

7-硝基-8-羟基喹啉衍生物、其制备方法及其医药用途

技术领域

5 本发明涉及 7-硝基-8-羟基喹啉衍生物、其制备方法及其医药用途。

背景技术

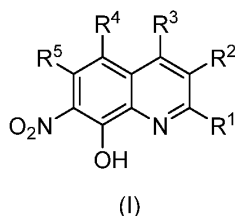
硝羟喹啉，英文全称为 Nitroxoline，化学名为 5-硝基-8-羟基喹啉，在六十年代曾被开发为口服抗生素药物，主要用于泌尿系统感染，具有较安全的使用历史。

10 另外，最近几年新的研究发现，硝羟喹啉可同时抑制血管内皮细胞中的甲硫氨酸氨基肽酶 MetAP2 和沉默信息调节因子 2 相关酶类 SIRT1，发挥肿瘤血管新生的协同抑制效应，同时还对肿瘤细胞的增殖有抑制作用。因此，硝羟喹啉又重新被开发用于治疗包括膀胱癌在内的肿瘤。

15 发明内容

本发明人经过潜心研究，设计合成了一系列 7-硝基-8-羟基喹啉衍生物，其显示出优异的抗菌或抗肿瘤活性，可以被开发为治疗感染性疾病或肿瘤的药物。

因此，本发明提供了一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药
20 学上可接受的盐：



其中：

R^1 选自 H 原子、D 原子、烷基、卤素、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、氰基、氨基、硝基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

25 R^2 选自 H 原子、烷基、环烷基、芳基、 $-C(O)-OR^6$ 、 $-(CH_2)_n-NR^7R^8$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9R^{10}$ 、D 原子、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、卤素、氰基、硝基、烯基、炔基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^3 选自 H 原子、D 原子、烷基、卤素、烷氧基、羟基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、环烷基、 $-(CH_2)_n$ -杂环基、芳基、杂芳基、 $-NR^7R^8$ 、 $-O-(CH_2)_n-NR^7R^8$ 、
30 $-O-(CH_2)_n-R^{11}$ 、 $-(CH=CH)_mC(O)-NR^7R^8$ 、 $-(CH=CH)_mC(O)-NR^9R^{10}$ 、硝基、烯基、炔基和羟烷基，其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选进一步被选自烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、氧代基、 $-C(O)-NR^7R^8$ 、 $-C(O)-OR^6$ 、 $-C(O)-R^6$ 、

$-S(O)_xR_6$ 、 $-O-(CH_2)_n-R^{11}$ 、芳基、环烷基、杂芳基、羟烷基、羟基、氰基、氨基、硝基、烯基和炔基中的一个或多个取代基所取代；

R^4 选自 H 原子、卤素、氰基、烷基、环烷基、卤代烷基、羟烷基、 $-(CH_2)_n-NR^7R^8$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9R^{10}$ 、D 原子、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、硝基、烯基、炔基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^5 选自 H 原子、D 原子、卤素、烷基、 $-NR^7R^8$ 、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、氰基、硝基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^6 选自烷基、H 原子、D 原子、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、卤素、氰基、氨基、硝基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^7 和 R^8 各自独立地选自 H 原子、烷基、杂环基、D 原子、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、卤素、氰基、氨基、硝基、烯基、炔基、环烷基、芳基和杂芳基；

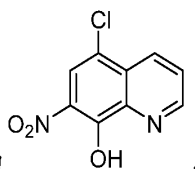
R^9 和 R^{10} 与其连接的氮原子一起形成含氮杂环基，所述含氮杂环基除了 N 之外还任选含有选自 N、O 和 S 中的一个或多个杂原子，所述含氮杂环基任选进一步被选自烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、卤素、氧代基、氰基、氨基、硝基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^{11} 选自卤素、环烷基、芳基、卤代烷基、烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、羟基、氰基、氨基、硝基、烯基、炔基、杂环基和杂芳基；

m 为 0、1、2 或 3；

n 为 0、1、2、3、4 或 5；且

x 为 0、1 或 2；



条件是通式(I)所示的化合物不为

在一些优选的实施方案中，在通式(I)所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐中，

R^3 选自 H 原子、D 原子、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 C_{3-8} 环烷基、 $-(CH_2)_n-3-8$ 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 $-NR^7R^8$ 、 $-O-(CH_2)_n-NR^7R^8$ 、 $-O-(CH_2)_n-R^{11}$ 、 $-(CH=CH)_mC(O)-NR^7R^8$ 和 $-(CH=CH)_mC(O)-NR^9R^{10}$ ，其中所述 3-8 元杂环基任选进一步被选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、氧代基、 $-C(O)-NR^7R^8$ 、 $-C(O)-OR^6$ 、 $-C(O)-R^6$ 、 $-S(O)_xR_6$ 、 $-O-(CH_2)_n-R^{11}$ 和 C_{6-14} 芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^6 为 C_{1-6} 烷基；

R^7 和 R^8 各自独立地选自 H 原子、 C_{1-6} 烷基和 3-8 元杂环基；

R^9 和 R^{10} 与其连接的氮原子一起形成 3-8 元含氮杂环基，所述 3-8 元含氮杂环基除了 N 之外还任选含有选自 N、O 和 S 中的一个或多个杂原子；

R^{11} 选自卤素、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基；

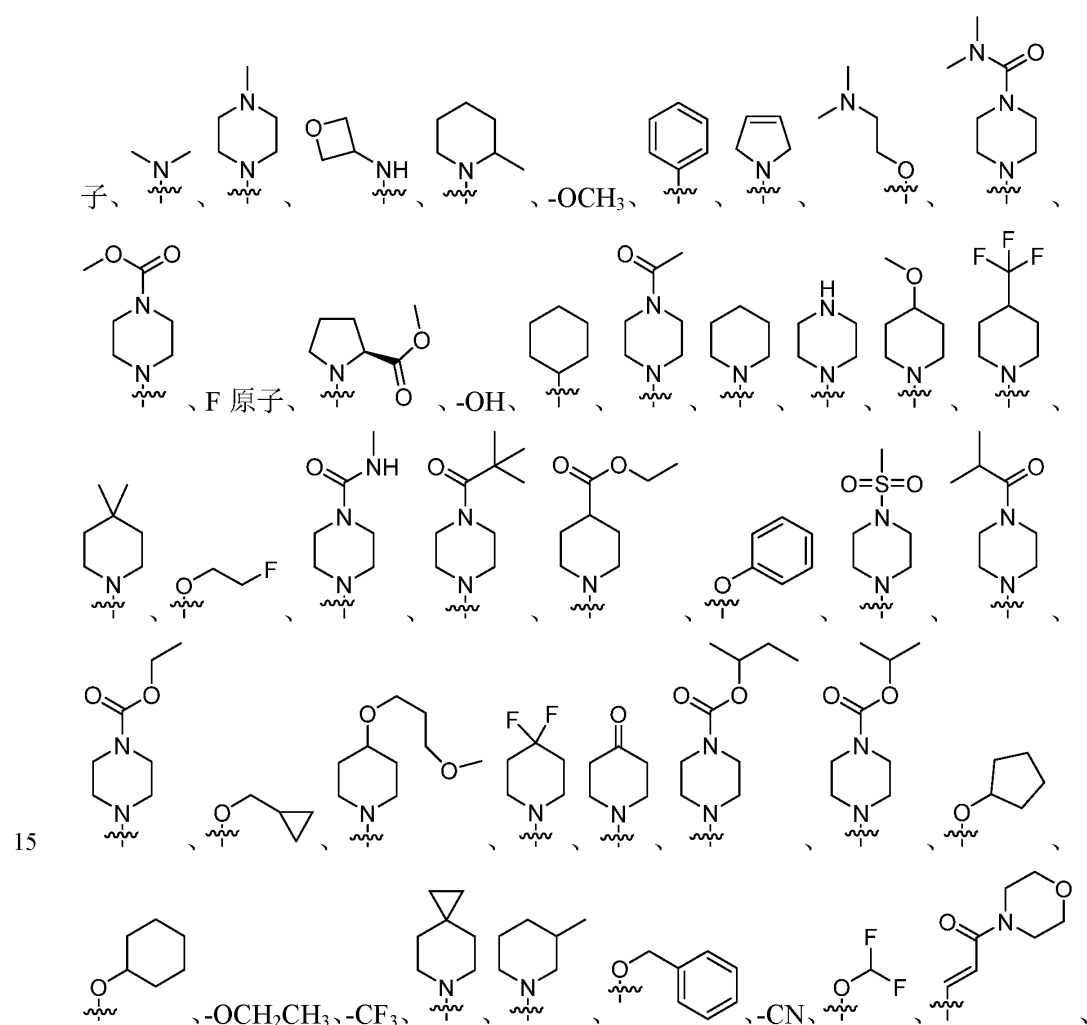
5 m 为 1；

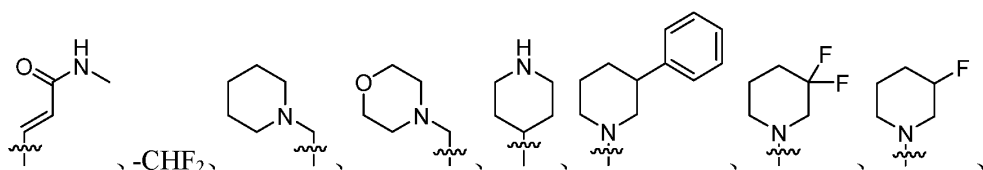
n 为 0、1、2 或 3；且

x 为 2；

特别地，所述 3-8 元杂环基或 3-8 元含氮杂环基选自吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、哌啶基、3-吡咯啉基和 6-氮杂螺[2.5]辛烷基；5-14 元杂芳基为咪唑基；

优选地， R^3 选自 H 原子、 $-CH_3$ 、、Cl 原子、、、、Br 原





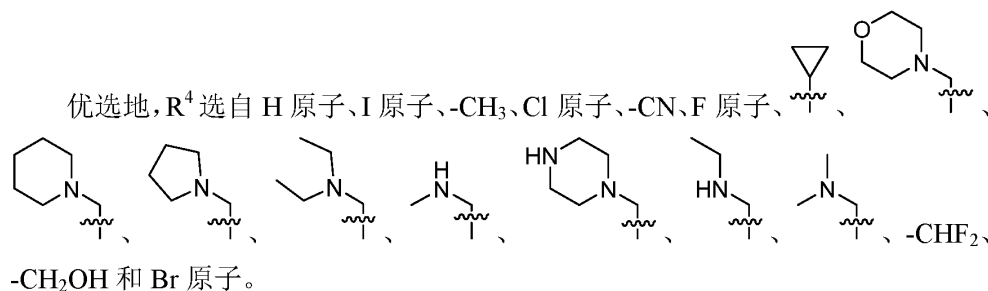
D 原子。

5 在一些优选的实施方案中，在通式(I)所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药理学上可接受的盐中，

R^4 选自 H 原子、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、羟 C₁₋₆ 烷基、-CH₂-NR⁷R⁸ 和 -CH₂-NR⁹R¹⁰；

R^7 和 R^8 各自独立地为 H 原子或 C₁₋₆ 烷基；

10 R^9 和 R^{10} 与其连接的氮原子一起形成含 3-8 元氮杂环基，所述 3-8 元含氮杂环基除了 N 之外还任选含有选自 N、O 和 S 中的一个或多个杂原子；特别地， R^9 和 R^{10} 与其连接的氮原子一起形成吗啉基、哌啶基、吡咯烷基或哌嗪基；



15 在一些优选的实施方案中，在通式(I)所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药理学上可接受的盐中，

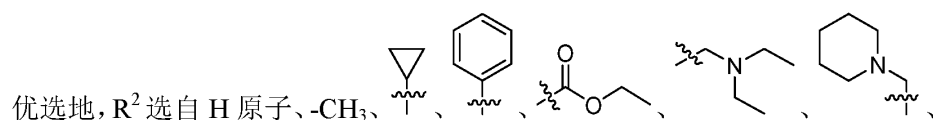
R^2 选自 H 原子、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₆₋₁₄ 芳基、-C(O)-OR⁶、-CH₂-NR⁷R⁸ 和 -CH₂-NR⁹R¹⁰；

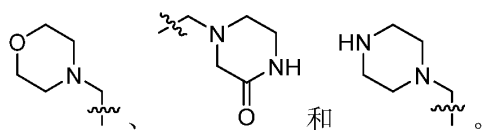
20 R^6 为 C₁₋₆ 烷基；

R^7 和 R^8 各自独立地为 H 原子或 C₁₋₆ 烷基；

R^9 和 R^{10} 与其连接的氮原子一起形成 3-8 元含氮杂环基，所述 3-8 元含氮杂环基除了 N 之外还任选含有选自 N、O 和 S 中的一个或多个杂原子，所述 3-8 元含氮杂环基任选进一步被一个或多个氧代基取代；

25 特别地，所述 3-8 元含氮杂环基选自哌啶基、吗啉基和任选被氧代基取代的哌嗪基；





在一些优选的实施方案中，在通式(I)所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐中，

- 5 R^5 选自 H 原子、D 原子、卤素、 C_{1-6} 烷基和 $-NR^7R^8$ ； R^7 为 H 原子，且 R^8 为 C_{1-6} 烷基；

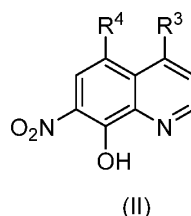
优选地， R^5 选自 H 原子、 $-CH_3$ 、F 原子、Br 原子、Cl 原子、D 原子和 $-NHCH_3$ 。

- 10 在一些优选的实施方案中，在通式(I)所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐中，

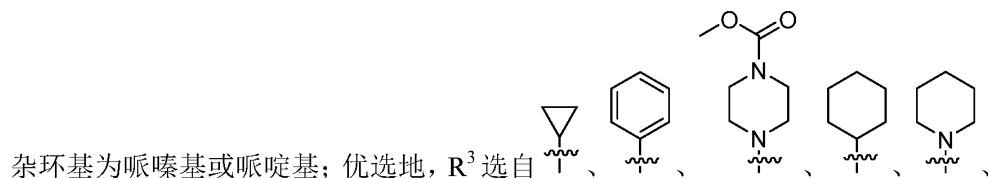
R^1 选自 H 原子、卤素、D 原子和 C_{1-6} 烷基；

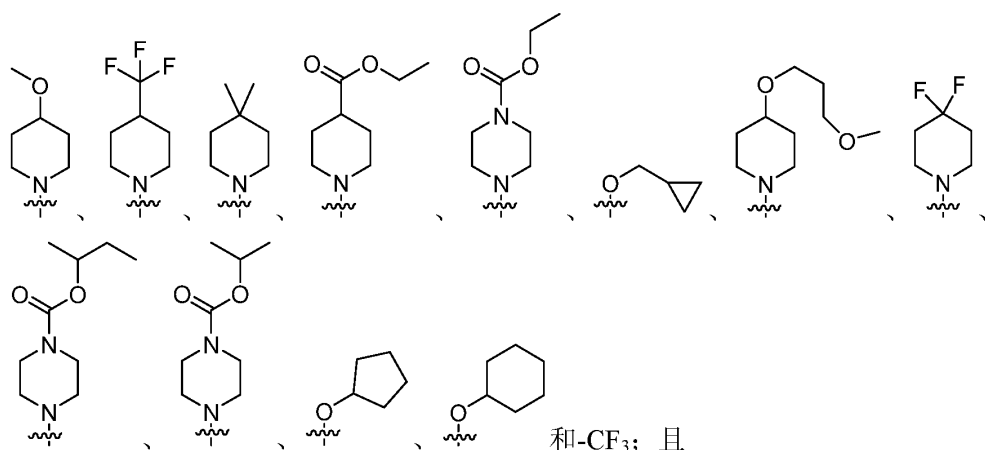
优选地， R^1 选自 H 原子、F 原子、 $-CH_3$ 和 D 原子。

- 15 在一些优选的实施方案中，通式(I)所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐，为通式(II)所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐：



- 20 R^3 选自卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 $-O-(CH_2)_n-R^{11}$ ，其中所述 3-8 元杂环基任选进一步被选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)-OR^6$ 和 $-O-(CH_2)_n-R^{11}$ 中的一个或多个取代基所取代； R^6 为 C_{1-6} 烷基； R^{11} 选自 C_{3-8} 环烷基和 C_{1-6} 烷氧基；且 n 为 0、1、2、3 或 4；特别地，所述 3-8 元



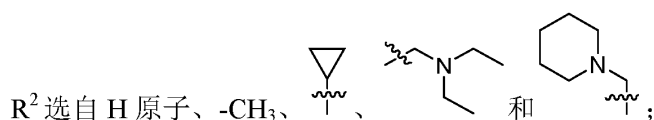


R^4 为 H 原子或卤素; 优选地, R^4 为 H 原子、Cl 原子或 F 原子。

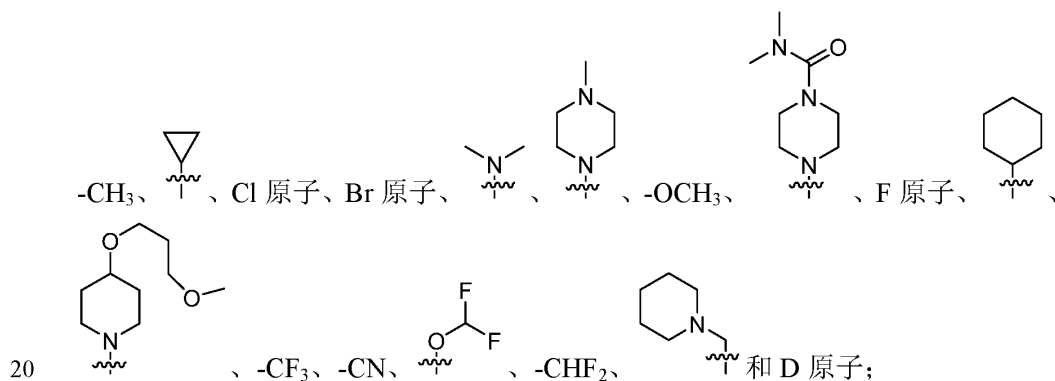
5 在一些优选的实施方案中, 在通式(I)所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药理学上可接受的盐中,

R^1 选自 H 原子、卤素、D 原子和 C_{1-6} 烷基; 优选地, R^1 选自 H 原子、F 原子、 $-\text{CH}_3$ 和 D 原子;

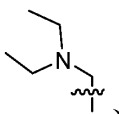
R^2 选自 H 原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 $-\text{CH}_2-\text{NR}^7\text{R}^8$ 和 $-\text{CH}_2-\text{NR}^9\text{R}^{10}$; R^7 和 R^8 各自独立地为 H 原子或 C_{1-6} 烷基; R^9 和 R^{10} 与其连接的氮原子一起形成 3-8 元含氮杂环基, 所述 3-8 元含氮杂环基除了 N 之外还任选含有选自 N、O 和 S 中的一个或多个杂原子; 特别地, R^9 和 R^{10} 与其连接的氮原子一起形成哌啶基; 优选地,



R^3 选自 H 原子、D 原子、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 C_{3-8} 环烷基、 $-(\text{CH}_2)_n-3-8$ 元杂环基和 $-\text{NR}^7\text{R}^8$, 其中所述 3-8 元杂环基任选进一步被选自 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^7\text{R}^8$ 和 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{11}$ 中的一个或多个取代基所取代; R^7 和 R^8 各自独立地为 C_{1-6} 烷基; R^{11} 为 C_{1-6} 烷氧基; n 为 0、1、2、3 或 4; 特别地, 所述 3-8 元杂环基为哌嗪基或哌啶基; 优选地, R^3 选自 H 原子、



R^4 选自 H 原子、卤素、 C_{3-8} 环烷基、羟 C_{1-6} 烷基和 $-CH_2-NR^7R^8$; R^7 和 R^8 各自

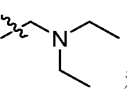
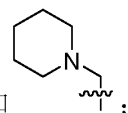
独立地为 C_{1-6} 烷基; 优选地, R^4 选自 H 原子、Cl 原子、F 原子、、、
-CH₂OH 和 Br 原子; 且

R^5 选自 H 原子、D 原子、卤素、 C_{1-6} 烷基和 $-NR^7R^8$; R^7 为 H 原子, 且 R^8 为
5 C_{1-6} 烷基; 优选地, R^5 选自 H 原子、-CH₃、F 原子、Br 原子、Cl 原子、D 原子和
-NHCH₃;

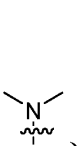
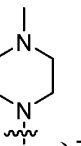
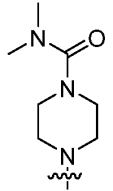
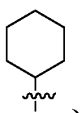
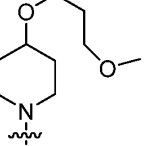
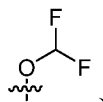
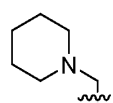
特别地,

R^1 为 H 原子或 D 原子;

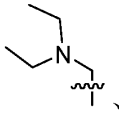
R^2 选自 H 原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 $-CH_2-NR^7R^8$ 和 $-CH_2-NR^9R^{10}$; R^7 和
10 R^8 各自独立地为 H 原子或 C_{1-6} 烷基; R^9 和 R^{10} 与其连接的氮原子一起形成 3-8 元
含氮杂环基, 所述 3-8 元含氮杂环基除了 N 之外还任选含有选自 N、O 和 S 中的
一个或多个杂原子; 特别地, R^9 和 R^{10} 与其连接的氮原子一起形成哌啶基; 优选地,

R^2 选自 H 原子、-CH₃、、 和 ;

R^3 选自 H 原子、D 原子、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧
15 基、氰基、 C_{3-8} 环烷基和 $-(CH_2)_n-3-8$ 元杂环基, 其中所述 3-8 元杂环基任选进一步
被选自 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)-NR^7R^8$ 和 $-O-(CH_2)_n-R^{11}$ 中的一个或多个取代基所取代; R^7
和 R^8 各自独立地为 C_{1-6} 烷基; R^{11} 为 C_{1-6} 烷氧基; n 为 0、1、2、3 或 4; 特别地,
所述 3-8 元杂环基为哌嗪基或哌啶基; 优选地, R^3 选自 H 原子、Cl 原子、Br 原子、

、、-OCH₃、、F 原子、、、-CF₃、-CN、、
20 -CHF₂、 和 D 原子;

R^4 选自 H 原子、卤素、 C_{3-8} 环烷基、羟 C_{1-6} 烷基和 $-CH_2-NR^7R^8$; R^7 和 R^8 各自

独立地为 C_{1-6} 烷基; 优选地, R^4 选自 H 原子、Cl 原子、F 原子、、、
-CH₂OH 和 Br 原子; 且

R^5 选自 H 原子、D 原子、卤素、 C_{1-6} 烷基和 $-NR^7R^8$; R^7 为 H 原子, 且 R^8 为
25 C_{1-6} 烷基; 优选地, R^5 选自 H 原子、-CH₃、F 原子、Br 原子、Cl 原子、D 原子和

-NHCH₃;

更特别地,

R¹ 为 H 原子;

R² 为 H 原子;

5 R³ 为卤素或卤代 C₁₋₆ 烷基; 优选地, R³ 为 Cl 原子和 -CF₃;

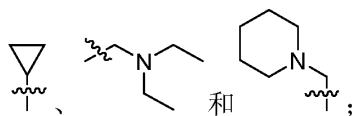
R⁴ 为 H 原子或卤素; 优选地, R⁴ 为 H 原子或 Cl 原子; 且

R⁵ 为 H 原子。

10 在一些优选的实施方案中, 在通式(I)所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐中,

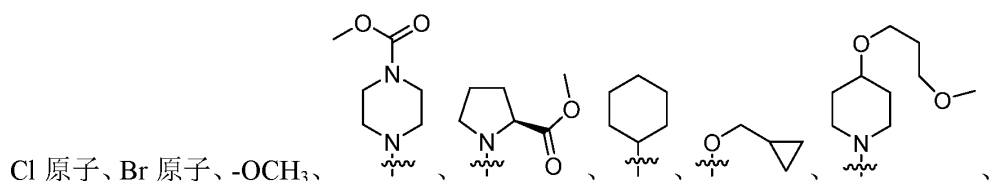
R¹ 为 H 原子或 D 原子;

15 R² 选自 H 原子、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、-CH₂-NR⁷R⁸ 和 -CH₂-NR⁹R¹⁰; R⁷ 和 R⁸ 各自独立地为 C₁₋₆ 烷基; R⁹ 和 R¹⁰ 与其连接的氮原子一起形成 3-8 元含氮杂环基, 所述 3-8 元含氮杂环基除了 N 之外还任选含有选自 N、O 和 S 中的一个或多个杂原子; 特别地, 所述 3-8 元含氮杂环基为哌啶基; 优选地, R² 选自 H 原子、-CH₃、



20 R³ 选自 H 原子、D 原子、C₁₋₆ 烷基、卤素、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、C₃₋₈ 环烷基、-(CH₂)_n-3-8 元杂环基和 -O-(CH₂)_n-R¹¹, 其中所述 3-8 元杂环基任选进一步被一个或多个 -C(O)-OR⁶ 或 -O-(CH₂)_n-R¹¹ 所取代; R⁶ 为 C₁₋₆ 烷基; R¹¹ 为 C₃₋₈ 环烷基或 C₁₋₆ 烷氧基; n 为 0、1、2、3 或 4; 特别地, 所述 3-8

元杂环基选自吡咯烷基、哌嗪基和哌啶基; 优选地, R³ 选自 H 原子、-CH₃、,



-CF₃、-CN、、-CHF₂、 和 D 原子;

R⁴ 选自 H 原子、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基和 -CH₂-NR⁷R⁸; R⁷ 和 R⁸ 各自独

25 立地为 C₁₋₆ 烷基; 优选地, R⁴ 选自 H 原子、-CH₃、Cl 原子、F 原子、、 和 Br 原子; 且

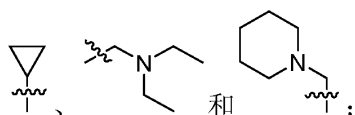
R⁵ 选自 H 原子、D 原子、卤素、C₁₋₆ 烷基和 -NR⁷R⁸; R⁷ 为 H 原子, 且 R⁸ 为

C₁₋₆ 烷基；优选地，R⁵ 选自 H 原子、-CH₃、F 原子、Br 原子、Cl 原子、D 原子和 -NHCH₃；

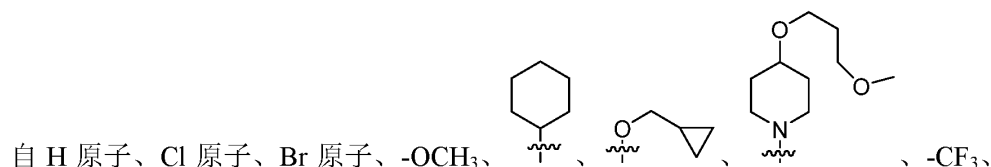
特别地，

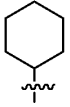
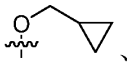
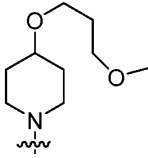
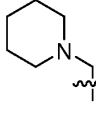
R¹ 为 H 原子或 D 原子；

- 5 R² 选自 H 原子、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、-CH₂-NR⁷R⁸ 和 -CH₂-NR⁹R¹⁰；R⁷ 和 R⁸ 各自独立地为 C₁₋₆ 烷基；R⁹ 和 R¹⁰ 与其连接的氮原子一起形成 3-8 元含氮杂环基，所述 3-8 元含氮杂环基除了 N 之外还任选含有选自 N、O 和 S 中的一个或多个杂原子；特别地，所述 3-8 元含氮杂环基为哌啶基；优选地，R² 选自 H 原子、-CH₃、



- 10 R³ 选自 H 原子、D 原子、卤素、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、C₃₋₈ 环烷基、-(CH₂)_n-3-8 元杂环基和 -O-(CH₂)_n-R¹¹，其中所述 3-8 元杂环基任选进一步被一个或多个 -O-(CH₂)_n-R¹¹ 所取代；R¹¹ 为 C₃₋₈ 环烷基或 C₁₋₆ 烷氧基；n 为 0、1、2、3 或 4；特别地，所述 3-8 元杂环基为哌啶基；优选地，R³ 选



- 15 自 H 原子、Cl 原子、Br 原子、-OCH₃、、、、-CF₃、、、-CHF₂、 和 D 原子；

R⁴ 选自 H 原子、卤素和 C₃₋₈ 环烷基；优选地，R⁴ 选自 H 原子、Cl 原子、F 原



子、 和 Br 原子；且
R⁵ 选自 H 原子、D 原子、卤素和 -NR⁷R⁸；R⁷ 为 H 原子，且 R⁸ 为 C₁₋₆ 烷基；
优选地，R⁵ 选自 H 原子、F 原子、Br 原子、Cl 原子、D 原子和 -NHCH₃；

- 20 更特别地，

R¹ 为 H 原子；

R² 为 H 原子；

R³ 为卤素或卤代 C₁₋₆ 烷基；优选地，R³ 为 Cl 原子和 -CF₃；

R⁴ 为卤素；优选地，R⁴ 为 Cl 原子或 F 原子；且

- 25 R⁵ 为 H 原子。

在一些优选的实施方案中，在通式(I)所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐中，

R¹ 为 H 原子；

R^2 为 H 原子或 C_{1-6} 烷基；优选地， R^2 为 H 原子或 $-CH_3$ ；

R^3 为 H 原子或 C_{3-8} 环烷基；优选地， R^3 选自 H 原子或 ；

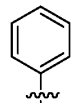
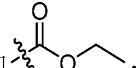
R^4 为 H 原子或氰基；且

R^5 为 H 原子或 C_{1-6} 烷基；优选地， R^5 为 H 原子或 $-CH_3$ 。

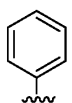
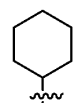
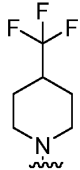
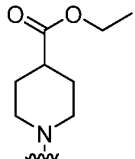
- 5 在一些优选的实施方案中，在通式(I)所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐中，

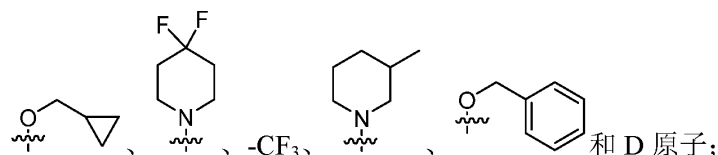
R^1 为 H 原子或 D 原子；

R^2 选自 H 原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-14} 芳基和 $-C(O)-OR^6$ ； R^6 为 C_{1-6} 烷

- 10 基；优选地， R^2 选自 H 原子、 $-CH_3$ 、、 和 ；

R^3 选自 H 原子、D 原子、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 $-O-CH_2-R^{11}$ ，其中所述 3-8 元杂环基任选进一步被选自 C_{1-6} 烷基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和 $-C(O)-OR^6$ 中的一个或多个取代基所取代； R^6 为 C_{1-6} 烷基； R^{11} 为 C_{3-8} 环烷基或 C_{6-14} 芳基；特别地，所述 3-8 元杂环基为哌啶基；优选

- 15 地， R^3 选自 H 原子、、Cl 原子、 $-OCH_3$ 、、F 原子、、、、



R^4 选自 H 原子、卤素和 C_{3-8} 环烷基；优选地， R^4 选自 H 原子、Cl 原子、F 原

子、 和 Br 原子；

- 20 R^5 选自 H 原子、D 原子、卤素和 C_{1-6} 烷基；优选地， R^5 选自 H 原子、 $-CH_3$ 、F 原子、Br 原子、Cl 原子和 D 原子；

特别地，

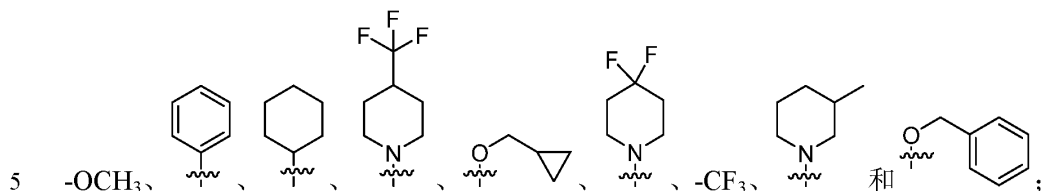
R^1 为 H 原子或 D 原子；

R^2 选自 H 原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基和 C_{6-14} 芳基；优选地， R^2 选自 H 原子、



R^3 选自 H 原子、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 $-O-CH_2-R^{11}$ ，其中所述 3-8 元杂环基任选进一步被选自 C_{1-6} 烷基、卤素和卤代 C_{1-6} 烷基中的一个或多个取代基所取代； R^{11} 为 C_{3-8} 环烷基或 C_{6-14} 芳基；

特别地，所述 3-8 元杂环基为哌啶基；优选地， R^3 选自 H 原子、、Cl 原子、



R^4 选自 H 原子、卤素和 C_{3-8} 环烷基；优选地， R^4 选自 H 原子、Cl 原子、F 原子和 ；

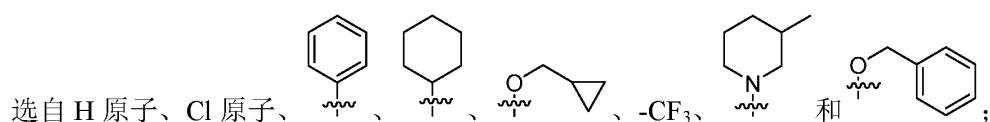
R^5 选自 H 原子、D 原子和卤素；优选地， R^5 选自 H 原子、F 原子、Br 原子、Cl 原子和 D 原子；

10 更特别地，

R^1 为 H 原子；

R^2 选自 H 原子、 C_{3-8} 环烷基和 C_{6-14} 芳基；优选地， R^2 选自 H 原子、 和 ；

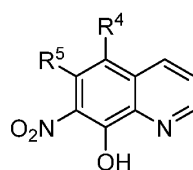
R^3 选自 H 原子、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 $-O-CH_2-R^{11}$ ，其中所述 3-8 元杂环基任选进一步被一个或多个 C_{1-6} 烷基所取代；
15 R^{11} 为 C_{3-8} 环烷基或 C_{6-14} 芳基；特别地，所述 3-8 元杂环基为哌啶基；优选地， R^3



R^4 为 H 原子或卤素；优选地， R^4 为 H 原子、Cl 原子或 F 原子；

R^5 为 H 原子或卤素；优选地， R^5 为 H 原子、Br 原子或 Cl 原子。

20 在一些优选的实施方案中，通式(I)所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐，为通式(III)所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐：



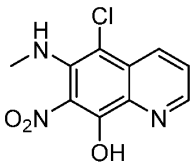
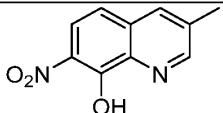
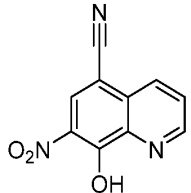
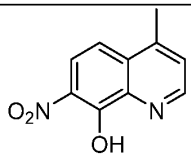
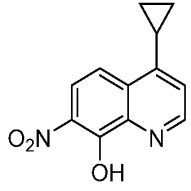
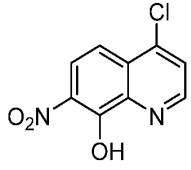
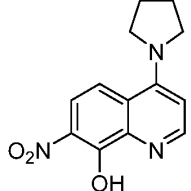
(III)

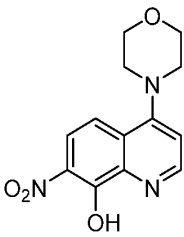
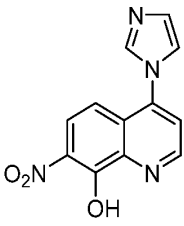
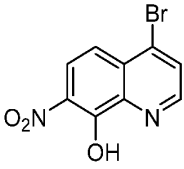
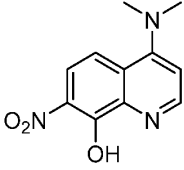
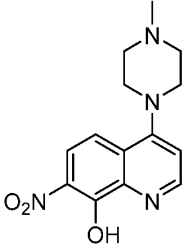
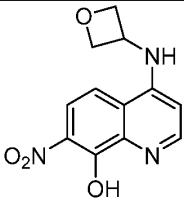
优选地， R^4 为卤素，优选为 Cl 原子或 F 原子；且

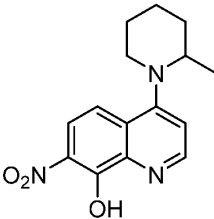
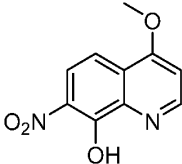
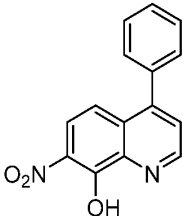
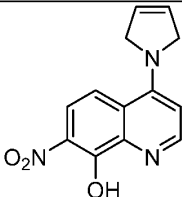
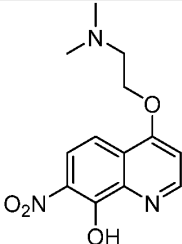
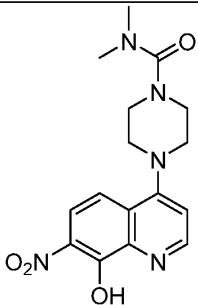
R^5 为卤素，优选为 F 原子、Cl 原子或 Br 原子。

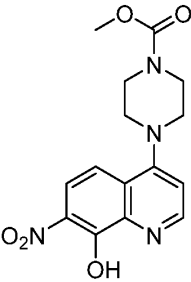
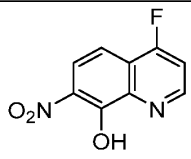
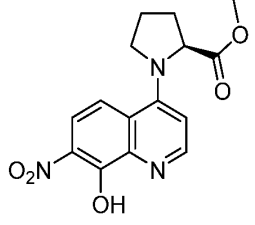
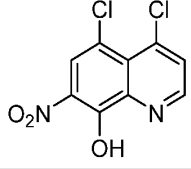
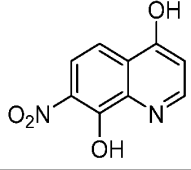
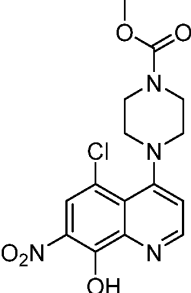
本发明典型的通式(I)化合物包括但不限于以下化合物：

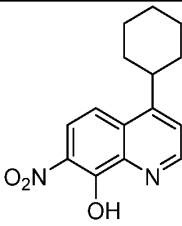
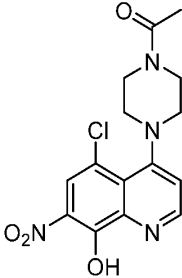
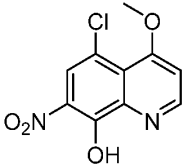
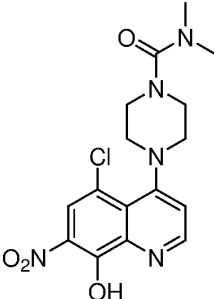
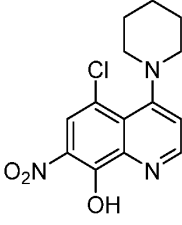
化合物 编号	化合物结构与命名
1	
	7-硝基喹啉-8-酚
2	
	6-甲基-7-硝基喹啉-8-酚
3	
	5-碘-7-硝基喹啉-8-酚
4	
	5-甲基-7-硝基喹啉-8-酚
5	
	2-氟-7-硝基喹啉-8-酚
6	
	2-甲基-7-硝基喹啉-8-酚

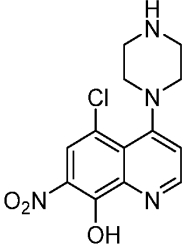
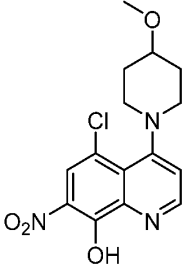
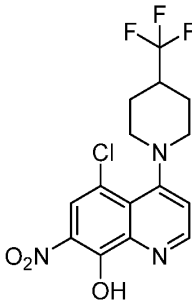
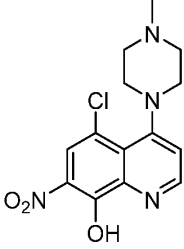
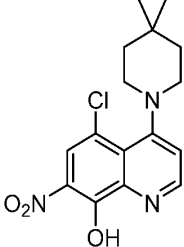
7	
	5-氯-6-(甲氨基)-7-硝基喹啉-8-酚
8	
	3-甲基-7-硝基喹啉-8-酚
9	
	8-羟基-7-硝基喹啉-5-腈
10	
	4-甲基-7-硝基喹啉-8-酚
11	
	4-环丙基-7-硝基喹啉-8-酚
12	
	4-氯-7-硝基喹啉-8-酚
13	
	7-硝基-4-(吡咯烷-1-基)喹啉-8-酚

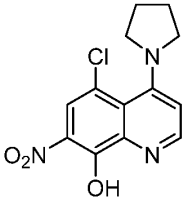
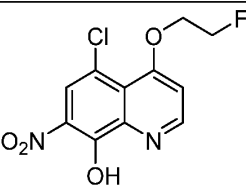
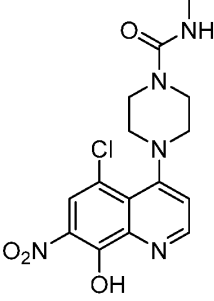
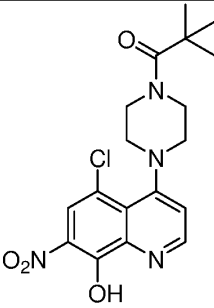
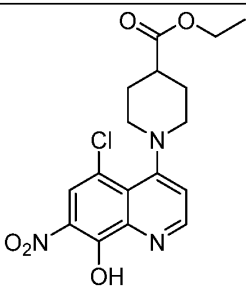
14	
	4-吗啉-7-硝基喹啉-8-酚
15	
	4-(1H-咪唑-1-基)-7-硝基喹啉-8-酚
16	
	4-溴-7-硝基喹啉-8-酚
17	
	4-(二甲氨基)-7-硝基喹啉-8-酚
18	
	4-(4-甲基哌嗪基)-7-硝基喹啉-8-酚
19	
	7-硝基-4-(3-氧杂环丁氨基)喹啉-8-酚

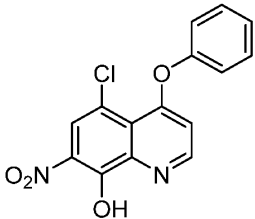
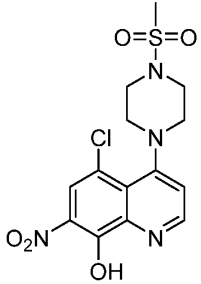
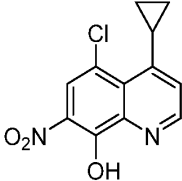
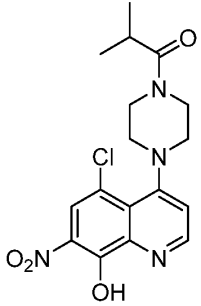
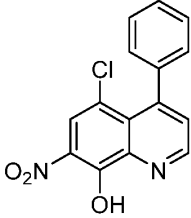
20	
	4-(2-甲基哌啶)-7-硝基喹啉-8-酚
21	
	4-甲氧基-7-硝基喹啉-8-酚
22	
	4-苯基-7-硝基喹啉-8-酚
23	
	4-(2,5-二氢-1H-吡咯)-7-硝基喹啉-8-酚
24	
	4-(2-(二甲氨基)乙氧基)-7-硝基喹啉-8-酚
25	

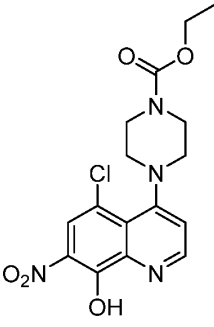
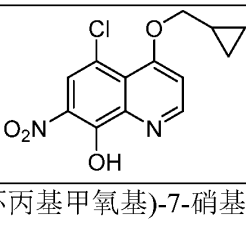
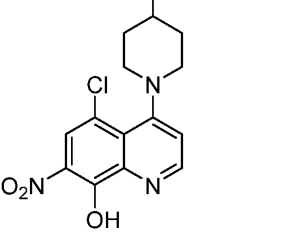
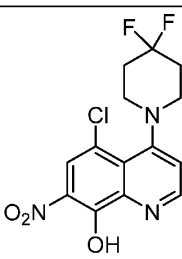
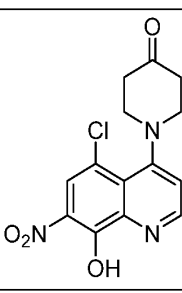
	4-(8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)-N,N-二甲基哌嗪-1-甲酰胺
26	
	4-(8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)-N,N-二甲基哌嗪-1-甲酸甲酯
27	
	4-氟-7-硝基喹啉-8-酚
28	
	(8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)-L-脯氨酸甲酯
29	
	4,5-二氯-7-硝基喹啉-8-酚
30	
	7-硝基喹啉-4,8-二酚
31	

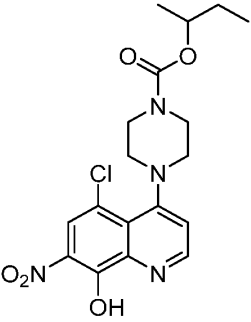
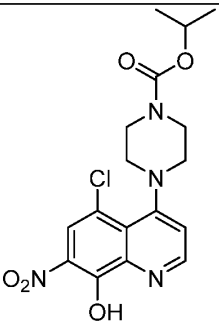
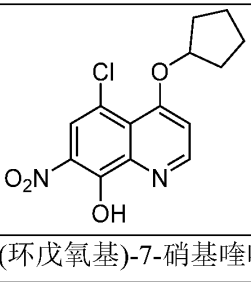
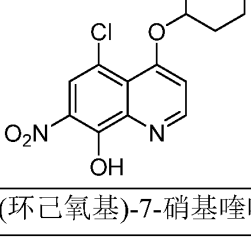
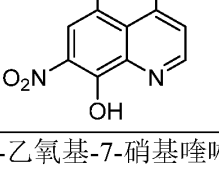
	4-(5-氯-8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)-哌嗪-1-甲酸甲酯
32	 4-环己基-7-硝基喹啉-8-酚
33	 4-(5-氯-8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)-1-乙酰基哌嗪
34	 5-氯-4-甲氧基-7-硝基喹啉-8-酚
35	 4-(5-氯-8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)-N,N-二甲基哌嗪-1-甲酰胺
36	 5-氯-7-硝基-4-哌啶基喹啉-8-酚

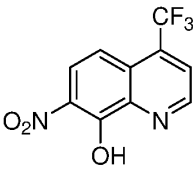
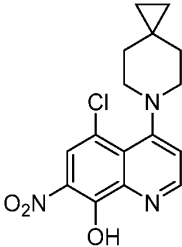
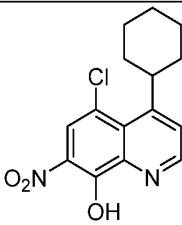
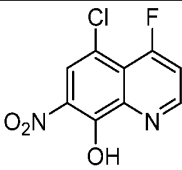
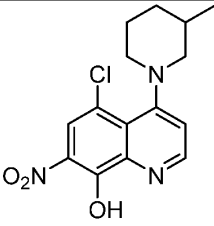
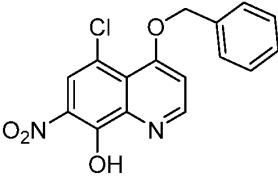
37	 5-氯-7-硝基-4-(哌嗪-1-基)喹啉-8-酚
38	 5-氯-4-(4-甲氧基哌啶-1-基)-7-硝基喹啉-8-酚
39	 5-氯-7-硝基-4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)喹啉-8-酚
40	 5-氯-4-(4-甲基哌啶-1-基)-7-硝基喹啉-8-酚
41	 5-氯-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-7-硝基喹啉-8-酚

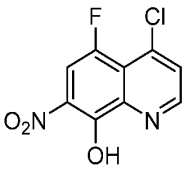
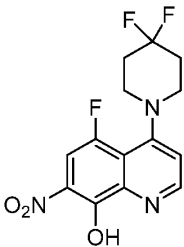
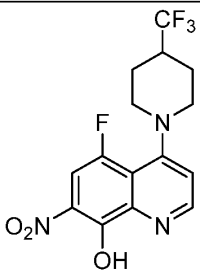
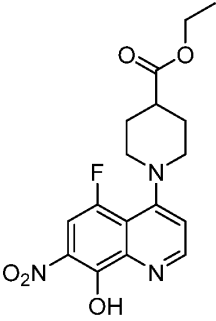
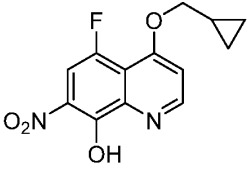
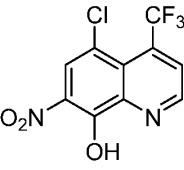
42	
	5-氯-7-硝基-4-(吡咯烷-1-基)喹啉-8-酚
43	
	5-氯-4-(2-氟乙氧基)-7-硝基喹啉-8-酚
44	
	4-(5-氯-8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)-N-甲基哌嗪-1-甲酰胺
45	
	4-(5-氯-8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)-1-(2,2,2-三甲基乙酰基)哌嗪
46	
	1-(5-氯-8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)哌啶-4-甲酸乙酯

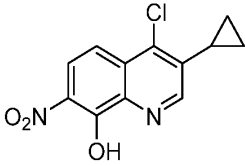
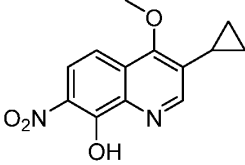
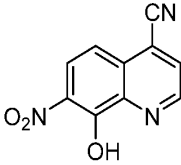
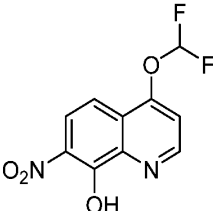
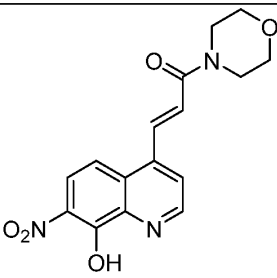
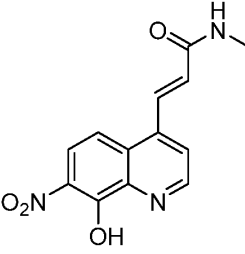
47	
	5-氯-7-硝基-4-苯氧基喹啉-8-酚
48	
	5-氯-4-(4-(甲磺酰)哌嗪-1-基)-7-硝基喹啉-8-酚
49	
	5-氯-4-环丙基-7-硝基喹啉-8-酚
50	
	4-(5-氯-8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)-1-(2,2-二甲基乙酰基)哌嗪
51-A	
	5-氯-7-硝基-4-苯基喹啉-8-酚

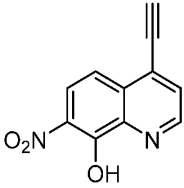
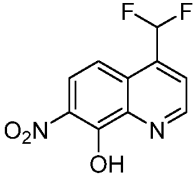
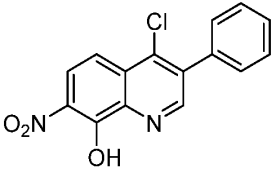
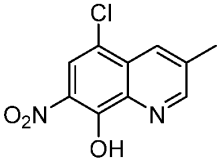
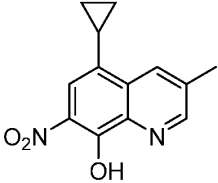
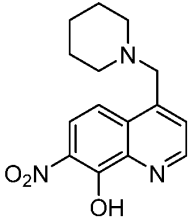
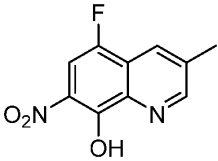
52	
	4-(5-氯-8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)哌嗪-1-羧酸乙酯
53	
	5-氯-4-(环丙基甲氧基)-7-硝基喹啉-8-酚
54-A	
	5-氯-4-(4-(3-甲氧基丙氧基)哌啶-1-基)-7-硝基喹啉-8-酚
55	
	5-氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-7-硝基喹啉-8-酚
56	
	1-(5-氯-8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)哌啶-4-酮

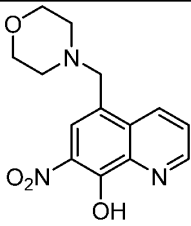
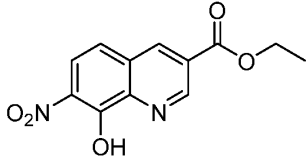
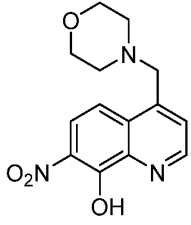
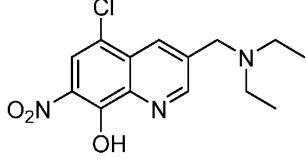
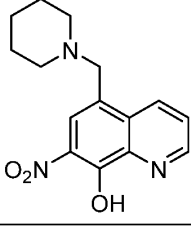
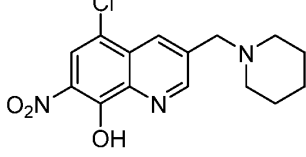
57	
	4-(5-氯-8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)哌嗪-1-羧酸-(1-甲基)丙酯
58	
	4-(5-氯-8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)哌嗪-1-羧酸异丙酯
59	
	5-氯-4-(环戊氧基)-7-硝基喹啉-8-酚
60	
	5-氯-4-(环己氧基)-7-硝基喹啉-8-酚
61	
	5-氯-4-乙氧基-7-硝基喹啉-8-酚

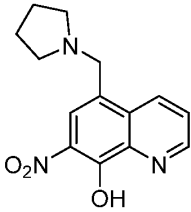
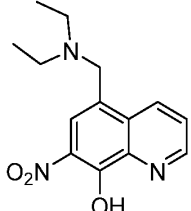
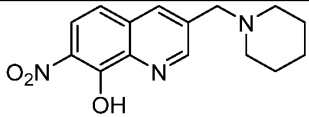
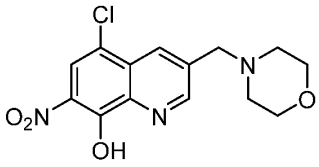
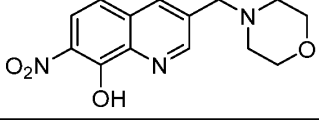
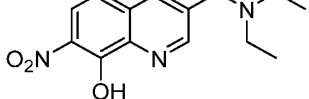
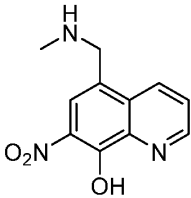
62	
	7-硝基-4-三氟甲基喹啉-8-酚
63	
	5-氯-7-硝基-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)喹啉-8-酚
64	
	5-氯-4-环己基-7-硝基喹啉-8-酚
65	
	5-氯-4-氟-7-硝基喹啉-8-酚
66	
	5-氯-4-(3-甲基哌啶-1-基)-7-硝基喹啉-8-酚
67-A	
	4-(苄氧基)-5-氯-7-硝基喹啉-8-酚

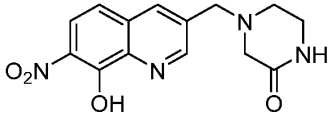
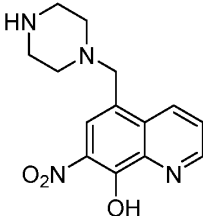
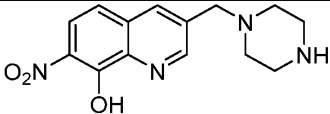
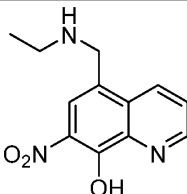
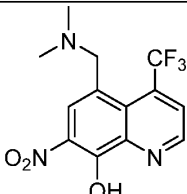
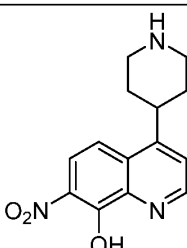
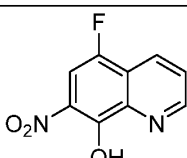
68	
	4-氯-5-氟-7-硝基喹啉-8-酚
69	
	4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟-7-硝基喹啉-8-酚
70	
	5-氟-7-硝基-4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)喹啉-8-酚
71	
	1-(5-氟-8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)哌啶-4-羧酸乙酯
72	
	4-(环丙基甲氧基)-5-氟-7-硝基喹啉-8-酚
73-A	

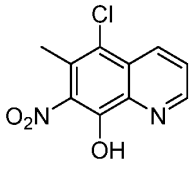
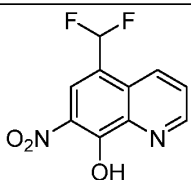
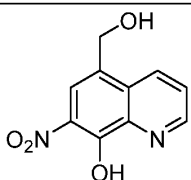
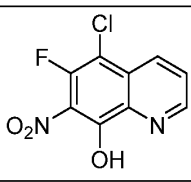
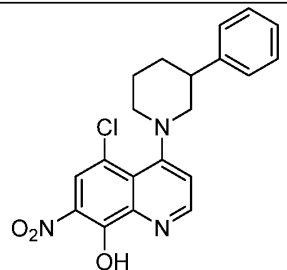
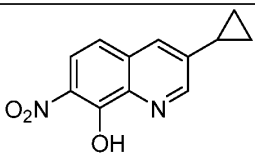
	5-氯-7-硝基-4-(三氟甲基)-喹啉-8-酚
74	
	4-氯-3-环丙基-7-硝基喹啉-8-酚
75	
	3-环丙基-4-甲氧基-7-硝基喹啉-8-酚
76	
	8-羟基-7-硝基喹啉-4-甲腈
77	
	4-(二氟甲氧基)-7-硝基喹啉-8-酚
78	
	3-(8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)-N-丙烯酰吗啉
79	
	3-(8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)-N-甲基丙烯酰胺

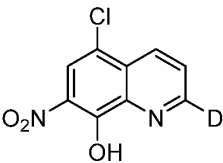
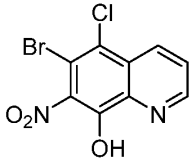
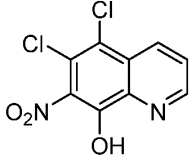
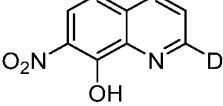
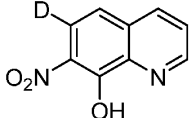
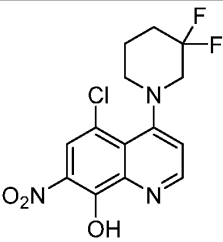
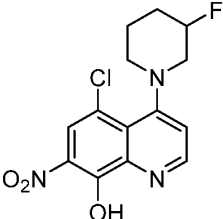
80	
	4-乙炔基-7-硝基喹啉-8-酚
81	
	4-(二氟甲基)-7-硝基喹啉-8-酚
82	
	4-氯-7-硝基-3-苯基喹啉-8-酚
83	
	5-氯-3-甲基-7-硝基喹啉-8-酚
84	
	5-环丙基-3-甲基-7-硝基喹啉-8-酚
85	
	7-硝基-4-(哌啶-1-基-甲基)喹啉-8-酚
86	

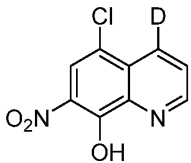
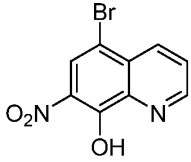
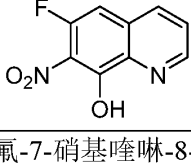
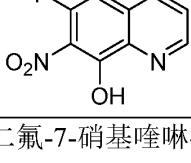
	5-氟-3-甲基-7-硝基喹啉-8-酚
87-A	
	5-(吗啉甲基)-7-硝基喹啉-8-酚
88	
	8-羟基-7-硝基喹啉-3-羧酸乙酯
89	
	4-(吗啉甲基)-7-硝基喹啉-8-酚
90-A	
	5-氯-3-((二乙胺基)甲基)-7-硝基喹啉-8-酚
91-A	
	7-硝基-5-(哌啶-1-基甲基)喹啉-8-酚
92	
	5-氯-7-硝基-3-(哌啶-1-基甲基)喹啉-8-酚

93-A	
	7-硝基-5-(吡咯烷-1-基甲基)喹啉-8-酚
94	
	5-((二乙胺基)甲基)-7-硝基喹啉-8-酚
95	
	7-硝基-3-(哌啶-1-基甲基)喹啉-8-酚
96	
	5-氯-3-(吗啉甲基)-7-硝基喹啉-8-酚
97	
	3-(吗啉甲基)-7-硝基喹啉-8-酚
98	
	3-((二乙氨基)甲基)-7-硝基喹啉-8-酚
99-A	
	5-((甲氨基)甲基)-7-硝基喹啉-8-酚

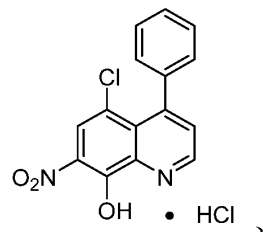
100	
	4-((8-羟基-7-硝基喹啉-3-基)甲基)哌嗪-2-酮
101-A	
	7-硝基-5-(哌嗪-1-基甲基)喹啉-8-酚
102-A	
	7-硝基-3-(哌嗪-1-基甲基)喹啉-8-酚
103-A	
	5-((乙胺基)甲基)-7-硝基喹啉-8-酚
104	
	5-((二甲胺基)甲基)-7-硝基-4-(三氟甲基)喹啉-8-酚
105	
	7-硝基-4-(哌啶-4-基)喹啉-8-酚
106	

	5-氯-7-硝基喹啉-8-酚
107	
	5-氯-6-甲基-7-硝基喹啉-8-酚
108-A	
	5-(二氟甲基)-7-硝基喹啉-8-酚
109	
	5-(羟甲基)-7-硝基喹啉-8-酚
110	
	5-氯-6-氟-7-硝基喹啉-8-酚
111	
	5-氯-7-硝基-4-(3-苯基哌啶-1-基)喹啉-8-酚
112	
	3-环丙基-7-硝基喹啉-8-酚

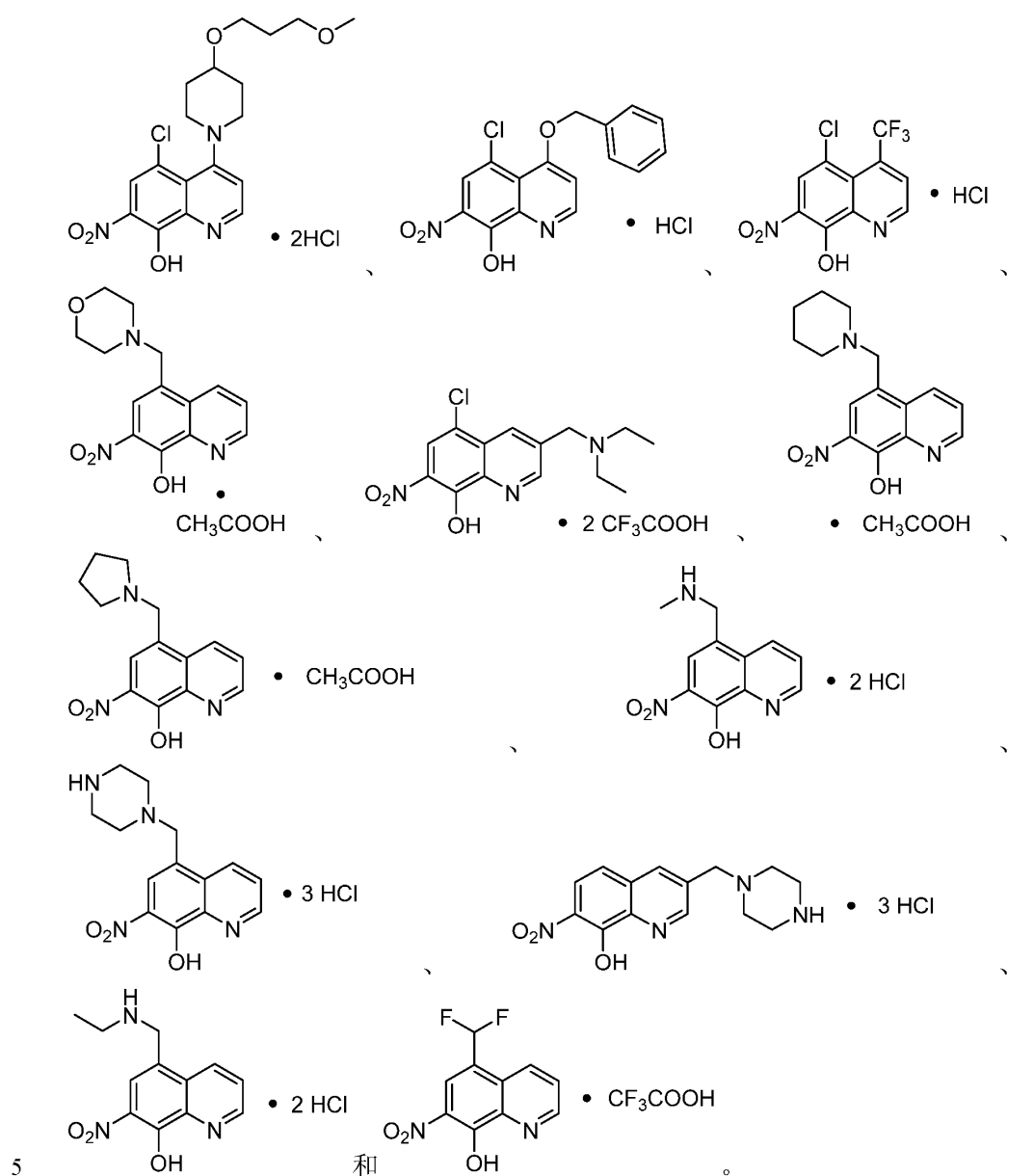
113	
	5-氯-7-硝基喹啉-2-氘-8-酚
114	
	6-溴-5-氯-7-硝基喹啉-8-酚
115	
	5,6-二氯-7-硝基喹啉-8-酚
116	
	7-硝基喹啉-2-氘-8-酚
117	
	7-硝基喹啉-6-氘-8-酚
118	
	5-氯-4-(3, 3-二氟哌啶-1-基)-7-硝基喹啉-8-酚
119	
	5-氯-4-(3-氟哌啶-1-基)-7-硝基喹啉-8-酚

