

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D401/04

[12] 发明专利说明书

C07D455/02 C07D455/06

C07D471/04 C07D498/04

C07D513/04 C07D209/94

A61K 31/47



[21] ZL 专利号 97181013.3

[43] 授权公告日 2003 年 3 月 26 日

[11] 授权公告号 CN 1103769C

[22] 申请日 1997. 10. 23 [21] 申请号 97181013.3

[30] 优先权

[32] 1996. 10. 25 [33] JP [31] 283446/1996

[32] 1997. 4. 10 [33] JP [31] 91254/1997

[86] 国际申请 PCT/JP97/03842 1997. 10. 23

[87] 国际公布 WO98/18783 日 1998. 5. 7

[85] 进入国家阶段日期 1999. 6. 24

[71] 专利权人 第一制药株式会社

地址 日本东京中央区

[72] 发明人 竹村真 高桥寿 木村健一

宫内理江 大木仁 川上胜浩

[56] 参考文献

JP - A - 1 - 56673 1989. 03. 03

JP - A - 8 - 48629 1996. 02. 20

审查员 周胡斌

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

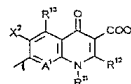
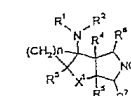
代理人 刘元金 杨厚昌

权利要求书 16 页 说明书 53 页

[54] 发明名称 三环胺衍生物

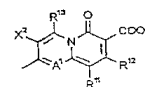
[57] 摘要

通式(I)代表的、带有也可以有各种取代基的三环式胺取代基的化合物、其盐、其水合物或含有这些化合物作为有效成分的药物。由于对革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌有优异的抗菌活性并兼备良好的体内动态和安全性,因而这些化合物可用于治疗感染性疾病。在所述式(I)中,Q代表一种较好的是式(a)或(b)所示的部分结构,且可以有各种取代基。



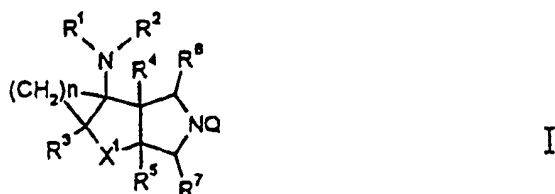
(a)

(1)



(b)

1. 以下式 (I) 所示的化合物、其盐、及其水合物



5 式中, R^1 和 R^2 各自独立地表示氢原子或 1~6 个碳的烷基, 但

其中的烷基也可以有从羟基、卤原子、1~6 个碳的烷硫基和 1~6 个碳的烷氧基组成的一组基团中选择的 1 个以上基团作为取代基;

R^3 表示氢原子、羟基、卤原子、氨基甲酰基、1~6 个碳的烷基、1~6 个碳的烷氧基、或 1~6 个碳的烷硫基, 但

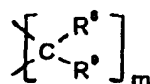
10 其中的烷基也可以有从羟基、卤原子、和 1~6 个碳的烷氧基组成的一组基团中选择的 1 个以上基团作为取代基;

R^4 和 R^5 各自独立地表示氢原子、卤原子、1~6 个碳的烷基、或 1~6 个碳的烷氧基, 但

15 其中的烷基也可以有从羟基、卤原子、和 1~6 个碳的烷氧基组成的一组基团中选择的 1 个以上基团作为取代基;

R^6 和 R^7 各自独立地表示氢原子、或 1~6 个碳的烷基;

X^1 表示氧原子, 硫原子, 或部分结构



20 式中, R^8 和 R^9 各自独立地表示氢原子、或 1~6 个碳的烷基, m 表示 1 或 2 的整数,

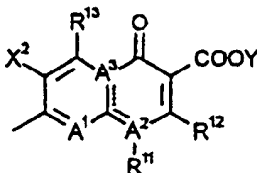
或部分结构



式中, R^{10} 表示氢原子、甲酰基、2~5个碳的酰基、或1~6个碳的烷基;

n 表示1或2的整数;

Q 表示下式所示的部分结构



5

式中, R^{11} 表示1~6个碳的烷基、2~6个碳的烯基、1~6个碳的卤烷基、也可以有取代的3~6个碳的环烷基、也可以有取代的芳基、也可以有取代的杂芳基、1~6个碳的烷氧基、或1~6个碳的烷胺基;

R^{12} 表示氢原子、或1~6个碳的烷硫基, 但

10 这个 R^{12} 和上述 R^{11} 也可以一体化而形成一种含有母核一部分的环状结构, 但这样形成的环也可以含有硫原子作为环的构成原子, 此外, 这个环还可以有1~6个碳的烷基作为取代基;

R^{13} 表示氢原子、氨基、羟基、硫羟基、卤甲基、1~6个碳的烷基、2~6个碳的烯基、2~6个碳的炔基、或1~6个碳的烷氧基, 但

15 其中的氨基也可以有从甲酰基、1~6个碳的烷基、和2~5个碳的酰基组成的一组取代基中选择的1或2个取代基作为取代基;

X^2 表示卤原子或氢原子;

A^1 表示氮原子, 或式(II)所示的部分结构



II

20

式中, X^3 表示氢原子、氨基、卤原子、氰基、卤甲基、卤甲氧基、1~6个碳的烷基、2~6个碳的烯基、2~6个碳的炔基、或1~6个碳的烷氧基, 但

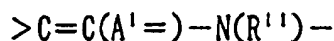
25 其中的氨基也可以有从甲酰基、1~6个碳的烷基、和2~5个碳的酰基组成的一组取代基中选择的1或2个取代基作为取代基,

此外, 这个 X^3 和上述 R^{11} 也可以一体化而形成一种含有母核一部分

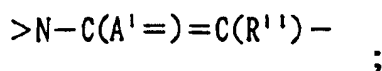
的环状结构,但这样形成的环也可以含有氧原子、氮原子或硫原子作为环的构成原子,进而,这种环还可以有1~6个碳的烷基作为取代基;

A^2 和 A^3 各自表示氮原子或碳原子,但 A^2 和 A^3 及其所结合的碳原子形成了部分结构

5

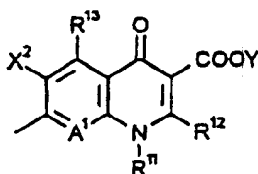


或部分结构



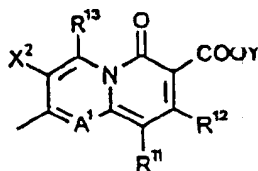
- 10 Y表示氢原子、苯基、乙酰氧甲基、新戊酰氧甲基、乙氧羰基、胆碱基、二甲胺基乙基、2,3-二氢茚-5-基、酞嗪基(phthalizinyI)、5-烷基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基甲基、3-乙酰氧基-2-氧代丁基、1~6个碳的烷基、2~7个碳的烷氧基甲基、或1~6个碳的亚烷基与苯基组成的苄烷基。

- 15 2. 权利要求1记载的化合物、其盐、及其水合物,其中,式(I)中Q是式



或式

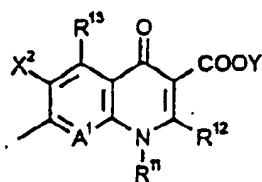
20



所示的结构。

3. 权利要求1记载的化合物、其盐、及其水合物,其中,式(I)中

Q 是式



所示的结构。

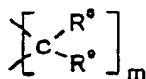
- 5 4. 权利要求1记载的化合物、其盐、及其水合物，其中，式(I)中 Q 是 9-氟-2,3-二氢-3(S)-甲基-7-氧代-7H-吡啶并[1.2.3-de][1.4]苯并 噻-6-羧酸-10-基。

5. 权利要求1记载的化合物、其盐、及其水合物，其中，式(I)中 Q 是 6-氟-1-[2-(S)-氟-1-(R)-环丙基]-8-甲氧基-1,4-
10 -二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸-7-基。

6. 权利要求1记载的化合物、其盐、及其水合物，其中，式(I)中 Q 是 6-氟-1-[2-(S)-氟-1-(R)-环丙基]-8-甲基-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸-7-基。

7. 权利要求1记载的化合物、其盐、及其水合物，其中，式(I)中
15 Q 是 5-氨基-6-氟-1-[2-(S)-氟-1-(R)-环丙基]-8-甲基-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸-7-基。

8. 权利要求1、2、3、4、5、6或7中记载的化合物、其盐、及其水合物，其中，式(I)中 X¹是下式所示的部分结构



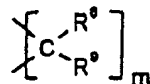
20

式中，R⁸和R⁹各自独立地表示氢原子、或1~6个碳的烷基，m表示1或2的整数。

9. 权利要求8记载的化合物、其盐、及其水合物，其中，式(I)中 R⁸和R⁹是氢原子，m是1。

- 25 10. 权利要求1、2、3、4、5、6、或7中记载的化合物、其盐、及其水合物，其中，式(I)中 n 是1的整数。

11. 权利要求 1、2、3、4、5、6 或 7 中记载的化合物、其盐、及其水合物，其中，式 (I) 中 n 是 1 的整数、且 X^1 是下式所示的部分结构



5 式中， R^8 和 R^9 各自独立地表示氢原子、或 1-6 个碳的烷基， m 表示 1 或 2 的整数。

12. 权利要求 11 记载的化合物、其盐、及其水合物，其中， R^8 和 R^9 是氢原子。

13. 权利要求 11 记载的化合物、其盐、及其水合物，其中， m 是 1。

10 14. 权利要求 11 记载的化合物、其盐、及其水合物，其中， R^8 和 R^9 是氢原子， m 是 1。

15. 权利要求 14 记载的化合物、其盐、及其水合物，其中，式 (I) 化合物是立体化学上单一的化合物。

15 16. 权利要求 1、2、3、4、5、6、或 7 中记载的化合物、其盐、及其水合物，其中，式 (I) 化合物是立体化学上单一的化合物。

17. 权利要求 1、2、或 3 中记载的化合物、其盐、及其水合物，其中， R^{11} 是有卤原子作为取代基的环丙基。

18. 权利要求 17 记载的化合物、其盐、及其水合物，其中，有卤原子作为取代基的环丙基是 1,2-顺卤代环丙基。

20 19. 权利要求 18 记载的化合物、其盐、及其水合物，其中，有卤原子作为取代基的环丙基是立体化学上单一的取代基。

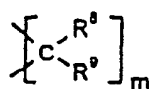
20. 权利要求 19 记载的化合物、其盐、及其水合物，其中，有卤原子作为取代基的环丙基是 (1R,2S)-2-卤代环丙基。

25 21. 权利要求 20 记载的化合物、其盐、及其水合物，其中，有卤原子作为取代基的环丙基中的卤原子是氟原子。

22. 权利要求 1、2、3、4、5、6、或 7 中记载的化合物、其盐、及其水合物，其中， R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、和 R^7 都是氢原子。

23. 权利要求 22 记载的化合物、其盐、及其水合物，其中 n 是 1。

30 24. 权利要求 23 记载的化合物、其盐、及其水合物，其中，式 (I) 中 X^1 是下式所示的部分结构



式中， R^8 和 R^9 各自独立地表示氢原子、或 1~6 个碳的烷基， m 表示 1 或 2 的整数。

5 25. 权利要求 24 记载的化合物、其盐、及其水合物，其中， R^8 和 R^9 都是氢原子。

26. 权利要求 25 记载的化合物、其盐、及其水合物，其中， m 是 1。

27. 权利要求 26 记载的化合物、其盐、及其水合物，其中， R^1 和 R^2 都是氢原子。

10 28. 一种药物，其特征在于含有权利要求 1 至权利要求 27 中任何一项记载的化合物、其盐、或其水合物作为有效成分。

29. 抗菌药，其特征在于含有权利要求 1 至权利要求 27 中任何一项记载的化合物、其盐、或其水合物作为有效成分。

15 30. 感染症治疗药，其特征在于含有权利要求 1 至权利要求 27 中任何一项记载的化合物、其盐、或其水合物作为有效成分。

31. 药物的生产方法，其特征在于配合权利要求 1 至权利要求 27 中任何一项记载的化合物、其盐、或其水合物作为有效成分。

32. 抗菌药生产方法，其特征在于配合权利要求 1 至权利要求 27 中任何一项记载的化合物、其盐、或其水合物作为有效成分。

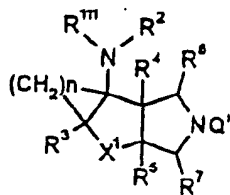
20 33. 感染症治疗药生产方法，其特征在于配合权利要求 1 至权利要求 27 中任何一项记载的化合物、其盐、或其水合物作为有效成分。

34. 权利要求 1 至权利要求 27 中任何一项记载的化合物、其盐、或其水合物用于药物生产的用途。

25 35. 权利要求 1 至权利要求 27 中任何一项记载的化合物、其盐、或其水合物用于抗菌药生产的用途。

36. 权利要求 1 至权利要求 27 中任何一项记载的化合物、其盐、或其化合物用于感染症治疗药生产的用途。

37. 下式所示的化合物、其盐、及其水合物



式中, R^{11} 表示氢原子、1~6个碳的烷基、或氨基的保护基;

R^2 表示氢原子、或1~6个碳的烷基, 但

5 这里的 R^{11} 和 R^2 的烷基也可以有从羟基、卤原子、1~6个碳的烷硫基、和1~6个碳的烷氧基组成的一组基团中选择的1个以上基团作为取代基;

R^3 表示氢原子、羟基、卤原子、氨基甲酰基、1~6个碳的烷基、1~6个碳的烷氧基、或1~6个碳的烷硫基, 但

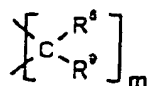
10 其中的烷基也可以有从羟基、卤原子、和1~6个碳的烷氧基组成的一组基团中选择的1个以上基团作为取代基;

R^4 和 R^5 各自独立地表示氢原子、卤原子、1~6个碳的烷基、或1~6个碳的烷氧基, 但

其中的烷基也可以有从羟基、卤原子、和1~6个碳的烷氧基组成的一组基团中选择的1个以上基团作为取代基;

15 R^6 和 R^7 各自独立地表示氢原子、或1~6个碳的烷基;

X^1 表示氧原子, 硫原子, 或部分结构



20 式中, R^8 和 R^9 各自独立地表示氢原子、或1~6个碳的烷基, m 表示1或2的整数, 或部分结构



式中, R^{10} 表示氢原子、甲酰基、2~5个碳的酰基、或1~6个碳的烷基;

n 表示 1 或 2 的整数;

Q'系指氨基的保护基。

38. 权利要求 37 记载的化合物、其盐、及其水合物, 其中, 氨基保护基是从也可以有取代基的烷氧羰基类、也可以有取代基的芳烷氧羰基类、也可以有取代基的酰基类、也可以有取代基的烷基类、也可以有取代基的芳烷基类和甲硅烷基类组成的一组基团中选择的保护基。

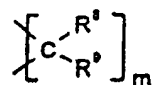
39. 权利要求 38 记载的化合物, 其盐、及其水合物, 其中, 氨基保护基是从叔丁氧羰基、2, 2, 2-三氯乙氧羰基、苄氧羰基、对甲氧基苄氧羰基、对硝基苄氧羰基、乙酰基、甲氧基乙酰基、三氯乙酰基、氯乙酰基、新戊酰基、甲酰基、苯甲酰基、叔丁基、苄基、对硝基苄基、对甲氧基苄基、三苯甲基、甲氧甲基、叔丁氧甲基、四氢吡喃基、2, 2, 2-三氯乙氧甲基、三甲基甲硅烷基、异丙基二甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三苄基甲硅烷基、叔丁基二苄基甲硅烷基组成的一组基团中选择的保护基。

40. 权利要求 39 记载的化合物、其盐、及其水合物, 其中, R^{111} 和 Q'不是同一种保护基。

41. 权利要求 40 记载的化合物、其盐、及其水合物, 其中, n 是 1.

42. 权利要求 41 中记载的化合物、其盐、及其水合物, 其中, R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、和 R^7 都是氢原子。

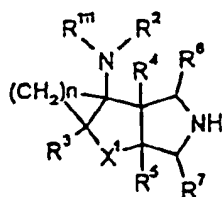
43. 权利要求 42 中记载的化合物、其盐、及其水合物, 其中, X^1 是部分结构



- 式中, R^8 和 R^9 各自独立地表示氢原子、或 1~6 个碳的烷基, m 是 1 或 2 的整数。

44. 权利要求 43 中记载的化合物、其盐、及其水合物, 其中, m 是 1.

45. 下式所示的化合物、其盐、及其水合物



VI

式中, R^{111} 表示氢原子、1~6个碳的烷基、或氨基的保护基;

R^2 表示氢原子、或1~6个碳的烷基, 但

- 5 这里 R^{111} 和 R^2 的烷基也可以有从羟基、卤原子、1~6个碳的烷硫基、和1~6个碳的烷氧基组成的一组基团中选择的1个以上基团作为取代基;

R^3 表示氢原子、羟基、卤原子、氨基甲酰基、1~6个碳的烷基、1~6个碳的烷氧基、或1~6个碳的烷硫基, 但

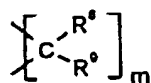
- 10 其中的烷基也可以有从羟基、卤原子、和1~6个碳的烷氧基组成的一组基团中选择的1个以上基团作为取代基;

R^4 和 R^5 各自独立地表示氢原子、卤原子、1~6个碳的烷基、或1~6个碳的烷氧基, 但

- 15 其中的烷基也可以有从羟基、卤原子、和1~6个碳的烷氧基组成的一组基团中选择的1个以上基团作为取代基;

R^6 和 R^7 各自独立地表示氢原子、或1~6个碳的烷基;

X^1 表示氧原子, 硫原子, 或部分结构



- 20 式中, R^8 和 R^9 各自独立地表示氢原子、或1~6个碳的烷基, m 表示1或2的整数, 或部分结构



式中, R^{10} 表示氢原子、甲酰基、2~5个碳的酰基、或1~6个碳的烷基;
n 表示1或2的整数。

46. 权利要求45中记载的化合物、其盐、及其水合物, 其中, 氨基
5 保护基是从也可以有取代基的烷氧羰基类、也可以有取代基的芳烷氧羰基
类、也可以有取代基的酰基类、也可以有取代基的烷基类、也可以有取代
基的芳烷基类和甲硅烷基类组成的一组基团中选择的保护基。

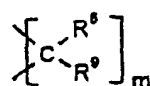
47. 权利要求46中记载的化合物, 其盐、及其水合物, 其中, 氨基
10 保护基是从叔丁氧羰基、2,2,2-三氯乙氧羰基、苄氧羰基、对甲氧基苄
氧羰基、对硝基苄氧羰基、乙酰基、甲氧基乙酰基、三氟乙酰基、氯乙酰
基、新戊酰基、甲酰基、苯甲酰基、叔丁基、苄基、对硝基苄基、对甲氧
基苄基、三苯甲基、甲氧甲基、叔丁氧甲基、四氢吡喃基、2,2,2-三氯
乙氧甲基、三甲基甲硅烷基、异丙基二甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅
烷基、三苄基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基组成的一组基团中选择的
保护基、

- 15 48. 权利要求47中记载的化合物、其盐、及其水合物, 其中, n 是1。

49. 权利要求48中记载的化合物、其盐、及其水合物, 其中, R^2 、
 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 都是氢原子。

