

## 环丙氟喹诺酮 C3/C7 双脞的合成及抗肿瘤活性

许秋菊<sup>1</sup>, 侯莉莉<sup>1</sup>, 毋小魁<sup>1</sup>, 谢松强<sup>1</sup>, 胡国强<sup>1\*</sup>, 黄文龙<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>河南大学化学生物研究所, 开封 475001; <sup>2</sup>中国药科大学新药研究中心, 南京 210009)

**摘要** 用酰脞及脞分别作为抗菌氟喹诺酮类药物环丙沙星 C3 羧基和 C7 哌嗪基的等排体, 设计合成了 10 个未见文献报道的双脞 1-环丙基-6-氟-3-(取代苯叉脞酰基)-7-(取代苯叉脞基)-喹啉-4(1*H*)-酮(**3a~3j**) 新化合物。体外抗肿瘤活性实验发现, 双脞化合物对 L1210、HL60 和 CHO 3 种肿瘤细胞抑制活性远高于母体环丙沙星。这表明 C3 羧基和 C7 哌嗪基不是抗肿瘤活性所必需的药效团, 可被其电子等排体取代, 进一步扩展了结构修饰的范围。

**关键词** 氟喹诺酮; 合成; 脞; 生物电子等排体; 抗肿瘤活性

**中图分类号** R914.5 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2013)01-0035-04

## Synthesis and antitumor activity of ciprofloquinolone bis-(C3/C7 hydrazone)s

XU Qiuju<sup>1</sup>, HOU Lili<sup>1</sup>, WU Xiaokui<sup>1</sup>, XIE Songqiang<sup>1</sup>, HU Guoqiang<sup>1\*</sup>, HUANG Wenlong<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Chemical Biology, Henan University, Kaifeng 475001;

<sup>2</sup>Center of Drug Discovery, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

**Abstract** To further explore an efficient route for the development of antitumor fluoroquinolone agents, acylhydrazone and hydrazone as isosteric replacements corresponding to C-3 carboxylic acid group and C-7 piperazine group for ciprofloxacin resulted in ten novel title compounds, thus 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-[(substituted)-*N'*-benzylidene hydrazine]-3-[(substituted) benzylidene-hydrazino-carbonyl]-quinolin-4(1*H*)-ones (**3a~3j**), which were synthesized with their structures characterized by corresponding spectral data. The *in vitro* antitumor activity against L1210, CHO and HL60 cell lines was significantly higher potency than that of parent ciprofloxacin, suggesting that it is unnecessary for an antitumor fluoroquinolone to retain a C-3 carboxyl and a C-7 piperazine ring.

**Key words** fluoroquinolone; synthesis; hydrazone; bioisostere; antitumor activity

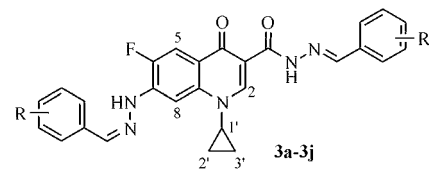
This study was supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 20872028, No. 21072045)

药物创新起始于先导物的发现, 基于机制或/和结构的合理药物设计是发现新先导化合物的有效途径, 电子等排体取代是结构优化常采用的方法之一<sup>[1]</sup>。抗菌氟喹诺酮羧酸不但与蒽醌类抗肿瘤药物具有结构相似性, 而且其作用靶点拓扑异构酶(TOPO)与哺乳动物体内相应的 TOPO 在功能和序列上也具有相似性, 因此, 有望开发出新型结构的抗肿瘤氟喹诺酮(FQ)类药物<sup>[2]</sup>。事实上, 在转化抗菌 FQ 到抗肿瘤 FQ 上已做了大量的探索性工作, 但遗憾的是 FQ 候选物因体内毒性或稳定性或生物利用度等尚难解决的问题而未进入临床评

