

• 研究论文 •

水溶性稠杂环均三唑并噻二唑体系的合成及生物活性(II): 环丙氟喹诺酮哌嗪衍生物

胡国强^{*a} 毋小魁^a 谢松强^a 杜钢军^a 黄文龙^b 张惠斌^b

(^a河南大学药物研究所 开封 475001)

(^b中国药科大学新药中心 南京 210009)

摘要 为发现 3-位稠杂环取代喹诺酮衍生物新的生物活性, 以环丙氟喹诺酮羧酸(**1**)为起始原料, 经 3 步反应得到 3-(4-氨基-5-巯基-均-三唑)氟喹诺酮(**4**). 在常温加热和微波辐射条件下, **4** 与异烟酸缩环合反应得到中间体 3-[6-吡啶-3-均三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑]氟喹诺酮(**5**). 喹诺酮环上的氯原子与取代哌嗪在聚乙二醇和无机碱催化作用下发生选择性亲核取代反应, 形成相应的 3-(6-吡啶-3-均三唑[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑)氟喹诺酮哌嗪游离碱, 与盐酸反应得相应水溶性盐酸盐 **6**. 同时也发现, 用 **1** 的酯化物却不能得到中间体 **2**, 而仅得到环丙氟喹啉并噻啉酮(**3**). 新化合物的结构经元素分析和光谱数据表征, 用 MTT 和二倍试管稀释方法评价了它们体外对 CHO, HL60 和 L1210 3 种癌细胞株及 *S. aureus* 和 *E. coli* 2 种菌株的抑制活性. 结果表明, 在合成的 9 个新化合物中, 化合物 **3** 和 **6** 具有潜在的体外抑制癌细胞生长活性, 其中 **6** 的 IC₅₀ 均在 50 mmol/L 以下, 尤其是化合物 **6a** 和 **6d** 对 L1210 的 IC₅₀ 值达到 8.0×10⁻⁶ mol/L 以下, 显示良好的选择性和体外活性; 目标化合物体外抑菌试验有意义的发现, 虽然抑菌活性不及对照环丙沙星, 但对革兰阳性菌活性显著高于对阴性菌的活性, 这与喹诺酮药物的抗菌活性相反. 以上结果表明, 氟喹诺酮类抗菌剂的 3 位稠杂环取代衍生物作为新结构抗肿瘤或抗菌先导物具有进一步研究和开发的价值.

关键词 喹诺酮; 均三唑; 均三唑并噻二唑; 生物活性评价

Synthesis and Bioactivity of Water-soluble Fused s-Triazolo-thiadiazole Systems (II): Fluoroquinolone Piperazine Derivatives

HU, Guo-Qiang^{*a} WU, Xiao-Kui^a XIE, Song-Qiang^a DU, Gang-Jun^a

HUANG, Wen-Long^b ZHANG, Hui-Bin^b

(^aInstitute of Pharmacy, Henan University, Kaifeng 475001)

(^bCenter of Drug Discovery, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009)

Abstract To discover the novel bioactivities of quinolone derivatives substituted by a fused heterocyclic ring at the 3-position, the key intermediate of 3-(1-amino-5-mercapto-1*H*-1,3,4-triazol-2-yl)-7-chloro-1-cyclopropyl-6-1,4-dihydroquinolin-4-one (**4**) was synthesized via a three-step procedure starting from 7-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (**1**). Compound **4** was subjected to cyclocondensation with isonicotinic acid under microwave irradiation (MWI) to yield the fused system of 7-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-3-[2-(pyridin-4-yl)-[1,3,4]-triazolo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-4-yl]-1,4-hydroquinolin-4-one (**5**) in a higher yield than that of the classical thermal heating. However, it was surprisingly to find that condensation of the corresponding esters of **1** with hydrazine hydrate produced an unexpected product of pyrazoloquinolone **3** instead of its hydrazide **2**. The following selective nucleophilic substitution of halogens at the quinolone framework of compound **5** with substituted piperazine under cata-