50. 权利要求49中记载的化合物、其盐、及其水合物, 其中, X^1 是
部分结构

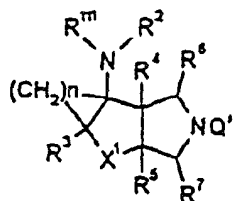
20



式中, R^8 和 R^9 各自独立地表示氢原子、或1~6个碳原子的烷基, m 表
示1或2的整数。

51. 权利要求50中记载的化合物、其盐、及其水合物, 其中, m 是
25 1。

52. 按照权利要求1所述的喹诺酮化合物的制备方法, 其特征在于除
去下式所示的化合物、其盐、或其水合物中的 Q' ,



式中 R^{11} 表示氢原子、1~6个碳的烷基、或氨基保护基；

R^2 表示氢原子、或1~6个碳的烷基，但

- 5 这里 R^{11} 和 R^2 的烷基也可以有从羟基、卤原子、1~6个碳的烷硫基、和1~6个碳的烷氧基组成的一组基团中选择的1个以上基团作为取代基；

R^3 表示氢原子、羟基、卤原子、氨基甲酰基、1~6个碳的烷基、1~6个碳的烷氧基、或1~6个碳的烷硫基，但

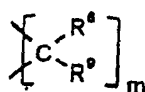
- 10 其中的烷基也可以有从羟基、卤原子、和1~6个碳的烷氧基组成的一组基团中选择的1个以上基团作为取代基；

R^4 和 R^5 各自独立地表示氢原子、卤原子、1~6个碳的烷基、或1~6个碳的烷氧基，但

- 15 其中的烷基也可以有从羟基、卤原子、和1~6个碳的烷氧基组成的一组基团中选择的1个以上基团作为取代基；

R^6 和 R^7 各自独立地表示氢原子、或1~6个碳的烷基；

X^1 表示氧原子，硫原子，或部分结构



- 20 式中， R^8 和 R^9 各自独立地表示氢原子、或1~6个碳的烷基， m 表示1或2的整数，
或部分结构



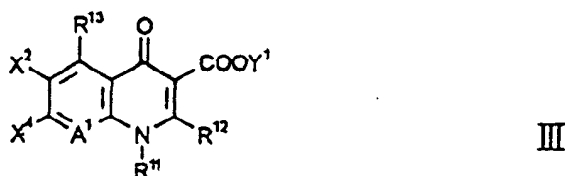
式中, R^{10} 表示氢原子、甲酰基、2~5个碳的酰基、或1~6个碳的烷基;

n 表示1或2的整数;

Q' 系指氨基保护基,

按意愿分离精制后, 在碱的存在下与化合物(III)反应:

5



式中, X^2 表示卤原子、或氢原子;

X^4 表示氟原子、氯原子、溴原子、有取代或无取代的苯磺酰基、或1~3个碳的有取代或无取代的烷基磺酰基;

10 Y^1 是氢原子、苯基、乙酰氧甲基、新戊酰氧甲基、乙氧羰基、胆碱基、二甲胺基乙基、2,3-二氢茚-5-基、酞嗪基、5-烷基-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基甲基、3-乙酰氧基-2-氧代丁基、1~6个碳的烷基、2~7个碳的烷氧甲基、或1~6个碳的亚烷基与苯基构成的苯烷基、或式(IV)所示的含硼取代基

15 $-B(Y^{11})Y^{12}$ (IV)

式中, Y^{11} 和 Y^{12} 表示氟原子、或2~4个碳的烷基羰氧基;

R^{11} 表示1~6个碳的烷基、2~6个碳的烯基、1~6个碳的卤烷基、也可以有取代基的3~6个碳的环烷基、也可以有取代基的芳基、也可以有取代基的杂芳基、1~6个碳的烷氧基、或1~6个碳的烷胺基;

20 R^{12} 表示氢原子、或1~6个碳的烷硫基, 但

这个 R^{12} 与上述 R^{11} 也可以一体化而形成一种含有母核之一的环状结构, 但这样形成的环也可以含有硫原子作为环的构成原子, 此外, 这种环还可以有1~6个碳的烷基作为取代基;

R^{13} 表示氢原子、氨基、羟基、硫羟基、卤甲基、1~6个碳的烷基、2~6个碳的烯基、2~6个碳的炔基、或1~6个碳的烷氧基, 但

25 其中的氨基也可以有从甲酰基、1~6个碳的烷基、和2~5个碳的酰基组成的一组取代基中选择的1或2个取代基作为取代基;

A^1 表示氮原子、或式(II)所示部分结构

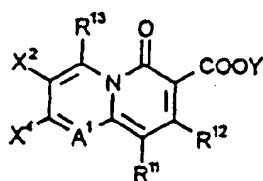


II

式中, X^3 表示氢原子、氨基、卤原子、氰基、卤甲基、卤甲氧基、1~6个碳的烷基、2~6个碳的烯基、2~6个碳的炔基、或1~6个碳的烷氧基,
5 但

其中的氨基也可以有从甲酰基、1~6个碳的烷基、和2~5个碳的酰基组成的一组取代基中选择的1或2个取代基作为取代基;

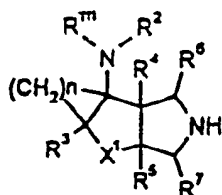
此外, 这个 X^3 和上述 R^{11} 也可以一体化而形成一种含有母核之一的环状结构, 但这样形成的环也可以含有氧原子、氮原子、或硫原子作为
10 环的构成原子, 进而, 这种环还可以有1~6个碳的烷基作为取代基; 或与式(V)所示化合物反应



V

式中, X^2 、 X^4 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 A^1 、和Y的定义同上,
15 进而按意愿进行脱保护。

53. 按照权利要求1所述的喹诺酮化合物的制备方法, 其特征在于下式所示的化合物、其盐、或其水合物



VI

20 式中 R^{111} 表示氢原子、1~6个碳的烷基、或氨基保护基;

R^2 表示氢原子、或1~6个碳的烷基, 但

这里 R^{111} 和 R^2 的烷基也可以有从羟基、卤原子、1~6个碳的烷硫基、

和 1~6 个碳的烷氧基组成的一组基团中选择的 1 个以上基团作为取代基;

R^3 表示氢原子、羟基、卤原子、氨基甲酰基、1~6 个碳的烷基、1~6 个碳的烷氧基、或 1~6 个碳的烷硫基, 但

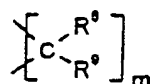
- 5 其中的烷基也可以有从羟基、卤原子、和 1~6 个碳的烷氧基组成的一组基团中选择的 1 个以上基团作为取代基;

R^4 和 R^5 各自独立地表示氢原子、卤原子、1~6 个碳的烷基、或 1~6 个碳的烷氧基, 但

- 10 其中的烷基也可以有从羟基、卤原子、和 1~6 个碳的烷氧基组成的一组基团中选择的 1 个以上基团作为取代基;

R^6 和 R^7 各自独立地表示氢原子、或 1~6 个碳的烷基;

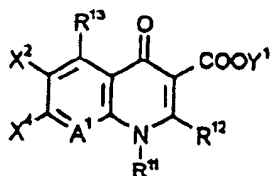
X^1 表示氧原子, 硫原子, 或部分结构



- 15 式中, R^8 和 R^9 各自独立地表示氢原子、或 1~6 个碳的烷基, m 表示 1 或 2 的整数, 或部分结构



- 20 式中, R^{10} 表示氢原子、甲酰基、2~5 个碳的酰基、或 1~6 个碳的烷基;
 n 表示 1 或 2 的整数,
 在碱的存在下与式 (III) 所示化合物反应



III

- 25 式中, X^2 表示卤原子、或氢原子;

X^4 表示氟原子、氯原子、溴原子、有取代或无取代的苯磺酰基、或1~3个碳的有取代或无取代的烷基磺酰基;

Y^1 是氢原子、苯基、乙酰氧甲基、新戊酰氧甲基、乙氧羰基、胆碱基、二甲胺基乙基、2,3-二氢茚-5-基、酞嗪基、5-烷基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基甲基、3-乙酰氧基-2-氧代丁基、1~6个碳的烷基、2~7个碳的烷氧甲基、或1~6个碳的亚烷基与苯基构成的苯烷基、或式(IV)所示的含硼取代基



式中, Y^{11} 和 Y^{12} 表示氟原子、或2~4个碳的烷基羰氧基;

R^{11} 表示1~6个碳的烷基、2~6个碳的烯基、1~6个碳的卤烷基、也可以有取代的3~6个碳的环烷基、也可以有取代的芳基、也可以有取代的杂芳基、1~6个碳的烷氧基、或1~6个碳的烷胺基;

R^{12} 表示氢原子、或1~6个碳的烷硫基, 但

这个 R^{12} 和上述 R^{11} 也可以一体化而形成一种含有母核之一的环状结构, 但这样形成的环也可以含有硫原子作为环的构成原子, 进而, 这种环还可以有1~6个碳的烷基作为取代基;

R^{13} 表示氢原子、氨基、羟基、硫羟基、卤甲基、1~6个碳的烷基、2~6个碳的烯基、2~6个碳的炔基、或1~6个碳的烷氧基, 但

其中的氨基也可以有从甲酰基、1~6个碳的烷基、和2~5个碳的酰基组成的一组取代基中选择的1或2个取代基作为取代基;

A^1 表示氮原子、或式(II)所示的部分结构



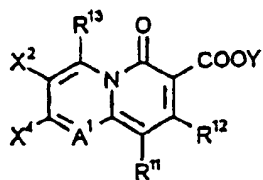
II

式中, X^3 表示氢原子、氨基、卤原子、氰基、卤甲基、卤甲氧基、1~6个碳的烷基、2~6个碳的烯基、2~6个碳的炔基、或1~6个碳的烷氧基, 但

其中的氨基也可以有从甲酰基、1~6个碳的烷基、和2~5个碳的酰基组成的一组取代基中选择的1或2个取代基作为取代基;

进而, 这个 X^3 和上述 R^{11} 也可以一体化而形成一种含有母核之一的环状结构, 但这样形成的环也可以含有氧原子、氮原子、或硫原子作为

环的构成原子，此外，这种环还可以有 1~6 个碳的烷基作为取代基，或与式 (V) 所示化合物反应



V

- 5 式中，X²、X⁴、R¹¹、R¹²、R¹³、A¹、和 Y 的定义同上，进而按意愿进行脱保护。

三环胺衍生物

技术领域

- 5 本发明涉及可用作药物、动物药物、水产用药物或抗菌性防腐剂的抗菌性化合物，并进一步涉及含有这种化合物的抗菌药、抗菌性制剂。

背景技术

- 10 自从诺氟沙星（氟哌酸）发现以来，喹诺酮类合成抗菌剂的抗菌活性或药物动力学已经得到了改善，而且已经推出很多化合物可在临床上用作对几乎所有全身性感染病症有效的化学治疗剂。

- 近年来，在临床领域，对喹诺酮类合成抗菌药低敏感性的细菌不断增加。例如，无论是象对 β - 内酰胺类抗生素不敏感的黄色葡萄球菌（MRSA）这样对除喹诺酮类合成抗菌药以外的药剂都有抗性的细菌，
15 还是就连对喹诺酮类合成抗菌剂也有低敏感性的细菌，都已经增加。因此，人们期望在临床领域中有效性更高的药剂。

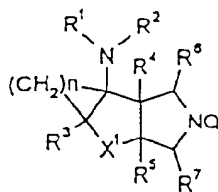
- 此外，已经有人揭示，与非甾类抗炎药一起服用会诱发痉挛，或者有光毒性等副作用，因而也希望开发出安全性更高的喹诺酮类合成抗菌剂。

20

发明公开

- 鉴于这样的情况，本申请的发明者等人为提供能满足上述要件的优异化合物而进行了锐意研究。其结果，发现以下所述式（I）所示的三环胺衍生物及其盐和这些的水合物对革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌有大幅度的优异抗菌力，尤其对包括 MRSA 在内的喹诺酮抗性菌显示出强力
25 抗菌活性，同时还兼备良好的药物动力学和安全性，从而完成了本发明。

即，本申请的发明涉及下述式（I）所示的化合物、其盐及其水合物：



I

5

{式中, R^1 和 R^2 各自独立地表示氢原子或 1 ~ 6 个碳的烷基, 但

其中的烷基也可以有从羟基、卤原子、1 ~ 6 个碳的烷硫基和 1 ~ 6 个碳的烷氧基组成的一组基团中选择的 1 个以上基团作为取代基,

R^3 表示氢原子、羟基、卤原子、氨基甲酰基、1 ~ 6 个碳的烷基、

10 1 ~ 6 个碳的烷氧基、或 1 ~ 6 个碳的烷硫基, 但

其中的烷基也可以有从羟基、卤原子、和 1 ~ 6 个碳的烷氧基组成的一组基团中选择的 1 个以上基团作为取代基,

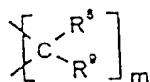
R^4 和 R^5 各自独立地表示氢原子、卤原子、1 ~ 6 个碳的烷基、或 1 ~ 6 个碳的烷氧基, 但

15 其中的烷基也可以有从羟基、卤原子、和 1 ~ 6 个碳的烷氧基组成的一组基团中选择的 1 个以上基团作为取代基,

R^6 和 R^7 各自独立地表示氢原子、或 1 ~ 6 个碳的烷基,

X^1 表示氧原子、硫原子、或部分结构

20



(式中, R^8 和 R^9 各自独立地表示氢原子、或 1 ~ 6 个碳的烷基, m 表示 1 或 2 的整数),

或部分结构

25

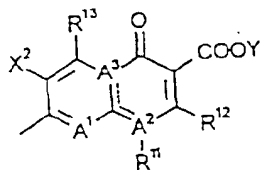


(式中, R^{10} 表示氢原子、甲酰基、2 ~ 5 个碳的酰基、或 1 ~ 6 个碳的烷基),

30

n 表示 1 或 2 的整数,

Q 表示下式所示的部分结构



5

[式中, R^{11} 表示 1 ~ 6 个碳的烷基、2 ~ 6 个碳的烯基、1 ~ 6 个碳的卤烷基、也可以有取代的 3 ~ 6 个碳的环烷基、也可以有取代的芳基、也可以有取代的杂芳基、1 ~ 6 个碳的烷氧基、或 1 ~ 6 个碳的烷基胺基, R^{12} 表示氢原子、或 1 ~ 6 个碳的烷基, 但

10 这个 R^{12} 和上述 R^{11} 也可以一体化而形成一种含有母核一部分的环状结构, 但这样形成的环也可以含有硫原子作为环的构成原子, 此外, 这个环还可以有 1 ~ 6 个碳的烷基作为取代基,

R^{13} 表示氢原子、氨基、羟基、硫羟基、卤甲基、1 ~ 6 个碳的烷基、2 ~ 6 个碳的烯基、2 ~ 6 个碳的炔基、或 1 ~ 6 个碳的烷氧基, 但

15 其中的氨基也可以有从甲酰基、1 ~ 6 个碳的烷基、和 2 ~ 5 个碳的酰基组成的一组取代基中选择的 1 或 2 个取代基作为取代基,

X^2 表示卤原子或氢原子,

A^1 表示氮原子, 或式 (II) 所示的部分结构

20



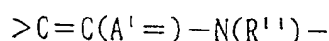
II

(式中, X^3 表示氢原子、氨基、卤原子、氰基、卤甲基、卤甲氧基、1 ~ 6 个碳的烷基、2 ~ 6 个碳的烯基、2 ~ 6 个碳的炔基、或 1 ~ 6 个碳的烷氧基, 但

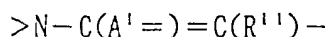
25 其中的氨基也可以有从甲酰基、1 ~ 6 个碳的烷基、和 2 ~ 5 个碳的酰基组成的一组取代基中选择的 1 或 2 个取代基作为取代基,

此外, 这个 X^3 和上述 R^{11} 也可以一体化而形成一种含有母核一部分的环状结构, 但这样形成的环也可以含有氧原子、氮原子或硫原子作为环的构成原子, 进而, 这种环还可以有 1 ~ 6 个碳的烷基作为取代基),

30 A^2 和 A^3 各自表示氮原子或碳原子, 但 A^2 和 A^3 及其所结合的碳原子形成了部分结构



或部分结构



5

(式中, “>”系指氮原子或碳原子上有2个键, 下同), ,

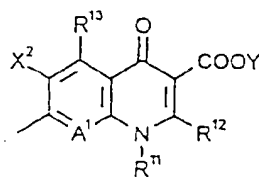
Y 表示氢原子、苯基、乙酰氧甲基、新戊酰氧甲基、乙氧羰基、胆碱基、二甲胺基乙基、2,3-二氢茚-5-基、酞嗪基(phthaliziny)、5-烷基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基甲基、3-乙酰氧基-2-氧代丁基、1-6个碳的烷基、2-7个碳的烷氧基甲基、或1-6个碳的亚烷基与苯基组成的苄基] }。

10

进而, 本发明也涉及下列各项。即,

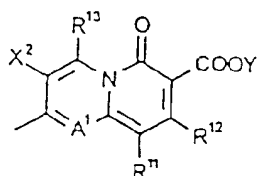
上述化合物、其盐及其水合物, 其中, 式(I)中Q是式

15



或式

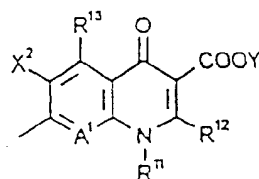
20



25 所示的结构;

上述化合物、其盐及其水合物, 其中, 式(I)中Q是式

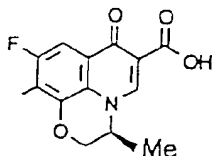
30



所示的结构;

上述化合物、其盐及其水合物, 其中, 式(I)中Q是式

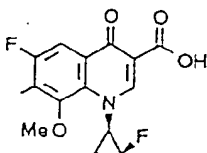
5



所示的9-氟-2,3-二氢-3(S)-甲基-7-氧代-7H-吡啶并[1.2.3-de][1.4]苯并噁嗪-6-羧酸-10-基;

10

上述化合物、其盐及其水合物, 其中, 式(I)中Q是式

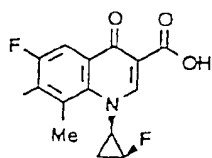


15

所示的6-氟-1-[2-(S)-氟-1-(R)-环丙基]-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸-7-基;

上述化合物、其盐及其水合物, 其中, 式(I)中Q是式

20

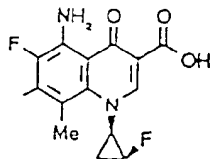


25

所示的6-氟-1-[2-(S)-氟-1-(R)-环丙基]-8-甲基-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸-7-基;

上述化合物、其盐及其水合物, 其中, 式(I)中Q是式

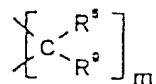
30



所示的 5 - 氨基 - 6 - 氟 - 1 - [2 - (S) - 氟 - 1 - (R) - 环丙基]
- 8 - 甲基 - 1,4 - 二氢 - 4 - 氧代喹啉 - 3 - 羧酸 - 7 - 基;

上述化合物、其盐及其水合物, 其中, 式 (I) 中 X^1 是下式所示的部分结构

5



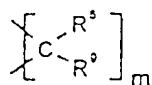
(式中, R^8 和 R^9 各自独立地表示氢原子、或 1 ~ 6 个碳的烷基, m 表示 1 或 2 的整数);

10 上述化合物、其盐及其水合物, 其中, 式 (I) 中 R^8 和 R^9 是氢原子, m 是 1;

上述化合物、其盐及其水合物, 其中, 式 (I) 中 n 是 1 的整数;

上述化合物、其盐及其水合物, 其中, 式 (I) 中 n 是 1 的整数, 且 X^1 是下式所示的部分结构

15



(式中, R^8 和 R^9 各自独立地表示氢原子、或 1 ~ 6 个碳的烷基, m 表示 1 或 2 的整数);

20 上述化合物、其盐及其水合物, 其中, R^8 和 R^9 是氢原子;

上述化合物、其盐及其水合物, 其中, m 是 1;

上述化合物、其盐及其水合物, 其中, R^8 和 R^9 是氢原子, m 是 1;

上述化合物、其盐及其水合物, 其中, 式 (I) 的化合物是立体化学上单一的化合物;

25 上述化合物、其盐及其水合物, 其中, R^{11} 是有卤原子作为取代基的环丙基;

上述化合物、其盐及其水合物, 其中, 有卤原子作为取代基的环丙基是 1,2 - 顺式卤代环丙基;