价<sup>[3]</sup>。因此, 寻找新的修饰途径和方法值得关注。近期研究发现, 抗菌 FQ C-3 羧基虽是抗菌活性所必需的, 但并非是抗肿瘤活性所必要的, 可被其生物电子等排体取代<sup>[4]</sup>。然而, 目前尚不了解 C-7 哌嗪杂环对抗肿瘤活性有何贡献。为此, 本研究采用酰脞和脞作为抗菌氟喹诺酮类药物环丙沙星 C-3 羧基和 C-7 哌嗪基的电子等排体, 设计合成双脞 1-环丙基-6-氟-3-(取代苯叉脞酰基)-7-(取代苯叉脞基)-喹啉-4(1*H*)-酮(表 1, **3a~3j**) 目标化合物, 并通过体外抗肿瘤活性评价, 进一步扩展转化抗菌 FQ 到抗肿瘤 FQ 的新途径。

\* 收稿日期 2012-10-10 \* 通信作者 Tel: 0378-3880680 E-mail: hgqxy@sina.com

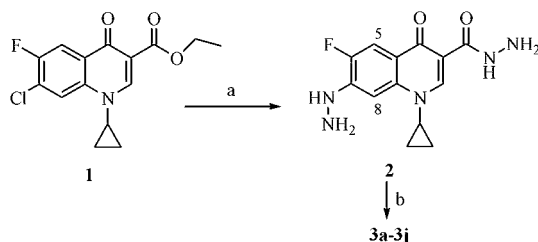
基金项目 国家自然科学基金资助项目(No. 20872028, No. 21072045)

**Table 1** Chemical structures of the title compounds **3a-3j**


Compd.	R	Compd.	R
<b>3a</b>	H	<b>3f</b>	3,4,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
<b>3b</b>	4-OCH <sub>3</sub>	<b>3g</b>	4-CH <sub>3</sub>
<b>3c</b>	2-OCH <sub>3</sub>	<b>3h</b>	4-Cl
<b>3d</b>	3-OCH <sub>3</sub> -4-OH	<b>3i</b>	4-F
<b>3e</b>	3,4-OCH <sub>2</sub> O	<b>3j</b>	4-O <sub>2</sub> N

## 1 合成路线

环丙羧酸酯(**1**)经酯肼解和选择性取代反应到1-环丙基-6-氟-7-胍基喹啉-4(1H)-酮-3-羧酸酰肼(**2**),然后与芳香醛缩合成双胍目标化合物1-环丙基-6-氟-3-(芳叉胍酰基)-7-(芳叉胍基)-喹啉-4(1H)-酮(**3a~3j**)。

**Scheme 1** Synthetic route of the target compounds **3a-3j**a: 80% N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O, reflux; b: Ar-CHO, EtOH, reflux

## 2 化学合成

### 2.1 仪器与试剂

熔点用毛细管法测定,温度未校正;IR由AVATAR360型红外光谱仪测定(KBr压片);<sup>1</sup>H NMR用Bruker AM-400型核磁共振仪测定(溶剂DMSO-*d*<sub>6</sub>);MS为Esquire LC型质谱仪;元素分析仪为PE2400-II型。试剂为分析纯,未经处理,直接使用。环丙羧酸酯(**1**)等试剂为市售分析纯。

### 2.2 1-环丙基-6-氟-7-胍基-喹啉-4(1H)-酮-3-羧酸酰肼(**2**)

环丙羧酸乙酯(**1**) (10 g, 32 mmol)与水合肼(50 mL)在120 °C反应32 h。分离的粗品用无水乙醇重结晶,得金黄色固体**2**,收率90%,mp 236~237 °C;<sup>1</sup>H NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 11.14(s, 1H, CONH), 10.05(s, 1H, NH), 8.60(s, 1H, 2-H), 8.17(s, 1H, 5-H), 7.90(s, 1H, 8-H), 4.15(br. s, 4H, 2 × NH<sub>2</sub>), 3.80~3.75(m, 1H, CH), 1.30~1.12

(m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); IR(KBr) ν: 3 237, 2 965, 1 655, 1 603, 1 537, 1 428; MS *m/z* 292 [M + H]<sup>+</sup>; Anal. calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: C 53.61, H 4.84, N 24.04; found C 53.85, H 4.66, N 24.30。

### 2.3 1-环丙基-6-氟-3-(取代苯叉胍酰基)-7-(取代苯叉胍基)-喹啉-4(1H)-酮(**3a~3j**)合成通法

中间体**2** (0.5 g, 1.7 mmol)与苯甲醛类化合物(3.5 mmol)在无水乙醇(25 mL)中回流反应26 h。滤集产生的固体,用无水乙醇重结晶,得金黄色目标化合物**3a~3j**。

