

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D471/04

C07D519/00

A61K 31/47 A61K 31/445

//C07D471/04,221:

00,209: 00

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 98109504.6

[45]授权公告日 2001年11月28日

[11]授权公告号 CN 1075499C

[22]申请日 1993.1.9

[21]申请号 98109504.6

分案原申请号 93100215.X

[30]优先权

[32]1992.1.10 [33]DE [31]P4200414.4

[32]1992.3.19 [33]DE [31]P4208789.9

[32]1992.3.19 [33]DE [31]P4208792.9

[73]专利权人 拜尔公司

地址 联邦德国莱沃库森

[72]发明人 U·彼得森 T·菲利普斯 A·克雷斯

K·格罗 T·申克 K·D·布雷姆

R·恩达曼 K·G·梅茨格 I·霍勒

[56]参考文献

EP 391132 1990.10.10 C07D471/04

审查员 陈真

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜

权利要求书 10 页 说明书 89 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 喹诺酮甲酸和萘啶酮甲酸衍生物

[57]摘要

本发明涉及新的喹诺酮甲酸和萘啶酮甲酸衍生物及其制备方法;涉及含有它们的抗菌剂和食物添加剂。

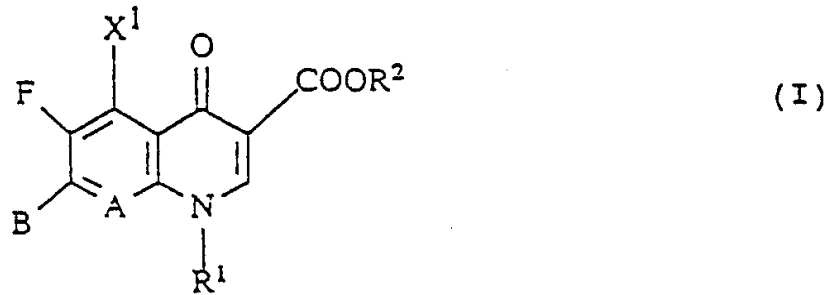
I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

知识产权出版社出版

权 利 要 求 书

1. 式(I)化合物的可药用酸加成盐的水合物及式(I)羧酸化合物的碱金属和碱土金属盐和银盐的水合物, 式(I)为:

5



10

式中

A 代表 CH, CF, CCl, C-OCH₃, C-CH₃ 或 N;

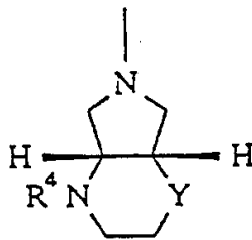
X¹ 代表 H, 卤素, NH₂ 或 CH₃;

15 R¹ 代表 C₁-C₃-烷基, FCH₂CH₂-, 环丙基或任选被卤素单取代至三取代的苯基, 或者 A 和 R¹ 一起代表具有 C-O-CH₂-CH(CH₃)-结构的桥;

R² 代表 H, 任选被羟基、卤素或氨基取代的 C₁-C₃-烷基, 或 5-甲基-2-氧代-1, 3-二氧杂环戊烯-4-基甲基;

B 代表具有 (1S, 6S) 构型的下式基团:

20



25

式中

Y 代表 CH₂,

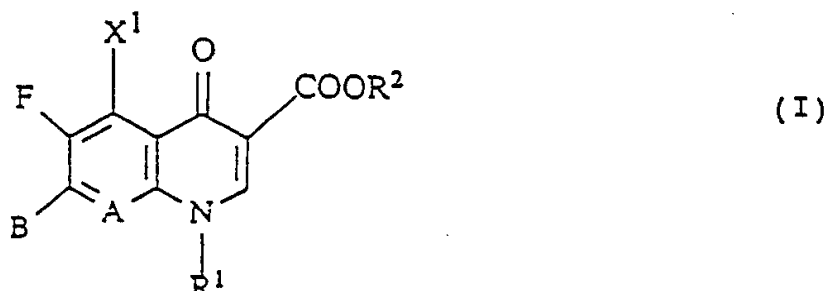
R⁴ 代表 H, C₁-C₃-烷基, 5-甲基-2-氧代-1, 3-二氧杂环戊烯-4-基甲基,

C₂-C₅-氧代烷基, CH₂-CO-C₆H₅, CH₂CH₂CO₂R', R'O₂C-CH=C-CO₂R',

-CH=CH-CO₂R' 或 CH₂CH₂-CN, 其中 R' 代表氢或 C₁-C₃-烷基。

2. 式(I)化合物的可药用酸加成盐的水合物及式(I)羧酸化合物的碱金属和碱土金属盐和银盐的水合物, 式(I)为:

5



10

式中

A 代表 CH, CF, CCl, C-OCH₃, C-CH₃ 或 N;

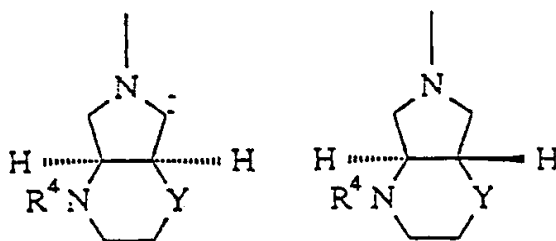
X¹ 代表 H, 卤素, NH₂ 或 CH₃;

15 R¹ 代表 C₁-C₃-烷基, FCH₂CH₂-, 环丙基或任选被卤素单取代至三取代的苯基, 或者 A 和 R¹ 一起代表具有 C-O-CH₂-CH(CH₃)-结构的桥;

R² 代表 H, 任选被羟基、卤素或氨基取代的 C₁-C₃-烷基, 或 5-甲基-2-氧代-1, 3-二氧杂环戊烯-4-基甲基;

B 代表具有 (1R, 6S) 或 (1S, 6S) 构型的下式基团:

20



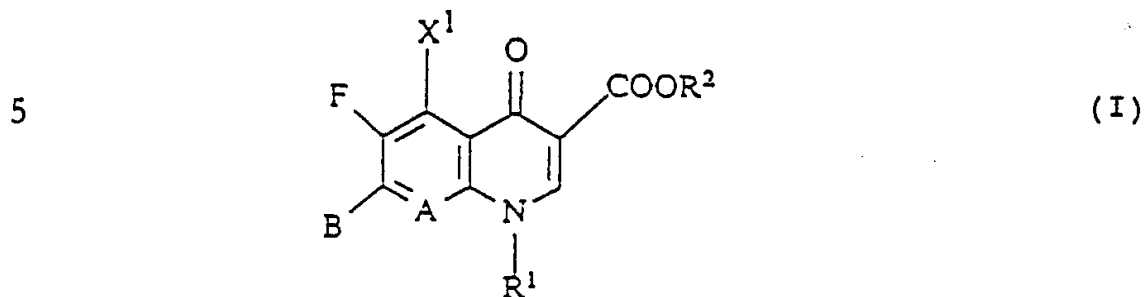
式中

25

Y 代表 O,

R⁴ 代表 H, C₁-C₃-烷基, 5-甲基-2-氧代-1, 3-二氧杂环戊烯-4-基甲基, C₂-C₅-氧代烷基, CH₂-CO-C₆H₅, CH₂CH₂CO₂R', R'O₂C-CH=C-CO₂R', -CH=CH-CO₂R' 或 CH₂CH₂-CN, 其中 R' 代表氢或 C₁-C₃-烷基。

3. 式(I)化合物的可药用酸加成盐的水合物及式(I)羧酸化合物的碱金属和碱土金属盐和银盐的水合物, 式(I)为:



10 式中

A 代表 CH, CF, CCl, C-OCH₃, C-CH₃ 或 N;

X¹ 代表 H, 卤素, NH₂ 或 CH₃;

R¹ 代表 C₁-C₃-烷基, FCH₂CH₂-, 环丙基或任选被卤素单取代至三取代的苯基, 或者 A 和 R¹ 一起代表具有 C-O-CH₂-CH(CH₃)-结构的桥;

15 R² 代表 H, 任选被羟基、卤素或氨基取代的 C₁-C₃-烷基, 或 5-甲基-2-氧代-1, 3-二氧杂环戊烯-4-基甲基;

B 代表下式的基团:



式中

Y 代表 O 或 CH₂,

25 R³ 代表 C₂-C₅-氧代烷基, CH₂-CO-C₆H₅, CH₂CH₂CO₂R', R'O₂C-CH=C-CO₂R',

-CH=CH-CO₂R' 或 CH₂CH₂-CN, 其中 R' 代表氢或 C₁-C₃-烷基。

4. 根据权利要求 1 或 2 的水合物: 其中

A 代表 CH, CF, CCl, C-OCH₃ 或 N;

X¹ 代表 H, F, Cl, Br, NH₂ 或 CH₃;

R¹ 代表 C₂H₅, 环丙基或 2, 4-二氟苯基, 或者 A 和 R¹ 一起代表桥结构 C-O-CH₂-CH(CH₃)-;

5 R² 代表 H, CH₃, C₂H₅ 或 5-甲基-2-氧代-1, 3-二氧杂环戊烯-4-基-甲基;

R⁴ 代表 H, C₁-C₃-烷基, 5-甲基-2-氧代-1, 3-二氧杂环戊烯-4-基-甲基, CH₂-CO-CH₃, CH₂-CO-C₆H₅, CH₂CH₂-CO-CH₃, CH₂CH₂CO₂R', R'O₂C-CH = C-CO₂R', -CH = CH-CO₂R' 或 CH = CH₂-CN, 其中 R' 代

10 表 C₁-C₂-烷基。

5. 根据权利要求 3 的水合物, 其中

A 代表 CH, CF, CCl, C-OCH₃ 或 N;

X¹ 代表 H, F, Cl, Br, NH₂ 或 CH₃;

15 R¹ 代表 C₂H₅, 环丙基或 2, 4-二氟苯基, 或者 A 和 R¹ 一起代表桥结构 C-O-CH₂-CH(CH₃)-;

R² 代表 H, CH₃, C₂H₅ 或 5-甲基-2-氧代-1, 3-二氧杂环戊烯-4-基-甲基;

R³ 代表 CH₂-CO-CH₃, CH₂-CO-C₆H₅, CH₂CH₂-CO-CH₃, CH₂CH₂CO₂R', R'O₂C-CH = C-CO₂R', -CH = CH-CO₂R' 或 CH₂CH₂-CN, 其中 R' 代表

20 C₁-C₂ 烷基。

6. 根据权利要求 1 的水合物, 选自 8-氟-1-环丙基-7-([S, S]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-6-氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸的可药用酸加成盐和银盐的水合物。

25 7. 根据权利要求 1 的水合物, 选自 1-环丙基-7-([S, S]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-6-氟-1, 4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉甲酸的可药用酸加成盐和银盐的水合物。

8. 根据权利要求 1 的水合物, 选自下述化合物的可药用酸加成盐和其银盐的水合物:

1-环丙基-7-([S, S]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-6, 8-二氟

-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸,

1-环丙基-7-([S, S]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-6-氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸, 和

1-环丙基-7-([S, S]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-5, 6, 8-三氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸.

9. 制备权利要求 3 或 5 的式(I)化合物的方法, 其中

A 代表 CH, CF, CCl, C-OCH₃, C-CH₃ 或 N;

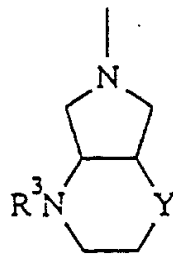
X¹ 代表 H, 卤素, NH₂ 或 CH₃;

R¹ 代表 C₁-C₃-烷基, FCH₂CH₂-, 环丙基或任选被卤素单取代至三取代的苯基, 或者 A 和 R¹ 一起代表具有 C-O-CH₂-CH(CH₃)-结构的桥;

R² 代表 H, 任选被羟基、卤素或氨基取代的 C₁-C₃-烷基或 5-甲基-2-氧代-1, 3-二氧杂环戊烯-4-基甲基;

B 代表下式的基团:

15



20 式中

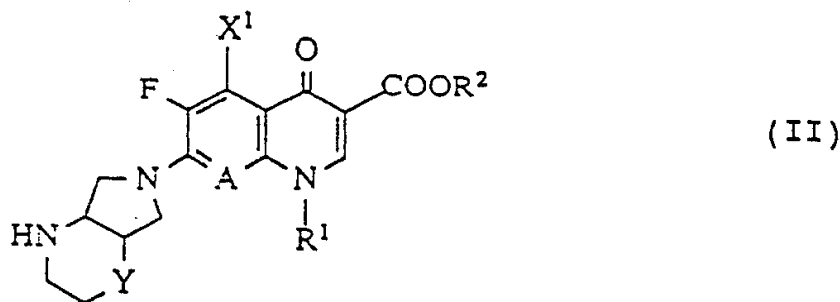
Y 代表 O 或 CH₂,

R³ 代表 C₂-C₅-氧代烷基, CH₂-CO-C₆H₅, CH₂CH₂CO₂R' 或 CH₂CH₂-CN, 其中 R' 代表氢或 C₁-C₃-烷基;

所述方法的特征在于: 必要时在酸结合剂存在下, 将式(II)化合物式(III)化合物反应; 式(II)是

25

5



式中 A、Y、X¹、R¹ 和 R² 的定义同前；式(III)是



10 式中 R³ 的定义同上，X³ 代表卤素。

10. 根据权利要求 9 的方法，其中在式(III)中 X³ 代表氯、溴或碘。

11. 制备权利要求 3 或 5 的式(I)化合物的方法，其中

A 代表 CH, CF, CCl, C-OCH₃ 或 N;

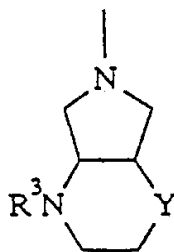
X¹ 代表 H, 卤素, NH₂ 或 CH₃;

15 R¹ 代表 C₁-C₃-烷基, FCH₂CH₂-, 环丙基或任选被卤素单取代至三取代的苯基；或者 A 和 R¹ 一起代表具有 C-O-CH₂-CH(CH₃)-结构的桥；

R² 代表 H, 任选被羟基、卤素或氨基取代的 C₁-C₃-烷基, 或 5-甲基-2-氧代-1, 3-二氧杂环戊烯-4-基甲基；和

B 代表下式的基团：

20

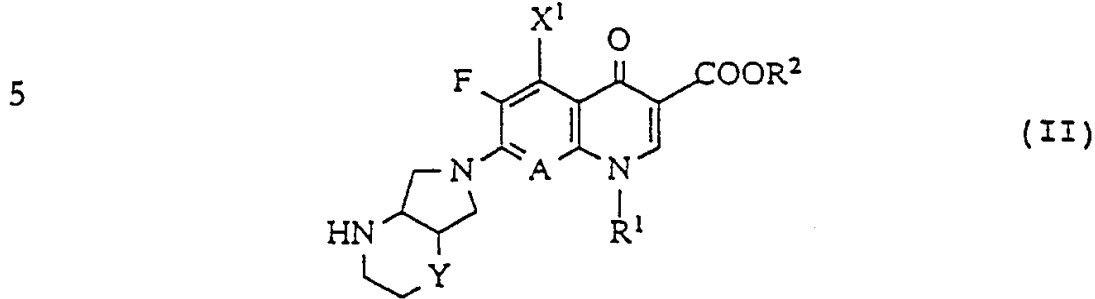


25

式中

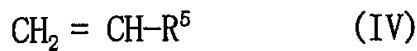
Y 代表 O 或 CH₂,

R³ 代表 CH₂CH₂-CO-CH₃, CH₂CH₂-CO₂R', R'O₂C-CH = C-CO₂R',
 -CH = CH-CO₂R' 或 CH₂CH₂-CN, 其中 R' 代表氢或 C₁-C₃-烷基;
 所述方法的特征在于: 将式 (II) 化合物与迈克尔受体反应:



式中 A、Y、X¹、R¹ 和 R² 的定义同前。

10 12. 根据权利要求 11 的方法, 其中所述的迈克尔受体是乙炔二酸二烷基酯、丙炔酸烷基酯或与下面的式 (IV) 化合物,



15 式中 R⁵ 代表 COCH₃、CO₂R' 或 CN。

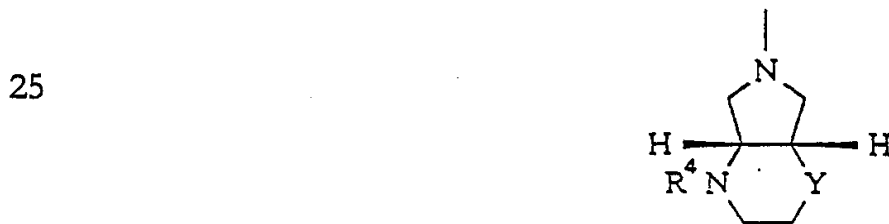
13. 制备权利要求 1 的式 (I) 化合物的方法, 其中
 A 代表 CH, CF, CCl, C-OCH₃, C-CH₃ 或 N;

X¹ 代表 H, 卤素, NH₂ 或 CH₃;

20 R¹ 代表 C₁-C₃-烷基, FCH₂CH₂-, 环丙基或任选被卤素单取代至三取代的苯基, 或者 A 和 R¹ 一起代表具有 C-O-CH₂-CH(CH₃)-结构的桥;

R² 代表 H, 任选被羟基、卤素或氨基取代的 C₁-C₃-烷基, 或 5-甲基-2-氧代-1, 3-二氧杂环戊烯-4-基甲基; 和

B 代表下式的基团:



式中

Y 代表 CH_2 ,

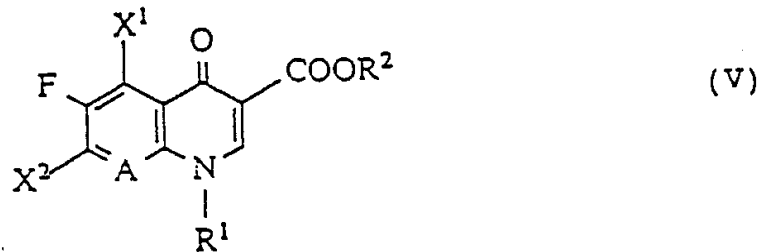
R^4 代表 H, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基, $\text{C}_2\text{-C}_5$ -氧代烷基, $\text{CH}_2\text{-CO-C}_6\text{H}_5$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}'$,

$\text{R}'\text{O}_2\text{C-CH}=\text{C-CO}_2\text{R}'$, $-\text{CH}=\text{CH-CO}_2\text{R}'$ 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-CN}$, 或代表 5-甲基-2-

5 氧代-1, 3-二氧杂环戊烯-4-基甲基, 其中 R' 代表氢或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基;

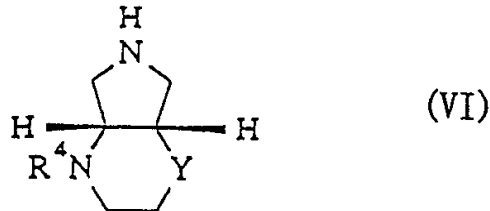
所述方法的特征在于: 必要时在酸清除剂存在下, 将式 (V) 化合物

10



式中 A, R^1 , R^2 和 X^1 的定义同前, X^2 代表卤素, 与式 (VI) 的对映异构纯的化合物反应,

15



20

式中 Y 代表 CH_2 , 和 R^4 代表 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基;

然后任选将反应产物进一步与式 (IIIa) 化合物或者与迈克尔受体反应,

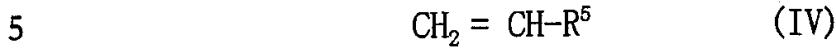
式 (IIIa) 是

25



式中 X^3 的定义同前, R^4 代表 $\text{C}_2\text{-C}_5$ -氧代烷基, $\text{CH}_2\text{-CO-C}_6\text{H}_5$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}'$ 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, 其中 R' 代表氢或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基。

14. 根据权利要求 13 的方法, 其中在式(V)中 X^2 代表氟或氯; 而所述的迈克尔受体是乙炔二酸二烷基酯, 丙炔酸烷基酯或式(IV)化合物式(IV)为



式中 R^5 代表 COCH_3 , $\text{CO}_2\text{R}'$ 或 CN .

