مقاله پژوهشی
مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره هشتم، شماره چهارم، زمستان ۱۳۸۸، ۲۶۲-۲۵۳

تهیه مشتقات N-[۵-(۵-نیتروآریل)-۱،۳،۴- تیادی آزول-۲- ایل] پیپرازینیل کینولون‌ها و ارزیابی خواص ضد باکتریایی آنها به روش برون‌تنی

محمد حسن مصحفی[۱]، سیده ملیحه صفوی[۲]، علیرضا فرومدی[۳]

دریافت مقاله: ۸۷/۱۲/۵ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۸۸/۵/۳ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۸۸/۷/۱۶ پذیرش مقاله: ۸۸/۸/٤

چکیده

زمینه و هدف: مقاومت به داروهای ضد باکتریایی در حال گسترش است و دست‌یابی به داروهای ضد میکروب جدید و درک سازوکار آنها حیاتی است. کینولون‌ها دارای اثرات ضد باکتریایی قوی بر علیه باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی و پاتوژن‌های میکوباکتریال مثل باکتری‌های غیر هوازی می‌باشند. هدف این مطالعه یافتن مشتقات جدید نیتروآریل تیادی‌آزول- کینولون و بررسی اثرات ضدباکتریایی آنها بر علیه تعدادی از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه آزمایشگاهی در سال ۱۳۸۷ در مرکز تحقیقات علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی تهران و کرمان انجام شد. از واکنش ۱-سیکلوپروپیل-۶-فلوئورو-۸-متوکسی-۴-اکسو-۷- (پیپرازین-۱-ایل) -۱، ۴-دی هیدروکینولین-۳-کربوکسیلیک اسید (ترکیب 3) با ۲-کلرو-۵-(نیتروآریل) -۱،۳،۴- تیادی آزول (ترکیبات 9a-f) در حضور DMF و بیکربنات سدیم در دمای ۹۰-۸۵ درجه سانتی‌گراد، ترکیبات نهایی۱-سیکلوپروپیل -۶-فلوئورو-۷ -[۴-[۵-(نیتروآریل)-۱،۳،۴-تیادی آزول-۲-ایل]- پیپرازین-۱-ایل]-۸- متوکسی-۴- اکسو-کینولین-۳- کربوکسیلیک اسید (8a-f) سنتز شدند. ترکیبات 8a-f در شرایط آزمایشگاهی با روش رقیق‌سازی آگار بر علیه تعدادی از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی آزمایش شدند.

یافته‌ها: از بین ترکیبات تهیه شده در این تحقیق، آنالوگ نیتروفوران (8b) دارای قوی‌ترین اثر مهاری بر علیه باکتری‌های گرم مثبت باسیلوس‌سوبتیلیس، استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس، اینتروکوکوس‌فیکالیس، میکروکوکوس‌لوتئوس در مقایسه با داروی گتی‌فلوکساسین و سایر ترکیبات سنتز شده می‌باشد.

نتیجه‌گیری: قرار دادن گروه حجیم [۵-(۵- نیتروآریل)-۱،۳،۴- تیادی آزول-۲ ایل] می‌تواند روی فعالیت ضد باکتریایی کینولون‌های والد و گروه‌های نیتروآریل تأثیر داشته باشد به طوری که آنالوگ ۵- نیتروفوران قوی‌ترین اثر ضد باکتریایی را بر علیه میکروارگانیسم‌های تست شده نشان داد.

واژه‌های کلیدی: کینولون، ترکیبات نیتروآروماتیک، ۱،۳،۴- تیادی‌آزول، اثرات ضد باکتری

۱- دانشیار گروه آموزشی میکروبیولوژی، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی کرمان
۲- کارشناس ارشد، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳- (نویسنده مسئول) استاد، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
تلفن: ۰۲۱-٦٦٩٥٤٧٠٨ ، دورنگار: ۰۲۱-٦٦٤٦١١٧٨، پست الکترونیکی: aforoumadi@yahoo.com

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-15]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1388.8.4.1.3]

مقدمه

فلوروکینولـونهـا گروهـی از داروهـای ضـد بـاکتری مـیباشـند کـه امـروزه بـه طـور گـستردهای در درمـان عفونتهای باکتریایی مورد اسـتفاده قـرار مـیگیرنـد [۱]. نالیدیکسیک اسید، اولین عضو گروه کینولونهـا، در سـال ۱۹۶۲ کـشف گردیـد [۲]. اولـین تغییـر در سـاختار پایـه کینولونها، قرار دادن اتـم فلوئـور در موقعیـت ۶ بـود کـه قدرت ضد باکتریایی آنها را بهبود بخشید و موجب گردیـد کینولـونهـا بـه عنـوان داروهـای مفیـدی بـرای درمـان عفونتهای ادراری، عمومی و مجرای تنفسی مورد استفاده قرار گیرند. قبلاً کینولونهـا فقـط در درمـان عفونـتهـای مجاری ادراری مؤثر بودند اما بـسیاری از داروهـای جدیـد مثل گارنوکساسین (**1**)، موکسی فلوکـساسین (**2**) و گتـی فلوکساسین (**3**) برای درمان عفونتهـای مجـاری تنفـسی مورد استفاده قرار میگیرند، به طوری که ایـن داروهـا بـر علیه S. pneumoniae مؤثرند [۷-۳].