1-环丙基-6-氟-3-(苯叉胍酰基)-7-(*N'*-苯叉胍基)-喹啉-4(1H)-酮(**3a**),收率91%,mp 291~293 °C;<sup>1</sup>H NMR δ: 13.26(s, 1H, CONH), 10.37(s, 1H, 7-NH), 8.68(s, 1H, H-2), 8.46(d, *J* = 13.2 Hz, 1H, H-5), 8.40(br. s, 2H, 2 × CH = N), 8.20(d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-8), 7.77~7.40(m, 10H, Ph-H), 3.81~3.84(m, 1H, H'-1), 1.32~1.20(m, 4H, H'-2 and H'-3); IR(KBr) ν: 3 447, 1 616, 1 527, 1 433 cm<sup>-1</sup>; MS *m/z* 468 [M + H]<sup>+</sup>; Anal. calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: C 69.37, H 4.74, N 14.98; Found C 69.62, H 4.55, N 15.13。

1-环丙基-6-氟-3-(对甲氧苯叉胍酰基)-7-(*N'*-对甲氧苯叉胍基)-喹啉-4(1H)-酮(**3b**),收率90%,mp 265~267 °C;<sup>1</sup>H NMR δ: 13.19(s, 1H, CONH), 10.20(s, 1H, NH), 8.67(s, 1H, H-2), 8.58(d, *J* = 13.2 Hz, 1H, H-5), 8.32(br. s, 2H, 2 × CH = N), 8.19(d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-8), 7.67~7.04(m, 8H, Ph-H), 3.89(br. s, 6H, 2 × OCH<sub>3</sub>), 3.36(m, 1H, H'-1), 1.30~1.14(m, 4H, H'-2 and H'-3); IR(KBr) ν: 3 021, 1 632, 1 544, 1 433 cm<sup>-1</sup>; MS *m/z* 528 [M + H]<sup>+</sup>; Anal. calcd. for C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: C 66.03, H 4.97, N 13.27; Found C 66.27, H 4.74, N 13.52。

1-环丙基-6-氟-3-(邻甲氧苯叉胍酰基)-7-(*N'*-邻甲氧苯叉胍基)-喹啉-4(1H)-酮(**3c**),收率82%,mp 246~248 °C;<sup>1</sup>H NMR δ: 13.17(s, 1H, CONH), 10.23(s, 1H, NH), 8.64(s, 1H, H-2), 8.52(d, *J* = 13.2 Hz, 1H, H-5), 8.34(br. s, 2H, 2 × CH = N), 8.21(d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-8), 7.65~7.13(m, 8H, Ph-H), 3.92(br. s, 6H, 2 × OCH<sub>3</sub>), 3.34(m, 1H, H'-1), 1.28~1.12(m, 4H, H'-2 and H'-3); IR(KBr) ν: 3 046, 1 634, 1 547, 1 438 cm<sup>-1</sup>; MS *m/z* 528 [M + H]<sup>+</sup>; Anal. calcd. for C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: C 66.03, H 4.97, N 13.27; Found C 66.25, H 4.78, N 13.56。

1-环丙基-6-氟-3-(4-羟基-3-甲氧苯叉胍酰基)-7-(*N'*-(4-羟基-3-甲氧)苯叉胍基)-喹啉-4(1H)-酮(**3d**),收率94%,mp > 300 °C;<sup>1</sup>H NMR δ: 13.20(s, 1H, CONH), 11.22(s, 1H, NH), 9.96 and 10.15(2s, 2H, 2 × OH), 8.68(s, 1H, H-2), 8.42(d, *J* = 13.2 Hz, 1H, H-5), 8.17(br. s, 2H, 2 × CH = N), 8.05(d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-8), 7.52~7.23(m, 6H, Ph-H), 3.87(br. s, 6H, 2 × OCH<sub>3</sub>), 3.82(m, 1H, H'-1), 1.33~1.20(m, 4H, H'-2 and H'-3); IR(KBr) ν: 3 365,

