

## 硝羟喹啉前药及其用途

### 技术领域

本发明涉及药物领域。具体地，本发明涉及一种硝羟喹啉前药及其用途。

### 背景技术

硝羟喹啉（Nitroxoline）作为一种已上市销售的抗菌药，长时间被用于治疗尿路感染。最近的发现表明，硝羟喹啉对抑制血管生成以及抑制癌细胞的生长和入侵也非常有效，目前正在被开发用于抗肿瘤。人体药代动力学研究表明，硝羟喹啉能够迅速被吸收进入血液循环，但由于肝脏对药物的首过效应严重，致使其生物半衰期非常短（根据江苏亚虹医药科技有限公司在中国实施的一项单臂、开放、多中心临床二期实验表明其半衰期为 1.22-1.44 小时），而需要频繁给药。为了维持连续的药物暴露量，硝羟喹啉药品一般处方要求每天服用三次（TID）或四次（QID），这不仅带来经济损失，不利于患者依从，更严重的是加大了药物对正常机体的持续损害。同时，由于硝羟喹啉水溶性很低，往往需要将其制成速释制剂，提高溶解度，无形中增加了生产成本。

前药（prodrug）是活性药物经过化学修饰后得到的化合物，其在体内通过酶的作用转化为原来的药物而发挥药效。前药在药物研发中有广泛的应用，其已经在多种不同的药物中研究成功并得到良好的应用效果。通过前药策略可以解决母药（active agent）因其自身理化性质而产生的一些缺陷，例如：1）消除药物的不良臭味；2）提高血药浓度；3）提高药物的脂溶性或者水溶性；4）延长药物的作用时间；5）改变药物的给药途径等。

到目前为止，没有关于运用前药策略来提高硝羟喹啉的生物半衰期，暴露量以及水溶性，从而减少药物的给药次数的相关报道。

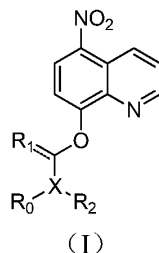
针对以上不足，本发明人设计了硝羟喹啉分子的前药，该前药在进入体内后被代谢成硝羟喹啉发挥作用，同时使硝羟喹啉在体内的半衰期延长，以达到减小给药频率的目的。

### 发明内容

由于硝羟喹啉的代谢特点为水溶性低、生物半衰期短，使其在抗菌和抗癌应用中，一般处方要求每天服用三次或四次。同时由于其主要的代谢途径通过肾代谢，经过尿路排出，限制了硝羟喹啉在尿路感染和膀胱癌等之外的领域的应用。

本发明提供了一种可用作硝羟喹啉的前药的化合物。通过对化合物结构的筛选和优化，发现在动物中，该化合物相对于硝羟喹啉有更好的水溶性、血药浓度或生物半衰期等药代动力学参数。本发明的化合物可以减少给药次数，同时拓展了在尿路领域以外的其他领域中应用的可能性。

因此, 本发明的目的是提供一种式 (I) 所示的化合物



或其内消旋体、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:

$\text{---}\text{X}\text{---}$  表示单键或双键;

$R_1$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、S 或 O;

X 选自 O、N、S、 $-(CH_2)_n-$ 、芳基、或杂环基;

其中:

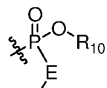
当 X 选自 N 时,  $R_0$  和  $R_2$  各自独立地选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、芳基、或杂环基;

当 X 选自芳基或杂环基时;  $R_0$  和  $R_2$  各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基, 其中所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代;

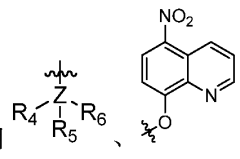
当 X 选自 O、S 或  $-(CH_2)_n-$  时,  $R_2$  不存在;  $R_0$  选自  $C_{1-6}$  烷基、环烷基、杂环基、

$-\text{COR}_{11}$ 、 $-\text{C(O)OR}_{12}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---P---} \\ | \\ \text{E} \\ | \\ \text{R}_{13} \end{array}$  或  $\begin{array}{c} \text{Y} \\ \parallel \\ \text{---C---} \\ | \\ \text{R}_3 \end{array}$ , 所述  $C_{1-6}$  烷基、环烷基、杂环基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代;

其中:



当  $R_0$  选自  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---P---} \\ | \\ \text{E} \\ | \\ \text{R}_{13} \end{array}$  时, E 选自 O 或  $\text{NR}_{14}$ ;  $R_{10}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$  各自独立地选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、或芳基, 所述  $C_{1-6}$  烷基或芳基任选进一步被选自卤素、羟基、巯基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-\text{OR}_{12}$ 、 $-\text{COR}_{11}$ 、 $-\text{C(O)OR}_{12}$ 、 $-\text{OC(O)R}_{11}$ 、 $-\text{OC(O)OR}_{12}$  的一个或多个基团取


 代；当  $R_0$  选自 、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选被进一步被选自卤素、羟基、巯基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{11}$  的一个或多个基团取代；Z 选自 C、N 或 O；

其中：

当 Z 选自 C 时， $R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  各自独立地选自氢、卤素、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}_{12}$ 、 $-\text{SR}_{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH})_m-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{S}(\text{O})_p\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{R}_{12}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{C}(\text{O})-(\text{CH})_m-\text{N}(\text{R}^c)\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ ，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、 $\text{OR}_{12}$ 、 $\text{SR}_{12}$ 、 $\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{COR}_{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{R}_{12}$ 、环烷基、杂环基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基的一个或多个基团取代，所述芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳基烷基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基的一个或多个基团取代；或者

$R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  其中之一为氢，其余两者与 Z 一起形成环烷基或杂环基，所述环烷基或杂环基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代；

当 Z 选自 N 时， $R_6$  不存在， $R_4$  和  $R_5$  各自独立地选自氢、卤素、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}_{12}$ 、 $-\text{SR}_{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{S}(\text{O})_p\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{R}_{12}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{C}(\text{O})-(\text{CH})_m-\text{N}(\text{R}^c)\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ ，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、或杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、 $\text{OR}_{12}$ 、 $\text{SR}_{12}$ 、 $\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、 $-(\text{CH})_m-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、环烷基、杂环基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基的一个或多个基团取代，或者

$R_4$ 、 $R_5$  和 Z 一起形成环烷基或杂环基，所述环烷基或杂环基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代；

当 Z 表示 O 时， $R_5$  和  $R_6$  不存在， $R_4$  选自  $\text{C}_{1-6}$  烷基、芳基或杂环基，其中所述  $\text{C}_{1-6}$  烷基、芳基或杂环基任选进一步被一个或多个  $-\text{OH}$  取代；

或者

当 X 选自 O、N、S、或  $-(\text{CH}_2)_n-$  时， $R_2$  不存在， $R_1$ 、X 和  $R_0$  一起形成环烷基

或杂环基, 所述环烷基或杂环基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代;

$R_{11}$  和  $R_{12}$  各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基, 其中所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、 $-NR^aR^b$ 、 $-OR^d$ 、 $-N(R^c)C(O)R^d$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^c)S(O)_pR^d$ 、 $-S(O)_pN(R^a)(R^b)$ 、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代;

$R^a$  和  $R^b$  各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基, 其中所述氨基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代;

或者  $R^a$  和  $R^b$  与他们连接的原子一起形成杂环基, 所述杂环基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、氧代基、羟基、巯基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代;

$R^c$  和  $R^d$  各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基, 其中所述氨基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代;

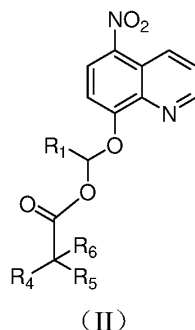
$n$  选自 1 至 8 的整数;

$m$  选自 0 至 6 的整数;

$p$  选自 0、1 或 2;

$q$  选自 0 至 6 的整数。

在一个优选的实施方案中, 根据本发明所述的式 (I) 所示的化合物, 其为下式 (II) 所示的化合物,



其中,

$R_1$  选自氢或  $C_{1-6}$  烷基；

$R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  各自独立地选自氢、卤素、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR_{12}$ 、 $-SR_{12}$ 、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-C(O)OR_{12}$ 、 $-C(O)-(CH)_m-C(O)R_{11}$ 、 $-OC(O)R_{11}$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-N(R^c)C(O)R^d$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^c)S(O)_pR^d$ 、 $-S(O)_pN(R^a)(R^b)$ 、 $-O(CH_2)_mO(CH_2)_qR_{12}$ 、 $-N(R^c)C(O)-(CH)_m-N(R^c)C(O)R^d$ ，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、或杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、 $OR_{12}$ 、 $SR_{12}$ 、 $NR^aR^b$ 、 $-COR_{11}$ 、 $-C(O)OR_{12}$ 、 $-OC(O)R_{11}$ 、 $-N(R^c)C(O)R^d$ 、 $-O(CH_2)_mO(CH_2)_qR_{12}$ 、环烷基、杂环基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基的一个或多个基团取代，所述芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基的一个或多个基团取代；或者

$R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  其中之一为氢，其余两者与  $Z$  一起形成环烷基或杂环基，所述环烷基或杂环基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-C(O)OR_{12}$ 、 $-OC(O)R_{11}$ 、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代；

$R_{11}$  和  $R_{12}$  各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、 $-NR^aR^b$ 、 $-OR^d$ 、 $-N(R^c)C(O)R^d$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^c)S(O)_pR^d$ 、 $-S(O)_pN(R^a)(R^b)$ 、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代；

$R^a$  和  $R^b$  各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基，其中所述氨基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代；

或者  $R^a$  和  $R^b$  与他们连接的原子一起形成杂环基，所述杂环基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、氧代基、羟基、巯基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代；

$R^c$  和  $R^d$  各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基，其中所述氨基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代；

$m$  选自 0 至 6 的整数；

$p$  选自 0、1 或 2；

q 选自 0 至 6 的整数。

在本发明进一步优选的实施方案中, 根据本发明所述的式 (II) 所示的化合物, 其中,

$R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  各自独立地选自氢、烷基、芳基、杂芳基、 $-OR_{12}$ 、 $-SR_{12}$ 、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-C(O)OR_{12}$ 、 $-C(O)-(CH)_m-C(O)R_{11}$ 、 $-OC(O)R_{11}$ 、 $-(CH)_m-N(R^c)C(O)R_{11}$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-N(R^c)C(O)R^d$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^c)S(O)_pR^d$ 、 $-S(O)_pN(R^a)(R^b)$ 、 $-O(CH_2)_mO(CH_2)_qR_{12}$ 、 $-N(R^c)C(O)-(CH)_m-N(R^c)C(O)R^d$ , 其中所述烷基、芳基或杂芳基任选进一步被选自卤素、羟基、烷基、 $OR_{12}$ 、 $SR_{12}$ 、 $NR^aR^b$ 、 $-COR_{11}$ 、 $-C(O)OR_{12}$ 、 $-O(O)CR_{11}$ 、 $-N(R^c)C(O)R^d$ 、 $-O(CH_2)_mO(CH_2)_qR_{12}$ 、环烷基、杂环基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基的一个或多个基团取代, 所述芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基任选进一步被选自卤素、羟基、巯基、烷基、烷氧基的一个或多个基团取代;

$R_{11}$  和  $R_{12}$  各自独立地选自氢、卤素、羟基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基, 其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、羟基、烷基、烷氧基、 $-NR^aR^b$ 、 $-OR^d$ 、 $-N(R^c)C(O)R^d$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^c)S(O)_pR^d$ 、 $-S(O)_pN(R^a)(R^b)$ 、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代;

$R^a$  和  $R^b$  各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基, 其中所述氨基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代;

或者  $R^a$  和  $R^b$  与他们连接的原子一起形成杂环基, 所述杂环基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、氧代基、羟基、巯基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代;

$R^c$  和  $R^d$  各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基, 其中所述氨基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代;

m 选自 0 至 6 的整数;

p 选自 0、1 或 2;

q 选自 0 至 6 的整数。

在本发明进一步优选的实施方案中, 根据本发明所述的式 (II) 所示的化合物, 其中,

$R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  各自独立地选自氢、烷基、芳基、杂芳基、 $-OR_{12}$ 、 $-SR_{12}$ 、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-C(O)OR_{12}$ 、 $-C(O)-(CH)_m-C(O)R_{11}$ 、 $-OC(O)R_{11}$ 、 $-(CH)_m-N(R^c)C(O)R_{11}$ , 其中所述烷

基、芳基或杂芳基任选进一步被选自卤素、羟基、烷基、OR<sub>12</sub>、SR<sub>12</sub>、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-COR<sub>11</sub>、-C(O)OR<sub>12</sub>、-O(O)CR<sub>11</sub>、-N(R<sup>c</sup>)C(O)R<sup>d</sup>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>R<sub>12</sub>、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代，所述芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基任选进一步被选自卤素、羟基的一个或多个基团取代；

R<sub>11</sub> 和 R<sub>12</sub> 各自独立地选自氢、卤素、羟基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、羟基、烷基、-OR<sup>d</sup>、-N(R<sup>c</sup>)C(O)R<sup>d</sup>、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代；

R<sup>a</sup> 和 R<sup>b</sup> 各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基，其中所述氨基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代；

或者 R<sup>a</sup> 和 R<sup>b</sup> 与他们连接的原子一起形成杂环基，所述杂环基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、氧代基、羟基、巯基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代；

R<sup>c</sup> 和 R<sup>d</sup> 各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基，其中所述氨基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代；

m 选自 0 至 6 的整数；

q 选自 0 至 6 的整数。

在本发明进一步优选的实施方案中，根据本发明所述的式 (II) 所示的化合物，其中，

R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 其中之一为氢，其余两者与所连接的碳原子一起形成环烷基或杂环基，所述环烷基或杂环基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、-C(O)R<sub>11</sub>、-C(O)OR<sub>12</sub>、-OC(O)R<sub>11</sub>、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代；

R<sub>11</sub> 和 R<sub>12</sub> 各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-OR<sup>d</sup>、-N(R<sup>c</sup>)C(O)R<sup>d</sup>、-C(O)N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)、-N(R<sup>c</sup>)S(O)<sub>p</sub>R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>p</sub>N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、羟基芳基、杂芳基的一个或多个基团取代；

R<sup>a</sup> 和 R<sup>b</sup> 各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、羧基、酯基、烷基、

烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基，其中所述氨基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代；

或者  $R^a$  和  $R^b$  与他们连接的原子一起形成杂环基，所述杂环基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、氧代基、羟基、巯基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代；

$R^c$  和  $R^d$  各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基，其中所述氨基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代；

p 选自 0、1 或 2。

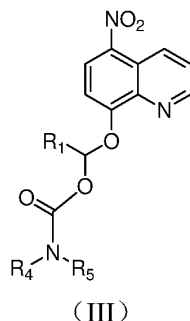
在本发明进一步优选的实施方案中，根据本发明所述的式 (II) 所示的化合物，其中，

$R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  其中之一为氢，其余两者与所连接的碳原子一起形成环烷基或杂环基，所述环烷基或杂环基任选进一步被选自  $-C(O)R_{11}$ 、 $-C(O)OR_{12}$  的一个或多个基团取代；

$R_{11}$  和  $R_{12}$  各自独立地选自氢、卤素、羟基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自卤素、羟基、烷基、 $-OR^d$ 、 $-N(R^c)C(O)R^d$ 、芳基、羟基芳基、杂芳基的一个或多个基团取代；

$R^c$  和  $R^d$  各自独立地选自氢、烷基、烷氧基、芳基、杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、芳基和杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代。

在本发明另一个优选的实施方案中，根据本发明所述的式 (I) 所示的化合物，其为下式 (III) 所示的化合物，



其中，

$R_1$  选自氢或  $C_{1-6}$  烷基；

$R_4$  和  $R_5$  各自独立地选自氢、卤素、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR_{12}$ 、 $-SR_{12}$ 、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-C(O)OR_{12}$ 、 $-OC(O)R_{11}$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-N(R^c)C(O)R^d$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^c)S(O)_pR^d$ 、 $-S(O)_pN(R^a)(R^b)$ 、 $-O(CH_2)_mO(CH_2)_qR_{12}$ 、 $-N(R^c)C(O)-(CH)_m-N(R^c)C(O)R^d$ ，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、或杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、 $OR_{12}$ 、 $SR_{12}$ 、 $NR^aR^b$ 、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-C(O)OR_{12}$ 、 $-O(O)CR_{11}$ 、 $-(CH)_m-OC(O)R_{11}$ 、环烷基、杂环基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基的一个或多个基团取代，或者

$R_4$ 、 $R_5$  和 N 原子一起形成杂环基，所述杂环基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-C(O)OR_{12}$ 、 $-O(O)CR_{11}$ 、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代；

$R_{11}$  和  $R_{12}$  各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、 $-NR^aR^b$ 、 $-OR^d$ 、 $-N(R^c)C(O)R^d$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^c)S(O)_pR^d$ 、 $-S(O)_pN(R^a)(R^b)$ 、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代；

$R^a$  和  $R^b$  各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基，其中所述氨基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代；

或者  $R^a$  和  $R^b$  与他们连接的原子一起形成杂环基，所述杂环基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、氧代基、羟基、巯基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代；

$R^c$  和  $R^d$  各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基，其中所述氨基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代；

$m$  选自 0 至 6 的整数；

$p$  选自 0、1 或 2；

$q$  选自 0 至 6 的整数。

在本发明进一步优选的实施方案中，根据本发明所述的式 (III) 所示的化合物，

其中,

$R_4$  和  $R_5$  各自独立地选自氢、烷基、芳基、杂芳基, 其中所述烷基、芳基、或杂芳基任选进一步被选自卤素、羟基、巯基、烷基、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-C(O)OR_{12}$ 、 $-O(O)CR_{11}$ 、 $-(CH)_m-OC(O)R_{11}$ 、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代;

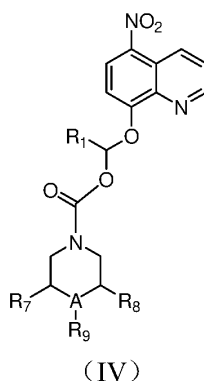
$R_{11}$  和  $R_{12}$  各自独立地选自氢、烷基, 其中所述烷基任选进一步被选自卤素、 $-OR^d$ 、 $-N(R^c)C(O)R^d$  的一个或多个基团取代;

$R^c$  和  $R^d$  各自独立地选自氢、烷基、芳基、杂芳基, 其中所述烷基、芳基和杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代;

$m$  选自 0 至 6 的整数;

$p$  选自 0、1 或 2。

在本发明另一个优选的实施方案中, 根据本发明所述的式 (I) 所示的化合物, 其为下式 (IV) 所示的化合物,



其中,

$R_1$  选自氢或  $C_{1-6}$  烷基;

A 选自 C、O 或 N;

$R_7$  和  $R_8$  各自独立地选自氢、卤素、羟基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基;

$R_9$  选自氢、卤素、氨基、羟基、巯基、烷基、烷氧基、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-C(O)OR_{12}$ 、 $-OC(O)R_{11}$ 、环烷基、杂环基;

$R_{11}$  和  $R_{12}$  各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基, 其中所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、 $-NR^aR^b$ 、 $-OR^d$ 、 $-N(R^c)C(O)R^d$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^c)S(O)_pR^d$ 、 $-S(O)_pN(R^a)(R^b)$ 、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代;

$R^a$  和  $R^b$  各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、羧基、酯基、烷基、

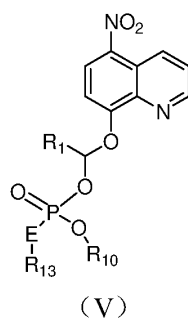
烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基，其中所述氨基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代；

或者  $R^a$  和  $R^b$  与他们连接的原子一起形成杂环基，所述杂环基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、氧代基、羟基、巯基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代；

$R^c$  和  $R^d$  各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基，其中所述氨基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代；

p 选自 0、1 或 2。

在本发明另一个优选的实施方案中，根据本发明所述的式 (I) 所示的化合物，其为下式 (V) 所示的化合物，



其中，

E 选自 O 或  $NR_{14}$ ；

$R_{10}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$  各自独立地选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、或芳基，所述  $C_{1-6}$  烷基或芳基任选进一步被选自卤素、羟基、巯基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-OR_{12}$ 、 $-COR_{11}$ 、 $-C(O)OR_{12}$ 、 $-OC(O)R_{11}$ 、 $-OC(O)OR_{12}$  的一个或多个取代基取代；

$R_{11}$  和  $R_{12}$  各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、 $-NR^aR^b$ 、 $-OR^d$ 、 $-N(R^c)C(O)R^d$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^c)S(O)_pR^d$ 、 $-S(O)_pN(R^a)(R^b)$ 、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代；

$R^a$  和  $R^b$  各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基，其中所述氨基、烷基、

烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代；

或者  $R^a$  和  $R^b$  与他们连接的原子一起形成杂环基，所述杂环基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、氧代基、羟基、巯基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代；

$R^c$  和  $R^d$  各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基，其中所述氨基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代；

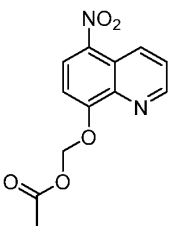
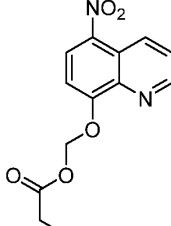
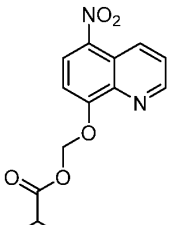
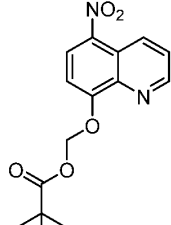
p 选自 0、1 或 2。

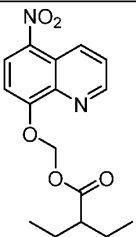
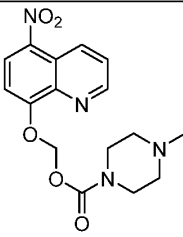
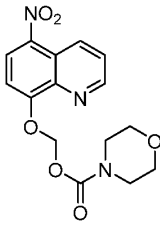
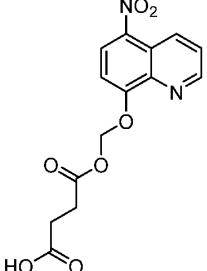
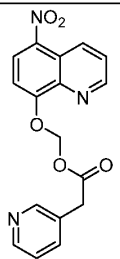
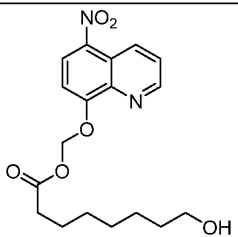
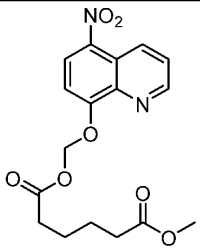
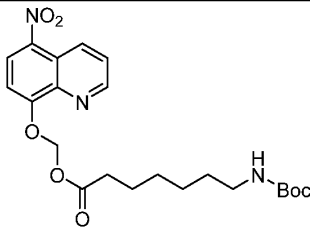
在本发明进一步优选的实施方案中，根据本发明所述的式 (V) 所示的化合物，其中，

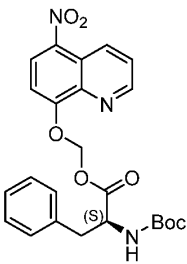
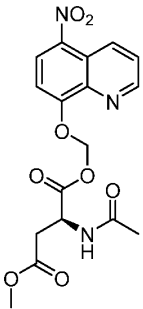
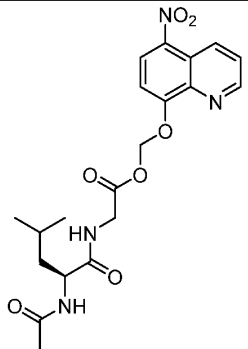
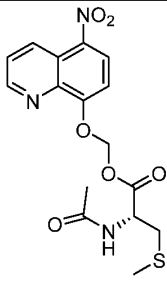
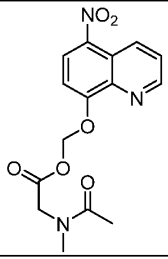
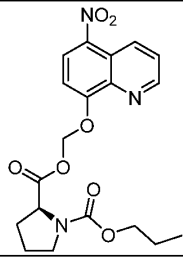
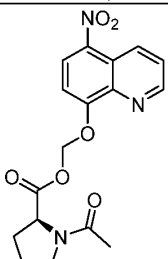
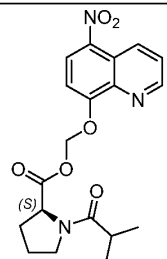
$R_{10}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$  各自独立地选自氢或  $C_{1-6}$  烷基，所述  $C_{1-6}$  烷基任选进一步被选自卤素、羟基、巯基、烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、 $-OR_{12}$ 、 $-COR_{11}$ 、 $-C(O)OR_{12}$ 、 $-OC(O)OR_{11}$  的一个或多个取代基取代；

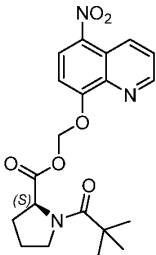
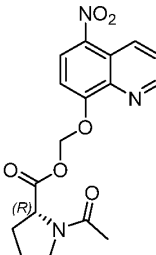
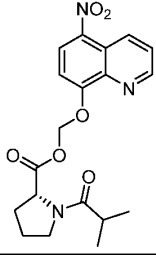
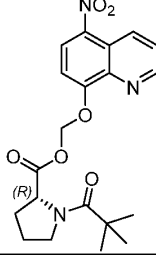
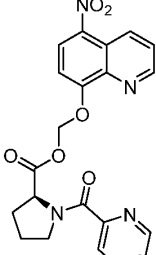
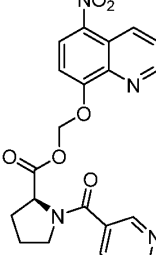
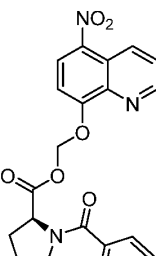
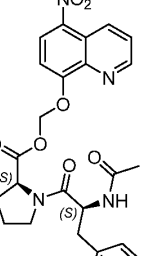
$R_{11}$  和  $R_{12}$  各自独立地选自烷基、芳基、杂芳基，其中所述烷基、芳基和杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代。

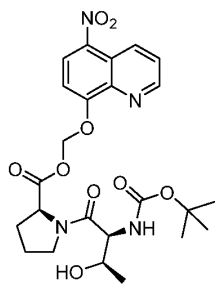
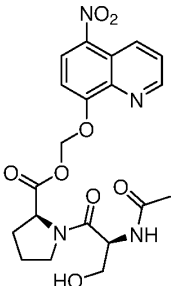
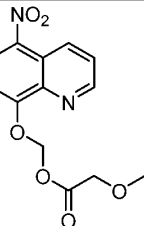
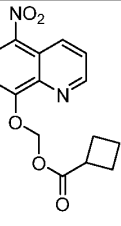
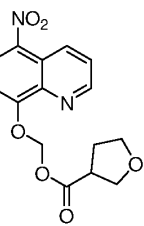
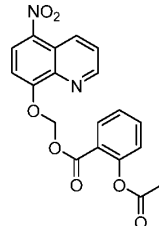
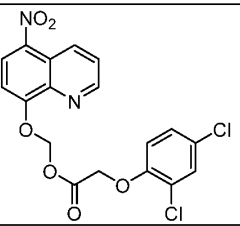
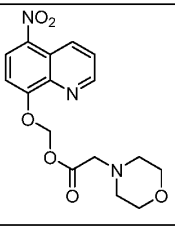
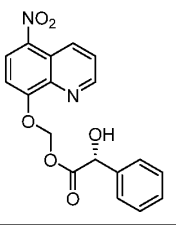
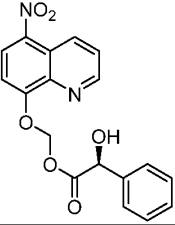
本发明典型的化合物包括但不限于以下化合物：

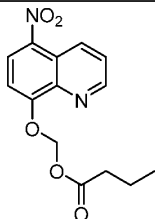
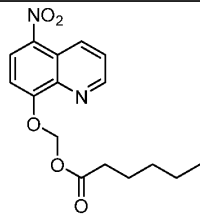
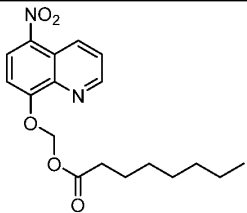
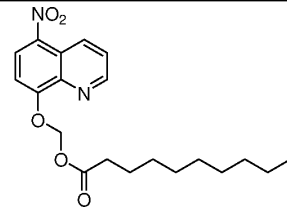
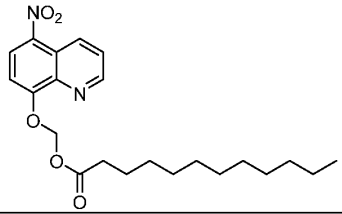
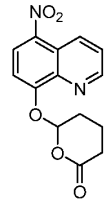
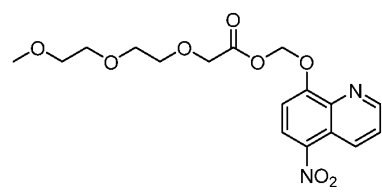
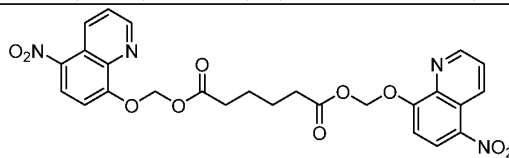
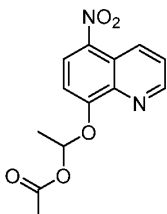
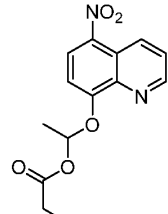
| 实施<br>例编<br>号 | 结构与命名                                                                               | 实施<br>例编<br>号 | 结构与命名                                                                                 |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1             |  | 2             |  |
|               | (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基乙酸酯                                                                 |               | (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基丙酸酯                                                                   |
| 3             |  | 4             |  |
|               |                                                                                     |               |                                                                                       |

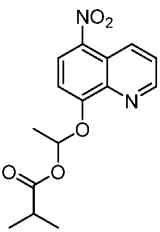
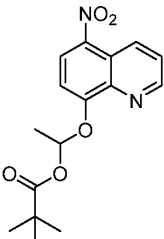
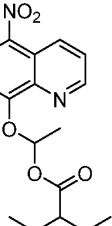
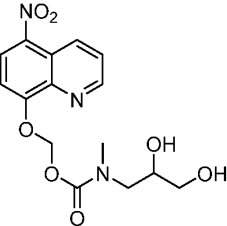
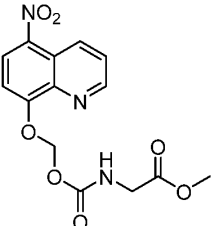
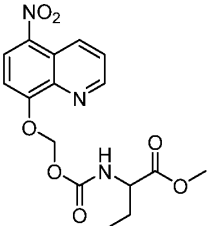
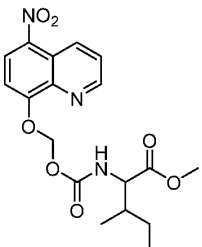
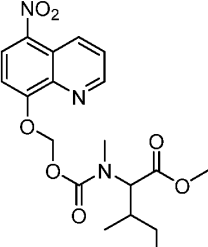
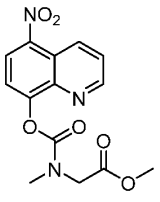
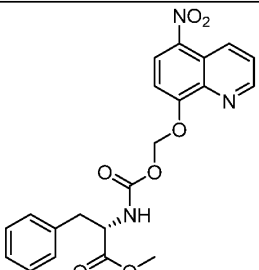
|    |                                                                                     |    |                                                                                       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
|    | (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基异丁酸酯                                                                |    | (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基特戊酸酯                                                                  |
| 5  |    | 6  |    |
|    | (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-乙基丁酸酯                                                            |    | (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 4-甲基哌嗪-1-羧酸酯                                                         |
| 7  |    | 8  |    |
|    | (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基吗啉-4-羧酸酯                                                            |    | 4-((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)-4-氧代丁酸                                                          |
| 9  |  | 10 |  |
|    | ((5-硝基喹啉-8-基)氧基)甲基 2-(吡啶-3-基)乙酸酯                                                    |    | (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 8-羟基辛酸酯                                                              |
| 11 |  | 12 |   |
|    | 甲基(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基己二酸酯                                                              |    | (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 7-(叔丁氧羰基氨基)庚酸酯                                                       |

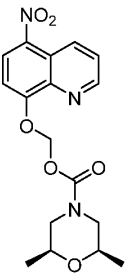
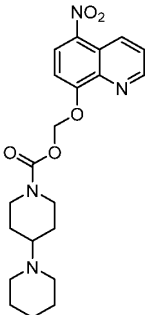
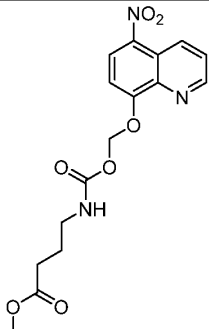
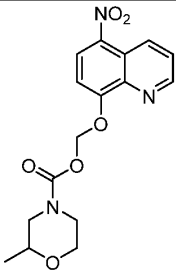
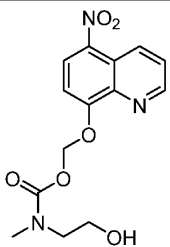
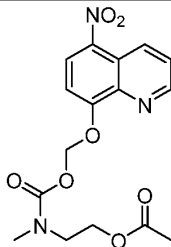
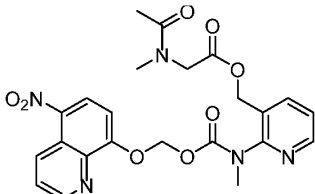
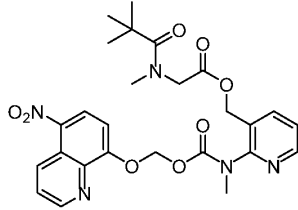
|    |                                                                                     |    |                                                                                       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 13 |    | 14 |    |
|    | (S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-(叔丁氧羰基氨基)-3-苯基丙酸酯                                            |    | (S)-4-甲基 1-(5-硝基喹啉-8-基氧基) 甲基 2-乙酰氨基琥珀酸酯                                               |
| 15 |    | 16 |    |
|    | (S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-(2-乙酰氨基-4-甲基戊酰氨基)乙酸酯                                         |    | (R)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-乙 酰氨基-3-(甲硫基)丙酸酯                                               |
| 17 |  | 18 |  |
|    | (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-(N-甲 基乙酰氨基)乙酸酯                                                   |    | (S)-2-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-丙 基吡咯烷-1,2-二羧酸酯                                              |
| 19 |  | 20 |  |
|    | (S)-2-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1- 乙酰基吡咯烷-2-羧酸酯                                              |    | (S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-异丙 酰基吡咯烷-2-羧酸酯                                                 |

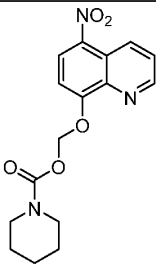
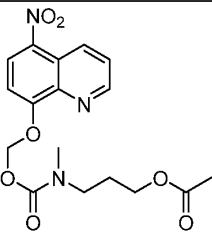
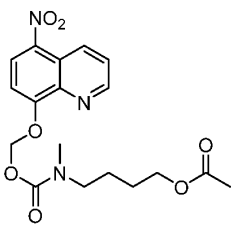
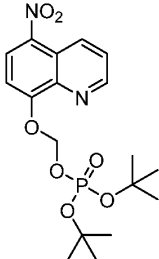
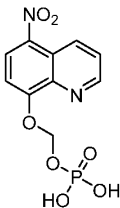
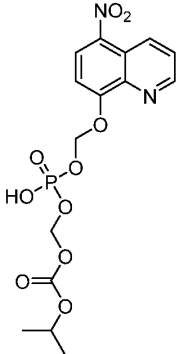
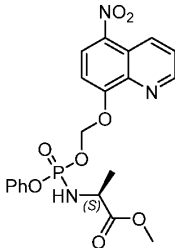
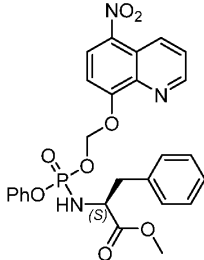
|    |                                                                                     |    |                                                                                       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 21 |    | 22 |    |
|    | (S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-特戊酰基吡咯烷-2-羧酸酯                                                |    | (R)-2-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-乙酰基吡咯烷-2-羧酸酯                                                 |
| 23 |    | 24 |    |
|    | (R)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-异丙酰基吡咯烷-2-羧酸酯                                                |    | (R)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-特戊酰基吡咯烷-2-羧酸酯                                                  |
| 25 |   | 26 |   |
|    | (S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-吡啶甲酰基吡咯烷-2-羧酸酯                                               |    | (S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-烟酰基吡咯烷-2-羧酸酯                                                   |
| 27 |  | 28 |  |
|    | (S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-异烟酰基吡咯烷-2-羧酸酯                                                |    | (S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-((S)-2-乙酰氨基-3-(4-羟基苯基)丙酰基)吡咯烷-2-羧酸酯                            |

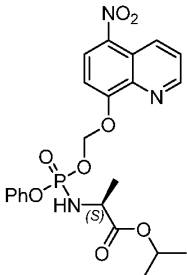
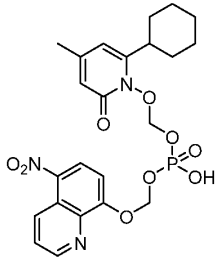
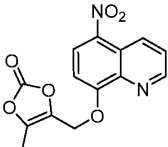
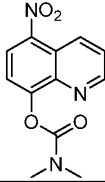
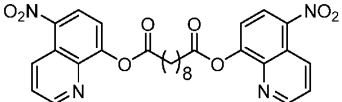
|    |                                                                                     |    |                                                                                       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 29 |    | 30 |    |
|    | (S)-5-(8-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-((2S,3R)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-羟基丁酰基)吡咯烷-2-羧酸酯                     |    | (S)-5-(8-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-((S)-2-乙酰氨基-3-羟基丙酰基)吡咯烷-2-羧酸酯                                |
| 31 |    | 32 |    |
|    | (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-甲氧基乙酸酯                                                           |    | (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基环丁烷甲酸酯                                                                |
| 33 |   | 34 |   |
|    | (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基四氢呋喃-3-羧酸酯                                                          |    | (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-乙酰氧基苯甲酸酯                                                           |
| 35 |  | 36 |  |
|    | (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-(2,4-二氯苯氧基)乙酸酯                                                   |    | (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-吗啉乙酸酯                                                              |
| 37 |  | 38 |  |
|    | (R)-5-(8-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-羟基-2-苯基乙酸酯                                                 |    | (S)-5-(8-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-羟基-2-苯基乙酸酯                                                   |

|    |                                                                                      |    |                                                                                       |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 39 |     | 40 |    |
|    | (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基丁酸酯                                                                  |    | (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基正己酸酯                                                                  |
| 41 |     | 42 |     |
|    | (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基正辛酸酯                                                                 |    | (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基正癸酸酯                                                                  |
| 43 |    | 44 |   |
|    | (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基十二烷酸酯                                                                |    | 6-(5-硝基喹啉-8-基氧基)-四氢吡喃-2-酮                                                             |
| 45 |  |    |                                                                                       |
|    | ((5-硝基喹啉-8-基)氧基)甲基 2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙酸酯                                            |    |                                                                                       |
| 46 |  |    |                                                                                       |
|    | 双(5-硝基喹啉-8-基氧基)-甲基己二酸酯                                                               |    |                                                                                       |
| 47 |   | 48 |  |
|    | 1-(5-硝基喹啉-8-基氧基)乙基乙酸酯                                                                |    | 1-(5-硝基喹啉-8-基氧基)乙基丙酸酯                                                                 |

|    |                                                                                     |    |                                                                                       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 49 |    | 50 |    |
|    | 1-(5-硝基喹啉-8-基氧基)乙基异丁酸酯                                                              |    | 1-(5-硝基喹啉-8-基氧基)乙基特戊酸酯                                                                |
| 51 |    | 52 |    |
|    | 1-(5-硝基喹啉-8-基氧基)乙基 2-乙基丁酸酯                                                          |    | (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2,3-二羟基丙基(甲基)氨甲酸酯                                                    |
| 53 |   | 54 |   |
|    | 2-(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)甲酰氨基)乙酸甲酯                                                     |    | 2-(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)甲酰氨基)丁酸甲酯                                                       |
| 55 |  | 56 |  |
|    | 3-甲基-2-(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)甲酰氨基)戊酸甲酯                                                |    | 3-甲基-2-(甲基(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)甲酰氨基)戊酸甲酯                                               |
| 57 |  | 58 |  |
|    | 2-(甲基(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)甲酰氨基)乙酸甲酯                                                  |    | (S)-2-(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)甲酰氨基)-3-苯基丙酸甲酯                                              |