تغییر در ساختار پایه مولکول شامل افزایش گروهها به موقعیتهای N_1، C_5، C_7 باعث بهبود اثرات ضد باکتریـایی میگردد. قرار گرفتن گروه پیپرازین در موقعیت C_7 و یـک گـــروه ســـیکلوپروپیل در موقعیـــت N_1 کـــه در سیپروفلوکساسین (**4**) و در کینولـونهـای جدیـدتر مثـل فلوروکینولون (**2**) و فلوروکینولون (**3**) قابل مشاهده اسـت باعث افزایش قدرت داروها شده است [۷]. حلقه پیپـرازین و کربوکسیلیک اسید در موقعیت C_3 که حالـت دو قطبـی ایجاد میکند، قدرت نفوذ داروها در سلولهای باکتریایی را افزایش داده، بدین ترتیب باعـث افـزایش قـدرت اثـر دارو میشود. حالت دو قطبـی باعـث نفـوذ دارو در بافـتهـای انسانی نیز میشود. اتم فلوئـور در موقعیـت ۶ بـرای مهـار آنزیمهای هـدف ضـروری اسـت [۸]. سـازوکار عمـل ایـن داروها مهار DNA ژیراز و توپوایزومراز IV میباشد. DNA ژیراز همان توپوایزومراز II باکتریایی میباشـد کـه کنتـرل توپولوژیکی مارپیچ دوتـایی DNA را در طـی فرآینـدهای همانندسازی و ترجمه به عهده دارد [۱۰-۹]. مهـار DNA ژیراز یـا توپـوایزومراز IV و قـدرت نفـوذ کینولـونهـا در سـلولهـا تحـت تـأثیر اسـتخلاف موقعیـت C_7 سـاختار استاندارد ۴-کینولـون-۳-کربوکـسیلیک اسـید اسـت. بـه علاوه، اعتقاد بر این اسـت کـه بـرای ارگانیـسمهـای گـرم مثبت، افزایش جرم مولکولی و حجم استخلاف در موقعیت C_7 مانع نفوذ مولکول نمیشـود [۱۳-۱۱]. بـه طـور کلـی استخلاف در موقعیت ۷ کینولونها نقش مهمی در رابطـه با اثـرات ضـد میکروبـی، فارماکوکینتیـک و عـوارض ایـن داروها دارد [۱۴] با توجه به این مسئله، چندین هیبرید از ۵- (نیتروآریـل)- ۱،۳،۴-تیـادی آزول و کینولـونهـای مختلـف از جملـه مـشتقات سیپروفلوکـساسین (**4**)، نورفلوکساسین (**5**)، انوکساسین (**6**) و لووفلوکـساسین (**7**) با قدرت ضد باکتریایی قویتـر علیـه ارگانیـسمهـای گـرم مثبت در مقایسه با ترکیبات والد خود ساخته شـده اسـت [۱۷-۱۵].

عوارض جانبی و ناخواسته نظیر علایم مشاهده شده در سیستم عصبی مرکزی، اثر متقابل دارو- دارو، سمیتزایـی در مقابل نور، آسیب کبد و قلب از چندین کینولون جدیـد گزارش شده است. از سوی دیگر مقاومت باکتریـایی بـرای بسیاری از پاتوژنها اثبات شده است و مطالعه باکتریهای مختلف نشان مـیدهـد کـه مقاومـت در طـی چنـد سـال مـیتوانـد افـزایش و توسـعه یابـد. مقاومـت در برابـر فلوروکینولـونهـا بـه خـصوص انـواع قـدیمیتـر مثـل فلوروکینولون (**4**) در حال افزایش است. این مقاومت چند دارویـی موجـب گردیـده تـلاش بـرای دسـتیـابی بـه کینولـونهـای جدیـد دو چنـدان گـردد. نـسل جدیـد

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-15]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1388.8.4.1.3]

کینولون‌ها باید بتوانند از یک سو بر مقاومت چند دارویی غلبه نمایند و از سوی دیگر دارای عوارض جانبی کمتر باشند [۱۹-۱۸،۸]. فلوروکینولون (**3**) یک فلوروکینولون جدید (نسل چهارم) با اثرات ضد باکتریایی قوی‌تری در مقایسه با فلوروکینولون‌های قدیمی‌تر مثل فلوروکینولون (**4**) بر علیه باکتری‌های گرم مثبت و بی‌هوازی می‌باشد [۲۰]. کاهش قند خون به عنوان عارضه جانبی این دارو منجر به حذف آن از بازارهای آمریکایی شد [۲۱]، بنابراین، تلاش برای سنتز مشتقات فلوروکینولون (**3**) با اثرات بهتر و تحمل بالاتر ضروری به نظر می‌رسد تا به محدودیت‌های این فلوروکینولون غلبه شود. هدف این مطالعه یافتن مشتقات جدید نیتروآریل تیادی آزول – کینولون و بررسی اثرات ضد باکتریایی آنها بر علیه تعدادی از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی شامل استافیلوکوکوس اورئوس، استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس، استرپتوکوکوس پنومونیا، باسیلوس سوبتیلیس، اینتروکوکوس فیکالیس، میکروکوکوس لوتئوس، اشریشیاکولی، سالمونلا تایفی، شیگلا فلکسنری، کلبسیلا پنومونیا، سراتیا مارسسنس و پسودوموناس آئروژینوزا می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه آزمایشگاهی در سال ۱۳۸۷ در مرکز تحقیقات علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی تهران و کرمان انجام شد. مواد شیمیایی و حلال‌های مورد استفاده از شرکت‌های مرک و آلدریچ خریداری گردید. نقطه ذوب به وسیله دستگاه Kofler hot stage اندازه‌گیری شد. طیف مادون قرمز (IR) در دستگاه اسپکتروفتومتر Shimadzu 470 و طیف Hydrogen-1 nuclear magnetic resonance (^{1}H-NMR) با استفاده از اسپکترومتر Broker 500 تعیین شد. جابجایی شیمیایی به عنوان δ بر حسب ppm (Parts Per Million) و تترامتیل سیلان به عنوان استاندارد داخلی دستگاه می‌باشد.