120	
	5-氯-7-硝基喹啉-4-基-8-酚
121	
	5-溴-7-硝基喹啉-8-酚
122	
	6-氟-7-硝基喹啉-8-酚
123	
	6-氯-5-氟-7-硝基喹啉-8-酚
124	
	6-溴-5-氟-7-硝基喹啉-8-酚
125	
	5,6-二氟-7-硝基喹啉-8-酚

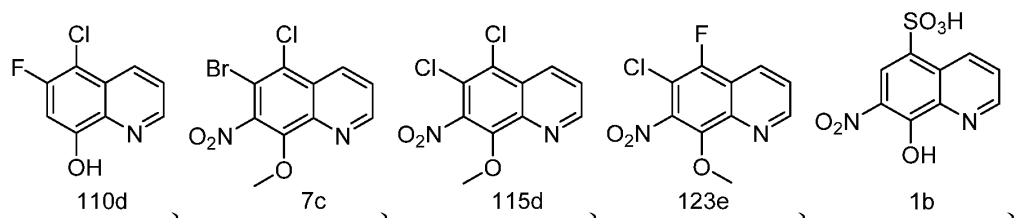
在一些优选的实施方案中，本发明药学上可接受的盐为上述各具体化合物的盐酸盐、乙酸盐或三氟乙酸盐；

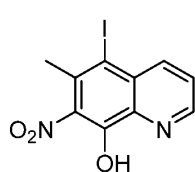


优选地，所述药学上可接受的盐选自

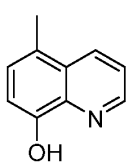


另一方面, 本发明还提供了一种制备通式(I)所示的化合物的中间体, 特别地其选自以下化合物或其药学上可接受的盐:

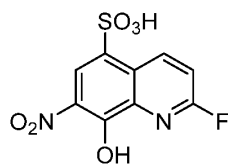




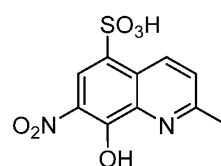
2d



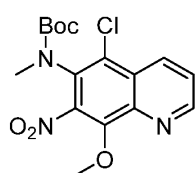
4b



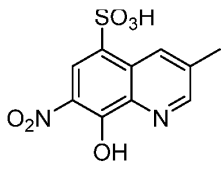
5e



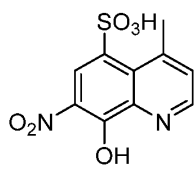
6c



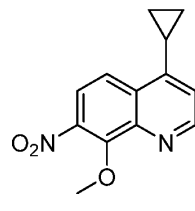
7e



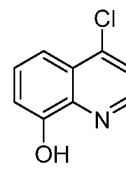
8d



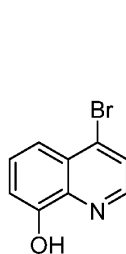
10e



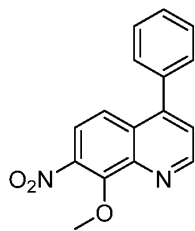
11d



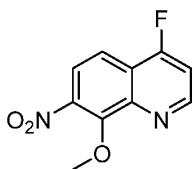
12b



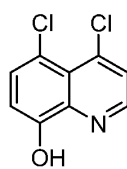
16a



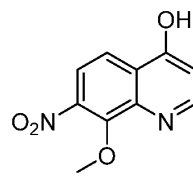
22a



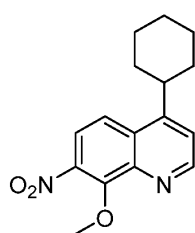
27b



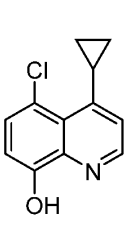
29a



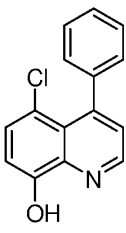
30a



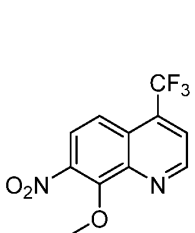
32c



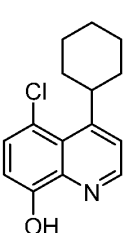
49f



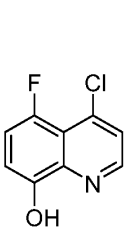
51b



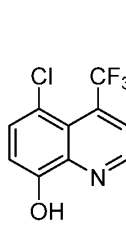
62g



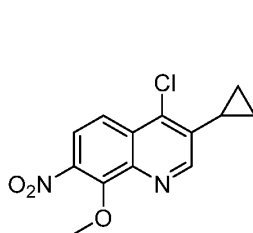
64d



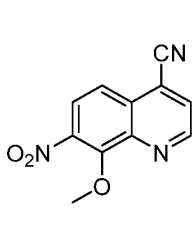
68e



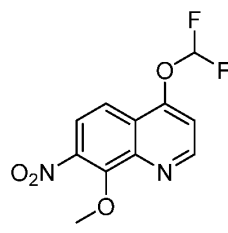
73c



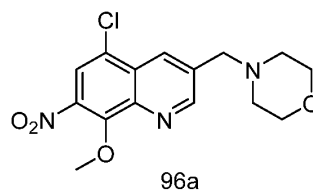
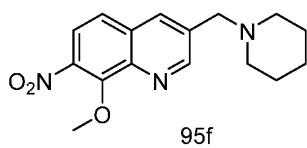
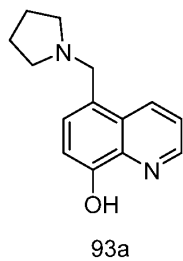
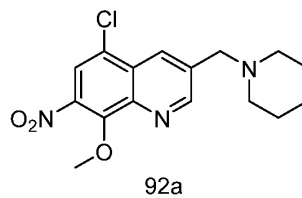
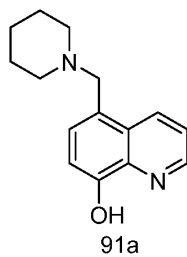
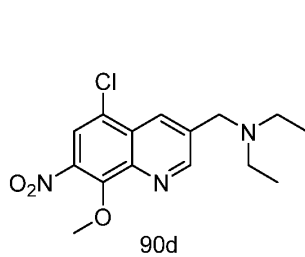
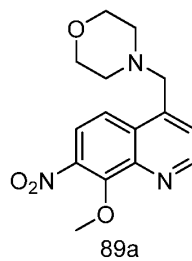
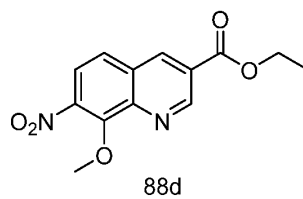
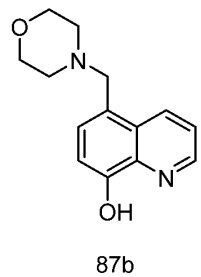
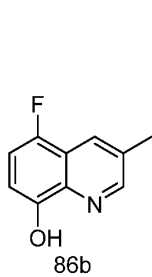
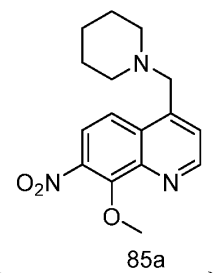
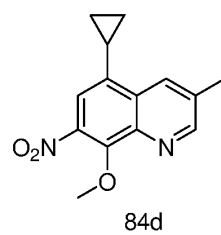
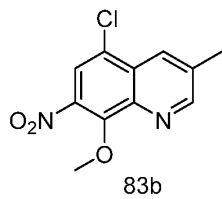
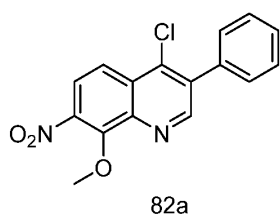
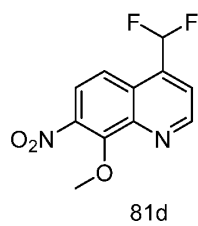
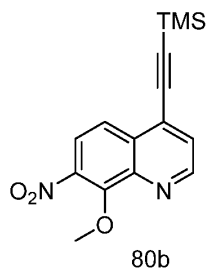
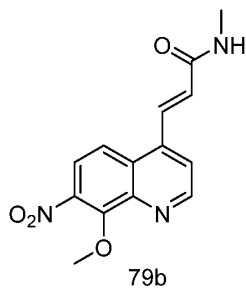
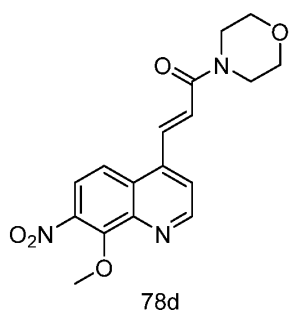
74g

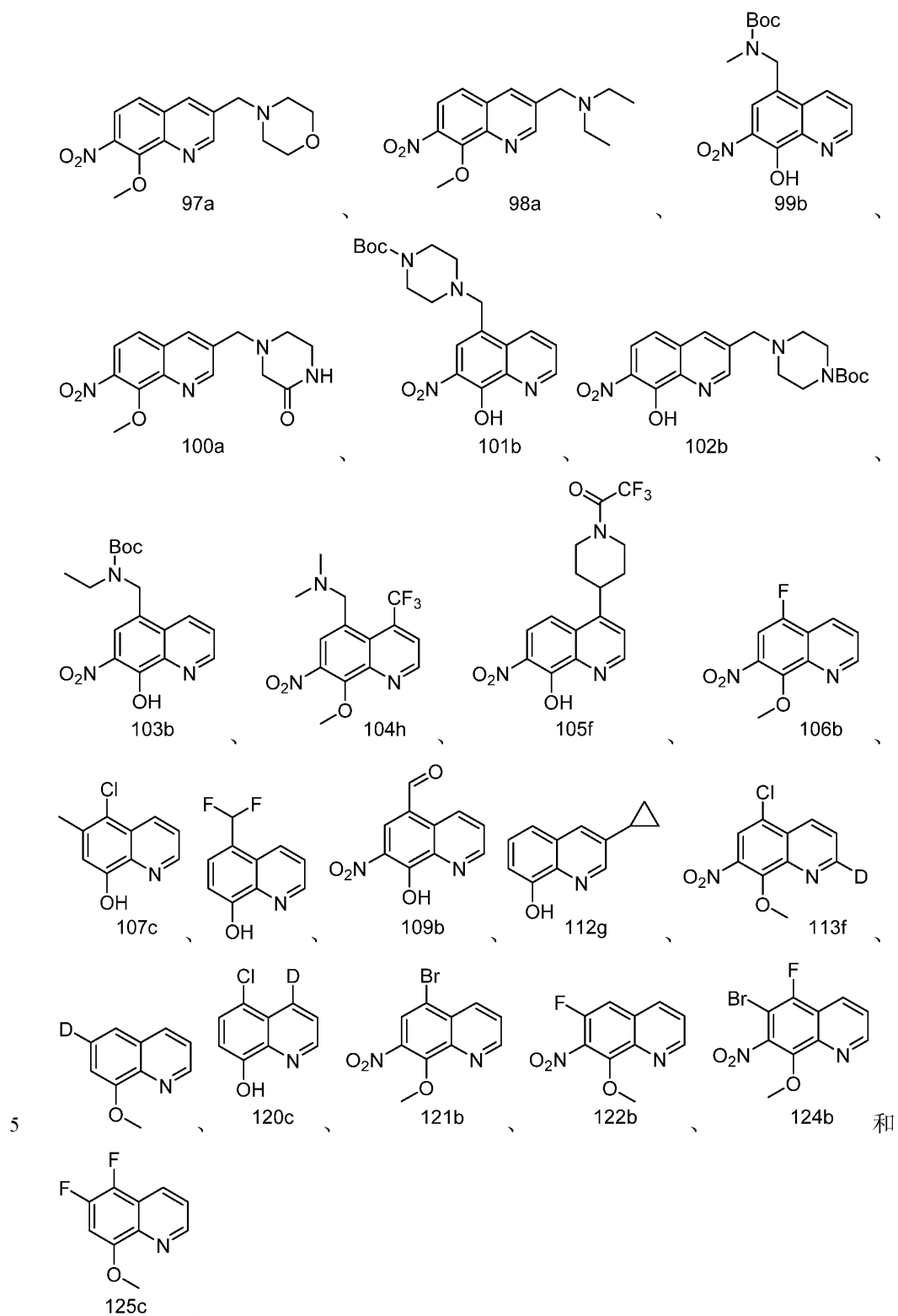


76b

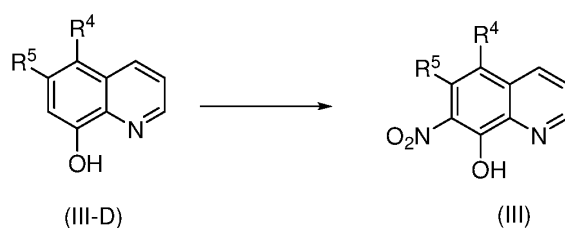


77a



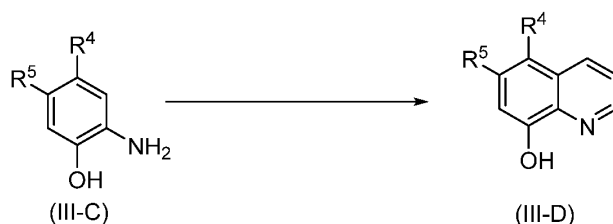


本发明还提供一种制备前述的通式(III)所示的化合物的方法，其包括以下步骤：
方法 I:



通式(III-D)化合物在亚硝酸盐及酸存在下反应生成通式(III)化合物；其中，所述亚硝酸盐优选亚硝酸钠、亚硝酸钾和亚硝酸钙中一种或多种，更优选亚硝酸钠；所述酸优选盐酸、乙酸和三氟乙酸中的一种或多种，更优选盐酸。

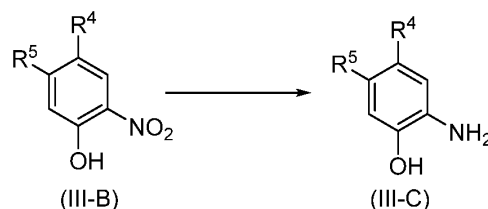
5 方法 I 中，优选地，



通式(III-C)化合物在丙三醇或丙烯醛缩二乙醇及酸和氧化剂存在下反应生成通式(III-D)化合物；其中，所述氧化剂优选 3-硝基苯磺酸钠。一般来说，本领域技术人员知晓，对于丙三醇采用的是硫酸；对于丙烯醛缩二乙醇采用的是盐酸和/或硫酸。

10

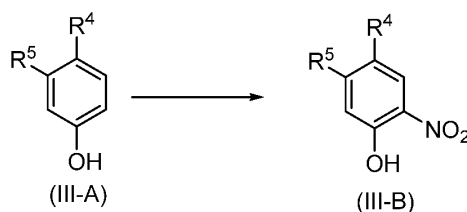
方法 I 中，进一步优选地，



通式(III-B)化合物在溶剂和还原剂存在下反应生成通式(III-C)化合物；其中，所述还原剂优选为铁或 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 。

15

方法 I 中，更进一步优选地，

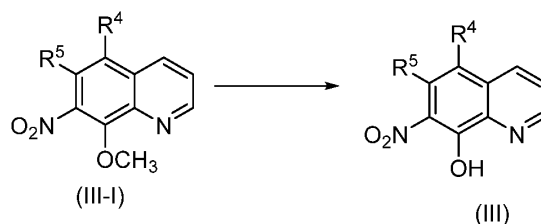


通式(III-A)化合物在溶剂及 HNO_3 存在下反应生成通式(III-B)化合物；其中，所述溶剂优选为 1,2-二氯乙烷；所述反应优选在相转移催化剂下进行，所述相转移催化剂优选四丁基溴化铵。

20

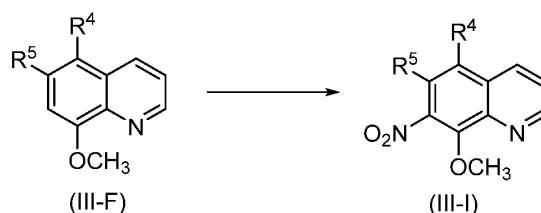
本发明还提供一种制备前述的通式(III)所示的化合物的方法，其包括以下步骤：

方法 II:



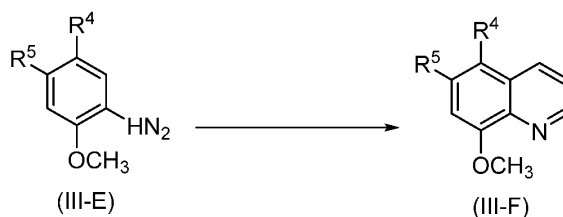
通式(III-I)化合物在溶剂和 LiCl 存在下于 80-130℃反应生成通式(III)化合物；其中，所述溶剂优选为 N,N-二甲基甲酰胺。

5 方法 II 中，优选地，



通式(III-F)化合物在溶剂、HNO₃ 和硫酸存在下反应生成通式(III-I)化合物；其中，所述溶剂优选乙酸酐。

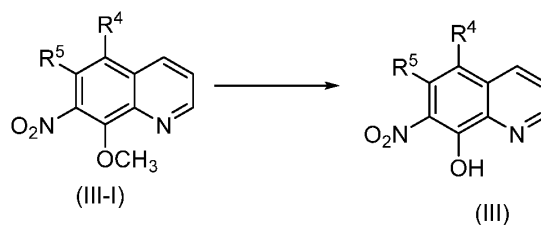
方法 II 中，进一步优选地，



10

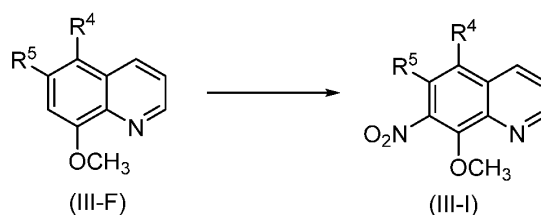
通式(III-E)化合物在丙三醇或丙烯醛缩二乙醇及酸和氧化剂存在下反应生成通式(III-F)化合物；其中，所述氧化剂优选 3-硝基苯磺酸钠。一般来说，本领域技术人员知晓，对于丙三醇采用的是硫酸；对于丙烯醛缩二乙醇采用的是盐酸和/或硫酸。

15 本发明还提供一种制备前述的通式(III)所示的化合物的方法，其包括以下步骤：
方法 III:



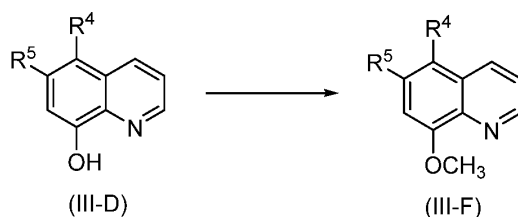
通式(III-I)化合物在溶剂和 LiCl 存在下于 80-130℃反应生成通式(III)化合物；其中，所述溶剂优选为 N,N-二甲基甲酰胺。

20 方法 III 中，优选地，



通式(III-F)化合物在溶剂、 HNO_3 和硫酸存在下反应生成通式(III-I)化合物；其中，所述溶剂优选乙酸酐。

方法 III 中，进一步优选地，



5

通式(III-D)化合物在溶剂、甲基化试剂和碱存在下，反应生成通式(III-F)化合物；其中，所述甲基化试剂优选 CH_3I 或硫酸二甲酯；所述碱优选无机碱，更优选碳酸钾碳酸钠。

方法 III 中，更进一步优选地，

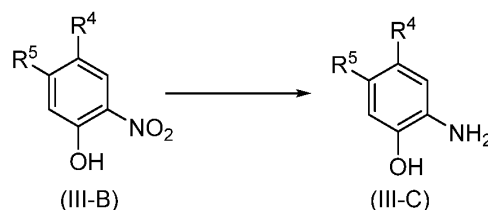


10

通式(III-C)化合物在丙三醇或丙烯醛缩二乙醇及酸和氧化剂存在下反应生成通式(III-D)化合物；其中，所述氧化剂优选 3-硝基苯磺酸钠。一般来说，本领域技术人员知晓，对于丙三醇采用的是硫酸；对于丙烯醛缩二乙醇采用的是盐酸和/或硫酸。

15

方法 III 中，再更进一步优选地，



通式(III-B)化合物在溶剂和还原剂存在下反应生成通式(III-C)化合物；其中，所述还原剂优选为铁或 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 。

方法 I、方法 II 和方法 III 中，优选地， R^4 为卤素，优选为 Cl 原子或 F 原子；
且， R^5 为卤素，优选为 F 原子、Cl 原子或 Br 原子。

20

本发明还提供一种药物组合物，所述药物组合物含有前述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐，以及一种或多种药学上可接受的辅料。

5 本发明还涉及前述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐在制备治疗感染性疾病或癌症的药物中的用途；

其中，所述感染性疾病优选全身性感染、生殖系统感染或泌尿系统感染；特别地，所述感染性疾病由革兰氏阴性菌或革兰氏阳性菌引起；更特别地，所述革
10 兰氏阴性菌包括大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌；所述革兰氏阳性菌包括金黄色葡萄球菌，所述金黄色葡萄球菌优选甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌和/或敏感的金黄色葡萄球菌；

其中，所述癌症优选膀胱癌或前列腺癌。

本发明还涉及前述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、内
15 消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐，或前述的药物组合物，其用作药物。

本发明还涉及前述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、内
消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上
可接受的盐，或前述的药物组合物，其用于治疗感染性疾病或癌症，

20 其中，所述感染性疾病优选全身性感染、生殖系统感染或泌尿系统感染；特别地，所述感染性疾病由革兰氏阴性菌或革兰氏阳性菌引起；更特别地，所述革兰氏阴性菌包括大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌，所述大肠埃希菌优选碳青霉烯类耐药大肠埃希菌，所述鲍曼不动杆菌优选碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌；所述革兰氏阳性菌包括金黄色葡萄球菌，所述金黄色葡萄球菌优选甲氧西
25 林耐药的金黄色葡萄球菌和/或敏感的金黄色葡萄球菌；

所述癌症优选膀胱癌或前列腺癌。

本发明还涉及一种治疗感染性疾病或癌症的方法，其包括向需要其的患者施用
前述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、内消旋体、外消旋
体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐，或
30 前述的药物组合物，

其中，所述感染性疾病优选全身性感染、生殖系统感染或泌尿系统感染；特别地，所述感染性疾病由革兰氏阴性菌或革兰氏阳性菌引起；更特别地，所述革
兰氏阴性菌包括大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌，所述大肠埃希菌优
选碳青霉烯类耐药大肠埃希菌，所述鲍曼不动杆菌优选碳青霉烯类耐药鲍曼不
35 动杆菌；所述革兰氏阳性菌包括金黄色葡萄球菌，所述金黄色葡萄球菌优选甲氧西
林耐药的金黄色葡萄球菌和/或敏感的金黄色葡萄球菌；

所述癌症优选膀胱癌或前列腺癌。

本发明的药物组合物可以是各种常规剂型，例如片剂，水混悬液，油混悬液，可分散粉末，可分散颗粒，乳剂，硬胶囊、软胶囊，无菌注射水溶液，无菌注射水包油微乳，或栓剂。上述各剂型均可通过常规的制备方法制得。

- 5 如本领域技术人员所熟知的，药物的给药剂量依赖于多种因素，包括但并非限定于以下因素：所用具体化合物的活性、患者的年龄、患者的体重、患者的健康状况、患者的行为、患者的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合等；另外，最佳的治疗方式如治疗的模式、化合物的日用量或药学上可接受的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

10

术语定义

对于本文中没有进行定义的术语，其具有本领域技术人员通常理解的含义。对于本文中进行定义的术语，其具有说明书中设定的含义。

- 15 术语“取代”或“取代基”是指一个或多个氢原子被指定的基团所代替。当没有指明取代位置时，取代可以在任何位置，但是只有形成一个稳定的或者是化学意义上可行的化学物才是被允许的。

术语“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必须出现的，并且该描述包括所述事件或状况发生的情况，以及所述事件或状况不发生的情况。

- 20 当任何变量（例如 R）在化合物的结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。例如，如果一个基团被 0-2 个 R 所取代，则所述基团可以任选地至多被 2 个 R 所取代，并且每种情况下的 R 都有独立的选项。

- 术语“烷基”指的是具有 1-20 个（例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 和 20 个）碳原子的饱和的直链或支链的一价烃基，优选为 C₁₋₁₀ 烷基，更优选为 C₁₋₆ 烷基。烷基的例子包括但不限于甲基、乙基、
25 正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、2,2-二甲基丙基、2-甲基丁基、正己基、2,2-二甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-
30 甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-3-乙基己基、正癸基和 3,3-二乙基己基。

- 术语“烯基”指的是具有 2-6 个（例如 2、3、4、5 和 6 个）碳原子和至少一个碳碳双键的直链或支链的一价烃基，其中碳碳双键可位于烯基内的任何位置，优选为 C₂₋₅ 烯基。烯基的例子包括但不限于 -CH=CH₂、-CH=CH-CH₃、-CH₂-CH=CH₂、
-CH=CH-CH₂-CH₃、-CH₂-CH=CH-CH₃、-CH=CH-CH=CH₂、-CH=C(CH₃)-CH₃ 和
35 -CH₂-C(CH₃)=CH₂。

术语“炔基”指的是具有 2-6 个（例如 2、3、4、5 和 6 个）碳原子和至少一个

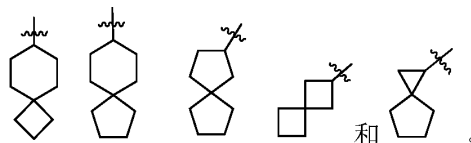
碳碳三键的直链或支链的一价烃基，其中碳碳三键可以位于炔基内的任何位置，优选为 C_{2-5} 炔基。炔基的例子包括但不限于 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C-CH_3$ 、 $-CH_2-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-C\equiv CH$ 、 $-CH(CH_3)C\equiv CH$ 和 $-CH_2-C\equiv C-CH_3$ 。

术语“环烷基”包括两类，一类是常规环烷基，另一类是杂结构环烷基。

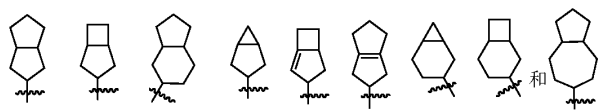
5 常规环烷基指的是具有 3-20 个（例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 和 20 个）碳原子的脂肪族的饱和或部分不饱和的一价环烃基，优选为 C_{3-12} 常规环烷基，更优选为 C_{3-10} 常规环烷基，进一步优选为 C_{3-8} 常规环烷基，最优选为 C_{3-6} 常规环烷基。常规环烷基任选包含一个或多个双键或三键。

10 常规环烷基可以是单环烷基，单环烷基的例子包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基和环辛基。常规环烷基还可以是多环烷基（例如二环烷基和三环烷基），多环烷基包括螺环烷基、稠环烷基和桥环烷基。

术语“螺环烷基”指的是 5-20 元（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 和 20 元）螺环烷基，优选为 6-14 元螺环烷基，更优选为 7-10 元螺环烷基。螺环烷基可为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，优选为单螺环烷基，更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基的例子包括但不限于：

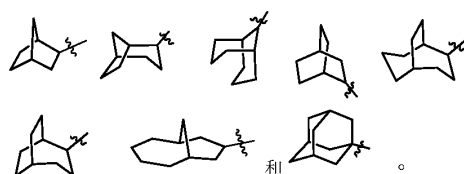


20 术语“稠环烷基”指的是 5-20 元（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 和 20 元）稠环烷基，优选为 6-14 元稠环烷基，更优选为 7-10 元稠环烷基。稠环烷基可为双环、三环、四环或五环以上稠环烷基，优选为双环或三环稠环烷基，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元稠环烷基。稠环烷基的例子包括但不限于：

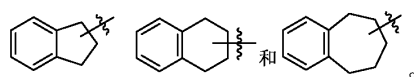


25 术语“桥环烷基”指的是 5-20 元（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 和 20 元）桥环烷基，优选为 6-14 元桥环烷基，更优选为 7-10 元桥环烷基。桥环烷基可为双环、三环、四环或五环以上桥环烷基，优选为双环、三环或四环桥环烷基，更优选为双环或三环桥环烷基。桥环烷基的例子包括但不限于：

30 限于：



术语“杂结构环烷基”包括与选自常规芳基、常规杂芳基和常规杂环基中的任意一个稠合的单环烷基、螺环烷基、稠环烷基和桥环烷基，且连接位点位于相应常规环烷基上（指的是单环烷基、螺环烷基、稠环烷基或桥环烷基上）。杂结构环烷基的例子包括但不限于：

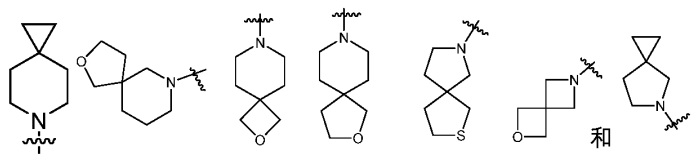


术语“杂环基”包括两类，一类是常规杂环基，另一类是杂结构杂环基。

常规杂环基指的是具有 3-20 个（例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 和 20 个）环原子的脂肪族的饱和或部分不饱和的一价环烷基，且一个或多个环原子被选自氮、氧、S、S(O)和 S(O)₂ 中的一个或多个要素取代，且取代后不形成-O-O-、-O-S-或-S-S-；优选为 C₃₋₁₂ 常规杂环基，其中 1-4 个（例如 1、2、3 和 4 个）是杂原子；更优选为 C₃₋₈ 常规杂环基，其中 1-3 个（例如 1、2 和 3 个）是杂原子；最优选为 C₅₋₇ 常规杂环基，其中 1-2 或 1-3 个是杂原子。

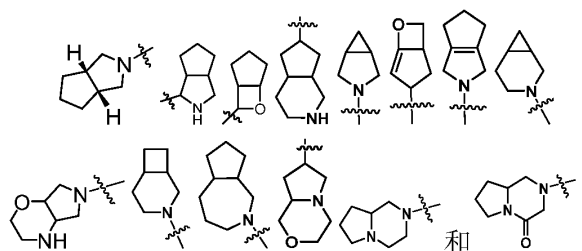
常规杂环基可为单环杂环基，单环杂环基的例子包括但不限于氧杂环丁基、3-吡咯基、吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基和吡喃基，优选 1, 2, 5-噁二唑基、吡喃基或吗啉基。常规杂环基还可为多环杂环基，多环杂环基包括螺环杂环基、稠环杂环基和桥环杂环基。

术语“螺杂环基”指 5-20 元（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 和 20 元）螺杂环基，优选为 6-14 元螺杂环基，更优选为 7-10 元螺杂环基。螺杂环基可为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基，优选为单螺杂环基或双螺杂环基，更优选为 3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺杂环基。螺杂环基的例子包括但不限于：



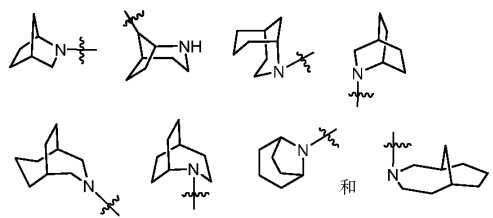
术语“稠杂环基”指 5-20 元（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 和 20 元）稠杂环基，优选为 6-14 元稠杂环基，更优选为 7-10 元稠杂环基。稠杂环基可为双环、三环、四环或五环以上稠杂环基，优选为双环或三环稠杂环基，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的例子包

括但不限于:

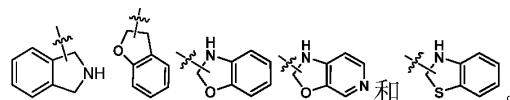


术语“桥杂环基”指 5-14 元 (例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13 和 14 元)

- 5 桥杂环基, 优选为 6-14 元桥杂环基, 更优选为 7-10 元桥杂环基。桥杂环基可为双环、三环、四环或五环以上桥杂环基, 优选为双环、三环或四环桥杂环基, 更优选为双环或三环桥杂环基。桥杂环基的例子包括但不限于:



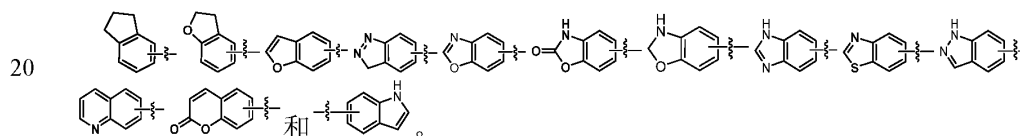
- 10 术语“杂结构杂环基”包括与选自常规芳基、常规杂芳基和常规环烷基中的任意一个稠合的单环杂环基、螺环杂环基、稠环杂环基和桥环杂环基, 且连接位点位于相应常规杂环基上 (指的是单环杂环基、螺环杂环基、稠环杂环基或桥环杂环基上)。杂结构杂环基的例子包括但不限于:



术语“芳基”包括两类, 一类是常规芳基, 另一类是杂结构芳基。

- 15 常规芳基指的是 6-14 元 (例如 6、7、8、9、10、11、12、13 和 14 元) 芳香烃基, 优选为 C_{6-10} 常规芳基, 更优选为苯基、萘基、菲基或蒽基。

术语“杂结构芳基”包括与选自常规杂芳基、常规杂环基和常规环烷基中任意一个稠合的常规芳基, 且连接位点位于常规芳基上。杂结构芳基的例子包括但不限于:

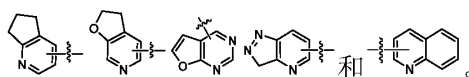


术语“杂芳基”包括两类, 一类是常规杂芳基, 另一类是杂结构杂芳基。

- 25 常规杂芳基指的是将 5-14 元 (例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13 和 14 元) 芳香烃基中的 1-4 个 (例如 1、2、3 和 4 个) 碳原子替换为杂原子, 其中杂原子选自氧、硫和氮。优选地, 环原子的个数为 5-10, 其中, 含 1-3 个 (例如 1、2 和 3 个) 杂原子。更优选地, 环原子的个数为 5 或 6, 其中, 含 1-2 个杂原子。常规杂

芳基的例子包括但不限于咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑和吡嗪基，优选为咪唑基、噻唑基、吡唑基、嘧啶基或噻吩基，更优选为吡唑基或噻吩基。

术语“杂结构杂芳基”包括与选自常规芳基、常规环烷基和常规杂环基中的任意一个耦合的常规杂芳基，且连接位点位于常规杂芳基上。杂结构杂芳基的例子包括但不限于：



术语“烷氧基”包括-O-烷基和-O-环烷基，其中，“烷基”和“环烷基”如上所定义。烷氧基的例子包括但不限于：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙基氧基、
10 环丁基氧基、环戊基氧基和环己基氧基。

术语“卤代烷基”指的是被一个或多个卤素取代的烷基,其中,烷基如上所定义。

术语“卤代烷氧基”指被一个或多个卤素取代的烷氧基，其中，烷氧基如上所定

术语“羟基”指的是-OH。

15 术语“卤素”指的是-F、-Cl、-Br 或-I。

术语“氨基”指的是 -NH_2 。

术语“氰基”指的是-CN。

术语“硝基”指的是-NO₂。

术语“氧代基”指的是=O。

20 术语“羧基”指的是 -C(=O)OH 。

术语“巯基”指的是-SH。

术语“酯基”指的是-C(=O)O-烷基或-C(=O)O-环烷基，其中，烷基和环烷基如上所定义。

术语“酰基”指-C(=O)R, 其中 R 选自烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。

25 符号“”指的是连接位点。

术语“药学上可接受的”指的是其用于制备药物组合物,所述药物组合物一般是安全的,无毒的,在生物学方面满足需要并且所述药物组合物可以被接受并作为哺乳动物(例如人)的药物。

术语“药学上可接受的盐”应该被理解为指代下列盐，其是药学上可接受的盐并且其具备预期的母体化合物（指的是通式所示的化合物）的药理活性。这种盐包括：

(1) 与无机酸形成的酸加成盐, 或与有机酸形成的酸加成盐; 其中, 所述无机酸可为盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸中的一种或多种; 所述有机酸可为甲酸、草酸、丁二酸、乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖酸、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、羟苯酸、2-羟基乙磺酸、乳酸、马来酸、

苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘康酸、2-萘磺酸、丙酸、水杨酸、琥珀酸、二苯甲酰基-L-酒石酸、酒石酸、对甲苯磺酸、三甲基乙酸和三氟乙酸中的一种或多种；和

(2) 母体化合物中存在的酸质子被金属离子，例如，碱金属离子（例如， Na^+ 、 K^+ 或 Li^+ ）、碱土金属离子（如 Ca^{2+} 或 Mg^{2+} ）或铝离子代替；或者，与有机碱或无机碱配位时形成的盐；其中，所述有机碱可为吡啶类、咪唑类、吡嗪类、吡咯类、
5 嘌呤类、叔胺类和苯胺类有机碱中的一种或多种，优选为吡啶、甲基吡啶、4-二甲氨基吡啶、2-甲基-5-乙基吡啶、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N,N-二甲基苯胺、二乙醇胺、乙醇胺、N-甲基葡萄糖胺、三乙醇胺和氨丁三醇中的一种或多种；所述无机碱可为氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠和氢氧化钠中的一种或多种。

10 术语“同位素衍生物”指的是与本文所述的母体化合物的不同之处仅在于存在一种或多种同位素富集原子的化合物。例如，具有通式所示的结构，仅用“氘”或“氚”代替氢，和/或，用 ^{18}F 代替氟，和/或，用 ^{11}C 、 ^{13}C 或 ^{14}C 代替碳，而其余部分不改变。上述同位素衍生物，可用作生物学测定中的分析工具或探针，或者可用作疾病的体内诊断成像示踪剂，或者可用作药效学、药动学或受体研究的示踪剂。
15 氘代化合物通常可以保留与未氘代的化合物相当的活性，并且当氘代在某些特定位点时可以取得更好的代谢稳定性，从而获得某些治疗优势（如体内半衰期增加或剂量需求减少）。因此，所述的同位素衍生物优选为氘代化合物。

术语“溶剂化物”表示本文所述的母体化合物与适宜的溶剂形成的物质。所述溶剂优选为水或有机溶剂。

20 术语“药物组合物”表示含有选自药物化合物（指的是本文所述的通式所示的化合物、其药学上可接受盐、其互变异构体、其立体异构体、其对映异构体、其非对映异构体、其同位素衍生物、其晶型、其溶剂化物、其代谢产物和含其的外消旋体中的一种或多种），以及药学上可接受的辅料组成的混合物。

术语“药学上可接受的辅料”是用于将本文中的药物化合物递送给受试者的药
25 学上可接受的辅料。根据给药方法的不同，所述药物组合物可含有 0.1 重量%-99 重量%的药物化合物。

术语“受试者”是指哺乳动物，包括例如骆驼、驴、斑马、牛、猪、马、山羊、绵羊、猫、狗、大鼠、兔、豚鼠、小鼠、灵长动物。在一些具体的实施方案中，受试者为人。在一些具体的实施方案中，受试者为易感于、疑似患有、已经患癌
30 症或细菌感染的人。

术语“治疗”指的是消除疾病，阻止疾病进展，减缓疾病进展，减少与疾病相关的一种或多种症状的持续时间，至少一个与疾病相关的可测量参数的改善或逆转，或者增加患有疾病的受试者的存活率。

术语“有效量”是指药物活性成分（指的是药物化合物）在受试者中引发期望效
35 果的量。在具体的实施方案中，本领域技术人员可以基于对多种因素的考虑（例如经由临床试验）来确定有效量的选择，所述因素包括待治疗的疾病、所涉及的

症状、施用途径、疾病的严重程度、患者的体重、患者的免疫状态和本领域技术人员已知的其他因素。有效量，可以从来源于动物模型测试系统的剂量-应答曲线而得到，并允许根据医生的判断和每位患者的情况来决定。其中，动物和人的用药量的相互关系描述于 Freireich 等人 1966, Cancer Chemother Rep 50: 219, 且人体表面积可以近似地由患者的身高和体重确定。本发明的药物化合物的有效量可为 0.5 mg/kg 至 500 mg/kg, 优选为 1 mg/kg 至 200 mg/kg, 更优选为 10 mg/kg 至 100 mg/kg。

本文中，同一药物活性成分（指的是单一的药物化合物）或不同药物活性成分（指的是两个以上的药物化合物）可一次性施用，或者可分成许多更小的剂量，以一定时间间隔施用。应理解治疗的确切剂量、持续时间、间隔时间是所治疾病的函数，并且可使用动物或临床试验数据推断而确定。所述施用可包括单次施用，或者间隔适当时间间隔的两次或更多次施用。其中，相邻两次的施用可间隔 30 分钟、40 分钟、50 分钟、60 分钟、2 小时、3 小时、4 小时、5 小时、6 小时、7 小时、8 小时、9 小时、10 小时、12 小时、14 小时、16 小时、18 小时、20 小时、22 小时、24 小时、一天半、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天、10 天、1 周、2 周、3 周、4 周、5 周、6 周、1 个月、2 个月、3 个月、4 个月、5 个月、6 个月、7 个月、8 个月、9 个月、10 个月、11 个月或 12 个月。

本文中提及的各药物活性成分（各药物化合物）可作为唯一的活性化合物使用，也可以与其他活性化合物（指的是本文所述的药物化合物之外的化合物）联合施用，只要它们不产生其他不利的作用，例如过敏反应等。联合施用包括将各活性化合物同时或先后使用。

术语“联合施用”是指为了达到治疗目的，而将两种或两种以上活性化合物同时或先后提供给受试者的方法。当涉及“联合施用”时，每次施用之间的时间间隔，足以实现施用的各活性化合物之间的协同作用。

当将术语“约”应用于诸如重量、体积、pH、浓度、温度等的参数时，表明该参数可以变化 $\pm 10\%$ ，并且有时更优选地在 $\pm 5\%$ 之内。如本领域技术人员将理解的，当参数不是关键的时，通常仅出于说明目的给出数字，而不是限制。

具体实施方式

通过阅读下列实施例，本领域技术人员将会更好地理解本发明。这些实施例仅用于解释本发明，并非限制着本发明的范围。

本发明化合物是利用便利的起始原料和通用的制备步骤来完成制备的。本发明给出了典型的或倾向性的反应条件，诸如反应温度、时间、溶剂、压力、反应物的摩尔比。但是除非特殊说明，其他反应条件也能采纳。优化条件可能随着具体的反应物或溶剂的使用而改变，但在通常情况下，反应优化步骤和条件都能得到确定。

另外，本发明中可能用到了一些保护基团来保护某些官能团避免不必要的反应。适宜于各种官能团的保护基以及它们的保护或脱保护条件已经为本领域技术人员广泛熟知。例如 T. W. Greene 和 G. M. Wuts 的《有机制备中的保护基团》（第 3 版, Wiley, New York, 1999 和书中的引用文献）详细描述了大量的保护基团的保护或脱保护。

化合物和中间体的分离和纯化依据具体的需求采取适当的方法和步骤，例如过滤、萃取、蒸馏、结晶、柱层析、制备薄层板色谱、制备高效液相色谱或上述方法的混合使用。其具体使用方法可参阅本发明描述的实例。当然，其他类似的分离和纯化手段也是可以采用的。可以使用常规方法(包括物理常数和波谱数据)对其进行表征。

纯度分析方法如下：采用 Kinetex EVO C18（50×4.6 mm，5μm，100Å）色谱柱，乙腈-水为流动相进行梯度洗脱，流速为 1.5mL/min，检测波长为 220nm。

MS 的测定用 LC（Agilent 1260 Infinity II）/MS（G6125B 单四级杆）质谱仪（生产商：安捷伦）（Photodiode Array Detector）。

化合物的结构通过氢谱确定，设备型号为 WNMRI-400MHz。

制备液相色谱法使用 Agilent 1260 Infinity II 高效液相色谱仪(生产商:安捷伦)。色谱柱为 Daisogel C18 10 μm 100A（30 mm×250 mm），流动相：乙腈/水。

薄层色谱法（TLC）使用青岛海洋化工 GF254 硅胶板，反应监测用薄层色谱法使用的硅胶板采用的规格是 0.20 mm-0.25 mm，分离纯化用薄层色谱法使用的硅胶板采用的规格是 0.5 mm。

硅胶柱层析色谱法使用青岛海洋硅胶 100~200 目、200~300 目和 300~400 目硅胶为载体。

本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买自网化商城、北京偶合、Sigma、百灵威、易世明、上海书亚、上海伊诺凯、安耐吉化学、上海毕得等公司。

实施例若无特殊说明，反应均在氮气氛下进行。

氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积氮气气球。

反应溶剂，有机溶剂或惰性溶剂各自表述为使用的该溶剂在所描述的反应条件下不参与反应，包括，如苯、甲苯、乙腈、四氢呋喃（THF）、二甲基甲酰胺（DMF）、氯仿、二氯甲烷、乙醚、甲醇、N-甲基吡咯烷酮（NMP）。

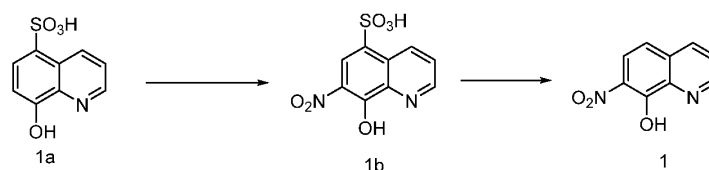
实施例若无特殊说明，溶液是指水溶液。

除非另行定义，文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的的意义相同。此外，任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。

若无特殊说明，不同溶剂的混合比例均为体积比例。

实施例 1

7-硝基喹啉-8-酚 (1) 的合成



于 0 °C, 将硝酸 (65 重量%) (8.0 mL, 116.4 mmol) 缓慢滴加入 8-羟基喹啉-5-磺酸 (1a) (10.0 g, 44.4 mmol) 的硫酸 (98 重量%) (40.0 mL) 悬浊液。所得混合物于 0 °C 搅拌 10 分钟, 倒入冰水 (50.0 mL) 继续搅拌 15 分钟, 再用饱和碳酸钾的水溶液调节水相的 pH 值为 5-6 左右。所得混合物减压过滤, 滤饼用水 (10.0 mL x 3) 洗涤, 真空干燥后得到 8-羟基-7-硝基喹啉-5-磺酸 (1b) (9.0 g, 产率 76%)。

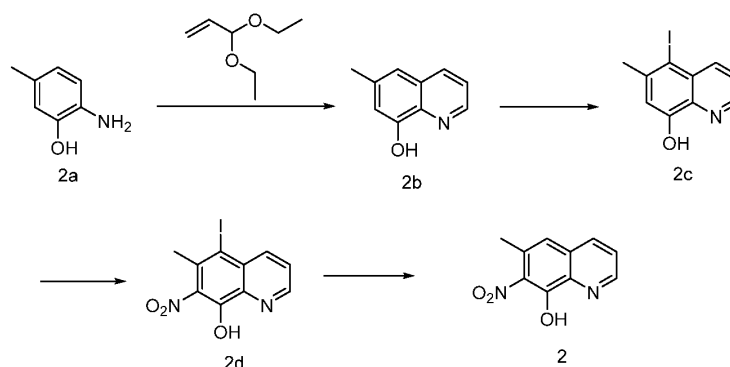
于室温, 将硫酸 (98 重量%) (2.8 mL) 缓慢加入 8-羟基-7-硝基喹啉-5-磺酸 (1b) (9.0 g, 33.3 mmol) 的乙酸 (28.0 mL) 悬浊液。所得混合物于 120 °C 搅拌 6 小时, 冷却至室温, 倒入冰水 (100.0 mL) 继续搅拌 15 分钟, 再用氨水 (25-28 重量%, NH₃ 含量) 调节水相的 pH 值为 6-7 左右。所得混合物减压过滤, 滤饼用水 (10.0 mL x 2) 和甲醇 (5.0 mL x 2) 依次洗涤, 真空干燥后得到 7-硝基喹啉-8-酚 (1) (5.0 g, 产率 78%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.02 (dd, *J* = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.52 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H)。

MS 计算: 190.04; MS 实测: 191.2 [M+H]⁺。

实施例 2

6-甲基-7-硝基喹啉-8-酚 (2) 的合成



于室温, 将丙烯醛缩二乙醇 (1.5 mL, 20.25 mmol) 加入 2-氨基-5-甲基苯酚 (2a) (1.0 g, 8.1 mmol) 的盐酸 (1.0 M) (40.0 mL) 溶液。反应混合物于 110 °C 搅拌 24 小时, 冷却至室温, 用碳酸钠固体调节水相 pH 值为 7 左右。所得混合物用二氯甲烷 (30.0 mL x 3) 萃取, 合并后的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残

余物通过硅胶柱层析色谱法（洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=10/1）纯化，得到 6-甲基喹啉-8-酚（2b）（0.81 g, 产率 63%）。

于室温，将 6-甲基喹啉-8-酚（2b）（500.0 mg, 3.12 mmol）和 N-碘代丁二酰亚胺（858.0 mg, 3.0 mmol）加入三氯甲烷（40.0 mL）。所得混合物于 40 °C 搅拌 15 分钟，冷却至室温，加入硫代硫酸钠水溶液（10 重量%）（30.0 mL）稀释，分离出有机相，水相用二氯甲烷（20.0 mL x 2）萃取。合并后的有机相经饱和食盐水（20.0 mL x 2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩至干，得到 5-碘-6-甲基喹啉-8-酚（2c）（232.0 mg, 产率 92%）。

于 0 °C，将硝酸钠（59.4 mg, 0.70 mol）和六水硝酸铜（30.2 mg, 0.070 mmol）的盐酸（6.0 M）（14.4 mL）溶液滴加入 5-碘-6-甲基喹啉-8-酚（2c）（200.0 mg, 0.70 mmol）的乙醚（20.0 mL）溶液。反应混合物升至室温，搅拌 1 小时，用乙酸乙酯（50.0 mL x 3）萃取。合并后的有机相经饱和食盐水（20.0 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯=3/1）纯化，得到 5-碘-6-甲基-7-硝基喹啉-8-酚（2d）（50.0 mg, 产率 22%）。

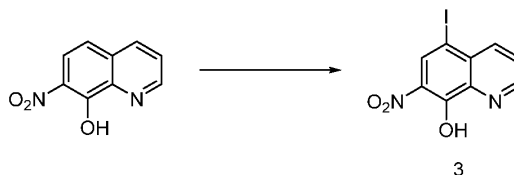
于室温，将 5-碘-6-甲基-7-硝基喹啉-8-酚（2d）（50.0 mg, 0.15 mmol）和四（三苯基磷）钯（7.27 mg, 0.015 mmol）加入 N,N-二甲基甲酰胺（3.0 mL）。反应液于微波反应器中 140 °C 搅拌 30 分钟，冷却至室温，加入氨水（2.0 M）（20.0 mL）稀释。所得混合物用乙酸乙酯（20.0 mL x 2）萃取。合并后的有机相经饱和食盐水（20.0 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法（洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=10/1）纯化，得到 6-甲基-7-硝基喹啉-8-酚（2）（16.0 mg, 产率 52%）。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.95-8.93 (m, 1H), 8.29-8.27 (m, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 2.51 (s, 3H)。

MS 计算: 204.05; MS 实测: 205.0 [M+H]⁺。

实施例 3

5-碘-7-硝基喹啉-8-酚（3）的合成



于室温，将 7-硝基喹啉-8-酚（250.0 mg, 1.31 mmol）和 N-碘代丁二酰亚胺（429.0 mg, 1.5 mmol）加入三氯甲烷（15.0 mL）。所得混合物于 40 °C 搅拌 15 分钟，冷却至室温，加入硫代硫酸钠水溶液（10 重量%）（20.0 mL）稀释，分离出有机相，水相用二氯甲烷（20.0 mL x 2）萃取。合并后的有机相经饱和食盐水（20.0 mL x 2）

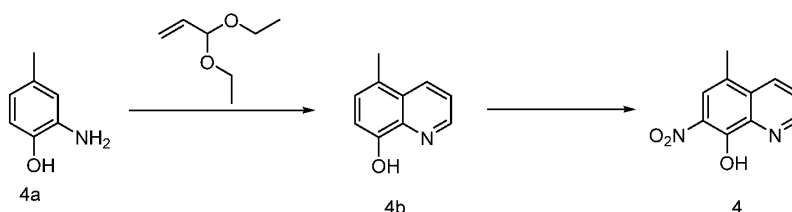
洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 得到 5-碘-7-硝基喹啉-8-酚 (3) (367.0 mg, 产率 88%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.02 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.45 – 8.42 (m, 1H), 7.95 – 7.92 (m, 1H)。

5 MS 计算: 315.93; MS 实测: 316.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 4

5-甲基-7-硝基喹啉-8-酚 (4) 的合成



10 于室温, 将丙烯醛缩二乙醇(1.5 mL, 20.25 mmol) 加入 2-氨基-4-甲基苯酚 (4a) (1.0 g, 8.1mmol)的盐酸(1.0 M) (40.0mL)溶液。反应混合物于 110 °C 搅拌 24 小时, 冷却至室温, 用碳酸钠固体调节水相 pH 值为 7-8 左右。所得混合物用二氯甲烷(30.0 mL x 3) 萃取, 合并后的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/1) 纯化, 得到 5-甲基喹啉-8-酚 (4b) (0.50 g, 产率 46%)。

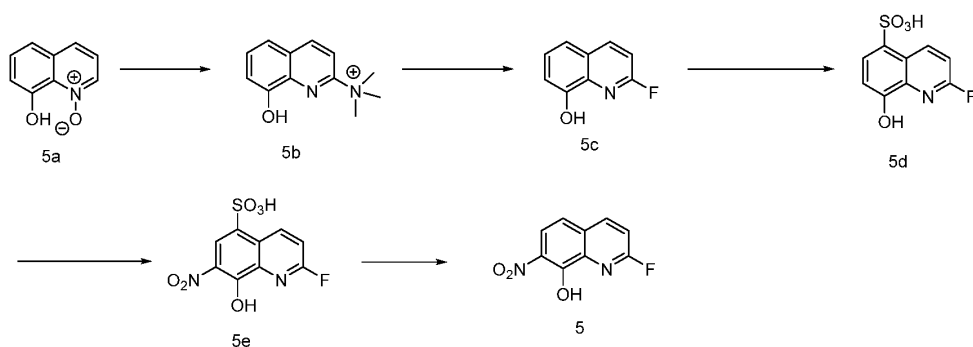
15 于 0 °C, 将硝酸(65 重量%) (0.8 mL, 11.6 mmol)缓慢滴加入 5-甲基喹啉-8-酚 (200.0 mg, 1.26 mmol)的硫酸(98 重量%) (4.0 mL)悬浊液。所得混合物于 0 °C 搅拌 10 分钟, 倒入冰水(15.0 mL)继续搅拌 15 分钟, 再用饱和碳酸钠的水溶液调节水相的 pH 值为 6-7 左右。所得混合物减压过滤, 滤饼用水(2.5 mL x 3)洗涤, 真空干燥后得到 5-甲基-7-硝基喹啉-8-酚 (4) (180.0 mg, 产率 70%)。

20 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.04 – 9.03 (m, 1H), 8.55 – 8.52 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.85 – 7.82 (m, 1H), 2.59 (s, 3H)。

MS 计算: 204.05; MS 实测: 205.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 5

2-氟-7-硝基喹啉-8-酚 (5) 的合成



于 0 °C, 将三氟乙酸酐 (2.5 mL, 37.0 mmol) 加入 8-羟基喹啉-N-氧化物 (5a) (2.0 g, 12.5 mmol) 和三甲基胺 (6.0 mL, 125.0 mmol) 的二氯甲烷 (15.0 mL) 溶液。所得混合物升至室温, 搅拌 2 小时, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中
5 加入乙醚 (10.0 mL), 搅拌 10 分钟, 减压过滤。滤饼用乙醚 (10.0 mL) 洗涤, 再通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化, 得到 8-羟基-N,N,N-三甲基喹啉-2-铵 (5b) (1.7 g, 产率 73%)。

于室温, 将四正丁基氟化铵的四氢呋喃溶液 (1.0 M) (3.0 mL) 加入 8-羟基-N,N,N-三甲基喹啉-2-铵 (5b) (203.0 mg, 1.0 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5.0 mL)
10 溶液。反应液于 90 °C 搅拌 1 小时, 冷却至室温, 加入乙酸乙酯 (20.0 mL) 稀释, 再用水 (20.0 mL) 和饱和食盐水 (20.0 mL) 依次洗涤。分离出有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=5/1) 纯化, 得到 2-氟喹啉-8-酚 (5c) (106.0 mg, 产率 65%)。

于室温, 将发烟硫酸 (18-24 重量% SO₃ 含量) (0.2 mL) 加入 2-氟喹啉-8-酚
15 (5c) (100.0 mg, 0.61 mmol) 的硫酸 (98 重量%) (0.4 mL) 溶液。反应液于 65 °C 搅拌 2 小时, 冷却至室温, 倒入冰水 (5.0 mL), 减压过滤。滤饼用丙酮 (2.0 mL x 3) 洗涤, 真空干燥后得到 2-氟-8-羟基喹啉-5-磺酸 (5d) (130.0 mg, 产率 94%)。

于 0 °C, 将硝酸 (65 重量%) (0.8 mL, 11.6 mmol) 滴加入 2-氟-8-羟基喹啉-5-磺酸 (5d) (100.0 mg, 0.41 mmol) 的硫酸 (98 重量%) (4.0 mL) 溶液。所得混合物于 0 °C 搅拌 10 分钟, 倒入冰水 (15.0 mL) 继续搅拌 15 分钟, 再用饱和碳酸钾
20 的水溶液调节水相的 pH 值为 5-6 左右。所得混合物减压过滤, 滤饼用水 (1.0 mL x 3) 洗涤, 真空干燥后得到 2-氟-8-羟基-7-硝基喹啉-5-磺酸 (5e) (90.0 mg, 产率 76%)。

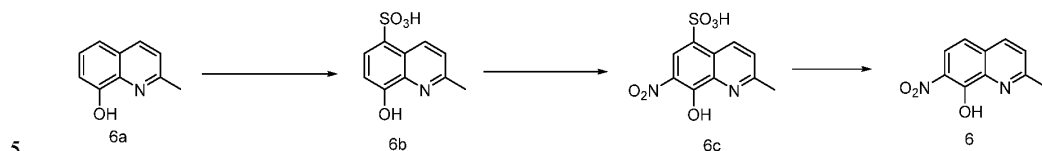
于室温, 将硫酸 (98 重量%) (0.8 mL) 缓慢加入 2-氟-8-羟基-7-硝基喹啉-5-磺酸 (5e) (90.0 mg, 0.32 mmol) 的乙酸 (2.8 mL) 悬浊液。所得混合物于 120 °C
25 搅拌 6 小时, 冷却至室温, 倒入冰水 (15.0 mL) 继续搅拌 15 分钟, 再用氨水 (25-28 重量%, NH₃ 含量) 调节水相的 pH 值为 6-7 左右。所得混合物减压过滤, 滤饼用水 (1.0 mL x 2) 洗涤, 真空干燥后得到 2-氟-7-硝基喹啉-8-酚 (5) (52.0 mg, 产率 78%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.50-9.46 (m, 1H), 8.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.28 (s, 1H)。
30

MS 计算:208.03; MS 实测: 207.1 [M-H]⁻。

实施例 6

2-甲基-7-硝基喹啉-8-酚 (6) 的合成



于室温，将发烟硫酸（18-24 重量% SO₃ 含量）（2.0 mL）加入 2-甲基-8-羟基喹啉（6a）（1.0 g, 6.28 mmol）的硫酸（98 重量%）（4.0 mL）溶液。反应液于 65 °C 搅拌 2 小时，冷却至室温，倒入冰水（20.0 mL）。所得悬浊液用丙酮（60.0 mL）稀释，搅拌 10 分钟，减压过滤。滤饼用丙酮（15.0 mL x 2）洗涤，真空干燥后得到 8-羟基-2-甲基喹啉-5-磺酸（6b）（1.4 g，产率 94%）。

10

于 0 °C，将硝酸（65 重量%）（0.8 mL，11.6 mmol）滴加入 8-羟基-2-甲基喹啉-5-磺酸（6b）（100.0 mg，0.42 mmol）的硫酸（98 重量%）（4.0 mL）溶液。所得混合物于 0 °C 搅拌 10 分钟，倒入冰水（15.0 mL）继续搅拌 15 分钟，再用饱和碳酸钾的水溶液调节水相的 pH 值为 5-6 左右。所得混合物减压过滤，滤饼用水（1.0 mL x 3）洗涤，真空干燥后得到 8-羟基-2-甲基-7-硝基喹啉-5-磺酸（6c）（94.3 mg，产率 79%）。

15

于室温，将硫酸（98 重量%）（0.8 mL）缓慢加入 8-羟基-2-甲基-7-硝基喹啉-5-磺酸（6c）（90.0 mg, 0.32 mmol）的乙酸（2.8 mL）悬浊液。所得混合物于 120 °C 搅拌 6 小时，冷却至室温，倒入冰水（15.0 mL）继续搅拌 15 分钟，再用氨水（25-28 重量%，NH₃ 含量）调节水相的 pH 值为 6-7 左右。所得混合物减压过滤，滤饼用水（1.0 mL x 2）洗涤，真空干燥后得到 2-甲基-7-硝基喹啉-8-酚（6）（51.0 mg，产率 78%）。

20

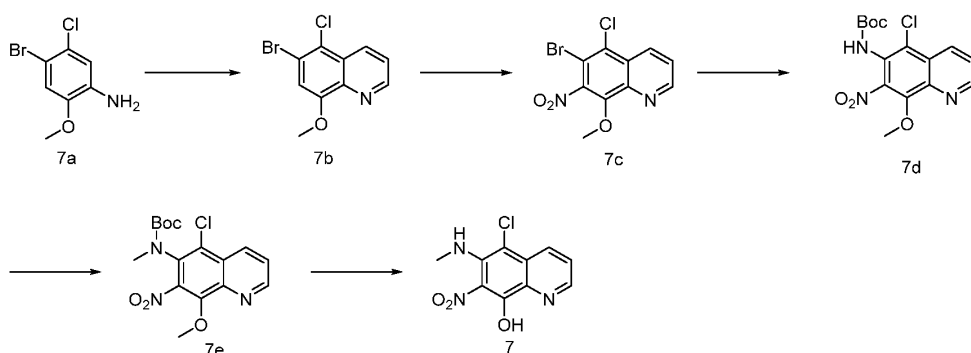
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H)。

MS 计算:204.05; MS 实测: 205.1 [M+H]⁺。

25

实施例 7

5-氯-6-(甲氨基)-7-硝基喹啉-8-酚 (7) 的合成



室温，将 4-溴-5-氯-2-甲氧基苯胺 (7a) (3.80 g, 16.1 mmol)，3-硝基苯磺酸钠 (4.34 g, 19.3 mmol)，丙三醇 (2.96 mL, 40.2 mmol) 依次加入硫酸 (70 wt.%) (40.4 mL)。所得混合物于 140 °C 搅拌 4 小时，冷却至室温，用氢氧化钠水溶液 (1.0 M) 调节水相 pH 值为 8-9 左右。所得混合物用二氯甲烷 (50.0 mL x 3) 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩至干，得到 6-溴-5-氯-8-甲氧基喹啉 (7b) 粗产品 (3.80 g, 粗产率 87%)。

