

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D401/04

A61K 31/47



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99805914.5

[45] 授权公告日 2004 年 6 月 2 日

[11] 授权公告号 CN 1152029C

[22] 申请日 1999.4.6 [21] 申请号 99805914.5

[30] 优先权

[32] 1998.4.6 [33] JP [31] 110146/1998

[32] 1998.11.30 [33] JP [31] 340217/1998

[86] 国际申请 PCT/JP1999/001799 1999.4.6

[87] 国际公布 WO1999/051588 日 1999.10.14

[85] 进入国家阶段日期 2000.11.7

[71] 专利权人 富山化学工业株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 林一也 鬼头德典 满山顺一

山川哲规 黑田宏 川渊启代

审查员 韩 涛

[74] 专利代理机构 隆天国际知识产权代理有限公司

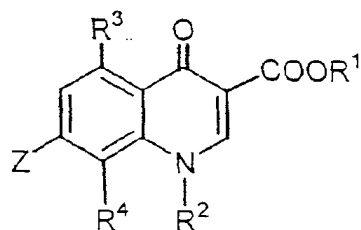
代理人 郑 霞 杨淑媛

权利要求书 2 页 说明书 75 页

[54] 发明名称 喹啉酮羧酸衍生物及其盐

[57] 摘要

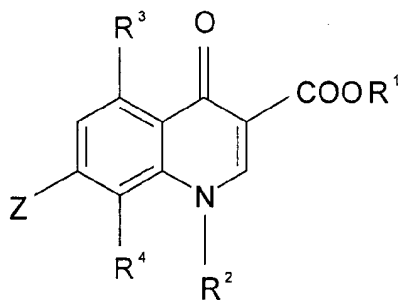
本专利发明涉及一种对革兰氏阳性菌，特别是对疮疱丙酸杆菌具有强抗菌作用的新型喹啉酮羧酸衍生物及其盐。其通式为：式中： R^1 为氢原子或羧基保护基； R^2 为选择性取代的 C_{3-6} 环烷基； R^3 为氢原子、卤素原子、选择性取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷基硫(代)基、选择性保护的羟基或氨基，或硝基； R^4 为选择性取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基；Z 为被选自卤素原子、选择性取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基硫代基或氨基、以及选择性保护的羟基或氨基中的至少一个基团所选择性取代的吡啶-4-基或者吡啶-3-基。



[1]

ISSN 1008-4274

1、由下述结构式表示的喹啉酮羧酸衍生物或其盐：



5

式中：

R^1 为氢原子或羧基保护基；

R^2 为选择性取代的 C_{3-6} 环烷基；

R^3 为氢原子、选择性取代的 C_{1-6} 烷基或选择性保护的氨基；

10 R^4 为选择性取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基；以及

Z 为被选自选择性取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或氨基以及选择性保护的氨基中的至少一个基团所选择性取代的吡啶-4-基或者吡啶-3-基；

当 R^2 中的 C_{3-6} 环烷基， R^3 中的 C_{1-6} 烷基，或 R^4 中的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基， Z 中吡啶-4-基或吡啶-3-基的取代基—— C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或
15 氨基被取代时，取代基选自卤素原子、选择性保护的羟基、选择性保护的氨基、选择性保护的 C_{1-6} 烷基氨基、以及 C_{1-6} 烷基中的至少一个基团。

2、根据权利要求 1 所述的喹啉酮羧酸衍生物或其盐，其特征是， Z 为被选自选择性取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或氨基中的至少一个基团所选择性取代的吡啶-4-基或者吡啶-3-基。

20 3、根据权利要求 1 或 2 所述的喹啉酮羧酸衍生物或其盐，其特征是， R^2 为环丙基； R^3 为氢原子、 C_{1-6} 烷基或氨基； Z 为被选自选择性取代的

C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或氨基中的至少一个基团所选择性取代的吡啶-3-基。

4、根据权利要求1或2所述的喹啉酮羧酸衍生物或其盐，其特征是，R³为氢原子；R⁴为甲基或甲氧基；Z为由选自甲基、羟甲基、氨基、甲氨基或者二甲氨基中的至少一个基团所选择性取代的吡啶-3-基。

5 5、根据权利要求3所述的喹啉酮羧酸衍生物或其盐，其特征是，R³为氢原子；R⁴为甲基或甲氧基；Z为由选自甲基、羟甲基、氨基、甲氨基或者二甲氨基中的至少一个基团所选择性取代的吡啶-3-基。

6、1-环丙基-7-(2,6-二甲基-4-吡啶基)-8-甲基-4-羰基-1,4-二氢化-3-喹啉羧酸或其盐。

10 7、1-环丙基-8-甲基-7-[5-甲基-6-(甲胺基)-3-吡啶基]-4-羰基-1,4-二氢化-3-喹啉羧酸或其盐。

8、7-(6-氨基-5-甲基-3-吡啶基)-1-环丙基-8-甲氧基-4-羰基-1,4-二氢化-3-喹啉羧酸或其盐。

喹诺酮羧酸衍生物及其盐

5 技术领域

本发明涉及一种新型喹诺酮羧酸衍生物及其盐。特别是对革兰氏阳性菌，尤其是对疮疱丙酸杆菌（疮疱棒杆菌）具有强抗菌作用的新型喹诺酮羧酸衍生物及其盐。

背景技术

10 众所周知，4-羰基喹啉-1，4-二羟基-3-羧酸的衍生物具有抗菌作用。例如在特公昭 55-50591 号公报、特开平 1-100166 号公报等中均记载了 4-羰基喹啉-1，4-二羟基-3-羧酸的第七位上，吡啶经碳-碳结合的化合物。

再有，4-羰基喹啉-1，4-二羟基-3-羧酸的第一位上是带环丙基的化合物，如众所周知的以希扑罗氟诺沙星（原文：シプロフロキサシン）为首15 的很多化合物。

另外，4-羰基喹啉-1，4-二羟基-3-羧酸的衍生物，即关于喹诺酮类皮肤外用药，只有纳吉氟诺沙星（原文：ナジフロキサシン，以下同）被应用于临床。

20 纳吉氟诺沙星及上述专利公报中记载的化合物对化脓性疾患的病原菌，例如葡萄球菌等革兰氏阳性菌，尤其是丙酸杆菌引起的痤疮的活性不够。为此，寄希望开发对上述菌有效，并具有广谱抗菌范围的合成抗菌药剂。

另一方面，人们对喹诺酮类合成抗菌药剂的安全性，如光毒性、变异25 原性仍持有争议。[Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 33,

685-706(1994); 变异原性实验, 2(3), 154-161(1993)]。

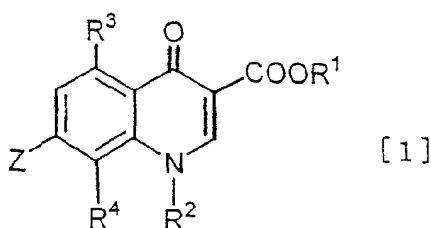
所以, 不仅希望能开发具有强抗菌力且具有广谱抗菌范围的喹啉酮类合成抗菌剂, 还要求其具有更高的安全性。

发明内容

5 基于上述情况, 经本发明人的努力研究, 发现了 4-羰基喹啉-1, 4-二羟基-3-羧酸的第一位为环烷基、第七位是碳-碳结合的吡啶基, 第八位拥有烷基或烷氧基, 其通式[1]的喹啉酮羧酸衍生物或其盐对于各种葡萄球菌等的革兰氏阳性菌、大肠菌等革兰氏阴性菌都具有优异的抗菌活性, 特别是对丙酸杆菌所引起的痤疮有着良好的抗菌活性, 并且, 是一种
10 高安全性的化合物, 从而完成了本发明。

本发明提供了如下通式的新型喹啉酮羧酸衍生物及其盐。

15



20 式中: R¹ 为氢原子或羧基保护基; R² 可以为选择性取代的环烷基; R³ 为氢原子、卤素原子、也可以是选择性取代的烷基、烷氧基、或者烷基硫(代)基, 也可以是选择性保护的羟基或氨基, 或硝基; R⁴ 可以为选择性取代的烷基或烷氧基; Z 为可用选自卤素原子、选择性取代的烷基、链烯基、环烷基、烷氧基、烷基硫代基或氨基, 以及选择性保护的羟基或者氨基中的至少一个基团进行选择取代的吡啶-4-基或者吡啶-3-基。

以下详细说明本发明的化合物。

25 只要本说明书中未加以特别限定, 则意味着卤素原子表示氟原子、氯原子、溴原子或碘原子; 烷基是指甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔-丁基及戊基等直链状或支链状的 C₁₋₆ 烷基;

链烯基是指乙烯基及丙烯基等直链状或支链状的 C_{2-6} 链烯基；环烷基是指环丙基、环戊基、及环己基等的 C_{3-6} 环烷基；亚烷基是指亚甲基、乙烯、丙烯等的 C_{1-6} 亚烷基；烷氧基是指甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔-丁氧基、及戊氧基等直链状或支链状的 C_{1-6} 烷氧基；烷基硫（代）基系指甲硫、乙硫、正丙硫、异丙硫、正丁硫、异丁硫、仲丁硫、叔-丁硫、及戊硫等直链状或支链状的 C_{1-6} 烷基硫（代）基；烷基氨基是指甲基氨、乙基氨、丙基氨、丁基氨、戊基氨、己基氨、二甲基氨、二乙基氨、甲基乙基氨、二丙基氨、二丁基氨、及二戊基氨等直链状或支链状的 C_{1-6} 烷基取代的氨基；芳基是指苯基、萘基等；

10 杂环基是指形成该环的异项原子可以从氧原子、氮原子和硫原子遴选出的含有一个以上异项原子的四元环、五元环或六元环，或者它们的缩聚环，如氧杂环丁烷基（原文：オキサタニル）、硫杂环丁烷基（原文：チエタニル）、氮杂环丁烷基（原文：アゼチジニル）、呋喃基、吡咯基、噁唞基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、噻唑基、吡咯烷基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、吡啶基、喹啉基、嘧啶基（原文：ピリミジニル）、及吗啉基（原文：モルホリニル）等。

15

R^2 中的环烷基； R^3 中的烷基、烷氧基或烷基硫基； R^4 中的烷基或烷氧基；Z 中吡啶基的取代基——烷基、链烯基、环烷基、烷氧基、烷基硫代或氨基可以被选自卤素原子、选择性保护的羟基、选择性保护的氨基、

20 选择性保护的烷基氨基、烷基、烷氧基、芳基、环烷基、链烯基，以及由卤素原子取代的烷基中的至少一个基团进行选择取代。

羧基的保护基包括通常作为羧基保护基使用的所有基，例如：甲基、乙基、正丙基、异丙基、1, 1-二甲基丙基、正丁基、及叔-丁基等的烷基；苯基、以及萘基等的芳基；苄基、二苯甲基、三苯甲基、p-硝基苄基、p-甲氧基苄基、以及双（p-甲氧基苄基）甲基等的芳烷基；乙酰基甲基、苯

25

甲酰甲基、p-硝基苯酰甲基、p-溴苯甲酰甲基及 p-甲磺酰苯甲酰甲基等的酰基-烷基；2-四羟基吡喃基和 2-四羟基呋喃基（呋喃基原文：フラニル）、等的含氧杂环基；2，2，2-三氯乙基等的类卤基-烷基；2-（三甲基硅烷基）乙基等的烷基硅烷基；乙酸基甲基、丙酸基羟甲基、及三甲基乙酰羟甲基等的酰基羟基烷基；酞酰亚胺基甲基和琥珀酸亚胺基甲基等的含氮杂环-烷基；环己基等的环烷基；甲氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基和 2-（三甲基硅烷基）乙氧基甲基等的烷氧基-烷基；苄氧基甲基等的烷基-烷氧基-烷基；甲基硫代甲基以及 2-甲基硫代乙基等的烷基硫代-烷基；苯基硫代甲基等的芳基硫代-烷基；1，1-二甲基-2-丙烯基、3-甲基-3-丁烯基和烯丙基等的链烯基；以及三甲基硅烷基、三乙基硅烷基、三异丙基硅烷基、二乙基异丙基硅烷基、叔-丁基二甲基硅烷基、叔-丁基二苯基硅烷基、二苯基甲基硅烷基和叔-丁基甲氧基苯基硅烷基等的取代硅烷基等等。

氨基和烷基氨基的保护基包括通常可以作为氨基保护基使用的所有基。例如：三氯乙氧基羰基、三溴基乙氧基羰基、苄氧基羰基、p-硝苄基羰基、o-溴苄氧基羰基、（单-、双-、三-）氯代乙酰胺基、三氟乙酰胺基、苯基乙酰胺基、甲酰基、乙酰胺基、苯甲酰基、叔-正戊基氧基羰基、叔-丁氧基羰基、p-甲氧基苄氧基羰基、3，4-二甲氧基苄氧基羰基、4-（苯偶氮）苄氧基羰基、2-糠基氧基羰基、二苯基甲氧基羰基、1，1-二甲基丙氧基羰基、异丙氧基羰基、临苯二甲酰、琥珀酰、丙氨酰、白氨酰、1-金刚烷基氧基羰基和 8-喹啉基氧基羰基等的酰基；苄基、二苯甲基及三苯甲基等的芳烷基；2-硝基苯基硫代及 2，4-二硝基苯基硫代等的芳基硫代基；甲磺酰及 p-甲苯磺酰等的烷基-或芳基-磺酰基；N，N-二甲胺基亚甲基等的二烷基胺基亚烷基；苯亚甲基、2-羟基苯亚甲基、2-羟基-5-氯苯亚甲基和 2-羟基-1-萘基亚甲基等的芳亚烷基；3-羟基-4-吡啶基亚甲基等的含氮杂环亚烷基；环亚己基、2-乙氧基羰基环亚己基、2-乙氧基羰基环

亚戊基、2-乙酰基环亚己基和 3,3-二甲基-5-羟基环亚己基等的环亚烷基；二苯基磷酰基和二苄基磷酰基等的二芳基-或二芳烷基磷酰基；5-甲基-2-羰基-2H-1,3-二噁茂（二噁茂原文：ジオキソール）-4-基-甲基等的含氧杂环烷基，以及三甲基硅烷基等的取代硅烷基等。

- 5 羟基的保护基包括通常作为羟基保护基使用的所有基团。例如；苄基氧基羰基、4-硝苄基氧基羰基、4-溴苄氧基羰基、4-甲氧基苄氧基羰基、3,4-二甲氧基苄氧基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔-丁氧基羰基、1,1-二甲氧基丙氧基羰基、异丙氧基羰基、异丁基氧基羰基、二苯基甲氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、2,2,2-三溴乙氧基羰基、2-（三甲基硅烷基）乙氧基羰基、2-（苯基磺酰）乙氧基羰基、2-（苯基膦（苯基
- 10 膦原文：トリフェニルホスホニオ））乙氧基羰基、2-糠基氧基羰基、1-金刚烷基（金刚烷基原文：アダマンチル）氧基羰基、乙烯基氧基羰基、烯丙基氧基羰基、S-苄基硫代羰基、4-乙氧基-1-萘氧基羰基、8-喹啉基氧基羰基、乙酰基、甲酰基、氯乙酰基、二氯乙酰基、三氯乙酰基、三氟代
- 15 乙酰基、甲氧基乙酰基、苯氧基乙酰基、三甲苯乙酰基和苯酰基等的酰基；甲基、叔-丁基、2,2,2-三氯乙基和 2-三甲基硅烷基乙基等的烷基；烯丙基等的链烷基；苄基、p-甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、二苯基甲基和三苯甲基等的芳烷基；四氢呋喃基、四氢吡喃基、和四氢硫代吡喃基等的含氧及含硫的杂环基；甲氧基甲基、苄氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、
- 20 2,2,2-三氯乙氧基甲基、2-（三甲基硅烷基）乙氧基甲基和 1-乙氧基乙基等的烷氧基-烷基；甲磺酰基和 p-甲苯磺酰基等的烷基-及芳基-磺酰基（原文：アリールースルホニル）；还有如三甲基硅烷基、三乙基硅烷基、三异丙基硅烷基、二乙基异丙基硅烷基、叔-丁基二甲基硅烷基、叔-丁基二苯基硅烷基、二苯基甲基硅烷基和叔-丁基甲氧基苯基硅烷基等的取代硅
- 25 烷基等。

通式[1]化合物的盐可以是通常所知的氨基等的碱性基或者羟基以及羧基等的酸性基的盐。

作为碱性基中的盐，可列举出例如，盐酸、氢溴酸和硫酸等的无机酸的盐；以及酒石酸、乙酸、柠檬酸、三氯醋酸和三氟醋酸等的有机羧酸的盐；还有甲磺酸、苯磺酸、p-甲苯磺酸、苯基磺酸和萘磺酸等磺酸的盐。

另外，作为酸性基中的盐，可列举出例如，与钠和钾等碱性金属的盐；与钙和镁等碱土类金属的盐；铵盐；及与三甲基胺、三乙基胺、三丁基胺、吡啶、N，N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、二乙基胺、二环己基胺、普鲁卡因、二苄基胺、N-苄基-β-苯乙胺、埃费那敏（原文：1-
10 エフェナミン）和N，N'-二苄基乙二胺等含氮有机盐基的盐。

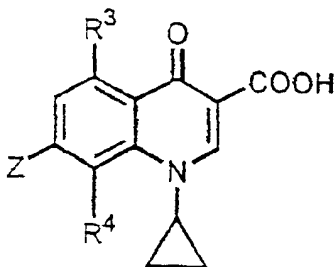
在上述盐中，作为通式[1]化合物理想的盐，所列举出的是药理学允许的盐。

本发明具有代表性的化合物可例举如下。其简写符号的含义是

Me: 甲基、Et: 乙基、diMe: 二甲基、triMe: 三甲基、Cbz: 苄氧基
15 羰基、cyclopropyl: 环丙基、Pyridyl: 吡啶基、oxide: 氧化物、diNH₂:
二氨基。

再有，Z项中括号内的内容表示吡啶基的取代基。

20



25

	No.	R ³	R ⁴	Z

5	1.	H	Me	3-Pyridyl
	2.	H	Me	(6-Me), 3-Pyridyl
	3.	H	Me	(6-Et), 3-Pyridyl
	4.	H	Me	(5-Me), 3-Pyridyl
	5.	H	Me	(5-CH ₂ OH), 3-Pyridyl
10	6.	H	Me	(6-NH ₂), 3-Pyridyl
	7.	H	Me	(5-NH ₂), 3-Pyridyl
	8.	H	Me	(6-OMe), 3-Pyridyl
	9.	H	Me	(6-NHMe), 3-Pyridyl
	10.	H	Me	(6-NMe ₂), 3-Pyridyl
	11.	H	Me	(6-CH=CH ₂), 3-Pyridyl
15	12.	H	Me	(6-Cl), 3-Pyridyl
	13.	H	Me	(6-cyclopropyl), 3-Pyridyl
	14.	H	Me	(6-SMe), 3-Pyridyl
	15.	H	Me	(5, 6-diMe), 3-Pyridyl
	16.	H	Me	(4, 6-diMe), 3-Pyridyl
20	17.	H	Me	(4, 5, 6-triMe), 3-Pyridyl
	18.	H	Me	(6-Me, 5-Et), 3-Pyridyl
	19.	H	Me	(5-Me, 6-NH ₂), 3-Pyridyl
	20.	H	Me	(5-Me, 6-NHMe), 3-Pyridyl
	21.	H	Me	(5-Me, 6NMeEt), 3-Pyridyl
25	22.	H	Me	(5-Me, 6-NMe ₂), 3-Pyridyl
	23.	H	Me	(5, 6-diNH ₂), 3-Pyridyl

