



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 96191700.8

[45] 授权公告日 2003 年 12 月 17 日

[11] 授权公告号 CN 1131213C

[22] 申请日 1996. 10. 4 [21] 申请号 96191700. 8

[30] 优先权

[32] 1995. 10. 5 [33] JP [31] 258705/1995

[86] 国际申请 PCT/JP96/02892 1996. 10. 4

[87] 国际公布 WO97/12869 英 1997. 4. 10

[85] 进入国家阶段日期 1997. 7. 31

[71] 专利权人 有限会社 D. 西医疗法研究所

地址 日本爱知县名古屋市

[72] 发明人 古贺康雄 木原义人 冈田稔

西孝夫 井上佳宏 木村征夫

日高弘义 福田宣夫

[56] 参考文献

EP569592A1 1993. 11. 18 C07D215/22

审查员 李 越

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

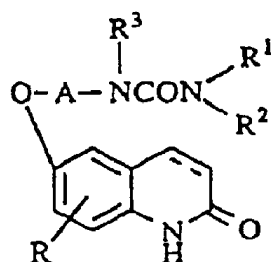
代理人 马崇德 谭明胜

权利要求书 4 页 说明书 70 页

[54] 发明名称 喹诺酮衍生物抗血栓形成药

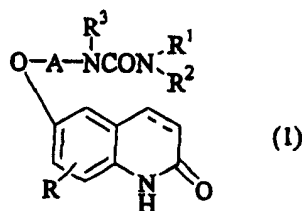
[57] 摘要

通式(I)的喹诺酮衍生物或其盐, 其中 A 为低级亚烷基, R 为 H、卤素或低级烷氧基, R¹和 R²各自为低级烷基, 该低级烷基随意被 OH、低级烷氧基、苯基-低级烷氧基或低级链酰氧基取代; 为环烷基, 该环烷基随意被 OH、羟基-低级烷氧基或低级链酰氧基取代; 或为氨基, 该氨基随意被低级烷基或环烷基取代, R³为 H、低级烷基、低级烯基或羟基-低级烷基, 以及喹诺酮核 3 位和 4 位之间是单键或双键, 规定当 R 和 R³为 H 时, R¹和 R²不应当为未取代的低级烷基或未取代的环烷基, 它们显示抗血栓活性、内膜肥厚抑制活性、血小板解离活性和脑血流及外周血流增加活性, 因而可用于预防和治疗各种局部缺血性疾病。



(1)

1. 通式(1)的喹诺酮衍生物或它们的药学上可接受的盐:



其中 A 为 $-(CH_2)_3-$,

5 R 为氢原子、卤原子或低级烷氧基,

R^1 为环丙基, R^2 为被选自下列的取代基取代的环己基: 羟基、羟基取代的低级烷氧基和低级链烷酰氧基,

R^3 为氢原子,

所述喹诺酮核上的 3 位和 4 位之间的键为单键或双键。

10 2. 权利要求 1 的喹诺酮衍生物或它们的药学上可接受的盐, 其中 R 为氢原子。

3. 权利要求 2 的喹诺酮衍生物或它们的药学上可接受的盐, 其中 R^1 为环丙基, R^2 为羟基取代的环己基。

15 4. 根据权利要求 1-3 中任何一项的喹诺酮衍生物或它们的药学上可接受的盐, 其中喹诺酮核 3 位和 4 位之间的键为双键。

5. 权利要求 1 的喹诺酮衍生物或它们的药学上可接受的盐, 为 6-{3-[3-(反式-2-羟基环己基)-3-环丙基脲基]丙氧基}喹诺酮。

6. 权利要求 1 的喹诺酮衍生物或它们的药学上可接受的盐, 为(S, S)-(+)-6-{3-[3-(2-羟基环己基)-3-环丙基脲基]丙氧基}喹诺酮。

20 7. 权利要求 1 的喹诺酮衍生物或它们的药学上可接受的盐, 为(R, R)-(-)-6-{3-[3-(2-羟基环己基)-3-环丙基脲基]丙氧基}喹诺酮。

8. 药用组合物, 该组合物包括作为活性组分的治疗有效量的权利要求 1-7 中任何一项所要求保护的化合物和药学上可接受的常规载体或稀释剂。

9. 权利要求 1-7 中任何一项所要求保护的化合物在制备用作抗血栓形成剂的药物中的用途。

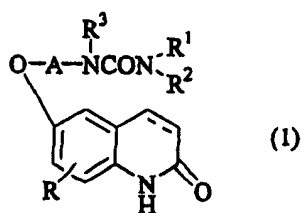
10. 权利要求 1-7 中任何一项所要求保护的化合物在制备用作内膜增厚抑制剂的药物中的用途。

5 11. 权利要求 1-7 中任何一项所要求保护的化合物在制备用作血小板聚集抑制剂的药物中的用途。

12. 权利要求 1-7 中任何一项所要求保护的化合物在制备用作血小板解聚剂的药物中的用途。

10 13. 权利要求 1-7 中任何一项所要求保护的化合物在制备用作增加脑和外周血管血流的药物中的用途。

14. 制备通式(1)的喹诺酮衍生物或它们的药学上可接受的盐:



其中 A 为 $-(CH_2)_3-$,

R 为氢原子、卤原子或低级烷氧基,

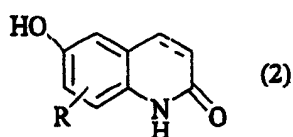
15 R¹ 为环丙基, R² 为被选自下列的取代基取代的环己基: 羟基、羟基取代的低级烷氧基和低级链烷酰氧基,

R³ 为氢原子,

所述喹诺酮核 3 位和 4 位之间的键为单键或双键,

所述方法包括

(i)使通式(2)的化合物:

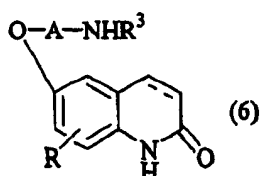


20 其中 R 与上述定义相同, 与通式(3)的化合物反应:

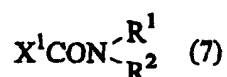


其中 A、R¹、R² 和 R³ 与上述定义相同，X 为卤原子、低级烷磺酰氧基、芳基磺酰氧基或芳烷基磺酰氧基，反应在碱性化合物的存在下进行，必要时接着将产物转变为它们的药学上可接受的盐，或

(ii)使通式(6)的化合物:

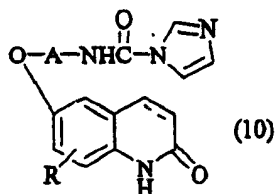


5 其中 A、R 和 R³ 与上述定义相同，与通式(7)的化合物反应:

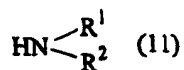


其中 R¹ 和 R² 与上述定义相同，X¹ 为卤原子，必要时接着将产物转变为它们的药学上可接受的盐，或

(iii)使通式(10)的化合物:

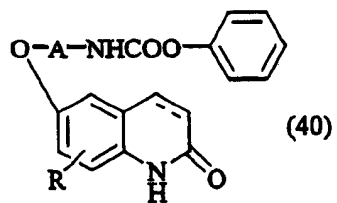


其中 A 和 R 与上述定义相同，与通式(11)的化合物反应:

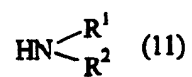


10 其中 R¹ 和 R² 与上述定义相同，必要时接着将产物转变为它们的药学上可接受的盐，或

(iv)使通式(40)的化合物:



其中 A 和 R 与上述定义相同，与通式(11)的化合物反应：



其中 R^1 和 R^2 与上述定义相同，必要时接着将产物转变为它们的药学上可接受的盐。

喹诺酮衍生物抗血栓形成药

技术领域

- 5 本发明涉及新的喹诺酮衍生物，它们可用作预防或治疗各种局部缺血性疾病的药物。

背景文献

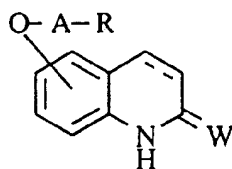
- 缺血性疾病，例如血栓或动脉硬化可以爆发并通过血流组分的变化，不正常的血流和血管壁失调等三种因素的复杂作用而恶化。虽然引起血栓的因素各异，但主要是由于与动脉粥样硬化情形相似的内膜细胞失调、接着血小板活化，然后血小板粘附和聚集造成的。

上述三种因素的复杂相互作用导致血管平滑肌细胞增生，然后内膜肥厚造成动脉硬化爆发和恶化。

- 这样一来，用于预防和治疗缺血性疾病，例如治疗血栓或动脉硬化的药物应显示抗血栓活性和内膜肥厚抑制活性这样两种作用非常重要。

已知有各种喹诺酮衍生物。例如 WO 93/04042 (= JP - A - 5 - 194405) 发明了下面通式的喹诺酮衍生物：

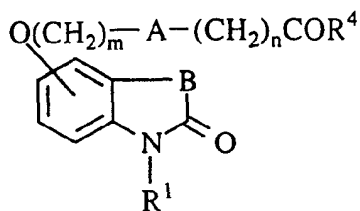
20



- 其中 A 为低级亚烷基； R 为 $-NR^1R^2$ ， $SO_2NR^3R^4$ 或 $-Y-NR^5R^6$ ； R^1 为 $-(CO)_l-B-(CO)_m-NR^7R^8$ 或 SO_2-D-R^9 ； R^2 是 H，环烷基，取代或未取代苯基等；或 R^1 和 R^2 可以和与它们连接的氮原子形成取代或非取代吡咯烷基； R^3 为 H、低级烷基、 $-E-(CO)_n-NR^{10}R^{11}$ ，等； R^4 为 H、环烷基、取代或非取代苯基、杂环基取代的烷基，等； Y 为 $-NHCO-$ 、 $-NHC(=S)-$ 或 $-C(=S)-$ ； R^5 和 R^6 各自为 H、低级烷基、环烷基、哌啶基-烷基等； W 为 O 或 S，所述化合物具有血小板聚集抑制活性和血小板粘附抑制活性。包括在本发明的通式中的一些化合物可被该文献的通式范围复盖，通过附加短语这些可能重叠的化合物可排除在本发明之外。

美国专利 4, 070, 470 , 4, 216, 220 或 4, 313, 947 发明了下面通式的喹诺酮衍生物:

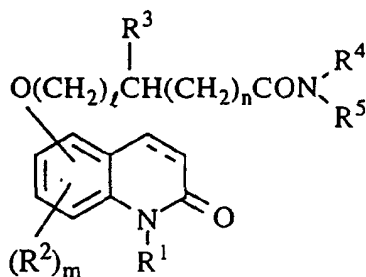
5



其中 R^1 为 H、低级烷基、低级链烯基或芳烷基, R^4 为 OH、烷氧基、取代或非取代氨基、杂环氨基等, A 为低级亚烷基或 1, 2 - 亚乙烯基, B 为 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ 或 $-CH=CH-$, m 和 n 为零或正整数, m + n 不大于 11, 这些化合物具有血小板聚集抑制活性。

美国专利 4, 298, 739 发明了下面通式的喹诺酮衍生物:

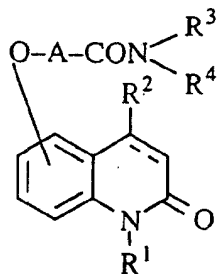
15



其中 R^1 为 H、低级烷基、低级烯基或苯烷基, R^2 为氢、卤素、OH 或苯基烷氧基, R^3 为 H、OH 或低级烷基, R^4 为环烷基、取代或非取代苯基、环烷基烷基等, R^5 为 H、烷基、低级烯基、苯基、环烷基等, m 为 1 - 3, l 和 n 为零或 1 - 7 的整数, 这些化合物具有血小板聚集抑制活性。

美国专利 4, 435, 404 发明了下面通式的喹诺酮衍生物:

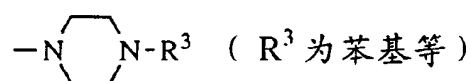
25



30

其中 R^1 为 H、 R^2 为 H 或低级烷基、 R^3 为含 1 至 3 个羟基的羟基 - 低级烷基、低级链酰氧基 - 低级烷基等, R^4 为含 1 至 3 个羟基的环烷基

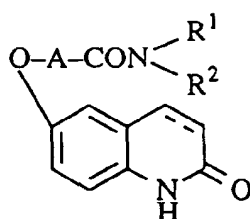
等, 或 R^3 和 R^4 形成下面通式的基:



5 A 为低级亚烷基, 这些化合物具有血小板聚集抑制活性。

EP - A - 0450066 (1989 年 10 月 9 日公开) 发明了下面通式的喹诺酮生物:

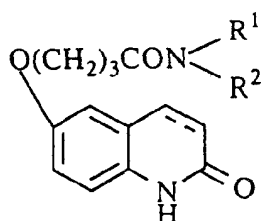
10



其中 R^1 为取代或非取代环烷基 - 低级烷基、环烷基, 取代或非取代苯基、
15 哌啶基 - 低级烷基, 等, R^2 为取代或非取代杂环 - 低级烷基、吡啶硫基 - 低级烷基, 取代或非取代低级烷基等, A 为亚烷基, 这些化合物具有血小板聚集抑制活性。

JP - A - 55 - 79371 (1980 年 6 月 14 日公开) 发明了下面通式的喹诺酮生物:

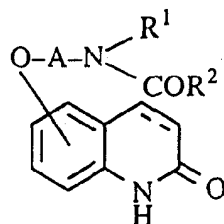
20



25 其中 R^1 为低级烷基, R^2 为氧代 - 取代环烷基, 这些化合物具有血小板聚集抑制活性。

JP - A - 57 - 14574 (1982 年 1 月 25 日公开) 发明了下面通式的喹诺酮生物:

30



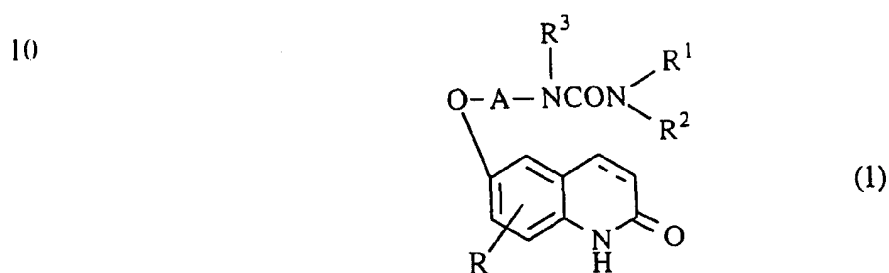
其中 R^1 为低级烷基, R^2 为环烷基或吡啶基, A 为亚烷基, 它们具有血小板聚集抑制活性。

有许多其它文献报道了与本发明的化合物类似的喹诺酮衍生物。

不过, 上面提到的这些已知文献中的喹诺酮衍生物与本发明的化合物不同, 在除第一篇文献 WO 93/04042 中的化合物以外的那些已知化合物中喹诺酮核上没有脲基 - 低级烷氧基取代基。

本发明内容

本发明涉及下面的通式 (I) 的新喹诺酮衍生物:



15

其中 A 为低级亚烷基,

R 为 H、卤素或低级烷氧基,

R^1 和 R^2 可以相同或不同, 各自为随意取代的低级烷基, 取代基选自羟基、低级烷氧基、苯基 - 低级烷氧基和低级链酰氧基; 为随意取代的环烷基, 取代基选自羟基、羟基取代的低级烷氧基和低级链酰氧基; 或为随意取代的氨基, 取代基选自低级烷基如环烷基,

R^3 为氢、低级烷基、低级烯基、或羟基取代的低级烷基, 和喹诺酮核的 3 位和 4 位之间的键是单键或双键,

条件是当 R 和 R^3 为 H 时, R^1 和 R^2 应不为未取代低级烷基或未取代环烷基,

本发明还涉及它们的盐。

按照本发明的研究, 本发明的喹诺酮衍生物 (I) 和它们的盐在体内显示强抗血栓和抑制内膜肥厚两种活性, 它们还显示抑制血小板聚集活性、血小板解聚活性、增加脑血流活性, 以及增加外周血管血流活性等等。

本发明的化合物显示长时间的药理活性, 对循环的影响弱, 例如心跳增加的活性弱, 血压增高活性弱等等, 因而它们很少有副作用, 尤其

是对心脏很少有副作用。此外，本发明的化合物在消化器官吸收良好，并能极充分地进入血流。

这样，本发明的化合物可用于预防或治疗血栓性疾病或动脉硬化疾病。例如，本发明的化合物在临床上可用于预防或治疗各种缺血性疾病，
5 例如预防或治疗脑疾病，例如脑动脉粥样硬化、脑栓塞、瞬时脑缺血发作（TIA），可逆的缺血性神经缺损（RIND）等，心脏病，例如心肌梗塞，心绞痛等，慢性动脉栓塞，例如血栓闭塞性脉管炎（闭塞性血栓血管炎），栓塞性动脉粥样硬化，间歇性跛行等，糖尿病并发症，例如糖尿病性神经病、糖尿病性皮肤病、糖尿病性肾病等，预防经皮穿刺冠状动脉腔内成形术（PTCA）的介入治疗之后，直接的冠状动脉成形术
10 （atherectomy）（DCA），斯坦特固定模等造成的再狭窄，预防人造器官例如人造血管和肾移植后的再闭锁，预防体外循环例如人工肾透析或手术过程中的血栓形成或栓塞。

此外，本发明的化合物还对cGMP抑制的cAMP PDE（PDE 3）
15 显示强抑制活性，PDE 3按Molecular Pharmacology, 46, pp. 399 - 405（1994）中发现的磷酸二酯酶命名分类。

环腺苷酸单磷酸酯（cAMP）是生物体内的代表性分子的第二信使，并通过磷酸二酯酶（此后缩写为“PDE”）分解和失活。目前，至少已经认定了7个不同的PDE异构酶基因家族，而且这些PDEs广泛地分布
20 在许多类型的细胞类型和组织中。这样，PDE抑制剂增加组织细胞中cAMP的浓度，因而可用于预防或治疗由cAMP代谢异常引起的cAMP水平降低导致的疾病。

除上面提到的以抗血栓活性和内膜增厚抑制活性为基础的临床应用外，具有PDE抑制活性的本发明的化合物在临床还可用于预防或治疗以
25 脂肪细胞中脂肪分解代谢作用为基础的糖尿病，或用于治疗以抑制炎症细胞中化学介质释放的活性为基础的过敏性疾病和哮喘，见于Pharmacology & Therapeutics, 51, pp. 13 - 33(1991), Trends in Pharmacological Science, 11, pp. 150 - 155(1990), Trends in Pharmacology Science, 12, pp. 19 - 27(1991)。

30 上面通式（1）的每种基团特定地包括以下基团。

“低级亚烷基”包括C₁₋₆的直链或支链亚烷基，例如亚甲基、亚乙基、甲基亚甲基、1,3-亚丙基、2-甲基-1,3-亚丙基、2,2-二

甲基 - 1,3 - 亚丙基、1,4 - 亚丁基、1,5 - 亚戊基、1,6 - 亚己基、2 - 乙基 - 1,3 - 亚丙基、1 - 甲基 - 1,3 - 亚丙基等等。

“低级链酰氧基”包括 C_{2-6} 的直链或支链链酰氧基，例如乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、异丁酰氧基、戊酰氧基、叔丁基羧氧基、己酰氧基等。

“被羟基、低级烷氧基、苯基 - 低级烷氧基和低级链酰氧基随意取代的低级烷基”包括 C_{1-6} 的直链或支链烷基，该烷基随意含 1 至 3 个取代基，这些取代基选自羟基、 C_{1-6} 的直链或支链烷氧基，其中烷氧基为 C_{1-6} 的直链或支链烷氧基的苯基烷氧基、和 C_{2-6} 的直链或支链链酰氧基，例如为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基、2 - 羟基乙基、3 - 羟基丙基、4 - 羟基丁基、2 - 羟基丁基、3 - 羟基丁基、5 - 羟基戊基、2 - 羟基戊基、3 - 羟基戊基、4 - 羟基戊基、6 - 羟基己基、2 - 羟基己基、3 - 羟基己基、4 - 羟基己基、1 - 甲基 - 2 - 羟基乙基、2 - 羟基丙基、1,1 - 二甲基 - 2 - 羟基乙基、1,2 - 二羟基乙基、2,2 - 二羟基乙基、1,3 - 二羟基丙基、2,3 - 二羟基丙基、1,2,3 - 三羟基丙基、1,4 - 二羟基丁基、2,4 - 二羟基丁基、3,4 - 二羟基丁基、1,2 - 二羟基丁基、2,3 - 二羟基丁基、1,3 - 二羟基丁基、2,2 - 二羟基丁基、1,2,3 - 三羟基丁基、2,3,4 - 三羟基丁基、2,3 - 二羟基戊基、3,4 - 二羟基戊基、3,5 - 二羟基戊基、2,3,4 - 三羟基戊基、3,4,5 - 三羟基戊基、2,4,5 - 三羟基戊基、2,3 - 二羟基己基、2,5 - 二羟基己基、2,6 - 二羟基己基、2,4 - 二羟基己基、4,5 - 二羟基己基、4,6 - 二羟基己基、5,6 - 二羟基己基、2,3,4 - 三羟基己基、3,4,5 - 三羟基己基、4,5,6 - 三羟基己基、3,4 - 二己酰氧基 - 5 - 羟基己基、乙酰氧基甲基、2 - 乙酰氧基乙基、3 - 乙酰氧基丙基、2 - 乙酰氧基丁基、5 - 丙酰氧基戊基、6 - 丁酰氧基己基、戊酰氧基甲基、4 - 己酰氧基丁基、3,4,5 - 三乙酰氧基己基、2,3 - 二乙酰氧基丙基、2 - 乙氧基丙基、2 - 苄氧基丙基、2 - 乙氧基丁基、2 - 苄氧基丁基、2 - 甲氧基乙基、4 - 丙氧基丁基、2 - 丁氧基丁基、3 - 戊氧基丁基、5 - 己氧基戊基、2 - 乙氧基戊基、3 - 甲氧基戊基、4 - 乙氧基戊基、6 - 甲氧基己基、2 - 乙氧基己基、3 - 乙氧基己基、4 - 甲氧基己基、1 - 甲基 - 2 - 乙氧基乙基、1,1 - 二甲基 - 2 - 乙氧基乙基、2,3 - 二乙氧基丙基、2 - (2 - 苯基乙氧基)

乙基、4-(1-苯乙氧基)丁基、2-(3-苯基丙氧基)丁基、3-(4-苯基丁氧基)丁基、5-(5-苯基戊氧基)戊基、2-(6-苯基己氧基)戊基、3-苄氧基戊基、4-苄氧基戊基、6-(2-苯基乙氧基)己基、2-(1-苯基乙氧基)己基、3-苄氧基己基、4-苄氧基己基、1-甲基-2-苄氧基乙基、1,1-二甲基-2-(2-苯基乙氧基)乙基、2,3-二苄氧基丙基等等。