0 °C，将硝酸 (65 wt.%) (8.4 mL, 198.0 mmol) 缓慢滴加入 6-溴-5-氯-8-甲氧基喹啉 (7b) 粗产品 (1.80 g, 6.6 mmol) 的乙酸酐 (30.0 mL) 溶液，搅拌 30 分钟，再缓慢滴加入硫酸 (98 wt.%) (1.20 mL, 22.6 mmol)。反应混合物于 0 °C 搅拌 30 分钟，升至室温搅拌 48 小时，再冷却至 0 °C，用氢氧化钠水溶液 (1.0 M) 调节水相 pH 值为 8-9 左右。所得混合物用乙酸乙酯 (50.0 mL x 3) 萃取，合并有机相，经饱和食盐水 (50.0 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (梯度淋洗，洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 = 9/1 -2/1) 纯化，得到 6-溴-5-氯-8-甲氧基-7-硝基喹啉 (7c) (0.551 g, 产率 24%)。

室温，将 6-溴-5-氯-8-甲氧基-7-硝基喹啉 (7c) (300.0 mg, 0.94 mmol)，氨基甲酸叔丁酯 (165.0 mg, 1.41 mmol)，乙酸钼 (21.0 mg, 0.094 mmol)，4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (108.0 mg, 0.187 mmol)，碳酸铯 (606.0 mg, 1.86 mmol) 依次加入 1,4-二氧六环 (6.0 mL)。所得混合物于 95 °C 搅拌 4 小时，冷却至室温，经硅藻土过滤，滤饼用乙酸乙酯 (10.0 mL x 3) 洗涤。合并滤液，减压浓缩至干，所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (梯度淋洗，洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 = 9/1 -2/1) 纯化，得到 (5-氯-8-甲氧基-7-硝基喹啉-6-基) 氨基甲酸叔丁酯 (7d) (130.0 mg, 产率 56%)。

室温，将 (5-氯-8-甲氧基-7-硝基喹啉-6-基) 氨基甲酸叔丁酯 (7d) (120.0 mg, 0.34 mmol)，碳酸铯 (332.0 mg, 1.02 mmol)，碘甲烷 (62.8 mg, 0.44 mmol) 依次加入 N,N-二甲基甲酰胺 (3.0 mL)。所得混合物于室温搅拌 2 小时，减压浓缩至干。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 = 1.5/1) 纯化，得到 (5-氯-8-甲氧基-7-硝基喹啉-6-基) (甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (7e) (122.0 mg, 产率 96%)。

室温,将(5-氯-8-甲氧基-7-硝基喹啉-6-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(7e)(122.0 mg, 0.33 mmol)和氯化锂(278.6 mg, 6.6 mmol)加入N, N-二甲基甲酰胺(4.0 mL)。所得混合物于120 °C搅拌1.5小时,冷却至室温,减压浓缩至干。所得残余物中加入氯化氢的1,4-二氧六环溶液(4.0 M)(1.0 mL),于室温搅拌2小时,减压浓

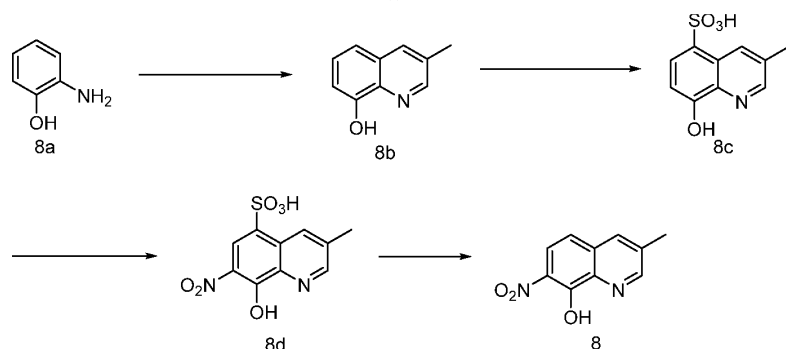
5 缩至干。所得残余物中加入氨水(25-28 wt.%, NH₃ 含量),调节水相的pH值为9-10左右。所得混合物减压过滤,滤饼用水(0.5 mL x 2)洗涤,真空干燥后得到5-氯-6-(甲氨基)-7-硝基喹啉-8-酚(7)(31.0 mg, 产率37%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.39 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 5.62 (br s, 1H), 2.80 (s, 3H)。

10 MS 计算: 253.03; MS 实测: 254.1, 256.1 [M+H]⁺。

实施例8

3-甲基-7-硝基喹啉-8-酚(8)的合成



15 于110°C,将2-甲基丙烯醛(1.0 mL, 4.0 mmol)缓慢滴加入2-氨基苯酚(8a)(200.0 mg, 1.83 mmol)的盐酸(6.0 M)(10.0 mL)溶液。反应混合物于110 °C搅拌2小时,冷却至室温,用氢氧化钠水溶液(6.0 M)调节水相pH值为7-8左右。所得混合物用乙酸乙酯(15.0 mL x 3)萃取,合并后的有机相经饱和食盐水(20.0 mL)洗涤,无水硫酸镁干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱

20 法(梯度淋洗,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=5/1-3/1)纯化,得到3-甲基喹啉-8-酚(8b)(172.0 mg, 产率52%)。

于室温,将发烟硫酸(18-24 重量% SO₃ 含量)(2.0 mL)加入3-甲基喹啉-8-酚(8b)(100.0 mg, 0.63 mmol)的硫酸(98 重量%)(4.0 mL)溶液。反应液于65 °C搅拌2小时,冷却至室温,倒入冰水(20.0 mL)。所得悬浊液用丙酮(60.0 mL)

25 稀释,搅拌10分钟,减压过滤。滤饼用丙酮(15.0 mL x 2)洗涤,真空干燥后得到8-羟基-3-甲基喹啉-5-磺酸(8c)(139.0 mg, 产率77%)。

于0 °C,将硝酸(65 重量%)(0.8 mL, 11.6 mmol)滴加入8-羟基-3-甲基喹啉-5-磺酸(8c)(139.0 mg, 0.58 mmol)的硫酸(98 重量%)(4.0 mL)溶液。所得混合物于0 °C搅拌10分钟,倒入冰水(15.0 mL)继续搅拌15分钟,再用饱和碳酸

30 钾的水溶液调节水相的pH值为5-6左右。所得混合物减压过滤,滤饼用水(1.0 mL

x 3) 洗涤, 真空干燥后得到 8-羟基-3-甲基-7-硝基喹啉-5-磺酸 (8d) (128.6 mg, 产率 78%)。

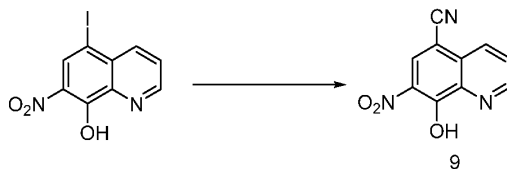
于室温, 将硫酸 (98 重量%) (0.8 mL) 缓慢加入 8-羟基-3-甲基-7-硝基喹啉-5-磺酸 (8d) (100.0 mg, 0.35 mmol) 的乙酸 (2.8 mL) 悬浊液。所得混合物于 120 °C 搅拌 6 小时, 冷却至室温, 倒入冰水 (15.0 mL) 继续搅拌 15 分钟, 再用氨水 (25-28 重量%, NH₃ 含量) 调节水相的 pH 值为 6-7 左右。所得混合物减压过滤, 滤饼用水 (1.0 mL x 2) 洗涤, 真空干燥后得到 3-甲基-7-硝基喹啉-8-酚 (8) (49.3 mg, 产率 69%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.87 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H)。

MS 计算: 204.05; MS 实测: 205.0 [M+H]⁺。

实施例9

8-羟基-7-硝基喹啉-5-腈 (9) 的合成



15

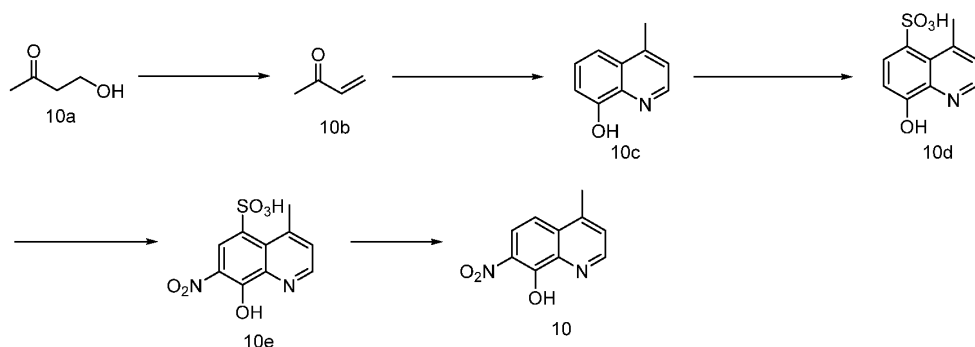
于室温, 将 5-碘-7-硝基喹啉-8-酚 (200.0 mg, 0.63 mmol), 氰化锌 (147.0 mg, 1.26 mmol) 和四 (三苯基膦) 钯 (72.7 mg, 0.063 mmol) 依次加入 N,N-二甲基甲酰胺 (3.0 mL)。反应混合物于微波反应器中 140 °C 搅拌 30 分钟, 冷却至室温, 加入氨水 (2.0 M) (20.0 mL) 稀释。所得混合物用乙酸乙酯 (20.0 mL x 2) 萃取, 合并后的有机相经饱和食盐水 (20.0 mL x 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化, 得到 8-羟基-7-硝基喹啉-5-腈 (9) (36.0 mg, 产率 27%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.64 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.46 (s, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.93 – 7.90 (m, 1H), 7.06 (s, 1H)。

MS 计算: 215.03; MS 实测: 216.0 [M+H]⁺。

实施例10

4-甲基-7-硝基喹啉-8-酚 (10) 的合成



于室温，将 4-羟基-2-丁酮（10a）（12.3 g, 139.6 mmol）加入甲醇（10.0 mL）和水（2.0 mL）的混合液中，再加入磷酸（85 重量%）（0.4 mL）。所得混合物于室温搅拌 30 分钟后，进行减压蒸馏（压力范围：150.0-200.0 mmHg），收集沸点为 80 °C 的馏分。收集的馏分中加入饱和食盐水（10.0 mL），于 4 °C 搅拌 1 小时，分离出有机相，再经无水硫酸钠干燥，过滤，得到 3-丁烯-2-酮（10b）（0.86 g, 产率 9%）。

于 110 °C，将 3-丁烯-2-酮（10b）（0.86 g, 12.3 mmol）缓慢滴加入 2-氨基苯酚（200.0 mg, 1.83 mmol）的盐酸（6.0 M）（10.0 mL）溶液。反应混合物于 110 °C 搅拌 2 小时，冷却至室温，用氢氧化钠水溶液（6.0 M）调节水相 pH 值为 7-8 左右。所得混合物用乙酸乙酯（20.0 mL x 3）萃取，合并后的有机相经饱和食盐水（20.0 mL）洗涤，无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法（梯度淋洗，洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯=5/1-3/1）纯化，得到 4-甲基喹啉-8-酚（10c）（171.9 mg, 产率 63%）。

于室温，将发烟硫酸（18-24 重量% SO₃ 含量）（2.0 mL）加入 4-甲基喹啉-8-酚（10c）（171.9 mg, 1.08 mmol）的硫酸（98 重量%）（4.0 mL）溶液。反应液于 65 °C 搅拌 2 小时，冷却至室温，倒入冰水（20.0 mL）。所得悬浊液用丙酮（60.0 mL）稀释，搅拌 10 分钟，减压过滤。滤饼用丙酮（15.0 mL x 2）洗涤，真空干燥后得到 8-羟基-4-甲基喹啉-5-磺酸（10d）（193.8 mg, 产率 75%）。

于 0 °C，将硝酸（65 重量%）（0.8 mL, 11.6 mmol）滴加入 8-羟基-4-甲基喹啉-5-磺酸（10d）（193.8 mg, 0.81 mmol）的硫酸（98 重量%）（4.0 mL）溶液。所得混合物于 0 °C 搅拌 10 分钟，倒入冰水（15.0 mL）继续搅拌 15 分钟，再用饱和碳酸钾的水溶液调节水相的 pH 值为 5-6 左右。所得混合物减压过滤，滤饼用水（1.0 mL x 3）洗涤，真空干燥后得到 8-羟基-4-甲基-7-硝基喹啉-5-磺酸（10e）（179.6 mg, 产率 78%）。

于室温，将硫酸（98 重量%）（0.8 mL）缓慢加入 8-羟基-4-甲基-7-硝基喹啉-5-磺酸（10e）（90.0 mg, 0.32 mmol）的乙酸（2.8 mL）悬浊液。所得混合物于 120 °C 搅拌 6 小时，冷却至室温，倒入冰水（15.0 mL）继续搅拌 15 分钟，再用氨水（25-28 重量%，NH₃ 含量）调节水相的 pH 值为 6-7 左右。所得混合物减压过滤，滤饼用

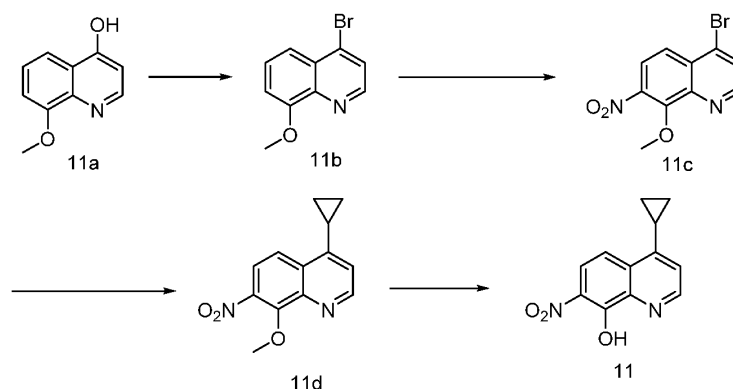
水 (1.0 mL x 2) 洗涤, 真空干燥后得到 4-甲基-7-硝基喹啉-8-酚 (10) (51.0 mg, 产率 78%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.87 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.54 (s, 3H)。

5 MS 计算: 204.05; MS 实测: 205.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例11

4-环丙基-7-硝基喹啉-8-酚 (11) 的合成



10 于室温, 将 4-羟基-8-甲氧基喹啉 (11a) (3.0 g, 17.1 mmol), 三溴化磷 (9.3 g, 34.2 mmol) 依次加入到 N, N 二甲基甲酰胺 (25.0 mL)。反应混合物于 65 °C 搅拌 6 h, 冷却至 0 °C, 加入水 (50.0 mL) 稀释, 再用氨水 (25-28 重量%, NH_3 含量) 调节水相的 pH 值为 8-9 左右。所得混合物用乙酸乙酯 (100.0 mL x 3) 萃取, 合并后的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色
15 谱法 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=7/3) 纯化, 得到 4-溴-8-甲氧基喹啉 (11b) (3.7 g, 产率 91%)。

于 0 °C, 将 4-溴-8-甲氧基喹啉 (11b) (3.0 g, 12.7 mmol), 浓硝酸 (65 重量%) (10.0 mL), 浓硫酸 (98 重量%) (7.0 mL) 依次加入乙酸酐 (25.0 mL)。反应混合物升至室温, 搅拌 2 小时, 加入冰水 (100.0 mL) 稀释, 再用氨水 (25-28 重量%,
20 NH_3 含量) 调节水相的 pH 值为 8-9 左右。所得混合物用二氯甲烷 (100.0 mL x 3) 萃取, 合并后的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=4/1) 纯化, 得到 4-溴-7-硝基-8-甲氧基喹啉 (11c) (0.30 g, 产率 8%)。

于室温, 将 4-溴-7-硝基-8-甲氧基喹啉 (11c) (100.0 mg, 0.35 mmol), 环丙基硼酸 (61.6 mg, 0.72 mmol), 四三苯基磷钨 (82.0 mg, 0.07 mmol), 碳酸钾 (147.0 mg, 1.07 mmol) 依次加入甲苯 (5.0 mL) 和水 (0.5 mL) 的混合液。反应混合物于 100 °C 搅拌 2 小时, 冷却至室温, 加入水 (20.0 mL) 稀释。所得混合物用乙酸乙酯 (50.0 mL x 3) 萃取, 合并后的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=3/1)

纯化, 得到 4-环丙基-7-硝基-8-甲氧基喹啉 (11d) (60.0 mg, 产率 70%)。

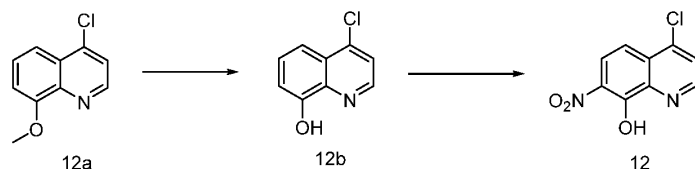
于室温, 将 4-环丙基-7-硝基-8-甲氧基喹啉 (11d) (60.0 mg, 0.25 mmol) 和氯化锂 (105.0 mg, 2.5 mmol) 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (2.0 mL)。反应混合物于 180 °C 搅拌 1 小时, 冷却至室温。减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水 (3.0 mL), 搅拌 3 分钟, 减压过滤。滤饼用水 (0.5 mL x 2) 和乙醇 (0.5 mL x 2) 依次洗涤, 真空干燥后得到 4-环丙基-7-硝基喹啉-8-酚 (11) (16.0 mg, 产率 28%)。

¹H-NMR (400 Hz, DMSO-*d*₆) δ: 8.50 – 8.40 (m, 1H), 8.00 – 7.88 (m, 1H), 7.15 – 7.06 (m, 1H), 6.95 – 6.86 (m, 1H), 2.30 – 2.45 (m, 1H), 1.20 – 1.05 (m, 2H), 0.90 – 0.70 (m, 2H)。

MS 计算: 230.07; MS 实测: 231.1 [M+H]⁺。

实施例12

4-氯-7-硝基喹啉-8-酚 (12) 的合成



于 0 °C, 将三溴化硼的二氯甲烷溶液 (1.0 M) (50.0 mL, 50.0 mmol) 缓慢滴加入 4-氯-8-甲氧基喹啉 (12a) (2.0 g, 10.0 mmol) 的二氯甲烷 (20.0 mL) 溶液。反应混合物升至室温, 搅拌 30 分钟, 用饱和碳酸氢钠的水溶液调节水相的 pH 值为 8-9 左右。分离出有机相, 水相用二氯甲烷 (20.0 mL x 2) 萃取。合并后的有机相经无水硫酸干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物真空干燥后得到 4-氯-8-羟基喹啉粗产品 (12b) (1.6 g, 粗产率 89%)。

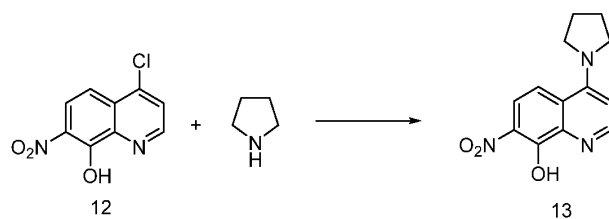
于 0 °C, 将亚硝酸钠 (2.0 g, 30.0 mmol) 分批加入 4-氯-8-羟基喹啉 (1.08 g, 6.0 mmol) (12b) 的盐酸 (2.0 M) (36.0 mL) 悬浊液。反应混合物于 0 °C 搅拌 1 小时, 再升至室温搅拌 4 小时, 减压过滤。将滤饼加入甲醇 (30.0 mL), 搅拌 15 分钟, 减压过滤。新收集的滤饼用甲醇 (5.0 mL x 2) 洗涤, 真空干燥后得到 4-氯-7-硝基喹啉-8-酚 (12) (0.80 g, 产率 59%)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.68 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 8.95 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

MS 计算: 224.60; MS 实测: 225.0 [M+H]⁺。

实施例13

7-硝基-4-(吡咯烷-1-基)喹啉-8-酚的合成



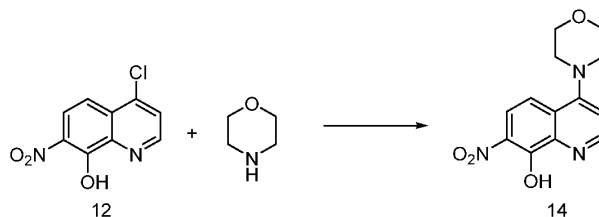
于室温，将四氢吡咯（142.0 mg, 4.45 mmol）加入 4-氯-7-硝基喹啉-8-酚（12）（100.0 mg, 0.45 mmol）的 N,N-二甲基甲酰胺（5.0 mL）溶液。反应混合物于 120 °C 搅拌 2 小时，冷却至室温，减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水（10.0 mL），搅拌 3 分钟，减压过滤。滤饼用水（1.0 mL x 3）洗涤，真空干燥后得到 7-硝基-4-(吡咯烷-1-基)喹啉-8-酚（13）（92.0 mg, 产率 79%）。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13.10 (br s, 1H), 8.08 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.84 (br s, 4H), 2.01 (br s, 4H)。

10 MS 计算: 259.10; MS 实测: 260.1 $[M+H]^+$ 。

实施例14

4-吗啉-7-硝基喹啉-8-酚 (14) 的合成



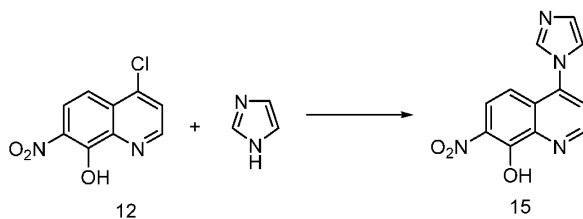
15 与实施例 13 的合成方法相同, 由 4-氯-7-硝基喹啉-8-酚 (12) (100.0 mg, 0.44 mmol) 与吗啡啉 (192.0 mg, 2.2 mmol) 得到 4-吗啉-7-硝基喹啉-8-酚 (14) (110.0 mg, 产率 91%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.44 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.85 (br s, 4H), 3.54 (br s, 4H).

20 MS 计算: 275.09; MS 实测: 276.1 $[M+H]^+$ 。

实施例15

4-(1*H*-咪唑-1-基)-7-硝基喹啉-8-酚 (15) 的合成



25 与实施例 13 的合成方法相同,由 4-氯-7-硝基喹啉-8-酚(12)(50.0 mg,0.23 mmol)

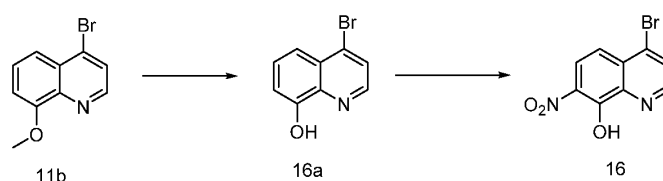
与咪唑（61.5 mg, 0.9 mmol）得到 4-(1*H*-咪唑-1-基)-7-硝基喹啉-8-酚（15）（50.0 mg, 产率 85%）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.15 (s, 1H), 8.05 – 8.08 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (s, 1H)。

5 MS 计算: 256.06; MS 实测: 257.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例16

4-溴-7-硝基喹啉-8-酚（16）的合成



10 0 °C, 将三溴化硼的二氯甲烷溶液（1.0 M）（36.4 mL, 36.4 mmol）缓慢滴加入 4-溴-8-甲氧基喹啉（11b）（1.9 g, 8.1 mmol）的二氯甲烷（25.0 mL）溶液。反应混合物升至室温，搅拌 24 小时，用饱和碳酸氢钠的水溶液调节水相 pH 值为 8-9 左右。分离出有机相，水相用二氯甲烷（50.0 mL x 3）萃取。合并后的有机相经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法（洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=19/1）纯化，得到 4-溴喹啉-8-酚（16a）（1.0 g, 产率 55%）。

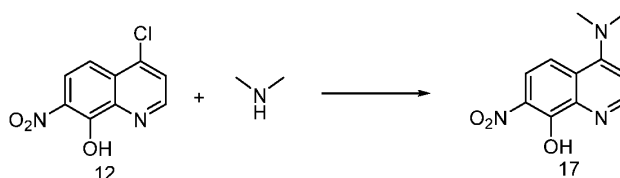
15 于 0 °C, 将亚硝酸钠（1.4 g, 20.3 mmol）分批加入 4-溴喹啉-8-酚（16a）（460 mg, 2.05 mmol）的盐酸（2.0 M）（30.0 mL）悬浊液。反应混合物升至室温，搅拌 24 小时，加入氨水（25-28 重量%， NH_3 含量）调节水相的 pH 值为 8-9 左右。所得混合物减压过滤，滤饼用乙醇（4.0 mL x 3）洗涤，真空干燥后得到 4-溴-7-硝基喹啉-8-酚（16）（500.0 mg, 产率 91%）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 Hz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.84 – 7.77 (m, 1 H), 8.20 – 8.12 (m, 2 H), 7.60 – 7.55 (m, 1 H)。

MS 计算: 267.95; MS 实测: 269.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例17

4-(二甲氨基)-7-硝基喹啉-8-酚（17）的合成



25 于室温，将 4-氯-7-硝基喹啉-8-酚（12）（100.0 mg, 0.44 mmol）加入二甲胺水溶液（40 重量%）（10.0 mL）。反应混合物于 110 °C 搅拌 2 小时，冷却至室温，减压浓缩除去溶剂。所得残余物中加入乙醇（5.0 mL），搅拌 3 分钟，减压过滤。滤饼

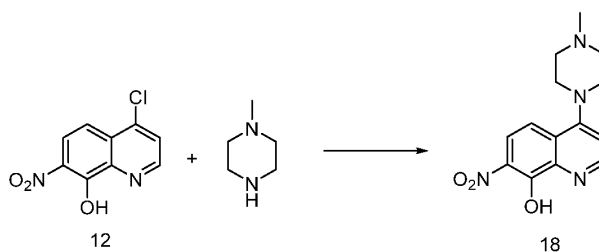
用乙醇 (1.0 mL x 2) 洗涤, 真空干燥后得到 4-(二甲氨基)-7-硝基喹啉-8-酚 (17) (36.0 mg, 产率 35%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.32 (s, 6H)。

5 MS 计算: 233.08; MS 实测: 234.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例18

4-(4-甲基哌嗪基)-7-硝基喹啉-8-酚 (18) 的合成



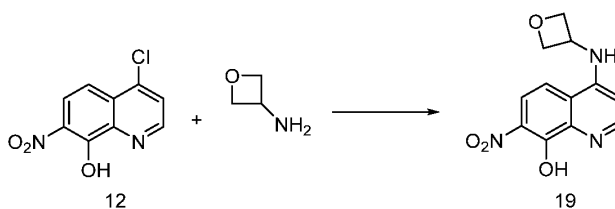
10 与实施例 13 的合成方法相同, 由 4-氯-7-硝基喹啉-8-酚 (12) (50.0 mg, 0.22 mmol) 与 1-甲基哌嗪 (116.0 mg, 1.1 mmol) 得到 4-(4-甲基哌嗪基)-7-硝基喹啉-8-酚 (18) (40.0 mg, 产率 63%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.57 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.55 – 3.21 (br s, 8H), 2.86 (s, 3H)。

15 MS 计算: 288.12; MS 实测: 289.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例19

7-硝基-4-(3-氧杂环丁氨基)喹啉-8-酚 (19) 的合成



20 于室温, 将 3-氧杂环丁胺 (78.9 mg, 1.08 mmol) 加入 4-氯-7-硝基喹啉-8-酚 (12) (80.0 mg, 0.36 mmol) 的二甲亚砜 (5.0 mL) 溶液。反应混合物于 80 °C 搅拌 4 小时, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水 (5.0 mL), 搅拌三分钟, 减压过滤。所得滤饼再与甲醇 (10.0 mL) 混合, 搅拌 3 分钟, 减压过滤。

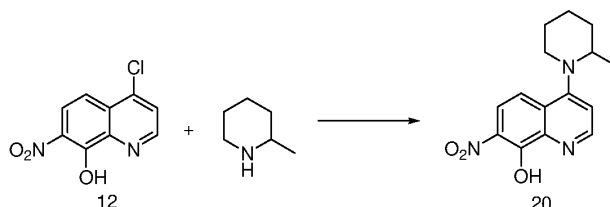
25 滤饼用甲醇 (1.0 mL x 2) 洗涤, 真空干燥后得到 7-硝基-4-(3-氧杂环丁氨基)喹啉-8-酚 (19) (65.0 mg, 产率 69%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.89 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.01 – 4.96 (m, 1H), 4.93 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.74 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H)。

MS 计算: 261.07; MS 实测: 262.1 $[M+H]^+$ 。

实施例20

4-(2-甲基哌啶)-7-硝基喹啉-8-酚 (20) 的合成



5

与实施例 13 的合成方法相同, 由 4-氯-7-硝基喹啉-8-酚 (12) (100.0 mg, 0.44 mmol) 与 2-甲基哌啶 (220.0 mg, 2.2 mmol) 得到 4-(2-甲基哌啶)-7-硝基喹啉-8-酚 (20) (19.0 mg, 产率 15%)。

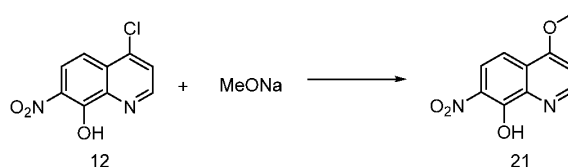
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.02 – 7.86 (m, 2H), 7.20 – 7.10 (m, 1H), 6.76 – 6.62 (m, 1H), 3.14 – 2.83 (m, 3H), 1.85 – 1.55 (m, 6H), 1.10 – 0.95 (m, 3H)。

10

MS 计算: 287.13; MS 实测: 288.1 $[M+H]^+$ 。

实施例21

4-甲氧基-7-硝基喹啉-8-酚 (21) 的合成



15

与实施例 13 的合成方法相同, 由 4-氯-7-硝基喹啉-8-酚 (12) (50.0 mg, 0.22 mmol) 与甲醇钠 (120.0 mg, 2.2 mmol) 得到 4-甲氧基-7-硝基喹啉-8-酚 (21) (26.0 mg, 产率 54%)。

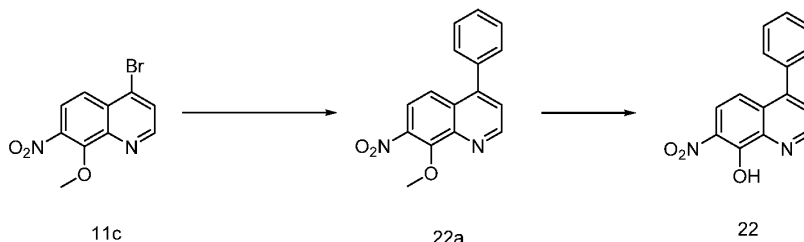
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.56 – 8.42 (m, 1H), 7.91 – 7.84 (m, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 1H), 6.65 – 6.56 (m, 1H), 4.01 (s, 3H)。

20

MS 计算: 220.05; MS 实测: 221.0 $[M+H]^+$ 。

实施例22

4-苯基-7-硝基喹啉-8-酚 (22) 的合成



25

于室温, 将 4-溴-7-硝基-8-甲氧基喹啉 (11c) (60.0 mg, 0.25 mmol), 苯硼酸

(62.0 mg, 0.50 mmol), 四(三苯基膦)钯(58.0 mg, 0.05 mmol), 碳酸钾(100.0 mg, 0.75 mmol)依次加入甲苯(2.0 mL)和水(0.2 mL)的混合溶剂。反应混合物于 110 °C 搅拌 2 小时, 冷却至室温, 加入水(10.0 mL)稀释。所得混合物用乙酸乙酯(10.0 mL x 3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。

- 5 残余物通过硅胶柱层析色谱法(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=7/3)纯化, 得到 4-苯基-7-硝基-8-甲氧基喹啉(22a)(60.0 mg, 产率 86%)。

于室温, 将 4-苯基-7-硝基-8-甲氧基喹啉(22a)(60.0 mg, 0.21 mmol)和氯化锂(90.0 mg, 2.1 mmol)加入 N,N-二甲基甲酰胺(2.0 mL)。反应混合物于 180 °C 搅拌 1 小时, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水(3.0 mL), 10 搅拌 3 分钟, 减压过滤。滤饼用水(0.5 mL x 2)和乙醇(0.5 mL x 2)依次洗涤, 真空干燥后得到 4-苯基-7-硝基喹啉-8-酚(22)(25.0 mg, 产率 45%)。

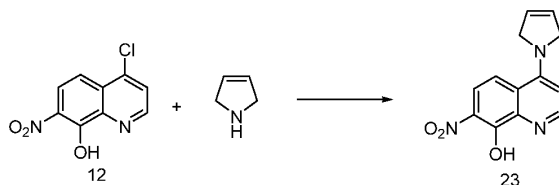
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.70 – 8.60 (m, 1H), 7.93 – 7.84 (m, 1H), 7.61 – 7.48 (m, 5H), 7.46 – 7.41 (m, 1H), 6.42 – 6.33 (m, 1H)。

MS 计算: 266.07; MS 实测: 267.1 [M+H]⁺。

15

实施例23

4-(2,5-二氢-1H-吡咯)-7-硝基喹啉-8-酚(23)的合成



与实施例 19 的合成方法相同, 由 4-氯-7-硝基喹啉-8-酚(12)(60.0 mg, 0.27 mmol)与 3-吡咯啉(91.0 mg, 1.32 mmol)于 100 °C 反应得到 4-(2,5-二氢-1H-吡咯)-7-硝基喹啉-8-酚(23)(34.6 mg, 产率 50%)。

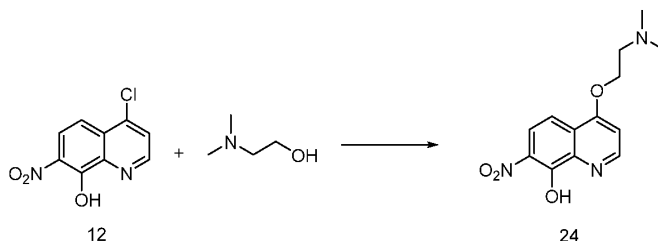
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.20 – 8.12 (m, 1 H), 7.87 – 7.80 (m, 1 H), 7.14 – 7.07 (m, 1 H), 6.75 – 6.70 (m, 1 H), 6.11 (s, 2 H), 4.75 (s, 4 H)。

MS 计算: 257.08; MS 实测: 258.1 [M+H]⁺。

25

实施例24

4-(2-(二甲氨基)乙氧基)-7-硝基喹啉-8-酚(24)的合成



于室温, 将氢化钠(60 重量%, 矿物油混合物)(130.0 mg, 3.24 mmol)加入

N,N-二甲基乙醇胺 (238.0 mg, 2.7 mmol) 的二甲基亚砷 (2.0 mL) 溶液。所得混合物于室温搅拌 1 小时, 再加入 4-氯-7-硝基喹啉-8-酚 (12) (60.0 mg, 0.27 mmol)。所得混合物升温至 95 °C, 搅拌 2 h, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水 (3.0 mL), 搅拌 3 分钟, 减压过滤。滤饼用水 (0.5 mL x 2) 和乙醇 (0.5 mL x 2) 依次洗涤, 真空干燥后得到 4-(2-(二甲氨基)乙氧基)-7-硝基喹啉-8-酚 (24) (25.7 mg, 产率 34%)。

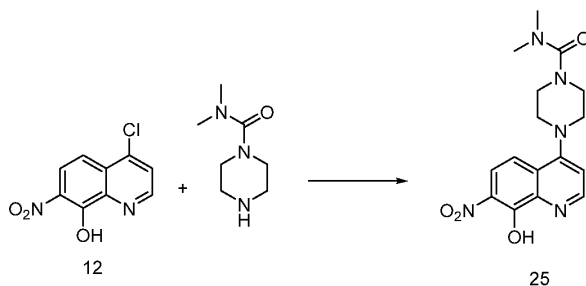
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.90 – 8.70 (m, 1H), 8.20 – 8.10 (m, 1H), 7.60 – 7.35 (m, 2H), 4.71 – 4.50 (m, 2H), 3.80 – 3.60 (m, 2H), 3.10 – 2.80 (m, 4H)。

MS 计算: 277.11; MS 实测: 278.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

实施例25

4-(8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)-N,N-二甲基哌嗪-1-甲酰胺 (25) 的合成



与实施例 19 的合成方法相同, 由 4-氯-7-硝基喹啉-8-酚 (12) (60.0 mg, 0.27 mmol) 与 N,N-二甲基哌嗪-1-甲酰胺 (126.0 mg, 0.81 mmol) 于 100 °C 反应得到 4-(8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)-N,N-二甲基哌嗪-1-甲酰胺 (25) (20.0 mg, 产率 21%)。

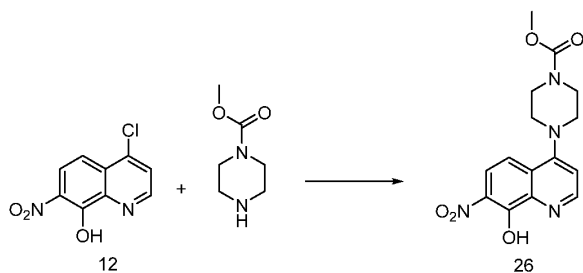
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.46 – 8.42 (m, 1H), 7.97 – 7.91 (m, 1H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 6.73 – 6.67 (m, 1H), 3.69 – 3.63 (m, 7H), 3.60 – 3.53 (m, 4H)。

MS 计算: 345.14; MS 实测: 346.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

实施例26

4-(8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)-N,N-二甲基哌嗪-1-甲酸甲酯 (26) 的合成



与实施例 19 的合成方法相同, 由 4-氯-7-硝基喹啉-8-酚 (12) (60.0 mg, 0.27 mmol) 与哌嗪-1-羧酸甲酯 (130.0 mg, 0.90 mmol) 于 100 °C 反应得到 4-(8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)-N,N-二甲基哌嗪-1-甲酸甲酯 (26) (21.7 mg, 产率 24%)。

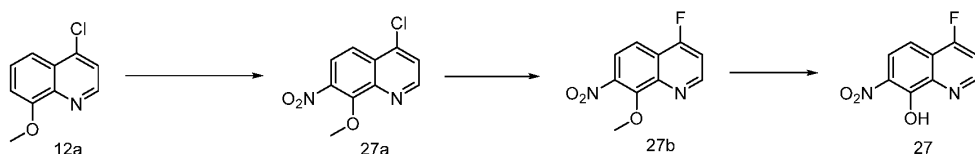
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.46 – 8.42 (m, 1H), 7.97 – 7.91 (m, 1H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 6.73 – 6.67 (m, 1H), 3.69 – 3.63 (m, 7H), 3.60 – 3.53 (m, 4H)。

MS 计算: 332.11; MS 实测: 333.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

5

实施例27

4-氟-7-硝基喹啉-8-酚 (27) 的合成



于 0 °C, 将硝酸(65 重量%)(3.0 mL, 43.6 mmol) 缓慢加入 4-氯-8-甲氧基喹啉 (12a) (5.0 g, 25.1 mmol)的乙酸酐(40.0 mL)溶液, 搅拌 10 分钟后, 缓慢滴加入硫酸(98 重量%)(3.0 mL, 55.2 mmol)。反应混合物升至室温, 搅拌 1 小时, 加入冰水 (50.0 mL)稀释, 再用氨水 (25-28 重量%, NH_3 含量)调节水相 pH 值为 8-9 左右。所得混合物用二氯甲烷 (10.0 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 2/1) 纯化, 得到 4-氯-7-硝基-8-甲氧基喹啉 (27a) (1.19 g, 产率 20%)。

于室温, 将 4-氯-7-硝基-8-甲氧基喹啉 (27a) (150.0 mg, 0.63 mmol)和氟化铯 (480.0 mg, 3.1 mmol)加入二甲基亚砜(2.0 mL)。反应混合物于 160 °C 搅拌 30 min, 冷却至室温, 加入二氯甲烷(10.0 mL)稀释, 再用水(10.0 mL x 2)洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 4/1) 纯化, 得到 4-氟-7-硝基-8-甲氧基喹啉 (27b) (50.0 mg, 产率 36%)。

于室温, 将 4-氟-7-硝基-8-甲氧基喹啉 (27b) (50.0 mg, 0.22 mmol)和氯化锂 (100.0 mg, 2.2 mmol)加入 N,N-二甲基甲酰胺(2.0 mL)。反应混合物于 120 °C 搅拌 1 小时, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水(5.0 mL), 搅拌 3 分钟, 减压过滤。滤饼用水(0.5 mL x 2)和乙醇(0.5 mL x 2)依次洗涤, 真空干燥后得到 4-氟-7-硝基喹啉-8-酚 (27) (46.0 mg, 产率 98%)。

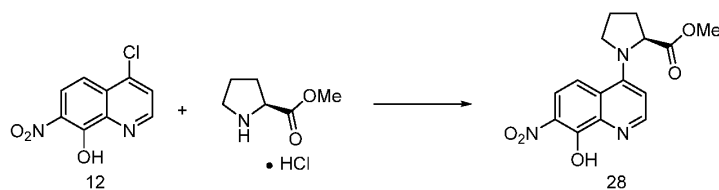
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.84 – 8.37 (m, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 – 7.22 (m, 1H), 6.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H)。

MS 计算: 208.03; MS 实测: 209.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

实施例28

(8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)-L-脯氨酸甲酯 (28) 的合成



于室温，将 *L*-脯氨酸甲酯盐酸盐 (178.0 mg, 1.07 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (139.0 mg, 1.08 mmol) 加入二甲基亚砜 (1.5 mL)。反应液于室温搅拌 1 小时，加入 4-氯-7-硝基喹啉-8-酚 (12) (80.0 mg, 0.36 mmol)。所得混合物于 100 °C 搅拌 2 小时，冷却至室温，减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物通过反相高效液相色谱法 (色谱柱为 Eclipse XDB-C18 (21.2 mm×250 mm, 7μm))，流动相为水/乙腈=100%/0-70%/30%，梯度淋洗，流动相中按体积百分比添加 0.1% 甲酸，流速为 20.0 mL/min) 分离后，得到产物 (8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)-*L*-脯氨酸甲酯 (28) (115.0 mg, 产率 99%)。

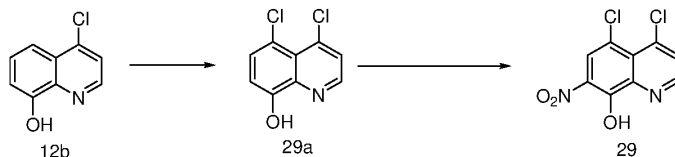
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.22 – 8.11 (m, 1H), 7.89 – 7.72 (m, 1H), 6.85 – 6.77 (m, 1H), 6.74 – 6.66 (m, 1H), 5.16 – 5.06 (m, 1H), 4.10 – 3.95 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.16 – 1.89 (m, 4H)。

MS 计算: 317.10; MS 实测: 318.1 [M+H]⁺。

15

实施例29

4,5-二氯-7-硝基喹啉-8-酚 (29) 的合成



于 0 °C，将 *N*-氯代丁二酰亚胺 (588 mg, 4.4 mmol) 分三批加入 4-氯喹啉-8-酚 (12b) (790.0 mg, 4.4 mmol) 的硫酸 (98 重量%) (5.0 mL) 溶液。反应混合物于 0 °C 搅拌 0.5 小时，再升至室温搅拌 2 小时，加入氨水 (25-28 重量%，NH₃ 含量) 调节水相 pH 值为 8-9 左右。所得混合物用二氯甲烷 (20.0 mL x 3) 萃取，合并后的有机相经饱和食盐水 (20.0 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/1) 纯化，得到 4,5-二氯喹啉-8-酚 (29a) (703.0 mg, 产率 75%)。

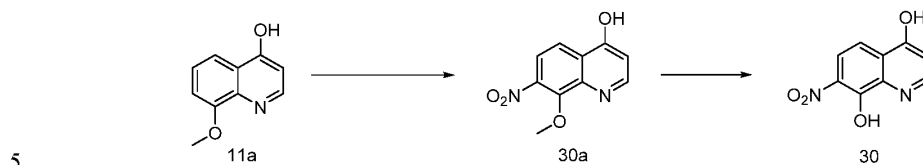
于 0 °C，将亚硝酸钠 (2.28 g, 33.0 mmol) 分批加入 4,5-二氯喹啉-8-酚 (29a) (0.703 g, 3.3 mmol) 的盐酸 (3.0 M) (20.0 mL) 悬浊液。反应混合物于 0 °C 搅拌 0.5 小时，再升至室温搅拌 12 小时，加入氨水 (25-28 重量%，NH₃ 含量) 调节水相 pH 值为 8-9 左右。所得混合物减压过滤，滤饼用水 (3.0 mL x 2) 洗涤，真空干燥后得到 4,5-二氯-7-硝基喹啉-8-酚 (29) (0.641 g, 产率 75%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.93 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

MS 计算: 257.96; MS 实测: 259.0 $[M+H]^+$ 。

实施例30

7-硝基喹啉-4,8-二酚 (30) 的合成



于 0 °C, 将硝酸(65 重量%) (10.0 mL, 145.5 mmol) 缓慢加入 4-羟基-8-甲氧基喹啉 (11a) (3.0 g, 17.14 mmol) 的乙酸酐(25.0 mL) 溶液, 搅拌 10 分钟后, 缓慢滴加入硫酸(98 重量%) (7.0 mL, 128.7 mmol)。反应混合物升至室温, 搅拌 2 小时, 加入冰水(100.0 mL) 稀释, 再用氨水 (25-28 重量%, NH_3 含量) 调节水相 pH 值为 8-9 左右。所得混合物用二氯甲烷 (100.0 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/4) 纯化, 得到 8-甲氧基-7-硝基喹啉-4-酚 (30a) (0.30 g, 产率 8%)。

10

于室温, 将 4-环丙基-7-硝基-8-甲氧基喹啉 (70.0 mg, 0.32 mmol) 和氯化锂 (200.0 mg, 4.78 mmol) 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (2.0 mL)。反应混合物于 180 °C 搅拌 1 小时, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水 (3.0 mL), 搅拌 3 分钟, 减压过滤。滤饼用水 (0.5 mL x 2) 和乙醇 (0.5 mL x 2) 依次洗涤, 真空干燥后得到 7-硝基喹啉-4,8-二酚 (30) (37.0 mg, 产率 56%)。

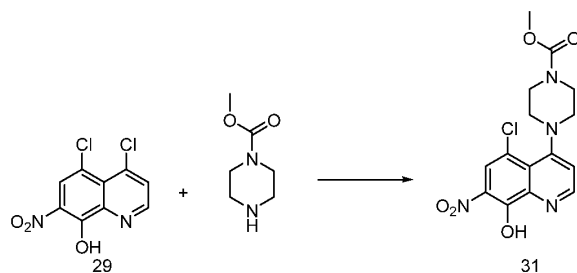
15

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 11.31 (br s, 1H), 7.71 – 6.65 (m, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 6.65 – 6.55 (m, 1H), 6.10 – 6.00 (m, 1H)。

20 MS 计算: 206.03; MS 实测: 207.1 $[M+H]^+$ 。

实施例31

4-(5-氯-8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)-哌嗪-1-甲酸甲酯 (31) 的合成



于室温, 将 4,5-二氯-7-硝基喹啉-8-酚 (29) (50.0 mg, 0.19 mmol) 和哌嗪-1-羧酸甲酯 (82.2 mg, 0.57 mmol) 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (2.0 mL)。反应液于 100 °C 搅拌 1 小时, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水 (3.0 mL), 搅拌 3 分钟, 减压过滤。滤饼用水 (0.5 mL x 2) 和乙醇 (0.5 mL x 2) 依次洗涤, 真空干燥后得到 4-(5-氯-8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)-哌嗪-1-甲酸甲酯 (30.0 mg, 产率 43%)。

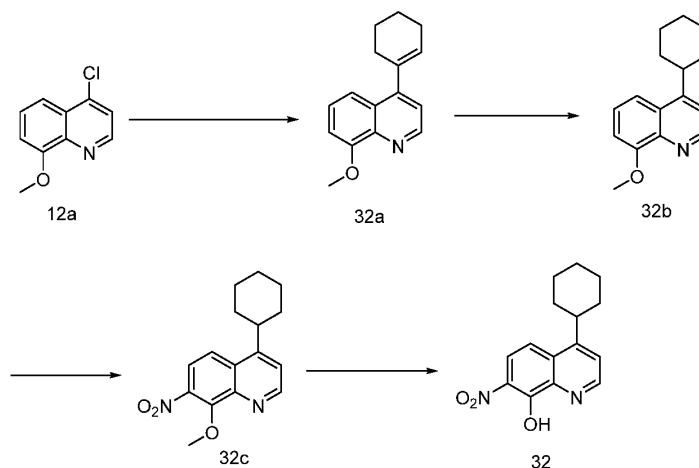
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.49 – 8.29 (m, 1H), 8.00 – 7.85 (m, 1H), 7.46 – 7.28 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.37 (br s, 8H)。

MS 计算: 366.07; MS 实测: 367.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

5

实施例32

4-环己基-7-硝基喹啉-8-酚 (32) 的合成



于室温, 将 4-氯-8-甲氧基喹啉 (12a) (1.0 g, 5.2 mmol), 环己烯基硼酸 (0.975 g, 7.7 mmol), 四(三苯基磷)钯 (0.600 g, 0.50 mmol) 和碳酸钾 (1.5 g, 11.0 mmol) 依次加入 10 甲苯 (10.0 mL), 乙醇 (1.0 mL) 和水 (2.0 mL) 的混合溶剂。反应混合物于 100 °C 搅拌 12 小时, 冷却至室温, 加入水 (20.0 mL) 稀释。所得混合物用乙酸乙酯 (50.0 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 纯化, 得到 4-环己烯基-8-甲氧基喹啉 (32a) (1.1 g, 产率 89%)。

15 于室温, 将 4-环己烯基-8-甲氧基喹啉 (32a) (850.0 mg, 3.5 mmol) 和钯/碳 (10 重量%钯负载量) (85.0 mg, 0.080 mmol) 依次加入甲醇 (20.0 mL)。反应混合物于氢气氛围下搅拌 3 小时, 减压过滤。滤饼用乙酸乙酯 (10.0 mL x 3) 洗涤, 所得滤液减压浓缩至干得到 4-环己基-8-甲氧基喹啉 (32b) (850.0 mg, 产率 99%)

20 于 0 °C, 将硝酸 (65 重量%) (1.0 mL, 14.5 mmol) 缓慢加入 4-环己基-8-甲氧基喹啉 (32b) (800.0 mg, 3.3 mmol) 的乙酸酐 (5.0 mL) 溶液, 搅拌 10 分钟, 再缓慢滴加入浓硫酸 (0.5 mL, 9.2 mmol)。反应混合物于 0 °C 搅拌 1 小时, 加入水 (20.0 mL) 稀释, 再用氨水 (25-28 重量%, NH_3 含量) 调节水相 pH 值为 9-10 左右。所得混合物用乙酸乙酯 (30.0 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 纯化, 得到 4-环己基-7-硝基-8-甲氧基喹啉 (32c) (220.0 mg, 产率 23%)。

25 于室温, 将 4-环己基-7-硝基-8-甲氧基喹啉 (32c) (150.0 mg, 0.53 mmol) 和氯化锂 (230.0 mg, 5.3 mmol) 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (5.0 mL)。反应混合物于 160 °C

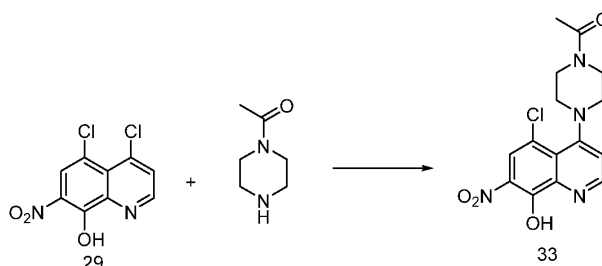
搅拌 1 小时, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水(2.0 mL), 搅拌 3 分钟, 减压过滤。滤饼用水(1.0 mL x 2)洗涤, 真空干燥后得到 4-环己基-7-硝基喹啉-8-酚 (32) (124.9 mg, 产率 87%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.52 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.25 – 3.09 (m, 1H), 1.94 – 1.78 (m, 4H), 1.58 – 1.38 (m, 4H), 1.38 – 1.20 (m, 2H)。

MS 计算: 272.12; MS 实测: 273.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例33

4-(5-氯-8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)-1-乙酰基哌嗪 (33) 的合成



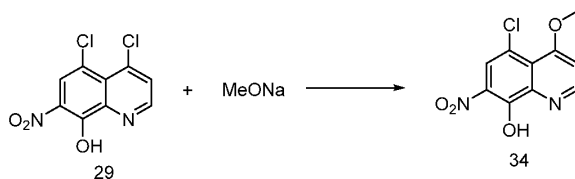
与实施例 31 的合成方法相同, 由 4,5-二氯-7-硝基喹啉-8-酚 (29) (80.0 mg, 0.31 mmol) 与 1-乙酰基哌嗪 (119.0 mg, 0.93 mmol) 得到 4-(5-氯-8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)-1-乙酰基哌嗪 (33) (38.0 mg, 产率 35%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.40 – 8.33 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 1H), 3.80 – 3.40 (m, 8H), 2.04 (s, 3H)。

MS 计算: 350.08; MS 实测: 351.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例34

5-氯-4-甲氧基-7-硝基喹啉-8-酚 (34) 的合成



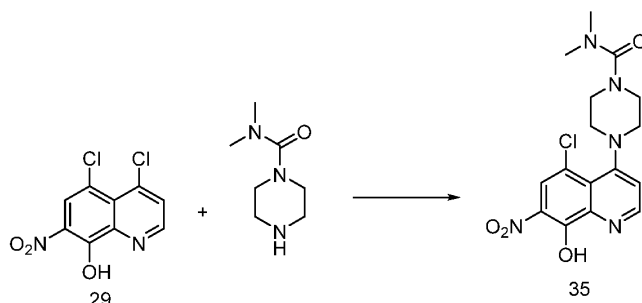
于室温, 将 4,5-二氯-7-硝基喹啉-8-酚 (29) (60.0 mg, 0.23 mmol) 和甲醇钠 (62.1 mg, 1.15 mmol) 加入二甲基亚砜 (2.0 mL)。反应混合物于 120 °C 搅拌 2 小时, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水 (2.0 mL), 搅拌 3 分钟, 减压过滤。滤饼用水 (0.5 mL x 2) 和乙醇 ((0.5 mL x 2) 依次洗涤, 真空干燥后得到 5-氯-4-甲氧基-7-硝基喹啉-8-酚 (34) (51.0 mg, 产率 87%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.50 – 8.44 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.15 – 7.09 (m, 1H), 3.93 (s, 3H)。

MS 计算: 254.01; MS 实测: 255.0, 257.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例35

4-(5-氯-8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)-N,N-二甲基哌嗪-1-甲酰胺 (35) 的合成



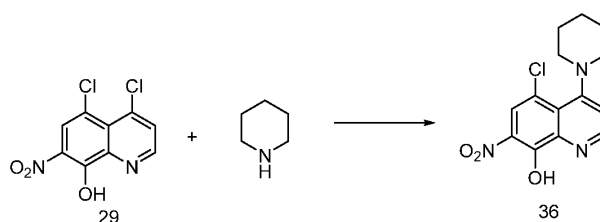
- 5 与实施例 31 的合成方法相同, 由 4,5-二氯-7-硝基喹啉-8-酚(29)(50.0 mg, 0.19 mmol)与 N,N-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(300.0 mg, 1.9 mmol)得到 4-(5-氯-8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)-N,N-二甲基哌嗪-1-甲酰胺 (35) (30.0 mg, 产率 42%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.78 – 3.48 (m, 8H), 2.78 (s, 6H)。

- 10 MS 计算: 379.10; MS 实测: 380.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例36

5-氯-7-硝基-4-哌啶基喹啉-8-酚 (36) 的合成



- 15 与实施例 31 的合成方法相同, 由 4,5-二氯-7-硝基喹啉-8-酚 (29) (60.0 mg, 0.23 mmol)与哌啶(170.0 mg, 2.3 mmol)得到 5-氯-7-硝基-4-哌啶基喹啉-8-酚 (36) (50.0 mg, 产率 71%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.12 – 3.01 (m, 4H), 1.79 – 1.61 (m, 6H)。

- 20 MS 计算: 307.07; MS 实测: 308.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例37

5-氯-7-硝基-4-(哌嗪-1-基)喹啉-8-酚 (37) 的合成

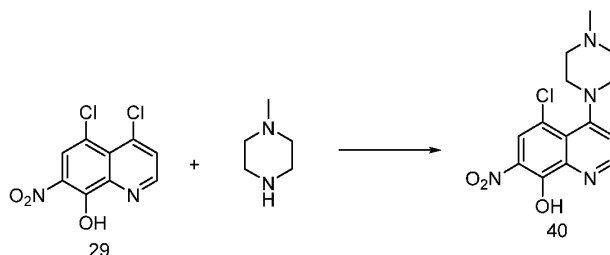
与实施例 34 的合成方法相同，由 4,5-二氯-7-硝基喹啉-8-酚 (29) (60.0 mg, 0.23 mmol) 与 4-(三氟甲基)哌啶 (142.0 mg, 0.93 mmol) 得到 5-氯-7-硝基-4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)喹啉-8-酚 (39) (80.0 mg, 产率 93%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.50 – 8.40 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 1H), 3.70 – 3.50 (m, 1H), 3.00 – 2.60 (m, 4H), 2.00 – 1.55 (m, 4H)。

MS 计算: 375.06; MS 实测: 376.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 40

5-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-7-硝基喹啉-8-酚 (40) 的合成



10

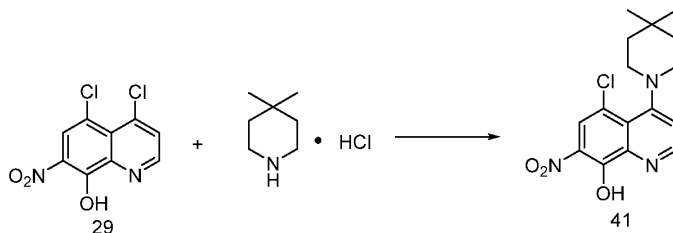
与实施例 34 的合成方法相同，由 4,5-二氯-7-硝基喹啉-8-酚 (29) (60.0 mg, 0.23 mmol) 与 1-甲基哌嗪 (116.0 mg, 1.16 mmol) 得到 5-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-7-硝基喹啉-8-酚 (40) (23.0 mg, 产率 31%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.50 – 8.35 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 1H), 3.85 – 3.50 (m, 4H), 3.15 – 2.90 (m, 4H), 2.65 – 2.55 (m, 3H)。

MS 计算: 322.08; MS 实测: 323.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 41

5-氯-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-7-硝基喹啉-8-酚 (41) 的合成



20

于室温，将 4,5-二氯-7-硝基喹啉-8-酚 (29) (50.0 mg, 0.19 mmol)，4,4-二甲基哌啶盐酸盐 (87.0 mg, 0.58 mmol) 和三乙胺 (39.0 mg, 0.38 mmol) 依次加入乙腈 (1.0 mL)。反应混合物于 80 °C 搅拌 1 小时，冷却至室温，减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水 (5.0 mL)，搅拌 3 分钟，减压过滤。滤饼用水 (0.5 mL x 2) 和乙醇 (0.5 mL x 2) 依次洗涤，真空干燥后得到 5-氯-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-7-硝基喹啉-8-酚 (41) (52.0 mg, 产率 80%)。

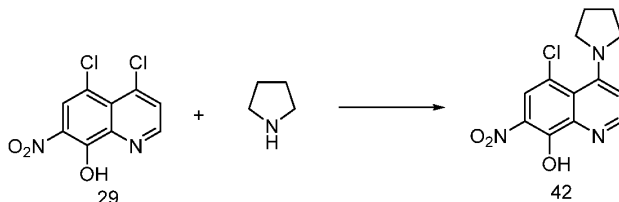
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.35 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.76 – 3.54 (m, 4H), 1.59 – 1.50 (m, 2H), 1.48 – 1.40 (m, 2H) 1.06 (s,

3H), 0.91 (s, 3H)。

MS 计算: 335.1; MS 实测: 336.1[M+H]⁺。

实施例42

5-氯-7-硝基-4-(吡咯烷-1-基)喹啉-8-酚 (42) 的合成



于室温, 将 4,5-二氯-7-硝基喹啉-8-酚 (29) (60.0 mg, 0.23 mmol) 和四氢吡咯 (66.0 mg, 0.93 mmol) 加入乙腈 (6.0 mL)。反应混合物于 100 °C 搅拌 1 小时, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水 (3.0 mL), 搅拌 3 分钟, 减压
10 过滤。滤饼用水 (0.5 mL x 2) 和乙醇 (0.5 mL x 2) 依次洗涤, 真空干燥后得到 5-氯-7-硝基-4-(吡咯烷-1-基)喹啉-8-酚 (42) (58.0 mg, 产率 86%)。

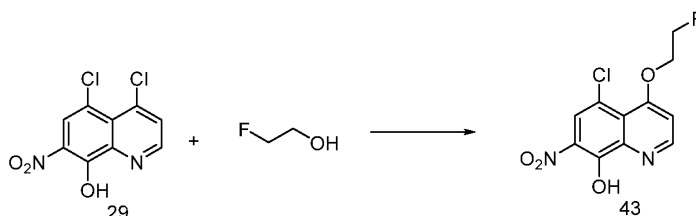
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.30 – 8.10 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.00 – 6.85 (m, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 1H), 2.00 – 1.75 (m, 8H)。

MS 计算: 293.06; MS 实测: 294.0 [M+H]⁺。

15

实施例 43

5-氯-4-(2-氟乙氧基)-7-硝基喹啉-8-酚 (43) 的制备



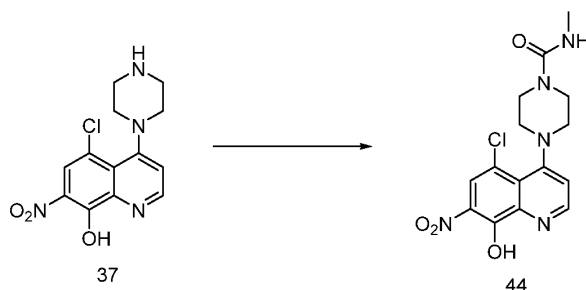
于室温, 将氢化钠 (60 重量%, 矿物油混合物) (46.0 mg, 1.16 mmol) 加入
20 2-氟乙醇 (147.0 mg, 2.3 mmol) 的二甲基亚砜 (4.0 mL) 溶液。反应混合物于室温搅拌 1 小时, 再加入 4,5-二氯-7-硝基喹啉-8-酚 (29) (60.0 mg, 0.23 mmol)。所得混合物于 100 °C 搅拌 2 小时, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水 (3.0 mL), 搅拌 3 分钟, 减压过滤。滤饼用水 (0.5 mL x 2) 和乙醇 (0.5 mL x 2) 依次洗涤, 真空干燥后得到 5-氯-4-(2-氟乙氧基)-7-硝基喹啉-8-酚 (43) (40.0 mg,
25 产率 61%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.46 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.91 – 4.88 (m, 1H), 4.79 – 4.76 (m, 1H), 4.46 – 4.43 (m, 1H), 4.39 – 4.36 (m, 1H)。

MS 计算: 286.02; MS 实测: 287.0[M+H]⁺。

实施例44

4-(5-氯-8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)-N-甲基哌嗪-1-甲酰胺 (44) 的合成



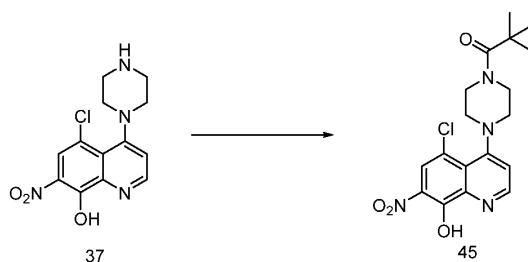
5 于 0 °C, 将三乙胺 (60.0 mg, 0.58 mmol), 甲胺基甲酰氯 (55.0 mg, 0.58 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (0.1 mL) 依次加入 5-氯-7-硝基-4-(哌嗪-1-基)喹啉-8-酚 (37) (60.0 mg, 0.19 mmol) 的二氯甲烷 (5.0 mL) 溶液。反应混合物升至室温, 搅拌 1 小时, 加入水 (10.0 mL) 稀释。所得混合物用二氯甲烷 (10.0 mL x 3) 萃取, 合并有
10 有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物通过反相高效液相色谱法 (色谱柱为 Eclipse XDB-C18 (21.2 mm x 250 mm, 7 μm)), 流动相为水/乙腈 = 100%/0 - 70%/30%, 梯度淋洗, 流动相中按体积百分比添加 0.1% 甲酸, 流速为 20.0 mL/min) 分离后, 得到 4-(5-氯-8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)-N-甲基哌嗪-1-甲酰胺 (44) (46.0 mg, 产率 66%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.63 – 6.55 (m, 1H), 3.68 – 3.60 (m, 4H), 3.56 – 3.51 (m, 4H), 2.58 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H)。
15