	24.	H	Me	(5-Me, 6-CH ₂ NMeCbz), 3-Pyridyl
	25.	H	Me	(5-Me, 6-CH ₂ NH ₂), 3-Pyridyl
	26.	H	Me	(5-Me, 6-CH ₂ OH), 3-Pyridyl
5	27.	Me	Me	3-Pyridyl
	28.	Me	Me	(6-Me), 3-Pyridyl
	29.	Me	Me	(6-Et), 3-Pyridyl
	30.	Me	Me	(5-Me), 3-Pyridyl
	31.	Me	Me	(5-CH ₂ OH), 3-Pyridyl
10	32.	Me	Me	(6-NH ₂), 3-Pyridyl
	33.	Me	Me	(5-NH ₂), 3-Pyridyl
	34.	Me	Me	(6-OMe), 3-Pyridyl
	35.	Me	Me	(6-NHMe), 3-Pyridyl
	36.	Me	Me	(6-CH=CH ₂), 3-Pyridyl
15	37.	Me	Me	(6-Cl), 3-Pyridyl
	38.	Me	Me	(6-cyclopropyl), 3-Pyridyl
	39.	Me	Me	(6-SMe), 3-Pyridyl
	40.	Me	Me	(5, 6-diMe), 3-Pyridyl
	41.	Me	Me	(4, 6-diMe), 3-Pyridyl
20	42.	Me	Me	(4, 5, 6-triMe), 3-Pyridyl
	43.	Me	Me	(6-Me, 5-Et), 3-Pyridyl
	44.	Me	Me	(5-Me, 6-NH ₂), 3-Pyridyl
	45.	Me	Me	(5-Me, 6-NHMe), 3-Pyridyl
	46.	Me	Me	(5-Me, 6NMeEt), 3-Pyridyl
25	47.	Me	Me	(5-Me, 6-NMe ₂), 3-Pyridyl

	48.	Me	Me	(5, 6-diNH ₂), 3-Pyridyl
	49.	Me	Me	(5-Me, 6-CH ₂ NMeCbz), 3-Pyridyl
	50.	Me	Me	(5-Me, 6-CH ₂ NH ₂), 3-Pyridyl
5	51.	Me	Me	(5-Me, 6-CH ₂ OH), 3-Pyridyl
	52.	NH ₂	Me	3-Pyridyl
	53.	NH ₂	Me	(6-Me), 3-Pyridyl
	54.	NH ₂	Me	(6-Et), 3-Pyridyl
	55.	NH ₂	Me	(5-Me), 3-Pyridyl
10	56.	NH ₂	Me	(5-CH ₂ OH), 3-Pyridyl
	57.	NH ₂	Me	(6-NH ₂), 3-Pyridyl
	58.	NH ₂	Me	(5-NH ₂), 3-Pyridyl
	59.	NH ₂	Me	(6-OMe), 3-Pyridyl
	60.	NH ₂	Me	(6-NHMe), 3-Pyridyl
15	61.	NH ₂	Me	(6-CH=CH ₂), 3-Pyridyl
	62.	NH ₂	Me	(6-Cl), 3-Pyridyl
	63.	NH ₂	Me	(6-cyclopropyl), 3-Pyridyl
	64.	NH ₂	Me	(6-SMe), 3-Pyridyl
	65.	NH ₂	Me	(5, 6-diMe), 3-Pyridyl
20	66.	NH ₂	Me	(4, 6-diMe), 3-Pyridyl
	67.	NH ₂	Me	(4, 5, 6-triMe), 3-Pyridyl
	68.	NH ₂	Me	(6-Me, 5-Et), 3-Pyridyl
	69.	NH ₂	Me	(5-Me, 6-NH ₂), 3-Pyridyl
	70.	NH ₂	Me	(5-Me, 6-NHMe), 3-Pyridyl
25	71.	NH ₂	Me	(5-Me, 6NMeEt), 3-Pyridyl

	72.	NH ₂	Me	(5-Me, 6-NMe ₂), 3-Pyridyl
	73.	NH ₂	Me	(5, 6-diNH ₂), 3-Pyridyl
	74.	NH ₂	Me	(5-Me, 6-CH ₂ NMeCbz), 3-Pyridyl
5	75.	NH ₂	Me	(5-Me, 6-CH ₂ NH ₂), 3-Pyridyl
	76.	NH ₂	Me	(5-Me, 6-CH ₂ OH), 3-Pyridyl
	77.	H	OMe	(6-Me), 3-Pyridyl
	78.	H	OMe	(5-Me), 3-Pyridyl
	79.	H	OMe	(6-NH ₂), 3-Pyridyl
10	80.	H	OMe	(5-NH ₂), 3-Pyridyl
	81.	H	OMe	(6-OMe), 3-Pyridyl
	82.	H	OMe	(6-NHOMe), 3-Pyridyl
	83.	H	OMe	(5, 6-diMe), 3-Pyridyl
	84.	H	OMe	(6-Me, 5-Et), 3-Pyridyl
15	85.	H	OMe	(5-Me, 6-NH ₂), 3-Pyridyl
	86.	H	OMe	(5-Me, 6-NHMe), 3-Pyridyl
	87.	H	OMe	(5-Me, 6-NMe ₂), 3-Pyridyl
	88.	H	OMe	(5, 6-diNH ₂), 3-Pyridyl
	89.	H	OCHF ₂	(6-Me), 3-Pyridyl
20	90.	H	OCHF ₂	(5-Me), 3-Pyridyl
	91.	H	OCHF ₂	(6-NH ₂), 3-Pyridyl
	92.	H	OCHF ₂	(5-NH ₂), 3-Pyridyl
	93.	H	OCHF ₂	(6-OMe), 3-Pyridyl
	94.	H	OCHF ₂	(6-NHMe), 3-Pyridyl
25	95.	H	OCHF ₂	(5, 6-diMe), 3-Pyridyl

	96.	H	OCHF ₂	(6-Me, 5-Et), 3-Pyridyl
	97.	H	OCHF ₂	(5-Me, 6-NH ₂), 3-Pyridyl
	98.	H	OCHF ₂	(5-Me, 6-NHMe), 3-Pyridyl
	99.	H	OCHF ₂	(5-Me, 6-NMe ₂), 3-Pyridyl
5	100.	H	OCHF ₂	(5, 6-diNH ₂), 3-Pyridyl
	101.	H	Me	4-Pyridyl
	102.	H	Me	(6-Me), 4-Pyridyl
	103.	H	Me	(6-NH ₂), 4-Pyridyl
	104.	H	Me	(6-OMe), 4-Pyridyl
10	105.	H	Me	(6-NHMe), 4-Pyridyl
	106.	H	Me	(6-CH=CH ₂), 4-Pyridyl
	107.	H	Me	(6-Cl), 4-Pyridyl
	108.	H	Me	(6-cyclopropyl), 4-Pyridyl
	109.	H	Me	(6-SMe), 4-Pyridyl
15	110.	H	Me	(2, 6-diMe), 4-Pyridyl
	111.	H	Me	(2-Et, 6-Me), 4-Pyridyl
	112.	H	Me	(2-CH ₂ OH, 6-Me), 4-Pyridyl
	113.	H	Me	(2-CH ₂ NH ₂ , 6-Me), 4-Pyridyl
	114.	H	Me	(2-CH ₂ NHMe, 6-NMe ₂), 4-Pyridyl
20				
	115.	H	Me	(2-CH ₂ NMe ₂ , 6-Me), 4-Pyridyl
	116.	Me	Me	4-Pyridyl
	117.	Me	Me	(6-Me), 4-Pyridyl
	118.	Me	Me	(6-NH ₂), 4-Pyridyl
25	119.	Me	Me	(6-OMe), 4-Pyridyl

	120.	Me	Me	(6-NHMe), 4-Pyridyl
	121.	Me	Me	(6-CH=CH ₂), 4-Pyridyl
	122.	Me	Me	(6-Cl), 4-Pyridyl
	123.	Me	Me	(6-cyclopropyl), 4-Pyridyl
5	124.	Me	Me	(6-SMe), 4-Pyridyl
	125.	Me	Me	(2, 6-diMe), 4-Pyridyl
	126.	Me	Me	(2-Et, 6-Me), 4-Pyridyl
	127.	Me	Me	(2-CH ₂ OH, 6-Me), 4-Pyridyl
	128.	Me	Me	(2-CH ₂ NH ₂ , 6-Me), 4-Pyridyl
10	129.	Me	Me	(2-CH ₂ NHMe, 6-NMe ₂), 4-Pyridyl
	130.	Me	Me	(2-CH ₂ NMe ₂ , 6-Me), 4-Pyridyl
	131.	NH ₂	Me	4-Pyridyl
	132.	NH ₂	Me	(6-Me), 4-Pyridyl
15	133.	NH ₂	Me	(6-NH ₂), 4-Pyridyl
	134.	NH ₂	Me	(6-OMe), 4-Pyridyl
	135.	NH ₂	Me	(6-NHMe), 4-Pyridyl
	136.	NH ₂	Me	(6-CH=CH ₂), 4-Pyridyl
	137.	NH ₂	Me	(6-Cl), 4-Pyridyl
20	138.	NH ₂	Me	(6-cyclopropyl), 4-Pyridyl
	139.	NH ₂	Me	(6-SMe), 4-Pyridyl
	140.	NH ₂	Me	(2, 6-diMe), 4-Pyridyl
	141.	NH ₂	Me	(2-Et, 6-Me), 4-Pyridyl
	142.	NH ₂	Me	(2-CH ₂ OH, 6-Me), 4-Pyridyl
25	143.	NH ₂	Me	(2-CH ₂ NH ₂ , 6-Me), 4-Pyridyl

5	144.	NH ₂	Me	(2-CH ₂ NHMe, 6-NMe ₂), 4-Pyridyl
	145.	NH ₂	Me	(2-CH ₂ NMe ₂ , 6-Me), 4-Pyridyl
	146.	H	OMe	(6-NH ₂), 4-Pyridyl
	147.	H	OMe	(6-OMe), 4-Pyridyl
	148.	H	OMe	(2, 6-diMe), 4-Pyridyl
10	149.	H	OCHF ₂	(6-NH ₂), 4-Pyridyl
	150.	H	OCHF ₂	(6-OMe), 4-Pyridyl
	151.	H	OCHF ₂	(2, 6-diMe), 4-Pyridyl
	152.	H	Me	3-Pyridyl-N-oxide
	153.	H	Me	4-Pyridyl-N-oxide
15	154.	H	Me	(5, 6-diMe), 3-Pyridyl-N-oxide
	155.	H	Me	(2, 6-diMe), 4-Pyridyl-N-oxide
	156.	Me	Me	3-Pyridyl-N-oxide
	157.	Me	Me	4-Pyridyl-N-oxide
	158.	Me	Me	(5, 6-diMe), 3-Pyridyl-N-oxide
20	159.	Me	Me	(2, 6-diMe), 4-Pyridyl-N-oxide
	160.	NH ₂	Me	3-Pyridyl-N-oxide
	161.	NH ₂	Me	4-Pyridyl-N-oxide
	162.	NH ₂	Me	(5, 6-diMe), 3-Pyridyl-N-oxide
	163.	NH ₂	Me	(2, 6-diMe), 4-Pyridyl-N-oxide

本发明中的 R² 是选择性取代的环丙基, R³ 为氢原子、也可以是选择
 25 性取代的烷基或者是选择性保护的氨基; R⁴ 可以是选择性取代的烷基或
 烷氧基; Z 为被选自选择性取代的烷基、烷氧基或者氨基进行选择取代

的吡啶-4-基或吡啶-3-基。

其中， R^2 优选的是环丙基， R^3 优选的是氢原子、烷基或氨基， R^4 优选的是烷基或烷氧基；Z 优选的是被选自选择性取代的烷基、烷氧基或者胺基进行选择取代的吡啶-3-基。

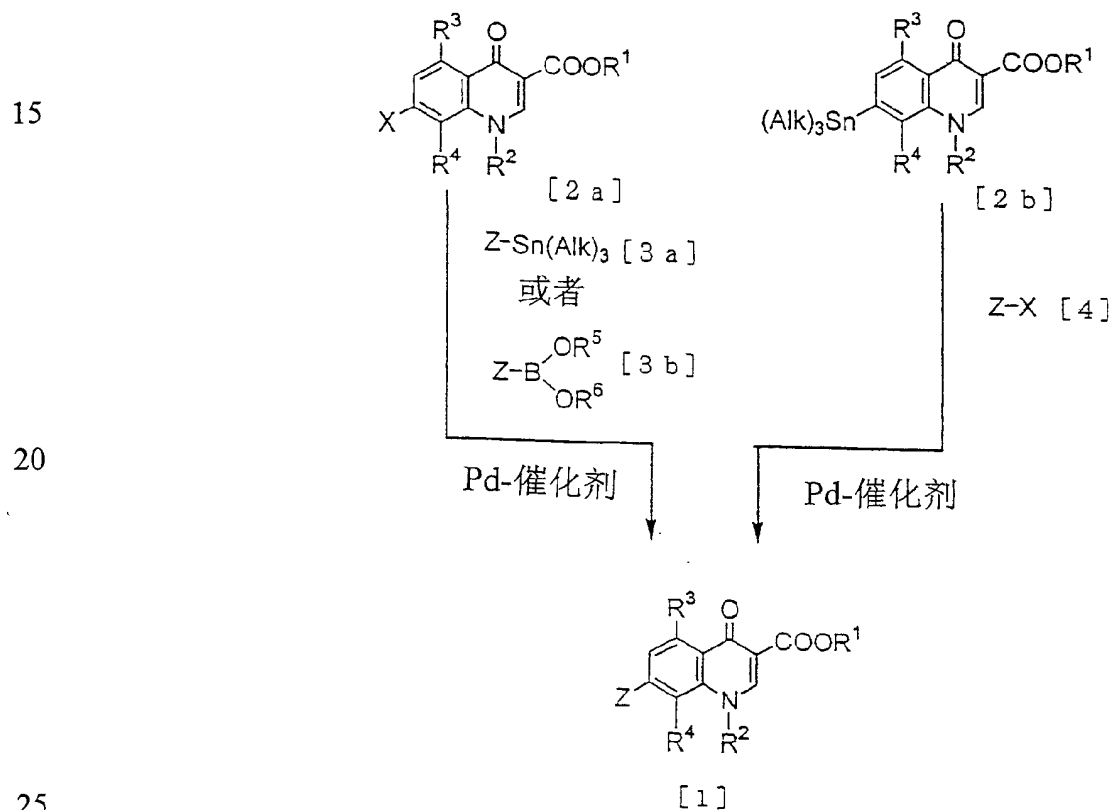
- 5 比较理想的是， R^2 为环丙基； R^3 为氢原子； R^4 为甲基或甲氧基；Z 为被选自甲基、羟甲基、氨基、甲基氨基或者二甲基氨基中的至少一个基团进行选择取代的吡啶-3-基。

另外，通式[1]的化合物及其盐中如有异构体（例如：光学异构体、几何异构体、及互变异构体等）存在时，本发明则包括这些异构体，并包
10 括溶剂合物、水合物及各种形状的结晶。

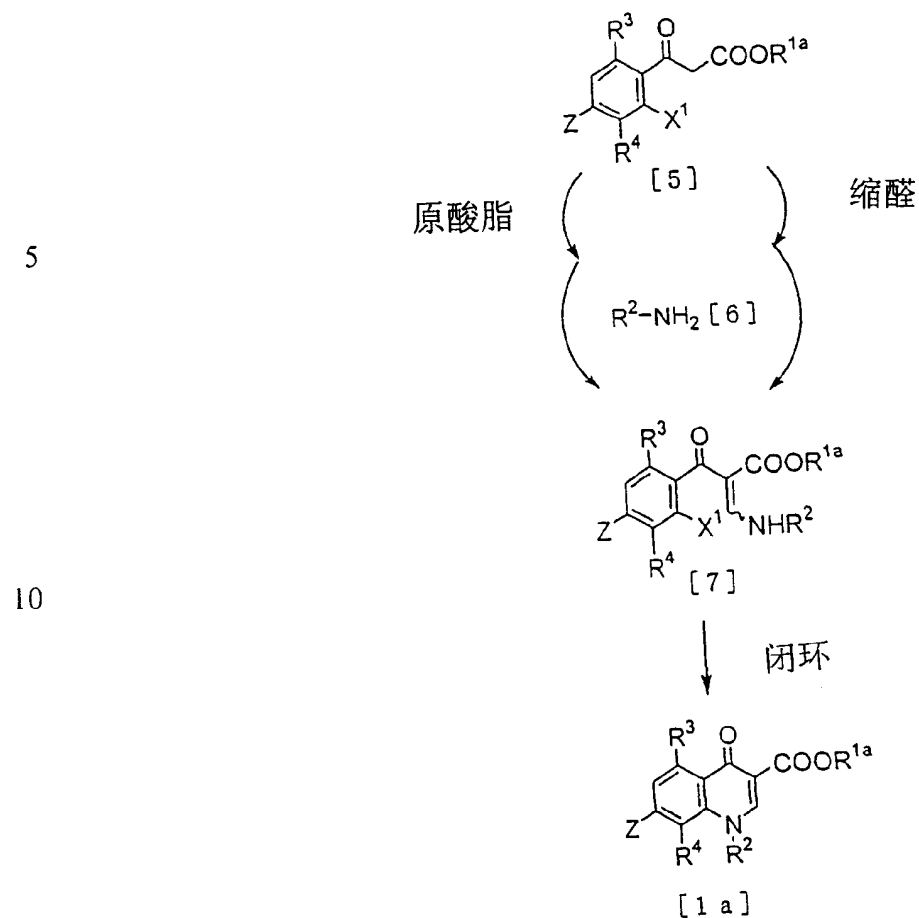
以下说明本发明化合物的制备方法。

本发明化合物可以是按如下制备方法合成的化合物。

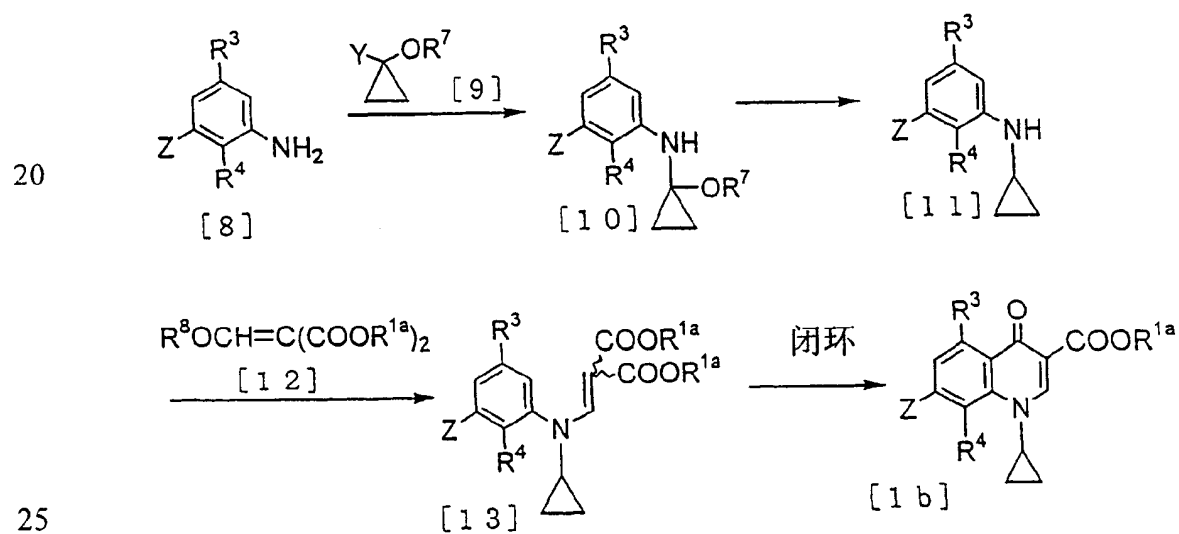
制备方法 1



制备方法 2



制备方法 3



式中： R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及Z具有与前所述含义相同； R^5 和 R^6 可相同，也可不同，它们表示氢原子、烷基或者是 R^5 与 R^6 结合为一起形成含有硼原子的环； R^7 表示烷基； R^8 表示烷基；Y表示卤素原子或三烷基硅烷基羟基；X表示脱离基；Alk表示烷基； X^1 表示卤素原子； R^{1a} 表示与 R^1 相同的羧基保护基。

脱离基可以是氯原子、溴原子、碘原子、甲磺酰基羟基、三氟甲磺酰羟基和p-氟苯基磺酰羟基（原文：p-フルオロキフエニルスルホニルオキシ）等。

三烷基硅烷基羟基可以是三甲基硅烷基羟基和三乙基硅烷基羟基等的三C1-5烷基硅烷基羟基。

R^5 与 R^6 结合为一体所形成含有硼原子的环，作为形成该环的异项原子，可以是选自氧原子及氮原子含一个以上异项原子的5元—8元环或者它们的缩合环，例如，1,3,2-二噁布洛兰（原文：1,3,2-ジオキサボロラン）、1,3,2-二噁布利南（原文：1,3,2-ジオキサボリナン，以下同）、4H-2羟基-1,3,5,2-二噁阿沙布林（二噁阿沙布林原文：ジオキサアザボリン）、1,3,5,2-三噁布利南（原文：1,3,5,2-トリキサボリナン）、1,3,6,2-三噁布洛康（原文：1,3,6,2-トリオキサボロカン）和1,3,6,2-二噁阿沙布洛康（原文：1,3,6,2-ジオキサアザボロカン）等。