由羟基、羟基取代的低级烷氧基和低级链酰氧基随意取代的环烷基包括 C_3-8 的环烷基，该环烷基可随意含1至3个取代基，这些取代基选自羟基、 C_1-6 的被1至3个羟基取代的直链或支链烷氧基，和 C_2-6 的直链或支链链酰氧基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、2-羟基环己基、2-羟基环丙基、3-羟基环丁基、2-羟基环戊基、4-羟基环庚基、3-羟基环辛基、3-羟基环己基、4-羟基环己基、2,3-二羟基环己基、3,4-二羟基环己基、2,4,6-三羟基环己基、3,4-二羟基环己基、2,4,6-三羟基环己基、2-丙酰氧基环丙基、2-丁酰氧基环丁基、3-戊酰氧基环戊基、3-乙酰氧基环己基、4-乙酰氧基环己基、3-己酰氧基环庚基、5-乙酰氧基环辛基、2,4-二乙酰氧基环己基、2,3,4-三乙酰氧基环己基、2-羟基-4-乙酰氧基环己基、2-(3-羟基丙氧基)环己基、2-羟基甲氧基环丙基、3-(2-羟基乙氧基)环丁基、2-(1-羟基乙氧基)环戊基、4-(3-羟基丙氧基)环庚基、3-(4-羟基丁氧基)环辛基、3-(5-羟基戊氧基)环己基、4-(2-羟基乙氧基)环己基、2,3-二羟基甲氧基环己基、2,3,4-三羟基甲氧基环己基等等。

“低级烷基”包括 C_1-6 的直链或支链烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基等等。

“低级烯基”包括 C_2-6 的直链或支链烯基，例如乙烯基、烯丙基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-甲基烯丙基、2-戊烯基、2-己烯基等等。

“低级烷氧基”包括 C_1-6 的直链或支链烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基等等。

“苯基-低级烷氧基”包括其中烷氧基为 C_1-6 的直链或支链烷氧基的苯基烷氧基，例如苄氧基、1-苯基乙氧基、2-苯基乙氧基、3-

- 苯基丙氧基、4 - 苯基丁氧基、5 - 苯基戊氧基、6 - 苯基己氧基、1,1 - 二甲基 - 2 - 苯基乙氧基、2 - 甲基 - 3 - 苯基丙氧基等等。

“羟基取代的低级烷基”包括 $C_1 - 6$ 的被 1 至 3 个羟基取代的直链或支链烷基，例如羟甲基、2 - 羟基乙基、3 - 羟基丙基、4 - 羟基丁基、5 - 羟基戊基、2 - 羟基戊基、3 - 羟基戊基、4 - 羟基戊基、6 - 羟基己基、2 - 羟基己基、3 - 羟基己基、4 - 羟基己基、1 - 甲基 - 2 - 羟基乙基、2 - 羟基丙基、1,1 - 二甲基 - 2 - 羟基己基、1,2 - 二羟基己基、2,2 - 二羟基己基、1,3 - 二羟基丙基、2,3 - 二羟基丙基、1,2,3 - 三羟基丙基、1,4 - 二羟基丁基、2,4 - 二羟基丁基、3,4 - 二羟基丁基、1,2 - 二羟基丁基、2,3 - 二羟基丁基、1,3 - 二羟基丁基、2,2 - 二羟基丁基、1,2,3 - 三羟基丁基、2,3,4 - 三羟基丁基、2,3 - 二羟基戊基、3,4 - 二羟基戊基、3,5 - 二羟基戊基、2,3,4 - 三羟基戊基、3,4,5 - 三羟基戊基、2,4,5 - 三羟基戊基、2,3 - 二羟基己基、2,5 - 二羟基己基、2,6 - 二羟基己基、3,4 - 二羟基己基、4,5 - 二羟基己基、4,6 - 二羟基己基、5,6 - 二羟基己基、2,3,4 - 三羟基己基、3,4,5 - 三羟基己基、4,5,6 - 三羟基己基等等。

“卤原子”为氟、氯、溴和碘原子。

“由低级烷基和环烷基随意取代的氨基”包括 1 至 2 个取代基随意取代的氨基，取代基选自 $C_1 - 6$ 的直链或支链烷基和 $C_3 - 8$ 的环烷基，例如氨基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、丁基氨基、叔丁基氨基、戊基氨基、己基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、二丁基氨基、二戊基氨基、二己基氨基、N - 甲基 - N - 乙基氨基、N - 乙基 - N - 丙基氨基、N - 甲基 - N - 丁基氨基、N - 甲基 - N - 己基氨基、环丙基氨基、环丁基氨基、环戊基氨基、环己基氨基、环庚基氨基、环辛基氨基、N - 环丙基 - N - 环己基氨基、N - 甲基 - N - 环己基氨基、N - 甲基 - N - 环辛基氨基等等。

“羟基取代的低级烷氧基”包括 $C_1 - 6$ 的被 1 至 3 个羟基取代的直链或支链烷氧基，例如羟基甲氧基、2 - 羟基乙氧基、3 - 羟基丙氧基、4 - 羟基丁氧基、2 - 羟基丁氧基、3 - 羟基丁氧基、5 - 羟基戊氧基、2 - 羟基戊氧基、3 - 羟基戊氧基、4 - 羟基戊氧基、6 - 羟基己氧基、2 - 羟基己氧基、3 - 羟基己氧基、4 - 羟基己氧基、1 - 甲基 - 2 - 羟

基乙氧基、2-羟基丙氧基、1,1-二甲基-2-羟基乙氧基、1,2-二羟基乙氧基、2,2-二羟基乙氧基、1,3-二羟基丙氧基、1,4-二羟基丁氧基、2,4-二羟基丁氧基、3,4-二羟基丁氧基、1,2-二羟基丁氧基、2,3-二羟基丁氧基、1,3-二羟基丁氧基、2,2-二羟基丁氧基、1,2,3-三羟基丁氧基、2,3,4-三羟基丁氧基、2,3-二羟基戊氧基、3,4-二羟基戊氧基、3,5-二羟基戊氧基、2,3,4-三羟基戊氧基、3,4,5-三羟基戊氧基、2,4,5-三羟基戊氧基、2,3-二羟基己氧基、2,5-二羟基己氧基、2,6-二羟基己氧基、3,4-二羟基己氧基、4,5-二羟基己氧基、4,6-二羟基己氧基、5,6-二羟基己氧基、2,3,4-三羟基己氧基、3,4,5-三羟基己氧基、4,5,6-三羟基己氧基等等。

本发明特别包括化合物：

(1) 通式(1)的喹诺酮衍生物，其中 R^1 和 R^2 为随意取代的低级烷基，取代基选自羟基、低级烷氧基、苯基-低级烷氧基和低级烷氧羰基， R^3 为氢，A 为低级亚烷基，或它们的盐。

(2) 通式(1)的喹诺酮衍生物，其中 R^1 为随意取代的低级烷基，取代基选自羟基、低级烷氧基、苯基-低级烷氧基和低级链酰氧基， R^2 为随意取代的环烷基，取代基选自羟基，羟基取代的低级烷氧基和低级链酰氧基， R^3 为氢，A 为低级亚烷基，或它们的盐。

(3) 通式(1)的喹诺酮衍生物，其中 R^1 和 R^2 为随意取代的低级烷基，取代基选自羟基、低级烷氧基、苯基-低级烷氧基如低级链酰氧基， R^3 为低级烷基，A 为低级亚烷基，或它们的盐。

(4) 通式(1)的喹诺酮衍生物，其中 R^1 为随意取代的低级烷基，取代基选自羟基，低级烷氧基、苯基-低级烷氧基和低级链酰氧基， R^2 为随意取代的环烷基，取代基选自羟基、羟基取代的低级烷氧基如低级链酰氧基， R^3 为低级烷基，A 为低级亚烷基，或它们的盐。

(5) 通式(1)的喹诺酮衍生物，其中 R^1 和 R^2 为随意取代的低级烷基，取代基选自羟基、低级烷氧基、苯基-低级烷氧基和低级链酰氧基， R^3 为低级烯基，A 为低级亚烷基，或它们的盐。

(6) 通式(1)的喹诺酮衍生物，其中 R^1 为随意取代的低级烷基，取代基选自羟基、低级烷氧基、苯基-低级烷氧基和低级链酰氧基， R^2 为随意取代的环烷基，取代基选自羟基，羟基取代的低级烷氧基和低级链

酰氧基, R^3 为低级烯基, A 为低级亚烷基, 或它们的盐。

(7) 通式(1)的喹诺酮衍生物, 其中 R^1 和 R^2 为随意取代的环烷基, 取代基选自羟基、羟基取代的低级烷氧基和低级链酰氧基, R^3 为氢, A 为低级亚烷基, 或它们的盐。

5 (8) 通式(1)的喹诺酮衍生物, 其中 R^1 和 R^2 为随意取代的环烷基, 取代基选自羟基、羟基取代的低级烷氧基和低级链酰氧基, R^3 为低级烷基, A 为低级亚烷基, 或它们的盐。

(9) 通式(1)的喹诺酮衍生物, 其中 R^1 和 R^2 为随意取代的环烷基, 取代基选自羟基、羟基取代的低级烷氧基和低级链酰氧基, R^3 为低级烯基, A 为低级亚烷基, 或它们的盐。

10 (10) 通式(1)的喹诺酮衍生物, 其中 R^1 和 R^2 为随意取代的低级烷基, 取代基选自羟基、低级烷氧基、苯基-低级烷氧基和低级链酰氧基, R^3 为羟基取代的低级烷基, A 为低级亚烷基, 或它们的盐。

(11) 通式(1)的喹诺酮衍生物, 其中 R^1 为随意取代的低级烷基, 取代基选自羟基、低级烷氧基、苯基-低级烷氧基和低级链酰氧基, R^2 为随意取代的环烷基, 取代基选自羟基, 羟基取代的低级烷氧基和低级链酰氧基, R^3 为羟基取代的低级烷基, A 为低级亚烷基, 或它们的盐。

(12) 通式(1)的喹诺酮衍生物, 其中 R^1 和 R^2 为随意取代的环烷基, 取代基选自羟基、羟基取代的低级烷氧基和低级链酰氧基, R^3 为羟基取代的低级烷基, A 为低级亚烷基, 或它们的盐。

20 (13) 通式(1)的喹诺酮衍生物, 其中 R^1 和 R^2 为随意取代的氨基, 取代基选自低级烷基和环烷基, R^3 为氢, A 为低级亚烷基, 或它们的盐。

(14) 通式(1)的喹诺酮衍生物, 其中 R^1 为随意取代的氨基, 取代基选自低级烷基和环烷基, R^2 为随意取代的低级烷基, 取代基选自羟基, 低级烷氧基、苯基-低级烷氧基和低级链酰氧基, R^3 为氢, A 为低级亚烷基, 或它们的盐。

25 (15) 通式(1)的喹诺酮衍生物, 其中 R^1 为随意取代的氨基, 取代基选自低级烷基和环烷基, R^2 为随意取代的环烷基, 取代基选自羟基、羟基取代的低级烷氧基和低级链酰氧基, R^3 为氢, A 为低级亚烷基, 或它们的盐。

(16) 通式(1)的喹诺酮衍生物, 其中 R^1 和 R^2 为随意取代的氨基,

取代基选自低级烷基和环烷基, R^3 为低级烷基, A 为低级亚烷基, 或它们的盐。

5 (17) 通式 (1) 的喹诺酮衍生物, 其中 R^1 为随意取代的氨基, 取代基选自低级烷基和环烷基, R^2 为随意取代的低级烷基, 取代基选自羟基、低级烷氧基、苯基-低级烷氧基和低级链酰氧基, R^3 为低级烷基, A 为低级亚烷基, 或它们的盐。

10 (18) 通式 (1) 的喹诺酮衍生物, 其中 R^1 为随意取代的氨基, 取代基选自低级烷基和环烷基, R^2 为随意取代的环烷基, 取代基选自羟基、羟基取代的低级烷氧基和低级链酰氧基, R^3 为低级烷基, A 为低级亚烷基, 或它们的盐。

(19) 通式 (1) 的喹诺酮衍生物, 其中 R^1 和 R^2 为随意取代的氨基, 取代基选自低级烷基和环烷基, R^3 为低级烯基, A 为低级亚烷基, 或它们的盐。

15 (20) 通式 (1) 的喹诺酮衍生物, 其中 R^1 为随意取代的氨基, 取代基选自低级烷基和环烷基, R^2 为随意取代的低级烷基, 取代基选自羟基、低级烷氧基、苯基-低级烷氧基和低级链酰氧基, R^3 为低级烯基, A 为低级亚烷基, 或它们的盐。

20 (21) 通式 (1) 的喹诺酮衍生物, 其中 R^1 为随意取代的氨基, 取代基选自低级烷基和环烷基, R^2 为随意取代的环烷基, 取代基选自羟基、羟基取代的低级烷氧基和低级链酰氧基, R^3 为低级烯基, A 为低级亚烷基, 或它们的盐。

(22) 通式 (1) 的喹诺酮衍生物, 其中 R^1 和 R^2 为随意取代的氨基, 取代基选自低级烷基和环烷基, R^3 为羟基取代的低级烷基, A 为低级亚烷基, 或它们的盐。

25 (23) 通式 (1) 的喹诺酮衍生物, 其中 R^1 为随意取代的氨基, 取代基选自低级烷基和环烷基, R^2 为随意取代的低级烷基, 取代基选自羟基、低级烷氧基、苯基-低级烷氧基和低级链酰氧基, R^3 为羟基取代的低级烷基, A 为低级亚烷基, 或它们的盐。

30 (24) 通式 (1) 的喹诺酮衍生物, 其中 R^1 为随意取代的氨基, 取代基选自低级烷基和环烷基, R^2 为随意取代的环烷基, 取代基选自羟基、羟基取代的低级烷氧基和低级链酰氧基, R^3 为羟基取代的低级烷基, A 为低级亚烷基, 或它们的盐。

(25) 6 - { 3 - [3 - (反式 - 2 - 羟基环己基) - 3 - 环丙基脲基]丙氧基}喹诺酮

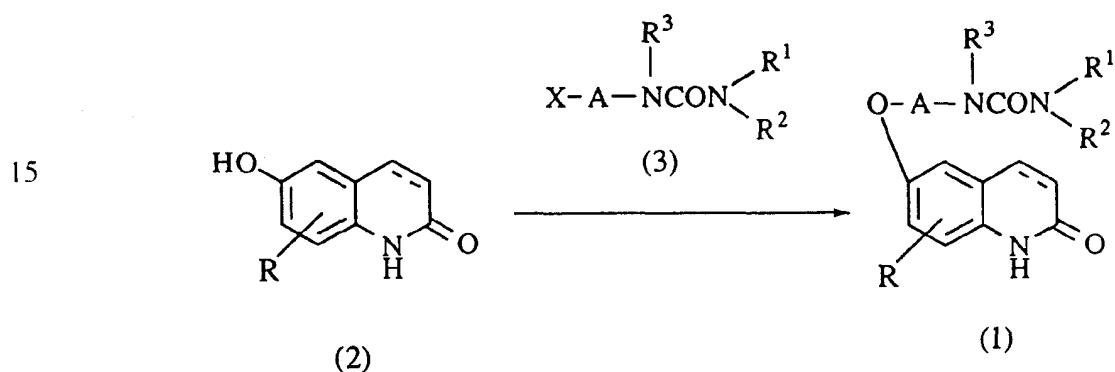
(26) (S, S) - (+) - 6 - { 3 - [3 - (2 - 羟基环己基) - 3 - 环丙基脲基]丙氧基}喹诺酮

5 (27) (R, R) - (-) - 6 - { 3 - [3 - (2 - 羟基环己基) - 3 - 环丙基脲基]丙氧基}喹诺酮

(28) 6 - { 3 - [3 - (2 - 羟基环丁基) - 3 - 环丙基脲基]丙氧基}喹诺酮

10 上述通式 (1) 的喹诺酮衍生物可以通过各种方法制备, 例如通过下面的方法制备。

反应路线 1



20 其中 R、R¹、R²、R³、A 及喹诺酮核上的 3 位和 4 位间的键的定义同上, X 为卤原子、低级烷基磺酰氧基、芳基磺酰氧基, 或芳烷基磺酰氧基。

25 化合物 (2) 和化合物 (3) 在适宜的溶剂中进行反应, 优选用碱性化合物作为脱卤化氢剂, 反应温度为室温至 200 °C, 优选为室温至 150 °C, 反应时间为大约 1 小时至大约 75 小时。适宜的溶剂包括, 例如低级醇 (例如甲醇、乙醇、异丙醇等等)、酮 (例如丙酮、甲基乙基酮等等)、醚 (例如乙醚、二氧六环、乙二醇二甲醚等等)、芳烃 (例如苯、甲苯、二甲苯等等)、二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、六甲基磷酰胺等等。用作脱卤化氢剂的碱性化合物包括, 例如无机碱 (例如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、甲醇钠、乙醇钠、乙醇钾、氢化钠、金属钾、氨基钠等), 或有机碱 (例如吡啶、喹啉、三乙胺、三丙胺等)。也可以加碱金属碘化物, 例如碘化钾、碘化钠。作为反应促进剂。化合物 (3) 的

量虽然不是至关重要的,但与1摩尔化合物(2)的用量比范围通常是1摩尔至5摩尔,优选为1摩尔至3摩尔。

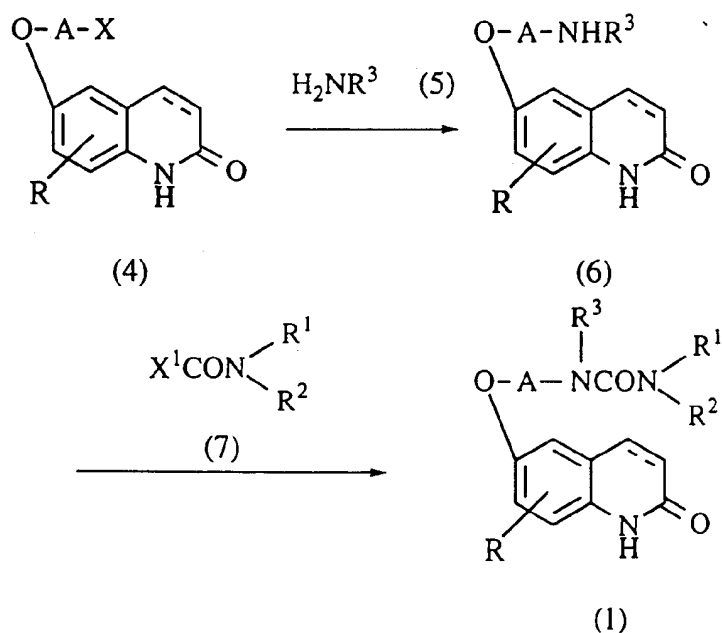
在上面的反应路线1中,卤原子X为氟、氯、溴和碘原子。低级烷基磺酰氧基X包括甲基磺酰氧基、乙基磺酰氧基、异丙基磺酰氧基、丙基磺酰氧基、丁基磺酰氧基、叔丁基磺酰氧基、戊基磺酰氧基、己基磺酰氧基等等。芳磺酰氧基X包括取代的或非取代的芳基磺酰氧基,例如苯磺酰氧基、4-甲基苯磺酰氧基、2-甲基苯磺酰氧基、4-硝基苯磺酰氧基、4-甲氧基苯磺酰氧基、3-氯苯磺酰氧基、 α -萘基苯磺酰氧基等等。芳烷基磺酰氧基X包括取代的或非取代的芳烷基磺酰氧基,例如苄基磺酰氧基、2-苄基乙磺酰氧基、4-苄基丁磺酰氧基、4-甲基苄基磺酰氧基、2-甲基苄基磺酰氧基、4-硝基苄基磺酰氧基、4-甲氧基苄基磺酰氧基、3-氯苄基磺酰氧基、 α -萘基甲基磺酰氧基等等。

反应路线2

15

20

25



其中R、 R^1 、 R^2 、 R^3 、A、X和喹诺酮核上的3位与4位间的键的定义同上, X^1 为卤原子。

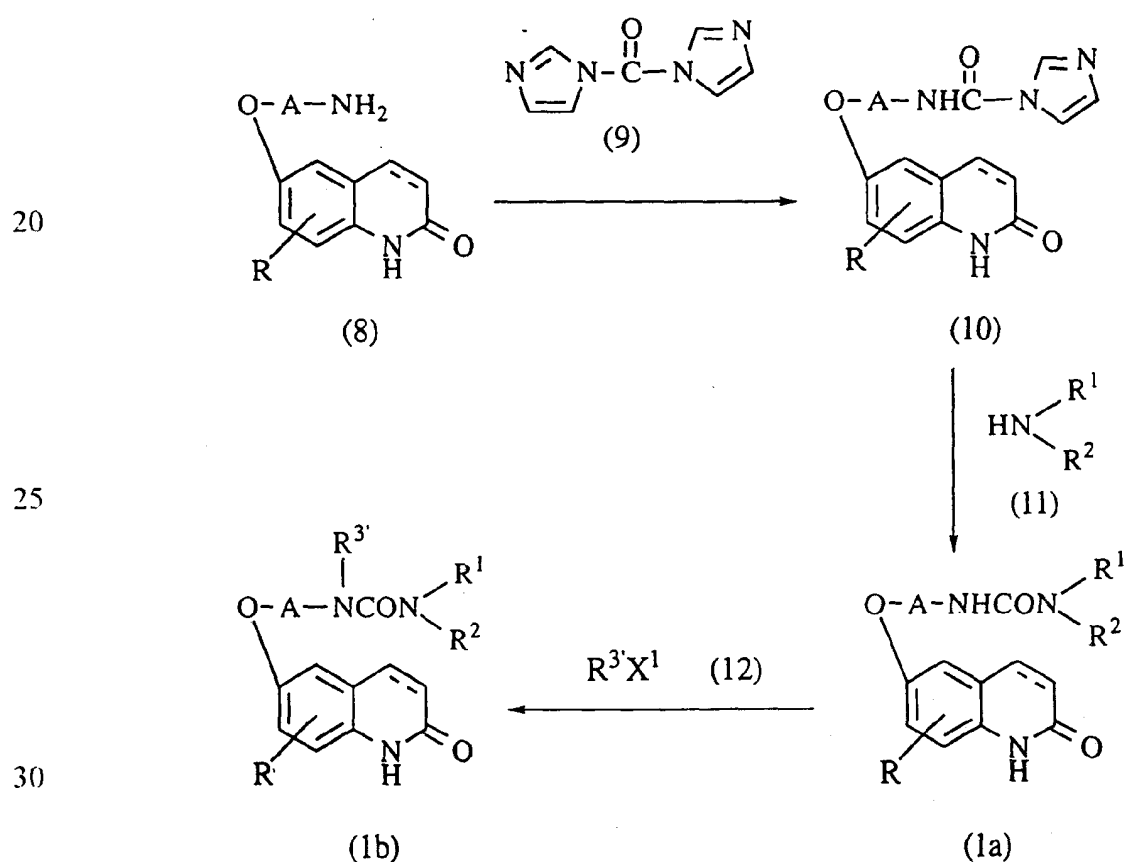
化合物(4)和化合物(5)在碱的存在下或没有碱的情况下,可以有适宜的溶剂,也可以没有溶剂进行反应。反应温度通常为室温至200℃,优选为室温至150℃,反应时间为1小时至30小时。反应溶剂包括,