* E-mail: hgqxy@sina.com.cn

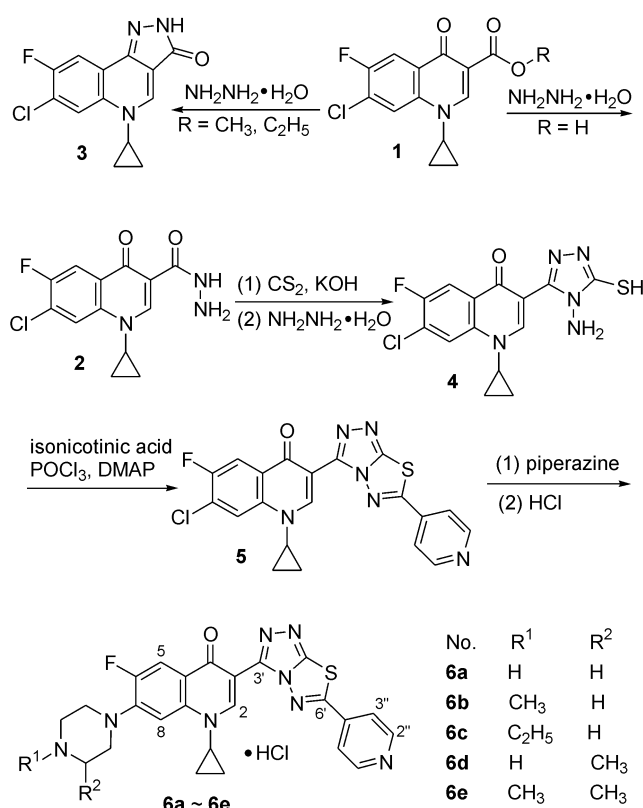
Received December 5, 2007; revised April 25, 2008; accepted June 10, 2008.

国家自然科学基金(No. 20872028)和河南省教育厅基金(No. 2008A350001)资助项目.

lyst of PEG-600 and inorganic base gave the corresponding fluorinated free bases **6** successfully, which were subsequently transformed to the corresponding **6**•HCl salts by the treatment with hydrochloride. The structures of new compounds synthesized were characterized by elemental analysis and spectral data, and their *in vitro* antibacterial and anticancer activities against the three cancer cell lines of CHO, HL60 and L1210 along with the two microorganisms of *S. aureus* and *E. coli* were also evaluated, respectively. The bioactive assay revealed that compounds **3** and **6**, especially **6a** and **6d** exhibited a significant antitumor activity against HL60 with the IC₅₀ values from 50.0 to 8.0 μmol/L. More interestingly, although the title compounds **6** showed a poorer inhibitory activity than ciprofloxacin, they had a stronger inhibitory activity against gram-negative *E. coli* than that of gram-positive *S. aureus*. Thus, the fused heterocycle-based substituted quinolones are valuable for further study.

Keywords quinolone; *s*-triazole; *s*-triazolothiadiazole; bioactivity evaluation

氨基均三唑硫醇构筑的均三唑并[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑稠杂环体系, 因具有广泛的生理活性备受关注^[1]. 为克服该体系水溶性差, 提高其药理活性, 我们在结构修饰方面已进行了有益的尝试, 发现杂环哌嗪基的引入可显著增加稠杂环分子的水溶性和体外抗菌活性^[2]. 受前期研究结果的启发, 一方面我们考虑到哌嗪杂环与氟喹诺酮羧酸结合产生的系列化合物如第三代氟喹诺酮药物, 因具有低毒高效的抗病原微生物活性, 已在临床上得到广泛应用^[3]; 另一方面, 基于氟喹诺酮药物的药理作用机制为拓扑异构酶, 目前也成为抗肿瘤新靶点药物分子设计的重要先导物骨架之一^[4]. 同时随着氟喹诺酮抗肿瘤药物研究的深入, 已发现作为抗菌活性必须的 3-位羧基对抗肿瘤活性并非必要, 而且羧基用稠杂环, 尤其是具有极性药理活性的稠杂环替代, 更能提高新药分子的抗肿瘤作用^[5]. 因此, 用哌嗪取代的氟喹诺酮骨架作为均三唑并噻二唑核的取代基, 可能有利于提高稠杂环体系衍生物的生物活性; 相应的用均三唑并噻二唑稠杂环核作为氟喹诺酮 3-位羧基的取代基极有可能发现有临床候选研究价值的氟喹诺酮抗肿瘤先导化合物. 遗憾的是目前用稠杂环取代氟喹诺酮羧基的抗肿瘤药物分子的研究甚少^[6], 尤其是本文选择的稠杂环尚未见报道. 为此, 本文结合新药分子设计的趋势是将有药理活性的药效团或杂环相拼合组装, 以期产生活性更好或能产生新药理活性的临床候选物的理念^[7], 把氟喹诺酮杂环与均三唑并噻二唑核相拼合, 并通过引入哌嗪和吡啶环双水溶性极性基团, 达到增大整个分子的极性和水溶性之目的, 成功地设计合成了五例 1-环丙基-6-氟-7-(哌嗪-1-基)-3-[6-(吡啶-4-基)-[1,2,4]-三唑并[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑-3-基]喹啉-4(1*H*)-酮盐酸盐 **6a**~**6e**, 并对其体外的抗肿瘤及抗菌活性进行了评价, 合成路线见 Scheme 1.