通式[1a]和[1b]的化合物也可以作为盐，此种盐可以是与通式[1]化合物所说明的盐相同。

[制备方法 1]

（1-a）通式[1]化合物可以在有或无氧化银存在的条件下，使用钯催化剂，将通式[2a]的化合物和通式[3a]的化合物进行耦合反应，或者将通式[2b]的化合物与通式[4]的化合物进行耦合反应来制取。

对该反应使用的溶剂，只要对反应没有不良影响，并没有特别限定。例如可以使用诸如苯、甲苯及二甲苯等芳烃类；二噁烷、四氢呋喃、苯甲醚、二乙二醇二乙醚和二甲基乙二醇一乙醚等醚类；乙腈等腈类；N，N-二甲基甲酰胺、N，N-二甲基乙酰胺和 1-甲基-2-吡咯烷酮等的酰胺类；
5 以及二甲基亚砷等的亚砷类，另外也可以将它们混合使用。

作为用于此种反应的钯催化剂，可以列举出例如，钯-活性炭和钯黑等金属钯；氯化钯等无机钯盐；醋酸钯等有机钯盐；以及四个（三苯膦）钯（0）、双（三苯膦）钯（II）氯化物、双（三环己基膦）钯（II）氯化物和 1, 1'-双（二苯膦基（膦基原文：ホスフィン，以下同））二茂
10 铁钯（II）氯化物等有机钯络合物。

对于通式[2a]或[2b]的化合物，钯催化剂的用量要大于 0.00001 倍摩尔，比较理想的是 0.001—0.05 倍摩尔。

该反应如果使用银催化剂，对于通式[2a]或[2b]化合物，其用量为等摩尔以上，比较理想的是 1—10 倍摩尔。

15 对于通式[2a]化合物来说，通式[3a]有机锡化合物的使用量，最好在等摩尔以上，比较理想的为 1.0—2.0 倍摩尔。

另外，对于通式[2a]化合物来说，通式[4]化合物的用量最好在等摩尔以上，比较理想的为 1.0—5.0 倍摩尔。

通常该种耦合反应最好在惰性气体（如：氩气、氮气）中，50—170
20 ℃下，进行 1 分钟—24 小时反应。

（1-b）作为另一种方法，通式[1]的化合物可以在有氯基存在，也可以在没有氯基存在下，使用钯催化剂或者镍催化剂，将通式[2a]的化合物与通式[3b]的化合物进行耦合反应来制取。

关于该反应所用的溶剂，只要对反应没有不良影响，并没有特殊的限定。例如可使用水、甲醇、乙醇和丙醇等的醇类；苯、甲苯和二甲苯等芳
25

- 烃类；二氯甲烷、氯仿和二氯乙烷等卤化烃类；1, 2-二甲氧基乙烷、二噁烷、四氢呋喃、苯甲醚、二乙二醇二乙醚和二甲基乙二醇乙醚等的醚类；醋酸乙酯和醋酸丁酯等酯类；丙酮和甲乙基酮等的酮类；乙腈等腈类；N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺和 1-甲基-2-吡咯烷酮等酰胺类；
- 5 以及二甲基亚砷等的亚砷类，以上溶剂也可以混合使用。

根据需要，该反应所使用的盐基可以是碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、磷酸三钾、碳酸铯、氟化铯、氟化钾、氟化钠和三乙基胺等。盐的使用量，对于通式[2a]的化合物而言，最好在等摩尔以上，比较理想的为 2—5 倍摩尔。

- 10 用于该反应的镍催化剂与上述（1—a）中说明的催化剂相同。

作为该反应所使用的镍催化剂，可例举出例如：双（二苯膦基）乙烷镍（II）氯化物、双（二苯膦基）丙烷镍（II）氯化物、双（二苯膦基）丁烷镍（II）氯化物、双（三苯膦）镍（II）氯化物、和 1, 1'-双（二苯膦基）二茂铁镍（II）氯化物等有机镍络合物。

- 15 在本反应中，对于通式[2a]的化合物来说，通式[3b]的化合物的用量最好在等摩尔以上，比较理想的为 1.0—1.5 倍摩尔。

对于通式[2a]的化合物，钯催化剂或镍催化剂的用量都要大于 0.00001 倍摩尔，比较理想的是 0.001—0.05 倍摩尔。

- 通常该种耦合反应最好在惰性气体（如：氩气、氮气）中，50—170
20 °C 下，进行 1 分钟—24 小时反应。

[制备方法 2]

- （2-a）通式[7]化合物的制备，是将原甲酸甲酯或原甲酸乙酯等原酸酯与通式[5]化合物在醋酸酐中反应后，再通过通式[6]化合物反应得到。通式[5]化合物可按（J. Med. Chem.）[第 336 卷、第 1580-1596 页、
25 1993 年]记述的方法或参照其方法制得。

上述反应使用的溶剂，只要对反应没有不良影响，并没有特殊的限定。例如可使用苯、甲苯和二甲苯等芳烃类；二噁烷、四氢呋喃、苯甲醚、二乙二醇二乙醚和二甲基乙二醇一乙醚等的醚类；甲醇、乙醇和丙醇等醇类；氯乙烯、氯仿和二氯乙烷等卤化烃；N，N-二甲基甲酰胺、N，N-二甲基乙酰胺和 1-甲基-2-吡咯烷酮等酰胺类；以及二甲基亚砷等的亚砷类，以上溶剂也可以混合使用。

对于通式[5]化合物来说，该反应中原酸酯的使用量，最好在等摩尔以上，比较理想的为 1—10 倍摩尔。

该反应通常反应温度为 0-150℃，比较理想的为 50-150℃，反应 20 分钟-50 小时。

在接续的反应中，对于通式[5]化合物来说，通式[6]化合物的用量，最好在等摩尔以上，通常于 0-100℃，比较理想的在 10-60℃，反应进行 20 分钟-30 小时。

(2-b) 制备通式[7]的化合物的另一方法是，无论在有无醋酸酐等酸酐存在条件下，可以通过将 N，N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛或者 N，N-二甲基甲酰胺二乙基缩醛等缩醛与通式[5]化合物反应，再同通式[6]化合物进行反应制得。

用于此反应的溶剂，只要对反应没有不良影响，并没有特别限定。具体使用的溶剂可同于前述 (2-a) 例举的溶剂。

对于通式[5]化合物来说，缩醛的使用量，最好在等摩尔以上，比较理想的为 1—5 倍摩尔。

酸酐的用量，对于通式[5]化合物来说，最好在等摩尔以上，比较理想的为 1—10 倍摩尔。

该反应通常反应温度为 0-100℃，比较理想的为 20-85℃，反应 20 分钟-50 小时。

在接续的反应中，对于通式[5]化合物来说，通式[6]化合物的用量，最好在等摩尔以上，通常于 0-100℃，比较理想的在 10-60℃，反应进行 20 分钟-30 小时。

(2-c) 通式[1a]的化合物的制取，无论有无氟化盐或盐基存在的条件下，将通式[7]化合物进行闭环反应取得。

用于此反应的溶剂，只要对反应没有不良影响，并没有特别限定。例如：可使用 N，N-二甲基甲酰胺、N，N-二甲基乙酰胺和 1-甲基-2-吡咯烷酮等酰胺类；二噁烷、苯甲醚、二乙二醇二甲醚和二甲基乙二醇一甲醚等的醚类；以及二甲基亚砷等的亚砷类，以上溶剂也可以混合使用。

10 根据需要，作为该反应所使用的氟盐，可以列举出例如：氟化钠和氟化钾。另根据需要，作为该反应所使用的盐基，可以列举出例如：碳酸氢钠、碳酸钾、钾叔-丁氧基和氢化钠等。

对于通式[7]化合物而言，氟化盐及盐基的使用量，分别最好在等摩尔以上，比较理想的为 1.0—3.0 倍摩尔。

15 该反应通常反应条件是，0-180℃，5 分钟-30 小时。

[制备方法 3]

(3-a) 在通式[8]的化合物中，在有盐基存在条件下，使 Y 为卤素原子的通式[9]化合物与其进行反应，或者在通式[8]的化合物中，在有酸存在的条件下，使 Y 为三烷基硅烷基羟基的通式[9]化合物与其进行反应，可以制得通式[10]的化合物。

20 用于该反应的溶剂，只要对反应没有不良影响，并没有特别限定。Y 为卤素原子时，可使用氯化甲烷、氯仿和二氯乙烷等卤化烃类；戊烷和己烷等脂肪族烃类。

另外，在 Y 为三烷基硅烷基羟基时，可以使用甲醇、乙醇、正丙醇、25 异丙醇、正丁醇、异丁醇、叔-丁醇、正己醇和环丙醇等醇类。

作为该反应使用的盐基，可以列举出例如：三乙基胺等三烷基胺。

该反应使用的酸可以是甲酸、醋酸、丙酸、丁酸、苯甲酸、苯乙酸、苯二酸、甲磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸等有机酸；以及盐酸、硫酸和磷酸等无机酸。

- 5 盐基的使用量，对于通式[8]化合物而言，最好在等摩尔以上，比较理想的为 1—5 倍摩尔。

对于通式[8]化合物而言，酸的使用量为 0.005-50 倍摩尔，比较理想的为 0.1—20 倍摩尔。

- 10 通式[9]化合物的用量，对于通式[8]化合物而言，为 1.0—2.0 倍摩尔，比较理想的为 1.0—1.3 倍摩尔。

该反应通常是在有惰性气体（如：氩气、氮气）条件下，于-20-100℃，比较理想的在 20-90℃，反应进行 0.5-24 小时。

另外，通式[10]化合物可不进行单独分离，用于下边的反应。

- 15 再有，通式[9]化合物可依照（Organic Synthesis）[第 63 卷、第 147 页、1985 年]以及（J. Chem. Soc., Chem. Commun）[第 897 页、1987 年]等记述的方法或者参照其方法制得。

（3-b）将通式[10]化合物通过还原反应，可以得到通式[11]的化合物。

- 20 对该反应使用的溶剂，只要对反应没有不良影响，并没有特别的限定。可以使用如：四氢呋喃、二乙醚、二噁烷、1, 2-二甲氧基乙烷、二乙二醇二甲醚、三乙二醇二甲醚和四乙二醇二甲醚等醚类；苯、甲苯和二甲苯等芳烃类；以及甲醇、乙醇和异丙醇等醇类。上述溶剂也可混合使用。

- 25 作为用于该反应的还原剂，可以使用例如：在存在有三氟化硼醚络合物和三氟化硼四氢呋喃络合物等的三氟化硼的条件下，氢化硼钠；在存在有金属卤化物的条件下，氢化硼钠；氢化硼钠；氢化铝锂等氢化铝络合物

等。

用于还原反应的金属卤化物，可以列举出例如：氯化铵、氯化铁（III）、氯化锌、氯化钴（II）、氯化铂（II）、氯化钨（II）、氯化铈（II）、氯化钼（II）、氯化锆（IV）、氯化钙和氯化锂等。

5 另外，还原反应也可以用钨-活性炭等金属钨进行催化还原。

还原剂的用量依还原剂的种类而异，例如：当使用氢化硼钠时，对于通式[10]化合物最好在等摩尔以上，比较理想的是 1.0-2.5 倍摩尔。

三氟化硼醚络合物和三氟化硼四氢呋喃络合物的用量，对于通式[10]化合物最好在等摩尔以上，比较理想的是 1.3-3.3 倍摩尔。

10 该反应条件通常为-20-100℃，比较理想的在-5-80℃，反应进行 2-10 小时。

（3-c）通式[13]的化合物，无论在有无溶剂的存在下，通过将通式[12]化合物与通式[11]化合物的反应，即可得到。

15 该反应根据需要所使用的溶剂，只要对反应没有不良影响，并没有特殊的限定。例如可使用苯、甲苯和二甲苯等芳烃类；二噁烷、四氢呋喃、苯甲醚、二乙二醇二乙醚和二甲基乙二醇一乙醚等的醚类；氯乙烯、氯仿和二氯乙烷等卤化烃；N，N-二甲基甲酰胺、N，N-二甲基乙酰胺和 1-甲基-2-吡咯烷酮等酰胺类；以及二甲基亚砷等的亚砷类，以上溶剂也可以混合使用。

20 通式[12]化合物的用量，对于通式[11]化合物最好在等摩尔以上，比较理想的是 1-10 倍摩尔。

该反应条件最好在 50-150℃，反应进行 20 分钟-50 小时。

另外，通式[13]的化合物或其盐，不需进行单独分离，可用于下边的反应。

25 （3-d）通式(1b)的化合物及其盐，无论在有无溶剂存在下，都可通

过将通式[13]化合物进行闭环反应来得到。

闭环反应无论开环剂存在与否，只需通过加热即可。

作为该闭环反应使用的闭环剂，可以列举出例如：多磷酸、多磷酸酯、五氧化二磷和浓硫酸等。

5 如不使用闭环剂进行加热的话，根据需要所使用的溶剂，只要对反应没有不良影响，并没有特殊的限定。可以列举出例如，联苯、二苯醚、o-二氯苯和邻苯二甲酸二丁酯等高沸点的惰性溶剂，上述溶剂也可以混合使用。并且，该反应条件通常为 50-260℃，反应进行 1 分钟-50 小时，最好在 100-260℃，反应进行 10 分钟-3 小时。

10 在有闭环剂存在条件下加热的情况下，根据需要使用的溶剂，只要对反应没有不良影响，并没有特殊的限定。当闭环剂使用多磷酸、多磷酸酯或者五氧化二磷时，可以列举出例如，苯、二噁烷和二甲基甲酰胺等；当闭环剂使用浓硫酸时，溶剂可为醋酸酐和醋酸等。这些溶剂也可混合使用。

15 对于通式[13]化合物，闭环剂用量最好在等摩尔以上，比较理想的是 1-10 倍摩尔。

并且，该反应条件通常为 50-260℃，反应进行 1 分钟-50 小时，最好在 50-140℃，反应进行 10 分钟-3 小时。

20 将上述方法得到的通式[1]、[1a]和[1b]的化合物，通过诸如氧化、还原、转位、取代、卤化、脱水或者水解等公知的反应，或者通过将其加以适当的组合，可以衍生通式[1]其他的化合物。

另外，上述方法得到的通式[1]化合物或其盐，可以通过抽提、结晶及/或柱色谱等通用方法进行分离精制。

25 以下就制备本发明化合物使用的原料，即通式[2a]、[2b]、[5]和[8]化合物的制备方法说明如下。

通式[2a]和[2b]化合物可按国际公开编号 W096/05912 及特愿平 8-47936 等记述的方法或者参照其方法制得。或者也可以通过如下方法得到。

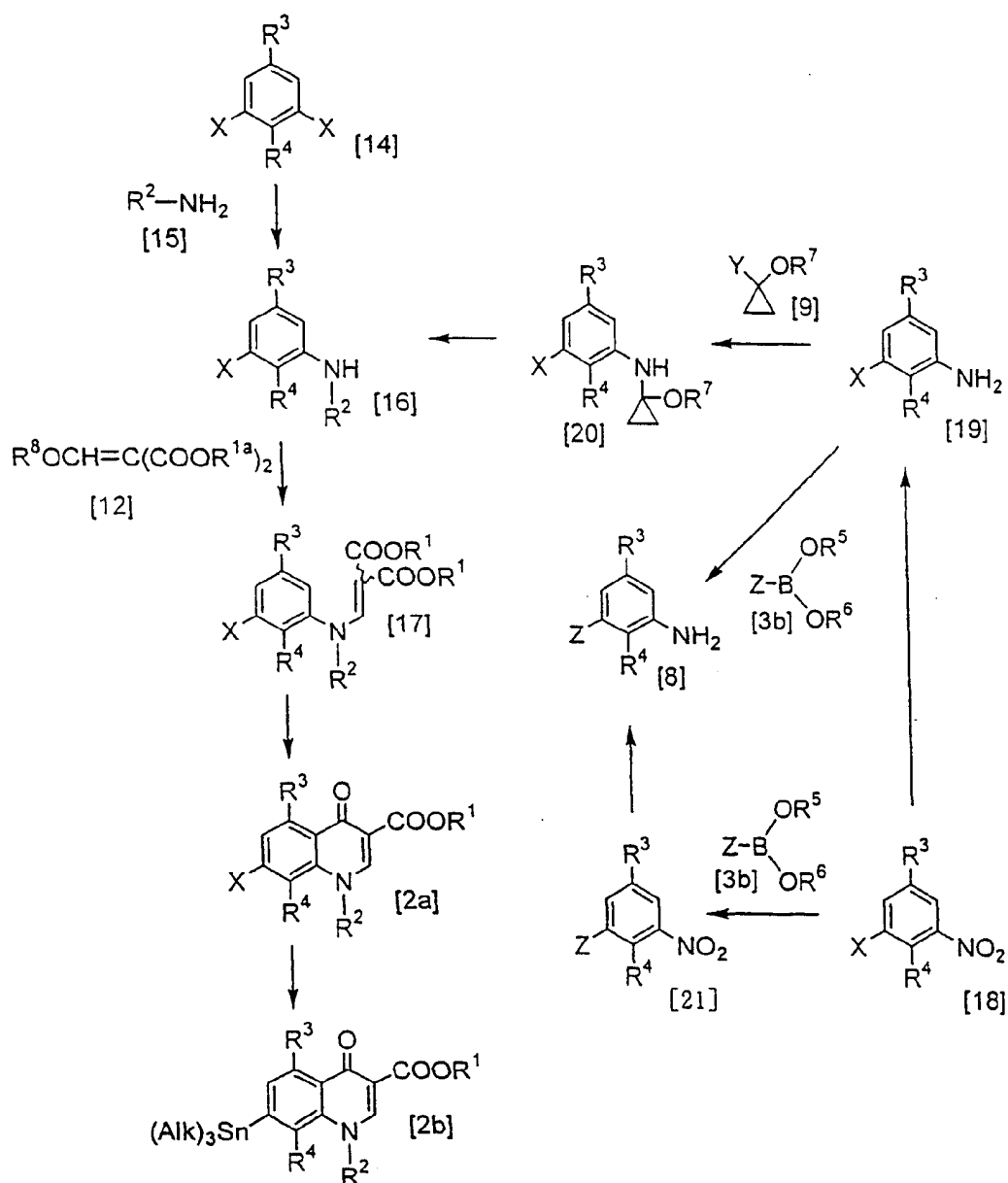
制备方法 A

5

10

15

20



式中： R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、Alk、X、Y 和 Z，与前述意义
25 相同。

[制备方法 A]

通式[16]化合物是使用通式[14]化合物按(J. Am. Chem. Soc.)[第 118 卷、第 7215-7216 页、1996 年]、(J. Am. Chem. Soc.)[第 118 卷、第 7217-7218 页、1996 年]、(Tetrahedron letters)[第 37 卷、第 4463-4466 页、
5 1996 年]、(Tetrahedron letters)[第 38 卷、第 2073-2074 页、1997 年]、(Tetrahedron letters)[第 36 卷、第 3609-3612 页、1995 年]、(J. Org. Chem.)[第 61 卷、第 1133-1135 页、1996 年]等记述的方法或者参照其方法制取，具体可通过下述方法得到。

通式[16]化合物可以在有钯催化剂、盐基及配位键存在的条件下，将
10 通式[14]化合物与通式[15]化合物经过耦合反应来制得。

该反应使用的溶剂，只要对反应没有不良影响，并没有特殊限定。例如可使用苯、甲苯和二甲苯等芳烃类；二噁烷、四氢呋喃、苯甲醚、二乙二醇二乙醚和二甲基乙二醇一乙醚等的醚类；乙腈等腈类；N，N-二甲基甲酰胺、N，N-二甲基乙酰胺和 1-甲基-2-吡咯烷酮等酰胺类；以及二甲
15 基亚砷等的亚砷类，以上溶剂也可以混合使用。