15. 制备权利要求 2 的式(I)化合物的方法, 其中

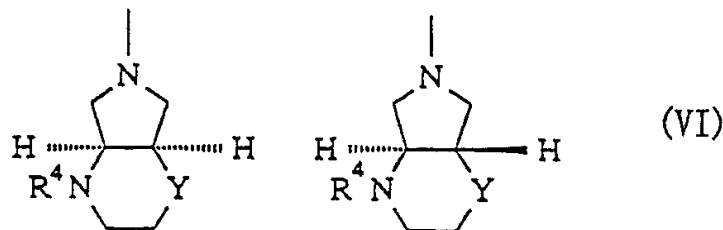
A 代表 CH , CF , CCl , $\text{C}-\text{OCH}_3$, $\text{C}-\text{CH}_3$ 或 N ;

10 X^1 代表 H , 卤素, NH_2 或 CH_3 ;

R^1 代表 C_1-C_3 -烷基, FCH_2CH_2- , 环丙基或任选被卤素单取代至三取代的苯基, 或者 A 和 R^1 一起代表具有 $\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 结构的桥;

R^2 代表 H , 任选被羟基、卤素或氨基取代的 C_1-C_3 -烷基, 或 5-甲基-2-氧代-1, 3-二氧杂环戊烯-4-基甲基; 和

15 B 代表下式的基团:



式中

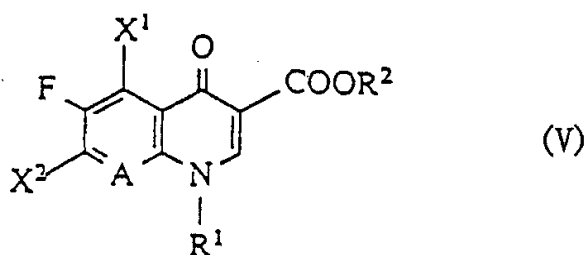
Y 代表 O,

R^4 代表 H , C_1-C_3 -烷基, C_2-C_5 -氧代烷基, $\text{CH}_2-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}'$,

$\text{R}'\text{O}_2\text{C}-\text{CH} = \text{C}-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CH} = \text{CH}-\text{CO}_2\text{R}'$ 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CN}$, 或代表 5-甲基-2-

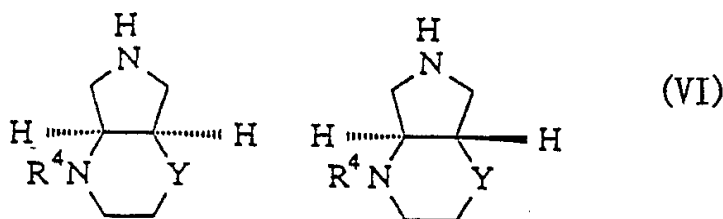
25 氧代-1, 3-二氧杂环戊烯-4-基甲基, 其中, R' 代表氢或 C_1-C_3 -烷基;

所述方法的特征在于: 必要时在酸清除剂存在下, 将式(V)化合物



5

式中 A、R¹、R² 和 X¹ 的定义同前，X² 代表卤素，与式(VI)的对映异构纯的化合物反应



10

式中 Y 代表 O，和 R⁴ 代表 H 或 C₁-C₃-烷基；

然后任选将反应产物进一步与式(IIIa)化合物或者与迈克尔受体反应，式(IIIa)是

15



式中 X³ 的定义同前，R⁴ 代表 C₂-C₅-氧代烷基、CH₂-CO-C₆H₅、CH₂CH₂CO₂R' 或 CH₂CH₂CN，其中 R' 代表氢或 C₁-C₃-烷基。

20

16. 根据权利要求 15 的方法，其中在式(V)中 X² 代表氟或氯；而所述的迈克尔受体是乙炔二酸二烷基酯，丙炔酸烷基酯或式(IV)化合物：



25

式中 R⁵ 代表 COCH₃、CO₂R' 或 CN。

17. 权利要求 1 至 8 任一权利要求的水合物在生产防治感染性疾病的药物中的应用。

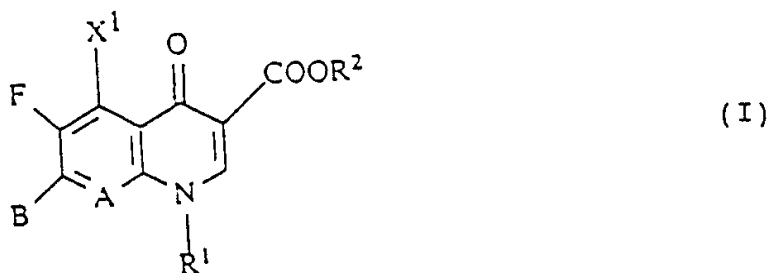
说明书

喹诺酮甲酸和萘啶酮甲酸衍生物

本发明涉及新的喹诺酮甲酸和萘啶酮甲酸衍生物及其制备方法；涉及抗菌剂和含有它们的食物添加剂。

EP-A-0350733号专利已公开了7-位被双环胺基取代的喹诺酮甲酸和萘啶酮甲酸。

本发明涉及式(I)的新化合物：



式中

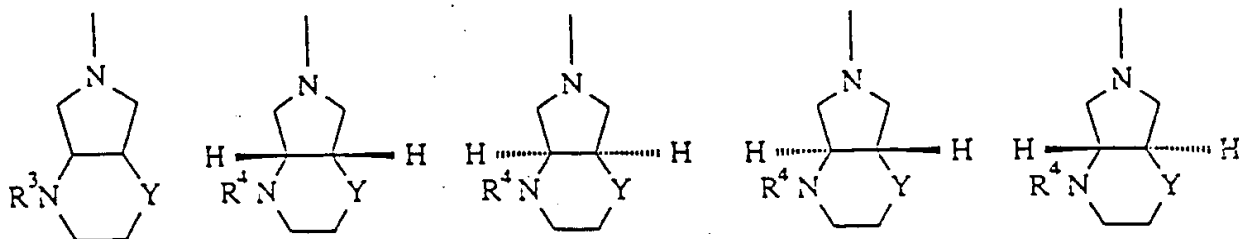
A代表CH, CF, CCl, C-OCH₃, C-CH₃或N;

X¹代表H, 卤素, NH₂或CH₃;

R¹代表C₁-C₃-烷基, FCH₂CH₂-, 环丙基或可被卤素单至三取代的苯基, 或者A和R¹一起代表具有C-O-CH₂-CH(CH₃)-结构的桥;

R²代表H, 可被羟基、卤素或氨基取代的C₁-C₃-烷基, 或5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基甲基;

B代表下式的基团:



式中

Y代表O或CH₂;

R³代表C₂-C₅-氧代烷基, CH₂-CO-C₆H₅, CH₂CH₂CO₂R',

R' O₂C-CH=C-CO₂R', -CH=CH-CO₂R' 或 CH₂CH₂-CN, 其中R'代

表氢或C₁-C₃-烷基;

R⁴代表H, C₁-C₃-烷基, C₂-C₅-氧代烷基, CH₂-CO-C₆H₅,

CH₂CH₂CO₂R', R' O₂C-CH=C-CO₂R', -CH=CH-CO₂R' 或

CH₂CH₂-CN; 或代表5-甲基-2-氧代-1, 3-二氧杂环戊烯
-4-基甲基, 其中R'代表氢或C₁-C₃-烷基;

本发明还涉及上述化合物的可药用水合物和酸加成盐, 以及所述羧酸的碱金属盐、碱土金属盐、银盐和钷盐。这些化合物具有很高的抗菌活性。本发明化合物的特别明显之处是它们对休眠的和有抗性的微生物具有高活性。

式(I)的优选化合物是下述化合物, 即其中:

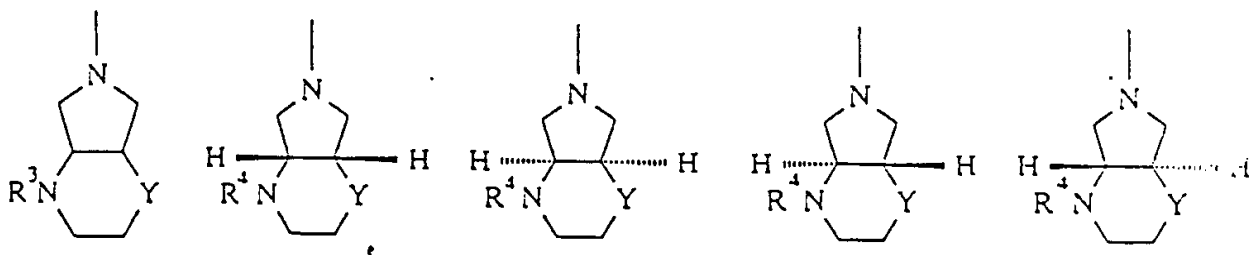
A代表CH, CF, CCl, C-OCH₃, C-CH₃或N;

X¹代表H, F, Cl, Br, NH₂或CH₃;

R^1 代表 C_2H_5 , 环丙基或2, 4-二氟苯基, 或者A和 R^1 一起代表桥结构 $C-O-CH_2-CH(CH_3)-$;

R^2 代表H, CH_3 , C_2H_5 或5-甲基-2-氧代-1, 3-二氧杂环戊烯-4-基-甲基;

B代表下式的一个基团:



式中

Y代表O或 CH_2 ;

R^3 代表 $CH_2-CO-CH_3$, $CH_2-CO-C_6H_5$, $CH_2CH_2-CO-CH_3$,

$CH_2CH_2CO_2R'$, $R'O_2C-CH=C-CO_2R'$, $-CH=CH-CO_2R'$ 或

CH_2CH_2-CN , 其中 R' 代表 C_1-C_2 -烷基;

R^4 代表H, C_1-C_3 -烷基, 5-甲基-2-氧代-1, 3-二氧杂环戊烯-4-基-甲基, $CH_2-CO-CH_3$, $CH_2-CO-C_6H_5$,

$CH_2CH_2-CO-CH_3$, $CH_2CH_2CO_2R'$, $R'O_2C-CH=C-CO_2R'$,
|

$-CH=CH-CO_2R'$ 或 CH_2CH_2-CN , 其中 R^1 代表 C_1-C_2 -烷基。

特别优选的式(I)化合物是下述化合物, 即其中:

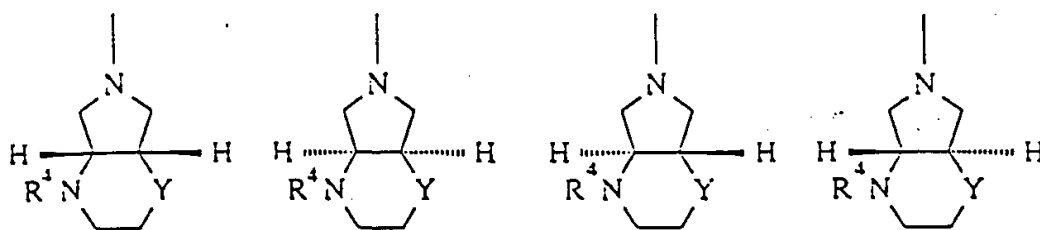
A代表CH, CF, CCl, C-O CH_3 , C- CH_3 或N;

X^1 代表H, F, Cl, Br, NH_2 或 CH_3 ;

R^1 代表 C_2H_5 , 环丙基或2, 4-二氟苯基, 或者A和 R^1 一起代表桥结构 $C-O-CH_2-CH(CH_3)-$;

R^2 代表H, CH_3 或 C_2H_5 ;

B代表下式的一个基团:



式中

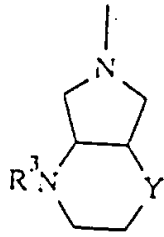
Y代表O或 CH_2 ,

R^4 代表H, C_1-C_3 -烷基, 5-甲基-2-氧代-1, 3-二氧杂环戊烯-4-基-甲基, $CH_2-CO-CH_3$, $CH_2-CO-C_6H_5$,

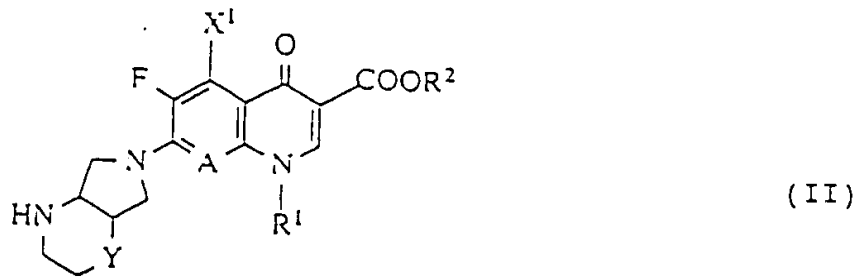
$CH_2CH_2-CO-CH_3$, $CH_2CH_2CO_2R'$, $R'O_2C-CH=C-CO_2R'$,

$-CH=CH-CO_2R'$ 或 CH_2CH_2-CN , 其中 R^1 代表 C_1-C_2 -烷基。

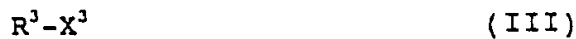
必要时在酸结合剂存在下, 将式(II)化合物与式(III)化合物反应, 可制得式(I)化合物, 其中 A^1 、 R^1 、 R^2 的定义同前, B代表下式基团:



前
 式中R³和Y的定义同前，式(II)为

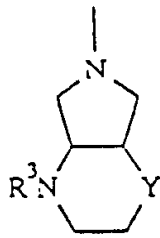


式中
 A、Y、X¹、R¹和R²的定义同前，式(III)为

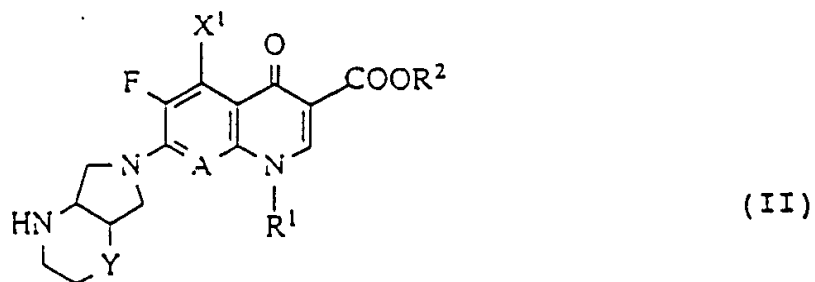


式中R³代表C₂-C₅-氧代烷基，CH₂-CO-C₆H₅，CH₂CH₂-CO₂R' 或 CH₂CH₂-CN，其中R'代表氢或C₁-C₃烷基；X³代表卤素，特别是氯、溴或碘。[方法A]。

本发明的式(I)化合物，其中A、X¹、R¹和R²的定义同前，B代表下式的基团



式中Y的定义同前， R^3 代表 $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_3$ ， $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{R}'$ ， $\text{R}'\text{O}_2\text{C}-\text{CH}=\text{C}-\text{CO}_2\text{R}'$ ， $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{R}'$ 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CN}$ ，其中 R' 代表氢或 C_1-C_3 -烷基，可按下列法制得：将式(II)化合物

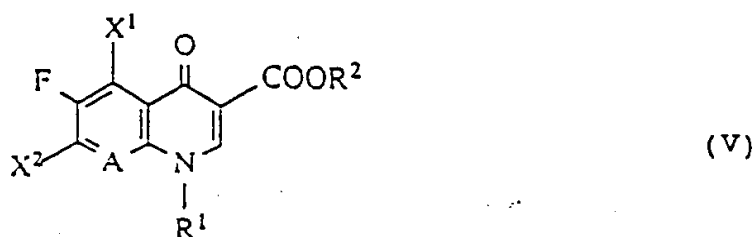


与迈克尔受体，例如丁炔二酸二烷基酯、丙炔酸烷基酯或式(IV)化合物反应，式(IV)为

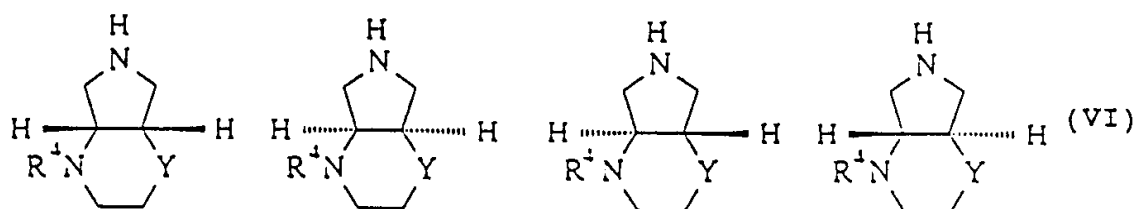


式中 R^5 代表 COCH_3 ， $\text{CO}_2\text{R}'$ 或 CN 。[方法B]。

为了制备式(I)的纯对映体化合物，必要时在酸清除剂存在下，将式(V)化合物与式(VI)的纯对映体化合物反应，式(V)为



式中A、R¹、R²和X¹的定义同前，X²代表卤素，特别是氟或氯，式(VI)为



式中Y代表O或CH₂，R⁴代表氢或C₁-C₃-烷基；然后，反应产物可进一步与式(IIIa)化合物或与迈克尔受体，例如丁炔二酸二烷基酯、丙炔酸烷基酯或式(IV)化合物反应，式(IIIa)为

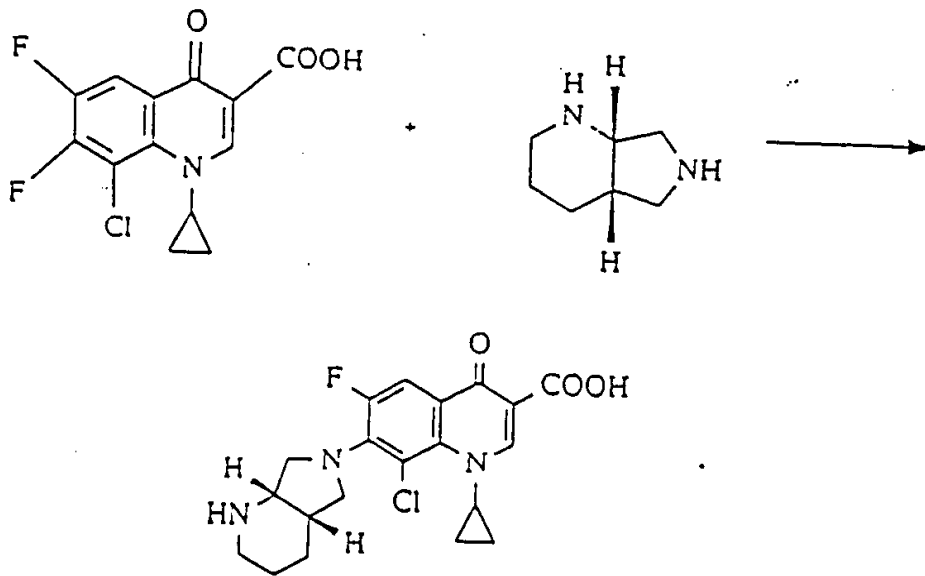


式中X³的定义同前，R⁴代表C₂-C₅-氧代烷基、CH₂-CO-C₆H₅、CH₂CH₂CO₂R' 或CH₂CH₂-CN，其中R'代表氢或C₁-C₃-烷基，式(IV)为

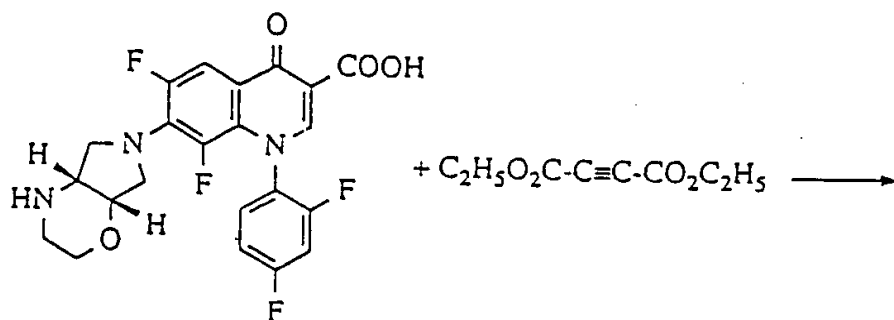


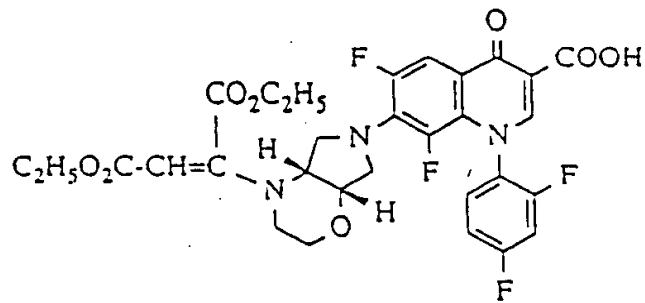
式中R⁵代表COCH₃, CO₂R'或CN [方法C]。

例如, 如果用8-氯-1-环丙基-6, 7-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸和 [S, S]-2, 8-二氮杂双环 [4. 3. 0] 壬烷作起始化合物, 反应过程用反应式表示如下:



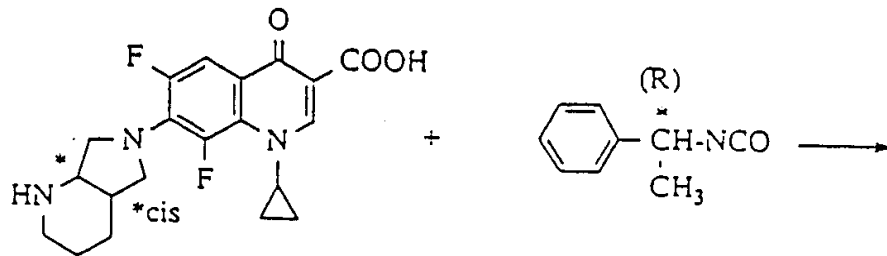
例如, 如果用6, 8-二氟-1-(2, 4-二氟苯基)-1, 4-二氢-7-([1S, 6R]-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环 [4. 3. 0] 壬-8-基)-4-氧代-3-喹啉甲酸和丁炔二酸二乙酯作为原料, 反应过程用反应式表示如下:

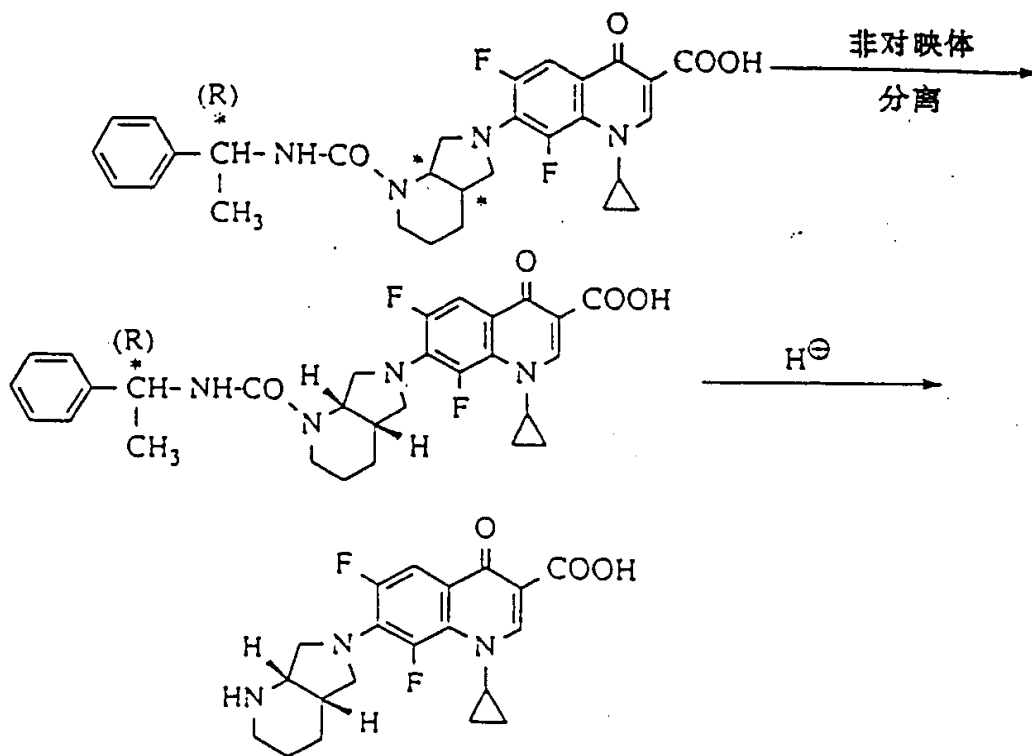




用作原料的式(II)的外消旋化合物多数是已知的。式(II)的纯对映体化合物是新化合物，可以各种方法制得。

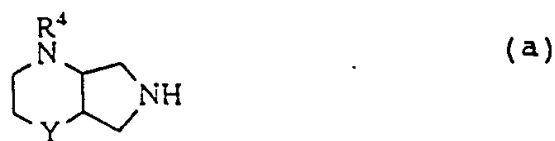
1、将式(II)的外消旋中间体与纯的对映体辅助试剂反应，分离得到的非对映体(如通过色谱法分离)，然后从期望的非对映体中除去手性辅助基团。下述反应是一个实例：





2、作为纯的对映体化合物，双环胺(VI)是新化合物，它们可由下述方法制备：

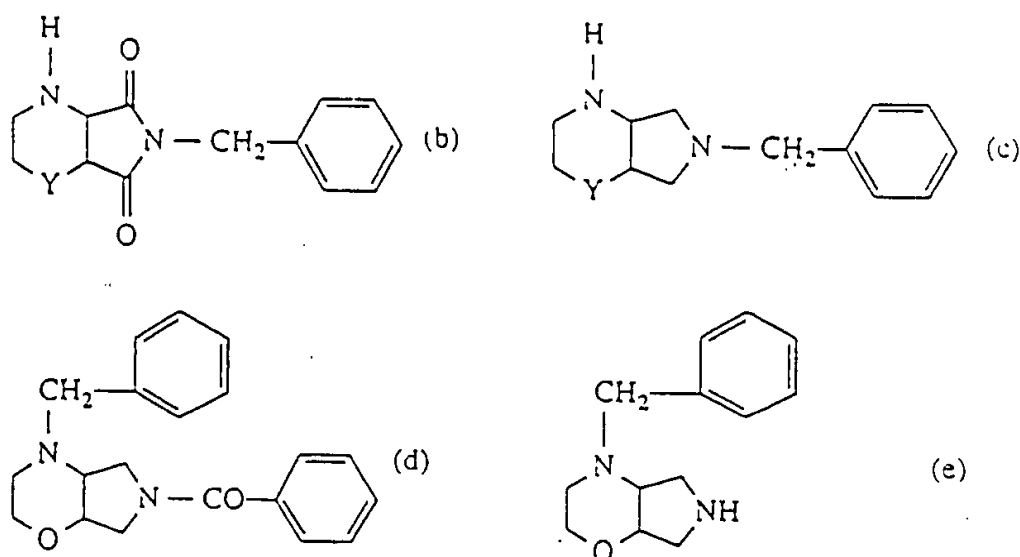
2.1 将下式(a)的双环胺



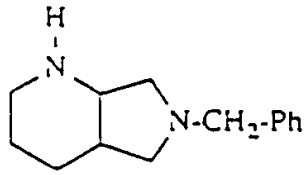
(式中 R^4 代表氢或 C_1-C_3 -烷基)与纯的对映体酸反应，所述纯的对映体酸的例子包括羧酸或磺酸，例如，N-乙酰基-L-谷氨酸，N-苯甲酰基-L-丙氨酸，3-溴樟脑-9-磺酸，樟脑-3-甲酸，顺式-樟脑酸，樟脑-10-磺酸，O, O-二苯甲酰基-酒石酸，

D-或L-酒石酸，扁桃酸， α -甲氧基苯乙酸，1-苯基乙磺酸或 α -苯基丁二酸。上述反应得到非对映体盐的混合物，通过分级结晶可将其分离，得纯的对映体盐(参见: P. Newman, Optical Resolution Procedures for Chemical Compounds, Volume 1)。胺和纯对映体酸的摩尔比率的变化范围相当宽。用碱金属或碱土金属氢氧化物处理这些盐，可游离出纯的对映体胺。

2.2 如2.1中所述，在相似方法中，用上述的纯的对映体酸可拆分制备外消旋双环胺中产生的碱性中间体。这类碱性中间体的实例是：



在下述反应式中，作为拆分实例，给出了8-苄基-顺式-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷通过酒石酸盐分离成对映体，然后将其转变成纯的对映体顺式-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷：



L(+)-酒石酸

1. 结晶

2. 结晶

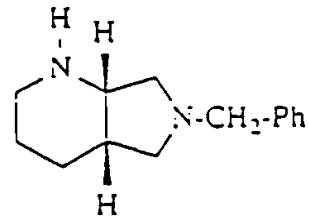
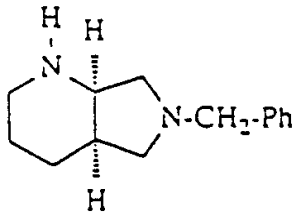
母液

1) 1 × 重结晶
2) NaOH

1 × 重结晶

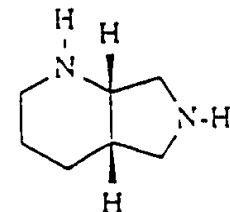
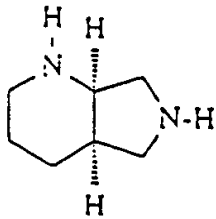
1) NaOH
2) D(-)-酒石酸

NaOH



H₂/Pd-C

H₂/Pd-C



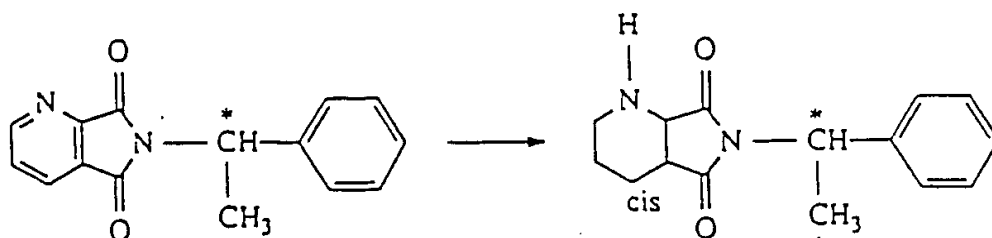
c.e. > 99 %
R,R-构型

c.e. > 99 %
S,S-构型

2.3 通过色谱法，必要时酰化后通过手性载体物，可分离外消旋胺(a)及碱性中间体(b)至(e) [参见: 例如, G. Blaschke, *Angew. Chem.* 92, 14 (1980)]。

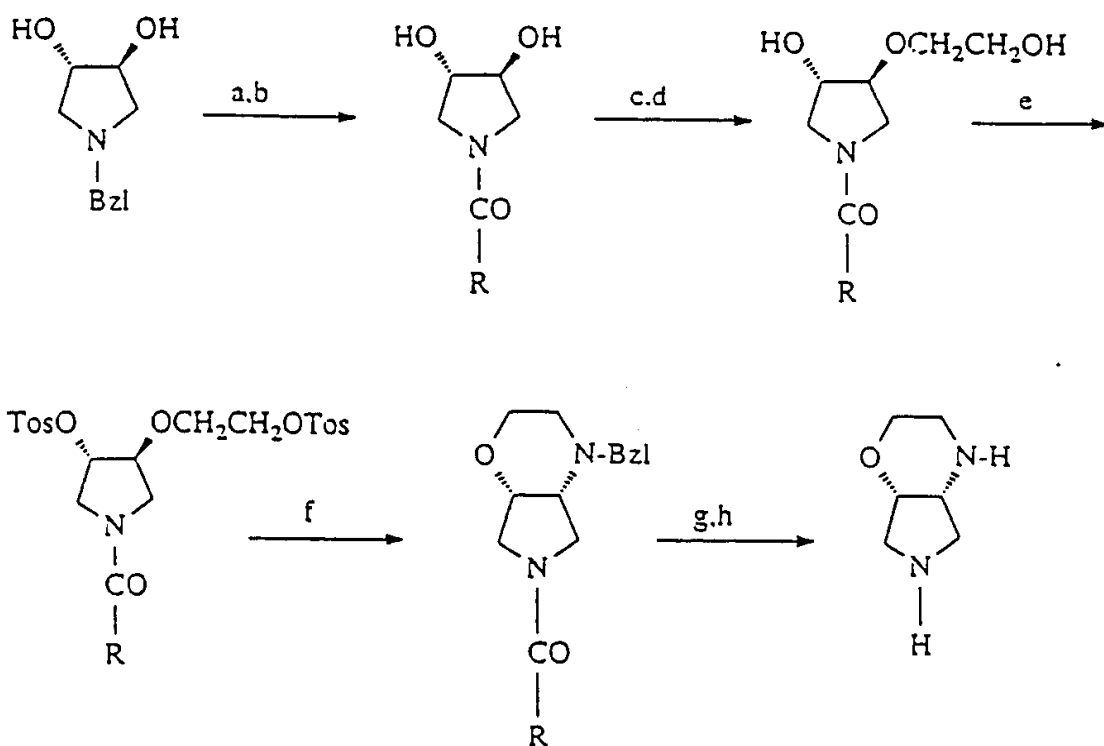
2.4 通过与手性酰基化学连接，均可将外消旋胺(a)和碱性中间体(b)、(c)、(e)转变成非对映体混合物，然后通过蒸馏、结晶或色谱法将所述混合物分离成对映体纯的酰基衍生物，将其水解，可分离到对映体纯的胺。连接手性酰基的试剂实例是： α -甲氧基- α -三氟甲基苯乙酰氯，异氰酸苄基酯，异氰酸D-或L- α -苯基乙基酯，氯甲酸苄基酯或樟脑-10-磺酰氯。

2.5 在双环胺(a)的合成过程中，也可引入手性保护基代替非手性保护基。此方法中得非对映体，然后将其分离。例如，在合成顺式-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷中，可用R-或S- α -苯基乙基代替苄基：



2.6 对映体纯的胺(VI)也可由对映体纯的前体合成，例如，[R,R]-或[S,S]-3,4-二羟基吡咯烷，其氮原子上应由保护基保护。

下述反应式给出用对映体纯的1-苄基-3,4-二羟基吡咯烷为原料，合成对映体纯的胺的一个实例：



R = 例如, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}$,

a: H_2 , Pd/A-炭

b: 酰化

c: NaH , $\text{BrCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$, 或 C: $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{Br}$, NaH

d: LiBH_4

d: O_3 , NaBH_4

e: 甲苯磺酰氯, NEt_3

f: 苄胺, 二甲苯, 回流

g: 水解

h: H_2 , Pd/A-炭

可提及的式(VI)化合物实例是:

顺式-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷,

顺式-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环 [4. 3. 0] 壬烷,
反式-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环 [4. 3. 0] 壬烷,
S, S-2, 8-二氮杂双环 [4. 3. 0] 壬烷,
1R, 6S-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环 [4. 3. 0] 壬烷,
1S, 6R-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环 [4. 3. 0] 壬烷,
1R, 6R-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环 [4. 3. 0] 壬烷,
1S, 6S-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环 [4. 3. 0] 壬烷。

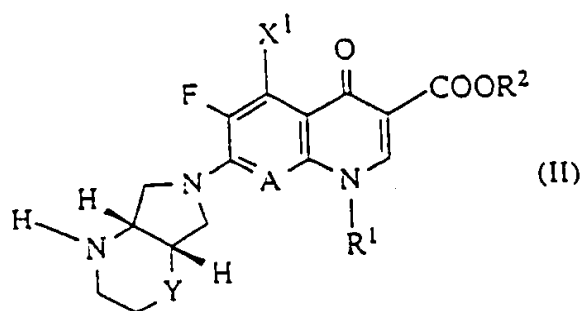
化合物 (V) 与化合物 (VI) 的反应最好在一稀释剂中进行, 反应中也可采用化合物 (VI) 的盐形式 (如盐酸盐)。所述稀释剂的实例是: 例如二甲基亚砷, N, N-二甲基甲酰胺, N-甲基吡咯烷酮, 六甲基磷酰胺, 环丁砜, 乙腈, 水, 醇 (如甲醇, 乙醇, 正丙醇或异丙醇), 甘醇单甲醚或吡啶。也可用这些稀释剂的混合物。能够用的酸结合剂是所有惯用的无机和有机酸结合剂。优选的包括: 碱金属氢氧化物, 碱金属碳酸盐, 有机胺和脒。可具体提及的特别适合的酸结合剂是: 三乙胺, 1, 4-二氮杂双环 [2. 2. 2] 辛烷 (DABCO), 1, 8-二氮杂双环 [5. 4. 0] 十一碳-7-烯 (DBU) 或过量的胺 (VI)。

反应温度的变化范围很宽, 通常在 20°C - 200°C 实施反应, 优选 80°C - 180°C。

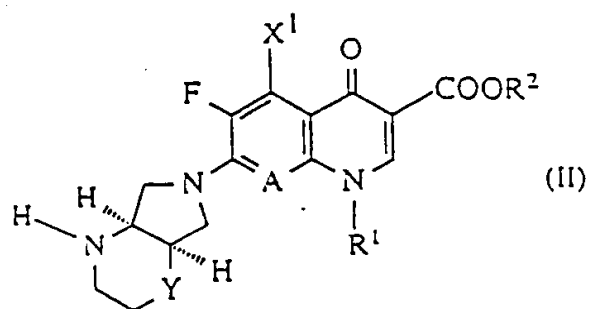
反应可在常压, 也可在加压下进行。通常在约 1 至 100 巴压力下进行, 优选 1 至 10 巴。

实施此方法时, 每摩尔化合物 (V) 使用 1 至 15 摩尔, 优选 1 至 6 摩尔化合物 (VI)。

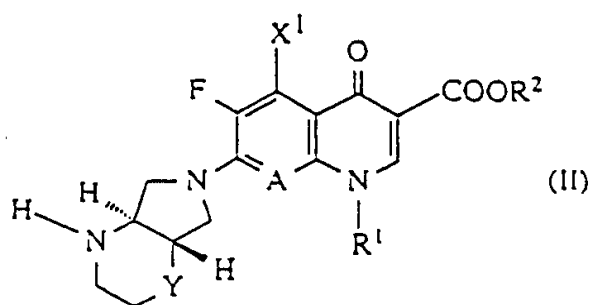
可提及的作为外消旋体混合物和对映体纯的或非对映体纯的化合物应用的式 (II) 化合物实例是:



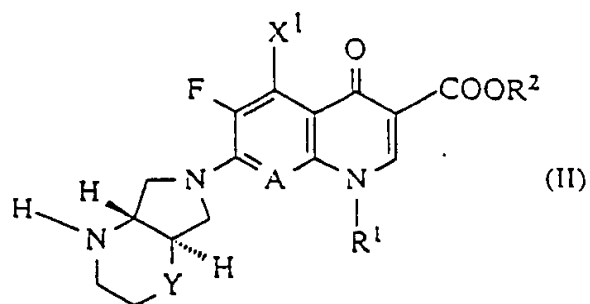
R ¹	R ²	X ¹	Y	A
环丙基	C ₂ H ₅	H	CH ₂	C-H
F-CH ₂ CH ₂	H	H	CH ₂	C-F
环内基	C ₂ H ₅	H	CH ₂	C-Cl
环内基	H	H	CH ₂	C-OCH ₃
环丙基	H	H	CH ₂	C-CH ₃
环丙基	C ₂ H ₅	H	CH ₂	N
环丙基	H	Br	CH ₂	C-F
环丙基	H	Cl	CH ₂	C-F
环内基	H	CH ₃	CH ₂	C-F
环丙基	C ₂ H ₅	NH ₂	CH ₂	C-F
环内基	H	H	O	C-H
环丙基	C ₂ H ₅	H	O	C-F
C ₂ H ₅	H	H	O	C-Cl
CH ₃	H	H	O	C-OCH ₃
环内基	H	H	O	C-CH ₃
环丙基	H	H	O	N
环内基	H	Br	O	C-F
环丙基	H	Cl	O	C-F
环丙基	H	CH ₃	O	C-F
环丙基	H	NH ₂	O	C-F



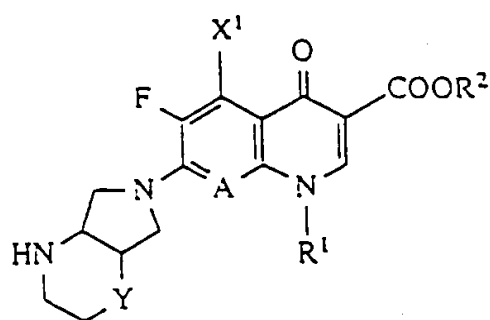
R ¹	R ²	X ¹	Y	A
环丙基	CH ₃	H	CH ₂	C-H
环丙基	CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₂	C-F
环丙基	CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₂	C-Cl
环丙基	H	H	CH ₂	C-OCH ₃
环丙基	H	H	CH ₂	C-CH ₃
环丙基	H	H	CH ₂	N
环丙基	H	Br	CH ₂	C-F
环丙基	H	F	CH ₂	C-F
环丙基	H	CH ₃	CH ₂	C-F
环丙基	H	NH ₂	CH ₂	C-F
环丙基	H	H	O	C-H
环丙基	CH ₃	H	O	C-F
C ₂ H ₅	H	H	O	C-Cl
环丙基	H	H	O	C-OCH ₃
环丙基	H	H	O	C-CH ₃
环丙基	H	H	O	N
环丙基	H	Br	O	C-F
环丙基	H	Cl	O	C-F
环丙基	H	CH ₃	O	C-F
C ₂ H ₅	H	NH ₂	O	C-F



R ¹	R ²	X ¹	Y	A
环丙基	H	H	CH ₂	C-H
环内基	H	H	CH ₂	C-F
环内基	H	H	CH ₂	C-Cl
环丙基	H	H	CH ₂	C-OCH ₃
环丙基	H	H	CH ₂	C-CH ₃
环丙基	H	H	CH ₂	N
环丙基	H	Br	CH ₂	C-F
环丙基	H	F	CH ₂	C-F
环内基	H	CH ₃	CH ₂	C-F
环内基	H	NH ₂	CH ₂	C-F
环丙基	H	H	O	C-H
环丙基	H	H	O	C-F
环丙基	H	H	O	C-Cl
环内基	H	H	O	C-OCH ₃
环丙基	H	H	O	C-CH ₃
环丙基	H	H	O	N
环内基	H	Br	O	C-F
环丙基	H	F	O	C-F
环丙基	H	CH ₃	O	C-F
环丙基	H	NH ₂	O	C-F



R ¹	R ²	X ¹	Y	A
环内基	H	H	CH ₂	C-H
环丙基	H	H	CH ₂	C-F
环内基	H	H	CH ₂	C-Cl
环丙基	H	H	CH ₂	C-OCH ₃
环丙基	H	H	CH ₂	C-CH ₃
环丙基	H	H	CH ₂	N
环内基	H	Br	CH ₂	C-F
环丙基	H	F	CH ₂	C-F
环丙基	H	CH ₃	CH ₂	C-F
环内基	H	NH ₂	CH ₂	C-F
环丙基	H	H	O	C-H
环丙基	H	H	O	C-F
环内基	H	H	O	C-Cl
环丙基	H	H	O	C-OCH ₃
环丙基	H	H	O	C-CH ₃
环内基	H	H	O	N
环丙基	H	Br	O	C-F
环丙基	H	F	O	C-F
环丙基	H	CH ₃	O	C-F
环内基	H	NH ₂	O	C-F



R ¹	R ²	X ¹	Y	A
2,4-二氟苯基	H	Cl	CH ₂	C-F
2,4-二氟苯基	H	CH ₃	CH ₂	C-F
2,4-二氟苯基	H	H	CH ₂	C-CH ₃
2,4-二氟苯基	H	H	O	C-F
2,4-二氟苯基	H	H	O	C-Cl
4-氟苯基	H	H	O	CH
2,4-二氟苯基	H	H	O	N
2,4-二氟苯基	H	H	O	C-OCH ₃
2,4-二氟苯基	H	H	O	C-CH ₃
2,4-二氟苯基	H	H	CH ₂	C-F
2,4-二氟苯基	H	F	CH ₂	C-F
2,4-二氟苯基	H	H	CH ₂	C-Cl
2,4-二氟苯基	H	H	O	C-Cl
2,4-二氟苯基	H	H	CH ₂	N
2,4-二氟苯基	H	H	O	N
2,4-二氟苯基	H	H	O	C-H
2,4-二氟苯基	C ₂ H ₅	H	O	C-F

结构(III)和(IV)的起始化合物是已知的,可提及的实例是:氯代丙酮,4-氯-2-丁酮,5-氯-2-戊酮,1-溴-2-丁酮,苯甲酰甲基氯,丙烯酸甲酯,丙烯酸乙酯,丙烯腈,甲基乙烯酮,丁炔二酸二甲酯,丁炔二酸二乙酯,丙炔酸甲酯和丙炔酸乙酯。

化合物(II)与(III)的反应最好在酸结合剂存在于稀释剂中进行,所述稀释剂的实例是:(例如二甲基亚砜,N,N-二甲基甲酰胺,N-甲基吡咯烷酮,六甲基磷酰胺,环丁砜,乙腈,水,醇(如甲醇,乙醇,正丙醇或异丙醇),甘醇单甲醚或吡啶。也可用这些稀释剂的混合物。