MS 计算: 365.09; MS 实测: 366.1 [M+H]⁺。

实施例 45

4-(5-氯-8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)-1-(2,2,2-三甲基乙酰基)哌嗪 (45) 的合成



与实施例 44 的合成方法相同, 由 5-氯-7-硝基-4-(哌嗪-1-基)喹啉-8-酚 (37) (60.0 mg, 0.19 mmol), 三甲基乙酰氯 (73.0 mg, 0.60 mmol), 三乙胺 (70.0 mg, 0.60 mmol) 得到 4-(5-氯-8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)-1-(2,2,2-三甲基乙酰基)哌嗪 (45) (56.0 mg, 产率 75%)。
25

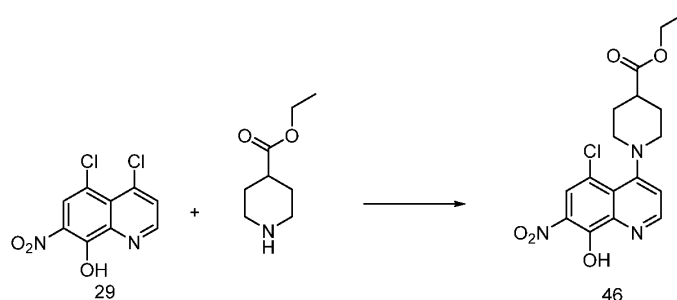
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.02 – 3.84 (m, 4H), 3.72 – 3.62 (m, 4H), 1.21 (s, 9H)。

MS 计算: 392.13; MS 实测: 393.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

5

实施例46

1-(5-氯-8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)哌啶-4-甲酸乙酯 (46) 的合成



于室温, 将 4,5-二氯-7-硝基喹啉-8-酚 (29) (50.0 mg, 0.19 mmol)、4-哌啶甲酸乙酯(91.0 mg, 0.58 mmol)加入乙腈(1.0 mL)。反应混合物于 80 °C 搅拌 1 小时, 冷却至室温, 减压浓缩, 除去有机溶剂。所得残余物中加入水(5.0 mL), 搅拌 30 分钟, 减压过滤。滤饼用水(0.5 mL x 2)洗涤, 真空干燥后得到 1-(5-氯-8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)哌啶-4-甲酸乙酯 (46) (47.0 mg, 产率 64%)。

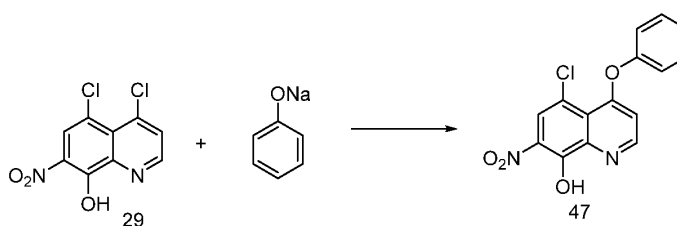
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.37 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 4.12 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.92 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.62 – 3.57 (m, 1H), 3.06 – 2.98 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 1.95 (m, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.15 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

MS 计算: 379.1; MS 实测: 380.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

实施例47

5-氯-7-硝基-4-苯氧基喹啉-8-酚 (47) 的合成



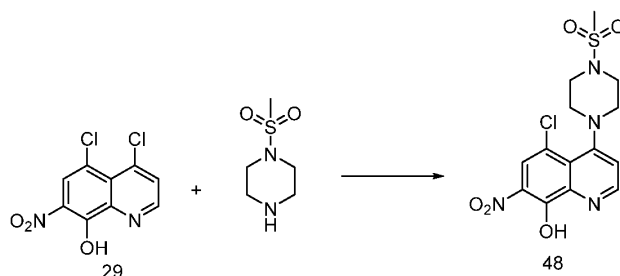
与实施例 31 的合成方法相同, 由 4,5-二氯-7-硝基喹啉-8-酚 (29) (60.0 mg, 0.23 mmol)和苯酚钠(107.5 mg, 0.93 mmol)得到 5-氯-7-硝基-4-苯氧基喹啉-8-酚(47) (71.9 mg, 产率 99%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.53 – 8.48 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.30 – 7.22 (m, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 2H), 6.92 – 6.88 (m, 1H)。

MS 计算: 316.03; MS 实测: 317.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例48

5-氯-4-(4-(甲磺酰)哌嗪-1-基)-7-硝基喹啉-8-酚(48)的合成



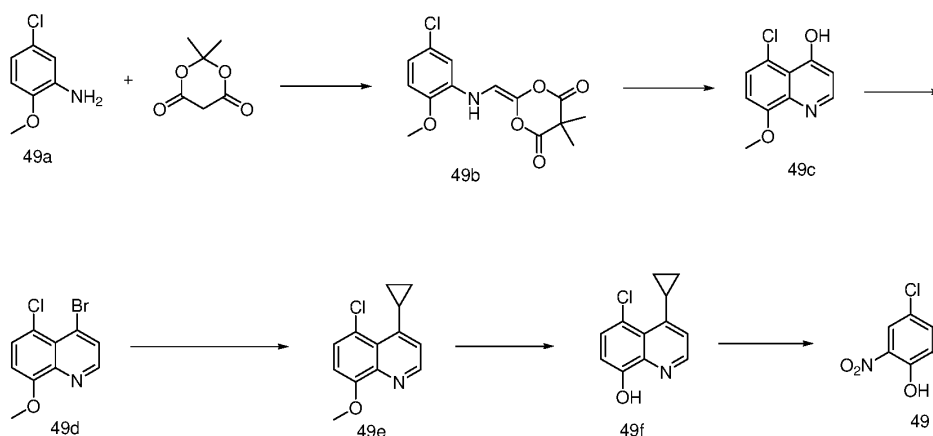
- 5 与实施例31的合成方法相同,由4,5-二氯-7-硝基喹啉-8-酚(29) (60.0 mg, 0.23 mmol)和 1-(甲基磺酰基)哌嗪 (113.0 mg, 0.69 mmol) 得到 5-氯-4-(4-(甲磺酰)哌嗪-1-基)-7-硝基喹啉-8-酚 (48) (62.0 mg, 产率 70%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.44 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.20 – 3.17 (m, 4H), 3.02 – 2.99 (m, 4H), 2.91 (s, 3H)。

- 10 MS 计算: 386.05; MS 实测: 387.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例49

5-氯-4-环丙基-7-硝基喹啉-8-酚(49)的合成



- 15 于室温,将 2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(12.0 g, 83.3 mmol)和原甲酸三乙酯(13.7 g, 95.1 mmol)加入乙醇(83.0 mL)。反应混合物于 90 °C 搅拌 4 小时,再加入 5-氯-2-甲氧基苯胺(49a) (12.0 g, 76.4 mmol), 继续搅拌 1 小时,冷却至室温。所得混合物减压过滤,滤饼用乙醇(15.0 mL x 2)洗涤,真空干燥后得到 5-(((5-氯-2-甲氧基苯基)氨基)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(49b)(23.0 g, 产率 97%)。
- 20 于室温,将 5-(((5-氯-2-甲氧基苯基)氨基)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(49b) (23.0 g, 74.0 mmol)加入二苯醚(125.0 mL)。反应混合物升温至 240 °C,搅拌 3.5 小时,冷却至室温,加入石油醚(60-90 °C 沸程)(600.0 mL)稀释,再搅拌

2 小时。所得混合物减压过滤，滤饼用石油醚（60-90 °C 沸程）（50.0 mL x 3）洗涤，真空干燥后得到 5-氯-8-甲氧基喹啉-4-酚（49c）（12.5 g，产率 81%）。

于室温，将 5-氯-8-甲氧基喹啉-4-酚（49c）（2.0 g, 7.35 mmol）加入氯仿（20.0 mL）和 N,N-二甲基甲酰胺（2.0 mL）的混合溶剂中，再缓慢滴加入三溴氧磷（4.2 g, 14.7 mmol）。反应混合物升温至 60 °C，搅拌 2 小时，冷却至室温，加入冰水（30.0 mL），再用氨水（25-28 重量%，NH₃ 含量）调节水相 pH 值为 9-10 左右。所得混合物用二氯甲烷（100.0 mL x 3）萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯=1/1）纯化，得到 4-溴-5-氯-8-甲氧基喹啉（49d）（1.4 g，产率 70%）。

于室温，将 4-溴-5-氯-8-甲氧基喹啉（49d）（225.0 mg，0.83 mmol），环丙基硼酸（107.4 mg，1.25 mmol），四(三苯基磷)钨（129.1 mg，0.083 mmol），碳酸钾（229.1 mg，1.66 mmol）依次加入甲苯（10.0 mL），乙醇（1.0 mL）和水（2.0 mL）的混合溶剂中。反应混合物于 90 °C 搅拌 12 小时，冷却至室温，加入水（20.0 mL）稀释。所得混合物用乙酸乙酯（20.0 mL x 3）萃取，合并有机相，经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯=1/1）纯化，得到 5-氯-4-环丙基-8-甲氧基喹啉（49e）（100.0 mg，产率 52%）。

于室温，将 5-氯-4-环丙基-8-甲氧基喹啉（49e）（100.0 mg, 0.42 mmol）加入三溴化硼的二氯甲烷溶液（1.0 M）（1.3 mL，1.3 mmol）。反应混合物于 50 °C 搅拌 5 小时，冷却至室温，用饱和碳酸氢钠水溶液调节水相 pH 值为 8-9 左右。所得混合物用二氯甲烷（10.0 mL x 3）萃取，合并有机相，经饱和食盐水（10.0 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法（洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=80/1）纯化，得到 5-氯-4-环丙基喹啉-8 酚（49f）（60.0 mg，产率 65%）。

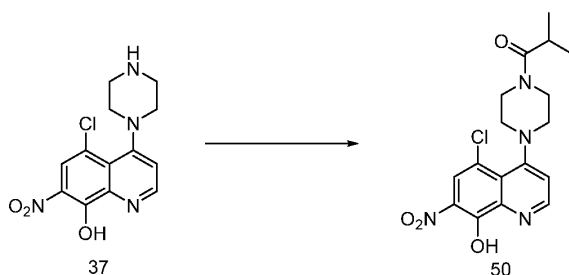
于室温，将亚硝酸钠（186.3 mg，2.7 mmol）分批加入 5-氯-4-环丙基喹啉-8-酚（49f）（60.0 mg，0.27 mmol）的盐酸（2.0 M）（5.0 mL）悬浊液，反应混合物于室温搅拌 2 小时，减压浓缩除去溶剂。所得残余物通过反相高效液相色谱法（色谱柱为 Eclipse XDB-C18(21.2 mm x 250 mm, 7 μm)），流动相为水/乙腈=100% - 70%/30%，梯度淋洗，流动相中按体积百分比添加 0.1% 甲酸，流速为 20.0 mL/min）分离后，得到产物 5-氯-4-环丙基-7-硝基喹啉-8-酚（49）（8.5 mg，产率 12%）。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.04 – 8.79 (m, 1H), 8.22 – 7.93 (m, 1H), 7.75 – 7.41 (m, 1H), 3.00 – 2.92 (m, 1H), 1.24 – 1.17 (m, 2H), 1.03 – 0.95 (m, 2H)。

MS 计算: 264.03; MS 实测: 265.0 [M+H]⁺。

实施例 50

4-(5-氯-8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)-1-(2,2-二甲基乙酰基)哌嗪（50）的合成



与实施例 44 的合成方法相同,由 5-氯-7-硝基-4-(哌嗪-1-基)喹啉-8-酚(37)(56.0 mg, 0.18 mmol), 异丁酰氯 (38.4 mg, 0.36 mmol), 三乙胺 (36.4 mg, 0.36 mmol) 得到 4-(5-氯-8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)-1-(2,2-二甲基乙酰基)哌嗪 (50) (15.0 mg, 产率 22%)。

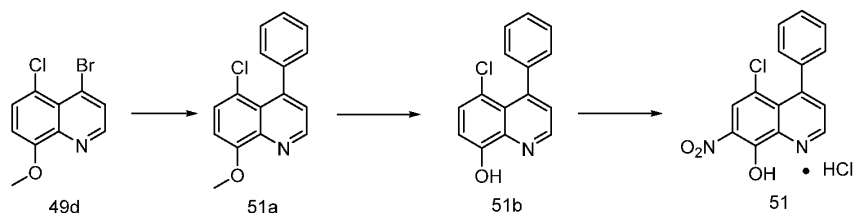
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.15 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.35 – 4.21 (br s, 2H), 4.01 – 3.90 (br s, 2H), 2.95 – 2.88 (br s, 2H), 2.81 – 2.69 (br s, 2H), 2.05 – 1.94 (m, 1H), 1.01 (重叠的 s, 6H)。

MS 计算: 394.10; MS 实测: 395.1, 396.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

实施例 51

5-氯-7-硝基-4-苯基喹啉-8-酚盐酸盐 (51) 的合成



于室温, 将 4-溴-5-氯-8-甲氧基喹啉 (49d) (200.0 mg, 0.73 mmol), 苯硼酸 (134.0 mg, 1.10 mmol), 四(三苯基膦)钯 (156.0 mg, 0.10 mmol) 和碳酸钾 (207.0 mg, 1.50 mmol) 依次加入 1,4-二氧六环 (10.0 mL)。反应混合物于 90 °C 搅拌 12 小时, 冷却至室温, 加入水 (20.0 mL) 稀释。所得混合物用二氯甲烷 (20.0 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=7/3) 纯化, 得到 5-氯-8-甲氧基-4-苯基喹啉 (51a) (150.0 mg, 产率 76%)。

于 0 °C, 将三溴化硼的二氯甲烷溶液 (1.0 M) (1.5 mL, 1.5 mmol) 缓慢加入 5-氯-8-甲氧基-4-苯基喹啉 (51a) (150.0 mg, 0.56 mmol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液。反应液升至室温搅拌 1 小时, 再于 50 °C 搅拌 3 小时, 冷却至室温, 加入饱和碳酸氢钠水溶液调节水相的 pH 值为 8-9 左右。所得混合物用二氯甲烷 (20.0 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/1) 纯化, 得到 5-氯-4-苯基喹啉-8-酚 (51b) (80.0 mg, 产率 56%)。

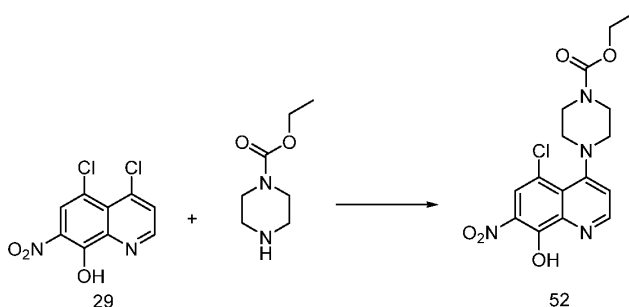
于 0 °C, 将亚硝酸钠 (162.0 mg, 2.3 mmol) 分批加入 5-氯-4-苯基喹啉-8-酚 (60.0 mg, 0.23 mmol) 的盐酸 (3.0 M) (5.0 mL) 悬浊液。反应混合物升至室温搅拌 12 小时, 减压过滤。滤饼用乙醇 (0.5 mL x 2) 洗涤, 真空干燥后得到 5-氯-7-硝基-4-苯基喹啉-8-酚盐酸盐 (51) (8.5 mg, 产率 12%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.05 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 3H), 7.40 – 7.35 (m, 2H)。

MS 计算: 300.03; MS 实测: 301.0 [M+H]⁺。

实施例 52

4-(5-氯-8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)哌嗪-1-羧酸乙酯 (52) 的合成



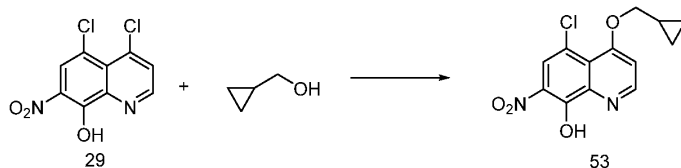
与实施例 31 的合成方法相同, 由 4,5-二氯-7-硝基喹啉-8-酚 (29) (60.0 mg, 0.23 mmol) 和哌嗪-1-羧酸乙酯 (110.0 mg, 0.70 mmol) 得到 4-(5-氯-8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)哌嗪-1-羧酸乙酯 (52) (73.0 mg, 产率 83%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.38 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.13 – 4.05 (m, 2H), 3.74 – 3.62 (m, 8H), 1.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

MS 计算: 380.09; MS 实测: 381.1 [M+H]⁺。

实施例 53

5-氯-4-(环丙基甲氧基)-7-硝基喹啉-8-酚 (53) 的合成



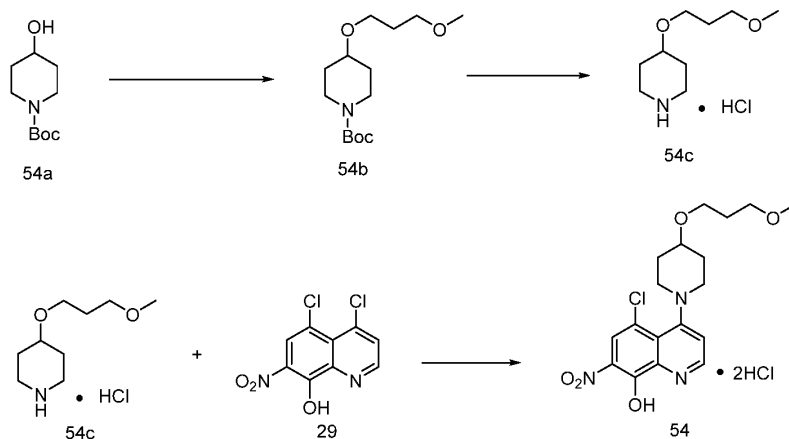
与实施例 43 的合成方法相同, 由 4,5-二氯-7-硝基喹啉-8-酚 (29) (60.0 mg, 0.23 mmol), 环丙基甲醇 (250.0 mg, 1.16 mmol) 和氢化钠 (60 重量%, 矿物油混合物) (46.0 mg, 1.16 mmol) 得到 5-氯-4-(环丙基甲氧基)-7-硝基喹啉-8-酚 (53) (14.0 mg, 产率 21%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.45 – 8.35 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.10 – 7.00 (m, 1H), 4.10 – 3.95 (m, 2H), 1.40 – 1.25 (m, 1H), 0.65 – 0.55 (m, 2H), 0.46 – 0.35 (m, 2H)。

MS 计算: 294.04; MS 实测: 295.0 $[M+H]^+$ 。

实施例54

5-氯-4-(4-(3-甲氧基丙氧基)哌啶-1-基)-7-硝基喹啉-8-酚二盐酸盐 (54) 的合成



于室温, 将 4-羟基哌啶-1-羧叔丁酯 (1.0 g, 5.0 mmol) (54a) 和氢化钠 (60 重量%, 矿物油混合物) (0.50 g, 12.5 mmol) 依次加入 N,N-二甲基甲酰胺 (5.0 mL)。反应混合物于室温搅拌 1.5 小时, 加入 1-溴-3-甲氧基丙烷 (2.3 g, 15.0 mmol), 再升温至 50 °C 搅拌 4 小时, 冷却至室温, 加入水 (20.0 mL) 和二氯甲烷 (20.0 mL) 稀释。分离出有机相, 水相用二氯甲烷 (20.0 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (梯度淋洗, 洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=30/1-20/1) 纯化, 得到 4-(3-甲氧基丙氧基)哌啶-1-羧叔丁酯 (54b) (0.34 g, 产率 25%)。

于室温, 将氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (4.0 M) (3.1 mL, 12.4 mmol) 加入 4-(3-甲氧基丙氧基)哌啶-1-羧叔丁酯 (54b) (340.0 mg, 1.24 mmol)。反应混合物于室温搅拌 2 小时, 减压浓缩至干, 得到 4-(3-甲氧基丙氧基)哌啶盐酸盐 (54c) 粗产品 (310.0 mg, 粗产率 >100%)。

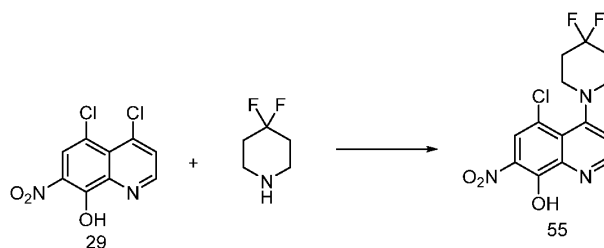
于室温, 将 4,5-二氯-7-硝基喹啉-8-酚 (29) (40.0 mg, 0.15 mmol) 和 4-(3-甲氧基丙氧基)哌啶盐酸盐 (54c) (310.0 mg, 1.8 mmol) 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (3.0 mL)。反应混合物于 100 °C 搅拌 4 小时, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物通过反相高效液相色谱法 (色谱柱为 Eclipse XDB-C18 (21.2 mm x 250 mm, 7 μm)), 流动相为水/乙腈=100% - 70%/30%, 梯度淋洗, 流动相中按体积百分比添加 0.1% 甲酸, 流速为 20.0 mL/min) 分离后, 得到 5-氯-4-(4-(3-甲氧基丙氧基)哌啶-1-基)-7-硝基喹啉-8-酚二盐酸盐 (54) (14.0 mg, 产率 24%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.35 – 8.20 (m, 1H), 7.90 – 7.82 (m, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 1H), 3.40 – 3.28 (m, 12 H), 2.10 – 1.60 (m, 6 H)。

MS 计算: 395.12; MS 实测: 396.1 $[M+H]^+$ 。

实施例55

5-氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-7-硝基喹啉-8-酚 (55) 的合成



与实施例 31 的合成方法相同, 由 4,5-二氯-7-硝基喹啉-8-酚 (29) (60.0 mg, 0.23 mmol) 和 4,4-二氟哌啶 (140.0 mg, 1.16 mmol) 得到 5-氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-7-硝基喹啉-8-酚 (55) (43.0 mg, 产率 54%)。

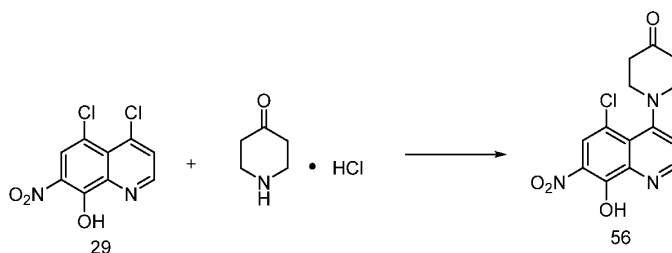
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.80 – 3.60 (m, 4 H), 2.35 – 2.05 (m, 4 H)。

MS 计算: 343.05; MS 实测: 344.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

实施例56

1-(5-氯-8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)哌啶-4-酮 (56) 的合成



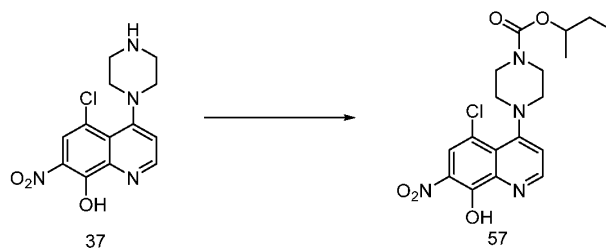
于室温, 将 4,5-二氯-7-硝基喹啉-8-酚 (29) (40.0 mg, 0.15 mmol), 4-哌啶酮盐酸盐 (37.0 mg, 0.37 mmol), 三乙胺 (45.0 mg, 0.45 mmol) 依次加入 N,N-二甲基甲酰胺(2.0 mL)。反应混合物于 100 °C 搅拌 2 小时, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水(2.0 mL), 搅拌 3 分钟, 减压过滤。滤饼用水(0.5 mL x 2)洗涤, 真空干燥后得到 1-(5-氯-8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)哌啶-4-酮 (56) (20.0 mg, 产率 41%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.39 – 8.34 (m, 1H), 7.93 – 7.86 (m, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 1H), 3.95 – 3.64 (m, 8H)。

MS 计算: 321.05; MS 实测: 322.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 57

4-(5-氯-8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)哌嗪-1-羧酸-(1-甲基)丙酯 (57) 的合成



与实施例 44 的合成方法相同, 由 5-氯-7-硝基-4-(哌嗪-1-基)喹啉-8-酚(37)(56.0 mg, 0.18 mmol), 氯甲酸仲丁酯(75.0 mg, 0.55 mmol), 三乙胺(54.6 mg, 0.54 mmol) 得到 4-(5-氯-8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)哌嗪-1-羧酸-(1-甲基)丙酯(57)(50.0 mg, 产率 68%)。

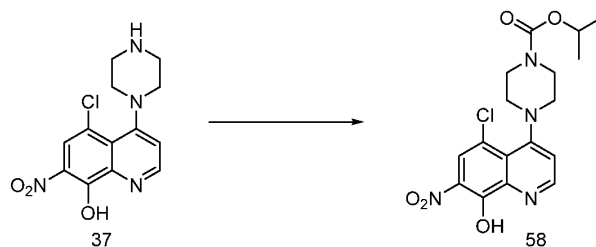
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.38 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.68 – 4.62 (m, 1H), 3.76 – 3.53 (m, 8H), 1.56 – 1.49 (m, 2H), 1.20 – 1.14 (m, 3H), 0.90 – 0.81 (m, 3H)。

MS 计算: 408.12; MS 实测: 409.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

实施例 58

4-(5-氯-8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)哌嗪-1-羧酸异丙酯(58)的合成



与实施例 44 的合成方法相同, 由 5-氯-7-硝基-4-(哌嗪-1-基)喹啉-8-酚(37)(60.0 mg, 0.19 mmol), 氯甲酸异丙酯(73.8 mg, 0.60 mmol), 三乙胺(67.0 mg, 0.60 mmol) 得到 4-(5-氯-8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)哌嗪-1-羧酸异丙酯(58)(46.0 mg, 产率 61%)。

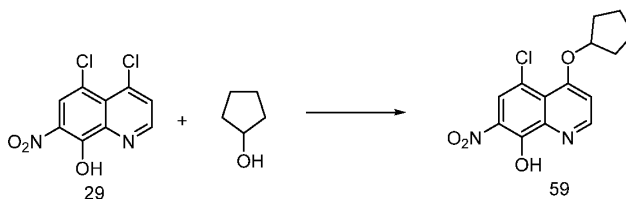
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.38 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.86 – 4.74 (m, 1H), 3.73 – 3.45 (m, 8H), 1.25 – 1.16 (m, 6H)。

MS 计算: 394.10; MS 实测: 395.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

实施例 59

5-氯-4-(环戊氧基)-7-硝基喹啉-8-酚(59)的合成



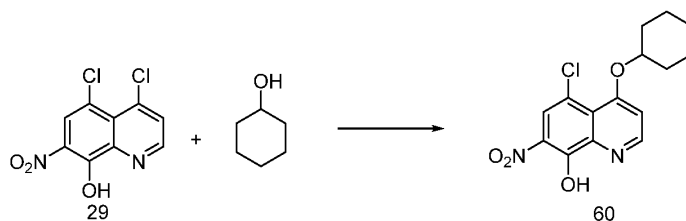
于室温，将环戊醇（166.0 mg，1.93 mmol）和氢化钠（60 重量%，矿物油混合物）（38.8 mg，0.97 mmol）依次加入 N,N-二甲基甲酰胺（2.0 mL）。反应混合物于室温搅拌 1 小时，再加入 4,5-二氯-7-硝基喹啉-8-酚（29）（50.0 mg，0.19 mmol）。所得混合物于 100 °C 搅拌 2 小时，冷却至室温，减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物通过反相高效液相色谱法（色谱柱为 Eclipse XDB-C18(21.2 mm×250 mm,7μm)），流动相为水/乙腈=100% - 70%/30%，梯度淋洗，流动相中按体积百分比添加 0.1% 甲酸，流速为 20.0 mL/min 分离后，得到 5-氯-4-(环戊氧基)-7-硝基喹啉-8-酚（59）（11.0 mg，产率 19%）。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.80-8.60 (m, 1H), 8.05-7.95 (m, 1H), 7.50-7.35 (m, 1H), 5.38-5.22 (m, 1H), 2.10-1.60(m, 9 H)。

MS 计算: 308.06; MS 实测: 309.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例60

5-氯-4-(环己氧基)-7-硝基喹啉-8-酚（60）的合成



15

与实施例 59 的合成方法相同，由 4,5-二氯-7-硝基喹啉-8-酚（29）（150.0 mg，0.58 mmol），环己醇（117.0 mg，1.16 mmol）和氢化钠（60 重量%，矿物油混合物）（47.0 mg，1.16 mmol）得到 5-氯-4-(环己氧基)-7-硝基喹啉-8-酚（60）（30.0 mg，产率 16%）。

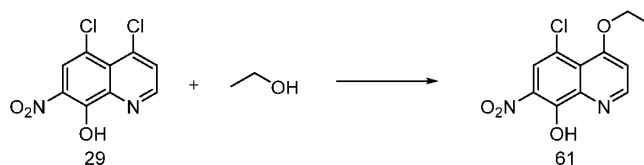
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.13 – 4.85 (m, 1H), 2.10 – 1.86 (m, 2H), 1.84 – 1.62 (m, 4H), 1.56 – 1.38 (m, 4H)。

MS 计算: 322.07; MS 实测: 323.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

25

实施例61

5-氯-4-乙氧基-7-硝基喹啉-8-酚（61）的合成



与实施例 43 的合成方法相同，由 4,5-二氯-7-硝基喹啉-8-酚（29）（60.0 mg，0.23 mmol），乙醇（6.0 mL，102.7 mmol）和氢化钠（60 重量%，矿物油混合物）（50.6 mg，1.26 mmol）得到 5-氯-4-乙氧基-7-硝基喹啉-8-酚（61）（23.3 mg，产率 38%）。

30

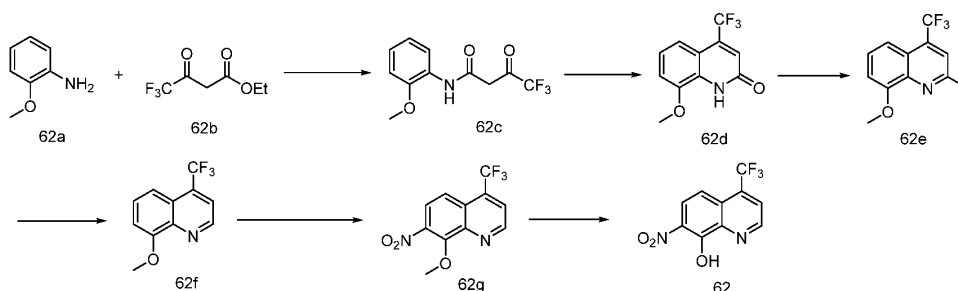
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.75 – 8.70 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 1H), 4.50 – 4.40 (m, 2H), 1.57 – 1.45 (m, 3H)。

MS 计算: 268.03; MS 实测: 269.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

5

实施例62

7-硝基-4-三氟甲基喹啉-8-酚 (62) 的合成



于室温, 将邻甲氧基苯胺 (62a) (2.36 g, 19.2 mmol), 4,4,4-三氟乙酰乙酸乙酯 (62b) (2.95 g, 16.0 mmol) 和三乙胺 (3.24 g, 32.0 mmol) 加入甲苯 (16.0 mL)。反应混合物于 125 °C 搅拌 4 小时, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物溶于二氯甲烷 (50.0 mL), 依次用盐酸 (2.0 M) (15.0 mL x 2), 饱和碳酸氢钠水溶液 (20.0 mL) 及水 (15.0 mL) 洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到 4,4,4-三氟-N-(2-甲氧基苯基)-3-氧代丁酰胺 (62c) 粗产品 (3.48 g, 粗产率 78%)。

于 90 °C, 将 4,4,4-三氟-N-(2-甲氧基苯基)-3-氧代丁酰胺 (62c) (2.81 g, 10.7 mmol) 完全溶于多聚磷酸 (14.0 g)。反应混合物于 90 °C 搅拌 3 小时, 冷却至室温, 加入水 (100.0 mL) 稀释至多聚磷酸完全溶解。所得混合物用二氯甲烷 (40.0 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 经饱和碳酸氢钠水溶液 (30.0 mL x 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析法 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 40/1) 纯化, 得到 8-甲氧基-4-三氟甲基-2(1H)-喹啉酮 (62d) (2.21 g, 产率 84%)。

于室温, 将 8-甲氧基-4-三氟甲基-2(1H)-喹啉酮 (62d) (2.09 g, 8.6 mmol) 加入三氯氧磷 (8.6 mL)。反应混合物于 100 °C 搅拌 2 小时, 冷却至室温, 加入二氯甲烷 (40.0 mL) 稀释, 再用饱和碳酸钠水溶液调节水相 pH 值为 9-10 左右。分离出有机相, 水相用二氯甲烷 (15.0 mL x 2) 萃取。合并后的有机相依次用饱和碳酸钠水溶液 (25.0 mL), 水 (25.0 mL) 及饱和食盐水 (25.0 mL) 洗涤, 再经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到 2-氯-8-甲氧基-4-三氟甲基喹啉 (62e) 粗产品 (2.26 g, 粗产率 100%)。

于室温, 将 2-氯-8-甲氧基-4-三氟甲基喹啉 (62e) (520.0 mg, 2.0 mmol) 加入四氢呋喃 (10.0 mL) 和甲醇 (10.0 mL) 的混合溶剂中, 再加入钯/碳 (10 重量% 钯负载量) (210.0 mg, 0.2 mmol)。反应混合物于氢气氛围下搅拌 1 小时, 经硅藻土过滤, 滤饼用二氯甲烷和甲醇的混合溶剂 (体积比例, 二氯甲烷/甲醇 = 20/1) (30.0 mL) 洗涤。滤液减压浓缩, 所得残余物溶于二氯甲烷 (20.0 mL), 再经饱和碳酸氢钠水溶液 (10.0 mL x 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析

谱法(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化, 得到 8-甲氧基-4-三氟甲基喹啉 (62f) (380.0 mg, 产率 84%)。

于 0 °C, 将硝酸(65 重量%)(0.69 mL, 10.0 mmol)缓慢滴加入 8-甲氧基-4-三氟甲基喹啉 (62f) (380.0 mg, 1.7 mmol)的乙酸酐(5.0 mL)溶液, 搅拌 10 分钟, 再缓慢滴加入硫酸(98 重量%)(0.12 mL, 2.2 mmol)。反应混合物于 0 °C 搅拌 30 分钟, 加入氢氧化钠的水溶液(1.0 M)调节水相的 pH 值为 9-10 左右。所得混合物用二氯甲烷(10.0 mL x 3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=2/1)纯化, 得到 8-甲氧基-7-硝基-4-三氟甲基喹啉 (62g) (93.5 mg, 产率 20%)。

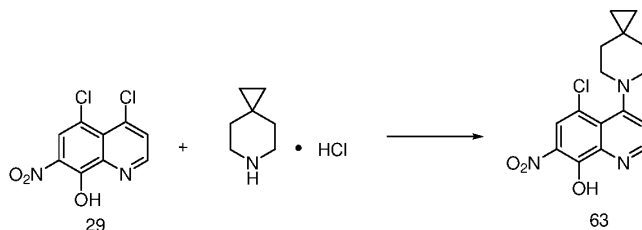
于室温, 将 8-甲氧基-7-硝基-4-三氟甲基喹啉 (62g) (93.5 mg, 0.34 mmol)和氯化锂(144.0 mg, 3.4 mmol)加入 N,N-二甲基甲酰胺(0.4 mL)。反应混合物于 170 °C 搅拌 1 小时, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水(1.0 mL), 搅拌 3 分钟, 减压过滤。滤饼用水(0.2 mL x 2)洗涤, 真空干燥后得到 7-硝基-4-三氟甲基喹啉-8-酚 (62) (70.0 mg, 产率 79%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.79 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 9.6, 2.4 Hz, 1H)。

MS 计算: 258.03; MS 实测: 259.1 [M+H]⁺。

实施例63

5-氯-7-硝基-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)喹啉-8-酚 (63) 的合成



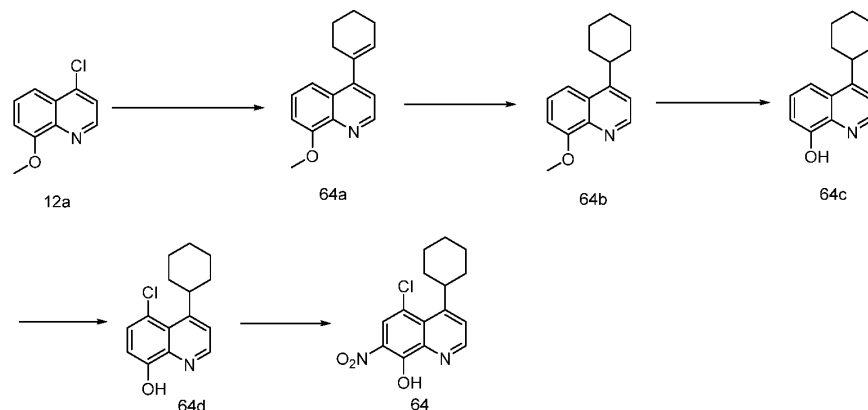
于室温, 将 6-氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐 (85.4 mg, 0.58 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (125.0 mg, 0.96 mmol) 加入 N,N-二甲基甲酰胺(2.0 mL)。所得混合物于室温搅拌 1 小时, 再加入 4,5-二氯-7-硝基喹啉-8-酚 (29) (50.0 mg, 0.19 mmol)。反应混合物于 80 °C 搅拌 4 小时, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物通过反相高效液相色谱法(色谱柱为 Eclipse XDB-C18(21.2 mm×250 mm, 7μm)), 流动相为水/乙腈=100% - 70%/30%, 梯度淋洗, 流动相中按体积百分比添加 0.1% 甲酸, 流速为 20.0 mL/min)分离后, 得到 5-氯-7-硝基-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)喹啉-8-酚 (63) (3.5 mg, 产率 6%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.32 – 8.20 (m, 1H), 7.90 – 7.85 (m, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 1H), 3.75 – 3.60 (m, 4H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.65 – 1.35 (m, 4H), 0.50 – 0.28 (m, 4H)。

MS 计算: 333.09; MS 实测: 334.1 $[M+H]^+$ 。

实施例 64

5-氯-4-环己基-7-硝基喹啉-8-酚 (64) 的合成



于室温, 将 4-氯-8-甲氧基喹啉 (12a) (1.0 g, 5.2 mmol), 环己烯基硼酸 (0.975 g, 7.7 mmol), 四(三苯基膦)钯 (0.600 g, 0.50 mmol), 碳酸钾 (1.5 g, 11.0 mmol) 依次加入甲苯 (10.0 mL), 乙醇 (1.0 mL) 和水 (2.0 mL) 的混合溶剂中。反应混合物于 100 °C 搅拌 12 小时, 冷却至室温, 加入水 (20.0 mL) 稀释。所得混合物用乙酸乙酯 (30.0 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 纯化, 得到 4-环己烯基-8-甲氧基喹啉 (64a) (1.1 g, 产率 89%)。

于室温, 将 4-环己烯基-8-甲氧基喹啉 (64a) (850.0 mg, 3.5 mmol) 和钯/碳 (10 重量%, 钯负载量) (85.0 mg, 0.080 mmol) 依次加入甲醇 (20.0 mL)。所得混合物于氢气氛围下搅拌 3 小时, 经硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (10.0 mL x 3) 洗涤。滤液减压浓缩至干, 得到 4-环己基-8-甲氧基喹啉 (64b) (850.0 mg, 产率 99%)。

于 0 °C, 将三溴化硼的二氯甲烷溶液 (1.0 M) (7.0 mL, 7.0 mmol) 缓慢滴加入 4-环己基-8-甲氧基喹啉 (64b) (420.0 mg, 1.7 mmol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液。反应混合物升至室温, 再于 50 °C 搅拌 5 小时, 冷却至室温, 加入饱和碳酸氢钠水溶液调节水相的 pH 值为 8-9 左右。所得混合物用乙酸乙酯 ((10.0 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=2/1) 纯化, 得到 4-环己基喹啉-8-酚 (64c) (250.0 mg, 产率 65%)。

于 0 °C, 将 N-氯代丁二酰亚胺 (147.0 mg, 1.1 mmol) 加入 4-环己基喹啉-8-酚 (64c) (250.0 mg, 1.1 mmol) 的硫酸 (98 重量%) (7.0 mL) 溶液。反应混合物于 0 °C 搅拌 1 小时, 用饱和碳酸氢钠水溶液调节水相的 pH 值为 8-9 左右。所得混合物用乙酸乙酯 ((10.0 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=3/1) 纯化,

得到 5-氯-4-环己基喹啉-8-酚 (64d) (230.0 mg, 产率 80%)。

于室温, 将亚硝酸钠 (600.0 mg, 7.6 mmol) 分批加入 5-氯-4-环己基喹啉-8-酚 (64d) (200.0 mg, 0.76 mmol) 的盐酸 (2.0 M) (10.0 mL) 悬浊液。反应混合物于室温搅拌 5 小时, 用氨水 (25-28 重量%, NH_3 含量) 调节水相 pH 值为 8-9 左右。

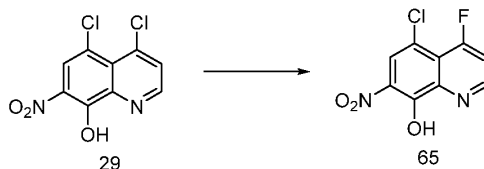
5 所得混合物减压过滤, 滤饼通过反相高效液相色谱法 (色谱柱为 Eclipse XDB-C18(21.2 mm×250 mm, 7 μ m)), 流动相为水/乙腈=100% - 70%/30%, 梯度淋洗, 流动相中按体积百分比添加 0.1% 甲酸, 流速为 20.0 mL/min) 分离后, 得到 5-氯-4-环己基-7-硝基喹啉-8-酚 (64) (60.0 mg, 产率 26%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.85 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 1H), 4.36 – 4.26 (m, 1H), 1.97 – 1.73 (m, 4H), 1.61 – 1.22 (m, 6H)。

MS 计算: 261.09; MS 实测: 262.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 65

15 5-氯-4-氟-7-硝基喹啉-8-酚 (65) 的合成



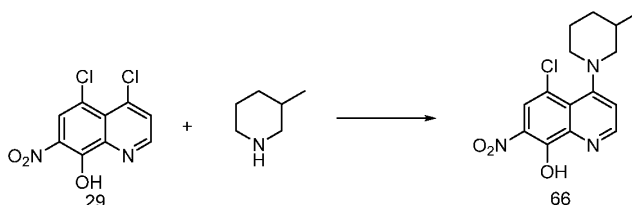
于室温, 将 4,5-二氯-7-硝基喹啉-8-酚 (29) (60.0 mg, 0.23 mmol) 和氟化铯 (350.0 mg, 2.3 mmol) 加入二甲基亚砜 (2.0 mL)。所得混合物于 180 °C 搅拌 2 h, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物通过反相高效液相色谱法 (色谱柱为 Eclipse XDB-C18(21.2 mm×250 mm, 7 μ m)), 流动相为水/乙腈=100% - 70%/30%, 梯度淋洗, 流动相中按体积百分比添加 0.1% 甲酸, 流速为 20.0 mL/min) 分离后, 得到 5-氯-4-氟-7-硝基喹啉-8-酚 (65) (12.0 mg, 产率 22%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.13 – 9.01 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.88 – 7.73 (m, 1H)。

25 MS 计算: 241.99; MS 实测: 243.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 66

5-氯-4-(3-甲基哌啶-1-基)-7-硝基喹啉-8-酚 (66) 的合成



30 与实施例 46 的合成方法相同, 由 4,5-二氯-7-硝基喹啉-8-酚 (29) (50.0mg, 0.19

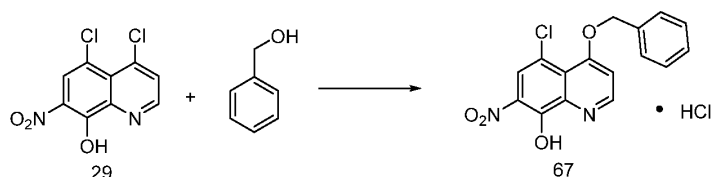
mmol)和 3-甲基哌啶 (57.0 mg, 0.57 mmol)得到 5-氯-4-(3-甲基哌啶-1-基)-7-硝基喹啉-8-酚 (66) (62.0 mg, 产率 99.8%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (dd, $J = 16.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.27 - 7.04 (m, 2H), 3.28 - 3.13 (m, 3H), 2.76 (td, $J = 12.7, 3.0$ Hz, 1H), 2.26 - 2.12 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 1.81 - 1.71 (m, 3H), 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

MS 计算: 321.1; MS 实测: 322.1[M+H] $^+$ 。

实施例 67

4-(苄氧基)-5-氯-7-硝基喹啉-8-酚盐酸盐 (67) 的合成



10

于室温, 将氢化钠 (60 重量%, 矿物油混合物) (55.0 mg, 1.38 mmol) 加入苄醇 (100.0 mg, 0.93 mmol) 的二甲基亚砜 (6.0 mL) 溶液。所得混合物于室温搅拌 1 小时, 再加入 4,5-二氯-7-硝基喹啉-8-酚 (29) (60.0mg, 0.23 mmol)。反应混合物于室温搅拌 3 小时, 加入盐酸 (36 重量%) (1.5 mL), 减压过滤。滤饼用水 (0.5 mL x 2) 和乙醇 ((0.5 mL x 2) 依次洗涤, 真空干燥后得到 4-(苄氧基)-5-氯-7-硝基喹啉-8-酚盐酸盐 (67) (29.5 mg, 产率 35%)。

15

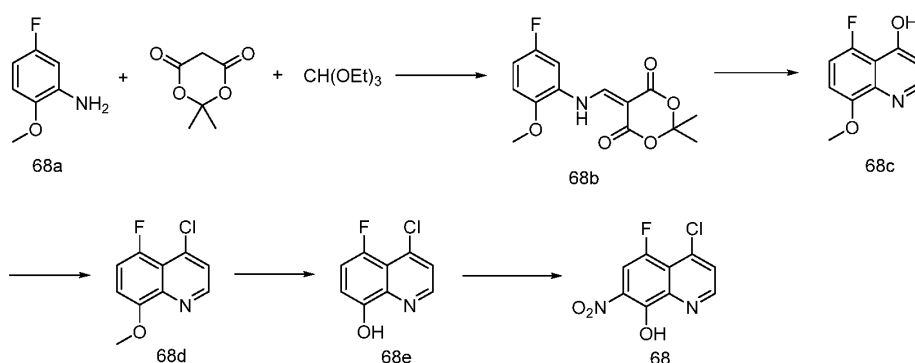
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.83 - 8.76 (m, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 3H), 7.49 - 7.35 (m, 3H), 5.58 - 5.51 (m, 2H)。

MS 计算: 330.04; MS 实测: 331.0 [M+H] $^+$ 。

20

实施例 68

4-氯-5-氟-7-硝基喹啉-8-酚 (68) 的合成



于室温, 将 5-氟-2-甲氧基苯胺 (68a) (1.41 g, 10.0 mmol), 2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (1.73 g, 12.0 mmol) 和原甲酸三乙酯 (3.56 g, 24.0 mmol) 加入乙醇 (10.0 mL)。所得混合物于 95 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 3 小时, 冷却至室温, 减压过滤。滤饼用

25

乙醇(5.0 mL x 3)洗涤, 真空干燥后得到 5-((5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)次甲基)-2, 2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (68b) (3.21 g, 产率 99%)。

于室温, 将 5-((5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)次甲基)-2, 2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (68b) (2.70 g, 9.2 mmol) 加入二苯醚 (46.0 mL)。反应混合物于 210 °C 搅拌 4 小时, 冷却至室温, 加入石油醚 (60 °C-90 °C 沸程) (250.0 mL) 稀释, 减压过滤。滤饼用石油醚 (60 °C-90 °C 沸程) (8.0 mL x 4) 洗涤, 真空干燥后得到 5-氟-8-甲氧基喹啉-4-酚 (68c) (1.49 g, 产率 84%)。

于室温, 将三氯氧磷 (7.7 mL) 加入 5-氟-8-甲氧基喹啉-4-酚 (68c) (1.49 g, 7.7 mmol)。反应混合物于 100 °C 搅拌 3 小时, 冷却至室温, 加入二氯甲烷 (40.0 mL) 稀释, 再用氢氧化钠水溶液 (1.0 M) 调节水相 pH 值为 9-10 左右。分离出有机相, 水相用二氯甲烷 (20.0 mL x 2) 萃取。合并后的有机相依次用饱和碳酸钠水溶液 (20.0 mL), 水 (20.0 mL) 和饱和食盐水 (20.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 二氯甲烷/石油醚 = 2/1) 纯化, 得到 4-氯-5-氟-8-甲氧基喹啉 (68d) (1.33 g, 产率 81%)。

于 0 °C, 将三溴化硼的二氯甲烷溶液 (1.0 M) (31.4 mL, 31.4 mmol) 缓慢滴加入 4-氯-5-氟-8-甲氧基喹啉 (68d) (1.33 g, 6.3 mmol)。反应混合物升至室温, 搅拌 5 小时, 加入冰水 (150.0 mL), 再用碳酸钠固体调节水相的 pH 值为 9-10 左右。分离出有机相, 水相用二氯甲烷 (30.0 mL x 4) 萃取。合并后的有机相经饱和碳酸钠水溶液 (40.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 二氯甲烷/乙酸乙酯 = 100/1) 纯化, 得到 4-氯-5-氟喹啉-8-酚 (68e) (0.65 g, 产率 52%)。

于 0 °C, 将亚硝酸钠 (2.27 g, 32.9 mmol) 的水 (2.7 mL) 溶液滴加入 4-氯-5-氟喹啉-8-酚 (68e) (0.65 g, 3.3 mmol) 的盐酸 (2.4 M) (13.7 mL) 悬浊液。反应混合物升至室温, 搅拌 10 小时, 用碳酸钠固体调节水相的 pH 值为 9-10 左右, 减压过滤。滤饼用水 (3.0 mL x 3) 洗涤, 真空干燥后得到 4-氯-5-氟-7-硝基喹啉-8-酚 (68) (0.354 g, 产率 44%)。

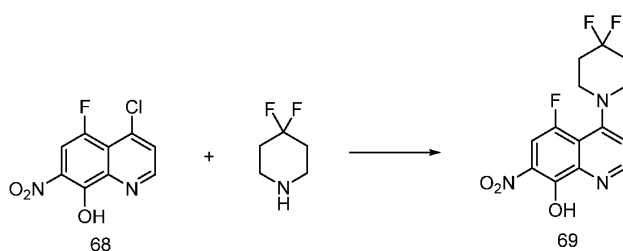
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.62 (s, 1H), 7.79 (重叠的 s, 2H)。

MS 计算: 241.99; MS 实测: 243.1, 245.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

实施例69

4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟-7-硝基喹啉-8-酚 (69) 的合成



于室温，将 4-氯-5-氟-7-硝基喹啉-8-酚 (68) (42.0 mg, 0.17 mmol) 和 4,4-二氟哌啶 (63.0 mg, 0.52 mmol) 加入 N,N-二甲基甲酰胺(3.0 mL)。反应混合物于 90 °C 搅拌 4 小时，冷却至室温，减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水(2.0 mL)，搅拌 3 分钟，减压过滤。滤饼用水(0.5mLx2)洗涤，真空干燥后得到 4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟-7-硝基喹啉-8-酚 (69) (30.0 mg, 产率 54%)。

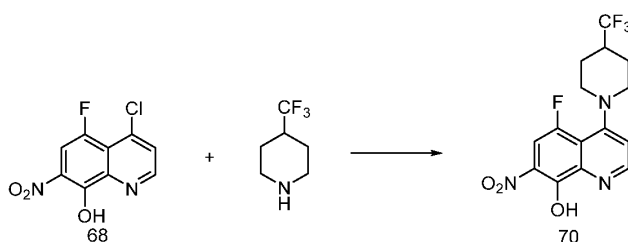
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.63 – 8.50 (m, 1 H), 7.78 – 7.70 (m, 1 H), 7.35 – 7.28 (m, 1 H), 3.50 – 3.40 (m, 4 H), 2.30 – 2.15 (m, 4 H)。

MS 计算: 327.08; MS 实测: 328.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

实施例70

5-氟-7-硝基-4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)喹啉-8-酚 (70) 的合成



与实施例 69 的合成方法相同，由 4-氯-5-氟-7-硝基喹啉-8-酚 (68) (48.0 mg, 0.20 mmol) 和 4-(三氟甲基)哌啶 (153.0 mg, 1.0 mmol) 得到 5-氟-7-硝基-4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)喹啉-8-酚 (70) (40.0 mg, 产率 56%)。

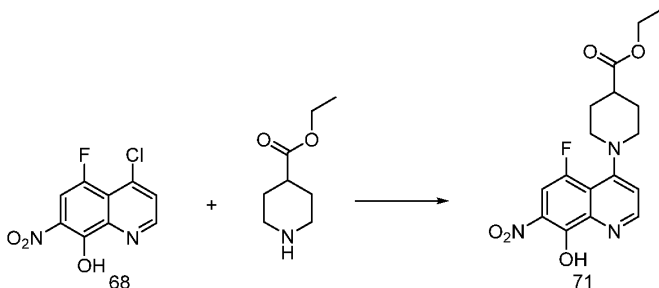
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.58 – 8.40 (m, 1 H), 7.68 – 7.55 (m, 1 H), 7.22 – 7.11 (m, 1 H), 3.74 – 3.61 (m, 2 H), 3.46 – 3.39 (m, 2 H), 3.01 – 2.92 (m, 1 H), 2.00 – 1.95 (m, 2 H), 1.72 – 1.65 (m, 2 H)。

MS 计算: 359.09; MS 实测: 360.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

实施例71

1-(5-氟-8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)哌啶-4-羧酸乙酯 (71) 的合成



与实施例 69 的合成方法相同，由 4-氯-5-氟-7-硝基喹啉-8-酚 (68) (45.0 mg, 0.19 mmol) 和 4-哌啶羧酸乙酯 (210 mg, 1.33 mmol) 得到 1-(5-氟-8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)哌啶-4-羧酸乙酯 (71) (33.0 mg, 产率 48%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.45 – 8.35 (m, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 1H), 7.05

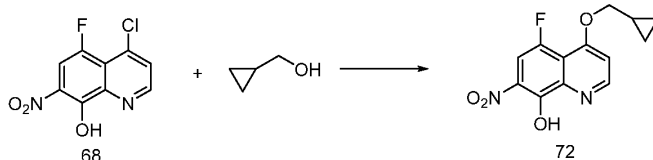
– 6.98 (m, 1H), 4.14 – 4.04 (m, 2H), 3.30 – 3.15 (m, 4H), 2.85 – 2.70 (m, 1H), 2.00 – 1.90 (m, 2H), 1.80 – 1.60 (m, 2H), 1.25 – 1.15 (m, 3H)。

MS 计算: 363.12; MS 实测: 364.1 $[M+H]^+$ 。

5

实施例72

4-(环丙基甲氧基)-5-氟-7-硝基喹啉-8-酚 (72) 的合成



与实施例 69 的合成方法相同, 由 4-氯-5-氟-7-硝基喹啉-8-酚 (68) (50.0 mg, 0.21 mmol) 和环丙基甲醇 (149.0 mg, 2.1 mmol) 得到 4-(环丙基甲氧基)-5-氟-7-硝基喹啉-8-酚 (72) (38.0 mg, 产率 65%)。

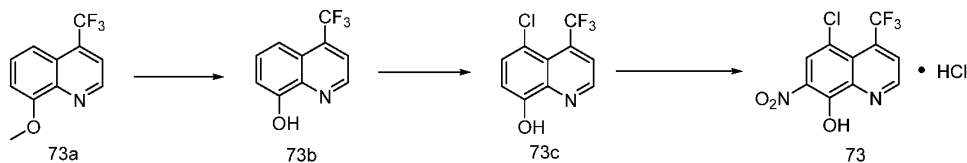
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.82 – 8.78 (m, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 1H), 4.23 – 4.18 (m, 2H), 0.88 – 0.80 (m, 1H), 0.62 – 0.60 (m, 2H), 0.46 – 0.40 (m, 2H)。

MS 计算: 278.07; MS 实测: 279.1 $[M+H]^+$ 。

15

实施例73

5-氯-7-硝基-4-(三氟甲基)-喹啉-8-酚盐酸盐 (73) 的合成



于室温, 将 8-甲氧基-4-(三氟甲基)喹啉 (73a) (230.0 mg, 1.0 mmol) 加入三溴化硼的二氯甲烷溶液 (1.0M) (5.0 mL, 5.0 mmol)。反应混合物于室温搅拌 7 小时, 加入二氯甲烷 (20.0 mL) 稀释, 再用饱和碳酸钠水溶液调节水相 pH 值为 9-10 左右。分离出有机相, 水相用二氯甲烷 (10.0 mL x 4) 萃取, 合并后的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=50/1) 纯化, 得到 4-三氟甲基-8-羟基喹啉 (73b) (190.0 mg, 产率 88%)。

于室温, 将 N-氯代丁二酰亚胺 (64.0 mg, 0.48 mmol) 加入 4-三氟甲基-8-羟基喹啉 (73b) (85.0 mg, 0.4 mmol) 的硫酸 (98 重量%) (2.0 mL) 溶液。反应混合物于室温搅拌 24 小时, 加入饱和碳酸钠水溶液调节水相 pH 值为 9-10 左右。所得混合物用二氯甲烷 (5.0 mL x 4) 萃取, 合并后的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=50/1) 纯化, 得到 5-氯-4-(三氟甲基)喹啉-8-酚 (73c) (87.0 mg, 产率 88%)。

30

于 0 °C，将亚硝酸钠 (240.0 mg, 3.5 mmol) 分批加入 5-氯-4-(三氟甲基)喹啉-8-酚 (73c) (87.0 mg, 0.35 mmol) 的盐酸 (2.0 M) (1.75 mL) 悬浊液。反应混合物升至室温，搅拌 54 小时，减压过滤。滤饼用乙醇和水的混合溶剂 (体积比例，乙醇/水=1/1) (1.0 mL x 2) 洗涤，真空干燥后得到 5-氯-7-硝基-4-(三氟甲基)喹啉-8-酚 (73) (69.0 mg, 产率 60%)。

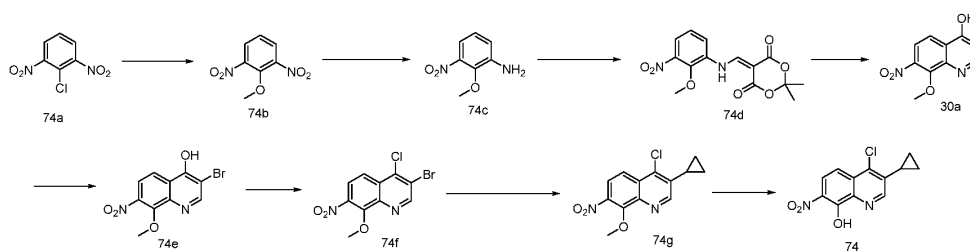
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.28 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.41 (重叠的 s, 2H)。

MS 计算: 291.99; MS 实测: 293.0, 295.0 [M+H]⁺。

实施例74

10

4-氯-3-环丙基-7-硝基喹啉-8-酚的合成



于室温，将甲醇钠 (10.7 g, 198.0 mmol) 缓慢加入 2, 6-二硝基氯苯 74a) (10.0 g, 49.5 mmol) 的甲醇 (100.0 mL) 溶液。反应混合物于室温搅拌 12 小时，减压浓缩除去有机溶剂，所得残余物用水 (30.0 mL) 和二氯甲烷 (30.0 mL) 溶解。分离出有机相，水相用二氯甲烷 (30.0 mL x 2) 萃取。合并后的有机相经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩至干，得到 2-甲氧基-1, 3-二硝基苯 (74b) (9.8 g, 产率 99%)。

于室温，将还原铁粉 (3.38 g, 60.6 mmol) 加入 2-甲氧基-1, 3-二硝基苯 (74b) (4.0 g, 20.2 mmol) 的乙酸 (50.0 mL) 溶液。反应混合物于 65 °C 搅拌 1.5 小时，冷却至室温，减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入二氯甲烷 (30.0 mL)，再用饱和碳酸氢钠水溶液调节水相 pH 值为 8-9 左右。所得混合物减压过滤，从滤液中分离出有机相，用饱和食盐水 (15.0 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 石油醚/二氯甲烷/乙酸乙酯 = 8/1/1) 纯化，得到 2-甲氧基-3-硝基苯胺 (74c) (2.06 g, 产率 61%)。

于室温，将 2-甲氧基-3-硝基苯胺 (74c) (2.06 g, 12.3 mmol)，2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (2.12 g, 14.7 mmol) 和原甲酸三乙酯 (4.36 g, 29.4 mmol) 加入乙醇 (15.0 mL)。反应混合物于 98 °C 搅拌 4 小时，冷却至室温，减压过滤。滤饼用石油醚 (60 °C-90 °C 沸程) (10.0 mL x 3) 洗涤，真空干燥后得到 5-((2-甲氧基-3-硝基苯基)氨基)次甲基)-2, 2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (74d) (3.85 g, 产率 97%)。

于室温，将 5-((2-甲氧基-3-硝基苯基)氨基)次甲基)-2, 2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (74d) (3.85 g, 11.9 mmol) 加入二苯醚 (50.0 mL)。反应混合物于 265 °C

搅拌 2 小时，冷却至室温，加入石油醚（60 °C-90 °C 沸程）（250.0 mL）稀释，减压过滤。滤饼用石油醚（60 °C-90 °C 沸程）（10.0 mL x 4）洗涤，真空干燥后得到 8-甲氧基-7-硝基喹啉-4-酚（30a）（2.33 g，产率 89%）。

于室温，将 N-溴代丁二酰亚胺（404.0 mg，2.3 mmol）加入 8-甲氧基-7-硝基喹啉-4-酚（30a）（500.0 mg，2.3 mmol）的乙腈（6.0 mL）悬浊液中。反应混合物于室温搅拌 2 小时，减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水（30.0 mL），搅拌 15 分钟，减压过滤。滤饼用水（5.0 mL x 2）洗涤，真空干燥后得到 3-溴-8-甲氧基-7-硝基喹啉-4-酚（74e）粗产品（628.0 mg，粗产率 93%）。

于室温，将 3-溴-8-甲氧基-7-硝基喹啉-4-酚（74e）（628.0 mg，0.45 mmol）加入三氯氧磷（8.0 mL）。反应混合物于 100 °C 搅拌 2 小时，冷却至室温，减压浓缩除去三氯氧磷。所得残余物用二氯甲烷（15.0 mL）溶解，再用饱和碳酸钠水溶液调节水相 pH 值为 9-10 左右。分离出有机相，经饱和食盐水（10.0 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到 3-溴-4-氯-8-甲氧基-7-硝基喹啉（74f）粗产品（670.0 mg，粗产率 100%）。

于室温，将 3-溴-4-氯-8-甲氧基-7-硝基喹啉（74f）（350.0 mg，1.1 mmol），环丙基硼酸（123.0 mg，1.43 mmol），乙酸钡（25.0 mg，0.11 mmol），三环己基膦（62.0 mg，0.22 mmol）和磷酸钾（817.0 mg，3.85 mmol）依次加入甲苯（7.0 mL）和水（0.70 mL）的混合溶剂。反应混合物于 95 °C 搅拌 3 小时，冷却至室温，加入乙酸乙酯（10.0 mL）和水（10.0 mL）稀释。分离出有机相，水相用乙酸乙酯（10.0 mL x 2）萃取。合并有机相，经饱和食盐水（20.0 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析法（洗脱剂：石油醚/二氯甲烷/乙酸乙酯=7/2/1）纯化，得到 4-氯-3-环丙基-8-甲氧基-7-硝基喹啉（74g）（117.0 mg，产率 38%）。