作为用于该反应的钯催化剂，可以列举出例如：钯-活性炭和钯黑等金属钯；氯化钯等无机钯盐；醋酸钯等有机钯盐；以及四个（三苯膦）钯（0）、双（三苯膦）钯（II）氯化物、双（三环己基膦）钯（II）氯化物和 1，1'-双（二苯膦基）二茂铁钯（II）氯化物等有机钯络合物。

20 钯催化剂的用量，对于通式[14]化合物，最好在 0.00001 倍摩尔以上，比较理想的是 0.001-0.05 倍摩尔。

该反应使用的盐基，可以列举出例如：叔-丁醇钾、叔-丁醇钠、碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾和三乙基胺等。

该反应中盐基的用量，对于通式[14]化合物来说，最好在等摩尔以
25 上，比较理想的是 2-5 倍摩尔。

作为反应中所使用的配位键，可以列举出例如：2, 2'-双(二苯膦基)-1, 1'-联二萘、三(邻甲苯基)膦、1, 2-双(二苯膦基)乙烷、1, 2-双(二苯膦基)丙烷、1, 2-双(二苯膦基)苯、1, 2-双(二苯膦基)乙烯和1, 1' 双(二苯膦基)二茂铁等。

- 5 在该反应中配位键的使用量，对于通式[14]化合物来说，最好在0.00001 倍摩尔以上，比较理想的是0.001-0.05 倍摩尔。

通式[15]化合物的用量，对于通式[14]化合物来说，最好在等摩尔以上，比较理想的是1.0-1.5 倍摩尔。

- 10 该耦合反应通常在有惰性气体(如氩气、氮气)条件下，50-170℃，反应1 分钟-24 小时。

作为制取通式[16]化合物的其他方法，还可将通式[20]的化合物通过还原反应来制得。

- 15 用于该还原反应的溶剂，只要对反应没有不良影响，并没有特殊限定。例如可使用甲醇、乙醇和异丙醇等醇类；二乙醚、四氢呋喃、二噁烷、1, 2-甲氧基乙烷和乙二醇二乙醚等醚类；乙腈等腈类；N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺和1-甲基-2-吡咯烷酮等酰胺类；二甲基亚砷等亚砷类；苯、甲苯和二甲苯等芳烃类，以及水等。上述溶剂也可以混合使用。

- 20 作为该反应中使用的还原剂，可以列举出例如：锂、钠和钾等碱金属；镁和钾等的碱土金属；锌、铝、铬、钛、铁、钴、铂、铑、钯、钕、钐和硒连二亚硫酸钠等金属盐；氢化二异丁基铝、氢化三烷基铝、氢化锡化合物以及氢化硅烷等的金属氢化物；氢化硼酸钠、氢化硼酸锂、氢化硼酸钾和氢化硼酸钙等的氢化硼酸络合物；氢化铝锂等氢化铝络合物；以及甲硼烷和烷基甲硼烷等。

- 25 用于该反应的还原剂用量，依还原剂的种类不同而异。例如：使用氢

化硼络合物时，对于通式[20]化合物来说，最好在等摩尔以上，比较理想的是 1.0-2.0 倍摩尔。

该还原反应通常为-20-120℃，比较理想的在 0-80℃，反应进行 10 分钟-24 小时。

- 5 另外，通式[20]化合物的制备方法可以是，将通式[18]化合物通过通常的还原反应得到通式[19]之后，在有酸存在的条件下，再与通式[9]化合物反应来制取。

10 作为用于该反应的溶剂，可以列举出例如：甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、叔-丁醇、正己醇和环己醇等醇类，它们也可混合使用。

作为该反应使用的酸，可以列举出例如：甲酸、醋酸、丙酸和丁酸等脂肪族羧酸；苯甲酸、苯乙酸和苯二酸等芳香烃羧酸；甲磺酸等脂肪族磺酸；及苯磺酸和甲苯磺酸等芳香烃羧酸等有机酸；以及盐酸、硫酸和磷酸等无机酸。

- 15 对于通式[19]化合物而言，酸的用量最好在 0.005 倍摩尔以上，比较理想的是 0.1-20 倍摩尔。

通式[9]化合物的用量，对于通式[19]化合物来说，最好在等摩尔以上，比较理想的是 1.0-1.3 倍摩尔。

- 20 该反应条件通常为 0-120℃，比较理想的在 20-100℃，反应进行 10 分钟-24 小时。

通式[17]化合物的制备，无论溶剂是否存在，将通式[12]化合物，如乙氧基甲叉丙二酸二乙酯等烷氧基甲叉丙二酸二烷基酯类与通式[16]化合物反应来制取。

- 25 根据需要，该反应使用的溶剂，只要对反应没有不良影响，并没有特殊限定。例如可使用苯、甲苯和二甲苯等芳烃类；二噁烷、四氢呋喃、苯

甲醚、二乙二醇二乙醚和二甲基乙二醇一乙醚等的醚类；二氯甲烷、氯仿和二氯乙烷等卤化烃；N，N-二甲基甲酰胺、N，N-二甲基乙酰胺和1-甲基-2-吡咯烷酮等酰胺类；以及二甲基亚砷等的亚砷类，而且，以上溶剂也可以混合使用。

- 5 对于通式[16]化合物来说，乙氧基甲叉丙二酸二乙酯的使用量最好为等摩尔以上，比较理想的是1.0-1.3倍摩尔。

该反应最好在50-150℃，反应进行20分钟-50小时。

另外，通式[17]的化合物，无需进行单独分离，可用于下边的反应。

- 10 (A-a) 通式[2a]化合物无论溶剂是否存在，将通式[17]化合物进行加热反应，即可得到。

根据需要，该反应所使用的溶剂，只要对反应没有不良影响，并没有特殊限定。可以列举出例如联苯、二苯醚、邻位二氯苯和邻苯二甲酸二丁酯等高沸点的惰性溶剂，上述溶剂也可以混合使用。

- 15 该反应通常在50-260℃条件下，进行1分钟-50小时，比较理想的是反应最好在10分钟-3小时，100-260℃下进行。

(A-b) 另外，通式[2a]化合物无论溶剂是否存在，将通式[17]化合物在有闭环剂存在的条件下，进行加热反应即可得到。

作为该反应所使用的闭环剂，可以列举出例如：多磷酸、多磷酸酯、五氧化二磷和浓硫酸等闭环剂。

- 20 根据需要，该反应所使用的溶剂，只要对反应没有不良影响，并没有特殊限定。在上述(A-a)中所例示的溶剂的基础上，当闭环剂使用多磷酸、多磷酸酯或者五氧化二磷时，可以列举出例如：苯、二噁烷和二甲基甲酰胺等的溶剂；当闭环剂使用浓硫酸时，可以列举出例如：醋酸酐和醋酸等的溶剂。这些溶剂也可以混合使用。

- 25 对于通式[17]化合物来说，闭环剂的用量最好为等摩尔以上，比较理

想的是 1-10 倍摩尔。

该反应通常在 50-260℃条件下，进行 1 分钟-50 小时，比较理想的是在 50-140℃条件下，进行 10 分钟-3 小时反应。

另外，在该反应中，同时发生酯基的水解反应，在通式[2a]化合物中，
5 可以直接得到 R¹ 为氢原子的化合物。

通式[2b]化合物，可以使用钯催化剂，将通式[2a]化合物与六烷基二锡（二锡原文：ジスタナン，下同）进行耦合反应得到。

作为六烷基二锡，可以列举出例如六丁基二锡等。

该反应所使用的溶剂，只要对反应没有不良影响，并没有特殊的限定。例如可使用苯、甲苯和二甲苯等芳烃类；二噁烷、四氢呋喃、苯甲醚、
10 二乙二醇二乙醚和二甲基乙二醇一乙醚等的醚类；乙腈等腈类；N，N-二甲基甲酰胺、N，N-二甲基乙酰胺和 1-甲基-2-吡咯烷酮等酰胺类；以及二甲基亚砷等的亚砷类，而且，以上溶剂也可以混合使用。

作为用于该反应的钯催化剂，可以列举出例如：钯-活性炭和钯黑等
15 金属钯；氯化钯等无机钯盐；醋酸钯等有机钯盐；以及四个（三苯膦）钯（0）、双（三苯膦）钯（II）氯化物、双（三环己基膦）钯（II）氯化物和 1，1'-双（二苯膦基）二茂铁钯（II）氯化物等有机钯络合物。

对于通式[2a]化合物来说，该反应所使用的钯催化剂的用量最好为 0.00001 倍摩尔以上，比较理想的是 0.001-0.05 倍摩尔。

20 对于通式[2a]化合物来说，该反应所使用的六烷基二锡的用量最好为等摩尔以上，比较理想的是 1.0-3.0 倍摩尔。

该耦合反应通常是在有惰性气体（如氩气、氮气）存在的条件下，在 50-170℃的条件下，反应进行 1 分钟-24 小时。

（A-c）通式[21]的化合物，可以将通式[18]化合物和通式[3b]化合物，
25 在无论盐基是否存在的条件下，使用钯催化剂，进行耦合反应来得到。

该反应使用的溶剂只要对反应没有不良影响，并没有特殊限定。例如，可以使用水；甲醇、乙醇和丙醇等醇类；苯、甲苯和二甲苯等芳烃类；二氯甲烷、氯仿和二氯乙烷等卤化烃类；二噁烷、四氢呋喃、苯甲醚、1, 2-二甲氧基乙烷、二乙二醇二乙醚和二甲基乙二醇一乙醚等的醚类；醋酸乙酯和醋酸丁酯等酯类；丙酮和甲乙基酮等酮类；乙腈等腈类；N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺和 1-甲基-2-吡咯烷酮等酰胺类；以及二甲基亚砷等的亚砷类等，以上溶剂也可以混合使用。

根据需要，作为用于该反应的盐基，可以列举出例如，碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、磷酸三钾、碳酸铯、氟化铯、氟化钾、氟化钠和三乙基胺等。

该反应所使用的钯催化剂，可以列举出例如，钯-活性炭和钯黑等金属钯；氯化钯等无机钯盐；醋酸钯等有机钯盐；以及四个(三苯膦)钯(0)、双(三苯膦)钯(II)氯化物、双(三环己基膦)钯(II)氯化物和 1, 1'-双(二苯膦基)二茂铁钯(II)氯化物等有机钯络合物。

对于通式[18]化合物来说，盐基的用量最好为等摩尔以上，比较理想的是 2-5 倍摩尔。

对于通式[18]化合物来说，钯催化剂的用量最好为 0.00001 倍摩尔以上，比较理想的是 0.001-0.005 倍摩尔。

对于通式[18]化合物来说，通式[3b]化合物的用量最好为等摩尔以上，比较理想的是 1.0-1.5 倍摩尔。

该耦合反应通常在有惰性气体(如，氩气、氮气)存在的条件下，在 50-170℃的条件下，反应进行 1 分钟-24 小时。

(A-d) 通式[21]化合物通过还原反应，可以制取通式[8]化合物。

该反应使用的溶剂，只要对反应没有不良影响，并没有特殊的限定。例如可使用甲醇、乙醇和丙醇等醇类；四氢呋喃、二噁烷、1, 2-二甲氧

基乙烷、二乙二醇二甲醚等的醚类；乙腈等腈类；N，N-二甲基甲酰胺、N，N-二甲基乙酰胺和 1-甲基-2-吡咯烷酮等酰胺类；二甲基亚砷等的亚砷类；以及水等。而且，以上溶剂也可以混合使用。

作为用于该反应的还原剂，可以列举出例如，锌、铝、铁及锡等金属
5 及其它们的金属盐；氢化硼酸钠、氢化硼酸锂、氢化硼酸钾和氢化硼酸钙等氢化硼酸络合物等。再有，如果还原剂使用铁，可以使用氯化铵作为反应促进剂。

另外，还原反应也可以使用钨-活性炭等金属钨进行接触还原。

还原剂的用量依还原剂的种类不同而异。对于通式[21]化合物来说，
10 最好为等摩尔以上，比较理想的是 1-5 倍摩尔。

另外，对于通式[21]化合物，反应促进剂的用量以 0.1-3 倍摩尔为宜。

该反应条件通常为-20-150℃，最好在 0-100℃条件下，反应进行 10 分钟-24 小时。

15 (A-e) 通式[8]的化合物，可以将通式[19]化合物与[3b]化合物，在无论盐基是否存在的条件下，使用钨催化剂或镍催化剂，进行耦合反应来得到。

该反应使用的溶剂，只要对反应没有不良影响，并没有特殊限定。例如，可使用水；甲醇、乙醇和丙醇等醇类；苯、甲苯和二甲苯等芳烃类；
20 二氯甲烷、氯仿和二氯乙烷等卤化烃类；1，2-二甲氧基乙烷、二噁烷、四氢呋喃、苯甲醚、二乙二醇二甲醚和二甲基乙二醇一乙醚等的醚类；醋酸乙酯和醋酸丁酯等酯类；丙酮和甲乙基酮等酮类；乙腈等腈类；N，N-二甲基甲酰胺、N，N-二甲基乙酰胺和 1-甲基-2-吡咯烷酮等酰胺类；以及二甲基亚砷等的亚砷类，以上溶剂也可以混合使用。

25 根据需要，作为用于该反应的盐基，可以列举出例如，碳酸氢钠、碳

酸钠、碳酸钾、磷酸三钾、碳酸铯、氟化铯、氟化钾、氟化钠和三乙基胺等。

用于该反应的钯催化剂，可以列举出例如，醋酸钯等有机钯盐；以及四个（三苯膦）钯（0）、双（三苯膦）钯（II）氯化物、双（三环己基
5 膦）钯（II）氯化物和 1, 1'-双（二苯膦基）二茂铁钯（II）氯化物等有机钯络合物。

作为用于该反应的镍催化剂，可以列举出例如，双（二苯膦基）乙烷
镍（II）氯化物、双（二苯膦基）丙烷镍（II）氯化物、双（二苯膦基）
丁烷镍（II）氯化物、双（三苯膦）镍（II）氯化物和 1, 1'-双（二苯
10 膦基）二茂铁镍（II）氯化物等有机镍络合物。

对于通式[19]化合物而言，盐基的用量最好为等摩尔以上，比较理想的是 2-5 倍摩尔。

对于通式[19]化合物而言，钯催化剂或镍催化剂的用量均最好为
0.00001 倍摩尔以上，比较理想的是 0.001-0.05 倍摩尔。

15 对于通式[19]化合物而言，通式[3b]化合物的用量最好为等摩尔以上，比较理想的是 1.0-1.5 倍摩尔。

该耦合反应条件，通常在有惰性气体（如氩气、氮气）存在的条件下，
在 50-170℃条件下，反应进行 1 分钟-24 小时。

通式[3b]化合物可以将卤代杂环通过硼化反应制得。

20 该反应可以依照第四版实验化学讲座[第 24 卷、第 61-69 页、1992 年]和(J.Org.Chem)[第 58 卷、第 2201-2208 页、1993 年]等记述的方法或者参照其方法进行。

另外，通式[3a]和[4]的化合物可以按照大有机化学 16[III]、
1(1969)；新实验化学讲座 14[IV]、第 2056 页（1978）等记述的方法或
25 者参照其方法制得。

在上述制备方法中的通式[1a]、[2a]、[2b]、[3a]、[3b]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[10]、[11]、[13]、[14]、[15]、[16]、[17]、[18]、[19]、[20]和[21]的化合物也可以使用它们的盐，作为该盐，可以列举出与在通式[1]化合物的盐中所说明的相同的盐。

5 另外，在上述制备方法中的通式[2a]、[2b]、[3a]、[3b]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]、[11]、[12]、[13]、[14]、[15]、[16]、[17]、[18]、[19]、[20]和[21]的化合物中，如有异构体（例如，光学异构体、几何异构体及互变异构体等）存在，也可以使用这些异构体，另外，还可以使用溶剂合物、水合物以及各种形态的结晶。

10 另外，在通式[1a]、[1b]、[2a]、[2b]、[3a]、[3b]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]、[11]、[12]、[13]、[14]、[15]、[16]、[17]、[18]、[19]、[20]和[21]的化合物中，具有胺基、羟基或羧基的化合物，需要事先用通常的保护基加以保护，反应之后，再用本身周知的方法将这些保护基脱掉。

15 本发明化合物用于医药的场合，也可以适当混合通常制药使用的赋形剂、担体和稀释剂等制药助剂。它们按照常规方法，可以片剂、胶囊剂、散剂、糖浆剂、颗粒剂、丸剂、悬浮剂、乳剂、液剂、粉体制剂、坐剂、滴眼剂、滴鼻剂、滴耳剂、贴剂、软膏或注射剂等形态经口或不经口投药。比较理想的是不经口，尤其以调成粘膜给药剂、外用药最佳。至于给药方
20 法、给药量及给药次数可以依患者年龄、体重以及症状适当加以选择，通常成年人采用经口或不经口（例如，注射、点滴和直肠部位给药等）给药，每天一次或分数次给药 0.1-100mg/kg 为佳。比较理想的是不经口给药，例如，通过粘膜或者皮肤外用给同样的药量。

以下就本发明代表性化合物的药理作用进行说明。

25 [试验化合物]

a: 1-环丙基-7-(2, 6-二甲基-4-吡啶基)-8-甲基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸

b: 1-环丙基-7-(2-羟甲基-6-甲基-4-吡啶基)-8-甲基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸

5 c: 1-环丙基-7-(6-甲基-3-吡啶基)-8-甲基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸

d: 1-环丙基-8-甲基-7-[5-甲基-6-(甲胺基)-3-吡啶基]-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸

e: 7-(6-胺基-5-甲基-3-吡啶基) 1-环丙基-8-(二氟代甲氧基)
10 -4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸

f: 7-(6-胺基-5-甲基-3-吡啶基)-1-环丙基-8-甲氧基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸

g: 7-(6-胺基-5-甲基-3-吡啶基) 1-环丙基-8-甲基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸

15 h: 7-(6-胺基-3-吡啶基) 1-环丙基-8-甲基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸

i: 1-环丙基-7-(2, 6-二甲基-4-吡啶基)-5, 8-二甲基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸

j: 5-胺基-1-环丙基-7-(5, 6-二甲基-3-吡啶基)-8-甲基-4-羰基
20 -1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸

k (对照): (±)-9-氟代-6, 7-二氢化-8-(4-羟基-1-二乙基哌啶二酮基 (二乙基哌啶二酮基原文: ピペリジニル))-5-甲基-1-羰基-1-1H, 5H-苯并[i, j]喹啉基-2-羧酸[常用名; 纳吉氟诺沙星]

抗菌作用

25 [试验方法 1]

痤疮丙酸杆菌（*P. acnes* JCM6425）药剂感受性的测定是依据日本化学疗法学会标准法[ケモセラピー(CHEMOTHERAPY)第 41 卷、第 2 号、第 183-189 页（1993 年）]进行的。即，将在 35℃条件下，在改进 GAM 琼脂培养基（GAM agar, modified "Nissui"）[日水制药公司生产]培养基上
 5 培养了 2 天的被检菌体悬浮于改进 GAM 肉汤培养基（GAM agar, modified "Nissui"）[日水制药公司生产]中，形成 1McFarland。用相同培养基将该菌液稀释 5 倍后作为接种用菌液。在分注了 100 μl 含有 2 倍稀释系列药剂的改进 GAM 肉汤培养基的微板上接种该菌液，使最终菌量达到 10⁵CFU/穴，并于厌氧培养装置（Forma Scientific anaerobic system:
 10 model11024）中，在 35℃的温度条件下，培养 2 天。通过肉眼观察，将阻止菌的发育的最小浓度作为 MIC(μg/ml)。结果示于表 1。

表 1

a	b	c	d	e	f
0.0156	0.0313	0.313	0.0313	0.0625	0.0313
g	h	i	j	k	
0.0078	0.0156	0.0313	0.0156	0.25	

[试验方法 2]

[试验方法]

15 依据依据日本化学疗法学会标准法[ケモセラピー(CHEMOTHERAPY)第 29 卷、第 1 号、第 76-79 页（1981 年）]，将黄色葡萄球菌（*S. aureus* F-1924）在 Mueller Hinton broth[狄芙克（Difco）公司生产]中，在 37℃温度条件下，培养 20 小时。将 1 接种环（原文：白金耳）菌量调整为 10⁶个/板(10⁸个/ml)的菌液,接种于含有试验化合物的 Mueller Hinton
 20 agar 培养基[狄芙克（Difco）公司生产]，并在 37℃温度条件下培养 20 小时后，观察有无菌的发育，将阻止菌发育的最小浓度作为 MIC(μ

g/ml)。其结果示于表 2。

表 2

a	b	c	d	e	f
0.2	0.39	0.39	0.2	0.78	0.39
g	h	i	j	k	
0.1	0.1	0.2	0.39	1.56	

[试验方法 3]