30 上述化合物、其盐及其水合物, 其中, 有卤原子作为取代基的环丙基是立体化学上单一的取代基;

上述化合物、其盐及其水合物, 其中, 有卤原子作为取代基的环丙

基是 (1R, 2S) - 2 - 卤代环丙基;

上述化合物、其盐及其水合物, 其中, 有卤原子作为取代基的环丙基的卤原子是氟原子;

上述化合物、其盐及其水合物, 其中, R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 都是氢原子;

上述化合物、其盐及其水合物, 其中, n 是 1;

上述化合物、其盐及其水合物, 其中, 式 (I) 中 X^1 是下式所示的部分结构



(式中, R^8 和 R^9 各自独立地表示氢原子、或 1 ~ 6 个碳原子的烷基, m 表示 1 或 2 的整数);

上述化合物、其盐及其水合物, 其中, R^8 和 R^9 都是氢原子;

15 上述化合物、其盐及其水合物, 其中, 进一步 m 为 1;

上述化合物、其盐及其水合物, 其中, R^1 和 R^2 都是氢原子;

一种药物, 其特征在于含有上述化合物、其盐或其水合物作为有效成分;

20 抗菌药, 其特征在于含有上述化合物、其盐或其水合物作为有效成分;

感染症治疗药, 其特征在于含有上述化合物、其盐或其水合物作为有效成分;

疾病治疗方法, 其特征在于给药上述化合物、其盐或其水合物;

感染症治疗方法, 其特征在于给药上述化合物、其盐或其水合物;

25 药物的生产方法, 其特征在于配入上述化合物、其盐或其水合物作为有效成分;

抗菌药的生产方法, 其特征在于配入上述化合物、其盐或其水合物作为有效成分;

30 感染症治疗药的生产方法, 其特征在于配入上述化合物、其盐或其水合物作为有效成分;

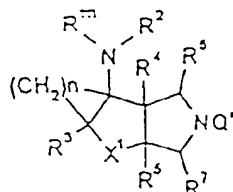
上述化合物、其盐或其水合物用于生产药物的用途;

上述化合物、其盐或其水合物用于生产抗菌药的用途;

上述化合物、其盐及其水合物用于生产感染症治疗药的用途;

下式所示的化合物、其盐及其水合物

5



[式中, R^{11} 表示氢原子、1 ~ 6 个碳的烷基、或氨基的保护基,

10 R^2 表示氢原子、或 1 ~ 6 个碳的烷基, 但

这里的 R^{11} 和 R^2 的烷基也可以有从羟基、卤原子、1 ~ 6 个碳的烷硫基、和 1 ~ 6 个碳的烷氧基组成的一组基团中选择的 1 个以上基团作为取代基;

15 R^3 表示氢原子、羟基、卤原子、氨基甲酰基、1 ~ 6 个碳的烷基、1 ~ 6 个碳的烷氧基、或 1 ~ 6 个碳的烷硫基, 但

其中的烷基也可以有从羟基、卤原子、和 1 ~ 6 个碳的烷氧基组成的一组基团中选择的 1 个以上基团作为取代基,

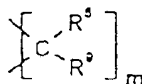
R^4 和 R^5 各自独立地表示氢原子、卤原子、1 ~ 6 个碳的烷基、或 1 ~ 6 个碳的烷氧基, 但

20 其中的烷基也可以有从羟基、卤原子、和 1 ~ 6 个碳的烷氧基组成的一组基团中选择的 1 个以上基团作为取代基,

R^6 和 R^7 各自独立地表示氢原子、或 1 ~ 6 个碳的烷基,

X^1 表示氧原子、硫原子、或部分结构

25



(式中, R^8 和 R^9 各自独立地表示氢原子、或 1 ~ 6 个碳的烷基, m 表示 1 或 2 的整数),

或部分结构

30



(式中, R^{10} 表示氢原子、甲酰基、2 ~ 5 个碳的酰基、或 1 ~ 6 个碳的烷基),

n 表示 1 或 2 的整数,

Q' 系指氨基的保护基];

上述化合物、其盐及其水合物, 其中, 氨基保护基是从也可以有取代基的烷氧羰基类、也可以有取代基的芳烷氧羰基类、也可以有取代基的酰基类、也可以有取代基的烷基类、也可以有取代基的芳烷基类和甲硅烷基类组成的一组基团中选择的保护基;

上述化合物、其盐及其水合物, 其中, 氨基保护基是从叔丁氧羰基、2, 2, 2 - 三氯乙氧羰基、苄氧羰基、对甲氧基苄氧羰基、对硝基苄氧羰基、乙酰基、甲氧基乙酰基、三氯乙酰基、氯乙酰基、新戊酰基、甲酰基、苯甲酰基、叔丁基、苄基、对硝基苄基、对甲氧基苄基、三苯甲基、甲氧甲基、叔丁氧甲基、四氢吡喃基、2, 2, 2 - 三氯乙氧甲基、三甲基甲硅烷基、异丙基二甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三苄基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基组成的一组基团中选择的保护基;

上述化合物、其盐及其水合物, 其中, R^{111} 和 Q' 不是同一种保护基;

上述化合物、其盐及其水合物, 其中, m 是 1;

上述化合物、其盐及其水合物, 其中, R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 都是氢原子;

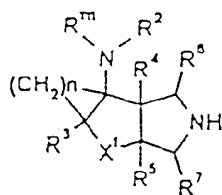
上述化合物、其盐及其水合物, 其中, X^1 是部分结构



(式中, R^8 和 R^9 各自独立地表示氢原子、或 1 ~ 6 个碳的烷基, m 表示 1 或 2 的整数);

上述化合物、其盐及其水合物, 其中, m 是 1;

下式所示的化合物、其盐及其水合物



VI

5

[式中, R^{11} 表示氢原子、1 ~ 6 个碳的烷基、或氨基的保护基,

R^2 表示氢原子、或 1 ~ 6 个碳的烷基, 但

这里 R^{11} 和 R^2 的烷基也可以有从羟基、卤原子、1 ~ 6 个碳的烷硫基、和 1 ~ 6 个碳的烷氧基组成的一组基团中选择的 1 个以上基团作为

10 取代基,

R^3 表示氢原子、羟基、卤原子、氨基甲酰基、1 ~ 6 个碳的烷基、1 ~ 6 个碳的烷氧基、或 1 ~ 6 个碳的烷硫基, 但

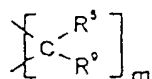
其中的烷基也可以有从羟基、卤原子、和 1 ~ 6 个碳的烷氧基组成的一组基团中选择的 1 个以上基团作为取代基,

15 R^4 和 R^5 各自独立地表示氢原子、卤原子、1 ~ 6 个碳的烷基、或 1 ~ 6 个碳的烷氧基, 但

其中的烷基也可以有从羟基、卤原子、和 1 ~ 6 个碳的烷氧基组成的一组基团中选择的 1 个以上基团作为取代基,

R^6 和 R^7 各自独立地表示氢原子、或 1 ~ 6 个碳的烷基,

20 X^1 表示氧原子、硫原子、或部分结构



(式中, R^8 和 R^9 各自独立地表示氢原子、或 1 ~ 6 个碳的烷基, m 表示 1 或 2 的整数),

25 或部分结构



30 (式中, R^{10} 表示氢原子、甲酰基、2 ~ 5 个碳的酰基、或 1 ~ 6 个碳的烷基),

n 表示 1 或 2 的整数]；

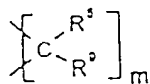
上述化合物、其盐及其水合物，其中，氨基保护基是从也可以有取代基的烷氧羰基类、也可以有取代基的芳烷氧羰基类、也可以有取代基的酰基类、也可以有取代基的烷基类、也可以有取代基的芳烷基类和甲
5 硅烷基类组成的一组基团中选择的保护基。

上述化合物，其盐及其水合物，其中，氨基保护基是从叔丁氧羰基、
2, 2, 2 - 三氯乙氧羰基、苄氧羰基、对甲氧基苄氧羰基、对硝基苄氧羰
基、乙酰基、甲氧基乙酰基、三氯乙酰基、氯乙酰基、新戊酰基、甲酰
基、苯甲酰基、叔丁基、苄基、对硝基苄基、对甲氧基苄基、三苯甲基、
10 甲氧甲基、叔丁氧甲基、四氢吡喃基、2, 2, 2 - 三氯乙氧甲基、三甲基
甲硅烷基、异丙基二甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三苄基甲
硅烷基、叔丁基二苄基甲硅烷基组成的一组基团中选择的保护基、

上述化合物、其盐及其水合物，其中，n 是 1；

上述化合物、其盐及其水合物，其中， R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、
15 R^7 都是氢原子；

上述化合物、其盐及其水合物，其中， X^1 是部分结构

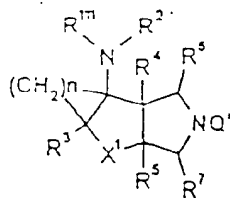


20 (式中， R^8 和 R^9 各自独立地是氢原子、或 1 ~ 6 个的烷基，m 表示 1
或 2 的整数)；

上述化合物、其盐及其水合物，其中，m 是 1；

喹诺酮化合物的制备方法，其特征在于，除去下式所示的化合物、
其盐、或其水合物

25



30 [式中 R^{11} 表示氢原子、1 ~ 6 个碳的烷基、或氨基保护基，

R^2 表示氢原子、或 1 ~ 6 个碳的烷基，但

这里 R^{11} 和 R^2 的烷基也可以有从羟基、卤原子、1 ~ 6 个碳的烷硫基、和 1 ~ 6 个碳的烷氧基组成的一组基团中选择的 1 个以上基团作为取代基，

R^3 表示氢原子、羟基、卤原子、氨基甲酰基、1 ~ 6 个碳的烷基、
5 1 ~ 6 个碳的烷氧基、或 1 ~ 6 个碳的烷硫基，但

其中的烷基也可以有从羟基、卤原子、和 1 ~ 6 个碳的烷氧基组成的一组基团中选择的 1 个以上基团作为取代基，

R^4 和 R^5 各自独立地表示氢原子、卤原子、1 ~ 6 个碳的烷基、或 1 ~ 6 个碳的烷氧基，但

10 其中的烷基也可以有从羟基、卤原子、和 1 ~ 6 个碳的烷氧基组成的一组基团中选择的 1 个以上基团作为取代基，

R^6 和 R^7 各自独立地表示氢原子、或 1 ~ 6 个碳的烷基，

X^1 表示氧原子、硫原子、或部分结构



(式中， R^8 和 R^9 各自独立地表示氢原子、或 1 ~ 6 个碳的烷基， m 表示 1 或 2 的整数)、
或部分结构

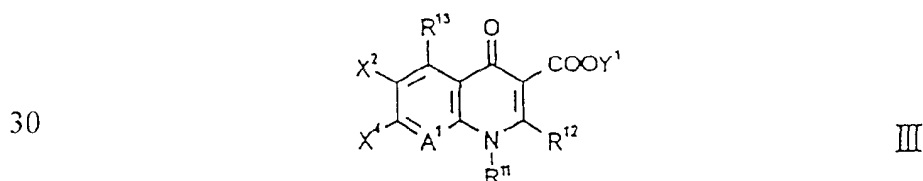


(式中， R^{10} 表示氢原子、甲酰基、2 ~ 5 个碳的酰基、或 1 ~ 6 个碳的烷基)，

25 n 表示 1 或 2 的整数，

Q' 系指氨基保护基]

中的 Q' ，按意愿分离精制后，与化合物 (III)



[式中, X^2 表示卤原子、或氢原子,

X^4 表示氟原子、氯原子、溴原子、有取代或无取代的苯磺酰基、或 1 ~ 3 个碳的有取代或无取代的烷基磺酰基,

Y^1 是氢原子、苯基、乙酰氧甲基、新戊酰氧甲基、乙氧羰基、胆碱基、二甲胺基乙基、2, 3 - 二氢茚 - 5 - 基、酞嗪基、5 - 烷基 - 氧代 - 1, 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 - 基甲基、3 - 乙酰氧基 - 2 - 氧代丁基、1 ~ 6 个碳的烷基、2 ~ 7 个碳的烷氧甲基、或 1 ~ 6 个碳的亚烷基与苯基构成的苯烷基、或式 (IV) 所示的含硼取代基



(式中, Y^{11} 和 Y^{12} 表示氟原子、或 2 ~ 4 个碳的烷基羰氧基),

R^{11} 表示 1 ~ 6 个碳的烷基、2 ~ 6 个碳的烯基、1 ~ 6 个碳的卤烷基、也可以有取代基的 3 ~ 6 个碳的环烷基、也可以有取代基的芳基、也可以有取代基的杂芳基、1 ~ 6 个碳的烷氧基、或 1 ~ 6 个碳的烷胺基,

R^{12} 表示氢原子、或 1 ~ 6 个碳的烷硫基, 但

这个 R^{12} 与上述 R^{11} 也可以一体化而形成一种含有母核之一的环状结构, 但这样形成的环也可以含有硫原子作为环的构成原子, 此外, 这种环还可以有 1 ~ 6 个碳的烷基作为取代基,

R^{13} 表示氢原子、氨基、羟基、硫羟基、卤甲基、1 ~ 6 个碳的烷基、2 ~ 6 个碳的烯基、2 ~ 6 个碳的炔基、或 1 ~ 6 个碳的烷氧基, 但

其中的氨基也可以有从甲酰基、1 ~ 6 个碳的烷基、和 2 ~ 5 个碳的酰基组成的一组取代基中选择的 1 或 2 个取代基作为取代基,

A^1 表示氮原子、或式 (II) 所示部分结构



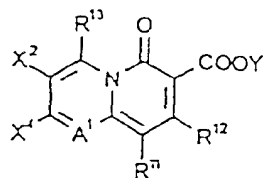
II

(式中, X^3 表示氢原子、氨基、卤原子、氰基、卤甲基、卤甲氧基、1 ~ 6 个碳的烷基、2 ~ 6 个碳的烯基、2 ~ 6 个碳的炔基、或 1 ~ 6 个碳的烷氧基, 但

其中的氨基也可以有从甲酰基、1 ~ 6 个碳的烷基、和 2 ~ 5 个碳的酰基组成的一组取代基中选择的 1 或 2 个取代基作为取代基,

此外, 这个 X^3 和上述 R^{11} 也可以一体化而形成一种含有母核之一的环状结构, 但这样形成的环也可以含有氧原子、氮原子、或硫原子作为环的构成原子, 进而, 这种环还可以有 1 ~ 6 个碳的烷基作为取代基)] 或式 (V) 所示化合物

5



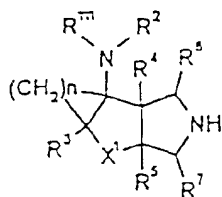
V

10 (式中, X^2 、 X^4 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 A^1 、和 Y 的定义同上)

在碱的存在下反应, 进而按意愿进行脱保护;

喹诺酮化合物的制备方法, 其特征在于, 下式所示的化合物、其盐或其水合物

15



VI

[式中 R^{111} 表示氢原子、1 ~ 6 个碳的烷基、或氨基保护基,

20 R^2 表示氢原子、或 1 ~ 6 个碳的烷基, 但

这里 R^{111} 和 R^2 的烷基也可以有从羟基、卤原子、1 ~ 6 个碳的烷硫基、和 1 ~ 6 个碳的烷氧基组成的一组基团中选择的 1 个以上基团作为取代基,

25 R^3 表示氢原子、羟基、卤原子、氨基甲酰基、1 ~ 6 个碳的烷基、1 ~ 6 个碳的烷氧基、或 1 ~ 6 个碳的烷硫基, 但

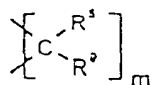
其中的烷基也可以有从羟基、卤原子、和 1 ~ 6 个碳的烷氧基组成的一组基团中选择的 1 个以上基团作为取代基,

R^4 和 R^5 各自独立地表示氢原子、卤原子、1 ~ 6 个碳的烷基、或 1 ~ 6 个碳的烷氧基, 但

30 其中的烷基也可以有从羟基、卤原子、和 1 ~ 6 个碳的烷氧基组成的一组基团中选择的 1 个以上基团作为取代基,

R^6 和 R^7 各自独立地表示氢原子、或 1 ~ 6 个碳的烷基、

X^1 表示氧原子、硫原子、或部分结构



5

(式中, R^8 和 R^9 各自独立地表示氢原子、或 1 ~ 6 个碳的烷基, m 表示 1 或 2 的整数)、

或部分结构

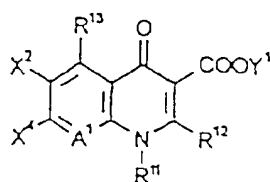
10



(式中, R^{10} 表示氢原子、甲酰基、2 ~ 5 个碳的酰基、或 1 ~ 6 个碳的烷基),

n 表示 1 或 2 的整数],

15 与式 (III) 所示化合物



III

20

[式中, X^2 表示卤原子、或氢原子,

X^4 表示氟原子、氯原子、溴原子、有取代或无取代的苯磺酰基、或 1 ~ 3 个碳的有取代或无取代的烷基磺酰基,

Y^1 是氢原子、苯基、乙酰氧甲基、新戊酰氧甲基、乙氧羰基、胆碱基、二甲胺基乙基、2,3-二氢茚-5-基、酞嗪基、5-烷基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基甲基、3-乙酰氧基-2-氧代丁基、1 ~ 6 个碳的烷基、2 ~ 7 个碳的烷氧甲基、或 1 ~ 6 个碳的亚烷基与苯基构成的苯烷基、或式 (IV) 所示的含硼取代基



30

(式中, Y^{11} 和 Y^{12} 表示氟原子、或 2 ~ 4 个碳的烷基羧基),

R^{11} 表示 1 ~ 6 个碳的烷基、2 ~ 6 个碳的烯基、1 ~ 6 个碳的卤烷

基、也可以有取代的 3 ~ 6 个碳的环烷基、也可以有取代的芳基、也可以有取代的杂芳基、1 ~ 6 个碳的烷氧基、或 1 ~ 6 个碳的烷胺基,

R^{12} 表示氢原子、或 1 ~ 6 个碳的烷基, 但

这个 R^{12} 和上述 R^{11} 也可以一体化而形成一种含有母核之一的环状结构, 但这样形成的环也可以含有硫原子作为环的构成原子, 进而, 这种环还可以有 1 ~ 6 个碳的烷基作为取代基,

R^{13} 表示氢原子、氨基、羟基、硫羟基、卤甲基、1 ~ 6 个碳的烷基、2 ~ 6 个碳的烯基、2 ~ 6 个碳的炔基、或 1 ~ 6 个碳的烷氧基, 但

其中的氨基也可以有从甲酰基、1 ~ 6 个碳的烷基、和 2 ~ 5 个碳的酰基组成的一组取代基中选择的 1 或 2 个取代基作为取代基,

A^1 表示氮原子、或式 (II) 所示的部分结构



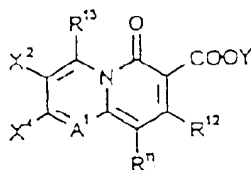
II

(式中, X^3 表示氢原子、氨基、卤原子、氰基、卤甲基、卤甲氧基、1 ~ 6 个碳的烷基、2 ~ 6 个碳的烯基、2 ~ 6 个碳的炔基、或 1 ~ 6 个碳的烷氧基, 但

其中的氨基也可以有从甲酰基、1 ~ 6 个碳的烷基、和 2 ~ 5 个碳的酰基组成的一组取代基中选择的 1 或 2 个取代基作为取代基,

进而, 这个 X^3 和上述 R^{11} 也可以一体化而形成一种含有母核之一的环状结构, 但这样形成的环也可以含有氧原子、氮原子、或硫原子作为环的构成原子, 此外, 这种环还可以有 1 ~ 6 个碳的烷基作为取代基) 或与式 (V) 所示化合物