可用的酸结合剂是所有惯用的无机和有机酸结合剂。优选的包括:碱金属氢氧化物,碱金属碳酸盐,有机胺和脒。可具体提及的特别适合的酸结合剂是:三乙胺,1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO),1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)或过量的胺(VI)。

反应温度的变化范围很宽,通常在20°C-200°C实施反应,优选60°C-130°C。

反应可在常压,也可在加压下进行。通常在约1至100巴压力下进行,优选1至10巴。

实施此方法时,每摩尔化合物(II)使用1至15摩尔,优选1至6摩尔化合物(III)。

按方法B,化合物(II)与迈克尔受体(IV)的反应最好在稀释剂中进行。所述稀释剂实例是:例如,乙腈,二甲基亚砜,N,N-二甲基甲酰胺,醇类(如甲醇,乙醇,丙醇或异丙醇,或甘醇单甲醚)。

反应温度的变化范围相当宽。通常反应在约20°C-150°C进行,

优选40°C—100°C。

该反应可在常压下，也可在加压下进行。一般，反应在1—100巴，优选1—10巴下实施。

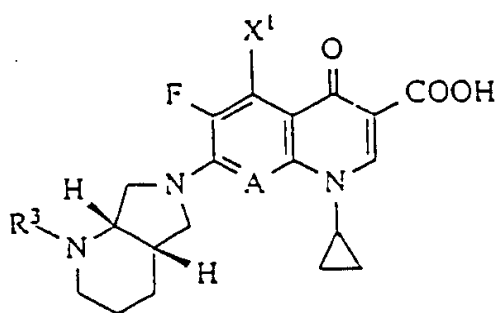
实施本发明方法时，每摩尔化合物(II)使用1—5摩尔，优选1—2摩尔的化合物(IV)。

按常规方法制备本发明化合物的酸加成盐，例如，将内铵盐溶于酸水溶液中，然后用水混溶的有机溶剂(例如，甲醇，乙醇，丙醇或乙腈)沉淀该盐。也可以于水或醇(如甘醇单甲醚)中加热等当量的内铵盐和酸，然后蒸发至干，或抽滤出沉淀的盐。

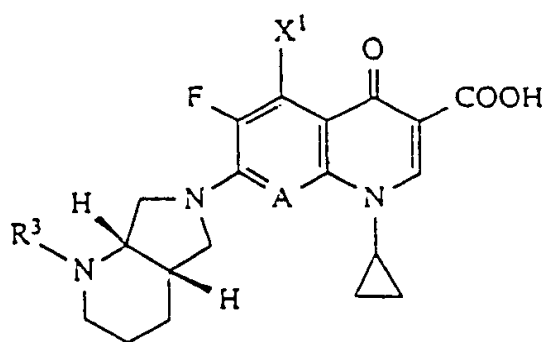
可药用的盐的含义可理解为：例如，与盐酸、硫酸、乙酸、乙醇酸、乳酸、丁二酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸、4-甲基苯磺酸、半乳糖醛酸、葡糖酸、谷氨酸或天冬氨酸形成的盐。

本发明羧酸的碱金属或碱土金属盐可按下列法制得：例如，将本发明内铵盐溶于过量的碱金属或碱土金属氢氧化物的溶液中，滤去不溶的内铵盐，滤液蒸发至干。药学上适宜的盐是钠、钾或钙盐。将碱金属或碱土金属盐与适宜的银盐(例如硝酸银)反应，可得到相应的银盐。

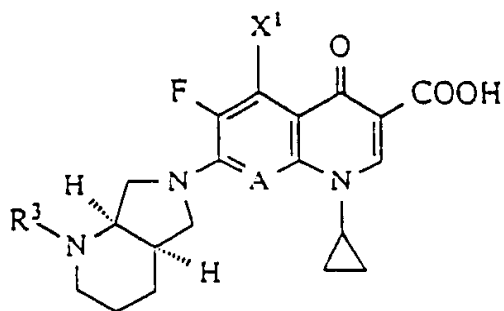
除了实施例中叙述的活性物质外，例如，列于下表中的化合物(可以是顺式或反式结构)也可通过上述的方法制得：



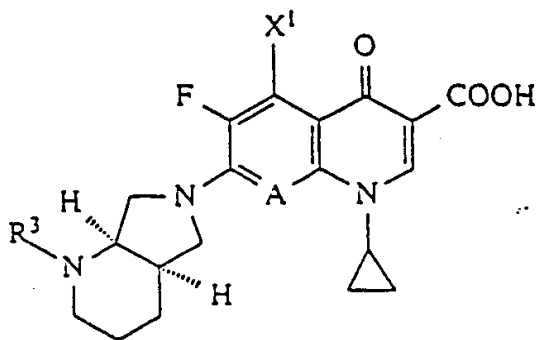
R ³	X ¹	A
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH ₂ -CH ₂ -	H	C-F
CH ₃ O ₂ C-CH=CH-	H	C-F
NC-CH ₂ -CH ₂ -	H	C-F
5-甲基-2-氧代-1, 3-二氧杂环戊烯-4-基甲基-	H	C-F
CH ₃ -CO-CH ₂ -	H	C-Cl
5-甲基-2-氧代-1, 3-二氧杂环戊烯-4-基甲基-	H	C-Cl
CH ₃ -CO-CH ₂ -CH ₂ -	H	C-H
CH ₃ -CO-CH ₂ -	H	C-H
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH ₂ -CH ₂	H	C-H
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH=C-CO ₂ C ₂ H ₅	H	C-H
CH ₃ O ₂ C-CH=CH-	H	C-H
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH=CH-	F	C-F
CH ₃ -CO-CH ₂ CH ₂ -	NH ₂	C-F
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH ₂ CH ₂ -	NH ₂	C-F
CH ₃ O ₂ C-CH=C-CO ₂ CH ₃	NH ₂	C-F
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH=C-CO ₂ C ₂ H ₅	NH ₂	C-F



R ³	X ¹	A
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH=CH-	NH ₂	C-F
CH ₃ -CO-CH ₂ CH ₂ -	H	N
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH ₂ -CH ₂ -	H	N
NC-CH ₂ CH ₂ -	H	N
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH=C-CO ₂ C ₂ H ₅	H	N
CH ₃ O ₂ C-CH=CH-	H	N
CH ₃ -CO-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	C-H
CH ₃ -CO-CH ₂ -	CH ₃	C-H
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	C-H
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH=C-CO ₂ C ₂ H ₅	CH ₃	C-H
CH ₃ O ₂ C-CH=C-CO ₂ CH ₃	CH ₃	C-H
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH=CH-	CH ₃	C-H
CH ₃ O ₂ C-CH=CH-	CH ₃	C-F
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH=C-CO ₂ C ₂ H ₅	CH ₃	N



R ³	X ¹	A
CH ₃ -CO-CH ₂ CH ₂ -	H	C-F
CH ₃ -CO-CH ₂ -	H	C-F
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH ₂ CH ₂ -	H	C-F
NC-CH ₂ CH ₂ -	H	C-F
CH ₃ O ₂ C-CH=CH-	H	C-F
CH ₃ O ₂ C-CH=C-CO ₂ CH ₃	H	C-F
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH=C-CO ₂ C ₂ H ₅	H	C-F
5-甲基-2-氧代-1, 3-二氧杂环戊烯-4-基甲基-	H	C-F
CH ₃ -CO-CH ₂ CH ₂ -	H	C-Cl
CH ₃ -CO-CH ₂ -	H	C-Cl
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH ₂ CH ₂ -	H	C-Cl
NC-CH ₂ CH ₂ -	H	C-Cl
CH ₃ O ₂ C-CH=CH-	H	C-Cl
CH ₃ O ₂ C-CH=C-CO ₂ CH ₃	H	C-Cl
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH=C-CO ₂ C ₂ H ₅	H	C-Cl
5-甲基-2-氧代-1, 3-二氧杂环戊烯-4-基甲基-	H	C-Cl



R ³	X ¹	A
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH=C-CO ₂ C ₂ H ₅	H	C-H
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH=CH-	H	C-H
CH ₃ O ₂ C-CH=CH-	F	C-F
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH ₂ -CH ₂ -	F	C-F
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH=CH-	NH ₂	C-F
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH=C-CO ₂ C ₂ H ₅	NH ₂	C-F
CH ₃ -CO-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	C-H
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH=CH-	CH ₃	C-H
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH=C-CO ₂ C ₂ H ₅	CH ₃	C-H
CH ₃ O ₂ C-CH=C-CO ₂ C ₂ H ₅	CH ₃	N
CH ₃ -CO-CH ₂ CH ₂ -	H	C-OCH ₃
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH=CH-	H	C-OCH ₃
C ₂ H ₅ O ₂ C-CH=CH-	H	N
NC-CH ₂ CH ₂	H	N
CH ₃ -CO-CH ₂ CH ₂	H	N

本发明化合物具有高效的抗菌活性，在具有低的毒性的同时对革兰氏阳性和革兰氏阴性微生物，特别是对肠细菌呈现出宽的抗菌谱；本发明化合物尤其能有效对抗那些对各种抗菌素(例如青霉素类、头孢菌素类、氨基甙类、磺胺类和四环素类)有抗药性的微生物。

这些有用的性质使得它们可用作药物中的化学治疗活性物质和用作保存无机和有机物(特别是各种有机物，例如聚合物、润滑剂、染料、纤维、羽毛、纸和木材)及食品和水的防腐剂。

本发明化合物对非常广谱的微生物具有活性。在它们的帮助下可控制革兰氏阴性和革兰氏阳性细菌及细菌样微生物，并可预防、改善和/或治愈由这些病原体引起的疾病。

本发明化合物的不同之处是能增加对休眠的和有抗药性的微生物的活性。在休眠细菌(即检测不到生长的细菌)的情况中，本发明化合物能以远远低于至今为止已知的各种化合物的浓度发挥作用。这不仅与所用的量有关，而且也与毁灭的速率有关。这类型结果显见于革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌，特别是金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌、肠粪球菌(*Enterococcus faecalis*)和大肠杆菌观察到。

本发明化合物对那些分类为对参照物不敏感的细菌呈现出惊人的活性增加，对抗药性的金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、绿脓杆菌和肠粪球菌尤其如此。

本发明化合物对细菌和细菌样微生物特别具有活性。因此，它们特别适用于由这些病原体引起的人和动物的局部和全身感染的预防和化学治疗。

本发明化合物也适合于控制原生动物和蠕虫。

本发明化合物可用于各种药物制剂。可提及的优选药物制剂是：

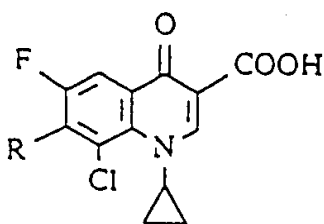
片剂、包衣剂、胶囊、丸剂、粒剂、栓剂、溶液、混悬液和乳化液、糊剂、油膏、胶体、软膏、洗剂、粉剂和喷雾剂。

在金黄色葡萄球菌感染的小鼠模型中，与环丙氟哌酸比较，下表证明了本发明化合物的意想不到的优点。

表: 抗小鼠金黄色葡萄球菌感染的活性
(mg/kg)

物质	口服	肌注
环丙氟氧素	80	80
实施例 27	10	2.5
实施例 29A	5	5
实施例 31	10	10
实施例 33	10	5
实施例 35	2.5	2.5

本发明化合物与已知的结构相似化合物比较，具有改良的抗菌作用，特别是对厌氧性微生物。

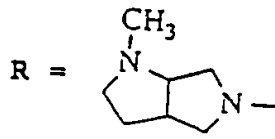


本发明实施例2B化合物:

A

EP-A-0, 350, 733号公开的化合物

B



环丙氟哌酸

C

表

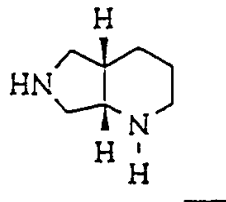
菌种	菌株	化合物		
		A	B	C
脆弱拟杆菌	ES 25	0.25	1	8
	DSM 2151	0.25	0.5	4
产气荚膜梭菌	1024027	0.125	0.5	0.5
多形拟杆菌	DSM 2079	0.5	2	8

[MIC值单位为 $\mu\text{g/ml}$ ；在多点接种器 (Denley) 中琼脂稀释试验；同敏试验琼脂]。

前体的制备

实施例A

[S, S]-2, 8-二氮杂双环 [4. 3. 0] 壬烷



1) [S, S]-8-苄基-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷
方法I:

a) 非对映体盐的分离:

将3.0 g (20 mmol) D-(一)-酒石酸通过加热至80°C 溶于10 ml二甲基甲酰胺中, 用顺式-8-苄基-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷(2.16 g, 10 mmol)的二甲基甲酰胺(3 ml)溶液处理该溶液, 于0°C搅拌混合物1小时, 抽滤出产物, 用二甲基甲酰胺和甲氧基乙醇洗。

产量: 1.93 g,

m. p.: 146-151°C

$[\alpha]_D^{23} = -19.3^\circ$ (c = 1, H₂O).

于甲氧基乙醇中重结晶一次, 得到非对映体纯的[S, S]-8-苄基-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷D-酒石酸盐。

$[\alpha]_D^{23} = -22.7^\circ$ (c = 1, H₂O).

m. p. 148-154°C.

b) 碱的游离

将40 g [S, S]-8-苄基-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷D-酒石酸盐溶于250 ml水中, 用32 g 45%浓度的氢氧化钠溶液处理, 沉淀的油溶于150 ml叔丁基甲基醚中, 水相再用150 ml叔丁基甲基醚提取, 合并有机相, 用硫酸钠干燥后浓缩, 残余物真空蒸馏。

产物: 18.5 g [S, S]-8-苄基-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷,

b. p.: 107-109°C/0.1毫巴

$[\alpha]_D^{24} = 17.3^\circ$ (未稀释)

方法II

将75.0 g (0.5 mol) L-(+)-酒石酸于80℃溶于250 ml二甲基甲酰胺中，滴入顺式-8-苄基-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷(54.1 g, 0.25 mol)的二甲基甲酰胺(75 ml)溶液。混合物慢慢冷却至20℃，含结晶的混悬液搅拌1小时，抽滤出结晶[R, R]-8-苄基-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷L-酒石酸盐。滤液用旋转蒸发器浓缩，残余物溶于500 ml水中，按方法I中所述用63 g 45%浓度氢氧化钠溶液处理，得25.2 g [S, S]-8-苄基-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷。该产物含3.6%R, R-对映体(用氯甲酸苄基酯衍生后由气相色谱测定)。

按方法I将该化合物与D-(-)-酒石酸反应，得非对映体纯的[S, S]-8-苄基-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷D-酒石酸酯。此种情况不必重结晶。

方法III:

在80-90℃，将顺式-8-苄基-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷(73.6 g, 0.34 mol)的二甲基甲酰胺(111 ml)溶液滴入L-(+)-酒石酸(102.9 g, 0.685 mol)的二甲基甲酰胺(343 ml)溶液中，加入[R, R]-8-苄基-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷L-酒石酸盐晶种，慢慢冷却至内温18℃，抽滤出结晶，向滤液中加入[S, S]-8-苄基-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷D-酒石酸盐，搅拌至结晶完全为止(按方法I中所述，在浓缩和碱游离之后，通过用D-酒石酸纯化，从母液中可得到[S, S]-8-苄基-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷D-酒石酸盐)。然后抽滤出产物，用二甲基甲酰胺和异丙醇洗，空气干燥。结晶于88%乙醇中重结晶，得52 g [S, S]-8-苄基-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷D-酒石酸盐。m. p. 201 -

204°C; $[\alpha]_D^{25} = +5.2^\circ$ ($c = 1$, H₂O).

按方法I中所述, 可加工上述的盐(碱游离出), 得到对映体纯的[S, S]-8-苄基-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷。

方法IV:

a) 分离对映体顺式-8-苄基-7, 9-二氧代-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷, 得[1S, 6R]-8-苄基-7, 9-二氧代-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷。

此方法类似于实施例B(方法II/a), 用D-(一)-酒石酸作为手性助剂; 或者该方法如下所述:

将来自[1R, 6S]-8-苄基-7, 9-二氧代-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷L-酒石酸盐(实施例B, 方法II/a)的母液和洗液一起浓缩, 残余物溶于水中, 用甲苯提取三次, 弃去甲苯相, 水相用饱和碳酸氢钠溶液处理至pH 7-8后, 用二氯甲烷提取4次, 合并二氯甲烷相, 用硫酸镁干燥, 浓缩。

产量: 14.4 g (理论量的60%, 按所用的外消旋体顺式-8-苄基-7, 9-二氧代-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷计算)。

$[\alpha]_D^{25} = -4.5^\circ$ ($c = 5$, 乙醇)。

按类似于实施例B(方法II/a)的方法, 用8.6 g (57 mmol) D-(一)-酒石酸, 将14.4 g (59 mmol)上述产物于120 ml乙醇中结晶。得8.9 g (理论量的77%) [1S, 6R]-8-苄基-7, 9-二氧代-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷D-酒石酸盐。

$[\alpha]_D^{25} = -46.2^\circ$ ($c = 0.5$, 1N HCl)

于乙醇/甘醇单甲醚混合物中重结晶后进行进一步纯化。

$[\alpha]_D^{25} = -59.3^\circ$ ($c = 0.5$, 1N HCl).

按实施例B方法II/a中所述方法，将上法得到的5.0 g (12.7 mmol) 非对映体纯的酒石酸盐转变成游离胺，得3.0 g (理论量的96%) [1S, 6R]-8-苄基-7, 9-二氧化-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷，m. p. 60—61°C， $[\alpha]_D^{23} = -22.2^\circ$ (c = 5, 乙醇)。

用氯甲酸苄基酯衍生后通过气相色谱测得对映体超过96.6% ee。

b) [1S, 6R]-8-苄基-7, 9-二氧化-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷还原成[S, S]-8-苄基-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷。

该方法类似于实施例B(方法II, b)，但用[1S, 6R]-8-苄基-7, 9-二氧化-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷作原料。

处理后得到的粗产物用氯甲酸苄基酯衍生后证明是[S, S]-8-苄基-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷。在还原期间观察到外消旋化。

2) [S, S]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷

将28.4 g (0.131 mol) [S, S]-8-苄基-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷于190 ml甲醇中在90°C和90巴压力下用5.8 g 钯/活性炭(5%)氢化5小时，然后抽滤去催化剂，用甲醇洗，滤液用旋转蒸发器浓缩，残余物不用分馏，直接蒸馏，得到15.0 g (理论量的90.5%) [S, S]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷。b. p. 44—59°C/0.18毫巴， $[\alpha]_D^{20} = -2.29^\circ$ (未稀释)，ee > 99% (用Mosher氏试剂衍生后由气相气谱测定)。

方法V:

在80°C将3.75 g (25 mmol) L-(+)-酒石酸先溶入50 ml二甲基甲酰胺中形成溶液，然后滴入顺式-8-苄基-2, 8-二氮杂双

环[4.3.0]壬烷(10.82 g, 50 mmol)的二甲基甲酰胺(15 ml)溶液。向混合物中种入[R, R]-8-苄基-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷L-酒石酸盐晶种, 在72°C搅拌1小时, 使种植的结晶完全形成。然后慢慢冷却至15°C, 抽滤出结晶, 用二甲基甲酰胺洗2次, 每次13 ml。合并滤液, 加热至80°C, 并再用3.75 g (25 mmol) L-(+)-酒石酸处理。将混合物加热至119°C得清澈溶液, 再慢慢冷却至室温, 同时加入[S, S]-8-苄基-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷L-酒石酸盐晶种。抽滤出结晶, 相继用二甲基甲酰胺、2-甲氧基乙醇和乙醇洗, 空气中干燥。产物: 9.59 g, m. p. 188-192°C。

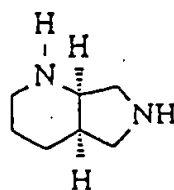
该结晶于95 ml 80%乙醇中重结晶, 得8.00 g [S, S]-8-苄基-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷L-酒石酸盐三水合物(理论量的76%), 它在112-118°C熔化, 同时起泡, 然后再固化, 在199-201°C再次熔化。

$[\alpha]_D^{25} = 4.5^\circ$ (C=1, 水)

ee: 98.0% (用氯甲酸苄基酯衍生后由气相色谱测定)。

实施例B

[R, R]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷



1) [R, R]-8-苄基-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷

方法I:

将按实施例A, 方法II得到的 [R, R]-8-苄基-2, 8-二氮杂双环 [4. 3. 0] 壬烷结晶 (49. 2 g) 用二甲基甲酰胺和甲氧基乙醇洗, 并于 30 ml 甲氧基乙醇中重结晶。得到 45. 6 g 对映体纯的 [R, R]-8-苄基-2, 8-二氮杂双环 [4. 3. 0] 壬烷L-酒石酸盐 (对映体纯度在用氯甲酸酐酯衍生后由气相色谱测定)。m. p. 121-124°C, $[\alpha]_D^{23} = +22.3^\circ$ (c = 1, H₂O)。

按实施例A方法Ib所述的方法, 将该盐 (44. 5 g) 转变成游离碱, 得 20. 2 g [R, R]-8-苄基-2, 8-二氮杂双环 [4. 3. 0] 壬烷。b. p. 107-111°C/0. 04毫巴; $[\alpha]_D^{24} = -17.5^\circ$ (未稀释)。

方法II:

a) 分离顺式-8-苄基-7, 9-二氧代-2, 8-二氮杂双环 [4. 3. 0] 壬烷对映体, 得 [1R, 6S]-8-苄基-7, 9-二氧代-2, 8-二氮杂双环 [4. 3. 0] 壬烷

在一三颈烧瓶中, 搅拌下, 将 24. 1 g (98. 8 mmol) 顺式-8-苄基-7, 9-二氧代-2, 8-二氮杂双环 [4. 3. 0] 壬烷于 410 ml 乙醇和 25 ml 乙腈混合物中加热回流, 一次加入 14. 8 g (98. 8 mmol) L-(+)-酒石酸。所有的酒石酸完全溶解后, 先停止加热, 但烧瓶仍留在油浴中。当体系冷却至溶液不再沸腾时停止搅拌。在 50°C 加入晶种进行结晶。放置过夜并冷却至室温后, 抽滤出沉淀的结晶, 用少量乙醇/石油醚 (1: 1) 洗, 于 80°C 干燥 2 小时, 得 9. 8 g (理论量的 50%) [1R, 6S]-8-苄基-7, 9-二氧代-2, 8-二氮杂双环 [4. 3. 0] 壬烷L-酒石酸盐, $[\alpha]_D^{23} = +47.7^\circ$ (c = 0. 5, 1N HCl)。

于乙醇和甘醇单甲醚混合物中重结晶可进一步纯化该化合物。

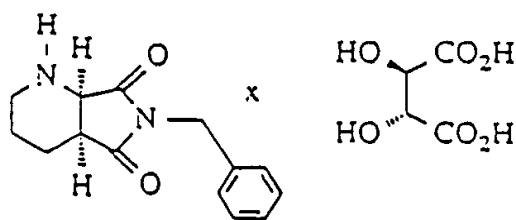
$[\alpha]_D^{23} = +58.6^\circ$ (c = 0. 5, 1N HCl)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 7.22-7.35 (2m, 2H, aryl-H); 4.55 (s, 2H, 苄基 $-\text{CH}_2$); 4.28 (s, 2H, 酒石酸 $-\text{CH}$); 3.91 (d, 1H, 1-CH); 2.97 (dd, 1H, 6-CH); 2.53-2.66 (m, 2H, 3- CH_2); 1.78 and 1.68 (2m, 2H, 5- CH_2); 1.42 和 1.28 ppm (2m, 2H, 4- CH_2).