Scheme 1

1 结果与讨论

1.1 化学合成

β -羧基羧酸酰胺通用的合成方法是通过其酯经腈解而得到^[8]. 中间体酰胺 **2** 的制备方法^[9]是用 **1** 的甲酯与过量的水合肼在室温下以高收率(93.3%)而得. 但本文发现 **1** 的甲(乙)酯化物在室温下极难溶于水合肼, 二者不能参加反应. 但在高温下竟意外得到中间体 **2** 的分子内环合物吡啶并[4,3-*c*]喹啉酮 **3** (见下文详细报道), 而用 **1** 的羧酸仅能直接得到中间体 **2**. 由此可推猜化合

物 **1** 的羧酸物与胍反应是先通过羧酸与胍成盐而后失水的机理得到 **2**。由于酰胍 **2** 末端 NH_2 受吸电子基羰基的影响而亲核能力较弱, 不足以再对 β -羰基发生分子内环合; 但 **1** 的酯化物与胍反应可能是 β -羰基与胍先加成形成脎, 而后亲核能力较强的 -NH_2 再与酯基发生分子内缩环合反应得到产物 **3**。化合物 **2** 用通用的方法可得到相应的氨基均三唑 **4**, 并与异烟酸缩环合得到均三唑并[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑取代的氟氯喹诺酮稠杂环体系 **5**, 并比较了常规加热和敞开体系微波辐射^[10]2 种条件对环合反应的影响。结果发现, 微波辐射可加速环合进程, 在 5 min 内可使反应完全, 而常规加热需 6 h 方可完成。在化合物 **5** 中, 由于氟氯喹诺酮环与吸电子的吡啶稠杂环相联, 尤其是与 C-7 相连的 Cl 原子受吸电子基羰基(C=O)的影响比 C-6 位 F 原子大, 离去能力强, 能选择性被哌嗪取代, 而 F 原子得到保留, 得到预期目标化合物 **6**。所合成哌嗪取代产物盐酸盐 **6**·HCl 的 ^1H NMR 在高场 δ 1.10~1.40 出现环丙基 2 个 CH_2 和哌嗪 3-位 CH_3 化学位移, 在 δ 3.10~4.00 出现哌嗪骨架和环丙基 CH 特征的化学位移, 而在低场 δ 7.50~8.90 出现特征吡啶环及氟喹诺酮环化学位移峰, 尤其是喹诺酮环 C-5 位 C-H 质子受 ^{19}F 的影响其化学位移峰发生较大的 d 分裂, 其 *J* 值为 13.30 Hz。所有新化合物的 MS 均出现稳定的分子离子峰(M^+)及脱羰基离子峰($\text{M}^+ - 28$), 而目标化合物 **6**·HCl 在出现 C-7-(取代)哌嗪丢失乙烯胺($\text{CH}_2 = \text{CHNH}_2$) ($\text{M}^+ - 43$)或乙基亚胺($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N} = \text{CH}_2$) ($\text{M}^+ - 57$)中性分子所产生的离子碎片峰外, 也出现稠杂环均三唑并[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑核的特征裂解碎片峰^[11]。