روش عمومی سنتز ترکیبات نهایی 8a-f (۱-سیکلوپروپیل -۶-فلوئورو-۷ -[۴-[۵-(نیتروآریل)-۴،۳،۱-تیادی آزول-۲-ایل]- پیپرازین-۱-ایل]-۸-متوکسی-۴-اکسو-کینولین-۳-کربوکسیلیک اسید):

مخلوطی از۲-کلرو-۵-(نیتروآریل)-۴،۳،۱- تیادی آزول (9a-f) (۰/۵ میلی‌مول)، ۱-سیکلوپروپیل-۶-فلوئورو-۸-متوکسی-۴-اکسو-۷- (پیپرازین-۱-ایل)-۱و۴-دی هیدروکینولین-۳-کربوکسیلیک اسید (ترکیب 3) (۰/۵ میلی‌مول)، و بیکربنات سدیم (۰/۵ میلی‌مول) در Dimethylformamide (DMF) (۱۰ میلی‌لیتر) در ۹۰-۸۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۲ ساعت گرم شد، بعد از تبدیل کامل ترکیب ۹ به محصول که با Thin Layer Chromatography (TLC) مشخص می‌گردد، ۲۰ میلی‌لیتر آب اضافه گردید و رسوب صاف شده با آب شستشو گردید. رسوب به دست آمده توسط ستون کوتاه سیلیکاژل با حلال کلروفرم-اتانل با نسبت ۵:۹۵ خالص گردید. محصول با DMF-H_2O کریستال‌گیری شد.

بررسی فعالیت ضد باکتریایی: حداقل غلظت مهارکننده رشد (Minimum Inhibitory Concentration) کلیه ترکیبات سنتز شده نهایی بر علیه باکتری‌ها شامل استافیلوکوکوس اورئوس ATCC ۲۵۹۲۳، استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس ATCC ۴۹۴۰، استرپتوکوکوس پنومونیا ATCC ۱۲۴۰، باسیلوس سوبتیلیس ATCC ۶۰۵۱، اینتروکوکوس فیکالیس NCTC ۶۰۱۳، میکروکوکوس لوتئوس ATCC ۱۱۱۰، اشریشیاکولی ATCC ۲۵۹۲۲، سالمونلا تایفی ATCC ۱۹۴۳۰، شیگلا فلکسنری NCTC ۸۵۱، کلبسیلا پنومونیا ATCC ۱۰۰۳۱، سراتیا

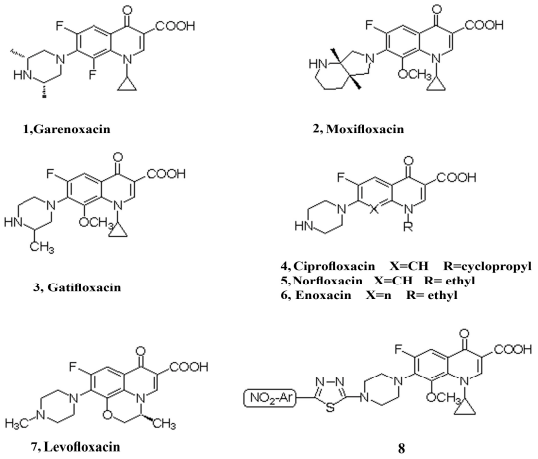
[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-15]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1388.8.4.1.3]