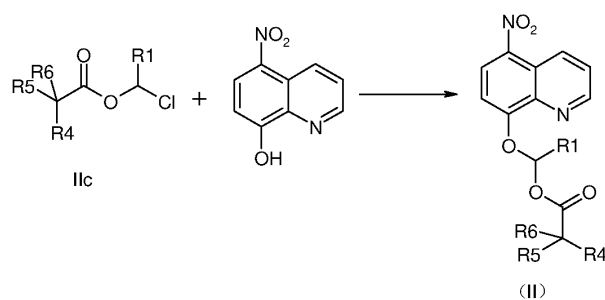
|    |                                                                                                                                                                 |    |                                                                                                                                                                    |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 59 |  <p>(2S,6R)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基<br/>2,6-二甲基吗啉-4-甲酸酯</p>                           | 60 |  <p>(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1,4'-联哌<br/>啶-1'-甲酸酯</p>                                   |
| 61 |  <p>4-(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)<br/>甲酰氨基)丁酸甲酯</p>                                   | 62 |  <p>(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-甲基吗<br/>啉-4-甲酸酯</p>                                      |
| 63 |  <p>(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-羟乙<br/>基(甲基)氨甲酸酯</p>                                  | 64 |  <p>2-(甲基(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)<br/>甲酰基)氨基)乙基乙酸酯</p>                            |
| 65 |  <p>(2-(甲基(((5-硝基喹啉-8-基)氧基)甲<br/>氧基)甲酰基)氨基)吡啶-3-基)甲基<br/>2-(N-甲基乙酰氨基)乙酸酯</p> | 66 |  <p>(2-(甲基(((5-硝基喹啉-8-基)氧基)甲<br/>氧基)甲酰基)氨基)吡啶-3-基)甲基 2-(N-<br/>甲基叔丁酰氨基)乙酸酯</p> |

|    |                                                                                                                                        |    |                                                                                                                                               |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 67 |  <p>(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基哌啶 1-甲酸酯</p>                      | 68 |  <p>3-(甲基(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)羰基)氨基)丙基乙酸酯</p>               |
| 69 |  <p>4-(甲基(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)羰基)氨基)丁基乙酸酯</p>          | 70 |  <p>二叔丁基 (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基磷酸酯</p>                           |
| 71 |  <p>(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基二氢磷酸酯</p>                       | 72 |  <p>(羟基((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)磷酰氧基)甲基异丙基羧酸酯</p>               |
| 73 |  <p>(2S)-甲基 2-(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)(苯氧基)磷酰胺基)丙酸酯</p> | 74 |  <p>(2S)-甲基 2-(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)(苯氧基)磷酰胺基)-3-苯基丙酸酯</p> |

|    |                                                                                    |    |                                                                                     |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 75 |   | 76 |  |
|    | (2S)-异丙基 2-(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)(苯氧基)磷酰胺基)丙酸酯                                       |    | (6-环己基-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基氧基)甲基(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基磷酸一氢酯                                |
| 77 |   | 78 |  |
|    | 4-甲基-5-((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基)-1,3-二噁唑-2-酮                                              |    | 5-硝基喹啉-8-基二甲基氨甲酸酯                                                                   |
| 79 |  |    |                                                                                     |
|    | 双(5-硝基喹啉-8-基)癸二酸酯                                                                  |    |                                                                                     |

或其内消旋体、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。

本发明进一步涉及一种用于制备根据本发明所述的式(II)所示的化合物或其内消旋体、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的方法，其包含以下步骤：



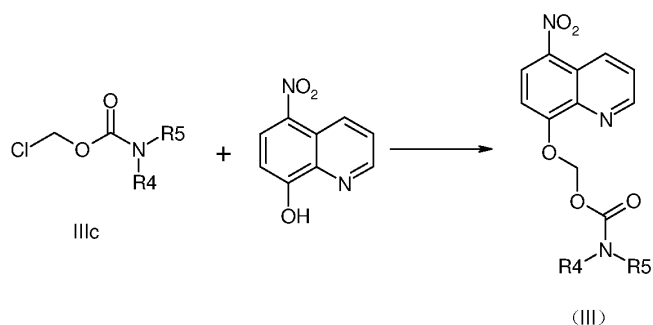
将化合物 IIc 与硝基喹啉在溶剂中，在碱的存在下发生亲核反应，得到通式(II)所示的化合物；

其中所述碱优选自碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸氢钠、三乙胺、吡啶；所述溶剂优选自二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、叔丁醇甲醚；

R<sub>1</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 如通式(II)中所定义。

本发明进一步涉及一种用于制备根据本发明所述的式(III)所示的化合物或其内消旋体、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

学上可接受的盐的方法，其包含以下步骤：

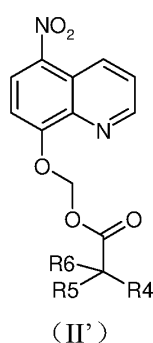


将化合物 IIIc 与硝羟喹啉在溶剂中，在碱的存在下发生亲核反应，得到通式 (III) 所示的化合物；

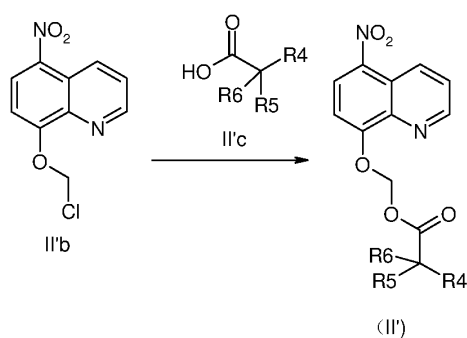
其中所述碱优选自碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸氢钠、三乙胺、吡啶；  
所述溶剂优选自二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、叔丁醇甲醚；

R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 如通式 (III) 中所定义。

本发明进一步涉及一种用于制备式 (II') 所示的化合物或其内消旋体、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的方法：



(II') 其包括以下步骤：

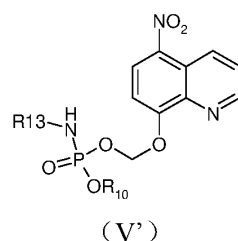


将化合物 II'b 与化合物 II'c 在碱的存在下在溶剂中发生亲核反应，得到式 (II') 的化合物；

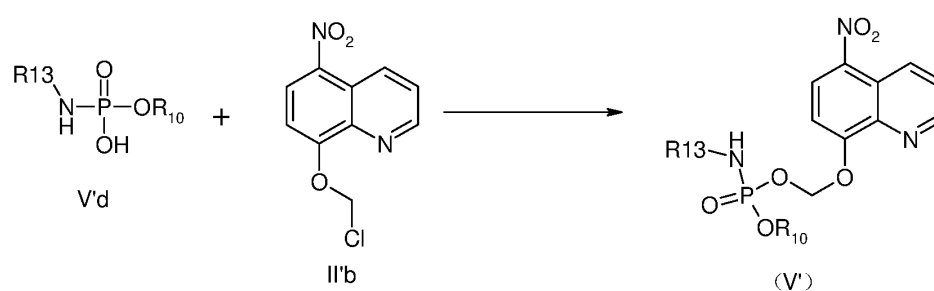
其中所述碱优选碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸氢钠、三乙胺、吡啶；所述溶剂优选二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃和叔丁醇甲醚；

$R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  如通式 (II) 中所定义。

本发明进一步涉及一种用于制备式 (V') 所示的化合物或其内消旋体、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的方法：



其包括以下步骤：

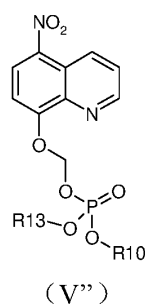


将化合物 V'd 与化合物 II'b 在碱的存在下在溶剂中发生亲核反应，得到式 (V') 所示的化合物；

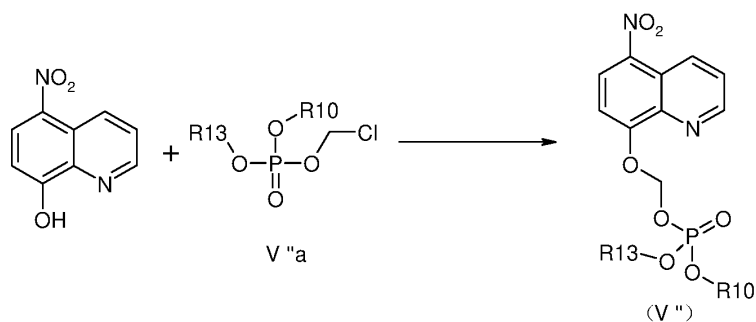
其中所述碱优选碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸氢钠、三乙胺、吡啶，所述溶剂优选二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、叔丁醇甲醚；

$R_{10}$  和  $R_{13}$  如通式 (V) 中所定义。

本发明进一步涉及一种用于制备式 (V'') 所示的化合物或其内消旋体、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的方法：



其包括以下步骤：



化合物 V''a 与硝羟喹啉在碱的存在下在溶剂中发生亲核反应，得到式 (V'') 所示的化合物；

其中所述碱优选碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸氢钠、三乙胺、吡啶，所述溶剂优选二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、叔丁醇甲醚；

$\text{R}_{10}$  和  $\text{R}_{13}$  如通式 (V) 中所定义。

本发明进一步涉及一种药物组合物，其含有根据本发明所述的通式 (I) 所示的化合物，或其内消旋体、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作为活性成分，以及药学上可接受的载体。

本发明进一步涉及根据本发明所述的通式 (I) 所示的化合物，或其内消旋体、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，或者含有其的药物组合物，在制备用于抗感染和抗肿瘤的藥物中的用途，所述肿瘤可以为膀胱癌、前列腺癌或肾癌。

本发明通式 (I) 所示的化合物在药学上可接受的盐，可以为酸加成盐或碱加成盐。酸可以为无机酸，包括但不限于：盐酸、硫酸、磷酸、氢溴酸；或可以为有机酸，包括但不限于：柠檬酸、马来酸、草酸、甲酸、乙酸、丙酸、戊酸、乙醇酸、苯甲酸、富马酸、三氟乙酸、琥珀酸、酒石酸、乳酸、谷氨酸、天门冬氨酸、水杨酸、丙酮酸、甲磺酸、苯磺酸、对苯磺酸。碱可以为无机碱，包括但不限于：氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化镁、氢氧化钙；或可以为有机碱，包括但不限于：氢氧化铵、三乙胺、N,N-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、氨、二乙醇胺和其他羟基烷基胺、乙二胺、N-甲基葡糖胺、普鲁卡因、N-苄基苯乙胺、精氨酸或赖氨酸；或可以为碱金属盐，包括但不限于：锂、钾和钠盐；或可以为碱土金属盐，包括但不限于：钡、钙和镁盐；或可以为过渡金属盐，包括但不限于：锌盐；或其他金属盐，包括但不限于：磷酸氢钠和磷酸氢二钠。

本发明另一方面将通式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐制备成临床上可使用的药用组合物。根据临床适应症，给药途径与方式，其药用制剂包括但不限于口服制剂如片剂、凝胶剂、软/硬胶囊、乳剂、分散性粉剂、颗粒剂、水/油悬乳剂；注射剂包括静脉注射剂、肌肉注射剂、腹腔注射剂、直肠给药栓剂、颅内注射剂，这些剂型可为水溶液也可为油类溶液；局部制剂包括霜剂、软膏剂、

凝胶剂、水/油溶液以及包合物制剂；吸入剂型包括细粉、液体气溶胶以及适合于体内植入的各种剂型。

含活性成分的药物组合物可以是适用于口服的形式，例如片剂、糖锭剂、锭剂、水或油混悬液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊，或糖浆剂或酏剂。可按照本领域任何已知制备药用组合物的方法制备口服组合物，此类组合物可含有一种或多种选自以下的成分：甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂，以提供悦目和可口的药用制剂。片剂含有活性成分和用于混合的适宜制备片剂的无毒的可药用的赋形剂。这些赋形剂可以是惰性赋形剂，如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；造粒剂和崩解剂，例如微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉或藻酸；粘合剂，例如淀粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮或阿拉伯胶；和润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。这些片剂可以不包衣或可通过掩盖药物的味道或在胃肠道中延迟崩解和吸收，因而在较长时间内提供缓释作用的已知技术将其包衣。例如，可使用水溶性味道掩蔽物质，例如羟丙基甲基纤维素或羟丙基纤维素，或延长物质例如乙基纤维素、醋酸丁酸纤维素。

也可用其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合的硬明胶胶囊，或其中活性成分与水溶性载体例如聚乙二醇或油溶媒例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合的软明胶胶囊提供口服制剂。

水混悬液含有活性物质和用于混合的适宜制备水混悬液的赋形剂。此类赋形剂是悬浮剂，例如羧基甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和阿拉伯胶；分散剂或湿润剂，可以是天然产生的磷脂例如卵磷脂，或烯化氧与脂肪酸的缩合产物，例如聚氧乙烯硬脂酸酯，或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物，例如十七碳亚乙基氧基鲸蜡醇 (heptadecaethyleneoxy cetanol)，或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇衍生的部分酯的缩合产物，例如聚环氧乙烷山梨醇单油酸酯，或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇衍生的偏酯的缩合产物，例如聚环氧乙烷脱水山梨醇单油酸酯。水混悬液也可以含有一种或多种防腐剂例如尼泊金乙酯或尼泊金正丙酯、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂，例如蔗糖、糖精或阿司帕坦。

油混悬液可通过使活性成分悬浮于植物油如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油，或矿物油例如液体石蜡中配制而成。油混悬液可含有增稠剂，例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可加入上述的甜味剂和矫味剂，以提供可口的制剂。可通过加入抗氧化剂例如丁羟茴醚或  $\alpha$ -生育酚保存这些组合物。

通过加入水，适用于制备水混悬液的可分散粉末和颗粒可以提供活性成分和用于混合的分散剂或湿润剂、悬浮剂或一种或多种防腐剂。适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂如上所述。也可加入其他赋形剂例如甜味剂、矫味剂和着色剂。通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸保存这些组合物。

本发明的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油例如橄

榄油或花生油，或矿物油例如液体石蜡或其混合物。适宜的乳化剂可以是天然产生的磷脂，例如大豆卵磷脂，和由脂肪酸和己糖醇酐衍生的酯或偏酯，例如山梨坦单油酸酯，和所述偏酯和环氧乙烷的缩合产物，例如聚环氧乙烷山梨醇单油酸酯。乳剂也可以含有甜味剂、矫味剂、防腐剂和抗氧化剂。可用甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖配制的糖浆和酞剂。此类制剂也可含有缓和剂、防腐剂、着色剂和抗氧化剂。

本发明的药物组合物可以是无菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒和溶剂有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。无菌注射制剂可以是其中活性成分溶于油相的无菌注射水包油微乳。例如将活性成分溶于大豆油和卵磷脂的混合物中。然后将油溶液加入水和甘油的混合物中处理形成微乳。可通过局部大量注射，将注射液或微乳注入患者的血流中。或者，最好按可保持本发明化合物恒定循环浓度的方式给予溶液和微乳。为保持这种恒定浓度，可使用连续静脉内递药装置。

本发明的药物组合物可以是用于肌肉和皮下给药的无菌注射水或油混悬液的形式。可按已知技术，用上述那些适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬液。无菌注射制剂也可以是在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中制备的无菌注射溶液或混悬液，例如在 1,3-丁二醇中制备的溶液。此外，可方便地用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。为此目的，可使用包括合成甘油单或二酯在内的任何调和固定油。此外，脂肪酸例如油酸也可以制备注射剂。

可按用于直肠给药的栓剂形式给予本发明化合物。可通过将药物与在普通温度下为固体但在直肠中为液体，因而在直肠中会溶化而释放药物的适宜的无刺激性赋形剂混合来制备这些药物组合物。此类物质包括可可脂、甘油明胶、氢化植物油、各种分子量的聚乙二醇和聚乙二醇的脂肪酸酯的混合物。

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、本发明化合物的日用量或可药用的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

本发明可以含有通式 (I) 所示的化合物，及其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物作为活性成分，与药学上可接受的载体或赋型剂混合制备成组合物，并制备成临床上可接受的剂型。本发明的衍生物可以与其他活性成分组合使用，只要它们不产生其他不利的作用，例如过敏反应等。本发明化合物可作为唯一的活性成分，也可以与其它治疗与其它药物联合使用。联合治疗通过将各个治疗组分同时、分开或相继给药来实现。

### 发明的详细说明

除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团，其为包含1至20个碳原子的直链或支链基团，优选含有1至12个碳原子的烷基，更优选含有1至6个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-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、2-乙基戊基、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、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。更优选的是含有1至6个碳原子的低级烷基，非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或甲酸酯基。

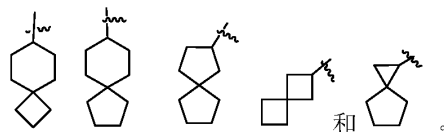
术语“烯基”指由至少由两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上定义的烷基，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或3-丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。

术语“炔基”指由至少由两个碳原子和至少一个碳-碳三键组成的如上定义的烷基，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基等。炔基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。

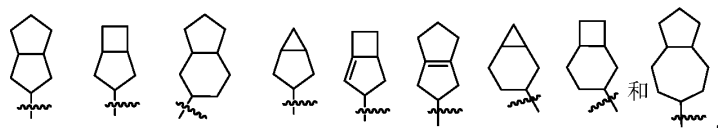
术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含3至20个碳原子，优选包含3至12个碳原子，更优选包含3至6个碳原子。

单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、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、环辛基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

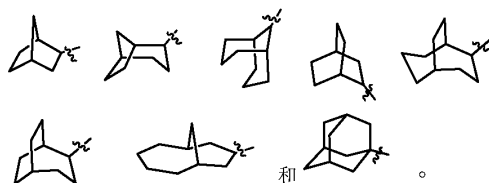
术语“螺环烷基”指 5 至 20 元的单环之间共用一个碳原子（称螺原子）的多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括：



术语“稠环烷基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括：



术语“桥环烷基”指 5 至 20 元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括：

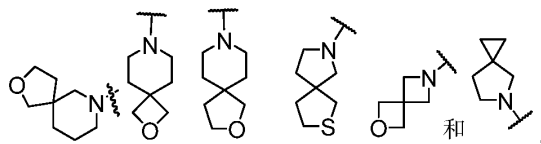


所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。环烷基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或甲酸酯基。

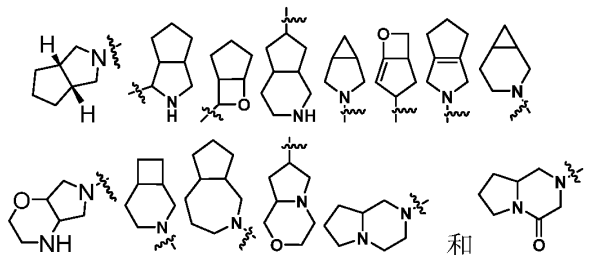
术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含 3 至

20 个环原子, 其中一个或多个环原子为选自氮、氧或  $S(O)_m$  (其中  $m$  是整数 0 至 2) 的杂原子, 但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S- 的环部分, 其余环原子为碳。优选包含 3 至 12 个环原子, 其中 1~4 个是杂原子; 最优选包含 4 至 10 个环原子, 其中 1~3 个是杂原子; 最优选包含 5 至 7 个环原子, 其中 1~2 或 1~3 个是杂原子。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、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、吡喃基等, 优选 1、2、5-噁二唑基、吡喃基或吗啉基。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。

术语“螺杂环基”指 5 至 20 元的单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团, 其中一个或多个环原子为选自氮、氧或  $S(O)_m$  (其中  $m$  是整数 0 至 2) 的杂原子, 其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统。优选为 6 至 14 元, 更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基, 优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括:

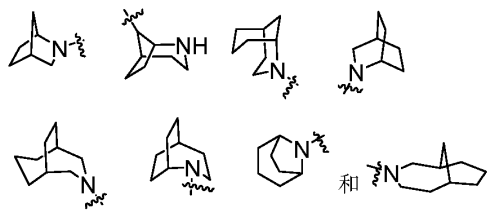


术语“稠杂环基”指 5 至 20 元, 系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团, 一个或多个环可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统, 其中一个或多个环原子为选自氮、氧或  $S(O)_m$  (其中  $m$  是整数 0 至 2) 的杂原子, 其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元, 更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基, 优选为双环或三环, 更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括:

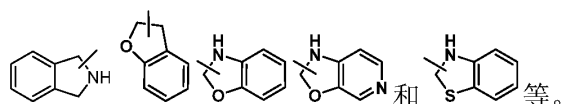


术语“桥杂环基”指 5 至 14 元, 任意两个环共用两个不直接连接的原子(称桥原子)的多环杂环基团, 其可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统, 其中一个或多个环原子为选自氮、氧或  $S(O)_m$  (其中  $m$  是整数 0 至 2) 的杂原子, 其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元, 更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基, 优选为双环、三环或四环, 更

有选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实例包括：

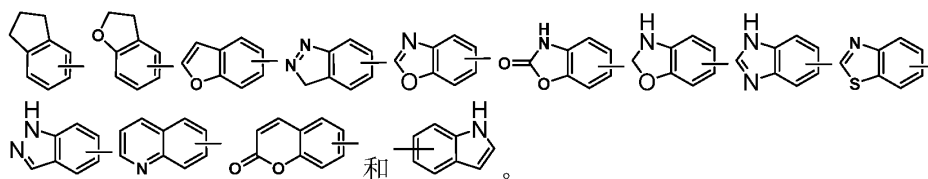


所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，其非限制性实例包括：



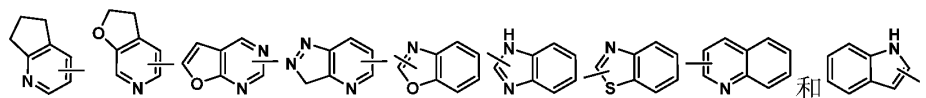
杂环基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或甲酸酯基。

术语“芳基”指具有共轭的 $\pi$ 电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选为6至10元，例如苯基和萘基。更优选苯基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，其非限制性实例包括：



芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或甲酸酯基。

术语“杂芳基”指包含1至4个杂原子、5至14个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为5至10元，含1至3个杂原子；更优选为5元或6元，含1至2个杂原子；优选例如咪唑基、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、吡嗪基等，优选为咪唑基、噻唑基、吡唑基或嘧啶基、噻唑基；更有选吡唑基或噻唑基。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，其非限制性实例包括：



杂芳基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或甲酸酯基。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基)，其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或甲酸酯基。

术语“卤代烷基”指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义。

术语“羟基”指-OH 基团。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

术语“氨基”指-NH<sub>2</sub>。

术语“氰基”指-CN。

术语“硝基”指-NO<sub>2</sub>。

术语“氧代基”指=O。

术语“羧基”指-C(O)OH。

术语“巯基”指-SH。

术语“酯基”指-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”指含有-C(O)R 基团的化合物，其中 R 为烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定（通过实验或理论）可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和（如烯属）键的碳原子结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用

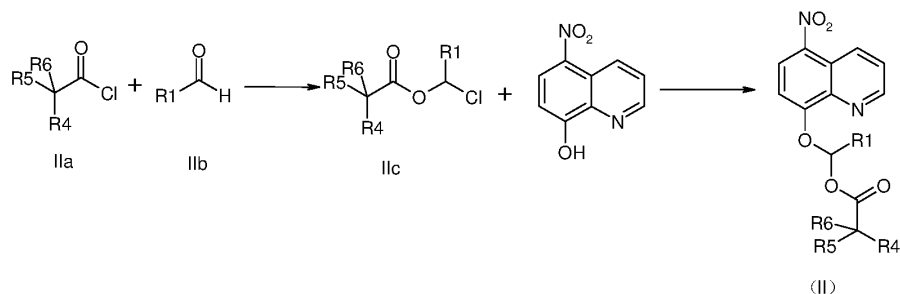
的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

“可药用盐”是指本发明化合物的盐，这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性，且具有应有的生物活性。

#### 本发明化合物的合成方法

为了完成本发明的目的，本发明采用如下合成方案制备本发明的通式 (I) 化合物。

当式 (I) 所示的化合物为式 (II) 所示的化合物时，通过以下方案 1 合成式 (II) 所示的化合物：

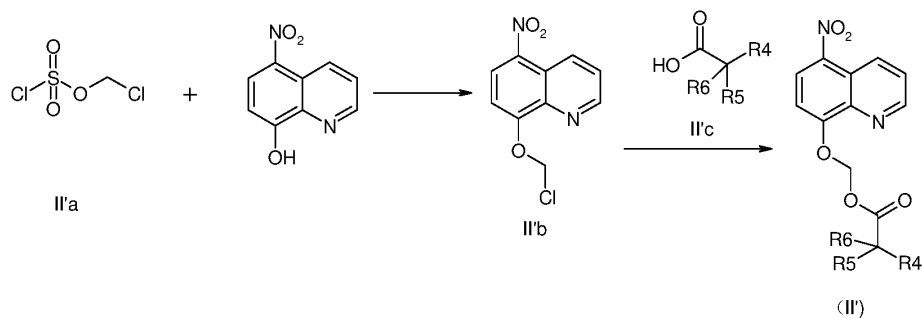


#### 方案 1

步骤 1: 酰氯化合物 IIa 与醛类化合物 IIb 在碱和氯化锌的存在下在溶剂中发生插入反应，得到化合物 IIc；其中所述碱优选碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸氢钠、三乙胺、吡啶等无机或者有机碱，所述溶剂优选二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、叔丁醇甲醚等。

步骤 2: 化合物 IIc 与硝基喹啉在碱的存在下在溶剂中发生亲核反应，得到式 (II) 的化合物；其中所述碱优选碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸氢钠、三乙胺、吡啶等无机或者有机碱，所述溶剂优选二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、叔丁醇甲醚等。

当式 (II) 所示的化合物中的 R<sub>1</sub> 为氢时，还可以通过以下方案 2 合成式 (II') 所示的化合物：

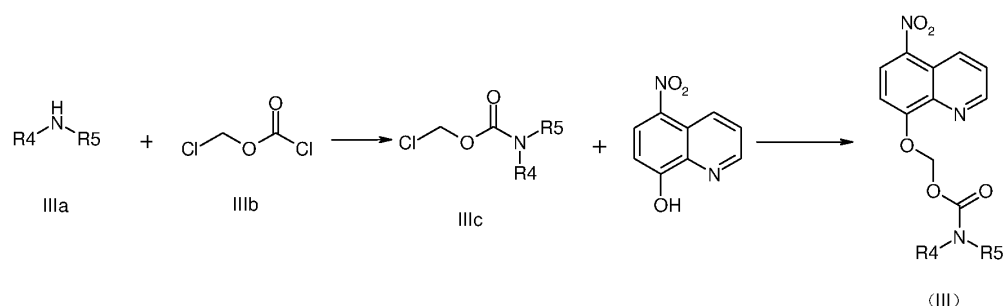


## 方案 2

步骤 1: 磺酰氯化合物 II'a 与硝羟喹啉在碱的存在下在溶剂中发生亲核反应, 得到化合物 II'b; 其中所述碱优选碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸氢钠、三乙胺、吡啶等无机或者有机碱, 所述溶剂优选二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、叔丁醇甲醚等。

步骤 2: 化合物 II'b 与化合物 II'c 在碱的存在下在溶剂中发生亲核反应, 得到式 (II') 的化合物; 其中所述碱优选碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸氢钠、三乙胺、吡啶等无机或者有机碱, 所述溶剂优选二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、叔丁醇甲醚等。

当式 (I) 所示的化合物为式 (III) 所示的化合物时, 通过以下方案 3 合成式 (III) 所示的化合物:

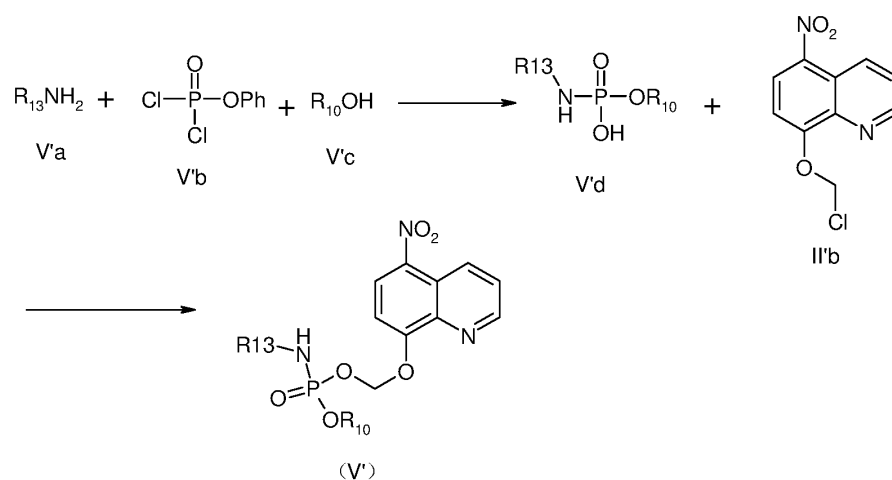


## 方案 3

步骤 1: 氨基化合物 IIIa 与氯甲氧基酰氯化合物 IIIb 在碱的存在下在溶剂中发生酰胺缩合反应, 得到化合物 IIIc; 其中所述碱优选碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸氢钠、三乙胺、吡啶等无机或者有机碱, 所述溶剂优选二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、叔丁醇甲醚等。

步骤 2: 化合物 IIIc 与硝羟喹啉在碱的存在下在溶剂中发生亲核反应, 得到式 (III) 的化合物; 其中所述碱优选碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸氢钠、三乙胺、吡啶等无机或者有机碱, 所述溶剂优选二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、叔丁醇甲醚等。

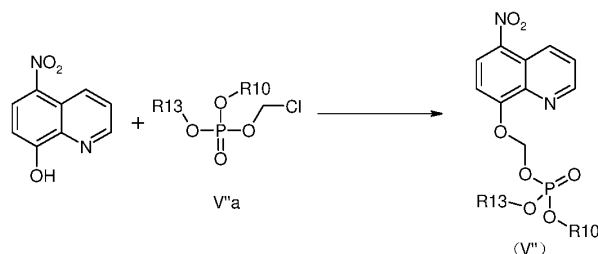
当式 (I) 所示的化合物为式 (V') 和式 (V'') 所示的化合物时, 通过以下方案 4 和方案 5 合成式 (V') 和式 (V'') 所示的化合物:



方案 4

步骤 1: 氨基化合物 V'a 与苯氧基磷酰氯化物 V'b 和羟基化合物 V'c 在碱的存在下在溶剂中发生缩合反应, 得到化合物 V'd; 其中所述碱优选碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸氢钠、三乙胺、吡啶等无机或者有机碱, 所述溶剂优选二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、叔丁醇甲醚等。

步骤 2: 化合物 V'd 与化合物 II'b 在碱的存在下在溶剂中发生亲核反应, 得到式 (V') 所示的化合物; 其中所述碱优选碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸氢钠、三乙胺、吡啶等无机或者有机碱, 所述溶剂优选二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、叔丁醇甲醚等。



方案 5

化合物 V''a 与硝基喹啉在碱的存在下在溶剂中发生亲核反应, 得到式 (V'') 所示的化合物; 其中所述碱优选其中所述碱优选碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸氢钠、三乙胺、吡啶等无机或者有机碱, 所述溶剂优选二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、叔丁醇甲醚等。

$R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_{10}$  和  $R_{13}$  如通式 (I) 中所定义。

### 具体实施方式

以下结合实施例进一步描述本发明, 但这些实施例并非限制本发明的范围。

化合物的结构通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移( $\delta$ )以  $10^{-6}$  (ppm) 的单位给出。NMR 的测定是用 (Bruker AVANCE-400) 核磁仪, 测定溶

剂为氘代二甲基亚砷 ( $\text{DMSO-d}_6$ )、氘代氯仿 ( $\text{CDCl}_3$ )、氘代甲醇 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )，内标为四甲基硅烷 (TMS)。

MS 的测定用液相色谱质谱联用仪 (Thermo, Ultimate3000/MSQ)。

HPLC 的测定使用高压液相色谱仪 (安捷伦 1260 Infinity, Gemini C18 250×4.6mm, 5 $\mu$  色谱柱)。

薄层色谱法(TLC)采用烟台黄海硅胶板 HSGF245, 薄层层析分析产品采用的规格是 0.15 mm~0.2 mm, 薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.9 mm~1.0 mm。

柱层析色谱法一般采用烟台黄海 200~300 目硅胶为载体。

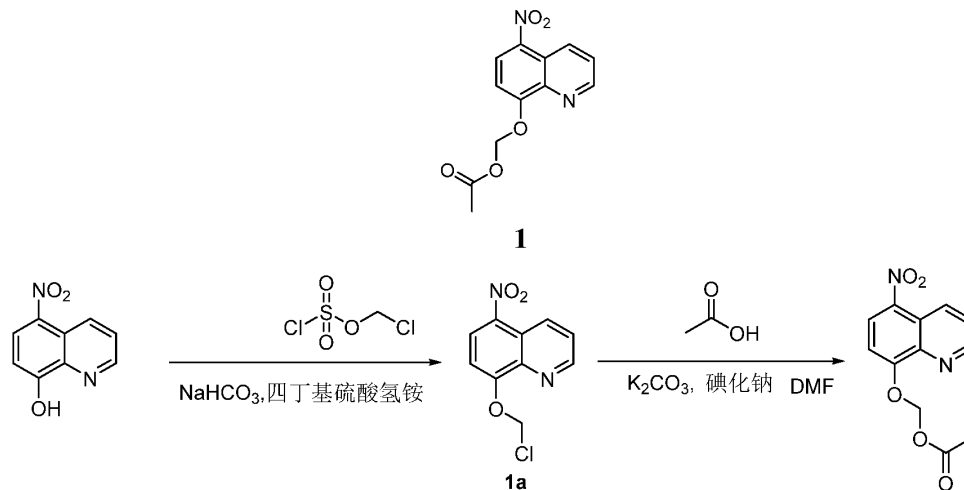
本发明的已知起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成, 或购买自上海达瑞精细化学品有限公司、上海泰坦科技股份有限公司、上海润捷化学试剂有限公司、TCI、Aldrich Chemical Company。实施例中未注明具体条件的实验方法, 通常按照常规条件, 或按照原料或商品制造厂商所建议的条件。未注明具体来源的试剂, 为市场购买的常规试剂。

实施例中无特殊说明, 反应能够均在氩气氛或氮气氛下进行。氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

实施例中无特殊说明, 溶液是指水溶液。

实施例中无特殊说明, 反应的温度为室温, 为 20℃~30℃。

#### 实施例 1: (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基乙酸酯 (1) 的合成



##### 步骤 1: 5-硝基-8-氯甲基氧基喹啉 (1a) 的制备

于室温, 将碳酸氢钠水溶液(60 mL, 3.5 mol/L)、四丁基硫酸氢铵(TBAHS)(1.78 g, 5.24 mmol)加入到硝基喹啉(10.00 g, 52.59 mmol)的二氯甲烷 (DCM) (100 mL) 溶液中, 搅拌 20 分钟。向反应体系中滴加氯磺酸氯甲酯(10.42 g, 63.15 mmol), 于室温搅拌 16 小时。将反应液过滤, 有机相分别用碳酸钾溶液、饱和食盐水洗涤,

无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析色谱法纯化（洗脱剂：二氯甲烷），得到 5-硝基-8-氯甲基氧基喹啉(2.5 g, 产率 20%)。

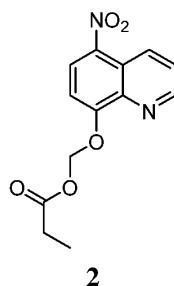
步骤 2: (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基乙酸酯 (1) 的制备

于室温，将乙酸(38 mg, 0.63 mmol)、碳酸钾(104 mg, 0.75 mmol)、碘化钠(9 mg, 0.06 mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(3 mL)中，搅拌混匀。将反应体系升温至 60°C，搅拌 10 分钟后，加入 5-硝基-8-氯甲基氧基喹啉(150 mg, 0.63 mmol)，搅拌 1 小时。加水淬灭反应，用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥有机相，过滤后减压浓缩。残余物通过硅胶层析制备板纯化（洗脱剂：5%甲醇/95%二氯甲烷），得到(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基乙酸酯(145 mg, 产率 88%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.19 (dd,  $J = 8.9, 1.6$  Hz, 1H), 9.07 (dd,  $J = 4.1, 1.6$  Hz, 1H), 8.51 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J = 8.9, 4.1$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 2.16 (s, 3H)。

MS 计算: 262.2; MS 实测: 263.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 2: (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基丙酸酯 (2) 的合成

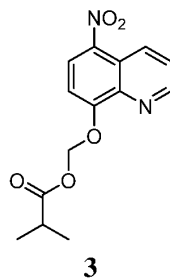


与实施例 1 的制备方法相同，除了用丙酸代替步骤 2 中的乙酸，得到(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基丙酸酯 (2)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.19 (dd,  $J = 8.9, 1.6$  Hz, 1H), 9.07 (dd,  $J = 4.1, 1.6$  Hz, 1H), 8.50 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J = 8.9, 4.1$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 2.44 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.17 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)。

MS 计算: 276.2; MS 实测: 277.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 3: (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基异丁酸酯 (3) 的合成

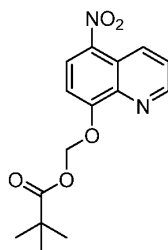


与实施例 1 的制备方法相同，除了用异丁酸代替步骤 2 中的乙酸，得到(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基异丁酸酯 (3)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.20 (dd,  $J = 8.9, 1.6$  Hz, 1H), 9.07 (dd,  $J = 4.1, 1.6$  Hz, 1H), 8.51 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J = 8.9, 4.1$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 2.64 (hept,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 1.19 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H)。

MS 计算: 290.3; MS 实测: 291.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

#### 实施例 4: (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基特戊酸酯 (4) 的合成



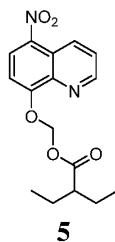
4

与实施例 1 的制备方法相同，除了用特戊酸代替步骤 2 中的乙酸，得到(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基特戊酸酯 (3)。