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (394)

计算值 :	C 54.4	H 5.6	N 7.1	O 32.5
测定值 :	C 54.7	H 5.8	N 7.1	O 32.4

通过X-射线结构分析进行绝对构型的测定:



将上法得到的3.6 g (9.1 mmol) 非对映体纯的酒石酸盐溶于水中游离出碱, 并用饱和的碳酸氢钠液处理至pH 7-8, 用二氯甲烷提取水溶液4次, 每次用20 ml。合并二氯甲烷相, 用硫酸镁干燥, 浓缩。得2.2 g (理论量的99%) [1R, 6S]-8-苄基-7, 9-二氧代-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷, m. p. 60-61°C, $[\alpha]_D^{23} = +21.8$ (C=5, 乙醇)。

用氯甲酸苄酯衍生后经气相色谱测定对映体大于93.8% ee。

b) [1R, 6S]-8-苄基-7, 9-二氧代-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷还原成[R, R]-8-苄基-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]

壬烷

在一加过热的烧瓶中，在 N_2 保护下，将0.34 g (9 mmol) 氢化铝锂加入18 ml无水四氢呋喃中，滴入 [1R, 6S] -8-苄基-7, 9-二氧化-2, 8-二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷 (0.73 g, 3 mmol) 的无水四氢呋喃 (3 ml) 溶液。然后混合物沸腾回流16小时。依次滴加0.34 ml水和10 ml四氢呋喃的混合物、0.34 ml 10%氢氧化钠溶液和1.02 ml水进行处理。抽滤出沉淀，用四氢呋喃洗，滤液浓缩后得0.7 g [R, R] -8-苄基-2, 8-二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷粗品 (GC测得纯度为99%)。

用氯甲酸苄酯在气相色谱测定对映体纯度期间不可能测定任何外消旋化。

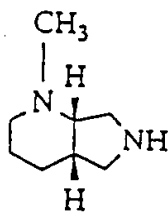
2) [R, R] -2, 8-二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷

按实施例A. 2的方法氢化19.4 g (0.09 mol) [R, R] -8-苄基-2, 8-二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷。得到9.61 g (85%) [R, R] -2, 8-二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷, b. p. 45-58°C/0.08毫巴。

$[\alpha]_D^{23} = +2.30^\circ$ (未稀释)。

实施例C

[S, S] -2-甲基-2, 8-二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷



1) [S, S] -8-苄基-2-甲基-2, 8-二氮杂双环 [4.3.0] 壬

烷

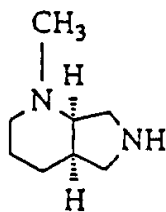
用20 ml 37%甲醛溶液、40 ml水和24 g 乙酸处理43.2 g (0.2 mol) [S, S]-8-苄基-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷, 并在20°C和20巴压力下将混合物用2 g 钯/活性炭(5%)氢化10小时, 然后抽滤去催化剂, 滤液用碳酸钾调至碱性, 用叔丁基甲基醚提取产物, 经硫酸钠干燥后浓缩, 残余物真空蒸馏, 得14.8 g 产物, b.p.114-124°C/0.14毫巴。

2) [S, S]-2-甲基-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷

在90°C和90巴压力下, 将12.9 g (56 mmol) [S, S]-8-苄基-2-甲基-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷于90 ml乙醇中用1.1 g 钯/活性炭(5%)氢化, 然后过滤, 滤液用旋转蒸发器浓缩, 残余物真空蒸馏。得5.5 g 对映体纯的[S, S]-2-甲基-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷(用Mosher试剂衍生后测定), b.p.78-81°C/14毫巴。

实施例D

[R, R]-2-甲基-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷

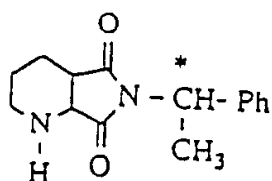


此化合物按实施例C的方法以43.2 g (0.2 mol) [R, R]-8-苄基-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷为原料而制得。产物是4.9 g [R,

R]-2-甲基-2, 8-二氮杂双环[4. 3. 0]壬烷, b. p. 30-33°C/
0. 12毫巴。

实施例E

顺式-7, 9-二氧代-8-([1S]-1-苯基乙基)-2, 8-二氮杂双环[4. 3. 0]壬烷



1) N-([1S]-1-苯基乙基)吡啶-2, 3-二甲酰胺

先将74.5 g (0.5 mol)吡啶-2, 3-二甲酸酐于20°C 溶于500 ml二噁烷中, 滴入60.5 g (0.5 mol) S-(一)-1-苯基乙胺, 此时温度升至33°C。再搅拌混合物1小时, 用旋转蒸发器浓缩, 在40°C/0.1毫巴条件下除去残余的溶剂。残余物溶入245 g (2.4 mol)乙酐中, 用4.9 g (0.06 mol)无水乙酸钠处理溶液, 并于100°C 搅拌1小时, 冷却, 充分搅拌下倒入1 L 冰水中, 抽滤出沉淀, 用冷水和己烷洗, 空气中干燥。粗产物(114 g, m. p. 112-114°C)于285 ml甲醇中重结晶。产量: 96.3 g (76%), m. p. 115-117°C, $[\alpha]_D^{25} = -46.9^\circ$ (C=2, 乙醇)。

2) 顺式-7, 9-二氧代-8-([1S]-1-苯基乙基)-2, 8-二氮杂双环[4. 3. 0]壬烷

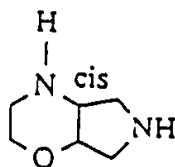
在90°C /100巴条件下将79.7 g (0.316 mol) N-([1S]-1-苯基乙基)-吡啶-2, 3-二甲酰胺于600 ml四氢呋喃中用10 g 钇

／活性炭(5%浓度)氢化。氢吸收完全后滤除催化剂，滤液完全浓缩，得83.7 g 粘稠的残余物，纯度: 95%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 1.4-1.7 (m, 3H); 1.82 and 1.83 (2d, 3H); 1.9-2.05 (m, 1H); 2.28 (br. s, 1H); 2.54-2.86 (m, 3H); 3.77 (d, 1H); 5.39 (q, 1H); 7.24-7.48 ppm (m, 5H).

实施例F

顺式-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷



1) 反式-1-苯甲酰基-3-溴-4-(2-羟基乙氧基)吡咯烷

将95 g (0.55 mol) 1-苯甲酰基-3-吡咯啉溶于380 g 乙二醇中，加入101 g (0.57 mol) N-溴琥珀酰亚胺，每次加5 g，2小时内加完。混合物在室温搅拌过夜，倒入水中，用二氯甲烷提取，用硫酸镁干燥，浓缩，残余物(188 g)经硅胶层析，用乙酸乙酯洗脱，得136.5 g 产物(理论量的78%)，GC测得纯度为99%。

2) 反式-1-苯甲酰基-3-溴-4-(2-甲磺酰氧基乙氧基)吡咯烷

将92 g (0.239 mol) 反式-1-苯甲酰基-3-溴-4-(2-羟基乙氧基)吡咯烷，32 g (0.316 mol) 三乙胺和1 g 4-二甲氨基吡

啉溶于750 ml甲苯中，滴入甲苯磺酰氯(60 g, 0.31 mol)的甲苯(450 ml)溶液。室温下搅拌混合物2天，加入水，分出水相，用甲苯提取，用10%盐酸洗甲苯溶液，用硫酸镁干燥，浓缩，残余物溶于乙酸乙酯中，溶液过滤通过硅胶，浓缩滤液，得125 g (理论量的91%)产物。薄板层析表明为匀相化合物。

3) 顺式-8-苯甲酰基-5-苄基-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷

将124 g (0.265 mol)反式-1-苯甲酰基-3-溴-4-(2-甲苯磺酰氧基乙氧基)吡咯烷与苄胺(86 g, 0.8 mol)的二甲苯(1.5 L)溶液一起加热回流过夜，抽滤出苄胺盐，滤液浓缩，得粗产物91.2 g。

4) 顺式-5-苄基-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷

将91 g (0.265 mol)顺式-8-苯甲酰基-5-苄基-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷与200 ml盐酸和140 ml水一起加热回流过夜，冷却，抽滤去苯甲酸，滤液浓缩至一半体积，用碳酸钾调溶液至碱性，用氯仿提取，提取液用碳酸钾干燥，浓缩，残余物蒸馏，得30.7 g 产物(理论量为48.8%)，b. p. 134-142°C/0.6毫巴，GC测得纯度为92%。

5) 顺式-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷二盐酸盐

在100°C和100巴条件下，将26 g (0.11 mol, 92%纯度)顺式-5-苄基-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷于180 ml乙醇和19 ml浓盐酸中用3 g 钯/活性炭(10%钯)氢化，抽滤去催化剂，滤液浓缩，分离出的结晶于放有五氧化二磷的干燥器中干燥，得17.1 g (理论量为77%)，m. p. 244-250°C。

实施例G

顺式-5-苄基-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷对映体的分离

在60—65°C, 将150.1 g (1 mol) D-(+)-酒石酸加入700ml 甲醇中, 滴入顺式-5-苄基-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷(218.3 g, 1 mol)的甲醇(300 ml)溶液。然后将混合物慢慢冷却至约49°C, 溶液变得浑浊, 用在前一实验中得到的[1R, 6S]-5-苄基-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷D-酒石酸盐晶体接种, 在此温度下搅拌30分钟, 使接种的结晶形成, 然后慢慢冷却至0—3°C。抽滤, 固体用冷至0°C的200 ml乙醇和100 ml甲醇的混合物洗, 并用乙醇洗3次, 每次100 ml, 产物在空气中干燥, 得160.3 g [1R, 6S]-5-苄基-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷酒石酸盐(理论量的87%), m. p. 174.5—176.5°C, ee > 97% (用异氰酸1-苄基乙酯衍生后用HPLC分析), $[\alpha]_D^{25} = +24.0^\circ$ (c = 1, 甲醇)。

将第一次结晶的156.9 g 产物于1500 ml甲醇中重结晶, 得140.0 g 产物(回收率89%), m. p. 176—177°C, $[\alpha]_D^{25} = +25.2^\circ$ (c = 1, 乙醇)。

第一次结晶的甲醇母液经旋转蒸发器浓缩, 将糖浆状残余物(236 g)溶于500 ml水中, 用250 ml 6N NaOH 调pH至12—13, 用甲苯提取3次, 每次350 ml, 用碳酸钠干燥提取液, 真空浓缩, 得113.1 g 棕色油状残余物, 气相色谱测定含97% 顺式-5-苄基-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷, 不纯化, 直接用于制备[1S, 6R]-对映体。

将113.1 g (0.518 mol)浓缩的[1S, 6R] -5-苄基-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷粗品溶于155 ml甲醇中, 将其滴入沸腾的L-(+)-酒石酸(77.8 g, 0.518 mol)的甲醇(363 ml)溶液中。在滴加期间, 逐渐形成结晶, 将混合物在60°C搅拌1小时, 然后在2小时内慢慢冷却至0°C。抽滤出结晶, 用冷却至0°C的乙醇和甲醇混合物(2:1)洗, 然后用乙醇洗3次, 产物在空气中干燥。得145.5 g [1S, 6R] -5-苄基-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷L-酒石酸盐(理论量的79%), m. p. 174.5-176.5°C, ee > 97% (用1-苄基乙基异氰酸酯衍生后用HPLC测定), $[\alpha]_D^{25} = -24.0^\circ$ (c = 1 甲醇)。

对映体纯的碱的游离:

将144 g (0.39 mol) [1S, 6R] -5-苄基-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷酒石酸盐溶于250 ml水中, 加入175 ml (1.05 mol) 6N NaOH, 沉积的油溶入500 ml甲苯中, 分出有机相, 水相用甲苯提取3次, 每次250 ml, 合并有机相, 用碳酸钠干燥, 过滤, 经旋转蒸发器浓缩, 残余物在真空下通过20 cm Vigreux 柱蒸馏, 得81.6 g (理论量的96%) [1S, 6R] -5-苄基-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷, b. p. 120-139°C/0.04-0.07毫巴; 纯度: 100% (经气相色谱测定); 比重: $\delta = 1.113$ g/ml; $[\alpha]_D^{25} = -60.9^\circ$ (未稀释)。

蒸馏残余物: 0.12 g

同法, 由139.2 g (0.376 mol) [1R, 6S] -5-苄基-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷酒石酸盐得到76.0 g (93%收率) [1R, 6S] -5-苄基-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷。

$[\alpha]_D^{23} = +61.2^\circ$ (未稀释)。

类似于反式-5-苄基-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷, 也可以分离上述顺式-5-苄基-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷对映体, 得到[R, R]和[S, S]-5-苄基-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷。

实施例H

1) (3S, 4S)-4-烯丙氧基-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯
先将16.5 g (0.55 mol) 80%浓度的NaH加入500 ml无水二噁烷中, 于60°C滴入溶于热无水二噁烷的(S, S)-3, 4-二羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(107.5 g, 0.53 mol; DE-A-3, 403, 194)的溶液, 于60°C搅拌1小时, 然后滴加64 g (0.53 mol)烯丙基溴, 在60°C搅拌3小时, 浓缩, 残余物溶于200 ml水和600 ml甲醇中, 溶液用戊烷提取3次, 每次200 ml。用旋转蒸发器蒸除甲醇, 用200 ml水稀释残余物, 用二氯甲烷提取, 用MgSO₄干燥提取液, 浓缩, 残余物溶于叔丁基甲基醚(200 ml)中, 过夜, 结晶出9克原料(44 mmol)。醚溶液浓缩并蒸馏。得产物83 g (相对于回收的原料和二烯丙基醚, 理论量的80%); b. p. 149°C/0.7毫巴至159°C/0.9毫巴。

蒸馏物中含5%的原料和4%二烯丙基醚。

戊烷提取液中得到17 g含15%期望产物和84%二烯丙基醚的混合物。 $[\alpha]_D^{23} = -10.5^\circ$ (C=1, 甲醇)。

2) (3S, 4S)-3-羟基-4-(2-羟基乙氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

将64 g (0.24 mol, 91%含量)(3S, 4S)-4-烯丙氧基-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯溶于250 ml甲醇中, 冷却至0°C, 通入臭

氧，直至串联的含有碘化钾溶液的洗瓶表明有臭氧出现为止，于是反应完成。通过氮气流除去臭氧残余物。在0℃用18 g 硼氢化钠(每次加1 g)还原得到的臭氧化物，室温下搅拌过夜，浓缩，用水稀释残余物，用20 g 碳酸钾处理，用二氯甲烷取5次(每次100 ml)，有机溶液用硫酸镁干燥并浓缩，得65.8 g 产物(收率100%)。气相色谱测得产物含量为91%； $[\alpha]_D^{20} = -15.2^\circ$ (C=0.97, 甲醇)。

3) (3S, 4S) - 1-叔丁氧基羰基-3-甲苯磺酰氧基-4-(2-甲苯磺酰氧基乙氧基)吡咯烷

将2.7 g (10 mmol, 91%含量) (3S, 4S) - 3-羟基-4-(2-羟基乙氧基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯先加入30 ml二氯甲烷中，加入6 ml 45% NaOH 溶液和0.1 g 苄基三乙基氯化铵，然后冷却下滴入甲苯磺酰氯(2.86 g, 20 mmol)的二氯甲烷(10 ml)溶液，室温下再搅拌1小时，倒入20 ml水中，分出有机相，用二氯甲烷提取水相。有机相用硫酸镁干燥，浓缩，得5 g 产物(理论量的90%)，薄板层析表明产物是匀相的。

4) (1S, 6R) - 5-苄基-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-甲酸叔丁酯

将87 g (156 mmol) (3S, 4S) - 1-叔丁氧基羰基-3-甲苯磺酰氧基-4-(2-甲苯磺酰氧基乙氧基)-吡咯烷与苄胺(58 g, 0.54 mol)的三甲苯(1 L)溶液一起加热回流过夜，冷却，抽滤出沉淀的苄胺盐，残余物浓缩，得43 g 产物(理论量的58%)，气相色谱测定产物含量为67%。

5) (1S, 6R) - 5-苄基-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷

将43 g (90 mmol) (1S, 6R)-5-苄基-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-甲酸叔丁酯于35 ml浓盐酸和35 ml水中加热回流至二氧化碳逸出完全为止, 用碳酸钾将混合物调至碱性, 用氯仿提取, 有机溶液用MgSO₄干燥, 浓缩, 残余物通过20 cm Vigreux柱蒸馏两次, 得11.1 g (收率55%), b. p. 108-115°C/0.07毫巴; $[\alpha]_D^{25} = -58.3^\circ$ (未稀释)。

实施例I

1) (3R, 4R)-4-烯丙氧基-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯用(R, R)-3, 4-二羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯按类似于实施例H1的方法进行反应。

b. p. 145°C/0.1毫巴; $[\alpha]_D^{23} = +9.5^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)。

气相色谱测定产物含量为95%。

2) (3R, 4R)-3-羟基-4-(2-羟基乙氧基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

用(3R, 4R)-4-烯丙氧基-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯按类似于实施例H2的方法进行反应。

产量: 理论量的99% (0.175 摩尔批量)。

$[\alpha]_D^{20} = +16.5^\circ$ (c = 0.94, 甲醇)。

3) (3R, 4R)-1-叔丁氧基羰基-3-甲苯磺酰氧基-4-(2-甲苯磺酰氧基乙氧基)吡咯烷

按类似于实施例H3的方法, 用(3R, 4R)-3-羟基-4-(2-羟基乙氧基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯进行反应。

产物: 定量(0.11摩尔批量)。

4) (1R, 6S)-5-苄基-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]

壬烷-8-甲酸叔丁酯

按类似于实施例H4的方法, 用(3R, 4R)-1-叔丁氧基羰基-3-甲磺酰氧基-4-(2-甲磺酰氧基乙氧基)吡咯烷进行反应。
产物: 理论量的40% (0.11摩尔批量)。

5) (1R, 6S)-5-苄基-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷

用(1R, 6S)-5-苄基-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-甲酸叔丁酯按类似于实施例H5的方法进行反应。
产物: 理论量的63% (40毫摩尔批量), 气相色谱测定产物含量为95%。

$[\alpha]_D^{25} = +58.5^\circ$ (未稀释)。

实施例J

1) (1S, 6R)-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷二盐酸盐

在100°C和100巴压力下, 将7.5 g (34.4 mmol) (1S, 6R)-5-苄基-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷于200 ml乙醇中用1 g 钯/活性炭(10% Pd)氢化, 同时加入7 ml浓盐酸, 抽滤去催化剂, 并用水洗几次, 含水滤液浓缩, 此时残余物结晶, 用乙醇充分饱和结晶, 抽滤出结晶, 空气中干燥。产物: 4.6 g (收率: 66.5%), m. p. 233-235°C。

2) (1S, 6R)-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷

在120°C和120巴压力下, 将5 g (0.27 mol) (1S, 6R)-5-苄基-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷于500ml乙醇中用5g 钯/活性炭(10% Pd)氢化。抽滤去催化剂, 滤液浓缩, 残余物蒸馏。产物: 32.9 g (收率95%), b. p. 65°C/0.03毫巴 $[\alpha]_D^{25} = +8.2^\circ$

(未稀释)。

ee值 > 99.5% (用Mosher试剂衍生测定)。

实施例K

1) (1R, 6S) - 2-氧杂-5, 8-二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷二盐酸盐

用 (1R, 6S) - 5-苄基-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷按类似于实施例J1的方法进行反应。

收率: 77% (23.8毫摩尔批量)。

m. p.: 230-232°C。

2) (1R, 6S) - 2-氧杂-5, 8-二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷

用 (1R, 6S) - 5-苄基-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷, 按类似于实施例J2的方法进行反应。

收率: 93.3% (1.58摩尔批量),

b. p. 63-65°C/0.03毫巴,

$[\alpha]_D^{23} = -8.4^\circ$ (未稀释),

ee 值 > 99.5% (用Mosher试剂衍生后测定)。

类似地也可制得 (1R, 6R) - 或 (1S, 6S) - 2-氧杂-5, 8-二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷

实施例L

(1R, 6S) - 2-氧杂-5, 8-二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷二氢溴酸盐

1) (1R, 6S) - 5-(1R-苯基乙基)-8-甲基磺酰基-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷

将101.8 g (0.196 mol) 反式-3-溴-1-甲基磺酰基-4-(2

—1-甲磺酰氧基乙氧基)吡咯烷和72 g (0.584 mol) R-(+)-1-苯基乙胺于900 ml 二甲苯中加热回流过夜, 冷却的溶液用2N氢氧化钠溶液洗, 用碳酸钾干燥, 滤除干燥剂, 浓缩溶剂, 残余物冷却时沉淀出结晶, 抽滤出结晶, 于750 ml石油醚和200 ml正丁醇混合物中重结晶。

产量: 15 g (光学纯物质理论量的39.6%),

m. p.: 188°C,

$[\alpha]_D^{20} = +103.7^\circ$ (c = 1, CHCl₃).