1.2 体外抗肿瘤活性评价

对合成的 10 个新化合物包括 5 个中间体作为供试样品, 选 3-位羧酸类似物环丙沙星(CPX)作对照, 用 DMSO 配成 $1.0 \times 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度的储备液, 用 RPMI-1640 稀释到所需浓度。取对数生长期的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞以每孔 5000 个细胞接种于 96 孔板。培养隔夜后, 加入不同浓度的上述化合物。48 h 后弃去培养基, 每孔加入 $1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ MTT 溶液 100 μL , 继续培养 4 h 后弃上清, 每孔加入 150 μL 二甲基亚砜, 轻轻振荡 30 min, 用酶标仪在 570 nm 波长处测其 OD 值; 取对数生长期的鼠白血病细胞(HL60)和鼠白血病细胞(L1210), 以每孔 7000 个细胞接种于 96 孔板, 随后加入不同浓度的上述化合物。48 h 后每孔加入 $5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ MTT 溶液 10 μL , 继续培养 4 h 后加入 10% SDS 溶液 100 μL 培养过夜, 用酶标仪在 570 nm 波长处测其 OD 值。按公式计算各组对癌细胞的抑制率: 细胞抑制率 = $(1 - \text{实验组吸光度值} / \text{对照组吸光度值}) \times 100\%$ 。然后以各药物浓度对数值对各浓度下的抑制率作线性回归, 从所得剂量-效应方程

计算出各供试化合物对实验癌细胞的半数抑制浓度 (IC_{50}), 结果见表 1。

表 1 新化合物对癌细胞株 L1210, HL60 及 CHO 的生长抑制活性

Table 1 Growth inhibitory activities of novel compounds against L1210, HL60 and CHO tumor cell lines

No.	$\text{IC}_{50}/(\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$		
	L1210	HL60	CHO
2	>150	>150	>150
3	75.4	88.6	68.4
4	>150	>150	>150
5	>100	>100	>100
CPX	>100	>100	>100
6a	46.8	5.4	25.7
6b	36.5	24.6	46.8
6c	50.0	32.5	46.2
6d	12.7	7.6	32.6
6e	40.6	15.7	32.4

1.3 外抗菌活性评价

对合成的 5 个目标化合物 **6a**~**6e** 作为供试样品, CPX 作对照, 预配成 128 mg/mL 的 DMSO 溶液, 采用标准试管二倍稀释技术测定其对金葡菌(*S.aureus* ATCC25923), 大肠埃希氏菌(*E.coli* ATCC 25922)的体外最低抑菌浓度(MICs), 依此评价供试化合物的抑菌活性, 结果见表 2。

表 2 化合物 **6a**~**6e** 的体外抗菌活性

Table 2 The *in vitro* antibacterial activity of compounds **6a**~**6e** (MICs/ $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)

No.	Organism	
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
6a	2.5	32
6b	1.0	>64
6c	16.0	>64
6d	4.0	32
6e	16	64
CPX	0.25	0.03

表 1 表明, **6a**~**6e** 和 **3** 对上述 3 种试验肿瘤细胞株均呈正抑制活性, 其中 **6a**~**6e** 的 IC_{50} 均 $\leq 50.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 而且对 HL60 抑制活性最高, 尤其 **6a** 和 **6d** 的 IC_{50} 均 $\leq 8.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 其余无明显抑制活性($\text{IC}_{50} > 100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)。表 2 结果有意义的表明, 供试化合物 **6a**~**6e** 虽然对革兰阴性大肠埃希氏菌(*E. coli*)的抑制活性不及对照环丙沙

星,但对革兰阳性金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)的抑制活性强于对阴性菌(*E. coli*)的活性,这与喹诺酮类药物的抗菌活性相反。

2 实验

2.1 仪器和试剂

熔点用毛细管法测定,温度未校正;IR 由 Nicolet Impact 410 红外光谱仪测定(KBr 压片);¹H NMR 用 Bruker AM-400 型核磁共振仪测定;质谱仪为 MS HP1100 型(EI 源, 70 eV);元素分析仪为 Carlo Erba 1106。试剂为分析纯,未经处理,直接使用。中间体(1)为商业品。