1 632, 1 557, 1 448  $\text{cm}^{-1}$ ; MS  $m/z$  560  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; Anal. calcd. for  $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_6$ : C 62.25, H 4.68, N 12.52; Found C 62.51, H 4.46, N 12.80。

1-环丙基-6-氟-3-(3,4-二氧亚甲基苯叉脞酰基)-7-[ $N'$ -(3,4-二氧亚甲基)苯叉脞基]-喹啉-4(1H)-酮(**3e**), 收率 92%, mp > 300  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$ : 13.18 (s, 1H, CONH), 10.22 (s, 1H, NH), 8.74 (s, 1H, H-2), 8.36 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H, H-5), 8.18 (br. s, 2H,  $2 \times \text{CH} = \text{N}$ ), 8.01 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H-8), 7.36 ~ 7.00 (m, 6H, Ph-H), 6.11 (s, 4H,  $2 \times \text{OCH}_2\text{O}$ ), 3.82 (m, 1H, H'-1), 1.31 ~ 1.16 (m, 4H, H'-2 and H'-3); IR (KBr)  $\nu$ : 3 086, 1 626, 1 535, 1 449  $\text{cm}^{-1}$ ; MS  $m/z$  556  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; Anal. calcd. for  $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_6$ : C 62.70, H 3.99, N 12.61; Found C 62.91, H 4.14, N 12.88。

1-环丙基-6-氟-3-(3,4,5-三甲氧基苯叉脞酰基)-7-[ $N'$ -(3,4,5-三甲氧基)苯叉脞基]-喹啉-4(1H)-酮(**3f**), 收率 84%, mp 272 ~ 274  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$ : 13.16 (s, 1H, CONH), 10.24 (s, 1H, NH), 8.63 (s, 1H, H-2), 8.32 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H, H-5), 8.16 (br. s, 2H,  $2 \times \text{CH} = \text{N}$ ), 8.04 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H-8), 7.43 ~ 7.21 (m, 4H, Ph-H), 3.86 and 3.89 (br. s, 18H,  $6 \times \text{OCH}_3$ ), 3.80 (m, 1H, H'-1), 1.32 ~ 1.18 (m, 4H, H'-2 and H'-3); IR (KBr)  $\nu$ : 3 073, 1 628, 1 546, 1 447  $\text{cm}^{-1}$ ; MS  $m/z$  648  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; Anal. calcd. for  $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{FN}_5\text{O}_8$ : C 61.20, H 5.29, N 10.81; Found C 61.46, H 5.12, N 11.06。

1-环丙基-6-氟-3-(对甲基苯叉脞酰基)-7-( $N'$ -对甲基苯叉脞基)-喹啉-4(1H)-酮(**3g**), 收率 84%, mp 261 ~ 263  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$ : 13.12 (s, 1H, CONH), 10.16 (s, 1H, NH), 8.62 (s, 1H, H-2), 8.54 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H, H-5), 8.27 (br. s, 2H,  $2 \times \text{CH} = \text{N}$ ), 8.15 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H-8), 7.63 ~ 6.87 (m, 8H, Ph-H), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.36 (m, 1H, H'-1), 2.38 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -Ph); 1.26 ~ 1.13 (m, 4H, H'-2 and H'-3); IR (KBr)  $\nu$ : 3 036, 1 627, 1 546, 1 445  $\text{cm}^{-1}$ ; MS  $m/z$  496  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; Anal. calcd. for  $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_2$ : C 70.29, H 5.29, N 14.13; Found C 70.54, H 5.12, N 14.38。

1-环丙基-6-氟-3-(对氟苯叉脞酰基)-7-( $N'$ -对氟苯叉脞基)-喹啉-4(1H)-酮(**3h**), 收率 92%, mp 270 ~ 272  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$ : 13.24 (s, 1H, CONH), 11.25 (s, 1H, NH), 8.72 (s, 1H, H-2), 8.51 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H, H-5), 8.20 (br. s, 2H,  $2 \times \text{CH} = \text{N}$ ), 8.12 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H-8), 7.81 ~ 7.53 (m, 8H, Ph-H), 3.85 (m, 1H, H'-1), 1.37 ~ 1.22 (m, 4H, H'-2 and H'-3); IR (KBr)  $\nu$ : 3 038, 1 630, 1 548, 1 437  $\text{cm}^{-1}$ ; MS  $m/z$  504  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; Anal. calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ : C 64.41, H 4.00, N 13.91; Found C 64.68, H 4.13, N 14.12。