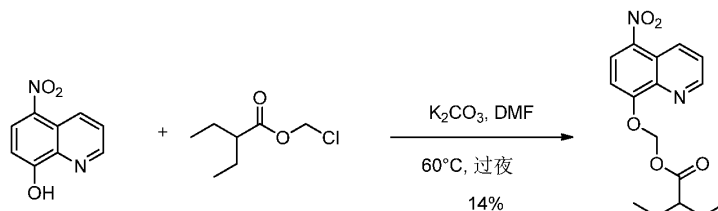
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.20 (dd,  $J = 8.9, 1.6$  Hz, 1H), 9.08 (dd,  $J = 4.1, 1.6$  Hz, 1H), 8.51 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J = 8.9, 4.1$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 1.22 (s, 9H)。

MS 计算: 304.3; MS 实测: 305.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

#### 实施例 5: (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-乙基丁酸酯 (5) 的合成



5



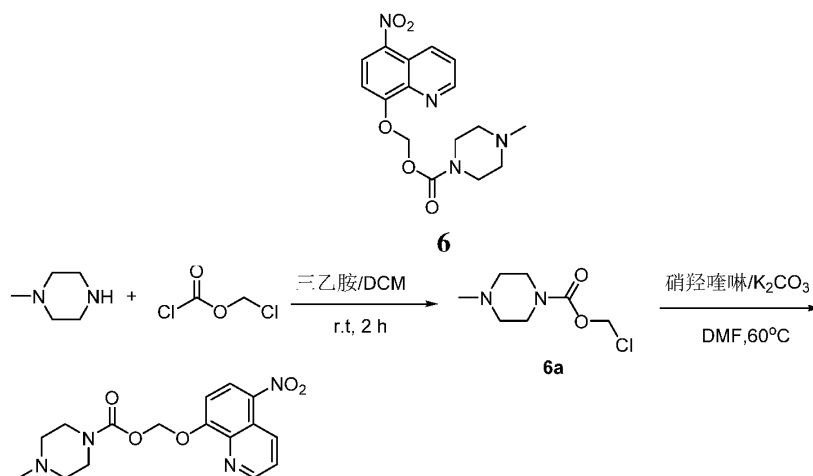
于室温，将碳酸钾 (9.59 g, 69.41 mmol) 分批加到硝羟喹啉 (6.00 g, 35.55 mmol)、2-乙基丁酸-1 氯甲酯 (10.00 g, 60.74 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (100 mL) 溶液中。反应液在 60°C 搅拌 16 小时。加水淬灭反应，用二氯甲烷 (100 mL x 3) 萃取，有机相用 1 M 盐酸、1 M 碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤，有机相用无

水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩。残余物用硅胶柱层析色谱法纯化（洗脱剂：5%正己烷/95%乙酸乙酯），得到(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-乙基丁酸酯(1.4 g，产率14%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  9.17-9.14 (m, 1H), 8.97-8.95 (m, 1H), 8.55 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 1.67-1.47 (m, 4H), 0.815 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 6H)。

MS 计算: 318.1; MS 实测: 319.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 6: (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 4-甲基哌嗪-1-羧酸酯 (6) 的合成



步骤 1: 4-甲基哌嗪-1-甲酸氯甲酯 (6a) 的制备

将 1-甲基哌嗪(1 g, 10 mmol)溶于二氯甲烷 (30 mL) 中，在冰水浴中依次缓慢滴加三乙胺(1.21 g, 12 mmol)和氯甲酸氯甲酯(1.29 g, 10 mmol)。反应液在 0°C 搅拌 30 分钟后升至 25°C 搅拌 16 小时。反应用水 (50 mL) 淬灭后，反应液用二氯甲烷 (100 mL x 3) 萃取，合并有机相后用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到 4-甲基哌嗪-1-甲酸氯甲酯 (1.7 g，产率 89%)。

步骤 2: (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 4-甲基哌嗪-1-羧酸酯 (6) 的制备

将硝基喹啉 (600 mg, 3.16 mmol) 和 4-甲基哌嗪-1-甲酸氯甲酯 (915 mg, 4.74 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (15 mL) 中，随后在 0 °C 加入碳酸钾(870 mg, 6.31 mmol) 和碘化钠(45 mg, 0.32 mmol)。将反应液在 60 °C 搅拌 4 小时。将反应液降至室温，用水淬灭反应后二氯甲烷 (100 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。残余物通过硅胶柱色谱法纯化（洗脱剂：5%甲醇/95%二氯甲烷），得到黄色固体产物(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 4-甲基哌嗪-1-羧酸酯(150 mg，产率 14%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.20 (dd,  $J$  = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 9.06 (dd,  $J$  = 4.0, 1.2 Hz, 1H), 8.51 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J$  = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 3.52 (dd,  $J$  = 10.0, 4.8 Hz, 4H), 2.39 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 2H), 2.32 (t,  $J$  =

4.8 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H)。

MS 计算: 346.13; MS 实测: 347.1 [M+H]<sup>+</sup>。

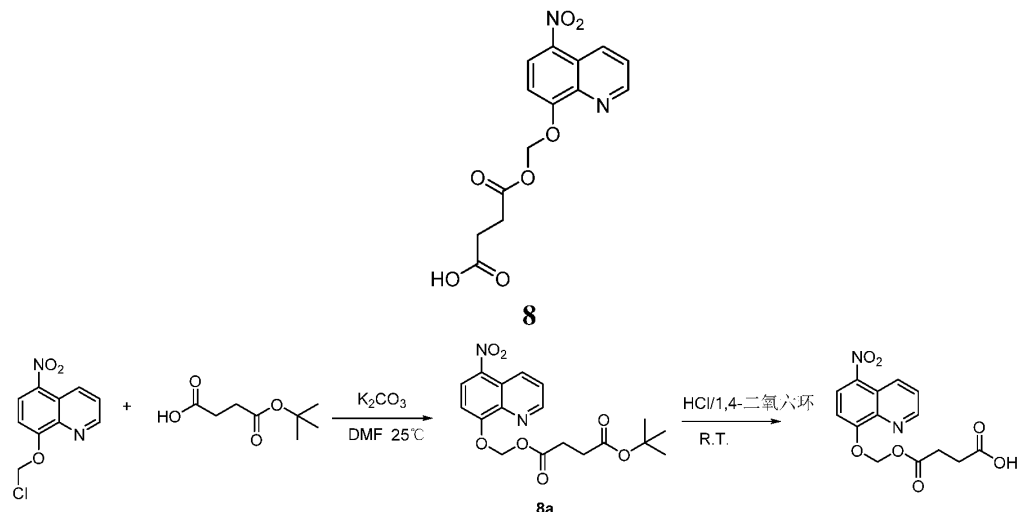
实施例 7: (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基吗啉-4-羧酸酯 (7) 的合成

与实施例 6 的制备方法相同,除了用吗啉代替步骤 1 中的 1-甲基哌嗪,得到(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基吗啉-4-羧酸酯。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.20-9.18 (s, 1H), 9.07-9.06 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.50 (s, 4H)。

MS 计算: 333; MS 实测: 334[M+H]<sup>+</sup>。

实施例 8: 4-((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)-4-氧代丁酸 (8) 的合成



步骤 1: 叔丁基(((5-硝基喹啉-8-基)氧基)甲基)琥珀酯 (8a) 的制备

将 8-(氯甲氧基)-5-硝基喹啉 (400mg, 1.68 mmol) 和 4-(叔丁氧基)-4-氧代丁酸 (584mg, 3.36mmol) 溶于 DMF (10 mL) 中, 加入碳酸钾(463mg, 3.36 mmol)。反应液在 25℃搅拌 3 小时。反应用水 (100 mL)淬灭后, 反应液用乙酸乙酯(20 mL x 2)萃取, 合并有机相后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析色谱法(PE:EA=1:1)纯化, 得到叔丁基(((5-硝基喹啉-8-基)氧基)甲基)琥珀酯 310mg 产品。

步骤 2: 4-((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)-4-氧代丁酸 (8) 的制备

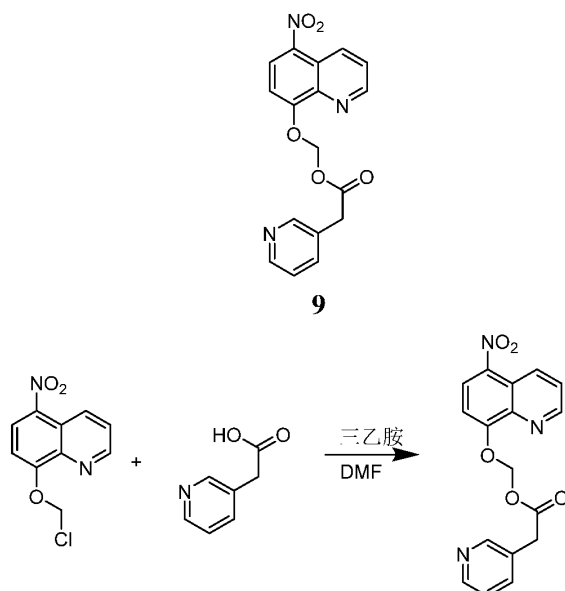
将叔丁基 (((5-硝基喹啉-8-基)氧基)甲基) 琥珀酯 (230 mg, 0.718 mmol)置于 10mL 的 HCl/二氧六环中, 室温搅拌 20 分钟。将反应液减压浓缩, 得到产品 4-((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)-4-氧代丁酸 (128 mg, 产率 65%), 黄色固体。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.3 (br, 1H), 9.05 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 9.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.8

Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 2.60~2.65 (m, 2 Hz, 4H), 2.50~2.55 (m, 2H)。

MS 计算: 320.26; MS 实测: 321.1 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 9: (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-(吡啶-3-基)乙酸酯 (9) 的合成

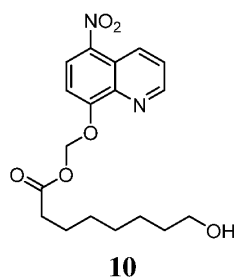


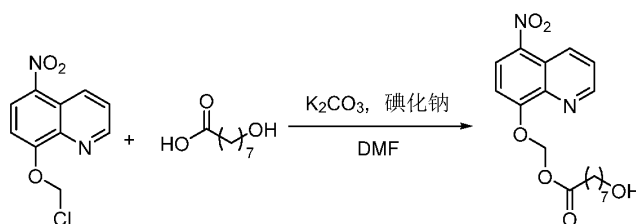
将 5-硝基-8-氯甲基氧基喹啉 (1a) (250mg, 1.05 mmol)溶于 DMF (10 mL), 加入 3-吡啶乙酸 (186mg, 1.05mmol) 和三乙胺 (510mg, 5.25mmol), 室温搅拌 2 小时。将反应液减压浓缩, 残余物经过硅胶柱层析色谱法纯化 (PE:EA=1:1~0:1), 得到产物((5-硝基喹啉-8-基)氧基)甲基 2-(吡啶-3-基)乙酸酯 (90mg, 收率 26%), 绿色固体, 纯度 97%。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.95~9.10 (d, 2H), 8.47~8.54 (d, 2H), 7.33~7.89 (m, 4H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 4.72~4.75 (m, 2H)。

MS 计算: 339.31; MS 实测: 340.1[M+H]<sup>+</sup>。

实施例 10: (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 8-羟基辛酸酯的合成



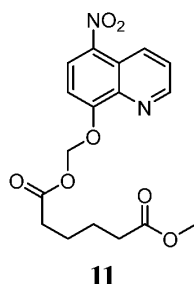


于室温, 将 8-羟基辛酸(201 mg, 1.25 mmol)、碳酸钾(209 mg, 1.51 mmol)、碘化钠(19 mg, 0.13 mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(6 mL)中, 搅拌混匀。将反应体系升温至 60°C, 搅拌 10 分钟后, 加入 5-硝基-8-氯甲基喹啉(1a)(300 mg, 1.26 mmol), 搅拌 1 小时。加水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析色谱法(用二氯甲烷淋洗)纯化, 得到(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 8-羟基辛酸酯(200 mg, 收率 44%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.04 (dd,  $J = 4.1, 1.6$  Hz, 1H), 9.00 (dd,  $J = 8.9, 1.6$  Hz, 1H), 8.56 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.87 (dd,  $J = 8.9, 4.1$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 3.30 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.39 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.56 - 1.45 (m, 2H), 1.35 - 1.24 (m, 2H), 1.15 (s, 6H)。

MS 计算: 362.4; MS 实测: 363.3[M+H] $^+$ 。

#### 实施例 11: 甲基(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基己二酸酯 (11) 的合成



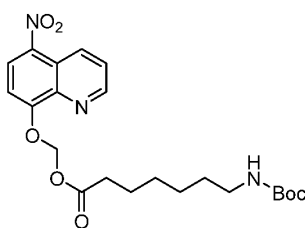
11

与实施例 10 的制备方法相同, 除了用己二酸单甲酯代替 8-羟基辛酸, 得到甲基(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基己二酸酯 (11)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.03 (dd,  $J = 4.1, 1.6$  Hz, 1H), 9.99 (dd,  $J = 8.9, 1.5$  Hz, 1H), 9.55 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.86 (dd,  $J = 8.9, 4.1$  Hz, 1H), 8.54 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.13 (s, 2H), 4.53 (s, 3H), 4.32 (s, 4H), 3.42 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H)。

MS 计算: 362.3; MS 实测: 363.3[M+H] $^+$ 。

#### 实施例 12: (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 7-(叔丁氧羰基氨基)庚酸酯 (12) 的合成

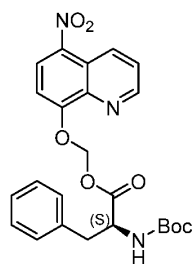
**12**

与实施例 10 的制备方法相同,除了用 7-(叔丁氧羰基-氨基)-庚酸(购于达瑞化学)代替 8-羟基辛酸,得到(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 7-(叔丁氧羰基氨基)庚酸酯。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.19 (dd,  $J = 8.9, 1.6$  Hz, 1H), 9.07 (dd,  $J = 4.1, 1.6$  Hz, 1H), 8.50 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J = 8.9, 4.1$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.47 (s, 1H), 3.07 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.40 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.69 - 1.60 (m, 2H), 1.42 (d,  $J = 10.2$  Hz, 11H), 1.35 - 1.25 (m, 4H)。

MS 计算: 447.5; MS 实测: 448.4[M+H] $^+$ 。

实施例 13: (S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-(叔丁氧羰基氨基)-3-苯基丙酸酯 (**13**) 的合成

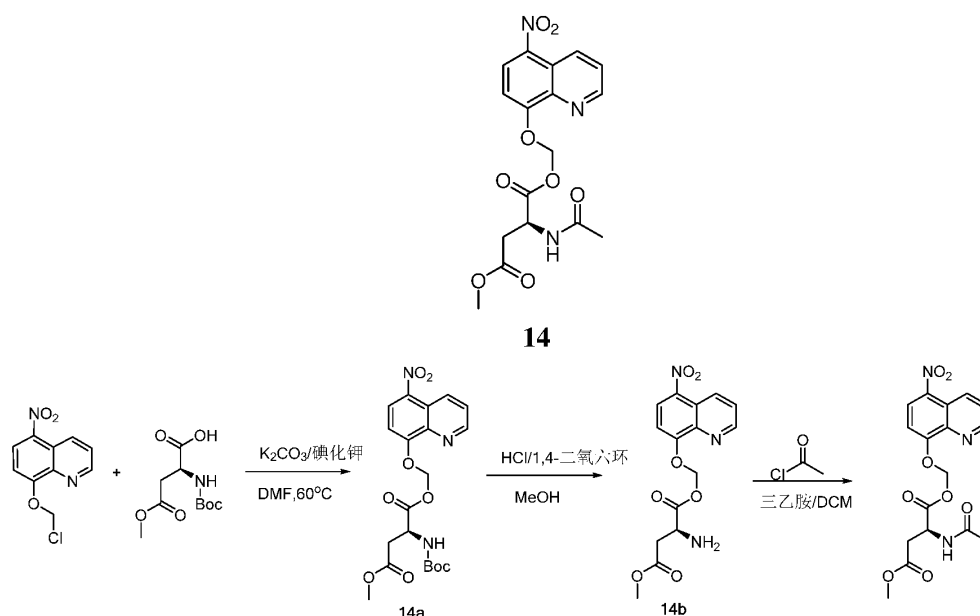
**13**

与实施例 10 的制备方法相同,除了用叔丁氧羰基-L-苯丙氨酸代替 8-羟基辛酸,得到(S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-(叔丁氧羰基氨基)-3-苯基丙酸酯 (**13**)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.19 (dd,  $J = 8.9, 1.5$  Hz, 1H), 9.08 (dd,  $J = 4.1, 1.5$  Hz, 1H), 8.41 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J = 8.9, 4.1$  Hz, 1H), 7.20 - 7.03 (m, 6H), 6.17 (dd,  $J = 63.5, 6.5$  Hz, 2H), 4.95 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.62 (dd,  $J = 13.8, 6.8$  Hz, 1H), 3.06 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 1.40 (s, 9H)。

MS 计算: 467.5; MS 实测: 468.3[M+H] $^+$ 。

实施例 14: (S)-4-甲基 1-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-乙酰氨基琥珀酸酯 (**14**) 的合成



步骤 1: (S)-4-甲基 1-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-(叔丁氧羰基氨基)琥珀酸酯 (14a) 的制备

将 N-(叔丁氧羰基 L)-S-甲基-L-半胱氨酸(590 mg, 2.5 mmol)、碳酸钾(580 mg, 4.2 mmol)、碘化钾(83 mg, 0.5 mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 搅拌混匀。将反应体系升温至 60°C, 搅拌 10 分钟后, 加入 5-硝基-8-氯甲氧基喹啉 (1a) (500 mg, 2.1 mmol), 搅拌 1 小时。加水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩。残余物通过硅胶层析制备板 (展开剂: 5% 甲醇/95% 二氯甲烷) 纯化, 得到(S)-4-甲基 1-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-(叔丁氧羰基氨基)琥珀酸酯(200 mg, 产率 33%)。

步骤 2: (S)-4-甲基 1-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-氨基琥珀酸酯 (14b) 的制备

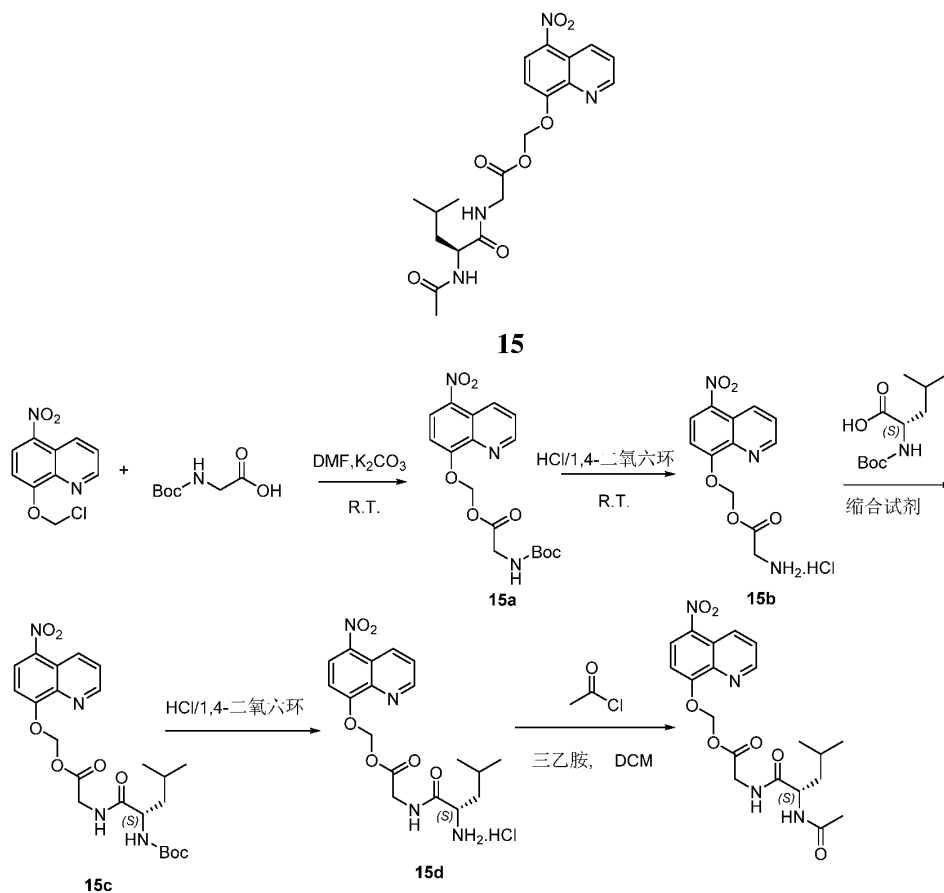
于室温, 将三氟乙酸(5 mL)滴加到(S)-4-甲基 1-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-(叔丁氧羰基氨基)琥珀酸酯(200 mg, 0.46 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液中。反应液在室温搅拌 2 小时后减压浓缩, 得到粗品(S)-4-甲基 1-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-氨基琥珀酸酯(220 mg, 产率 99%)。

步骤 3: S)-4-甲基 1-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-乙酰氨基琥珀酸酯 (14) 的制备

将(S)-4-甲基 1-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-氨基琥珀酸酯(200 mg, 0.68 mmol)、乙酰氯(80 mg, 1.0 mmol)溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 在冰水浴的条件下缓慢滴加三乙胺 (140 mg, 2.0 mmol), 升温至室温搅拌 1 小时。反应液加入二氯甲烷 (100 mL), 用水洗涤一次, 合并有机相后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到产物(178 mg, 产率 57%)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.20 (dd,  $J = 8.8, 1.6$  Hz, 1H), 9.10 (dd,  $J = 4, 1.6$  Hz, 1H), 8.50 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.77 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 4.4 Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.49 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6.23-6.27 (m, 2H), 4.94-4.98 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.03-3.09 (m, 1H), 3.85-2.90 (m, 1H), 2.03 (s, 3H).

实施例 15: (S)-(5 硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-(2-乙酰氨基-4-甲基戊酰氨基)乙酸酯 (15) 的合成



步骤 1: (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-(叔丁氧羰基氨基)乙酸酯 (15a) 的制备  
于室温, 将碳酸钾 (0.65 g, 4.2 mmol) 加到 Boc-甘氨酸 (700mg, 4.1mmol)、5-硝基-8-(氯甲氧基)喹啉 (1a) (500mg, 2.1 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 溶液中。室温反应 2 小时, 加 30mL 水和二氯甲烷 (20 mL x 2) 萃取, 有机相用食盐水洗涤, 减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析色谱法纯化 (PE:EA=1:1), 得到 600mg 产品, 白色固体, 收率 75.7%, 纯度 95%。

步骤 2: (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-氨基乙酸酯盐酸盐 (15b) 的制备  
于室温, 将 (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-(叔丁氧羰基氨基)乙酸酯 (600mg, 1.59 mmol) 加到 10mL 的 HCl/二氧六环溶液中, 室温搅拌 20 分钟。将反应液减压浓缩, 得到 600mg 产品, 白色固体, 纯度 97%。

步骤 3: ((S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-(2-(叔丁氧羰基氨基)-4-甲基戊酰氨基)乙酸酯 (15c) 的制备

于室温, 将(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-氨基乙酸酯盐酸盐(500mg,1.6mmol)和 Boc-L-亮氨酸(553mg,2.4mmol)置于 10mL 的 DMF 中, 降温至 0℃, 依次加入 1-羟基-苯并-三氮唑 (HOBt) (342mg,2.4mmol)、1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐 (EDCI) (480mg,2.4mmol) 和 TEA (500mg,4.8mmol), 室温搅拌 1 小时。将反应液减压浓缩, 残余物通过硅胶柱层析色谱法 (二氯甲烷/甲醇 = 15:1) 纯化, 得到产品 80mg, 纯度 97%。

步骤 4: (S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-(2-氨基-4-甲基戊酰氨基)乙酸酯盐酸盐 (15d) 的制备

将((S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-(2-(叔丁氧羰基氨基)-4-甲基戊酰氨基)乙酸酯(80mg,0.16mmol)置于 10mL 的 HCl/二氧六环 (4M) 中, 搅拌 20 分钟。将反应液减压浓缩, 得到 70mg 产品, 白色固体, 纯度 95%。

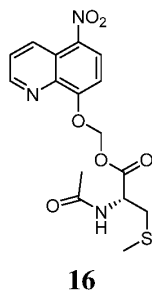
步骤 5: (S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-(2-乙酰氨基-4-甲基戊酰氨基)乙酸酯 (15) 的制备

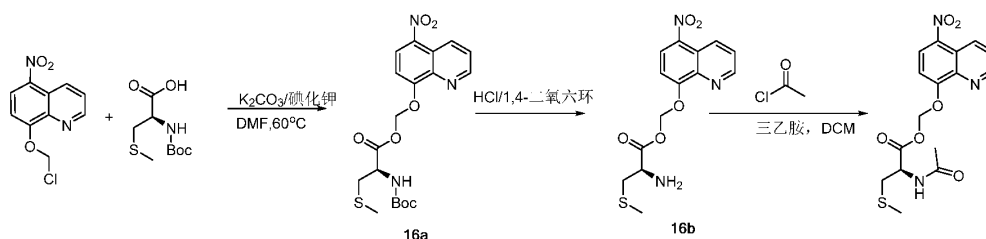
将(S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-(2-氨基-4-甲基戊酰氨基)乙酸酯盐酸盐 (70mg,0.16mmol) 置于 10mL 的二氯甲烷中, 冰浴冷却, 加入乙酰氯 (39mg,0.48mmol), 然后慢慢加入 TEA(80mg,0.8mmol), 于 10℃搅拌 10 分钟。将反应液减压浓缩, 残余物通过硅胶柱层析色谱法纯化 (DCM:MeOH=10:1), 得到产品(S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-(2-乙酰氨基-4-甲基戊酰氨基)乙酸酯 (40mg, 57%收率)。淡黄色固体, 纯度 97%。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.05 (dd, *J* = 4.4 Hz, 1.4Hz, 1H), 9.00 (dd, *J* = 8.8 Hz, 1.6Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.41 (t, *J* = 6Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.8 Hz, 4.0Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.14-6.18 (m, 2H), 4.26-4.32 (m, 1H), 3.85-3.99 (m, 2H), 1.825 (s, 3H), 1.52-1.58 (m, 1H), 1.35-1.39 (m, 2H), 0.81 (d, *J* = 6.8Hz, 3H), 0.78 (d, *J* = 6.4Hz, 3H)。

MS 计算: 432.16; MS 实测: 433.2 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 16: (R)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-乙酰氨基-3-(甲硫基)丙酸酯 (16) 的合成





步骤 1: (R)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-(叔丁氧羰基氨基)-3-(甲硫基)丙酸酯 (16a) 的制备于室温, 将 N-(叔丁氧羰基)-S-甲基-L-半胱氨酸(590 mg, 2.5 mmol)、碳酸钾(580 mg, 4.2 mmol)、碘化钾(83 mg, 0.5 mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 搅拌混匀。将反应体系升温至 60°C, 搅拌 10 分钟后, 加入 5-硝基-8-氯甲氧基喹啉 (1a) (500 mg, 2.1 mmol), 搅拌反应 1 小时。加水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩。残余物通过硅胶层析制备板 (展开剂: 5%甲醇/95%二氯甲烷) 纯化, 得到(R)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-(叔丁氧羰基氨基)-3-(甲硫基)丙酸酯(300 mg, 产率 33%)。

步骤 2: (R)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-氨基-3-(甲硫基)丙酸酯 (16b) 的制备

于室温, 将三氟乙酸(2 mL)滴加到(R)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-(叔丁氧羰基氨基)-3-(甲硫基)丙酸酯(200 mg, 0.46 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液中。反应液在室温搅拌 2 小时后减压浓缩, 得到(R)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-氨基-3-(甲硫基)丙酸酯(150 mg, 产率 99%)。

步骤 3: (R)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-乙酰氨基-3-(甲硫基)丙酸酯 (16) 的制备

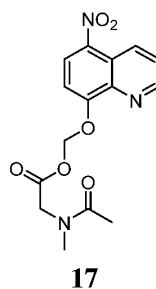
于 0°C, 将(R)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-氨基-3-(甲硫基)丙酸酯(200 mg, 0.68 mmol)、乙酰氯(80 mg, 1.0 mmol)溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 在冰水浴中缓慢滴加三乙胺 (140 mg, 2.0 mmol), 升温至室温搅拌 1 小时。反应液加入二氯甲烷(100 mL), 用水洗涤一次, 合并有机相后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物通过用反相高效液相色谱法 (色谱柱为 Eclipse XDB-C18(21.2 mm×250 mm, 7μm), 流动相为乙腈-0.1%甲酸, 流速为 20.0 mL/min) 分离后, 得到产物(R)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-乙酰氨基-3-(甲硫基)丙酸酯(178 mg, 产率 57%)。

$^1H$ -NMR (400 Hz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 9.37-9.41 (m, 1H), 9.17-9.19 (m, 1H), 8.60 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J$  = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 7.48(d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.56 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 6.19-6.24 (m, 2H), 4.83-4.88 (m, 1H), 2.90-3.0 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。

MS 计算: 379.39; MS 实测: 380.1  $[M+H]^+$ 。

实施例 17: (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-(N-甲基乙酰氨基)乙酸酯 (17) 的合

成

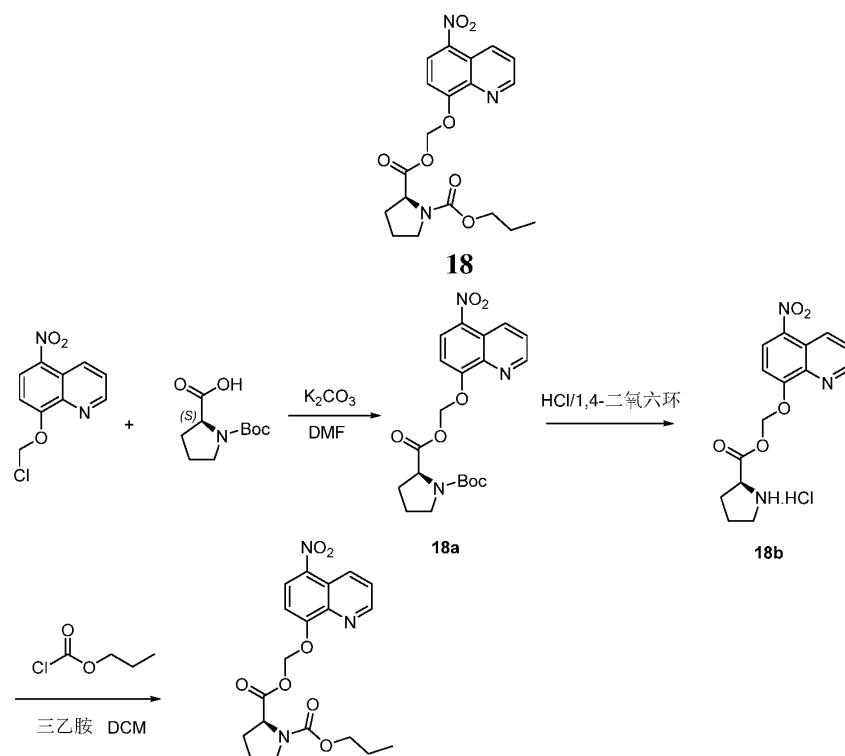


与实施例 16 的制备方法相同,除了用叔丁氧羰基肌氨酸代替步骤 1 中的 N-(叔丁氧羰基)-S-甲基-L-半胱氨酸,得到(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-(N-甲基乙酰氨基)乙酸酯。

$^1\text{H-NMR}$  (400Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.23 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 9.11 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 8.53 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.77 (dd,  $J = 8.8, 4.4$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。

MS 计算: 333.30; MS 实测: 334.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 18: (S)-2-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-丙基吡咯烷-1,2-二羧酸酯 (18) 的合成



步骤 1: 1-(叔丁基) 2-(((5-硝基喹啉-8-基)氧基)甲基) (S)-吡咯-1,2-碳酸二酯 (18a) 的制备

于室温,将5-硝基-8-(氯甲氧基)喹啉(1a) (1.5g,6.3mmol)和L-Boc脯氨酸 (2.02 g,9.4mmol)溶于15mL的DMF中,加入碳酸钾(1.73g,12.6mmol)。室温反应3小时,加入70mL水,用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取,有机相饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析色谱法(PE:EA=1:1)纯化,得到产品1-(叔丁基)2-(((5-硝基喹啉-8-基)氧)甲基)(S)-吡咯-1,2-碳酸二酯(2.8 g, 产率106%)。

步骤2: ((5-硝基喹啉-8-基)氧基)甲基L-脯氨酸酯盐酸盐(18b)的制备

于0℃,将1-(叔丁基)2-(((5-硝基喹啉-8-基)氧基)甲基)(S)-吡咯-1,2-碳酸二酯(2.8 g, 6.71mmol)置于30mLHCl/二氧六环中,室温搅拌20分钟。将反应液减压浓缩,得到产品((5-硝基喹啉-8-基)氧基)甲基L-脯氨酸酯盐酸盐(2.3g, 产率97%)。

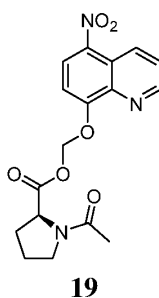
步骤3: (S)-2-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基1-丙基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(18)的制备

于室温,将((5-硝基喹啉-8-基)氧基)甲基L-脯氨酸酯盐酸盐(150mg, 0.424 mmol)置于10mL的DCM中,冰浴冷却至0~5℃,加入氯甲酸丙酯(104mg,0.85mmol),然后慢慢加入TEA(170mg,1.7mmol)。加毕,室温搅拌20分钟。将反应液减压浓缩,残余物经硅胶柱层析色谱法纯化(PE:EA=1:1),得到产品(S)-2-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基1-丙基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(70 mg, 产率40%)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.05~9.06 (m, 1H), 9.01 (dd, J=8.8,1.6Hz,1H), 8.56 (dd, J = 8.8, 4.8Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.8, 4.0Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.8,2.2Hz, 1H), 6.14~6.15 (m,2H), 4.29-4.31 (m, 1H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.47-3.59 (m, 1H), 3.40-3.45 (m, 2H), 1.75-1.95(m, 3H), 1.51~1.45(m,1H),0.83-0.85(m, 2H) 0.50-0.51(m, 2H)。

MS 计算: 403.39 MS 实测: 426.1[M+Na<sup>+</sup>]。

实施例19: (S)-2-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基1-乙酰基吡咯烷-2-羧酸酯(19)的合成



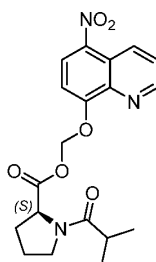
与实施例18的制备方法相同,除了用乙酰氯代替步骤3中的氯甲酸丙酯,得到(S)-2-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基1-乙酰基吡咯烷-2-羧酸酯。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ: 9.05 (dd, J = 4.0 Hz,1.2Hz,1H), 9.00 (dd, J = 8.8 Hz,1.2Hz,1H), 8.55 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.88(dd, J = 4.0 Hz,8.8Hz,1H),7.55 (d, J=8.8

Hz, 1H), 6.11-6.24 (m, 2H), 4.34-4.31 (m, 1H), 3.55-3.35 (m, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.19-1.79(m, 3H), 1.94 (s, 3H)。

MS 计算: 359.3; MS 实测: 360.2  $[M+H]^+$ 。

实施例 20: (S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-异丙酰基吡咯烷-2-羧酸酯 (20) 的合成



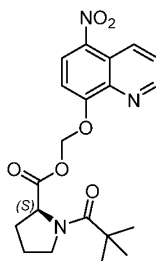
**20**

与实施例 18 的制备方法相同, 除了用异丁酰氯代替步骤 3 中的氯甲酸丙酯, 得到(S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-异丙酰基吡咯烷-2-羧酸酯。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ : 9.05 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 9.00 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.56 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.89-7.86 (dd,  $J = 4.0$  Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.24-6.11 (m, 2H), 4.36-4.33 (m, 1H), 3.59-3.68 (m, 2H), 2.51-2.66 (m, 1H), 2.14-2.19 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.83-1.78 (m, 1H), 0.95 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.89 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。

MS 计算: 387.3; MS 实测: 388.2  $[M+H]^+$ 。

实施例 21: (S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-特戊酰基吡咯烷-2-羧酸酯 (21) 的合成



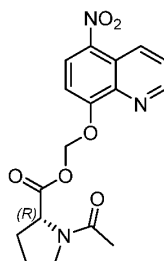
**21**

与实施例 18 的制备方法相同, 除了用特戊酰氯代替步骤 3 中的氯甲酸丙酯, 得到(S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-特戊酰基吡咯烷-2-羧酸酯。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ : 9.05 (m, 1H), 9.00 (m, 1H), 8.56 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.24-6.11 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.66 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.09 (s, 9H)。

MS 计算: 401.4; MS 实测: 402.2  $[M+H]^+$ 。

实施例 22: (R)-2-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-乙酰基吡咯烷-2-羧酸酯 (22) 的合成



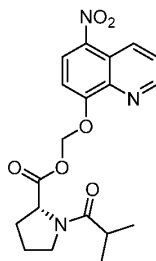
22

与实施例 19 的制备方法相同, 除了用 D-Boc 脯氨酸代替步骤 1 中的 L-Boc 脯氨酸, 得到(R)-2-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-乙酰基吡咯烷-2-羧酸酯。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ : 9.05 (dd,  $J = 4.0$  Hz, 1.2 Hz, 1H), 9.00 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 1.2 Hz, 1H), 8.56 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.88 (dd,  $J = 4.0$  Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.15 (m, 2H), 4.34-4.31 (m, 1H), 3.55-3.34 (m, 2H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 3H), 1.94 (s, 3H)。

MS 计算: 359.3; MS 实测: 360.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 23: (R)-2-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-异丙酰基吡咯烷-2-羧酸酯 (23) 的合成



23

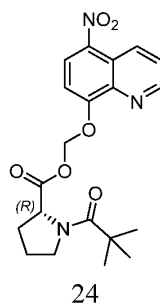
与实施例 22 的制备方法相同, 除了用异丁酰氯代替步骤 3 中的氯甲酸丙酯, 得到(R)-2-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-异丙酰基吡咯烷-2-羧酸酯。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ : 9.05 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 9.00 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.56 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.88 (dd,  $J = 4.0$  Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.19 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 6.11 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 3.58-3.55 (m, 2H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.82-1.77 (m, 1H), 0.95 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.89 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。

MS 计算: 387.3; MS 实测: 388.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 24: (R)-2-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-特戊酰基吡咯烷-2-羧酸酯 (24)

的合成

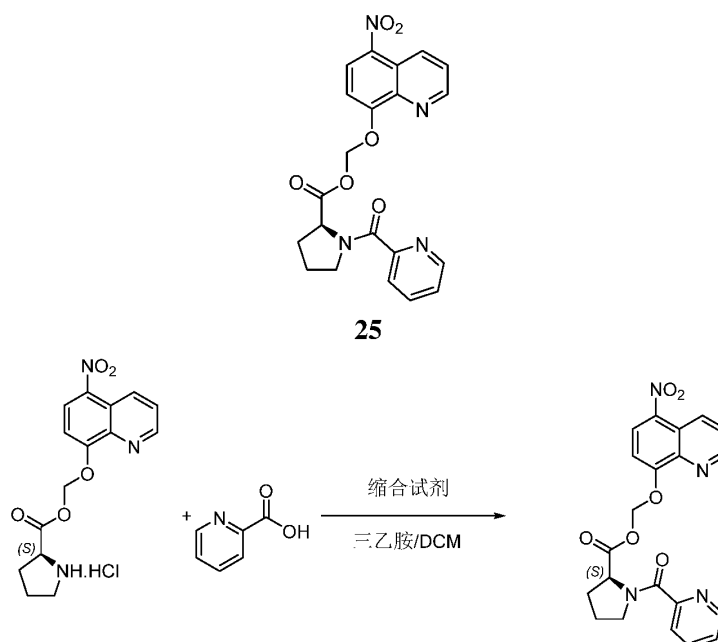


与实施例 22 的制备方法相同,除了用特戊酰氯代替步骤 3 中的氯甲酸丙酯,得到(R)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-特戊酰基吡咯烷-2-羧酸酯。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ : 9.06 (dd,  $J = 4.0$  Hz, 1.2Hz, 1H), 9.00 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 1.2Hz, 1H), 8.55 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.88 (dd,  $J = 4.0$  Hz, 8.8Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.19 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 6.11 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 3.67-3.64 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.09 (s, 9H)。