مارسسنس PTCC ۱۱۱۱، پسودوموناس آئروژینوزا ATCC ۲۷۸۵۳ در محیط کشت جامد مورد بررسی قرار گرفت. حداقل غلظت مهارکننده (MIC) حداقل غلظتی از ترکیب سنتتیک می‌باشد که مانع رشد قابل مشاهده باکتری‌ها روی پلیت می‌گردد. حداقل غلظت مهارکننده رشد گتی‌فلوکساسین نیز به عنوان شاهد مثبت در نظر گرفته شد. رقیق‌سازی ترکیبات 8a-f و داروی استاندارد ضد باکتری (گتی‌فلوکساسین) در ۱ میلی‌لیتر Dimethyl sulfoxide (DMSO) انجام شد. رقت‌های مختلف به ۱۹ میلی‌لیتر محیط کشت مولر هینتون آگار مذاب در ۵۰ درجه سانتی‌گراد اضافه شد تا غلظت‌های نهایی در محدوده ۶۴-۰/۰۰۲ میکروگرم در میلی‌لیتر به دست آید. سوسپانسیون باکتری با حل کردن کلونی در محیط کشت مولر هینتون آگار در نمک ۰/۸۵٪ به صورت over night تهیه شد. دانسیته سلولی سوسپانسیون باکتری به روش فتومتری در طول موج ۶۰۰ نانومتر اندازه‌گیری گردید که با دانسیته سلولی استاندارد ۰/۵ مک‌فارلند مطابقت داشت. سپس سوسپانسیون باکتری در نمک ۰/۸۵٪ رقیق شد تا 10^7 واحد تشکیل‌دهنده کولونی در میلی‌لیتر (CFU/ml) تهیه شود. ۱ میکرولیتر از سوسپانسیون باکتری که حاوی 10^7 CFU/spot بود، به صورت نقطه‌ای در پتری دیش‌ها کشت داده شد و در دمای ۳۷-۳۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۸ ساعت انکوبه گردید. برای اطمینان از عدم تأثیر حلال روی رشد باکتری‌ها، یک کنترل با محیط کشت حاوی DMSO با رقت‌های یکسان که در آزمایشات مورد استفاده قرار گرفت، تست شد.

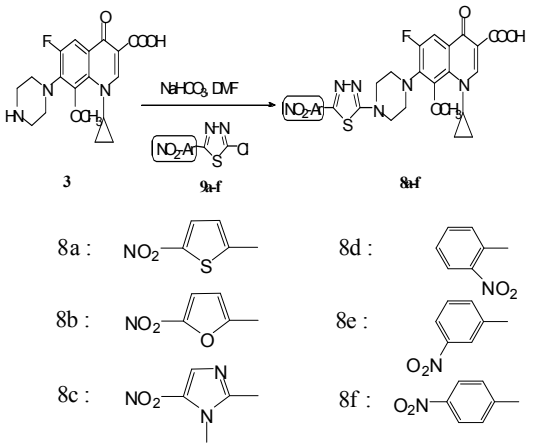
نتایج

ساختار شیمیایی برخی کینولون‌ها و هیبریدهای نیتروآریل تیادی آزول-کینولون که تاکنون ساخته شده، جهت مقایسه با ترکیبات ساخته شده در این تحقیق در شکل ۱ آورده شده است.



شکل ۱- ساختار شیمیایی برخی کینولون ها و هیبریدهای نیتروآریل تیادی آزول-کینولون سنتز شده.

ترکیبات 8a-f طبق روش کلی ارایه شده در شکل ۲ سنتز شدند.



شکل۲- ساختار شیمیایی و روش کلی سنتز ترکیبات 8a-f.

مشخصات ترکیبات سنتز شده بدین ترتیب می‌باشد:

1- سیکلوپروپیل -۶- فلوئورو-۷ -[۴-[۵-(۵-نیتروتیوفن-۲-ایل)- ۱،۳،۴- تیادی آزول-۲-ایل]-پیپرازین-۱-ایل]-۸-متوکسی-۴-اکسو-کینولین-۳-کربوکسیلیک اسید (8a)

بهره واکنش ۶۷٪، نقطه ذوب ۲۵۰-۲۴۹ درجه سانتی‌گراد.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-15]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1388.8.4.1.3]

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 0.90-1.54 (m, 4H, cyclopropyl), 3.30-3.99 (m, 9H, piperazine and cyclopropyl), 3.72 (s, 3H, CH_3O), 7.59 (s, 1H, H_3-thiophen), 7.81 (d, 1H, H_5-quinolone, J = 12 Hz), 8.16 (s, 1H, H_4-thiophen), 8.71 (s, 1H, H_2-quinolone). IR (KBr, cm^{-1}): 1729 and 1618 (C=O),1511 and 1347 (NO_2).

۱-سیکلوپروپیل -۶-فلوئورو-۷ -[۴-[۵-(۵-نیتروفوران-۲-ایل)-۱،۳،۴-تیادی آزول-۲-ایل]-پیپرازین-۱-ایل]-۸-متوکسی-۴-اکسو-کینولین-۳-کربوکسیلیک اسید (8b)

بهره واکنش ۵۷٪، نقطه ذوب ۲۶۹-۲۶۷ درجه سانتی‌گراد.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 0.95-1.58 (m, 4H, cyclopropyl), 3.33-3.90 (m, 9H, piperazine, and cyclopropyl), 3.72 (s, 3H, CH_3O), 7.48 (s, 1H, H_3-furan), 7.80 (d, 1H, H_5-quinolone, J = 12 Hz), 8.10 (s, 1H, H_4-furan), 8.73 (s, 1H, H_2-quinolone). IR (KBr, cm^{-1}): 1724 and 1619 (C=O), 1521 and 1351 (NO_2).