2.2 合成

2.2.1 1-环丙基-6-氟-7-氯-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-甲酰肼(2)

羧酸物 **1** (14.0 g, 50.0 mmol), 80 %的水合肼(10.0 g, 100.0 mmol)和无水乙醇(100 mL)的混合反应物回流反应 12 h。减压回收溶剂,残余物加水(200 mL),滤集产生的固体,水洗中性,干燥。粗品用乙醇-DMF (5 : 1, V : V)重结晶,得金黄色结晶固体 **2**, 收率 64%, m.p. 205~207 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 10.62 (brs, 1H, NH), 8.37 (s, 1H, H-2), 7.68 (d, *J*=13.3 Hz, 1H, H-5), 7.58 (d, *J*=7.4 Hz, 1H, H-8), 4.68 (s, 2H, NH₂), 3.68~3.94 (m, 1H, NCH), 1.06~1.18 (m, 4H, 2×CH₂); IR (KBr) *v*: 3367, 3036, 1724 1557, 1276, 867 cm⁻¹; MS *m/z*: 295 (M⁺), 277, 260, 237, 209. Anal. calcd for C₁₃H₁₁ClFN₃O₂: C 52.80, H 3.75, N 14.21; found C 52.94, H 3.62, N 14.44.

2.2.2 5-环丙基-8-氟-7-氯-2, 5-二氢-吡啶并[4,3-*c*]喹啉-3-酮(3)

用氟氯环丙羧酸酯 **2** 替代相应的羧酸 **1**, 按制备 **2** 相同的程序,用 DMF 重结晶,得金黄色结晶 **3**, 收率 76%, m.p. 264~266 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 11.63 (brs, 1H, NH), 8.42 (s, 1H, H-2), 7.76 (d, *J*=13.4 Hz, 1H, H-5), 7.62 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, H-8), 3.66~3.86 (m, 1H, NCH), 1.08~1.16 (m, 4H, 2×CH₂); IR (KBr) *v*: 3370, 3035, 1728, 1558, 1262, 882 cm⁻¹; MS *m/z*: 278 (M⁺), 249, 221, 186. Anal. calcd for C₁₃H₉ClFN₃O: C 56.23, H 3.27, N 15.13; found C 56.40, H 3.15, N 15.26.

2.2.3 1-环丙基-6-氟-7-氯-3-(4-氨基-5-巯基-[1,2,4]-三唑-3-基)喹啉-4(1*H*)-酮(4)

以化合物 **2** 为原料,按文献[10]类似的制备方法用 DMF 重结晶得中间体 **4**, 收率 62%, m.p. 295~297 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 13.65 (s, 1H, SH), 8.47

(s, 1H, H-2), 7.76 (d, *J*=13.3 Hz, 1H, H-5), 7.62 (d, *J*=7.4 Hz, 1H, H-8), 6.24 (s, 2H, NH₂), 3.64~3.88 (m, 1H, NCH), 1.04~1.25 (m, 4H, 2×CH₂); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 178.16 (C-4), 168.15 (C'-5), 153.54 (C-6), 147.46, 147.46 (C'-3 and C-2), 145.36 (C-7), 140.24 (C-8α), 121.37 (C-4α), 112.68 (C-5), 107.35, 107.64 (C-3 and C-8), 36.78, 7.64 (cyclopropyl-C); IR (KBr) *v*: 3357, 3045, 1726, 1664, 1552, 1457, 1184 cm⁻¹; MS *m/z*: 351 (M⁺), 317, 237, 209. Anal. calcd for C₁₄H₁₁ClFN₅OS: C 47.80, H 3.15, N 19.91; found C 47.96, H 3.05, N 20.12.