例如醚类（例如二氧六环、四氢呋喃、乙二醇二甲醚、乙醚等等）、芳
 烃（例如苯、甲苯、二甲苯等等）、卤化烃（例如二氯甲烷、氯仿、四
 氯化碳等等）、低级醇（例如甲醇、乙醇、异丙醇等等）、水、极性溶
 剂（例如二甲基甲酰胺、二甲基亚砆、六甲基磷酰胺、吡啶、丙酮、乙
 5 腈等等），或它们的混合物。碱性化合物包括，例如无机碱（例如碳酸
 钾、碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氨基钠、氢
 化钠、氢化钾等等）、有机碱（如三乙胺、三丙胺、吡啶、喹啉等等）。
 也可以加碱金属碘化物（例如碘化钾、碘化钠等等）作为反应促进剂。1
 摩尔化合物（4）通常与至少等摩尔的化合物（5）反应，优选为化合
 10 物（5）过量。如果化合物（5）是挥发性的，那么可以在封管中进行
 反应。

在上面的反应路线2中，卤原子 X^1 为氟、氯、溴或碘原子。

化合物（6）和化合物（7）在与上面反应路线1中化合物（2）
 和化合物（3）相同的反应条件下进行反应。

15 反应路线3



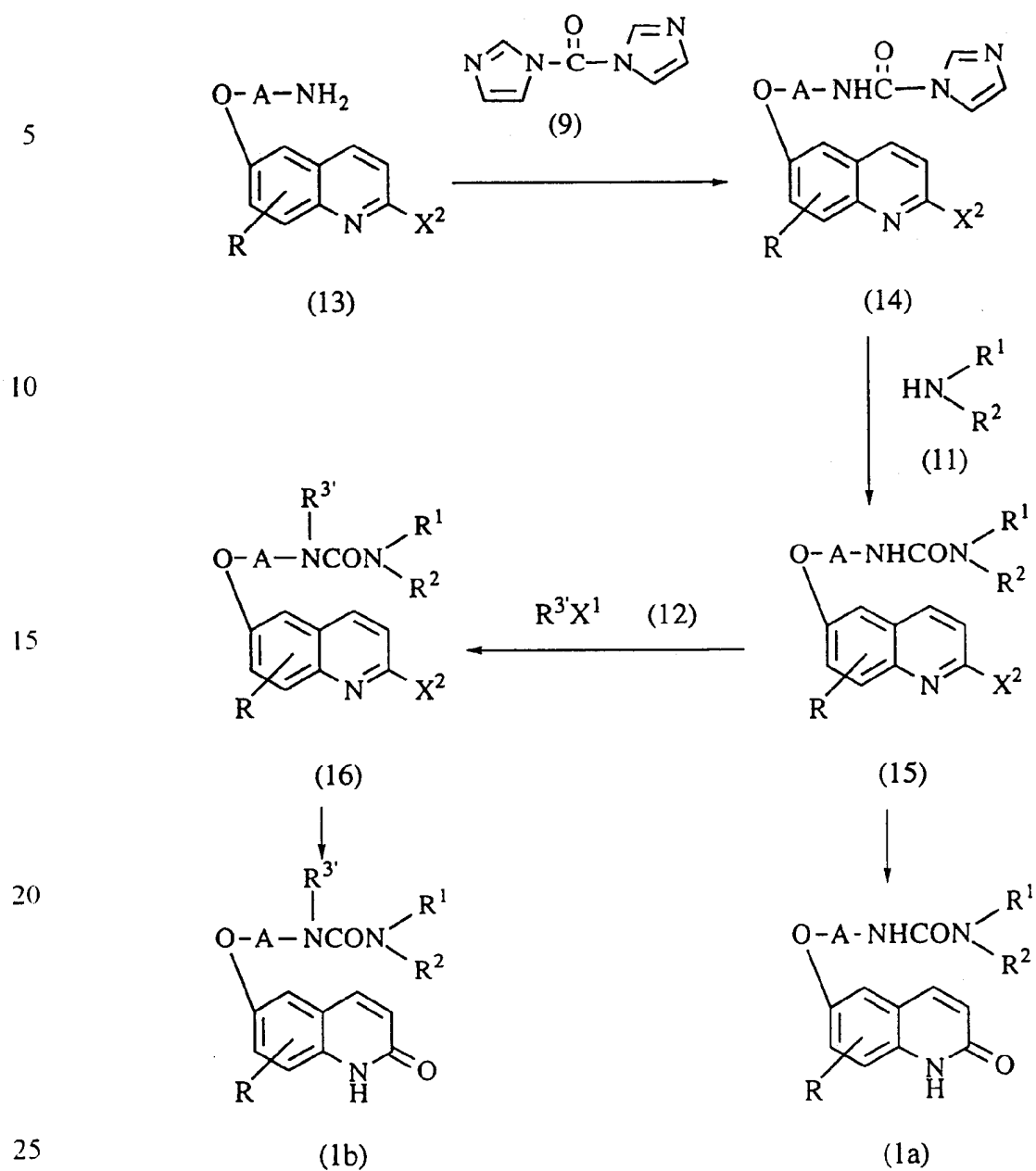
其中 R、R¹、R²、A、X¹ 及喹诺酮核中的 3 位与 4 位间的键和上面的定义相同，R^{3'} 为低级烷基、低级烯基或羟基取代的低级烷基。

5 化合物 (8) 和化合物 (9) 在咪唑存在下，在适宜的溶剂中进行反应。使用的溶剂可以和反应路线 2 中化合物 (4) 和化合物 (5) 反应的溶剂相同。使用 1 摩尔化合物 (8) 时，通常使用至少等摩尔化合物 (9)，优选使用 1 摩尔至 1.5 摩尔化合物 (9)。对于 1 摩尔化合物 (8) 通常使用至少等摩尔的咪唑，优选使用 1 摩尔至 4 摩尔咪唑。反应温度为 -20 °C 至 150 °C，优选为 -20 °C 至 100 °C，反应时间为 1 小时至大约 30 小时。

10 化合物 (10) 和化合物 (11) 通常在适宜的溶剂中进行反应。使用的溶剂可以与上面的反应路线 2 中化合物 (4) 和化合物 (5) 反应时用的溶剂相同。使用 1 摩尔化合物 (10) 时，化合物 (11) 通常至少为等摩尔，优选为 1 摩尔至 1.5 摩尔。反应温度为室温至 150 °C，优选为室温至大约 100 °C，反应时间为 1 小时至大约 15 小时。

15 化合物 (1a) 和化合物 (12) 反应时，除 1 摩尔化合物 (1a) 用至少等摩尔化合物 (12)，优选为 1 摩尔至 5 摩尔外，反应条件与上面的反应路线 1 中化合物 (2) 与化合物 (3) 的反应条件相同。

反应路线 4



其中 R 、 R^1 、 R^2 、 $R^{3'}$ 、 A 和 X 的定义同上， X^2 为卤原子。

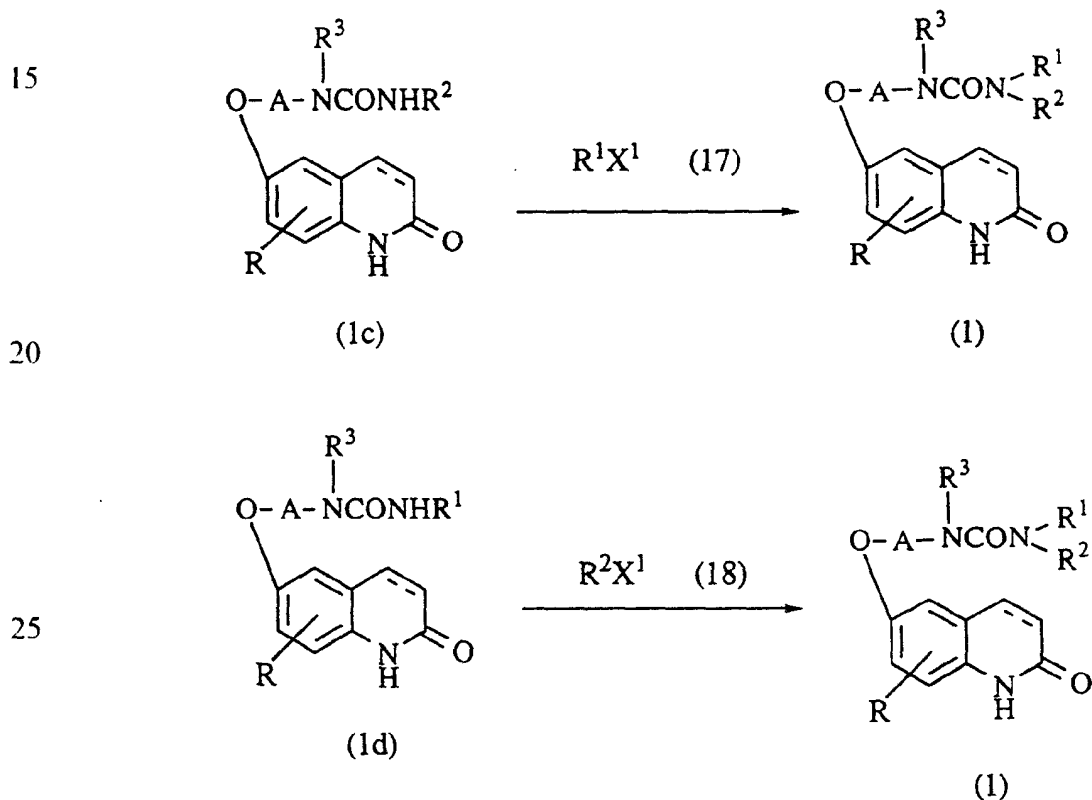
化合物 (13) 和化合物 (9) 的反应条件与上面的反应路线 3 中化合物 (8) 与化合物 (9) 的反应条件相同。

化合物 (14) 和化合物 (11) 的反应条件与上面的反应路线 3 中化合物 (10) 与化合物 (11) 的反应条件相同。

化合物 (15) 和化合物 (12) 的反应条件与上面的反应路线 3 中化合物 (1a) 与化合物 (12) 的反应条件相同。

- 5 将化合物 (16) 转变为化合物 (1b) 和将化合物 (15) 转变为化合物 (1a) 时, 是在卤氢酸, 例如氯化氢、溴化氢等等的存在下, 在无机酸, 例如硫酸、磷酸等等的存在下, 在碱金属氢氧化物, 例如氢氧化钠、氢氧化钾的存在下, 在无机碱金属化合物, 例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钾等等的存在下, 或在乙酸一类的有机酸的存在下将化合物
- 10 (16) 或化合物 (15) 加热, 温度为 50 °C 至 150 °C, 优选为 70 °C 至 120 °C, 时间为 0.5 小时至大约 24 小时。

反应路线 5

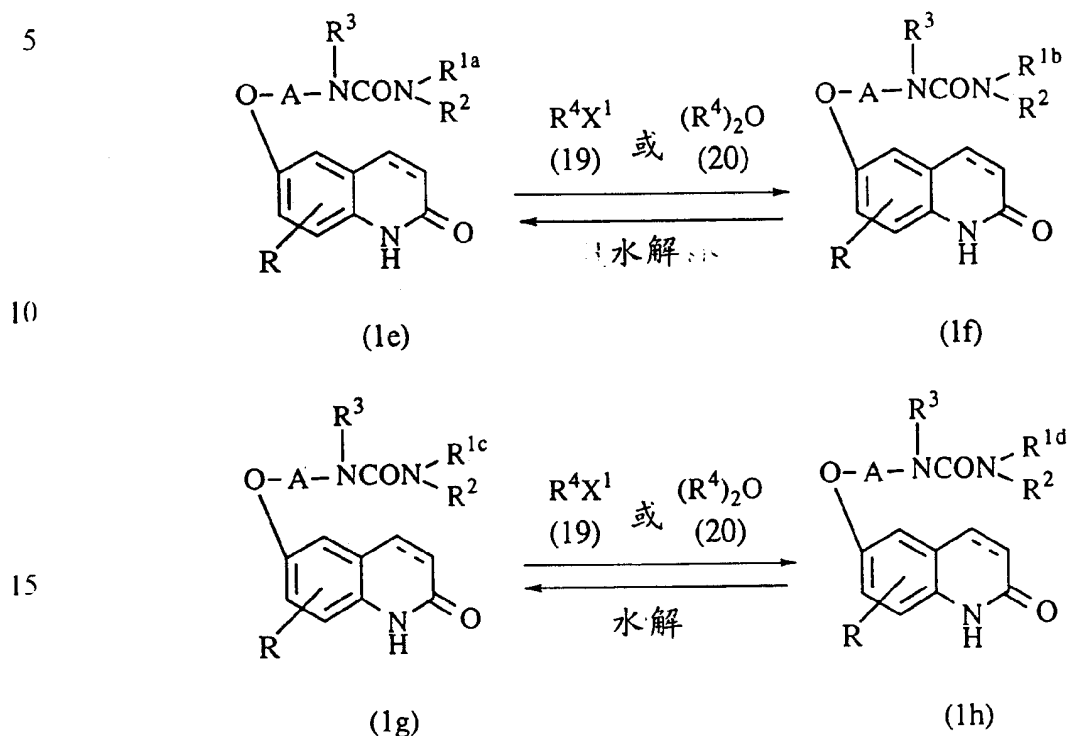


- 30 其中 R、R¹、R²、A、X¹ 和喹诺酮核中的 3 位及 4 位间的键的定义同上。

化合物 (1c) 和化合物 (17) 以及化合物 (1d) 和化合物 (18)

的反应条件与反应路线 3 中化合物 (1a) 和化合物 (12) 的反应条件相同。

反应路线 6



20 其中 R、R²、R³、A、X¹ 及喹诺酮核中的 3 位和 4 位之间的键的定义同上，R^{1a} 为羟基取代的低级烷基、R^{1b} 为链酰氧基取代的低级烷基，R^{1c} 为羟基取代的环烷基、R^{1d} 为低级链酰氧基取代的环烷基，R⁴ 为低级链酰基。

25 化合物 (1e) 和化合物 (19)，以及化合物 (1g) 和化合物 (19) 在碱性化合物存在或没有碱的情况下在适宜的惰性溶剂中反应。惰性溶剂包括，例如芳烃（例如苯、甲苯、二甲苯等等）、醚（例如四氢呋喃、二氧六环、二乙二醇二甲醚等等）、卤代烃（例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳等等）、低级醇（例如甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、叔丁醇等等）、乙酸、乙酸乙酯、丙酮、乙腈、吡啶、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺、六

30 甲基磷酰胺，或它们的混合物。碱性化合物包括，例如碳酸盐或碳酸氢盐（例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾等等）、碱金属氢氧化物（例如氢氧化钠、氢氧化钾等等）、氢化钠、钠、钾、氨基钠、碱金

属醇化物（例如甲醇钠、乙醇钠等等）、有机碱，例如吡啶、N-乙基二异丙基胺、二甲基氨基吡啶、三乙胺、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬烯-5（DBN）、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳烯-7（DBU）、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷（DABCO）等等。化合物（1e）和化合物（19）的用量比，以及化合物（1g）和化合物（19）的用量比虽然不是至关重要的，但使用1摩尔化合物（1e）或（1g）时，化合物（19）的用量通常分别至少为等摩尔，优选为1摩尔至10摩尔。反应通常在0℃至200℃进行，优选为0℃至大约100℃，反应时间为30分钟至大约75小时。也可以加碱金属卤化物，例如加碘化钠、碘化钾等，或加铜粉作为反应促进剂。

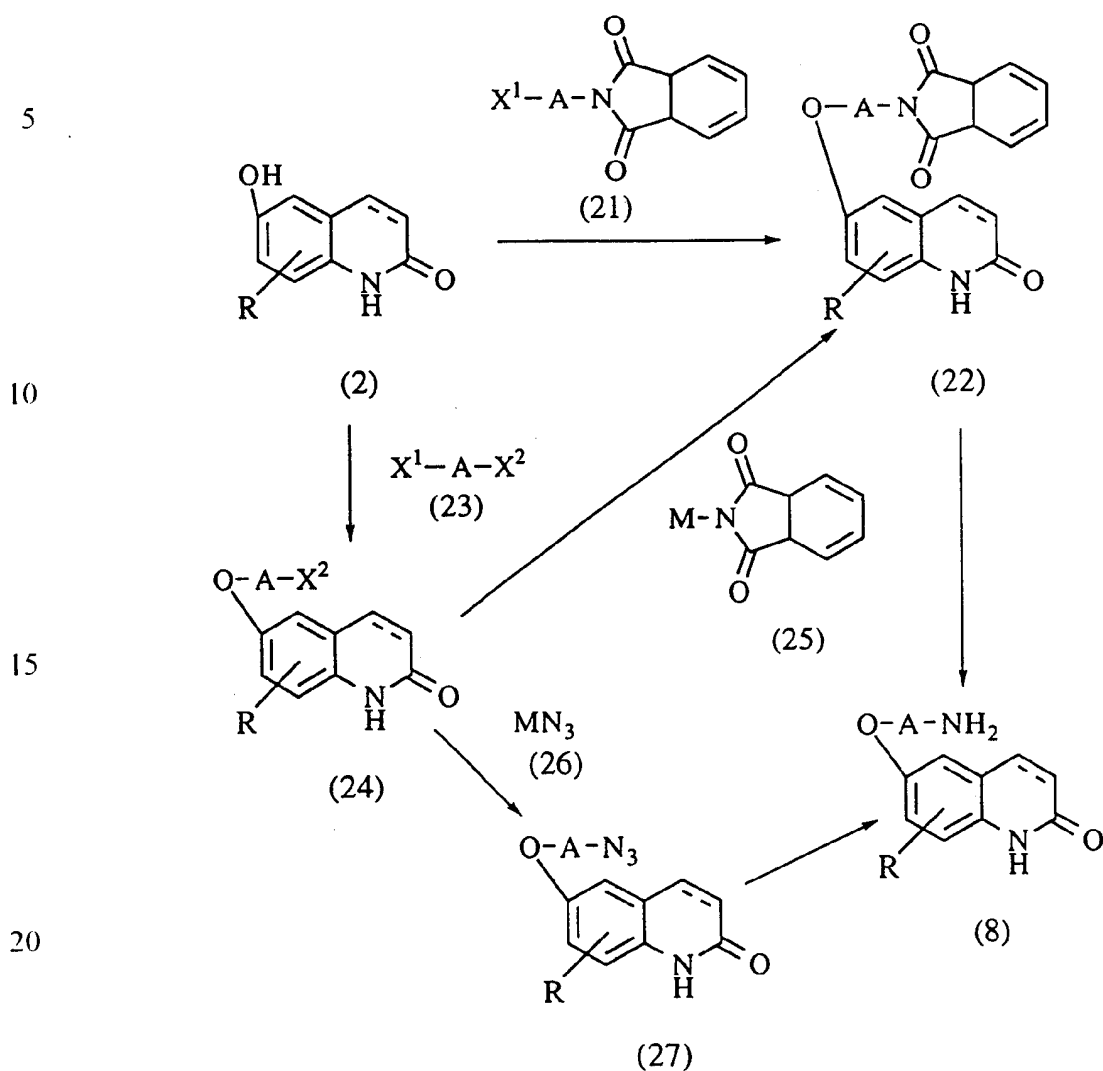
化合物（1e）与化合物（20），以及化合物（1g）与化合物（20）的反应在适合的溶剂中或无溶剂情况下，在有碱性化合物或无碱性化合物存在下，优选在碱性化合物存在下进行。溶剂包括，例如上面提到的芳烃、低级醇（例如甲醇、乙醇、丙醇等等）、二甲基甲酰胺、二甲基亚砆、卤代烃（例如氯仿、二氯甲烷等等）、丙酮、吡啶等等。碱性化合物包括，例如三乙胺、吡啶、4-二甲基氨基吡啶等有机碱、氢氧化钠、氢氧化钾、氢化钠，或它们的混合物。上面的反应还可以在乙酸一类的溶剂中，在硫酸一类矿酸存在下进行反应。使用1摩尔原料（1e）或（1g）时，使用化合物（20）1摩尔至过量。反应通常在0℃至大约200℃进行，优选为0℃至大约150℃，反应时间为0.5小时至大约20小时。

化合物（1f）或化合物（1h）在酸性化合物或碱性化合物存在下，在适宜的溶剂中或不使用溶剂进行水解。溶剂包括，例如水、低级醇（例如甲醇、乙醇、异丙醇等等）、酮（例如丙酮、甲基乙基酮等等）、醚（例如二氧六环、四氢呋喃、乙二醇二甲醚等等）、脂肪酸（例如乙酸、甲酸等等），或它们的混合物。酸包括，例如矿酸（例如盐酸、硫酸、氢溴酸等等）、有机酸（例如甲酸、乙酸、芳香磺酸等等）等等。碱性化合物包括，例如碱金属碳酸盐（例如碳酸钠、碳酸钾等等）、金属氢氧化物（例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化锂等等）等等。反应温度通常为室温至大约200℃，优选为室温至大约150℃，反应时间为10分钟至大约25小时。

上面的反应路线1、2、3和4中使用的原料化合物（3）、（7）、

(8)、(11) 和 (13)，按下面的方法制备。

反应路线 7



其中 R、 X^1 、 X^2 和喹诺酮核中的 3 位及 4 位间的键的定义同上，M 为碱金属原子，例如钠、钾等等。

化合物 (2) 与化合物 (21)，以及化合物 (2) 与化合物 (23) 的反应条件与上面的反应路线 1 中化合物 (2) 与化合物 (3) 的反应条件相同。

化合物 (24) 与化合物 (25) 在合适的溶剂中进行反应，反应温度为室温至 200 $^{\circ}C$ ，优选为室温至 150 $^{\circ}C$ ，反应时间为 1 小时至大约 15 小时。使用的溶剂可以和反应路线 1 中化合物 (2) 与化合物 (3) 反应的溶剂相同。使用 1 摩尔化合物 (24) 时，化合物 (25) 的用量至

少为等摩尔，优选为 1 摩尔至 2 摩尔。也可以加碱金属碘化物，例如加碘化钠、碘化钾、或加铜粉作反应促进剂。

化合物 (24) 与化合物 (26) 的反应条件与上面提到的化合物 (24) 与化合物 (25) 的反应条件相同。

- 5 化合物 (22) 在适宜的溶剂中与胼反应，或化合物 (22) 水解。便可将化合物 (22) 转变为化合物 (8) 。

化合物 (22) 与胼反应时使用的溶剂包括，例如芳烃（例如苯、甲苯、二甲苯等等）、醚（例如乙醚、二氧六环、四氢呋喃、二乙二醇二甲醚等等）、醇（例如甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇等等）、水、乙酸、
10 乙酸乙酯、丙酮、乙腈、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺、六甲基磷酰胺等等。使用 1 摩尔化合物 (22) 时，通常至少使用等摩尔量胼，优选为使用 1 摩尔至 5 摩尔胼。反应温度通常为室温至 120 °C，优选为 0 °C 至大约 100 °C，反应时间为 0.5 小时至 15 小时。