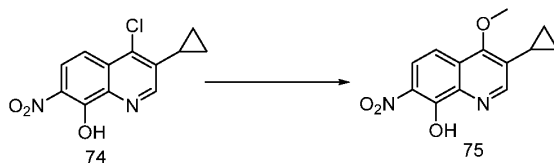
于室温，将 4-氯-3-环丙基-8-甲氧基-7-硝基喹啉（74g）（45.0 mg，0.16 mmol）和氯化锂（68.0 mg，1.6 mmol）加入 1-甲基-2-吡咯烷酮（2.0 mL）。反应混合物于 180 °C 搅拌 30 分钟，冷却至室温，减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水（2.0 mL），搅拌 3 分钟，减压过滤。滤饼用乙醇和水的混合溶剂（体积比例，乙醇/水=1/1）（2.0 mL x 2）洗涤，真空干燥后得到 4-氯-3-环丙基-7-硝基喹啉-8-酚（74）（50.7 mg，产率 91%）。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.22 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.30-2.24 (m, 1H), 1.17 – 1.12 (m, 2H), 0.97 – 0.91 (m, 2H)。

MS 计算: 264.03; MS 实测: 265.1, 267.0 [M+H]⁺。

实施例 75

3-环丙基-4-甲氧基-7-硝基喹啉-8-酚（75）的合成



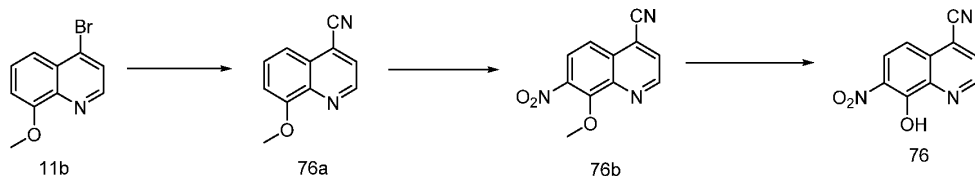
于室温, 将 4-氯-3-环丙基-7-硝基喹啉-8-酚 (74) (42.0 mg, 0.16 mmol) 和甲醇钠 (43.0 mg, 0.80 mmol) 加入 1-甲基-2-吡咯烷酮 (1.0 mL) 和二甲基亚砷 (1.0 mL) 的混合溶剂。反应混合物于 120 °C 搅拌 2 小时, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物通过反相高效液相色谱法(色谱柱为 Eclipse XDB-C18(21.2 mm×250 mm, 7μm)), 流动相为水/甲醇=100%/0 - 10%/90%, 梯度淋洗, 流动相中按体积百分比添加 0.1% 甲酸, 流速为 20.0 mL/min) 分离后, 得到 3-环丙基-4-甲氧基-7-硝基喹啉-8-酚 (75) (10.7 mg, 产率 26%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.97 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.29 – 2.27 (m, 1H), 1.13 – 1.07 (m, 2H), 1.06 – 1.01 (m, 2H)。

MS 计算: 260.08; MS 实测: 261.1 [M+H]⁺。

实施例76

8-羟基-7-硝基喹啉-4-甲腈 (76) 的合成



于室温, 将氰化锌 (788.0 mg, 6.71 mmol) 和四(三苯基膦)钯 (728.0 mg, 0.63 mmol) 加入 4-溴-8-甲氧基喹啉 (11b) (1.0 g, 4.2 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (15.0 mL) 溶液。反应混合物于 100 °C 搅拌 2.5 小时, 冷却至室温, 减压过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂, 所得残余物溶于二氯甲烷 (15.0 mL) 和水 (15.0 mL)。分离出有机相, 经饱和食盐水 (10.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物中加入乙酸乙酯 (5.0 mL), 搅拌 3 分钟, 减压过滤。滤饼用乙酸乙酯 (2.5 mL x 2) 洗涤, 真空干燥后得到 8-甲氧基喹啉-4-甲腈 (76a) (650.0 mg, 产率 84%)。

于 0 °C, 将硝酸 (65 重量%) (0.45 mL, 6.52 mmol) 缓慢加入 8-甲氧基喹啉-4-甲腈 (76a) (200.0 mg, 1.08 mmol) 的乙酸酐 (5.0 mL) 溶液。反应混合物于 0 °C 搅拌 10 分钟, 缓慢滴加入硫酸 (98 重量%) (0.1 mL, 1.87 mmol), 继续搅拌 30 分钟, 再用氢氧化钠水溶液 (1.0 M) 调节水相 pH 值为 9-10 左右。所得混合物用二氯甲烷 (10.0 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (10.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 4/1) 纯化, 得到 8-甲氧基-7-硝基喹啉-4-甲腈 (76b) (65.0 mg, 产率 26%)。

于室温, 将 8-甲氧基-7-硝基喹啉-4-甲腈 (76b) (65.0 mg, 0.28 mmol) 和氯化

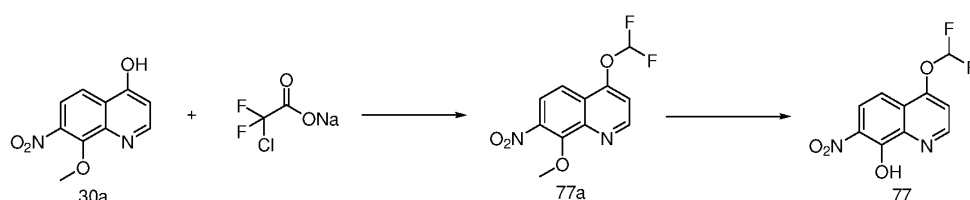
锂(119.0 mg, 2.8 mmol)加入 N,N-二甲基甲酰胺 (2.0 mL)。反应混合物于 160 °C 搅拌 30 分钟, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水(2.0 mL), 搅拌 3 分钟, 减压过滤。滤饼用乙醇(2.0 mL)和水(2.0 mL)依次洗涤, 真空干燥后得到 8-羟基-7-硝基喹啉-4-甲腈 (76) (44.0 mg, 产率 72%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.75 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H)。

MS 计算: 215.03; MS 实测: 216.1 [M+H]⁺。

实施例77

4-(二氟甲氧基)-7-硝基喹啉-8-酚 (77) 的合成



于室温, 将 8-甲氧基-7-硝基喹啉-4-酚 (30a) (66.1 mg, 0.30 mmol) 和二氟氯乙酸钠 (137.0 mg, 0.90 mmol) 依次加入碳酸铯 (293.0 mg, 0.30 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (1.5 mL) 悬浊液。反应混合物于室温搅拌 15 分钟, 再升温至 80 °C 搅拌 30 分钟, 冷却至室温, 加入水 (10.0 mL) 和二氯甲烷 (10.0 mL) 稀释。分离出有机相, 水相用二氯甲烷 (5.0 mL x 3) 萃取。合并后的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析法(洗脱剂: 二氯甲烷/石油醚=3/1)纯化, 得到 4-(二氟甲氧基)-8-甲氧基-7-硝基喹啉 (77a) (52.6 mg, 产率 65%)。

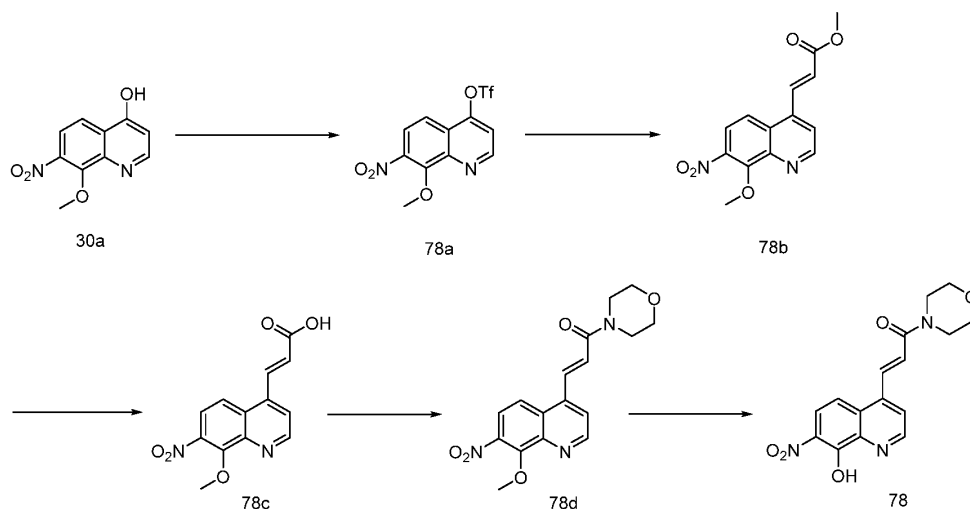
于室温, 将 4-(二氟甲氧基)-8-甲氧基-7-硝基喹啉 (77a) (52.6 mg, 0.195 mmol) 和氯化锂 (82.5 mg, 1.95 mmol) 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (0.24 mL)。反应混合物于 160 °C 搅拌 30 分钟, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水 (1.0 mL), 搅拌 3 分钟, 减压过滤。滤饼用乙醇和水的混合溶剂 (体积比例, 乙醇/水=1/1) (0.5 mL x 3) 洗涤, 真空干燥后得到 4-(二氟甲氧基)-7-硝基喹啉-8-酚 (77) (37.2 mg, 产率 74%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.59 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 72.8 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H)。

MS 计算: 256.03; MS 实测: 257.1 [M+H]⁺。

实施例78

3-(8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)-N-丙烯酰吗啉 (78) 的合成



于室温，将 8-甲氧基-7-硝基喹啉-4-酚 (30a) (5.07 g, 23.0 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (12.3 mL, 70.3 mmol) 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (75.0 mL)，再缓慢加入 N-苯基双(三氟甲磺酰)亚胺 (11.1 g, 31.1 mmol)。反应混合物于室温搅拌 12 小时，加入乙酸乙酯 (100.0 mL) 和水 (100.0 mL) 稀释，分离出有机相，水相用乙酸乙酯 (50.0 mL x 3) 萃取。合并后的有机相经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯=8/1)纯化，得到 8-甲氧基-7-硝基喹啉-4-三氟甲烷磺酸酯 (78a) (3.99 g, 产率 50%)。

于室温，将 8-甲氧基-7-硝基喹啉-4-基三氟甲烷磺酸酯 (78a) (3.99 g, 11.3 mmol)，丙烯酸甲酯 (2.2 mL, 24.3 mmol)，乙酸钡 (254.0 mg, 1.13 mmol)，三(邻甲基苯基)膦 (516.0 mg, 1.7 mmol) 和三乙胺 (4.3 mL, 31.5 mmol) 依次加入 N,N-二甲基甲酰胺 (75.0 mL)。反应混合物于 100 °C 搅拌 12 小时，冷却至室温，减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入乙酸乙酯 (40.0 mL) 和水 (40.0 mL)，分离出有机相，水相用乙酸乙酯 (20.0 mL x 2) 萃取。合并后的有机相经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(洗脱剂：石油醚/二氯甲烷/乙酸乙酯=8/1/1)纯化，得到 3-(8-甲氧基-7-硝基喹啉-4-基)丙烯酸甲酯 (78b) (618.9 mg, 产率 19%)。

于室温，将 3-(8-甲氧基-7-硝基喹啉-4-基)丙烯酸甲酯 (78b) (618.9 mg, 2.15 mmol) 加入四氢呋喃 (8.0 mL)，甲醇 (8.0 mL) 和水 (2.7 mL) 的混合溶剂，再加入氢氧化锂 (77.4 mg, 3.23 mmol)。反应混合物于室温搅拌 12 小时，减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入乙酸乙酯 (15.0 mL) 和水 (15.0 mL)，分离出水相，用盐酸 (1.0 M) 溶液调节水相的 pH 值为 3-4 左右。所得混合物减压过滤，滤饼用水 (2.0 mL x 2) 洗涤，真空干燥后得到 3-(8-甲氧基-7-硝基喹啉-4-基)丙烯酸 (78c) (560.1 mg, 产率 95%)。

于室温，将 3-(8-甲氧基-7-硝基喹啉-4-基)丙烯酸 (78c) (143.0 mg, 0.52 mmol)，吗啡啉 (68.0 mg, 0.78 mmol)，O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟

磷酸酯(297.0 mg, 0.78 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺 (0.28 mL, 1.56 mmol) 依次加入 N,N-二甲基甲酰胺 (2.0 mL)。反应混合物于室温搅拌 12 小时, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入乙酸乙酯 (10.0 mL) 和水 (10.0 mL), 分离出有机相, 水相用乙酸乙酯 (10.0 mL x 2) 萃取。合并后的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(洗脱剂: 二氯甲烷/乙酸乙酯=7/3)纯化, 得到 3-(8-甲氧基-7-硝基喹啉-4-基)-N-丙烯酰吗啉(78d)(88.0 mg, 产率 49%)。

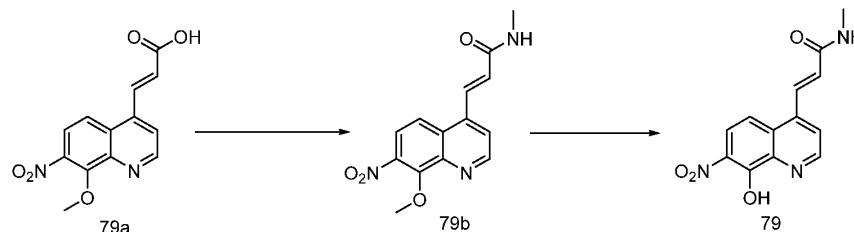
于室温, 将 3-(8-甲氧基-7-硝基喹啉-4-基)-N-丙烯酰吗啉 (78d) (44.0 mg, 0.13 mmol) 和氯化锂 (53.8 mg, 1.3 mmol) 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (1.0 mL)。反应混合物于 160 °C 搅拌 1 小时, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物通过反相高效液相色谱法(色谱柱为 Eclipse XDB-C18(21.2 mm×250 mm, 7μm)), 流动相为水/甲醇=100%/0 - 80%/20%, 梯度淋洗, 流动相中按体积百分比添加 0.1% 甲酸, 流速为 20.0 mL/min) 分离后, 得到 3-(8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)-N-丙烯酰吗啉 (78) (20.2 mg, 产率 24%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.70 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.81 – 3.74 (m, 2H), 3.68 – 3.60 (m, 4H), 3.44 – 3.37 (m, 2H)。

MS 计算: 329.10; MS 实测: 330.2 [M+H]⁺。

实施例 79

3-(8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)-N-甲基丙烯酰胺 (79) 的合成



于室温, 将 3-(8-甲氧基-7-硝基喹啉-4-基)丙烯酸(79a)(150.0 mg, 0.55 mmol), 甲胺盐酸盐 (55.0 mg, 0.82 mmol), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(312.0 mg, 0.82 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺 (0.30 mL, 1.64 mmol) 依次加入 N,N-二甲基甲酰胺 (2.0 mL)。反应混合物于室温搅拌 12 小时, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入乙酸乙酯 (10.0 mL) 和水 (10.0 mL), 分离出有机相, 水相用乙酸乙酯 (10.0 mL x 2) 萃取。合并后的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(洗脱剂: 二氯甲烷/乙酸乙酯=7/3)纯化, 得到 3-(8-甲氧基-7-硝基喹啉-4-基)-N-甲基丙烯酰胺 (79b) (105.0 mg, 产率 67%)。

于室温, 将 3-(8-甲氧基-7-硝基喹啉-4-基)-N-甲基丙烯酰胺 (79b) (105.0 mg, 0.37 mmol) 和氯化锂 (157.0 mg, 3.7 mmol) 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (3.0 mL)。

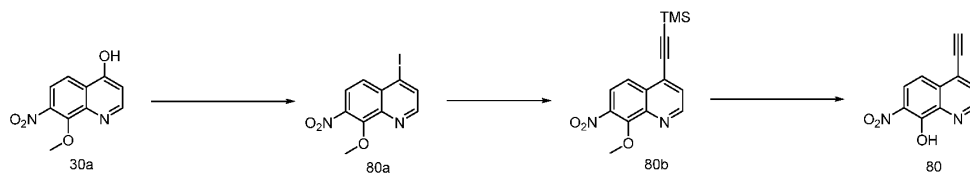
反应混合物于 160 °C 搅拌 1 小时, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物通过反相高效液相色谱法(色谱柱为 Eclipse XDB-C18(21.2 mm×250 mm, 7 μ m)), 流动相为水/甲醇=100%/0 - 80%/20%, 梯度淋洗, 流动相中按体积百分比添加 0.1% 甲酸, 流速为 20.0 mL/min)分离后, 得到 3-(8-羟基-7-硝基喹啉-4-基)-N-甲基丙烯酰胺 (79) (18.7 mg, 产率 19%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.03 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H)。

MS 计算: 273.07; MS 实测: 274.1 [M+H]⁺。

实施例80

4-乙炔基-7-硝基喹啉-8-酚 (80) 的合成



于 0 °C, 将 8-甲氧基-7-硝基喹啉-4-酚 (30a) (300.0 mg, 1.36 mmol) 和吡啶 (129.0 mg, 1.63 mmol) 加入二氯甲烷 (6.0 mL), 再缓慢滴加入三氟甲烷磺酸酐 (751.0 mg, 2.66 mmol)。反应混合物升至室温, 搅拌 3.5 小时, 加入碘化钠 (1.02 g, 6.8 mmol), 再于 0 °C 缓慢滴加入三氟甲烷磺酸 (0.2 mL, 2.26 mmol)。反应混合物于室温搅拌 16 小时, 加入饱和碳酸钠水溶液调节水相 pH 值为 9-10 左右。所得混合物用二氯甲烷 (10.0 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=5/1)纯化, 得到 4-碘-8-甲氧基-7-硝基喹啉 (80a) (210.0 mg, 产率 47%)。

于室温, 将 (三甲基硅烷基)乙炔 (188.0 mg, 1.9 mmol), 双三苯基膦二氯化钯 (45.0 mg, 0.06 mmol), 碘化亚铜 (6.0 mg, 0.03 mmol) 和三乙胺 (0.27 mL, 1.9 mmol) 依次加入 4-碘-8-甲氧基-7-硝基喹啉 (80a) (210.0 mg, 0.64 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5.0 mL) 溶液。反应混合物于 60 °C 搅拌 16 小时, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=4/1)纯化, 得到 8-甲氧基-7-硝基-4-((三甲基硅烷基)乙炔基)喹啉 (80b) (91.0 mg, 产率 48%)。

于室温, 将 8-甲氧基-7-硝基-4-((三甲基硅烷基)乙炔基)喹啉 (80b) (81.0 mg, 0.27 mmol) 和氯化锂 (113.0 mg, 2.7 mmol) 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (2.0 mL)。反应混合物于 150 °C 搅拌 1 小时, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入碳酸钾 (372.0 mg, 2.7 mmol) 和甲醇 (5.0 mL), 于室温搅拌 2 小时, 减压过滤。滤液减压浓缩, 所得残余物中加入水 (2.0 mL), 搅拌 3 分钟, 减压过滤。所得滤饼加入乙醇 (2.0 mL) 和水 (2.0 mL) 的混合溶剂, 搅拌 10 分钟, 减压过滤。滤饼真空干燥后得到 4-乙炔基-7-硝基喹啉-8-酚 (80) (57.0 mg, 产率 99%)。

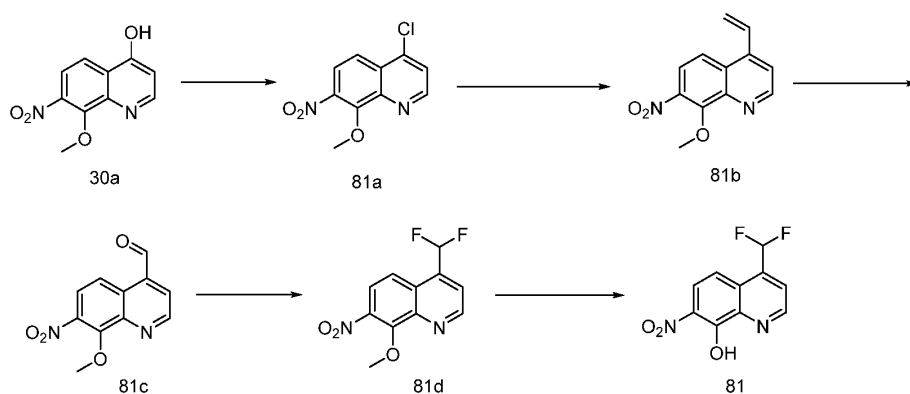
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.58 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.67 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.96 (s, 1H)。

MS 计算: 214.04; MS 实测: 215.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

5

实施例81

4-(二氟甲基)-7-硝基喹啉-8-酚 (81) 的合成



于室温, 将 8-甲氧基-7-硝基喹啉-4-酚 (30a) (1.5 g, 6.81 mmol) 加入三氯氧磷 (15.0 mL)。反应混合物于 100 °C 搅拌 2 小时, 冷却至室温, 减压浓缩。所得残余物中加入二氯甲烷 (20.0 mL), 再用饱和碳酸氢钠水溶液调节水相 pH 值为 8-9 左右。分离出有机相, 水相用二氯甲烷 (20.0 mL x 2) 萃取。合并后的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=4/1) 纯化, 得到 4-氯-8-甲氧基-7-硝基喹啉 (81a) (510.0 mg, 产率 32%)。

于室温, 将 4-氯-8-甲氧基-7-硝基喹啉 (81a) (510.0 mg, 2.13 mmol), 乙烯基三氟硼酸钾 (458.0 mg, 3.42 mmol), 双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (234.0 mg, 0.32 mmol) 和碳酸钾 (885.0 mg, 6.41 mmol) 依次加入 1,4-二氧六环 (8.0 mL) 和水 (2.0 mL) 的混合溶剂中。反应混合物于 95 °C 搅拌 16 小时, 冷却至室温, 减压浓缩。所得残余物中加入二氯甲烷 (10.0 mL) 和水 (10.0 mL), 分离出有机相, 水相用二氯甲烷 (10.0 mL x 2) 萃取。合并后的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=4/1) 纯化, 得到 8-甲氧基-7-硝基-4-乙烯基喹啉 (81b) (350.0 mg, 产率 71%)。

于 0 °C, 将 8-甲氧基-7-硝基-4-乙烯基喹啉 (81b) (350.0 mg, 1.52 mmol) 和钨酸钾二水合物 (56.0 mg, 0.15 mmol) 依次加入四氢呋喃 (18.0 mL) 和水 (4.5 mL) 的混合溶剂。反应混合物于 0 °C 搅拌 10 分钟, 加入高碘酸钠 (975.0 mg, 4.56 mmol)。所得混合物升至室温, 搅拌 16 小时, 加入乙酸乙酯 (10.0 mL) 和水 (10.0 mL) 稀释, 分离出有机相, 水相用乙酸乙酯 (10.0 mL x 2) 萃取。合并后的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到 8-甲氧基-7-硝基喹啉-4-甲醛 (81c) 粗产品 (355.0 mg, 粗产率 100%)。

于 0 °C, 将二乙胺基三氟化硫(180 mg, 1.11 mmol)缓慢滴加入 8-甲氧基-7-硝基喹啉-4-甲醛 (81c) (86.0 mg, 0.37 mmol)的二氯甲烷(18.0 mL)溶液。反应混合物于 0 °C 搅拌 10 分钟, 升至室温搅拌 3 小时, 用饱和碳酸氢钠水溶液调节水相 pH 值为 8-9 左右。分离出有机相, 水相用二氯甲烷 (10.0 mL x 2) 萃取。合并后的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=4/1)纯化, 得到 4-(二氟甲基)-8-甲氧基-7-硝基喹啉 (81d) (65.0 mg, 产率 69%)。

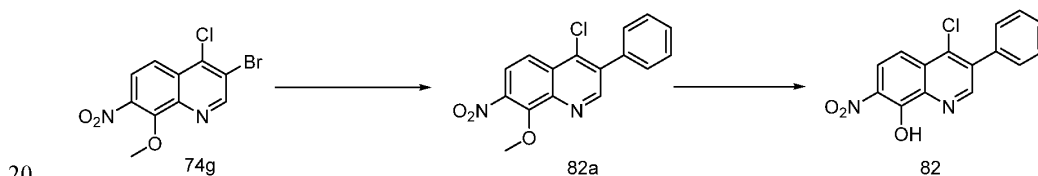
于室温, 将 4-(二氟甲基)-8-甲氧基-7-硝基喹啉 (81d) (65.0 mg, 0.256 mmol) 和氯化锂(107.0 mg, 2.56 mmol)加入 N,N-二甲基甲酰胺(2.0 mL)。反应混合物于 160 °C 搅拌 40 分钟, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水 (2.0 mL), 搅拌 3 分钟, 减压过滤。所得滤饼加入乙醇(2.0 mL)和水(2.0 mL)的混合溶剂, 搅拌 10 分钟, 减压过滤。滤饼真空干燥后得到 4-(二氟甲基)-7-硝基喹啉-8-酚 (81) (47.3 mg, 产率 77%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.74 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 54.0 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H)。

MS 计算: 240.03; MS 实测: 241.1 [M+H]⁺。

实施例82

4-氯-7-硝基-3-苯基喹啉-8-酚 (82) 的合成



于室温, 将 3-溴-4-氯-8-甲氧基-7-硝基喹啉 (74g) (120.0 mg, 0.38 mmol), 苯硼酸(48.0 mg, 0.40 mmol), 乙酸钡(8.5 mg, 0.038 mmol), 三环己基膦(21.2 mg, 0.076 mmol)和磷酸钾(281.0 mg, 1.32 mmol)依次加入甲苯(3.0 mL)和水(0.5 mL)的混合溶剂。反应混合物于 92 °C 搅拌 3 小时, 冷却至室温, 加入乙酸乙酯 (10.0 mL) 和水 (10.0 mL) 稀释, 分离出有机相, 水相用乙酸乙酯 (10.0 mL x 2) 萃取。合并后的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(洗脱剂: 石油醚/二氯甲烷/乙酸乙酯=8/1/1)纯化, 得到 4-氯-8-甲氧基-7-硝基-3-苯基喹啉 (82a) (61.0 mg, 产率 51%)。

于室温, 将 4-氯-8-甲氧基-7-硝基-3-苯基喹啉 (82a) (61.0 mg, 0.194 mmol)和氯化锂(81.0 mg, 1.93 mmol)加入 N,N-二甲基甲酰胺(2.0 mL)。反应混合物于 160 °C 搅拌 50 分钟, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水(2.0 mL), 搅拌 3 分钟, 减压过滤。将滤饼加入乙醇(2.0 mL)和水(2.0 mL)的混合溶剂, 搅拌 10 分钟, 减压过滤。滤饼真空干燥后得到 4-氯-7-硝基-3-苯基喹啉-8-酚 (82) (57.0

mg, 产率 98%)。

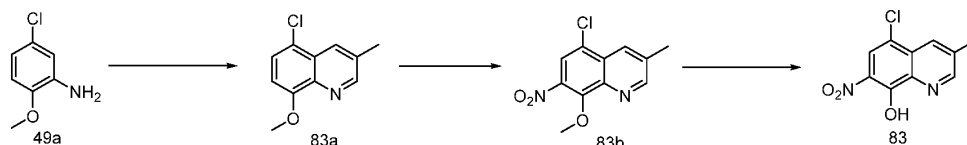
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.54 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 5H), 6.73 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H)。

MS 计算: 300.03; MS 实测: 301.1/303.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

5

实施例83

5-氯-3-甲基-7-硝基喹啉-8-酚 (83) 的合成



于室温, 将 5-氯-2-甲氧基苯胺 (49a) (3.0 g, 19.0 mmol) 加入盐酸 (6.0 M) (30.0 mL) 溶液。反应混合物升温至 100 °C, 缓慢滴加入 2-甲基丙烯醛 (3.34 g, 47.7 mmol)。反应混合于 100 °C 搅拌 2 小时, 冷却至室温, 用氢氧化钠水溶液 (1.0 M) 调节水相 pH 值为 7-8 左右。所得混合物用二氯甲烷 (50.0 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (梯度淋洗, 洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=7/1-3/1) 纯化, 得到 3-甲基-5-氯-8-甲氧基喹啉 (83a) (1.35 g, 产率 34%)。

于 0 °C, 将硝酸 (65 重量%) (1.35 mL, 19.6 mmol) 缓慢加入 3-甲基-5-氯-8-甲氧基喹啉 (83a) (1.35 g, 6.5 mmol) 的乙酸酐 (27.0 mL) 溶液。反应混合物于 0 °C 搅拌 5 分钟, 缓慢滴加入硫酸 (98 重量%) (0.35 mL, 6.5 mmol), 继续搅拌 30 分钟, 再用氢氧化钠水溶液 (1.0 M) 调节水相 pH 值为 9-10 左右。所得混合物用二氯甲烷 (10.0 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (10.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=10/1) 纯化, 得到 3-甲基-5-氯-7-硝基-8-甲氧基喹啉 (83b) (0.64 g, 收率 39%)。

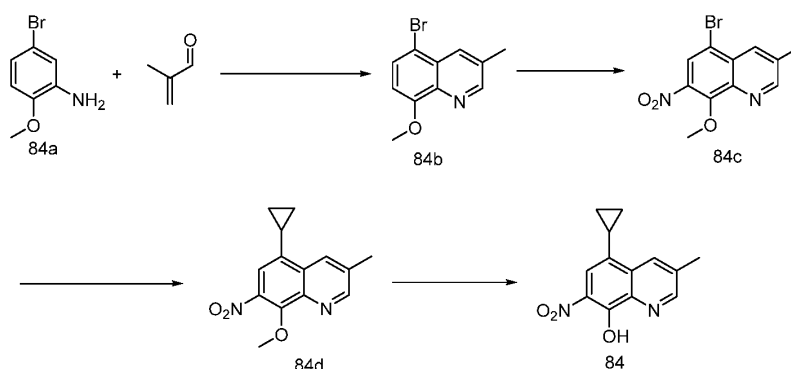
于室温, 将 3-甲基-5-氯-7-硝基-8-甲氧基喹啉 (83b) (30.0 mg, 0.12 mmol) 和氯化锂 (50.0 mg, 1.2 mmol) 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (1.0 mL)。反应混合物于 140 °C 搅拌 2 小时, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水 (1.0 mL), 搅拌 3 分钟, 减压过滤。滤饼用水和乙醇的混合溶剂 (体积比例, 水/乙醇=1/1) (0.2 mL x 2) 洗涤, 真空干燥后得到 3-甲基-5-氯-7-硝基-8-羟基喹啉 (83) (19.0 mg, 产率 67%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.61 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.50 (s, 3H)。

MS 计算: 238.01; MS 实测: 239.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例84

5-环丙基-3-甲基-7-硝基喹啉-8-酚 (84) 的合成



于室温,将5-溴-2-甲氧基苯胺(84a)(1.5 g, 7.43 mmol)加入盐酸(6.0 M)(40.0 mL)溶液。反应混合物升温至 110 °C,缓慢滴加入 2-甲基丙烯醛(1.8 mL, 22.2 mmol),搅拌 3 小时,冷却至室温,用氢氧化钠水溶液(6.0 M)调节水相 pH 值为 7-8 左右。所得混合物用乙酸乙酯(50.0 mL x 3)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=7/3)纯化,得到 5-溴-8-甲氧基-3-甲基喹啉(84b)(1.0 g, 产率 53%)。

于室温,将硝酸(65 重量%)(0.51 mL, 12.0 mmol)缓慢滴加入 5-溴-8-甲氧基-3-甲基喹啉(84b)(251.0 mg, 1.0 mmol)的乙酸酐(5.5 mL)溶液。反应混合物于室温搅拌 10 分钟,加入硫酸(98 重量%)(0.12 mL, 2.4 mmol),继续搅拌 2 小时,用水(30.0 mL)稀释,再用氢氧化钠水溶液(1.0 M)调节水相 pH 值为 8-9 左右。所得混合物用二氯甲烷(10.0 mL x 3)萃取,合并有机相,经无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=85%/15%)纯化,得到 5-溴-8-甲氧基-3-甲基-7-硝基喹啉(84c)(50.0 mg, 产率 17%)。

于室温,将 5-溴-8-甲氧基-3-甲基-7-硝基喹啉(84c)(50.0 mg, 0.17 mmol),环丙基硼酸(29.0 mg, 0.34 mmol),四三苯基磷钯(39.0 mg, 0.034 mmol)和碳酸钾(70.4 mg, 0.51 mmol)依次加入甲苯(3.0 mL)和水(0.3 mL)的混合溶剂。反应混合物于 105 °C 搅拌 3 小时,冷却至室温,用乙酸乙酯(10.0 mL x 3)萃取。合并后的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=4/1)纯化,得到 5-环丙基-8-甲氧基-3-甲基-7-硝基喹啉(84d)(28.0 mg, 产率 64%)。

于室温,将 5-环丙基-8-甲氧基-3-甲基-7-硝基喹啉(84d)(28.0 mg, 0.11 mmol)和氯化锂(45.6 mg, 1.1 mmol)加入 N,N-二甲基甲酰胺(1.0 mL)。反应混合物于 150 °C 搅拌 1 小时,冷却至室温,减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水(2.0 mL),搅拌 3 分钟,减压过滤。滤饼用水(0.5 mL x 2)和乙醇(0.5 mL x 2)依次洗涤,真空干燥后得到 5-环丙基-3-甲基-7-硝基喹啉-8-酚(84)(16.0 mg, 产率 60%)。

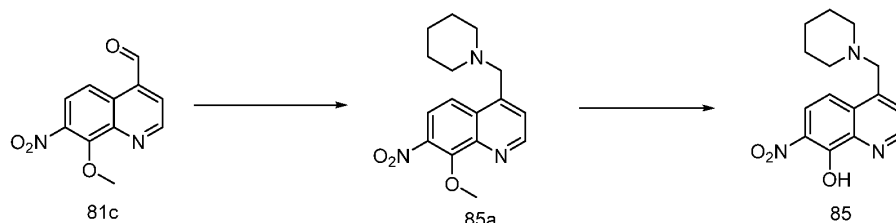
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.55 – 8.48 (m, 1H), 8.36 – 8.30 (m, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 1H), 2.52 – 2.50 (m, 3H), 2.05 – 1.97 (m, 1H), 0.98 – 0.90 (m, 2H), 0.58 –

0.52 (m, 2H)。

MS 计算: 244.08; MS 实测: 245.1 [M+H]⁺。

实施例85

5 7-硝基-4-(哌啶-1-基-甲基)喹啉-8-酚 (85) 的合成



于室温, 将 8-甲氧基-7-硝基喹啉-4-甲醛 (81c) (110.0 mg, 0.47 mmol) 和哌啶 (52.0 mg, 0.61 mmol) 依次加入四氢呋喃 (3.0 mL) 和二氯甲烷 (3.0 mL) 的混合溶剂。反应混合物于室温搅拌 90 分钟, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (301.0 mg, 1.42 mmol), 继续搅拌 3 小时, 加入饱和碳酸氢钠水溶液调节水相 pH 值为 7-8 左右。所得混合物用二氯甲烷 (10.0 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水 (10.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶薄层层析色谱法 (展开剂: 二氯甲烷/甲醇=16/1) 纯化, 得到 8-甲氧基-7-硝基-4-(哌啶-1-基甲基)喹啉 (85a) (130.0 mg, 产率 72%)。

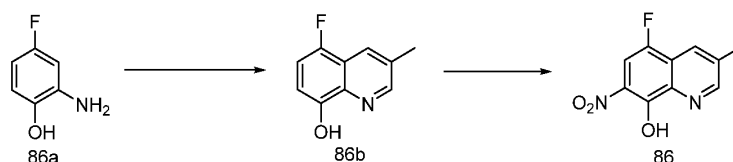
于室温, 将 8-甲氧基-7-硝基-4-(哌啶-1-基-甲基)喹啉 (85a) (130.0 mg, 0.43 mmol) 和氯化锂 (180 mg, 4.3 mmol) 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (2.0 mL)。反应混合物于 160 °C 搅拌 45 分钟, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水 (2.0 mL), 搅拌 3 分钟, 减压过滤。所得滤饼加入乙醇 (2.0 mL) 和水 (2.0 mL) 的混合溶剂, 搅拌 10 分钟, 减压过滤。滤饼真空干燥后得到 7-硝基-4-(哌啶-1-基-甲基)喹啉-8-酚 (85) (112.0 mg, 产率 91%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.56 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.43 (s, 4H), 1.53 (d, *J* = 4.8 Hz, 4H), 1.43 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H)。

MS 计算: 287.13; MS 实测: 288.1 [M+H]⁺。

实施例86

5-氟-3-甲基-7-硝基喹啉-8-酚 (86) 的合成



于室温, 将 2-氨基-4-氟苯酚 (86a) (2.00 g, 15.7 mmol) 加入盐酸 (6.0 M) (20.0 mL) 溶液。反应混合物升温至 100 °C, 缓慢滴加入 2-甲基丙烯醛 (3.3 mL, 39.4 mmol),

搅拌 2 小时, 冷却至室温, 用氢氧化钠水溶液 (6.0 M) 调节水相 pH 值为 7-8 左右。所得混合物用二氯甲烷 (50.0 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (梯度淋洗, 洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=10/1-5/1) 纯化, 得到 5-氟-3-甲基喹啉-8-酚 (86b) (400 mg, 产率 14.3%)。

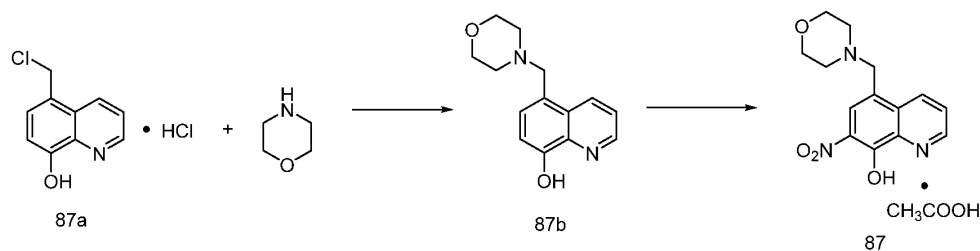
5 于室温, 将亚硝酸钠 (350.0 mg, 4.1 mmol) 加入 5-氟-3-甲基喹啉-8-酚 (86b) (90.0 mg, 0.51 mmol) 的乙酸 (2.0 mL) 溶液。反应混合物于室温搅拌 1 小时, 加入饱和碳酸氢钠的水溶液调节水相 pH 值为 8-9 左右。所得混合物减压过滤, 滤饼用乙醇和水的混合溶剂 (体积比列, 乙醇/水=1/1) (1.0 mL x 2) 洗涤, 真空干燥后得到 5-氟-3-甲基-7-硝基喹啉-8-酚 (86) (65.0 mg, 收率 58%)。

10 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.77 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H)。

MS 计算: 222.04; MS 实测: 223.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 87

15 5-(吗啉甲基)-7-硝基喹啉-8-酚乙酸盐 (87) 的合成



于 0 °C, 将 5-(氯甲基)喹啉-8-酚盐酸盐 (87a) (120.0 mg, 0.62 mmol) 和吗啡啉 (270.0 mg, 2.5 mmol) 依次加入二氯甲烷 (3.0 mL)。反应混合物于室温搅拌 2 小时, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=49/1, 并按溶剂总体积添加 0.5% 的氨水 (25-28 重量%, NH_3 含量)) 纯化, 得到 5-(吗啉甲基)喹啉-8-酚 (87b) (80.0 mg, 产率 53%)。

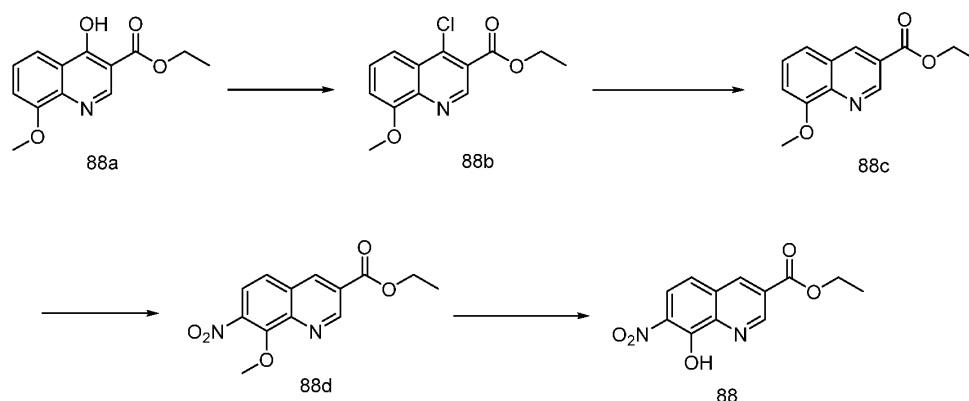
20 于室温, 将亚硝酸钠 (34.0 mg, 0.49 mmol) 加入 5-(吗啉甲基)喹啉-8-酚 (87a) (80.0 mg, 0.33 mmol) 的乙酸 (1.5 mL) 溶液。反应混合物于室温搅拌 2 小时, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水 (1.0 mL), 搅拌 10 分钟, 减压过滤。滤饼用水 (0.5 mL x 2) 洗涤, 真空干燥后得到 5-(吗啉甲基)-7-硝基喹啉-8-酚乙酸盐 (87) (76.0 mg, 产率 45%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.08 – 9.035 (m, 1H), 9.02 – 8.97 (m, 1H), 8.42 – 8.36 (s, 1H), 8.01 – 7.95 (m, 1H), 4.80 – 4.70 (m, 2H), 3.96 – 3.64 (m, 4H), 3.35 – 3.22 (m, 4H)。

30 MS 计算: 289.11; MS 实测: 290.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 88

8-羟基-7-硝基喹啉-3-羧酸乙酯 (88) 的合成



于室温, 将三氯氧磷 (2.3 mL, 24.3 mmol) 加入 4-羟基-8-甲氧基喹啉-3-羧酸乙酯 (88a) (2.0 g, 8.1 mmol) 的乙腈 (20.0 mL) 溶液。反应混合物于 90 °C 搅拌 2.5 小时, 冷却至室温, 减压浓缩。所得残余物用二氯甲烷 (30.0 mL) 稀释, 再加入三乙胺 (4.91 g, 48.5 mmol), 搅拌 30 分钟, 减压过滤。滤饼用二氯甲烷 (5.0 mL x 3) 洗涤, 滤液减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=3/1) 纯化, 得到 4-氯-8-甲氧基喹啉-3-羧酸乙酯 (88b) (2.1 g, 产率 98%)。

于室温, 将 4-氯-8-甲氧基喹啉-3-羧酸乙酯 (88b) (2.1 g, 7.9 mmol), 三乙胺 (1.2 g, 11.9 mmol), 钯/碳 (10 重量%, 钯负载量) (0.42 g, 0.39 mmol) 依次加入四氢呋喃 (10.0 mL) 和甲醇 (10.0 mL) 的混合溶剂。反应混合物于氢气氛下搅拌 2 小时, 经硅藻土过滤, 滤饼用四氢呋喃 (10.0 mL x 3) 洗涤, 滤液减压浓缩。所得残余物用二氯甲烷 (20.0 mL) 稀释, 饱和食盐水 (10.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到 8-甲氧基喹啉-3-羧酸乙酯 (88c) 粗产品 (1.8 g, 产率 99%)。

于 0 °C, 将硝酸 (65 重量%) (0.45 mL, 6.5 mmol) 缓慢加入 8-甲氧基喹啉-3-羧酸乙酯 (88c) (500.0 mg, 2.2 mmol) 的乙酸酐 (10.0 mL) 溶液, 搅拌 10 分钟, 再缓慢滴加入浓硫酸 (98 重量%) (0.12 mL, 2.2 mmol)。反应混合物于 0 °C 搅拌 2 小时, 加入水 (20.0 mL) 稀释, 再用饱和碳酸钾水溶液调节水相 pH 值为 8-9 左右。所得混合物用二氯甲烷 (30.0 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (梯度淋洗, 洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=10/1-2/1) 纯化, 得到 8-甲氧基-7-硝基喹啉-3-羧酸乙酯 (88d) (88.0 mg, 产率 15%)。

于室温, 将 8-甲氧基-7-硝基喹啉-3-羧酸乙酯 (88d) (88.0 mg, 0.32 mmol) 和氯化锂 (135.0 mg, 3.2 mmol) 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (2.0 mL)。反应混合物于 130 °C 搅拌 45 分钟, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水 (2.0 mL), 搅拌 3 分钟, 减压过滤。滤饼用水 (0.5 x 2 mL) 洗涤, 真空干燥后得到 8-羟基-7-硝基喹啉-3-羧酸乙酯 (88) (71.0 mg, 产率 85%)。

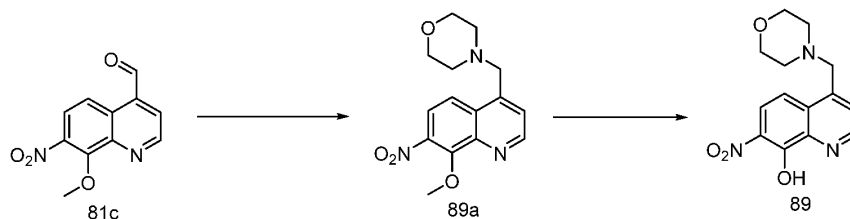
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.01 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.39 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

MS 计算: 262.06; MS 实测: 263.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

5

实施例89

4-(吗啉甲基)-7-硝基喹啉-8-酚 (89) 的合成



于室温, 将 8-甲氧基-7-硝基喹啉-4-甲醛 (81c) (77.0 mg, 0.33 mmol) 和吗啡啉 (58.0 mg, 0.61 mmol) 依次加入四氢呋喃(2.0 mL)和二氯甲烷(2.0 mL)的混合溶剂。反应混合物于室温搅拌 2 小时, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(210.0 mg, 0.99 mmol), 继续搅拌 4.5 小时, 加入饱和碳酸氢钠水溶液调节水相 pH 值为 7-8 左右。所得混合物用二氯甲烷 (10.0 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水 (10.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (梯度淋洗, 洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=80/1-70/1) 纯化, 得到 4-((8-甲氧基-7-硝基喹啉-4-基)甲基)吗啡啉 (89a) (61.0 mg, 产率 61%)。

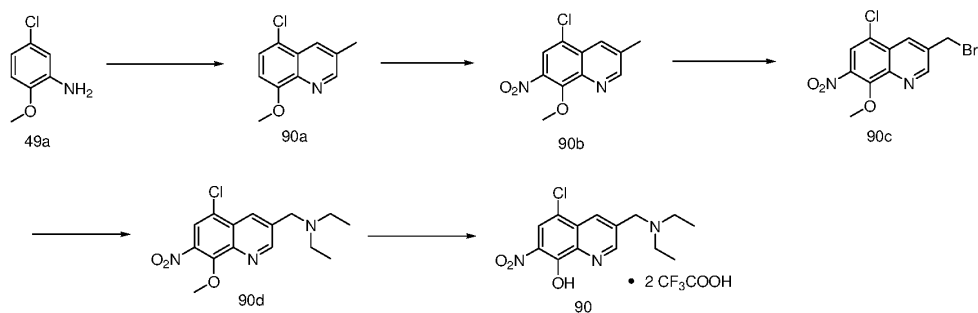
于室温, 将 4-((8-甲氧基-7-硝基喹啉-4-基)甲基)吗啡啉 (89a) (61.0 mg, 0.2 mmol) 和氯化锂 (85.0 mg, 2.0 mmol) 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (2.0 mL)。反应混合物于 160 °C 搅拌 40 分钟, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水 (2.0 mL), 搅拌 3 分钟, 减压过滤。所得滤饼加入乙醇 (2.0 mL) 和水 (2.0 mL) 的混合溶剂, 搅拌 10 分钟, 减压过滤。滤饼真空干燥后得到 4-(吗啉甲基)-7-硝基喹啉-8-酚 (89) (38.9 mg, 产率 67%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.57 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.66 – 3.58 (m, 4H), 2.47 (br s, 4H)。

MS 计算: 289.11; MS 实测: 290.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例90

5-氯-3-((二乙胺基)甲基)-7-硝基喹啉-8-酚二氟乙酸盐 (90) 的合成



于室温, 将 5-氯-2-甲氧基苯胺(49a) (6.0 g, 38.0 mmol)加入盐酸(6.0 M)(60.0 mL)溶液。反应混合物升温至 100 °C, 缓慢滴加入 2-甲基丙烯醛(7.8 mL, 95.4 mmol), 搅拌 2 小时, 冷却至室温, 用氢氧化钠水溶液(6.0 M)调节水相 pH 值为 7-8 左右。所得混合物用二氯甲烷(100.0 mL x 3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(梯度淋洗, 洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=7/1-3/1)纯化, 得到 5-氯-8-甲氧基-3-甲基喹啉(90a) (2.7 g, 产率 34%)。

于室温, 将硝酸(65 重量%)(1.50 mL, 21.9 mmol)缓慢滴加入 5-氯-8-甲氧基-3-甲基喹啉(90a) (1.5 g, 7.2 mmol)的乙酸酐(30.0 mL)溶液。反应混合物于室温搅拌 10 分钟, 缓慢滴加入硫酸(98 重量%)(0.39 mL, 7.2 mmol), 继续搅拌 2 小时, 用水(50.0 mL)稀释, 再用饱和碳酸钾水溶液调节水相 pH 值为 8-9 左右。所得混合物用二氯甲烷(50.0 mL x 3)萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=10/1)纯化, 得到 5-氯-8-甲氧基-3-甲基-7-硝基喹啉(90b) (660.0 mg, 产率 36%)。

于室温, 将 5-氯-8-甲氧基-3-甲基-7-硝基喹啉(90b) (660.0 mg, 2.5 mmol), N-溴代丁二酰亚胺(473.0 mg, 2.6 mmol), 2, 2'-偶氮二异丁腈(250.0 mg, 1.5 mmol)依次加入四氯化碳(20.0 mL)。反应混合物升温至 80 °C, 搅拌 12 小时, 冷却至室温, 减压过滤。滤饼用四氯化碳(10.0 mL x 3)洗涤, 滤液减压浓缩, 得到 3-(溴甲基)-5-氯-8-甲氧基-7-硝基喹啉(90c)粗产品(838.0 mg, 粗产率>100%)。

于室温, 将 3-(溴甲基)-5-氯-8-甲氧基-7-硝基喹啉(90c)粗产品(102.0 mg, 0.31 mmol)和二乙胺(225.0 mg, 3.1 mmol)依次加入四氢呋喃(4.0 mL)。反应混合物于室温搅拌 2 小时, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶薄层层析色谱法(展开剂: 石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化, 得到 5-氯-3-(二乙氨基)甲基-8-甲氧基-7-硝基喹啉(90d) (65.0 mg, 产率 65%)。

于室温, 将 5-氯-3-(二乙氨基)甲基-8-甲氧基-7-硝基喹啉(90d) (65.0 mg, 0.2 mmol)和氯化锂(85.0 mg, 2.0 mmol)加入 N,N-二甲基甲酰胺(1.5 mL)。反应混合物于 130 °C 搅拌 1.5 小时, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物用三氟乙酸(0.5 mL)和水(2.0 mL)的混合溶剂完全溶解, 再通过反相高效液相色谱法(色谱柱为 Eclipse XDB-C18(21.2 mm x 250 mm, 7 μm)), 流动相为水/乙腈

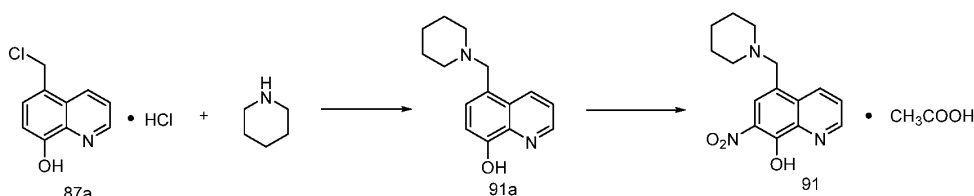
=100%/0 - 75%/25%,梯度淋洗,流速为 20.0 mL/min)分离后,得到 5-氯-3-((二乙氨基)甲基)-7-硝基喹啉-8-酚二氟乙酸盐 (90) (17.0 mg,产率 16%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.87 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.13 (dd, $J = 13.9, 6.8$ Hz, 4H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H)。

5 MS 计算:309.09; MS 实测: 310.1[M+H] $^+$ 。

实施例91

7-硝基-5-(哌啶-1-基甲基)喹啉-8-酚乙酸盐 (91) 的合成



10 于 0 $^{\circ}\text{C}$, 将 5-(氯甲基)喹啉-8-酚盐酸盐 (87a) (120.0 mg, 0.62 mmol)和哌啶 (264.0 mg, 3.1 mmol) 依次加入二氯甲烷 (3.0 mL)。反应混合物于室温搅拌 2 小时,减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=49/1,并按溶剂总体积添加 0.5%的氨水(25-28 重量%, NH_3 含量)纯化,得到 5-(哌啶-1-基甲基)喹啉-8-酚 (91a) (100.0 mg, 产率 67%)。

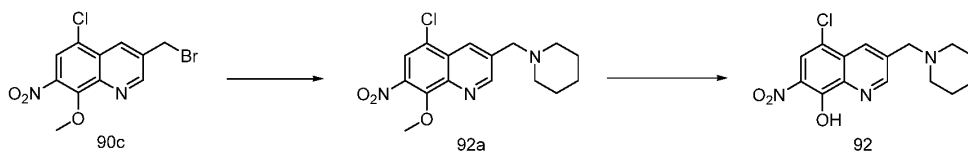
15 于室温,将亚硝酸钠 (68.0 mg, 0.99 mmol) 加入 5-(哌啶-1-基甲基)喹啉-8-酚 (91a) (100.0 mg, 0.41 mmol) 的乙酸 (2.0 mL) 溶液。反应混合物于室温搅拌 2 小时,减压过滤。滤饼用水 (0.5 mL $\times$ 2) 洗涤,真空干燥后得到 7-硝基-5-(哌啶-1-基甲基)喹啉-8-酚乙酸盐 (91) (129.0 mg, 产率 88%)。

20 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.01-8.97 (m, 1H), 8.92-8.87 (m, 1H), 8.38-8.35 (s, 1H), 7.95-7.89 (m, 1H), 4.71 - 4.65 (m, 2H), 3.35 - 3.10 (m, 4H), 1.93 (s, 3.57 H, 乙酸的甲基信号), 1.80 - 1.65 (m, 4H), 1.60 - 1.45 (m, 2H)。

MS 计算: 287.11; MS 实测: 288.1 [M+H] $^+$ 。

实施例92

5-氯-7-硝基-3-(哌啶-1-基甲基)喹啉-8-酚 (92) 的合成



25 于室温,将 3-(溴甲基)-5-氯-8-甲氧基-7-硝基喹啉 (90c) 粗产品 (88.0 mg, 0.27 mmol) 和哌啶 (113.0 mg, 1.33 mmol) 依次加入四氢呋喃 (2.0 mL)。反应混合物于室温搅拌 2 小时,减压浓缩。所得残余物通过硅胶薄层层析色谱法(展开剂:二氯甲烷/甲醇=25/1)纯化,得到 5-氯-8-甲氧基-7-硝基-3-(哌啶-1-基甲基)喹啉 (92a) (35.0 mg,产率 39%)。

于室温，将 5-氯-8-甲氧基-7-硝基-3-(哌啶-1-基甲基)喹啉 (92a) (35.0mg, 0.10 mmol) 和氯化锂 (44.0 mg, 1.0 mmol) 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (1.0 mL)。反应混合物于 130 °C 搅拌 45 分钟，冷却至室温，减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水 (1.0 mL)，搅拌 3 分钟，减压过滤。滤饼用水 (0.5 mL x 3) 洗涤，真空干燥后得到 5-氯-7-硝基-3-(哌啶-1-基甲基)喹啉-8-酚 (92) (30.7 mg, 产率 92%)。

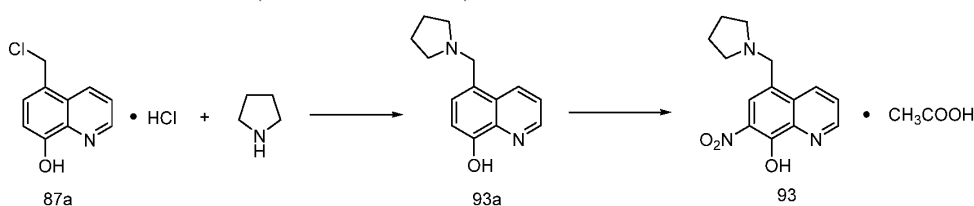
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.62 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.37 (s, 4H), 1.54 – 1.47 (m, 4H), 1.39 (d, J = 4.4 Hz, 2H)。

MS 计算: 321.09; MS 实测: 322.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

实施例93

7-硝基-5-(吡咯烷-1-基甲基)喹啉-8-酚乙酸盐 (93) 的合成



于 0 °C，将 5-(氯甲基)喹啉-8-酚盐酸盐 (87a) (100.0 mg, 0.43 mmol) 和四氢吡咯 (147.0 mg, 2.1 mmol) 依次加入二氯甲烷 (2.0 mL)。反应混合物于室温搅拌 2 小时，减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 49/1，并按溶剂总体积添加 0.5% 的氨水 (25-28 重量%, NH₃ 含量)) 纯化，得到 5-(吡咯烷-1-基甲基)喹啉-8-酚 (93a) (55.0 mg, 产率 47%)。

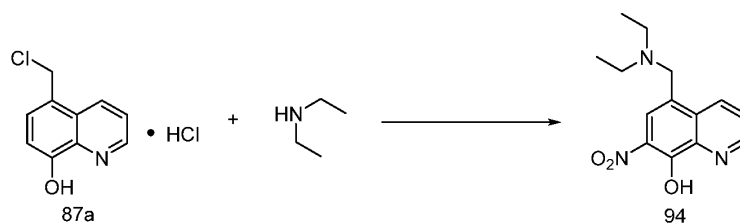
于室温，将亚硝酸钠 (50.0 mg, 0.72 mmol) 加入 5-(吡咯烷-1-基甲基)喹啉-8-酚 (93a) (55.0 mg, 0.24 mmol) 的乙酸 (2.0 mL) 溶液。反应混合物于室温搅拌 2 小时，减压过滤。滤饼用水 (0.5 mL x 2) 洗涤，真空干燥后得到 7-硝基-5-(吡咯烷-1-基甲基)喹啉-8-酚乙酸盐 (93) (22.7 mg, 产率 31%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.08-9.04 (m, 1H), 8.96-8.92 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.01-7.95 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.75-3.40 (m, 5H), 2.04-1.93 (m, 3H), 1.94 (s, 1.34 H, overlapped with CH₃COOH in 1: 0.45 mol. ratio).