2.2.4 1-环丙基-6-氟-7-氯-3-(6-吡啶-4-基-[1,2,4]-三唑并[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑-3-基)喹啉-4(1*H*)-酮(5)

化合物 **4** (3.5 g, 10.0 mmol), 异烟酸(1.8 g, 15.0mmol)和 POCl₃ (50 mL)的反应混合物温和回流反应 6 h。减压回收溶剂至干,残余物加水(200 mL),用碳酸钠碱化,滤集产生的固体,水洗中性。粗品用 85% 乙醇重结晶,得黄色中间体 **5**, 收率 32%。

按上述相同的投料比而成的反应混合物置于家用微波炉内,用 500W 的功率不间断辐射累积 5 min(注意不要冲料!),后处理同上,得黄色中间体 **5**, 收率 55%, m.p. 255~257 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 8.82 (d, *J*=6.0 Hz, 2H, 2×H''-2), 8.58 (s, 1H, H-2), 8.46 (d, *J*=5.4 Hz, 2×H''-3), 7.82 (d, *J*=13.3 Hz, 1H, H-5), 7.67 (d, *J*=7.4 Hz, 1H, H-8), 3.66~3.84 (m, 1H, NCH), 1.08~1.27 (m, 4H, 2×CH₂); IR (KBr) *v*: 3345, 3028, 1717, 1668, 1557, 1256, 886 cm⁻¹; MS *m/z*: 438 (M⁺), 410, 375, 278, 122, 104. Anal. calcd for C₂₀H₁₂ClFN₆OS: C 54.74, H 2.76, N 19.15; found C 54.82, H 2.62, N 19.33.

2.2.5 1-环丙基-6-氟-7-哌嗪-1-基-3-(6-吡啶-4-基-[1,2,4]-三唑并[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑-3-基)喹啉-4(1*H*)-酮盐酸盐(6a)

化合物 **5** (2.2 g, 5.0 mmol), 无水哌嗪(1.3 g, 15 mmol), PEG 600 (1.0 mL)及无水碳酸钾(1.4 g, 10 mmol)在 DMSO (5 mL)和二甲苯(15 mL)中回流反应 10 h。回收溶剂及未反应的哌嗪,残余物加饱和食盐水(100 mL),滤集产生的固体。所得固体用 6%冰乙酸水溶液溶解,加适量活性炭脱色 1 h。过滤,滤液用氨水碱化,固体用水洗中性,干燥得标题物游离碱 **6a**。用 6.0 mol·L⁻¹ 盐酸溶解,滴加乙醇至酒精度到 85%,加热溶解,降至室温,放置过夜。滤集产生的固体,乙醇洗涤,干燥,得黄色粉末状固体 **6a** 盐酸盐,收率 46%, m.p. 278~280 °C; ¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ: 8.87 (d, *J*=6.0 Hz, 2H, 2×H''-2), 8.66 (s, 1H, H-2), 8.54 (d, *J*=5.4 Hz, 2H, 2×H''-3), 7.74 (d, *J*=13.3 Hz, 1H, H-5), 7.64 (d, *J*=7.4 Hz, 1H, H-8), 3.32~3.86 (m, 9H, NCH and 4×NCH₂), 1.14~

1.36 (m, 4H, 2×CH₂); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 177.38, 178.47 (C-4 and C'-8), 166.35 (C'-3), 157.27 (C''-2), 150.48, 149.56 (C-6 and C''-3), 145.42, 145.86 (C'-6 and C-2), 144.38, 146.54 (C-7 and C-2), 136.47 (C-8α), 118.26 (C-4α), 110.68 (C-5), 106.44, 106.38 (C-3 and C-8), 50.16, 48.42 (piperazinyl-C), 34.72, 7.46 (cyclopropyl-C); IR (KBr) ν: 3354, 3036, 1728, 1667, 1557, 1247 cm⁻¹; MS *m/z*: 488 (M⁺), 460, 453, 431, 122, 104. Anal. calcd for C₂₄H₂₁FN₈OS•HCl: C 54.91, H 4.22, N 21.34; found C 54.86, H 4.15, N 21.40.