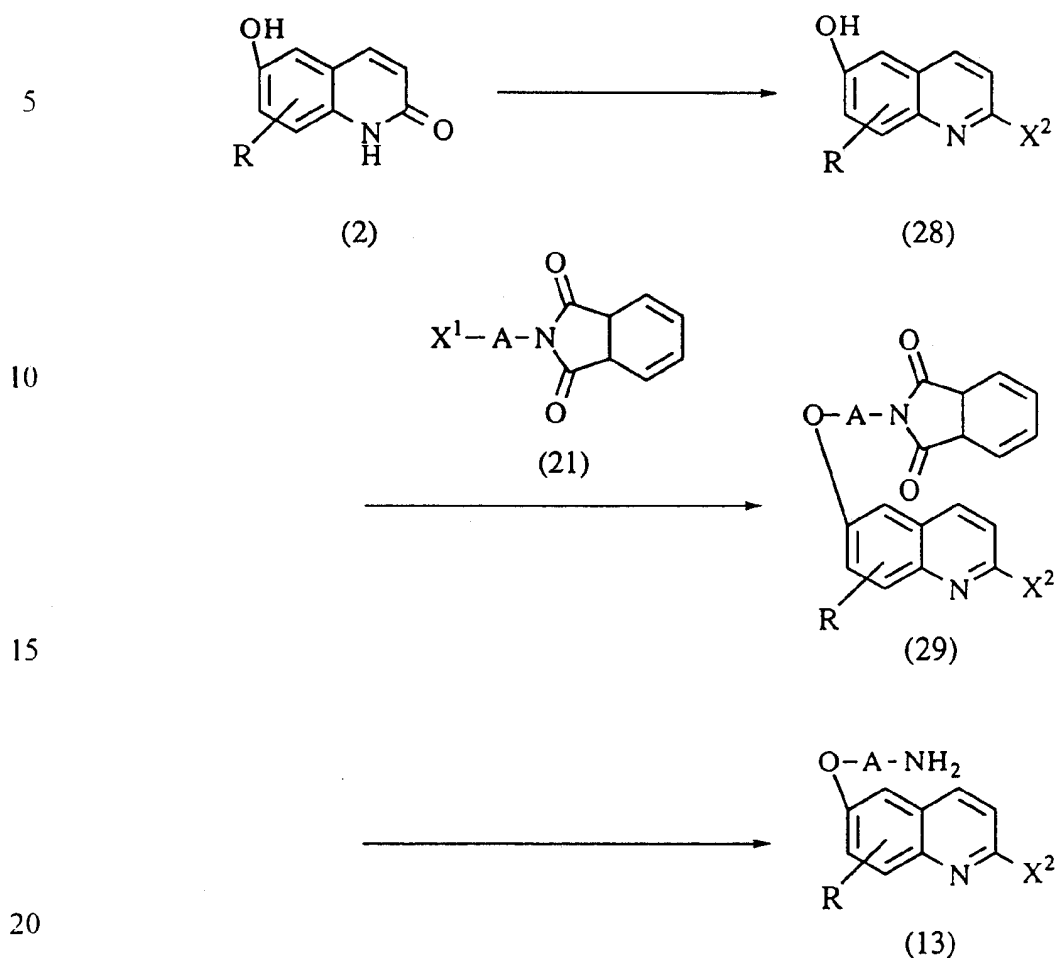
- 15 化合物 (22) 的水解条件与上面的反应路线 6 中化合物 (1f) 的水解条件相同。

在适宜的溶剂中使用催化剂还原化合物 (27)，即可将化合物 (27) 转变为化合物 (8)。溶剂包括例如水、乙酸、醇（例如甲醇、乙醇、异丙醇等等）、烃（例如己烷、环己烷等等）、醚（例如乙二醇二甲基醚、二氧六环、四氢呋喃、乙醚等等）、酯（例如乙酸乙酯、乙酸甲酯等等）、非质子性极性溶剂（例如 N, N - 二甲基甲酰胺等等），
20 或它们的混合物。催化剂包括，例如钯、钯黑、钯碳、铂、氧化铂、铬酸铜、Raney 镍等等。按化合物 (27) 的重量计算，催化剂的用量是为 0.02 至 1 倍。反应温度通常为 - 20 °C 至大约 100 °C，优选为 0 °C 至大约 80 °C，氢气压力为 1 至 10 大气压，反应时间为 0.5 小时至大约 20 小时。

- 25 化合物 (27) 用氢化还原剂还原亦可转变为化合物 (8)。氢化还原剂包括，例如氢化铝锂、硼氢化锂、硼氢化钠、乙硼烷等等。1 摩尔化合物 (27) 至少使用等摩尔氢化还原剂，优选使用 1 摩尔至 10 摩尔氢化还原剂。反应通常在适宜的溶剂中进行，例如在水、低级醇（例如甲醇、乙醇、异丙醇等等）、醚（例如四氢呋喃、乙醚、异丙醚、二甘醇二甲醚等等），
30 或它们的混合物中进行，反应温度为 - 60 °C 至 150 °C，优选为 - 30 °C 至室温，反应时间为大约 10 分钟至大约 5 小时。使用氢化铝锂或乙硼烷作还原剂时，优选使用无水溶剂，例如使用四氢呋喃、

乙醚、异丙醚、二甘醇二甲醚等等。

反应路线 8



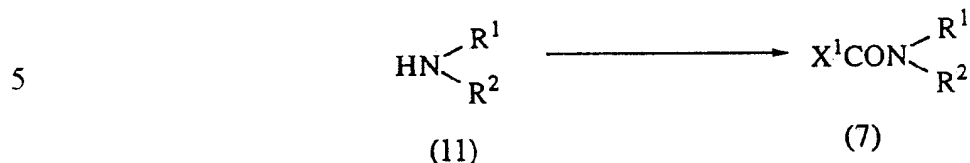
其中 R、A、X¹ 和 X² 的定义同上。

在适宜的惰性溶剂中，或不使用溶剂，将化合物 (2) 与卤化剂反应，便可将化合物 (2) 转变为化合物 (28)。卤化剂包括，例如 N,N-二乙基-1,2,2-三氯乙烯胺、五氯化磷、五溴化磷、氧氯化磷、氯化亚砷等等。惰性溶剂包括，例如醚（例如二氧六环、四氢呋喃等等）、卤代烃（例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳等等）等等。1 摩尔化合物 (2)，至少使用等摩尔卤化剂，优选使用过量卤化剂。反应温度通常为室温至 150 °C，优选为室温至大约 120 °C，反应时间为大约 1 小时至大约 6 小时。

化合物 (28) 与化合物 (21) 的反应条件与上面的反应路线 1 中化合物 (2) 与化合物 (3) 的反应条件相同。

按照反应路线 7 中化合物 (22) 转变为化合物 (8) 的相同反应条件, 化合物 (29) 可转变为化合物 (13) 。

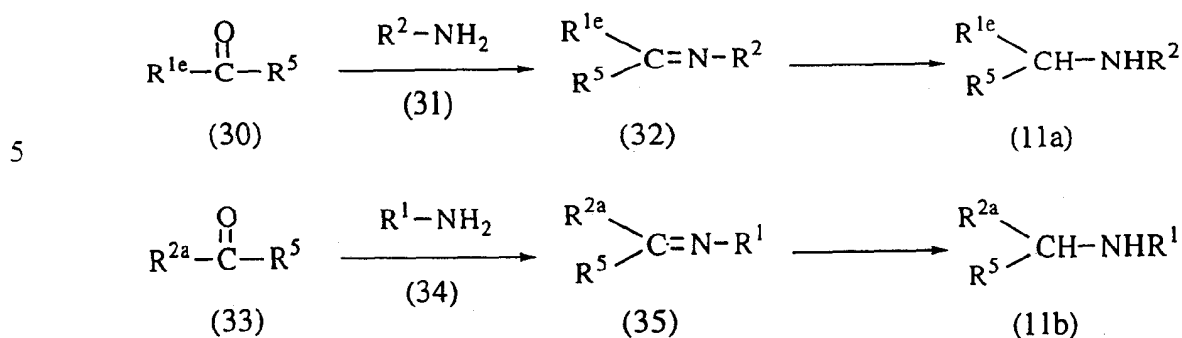
反应路线 9



其中 R^1 、 R^2 和 X^1 的定义同上。

在碱性化合物存在下, 在适宜的溶剂中, 化合物 (11) 与羰基化试剂反应, 可转变为化合物 (7)。溶剂包括, 例如卤代烃 (例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳等等)、芳烃 (例如苯、对氯苯、甲苯、二甲苯等等)、醚 (例如乙醚、异丙基醚、四氢呋喃、二甲氧基乙烷等等)、酯 (例如乙酸甲酯、乙酸乙酯等等)、醇 (例如、甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、3 - 甲氧基 - 1 - 丁醇、乙二醇 - 乙醚、乙二醇 - 甲醚等等)、水、丙酮、乙腈、吡啶、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺、六甲基磷酰胺、或它们的混合物。碱性化合物包括, 例如无机碱, 例如碱金属碳酸盐或碳酸氢盐 (例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾等等)、碱金属氢氧化物 (例如氢氧化钠、氢氧化钾等等)、氢化钠、氢化钾等等, 有机碱, 例如吡啶、三甲胺、三乙胺、二甲苯胺、1 - 甲基 - 2 - 吡咯烷酮 (NMP)、N - 甲基吗啉、1, 5 - 二氮杂双环[4. 3. 0]壬烯 - 5 (DBN)、1, 8 - 二氮杂双环[5. 4. 0]十一碳烯 - 7 (DBU)、1, 4 - 二氮杂双环[2. 2. 2]辛烷 (DABCO) 等等。羰基化试剂包括, 例如光气、双光气、三光气等等。1 摩尔化合物 (11), 通常使用 0.05 摩尔至 10 摩尔羰基化试剂, 优选使用 0.1 摩尔至 1 摩尔羰基化试剂。反应温度通常为室温至 200 ℃, 优选为室温至大约 150 ℃, 反应时间为 1 小时至大约 10 小时。

反应路线 10



- 10 其中 R^1 和 R^2 的定义同上, R^{1e} 和 R^{2a} 各自为随意取代的低级烷基, 取代基选自羟基、低级烷氧基、苯基 - 低级烷氧基和低级链酰氧基, R^5 为氢或 R^{1e} 和 R^5 , 或 R^{2a} 和 R^5 可以与它们连接的 $-\text{CO}-$ 共同构成随意取代的环烷基, 取代基选自羟基、羟基取代的低级烷氧基, 和低级链酰氧基。

- 在有脱水剂或无脱水剂存在下, 有适宜的溶剂中或无溶剂情况下, 化合物 (30) 与化合物 (31), 以及化合物 (33) 与化合物 (34) 进行反应。溶剂包括, 例如醇 (例如甲醇、乙醇、异丙醇等等)、芳烃 (例如苯、甲苯、二甲苯等等)、非质子极性溶剂 (例如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N - 甲基吡咯烷酮等等) 等等。脱水剂包括, 例如用于溶剂脱水的常规干燥剂, 例如分子筛, 矿酸 (例如盐酸、硫酸、三氟化硼等等)、有机酸 (例如对甲苯磺酸等等) 等等。反应温度通常为室温至大约 200°C , 优选为室温至大约 150°C , 反应时间为 1 小时至大约 48 小时。虽然化合物 (31) 或化合物 (34) 的用量不是至关重要, 但 1 摩尔化合物 (30) 或化合物 (33), 通常分别使用至少等摩尔化合物 (31) 或化合物 (34), 优选为 1 摩尔至 15 摩尔。若以干燥剂作为脱水剂, 那么就应过量使用。若使用酸, 则使用催化量。这样得到的化合物 (32) 或化合物 (35) 不经分离即用于后面的还原反应。

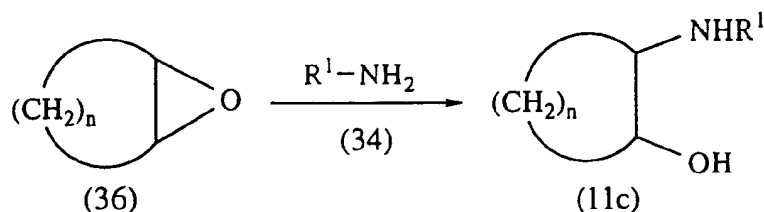
- 化合物 (32) 或化合物 (35) 还原, 分别得到化合物 (11a) 或化合物 (11b)。还原反应可以按常规方法进行, 例如使用氢化还原试剂还原, 氢化还原试剂包括, 例如氢化铝锂、硼氢化钠、乙硼烷等等。1 摩尔化合物 (32) 或化合物 (35), 通常使用至少等摩尔还原剂, 优选使用 1 摩尔至 10 摩尔还原剂。还原反应通常在适宜的溶剂, 例如在水、低级醇 (例如甲醇、乙醇、异丙醇等等)、醚 (例如四氢呋喃、乙醚、

二甘醇二甲醚等等)等等中进行,反应温度为 -60°C 至大约 50°C ,优选为 -30°C 至室温,反应时间为10分钟至大约5小时。使用氢化铝锂或乙硼烷作还原剂时,优选使用无水溶剂,例如乙醚、四氢呋喃、二甘醇二甲醚等等。

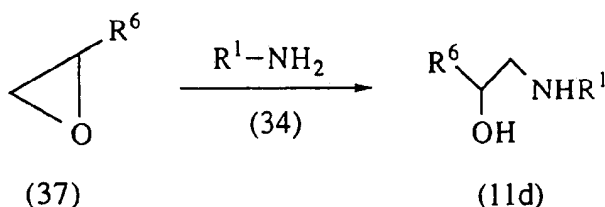
- 5 化合物(32)或化合物(35)也可以在适宜的溶剂中,在催化剂存在下,进行催化氢化还原。溶剂包括,例如水、乙酸、醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇等等)、烃(例如己烷、环己烷等等)、醚(例如二氧六环、四氢呋喃、乙醚、乙二醇二甲醚等等)、酯(例如乙酸乙酯、乙酸甲酯等等)、非质子极性溶剂(例如二甲基甲酰胺等等)等等。催化剂包括,例如钨、钨黑、钨碳、铂、氧化铂、铬酸铜、Raney镍等等。按化合物(32)或化合物(35)的重量计算,催化剂的用量为0.02至1倍。反应温度通常为 -20°C 至大约 150°C ,优选为 0°C 至大约 100°C ,氢气压为1至10大气压,反应时间为0.5小时至大约10小时。

反应路线 11

15

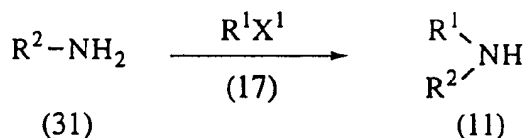
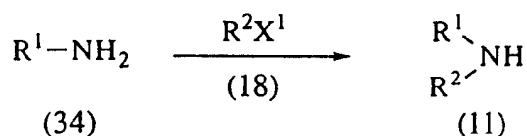


20



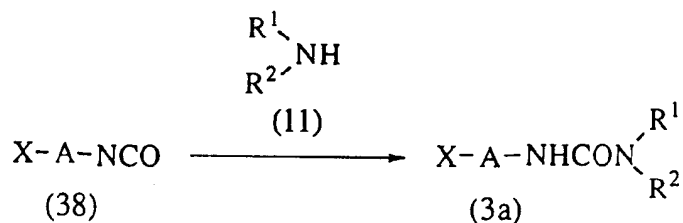
- 25 其中 R^1 的定义同上, n 为1至6的整数, R^6 为低级烷基。

化合物(36)和化合物(34),以及化合物(37)和化合物(34)在适宜的溶剂中反应。使用的溶剂可以与上面的反应路线1中化合物(2)与化合物(3)反应的溶剂相同。1摩尔化合物(36)或化合物(37)通常至少使用等摩尔化合物(34),优选使用1摩尔至1.5摩尔化合物(34)。反应温度为室温至 150°C ,优选为室温至大约 100°C ,反应时间为1小时至大约10小时。

反应路线 12

其中 R^1 、 R^2 和 X 的定义同上。

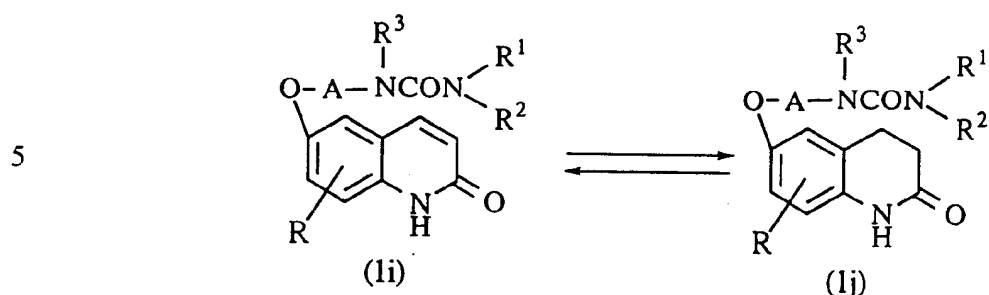
化合物 (34) 和化合物 (18), 以及化合物 (31) 和化合物 (17) 在与上面的反应路线 2 中化合物 (4) 和化合物 (5) 反应的相同条件下进行反应。

反应路线 13

其中 R^1 、 R^2 、 X 和 A 的定义同上。

化合物 (38) 与化合物 (11) 反应用的溶剂与上面反应路线 2 中化合物 (4) 与化合物 (5) 反应用的溶剂相同, 反应温度为室温至 100 °C, 优选为室温至大约 70 °C, 反应时间为 0.5 小时至大约 5 小时。1 摩尔化合物 (38), 通常至少使用 1 至 2 摩尔化合物 (11), 优选使用 1 至 1.5 摩尔化合物 (11)。

反应路线 14

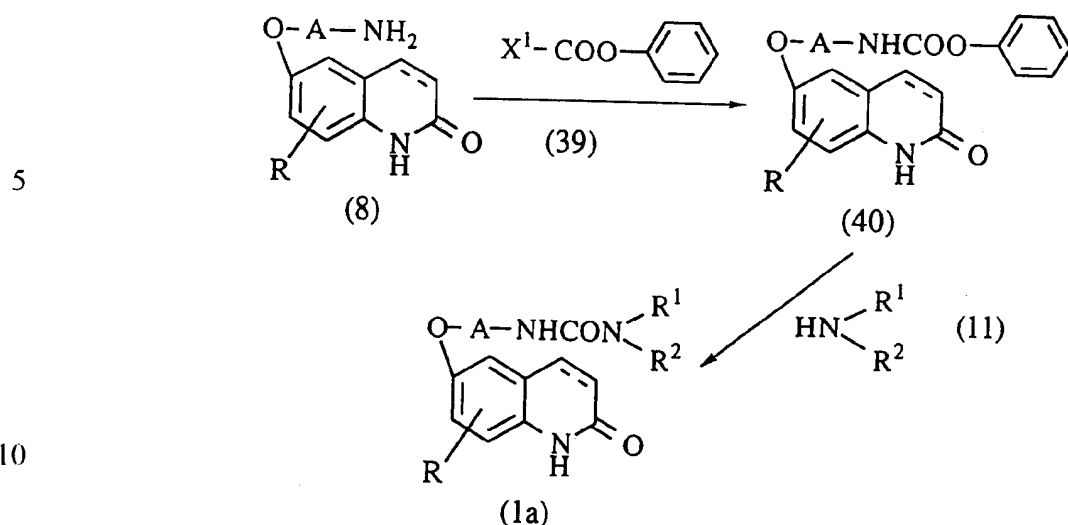


其中 R、R¹、R²、R³ 和 A 的定义同上。

- 10 在常规催化还原的条件下还原化合物 (li) 为化合物 (lj)。催化剂包括，例如钨、钨碳、钨、Raney 镍 - 类的金属等等。催化剂的用量为常规催化量。溶剂包括，例如醇（例如甲醇、乙醇、异丙醇等等）、醚（例如二氧六环、四氢呋喃等等）、脂肪烃（例如己烷、环己烷等等）、酯（例如乙酸乙酯等等）、脂肪酸（例如乙酸等等）等等。还原反应的
- 15 压力或大气压，或为高压，例如从大气压至大约 20kg/cm²，优选为大气压至 10kg/cm²，反应温度为 0℃ 至 150℃，优选为室温至大约 100℃。

- 在适宜的溶剂中使用氧化剂，使化合物 (lj) 发生脱氢转变为化合物 (li)。氧化剂包括，例如苯醌（例如 2,3 - 二氯 - 5,6 - 二氰基苯醌、氯醌（2,3,4,5 - 四氯苯醌）等等）、卤化剂（例如 N - 溴代丁二酰亚胺、N - 氯代丁二酰亚胺、溴等等）、催化剂（例如二氧化硒、钨碳、钨黑、氧化钨、Raney 镍等等），等等。虽然苯醌和卤化剂的用量不是至关重要，但 1 摩尔化合物 (lj) 通常使用 1 摩尔至 15 摩尔苯醌和卤化剂，优选使用 1 至 10 摩尔苯醌和卤化剂。使用催化剂时，通常用常规催化量。溶剂包括，例如醚（例如二氧六环、四氢呋喃、甲氧基乙醇、二甲氧基乙烷等等）、芳烃（例如苯、甲苯、二甲苯、异丙苯等等）、卤代烃（例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳等等）、醇（例如丁醇、戊醇、己醇等等）、极性质子溶剂（例如乙酸等等）、极性非质子溶剂（例如二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、六甲基磷酰胺等等）等等。
- 25 反应温度为室温至大约 300℃，优选为室温至大约 200℃，反应时间为 1
- 30 小时至 40 小时。