25



V

(式中, X^2 、 X^4 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 A^1 、和 Y 的定义同上),

在碱的存在下反应, 进而按意愿进行脱保护; 等。

以下说明本发明的式 (I) 所示化合物的取代基。

取代基 R^1 和 R^2 各自独立地表示氢原子、或 1 ~ 6 个碳的烷基，但这种烷基也可以有从羟基、卤原子、1 ~ 6 个碳的烷硫基、和 1 ~ 6 个碳的烷氧基组成的一组基团中选择的 1 个以上基团作为取代基。

- 5 这里，作为烷基，可以是 1 ~ 6 个碳的直链状或枝链状中任何一种，较好的是甲基、乙基、正丙基和异丙基。

当烷基有羟基作为取代基时，烷基可以是 1 ~ 6 个碳的直链状或枝链状中任何一种，而且羟基在烷基的末端碳原子上取代者更好。作为有羟基的烷基，可以是有可多达 3 个碳者，较好的是羟甲基、2 - 羟基乙基、2 - 羟基丙基、3 - 羟基丙基等。

- 10 当烷基有卤原子作为取代基时，烷基可以是 1 ~ 6 个碳的直链状或枝链状中任何一种，而且作为卤原子，较好的是氟原子。此外，氟原子的数目可以是一取代到全氟代中任何一种。例如，可以列举一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2, 2, 2 - 三氟乙基等。

- 15 当烷基有烷硫基作为取代基时，烷基可以是 1 ~ 6 个碳的直链状或枝链状中任何一种，且烷硫基也可以是 1 ~ 6 个碳的直链状或枝链状中任何一种。作为有烷硫基的烷基，较好的是烷硫基甲基、烷硫基乙基、烷硫基丙基，更好的是该烷硫基也是有可多达 3 个碳者。而作为更好的基团，可以列举甲硫基甲基、乙硫基甲基、甲硫基乙基。

- 20 当烷基有烷氧基作为取代基时，烷基可以是 1 ~ 6 个碳的直链状或枝链状中任何一种，且烷氧基也可以是 1 ~ 6 个碳的直链状或枝链状中任何一种。作为有烷氧基的烷基，较好的是烷氧甲基、烷氧乙基、烷氧丙基，更好的是该烷氧基也是有可多达 3 个碳者。而作为更好的基团，可以列举甲氧甲基、乙氧甲基、甲氧乙基。

- 25 取代基 R^3 表示氢原子、羟基、卤原子、氨基甲酰基、1 ~ 6 个碳的烷基、1 ~ 6 个碳的烷氧基、或 1 ~ 6 个碳的烷硫基，但其中的烷基也可以有从羟基、卤原子和 1 ~ 6 个碳的烷氧基组成的一组基团中选择的 1 个以上基团作为取代基。

作为卤原子，较好的是氟原子或氯原子。

- 30 作为烷基，可以是 1 ~ 6 个碳的直链状或枝链状中任何一种，较好的是甲基、乙基、正丙基和异丙基。

作为烷氧基，可以是 1 ~ 6 个碳的直链状或枝链状中任何一种，较

好的是甲氧基、乙氧基。

作为烷硫基，可以是1～6个碳的直链状或枝链状中任何一种，较好的是甲硫基、乙硫基。

当羟基作为1～6个碳的烷基上的取代基存在时，烷基可以是直链状或枝链状中任何一种，且羟基的取代位置更好的是在烷基的末端碳原子上取代者。作为有羟基取代的1～6个碳的烷基较好的，可以列举羟甲基、2-羟基乙基、3-羟基丙基。

作为有卤原子的烷基的卤原子，较好的是氟原子、氯原子，特别好的是氟原子。烷基可以是直链状或枝链状中任何一种。

有烷氧基的1～6个碳的烷基上，任何一个烷基部分都可以是直链状或枝链状的，较好的是烷氧甲基或烷氧乙基。更好的，可以列举甲氧甲基、乙氧甲基、2-甲氧基乙基。

取代基 R^4 和 R^5 各自独立地表示氢原子、卤原子、1～6个碳的烷基或1～6个碳的烷氧基，但其中的烷基也可以有从羟基、卤原子和1～6个碳的烷氧基组成的一组基团中选择的1个以上基团作为取代基。

作为卤原子，较好的是氟原子或氯原子。

作为烷基，可以是1～6个碳的直链状或枝链状中任何一种，但较好的是甲基、乙基、正丙基和异丙基。

作为烷氧基，可以是1～6个碳的直链状或枝链状中任何一种，但较好的是甲氧基、乙氧基。

有羟基取代的1～6个碳的烷基可以是直链状或枝链状中任何一种，且羟基的取代位置更好的是在烷基的末端碳原子上取代者。作为有羟基取代的1～6个碳的烷基，较好的可以列举羟甲基、2-羟基乙基、3-羟基丙基。

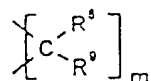
作为有卤原子的烷基的卤原子，较好的是氟原子、氯原子，特别好的是氟原子。烷基可以是直链状或枝链状中任何一种。

有烷氧基的1～6个碳的烷基中，任何一个烷基都可以是直链状或枝链状的，较好的是烷氧甲基或烷氧乙基。更好的可以列举甲氧甲基、乙氧甲基、2-甲氧基乙基。

取代基 R^6 和 R^7 各自独立地表示氢原子、或1～6个碳的烷基。作为烷基，可以是1～6个碳的直链状或枝链状中任何一种，但较好的是

甲基、乙基、正丙基和异丙基。

X^1 表示氧原子、硫原子、部分结构



5

(式中, R^8 和 R^9 各自独立地表示氢原子、或 1 ~ 6 个碳的烷基, m 表示 1 或 2 的整数)、

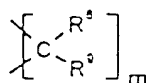
或部分结构



10

(式中, R^{10} 表示氢原子、甲酰基、2 ~ 5 个碳的酰基、或 1 ~ 6 个碳的烷基)。

这里, 作为 X^1 , 较好的是部分结构



15

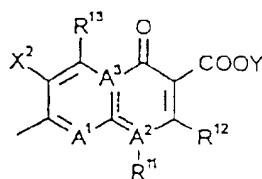
(式中, R^8 、 R^9 和 m 同以上定义),

进而, 作为 R^8 和 R^9 , 较好的是氢原子, m 特别好的是 1。

20

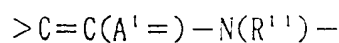
n 表示 1 或 2 的整数, 特别好的是 1。

Q 表示下式所示的部分结构。



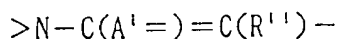
25

上式中, A^2 和 A^3 各自表示氮原子或碳原子, 但 A^2 和 A^3 连同与其结合的碳原子一起可形成部分结构



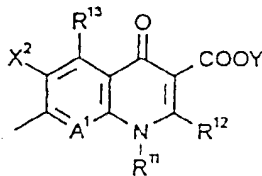
30

或部分结构



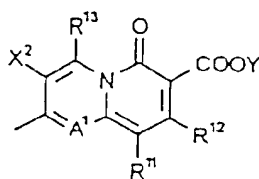
作为 Q，较好的结构是式

5



或式

10



15 所示的稠合杂环类结构。

取代基 R^{11} 是 1 ~ 6 个碳的烷基、2 ~ 6 个碳的烯基、1 ~ 6 个碳的卤烷基、也可以有取代基的 3 ~ 6 个碳的环烷基、也可以有取代基的芳基、也可以有取代基的杂芳基、1 ~ 6 个碳的烷氧基、或 1 ~ 6 个碳的烷胺基。

20 这里，作为 1 ~ 6 个碳的烷基，特别好的是乙基。作为 2 ~ 6 个碳的烯基，较好的是乙烯基或 1 - 异丙烯基。作为 1 ~ 6 个碳的卤烷基，较好的是 2 - 氟乙基。作为环烷基，特别好的是环丙基；而作为这种环烷基上的取代基，可以是卤原子；且作为卤原子，特别好的是氟原子。

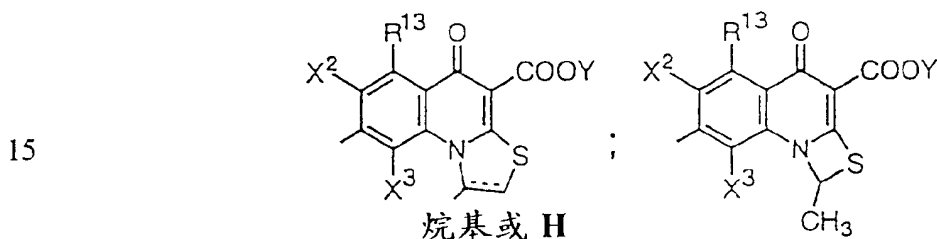
25 作为也可以有取代基的芳基，可以列举也可以有从诸如氟原子、氯原子、溴原子等卤原子、羟基、氨基、硝基、1 ~ 6 个碳的烷基、1 ~ 6 个碳的烷氧基等组成的一组取代基中选择的 1 ~ 3 个取代基取代的苯基等，较好的是苯基、2 - 氟苯基、4 - 氟苯基、2, 4 - 二氟苯基和 2 - 氟 - 4 - 羟基苯基。

30 杂芳基是从含有选自氮原子、氧原子、硫原子的 1 个以上杂原子的、5 元或 6 元的芳香族杂环化合物衍生的取代基。例如，可以列举吡啶基、嘧啶基等。作为这些环上的取代基，较好的是烷基或卤原子等。

作为 1 ~ 6 个碳的烷氧基, 较好的是甲氧基。作为 1 ~ 6 个碳的烷基胺基, 较好的是甲胺基。

作为取代基 R^{11} , 较好的是环烷基或卤代环烷基。其中较好的是环丙基或 2 - 卤代环丙基。作为这种卤原子, 较好的是氟原子。

- 5 取代基 R^{12} 表示氢原子、或 1 ~ 6 个碳的烷硫基, 或者 R^{11} 与 R^{12} 也可以一体化而形成一种含有母核之一部 (即, 含有 R^{11} 所结合的氮原子和 R^{12} 所结合的碳原子) 的烃类环状结构。这样形成的环也可以含有硫原子作为构成原子, 此外, 这种环也可以有 1 ~ 6 个碳的烷基作为取代基。这里所形成的环可以是 4 元环至 6 元环这样大的环, 进而, 这种环
10 既可以是饱和的、也可以是部分饱和的、还可以是不饱和的。作为这样形成的稠合杂环结构, 可以列举如下所示者。



取代基 X^2 各自独立地是卤原子或氢原子, 但在卤原子的情况下较好的是氟原子。其中, 较好的是氟原子或氢原子。

- 20 取代基 R^{13} 表示氢原子、氨基、羟基、硫羟基、卤甲基、1 ~ 6 个碳的烷基、2 ~ 6 个碳的烯基、2 ~ 6 个碳的炔基、或 1 ~ 6 个碳的烷氧基, 但其中的氨基也可以有从甲酰基、1 ~ 6 个碳的烷基、和 2 ~ 5 个碳的酰基组成的一组取代基中选择的 1 个或 2 个取代基作为取代基。

- 25 作为烷基, 可以是 1 ~ 6 个碳的直链状或枝链状的, 但较好的是甲基、乙基、正丙基或异丙基。作为烯基, 可以是 2 ~ 6 个碳的直链状或枝链状的, 但较好的是乙烯基。作为炔基, 可以是 2 ~ 6 个碳的直链状或枝链状的, 但较好的是乙炔基。作为卤甲基的卤素, 特别好的是氟原子, 其数目可以是 1 ~ 3 个。作为烷氧基, 可以是 1 ~ 6 个碳的, 但较好的是甲氧基。

- 30 取代基 R^{13} 较好的是氢原子、烷基或氨基, 其中较好的是甲基或无取代的氨基。

在取代基 R^{13} 是氨基、羟基或硫羟基的情况下，这些基团可以用通常使用的保护基保护。

作为这样的保护基的实例，可以列举诸如叔丁氧羰基、2,2,2-三氯乙氧羰基等（取代）烷氧羰基类；苄氧羰基、对甲氧基苄氧羰基、对硝基苄氧羰基等（取代）芳烷氧羰基类；乙酰基、甲氧乙酰基、三氯乙酰基、氯乙酰基、新戊酰基、甲酰基、苯甲酰基等（取代）酰基类；叔丁基、苄基、对硝基苄基、对甲氧基苄基、三苯甲基等（取代）烷基类或（取代）芳烷基类；甲氧甲基、叔丁氧甲基、四氢吡喃基、2,2,2-三氯乙氧甲基等（取代）醚类；三甲基甲硅烷基、异丙基二甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三苄基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基等（烷基和/或芳烷基）取代甲硅烷基类（这里的“取代”是也可以有取代基的意思，下同）。有用这些取代基保护了的取代基的化合物，作为制备中间体是特别好的。

在 A^1 是式 (II)

15

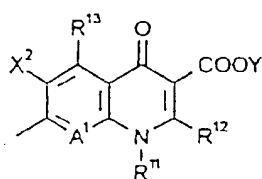


II

的部分结构的情况下， X^3 表示氢原子、氨基、卤原子、氰基、卤甲基、卤甲氧基、1~6个碳的烷基、2~6个碳的烯基、2~6个碳的炔基、或1~6个碳的烷氧基，但其中的氨基也可以有从甲酰基、1~6个碳的烷基、和2~5个碳的酰基组成的一组取代基中选择的1或2个取代基作为取代基。

作为烷基，可以是1~6个碳的直链状或枝链状的，但较好的是甲基、乙基、正丙基和异丙基。作为烯基，可以是2~6个碳的直链状或枝链状的，但较好的是乙烯基。作为炔基，可以是2~6个碳的直链状或枝链状的，但较好的是乙炔基。作为卤甲基的卤素，特别好的是氟原子，其数目可以是1~3个。作为烷氧基，可是1~6个碳的，但较好的是甲氧基。作为卤甲氧基的卤素，特别好的是氟原子，其数目可以是1~3个。

30 这些取代基中，较好的是烷基或烷氧基。更好的是甲基、和乙基。这些取代基，尤其当 Q 是式

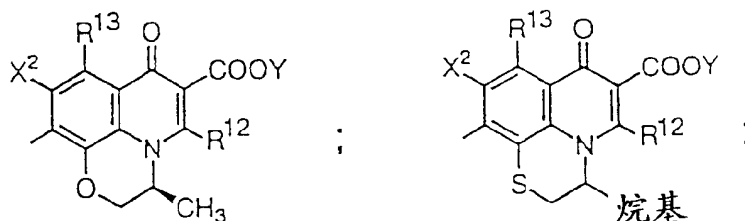


5

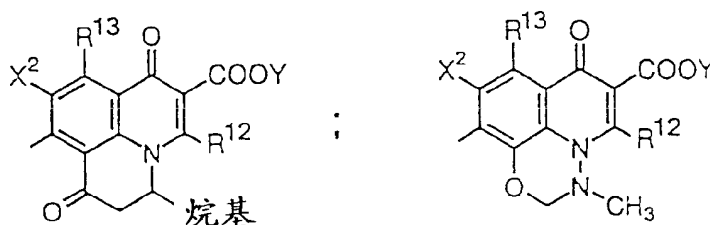
所示的部分结构时，是较好的取代基。

此外，这个 X^3 和以上所述的 R^{11} 也可以一体化而形成一种含有母核之一部（即，含有 X^3 结合的碳原子和 R^{11} 结合的氮原子）的烃类环状结构（环的大小是 4 元环至 7 元环，既可以是饱和的、也可以是部分饱和的、还可以是不饱和的），但这样形成的环也可以含有氧原子、氮原子或硫原子作为环的构成原子，此外，这种环还可以有 1 ~ 6 个碳的烷基作为取代基。作为这样形成的稠合环结构，可以列举以下所示者。

15



20

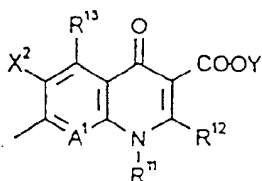


在这些稠合环系中，较好的是 2,3 - 二氢 - 7 - 氧代 - 7H - 吡啶并 [1,2,3-de] [1,4] 苯并噁嗪 - 6 - 羧酸 - 10 - 基，尤其是它的 3 (S) - 甲基体。

25

作为 Q，较好的是式

30



的部分结构。进而,在这种情况下,较好的是 A^1 是式 (II) 的部分结构。

当 Q 是上述部分结构、 A^1 是式 (II) 的部分结构时, R^{13} 与 X^3 的组合较好的是, R^{13} 为氨基、氢原子、羟基、或 1 ~ 6 个碳的烷基, 而 X^3 为 1 ~ 6 个碳的烷基、1 ~ 6 个碳的烷氧基、卤甲氧基、或氢原子。

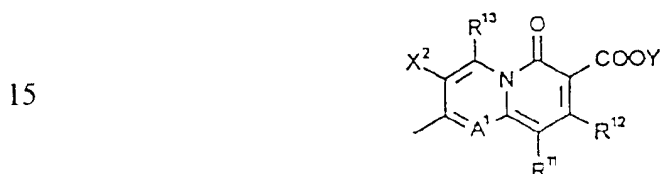
5 更好的组合是, R^{13} 为氨基、氢原子、羟基、或甲基, 而 X^3 为甲基、甲氧基、二氟甲氧基、或氢原子。

特别好的组合是, R^{13} 为氨基、氢原子、羟基、或甲基, 而 X^3 为甲基或甲氧基。

对于这些 R^{13} 和 X^3 , X^2 较好的是氟原子。

10 在取代基 X^2 和 X^3 均为卤原子的情况下, X^2 特别好的是氟原子, X^3 较好的是氟原子或氯原子。

当 Q 是式



所示的部分结构、 A^1 是式 (II) 的部分结构时, R^{13} 和 X^3 的组合较好的是, R^{13} 为氨基、氢原子、羟基、或 1 ~ 6 个碳的烷基, 而 X^3 为 1 ~ 6 个碳的烷基、1 ~ 6 个碳的烷氧基、卤甲氧基、或氢原子。

20 更好的组合是, R^{13} 为氨基、氢原子、羟基、或甲基, 而 X^3 是甲基、甲氧基、氟原子、氯原子、二氟甲氧基、或氢原子。

特别好的组合是, R^{13} 是氨基、氢原子、羟基、或甲基, 而 X^3 是甲基、或甲氧基。

25 在取代基 X^2 和 X^3 均为卤原子的情况下, X^2 特别好的是氟原子, X^3 较好的是氟原子或氯原子。

以下说明 R^{11} 的卤代环丙基。

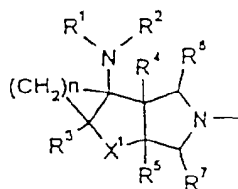
作为取代的卤原子, 可以列举氟原子和氯原子, 特别好的是氟原子。

30 这一部分的立体环境, 就环丙烷环而言, 特别好的是, 卤原子与吡啶酮羧酸部分按顺式配置。

尽管存在着仅在这个 R^{11} 的顺 - 2 - 卤代环丙基部分的所谓对映体

关系的异构体，但已确认这些异构体都有强抗菌活性和高安全性。

本发明化合物的特征在于有以下所示结构的取代基。这个取代基中，通常是取代基 $-N(R^1)R^2$ 和取代基 R^3 以及取代基 R^4 和取代基 R^5 分别呈顺式配置。因此，有这些取代基存在的环的稠合部分导致存在着 4 种异构体。



10

在本发明化合物即式 (I) 化合物有存在非对映体的结构的情况下，当对人体或动物给药本发明化合物时，较好的是给药由单一非对映体组成者。这个“由单一非对映体组成”可理解为不仅有完全不含有其它非对映的情况，而且也包括化学上纯粹程度的情况。即，可以解释为只要是在对物理常数或生理活性不造成影响的程度，上，就也可以含有其它非对映体。