۱- سیکلوپروپیل -۶-فلوئورو-۷ -[۴-[۵-(۱-متیل -۵-نیترو-H۱-ایمیدازول-۲-ایل)- ۱،۳،۴-تیادی آزول-۲-ایل]- پیپرازین-۱-ایل]-۸-متوکسی-۴-اکسو-کینولین-۳-کربوکسیلیک اسید (8c)

بهره واکنش ۶۰ ٪، نقطه ذوب ۲۷۶-۲۷۴ درجه سانتی‌گراد.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.04-1.53 (m, 4H, cyclopropyl), 3.30-3.98 (m, 9H, piperazine and cyclopropyl), 3.75 (s, 3H, CH_3O), 4.35 (s, 3H, CH_3-imidazole), 7.80 (d, 1H, H_5-quinolone, J = 11.5 Hz), 8.23 (s, 1H, imidazole), 8.73 (s, 1H, H_2-quinolone). IR (KBr, cm^{-1}): 1736 and 1623 (C=O), 1516 and 1357 (NO_2).

۱- سیکلوپروپیل -۶-فلوئورو-۷ -[۴-[۵-(۲-نیتروفنیل)- ۱،۳،۴-تیادی آزول-۲-ایل]- پیپرازین-۱-ایل]-۸-متوکسی-۴-اکسو-کینولین-۳-کربوکسیلیک اسید (8d)

بهره واکنش ۷۱٪، نقطه ذوب ۲۷۳-۲۷۲ درجه سانتی‌گراد.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.04-1.50 (m, 4H, cyclopropyl), 3.30-4.31 (m, 9H, piperazine and cyclopropyl), 3.76 (s, 3H, CH_3O), 7.62 (m, 2H, phenyl), 7.70 (m, 1H, phenyl), 7.95 (d, 1H, H_5-quinolone, J = 12 Hz), 8.05 (d, 1H, phenyl, J = 6.5 Hz), 8.86 (s, 1H, H_2-quinolone). IR (KBr, cm^{-1}): 1731 and 1623 (C=O), 1541 and 1372 (NO_2).

۱- سیکلوپروپیل -۶-فلوئورو-۷ -[۴-[۵-(۳-نیتروفنیل)- ۱،۳،۴-تیادی آزول-۲-ایل]- پیپرازین-۱-ایل]-۸-متوکسی-۴-اکسو-کینولین-۳-کربوکسیلیک اسید (8e)

بهره واکنش ۷۰٪، نقطه ذوب ۱۷۳-۱۷۲ درجه سانتی‌گراد.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 0.99-1.48 (m, 4H, cyclopropyl), 3.35-4.33 (m, 9H, piperazine and cyclopropyl), 3.75 (s, 3H, CH_3O), 7.81 (d, 1H, H_5-quinolone, J = 12 Hz), 7.83 (t, 1H, phenyl, J = 8 Hz), 8.30-8.31 (m, 1H, phenyl), 8.39-8.41 (m, 1H, phenyl), 8.43-8.54 (m, 1H, phenyl), 8.73 (s, 1H, H_2-quinolone). IR (KBr, cm^{-1}): 1738 and 1618 (C=O), 1531 and 1347 (NO_2).

۱- سیکلوپروپیل -۶-فلوئورو-۷ -[۴-[۵-(۴-نیتروفنیل)- ۱،۳،۴-تیادی آزول-۲-ایل]- پیپرازین-۱-ایل]-۸-متوکسی-۴-اکسو-کینولین-۳-کربوکسیلیک اسید (8f)

بهره واکنش ۶۲٪، نقطه ذوب ۲۷۱-۲۶۹ درجه سانتی‌گراد.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.00-1.59 (m, 4H, cyclopropyl), 3.42-4.32 (m, 9H, piperazine and cyclopropyl), 3.79 (s, 3H, CH_3O), 7.80 (d, 1H, H_5-quinolone, J = 11.5 Hz), 8.07 (d, 2H, phenyl, J = 8.5 Hz), 8.40 (d, 2H, phenyl, J = 8.5 Hz),8.72 (s, 1H, H_2-quinolone). IR (KBr, cm^{-1}): 1726 and 1623 (C=O), 1521 and 1332 (NO_2).

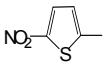
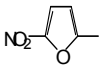
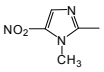
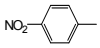
نتایج فعالیت ضدباکتریایی: ترکیبات در شرایط آزمایشگاهی با روش رقیق‌سازی آگار بر علیه تعدادی از

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-15]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1388.8.4.1.3]

میکروارگانیسم‌ها مورد بررسی قرار گرفتند. حداقل غلظت مهارکننده در مقایسه با کینولون والد گتی‌فلوکساسین (**3**) به عنوان داروی رفرانس تعیین شد (جدول ۱).

جدول ۱- اثرات ضد باکتریایی ترکیبات 8a-f و داروی رفرانس گتی‌فلوکساسین (3) بر علیه سوش‌های انتخاب شده (MIC بر حسب میکروگرم بر میلی‌لیتر).