MS 计算: 273.11; MS 实测: 274.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例94

5-((二乙胺基)甲基)-7-硝基喹啉-8-酚 (94) 的合成

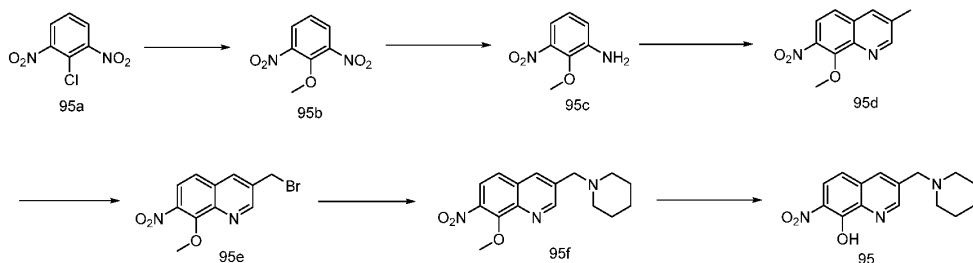


于 0 °C, 将 5-(氯甲基)喹啉-8-酚盐酸盐 (87a) (110.0 mg, 0.48 mmol) 和二乙胺 (140.0 mg, 1.91 mmol) 依次加入二氯甲烷 (2.5 mL)。反应混合物于室温搅拌 2 小时, 减压浓缩。所得残余物中加入乙酸 (2.0 mL), 再加入亚硝酸钠 (99.0 mg, 1.43 mmol)。所得混合物于室温搅拌 2 小时, 减压浓缩。所得残余物通过反相高效液相色谱法 (色谱柱为 Eclipse XDB-C18 (21.2 mm×250 mm, 7μm)), 流动相为水/甲醇 = 100%/0 - 70%/30%, 梯度淋洗, 流速为 20.0 mL/min) 分离后, 得到 5-((二乙胺基)甲基)-7-硝基喹啉-8-酚 (94) (27.0 mg, 产率 31%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.82-8.75 (m, 1H), 8.56-8.49 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.95-2.88 (m, 4H), 1.20-1.15 (m, 4H)。
MS 计算: 275.13; MS 实测: 276.1 [M+H]⁺。

实施例 95

7-硝基-3-(哌啶-1-基甲基)喹啉-8-酚 (95) 的合成



于室温, 将甲醇钠 (5.35 g, 99.0 mmol) 缓慢加入 2, 6-二硝基氯苯 (反应式中已更正) (95a) (4.7 g, 23.2 mmol) 的甲醇 (50.0 mL) 溶液。反应混合物于室温搅拌 16 小时, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物用二氯甲烷 (20.0 mL) 和水 (20.0 mL) 溶解, 分离出有机相, 水相用二氯甲烷 (20.0 mL x 2) 萃取。合并后的有机相经饱和食盐水 (20.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 得到 2-甲氧基-1,3-二硝基苯 (95b) 粗产品 (4.56 g, 产率 99%)。

于室温, 将还原铁粉 (3.86 g, 69.1 mmol) 加入 2-甲氧基-1,3-二硝基苯 (95b) (4.56 g, 23.0 mmol) 的乙酸 (60.0 mL) 溶液。反应混合物于 65 °C 搅拌 1.5 小时。减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入二氯甲烷 (20.0 mL), 再用饱和碳酸氢钠水溶液调节水相 pH 值为 8-9 左右。所得混合物减压过滤, 从滤液中分离出有机相, 用饱和食盐水 (10.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 石油醚/二氯甲烷/乙酸乙酯 = 8/1/1) 纯化, 得到 2-甲氧基-3-硝基苯胺 (95c) (3.23 g, 产率 84%)。

于室温, 将 2-甲氧基-3-硝基苯胺 (95c) (3.23 g, 19.2 mmol) 加入盐酸 (6.0 M) (60.0 mL) 溶液。反应混合物升温至 100 °C, 缓慢滴加入 2-甲基丙烯醛 (3.96 mL, 48.0 mmol), 搅拌 2 小时, 冷却至室温, 用氢氧化钠水溶液 (6.0 M) 调节水相 pH 值为 7-8 左右。所得混合物用二氯甲烷 (50.0 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫

酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=85%/15%)纯化, 得到 8-甲氧基-3-甲基-7-硝基喹啉(95d)(1.67 g, 产率 40%)。

于室温, 将 8-甲氧基-3-甲基-7-硝基喹啉(95d)(106.0 mg, 0.48 mmol), N-溴代丁二酰亚胺(95.0 mg, 0.53 mmol), 2, 2'-偶氮二异丁腈(16.0 mg, 0.1 mmol)依次加入四氯化碳(6.0 mL)。反应混合物升温至 90 °C, 搅拌 16 小时, 冷却至室温, 减压过滤。滤饼用四氯化碳(5.0 mL x 3)洗涤, 滤液减压浓缩, 得到 3-(溴甲基)-8-甲氧基-7-硝基喹啉(95e)粗产品(143.0 mg, 粗产率>100%)。

于室温, 将 3-(溴甲基)-8-甲氧基-7-硝基喹啉(95e)粗产品(143.0 mg, 0.48 mmol)的二氯甲烷(3.0 mL)溶液缓慢滴加入哌啶(123.0 mg, 1.44 mmol)的二氯甲烷(2.0 mL)溶液。反应混合物于室温搅拌 2 小时, 加入二氯甲烷(20.0 mL)和水(20.0 mL)稀释, 分离出有机相, 水相用二氯甲烷(10.0 mL x 2)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(10.0 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(梯度淋洗, 洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=80/1-60/1)纯化, 得到 8-甲氧基-7-硝基-3-(哌啶-1-基甲基)喹啉(95f)(37.0 mg, 产率 25%)。

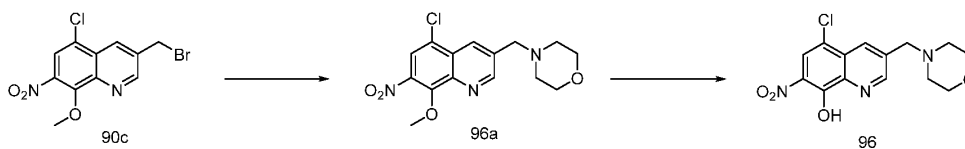
于室温, 将 8-甲氧基-7-硝基-3-(哌啶-1-基甲基)喹啉(95f)(37.0 mg, 0.12 mmol)和氯化锂(51.6 mg, 1.22 mmol)加入 N,N-二甲基甲酰胺(2.0 mL)。反应混合物于 150 °C 搅拌 50 分钟, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水(2.0 mL), 搅拌 3 分钟, 减压过滤。所得滤饼加入水(2.0 mL), 搅拌 10 分钟, 减压过滤。滤饼真空干燥后得到 7-硝基-3-(哌啶-1-基甲基)喹啉-8-酚(95)(21.3 mg, 产率 60%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.53 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.38 (s, 4H), 1.59 – 1.48 (m, 4H), 1.42 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H)。

MS 计算: 287.13; MS 实测: 288.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例96

5-氯-3-(吗啉甲基)-7-硝基喹啉-8-酚(96)的合成



于室温, 将 3-(溴甲基)-5-氯-8-甲氧基-7-硝基喹啉(90c)粗产品(113.0 mg, 0.34 mmol)和吗啡啉(148.0 mg, 1.70 mmol)依次加入四氢呋喃(2.5 mL)。反应混合物于室温搅拌 2 小时, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶薄层层析色谱法(展开剂: 二氯甲烷/甲醇=24/1)纯化, 得到 5-氯-8-甲氧基-7-硝基-3-(吗啉甲基)喹啉(96a)(52.0 mg, 产率 45%)。

于室温,将 5-氯-8-甲氧基-7-硝基-3-(吗啉甲基)喹啉(96a)(52.0 mg, 0.15 mmol)和氯化锂(65.0 mg, 1.5 mmol)加入 N,N-二甲基甲酰胺(1.5 mL)。反应混合物于 130 °C 搅拌 1 小时,冷却至室温,减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水(1.0 mL),搅拌 3 分钟,减压过滤。滤饼用乙醇和水的混合溶剂(体积比例,乙醇/水=1/1)(0.5 mL x 2)洗涤,真空干燥后得到 5-氯-3-(吗啉甲基)-7-硝基喹啉-8-酚(96)(38.7 mg, 产率 78%)。

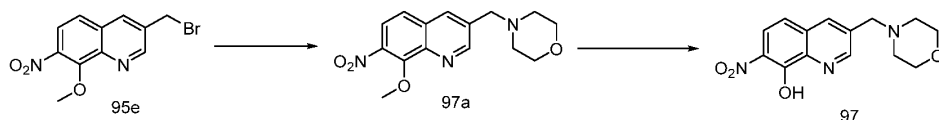
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.76 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.58 (br s, 4H), 2.40 (br s, 4H)。

MS 计算: 323.07; MS 实测: 324.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

实施例97

3-(吗啉甲基)-7-硝基喹啉-8-酚(97)的合成



于室温,将 3-(溴甲基)-8-甲氧基-7-硝基喹啉(95e)粗产品(238.0 mg, 0.8 mmol)的二氯甲烷(3.0 mL)溶液缓慢滴加入吗啡啉(209.0 mg, 2.4 mmol)的二氯甲烷(2.0 mL)溶液。反应混合物于室温搅拌 2 小时,加入二氯甲烷(20.0 mL)和水(20.0 mL)稀释,分离出有机相,水相用二氯甲烷(10.0 mL x 2)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(10.0 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=61.5/1)纯化,得到 8-甲氧基-7-硝基-3-(吗啉甲基)喹啉(97a)(61.0 mg, 产率 25%)。

于室温,将 8-甲氧基-7-硝基-3-(吗啉甲基)喹啉(97a)(61.0 mg, 0.2 mmol)和氯化锂(84.8 mg, 2.0 mmol)加入 N,N-二甲基甲酰胺(2.0 mL)。反应混合物于 150 °C 搅拌 1 小时,冷却至室温,减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水(2.0 mL),搅拌 3 分钟,减压过滤。所得滤饼加入水(2.0 mL),搅拌 10 分钟,减压过滤。滤饼真空干燥后得到 3-(吗啉甲基)-7-硝基喹啉-8-酚(97)(48.5 mg, 产率 83%)。

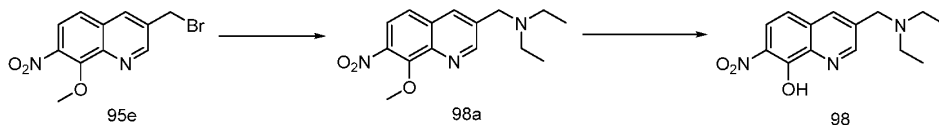
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.55 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.62 – 3.58 (m, 4H), 2.41 (s, 4H)。

MS 计算: 289.11; MS 实测: 290.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

实施例98

3-((二乙氨基)甲基)-7-硝基喹啉-8-酚(98)的合成



于室温,将 3-(溴甲基)-8-甲氧基-7-硝基喹啉(95e)粗产品(238.0 mg, 0.80 mmol)的二氯甲烷(3.0 mL)溶液缓慢滴加入二乙胺(176.8 mg, 2.4 mmol)的二氯甲烷(2.0 mL)溶液。反应混合物于室温搅拌 2 小时,加入二氯甲烷(20.0 mL)和水(20.0 mL)稀释,分离出有机相,水相用二氯甲烷(10.0 mL x 2)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(10.0 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=5.7/1)纯化,得到 8-甲氧基-7-硝基-3-((二乙氨基)甲基)喹啉(98a)(47.0 mg, 产率 20%)。

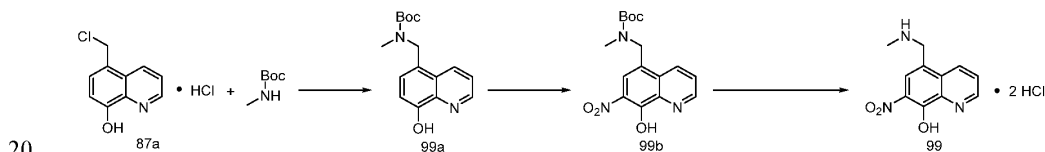
于室温,将 8-甲氧基-7-硝基-3-((二乙氨基)甲基)喹啉(98a)(47.0 mg, 0.16 mmol)和氯化锂(67.8 mg, 1.6 mmol)加入 N,N-二甲基甲酰胺(2.0 mL)。反应混合物于 150 °C 搅拌 1 小时,冷却至室温,减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水(2.0 mL),搅拌 3 分钟,减压过滤。所得滤饼加入水(2.0 mL),搅拌 10 分钟,减压过滤。滤饼真空干燥后得到 3-((二乙氨基)甲基)-7-硝基喹啉-8-酚(98)(25.8 mg, 产率 58%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.55 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.52 – 2.47 (m, 4H), 1.02 (t, J = 7.1 Hz, 6H)。

MS 计算: 275.13; MS 实测: 276.2[M+H] $^+$ 。

实施例99

5-((甲氨基)甲基)-7-硝基喹啉-8-酚二盐酸盐(99)的合成



于 0 °C, 将 5-(氯甲基)喹啉-8-酚盐酸盐(87a)(135.0 mg, 0.59 mmol)和 N-甲基氨基甲酸叔丁酯(384.0 mg, 2.93 mmol)依次加入乙腈(4.0 mL)。反应混合物于 85 °C 搅拌 2 h, 冷却至室温, 减压浓缩至干, 得到 N-((8-羟基喹啉-5-基)甲基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(99a)粗产品(436.6 mg, 粗产率>100%)。

25 于室温,将亚硝酸钠(108.0 mg, 1.56 mmol)加入 N-((8-羟基喹啉-5-基)甲基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(99a)粗产品(436.6 mg, 0.59 mmol)的乙酸(2.0 mL)溶液。反应混合物于室温搅拌 2 小时,减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物通过反相高效液相色谱法(色谱柱为 Eclipse XDB-C18(21.2 mm×250 mm,7 μ m)),流动相为水/乙腈=100%/0 - 30%/70%,梯度淋洗,流速为 20.0 mL/min)分离后,得到 N-(8-羟基-7-硝基喹啉-5-基)甲基-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(99b)(30.0 mg, 产率 17%)。

30 于室温,将氯化氢的 1,4-二氧六环(4.0 M)(1.5 mL, 6.0 mmol)溶液滴加入 N-(8-羟基-7-硝基喹啉-5-基)甲基-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(99b)(30.0 mg, 0.090 mmol)的二氯甲烷(1.0 mL)溶液。反应混合物于室温搅拌 2 小时,减压浓缩至干,得到 5-((甲氨基)甲基)-7-硝基喹啉-8-酚二盐酸盐(99)(27.0 mg, 产率 98%)。

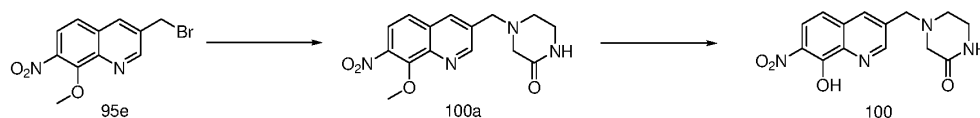
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.22 (br s, 2H), 9.07 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.8, 4.4$ Hz, 1H), 4.59 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.65 (t, $J = 4.8$ Hz, 3H)。

MS 计算: 233.08; MS 实测: 234.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

5

实施例100

4-((8-羟基-7-硝基喹啉-3-基)甲基)哌嗪-2-酮 (100) 的合成



于室温, 将 2-哌嗪酮 (275.3 mg, 2.8 mmol) 加入二氯甲烷 (3.0 mL) 和 N,N -二甲基甲酰胺 (2.0 mL) 的混合溶剂, 再缓慢滴加入 3-(溴甲基)-8-甲氧基-7-硝基喹啉 (95e) 粗产品 (272.0 mg, 0.92 mmol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液。反应混合物于室温搅拌 2 小时, 加入二氯甲烷 (20.0 mL) 和水 (20.0 mL) 稀释, 分离出有机相, 水相用二氯甲烷 (10.0 mL $\times$ 2) 萃取。合并后的有机相经饱和食盐水 (10.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=15/1) 纯化, 得到 4-((8-甲氧基-7-硝基喹啉-3-基)甲基)哌嗪-2-酮 (100a) (75.0 mg, 产率 26%)。

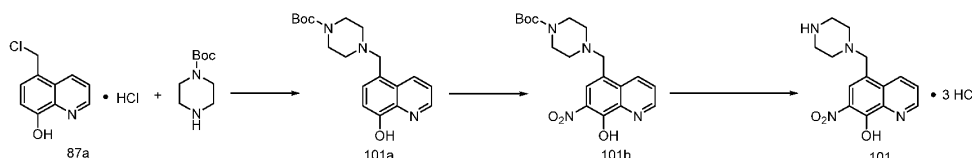
于室温, 将 4-((8-甲氧基-7-硝基喹啉-3-基)甲基)哌嗪-2-酮 (100a) (75.0 mg, 0.24 mmol) 和氯化锂 (99.6 mg, 2.4 mmol) 加入 N,N -二甲基甲酰胺 (2.0 mL)。反应混合物于 150 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 小时, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物用水 (5.0 mL) 溶解, 通过反相高效液相色谱法 (色谱柱为 Eclipse XDB-C18 (21.2 mm $\times$ 250 mm, 7 μm)), 流动相为水/乙腈=100%/0 - 70%/30%, 梯度淋洗, 流速为 20.0 mL/min 分离后, 得到 4-((8-羟基-7-硝基喹啉-3-基)甲基)哌嗪-2-酮 (100) (41.3 mg, 产率 58%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.57 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.53 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.60 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H)。

MS 计算: 302.10; MS 实测: 303.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例101

7-硝基-5-(哌嗪-1-基甲基)喹啉-8-酚三盐酸盐 (101) 的合成



于 0 $^{\circ}\text{C}$, 将 5-(氯甲基)喹啉-8-酚盐酸盐 (87a) (69.0 mg, 0.3 mmol) 和 1-哌嗪

甲酸叔丁酯 (56.0 mg, 0.3 mmol) 依次加入乙腈 (4.0 mL)。反应混合物于 85 °C 搅拌 2 h, 冷却至室温, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=49/1, 并按溶剂总体积添加 0.5% 的氨水 (25-28 重量%, NH₃ 含量)) 纯化, 得到 4-((8-羟基喹啉-5-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (101a) (100.0 mg, 产率 97%)。

于室温, 将亚硝酸钠 (56.0 mg, 0.81 mmol) 加入 4-((8-羟基喹啉-5-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (101a) (100.0 mg, 0.27 mmol) 的乙酸 (2.0 mL) 溶液。反应混合物于室温搅拌 2 小时, 减压过滤。滤饼用乙醇 (0.5 mL x 2) 洗涤, 真空干燥后得到 4-((8-羟基-7-硝基喹啉-5-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (101b) (30.0 mg, 产率 29%)。

于室温, 将氯化氢的 1,4-二氧六环 (4.0 M) (1.5 mL, 6.0 mmol) 溶液滴加入 4-((8-羟基-7-硝基喹啉-5-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (101b) (30.0 mg, 0.077 mmol) 的二氯甲烷 (0.5 mL) 溶液。反应混合物于室温搅拌 2 小时, 减压浓缩至干, 得到 7-硝基-5-(哌嗪-1-基甲基)喹啉-8-酚三盐酸盐 (101) (24.0 mg, 产率 78%)。

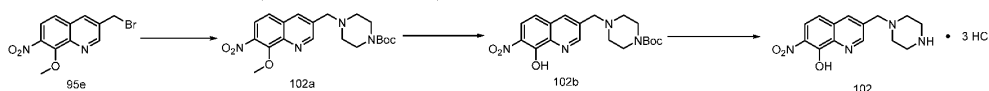
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.09 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.04 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 4.95 – 4.72 (m, 2H), 3.46 – 3.38 (m, 2H)。

MS 计算: 288.12; MS 实测: 289.1 [M+H]⁺。

20

实施例102

7-硝基-3-(哌嗪-1-基甲基)喹啉-8-酚三盐酸盐 (102) 的合成



于室温, 将 3-(溴甲基)-8-甲氧基-7-硝基喹啉 (95e) 粗产品 (272.0 mg, 0.92 mmol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液缓慢滴加入 1-哌嗪甲酸叔丁酯 (853.0 mg, 4.6 mmol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液。反应混合物于室温搅拌 2 小时, 加入二氯甲烷 (20.0 mL) 和水 (20.0 mL) 稀释, 分离出有机相, 水相用二氯甲烷 (10.0 mL x 2) 萃取。合并后的有机相经饱和食盐水 (10.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=70/1) 纯化, 得到 4-((8-甲氧基-7-硝基喹啉-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (102a) (83.0 mg, 产率 23%)。

于室温, 将 4-((8-甲氧基-7-硝基喹啉-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (102a) (83.0 mg, 0.21 mmol) 和氯化锂 (89.0 mg, 2.1 mmol) 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (2.0 mL)。反应混合物于 150 °C 搅拌 1 小时, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水 (2.0 mL), 搅拌 3 分钟, 减压过滤。所得滤饼加入水 (2.0 mL), 搅拌 10 分钟, 减压过滤。滤饼真空干燥后得到 4-((8-羟基-7-硝基喹啉-3-基)甲基)哌

嗪-1-甲酸叔丁酯 (102b) (80.0 mg, 产率 99%)。

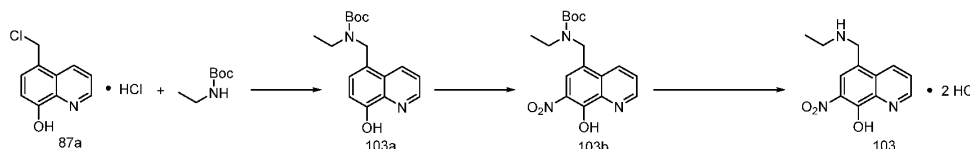
于室温, 将 4-((8-羟基-7-硝基喹啉-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (102b) (80.0 mg, 0.21 mmol) 加入氯化氢的 1,4-二氧六环 (4.0 M) (6.0 mL, 24.0 mmol) 溶液。反应混合物于室温搅拌 2 小时, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入乙酸乙酯 (5.0 mL), 搅拌 3 分钟, 减压过滤。滤饼用乙酸乙酯 (0.5 mL x 2) 洗涤, 真空干燥后得到 7-硝基-3-(哌嗪-1-基甲基)喹啉-8-酚三盐酸盐 (102) (62.7 mg, 产率 77%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{D}_2\text{O}-d_6$) δ : 10.03 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.45 (m, 8H)。

MS 计算: 288.12; MS 实测: 289.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例103

5-((乙胺基)甲基)-7-硝基喹啉-8-酚二盐酸盐 (103) 的合成



于 0°C , 将 5-(氯甲基)喹啉-8-酚盐酸盐 (87a) (115.0 mg, 0.5 mmol) 和 N-乙基氨基甲酸叔丁酯 (290.0 mg, 2.0 mmol) 依次加入乙腈 (4.0 mL)。反应混合物于 85°C 搅拌 2 h, 冷却至室温, 减压过滤。滤饼用乙腈 (1.0 mL x 2) 洗涤, 滤液减压浓缩至干, 得到 N-(8-羟基喹啉-5-基)甲基-N-乙基氨基甲酸叔丁酯 (103a) (94.0 mg, 产率 60%)。

于室温, 将亚硝酸钠 (37.0 mg, 0.54 mmol) 加入 N-(8-羟基喹啉-5-基)甲基-N-乙基氨基甲酸叔丁酯 (103a) (54.0 mg, 0.18 mmol) 的乙酸 (1.5 mL) 溶液。反应混合物于室温搅拌 2 小时, 减压过滤。所得滤液通过反相高效液相色谱法 (色谱柱为 Eclipse XDB-C18 (21.2 mm x 250 mm, 7 μm)), 流动相为水/乙腈 = 100%/0 - 30%/70%, 梯度淋洗, 流速为 20.0 mL/min) 分离后, 得到 N-(8-羟基-7-硝基喹啉-5-基)甲基-N-乙基氨基甲酸叔丁酯 (103b) (28.0 mg, 产率 45%)。

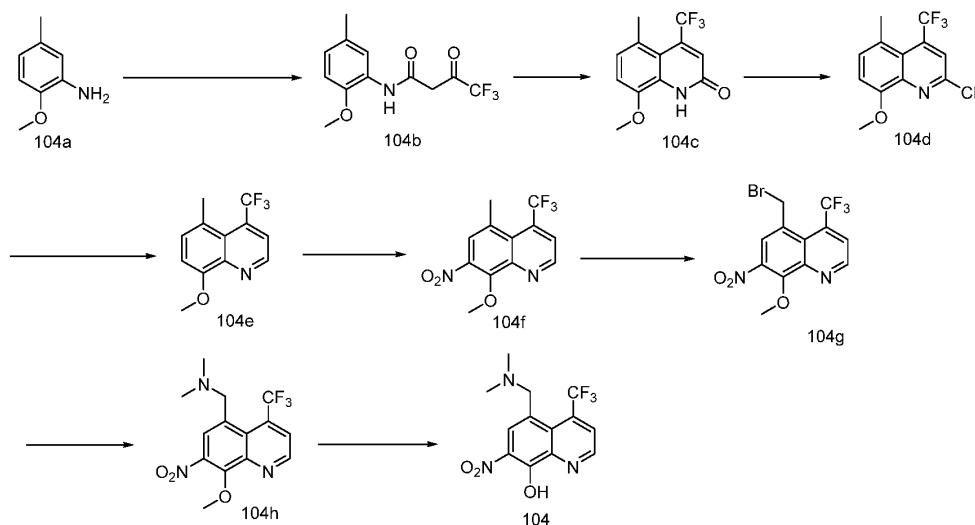
于室温, 将氯化氢的 1,4-二氧六环 (4.0 M) (1.5 mL, 6.0 mmol) 溶液滴加入 N-(8-羟基-7-硝基喹啉-5-基)甲基-N-乙基氨基甲酸叔丁酯 (103b) (28.0 mg, 0.081 mmol) 的二氯甲烷 (1.0 mL) 溶液。反应混合物于室温搅拌 2 小时, 减压浓缩至干, 得到 5-((乙胺基)甲基)-7-硝基喹啉-8-酚二盐酸盐 (103) (26.0 mg, 产率 88%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.30 (br s, 2H), 9.08 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 4.59 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.11 (dd, $J = 12.4, 6.8$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

MS 计算: 247.25; MS 实测: 248.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例104

5-((二甲氨基)甲基)-7-硝基-4-(三氟甲基)喹啉-8-酚 (104) 的合成



于室温，将 2-甲氧基-5-甲基苯胺 (104a) (27.4 g, 199.73 mmol) 加入 4,4,4-三氟乙酰乙酸乙酯 (75.0 g, 399.47 mmol)。反应混合物升温至 135 °C，搅拌 1 小时，冷却至 0 °C，加入水 (4.0 mL)，搅拌 30 分钟。所得混合物减压过滤，滤饼用石油醚 (60-90 °C 沸程) (25.0 mL x 3) 洗涤，真空干燥后得到 4,4,4-三氟-N-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-3-氧代丁酰胺 (104b) 粗产品 (28.0 g，粗产率 51%)。

于室温，将 4,4,4-三氟-N-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-3-氧代丁酰胺 (104b) 粗产品 (6.0 g, 21.80 mmol) 加入多聚磷酸 (30.0 mL)。反应混合物升温至 150 °C，搅拌 1 小时，冷却至 60 °C-70 °C 左右，加入冰水 (100.0 mL)，剧烈搅拌 30 分钟，减压过滤。滤饼用水 (20.0 mL x 4) 洗涤，真空干燥后得到 8-甲氧基-5-甲基-4-三氟甲基-2(1H)-喹啉酮 (104c) 粗产品 (5.0 g，粗产率 89%)。

于室温，将 8-甲氧基-5-甲基-4-三氟甲基-2(1H)-喹啉酮 (104c) 粗产品 (5.0 g, 19.4 mmol) 加入三氯氧磷 (20.0 mL)。反应混合物于 100 °C 搅拌 3 小时，冷却至室温，加入冰水 (100.0 mL)，剧烈搅拌 30 分钟，减压过滤。滤饼用水 (20.0 mL x 3) 洗涤，真空干燥后得到 2-氯-8-甲氧基-5-甲基-4-(三氟甲基)喹啉 (104d) 粗产品 (4.5 g，粗产率 84%)。

于室温，将 2-氯-8-甲氧基-5-甲基-4-(三氟甲基)喹啉 (104d) 粗产品 (1.7 g, 6.17 mmol) 和水合肼水溶液 (80 重量%) (2.2 g, 43.17 mmol) 依次加入乙醇 (20.0 mL)，再加入钯/碳 (10 重量%钯负载量) (0.17 g, 0.16 mmol)。反应混合物于 90 °C 搅拌 5 小时，冷却至室温，经硅藻土过滤。滤饼用乙酸乙酯 (10.0 mL x 4) 洗涤，滤液减压浓缩。所得残余物中加入乙酸乙酯 (20.0 mL) 和水 (20.0 mL)，分离出有机相，水相用乙酸乙酯 (20.0 mL x 2) 萃取。合并后的有机相经饱和食盐水 (20.0 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱

法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化,得到 8-甲氧基-5-甲基-4-(三氟甲基)喹啉(104e)(1.0 g, 产率 67%)。

于 0 °C, 将硝酸(65 重量%)(2.6 mL, 37.3 mmol)缓慢滴加入 8-甲氧基-5-甲基-4-(三氟甲基)喹啉(104e)(1.5 g, 6.22 mmol)的乙酸酐(15.0 mL)溶液, 搅拌 10 分钟, 再缓慢滴加入硫酸(98 重量%)(0.41 mL, 7.50 mmol)。反应混合物于 0 °C 搅拌 10 分钟, 加入氢氧化钠的水溶液(1.0 M)调节水相的 pH 值为 9-10 左右。所得混合物用乙酸乙酯(50.0 mL x 2)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=20/1)纯化, 得到 8-甲氧基-5-甲基-7-硝基-4-(三氟甲基)喹啉(104f)(0.15 g, 产率 8%)。

于室温, 将 N-溴代丁二酰亚胺(87.3 mg, 0.44 mmol)和 2, 2'-偶氮二异丁腈(120.4 mg, 0.74 mmol)依次加入 8-甲氧基-5-甲基-7-硝基-4-(三氟甲基)喹啉(104f)(105.0 mg, 0.37 mmol)的 1, 2-二氯乙烷(4.0 mL)溶液。反应混合物升温至 90 °C, 搅拌 16 小时, 冷却至室温, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化, 得到 5-(溴甲基)-8-甲氧基-7-硝基-4-(三氟甲基)喹啉(104g)(100.0 mg, 产率 74%)。

于室温, 将二甲胺盐酸盐 44.6 mg, 0.55 mmol)和三乙胺(110.9 mg, 1.10 mmol)依次加入 5-(溴甲基)-8-甲氧基-7-硝基-4-(三氟甲基)喹啉(104g)(100.0 mg, 0.27 mmol)的二氯甲烷(2.0 mL)溶液。反应混合物于室温搅拌 2 小时, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化, 得到 5-((二甲胺基)甲基)-8-甲氧基-7-硝基-4-(三氟甲基)喹啉(104h)(70.0 mg, 产率 79%)。

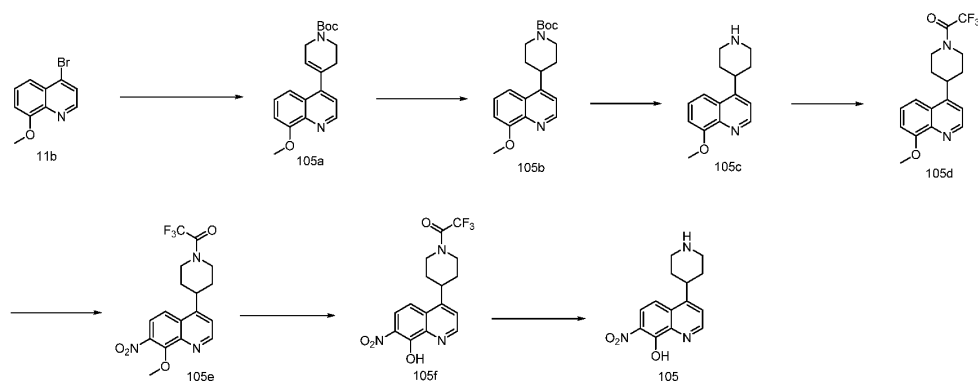
于室温, 将 5-((二甲胺基)甲基)-8-甲氧基-7-硝基-4-(三氟甲基)喹啉(104h)(70.0 mg, 0.21 mmol)和氯化锂(26.5 mg, 0.63 mmol)加入 N,N-二甲基甲酰胺(2.0 mL)。反应混合物于 150 °C 搅拌 1 小时, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物通过反相高效液相色谱法(色谱柱为 Eclipse XDB-C18(21.2 mm×250 mm, 7μm)), 流动相为水/乙腈=100%/0 - 70%/30%, 梯度淋洗, 流速为 20.0 mL/min)分离后, 得到 5-((二甲胺基)甲基)-7-硝基-4-(三氟甲基)喹啉-8-酚(108)(15.1 mg, 产率 23%)。

¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 9.18 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 2.82 (s, 6H)。

MS 计算: 315.08; MS 实测: 316.1 [M+H]⁺。

实施例105

7-硝基-4-(哌啶-4-基)喹啉-8-酚(105)的合成



于室温，将 4-溴-8-甲氧基喹啉（11b）（3.0 g，12.68 mmol）和 N-叔丁氧羰基-1, 2, 5,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯（4.7g，15.22mmol）加入 1,4-二氧六环（60.0 mL）和水（15.0 mL）的混合物，再依次加入碳酸钠（4.03g，38.04 mmol）和 [1,1'-双（二苯基膦基）二茂铁]二氯化钯（1.03g，1.27mmol）。所得反应混合物于 80 °C 搅拌 16 小时，冷却至室温，加入乙酸乙酯（100.0 mL）和水（100.0 mL）。分理出有机相，水相用乙酸乙酯（50.0 mL）萃取，合并有机相，经饱和食盐水（100.0 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯=3/1）纯化，得到 4-(8-甲氧基喹啉-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯（105a）（4.0 g，产率 93%）。

于室温，将 4-(8-甲氧基喹啉-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯（105a）（4.0 g，11.76 mmol）和钯/碳（10 重量%钯负载量）（0.40 g，0.376 mmol）依次加入无水甲醇（40.0 mL）。所得反应混合物于氢气氛围下搅拌 16 小时，经硅藻土过滤，滤饼用乙酸乙酯（10.0 mL x 3）洗涤，滤液减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯=4/1）纯化，得到 4-(8-甲氧基喹啉-4-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯（105b）（3.2 g，产率 80%）。

于室温，将 4-(8-甲氧基喹啉-4-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯（105b）（1.5 g，4.37mmol）加入氯化氢的乙酸乙酯溶液（3.0 M）（20.0 mL）。所得反应混合物于室温搅拌 1 小时，减压浓缩至干，得到 8-甲氧基-4-(哌啶-4-基)喹啉（105c）粗产品（1.1g，粗产率 90%）。

于室温，将三乙胺（0.94 g，9.26mmol）和三氟乙酸酐（0.778 g，3.71 mmol）依次加入 8-甲氧基-4-(哌啶-4-基)喹啉（105c）（0.86 g，3.09 mmol）的二氯甲烷（15.0 mL）溶液。所得反应混合物于室温搅拌 2 小时，加入乙酸乙酯（30.0 mL）和水（30.0 mL），分离出有机相，水相用乙酸乙酯（20.0 mL）萃取。合并有机相，经饱和食盐水（50.0 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯=1/1）纯化，得到 N-三氟乙酰基-8-甲氧基-4-(哌啶-4-基)喹啉（105d）（0.67 g，产率 64%）。

于 0 °C，将硝酸（65 重量%）（0.79 mL，11.89mmol）缓慢滴加入 N-三氟乙酰基-8-甲氧基-4-(哌啶-4-基)喹啉（105d）（0.67 g，1.98 mmol）的乙酸酐（6.0 mL）溶

液, 搅拌 10 分钟, 再缓慢滴加入硫酸(98 重量%)(0.13 mL, 2.38 mmol)。反应混合物于 0 °C 搅拌 10 分钟, 加入氢氧化钠的水溶液(1.0 M)调节水相的 pH 值为 9-10 左右。所得混合物用乙酸乙酯(50.0 mL x 2)萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水(30.0 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=2/1)纯化, 得到 N-三氟乙酰基-7-硝基-8-甲氧基-4-(哌啶-4-基)喹啉(105e) (0.15 g, 产率 20%)。

于室温, 将 N-三氟乙酰基-7-硝基-8-甲氧基-4-(哌啶-4-基)喹啉(105e) (0.15 g, 0.39 mmol) 和氯化锂 (0.050 g, 2.38 mmol) 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (10.0 mL)。反应混合物于 150 °C 搅拌 1 小时, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂, 得到 N-三氟乙酰基-7-硝基-4-(哌啶-4-基)喹啉-8-酚(105f)粗产品(0.20 g, 粗产率> 100%)。

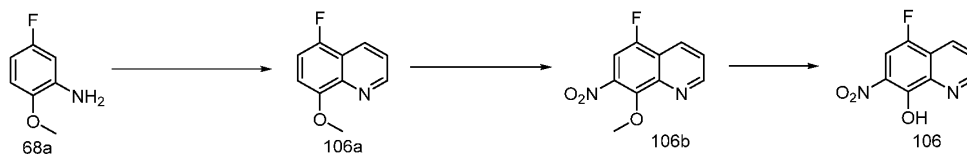
于室温, 将 N-三氟乙酰基-7-硝基-4-(哌啶-4-基)喹啉-8-酚(105f)粗产品 (0.20 g, 0.39 mmol (理论量)) 加入甲醇 (8.0 mL) 和水 (2.0 mL) 的混合物, 再加入氢氧化钾 (0.11 g, 1.95 mmol), 所得反应混合物于室温搅拌 2 小时, 减压浓缩至干, 所得残余物通过反相高效液相色谱法(色谱柱为 Eclipse XDB-C18(21.2 mm x 250 mm, 7 μm)), 流动相为水/乙腈=100%/0 - 30%/70%, 梯度淋洗, 流速为 20.0 mL/min) 分离后, 得到 7-硝基-4-(哌啶-4-基)-喹啉-8-酚 (105) (0.042 g, 产率 29%)。

¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8.91 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.57 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.33 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 2.22 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 2.07 – 1.96 (m, 3H)。

MS 计算: 273.11, MS 实测: 274.35 [M+H]⁺。

实施例106

5-氟-7-硝基喹啉-8-酚 (106) 的合成



于室温, 将 5-氟-2-甲氧基苯胺 (68a) (1.0 g, 7.08 mmol) 加入盐酸(6.0 M)(10.0 mL), 反应混合物升温至 110 °C, 缓慢滴加入丙烯醛缩二乙醇(2.31 g, 17.7 mmol), 搅拌 2 小时, 冷却至室温, 用饱和碳酸钾水溶液调节水相 pH 值为 7-8 左右。所得混合物用乙酸乙酯 (50.0 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(梯度淋洗, 洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=7/1-4/1) 纯化, 得到 5-氟-8-甲氧基喹啉 (106a) (0.20 g, 产率 16%)。

于 0 °C, 将硝酸(65 重量%)(0.23 mL, 3.56 mmol)缓慢滴加入 5-氟-8-甲氧基喹啉 (106a) (0.20 g, 1.13 mmol) 的乙酸酐(4.0 mL)溶液, 搅拌 10 分钟, 再缓慢滴加入硫酸(98 重量%)(0.061 mL, 1.13 mmol)。反应混合物于 0 °C 搅拌 2 小时, 加入氢氧化钠的水溶液(1.0 M)调节水相的 pH 值为 9-10 左右。所得混合物用乙酸乙酯(10.0

mL x 2)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=8/1)纯化, 得到 5-氟-8-甲氧基-7-硝基喹啉 (106b) (0.165 g, 产率 66%)。

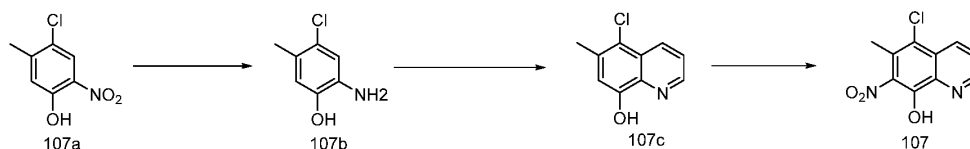
于室温, 将 5-氟-8-甲氧基-7-硝基喹啉 (106b) (65.0 mg, 0.29 mmol) 和氯化锂 (124.0 mg, 2.90 mmol) 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (2.0 mL)。反应混合物于 130 °C 搅拌 1 小时, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水 (2.0 mL), 搅拌 3 分钟, 减压过滤。所得滤饼用乙醇和水的混合溶剂 (体积比例, 乙醇/水=1/1) (1.0 mL x 2)洗涤, 真空干燥后得到 5-氟-7-硝基喹啉-8-酚 (106) (56.0 mg, 产率 92%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.4, 4.5 Hz, 1H)。

MS 计算: 208.03, MS 实测: 209.15 [M+H]⁺。

实施例107

5-氯-6-甲基-7-硝基喹啉-8-酚 (107) 的合成



于室温, 将 4-氯-5-甲基-2-硝基苯酚 (107a) (1.0 g, 5.35 mmol), 铁粉 (1.5 g, 26.74 mmol), 氯化铵 (2.8 g, 53.78 mmol) 依次加入乙醇 (15.0 mL) 和水 (8.0 mL) 的混合物。所得反应混合物于 95 °C 搅拌 2 小时, 冷却至室温, 经硅藻土过滤。滤饼用乙酸乙酯 (10.0 mL x 4) 洗涤, 合并滤液, 分离出有机相, 水相用乙酸乙酯 (5.0 mL x 3) 萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到 2-氨基-4-氯-5-甲基苯酚 (107b) 粗产品 (0.57 g, 粗产率 68%)。

于室温, 将 2-氨基-4-氯-5-甲基苯酚 (107b) 粗产品 (0.435 g, 2.77 mmol) 加入盐酸 (6.0 M) (10.0 mL), 反应混合物升温至 110 °C, 缓慢滴加入丙烯醛缩二乙醇 (1.2 mL, 8.31 mmol), 搅拌 5 小时, 冷却至室温, 用饱和碳酸钾水溶液调节水相 pH 值为 7-8 左右。所得混合物用乙酸乙酯 (50.0 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化, 得到 5-氯-6-甲基喹啉-8-酚 (107c) (0.41g, 产率 77%)。

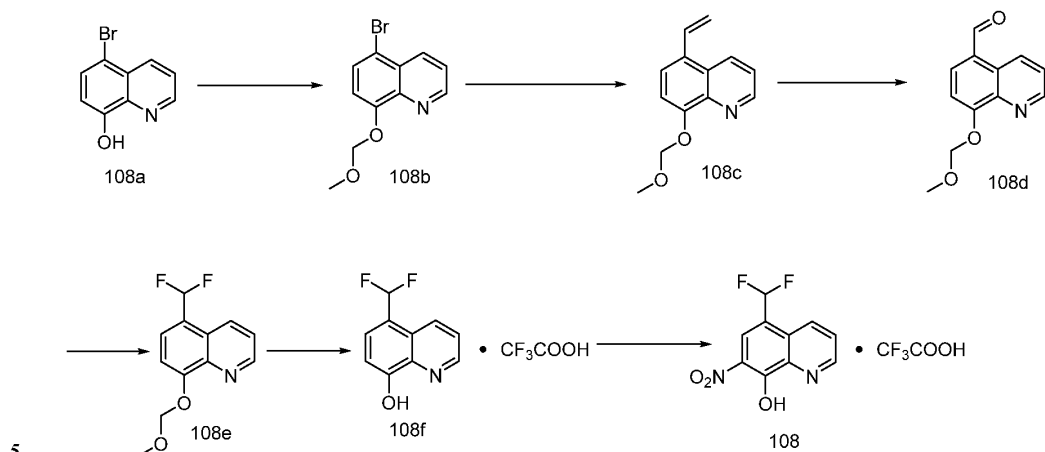
于室温, 将亚硝酸钠 (128.6 mg, 1.86 mmol) 加入 5-氯-6-甲基喹啉-8-酚 (107c) (60.0 mg, 0.31 mmol) 的乙酸 (3.0 mL) 溶液。所得反应混合物于室温搅拌 3 小时, 减压过滤, 滤饼用乙醇和水的混合溶剂 (体积比例, 乙醇/水=1/1) (1.0 mL x 2)洗涤, 真空干燥后得到 5-氯-6-甲基-7-硝基喹啉-8-酚 (107) (73.0 mg, 产率 99%)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.22-10.00 (bs, 1 H), 8.93-8.86 (m, 1 H), 8.56-8.49 (m, 1 H), 7.75-7.67 (m, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 2.56-2.51 (m, 3 H)。

MS 计算: 238.63; MS 实测: 239.1 $[M+H]^+$ 。

实施例108

5-(二氟甲基)-7-硝基喹啉-8-酚三氟乙酸盐 (108) 的合成



于 0 °C, 将溴甲基甲醚(1.0 mL, 12.25 mmol)缓慢滴加入 5-溴-8-羟基喹啉(108a) (2.04 g, 9.10 mmol)和二异丙基乙胺(4.4 mL, 24.90 mmol)的二氯甲烷(40.0 mL) 溶液。所得混合物升至室温, 搅拌 5 小时, 加入水 (20.0 mL), 分离出有机相, 水相用二氯甲烷 (20.0 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。

10 所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(梯度淋洗, 洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100%/0-2/1) 纯化, 得到 5-溴-8-(甲氧基甲氧基)喹啉 (108b) (2.33 g, 产率 96%)。

于室温, 将 5-溴-8-(甲氧基甲氧基)喹啉 (108b) (616.0 mg, 2.30 mmol), 乙烯基三氟硼酸钾(493.0 mg, 3.70 mmol), 双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(168.0 mg, 0.23 mmol), 碳酸钾(952.0 mg, 6.90 mmol)依次加入 1,4-二氧六环(10.0 mL)和水(2.5 mL) 的混合物。所得混合物于 90 °C 搅拌 18 小时, 冷却至室温, 减压浓缩至干。所得

15 残余物中加入二氯甲烷 (10.0 mL) 和水 (10.0 mL), 分离出有机相, 水相用二氯甲烷 (10.0 mL x 2) 萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(梯度淋洗, 洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100%/0-4/1) 纯化, 得到 5-乙烯基-8-(甲氧基甲氧基)喹啉 (108c) (441.0 mg, 产率 89%)。

20 于 0 °C, 将钨酸钾二水合物(75.0 mg, 0.20 mmol)加入 5-乙烯基-8-(甲氧基甲氧基)喹啉 (108c) (441.0 mg, 2.05 mmol)的四氢呋喃(36 mL)溶液, 再加入水(9.0 mL)。反应混合物于 0 °C 搅拌 10 分钟, 加入高碘酸钠(1.32 g, 6.15 mmol), 再升至室温搅拌 16 小时, 加入乙酸乙酯 (15.0 mL) 和水 (10.0 mL), 分离出有机相, 水相用乙酸乙酯 (10.0 mL x 3) 萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩至干,

25 得到 8-(甲氧基甲氧基)喹啉-5-醛 (108d) 粗产品(475.0 mg, 粗产率 100%)。

于 0 °C, 将二乙胺基三氟化硫(610.0 mg, 3.77 mmol)缓慢滴加入 8-(甲氧基甲氧基)喹啉-5-醛 (108d) (230.0 mg, 1.06 mmol)的二氯甲烷(10.0 mL)溶液。反应混合物

于 0 °C 搅拌 10 分钟, 升至室温继续搅拌 16 小时, 再冷却至 0 °C, 缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液调节水相的 pH 值为 7-8 左右。所得混合物用二氯甲烷 (10.0 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(梯度淋洗, 洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100%/0-1/1) 纯化, 得到 5-(二氟甲基)-8-(甲氧基甲氧基)喹啉 (108e) (132.0 mg, 产率 52%)。

于室温, 将 5-(二氟甲基)-8-(甲氧基甲氧基)喹啉 (108e) (55.0 mg, 0.23 mmol) 加入三氟乙酸(3.0 mL)。所得反应液于室温搅拌 3 小时, 减压浓缩至干, 得到 5-(二氟甲基)-8-羟基喹啉三氟乙酸盐 (108f) 粗产品 (45.0 mg, 粗产率>100%)。

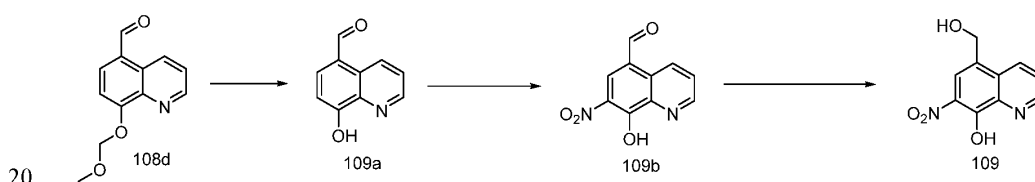
于室温, 将亚硝酸钠(49.0 mg, 0.71 mmol)加入 5-(二氟甲基)-8-羟基喹啉三氟乙酸盐 (108f) (45.0 mg, 0.23 mmol) 的乙酸(3.0 mL)溶液。反应混合物于室温搅拌 3 小时, 减压过滤。滤饼用乙醇和水的混合溶剂 (体积比例, 乙醇/水=1/1) (1.0 mL x 2) 洗涤, 真空干燥后得到 5-(二氟甲基)-7-硝基喹啉-8-酚三氟乙酸盐(108)(75.6 mg, 以上两步反应总产率 93%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.07 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.82 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 54.2 Hz, 1H)。

MS 计算: 240.03; MS 实测: 241.1 [M+H]⁺。

实施例109

5-(羟甲基)-7-硝基喹啉-8-酚 (109) 的合成



于室温, 将 8-(甲氧基甲氧基)喹啉-5-醛 (108d) (760.0 mg, 3.5 mmol) 加入三氟乙酸 (20.0 mL)。所得反应液于室温搅拌 3 小时, 减压浓缩至干, 得到 8-羟基喹啉-5-醛 (109a) 粗产品 (606.0 mg, 粗产率 100%)。

于室温, 将 8-羟基喹啉-5-醛 (109a) 粗产品(606.0 mg, 3.5 mmol) 加入硝酸 (9 重量%) (10.0 mL)。反应混合物于 90 °C 搅拌 1 小时, 冷却至室温, 减压过滤。滤饼用水 (3.0 mL x 3) 洗涤, 真空干燥后得到 8-羟基-7-硝基喹啉-5-醛 (109b) (459.0 mg, 以上两步反应总产率 60%)。

于室温, 将 8-羟基-7-硝基喹啉-5-醛 (109b) (178.0 mg, 0.80 mmol) 加入四氢呋喃(3.0 mL)和甲醇(1.0 mL)的混合物。所得反应液冷却至 0 °C, 再加入硼氢化钠(34.0 mg, 0.90 mmol), 反应混合物于 0 °C 搅拌 1.5 小时, 减压浓缩至干。所得残余物通过反相高效液相色谱法(色谱柱为 Eclipse XDB-C18(21.2 mm×250 mm, 7μm)), 流动相为水/乙腈=100%/0 - 99%/1%, 梯度淋洗, 流速为 20.0 mL/min) 分离后, 得到 5-(羟甲基)-7-硝基喹啉-8-酚 (109) (30.6 mg, 产率 17%)。

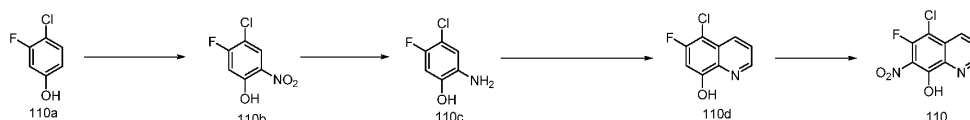
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.62 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.1, 4.2$ Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.64 (s, 2H)。

MS 计算: 220.05; MS 实测: 221.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

5

实施例110

5-氯-6-氟-7-硝基喹啉-8-酚 (110) 的合成



于室温, 将 3-氟-4-氯苯酚 (110a) (1.5 g, 10.20 mmol) 和四丁基溴化铵 (0.33 g, 0.102 mmol) 依次加入 1,2-二氯乙烷 (15.0 mL), 再缓慢加入硝酸 (7 重量%) (18.0 mL)。反应混合物于室温搅拌 4 小时, 加入水 (20.0 mL) 稀释。所得混合物用二氯甲烷 (20.0 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (梯度淋洗, 洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100%/0-10/1) 纯化, 得到 4-氯-5-氟-2-硝基苯酚 (110b) (1.45 g, 产率 74%)。

于室温, 将 4-氯-5-氟-2-硝基苯酚 (110b) (1.45 g, 7.57 mmol) 加入乙酸 (14.5 mL) 和水 (4.5 mL) 的混合物, 再加入还原铁粉 (2.11 g, 37.85 mmol)。所得混合物于 100 °C 搅拌 0.5 小时, 冷却至室温, 经硅藻土过滤, 滤饼用二氯甲烷 (10.0 mL x 4) 洗涤。合并滤液, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (30.0 mL x 4), 饱和食盐水 (30.0 mL) 洗涤, 再经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (梯度淋洗, 洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=7/1-5/1) 纯化, 得到 2-氨基-4-氯-5-氟苯酚 (110c) (0.247 g, 产率 20%)。

于室温, 将 2-氨基-4-氯-5-氟苯酚 (110c) (0.247 g, 1.53 mmol), 3-硝基苯磺酸钠 (0.413 g, 1.84 mmol), 丙三醇 (0.352 g, 3.83 mmol) 依次加入硫酸 (70 重量%) (2.0 mL)。所得混合物于 140 °C 搅拌 3 小时, 冷却至室温, 缓慢滴加入饱和碳酸钠水溶液调节水相 pH 值为 8-9 左右。所得混合物用二氯甲烷 (20.0 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=4/1) 纯化, 得到 5-氯-6-氟喹啉-8-酚 (110d) (0.12 g, 产率 40%)。

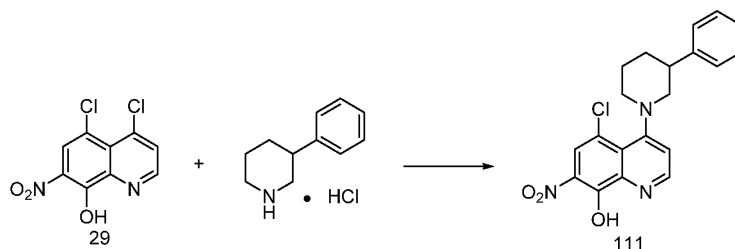
于室温, 将亚硝酸钠 (175.0 mg, 2.5 mmol) 分批加入 5-氯-6-氟喹啉-8-酚 (110d) (50.0 mg, 0.25 mmol) 的盐酸 (3.0 M) (1.67 mL) 悬浊液。反应混合物于室温搅拌 16 小时, 再缓慢加入饱和碳酸钠水溶液调节水相 pH 值为 8-9 左右。所得混合物减压过滤, 滤饼依次用水 (1.0 mL x 2), 乙醇和水的混合溶剂 (体积比例, 乙醇/水=1/1) (0.5 mL x 2) 洗涤, 真空干燥后得到 5-氯-6-氟-7-硝基喹啉-8-酚 (110) (31.0 mg, 产率 50%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.06 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 8.5, 4.2$ Hz, 1H)。

MS 计算: 241.99; MS 实测: 243.0, 245.0 $[M+H]^+$ 。

实施例111

5-氯-7-硝基-4-(3-苯基哌啶-1-基)喹啉-8-酚 (111) 的合成



5

于室温, 将 4,5-二氯-7-硝基喹啉-8-酚 (29) (200.0 mg, 0.77 mmol) 和 3-苯基哌啶盐酸盐 (161.0 mg, 1.0 mmol) 加入 N,N-二甲基甲酰胺(4.0 mL)。所得混合物于 130 °C 搅拌 5 小时, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物通过反相高效液相色谱法(色谱柱为 Eclipse XDB-C18(21.2 mm×250 mm,7μm)), 流动相为水/甲醇=100%/0 - 33%/67%, 梯度淋洗, 流速为 20.0 mL/min)分离后, 得到 5-氯-7-硝基-4-(3-苯基哌啶-1-基)喹啉-8-酚 (111) (26.4 mg, 产率 9%)。

10

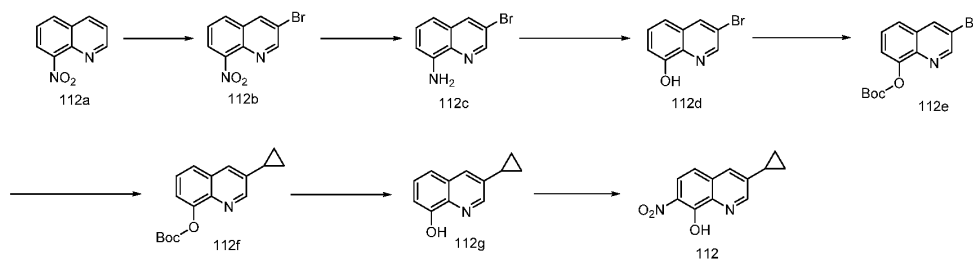
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.10-8.04 (m, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.40-7.25 (m, 5H), 3.68-3.30 (m, 2 H), 3.08-2.92 (m, 1 H), 2.06-1.56 (m, 6 H)。

15

MS 计算: 383.10; MS 实测: 384.1, 386.1 $[M+H]^+$ 。

实施例112

3-环丙基-7-硝基喹啉-8-酚 (112) 的合成



20

于 100 °C, 将 N-溴代丁二酰亚胺 (5.34 g, 30.0 mmol) 分三批加入 8-硝基喹啉 (112a) (5.23 g, 30.0 mmol) 的乙酸 (30.0 mL) 溶液, 反应混合物搅拌 2 小时, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入二氯甲烷 (50.0 mL), 再加入饱和碳酸钠水溶液调节水相 pH 值为 7-8 左右。分离出有机相, 水相用二氯甲烷 (30.0 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (梯度淋洗, 洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=3/1-1.5/1) 纯化, 得到 3-溴-8-硝基喹啉 (112b) (4.61 g, 产率 61%)。

25

于室温, 将 3-溴-8-硝基喹啉 (112b) (4.23 g, 16.7 mmol), 还原铁粉 (6.99 g,

125.3 mmol), 氯化铵 (1.79 g, 33.4 mmol) 依次加入乙醇 (33.4 mL) 和水 (16.7 mL) 的混合物。所得反应混合物于 100 °C 搅拌 4 小时, 冷却至室温, 经硅藻土过滤。滤饼用乙酸乙酯 (10.0 mL x 4) 洗涤, 合并滤液, 分离出有机相, 水相用乙酸乙酯 (20.0 mL x 3) 萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(梯度淋洗, 洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1.5/1-1/1) 纯化, 得到 3-溴喹啉-8-胺 (112c) (3.16 g, 产率 85%)。

于 0 °C, 将亚硝酸钠 (75.9 mg, 1.1 mmol) 的水溶液 (1.0 mL) 加入 3-溴喹啉-8-胺 (112c) (223.0 mg, 1.0 mmol) 的硫酸 (26 重量%) (19.2 mL) 悬浊液。所得混合物于 0 °C 搅拌 20 分钟, 再分批转移至于室温的硫酸铜水溶液(11 重量%) (145.0 mL), 随后加入氧化亚铜 (143.0 mg, 1.0 mmol)。反应混合物于室温搅拌 30 分钟, 用二氯甲烷 (30.0 mL x 4) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (梯度淋洗, 洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=200/1) 纯化, 得到 3-溴喹啉-8-酚 (112d) (143.0 mg, 产率 64%)。

于室温, 将 3-溴喹啉-8-酚 (112d) (143.0 mg, 0.64 mmol), 三乙胺 (0.13 mL, 0.96 mmol), 二碳酸二叔丁酯 (168.0 mg, 0.768 mmol) 依次加入二氯甲烷 (3.2 mL), 再加入 4-(二甲氨基)吡啶 (7.8 mg, 0.064 mmol)。反应混合物搅拌 2 小时, 减压浓缩至干。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (梯度淋洗, 洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=30/1) 纯化, 得到 3-溴喹啉-8-基叔丁基碳酸酯 (112e) (188.0 mg, 产率 91%)。

于室温, 将 3-溴喹啉-8-基叔丁基碳酸酯 (112e) (188.0 mg, 0.58 mmol), 环丙基硼酸 (124.5 mg, 1.45 mmol), 乙酸钡 (26.0 mg, 0.116 mmol), 三环己基膦 (65.0 mg, 0.232 mmol), 磷酸钾 (369.0 mg, 1.74 mmol) 依次加入甲苯 (2.9 mL) 和水 (0.72 mL) 的混合物。反应混合物于 90 °C 搅拌 26 小时, 冷却至室温, 加入二氯甲烷 (10.0 mL) 和水 (10.0 mL) 稀释。分离出有机相, 水相用二氯甲烷 (10.0 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (梯度淋洗, 洗脱剂: 石油醚/二氯甲烷=1.5/1-1/1) 纯化, 得到叔丁基 (3-环丙基喹啉-8-基)碳酸酯 (112f) (134.0 mg, 产率 81%)。

于室温, 将叔丁基 (3-环丙基喹啉-8-基)碳酸酯 (112f) (134.0 mg, 0.47 mmol) 的 1,4-二氧六环 (0.59 mL) 溶液加入氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (4.0 M) (1.76 mL)。所得混合物搅拌 24 小时, 减压浓缩至干。所得残余物中加入二氯甲烷 (10.0 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (10.0 mL), 分离出有机相, 水相用二氯甲烷 (10.0 mL x 2) 萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 得到 3-环丙基喹啉-8-酚 (112g) 粗产品 (95.4 mg, 粗产率 >100%)。

于室温, 将亚硝酸钠 (50.0 mg, 0.725 mmol) 加入 3-环丙基喹啉-8-酚 (112g) 粗产品 (54.6 mg, 0.29 mmol (理论量)) 的乙酸 (1.16 mL) 溶液。反应混合物搅拌 3 小时, 减压浓缩至干。所得残余物中加入乙醇和水的混合溶剂 (体积比例, 乙醇/水=1/1) (1.0 mL), 搅拌 5 分钟, 减压过滤。滤饼用乙醇和水的混合溶剂 (体

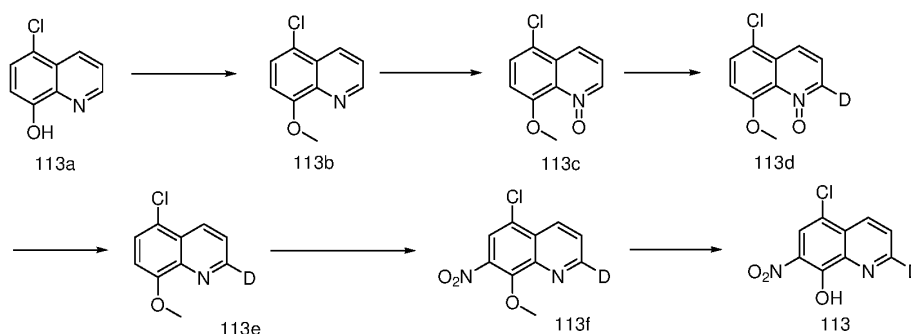
积比例, 乙醇/水=2/1) (0.5 mL x 3) 洗涤, 真空干燥后得到 3-环丙基-7-硝基喹啉-8-酚 (112) (42.1 mg, 产率 63%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.24 (s, 1H), 8.82 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.34 – 2.26 (m, 1H), 1.21 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 2H), 0.99 – 0.97 (m, 2H)。

MS 计算: 230.07; MS 实测: 231.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例113

5-氯-7-硝基喹啉-2-氘-8-酚 (113) 的合成



10

于 0 °C, 将碘甲烷 (0.68 mL, 10.8 mmol) 缓慢滴加入 5-氯-8-羟基喹啉 (113a) (1.5 g, 8.35 mmol) 和碳酸钾 (2.3 g, 16.7 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (15.0 mL) 溶液。所得混合物升至室温, 搅拌 16 小时, 加入水 (50.0 mL) 稀释, 再用二氯甲烷 (20.0 mL x 2) 萃取。合并有机相, 经饱和食盐水 (10.0 mL x 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (梯度淋洗, 洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=8/1-2/1) 纯化, 得到 5-氯-8-甲氧基喹啉 (113b) (1.48 g, 产率 92%)。

15

于室温, 将 3-氯过氧苯甲酸 (85 重量%) (2.02 g, 9.95 mmol) 分批加入 5-氯-8-甲氧基喹啉 (113b) (1.288 g, 6.65 mmol) 的二氯甲烷 (20.0 mL) 溶液。所得混合物于室温搅拌 16 小时, 冷却至 0 °C, 用氢氧化钠水溶液 (1.0 M) 调节水相的 pH 值为 8-9 左右。分离出有机相, 水相用二氯甲烷 (20.0 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水 (20.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (梯度淋洗, 洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=100%/0-91%/9%) 纯化, 得到 5-氯-8-甲氧基喹啉-1-氧化物 (113c) (1.0 g, 产率 72%)。

20

于室温, 将 5-氯-8-甲氧基喹啉-1-氧化物 (113c) (1.0 g, 4.77 mmol) 分批加入氢氧化钠 (0.458 g, 11.45 mmol) 的重水 (5.0 mL) 溶液。反应混合物于 100 °C 搅拌 6 小时, 冷却至室温, 加入水 (15.0 mL) 稀释。所得混合物用二氯甲烷 (20.0 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水 (20.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 得到 5-氯-8-甲氧基喹啉-1-氧化物-2-氘 (113d) (0.969 g, 产率 96%)。

25

30

于 0 °C，将三溴化磷（0.43 mL, 4.6 mmol）缓慢滴加入 5-氯-8-甲氧基喹啉-1-氧化物-2-甬（113d）（0.486 g, 2.3 mmol）的 N,N-二甲基甲酰胺（6.0 mL）溶液。反应液于室温搅拌 2 小时，冷却至 0 °C，用饱和碳酸钠水溶液调节水相 pH 值为 8-9 左右。所得混合物用二氯甲烷（10.0 mL x 2）萃取，合并有机相，经饱和食盐水（20.0 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法（梯度淋洗，洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯=20/1-2/1）纯化，得到 5-氯-8-甲氧基喹啉-2-甬（113e）（0.268 g, 产率 60%）。

于 0 °C，将硝酸（65 重量%）（0.57 mL, 8.3 mmol）缓慢滴加入 5-氯-8-甲氧基喹啉-2-甬（113e）（0.268 g, 1.37 mmol）的乙酸酐（6.0 mL）溶液。反应混合物于 0 °C 搅拌 10 分钟，缓慢滴加硫酸（98 重量%）（0.1 mL, 1.84 mmol）。反应液升至室温，搅拌 16 小时，再冷却至 0 °C，用氢氧化钠水溶液（1.0 M）调节水相 pH 值为 8-9 左右。所得混合物用二氯甲烷（10.0 mL x 3）萃取，合并有机相，饱和食盐水（10.0 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法（梯度淋洗，洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯= 20/1-10/1）纯化，得到 5-氯-7-硝基-8-甲氧基喹啉-2-甬（113f）（0.094 g, 产率 29%）。

于室温，将 5-氯-7-硝基-8-甲氧基喹啉-2-甬（113f）（94.0 mg, 0.39 mmol）和氯化锂（165.0 mg, 3.9 mmol）加入 N,N-二甲基甲酰胺（3.0 mL）。反应混合物于 140 °C 搅拌 45 分钟，冷却至室温，减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水（2.0 mL），搅拌 3 分钟，减压过滤。所得滤饼经水（1.0 mL x 2）洗涤，真空干燥后得到 5-氯-7-硝基喹啉-2-甬-8-酚（113）（84.0 mg, 产率 95%）。

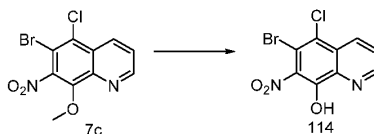
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)。

MS 计算: 225.01; MS 实测: 226.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

25

实施例114

6-溴-5-氯-7-硝基喹啉-8-酚（114）的合成



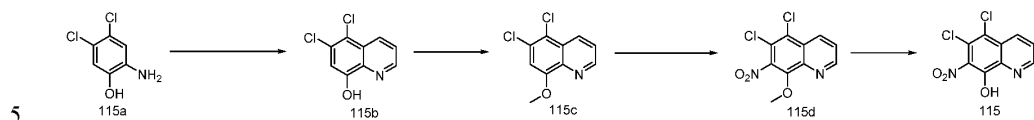
于室温，将 6-溴-5-氯-7-硝基-8-甲氧基喹啉（7c）（1.65 g, 5.21 mmol）和氯化锂（2.2 g, 52.4 mmol）加入 N,N-二甲基甲酰胺（15.0 mL）。反应混合物于 120 °C 搅拌 1 小时，冷却至室温，减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水（25.0 mL），搅拌 5 分钟，减压过滤。滤饼用水（5.0 mL x 2）洗涤，真空干燥后得到 6-溴-5-氯-7-硝基喹啉-8-酚（114）（1.41 g, 产率 89%）。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.70 (dd, $J = 4.4, 1.6$ Hz, 1 H), 8.41 (dd, $J = 8.6, 1.4$ Hz, 1 H), 7.68 (dd, $J = 8.4, 4.0$ Hz, 1 H)。

MS 计算:301.91, 303.91; MS 实测:303.0, 305.0 $[M+H]^+$ 。

实施例115

5,6-二氯-7-硝基喹啉-8-酚 (115) 的合成



于室温,将 2-氨基-4,5-二氯苯酚 (115a) (5.0 g, 28.1 mmol) 加入盐酸 (6.0 M) (140.0 mL), 反应混合物升温至 110 °C, 缓慢滴加入丙烯醛缩二乙醇 (12.0 mL, 73.8 mmol), 搅拌 1.5 小时, 冷却至室温, 缓慢加入饱和碳酸钠水溶液调节水相 pH 值为 9-10 左右。所得混合物用乙酸乙酯 (200.0 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=3/1) 纯化, 得到 5,6-二氯-8-羟基喹啉 (115b) (3.9 g, 产率 65%)。

于室温,将碘甲烷 (1.35 mL, 21.7 mmol) 缓慢滴加入 5,6-二氯-8-羟基喹啉 (115b) (3.9 g, 18.2 mmol) 和碳酸钾 (5.03 g, 36.4 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (25.0 mL) 悬浊液。所得混合物于室温搅拌 18 小时, 减压浓缩除去有机溶剂, 所得残余物中加入水 (30.0 mL), 再用乙酸乙酯 (30.0 mL x 2) 萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=5/1) 纯化, 得到 5,6-二氯-8-甲氧基喹啉 (115c) (3.5 g, 产率 71%)。