[小核试验]

- 5 依据毒性试验讲座 12 (地人书馆, 1991 年) 第 147-153 页, 使用 ddy 系雄鼠进行了小核试验。(a)、(c)、(d) 和 (g) 都按 500mg/kg 腹腔给药, 结果均为负值。

[试验方法 4]

[急性毒性试验]

- 10 对 (a)、(c)、(d) 和 (g) 中的三只 ddy 系雄鼠都按 500mg/kg 腹腔给药, 无一例死亡。

具体实施方式

- 下面举出参考例和实施例对本发明作进一步说明。然而, 本发明并不局限于这些实施例。再有, 流动相液体 (原文: 溶离液) 的混合比均以容量比计, 另外, 柱色谱的担体使用的是硅胶 60、No. 7734 [美汝克 (メルク) 公司生产]。

参考例 1

- 将 12.24g 的 2, 6-二溴甲苯溶解于 120ml 的甲苯中, 在该溶解液中依序加入 2.94g 的环丙基胺、0.45g 的三 (二苯亚甲基丙酮) 二钯、0.91g 的 (S)-(-)-2, 2'-双 (二苯磷基)-1, 1' 联萘基和 6.12g 的叔-丁氧基钠 (原文: ナトリウム tert-ブトキシド)。将此混合溶液在有氩气的

条件下, 于 80℃, 搅拌 1 小时。将反应混合物冷却之后, 加入 210ml 冰水和 60ml 醋酸乙酯, 用 6mol/mL 盐酸将 pH 值调整到 pH1。滤去不溶物, 提取有机层。用饱和盐水洗涤得到的有机层, 再用无水硫酸镁进行干燥之后, 在减压下蒸去溶剂。将所得残留物用硅胶柱色谱[己烷: 甲苯=2: 1]

5 进行精制, 得到 9.31g 淡黄色油状的 N-环丙基-3-溴化-2-甲基苯胺。

IR (纯的) cm^{-1} : 3420

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.4-0.9(4H, m), 2.19(3H, s), 2.3-2.6(1H, m), 3.9-4.3(1H, m), 6.7-7.2(3H, brs)

同样, 得到如下化合物。

10 • N-环丙基-3-溴化-2, 5-二甲基苯胺

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.4-0.9(4H, m), 2.1-2.6 (7H, m), 3.9-4.3(1H, brs), 6.7-6.9(2H, brs)

• 3-溴化-5-(环丙基胺基)-4-甲基苯甲酸叔-丁酯

15 NMR(CDCl_3) δ 值: 0.4-1.0(4H, m), 1.59(9H, s), 2.22(3H, s), 2.3-2.7(1H, m), 4.0-4.4(1H, brs), 7.59(2H, s)

参考例 2

将 0.68g 的 N-环丙基-3-溴化-2-甲基苯胺溶于 0.65g 乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯, 于 130℃温度条件下搅拌 4 小时。蒸去生成的甲醇之后, 加入 4.07g 多磷酸, 于 130℃温度条件下搅拌 25 分钟。在反应混合物中
20 加入冰点的氯仿 20ml 和水 20ml, 提取有机层。提取后的有机层用无水硫酸镁干燥, 并于减压下蒸去溶剂。将所得的残留物用硅胶柱色谱 [甲苯: 醋酸乙酯=4: 1] 进行精制, 即可得到 0.47g 淡黄色结晶物的 7-溴化-1-环丙基-8-甲基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯。

IR(KBr) cm^{-1} : 1683, 1636

25 NMR(CDCl_3) δ 值: 0.8-1.6(7H, m), 2.86(3H, s), 3.8-4.2(1H, m),

4.39 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.16 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$),
8.67 (1H, s)

熔点: 169-171°C

同样, 得到如下化合物。

- 5 • 7-溴化-1-环丙基-5, 8-二甲基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸
乙酯。

IR(KBr) cm^{-1} : 1739

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.6-1.5 (7H, m), 2.74 (3H, s), 2.81 (3H, s),
3.7-4.1 (1H, m), 4.38 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.36 (1H, s), 8.56 (1H,
10 s)

参考例 3

将 4.76g 的 3-溴化-5-(环丙基胺基)-4-甲基苯甲酸叔-丁酯和 4.7g
乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯于 130°C 温度条件下搅拌 8 小时。减压蒸去生
成的乙醇之后, 用硅胶柱色谱 [己烷: 醋酸乙酯 = 4: 1] 进行精制, 即
15 可得到 5.09g 褐色油状物的 2-{[3-溴化-5-(叔-丁羧基)环丙基-2-甲苯
胺基]亚甲基}丙二酸二乙酯。

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.6-0.9 (4H, m), 1.1-1.4 (6H, m), 1.59 (9H, s),
2.34 (3H, s), 3.1-3.3 (1H, m), 3.6-4.3 (4H, m), 7.6-7.7 (2H, m),
8.1-8.2 (1H, m)

20 参考例 4

将 5.09g 的 2-{[3-溴化-5-(叔-丁羧基)环丙基-2-甲苯胺基]亚甲
基}丙二酸二乙酯溶解于 50ml 二氯甲烷中, 在该混合液中加入 50ml 三氟
醋酸, 并于冰点状态下搅拌 3 小时。从反应混合物中减压蒸去溶剂, 加入
己烷和醋酸乙酯, 滤取固形物, 即可得到 3.57g 褐色固体的 3-溴化-5-{环
25 丙基[3-乙氧基-2-(乙氧基羧酸)-3-羰基-1-丙烯基]胺基}-4-甲基苯甲

酸。

IR(KBr) cm^{-1} : 1720, 1701, 1647, 1638

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.7-0.9(4H, m), 1.0-1.4(6H, m), 2.37(3H, s),
3.0-3.4(1H, m), 3.6-4.4(4H, m), 5.6-6.4(1H, brs), 7.65(1H, s),
5 7.77(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 8.23(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$)

参考例 5

将 3.56g 的 3-溴化-5-{环丙基[3-乙氧基-2-(乙氧基羧酸)-3-羰基-1-丙烯基]胺基}-4-甲基苯甲酸溶于 71ml 丙酮中, 于 -20°C 温度条件下, 在该混合液中加入 0.98g 三乙基胺和 1.06g 氯碳酸乙酯, 并于 -20°C ~ -30°C 温度条件下搅拌 1 小时之后, 在 -30°C 温度条件下加入溶有
10 1.58g 迭氮化钠的 3.5ml 水溶液。将反应混合物升至室温, 再加入 200ml 醋酸乙酯和 100ml 水, 将有机层提取后, 用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥以后, 于减压下蒸去溶剂, 得到茶色油状物 4.2g。将所得到的油状物溶解于 42ml 甲苯中, 进行 30 分钟还流后, 加入 0.96g 苄醇, 再还
15 流 1.5 小时, 将反应混合物于减压下蒸去溶剂。将得到的残留物用柱色谱[己烷: 醋酸乙酯=2: 1]进行精制, 再加入己烷滤取析出物, 即可得到 3.59g 白色固体的 2-[(5-{[(苄氧基)羧基]胺基}-3-溴化环丙基-2-甲苯胺基)亚甲基]丙二酸二乙酯。

IR(KBr) cm^{-1} : 3328, 1731, 1698, 1579

20 NMR(CDCl_3) δ 值: 0.5-0.9(4H, m), 1.0-1.4(6H, m), 2.22(3H, s), 2.9-3.3(1H, m), 3.5-4.3(4H, m), 5.19(2H, s), 6.9-7.0(1H, brs), 7.0-7.1(1H, brs), 7.39(5H, s), 7.5-7.7(1H, brs), 7.7-7.9(1H, brs)

参考例 6

将 1.50g 的 2-[(5-{[(苄氧基)羧基]胺基}-3-溴化环丙基-2-甲苯
25 胺基)亚甲基]丙二酸二乙酯和 15g 的聚磷酸盐酯(原文: ポリホスフェ

一トエステル)溶于 15ml 氯仿中,还流 40 分钟。将反应混合物加于 100ml 醋酸乙酯和 100ml 水的混合液,提取有机层。所得到的有机层依次用水、饱和苏打水和饱和食盐水洗涤之后,用无水硫酸镁干燥,于减压下蒸去溶剂。得到的残留物用柱色谱 [甲苯: 醋酸乙酯=5: 1] 进行精制。加入
5 己烷和二异丙醚,滤取析出结晶,即得到 1.01g 淡黄色的 5- { [(苄氧基) 羧基] 胺基 } -7-溴化-1-环丙基-8-甲基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯。

IR(KBr) cm^{-1} : 1724, 1621

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.7-1.7 (7H, m), 2.71 (3H, s), 3.8-4.1 (1H, m),
10 4.38 (1H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.20 (2H, s), 7.2-7.6 (6H, m), 8.6-8.8 (2H, m)

参考例 7

将 8.00g 的 5-溴化-2-氯-3-甲基吡啶悬浮于 80ml 40%的甲基胺水溶液中,于密封容器中外加热浴 180°C 下,搅拌 4 小时。将反应混合物加到
15 冰水和醋酸乙酯的混合溶剂中,提取有机层。用水以及饱和食盐水顺序洗涤所得有机层后,用无水硫酸镁干燥,于减压下蒸去溶剂。在得到的残留物中加入水,滤取结晶,即得到 7.10g 浅黄色结晶的 N- (5-溴化-3-甲基-2-吡啶基) -N-甲基胺。

IR(KBr) cm^{-1} : 3332

20 NMR(CDCl_3) δ 值: 2.05 (3H, s), 3.00 (3H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 4.0-4.4 (1H, brs), 7.29 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$)

同样,可得到以下化合物。

• N- (5-溴化-3-甲基-2-吡啶基) -N, N-二甲基胺

IR(纯的) cm^{-1} : 2928

25 NMR(CDCl_3) δ 值: 2.19 (3H, s), 2.76 (6H, s), 7.38 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$),

8.05 (1H, d, J=2.4Hz)

参考例 8

将 7.00g 的 N-(5-溴化-3-甲基-2-吡啶基)-N-甲基胺溶解于 35ml 的吡啶中，加入 21ml 醋酸酐，还流 2 小时。减压浓缩反应混合物，在得到的残留物中加入异丙基醚，滤出固形物，就可得到 7.60g 无色结晶的 N1-(5-溴化-3-甲基-2-吡啶基)-N1-甲基乙酰胺。

IR(KBr) cm^{-1} : 1668

NMR(CDCl_3) δ 值: 1.80(3H, s), 2.28(3H, s), 3.19(3H, s), 7.38 (1H, d, J=2.2Hz), 8.05 (1H, d, J=2.2Hz)

10 同样，得到以下化合物。

• N-(5-溴化-2-吡啶基)-N1-甲基乙酰胺

IR(KBr) cm^{-1} : 1655

NMR(CDCl_3) δ 值: 2.16(3H, s), 3.39(3H, s), 7.34 (1H, d, J= 8.4Hz), 7.84 (1H, dd, J=8.4, 2.6Hz), 8.51 (1H, d, J=2.6Hz)

15 参考例 9

将 8.00g 的 5-溴化-2, 3-二甲基-1-吡啶 N(Py)-氧化物溶于 24ml 醋酸酐中，100℃下搅拌 1 小时。减压浓缩反应混合物之后，在得到的残留物中加入 100ml 水和 100ml 氯仿的混合溶剂，用饱和碳酸氢钠水溶液将 PH 值调整到 PH8 后，提取有机层。提取后的有机层用水及饱和盐水顺序洗涤，用无水硫酸镁干燥，于减压下蒸去溶剂。得到的残留物用柱色谱 [流动相液体; 正己烷: 醋酸乙酯=10: 1] 精制，即得到 5.56g 无色油状的 (5-溴化-3-甲基-2-吡啶基) 甲基乙酸酯 (甲基乙酸酯原文: メチルアセテート, 以下同)。

IR(纯的) cm^{-1} : 1742

25 NMR(CDCl_3) δ 值: 2.14(3H, s), 2.36(3H, s), 5.18(2H, s), 7.66

(1H, d, J=1.8Hz), 8.50 (1H, d, J=1.8Hz)

参考例 10

将 5.50g 的 (5-溴化-3-甲基-2-吡啶基) 甲基乙酸酯溶解于 27ml 乙醇中, 再加入 1mol/L 的氢氧化钠水溶液 27ml 后, 于室温下搅拌小时,
5 减压浓缩反应混合物, 在得到的残留物中加入 100ml 水和 100ml 氯仿的混合溶剂, 提取有机层。提取后的有机层用水及饱和盐水顺序洗涤后, 用无水硫酸镁干燥, 于减压下蒸去溶剂, 即得到 4.17g 淡黄色结晶的 (5-溴化-3-甲基-2-吡啶基) 甲醇。

IR(KBr) cm^{-1} : 3442

10 NMR(CDCl_3) δ 值: 2.22(3H, s), 4.3-4.9(3H, m), 7.62 (1H, d, J=1.6Hz), 8.45 (1H, d, J=1.6Hz)

参考例 11

将 2.30g 的 (5-溴化-3-甲基-2-吡啶基) 甲醇溶于 23ml 二氯甲烷, 于冰点状态下, 加入 0.97ml 的氯化亚硫酸, 并于相同温度下搅拌 30 分钟。反应混合物经减压浓缩后, 将得到的残留物悬浮于 20ml 二氯甲烷中,
15 于冰点状态下, 加入 20ml 甲基胺水溶液 (40%w/w)。并于室温下搅拌 5 小时后, 提取有机层。提取后的有机层用水洗涤后, 再用无水硫酸镁干燥, 于减压下蒸去溶剂。得到的残留物用柱色谱 [流动相液体: 氯仿: 乙醇 = 10: 1] 精制, 即制得 1.25g 无色结晶的 N-[(5-溴化-3-甲基-2-吡啶基) 20 甲基]-N-甲胺。

NMR(CDCl_3) δ 值: 2.30(3H, s), 2.50(3H, s), 3.78(2H, s), 7.58 (1H, d, J=1.7Hz), 8.43 (1H, d, J=1.7Hz)

参考例 12

将 1.20g 的 N-[(5-溴化-3-甲基-2-吡啶基) 甲基]-N-甲胺溶于 6ml
25 的二氯甲烷, 并于冰点状态下加入 0.93ml 三乙胺后, 在 20 分钟内滴入

含有 0.88ml 苄氧基羧基氯化物的二氯甲烷 4ml。于相同温度下搅拌 30 分钟后，加入 10ml 水并提取有机层。提取后的有机层用水洗涤后，再用无水硫酸镁干燥，于减压下蒸去溶剂。得到的残留物用柱色谱〔流动相液体：正己烷：醋酸乙酯=3：1〕精制，即制得 1.89g 无色油状的苄基 N-〔(5-溴化-3-甲基-2-吡啶基) 甲基]-N-甲基氨基甲酸盐。

IR(纯的) cm^{-1} : 1702

NMR(CDCl_3) δ 值: 2.28(3H, s), 2.94(3H, s), 4.56(2H, s), 5.15(2H, s), 7.1-7.4(5H, m), 7.5-7.6(1H, brs), 8.3-8.5(1H, brs)

参考例 13

10 将 0.50g 的 2, 5-二溴吡啶悬浮于 2ml 的甲胂中，在有氮气条件下，还流 5 个小时。待反应混合物冷却至室温以后，加入到 20ml 水和 20ml 醋酸乙酯的混合溶剂中，提取有机层。提取后的有机层用水和饱和食盐水顺序洗涤后，再用无水硫酸镁干燥，于减压下蒸去溶剂，得到的残留物用柱色谱〔流动相液体：正己烷：醋酸乙酯=5：1〕精制，即得到 0.38g
15 淡黄色结晶的 1-(5-溴化-2-吡啶基)-2-甲胂。

IR(KBr) cm^{-1} : 3296

NMR(CDCl_3) δ 值: 3.25(3H, s), 3.5-4.3(2H, m), 6.91 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$)

参考例 14

20 把 0.35g 的 1-(5-溴化-2-吡啶基)-2-甲胂溶于 3ml 吡啶中，再加入 1.3ml 醋酸酐，还流 4 小时。待反应混合物冷却至室温以后，进行减压浓缩，在所得到的残留物中加入 20ml 水和 20ml 醋酸乙酯的混合溶剂，用饱和碳酸氢钠水溶液将 pH 值调节到 pH8 之后，提取有机层。提取后的有机层用水和饱和食盐水顺序洗涤之后，再用无水硫酸镁干燥，于减压下
25 蒸去溶剂，得到的残留物经柱色谱〔流动相液体：正己烷：醋酸乙酯=5：

1] 精制，即得到 0.47g 无色结晶的 N' 1-乙酰-N1-(5-溴化-2-吡啶基)
N' 1-甲基乙酰胺 (甲基乙酰胺原文: メチルエタノヒドラジド)。

IR(KBr) cm^{-1} : 1711

NMR(CDCl_3) δ 值: 2.40(6H, s), 3.32(3H, s), 6.45(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$),
5 7.62(1H, dd, $J=8.9, 2.3\text{Hz}$), 8.24(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$)

参考例 15

在有氮气条件下，在 190ml 甲苯中加进 19.5g 的 N1-(5-溴化-3-
甲基-2-吡啶基)-N1-甲基乙酰胺、93.1g 的己丁基二氢化锡和 2.25g 的
双(三苯膦)钯(II)氯化物，还流 3 小时。于减压下蒸去溶剂，得到的
10 残留物经柱色谱 [流动相液体: 正己烷: 醋酸乙酯=3: 1] 精制，即得
到 15.0g 无色油状物的 N1-甲基-N1-[3-甲基-5-(1, 1, 1-三丁基甲锡烷
基)-2-吡啶基]乙酰胺。

IR(纯的) cm^{-1} : 2927, 1673

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.4-2.0(30H, m), 2.25(3H, s), 3.21(3H, s),
15 7.6-7.8(1H, brs), 8.2-8.5(1H, brs)

同样，得到如下化合物。

• 2-甲氧基-5-(1, 1, 1-三丁基甲锡烷基)吡啶

IR(纯的) cm^{-1} : 2928

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.4-2.0(27H, m), 3.93(3H, s), 6.74(1H, d,
20 $J=8.1\text{Hz}$), 7.61(1H, dd, $J=1.7\text{Hz}, 8.1\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$)

• N1-[3-甲基-5-(1, 1, 1-三丁基甲锡烷基)-2-吡啶基]乙酰胺

IR(纯的) cm^{-1} : 2927, 1676

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.6-2.0(27H, m), 2.24(3H, s), 2.26(3H, s),
7.6-7.7(1H, brs), 8.2-8.3(1H, brs), 8.7-9.0(1H, brs)

25 • N, N-二甲基-N-[3-甲基-5-(1, 1, 1-三丁基甲锡烷基)-2-吡啶

基]酰胺

IR(纯的) cm^{-1} : 2927

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.4-2.0(27H, m), 2.28(3H, s), 2.86(6H, s),
7.4-7.5(1H, brs), 8.1-8.2(1H, brs)

5 • N1-甲基-N1-[5-(1, 1, 1-三丁基甲锡烷基)-2-吡啶基]乙酰胺

IR(纯的) cm^{-1} : 2927, 1672

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.4-2.0(27H, m), 2.09(3H, s), 3.37(3H, s),
7.23(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.80(1H, dd, $J=8.3, 1.5\text{Hz}$), 8.4-8.6(1H,
brs)

10 • N, N-二甲基-N-[5-(1, 1, 1-三丁基甲锡烷基)-2-吡啶基]酰胺

IR(纯的) cm^{-1} : 2926

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.6-2.0(27H, m), 3.07(6H, s), 6.53(1H, d,
 $J=8.3\text{Hz}$), 7.49(1H, dd, $J=8.3, 1.7\text{Hz}$), 8.1-8.2(1H, brs)

• 2, 3-二甲基-5-(1, 1, 1-三丁基甲锡烷基)吡啶

15 IR(KBr) cm^{-1} : 2957, 2926

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.6-1.8(27H, m), 2.31(3H, s), 2.60(3H, s),
7.6-7.7(1H, brs), 8.2-8.3(1H, brs)