而所谓“立体化学上单一的”，系指在由于化合物等中含有不对称碳原子而有构成异构体关系的多种异构体存在的情况下，仅由其中一种构成者。在这种情况下，就这种“单一性”而言，可以认为同上述一样。

本发明的吡啶酮羧酸衍生物可以呈原本的游离体形式，但也可以是酸加成盐或羧基的盐。作为酸加成盐情况下的实例，可以列举盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、磷酸盐等无机酸盐类，或乙酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、乳酸盐等有机酸盐类。

此外，作为羧基的盐，可以是诸如锂盐、钠盐、钾盐等碱金属盐，镁盐、钙盐等碱土金属盐，铵盐，以及三乙胺盐或 N-甲基葡萄糖胺盐、三(羟甲基)氨基甲烷盐等无机盐类、有机盐类中任何一种。

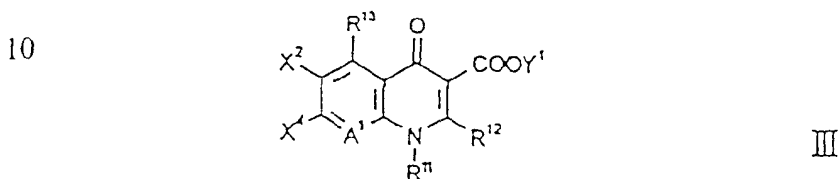
而且，这些吡啶酮羧酸衍生物的游离体或酸加成盐、羧基的盐也以水合物形式存在。

另一方面，羧酸部分或酯的喹诺酮衍生物可以用作合成中间体或药物前体。例如，烷酯类或苄酯类、烷氧基烷酯类、苯基烷酯类以及苯酯

类可用作合成中间体。

此外,可用作药物前体的酯是在生物体内容易断裂而生成羧酸游离体的酯,例如,可以列举乙酰氧基甲酯、新戊酰氧基甲酯、乙氧羰基酯、胆碱酯、二甲胺基乙酯、2,3-二氢茚-5-基酯和酞嗪酯、5-烷基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基甲酯,以及3-乙酰氧基-2-氧代丁酯等氧代烷酯。

式(I)所示的本发明化合物可以用各种方法制备,但若要列举其较好的一例,则可以通过诸如让式(III)所示的化合物



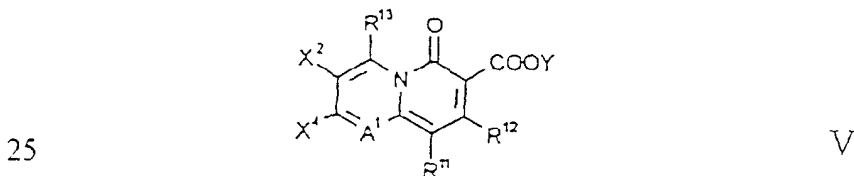
15 [式中, X⁴表示氟原子、氯原子、溴原子、有取代或无取代的苯磺酰基、或1-3个碳的有取代或无取代的烷基磺酰基等能起到离去基团作用的基团,

Y¹是式(I)中所定义的Y,或者是式(IV)所示的含硼取代基

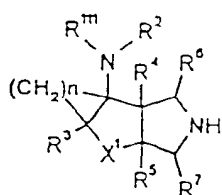
$$-B(Y^{11})Y^{12} \quad (IV)$$

(式中, Y¹¹和Y¹²表示氟原子、或2~4个碳的烷基羧基),

20 R¹¹、R¹²、R¹³、A¹和X²同式(I)中的定义],或式(V)所示的化合物



[式中, X⁴表示氟原子、氯原子、溴原子、有取代或无取代的苯磺酰基、或者1-3个碳的有取代或无取代的烷基磺酰基等能起到离去基团作用的取代基, R¹¹、R¹²、R¹³、A¹、X²和Y同式(I)中的定义],与式
 30 (VI)所示化合物或其加成盐



VI

5

[式中 R^{111} 与式 (I) 中所定义的 R^1 相同, 或者表示氨基的保护基, R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 X^1 和 n 同式 (I) 中的定义] 反应来制备。

反应可以使用溶剂也可以不使用溶剂来进行。反应中使用的溶剂, 只要是在反应条件下惰性的就可以, 例如, 可以列举二甲基亚砷、吡啶、
10 乙腈、乙醇、氯仿、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、水、3-甲氧基丁醇、或这些的混合物。

反应较好的是在无机碱或有机碱这样的酸受体, 例如碱金属或碱土金属碳酸盐或者碳酸氢盐, 或者三乙胺、吡啶、1,8-二氮杂双环十一烯等有机碱性化合物的存在下进行。

15 反应温度通常可以在室温至 200 °C 的温度范围内实施, 较好的是在 25 ~ 150 °C 的范围。反应时间可以在 30 分钟至 48 小时的范围、通常在 30 分钟至 2 小时左右完成。

作为氨基的保护基, 只要是这个领域中通常使用的保护基就可以, 例如, 可以列举叔丁氧羰基、2,2,2-三氯乙氧羰基等(取代)烷氧羰基类; 苄氧羰基、对甲氧基苄氧羰基、对硝基苄氧羰基等(取代)芳烷
20 氧羰基类; 乙酰基、甲氧基乙酰基、三氟乙酰基、氯乙酰基、新戊酰基、甲酰基、苯甲酰基等(取代)酰基类; 叔丁基、苄基、对硝基苄基、对甲氧基苄基、三苯甲基等(取代)烷基类或(取代)芳烷基类; 甲氧甲基、叔丁氧甲基、四氢吡喃基、2,2,2-三氯乙氧甲基等(取代)醚类;
25 三甲基甲硅烷基、异丙基二甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三苄基甲硅烷基、叔丁基二苄基甲硅烷基等(烷基和/或芳烷基)取代甲硅烷基类。

在 Y 和 Y^1 为 1 ~ 6 个碳的烷基、2 ~ 7 个碳的烷氧甲基、或 1 ~ 6 个碳的亚烷基与苯基构成的苯烷基的情况下, 可以通过在一般羧酸酯水
30 解用的酸性或碱性条件下处理, 转变成相应的羧酸。

在 Y^1 为式 (IV) 结构的情况下, 可以在化合物 (III) 或化合物

(V) 与化合物 (VI) 反应之后, 通过在酸性或碱性条件下处理, 转变成相应的羧酸。

此外, 在有必要脱保护的情况下, 可以在与保护基对应的适当条件下除去保护基, 从而得到式 (I) 所示的目的化合物。

- 5 式 (VI) 化合物可以用各种方法制备, 作为其较好的一例, 可以用参考例中所示方法合成, 但不限于此。

式 (VI) 化合物可以从下式所示化合物除去 Q' 来生成



[式中 R^{111} 与式 (I) 中所定义的 R^1 相同, 或表示氨基的保护基, R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 X^1 和 n 同式 (I) 中的定义,

- 15 而且, Q' 是氨基的保护基,

氨基的保护基可以从 (取代) 烷氧羰基类、(取代) 芳烷氧羰基类、(取代) 酰基类、(取代) 烷基类、(取代) 芳烷基类和甲硅烷基类组成的一组中选择]。

- 20 这种所述化合物也可以以盐、水合物、或盐的水合物形式存在。作为酸加成盐的实例, 可以列举无机酸盐和有机酸盐。作为这些的具体例, 可以列举盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、磷酸盐等无机酸盐类, 或甲磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐 (磺酸盐类)、乙酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、乳酸盐 (羧酸盐类) 等有机酸盐类。

- 25 R^{111} 和 Q' 都是氨基的保护基时, 这些可以相同也可以不同, 但能分别在不同的反应条件下切断者较有利于制备化合物 (I)。

作为氨基的保护基的 R^{111} 和 Q' , 可以列举以下基团。即, (取代) 烷氧羰基类、(取代) 芳烷氧羰基类、(取代) 酰基类、(取代) 烷基类、(取代) 芳烷基类、甲硅烷基类。

- 30 具体地说, 是叔丁氧羰基、2, 2, 2 - 三氯乙氧羰基等 (取代) 烷氧羰基类; 苄氧羰基、对甲氧基苄氧羰基、对硝基苄氧羰基等 (取代) 芳烷氧羰基类; 乙酰基、甲氧基乙酰基、三氯乙酰基、氯乙酰基、新戊酰基、甲酰基、苯甲酰基等 (取代) 酰基类; 叔丁基、苄基、对硝基苄基、

对甲氧基苄基、三苯甲基等(取代)烷基类或(取代)芳烷基类; 甲氧甲基、叔丁氧甲基、四氢吡喃基、2,2,2-三氯乙氧甲基等(取代)醚类; 三甲基甲硅烷基、异丙基二甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三苄基甲硅烷基、叔丁基二苄基甲硅烷基等取代甲硅烷基类。

- 5 使用有保护基 Q' 的上述化合物制备化合物 (I) 时, 有必要除去保护基 Q' 再反应。此时, 可以在除去保护基之后立即用通常的一釜法 (in one pot) 进行与化合物 (III) 或 (V) 的反应, 也可以去除保护基、先分离出化合物 (VI) 之后再反应。

10 对由单一异构体组成的式 (I) 化合物的合成较好的、由单一异构体组成的顺-2-氟环丙基胺, 可以用诸如特开平 2-231475 号公报记载的方法合成。以这样得到的旋光性顺-2-氟环丙基胺衍生物为原料的、由单一异构体组成的式 (I) 化合物的合成, 可以用诸如特开平 2-231475 号公报记载的方法实施。

作为本发明化合物的实例, 可以列举如下:

- 15 10 - { (1R, 2R, 6S) - 1 - 氨基 - 4 - 氮杂三环 [6.1.0.0^{2,6}] 壬烷 - 4 - 基} - 9 - 氟 - 2,3 - 二氢 - 3 - (S) - 甲基 - 7 - 氧代 - 7H - 吡啶并 [1.2.3-de] [1,4] 苯并噁嗪 - 6 - 羧酸;

- 8 - 氨基 - 10 - { (1R, 2R, 6S) - 1 - 氨基 - 4 - 氮杂三环 [6.1.0.0^{2,6}] 壬烷 - 4 - 基} - 9 - 氟 - 2,3 - 二氢 - 3 - (S) - 甲基 - 7 - 氧代 - 7H - 吡啶并 [1.2.3-de] [1,4] 苯并噁嗪 - 6 - 羧酸;
- 20

5 - 氨基 - 7 - { (1R, 2R, 6S) - 1 - 氨基 - 4 - 氮杂三环 [6.1.0.0^{2,6}] 壬烷 - 4 - 基} - 6 - 氟 - 1 - [2 - (S) - 氟 - 1 - (R) - 环丙基] - 8 - 甲基 - 1,4 - 二氢 - 4 - 氧代喹啉 - 3 - 羧酸;

- 5 - 氨基 - 7 - { (1R, 2R, 6S) - 1 - 氨基 - 4 - 氮杂三环 [6.1.0.0^{2,6}] 壬烷 - 4 - 基} - 6 - 氟 - 1 - [2 - (S) - 氟 - 1 - (R) - 环丙基] - 8 - 甲氧基 - 1,4 - 二氢 - 4 - 氧代喹啉 - 3 - 羧酸;
- 25

7 - { (1R, 2R, 6S) - 1 - 氨基 - 4 - 氮杂三环 [6.1.0.0^{2,6}] 壬烷 - 4 - 基} - 6 - 氟 - 1 - [2 - (S) - 氟 - 1 - (R) - 环丙基] - 8 - 甲氧基 - 1,4 - 二氢 - 4 - 氧代喹啉 - 3 - 羧酸;

- 30 7 - { (1R, 2R, 6S) - 1 - 氨基 - 4 - 氮杂三环 [6.1.0.0^{2,6}] 壬烷 - 4 - 基} - 6 - 氟 - 1 - [2 - (S) - 氟 - 1 - (R) - 环丙基] - 8

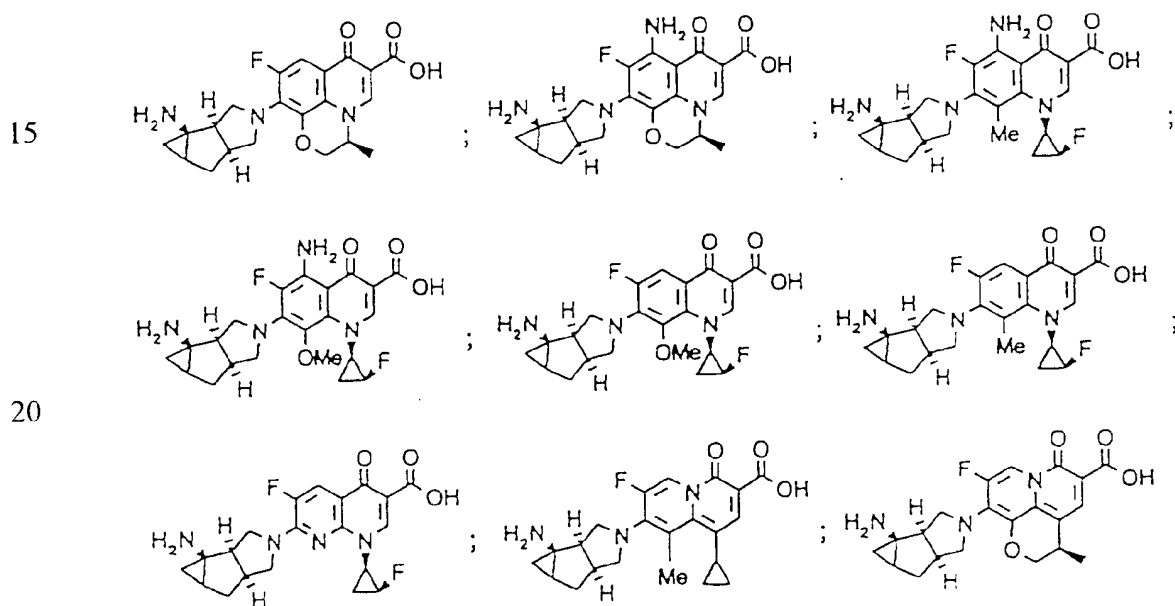
- 甲基 - 1,4 - 二氢 - 4 - 氧代喹啉 - 3 - 羧酸;

7 - { (1R, 2R, 6S) - 1 - 氨基 - 4 - 氮杂三环 [6.1.0.^{02,6}] 壬烷 - 4 - 基 } - 6 - 氟 - 1 - [2 - (S) - 氟 - 1 - (R) - 环丙基] - 1,4 - 二氢 - 4 - 氧代 - 1,8 - 二氮杂萘 - 3 - 羧酸;

5 8 - { (1R, 2R, 6S) - 1 - 氨基 - 4 - 氮杂三环 [6.1.0.^{02,6}] 壬烷 - 4 - 基 } - 1 - 环丙基 - 7 - 氟 - 9 - 甲基 - 4 - 氧代 - 4H - 喹啉 - 3 - 羧酸;

10 10 - { (1R, 2R, 6S) - 1 - 氨基 - 4 - 氮杂三环 [6.1.0.^{02,6}] 壬烷 - 4 - 基 } - 9 - 氟 - 3 - (S) - 甲基 - 2H, 3H, 6H - 6 - 氧代吡喃并 [2,3,4-IJ] 喹啉 - 5 - 羧酸。

这些化合物有如下结构:



25 本发明化合物有强抗菌作用, 因而可以作为人体、动物、和鱼类用的药物或作为农药、食品防腐剂使用。

在使用本发明化合物作为人体用药物的情况下, 给药量范围是成人每日 50mg ~ 1g, 较好的是 100mg ~ 300mg。

30 此外, 作为动物用的给药量, 因给药目的 (治疗或预防)、所处置动物的种类或大小、所感染病原菌的种类、程度等而异, 以日给药量计, 一般来说是动物体重每 1kg 为 1mg ~ 200mg、较好为 5mg ~ 100mg 的

范围。

这种日给药量是一日一次或一日分 2 - 4 次给药。而且必要时，日给药量也可以超过上述剂量。

5 本发明化合物对成为各种感染症原因的广范围微生物种类有活性，因而可以治疗、预防或减轻这些病原体引起的疾病。

作为本发明化合物有效的细菌类或细菌样微生物类，可以列举葡萄球菌属、化脓链球菌、溶血链球菌、肠球菌、肺炎球菌、消化链球菌属、淋菌、大肠菌、枸橼菌属（*Citrobacter*）、志贺菌属、肺炎杆菌、肠杆菌属、沙雷菌属、变形杆菌属、绿脓菌、流行性感菌、不动细菌属、
10 鞍形杆菌（*Campylobacter*）、沙眼衣原体等。

而作为这些病原体引起的疾病，可以列举毛囊炎、疖、疽、丹毒、蜂巢炎、淋巴管（节）炎、癰疽、皮下脓疡、汗腺炎、集簇性痤疮、感染性粉瘤、肛门周围脓疡、乳腺炎、外伤·烧伤·手术创伤等表面性二次感染、咽喉炎、急性支气管炎、扁桃腺炎、慢性支气管炎、支气管扩张症、扩散性泛支气管炎、慢性呼吸疾病二次感染、肺炎、肾盂肾炎、膀胱炎、前列腺炎、副睪丸炎、淋菌性尿道炎、胆囊炎、胆管炎、细菌性赤痢、肠炎、子宫附件炎、子宫内感染、前庭大腺炎、眼睑炎、麦粒肿、泪囊炎、睑板腺炎、角膜溃疡、中耳炎、副鼻窦炎、齿周组织炎、齿冠周围炎、顎炎、腹膜炎、心内膜炎、败血症、髓膜炎、皮肤感染症
15 等。

此外，对成为动物感染症原因的各种微生物，例如埃希杆菌属、沙门菌属、巴斯德菌属、嗜血杆菌属、博代杆菌属、葡萄球菌属、支原体属等也是有效的。

若列举具体的疾病名称，则对于鸟类、可以列举大肠菌症、鸡白痢、
25 鸡伤寒症、家禽霍乱、传染性鼻炎、葡萄球菌症、支原体感染症等，对于猪，可以列举大肠菌症、沙门菌症、巴斯德菌症、嗜血杆菌感染症、萎缩性鼻炎、渗出性表皮炎、支原体感染症等，对于牛，可以列举大肠菌症、沙门菌症、出血性败血症、支原体感染症、牛肺疫、乳房炎等，对于狗，可以列举大肠菌性败血症，沙门菌感染症、出血性败血症、子宫蓄脓症、膀胱炎等，然后，对于猫，可以列举渗出性胸膜炎、膀胱炎、慢性鼻炎、嗜血杆菌感染症、仔猫下痢、支原体感染症等。
30

- 含有本发明化合物的抗菌制剂，可以根据给药法选择适当制剂，通过通常使用的各种制剂的配制法配制。作为以本发明化合物为主剂的抗菌制剂的剂型，可以列举诸如片剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂、溶液剂、糖浆剂、酏剂、油基乃至水基悬浮液等作为经口用制剂。
- 5 作为注射剂，可以是在制剂中也使用了稳定剂、防腐剂、溶解助剂的，把也含有这些助剂的溶液装入容器中后，通过冷冻干燥制成固形制剂，用时再配制的制剂。此外，既可以把某一给药量装入容器中，也可以把多次给药量装入同一容器中。
- 此外，作为外用制剂，可以列举溶液剂、悬浮液、乳液、软膏、凝
- 10 胶、霜剂、洗剂、喷雾剂等。
- 作为固形制剂，可以含有活性化合物以及制剂学上允许的添加剂，例如，必要时可以选择、混合填充剂类或增量剂类、粘结剂类、崩解剂类、溶解促进剂类、润湿剂类、润滑剂类等，并制成制剂。
- 作为液体制剂，可以列举溶液、悬浮液、乳液剂等，但也含有悬浊
- 15 化剂、乳化剂等作为添加剂。
- 作为本发明化合物对动物给药的方法，可以列举直接或混入饲料等中经口给药的方法，以及配成溶液后直接或添加到饮水、饲料等中经口给药的方法，通过注射给药的方法等。
- 作为用于使本发明化合物对动物给药的制剂，可以借助于这个领域中通常采用的技术，制成适用的散剂、细粒剂、可溶散剂、糖浆剂、溶
- 20 液剂、或注射剂。
- 制剂处方例显示如下。