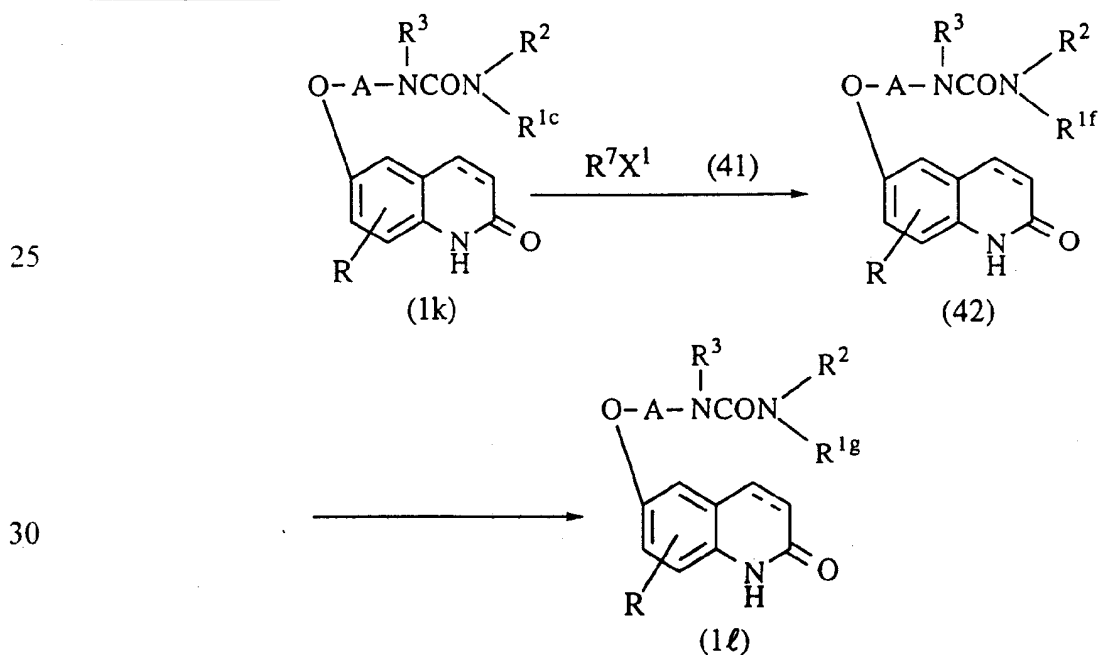
反应路线 15



其中 R、R¹、R²、X¹ 和 A 的定义同上。

化合物 (8) 和化合物 (39) 在碱性化合物存在下在适宜的溶剂中进行反应。使用的溶剂和碱性化合物与上面的反应路线 2 中化合物 (4) 和化合物 (5) 反应中使用的溶剂和碱性化合物相同。反应温度通常为 -20℃ 至 50℃，优选为 -20℃ 至室温，反应时间为 30 分钟至大约 5 小时。1 摩尔化合物 (8) 至少使用等摩尔化合物 (39)，优选使用 1 摩尔至 2 摩尔化合物 (39)。使用与上面的反应路线 3 中化合物 (10) 和化合物 (11) 反应相同的条件，化合物 (40) 化合物 (11) 反应。

20 反应路线 16



其中 R 、 R^2 、 R^3 、 R^{1c} 、 A 、 X^1 和喹诺酮核中的 3 位与 4 位间的键的定义同上, R^{1f} 为含四氢吡喃氧基 - 低级烷氧基取代基的环烷基, R^7 为四氢吡喃氧基 - 低级烷基, R^{1g} 为含羟基取代的低级烷氧基取代基的环烷基。

5 按照上面的反应路线 6 中化合物 (1g) 与化合物 (19) 反应的相同条件进行化合物 (1k) 与化合物 (41) 的反应。

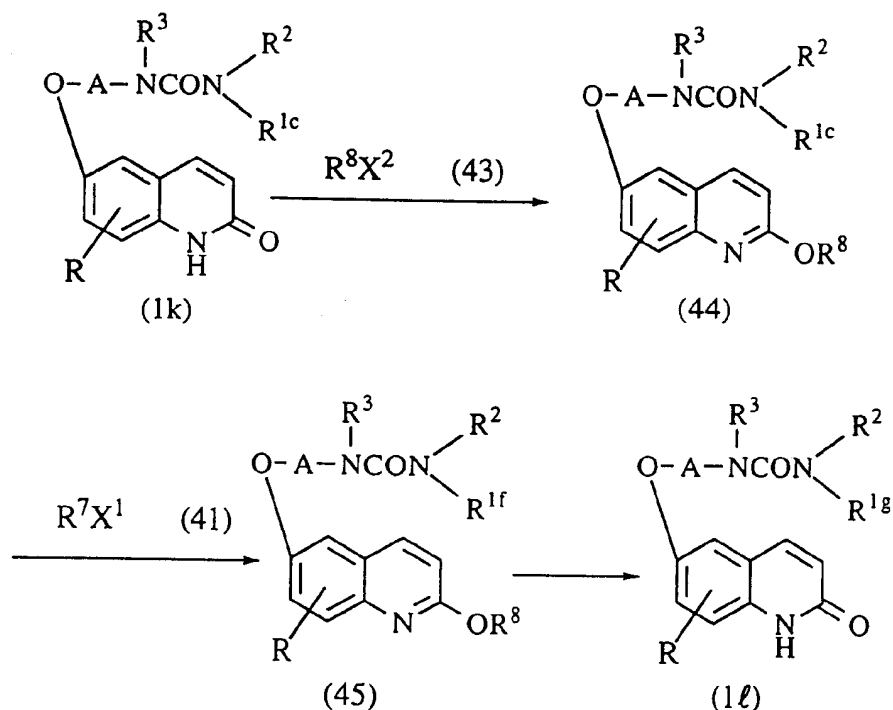
按照上面的反应路线 6 中化合物 (1h) 水解的相同条件, 将化合物 (42) 转变为化合物 (1l)。反应优先在酸的存在下进行。

反应路线 17

10

15

20

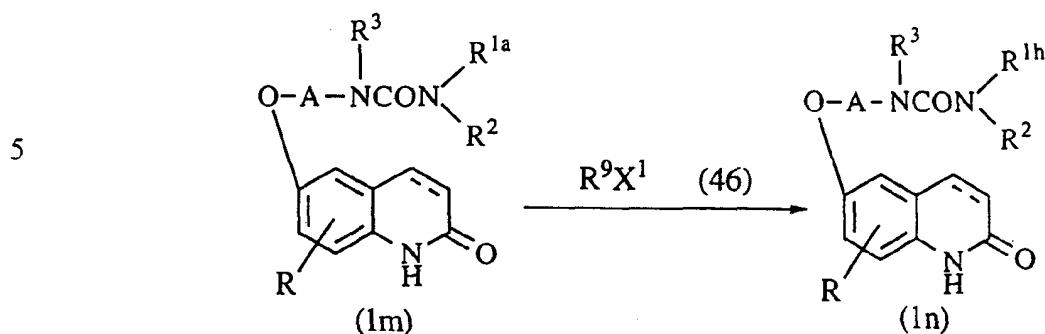


25 其中 R 、 R^2 、 R^3 、 R^{1c} 、 R^{1f} 、 R^{1g} 、 R^7 、 A 、 X^1 、 X^2 的定义同上, R^8 为低级烷氧基 - 低级烷基。

按照上面的反应路线 6 中化合物 (1g) 与化合物 (19) 反应的相同条件进行化合物 (1k) 与化合物 (43) 的反应。

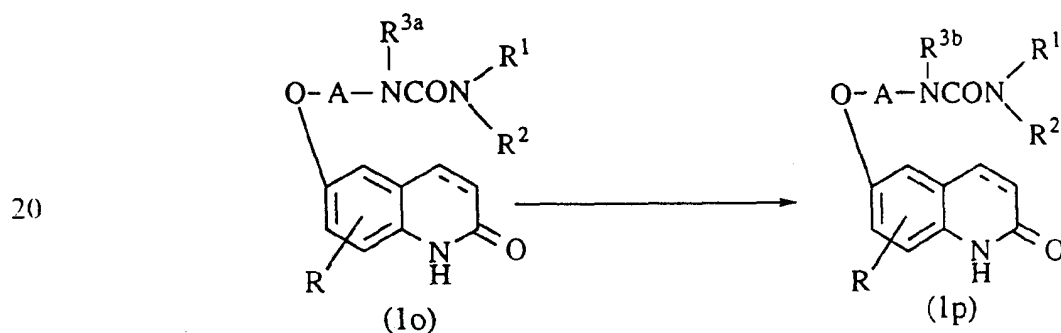
30 按照上面的反应路线 6 中化合物 (1g) 与化合物 (19) 反应的相同条件进行化合物 (44) 与化合物 (41) 的反应。

按照上面的反应路线 16 中化合物 (42) 转变为化合物 (1l) 的相同的反应条件将化合物 (45) 转变为化合物 (1l)。

反应路线 18

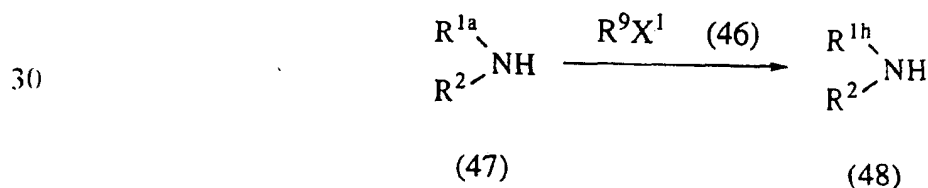
- 10 其中 R、R²、R³、R^{1a}、A、X¹ 及喹诺酮核中的 3 位和 4 位间的键的定义同上，R^{1h} 为低级烷基，其取代基选自低级烷氧基和苯基 - 低级烷氧基，R⁹ 为低级烷基或苯基 - 低级烷基。

按照上面的反应路线 6 中化合物 (1e) 与化合物 (19) 反应的相同条件进行化合物 (1m) 与化合物 (46) 的反应。

15 反应路线 19

- 25 其中 R、R¹、R²、A 和喹诺酮核中的 3 位与 4 位间的键的定义同上，R^{3a} 为低级烯基，R^{3b} 为低级烷基。

按照上面的反应路线 7 中使用催化剂将化合物 (27) 转变为化合物 (8) 的相同条件，将化合物 (1o) 转变为化合物 (1p)。

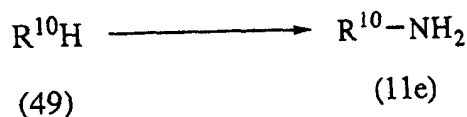
反应路线 20

其中 R^{1a} 、 R^2 、 R^{1h} 、 R^9 和 X^1 的定义同上。

按照上面的反应路线 6 中化合物 (1e) 与化合物 (19) 反应的相同条件将化合物 (47) 与化合物 (46) 进行反应。

反应路线 21

5



其中 R^{10} 为随意取代的氨基，取代基选自低级烷基和环烷基。

10 化合物 (49) 与亚硝酸金属盐反应，例如与亚硝酸钠、亚硝酸钾在水一类的适宜溶剂中在酸的存在下反应，然后将产物在适宜的溶剂中在碱性化合物存在下与亚磺酸甲脒反应，将化合物 (49) 转变剂为化合物 (11e)。

15 反应中用于与亚硝酸金属盐反应的酸为，例如盐酸、氢溴酸、硫酸、四氟硼酸、六氟磷酸等等。反应温度通常为室温至 150 °C，优选为室温至大约 100 °C，反应时间为 1 小时至大约 5 小时。1 摩尔化合物 (49) 通常使用 1 摩尔至 5 摩尔亚硝酸金属盐，优选使用 1 摩尔至 3 摩尔亚硝酸金属盐。

20 溶剂及用于与亚磺酸甲脒反应的碱性化合物与上面的反应路线 2 中化合物 (4) 与化合物 (5) 反应时使用的溶剂及碱性化合物相同。反应温度通常为室温至 150 °C，优选为室温至大约 100 °C，反应时间为 1 小时至大约 5 小时。1 摩尔化合物 (49) 通常使用 1 摩尔至 5 摩尔亚磺酸甲脒，优选为 1 摩尔至 3 摩尔亚磺酸甲脒。

25 其中 R^1 和 R^2 中至少有一个为含羟基取代基的低级烷基或含羟基取代基的环烷基的通式 (11) 的化合物在酸存在下在适宜的溶剂中与光学活性化合物反应，得到的加合物中通式 (11) 中的羟基与光学活性的化合物结合，生成的化合物接着水解，或将通式 (11) 的化合物与光学活性化合物在适宜的溶剂中反反应进行光学拆分，可转变成光学活性化合物 (11)。使用的溶剂包括，例如醇（例如甲醇、乙醇、异丙醇等等）、芳烃（例如苯、甲苯、二甲苯等等）、卤代烃（例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳等等）、醚（例如乙醚、二氧六环、四氢呋喃、二甘醇二甲醚等等）、饱和烃（例如正己烷、正庚烷、环己烷等等）、酮（例如丙酮、甲基乙基酮等等）、极性溶剂（例如二甲基甲酰胺、二甲

30

- 基亚砷、六甲基磷酰胺、乙腈等等)，或它们的混合物。酸包括，例如矿酸（例如盐酸、硫酸、氢溴酸等等）、有机酸（例如甲酸、乙酸、甲磺酸、对甲苯磺酸等等）等等。光学活性化合物可以是光学活性的酸，例如（+）和（-）-酒石酸、（+）和（-）-二-对甲苯酰基酒石酸、（+）和（-）-苹果酸、（+）和（-）-扁桃酸、D或L-樟脑-10-磺酸等等。1摩尔原料通常使用至少等摩尔光学活性化合物，优选使用1摩尔至1.5摩尔光学活性化合物。反应温度通常为室温至200℃，优选为室温至大约150℃，反应时间为1小时至大约10小时。接着按照上面的反应路线6中化合物（1f）水解的相同条件进行水解反应。
- 10 进行化合物（11）的光学拆分时，例如将化合物（11）与光学活性化合物在适宜的溶剂中反应，得到化合物（11）的盐，将该盐分步结晶，然后将生成的化合物（11）的光学活性的盐脱盐。用来与化合物（11）成盐的光学活性化合物可以是能够与化合物（11）成盐的任何化合物，例如上面提到的光学活性化合物。使用的溶剂可以是在常规的光学拆分中常规使用的任何溶剂，例如上面化合物（11）的羟基与光学活性化合物反应的相同溶剂。1摩尔化合物（11）通常使用0.3摩尔至3摩尔光学活性化合物，优选使用0.5摩尔至1摩尔光学活性化合物。反应温度为0℃至大约100℃，优选为室温至大约50℃。

15 化合物（11）的盐用常规方法进行分步结晶，分离光学活性的化合物（11）的盐。

光学活性的化合物（11）的盐然后在适宜的溶剂中在碱性化合物存在下脱盐。使用的溶剂包括，例如水，与上面的成盐反应相同的溶剂。碱性化合物包括，例如氢氧化钠、碳酸钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸氢钠等等一类无机碱。碱性化合物可以大过量使用。

25 本发明的喹诺酮衍生物（1）中，含酸性基团的化合物用药物上可以接受的碱性化合物处理容易转变成盐。碱性化合物包括，例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、碳酸钠、碳酸氢钾等等。

按上面的方法得到的本发明的化合物通过常规分离方法容易分离和纯化。分离方法有，例如用溶剂萃取、稀释法、重结晶法、柱色谱法、30 制备薄层色谱法等等。

本发明也包括几何异构体、光学异构体。

本发明的期待的化合物（1）及它们的盐以常规的药物剂形式使用。

制备制剂时，使用常规的稀释剂或载体，例如填充剂、增稠剂、粘合剂、保湿剂、崩解剂、表面活性剂、润滑剂等等。按照期待的用途，药物制剂可以选择不同的形态，代表性的剂形有片剂、丸剂、粉剂、溶液剂、悬浮剂、乳化剂、颗粒剂、胶囊剂、栓剂、注射剂（溶液剂、悬浮剂等等）等等。制备片剂时，使用常规载体，例如赋形剂（例如乳糖、白糖、氯化钠、葡萄糖、尿素、淀粉、碳酸钙、高岭土、微晶纤维素、硅酸等等）、粘合剂（例如水、乙醇、丙醇、单糖浆、葡萄糖溶液、淀粉溶液、明胶溶液、羧甲基纤维素、紫胶片、甲基纤维素、磷酸钾、聚乙烯吡咯烷酮等等）、崩解剂（例如干淀粉、藻酸钠、琼脂粉、laminaran粉、碳酸氢钠、碳酸钙、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯、月桂基磺酸钠、硬脂酸单甘油酯、淀粉、乳糖等等）、崩解抑制剂（例如白糖、硬脂精、可可油、氢化油等等）、吸收促进剂（例如季铵盐、月桂基磺酸钠等等）、保湿剂（例如甘油、淀粉等等）、吸收剂（例如淀粉、乳糖、高岭土、皂土、硅胶等等）、润滑剂（例如纯滑石粉、硬脂酸盐、硼酸粉、聚乙二醇等等）等等。此外，片剂还可为常规的包衣片，例如糖衣片、明胶包衣片、肠溶衣片、薄膜包衣片、或双层或多层片。制备丸剂时，载体包括赋形剂（例如葡萄糖、乳糖、淀粉、可可油、氢化植物油、高岭土、滑石粉等等）、粘合剂（例如阿拉伯胶粉、黄蓍胶粉、明胶、乙醇等等）、崩解剂（例如laminaran、琼脂等等）等等。制备栓剂时，载体包括，例如聚乙二醇、可可油、高级醇、高级醇的酯、明胶、半合成甘油酯等等。制备胶囊时，通常方式是将本发明的化合物与上述载体的混合物填入硬质明胶胶囊或软胶囊中。制备注射剂时，将溶液、乳化液和悬浮液灭菌，优选制成与血液等渗。制备溶液、乳化液和悬浮液时，使用常规的稀释剂，例如水，乙醇、聚乙二醇、乙氧基化异硬脂醇、聚氧化异硬脂醇、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯，等等。这种情况下，药物制剂亦可与足量的氯化钠、葡萄糖、或甘油掺合制成等渗，还可与常规助溶剂、缓冲液、麻醉剂掺合。此外，需要时该药物制剂可随意与着色剂、防腐剂、芳香剂、香料、甜味剂及其它药物随意掺合。

用于掺合到药物制剂中的本发明的期待的化合物（1）的量不是特定的，可在大范围内选择，按重量计算，优选范围通常为1%至70%，更优选为1%至30%。

含本发明的化合物（1）或它们的盐作为活性成分的药物制剂可按

任何方法给药，合适的给药方法取决于剂型、患者的年龄、性别及其它情况、疾病的严重程度等等。例如片剂、丸剂、溶液剂、悬浮剂、乳化剂、颗粒剂、胶囊剂可以口服。注射剂可以单独静脉给药或与适宜的辅助液体（例如葡萄糖溶液、氨基酸溶液等等）联合静脉给药，需要时进
5 而还可随意单独肌肉注射、皮内注射、皮下注射或腹腔注射。栓剂可直肠给药。

本发明的药物制剂的剂量可按用途、患者年龄、性别及其它情形，疾病的严重程度等选择，常用的剂量范围为患者每天每公斤体重服用本
10 发明的活性化合物（1）大约 0.1 至 10mg。每个剂量单位优选含活性化
合物的量为大约 1mg 至大约 200mg。
实施本发明的最佳模式

本发明通过下面的药物制剂的制备、制备用于制备本发明的期待化
合物（1）的原料化合物方法的参考实施例、制备期待的化合物（1）
的方法的实施例，以及本发明的期待的活性化合物的药理实验更详细地
15 解释。
制备 1

制备片剂	
<u>成分</u>	<u>量</u>
6 - {3 - [3 - (反式 - 2 - 羟基环己基)	5g
20 - 3 - 环丙基脲基]丙氧基}喹诺酮	
乳糖（日本药典）	50g
玉米淀粉（日本药典）	25g
微晶纤维素（日本药典）	25g
甲基纤维素（日本药典）	1.5g
25 硬脂酸镁（日本药典）	1g

将本发明的活性化合物、乳糖、玉米淀粉及微晶纤维素混合。该混
合物用 5 % 甲基纤维素水溶液制粒。制得的颗粒过 200 目筛，小心干燥。
混合物按常规方法压成 1000 片。

制备 2

制备胶囊

<u>成分</u>		<u>量</u>
6 - [3 - (1, 3 - 二甲基 - 3 - 环己基脲基)		10g
5 丙氧基]喹诺酮		
乳糖 (日本药典)		80g
淀粉 (日本药典)		30g
滑石粉 (日本药典)		5g
硬脂酸镁 (日本药典)		1g
10 上面的组分充分混合、磨粉、搅拌。得到的均匀混合物装入符合口服规格的明胶胶囊，共装 1000 粒。		

制备 3

制备注射剂

<u>成分</u>		<u>量</u>
15 6 - {3 - 环己基 - [3 - (2 - 乙酰氧基丁基)		1g
脲基]丙氧基]喹诺酮		
聚乙二醇 (分子量: 4000) (日本药典)		0.3g
氯化钠 (日本药典)		0.9g
聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯 (日本药典)		0.4g
20 偏亚硫酸氢钠		0.1g
羟苯甲酸甲酯 (日本药典)		0.18g
羟苯甲酸丙酯 (日本药典)		0.02g
注射用蒸馏水		100ml

25 上面的羟苯甲酸酯、偏亚硫酸氢钠和氯化钠在 80 ℃，搅拌下溶入上面体积半量的蒸馏水中。这样制得的溶液冷至 40 ℃，往该溶液中加入本发明的活性化合物、聚乙二醇、聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯。往该溶液中加入注射用蒸馏水，调至期望的体积，溶液用适用的滤纸过滤灭菌，得到注射剂。

参考实施例 1

30 6 - 羟基喹诺酮 (300g) 和碳酸钾 (308g) 与二甲基甲酰胺 (2 升) 的悬浮液在 70 - 80 ℃ 加热搅拌 1 小时。往该悬浮液中加入 N - (3 - 溴丙基) 邻苯二甲酰亚胺 (498g)，混合物在相同温度下再搅拌 9 小

时。反应溶液倾入冰水中，过滤收集沉出的结晶，依次用水洗，乙醇洗，乙醚洗，干燥后得到 6 - (3 - 邻苯二甲酰亚氨基丙氧基) 喹诺酮 (410g)，为白色粉末。

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 2.00-2.18 (2H, m), 3.78 (2H, t, $J=6$ Hz), 4.04 (2H, t, $J=6$ Hz), 6.47 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J=2.5$ Hz, $J=9$ Hz), 7.10 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.18 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.78 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.75-7.94 (5H, m), 12.08 (1H, brs)

10 参考实施例 2

往 6 - (3 - 邻苯二甲酰亚氨基丙氧基) 喹诺酮 (300g) 与乙醇 (3 升) 的悬浮液中加一水合肼 (46g)，混合物回流 8 小时。混合物冷却后，过滤收集沉淀的结晶，悬浮在水中，这样得到的悬浮液用浓盐酸酸化，搅拌 1 小时。滤除不溶物，滤液减压浓缩除去溶剂。残留物用 15 % 15 氢氧化钠水溶液中和至 pH 7。过滤收集沉淀的结晶，依次用乙醇和乙醚洗，干燥得 6 - (3 - 氨基丙氧基) 喹诺酮 (140g)，为白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 2.02-2.20 (2H, m), 2.88-3.08 (2H, m), 4.12 (2H, t, $J=6$ Hz), 6.52 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J=2.5$ Hz, $J=9$ Hz), 7.24 (1H, 20 d, $J=2.5$ Hz), 7.32 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 8.15-8.50 (3H, m), 11.75 (1H, brs)

参考实施例 3

在冰浴冷却和搅拌下往 N, N - 羰二咪唑 (139g) 和咪唑 (117g) 25 与二甲基亚砜 (2 升) 的溶液中分次加入 6 - (3 - 氨基丙氧基) 喹诺酮 (200g)。混合物再室温搅拌一天，倾入冰水中。过滤收集沉淀的结晶，用水洗。这样得到的结晶依次用乙醇和乙醚洗，干燥，得到 6 - [3 - (1 - 咪唑基) 羰氨基丙氧基] 喹诺酮 (162g)，为白色粉末。