MS 计算: 401.2; MS 实测: 402.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 25: (S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-吡啶甲酰基吡咯烷-2-羧酸酯 (25) 的合成:



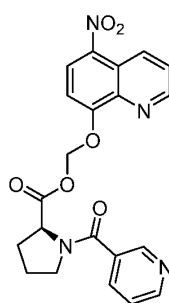
于室温,将((5-硝基喹啉-8-基)氧基)甲基 L-脯氨酸酯盐酸盐 (18b) (150mg, 0.43mmol)加入至无水二氯甲烷(15 mL)中,冰浴冷却,依次加入 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐 (EDCI) (121.4mg, 0.636mmol)、1-羟基-苯并-三氮唑

(HOBt) (86mg, 0.636mmol)、2-吡啶甲酸 (78.22mg, 0.636mmol), 在 0~20℃ 搅拌 30 分钟。将反应液减压浓缩, 残余物通过硅胶柱层析色谱法纯化 (PE:EA=1:1~0:1), 得到(S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-吡啶甲酰基吡咯烷-2-羧酸酯 (30mg, 收率 17%)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ: 9.01~9.07 (m, 2H), 8.67~8.74 (m, 2H), 8.39~8.51 (m, 1H), 7.86~7.90 (m, 1H), 7.30~7.60 (m, 3H), 6.02~6.28 (m, 2H), 4.52~4.58 (m, 1H), 3.50~3.58 (m, 2H), 2.29~2.33 (m, 1H), 1.79~1.96 (m, 3H)。

MS 计算: 422.4; MS 实测: 423.2 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 26: (S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-烟酰基吡咯烷-2-羧酸酯 (26) 的合成



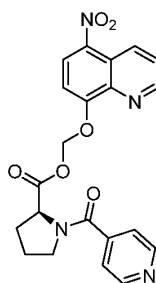
26

与实施例 25 的制备方法相同, 除了用 3-吡啶甲酸代替 2-吡啶甲酸, 得到(S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-烟酰基吡咯烷-2-羧酸酯。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ: 8.98~9.06 (m, 2H), 8.67~8.74 (m, 2H), 8.39~8.51 (m, 1H), 7.86~7.90 (m, 2H), 7.54~7.59 (m, 2H), 6.17~6.28 (m, 2H), 4.52~4.58 (m, 1H), 3.40~3.48 (m, 2H), 2.29~2.33 (m, 1H), 1.79~1.96 (m, 3H)。

MS 计算: 422.4; MS 实测: 423.1 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 27: (S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-异烟酰基吡咯烷-2-羧酸酯 (27) 的合成



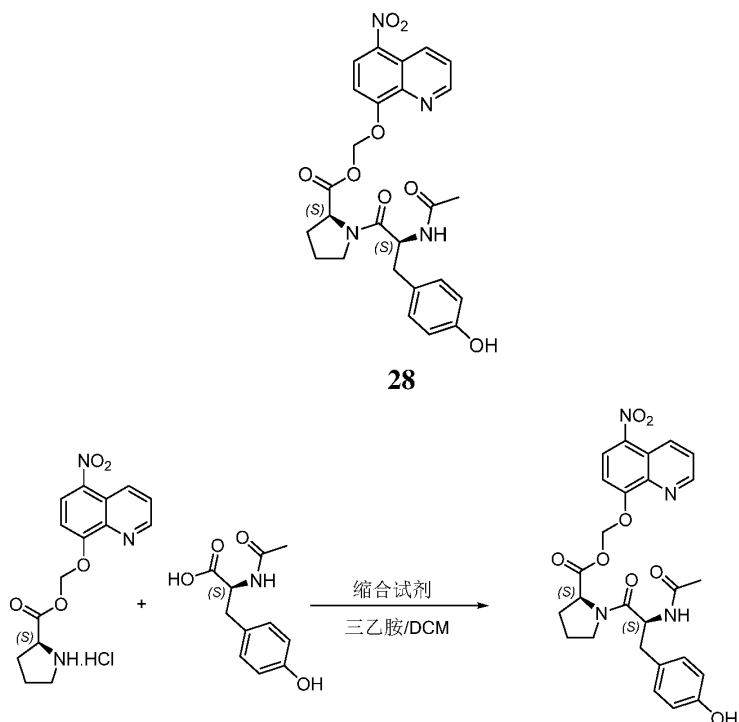
27

与实施例 25 的制备方法相同, 除了用 4-吡啶甲酸代替 2-吡啶甲酸, 得到(S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-异烟酰基吡咯烷-2-羧酸酯。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ : 8.98~9.07 (m, 2H), 8.67~8.74 (m, 2H), 8.39~8.51 (m, 1H), 7.86~7.90(m,1H), 7.30~7.60 (m,3H), 6.02~6.28 (m,2H), 4.52~4.58 (m, 1H), 3.40~3.48 (m, 2H) ,2.29~2.33 (m, 1H), 1.79~1.96(m,3H)。

MS 计算: 422.4; MS 实测: 423.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 28: (S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-((S)-2-乙酰氨基-3-(4-羟基苯基)丙酰基)吡咯烷-2-羧酸酯 (28) 的合成

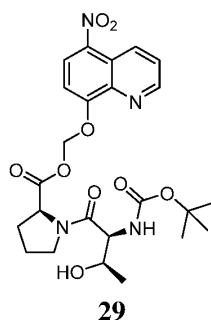


将((5-硝基喹啉-8-基)氧基)甲基 L-脯氨酸酯盐酸盐 (**18b**) (300mg, 0.85mmol) 加入至无水 DMF 中(10 mL), 冰浴冷却, 依次加入 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (HATU) (484mg, 1.27mmol)、三乙胺 (260mg, 2.55mmol)、N-乙酰基-L-酪氨酸 (189mg, 0.85mmol)。在 0~20℃ 搅拌 20 分钟。将反应液减压浓缩, 残余物通过硅胶柱层析色谱法纯化 (PE:EA=1:1~0:1), 得到(S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-((S)-2-乙酰氨基-3-(4-羟基苯基)丙酰基)吡咯烷-2-羧酸酯 (100mg, 收率 22.5%)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ : 9.19 (s, 1H), 9.04~9.05 (m, 1H), 8.98~9.07 (m, 2H), 8.48~8.55 (m, 1H), 8.19~8.24 (m, 1H), 7.86~7.90(m,1H), 7.52~7.56(m,1H), 6.95~6.97(m,2H), 6.61~6.65(m,2H), 6.02~6.28(m,2H), 4.53~4.57 (m, 1H), 4.37~4.40 (m, 1H), 3.65~3.70 (m, 1H), 3.41~3.47(m,1H), 2.61~2.67(m,1H), 2.41~2.47(m,1H), 2.11~2.18(m,1H), 1.80~1.81(m,3H), 1.72(s,3H)。

MS 计算: 522.51; MS 实测: 523.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 29: (S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-((2S,3R)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-羟基丁酰基)吡咯烷-2-羧酸酯 (29) 的合成

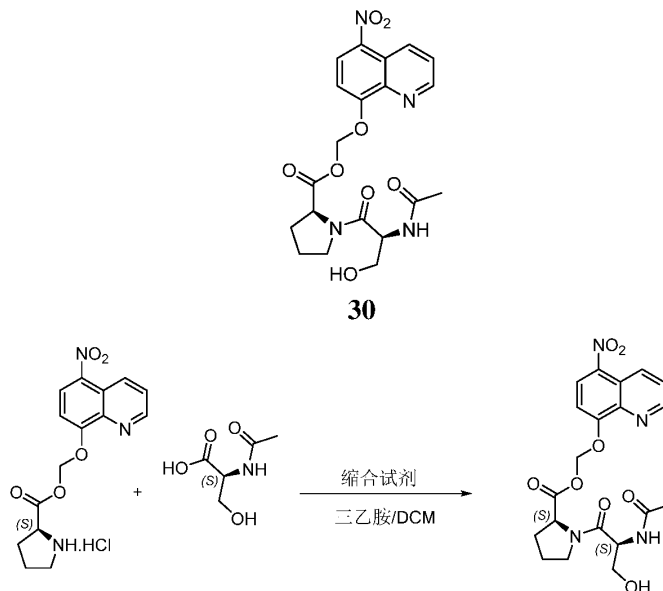


与实施例 28 的制备方法相同, 除了用 N-Boc-L-苏氨酸代替 N-乙酰基-L-酪氨酸, 得到(S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-((2S,3R)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-羟基丁酰基)吡咯烷-2-羧酸酯。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ : 8.98~9.07 (m, 2H), 8.77 (br, 1H), 8.54~8.56 (m, 1H), 8.19~8.24 (m, 1H), 7.86~7.90 (m, 1H), 7.52~7.56 (m, 1H), 6.15~6.16 (m, 2H), 4.37~4.41 (m, 1H), 4.06~4.07 (m, 1H), 3.65~3.70 (m, 3H), 2.16~2.20 (m, 1H), 1.78~1.90 (m, 3H), 1.36 (s, 9H), 0.84 (d,  $J = 8\text{Hz}$ , 3H)。

MS 计算: 518.52; MS 实测: 519.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 30: (S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-((S)-2-乙酰氨基-3-羟基丙酰基)吡咯烷-2-羧酸酯 (30) 的合成

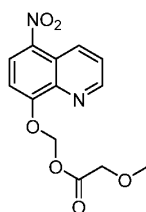


与实施例 28 的制备方法相同, 除了用 N-乙酰基-L-丝氨酸代替 N-乙酰基-L-酪氨酸, 得到(S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-((S)-2-乙酰氨基-3-羟基丙酰基)吡咯烷-2-羧酸酯。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ : 8.98~9.07 (m, 2H), 8.48~8.55 (m, 1H), 8.19~8.24 (m, 1H), 7.86~7.90(m,1H),7.52~7.56(m,1H), 6.02~6.28(m,2H), 4.85-4.95 (m, 1H), 4.40-4.60 (m, 2H) ,3.65-3.70 (m, 3H), 1.80-2.01(m,7H)。

MS 计算: 446.42; MS 实测: 447.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 31: (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-甲氧基乙酸酯 (31) 的合成



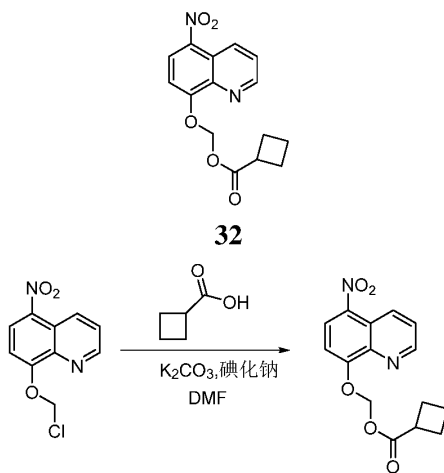
**31**

与实施例 1 的制备方法相同,除了用甲氧基乙酸代替步骤 2 中的乙酸,得到(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-甲氧基乙酸酯。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.19 (dd,  $J = 8.9, 1.6$  Hz, 1H), 9.07 (dd,  $J = 4.1, 1.6$  Hz, 1H), 8.49 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J = 8.9, 4.1$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.45 (s, 3H)。

MS 计算: 292.2; MS 实测: 293.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 32: (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基环丁烷甲酸酯 (32) 的合成



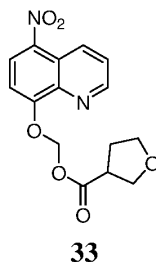
**32**

与实施例 1 的制备方法相同,除了用环丁基甲酸代替步骤 2 中的乙酸,得到(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基环丁烷甲酸酯。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.19 (dd,  $J = 8.9, 1.5$  Hz, 1H), 9.07 (dd,  $J = 4.1, 1.5$  Hz, 1H), 8.50 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J = 8.9, 4.1$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 3.22 (p,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 2.37 - 2.16 (m, 4H), 2.06 - 1.84 (m, 2H)。

MS 计算: 302.3; MS 实测: 303.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 33: (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基四氢呋喃-3-羧酸酯 (33) 的合成

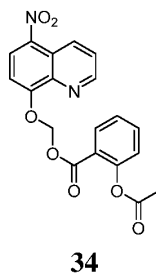


与实施例 1 的制备方法相同, 除了用 3-四氢呋喃甲酸代替步骤 2 中的乙酸, 得到(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基四氢呋喃-3-羧酸酯。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.19 (dd,  $J = 8.9, 1.6$  Hz, 1H), 9.07 (dd,  $J = 4.1, 1.5$  Hz, 1H), 8.50 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J = 8.9, 4.1$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.21 (q,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 4.01 - 3.91 (m, 2H), 3.84 (qd,  $J = 14.9, 8.3$  Hz, 2H), 3.18 (ddt,  $J = 8.9, 7.8, 5.9$  Hz, 1H), 2.28 - 2.09 (m, 2H)。

MS 计算: 318.3; MS 实测: 319.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 34: (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-乙酰氧基苯甲酸酯 (34) 的合成

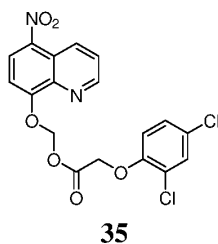


与实施例 1 的制备方法相同, 除了用邻乙酰水杨酸代替步骤 2 中的乙酸, 得到(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-乙酰氧基苯甲酸酯。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.30 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.61 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.13 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 2.31 (s, 3H)。

MS 计算: 382.3; MS 实测: 383.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 35: (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-(2,4-二氯苯氧基)乙酸酯 (35) 的合成

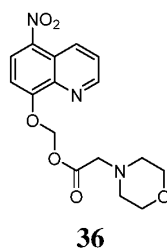


与实施例 1 的制备方法相同,除了用 2,4-二氯苯氧乙酸钠(购于达瑞化学)代替步骤 2 中的乙酸,得到(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-(2,4-二氯苯氧基)乙酸酯。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.18 (dd,  $J = 8.9, 1.5$  Hz, 1H), 9.06 (dd,  $J = 4.1, 1.5$  Hz, 1H), 8.40 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J = 8.9, 4.1$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.91 (dd,  $J = 8.8, 2.5$  Hz, 1H), 6.68 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 4.79 (s, 2H)。

MS 计算: 423.2; MS 实测: 423.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 36: (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-吗啉乙酸酯 (36) 的合成



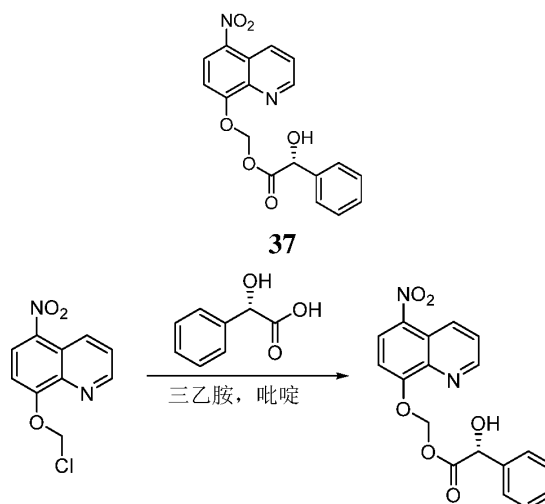
36

与实施例 1 的制备方法相同,除了用 4-吗啡啉乙酸代替步骤 2 中的乙酸,得到(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-吗啉乙酸酯。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.19 (dd,  $J = 8.9, 1.6$  Hz, 1H), 9.07 (dd,  $J = 4.1, 1.6$  Hz, 1H), 8.49 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J = 8.9, 4.1$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 3.77 - 3.68 (m, 4H), 3.31 (s, 2H), 2.63 - 2.53 (m, 4H)。

MS 计算: 347.3; MS 实测: 348.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 37: (R)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-羟基-2-苯基乙酸酯 (37) 的合成



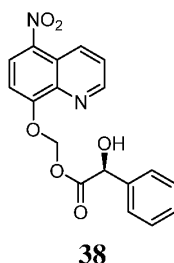
于室温,将(S)-扁桃酸(64 mg, 0.42 mmol)、三乙胺(51 mg, 0.50 mmol)、吡啶(33 mg, 0.42 mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(1 mL)中,搅拌混匀。将反应体系升温至

35°C, 搅拌 10 分钟后, 加入 5-硝基-8-氯甲氧基喹啉 (**1a**) (100 mg, 0.42 mmol), 搅拌 1 小时。加水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩。残余物通过硅胶层析制备板 (展开剂: 5% 甲醇/95% 二氯甲烷) 纯化, 得到(R)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-羟基-2-苯基乙酸酯(50 mg, 产率 34%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.14 (dd,  $J = 8.9, 1.6$  Hz, 1H), 9.03 (dd,  $J = 4.1, 1.6$  Hz, 1H), 8.24 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J = 8.9, 4.1$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 7.1, 2.4$  Hz, 2H), 7.25 (dd,  $J = 5.2, 1.9$  Hz, 2H), 6.91 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.18 (dd,  $J = 31.0, 6.4$  Hz, 2H), 5.24 (s, 1H), 3.39 (s, 1H)。

MS 计算: 354.3; MS 实测: 355.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 38: (S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-羟基-2-苯基乙酸酯 (**38**) 的合成

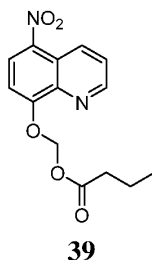


与实施例 37 的制备方法相同, 除了用(R)-扁桃酸代替(S)-扁桃酸, 得到(S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-羟基-2-苯基乙酸酯。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.14 (dd,  $J = 8.9, 1.6$  Hz, 1H), 9.03 (dd,  $J = 4.1, 1.6$  Hz, 1H), 8.24 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J = 8.9, 4.1$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 7.1, 2.4$  Hz, 2H), 7.25 (dd,  $J = 5.2, 1.9$  Hz, 2H), 6.91 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.18 (dd,  $J = 31.1, 6.4$  Hz, 2H), 5.24 (s, 1H), 3.40 (s, 1H)。

MS 计算: 354.3; MS 实测: 355.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 39: (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基丁酸酯 (**39**) 的合成

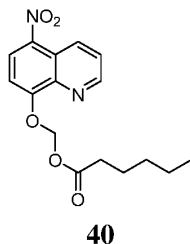


与实施例 1 的制备方法相同, 除了用正丁酸代替步骤 2 中的乙酸, 得到(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基丁酸酯。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.19 (dd,  $J = 8.9, 1.6$  Hz, 1H), 9.07 (dd,  $J = 4.1, 1.6$  Hz, 1H), 8.50 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J = 8.9, 4.1$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 2.39 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.69 (dt,  $J = 14.8, 7.4$  Hz, 2H), 0.94 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)。

MS 计算: 290.3; MS 实测: 291.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 40: (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基正己酸酯 (40) 的合成

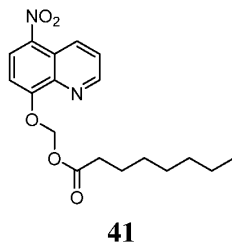


与实施例 1 的制备方法相同, 除了用正己酸代替步骤 2 中的乙酸, 得到(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基正己酸酯。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.19 (dd,  $J = 8.9, 1.6$  Hz, 1H), 9.07 (dd,  $J = 4.1, 1.6$  Hz, 1H), 8.50 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J = 8.9, 4.1$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 2.40 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.68 - 1.60 (m, 2H), 1.33 - 1.22 (m, 4H), 0.91 - 0.79 (m, 3H)。

MS 计算: 318.3; MS 实测: 319.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 41: (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基正辛酸酯 (41) 的合成

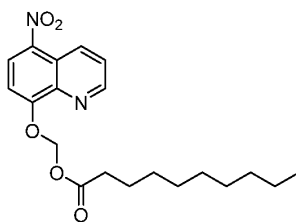


与实施例 1 的制备方法相同, 除了用正辛酸代替步骤 2 中的乙酸, 得到(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基正辛酸酯。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.19 (dd,  $J = 8.9, 1.6$  Hz, 1H), 9.07 (dd,  $J = 4.1, 1.6$  Hz, 1H), 8.50 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J = 8.9, 4.1$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 2.40 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.64 (dd,  $J = 14.6, 7.4$  Hz, 2H), 1.32 - 1.16 (m, 8H), 0.84 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

MS 计算: 346.4; MS 实测: 347.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 42: (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基正癸酸酯 (42) 的合成

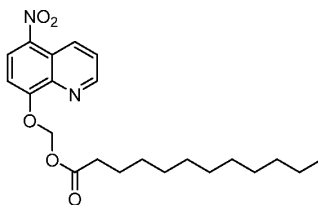
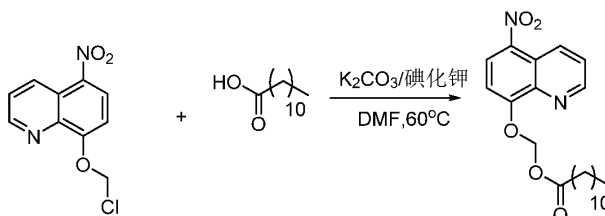
**42**

与实施例 1 的制备方法相同,除了用正癸酸代替步骤 2 中的乙酸,得到(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基正癸酸酯。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.20 (dd,  $J = 8.9, 1.6$  Hz, 1H), 9.07 (dd,  $J = 4.1, 1.6$  Hz, 1H), 8.50 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J = 8.9, 4.1$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 2.40 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.63 (dt,  $J = 15.2, 7.5$  Hz, 2H), 1.32 - 1.17 (m, 12H), 0.86 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

MS 计算: 374.4; MS 实测: 375.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 43: (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基十二烷酸酯 (**43**) 的合成

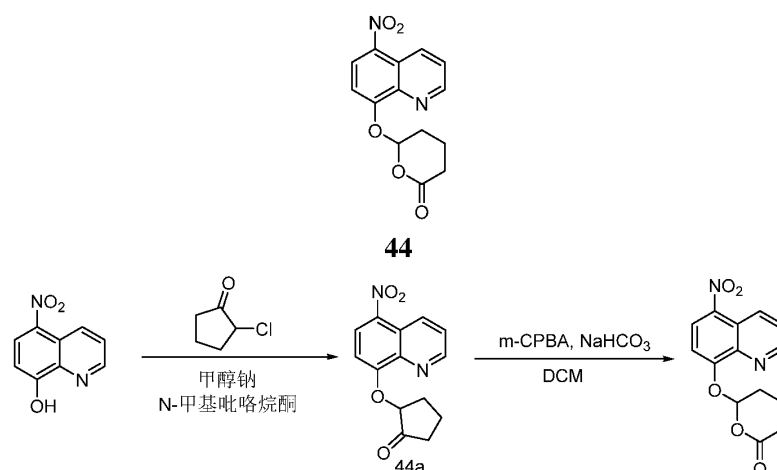
**43**

与实施例 1 的制备方法相同,除了用月桂酸代替步骤 2 中的乙酸,得到(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基十二烷酸酯。

$^1\text{H}$ -NMR (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.22 (dd,  $J = 8.8, 1.2$  Hz, 1H), 9.10 (dd,  $J = 4.0, 1.6$  Hz, 1H), 8.52 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.77 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 4.0 Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 6.20 (s, 2H), 2.41 (t,  $J = 3.6$  Hz, 2H), 1.61-1.68 (m, 2H), 1.23-1.25 (m, 12H), 0.87-0.91 (m, 3H), 0.05-0.09 (4H)。

MS 计算: 402.49; MS 实测: 403.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 44: 6-(5-硝基喹啉-8-基氧基)-四氢吡喃-2-酮 (**44**) 的合成



#### 步骤 1: 2-((5-硝基喹啉-8-基)氧代)环戊烷-1-酮 (44a) 的制备

室温下, 将甲醇钠(170 mg, 3.15 mmol)、碘化钾(87 mg, 0.52 mmol)加入到硝基喹啉(500 mg, 2.63 mmol)的 N-甲基吡咯烷酮(12.5 mL)溶液中。将反应体系升温至 60°C, 搅拌 15 分钟后, 加入 2-氯环戊酮 (623 mg, 5.25 mmol), 搅拌反应 7 小时。加水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水溶液洗, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤后浓缩, 通过 50%石油醚/50%乙酸乙酯的硅胶色谱柱纯化, 得到 2-(5-硝基喹啉-8-氧基)-环戊酮 (240 mg, 产率 34%)。

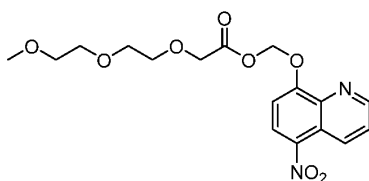
#### 步骤 2: 6-(5-硝基喹啉-8-基氧基)-四氢吡喃-2-酮 (44) 的制备

于室温, 将碳酸氢钠 (56 mg, 0.67 mmol) 加入到 2-(5-硝基喹啉-8-氧基)-环戊酮 (44a) (140 mg, 0.51 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中。将反应体系降温至 0°C, 加入间氯过氧苯甲酸 (m-CPBA) (纯度: 85%, 136 mg, 0.67 mmol), 自然升温至室温, 搅拌 16 小时。加水淬灭反应, 用二氯甲烷萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩。残余物通过硅胶层析制备板 (展开剂: 5%甲醇/95%二氯甲烷) 纯化, 得到 6-(5-硝基喹啉-8-基氧基)-四氢吡喃-2-酮 (94 mg, 产率 63%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.17 (dd,  $J = 8.9, 1.5$  Hz, 1H), 9.04 (dd,  $J = 4.1, 1.5$  Hz, 1H), 8.48 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J = 8.9, 4.1$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.39 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 2.89 - 2.63 (m, 2H), 2.56 - 2.44 (m, 2H), 2.37 - 1.97 (m, 2H)。

MS 计算: 288.3; MS 实测: 289.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 45: ((5-硝基喹啉-8-基)氧基)甲基 2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙酸酯 (45) 的合成

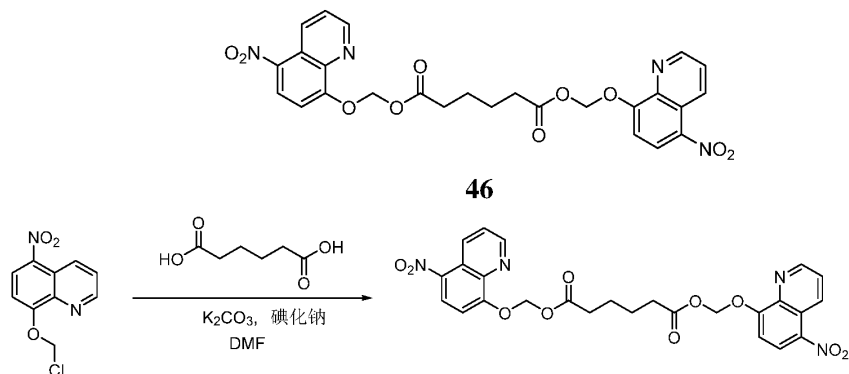
**45**

与实施例 1 的制备方法相同,除了用 2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙酸(购于达瑞化学)代替步骤 2 中的乙酸,得到((5-硝基喹啉-8-基)氧基)甲基 2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙酸酯。

$^1\text{H-NMR}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.20 (dd,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 9.08 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 8.51 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.77 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 4.0 Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.75-3.76 (m, 2H), 3.69-3.70 (m, 2H), 3.63-3.65 (m, 2H), 3.53-3.55 (m, 2H), 3.37 (s, 3H)。

MS 计算: 380.35; MS 实测: 381.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 46: 双(5-硝基喹啉-8-基氧基)-甲基己二酸酯 (**46**) 的合成

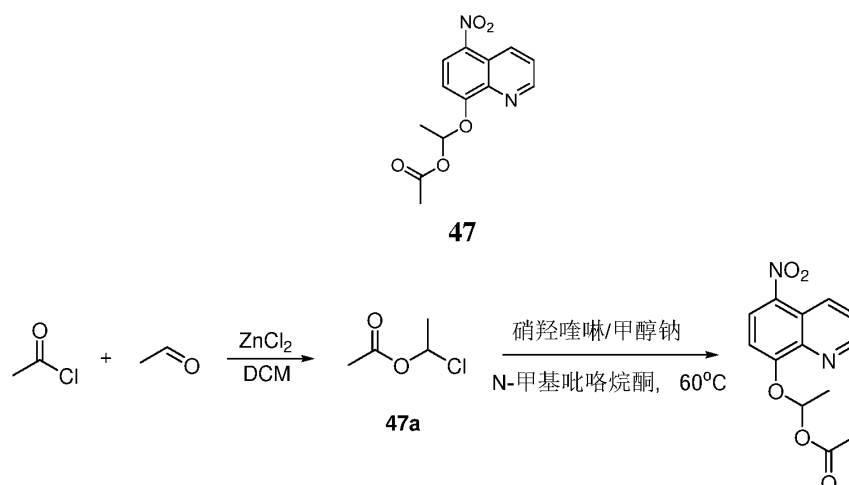


于室温,将己二酸(300 mg, 2.05 mmol)、碳酸钾(680 mg, 4.92 mmol)、碘化钠(62 mg, 0.41 mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(20 mL)中,搅拌混匀。将反应体系升温至  $60^\circ\text{C}$ ,搅拌 10 分钟后,加入 5-硝基-8-氯甲氧基喹啉 (**1a**) (980 mg, 4.11 mmol),搅拌 2 小时。加水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取,有机相用饱和食盐水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩。残余物通过硅胶层析制备板(展开剂: 5%甲醇/95%二氯甲烷)纯化,得到双(5-硝基喹啉-8-基氧基)-甲基己二酸酯(78 mg, 产率 7%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.18 (dd,  $J = 8.9, 1.6$  Hz, 2H), 9.06 (dd,  $J = 4.1, 1.6$  Hz, 2H), 8.49 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.71 (dd,  $J = 8.9, 4.1$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.16 (s, 4H), 2.41 (s, 4H), 1.68 (t,  $J = 3.2$  Hz, 4H)。

MS 计算: 550.5; MS 实测: 551.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 47: 1-(5-硝基喹啉-8-基氧基)乙基乙酸酯 (**47**) 的合成



#### 步骤 1: 乙酸-1-氯乙酯 (**47a**) 的制备

于 0°C, 将乙酰氯 (1.00 g, 12.74 mmol) 缓慢加到乙醛 (0.56 g, 12.71 mmol) 和氯化锌 (0.17 g, 1.25 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中, 反应液在 0°C 搅拌 10 分钟后, 升温至室温, 搅拌 16 小时。加水淬灭反应, 用二氯甲烷萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩, 得到粗品乙酸-1-氯乙酯 (1.39 g)。

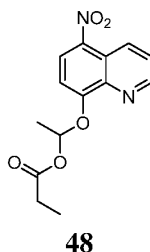
#### 步骤 2: 1-(5-硝基喹啉-8-基氧基)乙基乙酸酯 (**47**) 的制备

于室温, 将甲醇钠 (68 mg, 1.26 mmol)、碘化钾 (17 mg, 0.10 mmol) 加入到硝基喹啉 (200 mg, 1.05 mmol) 的 N-甲基吡咯烷酮 (5 mL) 溶液中。将反应体系升温至 60°C, 搅拌 15 分钟后, 加入乙酸-1-氯乙酯 (193 mg, 1.57 mmol), 搅拌 16 小时。加水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩。残余物通过硅胶层析制备板 (展开剂: 5% 甲醇/95% 二氯甲烷) 纯化, 得到 1-(5-硝基喹啉-8-基氧基)乙基乙酸酯 (124 mg, 产率 43%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.18 (dd, J = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 9.08 (dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.9, 4.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.97 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.87 (d, J = 5.3 Hz, 3H)。

MS 计算: 276.2; MS 实测: 277.1 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 实施例 48: 1-(5-硝基喹啉-8-基氧基)乙基丙酸酯 (**48**) 的合成

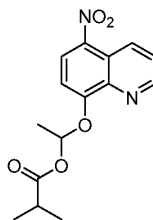


与实施例 47 的制备方法相同, 除了用丙酰氯代替步骤 1 中的乙酰氯, 得到 1-(5-硝基喹啉-8-基氧基)乙基丙酸酯。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.18 (dd,  $J = 8.9, 1.5$  Hz, 1H), 9.08 (dd,  $J = 4.1, 1.5$  Hz, 1H), 8.46 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J = 8.9, 4.1$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.99 (q,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 2.38 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.87 (d,  $J = 5.3$  Hz, 3H), 1.12 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)。

MS 计算: 290.3; MS 实测: 291.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 49: 1-(5-硝基喹啉-8-基氧基)乙基异丁酸酯 (49) 的合成



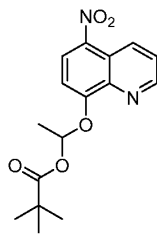
**49**

与实施例 47 的制备方法相同, 除了用异丁酰氯代替步骤 1 中的乙酰氯, 得到 1-(5-硝基喹啉-8-基氧基)乙基异丁酸酯。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.18 (dd,  $J = 8.9, 1.2$  Hz, 1H), 9.08 (dd,  $J = 3.9, 1.1$  Hz, 1H), 8.46 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J = 8.9, 4.1$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.98 (q,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 1H), 1.87 (d,  $J = 5.2$  Hz, 3H), 1.14 (dd,  $J = 14.4, 7.0$  Hz, 6H)。

MS 计算: 304.3; MS 实测: 305.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 50: 1-(5-硝基喹啉-8-基氧基)乙基特戊酸酯 (50) 的合成



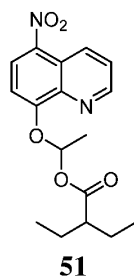
**50**

与实施例 47 的制备方法相同, 除了用特戊酰氯代替步骤 1 中的乙酰氯, 得到 1-(5-硝基喹啉-8-基氧基)乙基特戊酸酯。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.19 (dd,  $J = 8.9, 1.5$  Hz, 1H), 9.08 (dd,  $J = 4.1, 1.5$  Hz, 1H), 8.45 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J = 8.9, 4.1$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.96 (q,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 1.88 (d,  $J = 5.2$  Hz, 3H), 1.17 (s, 9H)。

MS 计算: 318.3; MS 实测: 319.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 51: 1-(5-硝基喹啉-8-基氧基)乙基 2-乙基丁酸酯 (51) 的合成

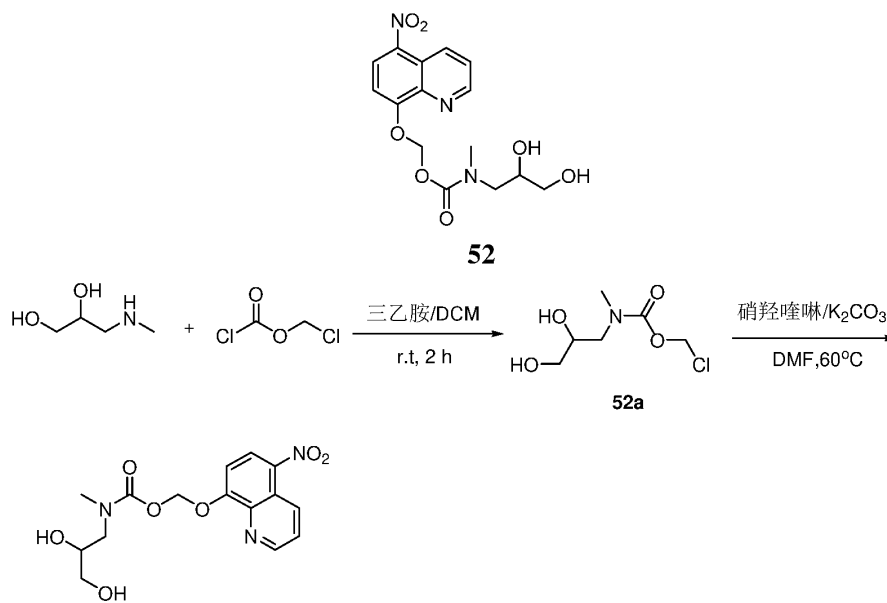


与实施例 47 的制备方法相同,除了用 2-乙基丁酰氯代替步骤 1 中的乙酰氯,得到 1-(5-硝基喹啉-8-基氧基)乙基 2-乙基丁酸酯。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.20-9.17 (m, 1H), 9.08-9.07 (m, 1H), 8.45 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.21 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 2.25-2.11 (m, 1H), 1.88 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 3H), 1.60-1.49 (m, 4H), 0.88-0.81 (m, 6H)。

MS 计算: 332; MS 实测: 333 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 52: (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2,3-二羟基丙基(甲基)氨甲酸酯 (52) 的合成



步骤 1: 氯甲基 2,3-二羟基丙基(甲基)氨甲酸酯 (52a) 的制备

将 N-甲基-2,3-二羟基丙胺 (1 g, 10 mmol) 溶于乙腈 (40 mL) 和 甲醇 (8 mL) 混合溶剂中,在冰水浴中缓慢依次滴加三乙胺 (1.15 g, 11.4 mmol)和氯甲酸氯甲酯 (1.35 g, 10.48 mmol),反应液在 0°C 搅拌 30 分钟后升至 25°C 搅拌 16 小时。反应液用水 (50 mL)淬灭,用二氯甲烷(100 mL x 3)萃取,合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得到产物氯甲基 2,3-二羟基丙基(甲基)氨甲酸酯(1.7 g, 产率 89%)。

步骤 2: (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2,3-二羟基丙基(甲基)氨甲酸酯 (52) 的

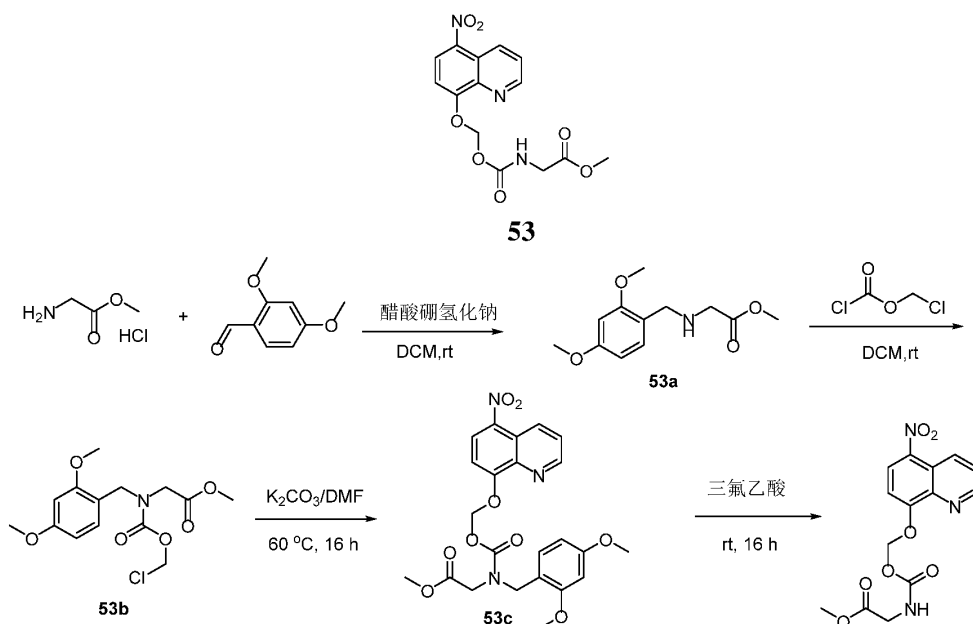
## 制备

将硝羟喹啉 (600 mg, 3.16 mmol)和氯甲基 2,3-二羟基丙基(甲基)氨甲酸酯(940 mg, 4.7 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (15 mL) 中, 随后在 0 °C 加入碳酸钾 (871 mg, 6.31 mmol) 和碘化钠 (47 mg, 0.32 mmol), 反应液在 60 °C 搅拌 4 小时。反应恢复室温, 用水淬灭反应, 用二氯甲烷 (100 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。残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 5%甲醇/95%二氯甲烷) 纯化, 得到产物(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2,3-二羟基丙基(甲基)氨甲酸酯(300 mg, 产率 27%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.20-9.18 (m, 1H), 9.06 (dd,  $J = 4.0, 1.2$  Hz, 1H), 8.51 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.21-6.13 (m, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.67-3.40 (m, 4H), 3.04-2.95 (m, 5H)。