2) (1R, 6S)-8-甲磺酰基-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷

在100°C和100巴压力下, 将13 g (33.6 mmol) (1R, 6S)-5-(1R-苯基乙基)-8-甲磺酰基-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷于200 ml乙醇中用2.5 g 钯/活性炭(10% Pd)氢化, 抽滤去催化剂, 浓缩滤液, 残余物于30 ml 甲苯中重结晶, 得7.5g 产物(收率79%), m. p. 160-161°C,

$[\alpha]_D^{23} = +17.5^\circ$ (c = 1.21, CHCl₃).

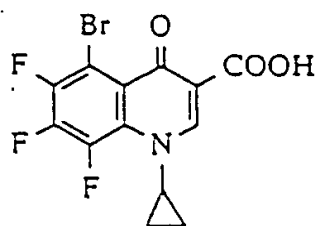
3) (1R, 6S)-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷二氢溴酸盐

将7 g (24.8 mmol) (1R, 6S)-8-甲磺酰基-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷溶于25 ml 由氢溴酸的冰醋酸溶液(33%浓度)中, 室温下搅拌过夜, 用二异丙基醚稀释, 抽滤出结晶的盐, 空气中干燥, 得产物5.5 g。

用Mosher试剂衍生后气相色谱仅检测到一个对映体(ee > 99.5%)。

实施例M

5-溴-1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸



1) 2-溴-3,4,5,6-四氟苯甲酰氯

将365 g (1.33 mol) 2-溴-3,4,5,6-四氟苯甲酸 [Tetrahedron 23, 4719 (1967)] 加入2 L 亚硫酸氯中, 加热回流11小时直至无气体逸出为止。真空除去过量的亚硫酸氯, 残余物蒸馏, 得330 g 产物(收率85%), b. p. 81-85°C/3-5毫巴。

2) (2-溴-3,4,5,6-四氟苯甲酰基)丙二酸二乙酯

将15.9 g (0.167 mol) 氯化镁加入150 ml 无水乙腈(沸石干燥)中, 冷却下滴入26.9 g (0.167 mol) 丙二酸二乙酯。将混合物冷却至0°C, 滴入46 ml (33.7%=0.33 mol) 三乙胺, 搅拌30分钟, 然后滴入48.9 g (0.168 mol) 2-溴-3,4,5,6-四氟苯甲酰氯, 于0°C再搅拌1小时, 室温下过夜, 用100 ml 5N 盐酸处理, 用二氯甲烷提取3次, 提取液用Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 得62.7 g 粗产物。

3) (2-溴-3,4,5,6-四氟苯甲酰基)乙酸乙酯

将60 g (2-溴-3,4,5,6-四氟苯甲酰基)丙二酸二乙酯粗品加入150 ml 水中, 用0.6 g 4-甲基苯磺酸处理。混合物加热回

流6小时，用二氯甲烷提取，提取液用水洗，用 Na_2SO_4 干燥，浓缩，得46 g 粗产物，b. p. (样品在球管中蒸馏)：150—160°C (炉温) / 3 毫巴；

质谱： m/z 342 (M^+), 297 ($\text{M}^+ - \text{OC}_2\text{H}_5$), 263 ($\text{M}^+ - \text{Br}$), 257, 255 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$), 235 (263-28).

4) 2-(2-溴-3, 4, 5, 6-四氟苯甲酰基)-3-乙氧基-丙烯酸乙酯

将45 g (2-溴-3, 4, 5, 6-四氟苯甲酰基)-乙酸乙酯粗品加入32.2 g (0.31 mol) 乙酐和28.4 g (0.19 mol) 原甲酸三乙酯中，加热回流2小时，真空除去过量的试剂，然后高真空蒸馏(浴温升至120—130°C)，得50.7 g 粗产物，用于下步反应。

5) 2-(2-溴-3, 4, 5, 6-四氟苯甲酰基)-3-环丙氨基丙烯酸乙酯

在冰冷却下将环丙胺(8.6 g, 0.15 mol)的乙醇(90 ml)溶液滴入50.7 g 步骤4)的产物中进行处理，室温下搅拌并静置过夜，再充分冷却，抽滤出结晶，用冷乙醇洗，干燥，得29 g 产物(4步反应总收率42%)，m. p. 103—105°C (乙醇中结晶)。

6) 5-溴-1-环丙基-6, 7, 8-三氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸乙酯

将28 g (68 mmol) 2-(2-溴-3, 4, 5, 6-四氟苯甲酰基)-3-环丙基氨基丙烯酸乙酯与氟化钠(6.9 g, 164 mmol) 和 DMF (88 ml) 一起加热回流6小时，冷却后将混合物倒入水中，抽滤出沉淀物(红色)，用大量水洗，于再循环空气烘箱中在80°C干燥，

得粗产物27.3 g, m. p. 150—175°C, 于甘醇单甲醚中重结晶后m. p. 187—191°C。

7) 5-溴-1-环丙基-6, 7, 8-三氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸

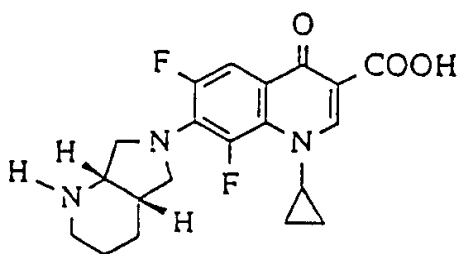
将26.7 (68 mmol) 5-溴-1-环丙基-6, 7, 8-三氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸乙酰粗品加入165 ml乙酸、110 ml水和18 ml浓硫酸的混合物中, 并加热回流2小时, 冷却, 将反应混合物倒入冰水中, 抽滤出析出的沉淀, 用大量水洗, 于再循环空气烘箱中在80°C 干燥, 得19.7 g 产物(收率80%), m. p. 208—210°C (同时分解)。在甘醇单甲醚中重结晶后, m. p. 212—214°C (同时分解),

NMR ¹H (DMSO): 8.73 s (1H at C-2), 4.16 m (1H, 环丙基), 1.2 m (4H, 环丙基) [ppm].

质谱: m/e. 361 (M⁺-H₂O), 317 (M-CO₂), 41 (100 %, C₃H₃).

最终化合物的制备

实施例1



A. 1-环丙基-7-([S, S]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸

在55 g (0.5 mol) 1, 4-二氮杂双环[4.3.0]辛烷存在下, 将141.5 g (0.5 mol) 1-环丙基-6, 7, 8-三氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸与69.25 g (0.55 mol) (+)-[S, S]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷(ee 99.5%, GC 99.8%含量)于1500 ml乙腈和750 ml二甲基甲酰胺中加热回流1小时, 冷却, 抽滤出沉淀, 用水洗, 然后再与1 L水(pH 7)搅拌, 抽滤出产物. 在60°C再循环空气烘箱中干燥, 得163.4 g产物(收率84%), m. p. 249-251°C(分解)。

B. (-)-1-环丙基-7-[S, S]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸盐
酸盐

将6.0 g (15.4 mmol) 1-环丙基-7-[S, S]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸于60°C溶于40 ml稀释一倍的浓盐酸中, 过滤该盐酸溶液, 滤液浓缩一半体积, 于冰浴中冷却, 用40 ml乙醇处理, 抽滤出黄色结晶, 用乙醇洗, 于60°C高真空中干燥, 颜色变亮, 得5.51 g(收率84%)盐酸盐。非常纯净。

为了进一步纯化, 将其在加热下溶于50 ml水中, 用5 ml稀释一倍的浓盐酸处理该黄色溶液, 用冰冷却, 抽滤出析出的结晶, 用乙醇充分洗, 先在室温下干燥, 然后在100°C高真空下干燥, 得4.64 g(70.8%收率)产物。m. p. 324-325°C(分解); TLC(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/17%氨水=30:8:1): 匀质; R_f值: 0.3,

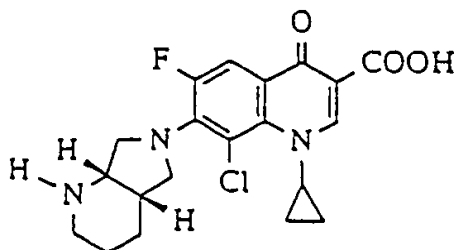
$[\alpha]_D^{25}$: -256° ($c = 0.5, H_2O$),

纯度 (HPLC): 99.4%

$C_{20}H_{21}F_2N_3O_3 \cdot HCl$ (425.5)

计算值:	C 56.4	H 5.2	N 9.9	Cl 8.3
测定值:	C 56.3	H 5.4	N 9.8	Cl 8.3

实施例2



A. 8-氯-1-环丙基-7-[S, S]-2, 8-二氮杂双环 [4. 3. 0] 壬-8-基)-6-氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸

下述量的2批反应平行进行, 并一起后处理:

在99 g (0.88 mol) 1, 4-二氮杂双环 [4. 3. 0] 辛烷 (DABCO) 存在下, 将180 g (0.6 mol) 8-氯-1-环丙基-6, 7-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸与84 g (0.67 mol) (+)-[S, S]-2, 8-二氮杂双环 [4. 3. 0] 壬烷于1.8 L 乙腈和900 ml 二甲基甲酰胺的混合物中加热回流1小时 (内温 $90.5^\circ C$), 冷却, 用晶种处理 (由5 ml 样品浓缩, 残余物与乙腈一起搅拌而得), 在约 $3^\circ C$ 搅拌混合物2小时, 迅速抽滤出两批析出的沉淀, 用乙腈洗后加入1.5 L 冰/水中, 最初稀而易搅拌的混悬液10分钟后变成难于搅拌的固体状物,

再用150 ml水稀释，抽滤出沉淀，用水洗，于80℃在循环空气干燥箱中干燥，得402 g (收率82.7%)淡黄色产物；m. p. 193—196℃ (分解)；R_f值(硅胶，二氯甲烷/甲醇/17%氨水=30:8:1)：0.4。

B. 8-氯-1-环丙基-7-([S, S]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-6-氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸盐盐酸盐

将13.1 g (32 mmol) 8-氯-1-环丙基-7-([S, S]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-6-氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸混悬于50 ml水中，加入50 ml 稀释一倍的浓盐酸形成溶液，混合物经玻璃质滤器过滤，滤液真空浓缩，残余物与约300 ml 无水乙醇一起搅拌，冰浴冷却，抽滤出沉淀，用乙醇洗，先在室温，后在100℃真空中干燥，得13.4 g (收率93.8%)产物；m. p. 328—330℃ (分解)；R_f值(硅胶，二氯甲烷/甲醇/17%氨水=30:8:1)：0.4；纯度(HPLC)：99%； $[\alpha]_D^{24}$ ：-164.4° (c = 0.45, H₂O)，

C₂₀H₂₁ClFN₃O₃·HCl (442.3)

计算值	∴	C 54.3	H 5.0	N 9.5	Cl 16.0
测定值		C 54.3	H 5.0	N 9.5	Cl 16.0

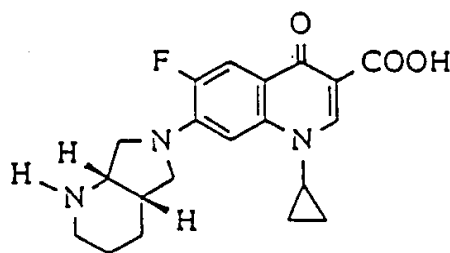
C. 类似地，也可制备下述的盐，例如：

8-氯-1-环丙基-7-[S, S]-2, 8-二氮杂双环[4, 3, 0]壬-8-基)-6-氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸甲磺酸盐；

8-氯-1-环丙基-7-[S, S]-2, 8-二氮杂双环[4, 3, 0]壬-8-基)-6-氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸甲苯磺酸盐；

8-氯-1-环丙基-7-[S, S]-2, 8-二氮杂双环[4, 3, 0]壬-8-基)-6-氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸硫酸盐;
 8-氯-1-环丙基-7-[S, S]-2, 8-二氮杂双环[4, 3, 0]壬-8-基)-6-氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸醋酸盐;
 8-氯-1-环丙基-7-[S, S]-2, 8-二氮杂双环[4, 3, 0]壬-8-基)-6-氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸乳酸盐;
 8-氯-1-环丙基-7-[S, S]-2, 8-二氮杂双环[4, 3, 0]壬-8-基)-6-氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸柠檬酸盐;
 8-氯-1-环丙基-7-[S, S]-2, 8-二氮杂双环[4, 3, 0]壬-8-基)-6-氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸双羟萘酸盐。

实施例3

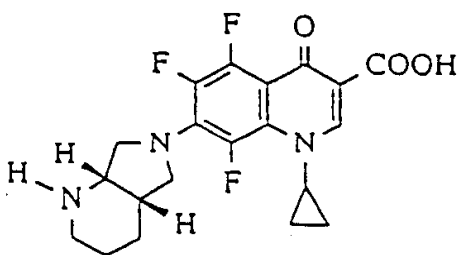


按类似于实施例1的方法, 用1-环丙基-6, 7-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸制得了下述化合物:

- A. 1-环丙基-7-[S, S]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-6-氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸,
 m. p. 256-258°C (分解),
 B. 1-环丙基-7-([S, S]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-

—基)—6—氟—1, 4—二氢—4—氧代—3—喹啉甲酸盐, $m. p. > 320^{\circ}\text{C}$ (分解); $[\alpha]_D^{25}: -90.6^{\circ}$ ($c = 0.48, \text{H}_2\text{O}$).

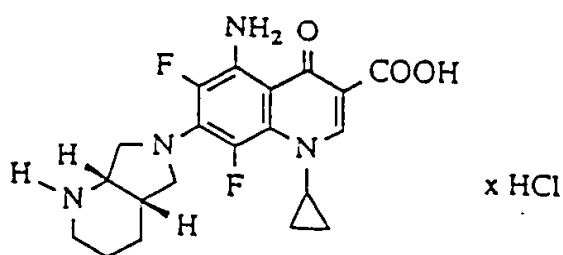
实施例4



A. 在2.2 g (20 mmol) 1, 4—二氮杂双环 [4.3.0] 辛烷存在下, 将6 g (20 mmol) 1—环丙基—5, 6, 7, 8—四氟—1, 4—二氢—4—氧代—3—喹啉甲酸与2.7 g (21.4 mmol) (+)—[S, S]—2, 8—二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷于40 ml 乙腈和20 ml N—甲基吡咯烷酮中加热回流1小时, 得到的混悬液冷却, 抽滤出沉淀, 用乙腈洗, 在 $100^{\circ}\text{C}/12$ 毫巴下干燥, 得6.7 g (82.3%收率) 1—环丙基—7—[S, S]—2, 8—二氮杂双环 [4.3.0] 壬—8—基)—5, 6, 8—三氟—1, 4—二氢—4—氧代—3—喹啉甲酸, $m. p. 257-259^{\circ}\text{C}$ (分解); 于甘醇单甲醚中重结晶后, $m. p. 260-265^{\circ}\text{C}$ (分解)。

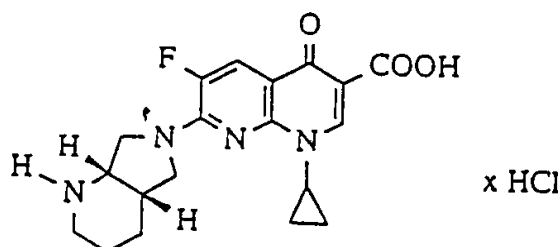
B. 将1.5 g (3.7 mmol) 步骤A的产物溶于6 ml 1N 盐酸中, 过一会会有盐酸盐沉淀, 抽滤出, 用乙醇(每次5 ml)洗2次, 在 100°C 和12毫巴压力下干燥, 得1.4 g (85.7%收率) 1—环丙基—7—([S, S]—2, 8—二氮杂双环 [4.3.0] 壬—8—基)—5, 6, 8—三氟—1, 4—二氢—4—氧代—3—喹啉甲酸盐, $m. p. > 310^{\circ}\text{C}$ (分解); $[\alpha]_D^{25}: -272^{\circ}$ ($c = 0.5, \text{H}_2\text{O}$).

实施例5



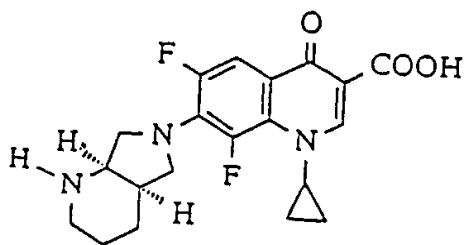
在高压釜中将5.2 g (13 mmol) 实施例4A产物用15 ml液氨和80 ml吡啶混合物处理，并于130°C加热12小时，冷却，打开高压釜，将混合物浓缩，残余物于超声浴中用乙腈处理，抽滤出不溶的沉淀，在加热条件下将该残余物溶于约150 ml 水中，过滤该溶液，用10 ml稀释一倍的盐酸处理，沉淀出盐酸盐，抽滤，于100°C 的再循环空气干燥的烘箱中干燥。得到的产物混悬于110—115°C的100 ml甘醇单甲醚中，加入38 ml 稀释一倍的盐酸使其成溶液，趁热通过玻璃质滤器过滤，冷却，抽滤出冷却的黄色结晶，用乙醇洗，在120°C/12毫巴干燥，得2.5 g (收率44%) 5-氨基-1-环丙基-7-([S, S]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸盐盐酸盐，m. p. : > 335°C (分解)，在低于335°C已变成黑色； $[\alpha]_D^{25}$: -280.8° (c = 0.53, H₂O).

实施例6



将1.4 g (5 mmol) 7-氯-1-环丙基-6-氟-1, 4-二氢-4-氧代-1, 8-二氮杂萘-3-甲酸与1.3 g (10.3 mmol) (+)-[S, S]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷于15 ml 乙腈中在室温搅拌1小时, 同时除去水份, 静置过夜后抽滤出沉淀, 用乙腈洗, 经硅胶色谱纯化(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇/17%氨水=30: 8: 1; R_f值: 0.4)。将得到的1-环丙基-7-([S, S]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-6-氟-1, 4-二氢-4-氧代-1, 8-二氮杂萘-3-甲酸溶于15 ml 稀释一倍的浓盐酸中, 蒸发该溶液, 残余物用乙醇搅拌, 抽滤出沉淀, 用乙醇洗, 在120°C/12毫巴下干燥。得960 mg (收率47%) 1-环丙基-7-([S, S]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-6-氟-1, 4-二氢-4-氧代-1, 8-二氮杂萘-3-甲酸盐, m. p.: 345-346°C (分解), $[\alpha]_D^{30}$: +5.4° (c = 0.5, H₂O)。

实施例7

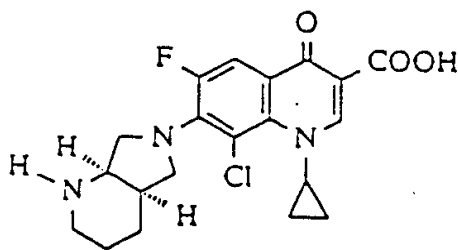


按类似于实施例1的方法, 用(-)-[R, R]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷, 制得了下述化合物:

A. 1-环丙基-7-([R, R]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸, m. p. 247-249°C (分解)。

B. 1-环丙基-7-([R, R]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸盐盐酸盐.
 m. p. 322-326(分解); 纯度(HPLC): 99.4%; ee: 98.6%;
 $[\alpha]_D^{25}$: +250° (c = 0.5, H₂O).

实施例8



按类似于实施例2的方法, 用(-)-[R, R]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷制得了下述化合物:

A. 8-氯-1-环丙基-7-([R, R]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-6-氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸, m. p. 192-195°C(分解)。

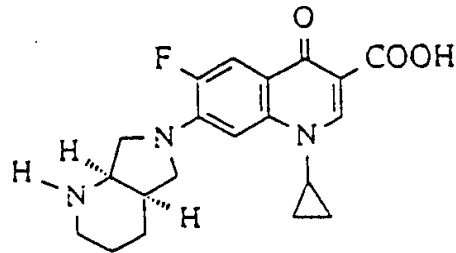
B. 8-氯-1-环丙基-7-([R, R]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-6-氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸盐盐酸盐, m. p.: 323-324°C(分解); 纯度(HPLC): 99.9%;

$[\alpha]_D^{25}$: +164.5° (c = 0.53, H₂O).