2.2.6 1-环丙基-6-氟-7-(4-甲基哌啶-1-基)-3-(6-吡啶-4-基-均三唑并[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑-3-基)喹啉-4(1H)-酮盐酸盐(6b)

按制备 6a•HCl 相同的程序, 用 1-甲基哌啶替代哌啶得标题物 6b•HCl, 收率 55%, m.p. 266~267 °C; ¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ: 8.85 (d, *J*=6.0 Hz, 2H, 2×H''-2), 8.66 (s, 1H, H'-2), 8.52 (d, *J*=5.2 Hz, 2H, 2×H''-3), 7.78 (d, *J*=13.3 Hz, 1H, H'-5), 7.66 (d, *J*=7.4 Hz, 1H, H'-8), 3.32~3.88 (m, 9H, NCH and 4×NCH₂), 2.44 (s, 3H, N-CH₃), 1.12~1.38 (m, 4H, 2×CH₂); IR (KBr) ν: 3364, 3056, 2964, 1725, 1668, 1557, 1176 cm⁻¹; MS *m/z*: 502 (M⁺), 474, 430, 370, 326, 122, 104. Anal. calcd for C₂₅H₂₃FN₈OS•HCl: C 55.71, H 4.49, N 20.79; found C 55.68, H 4.62, N 20.94.

2.2.7 1-环丙基-6-氟-7-(4-乙基哌啶-1-基)-3-(6-吡啶-4-基-均三唑并[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑-3-基)喹啉-4(1H)-酮盐酸盐(6c)

按制备 6a•HCl 相同的程序, 用 1-乙基哌啶替代哌啶得标题物 6c•HCl, 收率 62%, m.p. 262~264 °C; ¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ: 8.84 (d, *J*=6.0 Hz, 2H, 2×H''-2), 8.60 (s, 1H, H-2), 8.38 (d, *J*=5.4 Hz, 2H, 2×H''-3), 7.74 (d, *J*=13.4 Hz, 1H, H-5), 7.62 (d, *J*=7.4 Hz, 1H, H-8), 3.36~3.94 (m, 9H, NCH and 4×NCH₂), 2.26~2.42 (m, 2H, N-CH₂CH₃), 1.14~1.35 (m, 7H, 2×CH₂ and CH₃); IR (KBr) ν: 3416, 3027, 2945, 1717, 1668, 1556, 1455, 1136 cm⁻¹; MS *m/z*: 516 (M⁺), 488, 474, 384, 340, 122, 104. Anal. calcd for C₂₆H₂₅FN₈OS•HCl: C 56.47, H 4.74, N 20.26; found C 56.60, H 4.58, N 20.46.

2.2.8 1-环丙基-6-氟-7-(3-甲基哌啶-1-基)-3-(6-吡啶-4-基-均三唑并[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑-3-基)喹啉-4(1H)-酮盐酸盐(6d)

按制备 6a•HCl 相同的程序, 用 2-甲基哌啶替代哌啶得标题物 6d•HCl, 收率 46%, m.p. 259~261 °C; ¹H NMR (400MHz, D₂O) δ: 8.88 (d, *J*=6.0 Hz, 2H, 2×H''-2), 8.57 (s, 1H, H-2), 8.46 (d, *J*=5.4 Hz, 2H, 2×

H''-3), 7.62 (d, *J*=13.3 Hz, 1H, H-5), 7.55 (d, *J*=7.5 Hz, 1H, H-8), 3.42~3.88 (m, 8H, NCH, CH and 3×NCH₂), 1.20~1.38 (m, 7H, 2×CH₂ and CH₃); IR (KBr) ν: 3356, 3047, 2986, 1718, 1664, 1557, 1463, 1134 cm⁻¹; MS *m/z*: 502 (M⁺), 474, 430, 370, 326, 122, 104. Anal. calcd for C₂₅H₂₃FN₈OS•HCl: C 55.71, H 4.49, N 20.79; found C 55.82, H 4.55, N 20.82.

2.2.9 1-环丙基-6-氟-7-(3, 4-二甲基哌啶-1-基)-3-(6-吡啶-4-基-均三唑并[3,4-*b*][1,3,4]噻二唑-3-基)喹啉-4(1H)-酮盐酸盐(6e)