制剂例 1（胶囊剂）	
实施例 3 化合物	100.0mg
玉米淀粉	23.0mg
CMC 钙	22.5mg
羟甲基纤维素	3.0mg
硬脂酸镁	1.5mg
合计	150.0mg

制剂例 2（溶液剂）

实施例 2 化合物	1 ~ 10g
乙酸或氢氧化钠	0.5 ~ 2g
对羟基苯甲酸乙酯	0.1g
精制水	88.9 ~ 98.4g
合计	100g

制剂例 3（饲料混合用散剂）

实施例 2 化合物	1 ~ 10g
玉米淀粉	98.5 ~ 89.5g
轻质无水硅酸	0.5g
合计	100g

发明实施的最佳形态

以下，本发明用实施例和参考例加以说明，但本发明不限于此。

5

[参考例 1] 7 - 苄基 - 2 - 氧代 - 7 - 氮杂双环[3.3.0]辛烷

在室温，向 2 - 环戊烯 - 1 - 酮（10.1ml，120mmol）和苄基丁氧
甲基三甲基甲硅烷基甲胺（41.9g，150mmol）的二氯甲烷（300ml）
溶液中添加三氟乙酸（385μl），搅拌 16 小时。蒸出二氯甲烷后，添加
10 饱和碳酸钠水溶液。用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水洗净后，用
无水硫酸钠干燥。溶剂蒸出后，得到的残留物用硅胶柱色谱法（正己烷：
乙酸乙酯 = 1：1）精制，得到黄色油状标题化合物 24.92g（115.7mmol，
96 %）。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 1.75-1.83(1H, m), 2.08-2.18(1H, m), 2.24-2.32(1H, m), 2
15 .37-2.49(2H, m), 2.59-2.64(1H, m), 2.67(1H, dd, J=2.5, 9.5Hz), 2.85-2.93(1H, m), 3
.04(1H, dd, J=1.5, 9.5Hz), 3.48(1H, d, J=13.0Hz), 3.61(1H, d, J=13.0Hz), 7.21-7.31
(5H, m)

[参考例 2] 7 - 苄氧羰基 - 2 - 氧代 - 7 - 氮杂双环[3.3.0]辛烷

20 在冰冷却下，向 7 - 苄基 - 2 - 氧代 - 7 - 氮杂双环[3.3.0]辛烷

(5.20g , 24.2mmol) 的二氯甲烷 (50ml) 溶液中滴加苄氧羰基氯 (5.14ml , 36.0mmol) 后, 在室温搅拌 24 小时。再次用冰冷却后, 进一步滴加苄氧羰基氯 (5.14ml , 36.0mmol)。溶剂蒸出后, 残留物用硅胶柱色谱法 (正己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1) 精制, 得到无色油状标题化合物 4.52g (17.4 mmol , 72 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.80-1.90(1H, m), 2.12-2.22(1H, m), 2.35-2.39(2H, m), 2.76(1H, dt, $J=3.5, 8.5\text{Hz}$), 3.01-3.11(1H, m), 3.16-3.26(1H, m), 3.61-3.66(1H, m), 3.69-3.78(1H, m), 5.11-5.12(2H, m), 7.29-7.38(5H, m)

10 [参考例 3] 2 - (N - 苄基 - N - 苄氧羰基) 氨基 - 7 - 苄氧羰基 - 7 - 氮杂双环 [3.3.0] 辛 - 2 - 烯

在冰冷却下, 向 7 - 苄氧羰基 - 2 - 氧代 - 7 - 氮杂双环 [3.3.0] 辛烷 (4.51g , 17.4mmol) 与无水硫酸镁 (3.5g) 的四氢呋喃 (50ml) 混合物中滴加苄胺 (2.08ml , 19.0mmol)。搅拌 1 小时后, 过滤除去不溶物, 将滤液浓缩。得到的残留物在苯 (60ml) 溶解后, 添加三乙胺 (4.88ml , 35.0mmol)。进而, 在冰冷却下添加三光气 (2.67g , 9.0 mmol)。在室温搅拌 1 小时后, 用硅藻土过滤除去不溶物, 将滤液浓缩。得到的残留物溶解于四氢呋喃 (30ml) 中, 在冰冷却下, 滴加到苄氧基钠 (25.0ml) 的四氢呋喃 (50ml) 溶液中。在室温搅拌 30 分钟。在冰冷却下添加饱和氯化铵水溶液后, 用乙酸乙酯萃取。萃取液用水、饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸钠干燥。溶剂蒸出后, 残留物用硅胶柱色谱法 (正己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1) 精制, 得到无色油状标题化合物 2.22g (10.3mmol , 59 %)。

25 [参考例 4] 1 - (N - 苄基 - N - 苄氧羰基) 氨基 - 4 - 苄氧羰基 - 4 - 氮杂三环 [6.1.0.0^{2,6}] 壬烷

在室温, 向 2 - (N - 苄基 - N - 苄氧羰基) 氨基 - 7 - 苄氧羰基 - 7 - 氮杂双环 [3.3.0] 辛 - 2 - 烯 (920mg , 1.91mmol) 的二氯甲烷 (50ml) 溶液中添加二乙基锌 (1M 正己烷溶液, 20ml , 20.0mmol) 后, 滴加二碘甲烷 (3.06ml , 38.0mmol)。搅拌 16 小时后, 添加饱和氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯萃取。有机层用硫代硫酸钠水溶液、饱和食

盐水洗涤后，用无水硫酸钠干燥。溶剂蒸出后，残留物用硅胶柱色谱法（正己烷：乙酸乙酯 = 3：1）精制，得到无色油状标题化合物 678mg（1.36mmol，71%）。

5 [参考例 5] 1 - 氨基 - 4 - 氮杂三环 [6.1.0.0^{2,6}]壬烷

向 1 - (N - 苄基 - N - 苄氧羰基)氨基 - 4 - 苄氧羰基 - 4 - 氮杂三环 [6.1.0.0^{2,6}]壬烷（675mg，1.36mmol）的甲醇（50ml）溶液中添加 20% 氢氧化钾/炭（500mg），在氢气氛围下激烈搅拌 120 小时。用硅藻土过滤除去不溶物后，滤液浓缩，得到无色油状标题化合物的粗生成物。

[实施例 1] 5 - 氨基 - 7 - (1 - 氨基 - 4 - 氮杂三环 [6.1.0.0^{2,6}]壬烷 - 4 - 基) - 1 - 环丙基 - 6,8 - 二氟 - 1,4 - 二氢 - 4 - 氧代喹啉 - 3 - 羧酸

15 在室温，向 1 - 氨基 - 4 - 氮杂三环 [6.1.0.0^{2,6}]壬烷（206mg，1.36mmol）与三乙胺（418μl，3.0mmol）的乙腈（10ml）溶液中添加 5 - 氨基 - 1 - 环丙基 - 6,7,8 - 三氟 - 1,4 - 二氢 - 4 - 氧代喹啉 - 3 - 羧酸（298mg，1.0mmol）后，加热回流 16 小时。冷却至室温后蒸出乙腈。向残留物中添加盐酸水溶液后，用氯仿洗涤。水层用氢氧化钠水溶液调成碱性后，用氯仿洗涤。这一水层用盐酸水溶液调至 pH 7.5 后用氯仿萃取。萃取液用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂。残留物用乙醇重结晶。得到的结晶再用 2 - 丙醇重结晶，得到黄色结晶状标题化合物 21mg。

25 ¹H-NMR(400MHz, 0.1N-NaOD) δ: 0.06-0.08(2H, m), 0.30-0.62(4H, m), 0.73-0.75(1H, m), 1.17-1.21(1H, m), 1.27-1.36(1H, m), 1.72-1.77(1H, m), 2.10-2.17(1H, m), 2.73-2.77(1H, m), 3.00-3.08(1H, m), 3.23-3.31(3H, m), 7.68(1H, s)

熔点: 197 - 202 °C (分解)

元素分析: C₂₁H₂₂F₂N₄O₃ · 0.5 H₂O

30 理论值: C, 59.28; H, 5.44; N, 13.17

测定值: C, 59.48; H, 5.40; N, 12.90

| 参考例 6| (1R, 5S) - 7 - 苄基 - 2 - 氧代 - 7 - 氮杂双环 [3.

3.0] 辛 - 3 - 烯

在室温, 向 (4R) - 4 - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基 - 2 - 环戊烯 -
1 - 酮 (5.79g , 27.3mmol) 与苄基丁氧甲基三甲基甲硅烷基甲胺
5 (15.4g , 55.0mmol) 的二氯甲烷 (100ml) 溶液中添加三氟乙酸
(154 μ l), 搅拌 20 分钟。向反应液中添加饱和碳酸氢钠水溶液后, 用
乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸钠干燥。溶剂
蒸出后, 得到的残留物用硅胶柱色谱法 (正己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1) 精
制, 得到无色油状标题化合物 4.21g (19.7mmol , 72 %)。此外, 把
10 (1R, 4R, 5S) - 7 - 苄基 - 4 - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基 - 2 - 氧代
- 7 - 氮杂双环 [3.3.0] 辛烷配成与叔丁基二甲基甲硅醇的混合物, 得
到 3.10g。所得到的 (1R, 4R, 5S) - 7 - 苄基 - 4 - 叔丁基二甲基甲硅
烷氧基 - 2 - 氧代 - 7 - 氮杂双环 [3.3.0] 辛烷与叔丁基二甲基甲硅醇
的混合 3.10g 溶解在四氢呋喃 (30ml) 中之后, 在冰冷却下添加氟化
15 四丁铵的 1M 四氢呋喃溶液 (15ml), 在室温搅拌 20 分钟。把反应液
倾入水中后, 用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫
酸钠干燥。溶剂蒸出后, 得到的残留物用硅胶柱色谱法 (正己烷 : 乙酸
乙酯 = 1 : 1) 精制, 得到无色油状标题化合物 1.57g (7.34mmol)。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 2.32(1H, t, J=9.0Hz), 2.37(1H, t, J=9.0Hz), 2.72-2.76(1
20 H, m), 2.78(1H, d, J=9.5Hz), 3.10(1H, d, J=9.5Hz), 3.36-3.41(1H, m), 3.51(1H, d, J=1
3.0Hz), 3.60(1H, d, J=13.0Hz), 6.24(1H, dd, J=1.0, 5.5Hz), 7.20-7.30(5H, m), 7.56(
1H, dd, J=2.5, 5.5Hz)

(1R, 4R, 5S) - 7 - 苄基 - 4 - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基 - 2 -
25 氧代 - 7 - 氮杂双环 [3.3.0] 辛烷

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : -0.01(3H, s), 0.00(3H, s), 0.81(9H, s) 2.23(1H, ddt, J=1.
5, 3.0, 17.0Hz), 2.33-2.38(2H, m), 2.57(1H, dd, J=5.5, 17.0Hz), 2.71-2.75(3H, m), 3
.04(1H, d, J=9.0Hz), 3.39(1H, d, J=13.0Hz), 3.60(1H, d, J=13.0Hz), 4.18-4.20(1H, m
30), 7.18-7.27(5H, m)

[参考例 7] (1R, 5S) - 7 - 苄基 - 2 - 氧代 - 7 - 氮杂双环[3.3.0]辛烷

向 (1R, 5S) - 7 - 苄基 - 2 - 氧代 - 7 - 氮杂双环 [3.3.0]辛 - 3 - 烯 (1.57g, 7.34mmol) 的乙酸乙酯 (50ml) 溶液中添加 5 % 铈/氧化铝 (700mg), 在氢气氛围中激烈搅拌 3.5 小时。用硅藻土过滤除去不溶物之后, 将滤液浓缩。残留物用硅胶柱色谱法 (正己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1) 精制, 得到无色油状标题化合物 1.31g (6.10mmol, 83 %)。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.75-1.83(1H, m), 2.08-2.18(1H, m), 2.24-2.32(1H, m), 2.37-2.49(2H, m), 2.59-2.64(1H, m), 2.67(1H, dd, J=2.5, 9.5Hz), 2.85-2.93(1H, m), 3.04(1H, dd, J=1.5, 9.5Hz), 3.48(1H, d, J=13.0Hz), 3.61(1H, d, J=13.0Hz), 7.21-7.31(5H, m)

[参考例 8] (1R, 5S) - 7 - 苄氧羰基 - 2 - 氧代 - 7 - 氮杂双环[3.3.0]辛烷

在冰冷却下, 向 (1R, 5S) - 7 - 苄基 - 2 - 氧代 - 7 - 氮杂双环 [3.3.0]辛烷 (1.31g, 6.10mmol) 的二氯甲烷 (20ml) 溶液中滴加苄氧羰基氯 (4.28ml, 30.0mmol) 的二氯甲烷 (15ml) 溶液后, 在室温搅拌 16 小时。溶剂蒸出后, 残留物用硅胶柱色谱法 (正己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1) 精制, 得到无色油状标题化合物 1.36g (5.24mmol, 86 %)。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.80-1.90(1H, m), 2.12-2.22(1H, m), 2.35-2.39(2H, m), 2.76(1H, dt, J=3.5, 8.5Hz), 3.01-3.11(1H, m), 3.16-3.26(1H, m), 3.61-3.66(1H, m), 3.69-3.78(1H, m), 5.11-5.12(2H, m), 7.29-7.38(5H, m)

[参考例 9] (1'R, 5'S) - 螺[7' - 苄氧羰基 - 7' - 氮杂双环[3.3.0]辛烷 - 1, 2' - 2, 5 - 二氧戊环]

向 (1R, 5S) - 7 - 苄氧羰基 - 2 - 氧代 - 7 - 氮杂双环 [3.3.0]辛烷 (8.27g, 31.9mmol) 的苯 (100ml) 溶液中添加乙二醇 (4.46ml, 80.0mmol) 和对甲苯磺酸 · 一水合物 (190.2mg, 1.0mmol)。用迪安 · 斯达克装置边除去生成的水边回流 3 小时。冷却到室温后, 把反应液倾入饱和碳酸氢钠水溶液中。用乙酸乙酯萃取它。有机层用水、饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸钠干燥。蒸出溶剂, 得到无色油状标题化合物 9.71g

(定量的)粗生成物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.45-1.53(1H, m), 1.75-1.83(1H, m), 1.89-2.01(2H, m), 2.61(1H, dt, $J=5.5, 9.0\text{Hz}$), 2.74-2.84(1H, m), 3.23-3.33(1H, m), 3.44-3.62(3H, m), 3.90-3.92(4H, m), 5.11-5.14(2H, m), 7.28-7.37(5H, m)

5

[参考例 10] (1'R, 5'S) - 螺[7'-氮杂双环[3.3.0]辛烷 - 1, 2' - 2, 5 - 二氧戊环]

向粗生成物 (1'R, 5'S) - 螺[7'-苄氧羰基 - 7'-氮杂双环[3.3.0]辛烷 - 1, 2' - 2, 5 - 二氧戊环] (9.71g, 31.9mmol) 的甲醇 (200ml) 溶液中添加 10 % 钨/炭 (2.0g), 在氢气氛围下激烈搅拌 2 小时。用硅藻土过滤除去不溶物之后, 将滤液浓缩, 得到无色油状标题化合物 (5.17g, 30.6mmol, 95 %) 的粗生成物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.26-1.34(1H, m), 1.63-1.69(1H, m), 1.73-1.80(1H, m), 1.93(1H, dq, $J=7.5, 12.5\text{Hz}$), 2.48-2.53(1H, m), 2.62-2.71(2H, m), 2.76(1H, dd, $J=8.0, 12.0\text{Hz}$), 2.92(1H, dd, $J=7.0, 11.0\text{Hz}$), 3.00(1H, dd, $J=4.0, 12.0\text{Hz}$), 3.88-3.95(4H, m)

15

[参考例 11] (1'R, 5'S) - 螺[7'-对茴香酰 - 7'-氮杂双环[3.3.0]辛烷 - 1, 2' - 2, 5 - 二氧戊环]

在冰冷却下, 向 (1'R, 5'S) - 螺[7'-氮杂双环[3.3.0]辛烷 - 1, 2' - 2, 5 - 二氧戊环] (5.17g, 30.6mmol) 与三乙胺 (6.97ml, 50.0mmol) 的二氯甲烷 (100ml) 溶液中添加对茴香酰氯 (6.82g, 40.0mmol)。在室温搅拌 1 小时后, 把反应液倾入 10 % 柠檬酸水溶液中, 用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸钠干燥。溶剂蒸出后, 残留物用硅胶柱色谱法 (氯仿 : 甲醇 = 50 : 1) 精制, 得到无色油状标题化合物 9.02g (29.7mmol, 93 %)。

25

[参考例 12] (1R, 5S) - 7 - 对茴香酰 - 2 - 氧代 - 7 - 氮杂双环[3.3.0]辛烷

把 (1'R, 5'S) - 螺[7'-对茴香酰 - 7'-氮杂双环[3.3.0]辛烷 - 1, 2' - 2, 5 - 二氧戊环] (9.02g, 29.7mmol) 溶解在 80 % 乙酸

30

(150ml) 中之后, 回流 2.5 小时。冷却到室温后蒸出乙酸。向残留物中添加饱和碳酸氢钠水溶液之后, 用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸钠干燥。蒸出溶剂, 得到无色油状标题化合物的粗生成物 7.91g (定量)。

5

[参考例 13] (1R, 5S) - 2 - (N - 苄基 - N - 苄氧羰基) 氨基 - 7 - 对茴香酰 - 7 - 氮杂双环 [3. 3. 0] 辛 - 2 - 烯

在冰冷却下, 向 (1R, 5S) - 7 - 对茴香酰 - 2 - 氧代 - 7 - 氮杂双环 [3. 3. 0] 辛烷的粗生成物 (7.91g, 29.7mmol) 与无水硫酸镁 (10g) 的四氢呋喃 (100ml) 混合物中滴加苄胺 (3.82ml, 35.0 mmol)。搅拌 1 小时后, 过滤除去不溶物, 滤液浓缩。得到的残留物在苯 (100ml) 中溶解后, 加三乙胺 (6.27ml, 45.0mmol), 进而在冰冷却下加三光气 (4.45g, 15.0mmol)。在室温搅拌 1 小时后, 用硅藻土过滤除去不溶物, 将滤液浓缩。得到的残留物在四氢呋喃 (30ml) 中溶解, 在冰冷却下滴加到苄氧基钠 (36.0mmol) 的四氢呋喃 (50ml) 溶液中。在室温搅拌 30 分钟。在冰冷却下添加饱和氯化铵水溶液后, 用乙酸乙酯萃取。用水、饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸钠干燥。溶剂蒸出后, 残留物用硅胶柱色谱法 (正己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1) 精制, 得到无色油状标题化合物 (3.39g, 7.02mmol, 24 %)。

20

[参考例 14] (1R, 2R, 6S) - 1 - (N - 苄基 - N - 苄氧羰基) 氨基 - 4 - 对茴香酰 - 4 - 氮杂三环 [6. 1. 0. 0^{2,6}] 壬烷

向 (1R, 5S) - 2 - (N - 苄基 - N - 苄氧羰基) 氨基 - 7 - 对茴香酰 - 7 - 氮杂双环 [3. 3. 0] 辛 - 2 - 烯 (3.39g, 7.02mmol) 与二碘甲烷 (3.06ml, 38.0mmol) 的二氯甲烷 (50ml) 溶液中, 在室温滴加二乙基锌 (1M 正己烷溶液, 20.0ml, 20.0mmol), 搅拌 16 小时。向反应液中添加饱和氯化铵水溶液之后, 用乙酸乙酯萃取。有机层用硫代硫酸钠水溶液、饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸钠干燥。溶剂蒸出后, 残留物用硅胶柱色谱法 (正己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1) 精制, 得到无色油状标题化合物 2.64g (5.32mmol, 76 %)。