• 苄基 N-甲基-N-{[3-甲基-5-(1, 1, 1-三丁基甲锡烷基)-2-吡啶
基]甲基}氨基甲酸盐

20 NMR(CDCl_3) δ 值: 0.8-2.0(27H, m), 2.1-2.4(3H, m), 2.95(3H, s),
4.62(2H, s), 5.18(2H, s), 7.2-7.6(6H, m), 8.39(1H, s)

• N' 1-乙酰-N' 1-甲基-N1-[5-(1, 1, 1-三丁基甲锡烷基)-2-吡啶
基]乙酰肼 (乙酰肼原文: エタノヒドラジド)

25 NMR(CDCl_3) δ 值: 0.8-1.8(27H, m), 2.42(6H, s), 3.35(3H, s),
6.51(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.58(1H, dd, $J=8.3, 1.6\text{Hz}$), 8.20(1H,

d, $J=1.6\text{Hz}$)

• 2-甲基-5-(1, 1, 1-三丁基甲锡烷基)吡啶

IR(纯的) cm^{-1} : 2956, 2925

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.8-1.8(27H, m), 2.53(3H, s), 7.11 (1H, d,
5 $J=7.6\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.91(1H, s)

• 3-甲基-5-(1, 1, 1-三丁基甲锡烷基)吡啶

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.8-1.6(27H, m), 2.30(3H, s), 7.5-7.6(1H, brs),
8.2-8.5(2H, m)

• 3-(乙酰氧基甲基)-5-(1, 1, 1-三丁基甲锡烷基)吡啶

10 NMR(CDCl_3) δ 值: 0.8-1.8(27H, m), 2.11(3H, s), 5.09(2H, s),
7.7-7.8(1H, m), 8.4-8.6(2H, m)

• 3-{[(苄氧基)羧基]胺基}-5-(1, 1, 1-三丁基甲锡烷基)吡啶

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.8-1.6(27H, m), 5.22(2H, s), 6.6-6.8(1H, brs),
7.39(5H, s), 7.9-8.0(1H, m), 8.2-8.3(1H, m), 8.4-8.5(1H, m)

15 • 2, 3-二(乙酰胺基)-5-(1, 1, 1-三丁基甲锡烷基)吡啶

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.8-1.8(27H, m), 2.16(3H, s), 2.28(3H, s),
8.0-8.1(1H, m), 8.3-8.4 (1H, m), 8.7-9.0(1H, brs), 9.2-9.4(1H,
brs)

• N1-[5-(1, 1, 1-三丁基甲锡烷基)-2-吡啶基]乙酰胺

20 IR(纯的) cm^{-1} : 2956, 2926, 1702, 1686

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.6-2.0(27H, m), 2.19(3H, s), 7.76 (1H, d,
 $J=8.1\text{Hz}$), 8.1-8.4(2H, m), 9.3-9.5(1H, brs)

• 1-环丙基-8-甲基-4-羧基-7-(1, 1, 1-三丁基甲锡烷基)-1, 4-
二氢化-3-喹啉羧酸乙酯

25 IR(KBr) cm^{-1} : 2955, 2923, 1725, 1602

NMR(CDCl₃) δ 值: 0.6-2.0(34H, m), 2.83(3H, s), 3.8-4.2(1H, m), 4.39(2H, q, J=6.8Hz), 7.42(1H, d, J=7.8Hz), 8.22(1H, d, J=7.8Hz), 8.68(1H, s)

参考例 16

- 5 在氮气中, 将 20g 的 3-溴化-2-甲基苯胺溶解于 140ml 的甲醇, 于室温下, 在添加 20.6g 的 1-乙氧基-1-三甲基甲硅烷基(甲硅烷基原文: シリロキシ)环丙烷和 25.8g 醋酸后, 于 65℃下回流 4 小时。再经减压从反应混合物中蒸去溶剂, 可得到 27.5g 黄色油状物的 N-(1-甲氧基)环丙基-3-溴化-2-甲基苯胺。

10 参考例 17

- 在有氮气条件下, 将 5.29g 氢化硼钠悬浮于 160ml 的四氢呋喃中, 于冰点状态下, 用 10 分中滴入 19.8g 的三氟化硼醚络合物, 于相同温度下, 搅拌 1.5 小时。并在同样温度下, 添加 80ml 含有 27.5g N-(1-甲氧基)环丙基-3-溴化-2-甲基苯胺的四氢呋喃, 而后, 于 50~55℃下, 搅拌 3
15 小时。将反应混合物加到冰水中, 在冰点状态下搅拌 30 分钟后, 用醋酸乙酯萃取有机层。依次用水及饱和食盐水洗涤所得有机层后, 经无水硫酸镁干燥, 减压蒸去溶剂。所得的残留物通过减压蒸馏, 就可得到 20.3g 无色油状物的 N-环丙基-3-溴化-2-甲基苯胺。

沸点: 140~150℃ (10mmHg)

20 参考例 18

- 将 3.00g 的 3-氯-2-甲基苯胺溶解于 30ml 的二噁烷混合溶剂, 在添加 6.36g 的 6-[(2, 2-二甲基丙酰基)(甲基)氨基]-5-甲基-3-吡啶基硼酸、13.5g 的磷酸三钾和 0.31g 的双(三环己基磷)钼(II)氯化物后, 于氮气中, 回流 8 小时。将反应混合物加到 15ml 水与 15ml 醋酸乙酯的混
25 合溶剂中, 提取有机层。所得到的有机层依次用水与饱和食盐水洗涤之

后，再经无水硫酸镁干燥，减压蒸去溶剂。把醋酸乙酯加进蒸馏得到的残留物中，滤取结晶，即得到 4.95g 无色结晶物的 N-[5-(3-氨基-2-甲基苯基)-3-甲基-2-吡啶基]-N, 2, 2-三甲基丙酰胺。

IR(KBr) cm^{-1} : 3449, 3355, 1625

5 NMR(CDCl_3) δ 值: 1.09(9H, s), 2.06(3H, s), 2.32(3H, s), 3.23(3H, s), 3.8(2H, brs), 6.6-6.9(2H, m), 7.0-7.2(1H, m), 7.54 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$)

参考例 19

将 5.70g 的 N-[5-(3-氨基-2-甲基苯基)-3-甲基-2-吡啶基]-N, 2, 2-三甲基丙酰胺悬浮于 34.2ml 的甲醇中，在加入 4.40g 醋酸和 4.32g 的 1-乙氧基-1-三甲基甲硅烷基（甲硅烷基原文：シリロキシ）环丙烷之后，于有氮气条件下，回流 7 小时。减压浓缩反应液，即得到 6.98g 的 N-(5-{3-[(1-甲氧基环丙基)氨基]-2-甲基苯基}-3-甲基-2-吡啶基)-N, 2, 2-三甲基丙酰胺。

15 参考例 20

将 6.98g 的 N-(5-{3-[(1-甲氧基环丙基)氨基]-2-甲基苯基}-3-甲基-2-吡啶基)-N, 2, 2-三甲基丙酰胺悬浮于 70ml 异丙醇中，再加入 3.46g 氢化硼钠，回流 33 小时。将反应混合物冷却至室温，用 30 分钟滴入 26.9ml 的丙酮。并于相同温度下搅拌 1 小时，而后将反应混合物加到 20 70ml 水与 70ml 醋酸乙酯的混合溶剂中，提取有机层。依次用水与饱和食盐水顺序洗涤所得到的有机层之后，用无水硫酸镁干燥，于减压下蒸去溶剂。把所得残留物用硅胶柱色谱[流动相液体：己烷：醋酸乙酯=5：1]进行精制，即可制得 3.19g 无色结晶物的 N-{5-[3-(环丙基氨基)-2-甲基苯基]-3-甲基-2-吡啶基}-N, 2, 2-三甲基丙酰胺。

25 IR(KBr) cm^{-1} : 3370, 1638

NMR(CDCl₃) δ 值: 0.5-1.3(13H, m), 1.98(3H, s), 2.2-2.7(4H, m), 3.23(3H, s), 4.1-4.3(1H, brs), 6.67 (1H, dd, J=6.3Hz, 2.4Hz), 7.0-7.4(2H, m), 7.52 (1H, d, J=1.8Hz), 8.27 (1H, d, J=1.8Hz)

参考例 21

- 5 将 0.20g 的 3-氯-2-甲基苯胺溶解于 4ml 的 1, 2-二甲氧基乙烷, 加入 0.49g 的 N-[5-(1, 3, 2-二噁布利南-2-基)-3-甲基-2-吡啶基]-N, 2, 2-三甲基丙酰胺、0.90g 磷酸钾和 0.046g 双(三苯基膦)镍(II)氯化物之后, 于氮气中回流 6 小时。将反应混合物加到 10ml 水与 10ml 二氯甲烷的混合溶剂中, 提取有机层。将提取的有机层经无水硫酸镁干燥, 减压蒸去溶剂。所得的残留物再用硅胶柱色谱[己烷: 醋酸乙酯=2: 1]进行精制, 即得到 0.23g 无色结晶物的 N-[5-(3-氨基-2-甲基苯基)-3-甲基-2-吡啶基]-N, 2, 2-三甲基丙酰胺。该化合物的物性值与参考例 18 所得化合物的物性值相同。

参考例 22

- 15 把 80g 的 N-(5-溴化-3-甲基-2-吡啶基)-N-甲基胺、76.8g 的三甲基乙酰氯化物以及 50.4g 的吡啶的混合物溶解于 400ml 甲苯中, 于 100℃ 下, 搅拌 10.5 小时, 将反应混合物加到 800ml 冰水中, 用 5mol/L 的氢氧化钠水溶液将 pH 值调到 pH12 后, 提取有机层。在所得到的有机层中加入 560ml 的水, 用 1mol/L 的盐酸将 pH 值调到 pH1, 再次提取有机层。把
20 所得到的有机层用水与饱和食盐水顺序洗涤后, 经无水硫酸镁干燥, 减压蒸去溶剂。即得到 91.6g 淡黄色油状物的 N-(5-溴化-3-甲基-2-吡啶基)-N, 2, 2-三甲基丙酰胺。

IR(纯的)cm⁻¹: 2958, 1648

- NMR(CDCl₃) δ 值: 1.06(9H, s), 2.28(3H, s), 3.15(3H, s), 7.75
25 (1H, d, J=2.3Hz), 8.39 (1H, d, J=2.3Hz)

沸点：145-165°C (10mmHg)

参考例 23

将 70g 的 N-(5-溴化-3-甲基-2-吡啶基)-N, 2, 2-三甲基丙酰胺溶解于 1050ml 的二乙醚，于-70°C下，在 30 分钟里，将 177ml 含有正丁基
5 锂的正己烷溶液（1.53 摩尔溶液）滴于该溶液中。并在相同温度下搅拌 1 小时后，再用 30 分钟滴入 50.8g 的硼酸三异丙酯（原文：ホウ酸トリイソプロピル）。并于该温度下搅拌 30 分钟后，将温度升至-15°C，加入 59g 的醋酸。而后升至室温，并于该温度下，搅拌 1 小时。把该反应混合物加到 1050ml 的水中，用 5mol/L 的氢氧化钠水溶液将 pH 值调到 pH11.5
10 后，提取水层。在所得的水层中加入 770ml 的醋酸乙酯，用 6mol/L 的盐酸将 pH 值调到 pH4 之后，再提取有机层。将所得到的有机层依次用水及饱和食盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥，减压蒸去溶剂，即可得到 41.5g 淡黄色固体物的 6-[（2, 2-二甲基丙酰基）（甲基）氨基]-5-甲基-3-吡啶基硼酸。

15 IR(KBr) cm^{-1} : 3412, 2965, 1618

NMR(CDCl_3) δ 值: 1.06(9H, s), 2.29(3H, s), 3.19(3H, s), 8.0-8.2(1H, m), 8.6-9.0(1H, m)

参考例 24

把 9.99g 的 6-[（2, 2-二甲基丙酰基）（甲基）氨基]-5-甲基-3-吡
20 啶基硼酸溶解于 50ml 的醋酸乙酯，并加入 3.00g 无水硫酸镁和 3.00g 三甲撑二醇后，于室温下搅拌 3 小时。滤去不溶物后，在减压下蒸去溶剂。把所得的残留物用硅胶柱色谱[氯仿:乙醇=30:1]进行精制，可得到 8.33g 无色结晶的 N-[5-（1, 3, 2-二噁布利南-2-基）-3-甲基-2-吡啶基]-N, 2, 2-三甲基丙酰胺。

25 IR(KBr) cm^{-1} : 1638, 1323

NMR(CDCl₃) δ 值: 1.01(9H, s), 1.9-2.5(5H, m), 3.14(3H, s), 4.19(4H, t, J=5.5Hz), 7.9-8.2(1H, m), 8.63(1H, d, J=1.5Hz)

实施例 1

将 2g 的 7-溴化-1-环丙基-8-甲基-4-羰基-1,4-二氢化-3-喹啉羧酸
5 乙酯悬浮于 20ml 甲苯中, 在该悬浮液中再加入 2.3g 的 2,6-二甲基-4-(三丁基甲锡烷基)吡啶和 0.08g 的双(三苯基膦)钯(II)氯化物, 之后于氮气条件下, 回流 3 小时。将反应混合物于减压下浓缩, 将得到的残留物用柱色谱[流动相液体: 氯仿: 乙醇=50: 1]进行精制后, 再加入二乙醇, 过滤其析出物, 可得到 1.77g 无色结晶物的 1-环丙基-7-(2,
10 6-二甲基-4-吡啶基)-8-甲基-4-羰基-1,4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯。

IR(KBr) cm⁻¹: 1730

NMR(CDCl₃) δ 值: 0.8-1.6(7H, m), 2.61(9H, s), 3.80-4.20(1H, m), 4.41(2H, q, J=7.1Hz), 6.96(2H, s), 7.23(1H, d, J=7.6Hz), 8.36(1H, d, J=7.6Hz), 8.74(1H, s)

15 同样, 可得到以下化合物。

• 1-环丙基-7-(5,6-二甲基-3-吡啶基)-8-甲基-4-羰基-1,4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯

IR(KBr) cm⁻¹: 1722

NMR(CDCl₃) δ 值: 0.8-1.6(7H, m), 2.41(3H, s), 2.63(3H, s),
20 2.65(3H, s), 3.8-4.2(1H, m), 4.41(2H, q, J=7.1Hz), 7.27(1H, d, J=8.1Hz), 7.5-7.6(1H, brs), 8.3-8.5(2H, m), 8.74(1H, s)

• 1-环丙基-7-(6-甲氧基-3-吡啶基)-8-甲基-4-羰基-1,4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯

IR(KBr) cm⁻¹: 1726

25 NMR(CDCl₃) δ 值: 0.8-1.6(7H, m), 2.64(3H, s), 3.8-4.2(4H, m),

4.40 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$),
7.63 (1H, dd, $J=8.6, 2.4\text{Hz}$), 8.20 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.34 (1H,
d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.73 (1H, s)

• 7-[6-(乙酰胺基)-5-甲基-3-吡啶基]-1-环丙基-8-甲基-4-羰基
5 -1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯

IR(KBr) cm^{-1} : 3258, 1728, 1695

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.8-1.6 (7H, m), 2.33 (3H, s), 2.38 (3H, s),
2.64 (3H, s), 3.9-4.2 (1H, m), 4.39 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.26 (1H,
d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.59 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$),
10 8.35 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.4-8.6 (1H, brs) 8.74 (1H, s)

• 7-{6-[乙酰(甲基)胺基]-5-甲基-3-吡啶基}-1-环丙基-8-甲基-
4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯

IR(KBr) cm^{-1} : 1725, 1663

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.8-1.6 (7H, m), 1.88 (3H, s), 2.38 (3H, s),
15 2.66 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.9-4.1 (1H, m), 4.41 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$),
7.30 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 8.3-8.5 (2H, m),
8.75 (1H, s)

• 1-环丙基-7-[6-(二甲胺基)-5-甲基-3-吡啶基]-8-甲基-4-羰基
-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯

20 IR(KBr) cm^{-1} : 1718

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.8-1.6 (7H, m), 2.38 (3H, s), 2.65 (3H, s),
2.96 (6H, s), 3.9-4.1 (1H, m), 4.40 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.29 (1H,
d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$),
8.33 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.73 (1H, s)

25 • 7-{6-[乙酰(甲基)胺基]-3-吡啶基}-1-环丙基-8-甲基-4-羰基-

1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯

IR(KBr) cm^{-1} : 1724, 1661

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.8-1.6(7H, m), 2.25(3H, s), 2.67(3H, s),
 3.50(3H, s), 3.9-4.1(1H, m), 4.41(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.30(1H,
 5 d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.55(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.79(1H, dd, $J=8.2, 2.3\text{Hz}$),
 8.38(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.50(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.74(1H, s)

• 1-环丙基-7-[6-(二甲胺基)-3-吡啶基]-8-甲基-4-羰基-1, 4-
 二氢化-3-喹啉羧酸乙酯

IR(KBr) cm^{-1} : 1721

10 NMR(CDCl_3) δ 值: 0.8-1.6(7H, m), 2.66(3H, s), 3.17(6H, s),
 3.8-4.2(1H, m), 4.40(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.62(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$),
 7.29(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.52(1H, dd, $J=8.7, 2.3\text{Hz}$), 8.23(1H,
 d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.32(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.72(1H, s)

• 1-环丙基-8-甲基-4-羰基-7-(4-吡啶基)-1, 4-二氢化-3-喹啉羧
 15 酸乙酯

IR(KBr) cm^{-1} : 1725

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.8-1.6(7H, m), 2.63(3H, s), 3.9-4.2(1H, m),
 4.40(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.2-7.4(3H, m), 8.37(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$),
 8.6-8.9(3H, m)

20 • 1-环丙基-7-(2, 6-二甲基-4-吡啶基)-5, 8-二甲基-4-羰基-1,
 4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯

IR(KBr) cm^{-1} : 1729

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.8-1.6(7H, m), 2.49(3H, s), 2.61(6H, s),
 2.89(3H, s), 3.9-4.1(1H, m), 4.40(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.9-7.1(3H,
 25 brs), 8.63(1h, s)

• 7-[6-({[(苄氧基)羧基](甲基)氨基}甲基)-5-甲基-3-吡啶基]-1-环丙基-8-甲基-4-羰基-1,4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯

IR(KBr) cm^{-1} : 1717, 1700

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.8-1.6(7H, m), 2.40(3H, s), 2.61(3H, s),
5 3.04(3H, s), 3.8-4.2(1H, m), 4.41(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.70(2H, s), 5.19(2H, s), 7.2-7.6(7H, m), 8.3-8.5(2H, m), 8.74(1H, s)

• 1-环丙基-8-甲基-4-羰基-7-(3-吡啶基)-1,4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯

IR(KBr) cm^{-1} : 1733

10 NMR(CDCl_3) δ 值: 0.8-1.6(7H, m), 2.63(3H, s), 3.9-4.2(1H, m), 4.42(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.2-7.8(3H, m), 8.40(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.6-8.9(3H, m)

• 1-环丙基-7-[6-(1,2-二乙酰基-2-甲基胍基)-3-吡啶基]-8-甲基-4-羰基-1,4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯

15 IR(KBr) cm^{-1} : 1734, 1686

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.8-1.6(7H, m), 2.47(6H, s), 2.64(3H, s), 3.43(3H, s), 3.7-4.2(1H, m), 4.40(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.63(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.0-7.7(2H, m), 8.1-8.4(2H, m), 8.72(1H, s)

20 • 5-({[(苄氧基)羧基]氨基}1-环丙基-7-(2,6-二甲基-4-吡啶基))-8-甲基-4-羰基-1,4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯

IR(KBr) cm^{-1} : 1718

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.8-1.5(7H, m), 2.45(3H, s), 2.60(6H, s), 3.9-4.1(1H, m), 4.40(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.18(2H, s), 6.98(2H, s), 7.3-7.5(6H, m), 8.32(1H, s), 8.66(1H, s)

25 • 5-({[(苄氧基)羧基]氨基}-1-环丙基-7-(5,6-二甲基-3-吡啶基))-8-甲基-4-羰基-1,4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯

-8-甲基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯

IR(KBr) cm^{-1} : 1727

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.8-1.6(7H, m), 2.36 (3H, s), 2.47(3H, s),
2.57(3H, s), 3.9-4.1(1H, m), 4.40 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.18(2H,
5 s), 7.2-7.6(7H, m), 8.2-8.5(2H, brs), 8.66(1H, s)

