23**(66):16782–16788.
- [14] HISASHI T, SATOSHI K, TAKAHIRO K, *et al.* Fused substituted aminopyrrolidine derivative as antibacterial agents and their preparation: US 2008082009[P]. 2018.
- [15] ELVIRA R, ZAITSEVA A Y, SMIRNOV N, *et al.* Synthesis of spirocyclic pyrrolidines from cyclopentylideneacetic acid derivatives [J]. Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2019, **55**(7):676–680.
- [16] VAN W R W, OVERKLEEF H S, VAN B J H, *et al.* Access to isolable azomethine ylides by photochemical transformation of 2,3-dihydroisoxazoles [J]. European Journal of Organic Chemistry, 2003, **8**(03):1438–1453.