1-环丙基-6-氟-3-(对氯苯叉脞酰基)-7-( $N'$ -对氯苯叉脞基)-喹啉-4(1H)-酮(**3i**), 收率 85%, mp 256 ~ 257  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$ : 13.18 (s, 1H, CONH), 10.64 (s, 1H, NH), 8.68

(s, 1H, H-2), 8.47 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H, H-5), 8.16 (br. s, 2H,  $2 \times \text{CH} = \text{N}$ ), 8.07 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H-8), 7.74 ~ 7.36 (m, 8H, Ph-H), 3.66 (m, 1H, H'-1), 1.33 ~ 1.20 (m, 4H, H'-2 and H'-3); IR (KBr)  $\nu$ : 3 056, 1 634, 1 546, 1 443  $\text{cm}^{-1}$ ; MS  $m/z$  536  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; Anal. calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_2$ : C 60.46, H 3.76, N 13.06; Found C 60.71, H 3.53, N 13.31。

1-环丙基-6-氟-3-(对硝基苯叉脞酰基)-7-( $N'$ -对硝基苯叉脞基)-喹啉-4(1H)-酮(**3j**), 收率 83%, mp > 300  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$ : 13.28 (s, 1H, CONH), 11.26 (s, 1H, NH), 8.68 (s, 1H, H-2), 8.47 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H, H-5), 8.23 (br. s, 2H,  $2 \times \text{CH} = \text{N}$ ), 8.16 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H-8), 7.83 ~ 7.54 (m, 8H, Ph-H), 3.86 (m, 1H, H'-1), 1.38 ~ 1.24 (m, 4H, H'-2 and H'-3); IR (KBr)  $\nu$ : 3 047, 1 636, 1 555, 1 445  $\text{cm}^{-1}$ ; MS  $m/z$  558  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; Anal. calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_6$ : C 58.17, H 3.62, N 17.59; Found C 58.42, H 3.46, N 17.82。

## 2.3 活性评价

2.3.1 抗菌活性筛选<sup>[5]</sup> 目标化合物 **3a** ~ **3j** 及对照环丙沙星(CFX)用 DMSO 预配成 128  $\mu\text{g}/\text{mL}$  供试液,用标准试管二倍稀释法测定其对金黄色葡萄球菌(*S. aureus* ATCC 25923)和大肠埃希菌(*E. coli* ATCC25922)的最低抑菌浓度(MIC)。

2.3.2 抗肿瘤活性筛选 对合成的 10 个双脞化合物 **3a** ~ **3j** 及对照 CFX 用 DMSO 配成  $1.0 \times 10^{-2}$  mol/L 的储备液,用 RPMI-1640 培养液稀释到所需浓度。取对数生长期的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞以每孔 5 000 个细胞的密度接种于 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 g/L MTT 溶液 100  $\mu\text{L}$ ,继续培养 4 h 后弃上清液,每孔加入二甲亚砜 150  $\mu\text{L}$ ,轻轻振荡 30 min,用酶标仪在 570 nm 处测其吸收度;取对数生长期的鼠白血病细胞(L1210)和人白血病细胞(HL60),以每孔 7 000 个细胞的密度接种于 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 g/L MTT 溶液 100  $\mu\text{L}$ ,继续培养 4 h 后加入 10% SDS 溶液 100  $\mu\text{L}$  培养过夜,用酶标仪在 570 nm 处测其吸收度。按公式计算各组对肿瘤细胞的抑制率:细胞抑制率(%) =  $(1 - \text{实验组吸收度} / \text{对照组吸收度}) \times 100$ 。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得剂量-效应方程,依此计算出各供试化合物对实验肿瘤细胞的半数抑制浓度( $\text{IC}_{50}$ ),结果见表 2。