30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 1.94-2.18 (2H, m), 3.30-3.63 (2H, m), 4.09
(2H, t, $J=6$ Hz), 6.51 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.05 (1H, s), 7.15 (1H, dd, $J=2.5$ Hz, $J=9$
5 Hz), 7.22 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.26 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.69 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J=9.5$
Hz), 8.26 (1H, s), 8.61 (1H, t, $J=5.3$ Hz), 11.68 (1H, brs)

参考实施例 4

室温下往 6 - 羟基喹诺酮 (50g) 和 1 - 溴 - 3 - 氯丙烷 (120ml)
与二甲基甲酰胺 (600ml) 的悬浮液中, 分次加入碳酸钾 (65g)。混
10 合物室温搅拌 3 天, 过滤收集不溶物, 用正己烷洗。得到的结晶再依次
用水洗、丙酮洗和正己烷洗, 干燥, 得 6 - (3 - 氯丙氧基) 喹诺酮
(50.7g) 为白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 2.19 (2H, quint, $J=6$ Hz), 3.81 (2H, t, $J=6$
15 Hz), 4.11 (2H, t, $J=6$ Hz), 6.50 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J=2.5$ Hz, $J=9$ Hz),
7.20-7.32 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 11.60 (1H, br)

参考实施例 5

6 - (3 - 氯丙氧基) 喹诺酮 (170g) 和碘化钠 (129.5g) 与二甲
20 基甲酰胺 (1.7 升) 的悬浮液于 60 $^{\circ}\text{C}$ 加热搅拌 1 小时。往该混合物中加
邻苯二甲酰亚胺钾 (159g), 混合物在 70 $^{\circ}\text{C}$ 加热搅拌 6 小时。混合物
冷却后过滤收集沉淀的结晶, 用水洗。混合物再依次用乙醇和乙醚洗,
干燥得 6 - (3 - 邻苯二甲酰亚胺基丙氧基) 喹诺酮 (222g), 为白色
粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 2.00-2.18 (2H, m), 3.78 (2H, t, $J=6$ Hz), 4.04
25 (2H, t, $J=6$ Hz), 6.47 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J=2.5$ Hz, $J=9$ Hz), 7.10 (1H,
d, $J=2.5$ Hz), 7.18 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.78 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.75-7.94 (5H, m),
12.08 (1H, brs)

30

参考实施例 6

6 - (3 - 氯丙氧基) 喹诺酮 (100g) 和叠氮化钠 (33g) 与二甲

基甲酰胺的悬浮液于 80 °C 回流 4 小时。混合物冷却后往里加冰水，过滤收集沉淀的结晶，用乙醚洗，干燥，得 6 - (3 - 叠氮基丙氧基) 喹诺酮 (100g)，为白色粉末。

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 2.00 (2H, quint, $J=6$ Hz), 3.53 (2H, t, $J=6$ Hz), 4.06 (2H, t, $J=6$ Hz), 6.51 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.12-7.35 (3H, m), 7.85 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 11.69 (1H, s)

参考实施例 7

10 往 6 - (3 - 叠氮基丙氧基) 喹诺酮 (17.5g) 与乙酸乙酯 - 甲醇 (1 : 1, 700ml) 混合液配制的溶液中加入 10 % 钨碳 (1.75g)，混合物在室温下氢化，氢气压力为 1 大气压。反应完成后，滤除催化剂，滤液减压浓缩除去溶剂。残留物用乙醚洗，得 6 - (3 - 氨基丙氧基) 喹诺酮 (14.7g)，为白色粉末。

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 2.02-2.20 (2H, m), 2.88-3.08 (2H, m), 4.12 (2H, t, $J=6$ Hz), 6.52 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J=2.5$ Hz, $J=9$ Hz), 7.24 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.32 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 8.15-8.50 (3H, m), 11.75 (1H, brs)

20

参考实施例 8

在冰浴冷却和搅拌下，往氢化铝锂 (1.9g) 与无水四氢呋喃的悬浮液滴加 6 - (3 - 叠氮基丙氧基) 喹诺酮 (10g) 与无水四氢呋喃 (200ml) 的溶液。混合物室温搅拌 1 小时，往里滴加水 (2ml)，15 % 氢氧化钠水溶液 (2ml) 和水 (6ml)。过滤收集不溶物，并加到氯仿 - 甲醇 (8 : 1) 混合物中。混合物加热，然后冷却。滤除不溶物。滤液减压浓缩，除去溶剂，往里加乙醚。过滤收集沉淀的结晶，得 6 - (3 - 氨基丙氧基) 喹诺酮 (6.2g)，为白色粉末。

30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 2.02-2.20 (2H, m), 2.88-3.08 (2H, m), 4.12
 (2H, t, $J=6$ Hz), 6.52 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J=2.5$ Hz, $J=9$ Hz), 7.24 (1H,
 5 d, $J=2.5$ Hz), 7.32 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 8.15-8.50 (3H, m),
 11.75 (1H, brs)

参考实施例 9

将氧化环己烯 (143ml) 和环丙胺 (82g) 溶于甲醇 (1 升), 混合物回流 5 小时。混合物减压浓缩除去溶剂, 残留物减压蒸馏, 得反式
 10 - N - (2 - 羟基环己基) - N - 环丙胺 (126g), 为无色油状物。

B.p. 79 - 85 $^{\circ}\text{C}$ /0.5 - 1mmHg。

参考实施例 10

往甲苯 (1.5 升) 中加反式 - N - (2 - 羟基环己基) - N - 环丙胺 (150g)、(R) - (-) 扁桃酸 (147g) 和对甲苯磺酸一水合物
 15 (203g) 混合物回流 6 小时, 回流期间用 Dean - Stark 装置除去生成的水。混合物倾入冰水中, 往里加碳酸氢钠 (98g) 的水溶液, 混合物搅拌 1 小时。收集甲苯层, 水层用乙酸乙酯萃取。合并有机层, 用饱和氯化钠水溶液洗, 无水硫酸钠干燥。混合物减压浓缩, 除去溶剂, 残留物用硅胶色谱纯化 (溶剂: 正己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1 $\rightarrow$ 1 : 1), 用乙酸
 20 乙酯 - 正己烷 (1 : 1) 结晶。产物再用乙酸乙酯 - 正己烷 (1 : 2) 重结晶, 得 (S, S) - (+) - 反式 - N - (2 - 扁桃酰氧基环己基) - N - 环丙基胺 (25g), 为无色棒状体。

M.p. 102 - 103 $^{\circ}\text{C}$ 。

参考实施例 11

25 按参考实施例 10 的相同方式处理 (S) - (+) - 扁桃酸, 得 (R, R) - (-) - 反式 - N - (2 - 扁桃酰氧基环己基) - N - 环丙基胺, 用乙酸乙酯 - 正己烷 (1 : 2) 重结晶, 得到无色棒状物。

M.p. 101 - 103 $^{\circ}\text{C}$ 。

参考实施例 12

30 在室温和搅拌下往 (S, S) - (+) - 反式 - N - (2 - 扁桃酰氧基环己基) - N - 环丙基胺 (25g) 与甲醇 (250ml) 的悬浮液中滴加 3N 氢氧化钾水溶液 (87ml)。混合物再于室温搅拌 0.5 小时, 用二氯甲

烷萃取。萃取液依次用水洗和饱和氯化钠水溶液洗，无水硫酸钠干燥。滤液减压液浓缩，减压蒸馏，得 (S,S) - (+) - 反式 - N - (2 - 羟基环己基) - N - 环丙胺 (13.4g)，为无色油状物。

B.p. 87 °C/2mmHg

5 放置后，上面的产物结晶为无色棒状物。

M.p. 43 - 45

$[\alpha]_D^{24} = +59.4^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)。

参考实施例 13

按参考实施例 12 相同的方式处理 (R,R) - (-) - 反式 - N - (2 - 扁桃酰氧基环己基) - N - 环丙胺，得 (R,R) - (-) - 反式 - N - (2 - 羟基环己基) - N - 环丙胺，为无色油状物。

B.p. 79 °C/0.5mmHg

上述产物放置，得无色棒状物。

M.p. 43 - 45 °C

15 $[\alpha]_D^{24} = -59.3^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)。

参考实施例 14

室温下，往环己酮 (132g) 与乙醇 (600ml) 的溶液中滴加 1 - 氨基 - 2 - 丁醇 (120g)，混合物室温搅拌 1 天。往反应溶液中加入 10 % 钨碳 (6g)，混合物在 60 °C，4 大气压氢气压下催化氢化。滤去催化

20 剂。滤液减压浓缩，减压蒸馏，得 N - (2 - 羟基丁基) - N - 环己基胺 (223g)，为无色油状物。

B.p. 87 - 93 °C/0.35 - 0.4mmHg

参考实施例 15

往甲醇 (200ml) 中加 1,2 - 环氧丁烷 (72.2g) 和环己胺 (99.2g)，混合物回流 6 小时。混合物减压液浓缩除去溶剂，得 N - (2 - 羟基丁基) - N - 环己胺 (105g)，为无色油状物。

B.p. 87 - 93 °C/0.35 - 0.4mmHg

参考实施例 16

往三光气 (4.35g) 与甲苯 (70ml) 的溶液中滴加 N - 甲基环己基胺 (5g)。往该混合物中滴加吡啶 (3.5g)，混合物回流 4 小时。混合物冷却，分离有机层，用 0.1N 盐酸洗，无水硫酸镁干燥，减压浓缩除去溶剂，将 N - 甲基 - N - 环己基氨基羰基氯 (7.62g)，为无色油状物。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.00-2.00 (10H, m), 2.9 and 3.1 (all 3H, each s),
4.10 (1H, m)

5 参考实施例 17

将 6 - (3 - 氯丙氧基) 喹诺酮 (20g) 加到 40 % 甲胺的甲醇溶液 (200ml) 中, 混合物在封管中于 100 °C 搅拌加热过夜。混合物减压浓缩, 除去溶剂, 沉淀的结晶用氯仿 - 乙醚混合溶液洗, 用硅胶柱色谱纯化 (溶剂: 二氯甲烷 : 甲醇 : 氨水 = 50 : 10 : 1), 用氯仿 - 乙醚重结晶, 得 6 - (3 - 甲氨基丙氧基) 喹诺酮 (15.4g)。

M.p. 160 - 161.5 °C。

参考实施例 18

按照参考实施例 17 的相同方法, 使用对应的原料, 得到如下化合物。

(1) 6 - (3 - 乙基氨基丙氧基) 喹诺酮

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 1.08 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.85-2.05 (2H, m), 2.72 (2H, q, $J=7$ Hz), 2.83 (2H, t, $J=7$ Hz), 4.06 (2H, t, $J=6$ Hz), 6.50 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.10-7.30 (3H, m), 7.84 (1H, d, $J=9.5$ Hz)

(2) 6 - (3 - 烯丙基氨基丙氧基) 喹诺酮

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 2.15-2.20 (2H, m), 3.03 (2H, t, $J=7$ Hz), 3.59 (2H, d, $J=6.5$ Hz), 4.09 (2H, t, $J=6$ Hz), 5.35-5.55 (2H, m), 5.85-6.05 (1H, m), 6.50 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.10-7.30 (3H, m), 7.84 (1H, d, $J=9.5$ Hz)

参考实施例 19

将 6 - 羟基喹诺酮 (100g) 加到氧氯化磷 (500ml) 中, 混合物回流 5 小时。混合物减压浓缩除去氧氯化磷, 这样得到的残留物溶在少量氯仿中, 然后将混合物倾入水中。过滤收集沉淀的结晶, 依次用水洗、丙酮洗和正己烷洗, 干燥, 得 2 - 氯 - 6 - 羟基喹啉盐酸盐 (127g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 7.50-7.70 (2H, m), 7.78 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J=9$ Hz), 8.43 (1H, d, $J=9$ Hz)

参考实施例 20

往 2 - 氯 - 6 - 羟基喹诺酮盐酸盐 (25g)、碳酸钾 (38g) 及二甲基甲酰胺 (600ml) 的悬浮溶液中加入 N - (3 - 溴丙基) 邻苯二甲酰亚胺 (31g)。混合物于 60 °C 加热搅拌过夜。将反应溶液倾入冰水, 5 过滤收集沉淀的结晶, 用水洗, 干燥, 得 2 - 氯 - 6 - (3 - 邻苯二甲酰亚胺基丙氧基) 喹啉 (19.3g), 为色粉末。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.10-2.25 (2H, m), 3.82 (2H, t, J=7 Hz), 4.17
10 (2H, t, J=6 Hz), 7.23 (1H, dd, J=3 Hz, J=9 Hz), 7.36 (1H, d, J=3 Hz), 7.52 (1H, d, J=9 Hz), 7.80 (1H, d, J=9 Hz), 7.85 (4H, s), 8.28 (1H, d, J=9 Hz)

参考实施例 21

往 2 - 氯 - 6 - (3 - 邻苯二甲酰亚胺基丙氧基) 喹啉 (9.0g) 与乙醇 (250ml) 的悬浮液中加一水合肼 (1.4g), 混合物回流 7.5 小时。15 混合物冷却, 过滤收集沉淀的结晶, 再悬浮于水中。混合物用浓盐酸酸化, 搅拌 1 小时。混合物用 10 % 氢氧化钾水溶液碱化, 用氯仿萃取。萃取液用无水硫酸镁干燥, 减压浓缩除去溶剂, 得 2 - 氯 - 6 - (3 - 氨基丙氧基) 喹啉 (4.7g), 为白色粉末。

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.80-1.95 (2H, m), 2.74 (2H, t, J=7 Hz), 4.18 (2H, t, J=6 Hz), 7.40-7.50 (2H, m), 7.53 (1H, d, J=9 Hz), 7.86 (1H, d, J=10 Hz), 8.32 (1H, d, J=9 Hz)

参考实施例 22

25 搅拌下, - 10 °C 往 N, N - 羰基二咪唑(N, N - carbonyldimidazole, 2.1g) 和咪唑 (1.9g) 与氯仿 (100ml) 的溶液中滴加 2 - 氯 - 6 - (3 - 氨基丙氧基) 喹啉 (3g) 与氯仿 (40ml) 的溶液。混合物室温搅拌过夜, 往里滴加 N - (2 - 羟基丁基) - N - 环己胺 (2.9g) 与氯仿 (10ml) 的溶液。混合物室温搅拌 1 小时, 回流 2.5 小时。混合物冷却, 30 氯仿层依次用稀盐酸洗、水洗和饱和碳酸氢钠水溶液洗, 无水硫酸镁干燥, 蒸去溶剂, 得 2 - 氯 - 6 - { 3 - [3 - 环己基 - 3 - (2 - 羟基丁基) 脲基] 丙氧基 } 喹啉 (6.8g), 为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 0.87 (3H, t, $J=7$ Hz), 0.90-1.85 (11H, m),
 1.90-2.05 (2H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.15-3.30 (2H, m), 3.35-3.50 (1H, m), 3.65-
 3.90 (1H, m), 4.14 (2H, t, $J=6$ Hz), 5.49 (1H, d, $J=4$ Hz), 6.76 (1H, t, $J=5$ Hz), 7.40-
 7.60 (3H, m), 7.86 (1H, d, $J=9$ Hz), 8.31 (1H, d, $J=9$ Hz)

参考实施例 23

室温与搅拌下往 2 - 氯 - 6 - {3 - [3 - 环己基 - 3 - (2 - 羟基丁基) 脲基]丙氧基}喹啉 (6.3g) , 4 - 二甲基氨基吡啶 (0.1g) 和三乙胺 (2.3g) 与二氯甲烷 (80ml) 的溶液中滴加乙酸酐 (1.8g) 。二氯甲烷层依次用稀盐酸洗、水洗、饱和碳酸氢钠水溶液洗, 无水硫酸镁干燥。滤液减压浓缩除去溶剂, 得 2 - 氯 - 6 - {3 - [3 - 环己基 - 3 - (2 - 乙酰氧基丁基) 脲基]丙氧基}喹啉 (6.7g) , 为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 0.81 (3H, t, $J=7$ Hz), 0.90-1.80 (11H, m),
 1.80-2.10 (5H, m), 3.00-3.45 (4H, m), 3.55-3.70 (1H, m), 4.13 (2H, t, $J=6$ Hz),
 4.35-5.00 (1H, m), 6.34 (1H, t, $J=5$ Hz), 7.35-7.60 (3H, m), 7.86 (1H, d, $J=9$ Hz),
 8.31 (1H, d, $J=9$ Hz)

参考实施例 24

往 2 - 氯 - 6 - {3 - [3 - 环己基 - 3 - (2 - 乙酰氧基丁基) 脲基]丙氧基}喹啉 (5.6g) 与二甲基甲酰胺 (80ml) 的溶液中加入氢化钠 (60% 油悬浮液, 0.8g) , 混合物室温搅拌 1 小时。往反应液中加入碘甲烷 (1.1ml) , 混合物搅拌 1 小时。往混合物中再加碘甲烷 (2ml) , 混合物室温搅拌过夜。反应溶液倾入水中, 用乙酸乙酯萃取。分离乙酸乙酯层, 用水洗, 无水硫酸镁干燥。滤液减压浓缩除去溶剂, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (溶剂: 二氯甲烷 : 甲醇 = 20 : 1) , 得 2 - 氯 - 6 - {3 - [1 - 甲基 - 3 - 环己基 - 3 - (2 - 乙酰氧基丁基) 脲基]丙氧基}喹啉 (5.5g) , 为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 0.79 (3H, t, $J=7$ Hz), 0.90-1.85 (11H, m),

1.90-2.15 (5H, m), 2.75 (3H, s), 2.80-2.95 (1H, m), 3.00-3.45 (5H, m), 4.10 (2H, t, $J=6$ Hz), 4.65-4.80 (1H, m), 7.35-7.50 (2H, m), 7.53 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=10$ Hz), 8.30 (1H, d, $J=9$ Hz)

参考实施例 25

将 (R, R) - (-) - 6 - {3 - [3 - (反式 - 2 - 羟基环己基) - 3 - 环丙基脲基]丙氧基}喹诺酮 (10g) 和 N, N - 二异丙基乙胺 (5.66g) 溶入无水二氯甲烷 (200ml), 冰浴冷却和搅拌下往里滴加氯甲基甲基醚 (2.28g)。混合物在冰浴冷却下搅拌 1 小时, 然后在室温下搅拌过夜。往反应溶液中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 混合物用二氯甲烷萃取。萃取液依次用水洗、饱和氯化钠溶液洗, 无水硫酸镁干燥。滤液减压浓缩除去溶剂, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (溶剂: 二氯甲烷 : 甲醇 = 50 : 1 $\rightarrow$ 30 : 1), 用乙醚 - 石油醚重结晶, 得 (R, R) - (-) - 6 - {3 - [3 - (反式 - 2 - 羟基环己基) - 3 - 环丙基脲基]丙氧基} - 2 - 甲氧基甲氧基喹啉 (3.33g), 为白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.67-1.02 (4H, m), 1.15-1.40 (3H, m), 1.63-1.95

(4H, m), 2.05-2.18 (3H, m), 2.35-2.48 (1H, m), 3.39-3.83 (8H, m, with 3.58 (s)), 4.14 (2H, t, $J=6$ Hz), 5.66 (2H, s), 5.71 (1H, t, $J=5.5$ Hz), 6.94 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.06 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J=2.5, 9$ Hz), 7.75 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.94 (1H, d, $J=8.5$ Hz)

参考实施例 26

(R, R) - (-) - 6 - {3 - [3 - (反式 - 2 - 羟基环己基) - 3 - 环丙基脲基]丙氧基} - 2 - 甲氧基甲氧基喹啉 (2.83g) 溶于二甲基甲酰胺 (50ml), 在氩气保护和室温下。往里加氢氧化钠 (60% 油悬浮液, 0.383g), 混合物室温搅拌 1 小时。往混合物中加 1 - 溴 - 3 - (2 - 四氢吡喃氧基)丙烷 (2.14g), 混合物在 70° - 90 °C 加热搅拌 5 小时。往反应溶液中加入水, 混合物用乙酸乙酯萃取。萃取液依次用水洗、饱和氯化钠溶液洗, 无水硫酸镁干燥。滤液减压浓缩除去溶剂, 残留物用硅

胶柱色谱纯化(溶剂: 乙酸乙酯 : 正己烷 = 1:1), 得 (R,R) - (-)
- 6 - {3 - [3 - 反式 - 2 - [3 - (2 - 四氢吡喃氧基)丙氧基]环己基] - 3
- 环丙基脲基]丙氧基} - 2 - 甲氧基甲氧基喹啉 (1.7g), 为白色粉末。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.60-0.95 (4H, m), 1.02-1.47 (2H, m), 1.48-1.95
5 (14H, m), 2.02-2.26 (5H, m), 2.49-2.63 (1H, m), 3.33-3.52 (6H, m), 3.58 (3H, s),
3.60-3.96 (4H, m), 4.12 (2H, t, J=5 Hz), 4.45-4.60 (1H, m), 5.52-5.60 (1H, m), 5.67
(2H, s), 6.93 (1H, d, J=9 Hz), 7.06 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.20-7.45 (1H, m), 7.74 (1H,
10 d, J=9 Hz), 7.94 (1H, d, J=9 Hz)

参考实施例 27

按参考实施例 9 的相同方法处理对应的原料, 得到下述化合物。

(1) 反式 - N - (2 - 羟基环己基) - N - 环庚基胺

无色油状物

15 B.p. 140 °C/3mmHg

(2) 反式 - N - (2 - 羟基环己基) - N - 环辛基胺

白色结晶

B.p. 150 °C/1mmHg

参考实施例 28

20 N - 环己基 - N - (2 - 羟基丁基) 胺 (3g) 溶于四氢呋喃 (50ml)
中, 冰浴冷却和搅拌下往里加氢氧化钠 (60 % 油悬浮液, 2.1g), 混合物
在 60 °C 加热搅拌 1 小时。冰浴冷却和搅拌下往反应混合物中滴加溴乙烷
(2.1g), 混合物室温搅拌 4 小时。往反应混合物中加水, 混合物用乙
酸乙酯萃取。萃取液减压浓缩除去溶剂, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (溶
25 剂: 二氯甲烷 : 甲醇 : 氨水 = 100 : 10 : 1), 得 N - 环己基 - N - (2
- 乙氧基丁基) 胺 (1.6g), 为无色油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.90 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.00-1.95 (11H, m), 2.35-
2.45 (1H, m), 2.54-2.74 (2H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.44-3.64 (2H, m)

30

参考实施例 29

0 °C 及搅拌下往 N - 环己基 - N - (2 - 羟基丁基) 胺 (49.2g)

与四氢呋喃 (1 升) 的溶液中分次加氢化钠 (60 % 油悬浮液, 12.6g)。混合物在相同的温度下搅拌 1 小时, 往里滴加溴苄 (34ml)。混合物室温搅拌过夜, 混合物减压浓缩除去溶剂。往残留物中加水, 混合物用氯仿萃取。萃取液用无水硫酸镁干燥, 减压浓缩除去溶剂, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (溶剂: 二氯甲烷 : 甲醇 : 氨水 = 200 : 10 : 1), 得 N - 环己基 - N - (2 - 苄氧丁基) 胺 (25.8g), 为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.94 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.00-1.35 (5H, m), 1.50-1.95 (8H, m), 2.30-2.45 (1H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 3.45-3.60 (1H, m), 4.50 (1H, d, $J=11.5$ Hz), 4.61 (1H, d, $J=11.5$ Hz), 7.25-7.40 (5H, m)