C₂₀H₂₁ClFN₃O₃·HCl(442.3)

计算值 :	C 54.3	H 5.0	N 9.5	Cl 16.0
测定值 :	C 54.2	H 5.0	N 9.5	Cl 16.1

实施例9



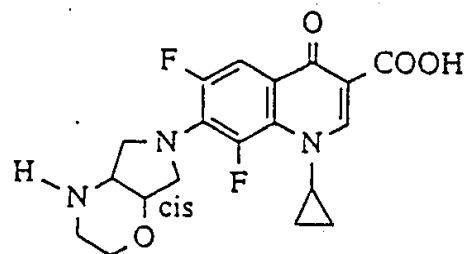
按类似于实施例1的方法，由1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸和(-)-[R,R]-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷制得下列化合物：

A. 1-环丙基-7-([R,R]-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸，m. p. : 254-258°C (分解)。

B. 1-环丙基-7-([R,R]-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸盐酸盐，m. p. : > 320°C (分解)；

$[\alpha]_D^{24}$: +92.5° (c = 0.53, H₂O)。

实施例10



A. 1-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-7-(顺式-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-4-氧代-3-喹啉甲酸:

在0.67 g (6 mmol) 1, 4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷存在下, 将1.43 g (5 mmol) 1-环丙基-6, 7, 8-三氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸与0.74 g (5.4 mmol, 93% 浓度) 顺式-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷于15 ml 乙腈/75 ml 二甲基甲酰胺混合物中加热回流1小时, 浓缩该混悬液, 用水搅拌残余物, 抽滤出沉淀, 于80°C真空干燥, 得1.67 g (收率85.4%) 产物, m. p.: 210-212°C (分解)。

B. 1-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-7-(顺式-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-4-氧代-3-喹啉甲酸盐:

将步骤A产物1.6 g (4 mmol) 溶于120 ml 60°C的稀释一倍的浓盐酸中, 浓缩, 残余物用乙醇搅拌, 抽滤出沉淀, 在90°C真空干燥, 得1.57 g 产物, m. p.: 300-303°C (分解); 纯度(HPLC): 97%。

C. 按类似于实施例10A的方法, 用(1R, 6S)-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷制得1-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-7-([1R, 6S]-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-4-氧代-3-喹啉甲酸, m. p.: 204-206°C (分解)。

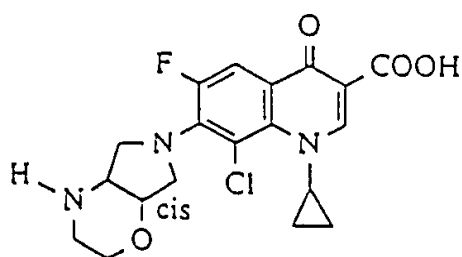
D. 按类似于实施例10B的方法, 用实施例10C的内铵盐制得1-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-7-([1R, 6S]-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-4-氧代-3-喹啉甲酸盐, m. p.: 324-325°C (分解), $[\alpha]_D^{25}$: -241° (c = 0.59, H₂O)。

E. 按类似于实施例10A的方法, 用 [1S, 6R] - 2-氧杂-5, 8-二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷, 制得了 1-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-7-([1S, 6R] - 2-氧杂-5, 8-二氮杂双环 [4.3.0] 壬-8-基) - 4-氧代-3-喹啉甲酸, m. p.: 204-206°C (分解),

$[\alpha]_D^{25}$: +248° (c = 0.57, DMF).

F. 按类似于实施例10B的方法, 用实施例10E的内铵盐, 制得了 1-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-7-([1S, 6R] - 2-氧杂-5, 8-二氮杂双环 [4.3.0] 壬-8-基) - 4-氧代-3-喹啉甲酸盐酸盐, m. p.: 323°C (分解), $[\alpha]_D^{25}$: +238° (c = 0.5, H₂O).

实施例11



按类似于实施例10的方法, 用 8-氯-1-环丙基-6, 7-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸制得下列化合物:

A. 8-氯-1-环丙基-6-氟-1, 4-二氢-7-(顺式-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环 [4.3.0] 壬-8-基) - 4-氧代-3-喹啉甲酸, m. p.: 180-185°C (分解)。

B. 8-氯-1-环丙基-6-氟-1, 4-二氢-7-(顺式-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环 [4.3.0] 壬-8-基) - 4-氧代-3-喹啉甲酸盐酸盐, m. p.: 227-232°C (分解)。

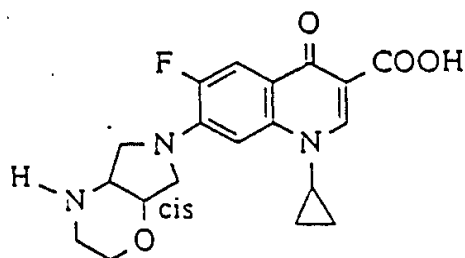
C. 8-氯-1-环丙基-6-氟-1, 4-二氢-7-([1R, 6S]-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-4-氧代-3-喹啉甲酸, m. p.: 186-188°C (分解); $[\alpha]_D^{25}$: -269° (c = 0.5, DMF).

D. 8-氯-1-环丙基-6-氟-1, 4-二氢-7-([1R, 6S]-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-4-氧代-3-喹啉甲酸盐酸盐, m. p.: 278-280°C (分解); $[\alpha]_D^{25}$: -208° (c = 0.5, H₂O).

E. 8-氯-1-环丙基-6-氟-1, 4-二氢-7-([1S, 6R]-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-4-氧代-3-喹啉甲酸, m. p.: 188-190°C (分解); $[\alpha]_D^{25}$: $+270^\circ$ (c = 0.5, DMF).

F. 8-氯-1-环丙基-6-氟-1, 4-二氢-7-([1S, 6R]-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-4-氧代-3-喹啉甲酸盐酸盐, m. p.: 292-294°C (分解); $[\alpha]_D^{27}$: $+193^\circ$ (c = 0.5, H₂O).

实施例12



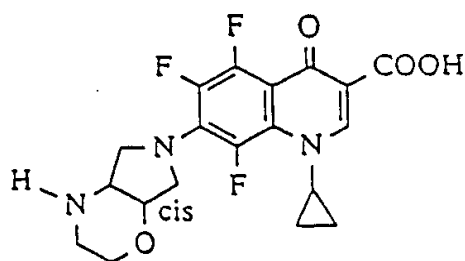
按类似于实施例10A的方法, 用1-环丙基-6, 7-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸制得了下列化合物:

A. 1-环丙基-6-氟-1, 4-二氢-7-(顺式-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-4-氧代-3-喹啉甲酸, m. p.: 246-249°C (分解) (从甘醇单甲醚中结晶)。

B. 1-环丙基-6-氟-1, 4-二氢-7-([1R, 6S]-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-4-氧代-3-喹啉甲酸, m. p.: 243-245°C (分解)。

C. 1-环丙基-6-氟-1, 4-二氢-7-([1R, 6S]-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-4-氧代-3-喹啉甲酸盐酸盐, m. p.: 300°C (分解); $[\alpha]_D^{23}$: -99° (c = 0.5, H₂O)。

实施例13



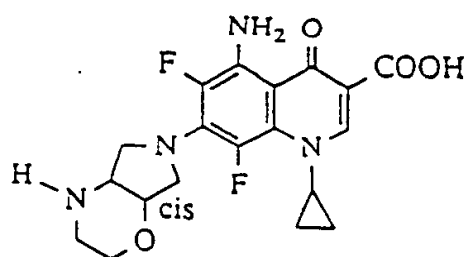
按类似于实施例10A的方法, 用1-环丙基-5, 6, 7, 8-四氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸制备了下列化合物:

A. 1-环丙基-5, 6, 8-三氟-1, 4-二氢-7-(顺式-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-4-氧代-3-喹啉甲酸, m. p.: 210-216°C (分解)。

B. 1-环丙基-5, 6, 8-三氟-1, 4-二氢-7-([1R, 6S]-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-4-氧代-3-喹啉甲酸, m. p.: 234-237°C (分解); $[\alpha]_D^{24}$: -287° (c = 0.5, DMF)。

C. 1-环丙基-5, 6, 8-三氟-1, 4-二氢-7-([1S, 6R]-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-4-氧代-3-喹啉甲酸, m. p.: 236-237°C (分解); $[\alpha]_D^{24}$: $+282^\circ$ (c = 0.5, DMF)。

实施例14



A. 在高压釜中，将4.1 g (10 mmol) 实施例13A的产物用液氨 (5 ml) 的吡啶 (40 ml) 溶液处理，并于130°C加热10小时，冷却后抽滤出沉淀，用水洗，在100°C再循环空气干燥箱内干燥，粗产物 (2g) 于甘醇单甲醚中重结晶纯化，得黄色结晶1.3 g (收率31%)，5-氨基-1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(顺式-2-氧杂-5,8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-4-氧代-3-喹啉甲酸，m. p.: 233-240°C (分解)。

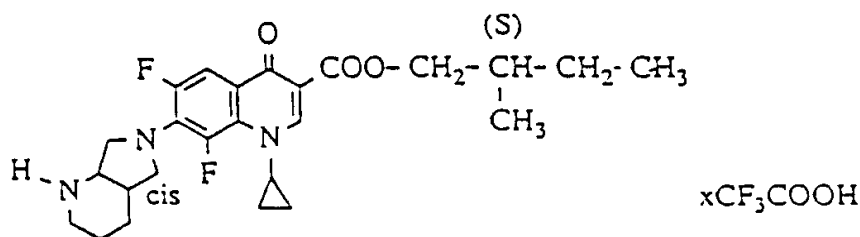
B. 类似地，用实施例13C的产物，制得了5-氨基-1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-([1R, 6S]-2-氧杂-5,8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-4-氧代-3-喹啉甲酸，m. p.: 213-214°C (分解)； $[\alpha]_D^{25}$: -260° (c = 0.5, DMF)。

C. 类似地，用实施例13C的产物，制得了5-氨基-1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-([1S, 6R]-2-氧杂-5,8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-4-氧代-3-喹啉甲酸，m. p.: 213-215°C (分解)；

$[\alpha]_D^{25}$: $+261^\circ$ (c = 0.5, DMF)。

质谱: m/z . 406 (M^+ , 95 %), 346, 249, 98, 41, 28 (100 %).

实施例15



A. 7-(2-叔丁氧羰基-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-1-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸

将7.8 g (20 mmol) 1-环丙基-7-(2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸溶于60 ml 二噁烷/水(2:1)和20 ml 1N 氢氧化钠溶液的混合物中, 该混合物用冰冷却, 并与5.24 g (24 mmol) 焦碳酸二叔丁酯一起搅拌。室温下搅拌一小时后放置过夜, 抽滤出析出的沉淀, 用250 ml 水洗, 50℃再循环空气干燥箱中干燥过夜, 得9.34 g (95.5%收率) 产物, m.p.: 216-219℃(分解)。

B. 7-(2-叔丁氧羰基-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-1-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸 2S-甲基-1-丁酯

将2.15 g (4.4 mmol) 步骤A产物于室温下混悬于60 ml 四氢呋喃/水(1:1)中, 加入1.65 g (5 mmol) 碳酸铯, 在超声浴中于40℃反应20分钟, 在40℃/12毫巴下蒸出约40 ml 溶剂, 剩下的溶液冻干, 得到微溶的铯盐粗品。将3.3 g 粗品盐溶于40 ml 二甲基甲酰胺中, 用1.4 g S-(+)-1-溴-2-甲基丁烷处理, 并在40-50℃

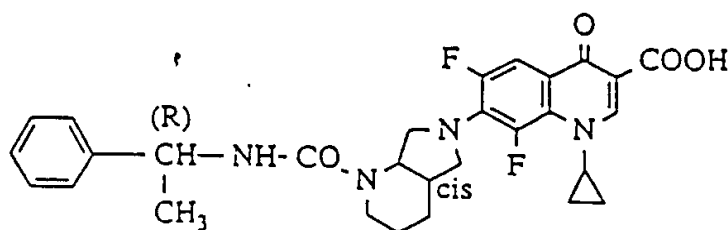
超声浴中反应过夜，浓缩得到的混悬液，残余物用水处理，用二氯甲烷提取，用硫酸钠干燥，浓缩，残余物经色谱纯化(硅胶，洗脱液:二氯甲烷/甲醇 95:5)，得950 mg (收率38%)产物，m.p.: 72—83°C (分解)。

C. 1-环丙基-7-(2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸2S-甲基-1-丁酯三氟乙酸盐

室温下将570 mg (1 mmol)步骤B产物溶于3 ml 三氟乙酸中，该溶液在60°C/12毫巴下浓缩，得到的粘稠油与5 ml 乙醚一起搅拌，得固体产物，抽滤出该产物，用乙醚洗，在80°C高真空中干燥，得450 mg (收率78%)产物，m.p.: 214—216°C (分解)；

$[\alpha]_D^{25}$: +2.8° (c = 0.5, DMF)。

实施例16

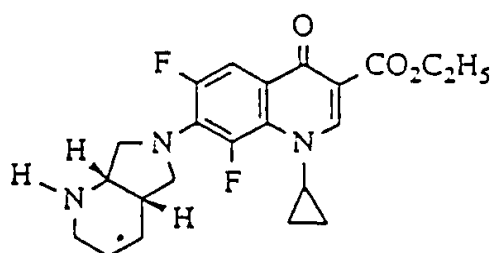


在室温下和超声浴中，将390 mg (1 mmol) 1-环丙基-7-(2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸酯溶于氢氧化钠(40 mg)的水(3 ml)溶液中，在冰冷却下用R-(+)- α -甲基-苄基异氰酸酯(160 mg, 1, 1 mmol)的溶液处理，抽滤出析出的沉淀，用二噁烷洗，在100°C高真

空中干燥，得530 mg (99%收率) 1-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-7-(2-[1R-苯乙基氨基羰基]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-3-喹啉甲酸酯，m. p.: 208-210°C (分解)； $[\alpha]_D^{25}$: -23.2° (c = 0.5, DMF)。

通过色谱法可将反应产物分离成非对映异构体，并且通过酸水解可除去氨基甲酰基，得实施例1和7的化合物。

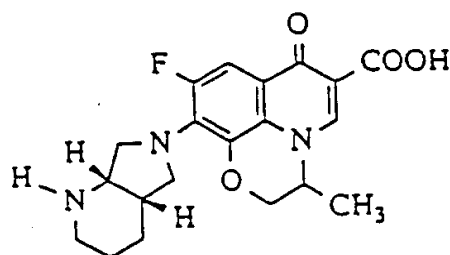
实施例17



将1.52 g (5 mmol) 1-环丙基-6, 7, 8-三氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸乙酯与550 mg (5 mmol) 1, 4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷和760 mg (6 mmol) (+)-[S, S]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷于30 ml 乙腈中在50°C反应2小时，然后在60°C反应2小时，冷却后，抽滤混悬液，沉淀用水洗，在90°C真空干燥，得0.99 g (收率47.5%) 1-环丙基-7-([S, S]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸乙酯，m. p.: 194-195°C (乙腈中结晶)；

$[\alpha]_D^{25}$: -188.9° (c = 0.51, CHCl₃)。

实施例18

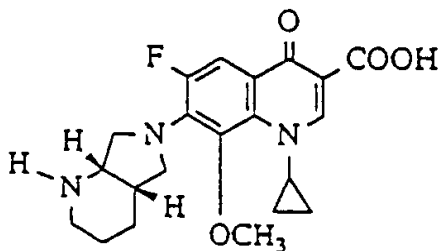


按实施例1的类似方法，将1.4 g (5 mmol) 9, 10-二氟-2, 3-二氢-3-甲基-7-氧代-7H-吡啶并[1, 2, 3-de][1, 4]苯并咪唑-6-甲酸在15 ml 乙腈/7.5 ml 二甲基甲酰胺中与0.85 g (7.7 mmol) 1, 4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷和0.7 g (5.6 mmol) (+) - [S, S]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷反应，得1.24 g (收率64%) 10-([S, S]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-9-氟-2, 3-二氢-3-甲基-7-氧代-7H-吡啶并[1, 2, 3-de][1, 4]苯并咪唑-6-甲酸，m. p.: 265-268°C (分解)；

$[\alpha]_D^{25}$: -232, 2° (c = 0.58, CHCl₃)。

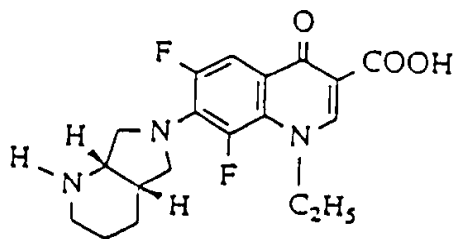
类似地也制得3S-10-([S, S]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-9-氟-2, 3-二氢-3-甲基-7-氧代-7H-吡啶并[1, 2, 3-de][1, 4]苯并咪唑-6-甲酸。

实施例19



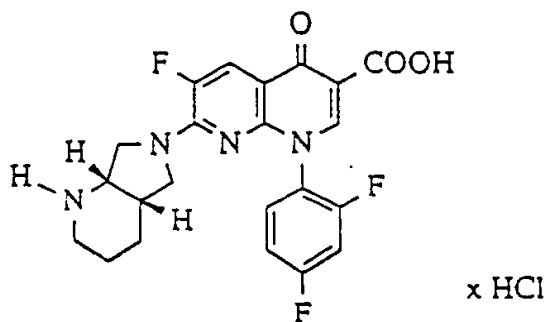
将1-环丙基-6, 7-二氟-1, 4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉甲酸按类似于实施例1的方法反应, 反应产物经色谱法纯化(硅胶, 洗脱液: 二氯甲烷/甲醇/17%氨水=30: 8: 1), 得到1-环丙基-7-([S, S]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-6-氟-1, 4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉甲酸, m. p.: 203-208°C (分解); $[\alpha]_D^{23}$: -193° ($c = 0.4, \text{CHCl}_3$).

实施例20



用1-乙基-6, 7, 8-三氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸, 按类似于实施例1A的方法进行反应, 于甘醇单甲醚中重结晶, 得到1-乙基-7-([S, S]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸, m. p.: 236-239°C (分解); $[\alpha]_D^{23}$: -186.3° ($c = 0.3, \text{CHCl}_3$).

实施例21



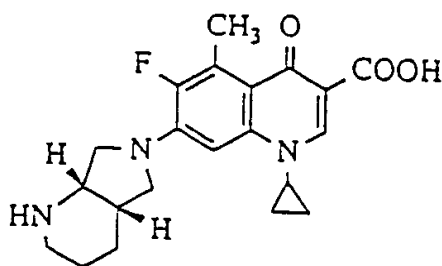
A. 7-([S, S]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-1-(2, 4-二氟苯基)-6-氟-1, 4-二氢-4-氧代-1, 8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯

在560 mg (5 mmol) 1, 4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷存在下, 将1.9 g (5 mmol) 7-氟-1-(2, 4-二氟苯基)-6-氟-1, 4-二氢-4-氧代-1, 8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯与680 mg (5.4 mmol) [S, S]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷于20 ml 乙腈中在10°C搅拌3小时, 抽滤, 用水洗, 干燥, 得0.35 g 产物。浓缩母液, 残余物用水一起搅拌, 分离出不溶的产物, 经色谱纯化(硅胶; 洗脱液: 二氯甲烷/甲醇/17%氨水), 再分离到0.7 g 产物。共计1.05 g (收率44%); m. p.: 184-185°C (分解); $[\alpha]_D^{25}$: +6.8° (c = 0.46, CHCl₃).

B. 7-([S, S]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-1-(2, 4-二氟苯基)-6-氟-1, 4-二氢-4-氧代-1, 8-二氮杂萘-3-甲酸盐盐酸盐

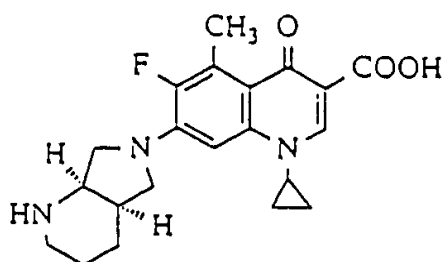
将0.8 g (1.7 mmol) 步骤A产物于10 ml乙酸和8 ml稀释一倍的浓盐酸的混合物中加热回流4小时, 浓缩, 残余物用少量水搅拌, 抽滤出沉淀, 用冰冷却的乙醇洗, 干燥, 得0.67 g 产物(收率83%), m. p.: 324-326°C (分解); $[\alpha]_D^{25}$: +10.8° (c = 0.37, DMF).