于 0 °C, 将硝酸 (65 重量%) (13.0 mL, 197.8 mmol) 缓慢滴加入 5,6-二氯-8-甲氧基喹啉 (115c) (3.5 g, 15.4 mmol) 的乙酸酐 (75.0 mL) 溶液, 搅拌 10 分钟, 再缓慢滴加入硫酸 (98 重量%) (2.5 mL, 47.0 mmol)。反应混合物于 0 °C 搅拌 30 分钟, 升至室温搅拌 72 小时, 再冷却至 0 °C, 加入氢氧化钠的水溶液 (1.0 M) 调节水相的 pH 值为 9-10 左右。所得混合物用二氯甲烷 (50.0 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=2/1) 纯化, 得到 5,6-二氯-8-甲氧基-7-硝基喹啉 (115d) (0.718 g, 产率 17%)。

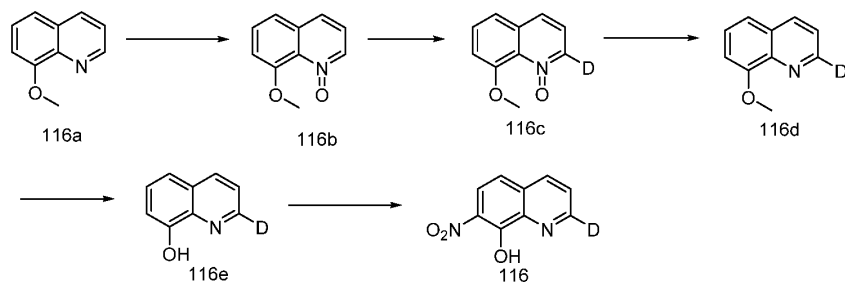
于室温, 将 5,6-二氯-8-甲氧基-7-硝基喹啉 (115d) (0.718 g, 2.64 mmol) 和氯化锂 (1.38 g, 32.9 mmol) 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (15.0 mL)。反应混合物于 120 °C 搅拌 1 小时, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水 (25.0 mL), 搅拌 5 分钟, 减压过滤。滤饼用水 (5.0 mL x 2) 洗涤, 真空干燥后得到 5,6-二氯-7-硝基喹啉-8-酚 (115) (0.555 g, 产率 81%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.69 (dd, $J = 4.2, 1.2$ Hz, 1H), 8.40 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H)。

MS 计算: 257.96; MS 实测: 259.0, 261.0 $[M+H]^+$ 。

实施例116

7-硝基喹啉-2-氘-8-酚 (116) 的合成



于室温, 将 3-氯过氧苯甲酸(85 重量%) (3.6 g, 17.9 mmol) 分批加入 8-甲氧基喹啉 (116a) (1.9 g, 11.9 mmol) 的二氯甲烷 (40.0 mL) 溶液。所得混合物于室温搅拌 16 小时, 冷却至 0 °C, 用氢氧化钠水溶液 (1.0 M) 调节水相的 pH 值为 8-9 左右。分离出有机相, 水相用二氯甲烷 (20.0 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水 (20.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=100%/0-8/1) 纯化, 得到 8-甲氧基喹啉-1-氧化物 (116b) (0.836 g, 产率 40%)。

于室温, 将 8-甲氧基喹啉-1-氧化物 (116b) (0.836 g, 4.77 mmol) 分批加入氢氧化钠 (0.458 mg, 11.45 mmol) 的重水 (5.0 mL) 溶液。所得混合物于 100 °C 搅拌 6 小时, 冷却至室温, 加入水 (15.0 mL) 稀释, 再用二氯甲烷 (20.0 mL x 2) 萃取。合并有机相, 经饱和食盐水 (20.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 得到 8-甲氧基喹啉-1-氧化物-2-氘 (116c) (0.80 g, 产率 95%)。

于 0 °C, 将三溴化磷 (0.85 mL, 9 mmol) 缓慢滴加入 8-甲氧基喹啉-1-氧化物-2-氘 (116c) (0.797 g, 4.52 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (10.0 mL) 溶液。反应液于室温搅拌 2 小时, 冷却至 0 °C, 缓慢加入饱和碳酸钠水溶液调节水相的 pH 值为 8-9 左右。所得混合物用二氯甲烷 (20.0 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水 (20.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (梯度淋洗, 洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100%/0-1/1.5) 纯化, 得到 8-甲氧基喹啉-2-氘 (116d) (0.418 g, 产率 58%)。

于 0 °C, 将三溴化硼的二氯甲烷溶液 (1.0 M) (13.0 mL, 13.0 mmol) 缓慢滴加入 8-甲氧基喹啉-2-氘 (116d) (0.418 g, 2.6 mmol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液。反应混合物升至室温, 搅拌 16 小时, 缓慢加入饱和碳酸钠的水溶液调节水相的 pH 值为 8-9 左右。所得混合物用二氯甲烷 (10.0 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=30/1) 纯化, 得到 8-羟基喹啉-2-氘 (116e) (0.203 g, 产率 53%)。

于室温, 将亚硝酸钠 (141.0 mg, 2.0 mmol) 加入 8-羟基喹啉-2-氘 (116e) (100.0 mg, 0.68 mmol) 的乙酸 (3.0 mL) 溶液。反应混合物搅拌 2 小时, 减压过滤。滤液用氨水 (25-28 重量%, NH₃ 含量) 调节水相 pH 值为 9-10 左右, 减压过滤。所得滤饼溶于甲醇 (2.0 mL), 再通过反相高效液相色谱法 (色谱柱为 Eclipse

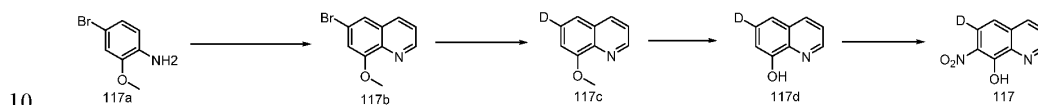
XDB-C18(21.2 mm×250 mm,7μm)), 流动相为水/乙腈=100%/0 - 92%/8%, 梯度淋洗, 流动相中按体积百分比添加 0.1% 甲酸, 流速为 20.0 mL/min) 分离后, 得到 7-硝基喹啉-2-氧-8-酚 (116) (30.0 mg, 产率 23%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H)。

MS 计算: 191.04; MS 实测: 192.2[M+H] $^+$ 。

实施例117

7-硝基喹啉-6-氧-8-酚 (117) 的合成



于室温, 将 4-溴-2-甲氧基苯胺 (117a) (1.0 g, 5.0 mmol) 加入盐酸 (6.0 M) (30.0 mL), 反应混合物升温至 110 °C, 缓慢滴加入丙烯醛缩二乙醇 (2.44 mL, 15.0 mmol), 搅拌 10 小时, 冷却至室温, 缓慢加入饱和碳酸钠水溶液调节水相 pH 值为 9-10 左右。所得混合物用乙酸乙酯 (30.0 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/1) 纯化, 得到 6-溴-8-甲氧基喹啉 (117b) (0.5 g, 产率 42%)。

于室温, 将 6-溴-8-甲氧基喹啉 (117b) (119.0 mg, 0.5 mmol), 甲醇钾 (70.0 mg, 1.0 mmol) 和六甲基二硅烷 (146.0 mg, 1.0 mmol) 依次加入氘代乙腈 (10.0 mL)。反应混合物于室温搅拌 15 小时, 减压浓缩至干, 加入水 (30.0 mL)。所得混合物用乙酸乙酯 (30.0 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/1) 纯化, 得到 8-甲氧基喹啉-6-氧 (117c) (60.0 mg, 产率 75%)。

于 0 °C, 将三溴化硼的二氯甲烷溶液 (1.0 M) (3.0 mL, 3.0 mmol) 缓慢滴加入 8-甲氧基喹啉-6-氧 (117c) (60.0 mg, 0.38 mmol) 的二氯甲烷 (1.0 mL) 溶液。反应液升至室温, 搅拌 30 分钟, 用饱和碳酸氢钠水溶液调节水相的 pH 值为 8-9 左右, 分离出有机相, 水相用二氯甲烷 (10.0 mL x 2) 萃取。合并后的有机相经无水硫酸干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 得到喹啉-6-氧-8-酚 (117d) 粗产品 (51.0 mg, 粗产率 93%)。

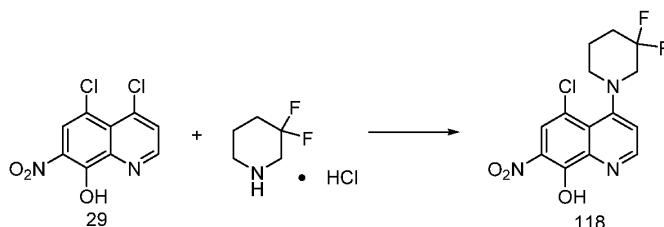
于 0 °C, 将亚硝酸钠 (75.0 mg, 1.1 mmol) 加入喹啉-6-氧-8-酚 (117d) 粗产品 (51.0 mg, 0.35 mmol) 的乙酸 (1.0 mL) 悬浊液。反应混合物于 0 °C 搅拌 1 小时, 升至室温搅拌 18 小时, 减压过滤。将所得滤饼加入甲醇 (1.0 mL), 搅拌 10 分钟, 减压过滤。新收集的滤饼用甲醇 (0.5 mL x 2) 洗涤, 真空干燥后得到 7-硝基喹啉-6-氧-8-酚 (117) (34.0 mg, 产率 51%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.44 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1 H), 8.62 (dd, J = 4.0, 1.6 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J = 8.6, 4.0 Hz, 1 H), 6.29 (s, 1 H)。

MS 计算: 191.04; MS 实测: 192.0 $[M+H]^+$ 。

实施例118

5-氯-4-(3, 3-二氟哌啶-1-基)-7-硝基喹啉-8-酚 (118) 的合成



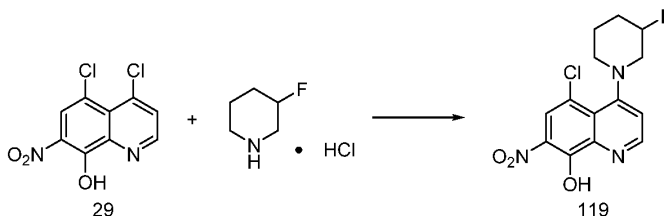
5 于室温, 将 4,5-二氯-7-硝基喹啉-8-酚 (29) (150.0 mg, 0.51 mmol) 和 3, 3-二氟哌啶盐酸盐 (150.0 mg, 0.95 mmol) 加入 N,N-二甲基甲酰胺(4.0 mL)。所得混合物于 130 °C 搅拌 5 小时, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物通过反相高效液相色谱法(色谱柱为 Eclipse XDB-C18(21.2 mm×250 mm, 7μm)), 流动相为水/甲醇=100%/0 - 40%/60%, 梯度淋洗, 流速为 20.0 mL/min)分离后, 得到 5-氯-4-(3, 3-二氟哌啶-1-基)-7-硝基喹啉-8-酚 (118) (30.0 mg, 产率 17%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.44 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.50 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 4.13-4.00 (m, 1 H), 3.94-3.83 (m, 1 H), 3.70-3.63 (m, 2 H), 2.30-2.10 (m, 2 H), 2.06-1.96 (m, 1 H), 1.88-1.78 (m, 1 H)。

15 MS 计算: 343.05; MS 实测: 344.0, 346.0 $[M+H]^+$ 。

实施例119

5-氯-4-(3-氟哌啶-1-基)-7-硝基喹啉-8-酚 (119) 的合成



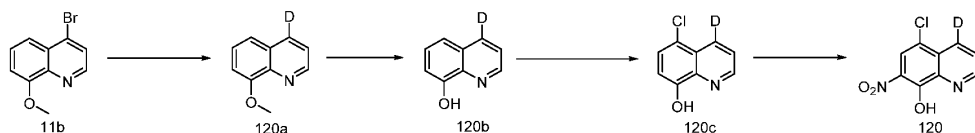
20 于室温, 将 4,5-二氯-7-硝基喹啉-8-酚 (29) (104.0 mg, 0.4 mmol) 和 3-氟哌啶盐酸盐 (112.0 mg, 0.8 mmol) 加入 N,N-二甲基甲酰胺(4.0 mL)。所得混合物于 130 °C 搅拌 5 小时, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物通过反相高效液相色谱法(色谱柱为 Eclipse XDB-C18(21.2 mm×250 mm, 7μm)), 流动相为水/甲醇=100%/0 - 40%/60%, 梯度淋洗, 流速为 20.0 mL/min)分离后, 得到 5-氯-4-(3-氟哌啶-1-基)-7-硝基喹啉-8-酚 (119) (26.4 mg, 产率 20%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 4.13-4.00 (m, 1 H), 3.94-3.83 (m, 1 H), 3.70-3.63 (m, 3 H), 2.30-2.10 (m, 2 H), 2.06-1.96 (m, 1 H), 1.88-1.78 (m, 1 H)。

MS 计算: 325.06; MS 实测: 326.0, 328.0 $[M+H]^+$ 。

实施例120

5-氯-7-硝基喹啉-4-氘-8-酚 (120) 的合成



- 5 于室温,将甲醇钾(177.0 mg, 2.52 mmol)和六甲基二硅烷(369.0 mg, 2.52 mmol)依次加入 4-溴-8-甲氧基喹啉 (11b) (300.0 mg, 1.26 mmol)的氘代乙腈 (2.5 mL) 溶液。反应混合物于室温搅拌 16 小时,加入水 (10.0 mL) 稀释,再用乙酸乙酯 (10.0 mL x 2) 萃取。合并有机相,经饱和食盐水 (10.0 mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (梯度淋洗,洗脱剂:
- 10 石油醚/乙酸乙酯=100%/0-4/1) 纯化,得到 8-甲氧基喹啉-4-氘 (120a) (125.0 mg, 产率 62%)。

- 于 0 °C, 将三溴化硼的二氯甲烷溶液 (1.0 M) (4.0 mL, 4.0 mmol) 缓慢滴加入 8-甲氧基喹啉-4-氘 (120a) (125.0 mg, 0.78 mmol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液。反应液升至室温,搅拌 16 小时,缓慢加入饱和碳酸钠的水溶液调节水相 pH 值为
- 15 8-9 左右。分离出有机相,水相用二氯甲烷 (10.0 mL x 2) 萃取。合并有机相,无水硫酸干燥,过滤,减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (梯度淋洗,洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=100%/0-30/1) 纯化,得到喹啉-4-氘-8-酚 (120b) (100.0 mg, 产率 88%)。

- 于 0 °C, 将 N-氯代丁二酰亚胺 (86.8 mg, 0.65 mmol) 分批加入喹啉-4-氘-8-酚 (120b) (100.0 mg, 0.68 mmol) 的硫酸(98 重量%) (2.0 mL) 溶液。反应混合物于 0 °C 搅拌 0.5 小时,升至室温搅拌 5 小时,再冷却至 0 °C,缓慢加入饱和碳酸钠水溶液调节水相 pH 值为 8-9 左右。所得混合物用二氯甲烷 (10.0 mL x 3) 萃取,合并有机相,经饱和食盐水 (10.0 mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (梯度淋洗,洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=100%/0-30/1) 纯化,得到 5-氯喹啉-4-氘-8-酚 (120c) (86.0 mg, 产率 70%)。
- 25

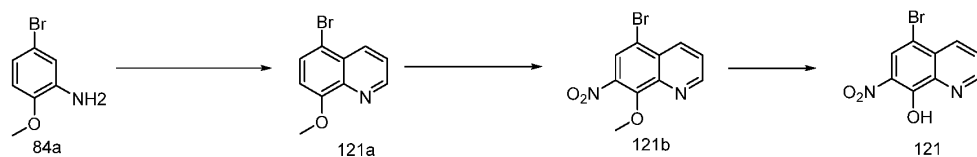
- 于室温,将亚硝酸钠 (99.0 mg, 1.43 mmol) 加入 5-氯喹啉-4-氘-8-酚 (120c) (86.0 mg, 0.48 mmol) 的乙酸 (2.0 mL) 溶液。反应混合物搅拌 3 小时,减压过滤,滤饼用乙酸乙酯 (1.0 mL x 2) 洗涤。所得滤液于室温静置 16 小时,有固体析出。将新得混合物减压过滤,滤饼经水 (0.5 mL x 2) 洗涤,真空干燥后得到 5-氯-7-硝基喹啉-4-氘-8-酚 (120) (24.0 mg, 产率 22%)。
- 30

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.13 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (d, J = 4.2 Hz, 1H)。

MS 计算: 225.01; MS 实测: 226.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例121

5-溴-7-硝基喹啉-8-酚 (121) 的合成



于室温, 将 5-溴-2-甲氧基苯胺 (84a) (2.0 g, 9.9 mmol) 加入盐酸 (6.0 M) (40.0 mL), 反应混合物升温至 110 °C, 缓慢滴加入丙烯醛缩二乙醇 (4.88 mL, 30 mmol), 搅拌 6 小时, 冷却至室温, 缓慢加入饱和碳酸钠水溶液调节水相 pH 值为 9-10 左右。所得混合物用乙酸乙酯 (30.0 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=3/1) 纯化, 得到 5-溴-8-甲氧基喹啉 (121a) (0.84 g, 产率 36%)。

于 0 °C, 将硝酸 (65 重量%) (1.0 mL, 23.6 mmol) 缓慢滴加入 5-溴-8-甲氧基喹啉 (121a) (200.0 mg, 0.84 mmol) 的乙酸酐 (2.0 mL) 溶液, 搅拌 10 分钟, 再缓慢滴加入硫酸 (98 重量%) (0.2 mL, 3.7 mmol)。反应混合物于 0 °C 搅拌 30 分钟, 升至室温搅拌 18 小时, 再冷却至 0 °C, 加入氢氧化钠的水溶液 (1.0 M) 调节水相的 pH 值为 9-10 左右。所得混合物用二氯甲烷 (10.0 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=4/1) 纯化, 得到 5-溴-8-甲氧基-7-硝基喹啉 (121b) (60.0 mg, 产率 25%)。

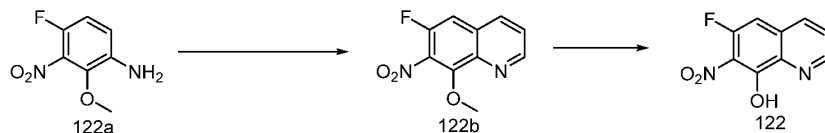
于室温, 将 5-溴-8-甲氧基-7-硝基喹啉 (121b) (60.0 mg, 0.21 mmol) 和氯化锂 (89.0 mg, 2.1 mmol) 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (2.0 mL)。反应混合物于 120 °C 搅拌 1 小时, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水 (3.0 mL), 搅拌 3 分钟, 减压过滤。滤饼用水 (0.5 mL x 2) 洗涤, 真空干燥后得到 5-溴-7-硝基喹啉-8-酚 (121) (40.0 mg, 产率 71%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.69 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1 H), 8.21-8.19 (m, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.4, 4.4 Hz, 1 H)。

MS 计算: 267.95; MS 实测: 269.0, 271.0 [M+H]⁺。

实施例122

6-氟-7-硝基喹啉-8-酚 (122) 的合成



于室温, 将 2-甲氧基-3-硝基-4-氟苯胺 (122a) (100.0 mg, 0.537 mmol) 加入盐酸 (6.0 M) (10.0 mL), 反应混合物升温至 110 °C, 缓慢滴加入丙烯醛缩二乙醇 (0.25 mL, 1.61 mmol), 搅拌 2 小时, 冷却至室温, 用氢氧化钠水溶液 (6.0 M) 调节水相 pH 值为 7-8 左右。所得混合物用二氯甲烷 (15.0 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫

酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(梯度淋洗, 洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100%/0-7/1)纯化, 得到 6-氟-7-硝基-8-甲氧基喹啉(122b) (53.0 mg, 产率 45%)。

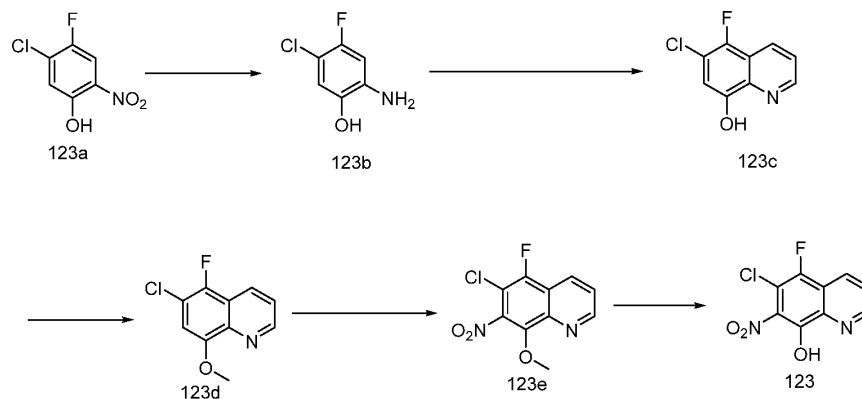
于室温, 将 6-氟-7-硝基-8-甲氧基喹啉(122b) (53.0 mg, 0.24 mmol) 和氯化锂(100.0 mg, 2.4 mmol) 加入 N,N-二甲基甲酰胺(2.0 mL)。反应混合物于 130 °C 搅拌 1 小时, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水(2.0 mL), 搅拌 3 分钟, 减压过滤。滤饼经水(0.5 mL x 2)洗涤, 真空干燥后得到 6-氟-7-硝基喹啉-8-酚(122) (46.0 mg, 产率 93%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.63 (dt, J = 17.0, 8.5 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 18.0 Hz, 1H)。

MS 计算: 208.03; MS 实测: 209.1[M+H] $^+$ 。

实施例123

6-氯-5-氟-7-硝基喹啉-8-酚(123)的合成



15

于室温, 将 2-硝基-4-氟-5-氯苯酚(123a) (1.92 g, 10.0 mmol) 加入四氢呋喃(60.0 mL) 和水(60.0 mL) 的混合物中, 再分批加入连二亚硫酸钠(85 重量%)(12.3 g, 60.0 mmol)。反应混合物于室温搅拌 1 小时, 用乙酸乙酯(30.0 mL x 3)萃取。合并有机相, 经饱和食盐水(20.0 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(梯度淋洗, 洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100%/0-3/1)纯化, 得到 2-氨基-4-氟-5-氯苯酚(123b) (0.892 g, 产率 55%)。

于室温, 将 2-氨基-4-氟-5-氯苯酚(123b) (0.892 g, 5.5 mmol), 3-硝基苯磺酸钠(1.48 g, 6.57 mmol), 丙三醇(1.27 g, 13.8 mmol)依次加入硫酸(70 重量%)(8.0 mL)。所得混合物于 140 °C 搅拌 4 小时, 冷却至室温, 用氢氧化钠水溶液(6.0 M)调节水相 pH 值为 8-9 左右。所得混合物用二氯甲烷(20.0 mL x 3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(梯度淋洗, 洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100%/0-7/1)纯化, 得到 5-氟-6-氯喹啉-8-酚(123c) (0.411 g, 产率 38%)。

于室温,将碘甲烷(0.17 mL, 2.73 mmol)缓慢滴加入 5-氟-6-氯喹啉-8-酚(123c) (0.411 g, 2.1 mmol)和碳酸钾(0.58 g, 4.2 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(6.0 mL)悬浊液。所得混合物搅拌 16 小时,减压浓缩除去有机溶剂,所得残余物中加入水(30.0 mL),再用二氯甲烷(10.0 mL x 3)萃取。合并有机相,经饱和食盐水(10.0 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(梯度淋洗,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=100%/0-3/1)纯化,得到 5-氟-6-氯-8-甲氧基喹啉(123d) (0.412 g, 产率 94%)。

于 0 °C,将硝酸(65 重量%)(0.8 mL, 11.7 mmol)缓慢滴加入 5-氟-6-氯-8-甲氧基喹啉(123d) (0.412 g, 1.95 mmol)的乙酸酐(10.0 mL)溶液,搅拌 10 分钟,再缓慢滴加入硫酸(98 重量%)(0.12 mL, 2.25 mmol)。反应混合物升至室温,搅拌 16 小时,再冷却至 0 °C,用氢氧化钠水溶液(6.0 M)调节水相 pH 值为 8-9 左右。所得混合物用二氯甲烷(20.0 mL x 3)萃取,合并有机相,经饱和食盐水(20.0 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(梯度淋洗,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=100%/0-5/1)纯化,得到 5-氟-6-氯-7-硝基-8-甲氧基喹啉(123e) (84.0 mg, 产率 17%)。

于室温,将 5-氟-6-氯-7-硝基-8-甲氧基喹啉(123e) (84.0 mg, 0.39 mmol)和氯化锂(162.0 mg, 3.9 mmol)加入 N,N-二甲基甲酰胺(2.0 mL)。反应混合物于 130 °C 搅拌 1 小时,冷却至室温,减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水(2.0 mL),搅拌 3 分钟,减压过滤。所得滤饼经水(0.5 mL x 2)洗涤,真空干燥后得到 5-氟-6-氯-7-硝基喹啉-8-酚(123) (77.0 mg, 产率 82%)。

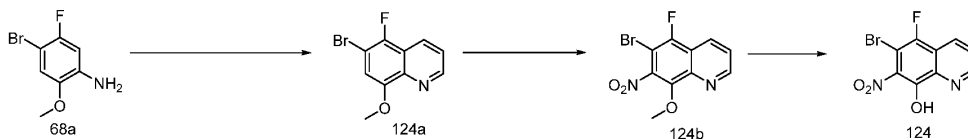
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.69 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (dt, *J* = 12.8, 6.4 Hz, 1H)。

MS 计算: 241.99; MS 实测: 243.1 [M+H]⁺。

25

实施例124

6-溴-5-氟-7-硝基喹啉-8-酚(124)的合成



于室温,将 4-溴-5-氟-2-甲氧基苯胺(68a) (0.396 g, 1.8 mmol), 3-硝基苯磺酸钠(0.486 g, 2.16 mmol), 丙三醇(0.33 mL, 4.5 mmol)依次加入硫酸(70 重量%)(2.7 mL)。所得混合物于 140 °C 搅拌 3 小时,冷却至室温,用氢氧化钠水溶液(1.0 M)调节水相 pH 值为 8-9 左右。所得混合物用二氯甲烷(10.0 mL x 3)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(梯度淋洗,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=4/1-2/1)纯化,得到 6-溴-5-氟-8-甲氧基喹啉(124a) (0.418 g, 产率 91%)。

于 0 °C, 将硝酸(65 重量%) (0.58 mL, 9.6 mmol) 缓慢滴加入 6-溴-5-氟-8-甲氧基喹啉 (124a) (0.246 g, 0.96 mmol) 的乙酸酐(4.8 mL)溶液, 搅拌 10 分钟, 再缓慢滴加入硫酸(98 重量%) (0.104 mL, 1.92 mmol)。反应混合物于 0 °C 搅拌 3 小时, 升至室温搅拌 3 小时, 再冷却至 0 °C, 用氢氧化钠水溶液(1.0 M)调节水相 pH 值为 8-9 左右。所得混合物用二氯甲烷(10.0 mL x 3)萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水 (10.0 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=6/1)纯化, 得到 6-溴-5-氟-8-甲氧基-7-硝基喹啉 (124b) (78.0 mg, 产率 27%)。

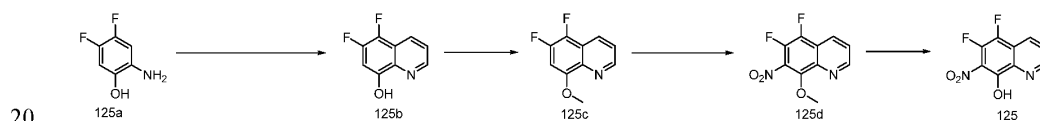
于室温, 将 6-溴-5-氟-8-甲氧基-7-硝基喹啉 (124b) (68.3 mg, 0.23 mmol) 和氯化锂 (97.5 mg, 2.3 mmol) 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (0.46 mL)。反应混合物于 130 °C 搅拌 45 分钟, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入水 (2.0 mL), 搅拌 3 分钟, 减压过滤。所得滤饼经水 (1.0 mL x 3) 洗涤, 真空干燥后得到 6-溴-5-氟-7-硝基喹啉-8-酚 (124) (56.7 mg, 产率 86%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.71 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.4, 4.0 Hz, 1H)。

MS 计算: 285.94; MS 实测: 287.0, 289.0 [M+H]⁺。

实施例125

5,6-二氟-7-硝基喹啉-8-酚 (125) 的合成



于室温, 将 2-氨基-4,5-二氟苯酚 (125a) (0.615 g, 4.24 mmol), 3-硝基苯磺酸钠(1.432 g, 6.36 mmol), 丙三醇(1.25 mL, 16.96 mmol)依次加入硫酸(70 重量%) (5.42 mL)。所得混合物于 140 °C 搅拌 8 小时, 冷却至室温, 用氢氧化钠水溶液(1.0 M)调节水相 pH 值为 8-9 左右。所得混合物用二氯甲烷 (10.0 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1.5/1) 纯化, 得到 5,6-二氟喹啉-8-酚 (125b) (0.603 g, 产率 78%)。

于室温, 将碘甲烷 (0.41 mL, 6.66 mmol) 缓慢滴加入 5,6-二氟喹啉-8-酚 (125b) (0.603 g, 3.33 mmol) 和碳酸钾 (1.381 g, 9.99 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (13.3 mL) 悬浊液。所得混合物搅拌 16 小时, 减压浓缩除去有机溶剂, 所得残余物中加入水 (20.0 mL), 再用二氯甲烷 (20.0 mL x 3) 萃取。合并有机相, 经饱和食盐水 (10.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 二氯甲烷/乙酸乙酯=40/1) 纯化, 得到 5,6-二氟-8-甲氧基喹啉 (125c) (0.533 g, 产率 82%)。

于 0 °C, 将硝酸(65 重量%) (1.79 mL, 27.3 mmol) 缓慢滴加入 5,6-二氟-8-甲

氧基喹啉 (125c) (0.533 g, 2.73 mmol) 的乙酸酐(13.6 mL)溶液, 搅拌 10 分钟, 再缓慢滴加入硫酸(98 重量%) (0.30 mL, 5.46 mmol)。反应混合物于 0 °C 搅拌 5 分钟, 升至室温搅拌 7 小时, 再冷却至 0 °C, 用氢氧化钠水溶液(1.0 M)调节水相 pH 值为 8-9 左右。所得混合物用二氯甲烷(10.0 mL x 3)萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水(10.0 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱层析色谱法(洗脱剂: 石油醚/二氯甲烷=1.2/1)纯化, 得到 5,6-二氟-8-甲氧基-7-硝基喹啉 (125d) (0.0485 g, 产率 7%)。

于室温, 将 5,6-二氟-8-甲氧基-7-硝基喹啉 (125d) (48.5 mg, 0.20 mmol) 和氯化锂 (84.8 mg, 2.0 mmol) 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (0.40 mL)。反应混合物于 120 °C 搅拌 45 分钟, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物中加入乙醇和水的混合溶剂 (体积比例, 乙醇/水=1/2) (1.5 mL), 搅拌 5 分钟, 减压过滤。滤饼用乙醇和水的混合溶剂 (体积比例, 乙醇/水=1/2) (0.5 mL x 3) 洗涤, 真空干燥后得到 5,6-二氟-7-硝基喹啉-8-酚 (125) (41.5 mg, 产率 92%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.66 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.4, 4.4 Hz, 1H)。

MS 计算: 226.02 ; MS 实测: 227.1 [M+H]⁺。

生物学测试

测试例 1 本发明化合物对癌细胞的抑制活性测定

实验材料与试剂以及测试方法

1、细胞系

HUVEC (购自澳赛尔生物技术(上海)有限公司); UM-UC-3 (ATCC); LNCaP (ATCC); RM1 (购自南京科佰生物有限公司)

2、试剂

内皮细胞完全培养基 (Allcells, H-004)

培养基 RPMI1640 (ATCC, 30-2001)

培养基 EMEM (ATCC, 30-2003),

培养基 DMEM (Gibco, 12430-054),

胎牛血清 (Gibco, 10091148)

青链霉素双抗 (Gibco, S110JV)

DPBS (Gibco, 14190-144)

CellTiter-Glo®检测试剂盒 (Promega, G7573)

胰酶 (0.25%), 酚红(Gibco, 25200-056)

DMSO (Sigma, D2650)

3、仪器

生物安全柜 (苏净安泰, BSC-1300A II)

倒置显微镜（Nikon，CKX53）
自动化细胞计数仪（Life Technologies，countess II）
多功能酶标仪（Biotek，H1FM）
摇床（杭州奥盛仪器有限公司，OS-100）

5 XLFIT 5.3（上海久湛信息科技有限公司）

4、测试方法

该测试方法，在生物安全柜中进行下述实验，具体步骤如下：

（1）第一天将细胞接种于 96 孔板中，倒掉先前的培养基，加入 5mL DPBS 清洗细胞，再用移液管吸出 DPBS 并弃掉。然后，加入 1mL 胰酶（0.25%），放于

10 37℃，含 5% CO₂ 的细胞培养箱中消化，约 2-5 分钟后取出。加入新的相应培养基，上下吹打，使细胞均匀重悬，再使用自动化细胞计数仪计数。

其中，使用倒置显微镜观察消化的情况。

其中，HUVCEC 采用的是内皮细胞完全培养基；UM-UC-3 采用的培养基是 89v%EMEM+10v%胎牛血清+1v%青链霉素双抗；LNcaP 采用的培养基是 89v%

15 RPMI1640+10v%胎牛血清+1v%青链霉素双抗；RM1 采用的培养基是 89v% DMEM+10v%胎牛血清+1v%青链霉素双抗。

（2）HUVCEC 细胞以 100μL 培养基中含 2000 个细胞每孔的密度接种在 96 孔板（Corning，货号 3610）中的第 1 列至第 11 列，第 12 列孔中加入不含细胞的培养基。同样接种其它三种细胞，其中 UM-UC-3 和 RM1 接种密度均为 3000/孔；

20 LNCap 接种密度为 5000/孔。然后，在 37℃，5% CO₂ 培养箱中放置 24h。

（3）第二天将本发明化合物及对照药硝羟喹啉（按现有技术中公开的制备方法制得）以 100μmol 起始，2.5 倍进行梯度稀释 8 个剂量点（其中，一共 8 排孔板；第一排的孔板的浓度最高，依次递减，最后一排的孔板的浓度最低），用 8 道移液器取 10μL 梯度稀释的化合物加至第 1 列至第 10 列的 100μL 细胞中，于第 11 列及

25 第 12 列中均加入 10μL 含 0.33v% DMSO 的相应培养基，放于 37℃，5% CO₂ 培养箱中孵育 72 h（注：第 11 列作为 MAX 孔，其中有细胞，无化合物；第 12 列作为 MIN 孔，其中无细胞，无化合物）。

（4）本发明化合物处理 72 小时后，按照说明书将上述 CellTiter-Glo®检测试剂盒中的细胞活性检测试剂以 50μL 每孔加入 96 孔板中，放在摇床上避光摇晃 5-10

30 分钟，然后采用多功能酶标仪进行细胞活性测定。最后将本发明化合物对细胞的生长抑制通过 XLFIT 5.3 软件进行绘制并从中统计本发明化合物 IC₅₀ 值。

本发明化合物对各种癌细胞的抑制 IC₅₀ 值如下表 1 所示。

表 1 本发明化合物抑制癌细胞的 IC₅₀ 值

实施例	IC ₅₀ (μM)			
	内皮细胞系	膀胱癌细胞系	前列腺癌细胞系	小鼠前列腺癌细胞系

	HUVEC	UM-UC-3	LNcaP	RM1
对照 硝羟喹啉	4.5	9.2	5.1	4.3
1	14.9	9.33	10.92	8.13
2	7.06	3.88	5.97	/
8	5.7	3.77	9.30	3.18
11	2.97	2.71	1.67	3.42
12	7.50	7.50	4.10	/
13	>50	38.00	35.40	/
14	10.90	6.10	8.70	/
15	32.3	36.2	35.20	/
16	8.10	8.90	3.90	/
17	27.40	16.90	23.60	/
18	64.40	13.20	21.20	/
19	>100	>100	>100	/
20	5.60	4.38	3.33	6.80
21	10.31	4.84	6.75	6.80
22	1.46	1.99	2.31	2.30
23	>100	>100	>100	>100
24	>100	47.98	49.61	53.6
25	47.62	44.48	32.35	47.2
26	15.08	11.43	11.92	12.5
27	3.17	4.11	11.89	13.2
28	17.34	42.30	32.98	17.02
29	6.22	9.11	7.03	6.50
30	>100	>100	>100	>100
31	1.63	0.94	0.96	0.46
32	0.89	1.09	0.23	0.60
33	16.95	50.49	15.02	17.99
34	6.44	14.02	6.78	12.74
35	27.02	49.68	31.16	>50
36	1.48	2.42	0.96	2.81
37	>50	>50	40.42	>50
38	2.36	6.72	1.87	3.00
39	1.11	0.95	0.43	1.25
40	19.10	24.62	12.56	11.53
41	2.02	1.03	0.48	2.02
42	32.98	41.97	17.40	25.36
43	7.54	12.32	6.26	10.60
44	>50	>50	>50	>50
45	10.11	23.62	5.43	12.06
46	0.56	0.96	0.88	1.86
47	1.59	2.38	0.97	6.07
48	6.58	10.59	10.61	14.37
49	1.59	4.07	1.04	5.32
50	2.94	3.40	2.86	4.29

51	1.71	2.17	1.51	4.25
52	0.53	4.71	0.58	1.42
53	0.59	0.86	1.08	3.06
54	0.50	1.42	0.25	1.62
55	0.80	2.23	0.25	2.88
56	32.12	52.76	47.59	68.50
57	0.47	0.49	0.55	2.35
58	0.68	2.55	0.89	0.91
59	0.78	1.49	1.50	1.46
60	0.70	5.82	0.64	1.13
61	2.58	5.29	5.22	4.26
62	3.54	11.16	2.49	4.82
63	1.82	7.07	2.01	7.47
64	0.44	1.24	0.22	0.86
65	9.03	11.51	13.18	21.65
66	4.54	5.43	1.36	4.29
67	3.23	9.28	8.68	13.25
68	10.01	17.48	5.38	5.19
69	2.67	4.81	1.33	2.23
70	2.78	5.28	0.96	2.62
71	2.70	6.80	1.53	2.51
72	2.65	6.28	1.89	3.03
73	3.45	5.04	2.31	2.63
74	1.28	1.57	0.53	7.64
75	3.41	9.27	1.77	2.05
76	18.04	38.76	15.19	13.28

从上表中的数据可知，本发明的化合物具有优良的抗癌活性，特别在内皮细胞系、膀胱癌细胞系、前列腺癌细胞系、小鼠前列腺癌细胞系上具有优良的抗癌活性。其中本发明实施例 11、22、31、32、36、38、39、41、46、52-55、57-60、64、69-73 化合物对四种癌细胞的抑制活性均强于对照药硝羟喹啉。

5

测试例 2 本发明化合物对细菌的抑制活性测定

1、受试药物

本发明实施例化合物

2、受试菌

10 受试菌为临床分离的碳青霉烯类耐药大肠埃希菌 1 株、碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌 2 株、甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌 2 株、敏感的金黄色葡萄球菌 2 株、肺炎克雷伯菌 7 株，剔除同一患者分离的重复菌株；另有 10 株质控菌株大肠埃希菌 ATCC25922、鲍曼不动杆菌 ATCC19606、金黄色葡萄球菌 ATCC29213、肺炎克雷伯菌 ATCC BAA-1705、ATCC 43816、ATCC BAA-2472、ATCC-BAA-1898、
15 ATCC-BAA-1899、NCTC 13440 和 ATCC-BAA-2470，合计 24 株。

3、药物敏感性试验方法

按美国临床和实验室标准化协会（Clinical and Laboratory Standards Institute，

CLSI)相关文件推荐,采用微量肉汤稀释法测定本发明化合物对临床分离株的 MIC。

3.1 抗菌药物配制: 本发明化合物均用 DMSO 溶解。药物浓度范围为 128 mg/L -0.06 mg/L 。

5 3.2 培养基: 药敏采用阳离子调节肉汤 (cationadjusted Mueller-Hinton broth, CAMHB) 肉汤。

3.3 接种菌量: 将过夜纯分培养的受试菌用直接菌落悬浮法调制成 0.5 麦氏浊度管比浊, 进行 100 倍稀释, 最终接种菌量为 10^5 CFU/mL。

3.4 培养条件: 空气状态下, $35\pm 2^\circ\text{C}$ 培养 20 小时。

4、结果阅读与判断

10 药敏试验结果判读参照 CLSI2019 年版 M100 第 29 版标准。

5、质控菌株

药敏试验质控菌株为大肠埃希菌 ATCC 25922、鲍曼不动杆菌 ATCC 19606、金黄色葡萄球菌 ATCC 29213、肺炎克雷伯菌 ATCC BAA-1705、ATCC 43816、ATCC BAA-2472、ATCC-BAA-1898、ATCC-BAA-1899、NCTC 13440 和 ATCC-BAA-2470。

15 6、资料统计

采用 WHONET 5.6 版软件对药敏试验结果进行统计分析。

本发明化合物对各种细菌的抑制 MIC 值如下表 2 所示。

表 2 本发明化合物抑制细菌的 MIC 值

序号	C1	C2	C3	C4	C5		C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12
	大肠埃希菌				鲍曼不动杆菌			肺炎克雷伯菌			金黄色葡萄球菌		
	标准菌株	临床菌株		标准菌株	临床菌株		临床菌株	标准菌株	标准菌株		标准菌株	临床菌株	
	ATCC25922			ATCC19606	MIC50	MIC90		ATCC43816	MIC50	MIC90	ATCC29213		
	MIC	MIC50	MIC90	MIC	MIC50	MIC90	MIC	MIC	MIC50	MIC90	MIC	MIC50	MIC90
硝基喹啉	4	8	16	2	4	4	4	4	8	16	4	4	4
1	8	16	16	16	4	8	8	8	16	64	/	4	4
2	8	16	64	/	8	8	/	/	32	64	/	4	4
3	/	/	/	/	>64	>64	/	/	>64	>64	/	/	/
4	/	/	/	/	32	32	/	/	/	/	/	/	/
5	/	32	32	/	>64	>64	/	/	>64	>64	/	64	64
6	/	64	64	/	>64	>64	/	/	>64	>64	/	64	64
7	64	64	128	64	32	64	/	/	/	/	16	8	16
8	/	4	4	/	8	16	/	/	32	32	/	8	8
9	/	>64	>64	/	>64	>64	/	/	64	>64	/	>64	>64
10	/	32	32	/	32	64	/	/	>64	>64	/	16	16
11	>128	8	128	>128	16	128	/	/	64	64	4	8	8
12	4	4	4	4	2	4	/	/	/	/	2	2	2
13	>128	>128	>128	>128	>128	>128	/	/	/	/	>128	>128	>128
14	>128	128	128	>128	128	>128	/	/	/	/	128	128	128
15	>128	128	128	>128	>128	>128	/	/	/	/	128	64	128
16	32	16	16	32	8	8	/	/	/	/	8	8	8
17	128	64	64	128	128	128	/	/	/	/	128	128	128
18	128	128	128	128	128	128	/	/	/	/	128	128	128
19	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
20	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
21	8	8	32	32	32	64	/	/	/	/	8	4	8
22	>128	128	128	128	128	>128	/	/	/	/	2	2	32

145

52	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	/	/	/	/	128	64	128
53	128	128	128	128	128	128	128	128	128	/	/	/	/	16	8	16
54	64	32	64	64	64	64	64	64	64	/	/	/	/	16	16	16
55	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	/	/	/	/	4	4	4
56	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	/	/	/	/	128	64	64
57	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
58	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
59	128	128	128	128	128	128	128	128	128	/	/	/	/	16	16	16
60	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
61	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	/	/	/	/	16	16	32
62	4	8	8	8	4	4	4	4	4	/	/	/	/	2	2	4
63	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
64	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	/	/	/	/	0.5	0.5	1
65	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
66	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	/	/	/	/	1	1	1
67	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	/	/	/	/	2	1	64
68	8	8	32	2	4	4	4	8	8	/	/	/	/	4	2	4
69	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	/	/	/	/	4	2	2
70	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	/	/	/	/	4	2	4
71	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	/	/	/	/	8	2	4
72	>128	>128	>128	>128	64	64	64	>128	>128	/	/	/	/	2	2	4
73	8	8	64	2	8	8	32	32	32	/	/	/	/	1	1	2
74	>128	128	128	4	128	128	128	128	128	/	/	/	/	0.5	0.25	0.5
75	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
76	32	32	64	32	32	32	32	64	64	/	/	/	/	32	32	32
77	16	16	128	8	16	16	16	32	32	/	/	/	/	8	8	8
78	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
79	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
80	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	/	/	/	/	128	128	128

81	16	32	128	16	16	32	/	/	/	/	16	8	16	16
82	>128	>128	>128	128	>128	>128	/	/	/	/	1	1	1	1
83	32	128	128	16	32	64	/	/	/	/	4	4	4	4
84	64	>128	>128	64	64	128	/	/	/	/	4	4	4	64
85	64	64	64	32	32	64	/	/	/	/	64	16	64	64
86	16	32	32	16	16	32	/	/	/	/	8	8	>128	>128
87	128	>128	>128	128	>128	>128	/	/	/	/	128	128	>128	>128
88	>128	>128	>128	128	>128	>128	/	/	/	/	16	4	16	16
89	>128	>128	>128	128	128	128	/	/	/	/	64	64	64	64
90	64	64	>128	32	32	128	/	/	/	/	32	32	32	32
91	128	>128	>128	128	>128	>128	/	/	/	/	>128	>128	>128	>128
92	64	>128	>128	32	32	128	/	/	/	/	16	16	16	16
93	>128	>128	>128	>128	>128	>128	/	/	/	/	>128	>128	>128	>128
94	64	128	128	128	64	>128	/	/	/	/	>128	>128	>128	>128
95	64	64	64	32	64	64	/	/	/	/	64	64	64	64
96	>128	>128	>128	>128	>128	>128	/	/	/	/	32	32	32	64
97	>128	>128	>128	128	128	>128	/	/	/	/	128	128	128	128
98	64	128	128	64	64	128	/	/	/	/	64	32	64	64
99	>128	>128	>128	128	>128	>128	/	/	/	/	>128	>128	>128	>128
100	>128	>128	>128	>128	>128	>128	/	/	/	/	>128	>128	>128	>128
101	>128	>128	>128	>128	>128	>128	/	/	/	/	>128	>128	>128	>128
102	128	>128	>128	>128	>128	>128	/	/	/	/	>128	>128	>128	>128
103	>128	>128	>128	>128	>128	>128	/	/	/	/	>128	>128	>128	>128
104	128	>128	>128	>128	>128	>128	/	/	/	/	>128	>128	>128	>128
105	128	128	>128	/	/	/	/	/	/	/	128	128	128	128
106	16	8	128	/	/	/	/	/	/	/	16	16	16	16
107	32	64	128	/	/	/	/	/	/	/	8	4	8	8
108	>128	>128	>128	/	/	/	/	/	/	/	128	>128	>128	>128
109	64	32	64	/	/	/	/	/	/	/	64	128	128	128

110	8	16	64	8	8	8	/	/	/	/	4	2	2
111	>128	>128	>128	>128	>128	>128	/	/	/	>128	>128	>128	>128
112	32	64	128	32	8	32	/	/	/	4	2	4	4
113	8	16	16	8	8	16	/	/	/	4	4	4	4
114	16	64	64	8	4	8	/	/	/	2	2	2	2
115	16	64	64	4	4	4	/	/	/	2	1	1	1
116	8	16	16	4	4	4	/	/	/	4	4	8	8
117	8	8	16	4	4	4	/	/	/	4	4	8	8
118	>128	>128	>128	>128	128	>128	/	/	/	128	8	128	128
119	>128	>128	>128	>128	128	>128	/	/	/	128	16	128	128
120	16	32	32	8	8	16	/	/	/	8	4	16	16
121	16	128	128	8	16	32	/	/	/	8	4	16	16
122	64	64	64	64	64	64	/	/	/	128	64	64	64
123	8	16	32	4	4	8	/	/	/	4	2	4	4
124	8	16	64	8	4	8	/	/	/	4	4	4	4
125	8	16	16	8	8	16	/	/	/	8	8	8	8

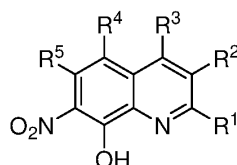
从上表中的数据可知，本发明的化合物具有优良的抑菌活性，特别对革兰氏阴性菌如大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌，革兰氏阳性菌如金黄色葡萄球菌具有优良的抑菌活性。因此，本发明化合物能够治疗由革兰氏阴性菌或阳性菌引起的感染性疾病。对大肠埃希菌的抑制作用，本发明实施例化合物 12、29、5 62 与对照药硝羟喹啉相当；对鲍曼不动杆菌的抑制作用，本发明实施例化合物 29、68、73 与对照药硝羟喹啉相当；对金黄色葡萄球菌的抑制作用，本发明实施例化合物 11、12、22、29、32、34、39、51、55、62、64、66-70、72-74、82-84、110、112-117、123、124 与对照药硝羟喹啉相当或优于对照药硝羟喹啉。

发明人还考察了本发明化合物的溶解性、渗透性、药代动力学，结果表明，10 本发明化合物溶解度较低而渗透性较高，并且在动物体内的暴露量和半衰期相较硝羟喹啉有明显的改善，具有良好的应用价值。

虽然以上描述了本发明的具体实施方式，但是本领域的技术人员应当理解，这仅是举例说明，本发明的保护范围是由所附权利要求书限定的。本领域的技术人员在不背离本发明的原理和实质的前提下，可以对这些实施方式做出多种变更15 或修改，但这些变更和修改均落入本发明的保护范围。

权利要求书:

1. 一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐:



(I)

其中:

R^1 选自 H 原子、D 原子、烷基、卤素、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、氰基、氨基、硝基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R^2 选自 H 原子、烷基、环烷基、芳基、 $-C(O)-OR^6$ 、 $-(CH_2)_n-NR^7R^8$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9R^{10}$ 、
D 原子、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、卤素、氰基、硝基、
烯基、炔基、杂环基、芳基和杂芳基;

R^3 选自 H 原子、D 原子、烷基、卤素、烷氧基、羟基、卤代烷基、卤代烷氧基、
氰基、环烷基、 $-(CH_2)_n$ -杂环基、芳基、杂芳基、 $-NR^7R^8$ 、 $-O-(CH_2)_n-NR^7R^8$ 、
 $-O-(CH_2)_n-R^{11}$ 、 $-(CH=CH)_mC(O)-NR^7R^8$ 、 $-(CH=CH)_mC(O)-NR^9R^{10}$ 、硝基、烯基、
炔基和羟烷基, 其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选进一步被选自
烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、氧代基、 $-C(O)-NR^7R^8$ 、 $-C(O)-OR^6$ 、 $-C(O)-R^6$ 、
 $-S(O)_xR_6$ 、 $-O-(CH_2)_n-R^{11}$ 、芳基、环烷基、杂芳基、羟烷基、羟基、氰基、氨基、
硝基、烯基和炔基中的一个或多个取代基所取代;

R^4 选自 H 原子、卤素、氰基、烷基、环烷基、卤代烷基、羟烷基、 $-(CH_2)_n-NR^7R^8$ 、
 $-(CH_2)_n-NR^9R^{10}$ 、D 原子、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、硝基、烯基、炔基、杂环
基、芳基和杂芳基;

R^5 选自 H 原子、D 原子、卤素、烷基、 $-NR^7R^8$ 、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、
卤代烷氧基、羟基、氰基、硝基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R^6 选自烷基、H 原子、D 原子、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、
羟基、卤素、氰基、氨基、硝基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R^7 和 R^8 各自独立地选自 H 原子、烷基、杂环基、D 原子、卤代烷基、羟烷基、
烷氧基、卤代烷氧基、羟基、卤素、氰基、氨基、硝基、烯基、炔基、环烷基、
芳基和杂芳基;

R^9 和 R^{10} 与其连接的氮原子一起形成含氮杂环基, 所述含氮杂环基除了 N 之
外还任选含有选自 N、O 和 S 中的一个或多个杂原子, 所述含氮杂环基任选进一
步被选自烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、卤素、氧代基、
氰基、氨基、硝基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多

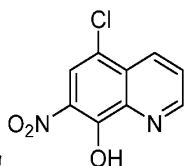
个取代基所取代；

R^{11} 选自卤素、环烷基、芳基、卤代烷基、烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、羟基、氰基、氨基、硝基、烯基、炔基、杂环基和杂芳基；

m 为 0、1、2 或 3；

5 n 为 0、1、2、3、4 或 5；且

x 为 0、1 或 2；



条件是通式(I)所示的化合物不为。

2. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、
10 内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐，其中，

R^3 选自 H 原子、D 原子、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤代 C_{1-6} 烷基、
卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 C_{3-8} 环烷基、 $-(CH_2)_n$ -3-8 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂
芳基、 $-NR^7R^8$ 、 $-O-(CH_2)_n-NR^7R^8$ 、 $-O-(CH_2)_n-R^{11}$ 、 $-(CH=CH)_mC(O)-NR^7R^8$ 和
15 $-(CH=CH)_mC(O)-NR^9R^{10}$ ，其中所述 3-8 元杂环基任选进一步被选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6}
烷氧基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、氧代基、 $-C(O)-NR^7R^8$ 、 $-C(O)-OR^6$ 、 $-C(O)-R^6$ 、 $-S(O)_xR_6$ 、
 $-O-(CH_2)_n-R^{11}$ 和 C_{6-14} 芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^6 为 C_{1-6} 烷基；

R^7 和 R^8 各自独立地选自 H 原子、 C_{1-6} 烷基和 3-8 元杂环基；

20 R^9 和 R^{10} 与其连接的氮原子一起形成 3-8 元含氮杂环基，所述 3-8 元含氮杂环基除了 N 之外还任选含有选自 N、O 和 S 中的一个或多个杂原子；

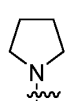
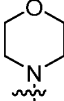
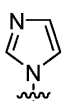
R^{11} 选自卤素、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基；

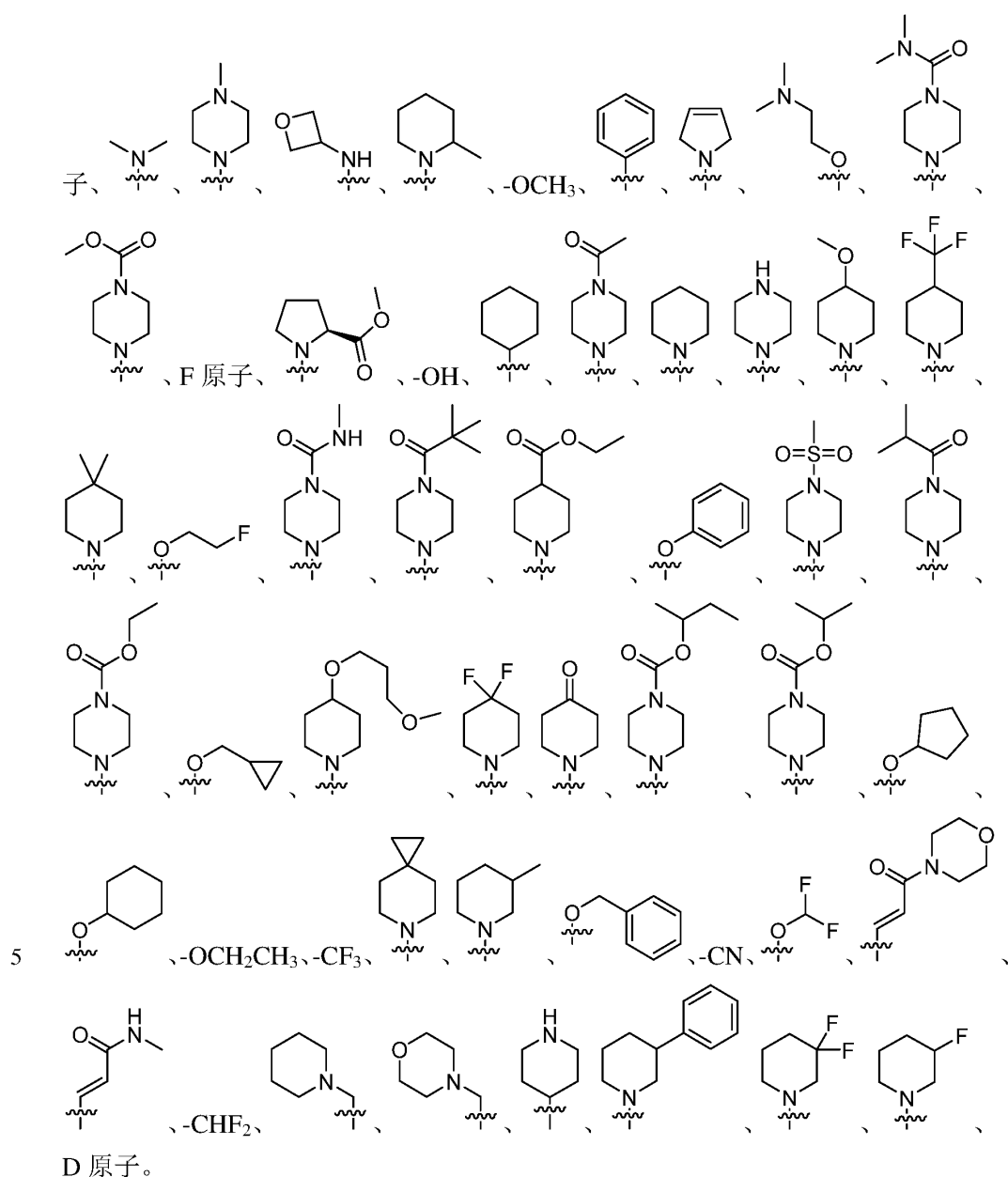
m 为 1；

n 为 0、1、2 或 3；且

25 x 为 2；

特别地，所述 3-8 元杂环基或 3-8 元含氮杂环基选自吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、哌啶基、3-吡咯啉基和 6-氮杂螺[2.5]辛烷基；5-14 元杂芳基为咪唑基；

优选地， R^3 选自 H 原子、 $-CH_3$ 、、Cl 原子、、、、Br 原



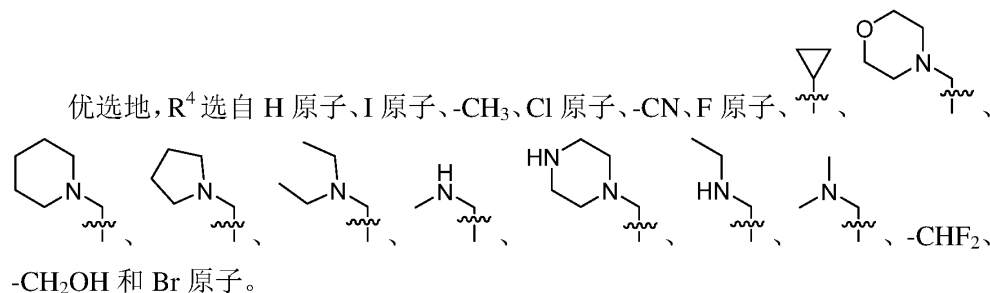
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐，其中，

R^4 选自 H 原子、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-\text{CH}_2-\text{NR}^7\text{R}^8$ 和 $-\text{CH}_2-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ；

R^7 和 R^8 各自独立地为 H 原子或 C_{1-6} 烷基；

- 15 R^9 和 R^{10} 与其连接的氮原子一起形成含 3-8 元氮杂环基，所述 3-8 元含氮杂环基除了 N 之外还任选含有选自 N、O 和 S 中的一个或多个杂原子；特别地， R^9 和

R^{10} 与其连接的氮原子一起形成吗啉基、哌啶基、吡咯烷基或哌嗪基；



5

4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐, 其中,

R^2 选自 H 原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 $-C(O)-OR^6$ 、 $-CH_2-NR^7R^8$ 和 $-CH_2-NR^9R^{10}$;

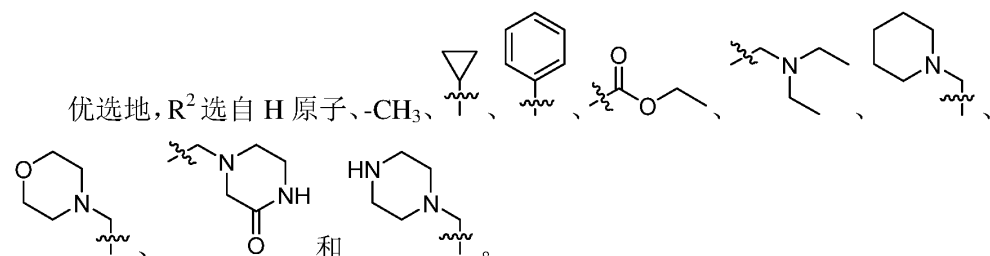
R^6 为 C_{1-6} 烷基;

R^7 和 R^8 各自独立地为 H 原子或 C_{1-6} 烷基;

R^9 和 R^{10} 与其连接的氮原子一起形成 3-8 元含氮杂环基, 所述 3-8 元含氮杂环基除了 N 之外还任选含有选自 N、O 和 S 中的一个或多个杂原子, 所述 3-8 元含氮杂环基任选进一步被一个或多个氧代基取代;

15

特别地, 所述 3-8 元含氮杂环基选自哌啶基、吗啉基和任选被氧代基取代的哌嗪基;



20

5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐, 其中,

R^5 选自 H 原子、D 原子、卤素、 C_{1-6} 烷基和 $-NR^7R^8$; R^7 为 H 原子, 且 R^8 为 C_{1-6} 烷基;

25

优选地, R^5 选自 H 原子、 $-CH_3$ 、F 原子、Br 原子、Cl 原子、D 原子和 $-NHCH_3$ 。

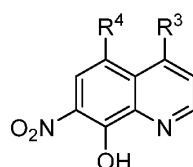
6. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形

式、或其药学上可接受的盐，其中，

R¹选自H原子、卤素、D原子和C₁₋₆烷基;

优选地，R¹选自H原子、F原子、-CH₃和D原子。

5 7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐，其为通式(II)所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐；



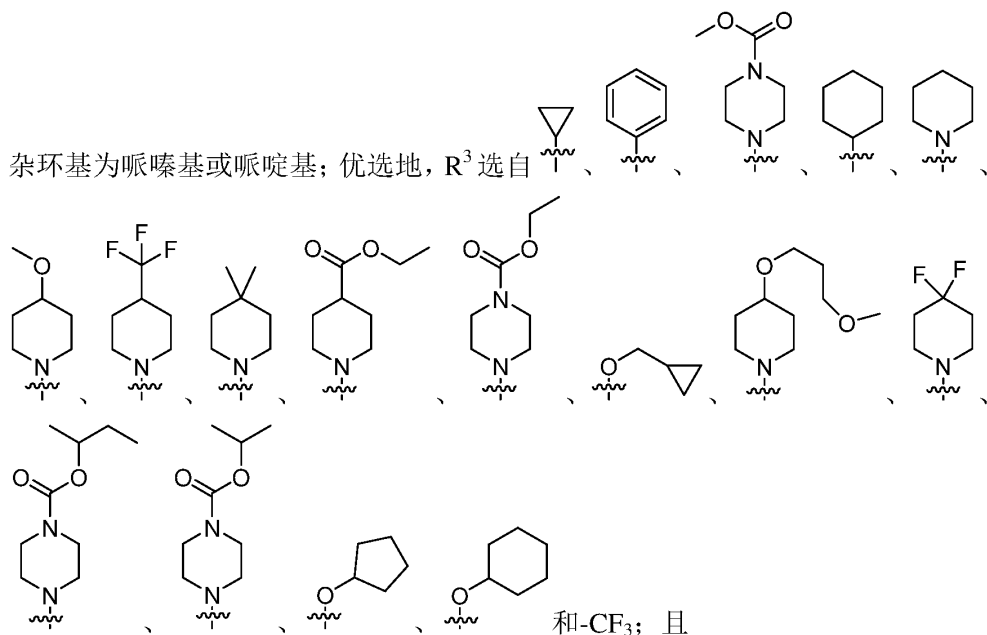
(II)

10

R^3 选自卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 $-O-(CH_2)_n-R^{11}$ ，其中所述 3-8 元杂环基任选进一步被选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)-OR^6$ 和 $-O-(CH_2)_n-R^{11}$ 中的一个或多个取代基所取代； R^6 为 C_{1-6} 烷基； R^{11} 选自 C_{3-8} 环烷基和 C_{1-6} 烷氧基；且 n 为 0、1、2、3 或 4；特别地，所述 3-8 元