30

[参考例 15] (1R, 2R, 5S) - 1 - 叔丁氧羰基氨基 - 4 - 对茴香酰 - 4 - 氮杂三环 [6. 1. 0. 0^{2,6}] 壬烷

向 (1R, 2R, 6S) - 1 - (N - 苄基 - N - 苄氧羰基) 氨基 - 4 - 对茴香酰 - 4 - 氮杂三环 [6. 1. 0. 0^{2,6}] 壬烷 (2.64g, 5.32mmol) 的甲
5 醇 (100ml) 溶液中添加 10 % 钨/炭 (2.0g), 在氢气氛围下激烈搅拌
15 小时。用硅藻土过滤除去不溶物之后, 将滤液浓缩。得到的残留物与
三乙胺 (1.39ml, 10.0mmol) 在二氯甲烷 (50ml) 中溶解之后, 在室
温添加二聚碳酸二叔丁酯 (2.18g, 10mmol), 搅拌 2 小时。浓缩后,
残留物用硅胶柱色谱法 (正己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 2) 精制, 得到无色油
10 状标题化合物 970mg (2.60mmol, 49 %)。

[参考例 16] (1R, 2R, 6S) - 1 - 叔丁氧羰基氨基 - 4 - 对甲氧基苄基 - 4 - 氮杂三环 [6. 1. 0. 0^{2,6}] 壬烷

在冰冷却下, 向 (1R, 2R, 5S) - 1 - 叔丁氧羰基氨基 - 4 - 对茴
15 香酰 - 4 - 氮杂三环 [6. 1. 0. 0^{2,6}] 壬烷 (970mg, 2.60mmol) 的四氢
呋喃 (200ml) 溶液中滴加甲硼烷 - 四氢呋喃配合物的 1M 四氢呋喃溶
液 (7.0ml, 7.0mmol), 在室温搅拌 1 小时。在冰冷却下, 向反应液
中加水以使过剩的甲硼烷 - 四氢呋喃配合物分解。进一步添加 1N 氢氧化
钠水溶液 (10ml) 后回流 6 小时。冷却至室温后用二乙醚萃取。萃取液
20 用无水硫酸钠干燥后, 蒸出溶剂, 残留物用硅胶柱色谱法 (氯仿 : 甲醇
= 20 : 1) 精制, 得到无色油状标题化合物 453mg (1.26mmol, 48 %)。

[参考例 17] (1R, 2R, 6S) - 1 - 叔丁氧羰基氨基 - 4 - 氮杂三环 [6. 1. 0. 0^{2,6}] 壬烷

25 向 (1R, 2R, 6S) - 1 - 叔丁氧羰基氨基 - 4 - 对甲氧基苄基 - 4
- 氮杂三环 [6. 1. 0. 0^{2,6}] 壬烷 (453mg, 1.26mmol) 的甲醇 (20ml)
溶液中添加 10 % 钨/炭 (400mg), 在加压 (5kg/cm²) 氢气氛围下激
烈搅拌 30 小时。用硅藻土过滤除去不溶物之后, 将滤液浓缩, 得到无色
油状标题化合物 286mg (1.20mmol, 95 %)。

30

[参考例 18] (1R, 5S) - 2 - (N - 苄基 - N - 苄氧羰基) 氨基

- 7 - 苄氧羰基 - 7 - 氮杂双环 [3.3.0]辛 - 2 - 烯

在冰冷却下, 向 (1R, 5S) - 7 - 苄氧羰基 - 2 - 氧代 - 7 - 氮杂双环[3.3.0]辛烷 (1.0g, 3.86mmol) 与无水硫酸镁 (1.5g) 的四氢呋喃 (15ml) 混合物中滴加苄胺 (546 μ l, 5.0mmol)。搅拌 1 小时后, 5 过滤除去不溶物, 滤液浓缩。得到的残留物在苯 (15ml) 中溶解后, 添加三乙胺 (753 μ l, 35.0mmol)。进而, 在冰冷却下添加三光气 (534mg, 1.8mmol)。在室温搅拌 1 小时后, 用硅藻土过滤除去不溶物, 滤液浓缩。得到的残留物在四氢呋喃 (10ml) 中溶解, 在冰冷却下滴加苄氧基钠 (6.0mmol) 的四氢呋喃 (5ml) 溶液。在室温搅拌 30 10 分钟。在冰冷却下添加饱和氯化铵水溶液之后, 用乙酸乙酯萃取。萃取液用水、饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸钠干燥。溶剂蒸出后, 得到的残留物溶解于二氯甲烷 (15ml) 中, 添加三乙胺 (1.25ml, 9.0mmol) 和 4 - 二甲氨基吡啶 (50mg) 之后, 在室温滴加无水乙酸 (660 μ l, 7.0mmol)。在室温搅拌 30 分钟后, 把反应液倾入 10 % 柠檬酸水溶液 15 中, 用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸钠干燥。溶剂蒸出后, 残留物用硅胶柱色谱法 (正己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1) 精制, 得到无色油状标题化合物 1.07g (2.22mmol, 58 %)。

20 [参考例 19] (1R, 2R, 6S) - 1 - (N - 苄基 - N - 苄氧羰基) 氨基 - 4 - 苄氧羰基 - 4 - 氮杂三环 [6.1.0.0^{2,6}]壬烷

向 (1R, 5S) - 2 - (N - 苄基 - N - 苄氧羰基) 氨基 - 7 - 苄氧羰基 - 7 - 氮杂双环 [3.3.0]辛 - 2 - 烯 (1.07g, 2.22mmol) 与二碘甲烷 (1.57ml, 19.5mmol) 的二氯甲烷 (15ml) 溶液中, 在室温滴加 25 二乙基锌 (1M 正己烷溶液, 10.0ml, 10.0mmol), 搅拌 16 小时。向反应液中添加饱和氯化铵水溶液之后, 用乙酸乙酯萃取。有机层用硫代硫酸钠水溶液、饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸钠干燥。溶剂蒸出后, 残留物用硅胶柱色谱法 (正己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1) 精制, 得到无色油状标题化合物 785mg (1.58mmol, 71 %)。

30

[参考例 20] (1R, 2R, 6S) - 1 - 氨基 - 4 - 氮杂三环[6.1.0.0^{2,6}]壬烷

向 (1R, 2R, 6S) - 1 - (N - 苄基 - N - 苄氧羰基) 氨基 - 4 - 苄氧羰基 - 4 - 氮杂三环 [6.1.0.0^{2,6}]壬烷 (785mg, 1.58mmol) 的
5 甲醇 (30ml) 溶液中添加 10 % 钨/炭 (800mg), 在氢气氛围下激烈搅拌 9 小时。用硅藻土过滤除去不溶物之后, 滤液浓缩, 得到无色油状标题化合物 283mg。

$[\alpha]_D = -21.15$ (c = 0.26, 甲醇, T = 24.5 °C)

10 [参考例 21] 螺[7' - 苄氧羰基 - 7' - 氮杂双环 [3.3.0]辛烷 - 1, 2' - 2, 5 - 二氧戊环]

向 7 - 苄氧羰基 - 2 - 氧代 - 7 - 氮杂双环 [3.3.0]辛烷 (90.69g, 350mmol) 的苯 (800ml) 溶液中添加乙二醇 (44.6ml, 800mmol) 和对甲苯磺酸·一水合物 (951mg, 5mmol)。此混合物用迪安 - 斯达克装置边脱除生成的水边加热回流 3 小时。反应液冷却至室温后, 倾入
15 饱和碳酸氢钠水溶液中。用乙酸乙酯萃取, 有机层用水、饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸钠干燥。蒸出溶剂, 得到无色油状标题化合物 104.15g (343mmol, 98 %) 的粗生成物。

20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.45-1.53(1H, m), 1.75-1.83(1H, m), 1.89-2.01(2H, m), 2.61(1H, dt, J=5.5, 9.0Hz), 2.74-2.84(1H, m), 3.23-3.33(1H, m), 3.44-3.62(3H, m), 3.90-3.92(4H, m), 5.11-5.14(2H, m), 7.28-7.37(5H, m)

[参考例 22] 螺[7' - 氮杂双环 [3.3.0]辛烷 - 1, 2' - 2, 5 - 二氧戊环]

25 向粗生成物螺[7' - 苄氧羰基 - 7' - 氮杂双环 [3.3.0]辛烷 - 1, 2' - 2, 5 - 二氧戊环] (104.15g, 343mmol) 的甲醇 (1000ml) 溶液中添加 10 % 钨 - 炭 (15g), 在氢气氛围下激烈搅拌 2 小时。用硅藻土过滤除去不溶物之后, 滤液浓缩, 定量地得到无色油状标题化合物的粗生成物。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.26-1.34(1H, m), 1.63-1.69(1H, m), 1.73-1.80(1H, m), 1.93(1H, dq, $J=7.5, 12.5\text{Hz}$), 2.48-2.53(1H, m), 2.62-2.71(2H, m), 2.76(1H, dd, $J=8.0, 12.0\text{Hz}$), 2.92(1H, dd, $J=7.0, 11.0\text{Hz}$), 3.00(1H, dd, $J=4.0, 12.0\text{Hz}$), 3.88-3.95(4H, m)

5

[参考例 23] 螺[7'-氮杂双环[3.3.0]辛烷-1,2'-2,5-二氧戊环] L(+)-酒石酸盐 (F1)

把螺[7'-氮杂双环[3.3.0]辛烷-1,2'-2,5-二氧戊环] (39.46g, 233mmol) 的甲醇 (200ml) 溶液添加到 L(+)-酒石酸 (34.97g, 233mmol) 的甲醇 (550ml) 溶液中, 加热回流 2 小时后, 滤取析出的结晶 (37.70g)。此结晶悬浮于甲醇 (380ml) 中加热回流 2 小时后, 滤取析出的结晶 (29.73g)。此结晶再悬浮于甲醇 (300ml) 中加热回流 6 小时后, 滤取析出的结晶 (26.49g)。

15

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ : 1.43-1.51(1H, m), 1.73-1.81(1H, m), 1.89-2.05(2H, m), 2.84-2.91(1H, m), 2.95-3.07(2H, m), 3.26-3.35(2H, m), 3.42(1H, dd, $J=8.0, 11.5\text{Hz}$), 3.97(4H, s), 4.47(2H, s)

[参考例 24] 螺[7'-对茴香酰-7'-氮杂双环[3.3.0]辛烷-1,2'-2,5-二氧戊环] (F1)

在冰冷却下, 把螺[7'-氮杂双环[3.3.0]辛烷-1,2'-2,5-二氧戊环] L(+)-酒石酸盐 (48.7g, 153mmol) 添加到 2 当量氢氧化钠水溶液 (300ml) 与四氢呋喃 (400ml) 中。进而滴加对茴香酰氯 (34.12g, 200mmol) 的四氢呋喃 (100ml) 溶液后, 在室温搅拌 1 小时。有机层分离后, 用 10% 柠檬酸水溶液、饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸钠干燥。溶剂蒸出后, 残留物用硅胶柱色谱法 (正己烷: 乙酸乙酯 = 1:1) 精制, 得到无色油状标题化合物 45.23g (149mmol, 97%)。本产物的 TLC 和 $^1\text{H-NMR}$ 数据, 同以上所示参考例 11 的产物的此类数据是一致的。此外, 通过下列条件下的 HPLC 分析, 得知本产物的光学纯度是 98.4% ee。

30

· HPLC 条件

柱: DAICEL CHIRALCEL AD, $0.46 \times 25\text{cm}$

移动层: 己烷 : 乙醇 = 1 : 2

流量: 0.5ml/分

检测: UV (254nm)

5 [参考例 25] 螺[7' - 对茴香酰 - 7' - 氮杂双环 [3. 3. 0] 辛烷 - 1, 2' - 2, 5 - 二氧戊环]

在冰冷却下, 向螺[7' - 氮杂双环 [3. 3. 0] 辛烷 - 1, 2' - 2, 5 - 二氧戊环] (15.5g, 91.8mmol) 与三乙胺 (20.9ml, 150mmol) 的二氯甲烷 (300ml) 溶液中添加对茴香酰氯 (17.1g, 100mmol)。在室温搅拌 30 分钟后, 倾入 10 % 柠檬酸水溶液中。用乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸钠干燥。溶剂蒸出后, 残留物用硅胶柱色谱法 (氯仿 : 甲醇 = 50 : 1) 精制, 得到无色油状标题化合物 27.6g (90.9mmol, 99 %)。

15 [参考例 26] (+) - 7 - 对茴香酰 - 2 - 氧代 - 7 - 氮杂双环 [3. 3. 0] 辛烷 (F1)

螺[7' - 对茴香酰 - 7' - 氮杂双环 [3. 3. 0] 辛烷 - 1, 2' - 2, 5 - 二氧戊环] (27.6g, 90.9mmol) 在 80 % 乙酸 (450ml) 中溶解后, 加热回流 25 小时。反应液冷却到室温后, 蒸出乙酸。向残留物中添加饱和碳酸氢钠水溶液之后, 用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸钠干燥。蒸出溶剂后, 残留物用硅胶柱色谱法 (正己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1) 精制, 得到无色油状、外消旋的标题化合物 24.1g (定量的)。本产物的 TLC 和 ^1H - NMR 数据同以上所示参考例 12 的产物 (旋光异构体) 的此类数据是一致的。进而, 本产物在以下条件下用 HPLC 进行旋光异构体的分离精制, 得到高极性的旋光异构体 (F1) 10.1g (42%) 和低极性的旋光异构体 (F2) 9.69g (40 %)。

· HPLC 条件

柱: DAICEL CHIRALCEL AD, 2 × 25cm

移动层: 己烷 : 乙醇 : 甲醇 = 1 : 1 : 1

30 流量: 5ml/分

检测: UV (254nm)

F1: $[\alpha]_D = 77.1$ ($c = 0.18$, 甲醇, $T = 23.7^\circ\text{C}$)

F2: $[\alpha]_D = -69.2$ ($c = 0.29$, 甲醇, $T = 23.7^\circ\text{C}$)

上述旋光异构体 (F1 和 F2), 按照以上所示的参考例 13、14、15、16、17, 引导至 1 - 叔丁氧羰基氨基 - 4 - 氮杂三环 [6.1.0.0^{2,6}] 壬烷 (F1 和 F2)。

[实施例 2] 10 - { (1R, 2R, 6S) - 1 - 氨基 - 4 - 氮杂三环 [6.1.0.0^{2,6}] 壬烷 - 4 - 基 } - 9 - 氟 - 2,3 - 二氢 - 3 - (S) - 甲基 - 7 - 氧代 - 7H - 吡啶并 [1.2.3-de] [1,4] 苯并噁嗪 - 6 - 羧酸

10 在室温, 向 (1R, 2R, 6S) - 1 - 叔丁氧羰基氨基 - 4 - 氮杂三环 [6.1.0.0^{2,6}] 壬烷 (F1; 286mg, 1.20mmol) 和三乙胺 (348 μl , 2.5 mmol) 的二甲基亚砜 (3ml) 溶液中添加 9,10 - 二氟 - 2,3 - 二氢 - 3 - (S) - 甲基 - 7 - 氧代 - 7H - 吡啶并 [1.2.3-de] [1,4] 苯并噁嗪 - 6 - 羧酸 $\cdot$ BF₂ 螯合物 (329mg, 1.0mmol), 在室温搅拌 15 小时。蒸出三乙胺后, 加水, 滤取析出的结晶。向所得到的结晶中加入 90% 甲醇 (30ml) 与三乙胺 (5ml) 之后, 混合物加热回流 5 小时。蒸出甲醇后, 向残留物中添加 10 % 柠檬酸水溶液, 用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水洗涤、用无水硫酸钠干燥后、蒸出溶剂。得到的残留物在二氯甲烷 (5ml) 中溶解后, 在冰冷却下, 添加三氟乙酸 (10ml)。在室温搅拌 20 1 小时后浓缩。向得到的残留物中添加盐酸水溶液。用氯仿洗涤后, 用氢氧化钠水溶液调至 pH 7.8 之后用氯仿萃取。用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂。得到的残留物用 2 - 丙醇重结晶, 得到黄色结晶状标题化合物 124mg (0.31mmol, 31 %)。

25 ¹H-NMR (400MHz, 0.1N-NaOD) δ : 0.46-0.54(1H, m), 0.55(1H, dd, J=5.0, 8.5Hz), 1.23(1H, dt, J=4.0, 8.5Hz), 1.41(3H, d, J=7.0Hz), 1.71-1.83(2H, m), 2.22-2.32(1H, m), 2.66(1H, q, J=8.5Hz), 3.13-3.17(1H, m), 3.46(1H, t, J=9.0Hz), 3.70-3.81(2H, m), 4.19-4.25(1H, m), 4.38-4.41(1H, m), 4.47-4.54(1H, m), 7.43(1H, d, J=13.5Hz), 8.22(1H, s) $[\alpha]_D = -93.00$ ($c=0.30$, 1 当量氢氧化钠水溶液, $T=24.0^\circ\text{C}$)

30 熔点: 216 - 221 $^\circ\text{C}$ (分解)

元素分析值: C₂₁H₂₂FN₃O₄

理论值: C, 63.15; H, 5.55; N, 10.52

测定值: C, 62.90; H, 5.63; N, 10.22

[实施例 3] 10 - { (1R, 2R, 6S) - 1 - 氨基 - 4 - 氮杂三环 [6.1.0.0^{2,6}] 壬烷 - 4 - 基 } - 9 - 氟 - 2,3 - 二氢 - 3 - (S) - 甲基 - 7 - 氧代 - 7H - 吡啶并 [1.2.3-de] [1,4] 苯并噁嗪 - 6 - 羧酸

在室温, 向 (1R, 2R, 6S) - 1 - 氨基 - 4 - 氮杂三环 [6.1.0.0^{2,6}] 壬烷 (73.6mg, 0.533mmol) 与三乙胺 (74.3 μ l, 0.533 mmol) 的二甲基亚砜 (3ml) 溶液中添加 9,10 - 二氟 - 2,3 - 二氢 - 3 - (S) - 甲基 - 7 - 氧代 - 7H - 吡啶并 [1.2.3-de] [1,4] 苯并噁嗪 - 6 - 羧酸 · BF₂ 螯合物 (74mg, 0.225mmol), 在室温搅拌 5 小时。蒸出溶剂后, 向残留物中添加 90% 甲醇 (40ml) 与三乙胺 (1ml) 之后, 混合物加热回流 3 小时。蒸出乙醇后, 向得到的残留物中添加盐酸水溶液。用氯仿洗涤后, 用氢氧化钠水溶液调至 pH 7.4 之后, 用氯仿萃取。用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂。得到的残留物用乙醇重结晶, 得到黄色结晶状标题化合物 69mg (0.173mmol, 77 %)。本产物的 ¹H - NMR、比旋光度数据与以上所示实施例 1 的数据一致。

元素分析值: C₂₁H₂₂FN₃O₄

理论值: C, 63.15; H, 5.55; N, 10.52

测定值: C, 62.98; H, 5.77; N, 10.43

[实施例 4] 10 - { 1 - 氨基 - 4 - 氮杂三环 [6.1.0.0^{2,6}] 壬烷 - 4 - 基 } - 9 - 氟 - 2,3 - 二氢 - 3 - (S) - 甲基 - 7 - 氧代 - 7H - 吡啶并 [1.2.3-de] [1,4] 苯并噁嗪 - 6 - 羧酸 (F2)