参考实施例 30

6 - (3 - 氯丙氧基) 喹诺酮 (5g) 和 1 - 氨基 - 2 - 丙醇 (24ml) 溶于 2 - 丙醇 (100ml), 混合物回流 4 小时。反应混合物放冷, 过滤收集沉淀的结晶, 用乙醇洗, 干燥, 得 6 - [3 - (2 - 羟基丙基) 氨基丙氧基] 喹诺酮 (3.1g), 为白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 1.03 (3H, d, $J=6$ Hz), 1.80-1.90 (2H, m), 2.40-2.43 (2H, m), 2.66 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 3.60-3.70 (1H, m), 4.04 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 4.40-4.50 (1H, m), 6.48 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.11-7.25 (3H, m), 7.83 (1H, d, $J=9.5$ Hz)

参考实施例 31

6 - (3 - 氯丙氧基) 喹诺酮 (5.0g) 和 3 - 氨基 - 1 - 丙醇 (24ml) 与甲醇 (25ml) 的溶液在高压釜中于 100 °C 加热 4 小时。混合物减压浓缩除去溶剂, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (溶剂: 二氯甲烷 : 甲醇 : 氨水 = 70 : 10 : 1), 用甲醇 - 乙醚重结晶, 得 6 - [3 - (3 - 羟基丙基) 氨基丙氧基] 喹诺酮 (4.4g), 为白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 1.45-1.65 (2H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.40-2.75 (4H, m), 3.46 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 4.03 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 6.48 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.10-7.30 (3H, m), 7.83 (1H, d, $J=9.5$ Hz)

参考实施例 32

按照参考实施例 1 相同的方法处理对应的原料, 得到下述化合物。

(1) 6 - (3 - 邻苯二甲酰亚胺基丙氧基) - 8 - 氟 - 3, 4 - 二氢喹诺酮,

5 灰黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 2.03 (2H, quint, $J=6$ Hz), 2.36-2.48 (2H, m),

2.70-2.90 (2H, m), 3.75 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 3.97 (2H, t, $J=6$ Hz), 6.47 (1H, br-s),

6.55 (1H, dd, $J=2.5, 12$ Hz), 7.74-7.96 (4H, m), 9.91 (1H, s)

10

(2) 6 - (3 - 邻苯二甲酰亚胺基丙氧基) - 8 - 甲氧基喹诺酮,
灰黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 2.02-2.15 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.79 (2H, t,

15

$J=6.5$ Hz), 4.04 (2H, t, $J=5.5$ Hz), 6.48 (1H, s), 6.49 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 6.69 (1H, d, $J=2$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.85-7.86 (5H, m), 7.80-7.90 (5H, m)

参考实施例 33

按照参考实施例 3 的相同方法处理对应的原料, 得到下述化合物。

20 (1) 6 - [3 - (1 - 咪唑基) 羰基氨基丙氧基] - 8 - 氟 - 3, 4 - 二氢喹诺酮

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.97 (2H, quint, $J=6$ Hz), 2.38-2.51 (2H, m),

25

2.82-2.96 (2H, m), 3.33-3.47 (2H, m), 4.01 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 6.66 (1H, s), 6.71 (1H, dd, $J=2.5, 12.5$ Hz), 7.03 (1H, s), 7.66 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.57 (1H, t, $J=5.5$ Hz), 9.93 (1H, s)

(2) 6 - [3 - (1 - 咪唑基) 羰基氨基丙氧基] - 8 - 氟喹诺酮

30

白色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.02 (2H, quint, J=6 Hz), 3.35-3.50 (2H, m),
4.10 (2H, t, J=6 Hz), 6.57 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.03 (1H, s), 7.05-7.23 (2H, m), 7.67
(1H, s), 7.85 (1H, dd, J=1.5, 10 Hz), 8.24 (1H, s), 8.59 (1H, t, J=5.5 Hz), 11.67 (1H,
br-s)

(3) 6 - [3 - (1 - 咪唑基) 羰基氨基丙氧基] - 8 - 甲氧基喹诺
酮

灰黄色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.00-2.05 (2H, m), 3.44 (2H, t, J=6 Hz), 3.86
(3H, s), 4.08 (2H, t, J=6 Hz), 6.50 (1H, d, J=9.5 Hz), 6.74 (1H, d, J=2 Hz), 6.78
(1H, d, J=2 Hz), 7.03 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.79 (1H, d, J=9.5 Hz), 8.24 (1H, s),
8.55-8.65(1H, m)

(4) 6 - [2 - (1 - 咪唑基) 羰基氨基乙氧基] 喹诺酮
白色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 3.60-3.72 (2H, m), 4.17 (2H, t, J=5.5 Hz),
6.49 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.03 (1H, s), 7.15-7.30 (3H, m), 7.69 (1H, s), 7.82 (1H, d,
J=9.5 Hz), 8.26 (1H, s), 8.70-8.85 (1H, m)

(5) 6 - [4 - (1 - 咪唑基) 羰基氨基丁氧基] 喹诺酮
白色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.62-1.90 (4H, m), 3.25-3.50 (2H, m), 4.03
(2H, t, J=6 Hz), 6.49 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.03 (1H, s), 7.10-7.30 (3H, m), 7.67 (1H,
s), 7.82 (1H, d, J=9.5 Hz), 8.24 (1H, s), 8.48-8.60(1H, m), 11.65 (1H, br-s)

30 参考实施例 34

按照参考实施例 4 的相同方法处理对应的原料, 得到下述化合物。

(1) 6 - (3 - 氯丙氧基) - 8 - 氟 - 3, 4 - 二氢喹诺酮

白色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.22 (2H, quint, J=6 Hz), 2.64 (2H, t, J=6 Hz), 2.97 (2H, t, J=6 Hz), 3.73 (2H, t, J=6 Hz), 4.06 (2H, t, J=6 Hz), 6.50-6.63 (2H, m), 7.67 (1H, br-s)

(2) 6 - (3 - 氯丙氧基) - 8 - 氟喹诺酮

灰黄色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.18 (2H, quint, J=6 Hz), 3.80 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.13 (2H, t, J=6 Hz), 6.57 (1H, d, J=10 Hz), 7.07-7.23 (2H, m), 7.87 (1H, dd, J=1.5, 10 Hz), 11.65 (1H, br-s)

(3) 6 - (2 - 溴乙氧基) 喹诺酮

白色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 3.81 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.34 (2H, t, J=5.5 Hz), 6.49 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.14-7.30 (3H, m), 7.82 (1H, d, J=9.5 Hz), 11.61 (1H, br-s)

(4) 6 - (4 - 溴丁氧基) 喹诺酮

白色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.75-2.10 (4H, m), 3.62 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.02 (2H, t, J=6 Hz), 6.50 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.10-7.35 (3H, m), 7.84 (1H, d, J=9.5 Hz), 11.66 (1H, br-s)

参考实施例 35

按照参考实施例 5 的相同方法处理对应的原料, 得下述化合物。

(1) 6 - (3 - 邻苯二甲酰亚胺基丙氧基) - 8 - 氟喹诺酮

灰黄色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.08 (2H, quint, J=6 Hz), 3.78 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.06 (2H, t, J=6 Hz), 6.55 (1H, d, J=9.5 Hz), 6.91 (1H, dd, J=2.5, 12 Hz), 6.98 (1H, br-s), 7.76-7.96 (4H, m), 11.60 (1H, br-s)

5

(2) 6 - (2 - 邻苯二甲酰亚胺基乙氧基) 喹诺酮
白色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.67-1.90 (4H, m), 3.55-3.76 (2H, m), 3.91-4.16 (2H, m), 6.48 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.08-7.32 (3H, m), 7.76-7.95 (5H, m)

10

(3) 6 - (4 - 邻苯二甲酰亚胺基丁氧基) 喹诺酮
灰黄色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 3.99 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.25 (2H, t, J=5.5 Hz), 6.47 (1H, d, J=10 Hz), 7.10-7.30 (3H, m), 7.75-7.79 (5H, m)

15

参考实施例 36

参照参考实施例 2 的相同方法处理对应的原料, 得下述化合物。

(1) 6 - (3 - 氨基丙氧基) - 8 - 氟喹诺酮盐酸盐
白色粉末

20

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.06 (2H, quint, J=6 Hz), 2.87-3.10 (2H, m), 4.12 (2H, t, J=6 Hz), 6.57 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.07-7.26 (2H, m), 8.88 (1H, br-d, J=10 Hz), 8.05-8.45 (3H, m), 11.40-11.88 (1H, m)

25

(2) 6 - (3 - 氨基丙氧基) - 8 - 甲氧基喹诺酮盐酸盐
灰黄色粉末

30

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.04-2.10 (2H, m), 2.96 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.10 (2H, t, J=6 Hz), 6.55 (1H, d, J=9.5 Hz), 6.81-6.84 (2H, m), 7.85 (1H, d, J=9.5 Hz), 8.10-8.35 (3H, m)

(3) 6 - (2 - 氨基乙氧基) 喹诺酮

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 2.88 (2H, t, $J=5.5$ Hz), 3.93 (2H, t, $J=5.5$ Hz),
5 6.48 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.11-7.25 (3H, m), 7.83 (1H, d, $J=9.5$ Hz)

(4) 6 - (4 - 氨基丁氧基) 喹诺酮

灰黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 1.67-1.97 (4H, m), 2.83 (2H, t, $J=6.5$ Hz),
10 4.01 (2H, t, $J=6$ Hz), 6.50 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.10-7.37 (3H, m), 7.84 (1H, d, $J=9.5$
Hz)

参考实施例 37

15 60 °C 下往 N - 甲基环己胺 (17g) 与 6N 盐酸水溶液 (90ml) 中滴
加亚硝酸钠 (20.7g) 与水 (60ml) 的溶液。混合物于 60 °C 搅拌 2 小时,
用甲醇 (300ml) 稀释。往混合物中加氢氧化钠 (45g) 与水 (100ml)
的溶液和亚磺酸甲脒 (39g)。混合物回流 2 小时, 用水稀释 (400ml)。
20 混合物用二氯甲烷萃取 3 次, 萃取液用饱和氯化钠水溶液洗, 无水硫酸
镁干燥, 减压浓缩除去溶剂。残留物减压蒸馏, 得 1 - 甲基 - 1 - 环己
基胍 (10g), 为无色油状物。

B.p. 76 - 78 °C/19mmHg

按参考实施例 37 的相同方法处理对应的原料, 得到下面的化合物。

1 - 环丙基 - 1 - 环己基胍

25 灰黄色油状物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.46-0.60 (4H, m), 1.01-1.43 (5H, m), 1.56-1.70
(1H, m), 1.73-1.85 (2H, m), 1.81-2.08 (3H, m), 2.43-2.58 (1H, m), 3.06 (2H, br-s)

30 参考实施例 38

往 N - (反式 - 2 - 羟基环己基) - N - 环丙胺 (20g) 与甲基乙
基酮 (260ml) 的溶液中, 于搅拌和室温下加入 D - 二 - 对甲苯酰基酒

- 石酸 (49.8g) 与甲基乙基酮 (200ml) 的溶液。混合物室温搅拌 15 小时, 过滤收集沉淀的结晶, 依次用甲基乙基酮洗和丙酮洗。这样得到的结晶用甲醇和乙腈重结晶, 得 (R,R) - (-) - 反式 - N - (2 - 羟基环己基) - N - 环丙胺 D - 二 - 对甲苯酰基酒石酸盐 (22.0g), 为白色粉末。

M.p. 165 °C.

参考实施例 39

- 室温及搅拌下往氢氧化钠 (4g) 与水 (80ml) 的溶液中加入 (R,R) - (-) - 反式 - N - (2 - 羟基环己基) - N - 环丙胺 D - 二 - 对甲苯酰基酒石酸盐 (20g)。混合物再在室温搅拌 0.5 小时, 用乙酸乙酯 (40ml) 萃取 2 次。往水层中加水 (40ml), 混合物再用二氯甲烷 (20ml) 萃取 3 次。合并有机层, 无水硫酸镁干燥。滤液减压浓缩除去溶剂, 得 (R,R) - (-) - 反式 - N - (2 - 羟基环己基) - N - 环丙胺 (5.2g), 为无色棒状物。

- 15 M.p. 43 - 45 °C

$[\alpha]_D^{24} = -59.3^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)。

参考实施例 40

- 室温下往水 (50ml) 和乙腈 (50ml) 的混合物中加入 6 - (3 - 氨基丙氧基) 喹诺酮盐酸盐 (5.0g) 和碳酸钾 (3.4g)。混合物室温搅拌 2 小时, 冷至 -5 °C。往混合物中滴加氯代碳酸苯酯 (3.9g), 保持混合物的温度在 0 °C 以下。混合物在相同的温度下搅拌 1 小时, 往里加水 (100ml), 混合物再搅拌 0.5 小时。过滤收集沉淀的结晶, 依次用水洗, 丙酮洗, 得 6 - (3 - 苯氧羰基氨基丙氧基) 喹诺酮 (6.0g), 为白粉末。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.95 (2H, quint, J=6.5 Hz), 3.20-3.35 (2H, m), 4.06 (2H, t, J=6.0 Hz), 6.50 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.05-7.40 (8H, m), 7.75-7.95 (2H, m), 11.65 (1H, br-s)

30 实施例 1

- 6 - [3 - (1 - 咪唑基) 羧氨基丙氧基] 喹诺酮 (100g), 和反式 - N - (2 - 羟基环己基) - N - 环丙胺 (49.6g) 悬浮于氯仿 (1

升)中,混合物回流10小时。在硅藻土上滤去不溶物,滤液依次用水洗及饱和氯化钠溶液洗,无水硫酸钠干燥,减压浓缩除去溶剂。残留物用硅胶柱色谱纯化(溶剂:二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=10:10:1),用乙醇重结晶,得6-{3-[3-(反式-2-羟基环己基)-3-环丙基脲基]丙氧基}喹诺酮(83g),为白色粉末。

M.p. 163.5 - 164.5 °C.

按照实施例1的相同方法,使用对应的原料,得到实施例7-31的化合物。

实施例2

10 室温和搅拌下,往6-{3-[N-(反式-2-羟基环己基)-N-环丙基氨基]羰基氨基丙氧基}喹诺酮(5g),三乙胺(4.2ml)和4-二甲基氨基吡啶(0.48g)与二氯甲烷(100ml)的溶液中滴加乙酸酐(3.17ml)。混合物室温搅拌2小时,往里加25%氨水(20ml),混合物搅拌1小时。分离有机层,依次用水洗,饱和氯化钠溶液洗,无水硫酸钠干燥,减压浓缩除去溶剂。残留物用硅胶柱色谱纯化(溶剂:二氯甲烷:甲醇=20:1),用乙醇-乙醚重结晶,得6-{3-[3-(反式-2-乙酰氧基环己基)-3-环丙基脲基]丙氧基}喹诺酮(4.28g),为白色粉末。

M.p. 180 - 183 °C.

20 按照实施例2的相同方法,用对应的原料,得到实施例11和14的化合物。

实施例3

25 6-(3-甲氧基丙氧基)喹诺酮(3g)溶于二甲基甲酰胺(150ml)中,往里加N-甲基-N-环己基氨基羰基氯(2.3g)和碳酸钾(2g)。混合物室温搅拌过夜,然后再于80°C加热搅拌2小时。反应溶液倾入水中,用乙酸乙酯萃取。萃取液减压浓缩,除去溶剂,残留物用硅胶柱色谱纯化(溶剂:二氯甲烷:甲醇=30:1),用乙酸乙酯重结晶,得6-[3-(1,3-二甲基-3-环己基脲基)丙氧基]喹诺酮(2.3g),为白色粉末。

30 M.p. 113 - 114 °C.

实施例4

往乙酸(100ml)中加2-氯-6-{3-[1-甲基-3-环己基-

3 - (2 - 乙酰氧基丁基)脲基]丙氧基}喹啉 (5.5g), 混合物回流 4 小时。混合物减压浓缩除去乙酸, 残留物溶入二氯甲烷, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗, 混合物用无水硫酸镁干燥, 减压浓缩除去溶剂。残留物用硅胶柱色谱纯化 (溶剂: 二氯甲烷 : 甲醇 = 20 : 1), 用二氯甲烷 - 乙醚重结晶, 得 6 - { 3 - [1 - 甲基 - 3 - 环己基 - 3 - (2 - 乙酰氧基丁基)脲基]丙氧基}喹诺酮 (2.7g), 为白色粉末。

M.p. 164 - 166 °C。

实施例 5

6 - { 3 - [1 - 甲基 - 3 - 环己基 - 3 - (2 - 乙酰氧基丁基)脲基]丙氧基}喹诺酮 (1.63g) 加到甲醇 (10ml) 中, 往里滴加 10 % 氢氧化钾水溶液 (10ml)。混合物室温搅拌过夜, 减压浓缩除去溶剂。残留物倾入水中, 用氯仿萃取。萃取液减压浓缩除去溶剂, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (溶剂: 二氯甲烷 : 甲醇 = 20 : 1), 用二氯甲烷 - 乙醚重结晶。得 6 - { 3 - [1 - 甲基 - 3 - 环己基 - 3 - (2 - 羟基丁基)脲基]丙氧基}喹诺酮 (0.6g), 为白色粉末。

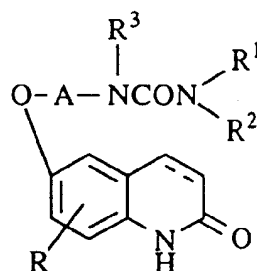
M.p. 173 - 175 °C。

按照实施例 5 的相同方法, 用对应的原料得到后面发明的实施例 6 和 8 - 10 的化合物。

实施例 6 至 31

按照实施例 3 或 4 的相同方法, 使用对应的原料, 得到表 1 的化合物。

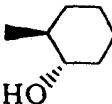
表 1



实施例 6

A: $-(CH_2)_3-$

R: H

R¹: R²: R³: H

5

外消旋化合物

喹诺酮核 3 位和 4 位间的键: 双键

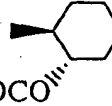
M.p. 163.5 - 164.5 °C, 晶形: 白色粉末, 形态: 游离, 重结晶溶剂: 乙醇

10 醇

实施例 7

A: $-(CH_2)_3-$

R: H

R¹: R²: R³: H

15

外消旋化合物

喹诺酮核 3 位和 4 位间的键: 双键

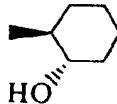
M.p. 180 - 183 °C, 晶形: 白色粉末, 形态: 游离, 重结晶溶剂: 乙醇

20 - 乙醚

实施例 8

A: $-(CH_2)_3-$

R: H

R¹: R²: R³: H

25

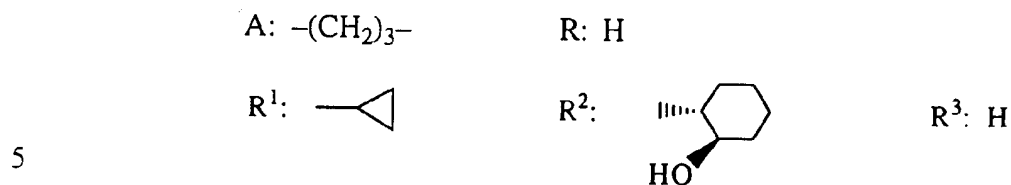
(S, S) - (+) - 异构体

喹诺酮核 3 位和 4 位间的键: 双键

M.p. 157 - 159 °C, 晶形: 白色粉末, 形态: 游离, 重结晶溶剂: 乙醇

30 $[\alpha]_D^{24} = +1.4^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

实施例 9



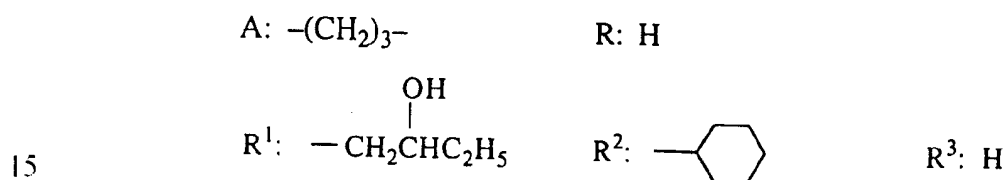
(R, R) - (-) - 异构体

喹诺酮核 3 位和 4 位间的键: 双键

M.p. 158.5 - 160 °C, 晶形: 白色粉末, 形态: 游离, 重结晶溶剂: 乙醇

10 $[\alpha]_D^{24} = -1.3^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

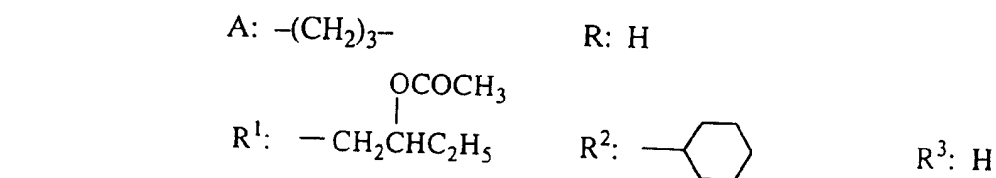
实施例 10



喹诺酮核 3 位和 4 位间的键: 双键

M.p. 104 - 111 °C, 晶形: 白色粉末, 形态: 游离, 重结晶溶剂: 乙醇 - 水

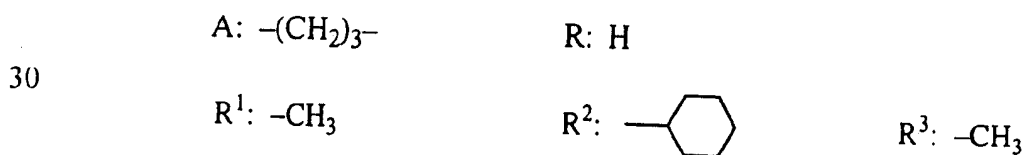
20 实施例 11



喹诺酮核 3 位和 4 位间的键: 双键

M.p. 165 - 167 °C, 晶形: 白色粉末, 形态: 游离, 重结晶溶剂: 乙醇

实施例 12



喹诺酮核 3 位和 4 位间的键: 双键

M.p. 113 - 114 °C, 晶形: 白色粉末, 形态: 游离, 重结晶溶剂: 乙酸乙酯

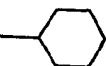
实施例 13

5

A: $-(CH_2)_3-$

R: H

R¹: $-\text{CH}_2\overset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{CH}}}\text{C}_2\text{H}_5$

R²: 

R³: $-\text{CH}_3$

10 喹诺酮核 3 位和 4 位间的键: 双键

M.p. 173 - 175 °C, 晶形: 白色粉末, 形态: 游离, 重结晶溶剂: 二氯甲烷 - 乙醚

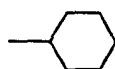
实施例 14

15

A: $-(CH_2)_3-$

R: H

R¹: $-\text{CH}_2\overset{\text{OCOCH}_3}{\underset{|}{\text{CH}}}\text{C}_2\text{H}_5$