• 1-环丙基-7-(6-甲基-3-吡啶基)-8-甲基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯

IR(KBr) cm^{-1} : 1718

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.9-1.5(7H, m), 2.63(3H, s), 2.65(3H, s),
10 3.9-4.1(1H, m), 4.41 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.2-7.4(2H, m), 7.62 (1H,
dd, $J=8.1, 2.2\text{Hz}$), 8.37 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.54 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$),
8.74(1H, s)

• 1-环丙基-7-(5-甲基-3-吡啶基)-8-甲基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯

15 IR(KBr) cm^{-1} : 1684

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.9-1.5(7H, m), 2.44(3H, s), 2.62(3H, s),
3.9-4.1(1H, m), 4.41 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.2-7.4(1H, m), 7.5-7.6(1H,
m), 8.3-8.6(3H, m), 8.74(1H, s)

• 7-[5-(乙酰氧甲基)-3-吡啶基]-1-环丙基-8-甲基-4-羰基-1, 4-
20 二氢化-3-喹啉羧酸乙酯

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.9-1.5(7H, m), 2.14(3H, s), 2.63(3H, s),
3.9-4.1(1H, m), 4.41 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.22(2H, s), 7.2-7.4(1H,
m), 7.7-7.8(1H, brs), 8.38 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.6-8.8(3H, m)

• 7-(5-{[(乙酰氧甲基)羧基]氨基}-3-吡啶基)-1-环丙基-8-甲基
25 -4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯

NMR(CDCl₃) δ 值: 0.9-1.5(7H, m), 2.62(3H, s), 3.9-4.1(1H, m), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.22(2H, s), 7.2-7.7(7H, m), 8.0-8.2(1H, brs), 8.3-8.4(2H, m), 8.5-8.7(1H, m), 8.73(1H, s)

• 1-环丙基-7-[5, 6-二(乙酰胺基)-3-吡啶基]-8-甲基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯

IR(KBr) cm⁻¹: 3262, 1720, 1691

NMR(CDCl₃) δ 值: 0.9-1.5(7H, m), 2.20(3H, s), 2.36(3H, s), 2.67(3H, s), 3.9-4.1(1H, m), 4.40(2H, q, J=7.1Hz), 7.31(1H, d, J=7.8Hz), 8.14(1H, d, J=2.0Hz), 8.3-8.5(2H, m), 8.6-8.8(2H, brs), 9.5-9.7(1H, brs)

• 7-[6-(乙酰胺基)-3-吡啶基]-1-环丙基-8-甲基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯

IR(KBr) cm⁻¹: 3262, 1734, 1702

NMR(CDCl₃) δ 值: 0.8-1.6(7H, m), 2.27(3H, s), 2.63(3H, s), 3.8-4.2(1H, m), 4.41(2H, q, J=7.3Hz), 7.2-7.4(1H, m), 7.74(1H, dd, J=8.8, 2.2Hz), 8.1-8.5(4H, m), 8.74(1H, s)

• 7-[6-(乙酰胺基)-5-甲基-3-吡啶基]-1-环丙基-8-(二氟甲氧基)-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯

IR(KBr) cm⁻¹: 1732, 1683

NMR(CDCl₃) δ 值: 0.8-1.6(7H, m), 2.36(3H, s), 2.38(3H, s), 3.95-4.30(1H, m), 4.41(2H, q, J=7.1Hz), 5.98(1H, t, J=74.3Hz), 7.42(1H, d, J=8.3Hz), 7.78(1H, m), 7.89(1H, brs), 8.3-8.6(2H, m), 8.68(1H, s)

• 1-环丙基-7-(2, 6-二甲基-4-吡啶基)-8-(二氟甲氧基)-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯

IR(KBr) cm^{-1} : 1721, 1626, 1602

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.9-1.5(7H, m), 2.63(6H, s), 4.0-4.2(1H, m), 4.41(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.92(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.18(2H, s), 7.42(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.47(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.69(1H, s)

5 • 7-[6-(乙酰胺基)-5-甲基-3-吡啶基]-1-环丙基-8-甲氧基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯

IR(KBr) cm^{-1} : 3255, 1728, 1697

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.9-1.7(7H, m), 2.35(3H, s), 2.38(3H, s), 3.41(3H, s), 3.8-4.2(1H, m), 4.40(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.37(1H, 10 d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.7-8.0(2H, m), 8.32(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.53(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.67(1H, s)

实施例 2

将 2.07g 的 5-溴化-2, 3, 4-三甲基吡啶溶解于 45ml 的 N, N-二甲基甲酰胺, 把 2.40g 的氧化银(I) 和 0.66g 的四(三苯基膦)钯(0)加
15 到上述混合液中之后, 在氩气中, 回流 10 分钟。再加入溶解于 5ml N, N-二甲基甲酰胺的 1.29g 1-环丙基-8-甲基-4-羰基-7-(1, 1, 1-三丁基甲锡烷基)-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯, 回流 30 分钟。将反应混合物减压浓缩, 所得残留物用柱色谱[流动相液体: 醋酸乙酯]精制, 即可得到 0.62g 无色结晶物的 1-环丙基-8-甲基-4-羰基-7-(4, 5, 6-三甲基
20 -3-吡啶基)-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯。

IR(KBr) cm^{-1} : 1728

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.8-1.6(7H, m), 2.11(3H, s), 2.35(3H, s), 2.46(3H, s), 2.72(3H, s), 3.8-4.1(1H, m), 4.41(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.14(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.18(1H, s), 8.38(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$),
25 8.73(1H, s)

同样, 可得到如下化合物。

• 1-环丙基-7-(4, 6-二甲基-3-吡啶基)-8-甲基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯

IR(KBr) cm^{-1} : 1719

5 NMR(CDCl_3) δ 值: 0.8-1.6(7H, m), 2.15(3H, s), 2.48(3H, s), 2.69(3H, s), 3.8-4.2(1H, m), 4.41(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.16(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.24(1H, s), 8.30(1H, s), 8.38(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.74(1H, s)

实施例 3

10 将 1.77g 的 1-环丙基-7-(2, 6-二甲基-4-吡啶基)-8-甲基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯悬浮于 18ml 的乙醇, 再加入 18ml 的 1mol/L 氢氧化钠水溶液, 于室温下搅拌 1 小时。在此反应液中加入 18ml 的 1mol/L 盐酸, 滤取析出物, 即可得到 1.52g 无色结晶物的 1-环丙基-7-(2, 6-二甲基-4-吡啶基)-8-甲基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸。

15 IR(KBr) cm^{-1} : 1718, 1607

NMR(CDCl_3) δ 值: 1.00-1.60(7H, m), 2.63(6H, s), 2.70(3H, s), 4.00-4.40(1H, m), 6.98(2H, s), 7.38(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.38(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 9.00(1H, s)

同样, 可得到如下化合物。

20 • 1-环丙基-8-甲基-4-羰基-7-(4, 5, 6-三甲基-3-吡啶基)-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸

IR(KBr) cm^{-1} : 1727, 1610

25 NMR(CDCl_3) δ 值: 0.8-1.5(4H, m), 2.10(3H, s), 2.35(3H, s), 2.56(3H, s), 2.68(3H, s), 3.9-4.4(1H, m), 7.31(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.16(1H, s), 8.41(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 9.01(1H, s), 14.6-14.8(1H,

brs)

• 1-环丙基-7-(5,6-二甲基-3-吡啶基)-8-甲基-4-羰基-1,4-二氢化-3-喹啉羧酸

IR(KBr) cm^{-1} : 1716, 1616

5 NMR(CDCl_3) δ 值: 0.8-1.6(4H, m), 2.42(3H, s), 2.64(3H, s), 2.71(3H, s), 3.9-4.4(1H, m), 7.3-7.7(2H, m), 8.2-8.6(2H, m), 9.01(1H, s), 14.6-14.8(1H, brs)

• 1-环丙基-7-(6-甲氧基-3-吡啶基)-8-甲基-4-羰基-1,4-二氢化-3-喹啉羧酸

10 IR(KBr) cm^{-1} : 1719

NMR(CDCl_3) δ 值: 1.0-1.4(4H, m), 2.71(3H, s), 3.9-4.3(4H, m), 6.89(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.43(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.63(1H, dd, $J=8.6, 2.4\text{Hz}$), 8.22(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.39(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 9.00(1H, s), 14.7(1H, brs)

15 融点: 大于 250°C

• 7-{6-[乙酰基(甲基)氨基]-5-甲基-3-吡啶基}-1-环丙基-8-甲基-4-羰基-1,4-二氢化-3-喹啉羧酸

IR(KBr) cm^{-1} : 1735, 1673

20 NMR(CDCl_3) δ 值: 1.0-1.5(4H, m), 1.89(3H, s), 2.40(3H, s), 2.75(3H, s), 3.29(3H, s), 4.0-4.3(1H, m), 7.46(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.6-7.8(1H, brs), 8.3-8.5(2H, m), 9.01(1H, s), 14.60(1H, brs)

融点: 大于 250°C

• 1-环丙基-7-(6-(二甲基胺基)-5-甲基-3-吡啶基)-8-甲基-4-羰基-1,4-二氢化-3-喹啉羧酸

25 IR(KBr) cm^{-1} : 1733

NMR(CDCl₃) δ 值: 0.9-1.5 (4H, m), 2.40(3H, s), 2.74(3H, s),
2.98(6H, s), 4.0-4.3(1H, m), 7.3-7.5(2H, m), 8.16(1H, d, J=2.2Hz),
8.35(1H, d, J=8.3Hz), 8.99(1H, s), 14.80(1H, brs)

熔点: 大于 250℃

- 5 • 7-{6-[乙酰基(甲基)氨基]-3-吡啶基}-1-环丙基-8-甲基-4-羰基
-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸

IR(KBr) cm⁻¹: 1725, 1673

NMR(CDCl₃) δ 值: 0.9-1.4 (4H, m), 2.28(3H, s), 2.74(3H, s),
3.52(3H, s), 4.0-4.4(1H, m), 7.46(1H, d, J=8.3Hz), 7.62(1H,
10 d, J=8.3Hz), 7.80(1H, dd, J=8.3, 2.4Hz), 8.42(1H, d, J=8.3Hz),
8.51(1H, d, J=2.4Hz), 9.02(1H, s)

• 1-环丙基-7-(6-(二甲基氨基)-3-吡啶基)-8-甲基-4-羰基-1,
4-二氢化-3-喹啉羧酸

IR(KBr) cm⁻¹: 1705

- 15 NMR(CDCl₃) δ 值: 0.9-1.5 (4H, m), 2.74(3H, s), 3.18(6H, s),
4.0-4.3(1H, m), 6.64(1H, d, J=8.8Hz), 7.4-7.6(2H, m), 8.2-8.4
(2H, m), 8.98(1H, s), 14.80(1H, brs)

熔点: 大于 250℃

- 20 • 1-环丙基-8-甲基-4-羰基-7-(4-吡啶基)-1, 4-二氢化-3-喹啉羧
酸

IR(KBr) cm⁻¹: 1717

NMR(d₆-DMSO) δ 值: 1.0-1.4 (4H, m), 2.68(3H, s), 4.2-4.6(1H,
m), 7.4-7.7(3H, m), 8.28(1H, d, J=8.3Hz), 8.7-8.9(2H, m),
8.92(1H, s), 14.75(1H, brs)

- 25 熔点: 大于 250℃

• 1-环丙基-7-(2,6-二甲基-4-吡啶基)-5,8-二甲基-4-羰基-1,4-二氢化-3-喹啉羧酸

IR(KBr) cm^{-1} : 1719

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.8-1.4 (4H, m), 2.58(3H, s), 2.62(6H, s),
5 2.90(3H, s), 4.0-4.3(1H, m), 6.9-7.1(2H, brs), 7.11(1H, s), 8.94(1H, s), 15.05(1H, brs)

熔点: 大于 250°C

• 7-(6-氨基-3-吡啶基)-1-环丙基-8-甲基-4-羰基-1,4-二氢化-3-喹啉羧酸

10 IR(KBr) cm^{-1} : 3448, 3342, 1706, 1627, 1610

NMR(d -TFA) δ 值: 1.2-2.0 (4H, m), 3.12(3H, s), 4.7-5.1(1H, m), 7.42 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.0-8.4 (2H, m), 8.79 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.76(1H, s)

熔点: 大于 250°C

15 • 7-(6-氨基-5-甲基-3-吡啶基)-1-环丙基-8-甲基-4-羰基-1,4-二氢化-3-喹啉羧酸

IR(KBr) cm^{-1} : 3379, 1730

NMR(d_6 -DMSO) δ 值: 0.9-1.4 (4H, m), 2.14(3H, s), 2.71(3H, s),
4.2-4.6(1H, m), 5.9-6.1(2H, brs), 7.4-7.6(2H, m), 7.9-8.0(1H, brs),
20 8.18 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.87(1H, s), 15.00(1H, brs)

熔点: 大于 250°C

• 1-环丙基-7-(2,6-二甲基-4-吡啶基)-8-甲基-4-羰基-1,4-二氢化-3-喹啉羧酸 N(Py)-氧化物

IR(KBr) cm^{-1} : 1724

25 NMR(CDCl_3) δ 值: 1.0-1.7 (4H, m), 2.63(6H, s), 2.74(3H, s),

4.0-4.4(1H, m), 7.0-7.6(3H, m), 8.34(1H, d, J=8.1Hz), 9.00(1H, s), 14.4-14.6(1H, brs)

熔点: 大于 250℃

• 7-[6-({[(苄氧基) 羧基] (甲基) 氨基} 甲基) -5-甲基-3-吡啶基]-1-环丙基-8-甲基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸

IR(KBr) cm^{-1} : 1708

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.9-1.5(4H, m), 2.41(3H, s), 2.70(3H, s), 3.06(3H, s), 4.0-4.3(1H, m), 4.71(2H, s), 5.20(2H, s), 7.2-7.6(7H, m), 8.3-8.6(2H, m), 9.01(1H, s), 14.5-14.8(1H, brs)

10 • 1-环丙基-7-(4, 6-二甲基-3-吡啶基)-8-甲基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸

IR(KBr) cm^{-1} : 1726

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.9-1.6(4H, m), 2.19(3H, s), 2.57(3H, s), 2.74(3H, s), 4.0-4.6(1H, m), 7.2-7.5(2H, m), 8.3-8.6(2H, m), 9.01(1H, s), 14.5-14.6(1H, brs)

熔点: 217℃

• 1-环丙基-8-甲基-4-羰基-7-(3-吡啶基)-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸

IR(KBr) cm^{-1} : 1718

20 NMR(CDCl_3) δ 值: 1.0-1.6(4H, m), 2.71(3H, s), 4.0-4.4(1H, m), 7.2-7.9(3H, m), 8.42(1H, d, J=7.8Hz), 8.6-9.0(2H, m), 9.02(1H, s), 14.5-14.7(1H, brs)

熔点: 247℃

• 1-环丙基-7-(6-甲基-3-吡啶基)-8-甲基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸

25

IR(KBr) cm^{-1} : 1726, 1613

NMR(CDCl_3) δ 值: 1.0-1.5 (4H, m), 2.67(3H, s), 2.72(3H, s), 4.1-4.3(1H, m), 7.3-7.5(2H, m), 7.66(1H, dd, $J=8.2\text{Hz}$), 8.37(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.55(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.99(1H, s), 14.65(1H, brs)

5 融点: 大于 250°C

• 1-环丙基-7-(5-甲基-3-吡啶基)-8-甲基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸

IR(KBr) cm^{-1} : 1725, 1612

10 NMR(CDCl_3) δ 值: 1.0-1.5 (4H, m), 2.47(3H, s), 2.65(3H, s), 4.1-4.3(1H, m), 7.4-7.6(2H, m), 8.3-8.6(3H, m), 9.01(1H, s), 14.65(1H, brs)

融点: $231.5-232.5^\circ\text{C}$

• 1-环丙基-7-[5-(羟甲基)-3-吡啶基]-8-甲基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸

15 IR(KBr) cm^{-1} : 1718, 1610

NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 值: 0.6-1.5 (4H, m), 2.69(3H, s), 4.3-4.6(1H, m), 4.66(2H, d, $J=6\text{Hz}$), 5.46(1H, t, $J=6\text{Hz}$), 7.54(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.85(1H, s), 8.28(1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 8.5-8.7(2H, m), 8.93(1H, s)

20 融点: $221-223^\circ\text{C}$

• 1-环丙基-7-(5, 6-二氨基-3-吡啶基)-8-甲基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸

25 NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 值: 0.7-1.5 (4H, m), 2.72(3H, s), 4.3-4.5(1H, m), 4.8-5.0(2H, brs), 5.6-5.8(2H, brs), 6.86(1H, s), 7.4-7.6(2H, m), 8.1-8.3(1H, m), 8.90(1H, s)

• 1-环丙基-7-[6-(2-甲胍基)-3-吡啶基]-8-甲基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸

IR(KBr) cm^{-1} : 1718

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.8-1.8 (4H, m), 2.73 (3H, s), 3.38 (3H, s),
5 3.9-4.3 (3H, m), 7.0-7.7 (3H, m), 8.21 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.37 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.00 (1H, s)

熔点: 246°C

• 1-环丙基-7-(2, 6-二甲基-4-吡啶基)-8-(二氟甲氧基)-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸

10 IR(KBr) cm^{-1} : 1724, 1610

NMR(CDCl_3) δ 值: 1.0-1.5 (4H, m), 2.65 (6H, s), 4.1-4.3 (1H, m),
5.98 (1H, t, $J=74\text{Hz}$), 7.19 (2H, s), 7.58 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.50
(1H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 8.98 (1H, s), 14.30 (1H, brs)

熔点: 大于 250°C

15 • 7-(6-氨基-5-甲基-3-吡啶基)-1-环丙基-8-甲氧基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸

IR(KBr) cm^{-1} : 3380, 1736, 1609

NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 值: 1.0-1.3 (4H, m), 2.14 (3H, s), 3.42 (3H, s),
4.1-4.3 (1H, m), 6.08 (2H, s), 7.5-7.7 (2H, m), 8.1-8.3 (2H, m), 8.79 (1H,
20 s)

熔点: 大于 250°C

• 7-[6-氨基-5-甲基-3-吡啶基]-1-环丙基-8-(二氟甲氧基)-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸

IR(KBr) cm^{-1} : 3328, 1718

25 NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 值: 1.0-1.6 (4H, m), 2.13 (3H, s), 4.0-4.4 (1H,

m), 6.16(2H, s), 6.70 (1H, t, $J=74.0\text{Hz}$), 7.55(1H, m), 7.71 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.12(1H, m), 8.28 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.86(1H, s), 14.70(1H, brs),

熔点: 大于 250°C

5 实施例 4

将 1.8g 的 7-{6-[乙酰基(甲基)氨基]-5-甲基-3-吡啶基}-1-环丙基-8-甲基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸悬浮于 9ml 浓盐酸与 36ml 水中, 回流 2 小时以后, 滤出析出的结晶。将得到的结晶溶解于 18ml 的水、18ml 的 1mol/L 氢氧化钠水溶液及 18ml 乙醇的混合溶剂中, 再加入
10 18ml 的 1mol/L 盐酸, 滤取析出结晶, 即可得到 1.38g 浅黄色结晶物的 1-环丙基-8-甲基-7-[-5-甲基-6-(甲胺基)-3-吡啶基]-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸。

IR(KBr) cm^{-1} : 3410, 1713

NMR(d_6 -DMSO) δ 值: 0.9-1.5 (4H, m), 2.17(3H, s), 2.75(3H, s),
15 2.97 (3H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 4.2-4.6(1H, m), 5.9-6.2(1H, m), 7.3-7.4 (1H, brs), 7.45 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.9-8.1 (1H, brs), 8.23 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.94(1H, s), 15.00(1H, brs),

熔点: 大于 250°C

同样, 可得到如下化合物。

20 • 1-环丙基-8-甲基-7-[6-(甲胺基)-3-吡啶基]-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸

IR(KBr) cm^{-1} : 3237, 1727

NMR(d_6 -DMSO) δ 值: 0.9-1.4 (4H, m), 2.72(3H, s), 2.85 (3H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 4.2-4.6(1H, m), 6.59 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.7-6.8(1H, m),
25 m), 7.4-7.6(2H, m), 8.1-8.3(2H, m), 8.89(1H, s), 15.00(1H, brs)