ترکیبات NO_2-Ar / سوش‌های میکروبی	8a	8b	8c	8d	8e	8f	3
							–
Staphylococcus aureus **ATCC 25923**	۰/۵	۰/۱۲۵	۰/۰۶۲۵	۳۲	۶۴<	۳۲	۰/۲۵
Staphylococcus epidermidis **ATCC 4940**	۰/۲۵	۰/۰۳۱۳	۱	۰/۱۲۵	۰/۰۶۲۵	۰/۱۲۵	۰/۰۶۲۵
Streptococcus pneumonia **ATCC 1240**	۰/۵	۰/۵	۲	۰/۵	۲	۰/۱۲۵	۰/۲۵
Bacillus subtilis **ATCC 6051**	۱	۰/۰۰۷۸	۲	۰/۰۶۲۵	۳۲	۰/۰۶۲۵	۰/۵
Enterococcus feacalis **NCTC 6013**	۴	۰/۲۵	۴	۴	۶۴<	۲	۰/۵
Micrococcus luteus **ATCC 1110**	۸	۰/۲۵	۸	۱	۲	۱	۱
Escherichia coli **ATCC 25922**	۶۴	۲	۶۴	۳۲	۶۴<	۳۲	۱
Salmonella typhi **ATCC 19430**	۲	۲	۰/۵	۳۲	۶۴<	۱۶	۰/۰۶۲۵
Shigella flexneri **NCTC 8516**	۲	۱	۴	۸	۶۴<	۱۶	۰/۰۶۲۵
Klebsiella pneumonia **ATCC 10031**	۳۲	۲	۱	۶۴<	۶۴<	۶۴<	۰/۵
Serratia marcescens **PTCC 1111**	۳۲	۱۶	۶۴	۳۲	۶۴<	۱۶	۰/۵
Pseudomonas aeruginosa **ATCC 27853**	۶۴<	۶۴<	۶۴<	۶۴<	۶۴<	۶۴<	۲

چنان که در جدول ۱ مشاهده می‌گردد ترکیبات 8b و 8c بر علیه S. aureus دارای اثرات بهتری نسبت به گتی‌فلوکساسین می‌باشند. ترکیبات 8b و 8e بر علیه S. epidermidis ترکیب 8f بر علیه S. pneumonia ترکیبات 8b، 8d و 8f بر علیه B. subtilis، ترکیب 8b بر علیه E. feacalis و ترکیبات 8b، 8d و 8f بر علیه M. luteus دارای اثرات قابل مقایسه و بهتر نسبت به گتی‌فلوکساسین می‌باشند. اثر ترکیبات بر روی باکتری‌های گرم منفی چندان قابل توجه نیست.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-15]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1388.8.4.1.3]

بحث

از بین ترکیبات سنتز شده در این تحقیق آنالوگ نیتروفوران 8b دارای قوی‌ترین اثر مهاری بر علیه باکتری‌های گرم مثبت S. epidermidis (MIC= ۰/۰۳۱۳ میکروگرم در میلی‌لیتر)، B. subtilis (MIC=۰/۰۰۷۸ میکروگرم در میلی‌لیتر)، E. feacalis (MIC=۰/۲۵ میکروگرم در میلی‌لیتر)، M. luteus (MIC=۰/۲۵ میکروگرم در میلی‌لیتر) در مقایسه با داروی رفرانس گتی‌فلوکساسین و سایر ترکیبات سنتز شده می‌باشد. این ترکیب در مقایسه با سایر ترکیبات سنتز شده برعلیه باکتری‌های گرم منفی نیز دارای اثرات ضد باکتریایی قوی‌تری است. البته ترکیب 8c علیه باکتری گرم مثبت S. aureus (MIC=۰/۰۶۲۵ میکروگرم در میلی‌لیتر) در مقایسه با داروی رفرانس و سایر ترکیبات دارای قوی‌ترین اثر بوده و اثر ضد باکتریایی آن در برابر باکتری گرم منفی S. typhi (MIC=۰/۵ میکروگرم در میلی‌لیتر) نیز قوی‌تر از اثر سایر ترکیبات می‌باشد اما در مقایسه با گتی‌فلوکساسین ضعیف‌تر است.

مطالعات گذشته نشان می‌دهد که قرار دادن گروه‌های ۵- (۵- نیتروهتروآریل)-۱،۳،۴-تیادی آزول بر روی حلقه پیپرازین کینولون‌ها مثل سیپروفلوکساسین، نورفلوکساسین، انوکساسین و لووفلوکساسین قدرت ضد باکتریایی ترکیبات را افزایش می‌دهد [۱۶-۱۵]. طبق نتایج، مشتقات جدید نیتروآریل تیادی‌آزول –کینولون 8a-f اثرات ضد باکتریایی قوی علیه باکتری‌های گرم مثبت داشته اما اثرات آن‌ها بر باکتری‌های گرم منفی چندان قابل ملاحظه نیست. نوع نیتروآریل متصل به ۱،۳،۴- تیادی‌آزول فعالیت ضد باکتریایی ترکیبات را تحت تأثیر قرار می‌دهد. به طوری که مشتق نیتروفوران قوی‌تر از بقیه مشتقات می‌باشد. این ترکیبات به علت قرار گرفتن گروه متوکسی در موقعیت ۸ و گروه سیکلوپروپیل بر روی N1 حلقه کینولون، از مشتقات گتی‌فلوکساسین و سیپروفلوکساسین هستند. مقایسه MIC این ترکیبات با مشتقات گتی‌فلوکساسین ساخته شده در مطالعه Jazayeri و همکاران [۲۲] نشان می‌دهد حذف گروه ۳- متیل از روی پیپرازینیل گتی‌فلوکساسین باعث کاهش اثرات ضد باکتریایی می‌گردد.