R²: 

R³: $-\text{CH}_3$

喹诺酮核 3 位和 4 位间的键: 双键

20 M.p. 164 - 166 °C, 晶形: 白色粉末, 形态: 游离, 重结晶溶剂: 二氯甲烷 - 乙醚

实施例 15

25

A: $-(CH_2)_3-$

R: H

R¹: $-\text{CH}_3$

R²: 

R³: $-\text{C}_2\text{H}_5$

喹诺酮核 3 位和 4 位间的键: 双键

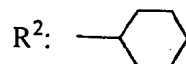
M.p. 136 - 137 °C, 形态: 游离

30

实施例 16

A: $-(CH_2)_3-$

R: H

R¹: $-CH_3$ R³: $-CH_2CH=CH_2$

5

喹诺酮核 3 位和 4 位间的键: 双键

M.p. 116 - 117 °C, 形态: 游离

实施例 17

A: $-(CH_2)_3-$

R: H

R³: HO(CH₂)₃OH

10

15

(R, R) - (-) - 异构体

喹诺酮核 3 位和 4 位间的键: 双键

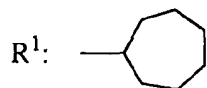
M.p. 105 - 108 °C, 晶形: 白色粉末, 形态: 游离, 重结晶溶剂: 二氯甲烷 - 乙醚

 $[\alpha]_D^{21} = -21.9^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)

20 实施例 18

A: $-(CH_2)_3-$

R: H

R³: H

HO

25

外消旋化合物

喹诺酮核 3 位和 4 位间的键: 双键

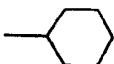
M.p. 105 - 106 °C, 晶形: 白色粉末, 形态: 游离, 重结晶溶剂: 乙醇

30

实施例 19

A: $-(CH_2)_3-$

R: H

R¹: $-\text{CH}_2\underset{\text{OC}_2\text{H}_5}{\text{CH}}\text{C}_2\text{H}_5$ R²: R³: H

5

喹诺酮核 3 位和 4 位间的键: 双键

M.p. 123 - 125 °C, 晶形: 白色粉末, 形态: 游离, 重结晶溶剂: 乙醇 - 乙醚

10 实施例 20

A: $-(CH_2)_3-$

R: H

R¹: $-\text{CH}_2\underset{\text{OCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5}{\text{CH}}\text{C}_2\text{H}_5$ R²: R³: H

15

喹诺酮核 3 位和 4 位间的键: 双键

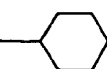
M.p. 121 - 123 °C, 晶形: 白色粉末, 形态: 游离, 重结晶溶剂: 正己烷

实施例 21

20

A: $-(CH_2)_3-$

R: H

R¹: $-\text{CH}_3$ R²: R³: $-\text{CH}_2\underset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{CH}_3$

25 喹诺酮核 3 位和 4 位间的键: 双键

M.p. 127 - 129 °C, 晶形: 白色粉末, 形态: 游离, 重结晶溶剂: 二氯甲烷 - 乙酸乙酯 - 甲醇

实施例 22

A: $-(CH_2)_3-$

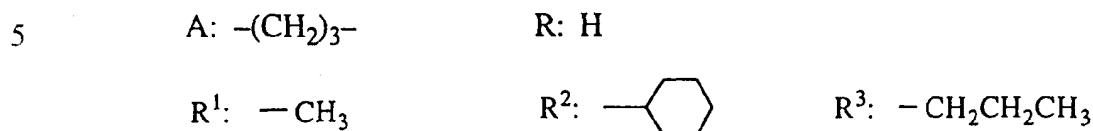
R: H

R¹: $-\text{CH}_3$ R²: R³: $-(CH_2)_3\text{OH}$

30

喹诺酮核 3 位和 4 位间的键: 双键

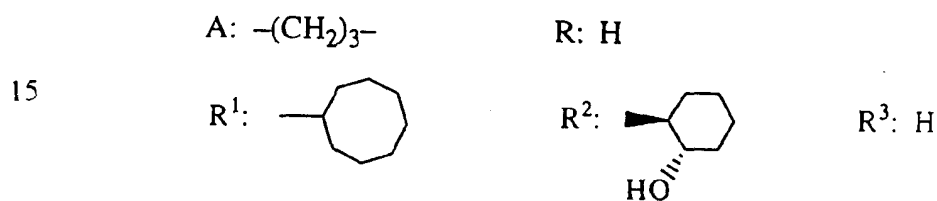
M.p. 141 - 142 °C, 晶形: 白色粉末, 形态: 游离, 重结晶溶剂: 乙醇
实施例 23



10 喹诺酮核 3 位和 4 位间的键: 双键

M.p. 119 - 119.5 °C, 晶形: 无色片状晶, 形态: 游离, 重结晶溶剂: 乙醇 - 乙醚

实施例 24



外消旋化合物

喹诺酮核 3 位和 4 位间的键: 双键

20 M.p. 110 - 114 °C, 晶形: 白色粉末, 形态: 游离, 重结晶溶剂: 乙醇
实施例 25



外消旋化合物

喹诺酮核 3 位和 4 位间的键: 单键

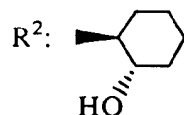
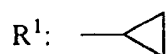
M.p. 142 - 143 °C, 晶形: 白色粉末, 形态: 游离, 重结晶溶剂: 二氯

30 甲烷 - 乙醚

实施例 26

A: $-(CH_2)_3-$

R: 8-F

R³: H

5

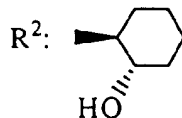
外消旋化合物

喹诺酮核 3 位和 4 位间的键: 双键

M.p. 186 - 189 °C, 晶形: 白色粉末, 形态: 游离, 重结晶溶剂: 乙醇

实施例 27

10

A: $-(CH_2)_3-$ R: 8-OCH₃R³: H

外消旋化合物

15 喹诺酮核 3 位和 4 位间的键: 双键

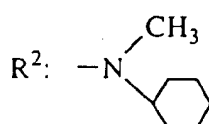
M.p. 161 - 162 °C, 晶形: 白色粉末, 形态: 游离, 重结晶溶剂: 乙醇

实施例 28

A: $-(CH_2)_3-$

R: H

20

R¹: HR³: H

喹诺酮核 3 位和 4 位间的键: 双键

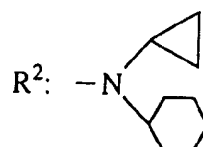
M.p. 169 - 171 °C, 晶形: 白色粉末, 形态: 游离, 重结晶溶剂: 乙醇

25 - 乙醚

实施例 29

A: $-(CH_2)_3-$

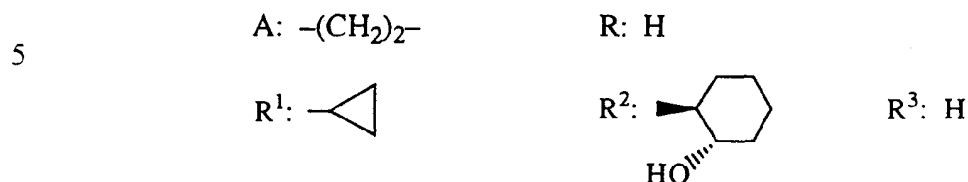
R: H

R¹: HR³: H

30

喹诺酮核 3 位和 4 位间的键: 双键

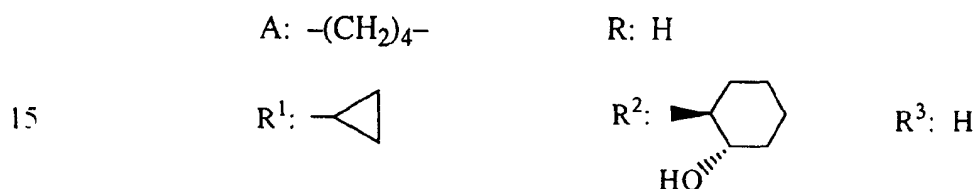
M.p. 187 - 188.5 °C, 晶形: 白色粉末, 形态: 游离, 重结晶溶剂: 乙醇
实施例 30



外消旋化合物

10 喹诺酮核 3 位和 4 位间的键: 双键

M.p. 163 - 165 °C, 晶形: 白色粉末, 形态: 游离, 重结晶溶剂: 乙醇
实施例 31



(R, R) - (-) - 异构体

喹诺酮核 3 位和 4 位间的键: 双键

20 M.p. 94 - 97 °C, 晶形: 白色粉末, 形态: 游离, 重结晶溶剂: 乙醇
[α]_D²⁰ = -1.0° (c = 1.0, 甲醇)

实施例 32

25 (R, R) - (-) - 6 - {3 - [3 - [反式 - 2 - [3 - (2 - 四氢吡喃氧基)丙氧基]环己基] - 3 - 环丙基脲基]丙氧基} - 2 - 甲氧基甲氧基喹啉 (1.7g) 溶于乙醇 (17ml) 中, 室温及搅拌下往里滴加 2N 盐酸 (17ml)。混合物室温搅拌 2 小时, 减压浓缩除去乙醇。残留物用硅胶柱色谱纯化 (溶剂: 乙酸乙酯: 正己烷 = 1:1), 用二氯甲烷 - 乙醚重结晶, 得 (R, R) - (-) - 6 - {3 - [3 - [反式 - 2 - (3 - 羟基丙氧基)环己基] - 3 - 环丙基脲基]丙氧基}喹诺酮 (1.2g), 为白色粉末。

30 M.p. 105 - 108 °C
[α]_D²¹ = -21.9° (c = 1.00, 甲醇)

实施例 33

6 - [3 - (3 - 环己基 - 3 - 甲基 - 1 - 烯丙基脲基) 丙氧基] 喹诺酮 (3.0g) 溶解在乙醇 (90ml) 中, 往里加 10 % 钨碳 (0.3g), 混合物在室温和 1 大气压氢气压下催化氢化。反应完成后滤去催化剂, 滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化 (溶剂: 二氯甲烷 : 甲醇 = 20 : 1), 用乙醇 - 乙醚重结晶, 得 6 - [3 - (3 - 环己基 - 3 - 甲基 - 1 - 烯丙基脲基) 丙氧基] 喹诺酮 (2.1g), 为无色片状晶。

M.p. 119 - 119.5 °C

按照实施例 33 的相同方法处理对应的原料, 得到实施例 15 的化合物。

实施例 34

往二甲基甲酰胺 (45ml) 和水 (5ml) 的混合物中加 6 - (3 - 苯氧羰基氨基丙氧基) 喹诺酮 (5.0g) 和 (R,R) - (-) - N - (反式 - 2 - 羟基环己基) - N - 环丙基胺 (2.4g), 混合物在 85 °C 加热搅拌 6 小时。在 80 °C 往混合物中加水 (80ml), 混合物冷却, 同时混合物搅拌过夜。过滤收集沉淀的结晶, 用水洗, 用硅胶柱色谱纯化 (溶剂: 二氯甲烷 : 甲醇 : 乙酸乙酯 = 5 : 1 : 5), 乙醇重结晶, 得 (R,R) - (-) - 6 - [3 - [3 - (反式 - 2 - 羟基环己基) - 3 - 环丙基脲基] 丙氧基] 喹诺酮 (2.9g), 为白色粉末。

M.p. 158.5 - 160 °C

$[\alpha]_D^{24} = -1.3^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

按照实施例 34 的相同方法处理对应的原料, 得到实施例 6 - 8 和 10 - 31 的化合物。

药理实验 1 抑制血小板聚集活性

(1) 制备富血小板血浆 (PRP) :

从非麻醉雄兔 (NZW 种, 体重 2 - 3kg) 的颈动脉取血, 与 1/10 体积柠檬酸混合。分离得到的血并置于塑料试管中 (每支试管约 7ml), 室温下在 900rpm 离心 15 分钟, 得到混浊的上层液为富血小板血浆 (PRP)。分离了 PRP 的残留物在 300rpm 离心 10 分钟, 收集上清液为贫血小板血浆 (PPP)。将 PRP 用 PPP 稀释使它们的浓度调至 5×10^6 个细胞/ μ l, 用于测定血小板聚集抑制活性。

(2) 测定抑制血小板聚集活性的试验方法:

按照 Born 的比浊法测定血小板聚集。即把待测化合物溶于二甲基甲酰胺中，这样得到的待测化合物的溶液（1μl）倾入比色管中，再往里加 PRP（200μl）。立即将比色管放到测定血小板聚集活性的仪器中，PAM - 8T（Mevanix 公司制造），混合物 37℃ 孵育。准确 3 分钟后，

5 加入二磷酸腺苷（ADP，PA 测定 ADP [MCM]，购自 MC Medical Ltd.）与生理盐水的溶液与胶原溶液（Collagenreagent Horm, 购自 MC Medical Ltd.）（20μl）。ADP 溶液或胶原溶液的终浓度分别为 7.5μM 或 20μg/ml。

由下面的公式计算最大聚集率和聚集抑制率。

10

$$\text{最大聚集率} = \frac{X - \text{PRP 的透光率}}{\text{PPP 的透光率} - \text{PRP 的透光率}} \times 100$$

X 为聚集响应曲线的最大透光率

15

$$\text{聚集抑制率} = 1 - \frac{\text{由待测化合物处理的 RPR 的最大聚集率}}{\text{由溶剂处理的 PRP 的最大聚集率}} \times 100$$

IC₅₀，定义为血小板聚集反应抑制到 50% 所需要待测化合物的浓度，由两种不同待测化合物浓度的聚集抑制率测定。结果见表 2。

20

表 2

被测化合物	ADP IC ₅₀ (μmole)	胶原 IC ₅₀ (μmole)
实施例 6 的化合物	1.8	1.9
实施例 7 的化合物	18.2	2.1
实施例 8 的化合物	2.1	2.0
实施例 9 的化合物	1.9	2.0
实施例 10 的化合物	0.4	0.3
实施例 11 的化合物	0.6	2.1
实施例 12 的化合物	31.6	20.5
实施例 13 的化合物	2.1	2.0
实施例 14 的化合物	1.5	2.2
实施例 15 的化合物	15.2	16.1
实施例 16 的化合物	4.6	20.0
实施例 17 的化合物	0.14	2.39
实施例 18 的化合物	0.12	0.03
实施例 19 的化合物	0.18	0.59
实施例 20 的化合物	0.22	0.29
实施例 21 的化合物	2.08	3.25
实施例 22 的化合物	1.31	2.80
实施例 23 的化合物	13.4	2.51
实施例 24 的化合物	0.08	0.03
实施例 25 的化合物	4.65	3.90
实施例 26 的化合物	0.45	3.03
实施例 27 的化合物	31.6	31.6
实施例 28 的化合物	0.11	0.10
实施例 29 的化合物	0.01	0.03
实施例 30 的化合物	3.67	2.94
实施例 31 的化合物	15.7	2.57

药理试验 2 抗血栓活性

由口服待测化合物抑制由于静脉注射胶原引起小鼠肺栓塞致死的活性评价待测化合物的抗血栓活性（肺栓塞抑制活性）。

雄性 ICR 小鼠（5 周龄，体重约 25g）隔夜禁食，分组（每组 15 只小鼠）并编号。小鼠口服被测化合物悬浮于 1 % 羟丙基甲基纤维素 2910 TC - 5（PHMC，Shin - etsu Chemical Co., Ltd 制）的溶液，10 分钟后以恒定速度由小鼠尾静脉注射胶原溶液（它们的制备方法和剂量后面解释）。由给予胶原 1 小时后小鼠的死亡数确定小鼠的致死率。通过小鼠致死率的抑制率（%）评价被测化合物的抗血栓活性。4 ℃ 将胶原（III 型，Sigma Chemical Ltd 制）溶于含 2mM 氯化钙和 5 % 葡萄糖的 0.05M 乙酸溶液中，调胶原的终浓度至 2.5mg/ml，然后在实验的前一天用氢氧化钠调 pH 至 7.4。胶原溶液于 37 ℃ 搅拌孵育 2 小时，然后在室温搅拌过夜。实验前再调胶原溶液 pH 至 7.4。精确确定由尾静脉注射的胶原溶液的量，使由肺栓塞造成的致死率为大约 75 %。结果见表 3。

表 3

被测化合物	肺动脉栓塞抑制活性 (%) 30mg/kg
实施例 6 的化合物	100
实施例 7 的化合物	67
实施例 8 的化合物	100
实施例 9 的化合物	100
实施例 10 的化合物	74
实施例 11 的化合物	80
实施例 12 的化合物	100
实施例 13 的化合物	58
实施例 14 的化合物	66
实施例 15 的化合物	86
实施例 16 的化合物	77
实施例 17 的化合物	100
实施例 18 的化合物	69
实施例 19 的化合物	84
实施例 20 的化合物	66
实施例 21 的化合物	59
实施例 22 的化合物	69
实施例 23 的化合物	90
实施例 24 的化合物	100
实施例 25 的化合物	100
实施例 26 的化合物	85
实施例 27 的化合物	80
实施例 28 的化合物	100
实施例 29 的化合物	91
实施例 30 的化合物	100
实施例 31 的化合物	48

药理实验 3 内皮增厚抑制活性

雄性 SD 大鼠 (6 周龄) 分组 (每组 8 只) 并编号。大鼠口服被测化合物与 1 % 羟丙基甲基纤维素 2910 TC - 5 (PHMC , Shin - etsu

- Chemical Co., Ltd 制) 的悬浮溶液。对照组大鼠只口服 1 % HPMC 溶液而不服被测化合物。1 小时或 2 小时后, 2 支法国气体导管 (Baxter Travenol Inc. 制造) 插入大鼠左颈总动脉, 且动脉用气导管摩擦 5 次损伤。气导管摩擦的那天计作第 0 天。后一天 (第 1 天) 大鼠 (早晚各 1 次) 服用被测化合物 2 次。第 2 天在服用被测化合物大约 1 小时后经鼠尾静脉注射 1.48MBq/ml ^3H - 胸苷 (剂量: 5ml/kg, NEN 研究产品, Ltd. 制) 以便使每只大鼠被气导管损伤之后的时间相等。经尾静脉注射 ^3H - 胸苷准确 45 分钟后取出大鼠的颈总动脉。在被测化合物处理组中, 只取出被气导管损伤的左颈总动脉, 对照组左和右颈总动脉都取出。这样得到的颈总动脉准确切成 1cm 长的段, 不必要部分, 例如外膜或神经全弃去。颈总动脉放入玻璃小瓶, 往里加 0.5N 氢氧化钠 (0.5ml), 在 37 °C 孵育过夜的混合物被溶解。混合物用 5N 盐酸 (0.05ml) 中和, 往里再加过氧化氢水溶液 (0.1ml)。往里加 aquasol II (10ml, Du Pont Co. 制), 混合物充分搅拌, 然后放置 30 分钟。混合物中的氚的放射性用液闪仪计数器计数。用下面的公式计算被测化合物的内膜增厚活性。

$$\text{内膜增厚抑制率 (\%)} = \frac{L(c) - L}{L(c) - R(c)} \times 100$$

- 20 $L(c)$: 对照组的左颈总动脉中氚的量 (dpm)
 $R(c)$: 对照组的右颈总动脉中氚的量 (dpm)
 L : 被测化合物处理组的左颈总动脉中氚的量 (dpm)
 结果见表 4

表 4

被测化合物	剂量 (mg/kg)	内膜增厚抑制活性
实施例 6 的化合物	10	31.4
实施例 7 的化合物	30	15.2
实施例 8 的化合物	30	13.3
实施例 9 的化合物	10	26.8
实施例 10 的化合物	30	34.2
实施例 11 的化合物	30	33.0
实施例 12 的化合物	30	21.1
实施例 13 的化合物	30	16.6
实施例 14 的化合物	30	15.7
实施例 15 的化合物	30	11.9
实施例 16 的化合物	30	33.3
实施例 17 的化合物	30	16.0
实施例 18 的化合物	30	19.0
实施例 19 的化合物	30	23.4
实施例 26 的化合物	30	16.0
实施例 28 的化合物	30	27.8
实施例 29 的化合物	30	29.3

药理实验 4

cGMP - 抑制的 cAMP 磷酸二酯酶 (PDE3) 抑制活性

按照 Biochemica et Biophysica Acta, 429, pp. 485 - 497
 5 (1976) 和 Biochemical Medicine, 10, pp. 301 - 311 (1974) 中发表的方法测定本发明化合物的 PDE3 抑制活性。

PDE 酶是通过来自 PDE3 的 cDNA 的杆状表达系统的昆虫细胞 Sf9 表达制备的重组酶 (见 Diabetes, 44, p. 67, (1995))。该 cDNA 为人心肌环 GMP 抑制的 PDE, 参见 (hcGIP2, reference Proc. Natl. Acad. Sci.
 10 USA, 89, 3721, (1992), GenBank M91667)。

在 50mM Tris - HCl 缓冲液 (pH 8.0), 0.5mM MgCl₂, 2mM EGTA, 0.1mg/ml BSA, 0.4μM [8 - ³H] cAMP, PDE 酶的被测化合物的反应混合物中测定 PDE 活性, 反应混合物于 30 °C 孵育 15 分钟使 PDE

酶活化, 反应混合物于 100 °C 孵育 6 分钟淬灭使 PDE 酶失活。反应混合物冷却, 往里加蛇毒使终浓度达 0.1mg/ml。混合物于 30 °C 孵育 10 分钟使产生 [8 - ³H]腺苷。用阳离子交换柱分离和收集这样得到的 [8 - ³H]腺苷, 用液闪仪测定它们的放射活性。

- 5 被测化合物溶于 N, N - 二甲基甲酰胺 (DMF) 中, 这样得到的被测化合物加到反应混合物中使在反应混合物中的终浓度控制为 0.5 %。每项测定都做两次。从测量结果评价反应混合物中每种浓度被测化合物的 PDE 活性 (Vs), 以对照组 (此时用 DMF 代替被测化合物溶液) 中的 PDE 活性 (Vc) 为基础, 按照下面的方程计算被测化合物的 PDE 活性抑制活性 (%)。

$$\text{PDE 活性抑制率 (\%)} = \frac{V_c - V_s}{V_c} \times 100$$

- 15 PDE 抑制活性用 IC₅₀ 表示, IC₅₀ 定义为将 PDE 活性抑制到 50 % 所需要的被测化合物的浓度。结果见表 5。

表 5

被测化合物	PDE 抑制活性 IC ₅₀ (mole)
实施例 8 的化合物	1.13 × 10 ⁻⁷
实施例 9 的化合物	9.30 × 10 ⁻⁸
实施例 10 的化合物	2.43 × 10 ⁻⁸
实施例 12 的化合物	1.97 × 10 ⁻⁷
实施例 17 的化合物	6.08 × 10 ⁻⁸
实施例 24 的化合物	6.47 × 10 ⁻¹⁰
实施例 26 的化合物	7.46 × 10 ⁻⁸
实施例 27 的化合物	2.18 × 10 ⁻⁶
实施例 28 的化合物	8.26 × 10 ⁻¹⁰