按制备 6a•HCl 相同的程序, 用 1,2-二甲基哌啶替代哌啶得标题物 6e•HCl, 收率 45%, m.p. 257~258 °C; ¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ: 8.87 (d, *J*=6.0 Hz, 2H, 2×H''-2), 8.64 (s, 1H, H-2), 8.57 (d, *J*=5.4 Hz, 2H, 2×H''-3), 7.78 (d, *J*=13.3 Hz, 1H, H-5), 7.60 (d, *J*=7.5 Hz, 1H, H-8), 3.32~3.87 (m, 8H, NCH, CH and 3×NCH₂), 2.36 (s, 3H, NCH₃), 1.18~1.37 (m, 7H, 2×CH₂ and CH₃); IR (KBr) ν: 3423, 3056, 2967, 1722, 1666, 1557, 1465, 1128 cm⁻¹; MS *m/z* (%): 516 (M⁺), 488, 460, 384, 340, 122, 104. Anal. calcd for C₂₆H₂₅FN₈OS•HCl: C 56.47, H 4.74, N 20.26; found C 56.58, H 4.61, N 20.44.

致谢 光谱及元素分析由河南大学化学化工学院分析中心完成, 构效关系分析由南京大学化学计算所协作完成。

References

- Zhang, Z.-Y.; Zhang, Y.; Hui, X.-P.; Xu, P.-F.; Shen, D.-P. *Chin. J. Org. Chem.* **2004**, *24*, 1348 (in Chinese). (张自义, 张艳, 惠新平, 许鹏飞, 沈大鹏, 有机化学, **2004**, *24*, 1348.)
- (a) Hu, G. Q.; Xie, S. Q.; Du, G. J.; Huang, W. L.; Zhang, H. B. *Acta Chim. Sinica* **2008**, *66*, 980 (in Chinese). (胡国强, 谢松强, 杜钢军, 黄文龙, 张惠斌, 化学学报, **2008**, *66*, 980.)
(b) Hu, G. Q.; Sun, M. F.; Xie, S. Q.; Huang, W. L.; Zhang, H. B. *Acta Pharma. Sinica* **2007**, *42*, 54 (in Chinese). (胡国强, 孙茂峰, 谢松强, 黄文龙, 张惠斌, 药学学报, **2007**, *42*, 54.)
- (a) Zewge, D.; Chen, C. Y.; Deer, C.; Dormer, P. G.; Hughes, D. L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4276.
(b) Dang, Z.; Yang, Y.; Ji, R.; Zhang, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4523.
- Nakamura, S.; Kozuka, M.; Bastow, K. F.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Suzuki, M.; Tatsuzaki, J.; Morris Natschke, S. L.; Kuo, S. C.; Lee, K. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4396.
- Wang, X. T.; Zhang, J. B. *Chin. Pharm. J.* **2004**, *39*, 890 (in

- Chinese).
(王晓天, 张建宾, 中国药学杂志, **2004**, 39, 890.)
- 6 (a) Gu, Q. L.; Lin, K. J.; Li, Z. Y.; You, Q. D. *Chin J. New Drugs* **2006**, 15, 2127 (in Chinese).
(顾勤兰, 林克江, 李志裕, 尤启冬, 中国新药杂志, **2006**, 15, 2127).
(b) Al-Sound, Y. A.; Al-Masouid, N. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, 14, 790.
- 7 Qiu, Z.-Z.; Zhang, H.-H.; Hui, X.-P.; Xu, P.-F.; Wang, Q.; Du, Y.-P.; Yang, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, 27, 607 (in Chinese).
(邱早早, 张欢欢, 惠新平, 许鹏飞, 王勤, 杜宇平, 杨洋, 有机化学, **2007**, 27, 607.)
- 8 Nosova, E. V.; Sidorova, L. P.; Lipunova, G. N.; Mochul'skaya, N. N.; Chasovskikh, O. M.; Charushin, V. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, 38, 922.
- 9 Tomišić, Z. B.; Kujundžić, N.; Krajačić, M. B.; Višnjevac, A.; Kojić-Prodić, B. *J. Mol. Struct.* **2002**, 611, 73.
- 10 Bose, A. K.; Jayaraman, M.; Okawa, A.; Bari, S. S.; Robb, E. W.; Manhas, M. S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6989.
- 11 Liu, F. M.; Yu, J. X.; Liu, Y. T.; Chen, Y. Z. *Acta Chim. Sinica* **1998**, 56, 618 (in Chinese).
(刘方明, 于建新, 刘育亭, 陈耀祖, 化学学报, **1998**, 56, 618.)

(A0712053 CHEN, J. X.)