به علت شباهت ترکیبات سنتز شده در این تحقیق با سیپروفلوکساسین، بین این ترکیبات و مشتقات سیپروفلوکساسین که در مطالعات قبلی [۱۵] گروه گزارش شده، مقایسه‌ای انجام شد. ترکیب 8a در مقایسه با مشتق ۵- نیتروتیوفن- ۴ و۳ و ۱-تیادی آزول - سیپروفلوکساسین که قبلاً گزارش شده ضعیف‌تر است، بنابراین قرار دادن گروه متوکسی در موقعیت ۸ حلقه سیپروفلوکساسین این ترکیب، از قدرت ضد باکتریایی آن می‌کاهد. مقایسه ترکیب 8b با مشتق ۵- نیتروفوران- ۴ و ۳ و۱- تیادی آزول – سیپروفلوکساسین [۲۳] نشان می‌دهد قدرت آن در مقابل برخی باکتری‌ها بیشتر و در مقابل برخی دیگر ضعیف‌تر است. مشتقات نیتروفنیل (ترکیبات 8f، 8e و 8d) در مقایسه با مشتقات نیتروفنیل ۴ و ۳ و ۱- تیادی آزول سیپروفلوکساسین [۲۴] بر علیه برخی باکتری‌های گرم مثبت بسیار قوی‌ترند.

نتیجه‌گیری

فلوروکینولون‌ها با استخلاف ۷- پیپرازینیل دارای اثرات ضد باکتریایی قوی می‌باشند و استخلاف C_7 در این سری از داروها محل برخورد با آنزیم توپوایزومراز بوده و موجب انعطاف‌پذیری در ساختار این داروها نیز می‌گردد [۱۶، ۷]. با توجه به نقش گروه پیپرازین در موقعیت ۷، در این تحقیق یک سری از مشتقات گتی‌فلوکساسین که دارای حلقه پیپرازین استخلاف شده با مشتقات نیتروآریل

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-15]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1388.8.4.1.3]

می‌باشند، سنتز شده و اثرات ضد باکتریایی آنها مورد بررسی قرار گرفت. در بین ترکیبات سنتز شده مشتق نیتروفوران (8b) دارای قوی‌ترین اثر ضد باکتری در مقایسه با داروی مرجع گتی فلوکساسین و سایر ترکیبات سنتز شده می‌باشد.

تشکر و قدردانی

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان جهت تأمین اعتبار این طرح تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

References

[1] Hooper DC. New uses for new and old quinolones and the challenge of resistance. *Clin Infect Dis* 2000; 30(2): 243-54.

[2] Lesher GY, Froelich EJ, Gruett MD, Bailey JH, Brundage RP. 1,8-Naphthyridine derivatives. A new class of chemotherapeutic agents. *J Med Chem* 1962; 91: 1063-5.

[3] Ball P, Fernald A, Tillotson G. Therapeutic advances of new fluoroquinolones. *Expert Opin Investig Drugs* 1998; **7**(5): 761–83.

[4] Tillotson GS. Quinolones: structure–activity relationships and future predictions. *J Med Microbiol* 1996; 44(5): 320-4.

[5] Domagala JM. 1994 Structure–activity and structure–side-effect relationships for the quinolone antibacterials. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33(4): 685-706.

[6] Emami S, Shafiee A, Foroumadi A. Structural features of new quinolones and relationship to antibacterial activity against Gram-positive bacteria. *Mini Rev Med Chem* 2006; 6(4): 375-86.

[7] Andersson MI, MacGowan AP. Development of the quinolones. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51(Suppl1): 1–11.

[8] Takahashi H, Hayakawa I, Akimoto T. The history of the development and changes of quinolone antibacterial agents. *Yakushigaku Zasshi* 2003; 38(2): 161-79.

[9] Hooper DC. Mode of action of fluoroquinolones. *Drugs* 1999; 58(Suppl 2): 6-10.

[10] Berger JM, Gamblin SJ, Harrison SC, Wang JC. Structure and mechanism of DNA topoisomerase II. *Nature* 1996; 379(6562): 225-32.

[11] Efthimiadou EK, Katsaros N, Karaliota A, Psomas G. Synthesis, characterization, antibacterial activity, and interaction with DNA of the vanadyl-enrofloxacin complex. *Bioorg Med Chem Lett* 2007; 17(5): 1238-42.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-15]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1388.8.4.1.3]

[12] Coleman K. Recent advances in the treatment of Gram-positive infections. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies* 2004; 1: 455-60.

[13] Foroumadi A, Emami S, Mansouri S, Javidnia A, Saeid-Adeli N, Shirazi FH, Shafiee A. Synthesis and antibacterial activity of levofloxacin derivatives with certain bulky residues on piperazine ring. *Eur J Med Chem* 2007; 42(7): 985-92.

[14] Higgins PG, Fluit AC, Schmitz FJ. Fluoroquinolones: structure and target sites. *Curr Drugs Targets* 2003; 4(2): 181-90.

[15] Foroumadi A, Mansouri S, Kiani Z, Rahmani A. Synthesis and in vitro antibacterial evaluation of N-[5-(5-Nitro-2-thienyl)-1,3,4-thiadiazole-2-yl] piperazinyl quinolones. *Eur J Med Chem* 2003; 38(9): 851-4.

[16] Foroumadi A, Mansouri S, Emami S, Mirzai J, Sorkhi M, Saeid-Adeli N, Shafiee A. Synthesis and antibacterial activity of nitroaryl thiadiazole-levofloxacin hybrids. *Arch Pharm (Weinheim)* 2006; 339 (11): 621-4.