在室温, 向 (1S, 2S, 6R) - 1 - 叔丁氧羰基氨基 - 4 - 氮杂三环 [6.1.0.0^{2,6}] 壬烷 (F2; 395mg, 1.66mmol) 与三乙胺 (557 μ l, 4.0 mmol) 的二甲基亚砜 (3ml) 溶液中添加 9,10 - 二氟 - 2,3 - 二氢 - 3 - (S) - 甲基 - 7 - 氧代 - 7H - 吡啶并 [1.2.3-de] [1,4] 苯并噁嗪 - 6 - 羧酸 · BF₂ 螯合物 (526mg, 1.6mmol), 在室温搅拌 15 小时。蒸出三乙胺后, 加水, 滤取析出的结晶。向得到的结晶中添加 90 % 甲醇 (30ml) 和三乙胺 (5ml) 后, 混合物加热回流 5 小时。蒸出甲醇

后, 向残留物中添加 10 % 柠檬酸水溶液后, 用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂。得到的残留物在二氯甲烷 (5ml) 中溶解后, 在冰冷却下添加三氟乙酸 (10ml)。在室温搅拌 1 小时后浓缩。向得到的残留物中添加盐酸水溶液。用氯仿洗涤后, 用氢
 5 氧化钠水溶液调至 pH 7.8, 然后用氯仿萃取。用无水硫酸钠干燥后, 蒸出溶剂。得到的残留物用 2 - 丙醇重结晶, 得到黄色结晶状标题化合物 180mg (0.45mmol, 28 %)。

¹H-NMR(400MHz, 0.1N-NaOD) δ : 0.46-0.54(1H, m), 0.55(1H, dd, J=5.0, 8.5Hz), 1.23(1H, dt, J=4.0, 8.5Hz), 1.39(3H, d, J=7.0Hz), 1.71-1.83(2H, m), 2.22-2.32(1H, m), 2
 10 .66(1H, q, J=8.5Hz), 3.13-3.17(1H, m), 3.46(1H, t, J=9.0Hz), 3.70-3.81(2H, m), 4.19-4.25(1H, m), 4.38-4.41(1H, m), 4.47-4.54(1H, m), 7.41(1H, d, J=14.0Hz), 8.20(1H, s) $[\alpha]_D = -6.41$ (c=0.39, 1 当量氢氧化钠水溶液, T=24.2°C)

熔点: 176 - 180 °C (分解)

15 元素分析值: C₂₁H₂₂FN₃O₄

理论值: C, 63.15; H, 5.55; N, 10.52

测定值: C, 63.01; H, 5.65; N, 10.29

[实施例 5] 7 - { 1 - 氨基 - 4 - 氮杂三环 [6. 1. 0. 0^{2,6}] 壬烷 - 4 - 基 } - 6 - 氟 - 1 - [2 - (S) - 氟 - 1 - (R) - 环丙基] - 1, 4 - 二
 20 氢 - 8 - 甲氧基 - 4 - 氧代喹啉 - 3 - 羧酸 (F1)

在室温, 向 1 - 叔丁氧羰基氨基 - 4 - 氮杂三环 [6. 1. 0. 0^{2,6}] 壬烷 (F1; 300mg, 1.26mmol) 和三乙胺 (697 μ l, 5.0mmol) 的二甲基亚砜 (3ml) 溶液中添加 6, 7 - 二氟 - 1 - [2 - (S) - 氟 - 1 - (R) - 环丙基] - 1, 4 - 二氢 - 8 - 甲氧基 - 4 - 氧代喹啉 - 3 - 羧酸 · BF₂
 25 螯合物 (433mg, 1.2mmol), 在室温搅拌 15 小时。蒸出三乙胺后, 加水, 滤取析出的结晶。向得到的结晶中添加 90 % 甲醇 (30ml) 和三乙胺 (5ml) 后, 混合物加热回流 5 小时。蒸出甲醇后, 向残留物中添加 10 % 柠檬酸水溶液后, 用氯仿萃取。有机层向饱和食盐水洗涤。用无
 30 水硫酸钠干燥后, 蒸出溶剂。得到的残留物在二氯甲烷 (5ml) 中溶解, 在冰冷却下加三氟乙酸 (10ml)。在室温搅拌 1 小时后浓缩。向得到的

残留物中添加盐酸水溶液。用氯仿洗涤后，用氢氧化钠水溶液调至 pH 7.8，然后用氯仿萃取。用无水硫酸钠干燥后，蒸出溶剂。得到的残留物用 2-丙醇重结晶，得到黄色结晶状标题化合物 180mg (0.41mmol, 34%)。

¹H-NMR(400MHz, 0.1N-NaOD) δ : 0.56-0.60(2H, m), 1.25-1.35(3H, m), 1.41-1.52(1H, m), 1.72(1H, ddd, J=4.0, 9.0, 13.0Hz), 1.81(1H, dd, J=8.5, 12.5Hz), 2.26-2.34(1H, m), 2.70(1H, q, J=8.0Hz), 3.23(1H, d, J=10.5Hz), 3.45(1H, t, J=9.5Hz), 3.53(3H, s), 3.79-3.84(2H, m), 3.95(1H, dt, J=5.5, 9.0Hz), 4.96(1H, ddd, J=5.5, 8.5, 63.5Hz), 7.59(1H, d, J=14.5Hz), 8.32(1H, d, J=3.5Hz)

$[\alpha]_D = -69.39$ (c=0.49, 氢氧化钠水溶液, T=24.4°C)

熔点: 146 - 159 °C (分解)

元素分析值: C₂₂H₂₃F₂N₃O₄ · 0.5 H₂O

理论值: C, 59.99; H, 5.49; N, 9.54

测定值: C, 59.79; H, 5.27; N, 9.49

[实施例 6] 5-氨基-7-{1-氨基-4-氮杂三环[6.1.0.0^{2,6}]壬烷-4-基}-6-氟-1-[2-(S)-氟-1-(R)-环丙基]-1,4-二氢-8-甲基-4-氧代喹啉-3-羧酸(F1)

在室温，把 1-叔丁氧羰基氨基-4-氮杂三环[6.1.0.0^{2,6}]壬烷(F1; 498mg, 2.09mmol) 和三乙胺(5ml) 添加到二甲基亚砜(10ml) 中之后，添加 5-氨基-6,7-二氟-1-[2-(S)-氟-1-(R)-环丙基]-1,4-二氢-8-甲基-4-氧代喹啉-3-羧酸(625mg, 2.0mmol)，在外温 120 °C 搅拌 15 小时。蒸出三乙胺和二甲基亚砜之后，添加 10% 柠檬酸水溶液，然后用氯仿萃取。用无水硫酸钠干燥后，蒸出溶剂。向得到的残留物中添加浓盐酸，用氯仿洗涤后，用氢氧化钠水溶液调至 pH 7.8，用氯仿萃取。用无水硫酸钠干燥后，蒸出溶剂。得到的残留物用 2-丙醇重结晶，得到黄色结晶状标题化合物 74mg (0.17mmol, 9%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 0.1N-NaOD) δ : 0.47(1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 0.56(1H, dd, $J=4.5, 8.0\text{Hz}$), 0.92-1.03(1H, m), 1.24-1.26(1H, m), 1.36-1.46(1H, m), 1.62-1.67(1H, m), 1.74(1H, dd, $J=8.0, 12.0\text{Hz}$), 2.17-2.26(1H, m), 2.61(1H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 2.87(1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 3.11(1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 3.69-4.03(3H, m), 4.60-4.99(1H, m), 8.20(1H, d, $J=3.5\text{Hz}$)

元素分析值: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$

理论值: C, 61.39; H, 5.62; N, 13.02

测定值: C, 61.59; H, 5.64; N, 12.77

10 [参考例 27] (1R, 5S) - 2 - (N - 苄基 - N - 苄氧羰基) 氨基 - 7 - 对茴香酰 - 7 - 氮杂双环 [3.3.0] 辛 - 2 - 烯; 参考例 13 中所示方法的另一种合成法

在冰冷却下, 向 (1R, 5S) - 7 - 对茴香酰 - 2 - 氧代 - 7 - 氮杂双环 [3.3.0] 辛烷 (20.72g, 79.9mmol) 与无水硫酸镁 (20g) 的四氢呋喃 (200ml) 混合物中滴加苄胺 (10.9ml, 100mmol) 的四氢呋喃 (50ml) 溶液。搅拌 1 小时后, 过滤、除去不溶物, 滤液浓缩。得到的残留物在二氯甲烷 (100ml) 中溶解后, 添加 N, N - 二甲基苯胺 (15.2ml, 120mmol)。进而在冰冷却下滴加氯甲酸苄酯 (17.13ml, 120mmol)。在室温搅拌 2 小时后, 把反应液添加到 1 当量盐酸水溶液之中后, 用乙酸乙酯萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸钠干燥。蒸出溶剂后, 残留物用硅胶柱色谱法 (正己烷: 乙酸乙酯 = 1:1) 精制, 得到无色油状标题化合物 31.64g (65.5mmol, 82%)。

25 [参考例 28] (1R, 2R, 6S) - 1 - 叔丁氧羰基氨基 - 4 - 对甲氧基苄基 - 4 - 氮杂三环 [6.1.0.0^{2,6}] 壬烷; 参考例 16 中所示方法的另一种合成法

在冰冷却下, 向 (1R, 2R, 6S) - 1 - 叔丁氧羰基氨基 - 4 - 对茴香酰 - 4 - 氮杂三环 [6.1.0.0^{2,6}] 壬烷 (13.40g, 35.98mmol) 的四氢呋喃 (200ml) 溶液中添加氢化锂铝 (1.37g, 36mmol)。在室温搅拌 1 小时。在冰冷却下依次滴加水 (1.37ml), 15% 氢氧化钠水溶液

(1.37ml), 水 (4.11ml)。在室温搅拌 18 小时后, 用硅藻土过滤除去不溶物。滤液浓缩后, 残留物用硅胶柱色谱法 (氯仿 : 甲醇 = 20 : 1) 精制, 得到无色油状标题化合物 8.24g (23.00mmol, 64 %)。

5 [参考例 29] (1R, 5S) - 2 - (N - 苄基 - N - 苄氧羰基) 氨基 - 7 - 苄氧羰基 - 7 - 氮杂双环[3.3.0]辛 - 2 - 烯

在冰冷却下, 向 (1R, 5S) - 1 - 叔丁氧羰基氨基 - 4 - 对茴香酰 - 4 - 氮杂三环[6.1.0.0^{2,6}]壬烷 (13.40g, 35.98mmol) 的四氢呋喃 (200ml) 溶液中添加氢化锂铝 (1.37g, 36mmol) 之后, 在室温搅拌
10 1 小时。在冰冷却下依次滴加水 (1.37ml)、15 % 氢氧化钠水溶液 (1.37ml)、水 (4.11ml)。在室温搅拌 18 小时后, 用硅藻土过滤除去不溶物。滤液浓缩后, 残留物用硅胶柱色谱法 (氯仿 : 甲醇 = 20 : 1) 精制, 得到无色油状标题化合物 8.24g (23.00mmol, 64 %)。

15 [参考例 30] 11 - 氮杂 - 11 - 苄基 - 四环[7.3.1^{4,7}0^{3,8}0]十三碳 - 5 - 烯 - 2 - 酮

向三环[5.2.1.0^{2,6}]十碳 - 4, 8 - 二烯 - 3 - 酮 (Synthesis, 1994, 687) (2.00g, 13.7mmol) 的二氯甲烷 (15ml) 溶液中添加苄基丁氧甲基三甲基甲硅烷基胺 (4.95g, 16.4mmol), 在室温添加三
20 氟乙酸 (15 μ l), 在同温度搅拌 2 小时、在 50 °C 搅拌 16 小时。添加 10% 柠檬酸水溶液, 有机层分离, 向水层中添加饱和碳酸钠水溶液。用二氯甲烷萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥, 蒸出溶剂后, 得到粗制的标题化合物 3.40g (89 %)。生成物未进行特别精制就用于随后的反应。

25 ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.38(1H, d, J=8.3Hz), 2.18-2.22(1H, m), 2.32-2.37(3H, m), 2.44-2.48(1H, m), 2.63-2.68(2H, m), 2.88(1H, d, J=7.8Hz), 3.00-3.06(2H, m), 3.20-3.22(1H, m), 3.47(2H, AB-q, J=13.2Hz), 6.06-6.08(1H, m), 6.15-6.17(1H, m), 7.22-7.31(5H, m).

30 [参考例 31] 7 - 苄基 - 2 - 氧代 - 7 - 氮杂双环[3.3.0]辛 - 3 - 烯 11 - 氮杂 - 11 - 苄基 - 四环[7.3.1^{4,7}0^{3,8}0]十三碳 - 5 - 烯 - 2 - 酮 (3.40g, 12.17mmol) 的二苯醚 (70ml) 溶液在 220 °C 搅拌 20

分钟。然后加二苯醚 (130ml) , 在 220 °C 再搅拌 20 分钟。冷却至室温后加醚, 用 10 % 柠檬酸水溶液萃取。合并水层, 用二氯甲烷洗涤, 然后加碳酸氢钠, 进而添加饱和碳酸氢钠水溶液调至碱性后, 用二氯甲烷萃取。有机层用无水硫酸钠干燥、蒸出溶剂后, 得到的残留物用硅胶柱色谱法(正己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1)精制, 得到标题化合物 1.45g (56%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.31(1H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 2.36(1H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 2.71-2.75(1H, m), 2.79(1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 3.10(1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 3.36-3.41(1H, m), 3.55(2H, AB-q, $J=13.2\text{Hz}$), 6.24(1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 7.20-7.35(5H, m), 7.55(1H, dd, $J=3.0, 5.8\text{Hz}$)

10 [参考例 32] 7 - 苄基 - 2 - 氧代 - 7 - 氮杂双环[3.3.0]辛烷

7 - 苄基 - 2 - 氧代 - 7 - 氮杂双环[3.3.0]辛 - 3 - 烯 (1.45g, 6.78mmol) 的乙酸乙酯 (50ml) 溶液中添加 5 % 铈/氧化铝 (700mg), 在氢气氛围下激烈搅拌 3.5 小时。用硅藻土过滤除去不溶物后, 滤液浓缩。残留物用硅胶柱色谱法 (正己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1) 精制, 得到无色油状标题化合物 1.22g (5.70mmol, 84 %)。本产物的 TLC 和 ^1H - NMR 数据与以上所示参考例 1 的产物一致。

20 [实施例 7] 7 - (1 - 氨基 - 4 - 氮杂三环[6.1.0.0^{2,6}]壬 - 4 - 基) - 6 - 氟 - 1 - [2 - (S) - 氟 - 1 - (R) - 环丙基] - 8 - 甲基 - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧代喹啉 - 3 - 羧酸

(1R, 2R, 6S) - 1 - 叔丁氧羰基氨基 - 4 - 氮杂三环[6.1.0.0^{2,6}]壬烷 (1.20mmol) 在二甲基亚砜 (1.2ml) 中溶解, 添加 6, 7 - 二氟 - 1 - [2 - (S) - 氟 - 1 - (R) - 环丙基] - 1, 4 - 二氢 - 8 - 甲基 - 4 - 氧代喹啉 - 3 - 羧酸 · BF_2 螯合物 (345mg, 1.00mmol) 和三乙胺 (0.167ml), 在氮气氛围下搅拌 132 小时。蒸出溶剂后, 向残留物中加水, 滤取析出的黄色结晶, 水洗。向残留物中添加 90 % 甲醇 (50ml) 和三乙胺 (2ml) 之后, 混合物加热回流 3 小时。蒸出甲醇后, 得到的残留物中在冰冷却下滴加浓盐酸 (10ml), 然后在室温搅拌 1 小时。向反应液中加水 (20ml), 用氯仿 (30ml $\times$ 3) 洗涤后, 用氢氧化钠水溶液调至 pH 12.0, 然后用 1N 盐酸调至 pH 7.4, 用氯仿 (150ml $\times$ 3) 萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥、过滤, 然后滤液减压浓缩。残

留物用制备型 TLC 分离精制，粗生成物用乙醇重结晶精制后减压干燥，得到 51mg（12 %）黄色粉末状标题化合物。

5

¹H-NMR(400MHz, 0.1NNaOD) δ :0.59-0.67(2H, m), 1.37-1.40(1H, m), 1.57-1.65(1H, m), 1.80-1.89(2H, m), 2.37-2.41(1H, m), 2.53(3H, s), 2.77-2.85(1H, m), 3.04-3.09(1H, m), 3.27-3.36(1H, m), 3.83-3.93(1H, m), 4.05-4.11(1H, m), 5.04(1H, brd, J=58.1 9Hz), 7.71(1H, d, J=14.16Hz), 8.44(1H, d, J=3.41Hz).

10

元素分析值: C₂₂H₂₃F₂N₃O₃ · 0.5 H₂O
理论值: C, 62.25; H, 5.70; N, 9.90
测定值: C, 62.05; H, 5.54; N, 9.61

本发明化合物的抗菌活性测定方法按照日本化学疗法学会指定的标准方法进行，其结果用 MIC（μg/ml）列于下表。

菌/化合物（实施例序号）	1	2	5
E. coli(大肠杆菌), NIHJ	≤ 0.003	≤ 0.003	≤ 0.003
S. flexneli, 2A 5503	≤ 0.003	0.006	≤ 0.003
Pr. vulgaris, 08601	0.10	0.025	0.006
Pr. mirabilis, IFO-3849	0.05	0.10	≤ 0.003
Ser. marcescens, 10100	0.10	0.05	0.05
Ps. aeruginosa(绿脓假单胞杆菌), 32104	0.20	0.20	0.10
Ps. aeruginosa(绿脓假单胞杆菌), 32121	0.20	0.05	0.05
S. maltophilia, 11D-1275	0.05	0.20	0.05
S. aureus(金黄色酿脓葡萄球菌), 209P	≤ 0.003	0.006	≤ 0.003
S. epidermidis(流行病链球菌), 56500	0.006	0.025	≤ 0.003
Str. pyogenes(酿脓链球菌), G-36	0.006	0.013	≤ 0.003
Str. faecalis(粪链球菌), ATCC-19433	0.025	0.05	0.025
S. aureus(金黄色酿脓葡萄球菌), 870307	0.10	0.20	0.013
S. pneumoniae(肺炎链球菌), J24	≤ 0.003	0.013	≤ 0.003

菌/化合物 (实施例序号)	6	7
<i>E. coli</i> (大肠杆菌), NIHJ	≤ 0.003	≤ 0.003
<i>S. flexneri</i> , 2A 5503	≤ 0.003	≤ 0.003
<i>Pr. vulgaris</i> , 08601	0.025	≤ 0.003
<i>Pr. mirabilis</i> , IFO-3849	0.025	0.013
<i>Ser. marcescens</i> , 10100	0.05	0.025
<i>Ps. aeruginosa</i> (绿脓假单胞杆菌), 32104	0.10	0.05
<i>Ps. aeruginosa</i> (绿脓假单胞杆菌), 32121	0.025	0.025
<i>S. maltophilia</i> , 11D-1275	0.025	0.025
<i>S. aureus</i> (金黄色酿脓葡萄球菌), 209P	≤ 0.003	≤ 0.003
<i>S. epidermidis</i> (流行病链球菌), 56500	≤ 0.003	≤ 0.003
<i>Str. pyogenes</i> (酿脓链球菌), G-36	≤ 0.003	≤ 0.003
<i>Str. faecalis</i> (粪链球菌), ATCC-19433	0.013	0.013
<i>S. aureus</i> (金黄色酿脓葡萄球菌), 870307	0.05	0.013
<i>S. pneumoniae</i> (肺炎链球菌), J24	≤ 0.003	≤ 0.003

产业上利用的可能性

- 本发明化合物对于革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌均有广泛、优异的抗菌力，尤其，即使对于喹诺酮耐性菌也显示强力抗菌活性，同时也兼备良好的体内药物动力学和安全性，因而可用作抗菌性化合物。
- 5