MS 计算: 351.11; MS 实测: 352.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 53: 2-(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)甲酰氨基)乙酸甲酯 (53) 的合成



步骤 1: 2-(2,4-二甲氧基苄基氨基)乙酸甲酯 (53a) 的制备

于 0 °C, 将 2,4-二甲氧基苯甲醛 (720 mg, 4.34 mmol)和醋酸硼氢化钠 (1.38 g, 6.51 mmol)依次缓慢加入到三乙胺 (658 mg, 6.51 mmol)和 2-氨基-乙酸甲酯盐酸盐 (1.00 g, 6.51 mmol)的二氯甲烷(40 mL)溶液中。反应液在 60 °C 搅拌 2 小时后冷却到室温。加水淬灭反应, 反应液用二氯甲烷 (100 mL x 3)萃取, 有机相用 1 M 盐酸、1 M 碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 5%甲醇/95%二氯甲烷) 纯化, 得到 2-(2,4-二甲氧基苄基氨基)乙酸甲酯(1.1 g, 产率 95%)。

MS[M+H]<sup>+</sup>: 240.0。

步骤 2: 2-(((氯甲氧基)甲酰基)(2,4-二甲氧基苄基)氨基)乙酸甲酯 (53b) 的制备

于 0 °C, 将氯甲酸氯甲酯 (595 mg, 4.60 mmol) 缓慢滴加到 2-(2,4-二甲氧基苄基氨基)乙酸甲酯(1.0 g, 4.39 mmol)和三乙胺(485 mg, 4.80 mmol)的二氯甲烷(20 mL)溶液中。反应液在 50°C 搅拌 2 小时后冷却到室温。加水淬灭反应, 之后反应液用二氯甲烷 (100 mL x 3) 萃取, 有机相用 1 M 盐酸、1 M 碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 5%正己烷/95%乙酸乙酯) 纯化, 得到 2-(((氯甲氧基)甲酰基)(2,4-二甲氧基苄基)氨基)乙酸甲酯(1.00 g, 产率 69%)。

MS[M+H]<sup>+</sup>: 332.1。

步骤 3: 2-((2,4-二甲氧基苄基)((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)甲酰基)氨基)乙酸甲酯 (53c) 的制备

于室温, 将 2-(((氯甲氧基)甲酰基)(2,4-二甲氧基苄基)氨基)乙酸甲酯(1.05 g, 2.79 mmol)加入到硝羟喹啉(360 mg, 1.9 mmol)、碳酸钾(385 mg, 2.79 mmol)、碘化钠(30 mg, 0.19 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(15 mL)溶液中。反应液在 50 °C 搅拌 2 小时后冷却到室温。加水淬灭反应, 之后反应液用二氯甲烷 (100 mL x 3) 萃取, 有机相用 1 M 盐酸、1 M 碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 5%正己烷/95%乙酸乙酯) 纯化, 得到 2-((2,4-二甲氧基苄基)((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)甲酰基)氨基)乙酸甲酯(440 mg, 产率 48%)。

MS[M+H]<sup>+</sup>: 486.0。

步骤 4: 2-(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)甲酰氨基)乙酸甲酯 (53) 的制备

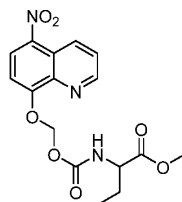
于室温, 将三氟乙酸 (8 mL) 滴加到 2-((2,4-二甲氧基苄基)((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)甲酰基)氨基)乙酸甲酯(440 mg, 0.91 mmol)的二氯甲烷 (8 mL) 溶液中。反应液在室温搅拌 2 小时后加水淬灭反应, 之后反应液用二氯甲烷 (100 mL x 3) 萃取, 有机相用 1 M 盐酸、1 M 碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 50%正己烷/50%乙酸乙酯) 纯化, 得 2-(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)甲酰氨基)乙酸甲酯(200 mg, 产率 67%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.18 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 9.06 (dd, *J* = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 5.41 (s, 1H), 4.01 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H)。

MS 计算: 335.08; MS 实测: 336.1 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 54: 2-(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)甲酰氨基)丁酸甲酯 (54) 的合

成



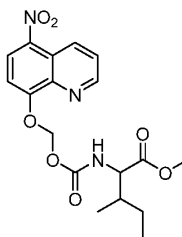
**54**

与实施例 53 的制备方法相同,除了用 2-氨基-丁酸甲酯代替步骤 1 中的 2-氨基-乙酸甲酯盐酸盐,得到 2-(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)甲酰氨基)丁酸甲酯。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.19 (dd,  $J = 8.8, 1.6$  Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.49 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.17 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 5.43 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.36 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.90 (s, 1H), 1.72 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 0.90 (d,  $J = 7.4$  Hz, 3H)。

MS 计算: 363; MS 实测: 364。

实施例 55: 3-甲基-2-(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)甲酰氨基)戊酸甲酯 (**55**) 的合成



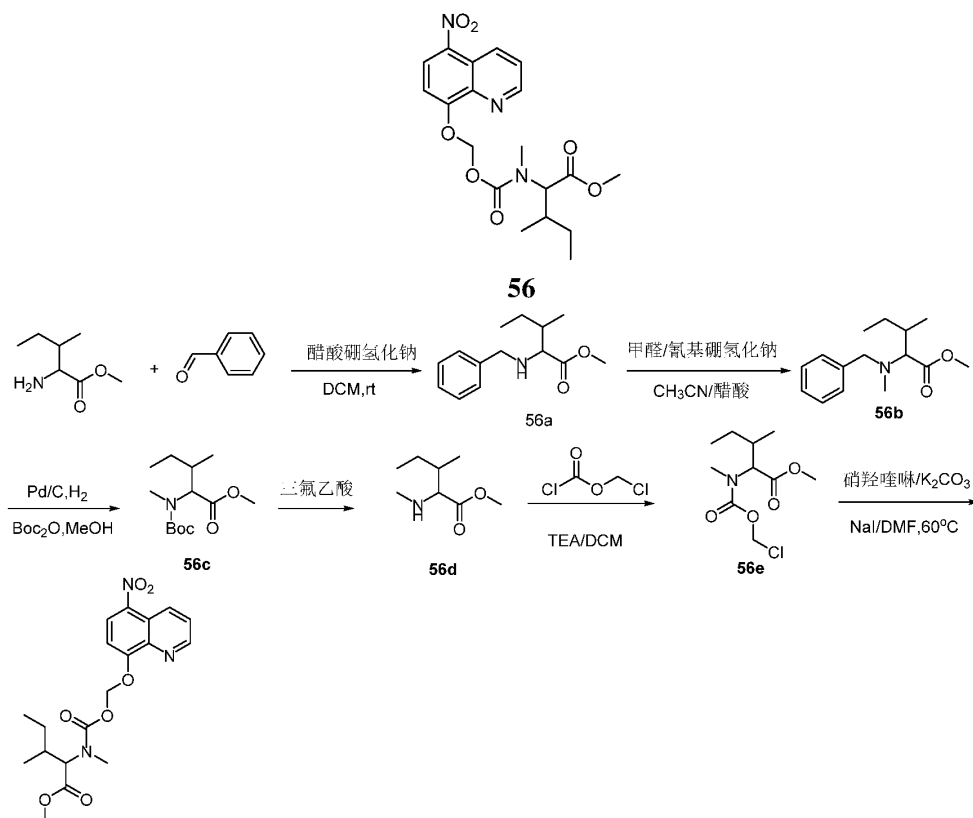
**55**

与实施例 53 的制备方法相同,除了用 2-氨基-3-甲基戊酸甲酯盐酸盐代替步骤 1 中的 2-氨基-乙酸甲酯盐酸盐,得到 3-甲基-2-(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)甲酰氨基)戊酸甲酯。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.19 (dd,  $J = 9.2, 1.2$  Hz, 1H), 9.06 (dd,  $J = 4.0, 1.6$  Hz, 1H), 8.49 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J = 9.2, 4.4$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 8.8, 1.2$  Hz, 1H), 6.18-6.16 (m, 2H), 5.38 (m, 1H), 4.45 (dd,  $J = 9.2, 4.0$  Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.43-1.37 (m, 1H), 1.21-1.14 (m, 1H), 0.95-0.89 (m, 4H), 0.84-0.82 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H)。

MS 计算: 391.14; MS 实测: 392.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 56: 3-甲基-2-(甲基(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)甲酰基)氨基)戊酸甲酯 (**56**) 的合成



#### 步骤 1: N-苄基-2-氨基-3-甲基戊酸甲酯 (56a) 的制备

于 0 °C, 将 2-氨基-3-甲基戊酸甲酯盐酸盐(4.0 g, 21.9 mmol)和醋酸硼氢化钠(9.2 g, 43.4 mmol)依次缓慢加入到苯甲醛 (1.6 g, 14.7 mmol) 和三乙胺 (2.2 g, 21.9 mmol)的二氯甲烷(80 mL)溶液中。反应液在 0 °C 搅拌 30 分钟后升到室温继续搅拌 16 小时。用饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 淬灭反应, 反应液用二氯甲烷(150 mL x 3)萃取, 合并有机相, 干燥, 减压浓缩, 得到粗品 N-苄基-2-氨基-3-甲基戊酸甲酯。(4.2 g, 产率 100%)。

MS[M+H]<sup>+</sup>: 236.0。

#### 步骤 2: N-甲基-N-苄基-2-氨基-3-甲基戊酸甲酯 (56b) 的制备

于 0 °C, 将 37 % 甲醛 (5.4 g, 179 mmol)水溶液、氰基硼氢化钠 (2.5 g, 39.4 mmol)和乙酸(2 mL)依次加入到 N-苄基-2-氨基-3-甲基戊酸甲酯 (4.2 g, 17.9 mmol)的乙腈(100 mL)溶液中。反应液于室温搅拌 16 小时, 然后用饱和碳酸氢钠(100 mL)水溶液淬灭。反应液用二氯甲烷 (150 mL x 3)萃取, 有机相用硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析色谱法(洗脱剂: 5%甲醇/95%二氯甲烷)纯化, 得到 N-甲基-N-苄基-2-氨基-3-甲基戊酸甲酯(4.2 g, 产率 93%)。

MS[M+H]<sup>+</sup>: 250.0。

#### 步骤 3: N-甲基-N-Boc-2-氨基-3-甲基戊酸甲酯 (56c) 的制备

将 N-甲基-N-苄基-2-氨基-3-甲基戊酸甲酯(4.2 g, 16.8 mmol)、Pd/C (900 mg)

和  $\text{Boc}_2\text{O}$  (10 mL) 加到甲醇(30 mL)中。在氢气氛下, 反应液在 50 °C 搅拌 16 小时。过滤掉固体后, 减压浓缩, 得粗品 N-甲基-N-Boc-2-氨基-3-甲基戊酸甲酯(5.2 g, 产率 100%)。

$\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+$ : 260.0。

步骤 4: N-甲基-2-氨基-3-甲基戊酸甲酯 (56d) 的制备

于 0°C, 将 5 M 盐酸的 1,4 二氧六环(10 mL)溶液加到 N-甲基-N-Boc-2-氨基-3-甲基戊酸甲酯(5.2 g, 20 mmol)的四氢呋喃(50 mL)溶液中。反应液室温搅拌 2 小时, 减压浓缩后得到 N-甲基-2-氨基-3-甲基戊酸甲酯(3.2 g, 产率 82%)。

$\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+$ : 160.0。

步骤 5: N-甲基-N-氯甲氧基甲酰基-2-氨基-3-甲基戊酸甲酯 (56e) 的制备

于 0°C, 将氯甲酸氯甲酯(0.48 mL, 5.37 mmol)缓慢滴加到 N-甲基-2-氨基-3-甲基戊酸甲酯(1 g, 5.12 mmol)和三乙胺(1.8 mL, 12.8 mmol)的二氯甲烷(30 mL)的溶液中。反应液在 0 °C 搅拌 30 分钟后升到室温搅拌 16 小时。用水(25 mL)淬灭反应后, 反应液用二氯甲烷 (100 mL x 3)萃取, 有机相用硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品 N-甲基-N-氯甲氧基甲酰基-2-氨基-3-甲基戊酸甲酯(638 mg, 产率 49%)。

$\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+$ : 252.0。

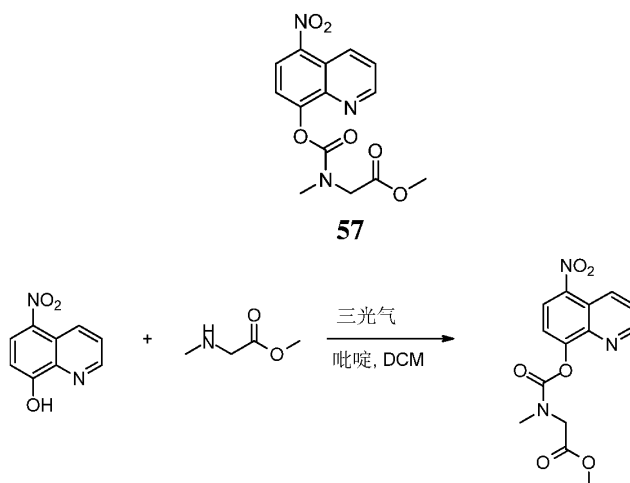
步骤 6: 3-甲基-2-(甲基(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)甲酰基)氨基)戊酸甲酯 (56) 的制备

于室温, 将 N-甲基-N-氯甲氧基甲酰基-2-氨基-3-甲基戊酸甲酯(638 mg, 2.53 mmol)缓慢滴加到硝羟喹啉(350 mg, 2.63 mmol)、碳酸钾(464 mg, 3.36 mmol)和碘化钠(27 mg, 0.18 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)溶液中。反应液在 60 °C 搅拌 2 小时。用水(25 mL)淬灭反应后, 反应液用二氯甲烷 (100 mL x 3)萃取, 有机相用硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 5% 甲醇/95%二氯甲烷) 纯化, 得 3-甲基-2-(甲基(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)甲酰基)氨基)戊酸甲酯(70 mg, 产率 10%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.20 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 9.07 - 9.06 (m, 1H), 8.50 (dd,  $J = 8.8, 3.2$  Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J = 8.8, 4.0$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.25 - 6.21 (m, 2H), 4.61 - 4.30 (m, 1H), 3.71 - 3.58 (m, 3H), 2.94 - 2.89 (m, 3H), 1.98 (br s, 1H), 1.39 - 1.34 (m, 1H), 0.95 - 0.75 (m, 7H)。

MS 计算: 405.15; MS 实测: 406.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 57: 2-(甲基((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲酰基)氨基)乙酸甲酯 (57) 的合成

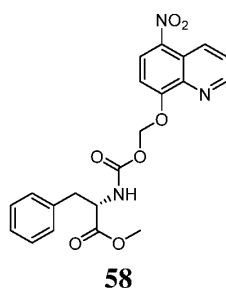


于 0 °C, 将三光气(296.8 mg, 1 mmol)和吡啶 (790 mg, 10 mmol)分批加入到二氯甲烷(6 mL)中。反应液于室温搅拌 20 分钟后, 缓慢将 N-甲基-2-氨基乙酸甲酯(124 mg, 1.2 mmol)的乙腈(2 mL)溶液滴加到反应液中, 室温搅拌 1 小时。减压去除溶剂后加入吡啶(2 mL), 分批加入硝羟喹啉(190 mg, 1 mmol)。反应液在 110 °C 微波中加热 2 小时。加水淬灭反应, 反应液用二氯甲烷 (100 mL x 3)萃取, 有机相用 1 M 盐酸、1 M 碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析色谱法(洗脱剂: 5%正己烷/95%乙酸乙酯)纯化, 得到 2-(甲基((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲酰基)氨基)乙酸甲酯(100 mg, 产率 31%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.10-9.04 (m, 2H), 8.47-8.43 (m, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 4.30 (d,  $J = 84.8$  Hz, 2H), 3.82 (d,  $J = 13.6$  Hz, 3H), 3.27 (d,  $J = 88.0$  Hz, 3H)。

MS 计算: 319.08; MS 实测: 320.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 58: (S)-2-(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)甲酰氨基)-3-苯基丙酸甲酯 (58) 的合成



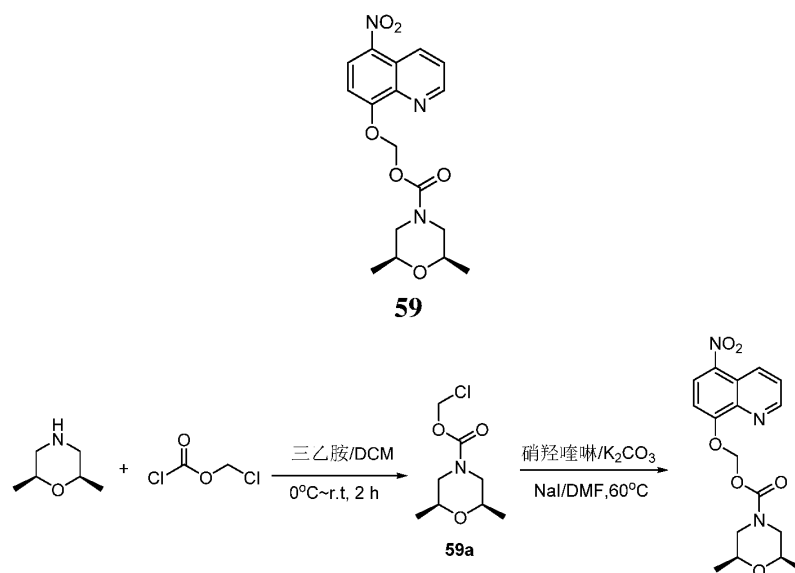
与实施例 53 的制备方法相同, 除了用 L-苯丙氨酸甲酯代替步骤 1 中的 2-氨基-乙酸甲酯盐酸盐, 得到(S)-2-(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)甲酰氨基)-3-苯基丙酸甲酯。

$^1\text{H}$ -NMR (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.35 (dd,  $J = 8.8, 1.6$  Hz, 1H), 9.15 (dd,  $J = 4.4, 1.6$  Hz, 1H), 8.53 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.83 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 4.4Hz, 1H), 7.56 (br, 1H), 7.40

(d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.25-7.17 (m, 3H), 7.04-7.18 (m, 2H), 6.10 (s, 2H), 4.51-4.68 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.95-3.18 (m, 2H)。

MS 计算: 425.40; MS 实测: 426.3  $[M+H]^+$ 。

实施例 59: (2S,6R)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2,6-二甲基吗啉-4-甲酸酯 (59) 的合成



步骤 1: N-氯甲氧基甲酰基-(2S,6R)-2,6-二甲基吗啉 (59a) 的制备

于 0 °C, 将(2S,6R)-2,6-二甲基吗啉(0.46 g, 4 mmol)溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 缓慢依次滴加三乙胺 (1.1 mL, 8 mmol)和氯甲酸氯甲酯(0.6 g, 4.6 mmol), 搅拌 30 分钟后升至室温搅拌 4 小时。用水(50 mL)淬灭后, 用二氯甲烷(100 mL x 3)萃取, 合并有机相后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到产物 N-氯甲氧基甲酰基-(2S,6R)-2,6-二甲基吗啉 (0.5 g, 产率 60%)。

步骤 2: (2S,6R)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2,6-二甲基吗啉-4-甲酸酯 (59) 的制备

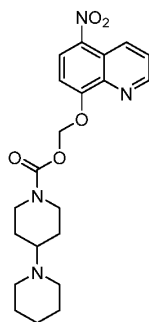
于室温, 将硝基喹啉(0.6 g, 3.1 mmol)和 N-氯甲氧基甲酰基-(2S,6R)-2,6-二甲基吗啉(0.5 g, 2.4 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 随后加入碳酸钾(0.7 g, 5.0 mmol)和碘化钾 (83 mg, 0.5 mmol), 反应液在 60 °C 搅拌 4 小时。反应冷却至室温后, 用水淬灭反应, 用二氯甲烷 (100 mL x 3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物通过反相高效液相色谱法(色谱柱为 Eclipse XDB-C18(21.2 mm×250 mm,7μm), 流动相为乙腈-0.1%甲酸, 流速为 20.0 mL/min)分离后, 得到(2S,6R)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2,6-二甲基吗啉-4-甲酸酯(90 mg, 产率 11%)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.23 (dd,  $J = 8.8, 1.2$  Hz, 1H), 9.10 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 8.54 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.77 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 4.0 Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H),

6.49 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6.20-6.24 (m, 2H), 4.02 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 3.87 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 3.50-3.60 (m, 2H), 2.52-2.64 (m, 2H), 1.20 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.16 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H)。

MS 计算: 361.35; MS 实测: 362.3  $[M+H]^+$ 。

实施例 60: (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1,4'-联哌啶-1'-甲酸酯 (60) 的合成



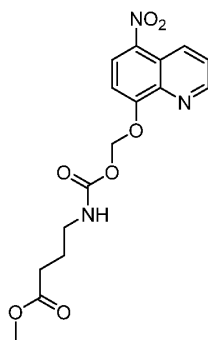
**60**

与实施例 59 的制备方法相同,除了用 4-哌啶基哌啶代替步骤 1 中的 (2S,6R)-2,6-二甲基吗啉,得到(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1,4'-联哌啶-1'-甲酸酯。

$^1\text{H-NMR}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.25-9.27 (m, 1H), 9.12-9.13 (m, 1H), 8.53-8.55 (m, 1H), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.42-7.44 (m, 1H), 6.21-6.22 (s, 2H), 3.53-4.03 (m, 8H), 2.52-2.64 (m, 2H), 1.08-1.20 (m, 9H)。

MS 计算: 414.46; MS 实测: 415.3  $[M+H]^+$ 。

实施例 61: 4-(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)甲酰氨基)丁酸甲酯 (61) 的合成



**61**

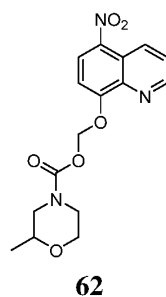
与实施例 53 的制备方法相同,除了用 4-氨基丁酸甲酯盐酸盐代替步骤 1 中的 2-氨基-乙酸甲酯盐酸盐,得到 4-(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)甲酰氨基)丁酸甲酯。

$^1\text{H-NMR}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.23 (dd,  $J = 8.8, 0.8$  Hz, 1H), 9.22 (dd,  $J = 4.4, 3.6$  Hz, 1H), 8.60 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.91 (dd,  $J = 8.8, 4.4$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.27 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.25-3.30 (m, 2H), 2.36-2.39 (m, 2H), 1.82-1.86

(m, 2H)。

MS 计算: 363.33; MS 实测: 364.3  $[M+H]^+$ 。

实施例 62: (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-甲基吗啉-4-甲酸酯 (62) 的合成

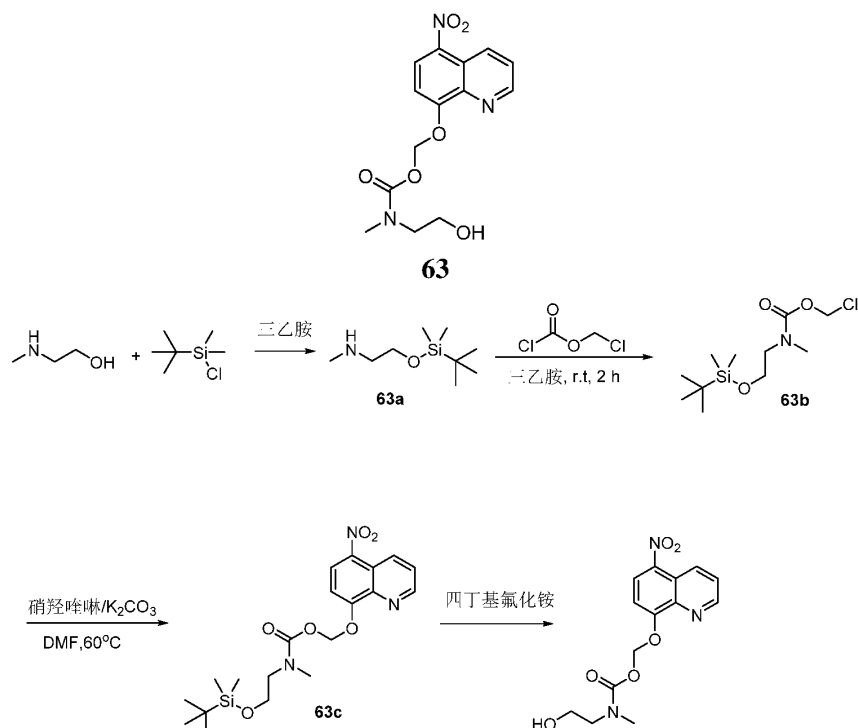


与实施例 59 的制备方法相同,除了用 2-甲基吗啉代替步骤 1 中的(2S,6R)-2,6-二甲基吗啉,得到(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-甲基吗啉-4-甲酸酯。

$^1\text{H-NMR}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.37-9.39 (m, 1H), 9.18-9.19 (m, 1H), 8.59 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 4.4 Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.15-6.22 (s, 2H), 3.88-4.03 (m, 3H), 3.51-3.59 (m, 2H), 2.98-3.10 (m, 1H), 2.62-2.69 (m, 1H), 1.18-1.20 (m, 3H)。

MS 计算: 347.33; MS 实测: 338.3  $[M+H]^+$ 。

实施例 63: (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-羟乙基(甲基)氨甲酸酯 (63) 的合成



步骤 1: N-[2-(叔丁基二甲基硅氧基)乙基]甲胺 (63a) 的制备

于 0 °C, 将 N-甲基-2-羟基乙胺(3.5 g, 46.6 mmol)、叔丁基二甲基氯硅烷(7.7 g, 51.2 mmol)溶于二氯甲烷 (100 mL) 中, 缓慢滴加三乙胺 (13 mL, 93 mmol)。反应液在 0 °C 搅拌 30 分钟后升至室温搅拌过夜。将反应液浓缩干后溶于甲基叔丁醚 (200 mL), 用 1 M 碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到产物 N-[2-(叔丁基二甲基硅氧基)乙基]甲胺 (6 g, 产率 68%)。

步骤 2: N-(氯甲氧基甲酰基)-N-[2-(叔丁基二甲基硅氧基)乙基]甲胺 (63b) 的制备

于 0 °C, 将 N-[2-(叔丁基二甲基硅氧基)乙基]甲胺(3 g, 15.8 mmol)溶于二氯甲烷 (80 mL) 中, 缓慢依次滴加三乙胺 (4.5 mL, 31.6 mmol)和氯甲酸氯甲酯(2.6 g, 20.6 mmol)。反应液在 0 °C 搅拌 30 分钟后升至室温搅拌过夜。用水(100 mL)淬灭后, 用二氯甲烷(200 mL x 3)萃取, 合并有机相后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到 N-(氯甲氧基甲酰基)-N-[2-(叔丁基二甲基硅氧基)乙基]甲胺 (2 g, 产率 29%)。

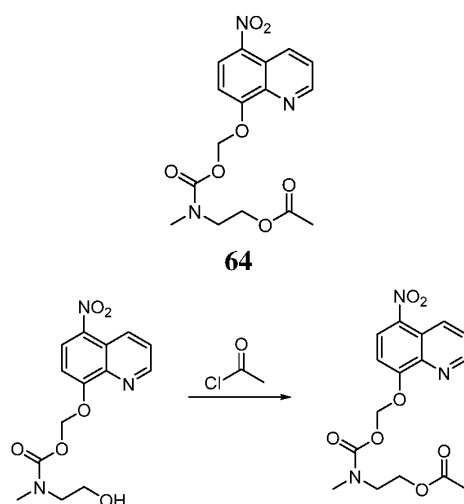
步骤 3: (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-(叔丁基二甲基硅氧基)乙基(甲基)氨甲酸酯 (63c) 的制备

于室温, 将硝羟喹啉(1.75 g, 9.2 mmol)和 N-(氯甲氧基甲酰基)-N-[2-(叔丁基二甲基硅氧基)乙基]甲胺(2.0 g, 7.1 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 随后加入碳酸钾(2 g, 14.2 mmol)和碘化钾 (230 mg, 1.4 mmol), 反应液在 60 °C 搅拌 4 小时。反应液冷却至室温后, 用水淬灭反应, 用二氯甲烷(200 mL x 3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 5%甲醇/95%二氯甲烷) 纯化, 得到(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-(叔丁基二甲基硅氧基)乙基(甲基)氨甲酸酯(500 mg, 产率 16.2%)。

步骤 4: (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-羟乙基(甲基)氨甲酸酯 (63) 的制备

在于室温, 将(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-(叔丁基二甲基硅氧基)乙基(甲基)氨甲酸酯(0.5 g, 1.1 mmol)、四丁基氟化铵 (TBAF) (0.35 g, 1.3 mmol)溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 搅拌 4 小时。将反应液过滤后减压浓缩, 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), 流动相为乙腈-0.1% 甲酸, 流速为 20.0 mL/min)分离, 得到产物(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-羟乙基(甲基)氨甲酸酯(0.2 g, 产率 29%)。

实施例 64: 2-(甲基(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)甲酰基)氨基)乙基乙酸酯 (64) 的合成

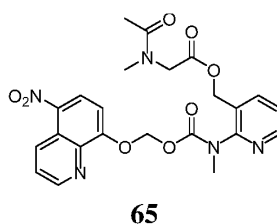


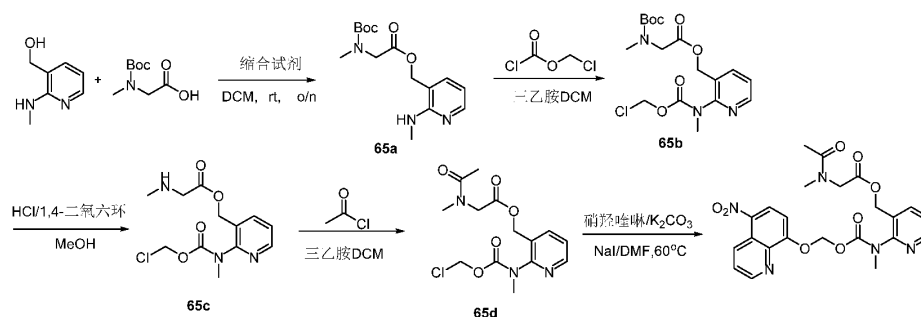
于 0 °C, 将(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 2-羟乙基(甲基)氨甲酸酯(320 mg, 1.0 mmol)、乙酰氯(100 mg, 1.2 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 缓慢滴加吡啶(160 mg, 2.0 mmol)。升温至室温搅拌 2 小时。反应冷却至室温后, 用水淬灭反应, 用二氯甲烷(100 mL x 3)萃取, 合并有机相后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物通过反相高效液相色谱法(色谱柱为 Eclipse XDB-C18(21.2 mm×250 mm, 7μm), 流动相为乙腈-0.1%甲酸, 流速为 20.0 mL/min.)分离, 得到产物 2-(甲基(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)甲酰基)氨基)乙基乙酸酯。

$^1\text{H-NMR}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.21 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 9.08 (d,  $J = 4$  Hz, 1H), 8.53 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.77 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 4.0 Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 4.13-4.25 (m, 2H), 3.53-3.58 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.00 (s, 3H)。

MS 计算: 363.33; MS 实测: 364.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 65: (2-(甲基(((5-硝基喹啉-8-基)氧基)甲氧基)甲酰基)氨基)吡啶-3-基)甲基 2-(N-甲基乙酰氨基)乙酸酯 (65) 的合成





步骤 1: (2-(甲基氨基)吡啶-3-基)甲基 2-(叔丁氧基羰基(甲基)氨基)乙酸酯 (65a) 的制备

于室温, 将 2-氨基-3-吡啶甲醇(2.8 g, 20.3 mmol)、叔丁氧羰基肌氨酸(5 g, 26.4 mmol)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDCI) (5.1 g, 26.4 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (DMAP) (250 mg, 2 mmol) 加入到二氯甲烷(100 mL)中, 搅拌过夜。加水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取(100 mL x 3), 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩。残余物通过硅胶层析制备板 (展开剂: 5% 甲醇/95% 二氯甲烷) 纯化, 得到(2-(甲基氨基)吡啶-3-基)甲基 2-(叔丁氧基羰基(甲基)氨基)乙酸酯(3 g, 产率 49%)。

步骤 2: (2-(((氯甲氧基)羰基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)甲基 2-(叔丁氧基羰基(甲基)氨基)乙酸酯 (65b) 的制备

于 0 °C, 将(2-(甲基氨基)吡啶-3-基)甲基 2-(叔丁氧基羰基(甲基)氨基)乙酸酯 (3.4 g, 11 mmol) 溶于二氯甲烷 (80 mL) 中, 缓慢依次滴加 N,N-二异丙基乙胺 (2.8 g, 22 mmol) 和氯甲酸氯甲酯(2.1 g, 16.5 mmol)。反应液在 0°C 搅拌 30 分钟后升至室温搅拌过夜。用水(100 mL)淬灭后, 用二氯甲烷(200 mL x 3)萃取, 合并有机相后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到产物(2-(((氯甲氧基)羰基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)甲基 2-(叔丁氧基羰基(甲基)氨基)乙酸酯(4 g, 产率 91%)。

步骤 3: (2-(((氯甲氧基)羰基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)甲基 2-(甲氨基)乙酸酯 (65c) 的制备

于室温, 将(2-(((氯甲氧基)羰基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)甲基 2-(叔丁氧基羰基(甲基)氨基)乙酸酯(1.7 g, 5.6 mmol)溶于二氯甲烷 (50 mL) 中, 缓慢滴加盐酸二氧六环 (4.5 mL, 18 mmol), 搅拌 4 小时。反应液减压浓缩, 得到产物(2-(((氯甲氧基)羰基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)甲基 2-(甲氨基)乙酸酯(1.27 g, 产率 99%)。

步骤 4: (2-(((氯甲氧基)羰基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)甲基 2-(N-甲基乙酰氨基)乙酸酯 (65d) 的制备

于 0 °C, 将(2-(((氯甲氧基)羰基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)甲基 2-(甲氨基)乙酸酯 (1 g, 3.3 mmol)、乙酰氯(390 mg, 5.0 mmol)溶于二氯甲烷 (50 mL) 中, 缓慢滴加三乙胺(0.7 mL, 6.6 mmol), 升温至室温搅拌 2 小时。反应冷却至室温后, 用水淬灭反应, 用二氯甲烷 (100 mL x 3) 萃取, 合并有机相后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液

减压浓缩, 得到产物(2-(((氯甲氧基)羰基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)甲基 2-(N-甲基乙酰氨基)乙酸酯(1.0 g, 产率 91%)。

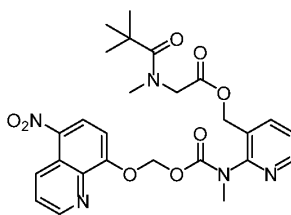
步骤 5: (2-(甲基(((5-硝基喹啉-8-基)氧基)甲氧基)甲酰基)氨基)吡啶-3-基)甲基 2-(N-甲基乙酰氨基)乙酸酯 (65) 的制备

于室温, 将硝羟喹啉(1.5 g, 7.9 mmol)和(2-(((氯甲氧基)羰基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)甲基 2-(N-甲基乙酰氨基)乙酸酯(2.7 g, 7.9 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 随后加入碳酸钾(2.2 g, 16.0 mmol)和碘化钾 (270 mg, 1.6 mmol), 反应液在 60°C 搅拌 4 小时。反应液冷却至室温后, 用水淬灭反应, 用二氯甲烷(200 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。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), 流动相为乙腈-0.1%甲酸, 流速为 20.0 mL/min), 得到产物 (2-(甲基(((5-硝基喹啉-8-基)氧基)甲氧基)甲酰基)氨基)吡啶-3-基)甲基 2-(N-甲基乙酰氨基)乙酸酯(500 mg, 产率 13%)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.05-9.18 (m, 2H), 8.32-8.57 (m, 2H), 7.79-7.83 (m, 2H), 7.29-7.32 (m, 2H), 6.06-6.30 (m, 2H), 5.00-5.11 (m, 2H), 4.01-4.06 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

MS 计算: 497.46; MS 实测: 498.2 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 66: (2-(甲基(((5-硝基喹啉-8-基)氧基)甲氧基)甲酰基)氨基)吡啶-3-基)甲基 2-(N-甲基叔丁酰氨基)乙酸酯 (66) 的合成



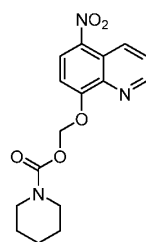
66

与实施例 65 的制备方法相同, 除了用特戊酰氯代替步骤 4 中的乙酰氯, 得到 (2-(甲基(((5-硝基喹啉-8-基)氧基)甲氧基)甲酰基)氨基)吡啶-3-基)甲基 2-(N-甲基叔丁酰氨基)乙酸酯。

<sup>1</sup>H-NMR (400Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.05-9.18 (m, 2H), 8.32-8.57 (m, 2H), 7.79-7.83 (m, 2H), 7.29-7.32 (m, 2H), 6.06-6.30 (m, 2H), 5.04-5.12 (m, 2H), 4.01-4.06 (m, 2H), 3.340 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.31 (s, 9H)。

MS 计算: 539.55; MS 实测: 540.2 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 67: (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基哌啶 1-甲酸酯 (67) 的合成

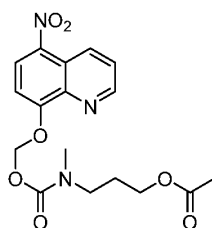
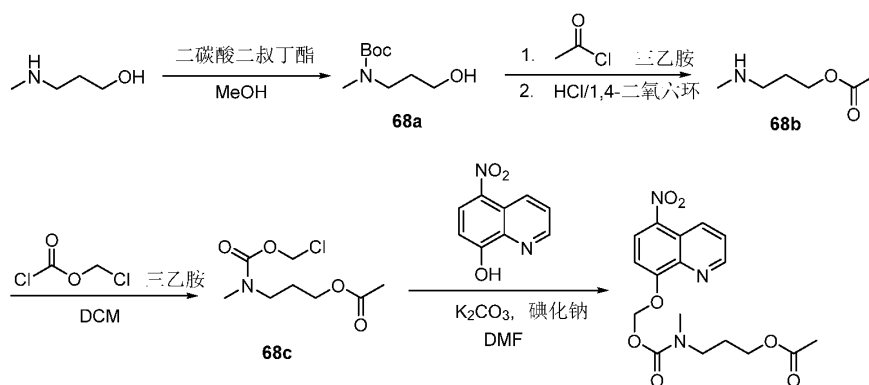
**67**