熔点：大于 250℃

实施例 5

将 0.80g 的 7-[6-({[(苄氧基)羧基](甲基)氨基}甲基)-5-甲基-3-吡啶基]-1-环丙基-8-甲基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸溶解
5 于 16ml 醋酸中, 加入 0.2g 的 5% (w/w) 钯碳, 在有氢气、常温常压条件下搅拌 2 小时。而后, 过滤反应混合物, 减压蒸去溶剂, 将所得残留物溶解于 3.8ml 乙醇与 3.8ml 水的混合溶剂, 再加入 3.8ml 的 1mol/L 氢氧化钠水溶液之后, 用 1mol/L 盐酸将 pH 值调整到 pH 5.5 后, 再加入 10ml 氯仿。提取有机层, 接着用无水硫酸镁干燥后, 于减压下蒸去溶剂, 在得
10 到的残留物中加入二乙醚, 滤取结晶, 即得到 0.25g 无色结晶物的 1-环丙基-8-甲基-7-{5-甲基-6-[(甲胺基)甲基]-3-吡啶基}-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸。

IR(KBr) cm^{-1} : 3322, 1721

NMR(d_1 -TAF) δ 值: 1.2-1.9 (4H, m), 2.94(3H, s), 3.05(3H, s),
15 3.29(3H, s), 4.6-5.0(1H, m), 5.12(2H, s), 7.91 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.6-9.0(2H, m), 9.0-9.3(1H, brs), 9.75(1H, s)

熔点: 199℃

实施例 6

将 0.37g 的 5-{{[(苄氧基)羧基]氨基}-1-环丙基-7-(2, 6-二甲基-4-吡啶基)-8-甲基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯悬浮于 3.7ml 乙醇中, 再加入 3.7ml 的 1mol/L 氢氧化钠水溶液, 于 40℃下搅拌 1 小时。在该反应混合物中加入 3.7ml 的 1mol/L 盐酸后, 用二氯甲烷进行抽提, 把所得的萃取液用无水硫酸镁干燥, 减压蒸去溶剂, 得到 0.34g 的黄色固体。将该固体悬浮于 6.8ml 的 30% (w/v) 氢溴醋酸中, 于室温下搅拌
20 4 小时, 滤取析出的结晶之后, 将该结晶溶解于饱和碳酸氢钠水中, 用氯仿
25

进行抽提。把得到的萃取液用无水硫酸镁干燥，减压蒸去溶剂。将得到的残留物用 1ml 的乙醇、1ml 的水和 1ml 的 1mol/L 氢氧化钠的混合溶剂加以溶解，吹入二氧化碳，滤取析出的结晶，即可得到 0.14g 黄色固体物的 5-氨基-1-环丙基-7-（2，6-二甲基-4-吡啶基）-8-甲基-4-羰基-1，4-二氢化-3-喹啉羧酸。

IR(KBr) cm^{-1} : 3434, 1702

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.9-1.4(4H, m), 2.37(3H, s), 2.61(6H, s), 3.9-4.1(1H, m), 6.44(1H, s), 6.6-6.8(2H, brs), 6.93(2H, s), 8.85(1H, s)

10 熔点: 大于 250°C

同样，可得到如下化合物。

• 5-氨基-1-环丙基-7-（5，6-二甲基-4-吡啶基）-8-甲基-4-羰基-1，4-二氢化-3-喹啉羧酸

IR(KBr) cm^{-1} : 3434, 1706

15 NMR(CDCl_3) δ 值: 0.9-1.4(4H, m), 2.40(6H, s), 2.59(3H, s), 3.9-4.1(1H, m), 6.49(1H, s), 6.6-6.9(2H, brs), 7.4-7.5(1H, brs), 8.3-8.4(1H, brs), 8.84(1H, s)

熔点: 大于 250°C

实施例 7

20 将 0.36g 的 7-（5-[[（苄氧基）羰基]氨基]-3-吡啶基）-1-环丙基-8-甲基-4-羰基-1，4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯悬浮于 3.6ml 的乙醇中，再加入 3.6ml 的 1mol/L 氢氧化钠水溶液，于室温下搅拌 2 小时。在该反应混合物中加入 3.6ml 的 1mol/L 盐酸，滤取析出的结晶，得到 0.28g 淡黄色的固体。将该固体悬浮于 5.6ml 的 30% (w/v) 氢溴醋酸溶液中，于
25 室温下搅拌 3 小时。将反应混合物减压浓缩后，在得到的残留物中加进乙

醇和二乙醇，滤取结晶。把该结晶溶解于用 2ml 的乙醇、2ml 的水和 2ml 的 1mol/L 氢氧化钠水溶液的混合溶剂中，吹入二氧化碳，滤取析出的结晶，即可得到 83mg 无色固体的 7-(5-氨基-3-吡啶基)-1-环丙基-8-甲基-4-羰基-1,4-二氢化-3-喹啉羧酸。

5 IR(KBr) cm^{-1} : 3427, 1716

NMR(d_1 -TAF) δ 值: 1.2-1.8(4H, m), 3.00(3H, s), 4.7-4.9(1H, m), 7.8-8.0(2H, m), 8.1-8.3(1H, brs), 8.3-8.4(1H, brs), 8.73(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.68(1H, s)

融点: 大于 250°C

10 实施例 8

将 2.47g 的 1-环丙基-7-(2,6-二甲基-4-吡啶基)-8-甲基-4-羰基-1,4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯溶于 25ml 的二氯甲烷，在该溶解液中加入 *m*-氯过苯甲酸 (70~75%, 2.10g) 之后，于室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水以及饱和食盐水顺序洗涤之后，用无水硫酸镁干燥，减压蒸去溶剂，对所得残留物用柱色谱[流动相液体: 氯仿: 乙醇=30: 1]进行精制之后，加入二乙醚，滤取结晶，即可得到 1.65g 淡黄色结晶物的 4-[1-环丙基-3-乙氧基羰基]-8-甲基-4-羰基-1,4-二氢化-7-喹啉基]-2,6-二甲基-1-含铅吡啶鎓 (含铅吡啶鎓原文: ピリジニウムレート) [1-环丙基-7-(2,6-二甲基-4-吡啶基)-8-甲基-4-羰基-1,4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯 N(Py)-氧化物]。

20 IR(KBr) cm^{-1} : 1729

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.8-1.5(7H, m), 2.61(6H, s), 2.64(3H, s), 3.9-4.2(1H, m), 4.41(2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 7.1-7.4(3H, m), 8.36(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.74(1H, s)

25 同样，可得到如下化合物。

• 1-环丙基-7-(5,6-二甲基-3-吡啶基)-8-甲基-4-羰基-1,4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯 N(Py)-氧化物

IR(KBr) cm^{-1} : 1685, 1636, 1607

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.8-1.6(7H, m), 2.44(3H, s), 2.59(3H, s),
 5 2.64(3H, s), 3.9-4.1(1H, m), 4.41(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.0-7.2(1H, brs), 7.25(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.2-8.3(1H, brs), 8.37(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.73(1H, s)

实施例 9

将 2.20g 的 1-环丙基-7-(2,6-二甲基-4-吡啶基)-8-甲基-4-羰基
 10 -1,4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯 N(Py)-氧化物悬浮于 7ml 的醋酸酐中, 于 100℃下搅拌 30 分钟。将该反应混合物于减压下进行浓缩, 在得到的残留物中加入 50ml 水和 50ml 醋酸乙酯的混合溶剂, 用饱和碳酸氢钠水将 pH 值调到 pH7 后, 提取有机层。提取的有机层用饱和食盐水洗涤之后, 经硫酸镁干燥, 减压蒸去溶剂。对所得残留物用柱色谱[流动相液体; 氯
 15 仿: 乙醇=50: 1]进行精制之后, 再加进二异丙醚滤取结晶, 把该结晶溶解于 6mol/L 盐酸, 回流 3 小时。反应混合物于减压下进行浓缩, 在所得残留物中加进 20ml 水与 20ml 氯仿的混合溶剂, 用饱和碳酸氢钠水将 pH 值调到 pH6.5 后, 滤取析出的结晶, 将所得结晶进行干燥, 再用柱色谱[流
 20 动相液体; 氯仿: 乙醇=20: 1]进行精制后, 加入二异丙醚, 滤取结晶, 即可得到 0.87g 无色结晶的 1-环丙基-7-[2-(羟甲基)-6-甲基-4-吡啶基]-8-甲基-4-羰基-1,4-二氢化-3-喹啉羧酸。

IR(KBr) cm^{-1} : 3406, 1720

NMR(d_1 -TAF) δ 值: 1.2-1.9(4H, m), 3.04(6H, s), 4.6-5.0(1H, m),
 5.41(2H, s), 7.7-8.1(3H, m), 8.80(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 9.73(1H, s)
 25 同样, 可得如下化合物。

• 1-环丙基-7-[6-(羟甲基)-5-甲基-3-吡啶基]-8-甲基-4-羰基-
1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸

IR(KBr) cm^{-1} : 3460, 1724

NMR(CDCl_3) δ 值: 1.0-1.5(4H, m), 2.35(3H, s), 2.72(3H, s),
5 4.1-4.3(1H, m), 4.6-5.0(3H, m), 7.4-7.6(2H, m), 8.3-8.5(2H, m),
9.01(1H, s), 14.60(1H, brs)

融点: 225-226°C

实施例 10

将 0.20g 的 1-环丙基-7-[2-(羟甲基)-6-甲基-4-吡啶基]-8-甲基
10 -4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸悬浮于 4ml 的二甲基甲酰胺中, 并且
在加入 0.09g 碳酸钾和 0.04ml 乙基碘后, 于室温下搅拌 24 小时。把反
应混合物加到 10ml 水与 10ml 醋酸乙酯的混合溶剂中, 提取有机层, 对
分备的有机层用水及饱和食盐水顺序洗涤之后, 经无水硫酸镁干燥处理,
减压蒸去溶剂。在所得的残留物中加进二乙醚, 滤取结晶, 即可得到 0.15g
15 无色结晶物的 1-环丙基-7-[2-(羟甲基)-6-甲基-4-吡啶基]-8-甲基-
4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯。

IR(KBr) cm^{-1} : 3397, 1702

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.8-1.6(7H, m), 2.62(3H, s), 2.73(3H, s),
3.8-4.8(4H, m), 4.89(2H, s), 7.1-7.3(3H, m), 8.36(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$),
20 8.74(1H, s)

实施例 11

将 0.17g 的 1-环丙基-7-[2-(羟甲基)-6-甲基-4-吡啶基]-8-甲基
-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯溶解于 2ml 的二氯甲烷中。于冰
点状态下, 加入 0.062ml 氯化亚硫酸, 并在相同温度下搅拌 30 分钟。将
25 反应混合物在减压下浓缩后, 加到 10ml 水与 10ml 二氯甲烷的混合溶剂

中，用饱和碳酸氢钠水溶液将 pH 值调整到 pH8，提取有机层。经无水硫酸镁对提取的有机层进行干燥，减压蒸去溶剂。在所得的残留物中加入二异丙醚，滤取结晶物，即可得到 0.17g 无色结晶物的 7-[2-(氯甲基)-6-甲基-4-吡啶基]-1-环丙基-8-甲基-4-羰基-1,4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯。

IR(KBr) cm^{-1} : 1700

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.8-1.6(7H, m), 2.62(3H, s), 2.69(3H, s), 3.9-4.2(1H, m), 4.41(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.77(2H, s), 7.1-7.4(3H, m), 8.38(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.75(1H, s)

10 实施例 12

将 0.30g 的 7-[2-(氯甲基)-6-甲基-4-吡啶基]-1-环丙基-8-甲基-4-羰基-1,4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯悬浮于 5ml 的二甲基甲酰胺中，再加入 0.24g 的邻苯二甲酰亚胺钾，于 50℃ 下搅拌 4 小时。将反应混合物冷却至室温后，加到 20ml 水与 20ml 醋酸乙酯的混合溶剂中，提取有机层。用饱和食盐水洗涤提取的有机层之后，再用无水硫酸镁干燥，减压蒸去溶剂。得到的残留物经柱色谱[流动相液体；氯仿：乙醇=50：1]精制，可得到 0.24g 无色结晶物的 1-环丙基-7-{2-[(1,3-二羰基-2,3-二羟基-1H-2-异吲哚基) 甲基]-6-甲基-4-吡啶基}-8-甲基-4-羰基-1,4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯。

20 IR(KBr) cm^{-1} : 1770, 1716

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.8-1.6(7H, m), 2.56(3H, s), 2.63(3H, s), 3.8-4.1(1H, m), 4.40(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 5.14(2H, s), 7.0-7.4(3H, m), 7.7-8.2(4H, m), 8.33(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.71(1H, s)

实施例 13

25 将 0.31g 的 1-环丙基-7-{2-[(1,3-二羰基-2,3-羟基-1H-2-异吲哚基) 甲基]-6-甲基-4-吡啶基}-8-甲基-4-羰基-1,4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯。

咪基)-6-甲基-4-吡啶基}-8-甲基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯悬浮于 2ml 甲醇中, 再加进 1.78ml 的 1mol/L 氢氧化钠水溶液后, 于室温下搅拌 1 小时。反应混合物用 1mol/L 盐酸将 pH 值调整到 pH5.3 后, 滤取析出的结晶。把得到的结晶溶解于 1ml 的 6mol/L 盐酸中, 于 100
5 °C 下加热搅拌 4 小时。待反应混合物冷却至室温以后, 滤去不溶物, 将滤液在减压下浓缩, 在制得的残留物中加入乙醇, 滤取析出物, 即可得到 0.15g 的 7-[2-(氨甲基)-6-甲基-4-吡啶基]-1-环丙基-8-甲基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸的盐酸化物。将所得到的该盐酸化物溶解于 1.2ml 乙醇与 1.2ml 水的混合溶剂中, 并在其中加入 1.2ml 的 1mol/L 氢
10 氧化钠水溶液后, 吹入二氧化碳, 滤取析出物, 即可得到 0.10g 无色结晶物的 7-[2-(氨甲基)-6-甲基-4-吡啶基]-1-环丙基-8-甲基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸。

IR(KBr) cm^{-1} : 3414, 1637

NMR(CDCl_3) δ 值: 1.3-2.0(4H, m), 3.07(6H, s), 4.6-5.0(1H, m),
15 5.12(2H, s), 7.86(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.0-8.3(1H, brs), 8.3-8.5(1H, brs), 8.81(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 9.75(1H, s)

融点: 150°C

实施例 14

将 1.90g 的 N-{5-[3-(环丙胺基)-2-甲基苯基]-3-甲基-2-吡啶
20 基}-N, 2, 2-三甲基丙烷酰胺(丙烷酰胺原文: プロパンアミド) 悬浮于 1.29g 的乙氧基甲叉丙二酸二乙酯中, 于 130°C 下搅拌 14 小时。蒸掉生成的乙醇后, 加进 10.96g 多磷酸, 在 80°C 下搅拌 30 分钟。将反应混合物冷却至室温, 加入 30ml 水与 30ml 氯仿。用 1mol/L 的氢氧化钠水溶液将 pH 值调整到 pH6 之后, 提取有机层。用饱和食盐水将提取的有机层
25 洗涤后, 用无水硫酸镁干燥, 减压蒸去溶剂。在得到的残留物中加入醋酸

乙酯，滤取其结晶，即得到 1.03g 淡黄色结晶物的 1-环丙基-8-甲基-7-[5-甲基-6-(甲胺基)-3-吡啶基]-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯。

IR(KBr) cm^{-1} : 3391, 1729, 1606

5 NMR(CDCl_3) δ 值: 0.8-1.6(7H, m), 2.18(3H, s), 2.66(3H, s), 3.12(3H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 3.8-4.6(4H, m), 7.1-7.5(2H, m), 8.10(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.23(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.72(1H, s)

实施例 15

将 1.00g 的 1-环丙基-8-甲基-7-[5-甲基-6-(甲胺基)-3-吡啶基]-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯悬浮于 10ml 的乙醇中，在加入 10ml 的 1mol/L 氢氧化钠水溶液后，于 40℃ 下搅拌 1 小时。在反应混合物中加进 10ml 的 1mol/L 盐酸，滤取结晶，即可得到 0.82g 淡黄色结晶物的 1-环丙基-8-甲基-7-[5-甲基-6-(甲胺基)-3-吡啶基]-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸。该化合物的物性值与实施例 4 所得化合物的物性值一致。

实施例 16

将 30g 的 7-氯基-1-环丙基-8-甲基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯悬浮于 60ml 水与 300ml 甲苯的混合溶剂中，再加入 31.9g 的 6-[(2, 2-二甲基丙酰基) (甲基) 氨基]-5-甲基-3-吡啶基硼酸、24.7g 的碳酸氢钠以及 1.81g 的双(三环己基膦) 钯(II) 氯化物之后，于氮气条件下，回流 14 小时。而后，将反应混合物冷却至室温，再加入 120ml 水，滤取析出结晶。将得到的结晶进行干燥后，用硅胶柱色谱[流动相液体：氯仿：乙醇=60：1]进行精制，即可得到 38.2g 无色结晶物的 1-环丙基-7-{6-[(2, 2-二甲基丙酰基) (甲基) 氨基]-5-甲基-3-吡啶基}-8-甲基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯。

IR(KBr) cm^{-1} : 2987, 2965, 1727, 1611

NMR(CDCl_3) δ 值: 0.8-1.6(16H, m), 2.38(3H, s), 2.65(3H, s),
3.27(3H, s), 3.9-4.2(1H, m), 4.41 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.32 (1H,
d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.3-8.5(2H, m), 8.74(1H,
5 s)

实施例 17

将 0.50g 的 7-氯基-1-环丙基-8-甲基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉
羧酸乙酯悬浮于 5ml 的 1, 2-二甲氧基乙烷中, 在加入 0.85g 的 N-[5-(1,
3, 2-二噁布利南-2-基)-3-甲基-2-吡啶基]-N, 2, 2-三甲基丙酰胺、
10 1.04g 的磷酸三钾以及 0.11g 的双(三苯基膦)镍(II)氯化物之后, 于
氮气中回流 16 小时。将反应混合物加到 10ml 水与 10ml 二氯甲烷的混合
溶剂中, 提取有机层。用无水硫酸镁对提取的有机层进行干燥之后, 减压
蒸去溶剂。得到的残留物用硅胶柱色谱[醋酸乙酯]精制, 即可得到 0.14g
无色结晶物的 1-环丙基-7-{6-[(2, 2-二甲基丙酰基)(甲基)氨基]-
15 5-甲基-3-吡啶基}-8-甲基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯。

本化合物的物性值同于实施例 16 所得化合物的物性值。

实施例 18

将 1-环丙基-7-{6-[(2, 2-二甲基丙酰基)(甲基)氨基]-5-甲基
-3-吡啶基}-8-甲基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸乙酯按实施例 3 进
20 行同样处理, 可得到 1-环丙基-7-{6-[(2, 2-二甲基丙酰基)(甲基)
氨基]-5-甲基-3-吡啶基}-8-甲基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸。

IR(KBr) cm^{-1} : 3553, 1723, 1616

NMR(CDCl_3) δ 值: 1.0-1.6(13H, m), 2.41(3H, s), 2.75(3H, s),
3.28(3H, s), 4.0-4.4(1H, m), 7.46 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.68 (1H,
25 d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.3-8.5(2H, m), 9.01(1H, s), 14.5-14.7(1H, brs),

14.6(1H, brs)

实施例 19

将 1-环丙基-7-{6-[(2, 2-二甲基丙酰基)(甲基)氨基]-5-甲基-3-吡啶基}-8-甲基-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸按实施例 4 方法同
5 样处理, 可得到 1-环丙基-8-甲基-7-[5-甲基-6-(甲胺基)-3-吡啶基]-4-羰基-1, 4-二氢化-3-喹啉羧酸。本化合物的物性值同于实施例 4 所得化合物的物性值。

产业上的应用可能性

本发明化合物对于葡萄球菌等革兰氏阳性菌表现出了强抗菌作用, 尤其是对疮疱丙酸杆菌(疮疱棒杆菌)可以发挥强力抗菌作用。而且, 是一种降低了光毒性、变异原性的, 安全性较高的喹啉酮类合成抗菌剂, 并可
10 有效用于皮肤感染症等的治疗药剂。