**Table 2** Inhibitory activities of target compounds (**3a-3j**) against L1210, HL60 and CHO tumor cells

Compd.	IC <sub>50</sub> / (μmol/L)		
	L1210	HL60	CHO
<b>3a</b>	12.6	14.2	10.4
<b>3b</b>	8.4	10.6	8.4
<b>3c</b>	5.2	7.0	2.5
<b>3d</b>	1.7	2.8	1.5
<b>3e</b>	16.7	15.4	13.7
<b>3f</b>	23.5	18.4	15.7
<b>3g</b>	20.6	14.5	11.6
<b>3h</b>	15.7	22.3	16.2
<b>3i</b>	5.3	7.2	6.2
<b>3j</b>	17.8	21.4	14.5
Ciprofloxacin	>150	>150	>150

### 2.3.3 活性评价结果

目标化合物体外对金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌的最低抑菌浓度(MIC)均大于64 μg/mL,与对照CFX(MIC < 1.0 μg/mL)相比,其抗菌活性均消失;而其抗肿瘤活性(表1)显著高于对照CFX(IC<sub>50</sub> > 150 μmol/L)的活性,表明羧基和哌嗪基不是抗肿瘤活性所必需的药效团,可被其电子等排体

取代,这为抗肿瘤氟喹诺酮类药物的深入研究提供了新思路。

### 参考文献

- [1] Huggins DJ, Sherman W, Tidor B. Rational approaches to improving selectivity in drug design[J]. *J Med Chem*, 2003, **46**(10): 1424-1444.
- [2] Mugnaini C, Pasquini S, Corelli F. The 4-quinolone-3-carboxylic acid motif as a multivalent scaffold in medicinal chemistry[J]. *Curr Med Chem*, 2009, **16**(14): 1746-1767.
- [3] Xie SQ, Chen YS, Wang GQ, et al. Synthesis and antitumor evaluation of *S*-triazolothiadiazines and pyrazolo *S*-triazoles derived from ciprofloxacin[J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2012, **47**(1): 66-71.
- [4] Hu GQ, Hou LL, Wang GQ, et al. Synthesis and antitumor and antibacterial activities of fluoroquinolone C-3 isosteres I. Norfloxacin C-3 carbonylhydrazone derivatives[J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2012, **43**(4): 298-301.
- [5] Hu GQ, Sun MF, Xie SQ, et al. Synthesis and antibacterial activity of 3-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-*S*-triazolo [3,4-b] [1,3,4] thiadiazole hydrochlorides[J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2007, **42**(1): 54-57.

## · 征订启事 ·

### 欢迎订阅 2013 年《中国药科大学学报》

《中国药科大学学报》是由国家教育部主管、中国药科大学主办的药学中文核心期刊,主要刊登合成药物化学、天然药物化学、生药学、中药学、药剂学、药物分析、药物生物技术、药理学、药代动力学等学科的原创研究论著。

《中国药科大学学报》在药学界享有较高的学术声誉,目前已被国际上多家著名权威数据库(CA, IPA, SCOPUS, JST, IC, EMBASE/Excerpta Medica, CAS)等所收录,被国内权威数据库:《中文核心期刊要目总览》、中国科技论文统计源数据库、中国科学引文数据库等列为药学类核心期刊,屡获国家新闻出版总署、教育部、科技部等各种优秀期刊奖。

2008年,《中国药科大学学报》被评为中国精品科技期刊,2006、2008、2010年连续3次被教育部评为中国高校精品科技期刊。据中国知网,中国学术期刊(光盘版)电子杂志社《中国学术期刊影响因子年报(2010版)》公布的最新数据,《中国药科大学学报》复合影响因子为1.171,位居中国药学期刊第4位。学术影响力极高,在高等院校、科研机构、制药企业、医院等单位拥有众多读者。

本刊为双月刊,96页。国际标准开本,国内外公开发行。欢迎到当地邮局订阅,漏订者可直接与编辑部联系。

国内刊号:CN 32-1157/R

ISSN:1000-5048

国内邮发代号:28-115

定价:20元/期,全年120元

地址:南京童家巷24号

邮政编码:210009

电话:025-83271566/562

传真:025-83271279

E-mail:cpuxuebao@sohu.com

xuebao@cpu.edu.cn

http://www.zgykdxxb.cn