与实施例 6 的制备方法相同，除了用哌啶盐酸盐代替步骤 1 中的 1-甲基哌啶，得到(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基哌啶 1-甲酸酯。

$^1\text{H-NMR}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.23 (dd,  $J = 8.8, 1.6$  Hz, 1H), 9.09 (dd,  $J = 4.0, 1.6$  Hz, 1H), 8.53 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.77 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 4.0 Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 3.42-3.47 (m, 4H), 1.35-1.63 (m, 6H)。

MS 计算: 331.33; MS 实测: 332.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 68: 3-(甲基(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)羰基)氨基)丙基乙酸酯 (68) 的合成

**68**

步骤 1: 3-羟丙基-甲基氨基甲酸叔丁酯 (68a) 的制备

于室温，将三乙胺 (1.36 g, 13.44 mmol) 加入到 3-氨基-1-丙醇 (1.00 g, 11.22 mmol) 的甲醇 (10 mL) 溶液中，搅拌溶清。滴加二碳酸二叔丁酯 (2.94 g, 13.47 mmol)，搅拌 16 小时。反应液减压浓缩，用二氯甲烷稀释，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到 3-羟丙基-甲基氨基甲酸叔丁酯粗品 (2.20 g)。

步骤 2: 3-(甲基氨基)丙基乙酸酯 (68b) 的制备

于室温，将三乙胺（0.64 g, 6.32 mmol）加入到 3-羟丙基-甲基氨基甲酸叔丁酯（1.00 g, 5.28 mmol）的二氯甲烷（5 mL）溶液中，搅拌溶清。将反应体系降温至 0℃，滴加乙酰氯（0.50 g, 6.37 mmol），自然升至室温后，搅拌 1 小时。过滤反应液，用二氯甲烷淋洗，浓缩滤液，得到固体粗品。于 0℃，向粗品中滴加氯化氢的二氧六环溶液（3.3 mL, 4 M），搅拌 16 小时。浓缩反应液，得到 3-(甲氨基)丙基乙酸酯粗品。

步骤 3: 3-(((氯甲氧基)羰基)(甲基)氨基)丙基乙酸酯（68c）的制备

将 3-(甲氨基)丙基乙酸酯粗品用二氯甲烷（8 mL）溶清，于 0℃，向溶液中依次加入三乙胺（1.07 g, 10.57 mmol）、氯甲酸氯甲酯（0.68 g, 5.27 mmol），自然升至室温，搅拌 1 小时。加水淬灭反应，用二氯甲烷萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析色谱法（洗脱剂：83%石油醚/17%乙酸乙酯）纯化，得到 3-(((氯甲氧基)羰基)(甲基)氨基)丙基乙酸酯（400 mg，产率 34%）。

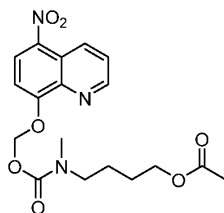
步骤 4: 3-(甲基(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)羰基)氨基)丙基乙酸酯（68）的制备

于室温，将硝羟喹啉（340 mg, 1.79 mmol）、碳酸钾（297 mg, 2.15 mmol）、碘化钠（27 mg, 0.18 mmol）加入到 N,N-二甲基甲酰胺（8 mL）中，搅拌混匀。将反应体系升温至 60℃，搅拌 15 分钟后，加入 3-(((氯甲氧基)羰基)(甲基)氨基)丙基乙酸酯（400 mg, 1.79 mmol），搅拌 16 小时。加水淬灭反应，用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩。残余物通过硅胶层析制备板（展开剂：5%甲醇/95%二氯甲烷）纯化，得到 3-(甲基(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)羰基)氨基)丙基乙酸酯（196 mg，产率 29%）。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.20 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 9.07 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 8.64 - 8.46 (m, 1H), 7.81 - 7.66 (m, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 1H), 6.21 (s, 2H), 4.05 (dd,  $J = 28.3, 3.6$  Hz, 2H), 3.38 (dd,  $J = 14.3, 7.2$  Hz, 2H), 3.02 - 2.89 (m, 3H), 2.03 (dd,  $J = 17.5, 3.7$  Hz, 3H), 1.86 (d,  $J = 24.3$  Hz, 2H)。

MS 计算: 377.3; MS 实测: 378.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 69: 4-(甲基(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)羰基)氨基)丁基乙酸酯（69）的合成



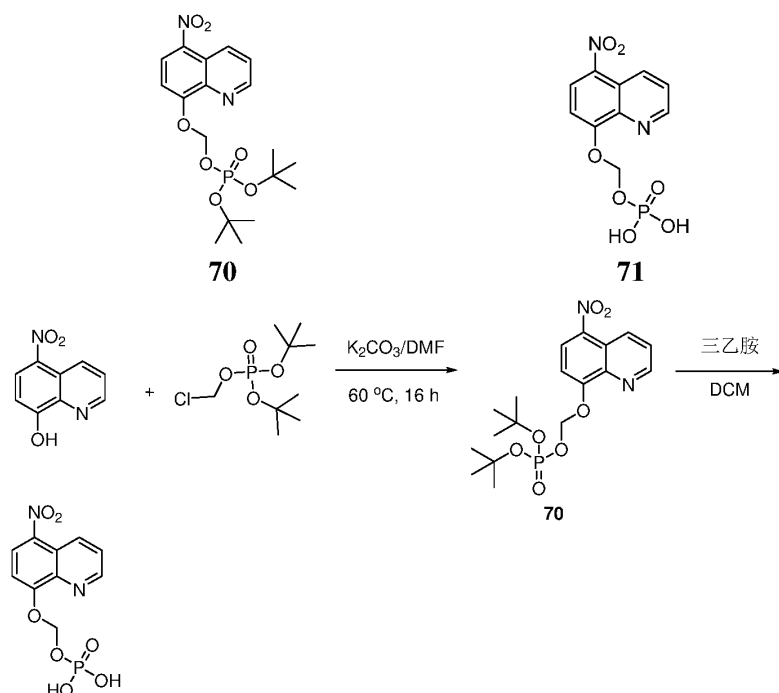
69

与实施例 68 的制备方法相同,除了用 4-氨基-1-丁醇代替步骤 1 中的 3-氨基-1-丙醇,得到 4-(甲基(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)羰基)氨基)丁基乙酸酯。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.18 (dd,  $J = 8.9, 1.3$  Hz, 1H), 9.06 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 8.50 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J = 8.9, 4.1$  Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J = 8.8, 3.9$  Hz, 1H), 6.20 (d,  $J = 4.7$  Hz, 2H), 4.04 (dd,  $J = 27.3, 21.6$  Hz, 2H), 3.36 - 3.22 (m, 2H), 2.96 - 2.86 (m, 3H), 2.01 (d,  $J = 19.7$  Hz, 3H), 1.64 - 1.57 (m, 2H), 1.53 (s, 2H)。

MS 计算: 391.4; MS 实测: 392.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 70 和 71: 二叔丁基 (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基磷酸酯 (70) 和(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基二氢磷酸酯 (71) 的合成



步骤 1: 二叔丁基 (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基磷酸酯 (70) 的制备

于室温,将碳酸钾 (1.45 g, 10.52 mmol)加入硝羟喹啉(1.0 g, 5.26 mmol)、二叔丁基氯甲基磷酸酯(2.04 g, 7.89 mmol)的  $\text{N,N}$ -二甲基甲酰胺(17 mL)溶液中。反应液在  $60\text{ }^\circ\text{C}$  搅拌 2 小时。加水淬灭反应,用二氯甲烷 (100 mL x 3)萃取,有机相用 1 M 盐酸、1 M 碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析色谱法(洗脱剂: 5%正己烷/95%乙酸乙酯)纯化,得到二叔丁基 (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基磷酸酯(570 mg, 产率: 26%)。

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 413.3。

步骤 2: (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基二氢磷酸酯 (71) 的制备

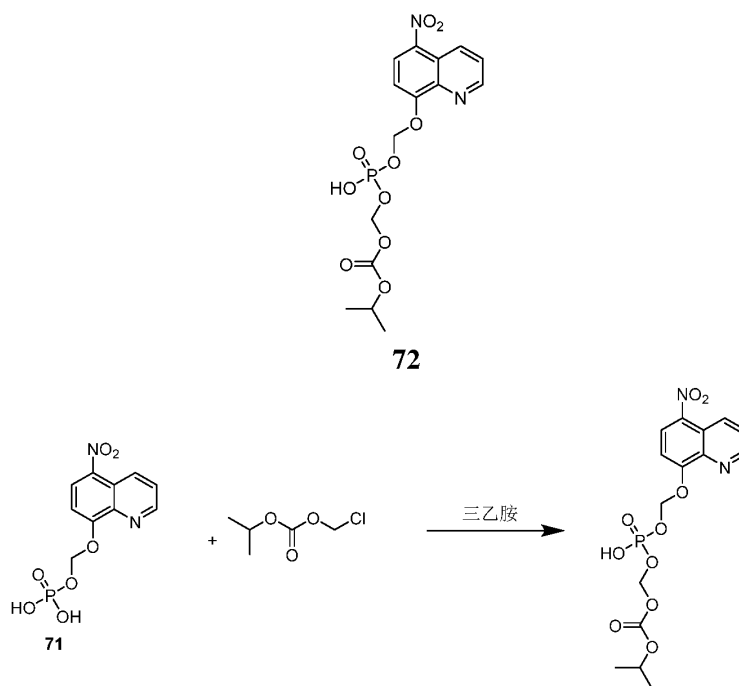
于室温,将三氟乙酸 (7 ml)缓慢滴加到二叔丁基 (5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基磷酸酯(520 mg, 1.18 mmol)的二氯甲烷(7 ml)溶液中。反应液于室温搅拌 2 小时后

减压浓缩。用饱和碳酸氢钠溶液调节 PH = 7 后有固体沉淀析出, 过滤获得粗品。粗品用制备液相 (安捷伦 1260 制备液相: 乙腈/水梯度 95/5-50/50) 纯化, 得到产物(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基二氢磷酸酯(100.24 mg, 产率: 24%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  8.97-8.94 (m, 1H), 8.76-8.75 (m, 1H), 8.42 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.38 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 5.76 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H)。

MS 计算: 300.0; MS 实测: 301.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 72: (羟基((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)磷酰氧基)甲基异丙基羧酸酯 (72) 的合成



步骤 1: (羟基((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)磷酰氧基)甲基异丙基羧酸酯 (72) 的制备

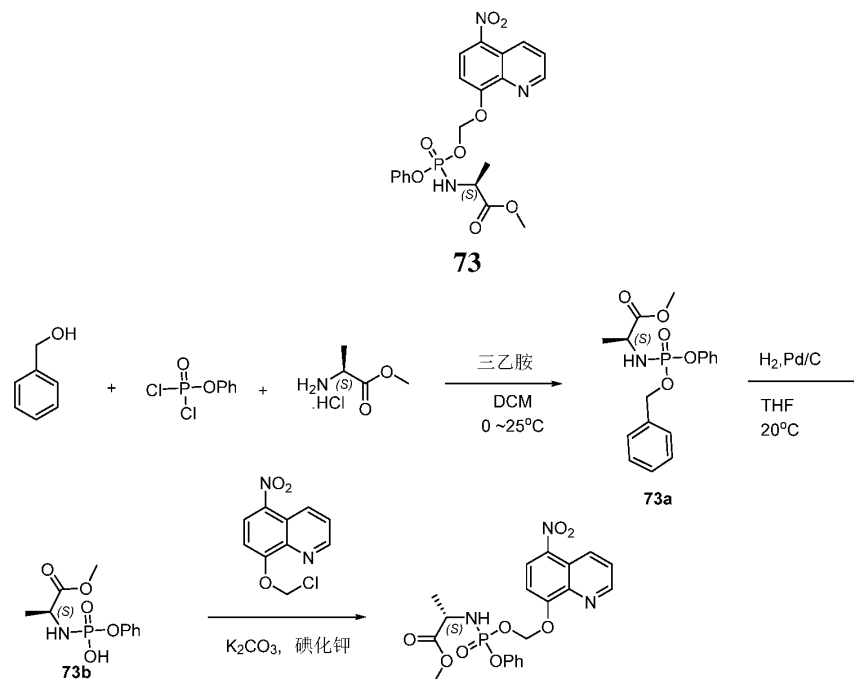
将(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基二氢磷酸酯盐酸盐(672mg, 2mmol, 合成步骤参见实施例 71)、氯甲酯碳酸异丙酯(1.22g, 8mmol)和三乙胺 (1.01g, 10mmol) 置于 20 mL DMF 中,  $50^\circ\text{C}$  搅拌 5 小时。反应液减压浓缩, 残余物通过 pre-HPLC (安捷伦 1260 制备液相: 乙腈/水梯度 95/5-50/50) 纯化, 得到(羟基((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)磷酰氧基)甲基异丙基羧酸酯 (121mg, 收率 14.5%)。

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 9.05 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 9.00 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.55 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.87 (dd,  $J = 8.4, 4.0$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.91~5.94 (m, 2H), 5.45~5.49 (m, 2H), 4.72~4.75 (m, 2H), 1.18 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H)。

MS 计算: 416.28; MS 实测: 417.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 73: (2S)-甲基 2-(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)(苯氧基)磷酰胺基)丙

## 酸酯 (73) 的合成



## 步骤 1: (2S)-甲基 2-(苄氧基(苯氧基)磷酰胺基)丙酸酯 (73a) 的制备

于室温, 将苄醇 (2 g, 18.49 mmol) 和二氯化磷酸苯酯 (4.29g, 20.34mmol) 加入 40mL 二氯甲烷中, 反应液冰浴冷却至 0~5℃, 慢慢加入三乙胺 (7.47g, 73.96mmol), 再加入 L-丙氨酸甲酯盐酸盐 (2.84g, 20.34mmol), 搅拌 20 分钟后室温搅拌 5 小时。反应液用 20mLx2 水洗涤, 有机相减压浓缩, 残余物通过硅胶柱层析色谱法纯化 (DCM:MeOH=10:1), 得到 (2S)-甲基 2-(苄氧基(苯氧基)磷酰胺基)丙酸酯 (4.2g, 产率: 65.6%)。

## 步骤 2: (2S)-甲基 2-(羟基(苯氧基)磷酰胺基)丙酸酯 (73b) 的制备

于室温, 将 (2S)-甲基 2-(苄氧基(苯氧基)磷酰胺基)丙酸酯 (2.5 g, 7.16mmol) 溶解于 25mL 四氢呋喃中, 加入 500mg 湿 Pd/C。在氢气氛下, 将反应液于室温搅拌 8 小时。然后过滤反应液, 滤液减压浓缩, 得到 (2S)-甲基 2-(羟基(苯氧基)磷酰胺基)丙酸酯 (1.5g, 产率: 81%)。

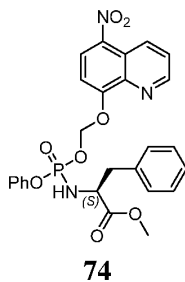
## 步骤 3: (2S)-甲基 2-(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)(苯氧基)磷酰胺基)丙酸酯 (73) 的制备

于室温, 将 (2S)-甲基 2-(羟基(苯氧基)磷酰胺基)丙酸酯 (1.5 g, 5.79mmol) 和 5-硝基-8-(氯甲氧基)喹啉 (1a) (921mg, 3.86mmol) 溶解于 20mL DMF 中, 然后加入催化量的 KI (10mg) 和碳酸钾 (1.6g, 11.58mmol), 室温搅拌 6 小时。将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 残余物通过硅胶柱层析色谱法纯化 (DCM:MeOH=40:1), 得到 (2S)-甲基 2-(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)(苯氧基)磷酰胺基)丙酸酯 (160mg, 产率: 8.9%)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.05~9.06 (m, 1H), 8.99~9.01 (m, 1H), 8.54 (dd,  $J = 8.4, 3.2\text{Hz}$ , 1H), 7.87 (dd,  $J = 8.8\text{ Hz}, 4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.50~7.55 (m, 1H), 7.25 ~ 7.30 (m, 2H), 7.09~7.18 (m, 3H), 6.29~6.35 (m, 1H), 6.03~6.11 (m, 2H), 5.60 (br, 1H), 3.88~3.97 (m, 1H), 3.54 (d,  $J = 10\text{Hz}$ , 3H), 1.18~1.21 (m, 3H)。

MS 计算: 461.37; MS 实测: 462.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 74: (2S)-甲基 2-(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)(苯氧基)磷酰胺基)-3-苯基丙酸酯 (74) 的合成

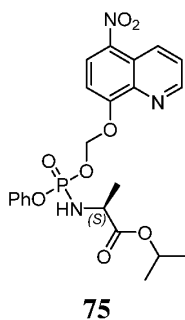


与实施例 73 的制备方法相同,除了用 L-苯丙氨酸甲酯盐酸盐代替步骤 1 中的 L-丙氨酸甲酯盐酸盐,得到(2S)-甲基 2-(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)(苯氧基)磷酰胺基)-3-苯基丙酸酯。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.03 (d,  $J=4\text{Hz}$ , 1H), 8.99 (dd,  $J = 8.8, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 8.52 (dd,  $J = 8.4, 6.4\text{ Hz}$ , 1H), 7.87 (dd,  $J = 6.4\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.50~7.55 (m, 1H), 7.10~7.29 (m, 6H), 7.00~7.09 (m, 2H), 6.98~6.99 (m, 2H), 6.40~6.51 (m, 1H), 5.85~5.95 (m, 2H), 3.98~4.02 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.95~3.01 (m, 1H), 2.75~2.85 (m, 1H)。

MS 计算: 537.46; MS 实测: 538.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 75: (2S)-异丙基 2-(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)(苯氧基)磷酰胺基)丙酸酯 (75) 的合成



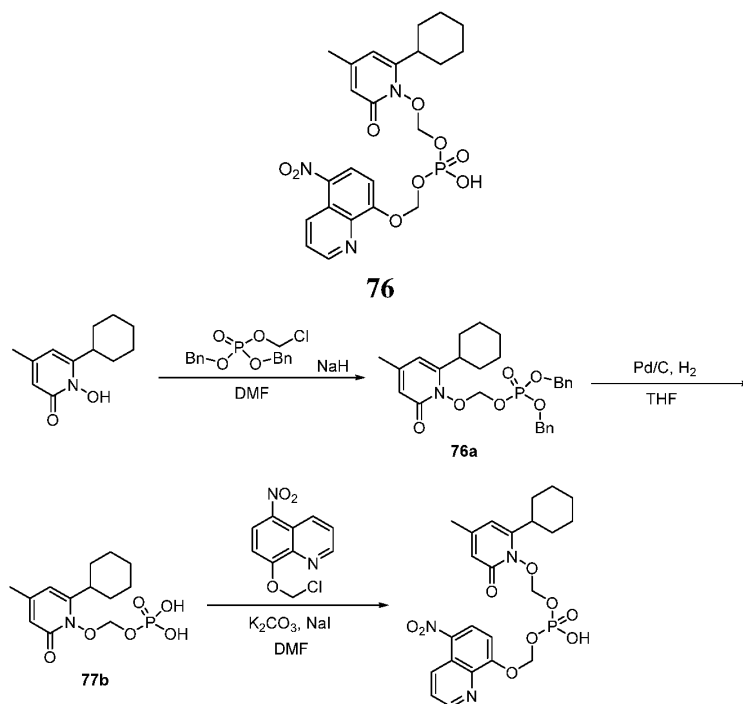
与实施例 73 的制备方法相同,除了用 L-丙氨酸异丙酯盐酸盐代替步骤 1 中的 L-丙氨酸甲酯盐酸盐,得到(2S)-异丙基 2-(((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲氧基)(苯氧基)磷酰胺基)丙酸酯。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.05~9.06 (m, 1H), 8.99~9.01 (m, 1H), 8.54 (dd,  $J=8.4, 3.2\text{Hz}$ , 1H), 7.87 (dd,  $J=8.8\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.50~7.55 (m, 1H), 7.25~7.30

(m,2H), 7.09~7.18(m,3H), 6.29~6.35(m,1H), 6.03~6.11(m,2H), 4.85~4.95 (m,1H), 3.88~3.97(m,1H), 1.18~1.21(m,9H)。

MS 计算: 489.42; MS 实测: 490.3  $[M+H]^+$ 。

实施例 76: (6-环己基-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基氧基)甲基(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基磷酸一氢酯 (76) 合成



步骤 1: 二苄基(6-环己基-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基氧基)甲基磷酸酯 (76a) 的制备

于 0℃, 将氢化钠 (纯度: 60%, 0.42 g, 10.5 mmol) 加入到 6-环己基-4-甲基-吡啶-1-羟基-2-酮 (购于达瑞化学) (2.00 g, 9.65 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (30 mL) 溶液中, 搅拌 30 分钟后, 加入二苄基(氯甲基)磷酸酯 (4.10 g, 12.55 mmol), 自然升至室温, 搅拌 5 小时。加氯化铵水溶液淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析法 (洗脱剂: 75%石油醚/25%乙酸乙酯) 纯化, 得到二苄基(6-环己基-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基氧基)甲基磷酸酯 (1.58 g, 产率 33%)。

步骤 2: (6-环己基-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基氧基)甲基二氢磷酸酯 (76b) 的制备

于室温, 将含量为 10% 的钯碳 (0.20 g) 加入到二苄基(6-环己基-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基氧基)甲基磷酸酯 (1.58 g, 3.18 mmol) 的四氢呋喃 (16 mL) 溶液中。在氢气氛下搅拌 3 小时。过滤反应液, 用四氢呋喃淋洗, 滤液减压浓缩, 得到(6-环己基-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基氧基)甲基二氢磷酸酯 (0.35 g, 产率 35%)。

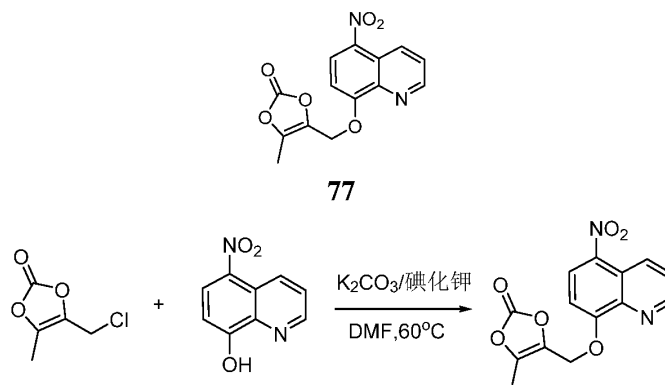
步骤 3: (6-环己基-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基氧基)甲基(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基磷酸一氢酯 (76) 的制备

于室温, 将(6-环己基-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基氧基)甲基二氢磷酸酯(350 mg, 1.10 mmol)、碳酸钾(305 mg, 2.21 mmol)、碘化钠(28 mg, 0.19 mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(7 mL)中, 搅拌混匀。将反应体系升温至 40°C, 搅拌 10 分钟后, 加入 5-硝基-8-氯甲氧基喹啉 (1a) (448 mg, 1.88 mmol), 搅拌 4 小时。加水淬灭反应, 用乙酸乙酯反向萃取杂质, 水相冻干后, 用反相体系 95%水/5%乙腈经制备液相色谱法(安捷伦 1260 制备液相: 乙腈/水梯度 95/5-50/50)纯化, 得到(6-环己基-4-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基氧基)甲基(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基磷酸一氢酯(66 mg, 产率 12%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.65 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.66 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.00 (d,  $J = 15.2$  Hz, 2H), 5.73 (d,  $J = 12.0$  Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.94 (d,  $J = 10.2$  Hz, 2H), 1.79 (d,  $J = 11.8$  Hz, 2H), 1.75 - 1.68 (m, 1H), 1.47 - 1.13 (m, 6H)。

MS 计算: 519.4; MS 实测: 520.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 77: 4-甲基-5-((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基)-1,3-二噁唑-2-酮 (77) 的合成



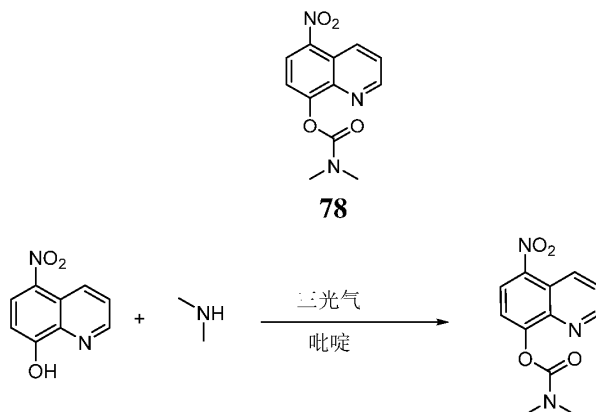
于 60°C, 将碘化钾(83 mg, 0.5 mmol)、4-氯甲基-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯-2-酮(1.8 g, 12 mmol)分批加到硝基喹啉(1.9 g, 10 mmol)、碳酸钾 (2.7 g, 20 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL)溶液中, 反应液搅拌 2 小时。加水淬灭反应, 用二氯甲烷 (100 mL x 3)萃取, 有机相用 1 M 盐酸、1 M 碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过反相高效液相色谱法(色谱柱为 Eclipse XDB-C18(21.2 mm x 250 mm, 7 $\mu\text{m}$ ), 流动相为乙腈-0.1%甲酸, 流速为 20.0 mL/min), 得到 4-甲基-5-((5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基)-1,3-二噁唑-2-酮(0.6 g, 产率 20%)。

$^1\text{H}$ -NMR (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.23 (dd,  $J = 8.8, 1.6$  Hz, 1H), 9.09 (dd,  $J = 4.0, 1.6$  Hz, 1H), 8.53 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.77 (dd,  $J = 8.8, 4.0$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 8.8$  Hz,

1H), 5.22 (s, 2H), 2.26 (s, 3H)。

MS 计算: 302.24; MS 实测: 303.1 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 实施例 78: 5-硝基喹啉-8-基二甲基氨甲酸酯 (78) 的合成

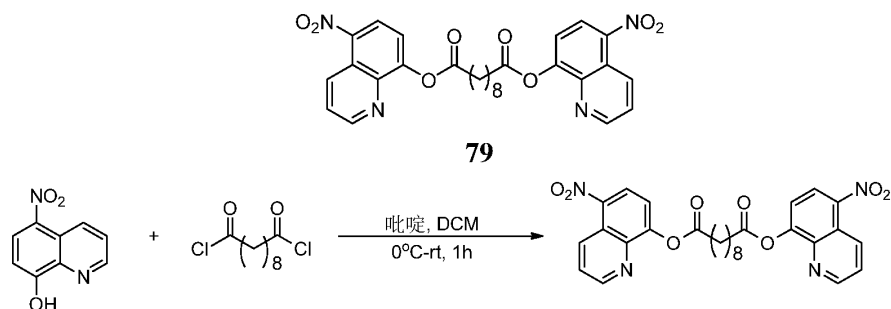


于 0°C, 将吡啶 (790 mg, 10 mmol) 缓慢加入到三光气 (296.75 mg, 1 mmol) 的二氯甲烷 (6 mL) 溶液中。室温搅拌 20 分钟后, 加入二甲胺的四氢呋喃溶液 (0.53 mL, 1.07 mmol)。反应液搅拌 1 小时后, 减压去除溶剂, 依次加入吡啶 (1 mL)、硝羟喹啉 (190 mg, 1 mmol), 反应液在 110 °C 搅拌 3 小时。加水淬灭反应, 用二氯甲烷 (100 mL x 3) 萃取, 有机相用 1 M 盐酸、1 M 碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析色谱法 (洗脱剂: 5% 正己烷/95% 乙酸乙酯) 纯化, 得到 5-硝基喹啉-8-基二甲基氨甲酸酯 (80 mg, 产率 31%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9.09 (dd, *J* = 4.0, 1.2 Hz, 1H), 8.93 (dd, *J* = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.96 (s, 3H)。

MS 计算: 261.07; MS 实测: 262.0 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 实施例 79: 双(5-硝基喹啉-8-基)癸二酸酯 (79) 的合成



于 0 °C, 将硝羟喹啉 (332 mg, 1.76 mmol) 和吡啶 (417 mg, 5.28 mmol) 分批加入到癸二酰氯 (200 mg, 0.84 mmol) 的二氯甲烷 (6 mL) 溶液中。反应液于室温搅拌 2

小时后，加水淬灭反应。反应液用二氯甲烷 (100 mL x 3) 萃取，有机相用 1 M 盐酸、1 M 碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析色谱法（洗脱剂：5%正己烷/95%乙酸乙酯）纯化，得到双(5-硝基喹啉-8-基)癸二酸酯(100 mg，产率 22%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.05 (dd,  $J = 4.4, 1.6$  Hz, 2H), 8.92 (dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz, 2H), 8.52 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.85 (dd,  $J = 9.2, 4.4$  Hz, 2H), 7.77 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 2.80 (t,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 1.76 (d,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 1.52-1.41 (m, 8H)。

MS 计算: 546.18; MS 实测: 547.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

#### 测试例 1：本发明化合物的水溶性的测定

根据本发明的式 (I) 化合物进入人体后可以缓慢释放活性成分硝羟喹啉，后者可以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，发挥抑制肿瘤血管新生的协同效应。同时硝羟喹啉还对肿瘤细胞的增殖有抑制作用。除此之外，释放出的有效成分硝羟喹啉通过抑制细菌的甲硫氨酸氨基肽酶 MetAP 发挥抑菌作用。

本发明人首先对硝羟喹啉以及硝羟喹啉前药进行了水溶性的研究。

实验仪器：96 孔过滤板 (MSHVN4510 或 MSHVN4550，密理博)；电子数显涡旋 (MS3 Digital, IKA)；循环水式多用真空泵 (SHB-III, 郑州长城科工贸有限公司)；天平 (XSLT05, 梅特勒-托利多)；舒适型混匀仪 (Eppendorf AG 22331 Hamburg, 艾本德)；液相色谱 (LC-30AD, 岛津)；质谱 (API4000, 美国应用) 进样器 (Anylytics AG System, CTC)。硝羟喹啉委托海门汇聚根据 Journal of Heterocyclic Chemistry, 1971, vol. 8, p821 公开的方法合成。

实验过程：取 500 $\mu\text{L}$  磷酸缓冲液 (pH=1.2、4.5、6.8 或 7.4) 加入玻璃瓶中，加入 2mg 化合物粉末，加瓶塞，至于混匀仪 (VORTEX-GENIE2) 上，室温混匀 24 小时。然后真空抽滤，滤液经处理后，用 LC/MS/MS 测定化合物的浓度。

本发明化合物的溶解度结果如下表 1 所示。

表 1 本发明化合物的溶解度

| 化合物编号 | 缓冲液 pH | 溶解度 ( $\mu\text{g/mL}$ ) | 化合物编号  | 缓冲液 pH | 溶解度 ( $\mu\text{g/mL}$ ) |
|-------|--------|--------------------------|--------|--------|--------------------------|
| 硝羟喹啉  | 7.4    | 351.73                   | 化合物 32 | 7.4    | 28.43                    |
| 化合物 1 | 7.4    | 91.09                    | 化合物 34 | 7.4    | 6.67                     |
| 化合物 2 | 7.4    | 72.66                    | 化合物 35 | 7.4    | 0.04                     |
| 化合物 3 | 7.4    | 59.21                    | 化合物 36 | 7.4    | 297.85                   |
| 化合物 5 | 1.2    | 203.71                   | 化合物 40 | 7.4    | 7.40                     |
| 化合物 5 | 4.5    | 13.07                    | 化合物 41 | 7.4    | <0.40*                   |
| 化合物 5 | 6.8    | 11.12                    | 化合物 42 | 7.4    | <0.26*                   |
| 化合物 5 | 7.4    | 13.03                    | 化合物 43 | 7.4    | <0.25*                   |

|        |     |         |        |     |         |
|--------|-----|---------|--------|-----|---------|
| 化合物 6  | 7.4 | 984.75  | 化合物 44 | 7.4 | 19.86   |
| 化合物 7  | 7.4 | 134.26  | 化合物 47 | 7.4 | 284.96  |
| 化合物 8  | 7.4 | <0.44*  | 化合物 49 | 7.4 | 104.72  |
| 化合物 10 | 7.4 | 39.13   | 化合物 51 | 1.2 | 91.42   |
| 化合物 11 | 7.4 | 66.87   | 化合物 51 | 4.5 | 7.07    |
| 化合物 12 | 7.4 | 1.85    | 化合物 51 | 6.8 | 5.69    |
| 化合物 15 | 7.4 | 205.26  | 化合物 51 | 7.4 | 6.62    |
| 化合物 16 | 1.2 | 443.40  | 化合物 52 | 7.4 | 686.89  |
| 化合物 16 | 7.4 | 253.73  | 化合物 53 | 7.4 | 45.55   |
| 化合物 18 | 7.4 | 132.20  | 化合物 54 | 7.4 | 24.45   |
| 化合物 20 | 1.2 | 1012.57 | 化合物 55 | 7.4 | 15.54   |
| 化合物 20 | 4.5 | 1045.45 | 化合物 56 | 7.4 | 39.83   |
| 化合物 20 | 6.8 | 962.10  | 化合物 57 | 7.4 | 137.78  |
| 化合物 20 | 7.4 | 978.26  | 化合物 65 | 7.4 | 965.10  |
| 化合物 23 | 1.2 | 944.78  | 化合物 66 | 7.4 | 540.27  |
| 化合物 23 | 7.4 | 818.18  | 化合物 70 | 1.2 | 639.16  |
| 化合物 24 | 1.2 | 941.66  | 化合物 70 | 4.5 | 843.20  |
| 化合物 24 | 7.4 | 73.59   | 化合物 70 | 6.8 | 940.48  |
| 化合物 25 | 7.4 | 275.18  | 化合物 70 | 7.4 | 998.31  |
| 化合物 28 | 1.2 | 341.92  | 化合物 72 | 7.4 | 1036.09 |
| 化合物 28 | 7.4 | 25.13   | 化合物 77 | 7.4 | 21.24   |
| 化合物 30 | 1.2 | 940.16  | 化合物 78 | 7.4 | 225.55  |
| 化合物 30 | 7.4 | <0.25   | 化合物 79 | 7.4 | 0.002   |
| 化合物 31 | 7.4 | 10.84   |        |     |         |

结论:

通过对前药分子的结构优化, 相比硝羟喹啉, 我们可以显著提高前药分子的水溶性, 例如化合物 18、20、23、30、52、65、66、70、72 等的水溶性都有几倍的提高, 通水部分化合物的水溶性不随 PH 值得变化而变化, 这个特点在药物得制剂开发中显得尤为重要。

#### 测试 2: 本发明化合物的肝微粒体和血浆稳定性的测定

预期本发明式 (I) 化合物在体内分解成为硝羟喹啉, 从而发挥抗癌的作用。肝微粒体酶及血浆代谢酶是化合物体内代谢的重要方式, 因此进行了体外实验, 测定本发明化合物在肝微粒体及血浆中的稳定性。

##### 1. 肝微粒体稳定性测定

实验仪器: 恒温振荡器 (SHA-B, 国华企业); 离心机 (5810R, 艾本德), 质谱 (API4000, 美国应用), 液相色谱 (LC-30AD, 岛津); 进样器 (CTC A 不适用 lytics AG System, CTC)。

实验过程: 在 100mM 磷酸盐缓冲液中加入 25 $\mu$ g/mL 的丙甲甘肽 (Aldrich 试

剂公司)、5mM 氯化镁和 0.5mg/mL 微粒体 (XENOTECH) 配制成不含辅酶的反应溶液。然后取一部分加入 1mM 还原性烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (Aldrich 试剂公司) 和 5mM 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸 (Aldrich 试剂公司) 配制成含有辅酶的反应溶液。然后在两种反应溶液中加入本发明化合物的工作溶液, 使化合物终浓度为 2 $\mu$ M。混匀后立即取出 50 $\mu$ L 溶液作为 0 分钟样品, 剩余样品在 37 $^{\circ}$ C 孵育 30 分钟后取出 50 $\mu$ L。所有取出的样品立即沉淀蛋白, 离心取上清后经 LC/MS/MS 测定化合物浓度。

本发明化合物的微粒体稳定性结果如下表 2 所示。

表 2 本发明化合物的微粒体稳定性

| 化合物编号  | 人肝微粒体中化合物剩余百分比 (%) |        | 狗肝微粒体中化合物剩余百分比 (%) |        | 大鼠肝微粒体中化合物剩余百分比 (%) |       | 小鼠肝微粒体中化合物剩余百分比 (%) |        |
|--------|--------------------|--------|--------------------|--------|---------------------|-------|---------------------|--------|
|        | 加辅酶                | 不加辅酶   | 加辅酶                | 不加辅酶   | 加辅酶                 | 不加辅酶  | 加辅酶                 | 不加辅酶   |
| 化合物 1  | 0.24               | 0.76   | 0.42               | 0.73   | 0.15                | 0.27  | 0.16                | 0.27   |
| 化合物 2  | 0.27               | 0.16   | 0.13               | 0.18   | 0.52                | 0.45  | 0.10                | 0.02   |
| 化合物 3  | 0.05               | 0.06   | 0.16               | 0.19   | 0.08                | 0.04  | 0.01                | 0.01   |
| 化合物 5  | 0.15               | 0.88   | 0.19               | 4.06   | 0.16                | 1.10  | 0.44                | 0.34   |
| 化合物 6  | 109.46             | 118.37 | 38.76              | 114.53 | 75.71               | 99.73 | 51.08               | 116.52 |
| 化合物 7  | 91.44              | 96.71  | 28.07              | 83.78  | 69.51               | 90.84 | 55.15               | 82.50  |
| 化合物 10 | 0.01               | 0.04   | 0.01               | 0.04   | 0.02                | 0.03  | 不适用                 | 不适用    |
| 化合物 11 | 0.01               | 0.01   | 0.01               | 0.04   | 0.05                | 0.03  | 不适用                 | 不适用    |
| 化合物 12 | 0.00               | 0.03   | 0.00               | 0.02   | 0.00                | 0.02  | 不适用                 | 不适用    |
| 化合物 13 | 0.01               | 0.02   | 0.02               | 0.02   | 0.01                | 0.02  | 不适用                 | 不适用    |
| 化合物 18 | 2.65               | 5.06   | 0.14               | 1.40   | 0.06                | 4.63  | 0.26                | 0.00   |
| 化合物 20 | 26.92              | 59.42  | 33.13              | 53.50  | 3.64                | 46.82 | 0.09                | 49.07  |
| 化合物 46 | 0.00               | 0.06   | 0.01               | 0.03   | 0.00                | 0.05  | 不适用                 | 不适用    |
| 化合物 47 | 0.03               | 0.02   | 0.01               | 0.02   | 0.01                | 0.02  | 0.04                | 0.04   |
| 化合物 48 | 0.08               | 0.10   | 0.03               | 0.02   | 0.06                | 0.03  | 0.03                | 0.05   |
| 化合物 49 | 0.03               | 0.03   | 0.01               | 0.01   | 0.01                | 0.03  | 0.01                | 0.03   |
| 化合物 51 | 0.06               | 0.25   | 0.07               | 0.28   | 0.08                | 2.92  | 0.02                | 0.09   |
| 化合物 52 | 102.24             | 108.46 | 85.67              | 91.82  | 101.34              | 99.39 | 95.16               | 105.69 |
| 化合物 53 | 79.98              | 84.61  | 70.38              | 82.59  | 54.58               | 54.77 | 32.13               | 55.80  |
| 化合物 54 | 31.49              | 29.40  | 61.38              | 70.31  | 10.77               | 13.97 | 9.85                | 31.90  |
| 化合物 55 | 61.24              | 81.91  | 70.73              | 84.65  | 8.58                | 52.76 | 2.01                | 90.39  |
| 化合物 56 | 0.12               | 71.66  | 14.94              | 118.35 | 0.45                | 62.17 | 0.44                | 103.05 |
| 化合物 57 | 0.16               | 0.15   | 0.03               | 75.50  | 23.06               | 44.33 | 5.57                | 76.69  |
| 化合物 65 | 29.88              | 39.15  | 65.08              | 93.36  | 4.33                | 59.38 | 0.72                | 2.63   |
| 化合物 66 | 9.77               | 74.45  | 13.05              | 67.43  | 0.06                | 12.10 | 0.02                | 4.32   |

|        |       |       |       |       |       |       |      |        |
|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|--------|
| 化合物 70 | 91.20 | 91.76 | 91.42 | 90.90 | 94.34 | 96.79 | 不适用  | 不适用    |
| 化合物 75 | 1.64  | 6.45  | 12.95 | 48.90 | 0.00  | 0.02  | 不适用  | 不适用    |
| 化合物 78 | 14.46 | 90.37 | 0.36  | 98.41 | 2.40  | 91.50 | 0.00 | 100.18 |
| 化合物 79 | 1.71  | 2.84  | 1.18  | 4.75  | 3.02  | 3.37  | 0.98 | 1.41   |