[17] Foroumadi A, Soltani F, Moshafi MH, Ashraf-Askari R. Synthesis and in vitro antibacterial activity of some N-(5- aryl-1,3,4- thiadiazole-2-yl) piperazinyl quinolone derivatives. *J Farmaco* 2003; 58(10): 1023-8.

[18] Pendeya SN, Sriram D, Nath G, Declercq E. Synthesis, antibacterial, antifungal and anti-HIV activities of norfloxacin mannich bases. *Eur J Med Chem* 2000; 35: 249-55.

[19] Foroumadi A, Emami S, Pournourmohammadi S, Kharazmi A, Shafiee A. Synthesis and in vitro leishmanicidal activity of 2-(1-methyl-5-nitro-1H-imidazol-2-yl)-5-substituted-1,3,4-thiadiazole derivatives. *Eur J Med Chem* 2005; 40(12): 1346-50.

[20] Perry CM, Barman Balfour JA, Lamb HM. Gatifloxacin. *Drugs* 1999; 58(4): 683-96.

[21] Ge TF, Law PY, Wong HY, Ho YY. Gatifloxacin affects GLUT1 gene expression and disturbs glucose homeostasis in vitro. *Eur J Pharmacol* 2007; 573(1-3): 70-4.

[22] Jazayeri SS, Moshafi MH , Firoozpour L, Emami S, Haddad M, Pahlavanzadeh F, et al. Synthesis and antibacterial activity of nitroaryl thiadiazole-gatifloxacin hybrids. *Eur J Med Chem* 2009; 44: 1205-9.

[23] Foroumadi A, Ashraf-Askari R, Moshafi MH, Emami S, Zeynali A. Synthesis and in vitro antibacterial activity of N-[5-(5-nitro-2-furyl)-1,3,4-thiadiazole-2-yl] piperazinyl quinolone derivatives. *Pharmazie* 2003; 58(6):432-3.

[24] Foroumadi A, Soltani F, Moshafi MH , Ashraf-Askari R. Synthesis and in vitro antibacterial activity of some N-(5-aryl-1,3,4-thiadiazole-2-yl) piperazinyl quinolone derivatives. *Farmaco* 2003; 58(10): 1023-8. .

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-15]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1388.8.4.1.3]

Synthesis and *In vitro* Antibacterial Activity of *N*-[5-(5-nitroaryl)-1,3,4-Thiadiazol-2-yl] Piperazinyl Quinolones

M.H. Moshafi[1], S.M. Safavi[2], A. Foroumadi[3]

Received: 23/02/09 Sent for Revision: 25/07/09 Received Revised Manuscript: 08/10/09 Accepted: 26/10/09

Background and Objectives: Because resistance to antimicrobial drugs is widespread, recognition of new antimicrobial and understanding of their mechanisms are vital. The quinolones have a broad antibacterial spectrum of activity against Gram-positive, Gram-negative and mycobacterial pathogens such as anaerobes. In the present study, the synthesis and antibacterial activity of a new series of *N*-piperazinyl quinolones containing 5-(nitroaryl)-1, 3, 4-thiadiazole-2-yl moiety have been studied.

Materials and Methods: In this laboratory study, the reaction of 1-cyclopropyl-6 fluoro-8 methoxy-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1, 4- dihydroquinoline-3- carboxylic acid (compound 3), with 2-chloro-5-(nitroaryl)-1,3,4-thiadiazol (compounds 9a-f), in DMF in the presence of NaHCO3 at 85-90°C, gave final compounds 1-cyclopropyl- 6fluoro-7-[4-[5-(nitroaryl)-1,3, 4-thiadiazol-2yl], piperazin-1-yl] -8- methoxy-4-oxo-quinoline-3-carboxylic acid (8a-f). compounds 8a-f, were tested *in vitro* by the conventional agar dilution method against a panel of microorganisms including *stophylococcus aureus, Escherichia coli, salmonella typhi, shigella flexneri, klebsiella pneumonia, serratia marcescens and pseudomonas aeruginosa.*

Results: Among synthesized compound, nitrofuran analog 8b exhibited more potent inhibitory activity against Gram-positive bacteria including *B. subtilis*, *S. epidermidis*, *E. feacalis, M. luteus*, in respect to other synthesized compounds and reference drug gatifloxacin.

Conclusion: Introduction of the bulky group of [5-(5-nitroaryl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl] could dramatically impact the antibacterial activity of the parent quinolone, and among the nitroaryl groups, 5-nitrofuryl analogue showed the most potent antibacterial activity against the tested microorganisms.

Key words: Quinolones, Nitroaromatic Compounds, 1,3,4-Thiadiazole, Antibacterial Activity

Funding: This research was funded by Kerman University of Medical Sciences.

Conflict of Interest: None declared.

1- Associate Prof., Dept. of Microbiology, Faculty of Pharmacy, University of Medical Sciences, Kerman, Iran

2- Master Science, Pharmaceutical Sciences Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Prof., Pharmaceutical Sciences Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (Corresponding Author) Tel: (021) 66954708, Fax: (021) 66461178, E-mail: aforoumadi@yahoo.com

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-15]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1388.8.4.1.3]