15

杂环基为哌嗪基或哌啶基; 优选地, R^3 选自 、、、、、



R^4 为 H 原子或卤素；优选地， R^4 为 H 原子、Cl 原子或 F 原子。

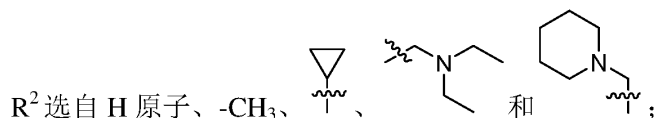
20

8. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形

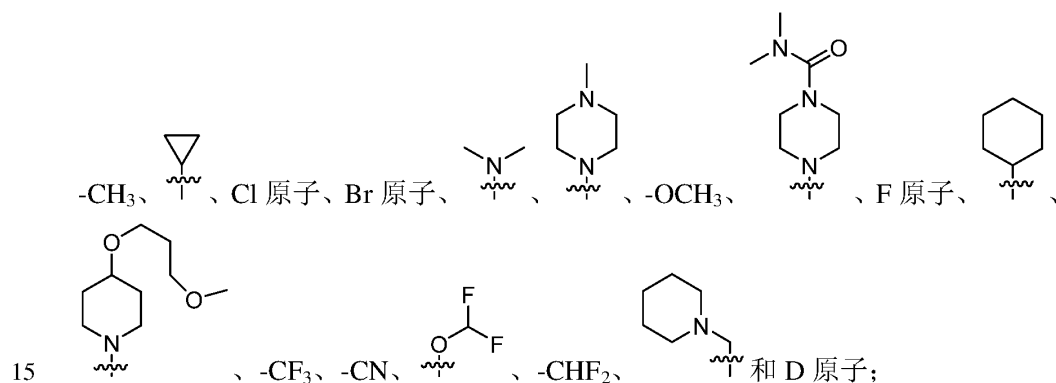
式、或其药学上可接受的盐, 其中,

R^1 选自 H 原子、卤素、D 原子和 C_{1-6} 烷基; 优选地, R^1 选自 H 原子、F 原子、 $-CH_3$ 和 D 原子;

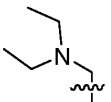
R^2 选自 H 原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 $-CH_2-NR^7R^8$ 和 $-CH_2-NR^9R^{10}$; R^7 和 R^8 各自独立地为 H 原子或 C_{1-6} 烷基; R^9 和 R^{10} 与其连接的氮原子一起形成 3-8 元含氮杂环基, 所述 3-8 元含氮杂环基除了 N 之外还任选含有选自 N、O 和 S 中的一个或多个杂原子; 特别地, R^9 和 R^{10} 与其连接的氮原子一起形成哌啶基; 优选地,



R^3 选自 H 原子、D 原子、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 C_{3-8} 环烷基、 $-(CH_2)_n-3-8$ 元杂环基和 $-NR^7R^8$, 其中所述 3-8 元杂环基任选进一步被选自 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)-NR^7R^8$ 和 $-O-(CH_2)_n-R^{11}$ 中的一个或多个取代基所取代; R^7 和 R^8 各自独立地为 C_{1-6} 烷基; R^{11} 为 C_{1-6} 烷氧基; n 为 0、1、2、3 或 4; 特别地, 所述 3-8 元杂环基为哌嗪基或哌啶基; 优选地, R^3 选自 H 原子、



R^4 选自 H 原子、卤素、 C_{3-8} 环烷基、羟 C_{1-6} 烷基和 $-CH_2-NR^7R^8$; R^7 和 R^8 各自

独立地为 C_{1-6} 烷基; 优选地, R^4 选自 H 原子、Cl 原子、F 原子、、、 $-CH_2OH$ 和 Br 原子; 且

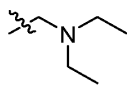
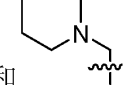
R^5 选自 H 原子、D 原子、卤素、 C_{1-6} 烷基和 $-NR^7R^8$; R^7 为 H 原子, 且 R^8 为 C_{1-6} 烷基; 优选地, R^5 选自 H 原子、 $-CH_3$ 、F 原子、Br 原子、Cl 原子、D 原子和 $-NHCH_3$;

特别地,

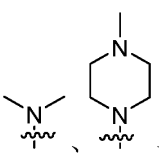
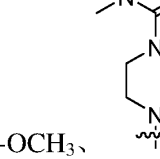
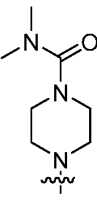
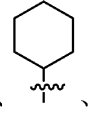
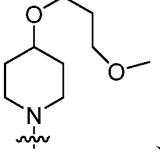
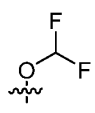
R^1 为 H 原子或 D 原子;

R^2 选自 H 原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 $-CH_2-NR^7R^8$ 和 $-CH_2-NR^9R^{10}$; R^7 和 R^8 各自独立地为 H 原子或 C_{1-6} 烷基; R^9 和 R^{10} 与其连接的氮原子一起形成 3-8 元含氮杂环基, 所述 3-8 元含氮杂环基除了 N 之外还任选含有选自 N、O 和 S 中的

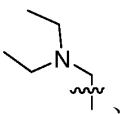
一个或多个杂原子;特别地, R^9 和 R^{10} 与其连接的氮原子一起形成哌啶基;优选地,

R^2 选自 H 原子、 $-\text{CH}_3$ 、、 和 ;

R^3 选自 H 原子、D 原子、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 C_{3-8} 环烷基和 $-(\text{CH}_2)_n-3-8$ 元杂环基, 其中所述 3-8 元杂环基任选进一步
5 被选自 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^7\text{R}^8$ 和 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{11}$ 中的一个或多个取代基所取代; R^7 和 R^8 各自独立地为 C_{1-6} 烷基; R^{11} 为 C_{1-6} 烷氧基; n 为 0、1、2、3 或 4; 特别地, 所述 3-8 元杂环基为哌嗪基或哌啶基; 优选地, R^3 选自 H 原子、Cl 原子、Br 原子、

、、 $-\text{OCH}_3$ 、、F 原子、、、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、、
- CHF_2 、 和 D 原子;

10 R^4 选自 H 原子、卤素、 C_{3-8} 环烷基、羟 C_{1-6} 烷基和 $-\text{CH}_2-\text{NR}^7\text{R}^8$; R^7 和 R^8 各自

独立地为 C_{1-6} 烷基; 优选地, R^4 选自 H 原子、Cl 原子、F 原子、、、
- CH_2OH 和 Br 原子; 且

R^5 选自 H 原子、D 原子、卤素、 C_{1-6} 烷基和 $-\text{NR}^7\text{R}^8$; R^7 为 H 原子, 且 R^8 为
15 C_{1-6} 烷基; 优选地, R^5 选自 H 原子、 $-\text{CH}_3$ 、F 原子、Br 原子、Cl 原子、D 原子和
- NHCH_3 ;

更特别地,

R^1 为 H 原子;

R^2 为 H 原子;

R^3 为卤素或卤代 C_{1-6} 烷基; 优选地, R^3 为 Cl 原子和 $-\text{CF}_3$;

20 R^4 为 H 原子或卤素; 优选地, R^4 为 H 原子或 Cl 原子; 且

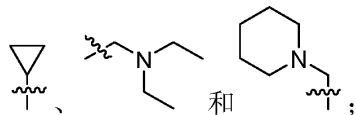
R^5 为 H 原子。

9. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、
立体异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形
25 式、或其药学上可接受的盐, 其中,

R^1 为 H 原子或 D 原子;

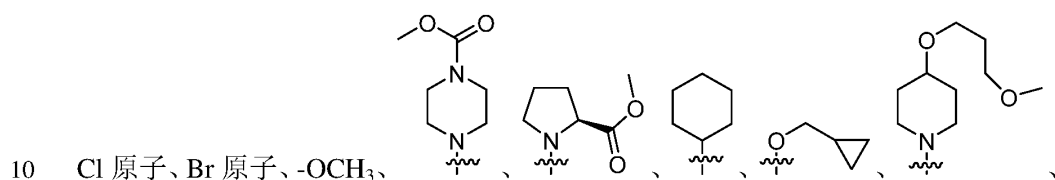
R^2 选自 H 原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 $-\text{CH}_2-\text{NR}^7\text{R}^8$ 和 $-\text{CH}_2-\text{NR}^9\text{R}^{10}$; R^7 和

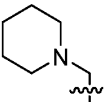
R^8 各自独立地为 C_{1-6} 烷基; R^9 和 R^{10} 与其连接的氮原子一起形成 3-8 元含氮杂环基, 所述 3-8 元含氮杂环基除了 N 之外还任选含有选自 N、O 和 S 中的一个或多个杂原子; 特别地, 所述 3-8 元含氮杂环基为哌啶基; 优选地, R^2 选自 H 原子、 $-CH_3$ 、



- 5 R^3 选自 H 原子、D 原子、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 C_{3-8} 环烷基、 $-(CH_2)_n-3-8$ 元杂环基和 $-O-(CH_2)_n-R^{11}$, 其中所述 3-8 元杂环基任选进一步被一个或多个 $-C(O)-OR^6$ 或 $-O-(CH_2)_n-R^{11}$ 所取代; R^6 为 C_{1-6} 烷基; R^{11} 为 C_{3-8} 环烷基或 C_{1-6} 烷氧基; n 为 0、1、2、3 或 4; 特别地, 所述 3-8

元杂环基选自吡咯烷基、哌嗪基和哌啶基; 优选地, R^3 选自 H 原子、 $-CH_3$ 、、



$-CF_3$ 、 $-CN$ 、、 $-CHF_2$ 、 和 D 原子;

R^4 选自 H 原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基和 $-CH_2-NR^7R^8$; R^7 和 R^8 各自独

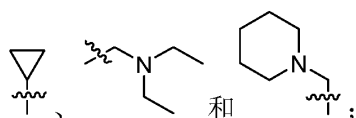
立地为 C_{1-6} 烷基; 优选地, R^4 选自 H 原子、 $-CH_3$ 、Cl 原子、F 原子、、 和 Br 原子; 且

- 15 R^5 选自 H 原子、D 原子、卤素、 C_{1-6} 烷基和 $-NR^7R^8$; R^7 为 H 原子, 且 R^8 为 C_{1-6} 烷基; 优选地, R^5 选自 H 原子、 $-CH_3$ 、F 原子、Br 原子、Cl 原子、D 原子和 $-NHCH_3$;

特别地,

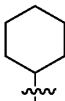
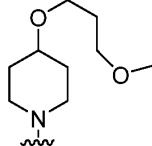
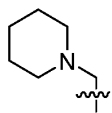
R^1 为 H 原子或 D 原子;

- 20 R^2 选自 H 原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 $-CH_2-NR^7R^8$ 和 $-CH_2-NR^9R^{10}$; R^7 和 R^8 各自独立地为 C_{1-6} 烷基; R^9 和 R^{10} 与其连接的氮原子一起形成 3-8 元含氮杂环基, 所述 3-8 元含氮杂环基除了 N 之外还任选含有选自 N、O 和 S 中的一个或多个杂原子; 特别地, 所述 3-8 元含氮杂环基为哌啶基; 优选地, R^2 选自 H 原子、 $-CH_3$ 、



- 25 R^3 选自 H 原子、D 原子、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧

基、氰基、C₃₋₈环烷基、-(CH₂)_{n-3-8}元杂环基和-O-(CH₂)_n-R¹¹，其中所述3-8元杂环基任选进一步被一个或多个-O-(CH₂)_n-R¹¹所取代；R¹¹为C₃₋₈环烷基或C₁₋₆烷氧基；n为0、1、2、3或4；特别地，所述3-8元杂环基为哌啶基；优选地，R³选

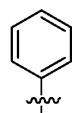
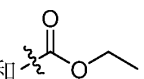
- 自H原子、Cl原子、Br原子、-OCH₃、、、、-CF₃、
 5 -CN、、-CHF₂、和D原子；
 R⁴选自H原子、卤素和C₃₋₈环烷基；优选地，R⁴选自H原子、Cl原子、F原子、和Br原子；且
 R⁵选自H原子、D原子、卤素和-NR⁷R⁸；R⁷为H原子，且R⁸为C₁₋₆烷基；
 优选地，R⁵选自H原子、F原子、Br原子、Cl原子、D原子和-NHCH₃；
 10 更特别地，
 R¹为H原子；
 R²为H原子；
 R³为卤素或卤代C₁₋₆烷基；优选地，R³为Cl原子和-CF₃；
 R⁴为卤素；优选地，R⁴为Cl原子或F原子；且
 15 R⁵为H原子。

10. 根据权利要求1-6中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐，其中，

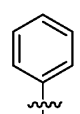
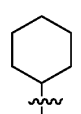
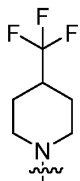
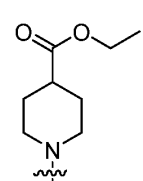
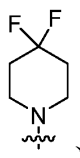
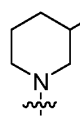
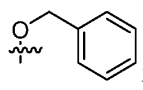
- 20 R¹为H原子；
 R²为H原子或C₁₋₆烷基；优选地，R²为H原子或-CH₃；
 R³为H原子或C₃₋₈环烷基；优选地，R³选自H原子或；
 R⁴为H原子或氰基；且
 R⁵为H原子或C₁₋₆烷基；优选地，R⁵为H原子或-CH₃。

25 11. 根据权利要求1-6中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐，其中，

- 30 R¹为H原子或D原子；
 R²选自H原子、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₄芳基和-C(O)-OR⁶；R⁶为C₁₋₆烷

基；优选地， R^2 选自 H 原子、 $-CH_3$ 、、和 ；

R^3 选自 H 原子、D 原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 $-O-CH_2-R^{11}$ ，其中所述 3-8 元杂环基任选进一步被选自 C_{1-6} 烷基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和 $-C(O)-OR^6$ 中的一个或多个取代基所取代； R^6 为 C_{1-6} 烷基； R^{11} 为 C_{3-8} 环烷基或 C_{6-14} 芳基；特别地，所述 3-8 元杂环基为哌啶基；优选

地， R^3 选自 H 原子、、Cl 原子、 $-OCH_3$ 、、F 原子、、、、、、 $-CF_3$ 、、和 D 原子；

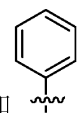
R^4 选自 H 原子、卤素和 C_{3-8} 环烷基；优选地， R^4 选自 H 原子、Cl 原子、F 原子、和 Br 原子；

10 R^5 选自 H 原子、D 原子、卤素和 C_{1-6} 烷基；优选地， R^5 选自 H 原子、 $-CH_3$ 、F 原子、Br 原子、Cl 原子和 D 原子；

特别地，

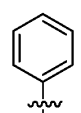
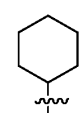
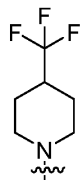
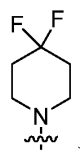
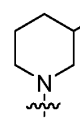
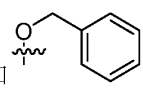
R^1 为 H 原子或 D 原子；

R^2 选自 H 原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基和 C_{6-14} 芳基；优选地， R^2 选自 H 原子、

15 $-CH_3$ 、和 ；

R^3 选自 H 原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 $-O-CH_2-R^{11}$ ，其中所述 3-8 元杂环基任选进一步被选自 C_{1-6} 烷基、卤素和卤代 C_{1-6} 烷基中的一个或多个取代基所取代； R^{11} 为 C_{3-8} 环烷基或 C_{6-14} 芳基；

特别地，所述 3-8 元杂环基为哌啶基；优选地， R^3 选自 H 原子、、Cl 原子、

20 $-OCH_3$ 、、、、、、 $-CF_3$ 、和 ；

R^4 选自 H 原子、卤素和 C_{3-8} 环烷基；优选地， R^4 选自 H 原子、Cl 原子、F 原

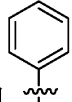


子和

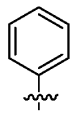
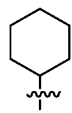
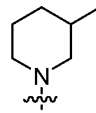
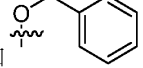
R^5 选自 H 原子、D 原子和卤素；优选地， R^5 选自 H 原子、F 原子、Br 原子、Cl 原子和 D 原子；

更特别地，

5 R^1 为 H 原子；

R^2 选自 H 原子、 C_{3-8} 环烷基和 C_{6-14} 芳基；优选地， R^2 选自 H 原子、 和 ；

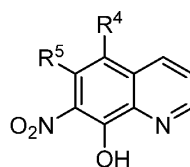
R^3 选自 H 原子、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 $-O-CH_2-R^{11}$ ，其中所述 3-8 元杂环基任选进一步被一个或多个 C_{1-6} 烷基所取代； R^{11} 为 C_{3-8} 环烷基或 C_{6-14} 芳基；特别地，所述 3-8 元杂环基为哌啶基；优选地， R^3

10 选自 H 原子、Cl 原子、、、、 $-CF_3$ 、 和 ；

R^4 为 H 原子或卤素；优选地， R^4 为 H 原子、Cl 原子或 F 原子；

R^5 为 H 原子或卤素；优选地， R^5 为 H 原子、Br 原子或 Cl 原子。

12. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、
15 立体异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐，其为通式(III)所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐：

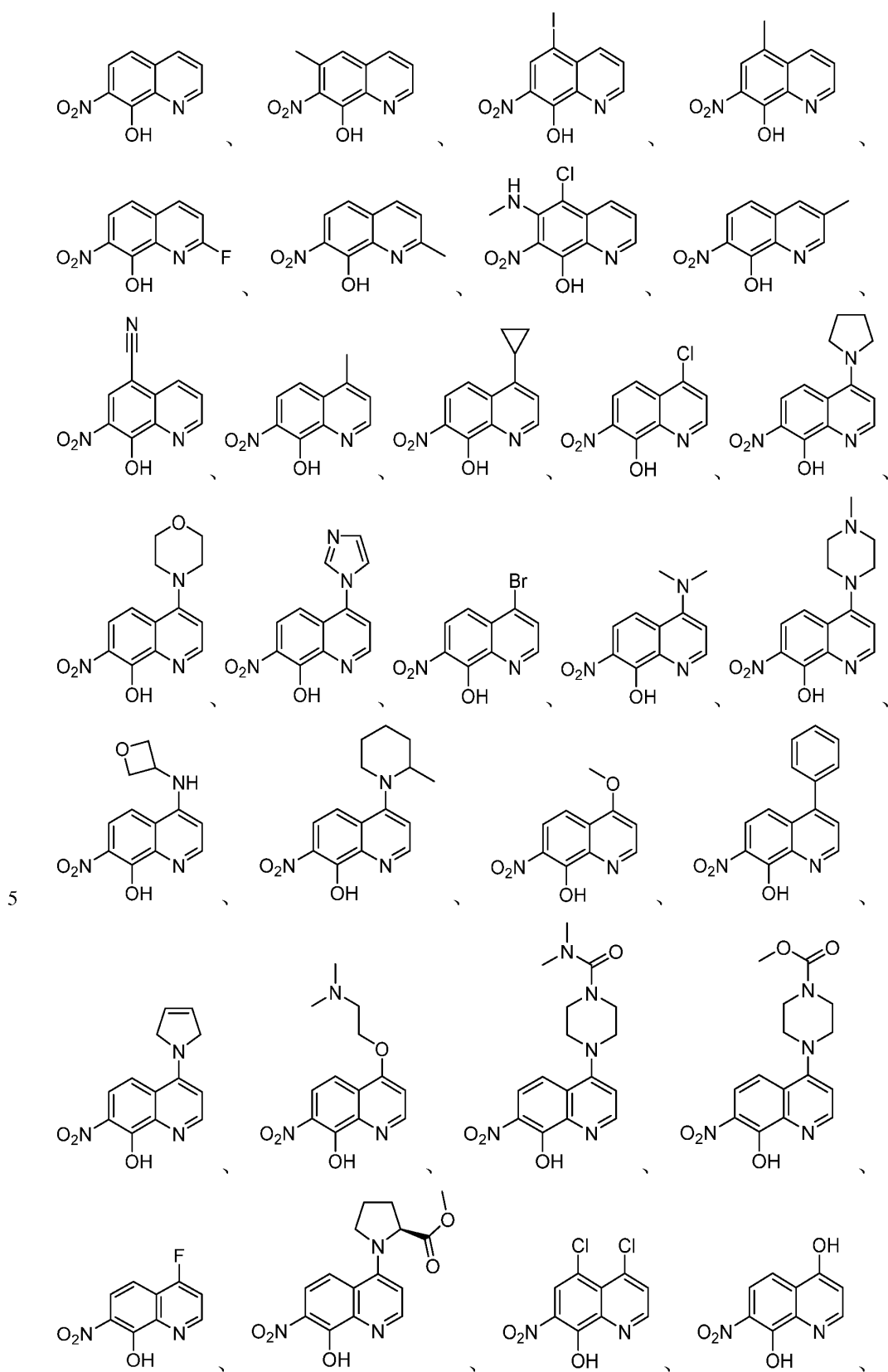


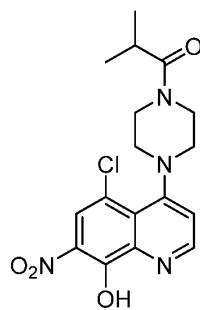
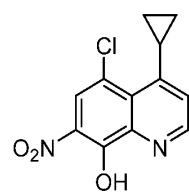
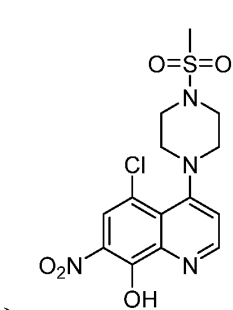
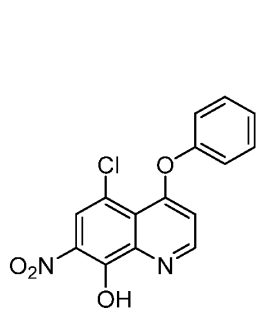
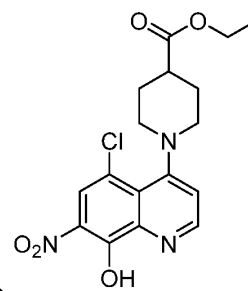
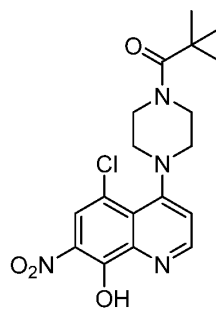
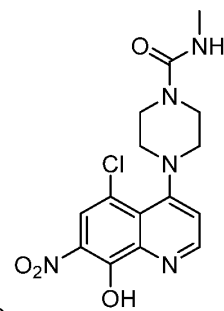
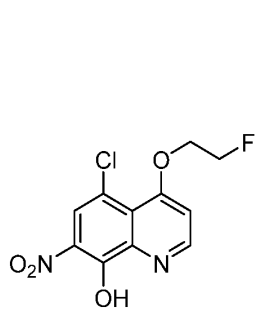
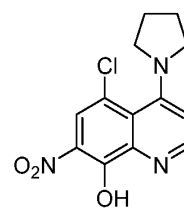
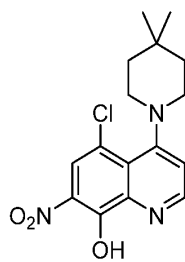
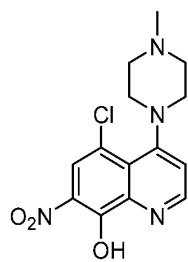
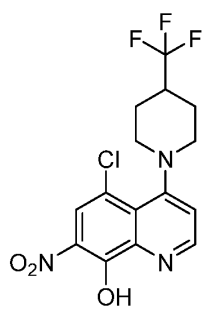
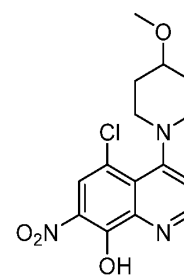
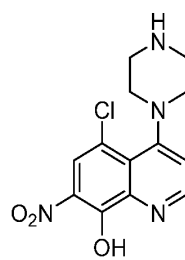
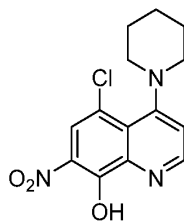
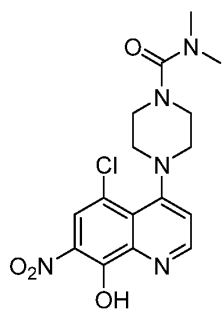
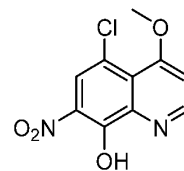
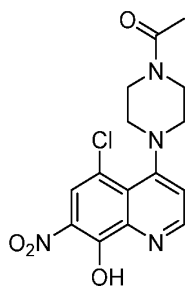
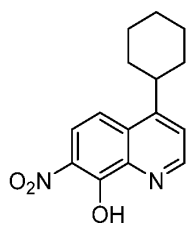
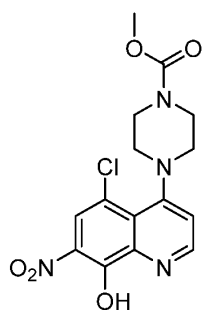
(III)

20 优选地， R^4 为卤素，优选为 Cl 原子或 F 原子；且

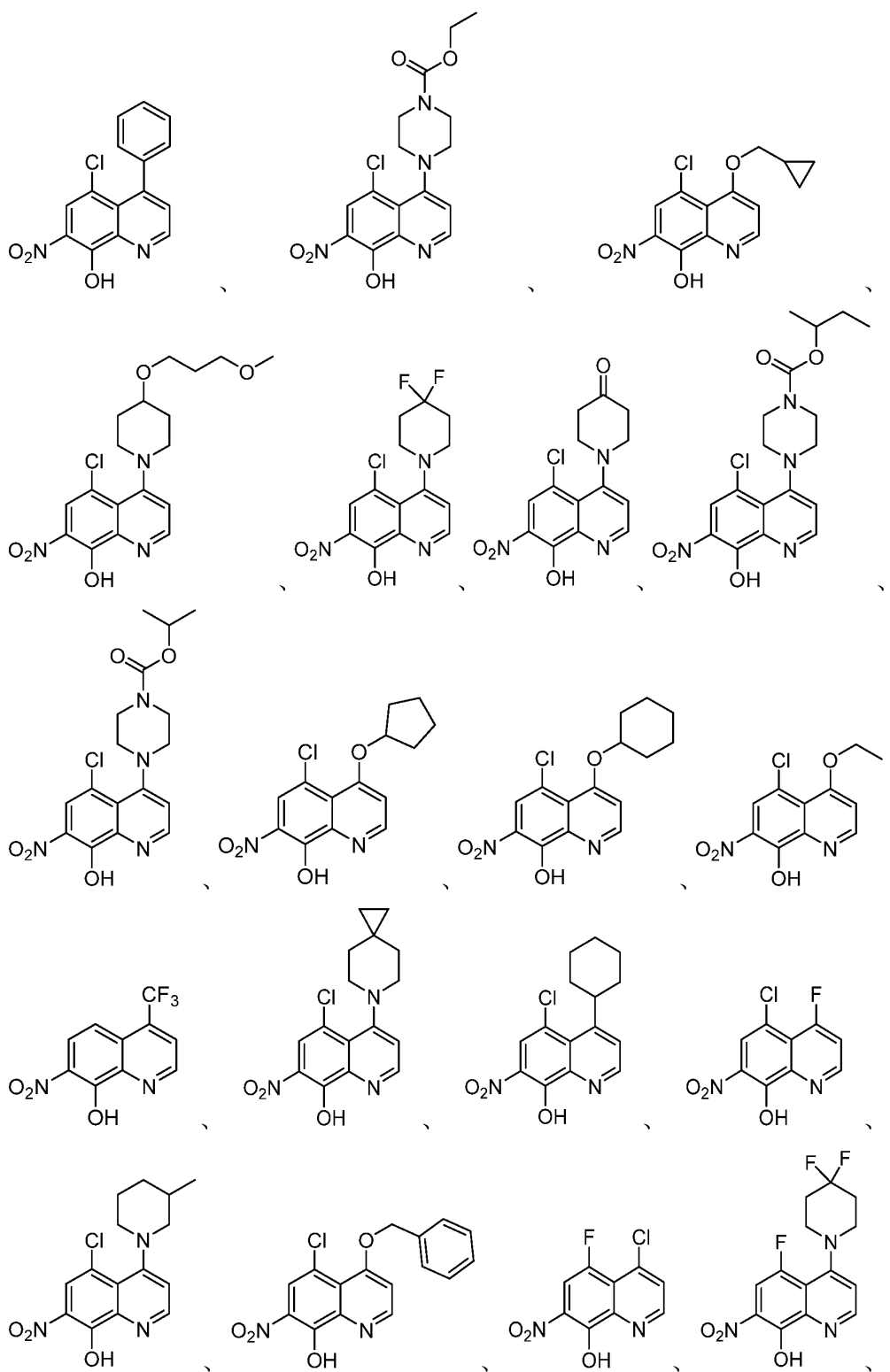
R^5 为卤素，优选为 F 原子、Cl 原子或 Br 原子。

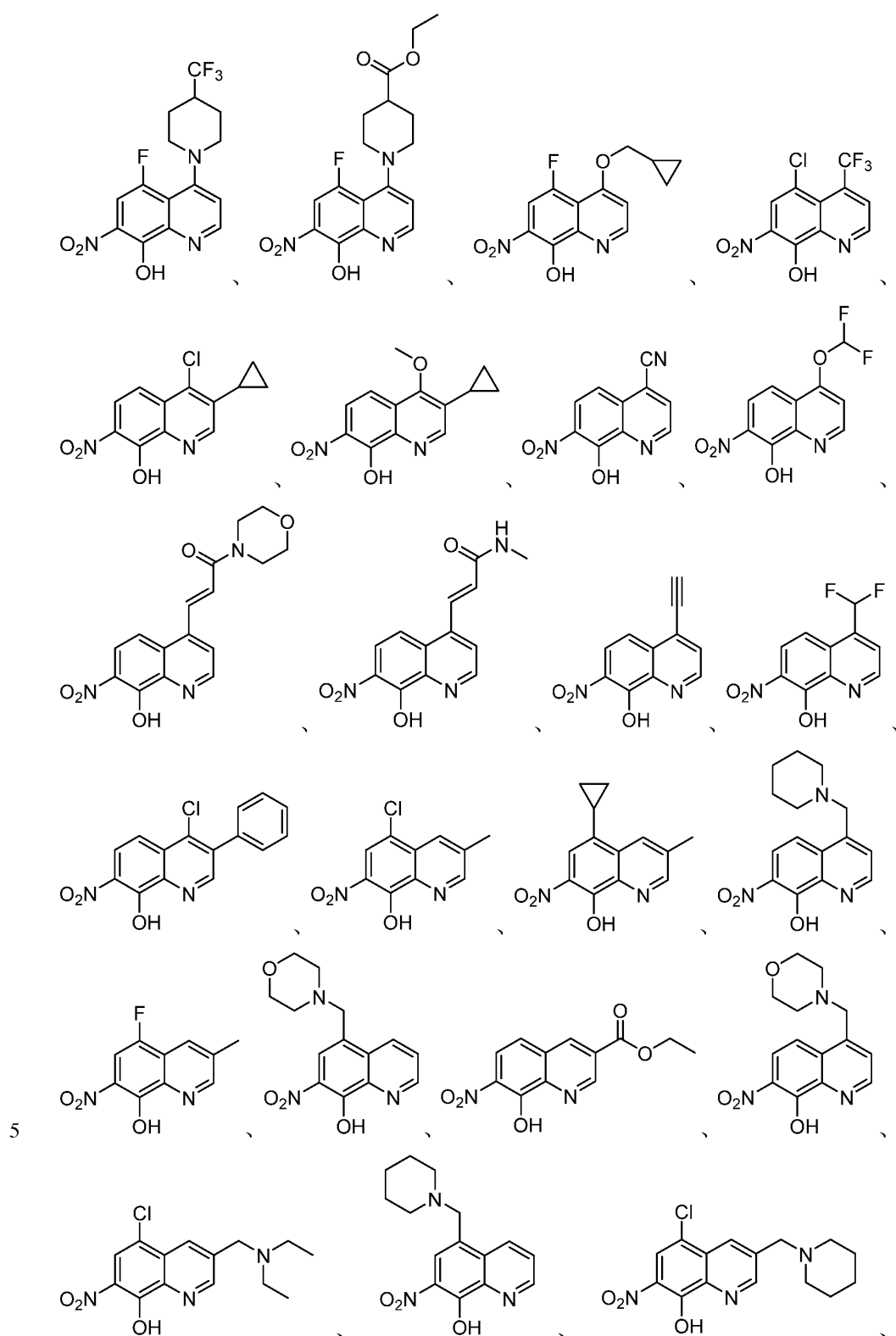
13. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、
25 立体异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐，其中，所述通式(I)所示的化合物选自：

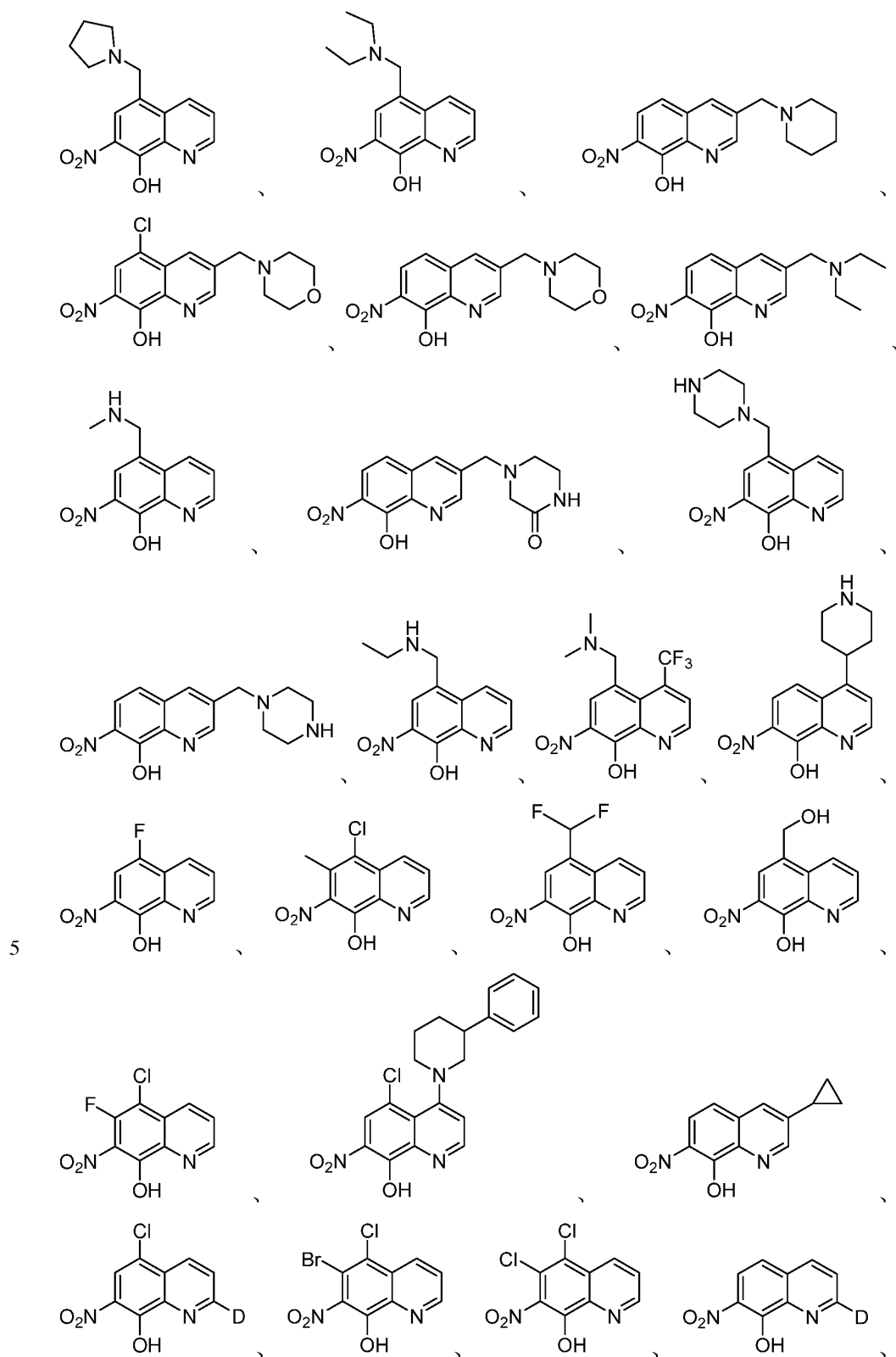


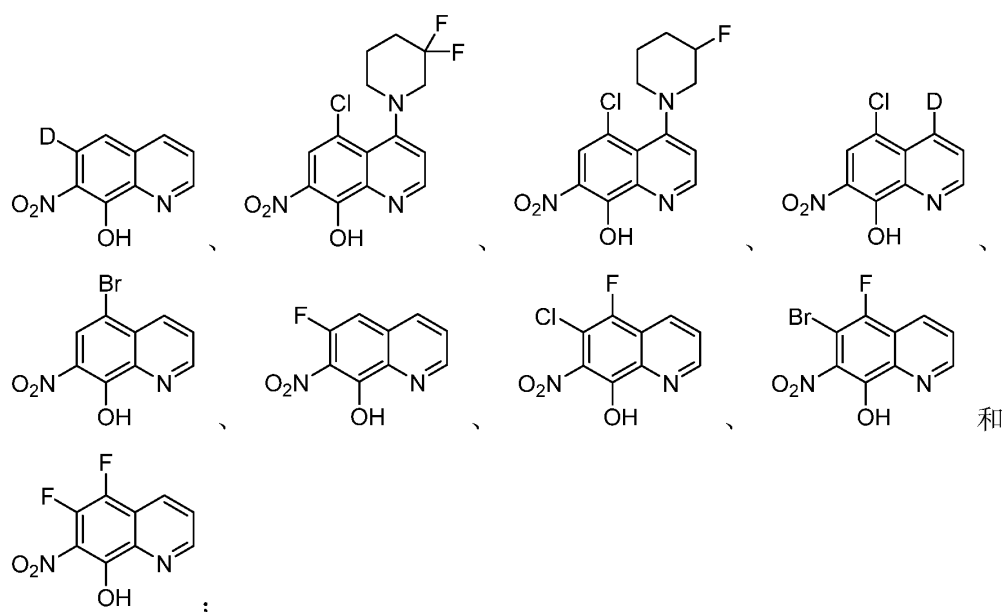


5

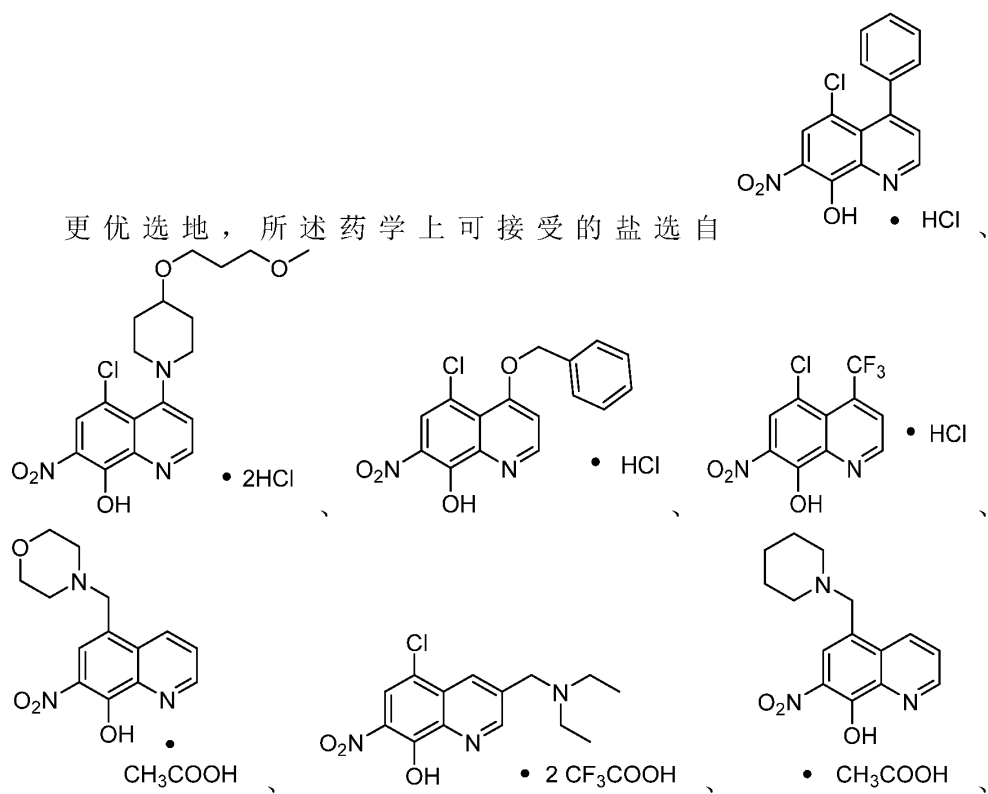


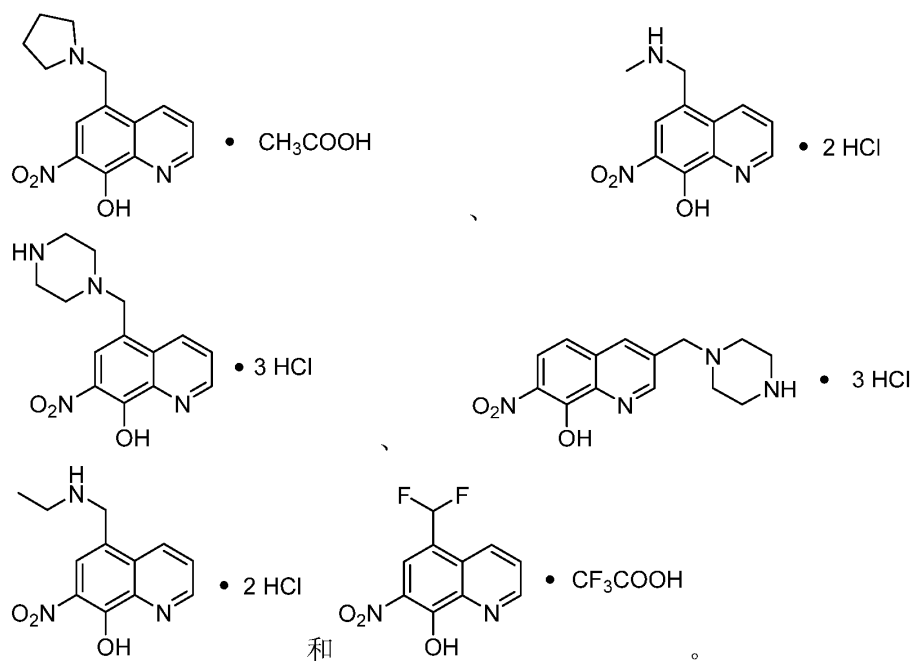




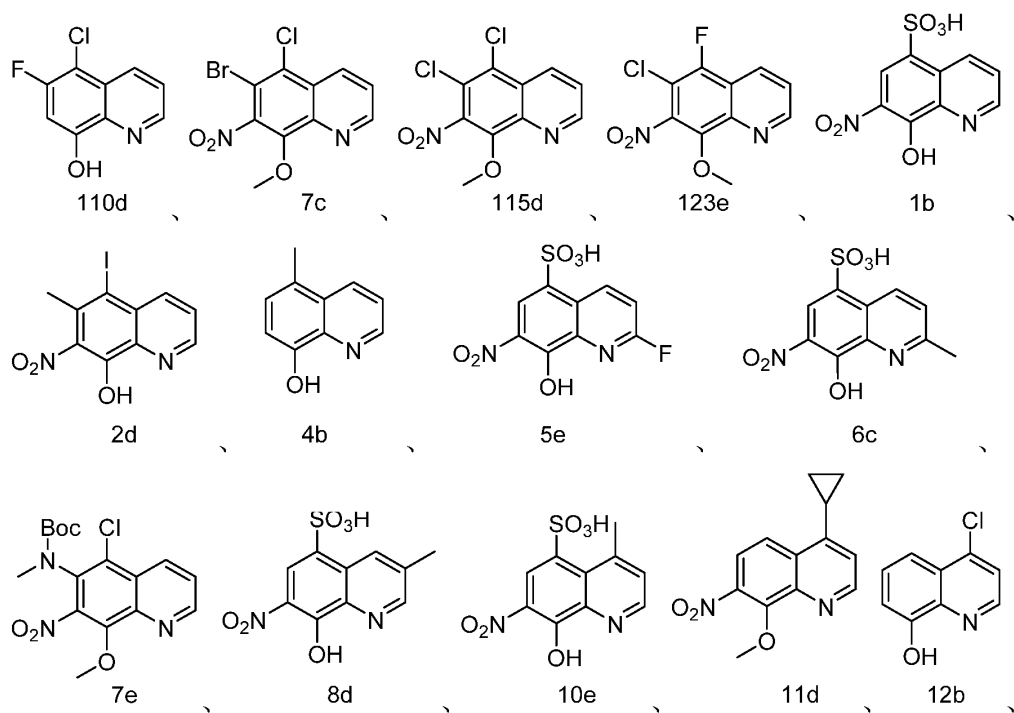


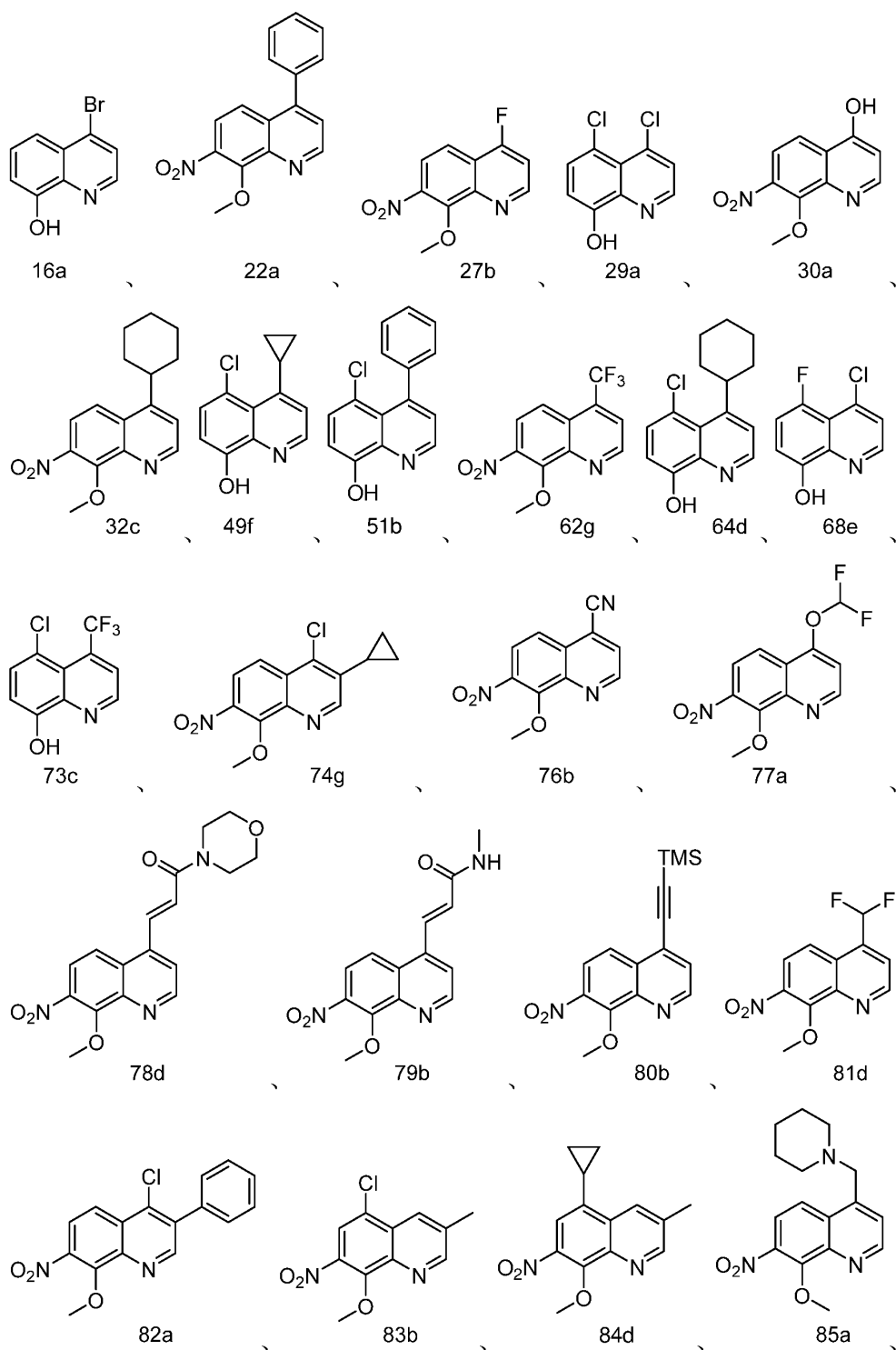
5 优选地，所述药学上可接受的盐为上述各具体化合物的盐酸盐、乙酸盐或三氟乙酸盐；

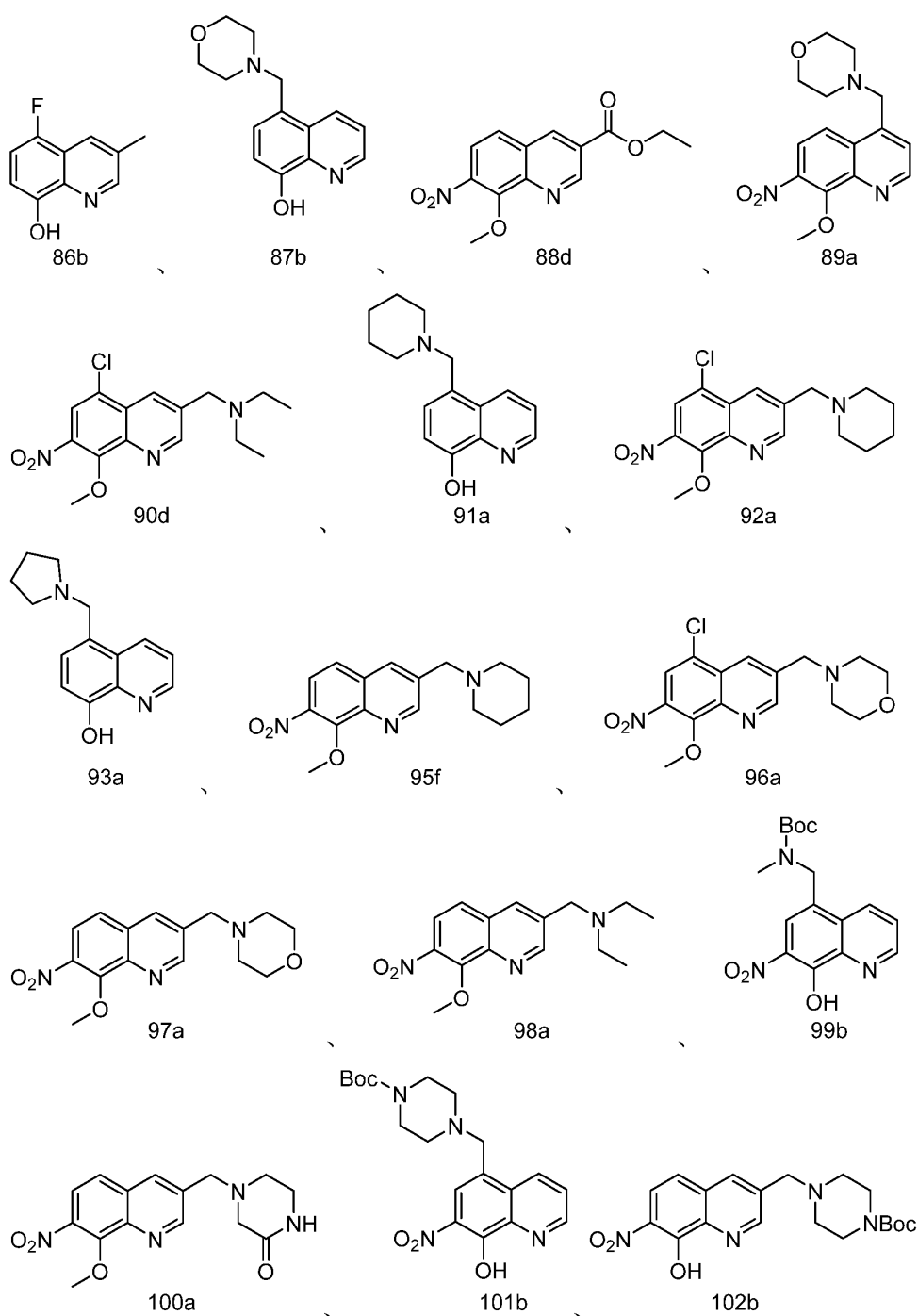


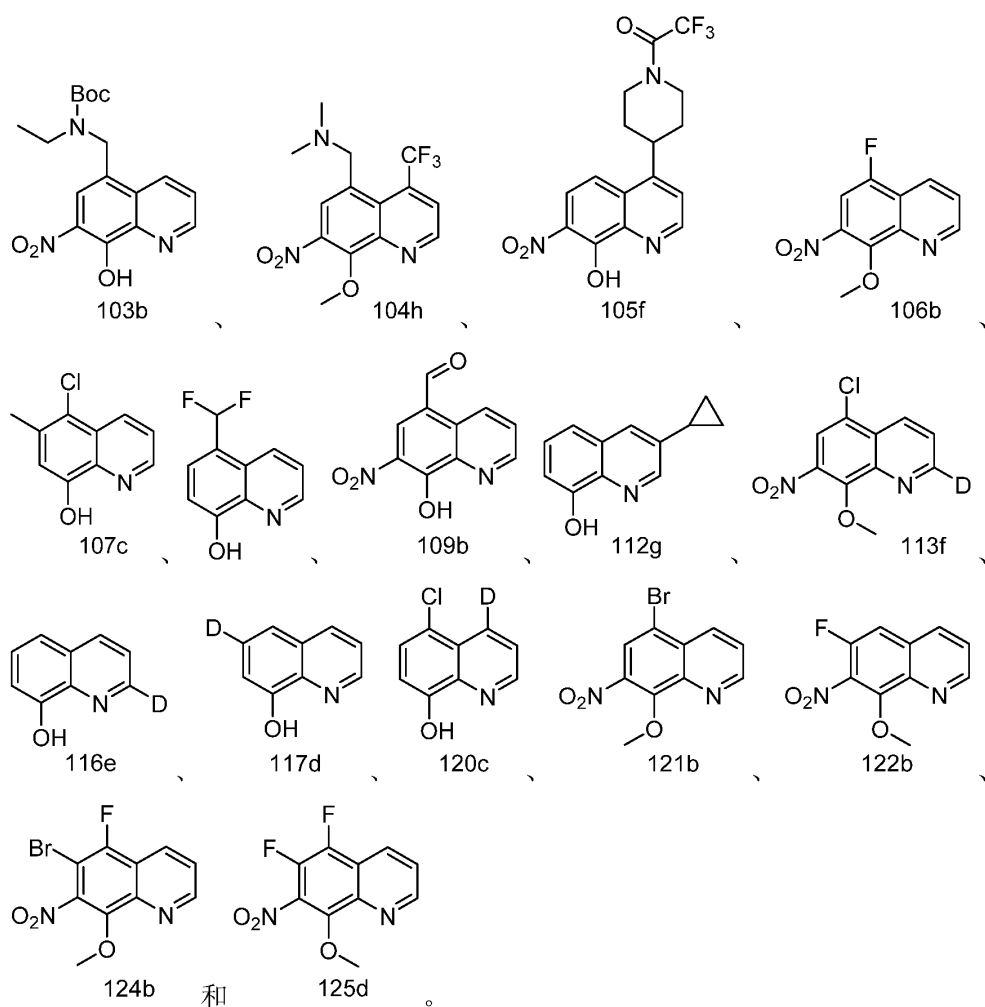


5 14. 一种如下所示的化合物或其药学上可接受的盐:





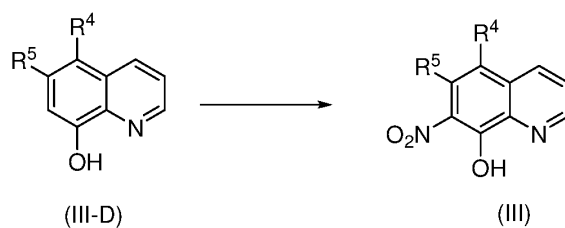




5

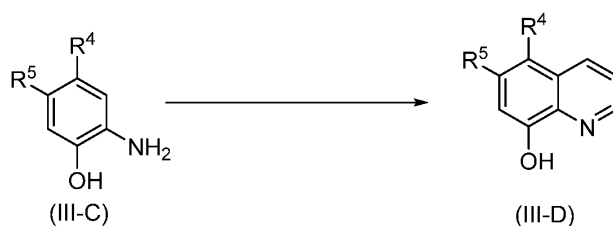
15. 一种制备权利要求 12 所述的通式(III)所示的化合物的方法,其包括以下步骤:

方法 I:



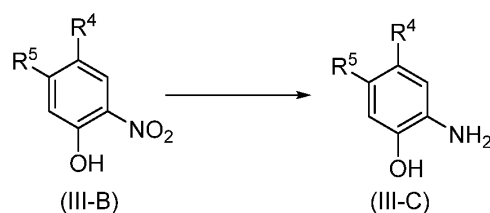
10 通式(III-D)化合物在亚硝酸盐及酸存在下反应生成通式(III)化合物; 其中, 所述亚硝酸盐优选亚硝酸钠、亚硝酸钾和亚硝酸钙中一种或多种, 更优选亚硝酸钠; 所述酸优选盐酸、乙酸和三氟乙酸中的一种或多种, 更优选盐酸;

方法 I 中, 优选地,



通式(III-C)化合物在丙三醇或丙烯醛缩二乙醇及酸和氧化剂存在下反应生成通式(III-D)化合物；

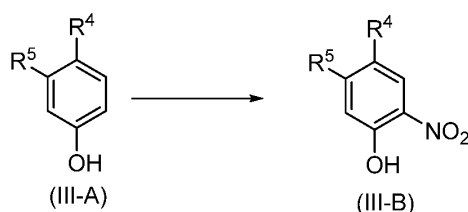
方法 I 中，进一步优选地，



5

通式(III-B)化合物在溶剂和还原剂存在下反应生成通式(III-C)化合物；其中，所述还原剂优选为铁或 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ；

方法 I 中，更进一步优选地，

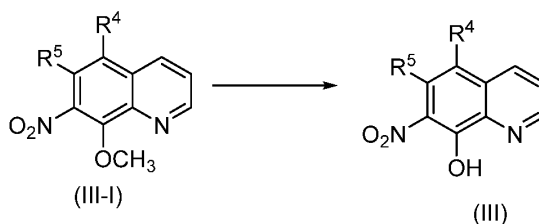


10

通式(III-A)化合物在溶剂及 HNO_3 存在下反应生成通式(III-B)化合物；其中，所述溶剂优选为 1,2-二氯乙烷；所述反应优选在相转移催化剂下进行，所述相转移催化剂优选四丁基溴化铵；

或者，

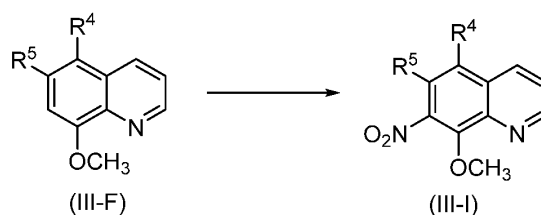
方法 II：



15

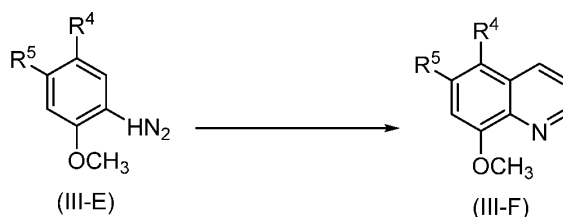
通式(III-I)化合物在溶剂和 LiCl 存在下于 $80-130^\circ\text{C}$ 反应生成通式(III)化合物；其中，所述溶剂优选为 N,N -二甲基甲酰胺；

方法 II 中，优选地，



通式(III-F)化合物在溶剂、 HNO_3 和硫酸存在下反应生成通式(III-I)化合物；其中，所述溶剂优选乙酸酐；

方法 II 中，进一步优选地，

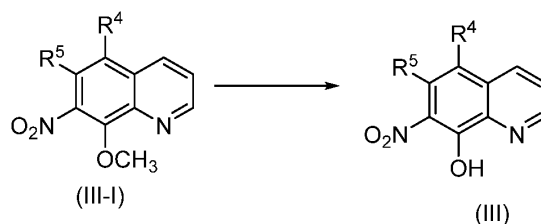


5

通式(III-E)化合物在丙三醇或丙烯醛缩二乙醇及酸和氧化剂存在下反应生成通式(III-F)化合物；

或者，

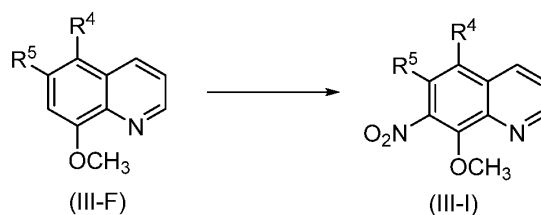
方法 III：



10

通式(III-I)化合物在溶剂和 LiCl 存在下于 $80-130^\circ\text{C}$ 反应生成通式(III)化合物；其中，所述溶剂优选为 N,N -二甲基甲酰胺；

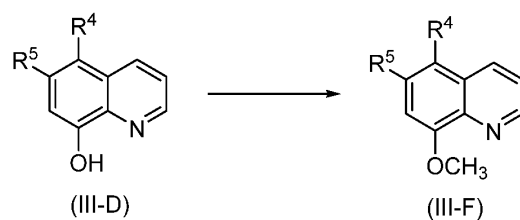
方法 III 中，优选地，



15

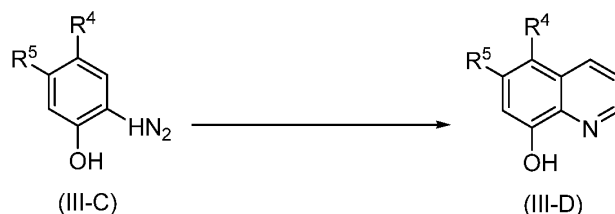
通式(III-F)化合物在溶剂、 HNO_3 和硫酸存在下反应生成通式(III-I)化合物；其中，所述溶剂优选乙酸酐；

方法 III 中，进一步优选地，



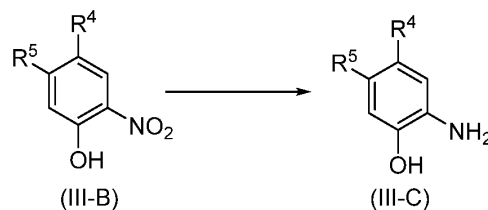
通式(III-D)化合物在溶剂、甲基化试剂和碱存在下，反应生成通式(III-F)化合物；其中，所述甲基化试剂优选 CH_3I 或硫酸二甲酯；所述碱优选无机碱，更优选碳酸钾碳酸钠；

5 方法 III 中，更进一步优选地，



通式(III-C)化合物在丙三醇或丙烯醛缩二乙醇及酸和氧化剂存在下反应生成通式(III-D)化合物；

方法 III 中，再更进一步优选地，



10

通式(III-B)化合物在溶剂和还原剂存在下反应生成通式(III-C)化合物；其中，所述还原剂优选为铁或 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 。

15 16. 一种药物组合物，所述药物组合物含有权利要求 1-13 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐，以及一种或多种药学上可接受的辅料。

20 17. 根据权利要求 1-13 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、立体异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐，或根据权利要求 16 所述的药物组合物在制备治疗感染性疾病或癌症的药物中的用途，

其中，所述感染性疾病优选全身性感染、生殖系统感染或泌尿系统感染；特别地，所述感染性疾病由革兰氏阴性菌或革兰氏阳性菌引起；更特别地，所述革

兰氏阴性菌包括大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌，所述大肠埃希菌优选碳青霉烯类耐药大肠埃希菌，所述鲍曼不动杆菌优选碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌；所述革兰氏阳性菌包括金黄色葡萄球菌，所述金黄色葡萄球菌优选甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌和/或敏感的金黄色葡萄球菌；

5 其中，所述癌症优选膀胱癌或前列腺癌。