结论:

通过对前药分子的结构优化,可以得到不同类型得微粒体稳定性的化合物,化合物 6、7、52、53 等微粒体稳定预示着该类化合物有着在体内有着更长半衰期得可能。另一类微粒体不稳定的化合物,预示着化合物在进入体内后可以快速转化成硝羟喹啉,减小了不必要得生物体毒性的可能性。两类分析都有着作为药物开发的优势和特点。

## 2. 血浆稳定性测定

实验仪器: 恒温振荡器 (SHA-B, 国华企业); 离心机 (5810R, 艾本德), 质谱 (API4000, 美国应用) 液相色谱 (LC-30AD, 岛津); 进样器 (CTC A 不适用 lytics AG System, CTC)。

实验动物: 人 (批号: BRH1343165)、大鼠 (批号: RAT336728)、小鼠 (批号: MSE280000)、狗 (批号: BGL99137)、猴 (批号: PH-Monkey-20180821) 的血浆来源于上海斯信生物科技有限公司。

实验过程: 将本发明化合物用有机溶剂溶解成 1mM 的工作液, 然后取 3 $\mu$ L 加入 597 $\mu$ L 预孵育过的人或者大鼠血浆中, 混合均匀。然后迅速取出 50 $\mu$ L 作为 0 分钟样品, 剩余样品置于 37 $^{\circ}$ C 恒温孵育, 在 15、30、60 和 120 分钟各取 50 $\mu$ L, 所有样品取出后立即沉淀蛋白, 离心取上清用 LC/MS/MS 测定化合物浓度。

本发明化合物的血浆稳定性结果如下表 3 所示。

表 3 本发明化合物的血浆稳定性结果

| 化合物编号 | 血浆种属 | 化合物在血浆中剩余百分比 (%) |       |       |       |        |
|-------|------|------------------|-------|-------|-------|--------|
|       |      | 0 分钟             | 15 分钟 | 30 分钟 | 60 分钟 | 120 分钟 |
| 硝羟喹啉  | 人    | 100.0            | 99.3  | 98.3  | 100.6 | 91.6   |
|       | 大鼠   | 100.0            | 93.9  | 94.1  | 95.3  | 88.4   |
|       | 小鼠   | 100.0            | 95.8  | 97.4  | 97.4  | 93.0   |
|       | 狗    | 100.0            | 100.8 | 101.1 | 95.3  | 98.4   |
|       | 猴    | 100.0            | 101.2 | 104.0 | 101.8 | 100.4  |
| 化合物 4 | 人    | 100.0            | 80.9  | 70.7  | 54.7  | 31.4   |
|       | 大鼠   | 100.0            | 0.0   | 0.0   | 0.0   | 0.0    |
|       | 狗    | 100.0            | 80.0  | 56.3  | 32.7  | 18.2   |
|       | 猴    | 100.0            | 4.8   | 0.3   | 0.0   | 0.0    |
| 化合物 5 | 人    | 100.0            | 68.5  | 39.5  | 11.9  | 1.6    |
|       | 大鼠   | 100.0            | 2.2   | 0.0   | 0.0   | 0.0    |
|       | 狗    | 100.0            | 75.0  | 50.6  | 27.1  | 12.0   |
|       | 猴    | 100.0            | 0.0   | 0.0   | 0.0   | 0.0    |

|        |    |       |       |       |       |       |
|--------|----|-------|-------|-------|-------|-------|
| 化合物 6  | 人  | 100.0 | 97.5  | 106.0 | 95.0  | 99.3  |
|        | 大鼠 | 100.0 | 95.5  | 98.8  | 90.2  | 89.4  |
|        | 小鼠 | 100.0 | 97.7  | 95.4  | 98.9  | 92.1  |
|        | 狗  | 100.0 | 111.5 | 111.9 | 114.6 | 105.9 |
|        | 猴  | 100.0 | 98.3  | 101.1 | 91.6  | 98.9  |
| 化合物 7  | 人  | 100.0 | 93.5  | 97.8  | 99.6  | 105.2 |
|        | 大鼠 | 100.0 | 94.0  | 98.6  | 95.0  | 91.6  |
|        | 小鼠 | 100.0 | 98.5  | 98.8  | 96.1  | 89.3  |
|        | 狗  | 100.0 | 104.0 | 107.2 | 106.5 | 101.8 |
|        | 猴  | 100.0 | 96.5  | 105.9 | 99.0  | 98.7  |
| 化合物 51 | 人  | 100.0 | 97.2  | 98.0  | 94.1  | 84.6  |
|        | 大鼠 | 100.0 | 70.2  | 67.8  | 48.0  | 35.3  |
|        | 狗  | 100.0 | 103.7 | 93.7  | 89.1  | 93.3  |
|        | 猴  | 100.0 | 96.4  | 87.0  | 78.1  | 69.0  |
| 化合物 52 | 人  | 100.0 | 95.6  | 94.1  | 89.2  | 83.3  |
|        | 大鼠 | 100.0 | 102.5 | 90.1  | 84.6  | 71.3  |
| 化合物 53 | 狗  | 100.0 | 96.3  | 92.3  | 78.6  | 67.3  |
| 化合物 54 | 人  | 100.0 | 108.6 | 103.3 | 93.4  | 71.9  |
|        | 大鼠 | 100.0 | 0.0   | 0.0   | 0.0   | 0.0   |
|        | 狗  | 100.0 | 100.3 | 99.2  | 92.4  | 74.7  |
| 化合物 55 | 人  | 100.0 | 91.3  | 94.5  | 92.1  | 68.7  |
|        | 大鼠 | 100.0 | 48.9  | 24.7  | 5.0   | 0.3   |
|        | 狗  | 100.0 | 99.6  | 97.5  | 83.3  | 70.1  |
| 化合物 56 | 人  | 100.0 | 98.9  | 98.2  | 103.6 | 93.2  |
|        | 大鼠 | 100.0 | 2.8   | 0.1   | 0.0   | 0.0   |
| 化合物 57 | 人  | 100.0 | 99.8  | 93.0  | 76.2  | 60.2  |
|        | 大鼠 | 100.0 | 0.1   | 0.0   | 0.0   | 0.0   |
| 化合物 58 | 人  | 100.0 | 95.2  | 83.6  | 60.9  | 21.6  |
|        | 大鼠 | 100.0 | 0.0   | 0.0   | 0.0   | 0.0   |
|        | 狗  | 100.0 | 96.3  | 90.4  | 74.4  | 49.8  |
| 化合物 59 | 人  | 100.0 | 102.3 | 100.9 | 103.1 | 100.3 |
|        | 大鼠 | 100.0 | 95.8  | 94.1  | 92.4  | 92.4  |
|        | 狗  | 100.0 | 96.7  | 95.0  | 102.8 | 99.9  |
| 化合物 62 | 人  | 100.0 | 95.4  | 101.8 | 99.7  | 92.7  |
|        | 大鼠 | 100.0 | 92.4  | 97.3  | 95.8  | 89.0  |
| 化合物 70 | 人  | 100.0 | 85.6  | 89.0  | 75.2  | 74.4  |
|        | 大鼠 | 100.0 | 93.4  | 80.7  | 84.1  | 72.9  |
| 化合物 75 | 人  | 100.0 | 98.5  | 94.0  | 87.2  | 65.5  |
|        | 大鼠 | 100.0 | 0.0   | 0.0   | 0.0   | 0.0   |
|        | 狗  | 100.0 | 98.3  | 95.6  | 80.8  | 67.8  |

|        |    |       |     |     |     |     |
|--------|----|-------|-----|-----|-----|-----|
| 化合物 79 | 人  | 100.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
|        | 大鼠 | 100.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |

结论:

通过对前药分子的结构优化,可以得到不同类型的血浆稳定性的化合物,化合物 6、7、52、53、54、55、56、57、58、59、62、70、75 等血浆稳定预示着该类化合物有着在体内有着更长半衰期得可能。另一类血浆不稳定的化合物,预示着化合物在进入体内后可以快速转化成硝羟喹啉,减小了不必要的生物体毒性的可能性。两类分析都有着作为药物开发的优势和特点。

### 测试例 3: 本发明化合物的大鼠药代动力学测定

硝羟喹啉主要经肝二相代谢,代谢速率快,因此在体内半衰期短。本发明对其结构进行了改造,通过化学合成的方法制备了 13 种式 (I) 化合物。本试验研究了大鼠分别单次静脉或口服给予硝羟喹啉及式 (I) 化合物后,大鼠血浆中化合物硝羟喹啉的浓度变化,以此评价硝羟喹啉及式 (I) 化合物在大鼠体内的药代动力学行为。

#### 1. 实验仪器

串联四极杆质谱仪 (API4000, 美国应用生物系统公司), 液相色谱 (1200, 安捷伦), 自动进样器 (CTC A 不适用 lytics HTC PAL), 美国应用生物系统公司 A 不适用 lyst v1.6.2, 低温冷冻离心机 (1-15PK, Sigma), 涡旋振荡器 (VX-III, 北京踏锦科技有限公司)。

#### 2. 药代动力学实验

雄性 SD 大鼠 (北京维通利华实验动物技术有限公司, 实验动物生产许可证号: SCXK (京) 2016-0006, 实验动物合格证号: 11400700325643), 每组 3 只, 体重 180~250g, 6~7 周龄, 给药前一晚禁食, 自由进水, 给药 4 小时后进食。将待测化合物置于 EP 管中, 加入 DMSO 1.017 mL、solutol 2.035 mL 和灭菌注射用水 (三者体积比为 1: 2: 17, v:v:v), 超声 20 分钟使其充分溶解 (化合物的配制浓度为: 0.005mmol/mL)。静脉给药剂量为 0.01mmol/kg, 口服给药剂量为 0.1mmol/kg。分别于给药前 (0 小时) 和给药后 0.0833、0.25、0.5、1、2、4、6、8、10、24、28、32、48 小时 (取样点根据情况有所调整) 于眼眶静脉丛采集全血 0.3ml, 置于含有 EDTA-K2 (Aldrich 试剂公司) 抗凝的离心管中, 采集后放置于碎冰中。0.5 小时内 5000rpm 条件下离心 5 分钟, 分离全部干净血浆, 置于另一干净离心管内, 按照 100:3 (血浆/稳定液, v/v) 比例加入稳定液, 放置于 -20℃ 冰箱中待测。

稳定液的配制方法: 将 200mg 维生素 C (Aldrich 试剂公司) 溶解在 8mL 生理盐水中, 之后加入 2mL 甲酸, 充分混匀。

#### 3. 样品浓度测定

标准曲线: 配置一系列标准曲线的工作液, 取 5μL 加入到 50μL 空白大鼠血浆

中,加 150 $\mu$ L 内标工作液(含 2ng/mL 苯海拉明(Aldrich 试剂公司)的乙腈溶液),涡旋 1 分钟。4 $^{\circ}$ C, 12000 转/分钟条件下离心 10 分钟,取上清液 100 $\mu$ L 到进样管中,进样 10 $\mu$ L 到液质联用系统进行测定。

待测样品: 50 $\mu$ L 待测样品血浆,加 5 $\mu$ L 工作液的稀释液,然后加入 150 $\mu$ L 内标工作液(含 2ng/mL 苯海拉明的乙腈溶液),涡旋 1 分钟。4 $^{\circ}$ C, 12000 转/分钟条件下离心 10 分钟,取上清液 100 $\mu$ L 到进样管中,进样 10 $\mu$ L 到液质联用系统进行测定。采用 WinNonlin V6.2 非房室模型计算药代动力学参数。

测定结果见下表 4 至表 45。

表 4 SD 大鼠静脉注射给予硝羟喹啉后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间(小时) | 硝羟喹啉血浆浓度(ng/mL) |      |      |      |      |
|--------|-----------------|------|------|------|------|
|        | 鼠-01            | 鼠-02 | 鼠-03 | 平均值  | 标准偏差 |
| 0.00   | <5.0            | <5.0 | <5.0 | 不适用  | 不适用  |
| 0.08   | 2935            | 3098 | 6177 | 4070 | 1827 |
| 0.25   | 588             | 853  | 897  | 779  | 167  |
| 0.50   | 71.1            | 297  | 196  | 188  | 113  |
| 1.0    | 16.0            | 35.5 | 18.4 | 23.3 | 10.6 |
| 2.0    | 26.4            | 23.5 | 10.9 | 20.3 | 8.25 |
| 4.0    | 7.77            | <5.0 | 8.34 | 8.06 | 不适用  |
| 6.0    | <5.0            | <5.0 | <5.0 | 不适用  | 不适用  |
| 8.0    | <5.0            | <5.0 | <5.0 | 不适用  | 不适用  |
| 10     | <5.0            | <5.0 | <5.0 | 不适用  | 不适用  |
| 24     | <5.0            | <5.0 | <5.0 | 不适用  | 不适用  |
| 半衰期(h) | 0.614           |      |      |      |      |

表 5 SD 大鼠口服给予硝羟喹啉后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间(小时) | 硝羟喹啉血浆浓度(ng/mL) |      |      |       |      |
|--------|-----------------|------|------|-------|------|
|        | 鼠-04            | 鼠-05 | 鼠-06 | 平均值   | 标准偏差 |
| 0.00   | <5.0            | <5.0 | <5.0 | 不适用   | 不适用  |
| 0.08   | 13864           | 9616 | 9797 | 11092 | 2402 |
| 0.25   | 9102            | 3736 | 5661 | 6167  | 2718 |
| 0.50   | 2214            | 1248 | 2410 | 1957  | 622  |
| 1.0    | 1146            | 639  | 766  | 850   | 263  |
| 2.0    | 278             | 334  | 406  | 339   | 63.8 |
| 4.0    | 161             | 168  | 54.4 | 128   | 63.5 |
| 6.0    | 12.2            | 54.2 | 16.9 | 27.7  | 23.0 |
| 8.0    | 8.37            | 36.7 | 5.77 | 16.9  | 17.1 |
| 10     | 8.82            | 14.6 | <5.0 | 11.7  | 不适用  |
| 24     | <5.0            | 14.6 | <5.0 | 不适用   | 不适用  |
| 半衰期(h) | 1.39            |      |      |       |      |

表 6 SD 大鼠口服给予化合物 1 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |        |        |        |        |        | 标准偏差   |
|---------|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|         | 鼠-07             | 鼠-08   | 鼠-09   | 鼠-10   | 鼠-11   | 平均值    |        |
| 0       | <5.0             | <5.0   | <5.0   | <5.0   | <5.0   | 不适用    | 不适用    |
| 0.083   | 3684.8           | 6577.0 | 1006.5 | 7446.2 | 7525.6 | 5248.0 | 2838.1 |
| 0.25    | 2659.6           | 7646.7 | 2399.6 | 2829.4 | 4000.6 | 3907.2 | 2178.5 |
| 0.5     | 502.1            | 2589.2 | 2111.5 | 967.5  | 2100.7 | 1654.2 | 877.7  |
| 1       | 376.9            | 332.3  | 425.8  | 391.7  | 837.3  | 472.8  | 206.5  |
| 2       | 311.9            | 186.8  | 184.7  | 66.8   | 273.1  | 204.7  | 94.8   |
| 4       | 291.1            | 130.9  | 170.4  | 117.0  | 166.5  | 175.2  | 68.7   |
| 6       | 91.5             | 138.7  | 61.7   | 47.7   | 79.7   | 83.9   | 34.9   |
| 8       | 34.7             | 11.7   | 44.3   | 35.1   | 46.9   | 34.5   | 13.9   |
| 10      | 32.3             | <5.0   | 21.0   | 20.0   | 27.0   | 25.1   | 5.7    |
| 24      | <5.0             | <5.0   | <5.0   | <5.0   | <5.0   | 不适用    | 不适用    |
| 半衰期 (h) | 2.08             |        |        |        |        |        |        |

表 7 SD 大鼠静脉给予化合物 1 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |        |        |        | 标准偏差  |
|---------|------------------|--------|--------|--------|-------|
|         | 鼠-12             | 鼠-13   | 鼠-14   | 平均值    |       |
| 0       | <5.0             | <5.0   | <5.0   | 不适用    | 不适用   |
| 0.0833  | 3299.5           | 3672.1 | 4203.7 | 3725.1 | 454.4 |
| 0.25    | 558.5            | 626.9  | 915.1  | 700.2  | 189.2 |
| 0.5     | 54.6             | 77.1   | 191.1  | 107.6  | 73.2  |
| 1       | 10.9             | 15.2   | 27.9   | 18.0   | 8.9   |
| 2       | 10.0             | 11.8   | 7.3    | 9.7    | 2.3   |
| 4       | <5.0             | <5.0   | <5.0   | 不适用    | 不适用   |
| 6       | <5.0             | <5.0   | <5.0   | 不适用    | 不适用   |
| 8       | <5.0             | <5.0   | <5.0   | 不适用    | 不适用   |
| 10      | <5.0             | <5.0   | <5.0   | 不适用    | 不适用   |
| 24      | <5.0             | <5.0   | <5.0   | 不适用    | 不适用   |
| 半衰期 (h) | 0.325            |        |        |        |       |

表 8 SD 大鼠静脉给予化合物 3 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |         |         |         | 标准偏差   |
|---------|------------------|---------|---------|---------|--------|
|         | 鼠-15             | 鼠-16    | 鼠-17    | 平均值     |        |
| 0       | <5.0             | <5.0    | <5.0    | 不适用     | 不适用    |
| 0.083   | 4729.3           | 7326.0  | 8085.4  | 6713.6  | 1759.9 |
| 0.25    | 6987.4           | 13129.6 | 14278.7 | 11465.2 | 3920.3 |
| 0.5     | 2727.4           | 3567.5  | 8094.8  | 4796.6  | 2887.1 |
| 1       | 1000.4           | 882.8   | 2422.1  | 1435.1  | 856.8  |
| 2       | 1140.9           | 513.8   | 2094.0  | 1249.5  | 795.7  |
| 4       | 421.6            | 123.6   | 285.7   | 276.9   | 149.2  |
| 6       | 50.5             | 34.7    | 79.1    | 54.8    | 22.5   |

|         |      |      |      |      |      |
|---------|------|------|------|------|------|
| 8       | 46.7 | 5.2  | 37.4 | 29.8 | 21.8 |
| 10      | 47.0 | <5.0 | <5.0 | 47.0 | 不适用  |
| 24      | <5.0 | <5.0 | <5.0 | 不适用  | 不适用  |
| 半衰期 (h) | 1.44 |      |      |      |      |

表 9 SD 大鼠静脉给予化合物 4 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |        |        |        |        |
|---------|------------------|--------|--------|--------|--------|
|         | 鼠-18             | 鼠-19   | 鼠-20   | 平均值    | 标准偏差   |
| 0       | <5.0             | <5.0   | <5.0   | 不适用    | 不适用    |
| 0.25    | 1657.1           | 4011.0 | 4242.7 | 3303.6 | 1430.6 |
| 0.5     | 1002.6           | 1661.7 | 2300.4 | 1654.9 | 648.9  |
| 1       | 397.8            | 503.9  | 567.7  | 489.8  | 85.8   |
| 2       | 329.9            | 444.6  | 426.8  | 400.4  | 61.7   |
| 4       | 285.1            | 329.9  | 415.5  | 343.5  | 66.3   |
| 6       | 207.2            | 284.3  | 164.4  | 218.6  | 60.7   |
| 8       | 90.3             | 286.0  | 38.9   | 138.4  | 130.4  |
| 24      | <5.0             | <5.0   | 20.3   | 20.3   | 不适用    |
| 半衰期 (h) | 3.92             |        |        |        |        |

表 10 SD 大鼠口服给予化合物 5 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |      |      |      |      |
|---------|------------------|------|------|------|------|
|         | 鼠-21             | 鼠-22 | 鼠-23 | 平均值  | 标准偏差 |
| 0.00    | <5.0             | <5.0 | <5.0 | 不适用  | 不适用  |
| 0.25    | 9159             | 6274 | 7346 | 7593 | 1458 |
| 0.50    | 3130             | 3784 | 7488 | 4800 | 2350 |
| 1.0     | 1337             | 5670 | 2865 | 3291 | 2198 |
| 2.0     | 722              | 1989 | 2004 | 1572 | 736  |
| 4.0     | 411              | 653  | 1160 | 741  | 382  |
| 6.0     | 26.4             | 375  | 376  | 259  | 201  |
| 8.0     | 16.8             | 56.7 | 158  | 77.1 | 72.7 |
| 24      | 5.00             | 5.92 | <5.0 | 5.46 | 不适用  |
| 半衰期 (h) | 2.79             |      |      |      |      |

表 11 SD 大鼠静脉给予化合物 6 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |      |       |       |      |
|---------|------------------|------|-------|-------|------|
|         | 鼠-24             | 鼠-25 | 鼠-26  | 平均值   | 标准偏差 |
| 0.00    | <5.0             | <5.0 | <5.0  | 不适用   | 不适用  |
| 0.08    | 253.0            | 99.6 | 134.0 | 162.0 | 80.7 |
| 0.25    | 115.0            | 69.1 | 65.2  | 82.9  | 27.4 |
| 0.50    | 80.1             | 39.6 | 24.7  | 48.2  | 28.7 |
| 1.0     | 38.3             | 17.9 | 15.5  | 23.9  | 12.6 |
| 2.0     | 21.0             | 8.5  | 11.0  | 13.5  | 6.6  |
| 4.0     | 11.6             | <5.0 | 5.3   | 8.4   | 不适用  |

|         |      |      |      |     |     |
|---------|------|------|------|-----|-----|
| 6.0     | <5.0 | <5.0 | <5.0 | 不适用 | 不适用 |
| 8.0     | <5.0 | <5.0 | <5.0 | 不适用 | 不适用 |
| 10      | <5.0 | <5.0 | <5.0 | 不适用 | 不适用 |
| 24      | <5.0 | <5.0 | <5.0 | 不适用 | 不适用 |
| 28      | <5.0 | <5.0 | <5.0 | 不适用 | 不适用 |
| 36      | <5.0 | <5.0 | <5.0 | 不适用 | 不适用 |
| 48      | <5.0 | <5.0 | <5.0 | 不适用 | 不适用 |
| 半衰期 (h) |      |      | 1.02 |     |     |

表 12 SD 大鼠口服给予化合物 6 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |       |       |       |      |
|---------|------------------|-------|-------|-------|------|
|         | 鼠-27             | 鼠-28  | 鼠-29  | 平均值   | 标准偏差 |
| 0.00    | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用   | 不适用  |
| 0.08    | 101.0            | 84.2  | 98.5  | 94.5  | 9.0  |
| 0.25    | 193.0            | 106.0 | 169.0 | 156.0 | 45.1 |
| 0.50    | 191.0            | 77.0  | 129.0 | 132.0 | 57.3 |
| 1.0     | 120.0            | 69.2  | 146.0 | 112.0 | 39.0 |
| 2.0     | 63.2             | 52.3  | 99.4  | 71.6  | 24.7 |
| 4.0     | 54.2             | 43.6  | 29.7  | 42.5  | 12.3 |
| 6.0     | 27.3             | 32.6  | 14.3  | 24.7  | 9.4  |
| 8.0     | 17.0             | 26.6  | 19.1  | 20.9  | 5.0  |
| 10      | 15.2             | 23.8  | 20.7  | 19.9  | 4.4  |
| 24      | 37.2             | 24.2  | 24.4  | 28.6  | 7.5  |
| 28      | 27.5             | 17.3  | 13.8  | 19.5  | 7.1  |
| 36      | 16.3             | 11.9  | 10.1  | 12.8  | 3.2  |
| 48      | 5.6              | 5.5   | 7.2   | 6.1   | 1.0  |
| 半衰期 (h) |                  |       | 19.1  |       |      |

表 13 SD 大鼠静脉给予化合物 7 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |       |       |       |      |
|---------|------------------|-------|-------|-------|------|
|         | 鼠-30             | 鼠-31  | 鼠-32  | 平均值   | 标准偏差 |
| 0.00    | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用   | 不适用  |
| 0.08    | 215.0            | 217.0 | 270.0 | 234.0 | 31.0 |
| 0.25    | 128.0            | 140.0 | 134.0 | 134.0 | 6.1  |
| 0.50    | 49.4             | 60.8  | 69.5  | 59.9  | 10.1 |
| 1.0     | 41.9             | 35.4  | 32.4  | 36.6  | 4.9  |
| 2.0     | 12.5             | 13.5  | 18.5  | 14.8  | 3.2  |
| 4.0     | 7.0              | 8.4   | 6.2   | 7.2   | 1.1  |
| 6.0     | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用   | 不适用  |
| 8.0     | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用   | 不适用  |
| 10      | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用   | 不适用  |
| 24      | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用   | 不适用  |
| 28      | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用   | 不适用  |

|         |      |      |      |     |     |
|---------|------|------|------|-----|-----|
| 36      | <5.0 | <5.0 | <5.0 | 不适用 | 不适用 |
| 48      | <5.0 | <5.0 | <5.0 | 不适用 | 不适用 |
| 半衰期 (h) |      |      | 0.98 |     |     |

表 14 SD 大鼠口服给予化合物 7 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |       |       |       |      |
|---------|------------------|-------|-------|-------|------|
|         | 鼠-33             | 鼠-34  | 鼠-35  | 平均值   | 标准偏差 |
| 0.00    | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用   | 不适用  |
| 0.08    | 36.8             | 50.1  | 44.5  | 43.8  | 6.7  |
| 0.25    | 86.8             | 148.0 | 63.3  | 99.3  | 43.6 |
| 0.50    | 124.0            | 158.0 | 100.0 | 127.0 | 29.3 |
| 1.0     | 144.0            | 171.0 | 100.0 | 139.0 | 35.6 |
| 2.0     | 102.0            | 80.1  | 84.7  | 89.1  | 11.7 |
| 4.0     | 59.1             | 56.5  | 52.6  | 56.1  | 3.3  |
| 6.0     | 41.2             | 33.7  | 31.6  | 35.5  | 5.1  |
| 8.0     | 45.5             | 18.5  | 25.1  | 29.7  | 14.1 |
| 10      | 23.3             | 13.6  | 16.1  | 17.7  | 5.1  |
| 24      | 6.8              | 6.8   | 6.1   | 6.6   | 0.4  |
| 28      | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用   | 不适用  |
| 36      | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用   | 不适用  |
| 48      | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用   | 不适用  |
| 半衰期 (h) |                  |       | 6.25  |       |      |

表 15 SD 大鼠静脉给予化合物 20 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |      |       |      |      |
|---------|------------------|------|-------|------|------|
|         | 鼠-36             | 鼠-37 | 鼠-38  | 平均值  | 标准偏差 |
| 0       | <5.0             | <5.0 | <5.0  | 不适用  | 不适用  |
| 0.083   | 7900             | 5400 | 4350  | 5880 | 1820 |
| 0.25    | 2880             | 1570 | 984   | 1810 | 971  |
| 0.5     | 767              | 288  | 260   | 438  | 285  |
| 1       | 130              | 29.0 | 31.8  | 63.6 | 57.5 |
| 2       | 59.1             | 15.7 | 12.9  | 29.2 | 25.9 |
| 4       | 6.49             | <5.0 | <5.0  | 6.49 | 不适用  |
| 6       | <5.0             | <5.0 | <5.0  | <5.0 | 不适用  |
| 8       | <5.0             | <5.0 | <5.0  | <5.0 | 不适用  |
| 10      | <5.0             | <5.0 | <5.0  | <5.0 | 不适用  |
| 12      | <5.0             | <5.0 | <5.0  | <5.0 | 不适用  |
| 半衰期 (h) |                  |      | 0.420 |      |      |

表 16 SD 大鼠口服给予化合物 20 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |      |      |     |      |
|---------|------------------|------|------|-----|------|
|         | 鼠-39             | 鼠-40 | 鼠-41 | 平均值 | 标准偏差 |

|         |      |      |      |      |      |
|---------|------|------|------|------|------|
| 0       | <5.0 | <5.0 | <5.0 | 不适用  | 不适用  |
| 0.083   | 1210 | 545  | 846  | 867  | 333  |
| 0.25    | 9380 | 1300 | 4470 | 5050 | 4071 |
| 0.5     | 8240 | 1330 | 1640 | 3740 | 3903 |
| 1       | 2540 | 798  | 490  | 1280 | 1105 |
| 2       | 1670 | 1020 | 329  | 1010 | 671  |
| 4       | 958  | 274  | 174  | 469  | 427  |
| 6       | 349  | 4.53 | 30.6 | 128  | 192  |
| 8       | 518  | <5.0 | 20.6 | 269  | 不适用  |
| 10      | 319  | <5.0 | 26.6 | 173  | 不适用  |
| 12      | 93.2 | <5.0 | 17.6 | 55.4 | 不适用  |
| 半衰期 (h) |      |      | 1.68 |      |      |

表 17 SD 大鼠口服给予化合物 21 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |         |        |        |        |
|---------|------------------|---------|--------|--------|--------|
|         | 鼠-42             | 鼠-43    | 鼠-44   | 平均值    | 标准偏差   |
| 0       | <5.0             | <5.0    | <5.0   | 不适用    | 不适用    |
| 0.083   | 2535.6           | 12956.0 | 5926.3 | 7139.3 | 5315.0 |
| 0.25    | 3899.2           | 16391.4 | 4591.9 | 8294.2 | 7021.0 |
| 0.5     | 5384.1           | 2563.8  | 1877.3 | 3275.1 | 1858.4 |
| 1       | 1692.2           | 705.9   | 669.1  | 1022.4 | 580.4  |
| 2       | 802.8            | 212.4   | 195.3  | 403.5  | 345.9  |
| 4       | 126.8            | 161.7   | 134.9  | 141.1  | 18.3   |
| 6       | 68.7             | 20.4    | 98.5   | 62.6   | 39.4   |
| 8       | 27.6             | 6.0     | 54.3   | 29.3   | 24.2   |
| 10      | 10.2             | 13.6    | 33.1   | 19.0   | 12.4   |
| 24      | <5.0             | <5.0    | <5.0   | 不适用    | 不适用    |
| 半衰期 (h) |                  |         | 1.61   |        |        |

表 18 SD 大鼠口服给予化合物 23 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |        |        |        |        |
|---------|------------------|--------|--------|--------|--------|
|         | 鼠-45             | 鼠-46   | 鼠-47   | 平均值    | 标准偏差   |
| 0       | <5.0             | <5.0   | <5.0   | 不适用    | 不适用    |
| 0.083   | 7110.5           | 1158.7 | 6724.4 | 4997.9 | 3330.4 |
| 0.25    | 5783.9           | 4415.4 | 5456.1 | 5218.5 | 714.6  |
| 0.5     | 955.4            | 813.9  | 1271.5 | 1013.6 | 234.3  |
| 1       | 385.4            | 297.0  | 238.9  | 307.1  | 73.8   |
| 2       | 187.4            | 216.5  | 195.4  | 199.8  | 15.0   |
| 4       | 98.3             | 106.6  | 91.7   | 98.9   | 7.5    |
| 6       | 21.3             | 61.7   | 38.0   | 40.3   | 20.3   |
| 8       | 19.2             | 68.2   | 21.2   | 36.2   | 27.7   |
| 10      | 23.6             | 59.3   | <5.0   | 41.5   | 不适用    |
| 24      | <5.0             | <5.0   | <5.0   | 不适用    | 不适用    |

半衰期 (h) 2.71

表 19 SD 大鼠口服给予化合物 24 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |         |        |        |        |
|---------|------------------|---------|--------|--------|--------|
|         | 鼠-48             | 鼠-49    | 鼠-50   | 平均值    | 标准偏差   |
| 0       | <5.0             | <5.0    | <5.0   | 不适用    | 不适用    |
| 0.083   | 4082.9           | 4560.0  | 3657.7 | 4100.2 | 451.4  |
| 0.25    | 2447.2           | 10339.5 | 4758.0 | 5848.2 | 4057.5 |
| 0.5     | 980.3            | 4086.3  | 1836.4 | 2301.0 | 1604.3 |
| 1       | 241.9            | 1400.9  | 319.6  | 654.1  | 647.9  |
| 2       | 171.3            | 492.2   | 84.4   | 249.3  | 214.8  |
| 4       | 159.7            | 590.5   | 140.3  | 296.9  | 254.5  |
| 6       | 50.2             | 447.3   | 24.4   | 174.0  | 237.0  |
| 8       | 73.8             | 567.4   | 9.3    | 216.8  | 305.3  |
| 10      | 33.8             | 246.6   | 14.1   | 98.2   | 128.9  |
| 24      | 6.6              | 15.9    | <5.0   | 11.3   | 不适用    |
| 半衰期 (h) | 3.34             |         |        |        |        |

表 20 SD 大鼠口服给予化合物 34 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |          |           |        |        |
|---------|------------------|----------|-----------|--------|--------|
|         | 鼠-51             | 鼠-52     | 鼠-53      | 平均值    | 标准偏差   |
| 0       | <5.0             | <5.0     | <5.0      | 不适用    | 不适用    |
| 0.083   | 4300.7           | 4027.6   | 1913.1    | 3413.8 | 1306.8 |
| 0.25    | 4195.6           | 4233.0   | 3797.0    | 4075.2 | 241.6  |
| 0.5     | 710.5            | 2129.3   | 1839.6    | 1559.8 | 749.6  |
| 1       | 402.6            | 835.6    | 205.4     | 481.2  | 322.4  |
| 2       | 281.8            | 481.0    | 114.6     | 292.5  | 183.4  |
| 4       | 98.8             | 323.0    | 79.5      | 167.1  | 135.3  |
| 6       | 64.3             | 93.2     | 97.3      | 84.9   | 18.0   |
| 8       | 5.9              | 232.875* | 151.160 * | 130.0  | 114.9  |
| 10      | <5.0             | 66.8     | 40.8      | 53.8   | 18.4   |
| 24      | <5.0             | 54.3     | <5.0      | 54.3   | 不适用    |
| 半衰期 (h) | 3.01             |          |           |        |        |

表 21 SD 大鼠静脉给予化合物 34 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |        |        |        |       |
|---------|------------------|--------|--------|--------|-------|
|         | 鼠-54             | 鼠-55   | 鼠-56   | 平均值    | 标准偏差  |
| 0       | <5.0             | <5.0   | <5.0   | 不适用    | 不适用   |
| 0.083   | 2718.3           | 2869.1 | 3605.5 | 3064.3 | 474.7 |
| 0.25    | 738.4            | 970.6  | 1771.1 | 1160.0 | 541.8 |
| 0.5     | 177.6            | 255.8  | 460.8  | 298.1  | 146.3 |
| 1       | 29.5             | 36.2   | 91.5   | 52.4   | 34.0  |
| 2       | 17.1             | 11.9   | 67.0   | 32.0   | 30.4  |

|         |      |      |      |      |     |
|---------|------|------|------|------|-----|
| 4       | <5.0 | 6.0  | 19.7 | 12.8 | 不适用 |
| 6       | <5.0 | <5.0 | <5.0 | 不适用  | 不适用 |
| 8       | <5.0 | <5.0 | <5.0 | 不适用  | 不适用 |
| 10      | <5.0 | <5.0 | <5.0 | 不适用  | 不适用 |
| 24      | <5.0 | <5.0 | <5.0 | 不适用  | 不适用 |
| 半衰期 (h) | 0.53 |      |      |      |     |

表 22 SD 大鼠口服给予化合物 47 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |        |        |        |        |
|---------|------------------|--------|--------|--------|--------|
|         | 鼠-57             | 鼠-58   | 鼠-59   | 平均值    | 标准偏差   |
| 0       | <5.0             | <5.0   | <5.0   | 不适用    | 不适用    |
| 0.083   | 3788.5           | 5768.9 | 9059.3 | 6205.6 | 2662.4 |
| 0.25    | 5610.3           | 4642.5 | 9537.7 | 6596.8 | 2592.4 |
| 0.5     | 2407.9           | 746.1  | 1991.3 | 1715.1 | 864.7  |
| 1       | 747.4            | 240.7  | 572.9  | 520.3  | 257.4  |
| 2       | 129.3            | 52.0   | 431.1  | 204.2  | 200.3  |
| 4       | 91.4             | 40.3   | 209.9  | 113.9  | 87.0   |
| 6       | 9.3              | 12.6   | 35.0   | 18.9   | 14.0   |
| 8       | <5.0             | <5.0   | 17.3   | 不适用    | 不适用    |
| 10      | <5.0             | <5.0   | 11.7   | 不适用    | 不适用    |
| 24      | <5.0             | <5.0   | <5.0   | 不适用    | 不适用    |
| 半衰期 (h) | 1.30             |        |        |        |        |

表 23 SD 大鼠口服给予化合物 49 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |        |        |        |        |
|---------|------------------|--------|--------|--------|--------|
|         | 鼠-60             | 鼠-61   | 鼠-62   | 平均值    | 标准偏差   |
| 0       | <5.0             | <5.0   | <5.0   | 不适用    | 不适用    |
| 0.083   | 6203.1           | 3006.0 | 4223.5 | 4477.5 | 1613.6 |
| 0.25    | 16626.2          | 5608.9 | 4629.6 | 8954.9 | 6661.6 |
| 0.5     | 7277.6           | 1088.7 | 1643.3 | 3336.5 | 3424.3 |
| 1       | 922.6            | 140.5  | 185.6  | 416.2  | 439.1  |
| 2       | 737.7            | 125.0  | 41.8   | 301.5  | 380.0  |
| 4       | 495.4            | 43.2   | 35.3   | 191.3  | 263.4  |
| 6       | 51.4             | 6.0    | 7.0    | 21.5   | 26.0   |
| 8       | 17.0             | 5.6    | 7.5    | 10.0   | 6.1    |
| 10      | <5.0             | <5.0   | 5.4    | 5.4    | 不适用    |
| 24      | <5.0             | <5.0   | <5.0   | 不适用    | 不适用    |
| 半衰期 (h) | 1.59             |        |        |        |        |

表 24 SD 大鼠口服给予化合物 51 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |      |      |     |      |
|---------|------------------|------|------|-----|------|
|         | 鼠-63             | 鼠-64 | 鼠-65 | 平均值 | 标准偏差 |

|         |        |        |        |        |        |
|---------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 0       | <5.0   | <5.0   | <5.0   | 不适用    | 不适用    |
| 0.083   | 4278.0 | 2124.1 | 7791.7 | 4731.3 | 2860.8 |
| 0.25    | 7271.9 | 2305.3 | 7541.7 | 5706.3 | 2948.5 |
| 0.5     | 5618.9 | 2736.9 | 4892.2 | 4416.0 | 1498.8 |
| 1       | 3457.1 | 887.0  | 1027.2 | 1790.4 | 1445.0 |
| 2       | 831.0  | 165.9  | 224.0  | 407.0  | 368.4  |
| 4       | 1092.5 | 576.9  | 178.4  | 615.9  | 458.3  |
| 6       | 278.9  | 235.1  | 37.6   | 183.9  | 128.6  |
| 8       | 330.4  | 99.5   | 19.0   | 149.6  | 161.7  |
| 10      | 218.1  | 43.8   | 23.7   | 95.2   | 106.9  |
| 24      | 127.2  | 32.9   | <5.0   | 80.1   | 不适用    |
| 半衰期 (h) |        |        | 5.59   |        |        |

表 25 SD 大鼠静脉给予化合物 52 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |        |        |        |        |
|---------|------------------|--------|--------|--------|--------|
|         | 鼠-66             | 鼠-67   | 鼠-68   | 平均值    | 标准偏差   |
| 0.00    | <5.0             | <5.0   | <5.0   | 不适用    | 不适用    |
| 0.08    | 4278.0           | 2124.1 | 7791.7 | 4731.3 | 2860.8 |
| 0.25    | 7271.9           | 2305.3 | 7541.7 | 5706.3 | 2948.5 |
| 0.50    | 5618.9           | 2736.9 | 4892.2 | 4416.0 | 1498.8 |
| 1.0     | 3457.1           | 887.0  | 1027.2 | 1790.4 | 1445.0 |
| 2.0     | 831.0            | 165.9  | 224.0  | 407.0  | 368.4  |
| 4.0     | 1092.5           | 576.9  | 178.4  | 615.9  | 458.3  |
| 6.0     | 278.9            | 235.1  | 37.6   | 183.9  | 128.6  |
| 8.0     | 330.4            | 99.5   | 19.0   | 149.6  | 161.7  |
| 10      | 218.1            | 43.8   | 23.7   | 95.2   | 106.9  |
| 24      | 127.2            | 32.9   | <5.0   | 80.1   | 不适用    |
| 半衰期 (h) |                  |        | 1.45   |        |        |

表 26 SD 大鼠口服给予化合物 52 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |       |       |       |      |
|---------|------------------|-------|-------|-------|------|
|         | 鼠-69             | 鼠-70  | 鼠-71  | 平均值   | 标准偏差 |
| 0.00    | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用   | 不适用  |
| 0.08    | 14.7             | 9.1   | 13.3  | 12.4  | 2.9  |
| 0.25    | 144.0            | 68.5  | 103.0 | 105.0 | 38.0 |
| 0.50    | 78.2             | 81.4  | 144.0 | 101.0 | 37.0 |
| 1.0     | 89.2             | 111.0 | 126.0 | 109.0 | 18.7 |
| 2.0     | 73.4             | 50.8  | 104.0 | 76.1  | 26.7 |
| 4.0     | 54.8             | 65.9  | 128.0 | 82.9  | 39.4 |
| 6.0     | 16.2             | 21.2  | 44.7  | 27.3  | 15.3 |
| 8.0     | <5.0             | 11.0  | 18.6  | 14.8  | 不适用  |
| 10      | <5.0             | <5.0  | 8.1   | 8.1   | 不适用  |
| 24      | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用   | 不适用  |

半衰期 (h) 2.17

表 27 SD 大鼠口服给予化合物 53 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |       |       |       |       |
|---------|------------------|-------|-------|-------|-------|
|         | 鼠-72             | 鼠-73  | 鼠-74  | 平均值   | 标准偏差  |
| 0       | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用   | 不适用   |
| 0.083   | 94.5             | 93.9  | 94.2  | 94.2  | 0.3   |
| 0.25    | 213.6            | 542.3 | 378.0 | 378.0 | 164.3 |
| 0.5     | 153.2            | 261.0 | 207.1 | 207.1 | 53.9  |
| 1       | 63.0             | 141.6 | 102.3 | 102.3 | 39.3  |
| 2       | 43.1             | 43.2  | 43.1  | 43.1  | 0.0   |
| 4       | 19.6             | 18.6  | 19.1  | 19.1  | 0.5   |
| 6       | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用   | 不适用   |
| 8       | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用   | 不适用   |
| 10      | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用   | 不适用   |
| 24      | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用   | 不适用   |
| 半衰期 (h) | 1.13             |       |       |       |       |

表 28 SD 大鼠口服给予化合物 54 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |        |        |        |        |
|---------|------------------|--------|--------|--------|--------|
|         | 鼠-75             | 鼠-76   | 鼠-77   | 平均值    | 标准偏差   |
| 0       | <5.0             | <5.0   | <5.0   | 不适用    | 不适用    |
| 0.083   | 94.49            | 93.87  | 94.18  | 94.18  | 0.31   |
| 0.25    | 213.64           | 542.28 | 377.96 | 377.96 | 164.32 |
| 0.5     | 153.20           | 261.02 | 207.11 | 207.11 | 53.91  |
| 1       | 62.99            | 141.59 | 102.29 | 102.29 | 39.30  |
| 2       | 43.08            | 43.18  | 43.13  | 43.13  | 0.05   |
| 4       | 19.63            | 18.63  | 19.13  | 19.13  | 0.50   |
| 6       | <5.0             | <5.0   | <5.0   | 不适用    | 不适用    |
| 8       | <5.0             | <5.0   | <5.0   | 不适用    | 不适用    |
| 10      | <5.0             | <5.0   | <5.0   | 不适用    | 不适用    |
| 24      | <5.0             | <5.0   | <5.0   | 不适用    | 不适用    |
| 半衰期 (h) | 1.63             |        |        |        |        |

表 29 SD 大鼠口服给予化合物 55 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |       |       |       |       |
|---------|------------------|-------|-------|-------|-------|
|         | 鼠-78             | 鼠-79  | 鼠-80  | 平均值   | 标准偏差  |
| 0       | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用   | 不适用   |
| 0.083   | 375.9            | 466.6 | 413.9 | 418.8 | 45.6  |
| 0.25    | 717.7            | 666.0 | 671.2 | 684.9 | 28.5  |
| 0.5     | 834.8            | 788.5 | 634.7 | 752.7 | 104.8 |
| 1       | 185.3            | 212.3 | 186.2 | 194.6 | 15.3  |

|         |      |      |       |      |      |
|---------|------|------|-------|------|------|
| 2       | 79.1 | 95.0 | 100.1 | 91.4 | 11.0 |
| 4       | 68.2 | 57.2 | 85.9  | 70.4 | 14.5 |
| 6       | 33.9 | 14.2 | 36.6  | 28.2 | 12.2 |
| 8       | 31.3 | <5.0 | 26.5  | 28.9 | 3.4  |
| 10      | 15.6 | <5.0 | <5.0  | 15.6 | 不适用  |
| 24      | <5.0 | <5.0 | <5.0  | 不适用  | 不适用  |
| 半衰期 (h) | 2.28 |      |       |      |      |

表 30 SD 大鼠口服给予化合物 56 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |       |       |       |       |
|---------|------------------|-------|-------|-------|-------|
|         | 鼠-81             | 鼠-82  | 鼠-83  | 平均值   | 标准偏差  |
| 0       | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用   | 不适用   |
| 0.083   | 526.0            | 300.4 | 413.0 | 413.1 | 112.8 |
| 0.25    | 687.8            | 483.0 | 794.8 | 655.2 | 158.4 |
| 0.5     | 363.6            | 348.3 | 537.7 | 416.5 | 105.2 |
| 1       | 197.7            | 286.7 | 265.5 | 249.9 | 46.5  |
| 2       | 57.3             | 38.1  | 168.7 | 88.0  | 70.5  |
| 4       | 40.6             | 24.6  | 79.9  | 48.4  | 28.5  |
| 6       | <5.0             | <5.0  | 25.5  | 25.5  | 不适用   |
| 8       | <5.0             | <5.0  | 14.8  | 14.8  | 不适用   |
| 10      | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用   | 不适用   |
| 24      | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用   | 不适用   |
| 半衰期 (h) | 1.22             |       |       |       |       |

表 31 SD 大鼠口服给予化合物 59 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |      |      |       |      |
|---------|------------------|------|------|-------|------|
|         | 鼠-84             | 鼠-85 | 鼠-86 | 平均值   | 标准偏差 |
| 0       | <5.0             | <5.0 | <5.0 | 不适用   | 不适用  |
| 0.083   | 70.6             | 28.6 | 21.5 | 40.3  | 26.6 |
| 0.25    | 188.6            | 41.6 | 70.4 | 100.2 | 77.9 |
| 0.5     | 171.5            | 42.7 | 89.1 | 101.1 | 65.3 |
| 1       | 165.9            | 57.2 | 74.3 | 99.1  | 58.4 |
| 2       | 96.8             | 58.0 | 66.6 | 73.8  | 20.4 |
| 4       | 67.8             | 32.4 | 29.8 | 43.3  | 21.2 |
| 6       | 61.0             | 30.4 | 15.0 | 35.5  | 23.4 |
| 8       | 35.4             | 10.8 | <5.0 | 23.1  | 不适用  |
| 10      | 36.8             | <5.0 | <5.0 | 36.8  | 不适用  |
| 24      | 11.7             | <5.0 | <5.0 | 11.7  | 不适用  |
| 半衰期 (h) | 4.05             |      |      |       |      |

表 32 SD 大鼠口服给予化合物 60 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |
|---------|------------------|
|---------|------------------|

|         | 鼠-87    | 鼠-88  | 鼠-89  | 平均值      | 标准偏差  |
|---------|---------|-------|-------|----------|-------|
| 0       | <5.0    | <5.0  | <5.0  | 不适用      | 不适用   |
| 0.083   | 302.6   | 428.1 | 300.2 | 343.6    | 73.2  |
| 0.25    | 507.9   | 267.9 | 411.8 | 395.9    | 120.8 |
| 0.5     | 284.9   | 319.3 | 405.2 | 336.5    | 62.0  |
| 1       | 300.2   | 257.8 | 308.8 | 289.0    | 27.3  |
| 2       | 144.2   | 196.6 | 283.6 | 208.2    | 70.4  |
| 4       | 111.0   | 64.3  | 165.4 | 113.5    | 50.6  |
| 6       | 74.5    | 39.3  | 176.1 | 96.7     | 71.1  |
| 8       | 23.4    | 9.4   | 60.6  | 31.1     | 26.5  |
| 10      | 11.9    | <5.0  | 31.9  | 21.9     | 不适用   |
| 24      | 24.357* | <5.0  | <5.0  | 24.3570* | 不适用   |
| 半衰期 (h) |         |       |       | 2.03     |       |

表 33 SD 大鼠口服给予化合物 61 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |       |       |       |       |
|---------|------------------|-------|-------|-------|-------|
|         | 鼠-90             | 鼠-91  | 鼠-92  | 平均值   | 标准偏差  |
| 0       | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用   | 不适用   |
| 0.083   | 137.4            | 615.4 | 251.5 | 334.7 | 249.7 |
| 0.25    | 1174.5           | 646.5 | 851.8 | 890.9 | 266.1 |
| 0.5     | 969.5            | 745.8 | 107.8 | 607.7 | 447.2 |
| 1       | 139.0            | 90.2  | 191.0 | 140.0 | 50.4  |
| 2       | 184.1            | 85.7  | 117.2 | 129.0 | 50.3  |
| 4       | 84.5             | 15.4  | 63.8  | 54.6  | 35.5  |
| 6       | 6.7              | 12.5  | <5.0  | 9.6   | 不适用   |
| 8       | <5.0             | 6.6   | <5.0  | 6.6   | 不适用   |
| 10      | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用   | 不适用   |
| 24      | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用   | 不适用   |
| 半衰期 (h) |                  |       |       | 1.55  |       |

表 34 SD 大鼠口服给予化合物 62 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |       |       |       |      |
|---------|------------------|-------|-------|-------|------|
|         | 鼠-93             | 鼠-94  | 鼠-95  | 平均值   | 标准偏差 |
| 0       | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用   | 不适用  |
| 0.083   | 19.5             | 22.4  | 85.6  | 42.5  | 37.3 |
| 0.25    | 53.6             | 98.6  | 130.6 | 94.3  | 38.7 |
| 0.5     | 81.2             | 145.3 | 155.3 | 127.3 | 40.2 |
| 1       | 69.5             | 147.6 | 169.2 | 128.8 | 52.4 |
| 2       | 121.6            | 40.9  | 84.6  | 82.4  | 40.4 |
| 4       | 21.9             | 65.3  | 32.5  | 39.9  | 22.6 |
| 6       | 18.5             | 42.5  | 14.9  | 25.3  | 15.1 |
| 8       | 28.9             | 9.8   | <5.0  | 19.4  | 不适用  |
| 10      | 17.5             | <5.0  | <5.0  | 17.5  | 不适用  |

|               |      |      |              |     |     |
|---------------|------|------|--------------|-----|-----|
| 24<br>半衰期 (h) | <5.0 | <5.0 | <5.0<br>2.80 | 不适用 | 不适用 |
|---------------|------|------|--------------|-----|-----|

表 35 SD 大鼠口服给予化合物 67 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |      |       |      |      |
|---------|------------------|------|-------|------|------|
|         | 鼠-96             | 鼠-97 | 鼠-98  | 平均值  | 标准偏差 |
| 0       | <5.0             | <5.0 | <5.0  | 不适用  | 不适用  |
| 0.083   | 21.3             | 6.2  | 19.8  | 15.8 | 8.3  |
| 0.25    | 50.3             | 28.6 | 98.5  | 59.1 | 35.8 |
| 0.5     | 54.7             | 48.4 | 123.0 | 75.4 | 41.4 |
| 1       | 23.2             | 47.5 | 39.4  | 36.7 | 12.3 |
| 2       | 18.1             | 20.1 | 29.5  | 22.6 | 6.1  |
| 4       | 20.1             | 14.4 | 14.2  | 16.2 | 3.4  |
| 6       | 17.6             | 14.2 | 17.8  | 16.5 | 2.0  |
| 8       | 33.1             | 16.0 | 8.6   | 19.2 | 12.5 |
| 10      | 21.3             | 11.8 | 10.5  | 14.5 | 5.9  |
| 24      | 7.4              | 12.3 | 7.2   | 9.0  | 2.9  |
| 半衰期 (h) |                  |      | 15.28 |      |      |

表 36 SD 大鼠口服给予化合物 70 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |       |         |      |      |
|---------|------------------|-------|---------|------|------|
|         | 鼠-99             | 鼠-100 | 鼠-101   | 平均值  | 标准偏差 |
| 0.00    | <5.0             | <5.0  | <5.0    | 不适用  | 不适用  |
| 0.25    | 6416             | 8063  | 2228    | 5569 | 3009 |
| 0.50    | 1931             | 4141  | 1735    | 2602 | 1336 |
| 1.0     | 281              | 580   | 463     | 441  | 151  |
| 2.0     | 353              | 200   | 437     | 330  | 120  |
| 4.0     | 206              | 181   | 259     | 215  | 39.6 |
| 6.0     | 74.8             | 95.9  | 155     | 108  | 41.4 |
| 8.0     | 117              | 39.4  | 124.704 | 93.7 | 47.1 |
| 24      | 30.5             | 7.82  | <5.0    | 19.2 | 不适用  |
| 半衰期 (h) |                  |       | 4.51    |      |      |

表 37 SD 大鼠口服给予化合物 71 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |        |        |        |        |
|---------|------------------|--------|--------|--------|--------|
|         | 鼠-102            | 鼠-103  | 鼠-104  | 平均值    | 标准偏差   |
| 0       | <5.0             | <5.0   | <5.0   | 不适用    | 不适用    |
| 0.25    | 4000.6           | 2954.2 | 3790.8 | 3581.9 | 553.6  |
| 0.5     | 2501.6           | 3636.6 | 5144.7 | 3761.0 | 1325.9 |
| 1       | 680.3            | 465.1  | 1041.9 | 729.1  | 291.5  |
| 2       | 415.9            | 809.2  | 321.7  | 515.6  | 258.6  |
| 4       | 207.3            | 239.8  | 516.1  | 321.1  | 169.7  |
| 6       | 149.6            | 123.1  | 197.3  | 156.7  | 37.6   |

|         |      |      |      |      |      |
|---------|------|------|------|------|------|
| 8       | 30.3 | 21.3 | 68.6 | 40.1 | 25.1 |
| 24      | <5.0 | <5.0 | <5.0 | 不适用  | 不适用  |
| 半衰期 (h) | 1.68 |      |      |      |      |

表 38 SD 大鼠口服给予化合物 72 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |        |        |        |        |
|---------|------------------|--------|--------|--------|--------|
|         | 鼠-105            | 鼠-106  | 鼠-107  | 平均值    | 标准偏差   |
| 0       | <5.0             | <5.0   | <5.0   | 不适用    | 不适用    |
| 0.083   | 610.0            | 491.0  | 468.0  | 523.0  | 76.2   |
| 0.25    | 2520.0           | 2810.0 | 2550.0 | 2630.0 | 159.0  |
| 0.5     | 3140.0           | 858.0  | 1110.0 | 1700.0 | 1251.0 |
| 1       | 491.0            | 59.1   | 213.0  | 254.0  | 219.0  |
| 2       | 318.0            | 168.0  | 108.0  | 198.0  | 108.0  |
| 4       | 69.3             | 235.0  | 65.7   | 123.0  | 96.7   |
| 6       | 47.5             | 23.1   | 29.3   | 33.3   | 12.7   |
| 8       | 21.4             | 34.3   | 15.6   | 23.8   | 9.6    |
| 10      | <5.0             | 17.7   | <5.0   | 17.7   | 不适用    |
| 12      | <5.0             | 10.7   | 15.8   | 13.3   | 不适用    |
| 半衰期 (h) | 2.26             |        |        |        |        |

表 39 SD 大鼠口服给予化合物 78 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |        |        |        |        |
|---------|------------------|--------|--------|--------|--------|
|         | 鼠-108            | 鼠-109  | 鼠-110  | 平均值    | 标准偏差   |
| 0.00    | <5.0             | <5.0   | <5.0   | 不适用    | 不适用    |
| 0.08    | 2117.0           | 2257.0 | 3268.0 | 2547.0 | 628.0  |
| 0.25    | 4837.0           | 3834.0 | 5693.0 | 4788.0 | 930.0  |
| 0.50    | 3887.0           | 5155.0 | 6359.0 | 5134.0 | 1236.0 |
| 1.0     | 2010.0           | 2139.0 | 3489.0 | 2546.0 | 820.0  |
| 2.0     | 231.0            | 319.0  | 360.0  | 303.0  | 66.0   |
| 4.0     | 217.0            | 110.0  | 309.0  | 212.0  | 99.9   |
| 6.0     | 102.0            | 193.0  | 291.0  | 196.0  | 94.6   |
| 8.0     | 55.1             | 60.7   | 207.0  | 107.0  | 85.9   |
| 10      | 47.8             | 22.4   | 49.9   | 40.0   | 15.3   |
| 24      | <5.0             | <5.0   | <5.0   | 不适用    | 不适用    |
| 半衰期 (h) | 2.47             |        |        |        |        |

表 40 SD 大鼠口服给予化合物 53 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |       |      | 标准偏差 |
|---------|------------------|-------|------|------|
|         | 鼠-111            | 鼠-112 | 平均值  |      |
| 0.00    | <5.0             | <5.0  | <5.0 | 不适用  |
| 0.08    | 94.5             | 93.9  | 94.2 | 不适用  |
| 0.25    | 214              | 542   | 378  | 不适用  |

|         |      |      |      |     |
|---------|------|------|------|-----|
| 0.50    | 153  | 261  | 207  | 不适用 |
| 1.0     | 63.0 | 142  | 102  | 不适用 |
| 2.0     | 43.1 | 43.2 | 43.1 | 不适用 |
| 4.0     | 19.6 | 18.6 | 19.1 | 不适用 |
| 6.0     | <5.0 | <5.0 | 不适用  | 不适用 |
| 8.0     | <5.0 | <5.0 | 不适用  | 不适用 |
| 10      | <5.0 | <5.0 | 不适用  | 不适用 |
| 24      | <5.0 | <5.0 | 不适用  | 不适用 |
| 半衰期 (h) | 1.13 |      |      |     |

表 41 SD 大鼠口服给予化合物 54 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |       |       |      |      |
|---------|------------------|-------|-------|------|------|
|         | 鼠-113            | 鼠-114 | 鼠-115 | 平均值  | 标准偏差 |
| 0.00    | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用  | 不适用  |
| 0.08    | 442              | 713   | 150   | 435  | 282  |
| 0.25    | 802              | 1073  | 531   | 802  | 271  |
| 0.50    | 513              | 650   | 575   | 579  | 68.8 |
| 1.0     | 136              | 202   | 179   | 172  | 33.3 |
| 2.0     | 73.9             | 70.3  | 70.5  | 71.6 | 2.07 |
| 4.0     | 19.7             | 21.2  | 69.2  | 36.7 | 28.2 |
| 6.0     | 5.74             | 12.0  | <5.0  | 8.85 | 4.40 |
| 8.0     | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用  | 不适用  |
| 10      | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用  | 不适用  |
| 24      | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用  | 不适用  |
| 半衰期 (h) | 1.63             |       |       |      |      |

表 42 SD 大鼠口服给予化合物 55 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |       |       |      |      |
|---------|------------------|-------|-------|------|------|
|         | 鼠-116            | 鼠-117 | 鼠-118 | 平均值  | 标准偏差 |
| 0.00    | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用  | 不适用  |
| 0.08    | 376              | 467   | 414   | 419  | 45.6 |
| 0.25    | 718              | 666   | 671   | 685  | 28.4 |
| 0.50    | 835              | 789   | 635   | 753  | 105  |
| 1.0     | 185              | 212   | 186   | 195  | 15.3 |
| 2.0     | 79.1             | 95.0  | 100   | 91.4 | 11.0 |
| 4.0     | 68.2             | 57.2  | 85.9  | 70.4 | 14.5 |
| 6.0     | 33.9             | 14.2  | 36.6  | 28.2 | 12.2 |
| 8.0     | 31.3             | <5.0  | 26.5  | 28.9 | 3.41 |
| 10      | 15.6             | <5.0  | <5.0  | 15.6 | 不适用  |
| 24      | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用  | 不适用  |
| 半衰期 (h) | 2.28             |       |       |      |      |

表 43 SD 大鼠口服给予化合物 56 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |       |       |      |      |
|---------|------------------|-------|-------|------|------|
|         | 鼠-119            | 鼠-120 | 鼠-121 | 平均值  | 标准偏差 |
| 0.00    | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用  | 不适用  |
| 0.08    | 526              | 300   | 413   | 413  | 113  |
| 0.25    | 688              | 483   | 795   | 655  | 158  |
| 0.50    | 364              | 348   | 538   | 417  | 105  |
| 1.0     | 198              | 287   | 265   | 250  | 46.5 |
| 2.0     | 57.3             | 38.1  | 169   | 88.0 | 70.5 |
| 4.0     | 40.6             | 24.6  | 79.9  | 48.4 | 28.5 |
| 6.0     | <5.0             | <5.0  | 25.5  | 25.5 | 不适用  |
| 8.0     | <5.0             | <5.0  | 14.8  | 14.8 | 不适用  |
| 10      | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用  | 不适用  |
| 24      | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用  | 不适用  |
| 半衰期 (h) |                  |       | 1.22  |      |      |

表 44 SD 大鼠口服给予化合物 57 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |       |       |       |       |
|---------|------------------|-------|-------|-------|-------|
|         | 鼠-122            | 鼠-123 | 鼠-124 | 平均值   | 标准偏差  |
| 0.00    | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用   | 不适用   |
| 0.08    | 24145            | 44294 | 47003 | 38480 | 12489 |
| 0.25    | 51112            | 57675 | 65809 | 58198 | 7363  |
| 0.50    | 46177            | 46371 | 60050 | 50866 | 7954  |
| 1.0     | 23917            | 27404 | 31396 | 27572 | 3742  |
| 2.0     | 8562             | 16525 | 18167 | 14418 | 5137  |
| 4.0     | 5879             | 11697 | 7964  | 8513  | 2947  |
| 6.0     | 5993             | 8009  | 5214  | 6405  | 1442  |
| 8.0     | 1378             | 4029  | 5056  | 3487  | 1898  |
| 10      | 3295             | 5411  | 3186  | 3964  | 1254  |
| 24      | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用   | 不适用   |
| 半衰期 (h) |                  |       | 18.0  |       |       |

表 45 SD 大鼠口服给予化合物 51 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |       |       |      |      |
|---------|------------------|-------|-------|------|------|
|         | 鼠-125            | 鼠-126 | 鼠-127 | 平均值  | 标准偏差 |
| 0.00    | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用  | 不适用  |
| 0.08    | 4278             | 2124  | 7792  | 4731 | 2861 |
| 0.25    | 7272             | 2305  | 7542  | 5706 | 2948 |
| 0.50    | 5619             | 2737  | 4892  | 4416 | 1499 |
| 1.0     | 3457             | 887   | 1027  | 1790 | 1445 |
| 2.0     | 831              | 166   | 224   | 407  | 368  |
| 4.0     | 1092             | 577   | 178   | 616  | 458  |
| 6.0     | 279              | 235   | 37.6  | 184  | 129  |

|         |     |      |      |      |     |
|---------|-----|------|------|------|-----|
| 8.0     | 330 | 99.5 | 19.0 | 150  | 162 |
| 10      | 218 | 43.8 | 23.7 | 95.2 | 107 |
| 24      | 127 | 32.9 | <5.0 | 80.1 | 不适用 |
| 半衰期 (h) |     |      | 5.59 |      |     |

结论:

通过对前药分子的结构优化,相比硝羟喹啉,前药分子在大鼠上,吸收或半衰期都有显著提高。从而对药物分子在降低服用剂量或给药次数上都有很好的依从性提高。

#### 测试例 4: 本发明化合物的犬药代动力学测定

硝羟喹啉主要经肝二相代谢,代谢速率快,因此在体内半衰期短。本发明对其结构进行了改造,通过化学合成的方法制备了 13 种式 (I) 化合物。本试验研究了犬分别单次静脉或口服给予硝羟喹啉及式 (I) 化合物后,犬血浆中化合物硝羟喹啉的浓度变化,以此评价硝羟喹啉及式 (I) 化合物在体内的药代动力学行为。

##### 1. 实验仪器

串联四极杆质谱仪 (API5500, 美国应用生物系统公司), 液相色谱 (1200, 安捷伦), 自动进样器 (CTC A 不适用 lytics HTC PAL), 美国应用生物系统公司 A 不适用 lyst v1.6.2。

##### 2. 药代动力学实验

雄性比格犬(北京玛斯生物技术有限公司,实验动物生产许可证号: SCXK(京)2016-0001,实验动物质量合格证号: 11400600001728), 每组 3 只, 体重 10-13kg, 20-22 月龄, 给药前一晚禁食, 自由进水, 给药 4 小时后进食。将待测化合物置于 EP 管中, 加入 DMSO、solutol 和灭菌注射用水 (三者体积比为 1: 2: 17, v:v:v), 超声 20 分钟使其充分溶解 (化合物的配制浓度为: 0.005mmol/mL)。静脉给药剂量为 0.01mmol/kg, 口服给药剂量为 0.1mmol/kg。分别于给药前 (0 小时) 和给药后 0.0833、0.25、0.5、0.75、1、2、4、6、8、10、12 小时 (取样点根据情况有所调整) 于颈静脉采集全血 0.3ml, 置于含有 EDTA-K2 (Aldrich 试剂公司) 抗凝的离心管中, 采集后放置于碎冰中。0.5 小时内在 1530g 条件下离心 10 分钟, 分离全部干净血浆, 置于另一干净离心管内, 放置于-20℃冰箱中待测。

##### 3. 样品浓度测定

配置一系列标准曲线的溶液。取 10μL 标准曲线溶液和样品分别加 1000μL 内标工作液(含 5ng/mL 的维拉帕米(Aldrich 试剂公司), 50ng/mL 的格列本脲(Aldrich 试剂公司)和 50ng/mL 的双氯芬酸 (Aldrich 试剂公司) 的乙腈溶液), 涡旋 5 分钟。4℃, 3700 转/分钟条件下离心 10 分钟, 取上清液 60μL 到进样管中与 120μL 水混匀, 进样 10μL 到液质联用系统进行测定。采用 WinNonlin V6.2 非房室模型计算药代动力学参数。

测定结果见下表 46 至 52。

表 46 比格犬静脉注射给予硝羟喹啉后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时)                                         | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |       |       |       |      |
|-------------------------------------------------|------------------|-------|-------|-------|------|
|                                                 | 犬-01             | 犬-02  | 犬-03  | 平均值   | 标准偏差 |
| 0                                               | <5.0             | <5.0  | <5.0  | 不适用   | 不适用  |
| 0.083                                           | 8360             | 11500 | 10400 | 10100 | 1590 |
| 0.25                                            | 4420             | 5140  | 3320  | 4290  | 917  |
| 0.5                                             | 1220             | 1250  | 670   | 1050  | 327  |
| 0.75                                            | 406              | 393   | 299   | 366   | 58.4 |
| 1                                               | 187              | 164   | 178   | 176   | 11.6 |
| 2                                               | 37.1             | 34.8  | 20.1  | 30.7  | 9.22 |
| 4                                               | <5.0             | <5.0  | <5.0  | <5.0  | 不适用  |
| 6                                               | <5.0             | <5.0  | <5.0  | <5.0  | 不适用  |
| 8                                               | <5.0             | <5.0  | <5.0  | <5.0  | 不适用  |
| 10                                              | <5.0             | <5.0  | <5.0  | <5.0  | 不适用  |
| 12                                              | <5.0             | <5.0  | <5.0  | <5.0  | 不适用  |
| 半衰期 (h)                                         |                  |       | 0.36  |       |      |
| AUC <sub>0-inf</sub><br>(ng*hmL <sup>-1</sup> ) |                  |       | 3300  |       |      |

表 47 比格犬口服给予硝羟喹啉后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时)                                         | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |      |      |      |      |
|-------------------------------------------------|------------------|------|------|------|------|
|                                                 | 犬-04             | 犬-05 | 犬-06 | 平均值  | 标准偏差 |
| 0                                               | <5.0             | <5.0 | <5.0 | 不适用  | 不适用  |
| 0.083                                           | 4710             | 4930 | 914  | 3520 | 2258 |
| 0.25                                            | 6590             | 5960 | 4320 | 5620 | 1172 |
| 0.5                                             | 3990             | 3260 | 3300 | 3520 | 410  |
| 0.75                                            | 1860             | 2370 | 2250 | 2160 | 267  |
| 1                                               | 1030             | 1490 | 1360 | 1290 | 237  |
| 2                                               | 120              | 257  | 457  | 278  | 169  |
| 4                                               | 72.3             | 49.4 | 71.6 | 64.4 | 13.0 |
| 6                                               | 58.9             | 54.6 | 42.1 | 51.9 | 8.73 |
| 8                                               | 45.2             | 34.9 | 30.9 | 37.0 | 7.38 |
| 10                                              | 29.2             | 32.2 | <5.0 | 30.7 | 不适用  |
| 12                                              | <5.0             | 22.3 | 35.6 | 29.0 | 不适用  |
| 半衰期 (h)                                         |                  |      | 3.62 |      |      |
| AUC <sub>0-inf</sub><br>(ng*hmL <sup>-1</sup> ) |                  |      | 4780 |      |      |

表 48 比格犬口服给予化合物 5 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |      |      |     |      |
|---------|------------------|------|------|-----|------|
|         | 犬-07             | 犬-08 | 犬-09 | 平均值 | 标准偏差 |
| 0       | <5.0             | <5.0 | <5.0 | 不适用 | 不适用  |

|                                                 |       |        |        |        |       |
|-------------------------------------------------|-------|--------|--------|--------|-------|
| 0.083                                           | 106.3 | 972.3  | 358.3  | 479.0  | 445.4 |
| 0.25                                            | 935.2 | 2551.5 | 2580.1 | 2022.2 | 941.6 |
| 0.5                                             | 518.7 | 794.9  | 1184.1 | 832.6  | 334.3 |
| 1                                               | 292.7 | 369.4  | 538.3  | 400.1  | 125.7 |
| 2                                               | 307.5 | 132.6  | 191.0  | 210.4  | 89.0  |
| 4                                               | 146.5 | 28.0   | 68.8   | 81.1   | 60.2  |
| 6                                               | 79.6  | 27.8   | 20.9   | 42.8   | 32.1  |
| 8                                               | 44.1  | 11.5   | 9.1    | 21.6   | 19.6  |
| 10                                              | 33.7  | 5.2    | <5.0   | 19.5   | 不适用   |
| 24                                              | <5.0  | <5.0   | <5.0   | 不适用    | 不适用   |
| 半衰期 (h)                                         |       |        | 1.80   |        |       |
| AUC <sub>0-inf</sub><br>(ng*hmL <sup>-1</sup> ) |       |        | 1760   |        |       |

表 49 比格犬静脉注射给予化合物 20 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时)                                         | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |      |      |      |      |
|-------------------------------------------------|------------------|------|------|------|------|
|                                                 | 犬-10             | 犬-11 | 犬-12 | 平均值  | 标准偏差 |
| 0                                               | <5.0             | <5.0 | <5.0 | 不适用  | 不适用  |
| 0.083                                           | 6280             | 4660 | 5630 | 5520 | 815  |
| 0.25                                            | 2170             | 1130 | 1620 | 1640 | 520  |
| 0.5                                             | 593              | 232  | 391  | 405  | 181  |
| 0.75                                            | 185              | 75.6 | 151  | 137  | 56.0 |
| 1                                               | 88.2             | 37.5 | 76.7 | 67.5 | 26.6 |
| 2                                               | 16.9             | 16.7 | 22.5 | 18.7 | 3.29 |
| 4                                               | 6.30             | 5.21 | 12.5 | 8.00 | 3.93 |
| 6                                               | 7.52             | 3.93 | 12.2 | 7.88 | 4.15 |
| 8                                               | 3.59             | <5.0 | 7.71 | 5.65 | 不适用  |
| 10                                              | <5.0             | <5.0 | <5.0 | <5.0 | 不适用  |
| 12                                              | <5.0             | <5.0 | <5.0 | <5.0 | 不适用  |
| 半衰期 (h)                                         |                  |      | 2.42 |      |      |
| AUC <sub>0-inf</sub><br>(ng*hmL <sup>-1</sup> ) |                  |      | 1290 |      |      |

表 50 比格犬口服给予化合物 20 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时) | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |      |       |      |      |
|---------|------------------|------|-------|------|------|
|         | 犬-13             | 犬-14 | 犬-15  | 平均值  | 标准偏差 |
| 0       | <5.0             | <5.0 | <5.0  | 不适用  | 不适用  |
| 0.083   | 13000            | 2940 | 13000 | 9650 | 5808 |
| 0.25    | 10000            | 6580 | 8580  | 8390 | 1718 |
| 0.5     | 3500             | 4220 | 8900  | 5540 | 2932 |
| 0.75    | 1430             | 2190 | 7610  | 3740 | 3370 |
| 1       | 795              | 895  | 4770  | 2150 | 2267 |
| 2       | 123              | 76.5 | 224   | 141  | 75.4 |

|                                                 |      |      |      |      |      |
|-------------------------------------------------|------|------|------|------|------|
| 4                                               | 33.9 | 26.3 | 179  | 79.7 | 86.1 |
| 6                                               | 31.1 | 30.4 | 100  | 53.8 | 40.0 |
| 8                                               | 20.1 | 22.6 | 67.4 | 36.7 | 26.6 |
| 10                                              | 18.4 | 34.8 | 23.7 | 25.6 | 8.37 |
| 12                                              | 9.60 | 27.1 | 11.8 | 16.2 | 9.53 |
| 半衰期 (h)                                         |      |      | 3.07 |      |      |
| AUC <sub>0-inf</sub><br>(ng*hmL <sup>-1</sup> ) |      |      | 8750 |      |      |

表 51 比格犬静脉注射给予化合物 51 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时)                                         | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |        |        |        |       |
|-------------------------------------------------|------------------|--------|--------|--------|-------|
|                                                 | 犬-16             | 犬-17   | 犬-18   | 平均值    | 标准偏差  |
| 0                                               | <5.0             | <5.0   | <5.0   | 不适用    | 不适用   |
| 0.083                                           | 3708.1           | 3193.7 | 3092.4 | 3331.4 | 330.2 |
| 0.25                                            | 1198.2           | 1392.8 | 1006.1 | 1199.0 | 193.4 |
| 0.5                                             | 453.7            | 363.2  | 230.1  | 349.0  | 112.5 |
| 1                                               | 135.5            | 97.6   | 60.4   | 97.8   | 37.5  |
| 2                                               | 31.8             | 17.9   | 8.1    | 19.3   | 11.9  |
| 4                                               | 19.9             | 6.4    | <5.0   | 13.1   | 不适用   |
| 6                                               | 6.6              | <5.0   | <5.0   | 6.6    | 不适用   |
| 8                                               | <5.0             | <5.0   | <5.0   | 不适用    | 不适用   |
| 10                                              | <5.0             | <5.0   | <5.0   | 不适用    | 不适用   |
| 24                                              | <5.0             | <5.0   | <5.0   | 不适用    | 不适用   |
| 半衰期 (h)                                         |                  |        | 0.73   |        |       |
| AUC <sub>0-inf</sub><br>(ng*hmL <sup>-1</sup> ) |                  |        | 1153   |        |       |

表 52 比格犬口服给予化合物 51 后硝羟喹啉的血浆浓度

| 时间 (小时)              | 硝羟喹啉血浆浓度 (ng/mL) |        |        |        |       |
|----------------------|------------------|--------|--------|--------|-------|
|                      | 犬-19             | 犬-20   | 犬-21   | 平均值    | 标准偏差  |
| 0                    | <5.0             | <5.0   | <5.0   | 不适用    | 不适用   |
| 0.083                | 53.2             | 16.0   | 111.4  | 60.2   | 48.1  |
| 0.25                 | 1368.8           | 1493.5 | 2022.5 | 1628.3 | 347.1 |
| 0.5                  | 2929.8           | 2267.6 | 2266.8 | 2488.0 | 382.6 |
| 1                    | 1263.6           | 836.0  | 567.3  | 889.0  | 351.2 |
| 2                    | 238.4            | 174.2  | 64.0   | 158.9  | 88.2  |
| 4                    | 30.0             | 35.7   | 18.2   | 28.0   | 8.9   |
| 6                    | 13.4             | 29.5   | 20.6   | 21.2   | 8.0   |
| 8                    | 15.6             | 53.6   | 39.5   | 36.2   | 19.2  |
| 10                   | 10.6             | 34.3   | 30.5   | 25.1   | 12.7  |
| 24                   | <5.0             | <5.0   | <5.0   | 不适用    | 不适用   |
| 半衰期 (h)              |                  |        | 2.32   |        |       |
| AUC <sub>0-inf</sub> |                  |        | 2474   |        |       |

(ng\*hmL<sup>-1</sup>)

---

结论:

通过数据可以看到, 相比硝羟喹啉, 前药分子化合物 5、20、51 在比格犬上有着很好的吸收, 预示着通过前药分子可以有效的降低药物分子的给药剂量。