实施例22



将0.56 g (2 mmol) 1-环丙基-6, 7-二氟-1, 4-二氢-5-甲基-4-氧代-3-喹啉甲酸酯与0.38 g (3 mmol) [S, S]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷和0.45 g (4 mmol) 1, 4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷于3.5 ml二甲基亚砜在120°C搅拌2小时, 冷却后高真空除去溶剂, 残余物转移入乙腈中, 分离出固体, 用乙腈洗, 于60-80°C干燥, 得0.5 g (收率65%) 1-环丙基-7-([S, S]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-6-氟-1, 4-二氢-5-甲基-4-氧代-3-喹啉甲酸酯; m. p.: 217-219°C (分解); $[\alpha]_D^{25}$: -119° (c = 0.5, DMF),

实施例23

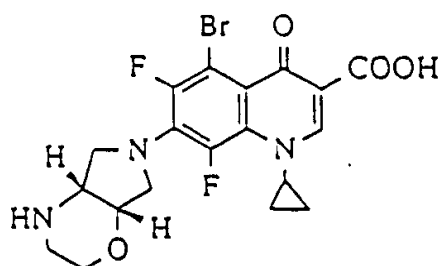


A. 将837 mg (3 mmol) 1-环丙基-6, 7-二氟-1, 4-二氢-5-甲基-4-氧代-3-喹啉甲酸与1.1 g (10 mmol) 1, 4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷和665 mg (3.3 mmol) [1R, 6S]-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷二盐酸盐于10 ml 乙腈和5 ml二甲基甲酰胺的混合物中加热回流2小时, 蒸发混合物, 残余物用30 ml水搅拌, 抽滤出沉淀, 于80°C真空干燥, 得400 mg (收率34%) 1-环丙基-6-氟-1, 4-二氢-5-甲基-7-([1R, 6S]-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-4-氧代-3-喹啉甲酸, m. p.:

213—214°C (分解)。

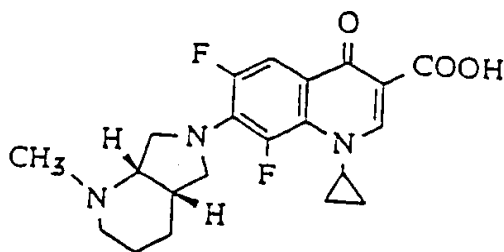
B. 将0.4 g 步骤A的内铵盐室温下溶于5 ml稀释一倍的浓盐酸中，浓缩，残余物与约3 ml乙醇一起搅拌，抽滤出沉淀，在80°C / 12毫巴下干燥，得290 mg (收率66%) 1-环丙基-6-氟-1, 4-二氢-5-甲基-7-([1R, 6S]-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-4-氧代-3-喹啉甲酸盐盐酸盐，m. p.: 305—308°C (分解)； $[\alpha]_D^{23}$: -79° (c = 0.52, H₂O)

实施例24



将362 mg (1 mmol) 5-溴-1-环丙基-6, 7, 8-三氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸与220 mg (2 mmol) 1, 4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷和220 mg (1.1 mmol) [1S, 6R]-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷二盐酸盐于3 ml 乙腈和1.5 ml 二甲基甲酰胺的混合物中加热回流1.5小时，冷却，抽滤出沉淀，用30 ml 水一起搅拌，于90°C高真空中干燥，得320 mg (收率68%) 5-溴-1-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-7-([1S, 6R]-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-4-氧代-3-喹啉甲酸，m. p.: 263—264°C (分解)； $[\alpha]_D^{30}$: +251° (c = 0.3, CH₂Cl₂)。

实施例25

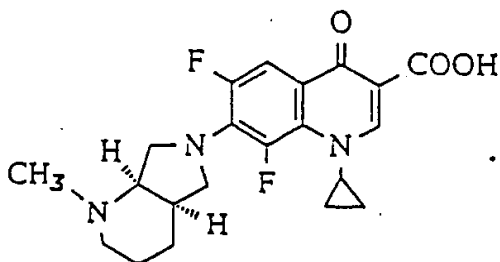


按类似于实施例1的方法，用 [S, S] -2-甲基-2, 8-二氮杂双环 [4. 3. 0] 壬烷制备了下列化合物：

A. 1-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-7-([S, S] -2-甲基-2, 8-二氮杂双环 [4. 3. 0] 壬-8-基) -4-氧代-3-喹啉甲酸，m. p. : 230-233°C (分解) (从甘醇单甲醚中重结晶)。

B. 1-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-7-([S, S] -2-甲基-2, 8-二氮杂双环 [4. 3. 0] 壬-8-基) -4-氧代-3-喹啉甲酸盐盐酸盐，m. p. : 258-260°C (分解)； $[\alpha]_D^{25}$: -216.3° (c=1, H₂O)。

实施例26

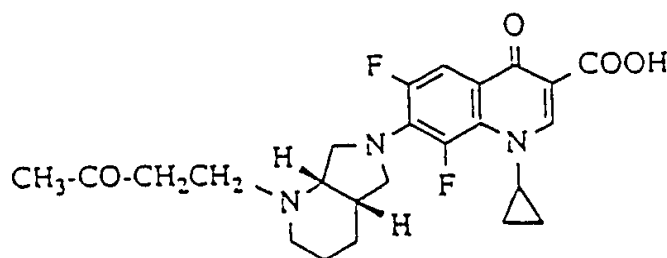


按类似于实施例1的方法，用 [R, R] -2-甲基-2, 8-二氮杂双环 [4. 3. 0] 壬烷制备了下列化合物：

A. 1-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-7-([R, R]-2-甲基-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-4-氧代-3-喹啉甲酸, m. p.: 228-230°C (分解) (从甘醇单甲醚中重结晶)。

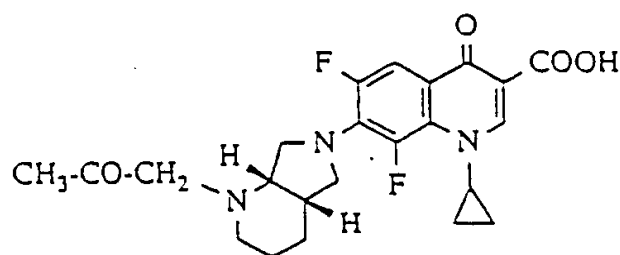
B. 1-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-7-([R, R]-2-甲基-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-4-氧代-3-喹啉甲酸盐酸盐, m. p.: 258-260°C (分解); $[\alpha]_D^{25}$: +213.8° (c=1, H₂O).

实施例27



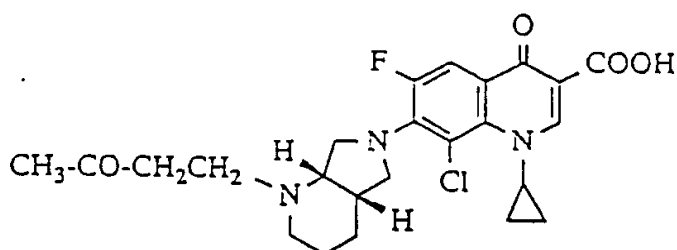
将1.95 g (5 mmol) 实施例1A产物与2.1 g (30 mmol) 甲基乙烯酮于50 ml 乙醇中加热回流4小时, 浓缩, 残余物与水一起搅拌, 抽滤出沉淀, 用乙醇洗, 在100°C/12毫巴下干燥, 得2.1 g (收率91.5%) 1-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-7-([S, S]-2-[3-氧代-1-丁基]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-3-喹啉甲酸, m. p.: 181-183°C (分解) (从甘醇单甲醚中结晶); $[\alpha]_D^{25}$: -120.7° (c = 0.57, CH₂Cl₂)

实施例28



将1.95 g (5 mmol) 实施例1A产物与1.0 g (10.8 mmol) 氯代丙酮和1.3 g (13 mmol) 三乙胺在30 ml 二甲基甲酰胺中于50—80°C 加热3小时，浓缩，残余物与水 (pH 6) 一起搅拌，抽滤出不溶的沉淀，用水洗，于100°C 再循环空气干燥箱中干燥，得粗产物1.3 g。于甘醇单甲醚中重结晶，得1.12 g (收率50%) 1-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-7-([S, S]-2-[2-氧代丙基]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-3-喹啉甲酸，m. p.: 181—184°C (分解); $[\alpha]_D^{25}:-72^\circ$ (c = 0.55, CHCl₃) .

实施例29

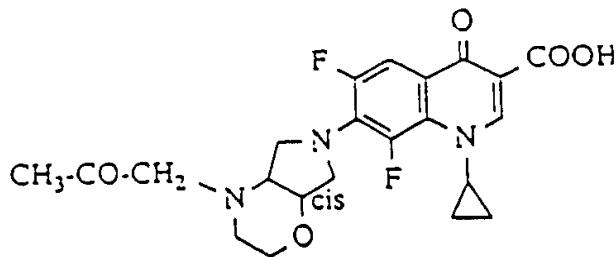


A. 按类似于实施例27的方法，反应实施例2A的产物，制得8-氯-1-环丙基-6-氟-1, 4-二氢-4-氧代-7-([S, S]-2-[3-氧代-1-丁基]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-3-

喹啉甲酸, m. p.: 107–109°C; $[\alpha]_D^{23}$: -53° (c = 0.67, CHCl₃), 纯度: 99.2% (HPLC)。

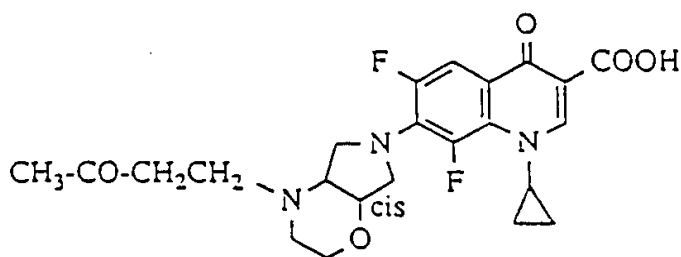
B. 类似地, 用8-氯-1-环丙基-7-(顺式-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-6-氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸制得了外消旋的8-氯-1-环丙基-6-氟-1, 4-二氢-4-氧代-7-(顺式-2-[3-氧代-1-丁基]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-3-喹啉甲酸, m. p.: 124–125°C。

实施例30



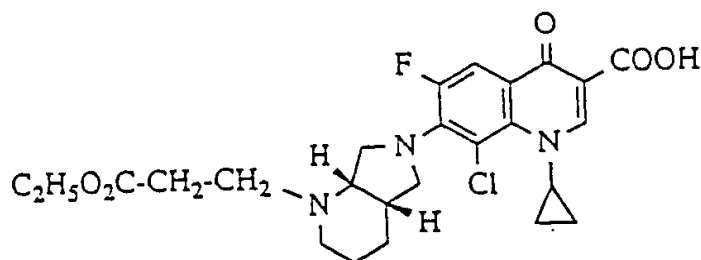
在30 ml二甲基甲酰胺中, 用0.82 g (8.8 mmol)氯代丙酮和1.05 g (10.4 mmol)三乙胺处理1.56 g (4 mmol)实施例10A产物, 该混合物于50–80°C加热3小时, 得到的黄色溶液在80°C / 15毫巴下浓缩, 用水处理油状残余物, 直至固化, 抽滤出固体产物, 用水洗, 于甘醇单甲醚中重结晶, 得830 mg (收率47%) 1-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-7-(顺式-5-[2-氧代丙基]-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-3-喹啉甲酸, m. p.: 192–193°C (分解)。

实施例31



在50 ml 乙醇中，将1.56 g (4 mmol) 实施例10A产物与1.8 g (25.6 mmol) 甲基乙烯酮一起加热回流3小时，在70°C/12毫巴下浓缩，残余物与水一起搅拌，于甘醇单甲醚中重结晶，得1.33 g (72% 收率) 1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-7-(顺式-5-[3-氧代-1-丁基]-2-氧杂-5,8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-3-喹啉甲酸，m. p.: 188-189°C (分解)。

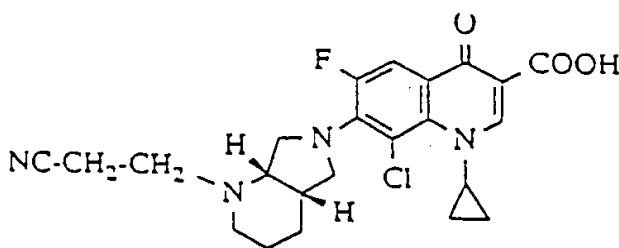
实施例32



将1.95 g (4.8 mmol) 实施例2A产物与3 g (30 mmol) 丙烯酸乙酯在30 ml 甘醇单甲醚中加热回流2小时，蒸发该混合物，残余物与水一起搅拌，抽滤出沉淀，干燥(粗产物1.9 g)，并在甘醇单甲醚中重结晶，得1.45 g (60%收率) 8-氯-1-环丙基-7-([S, S]-2-[2-乙氧基羰基乙基]-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)

—6—氟—1, 4—二氢—4—氧代—3—喹啉甲酸, m. p. : 117—118°C
 (分解); $[\alpha]_D^{25}$: -103.5° (c = 0.49, DMF),
 纯度: 99.6% (HPLC)。

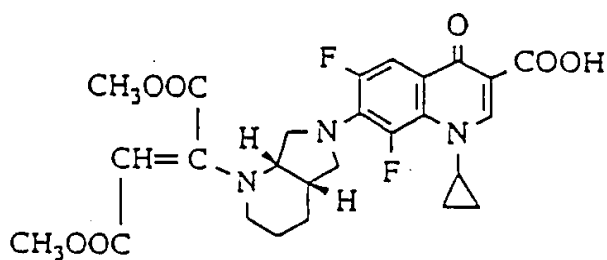
实施例33



将1.95 g (4.8 mmol) 实施例2A产物与0.8 g (15 mmol) 丙烯腈在30 ml 乙醇中加热回流5小时, 蒸发, 残余物用水一起搅拌, 干燥(粗产物1.9 g), 于甘醇单甲醚中重结晶, 得1.6 g (收率73%) 8—氯—7—([S, S]—2—[2—氰基乙基]—2, 8—二氮杂双环[4.3.0]壬—8—基)—1—环丙基—6—氟—1, 4—二氢—4—氧代—3—喹啉甲酸. m. p. : 153—155°C (分解); $[\alpha]_D^{27}$: -98.6° (c = 0.53, DMF), 纯度: 96% (HPLC);

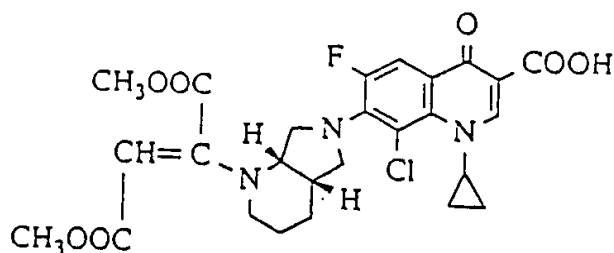
质谱 : m/e 458 (M^+), 250, 149 (100 %, $C_9H_{13}N_2$), 110, 49.

实施例34



将1.95 g (5 mmol) 实施例1A产物与1.2 g (8 mmol) 丁炔二酸二甲酯在60 ml乙醇中加热回流2小时，浓缩，残余物与水一起搅拌，抽滤出沉淀，干燥，粗产物(2.3 g) 于甘醇单甲醚/二甲基甲酰胺中重结晶，得2 g (收率74%) 1-环丙基-7-[2-(1, 2-二甲氧羰基乙烯基)]-[1S, 6R]-2, 8-二氮杂双环[4. 3. 0]壬-8-基]-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸，m. p.: 262-264°C (分解); $[\alpha]_D^{25}$: +28.8° (c = 0.24, CH₂Cl₂).

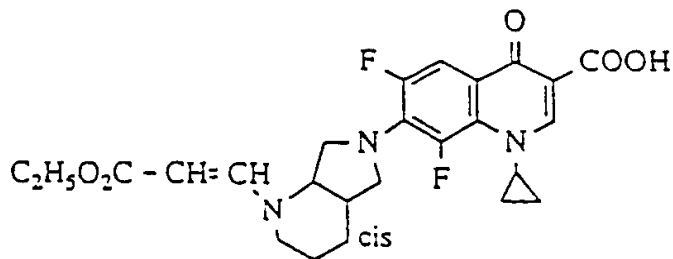
实施例35



按实施例34的方法，将实施例2A的产物与丁炔二酸二甲酯反应，得到8-氯-1-环丙基-7-[2-(1, 2-二甲氧羰基乙烯基)]-[1S, 6R]-2, 8-二氮杂双环[4. 3. 0]壬-8-基]-6-氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸(收率87%)，m. p.: 210-212°C (分解);

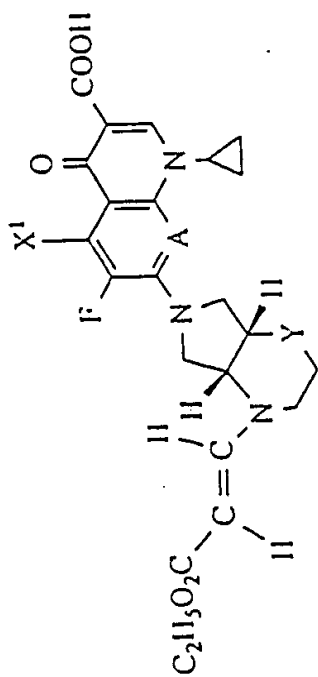
$[\alpha]_D^{25}$: +16.6° (c = 0.5, DMF).

实施例36



将780 mg (2 mmol) 1-环丙基-7-(顺式-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸与500 mg (5 mmol) 丙炔酸乙酯在15 ml 乙醇中加热回流1小时, 冷却, 抽滤出沉淀, 用25 ml 乙醇洗, 在80°C高真空干燥, 得880 mg (90%收率) 1-环丙基-7-[2-(反式-2-乙氧羰基乙烯基)-顺式-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基]-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸, m. p.: 244-246°C。

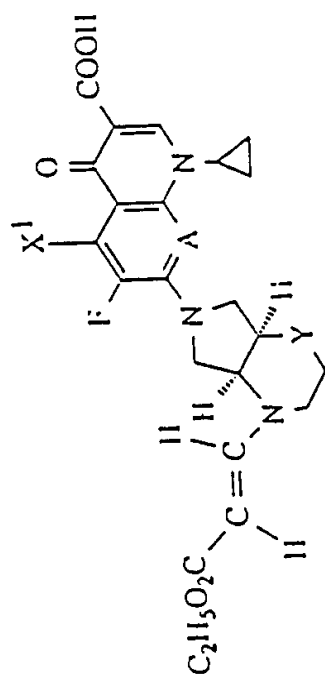
按类似于实施例36的方法, 由相应的原料制得下列化合物:



实施例	原料 (实施例)	A	X ¹	Y	熔点 [°C]	[α] _D
37	2A	CCl	H	CH ₂	211-213	+6,3° (c=0,5, CHCl ₃)
38	22	CH	CH ₃	CH ₂	199-201	-205° (c=0,5, CHCl ₃)
39	3A	CH	H	CH ₂	284-286	-231° (c=0,5, CHCl ₃)
40	5	CF	NH ₂	CH ₂	246-248	-14° (c=0,5, CHCl ₃)
41	6	N	H	CH ₂	219-221	-162° (c=0,25, CHCl ₃)
42	19	C-OCH ₃	H	CH ₂		-23° (c=0,25, CHCl ₃)
43	13C	CF	F	O	232-233	+8° (c=0,5, CHCl ₃)
44	1A	CF	H	CH ₂	225-227*)	

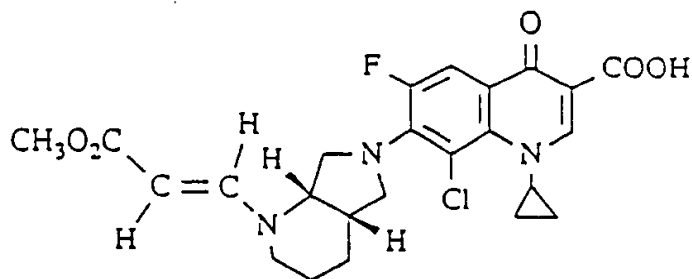
*) 未重结晶

按类似于实施例10的方法，由相应的中间体产物制得了下列化合物：



实施例	原料 (实施例)	A			X¹		Y	熔点 (°C)	[α] _D
45	10C	CF			II	II	O	208-209	+24° (c=0.5, CHCl ₃)
46	11C	CCl			II	II	O	197-199	-46° (c=0.5, CHCl ₃)
47	13B	CF			F	F	O	230-232	-5° (c=0.25, CHCl ₃)

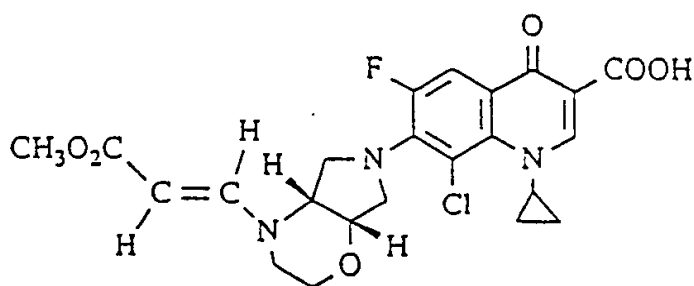
实施例48



按类似于实施例36的方法，将8-氯-1-环丙基-7-([S, S]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-6-氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸与丙炔酸甲酯在乙醇或甲醇中反应，得到8-氯-1-环丙基-6-氟-1, 4-二氢-7-[2-(反式-2-甲氧羰基乙烯基)-[S, S]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基]-4-氧代-3-喹啉甲酸，m. p.: 220-222°C (分解)；

$[\alpha]_D^{25}$: +8.2° (c = 0.5, CHCl₃).

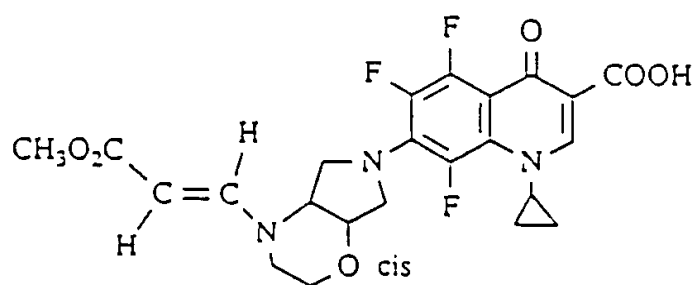
实施例49



将407.5 g (1 mmol) 8-氯-1-环丙基-6-氟-1, 4-二氢-7-([1S, 6R]-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-4-氧代-3-喹啉甲酸(实施例11E产物)与210 mg (2.5 mmol)丙

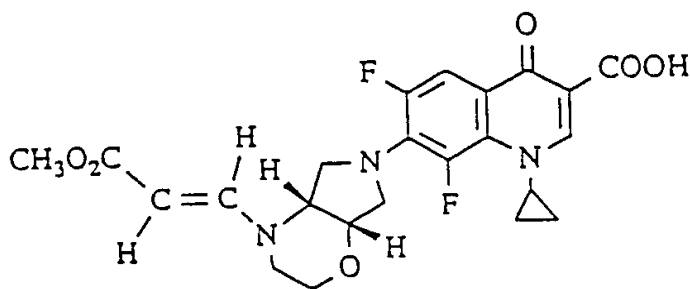
炔酸甲酯在10 ml甲醇中加热回流1小时，浓缩，分离出的粗产物(450 mg)于4 ml乙腈中重结晶，得到8-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-7-[5-(反式-2-甲氧羰基乙烯基)-[1S, 6R]-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基]-4-氧代-3-喹啉甲酸，m. p.: 153-156°C (分解)； $[\alpha]_D^{25}$: +36° (c = 0.5, CHCl₃)。

实施例50



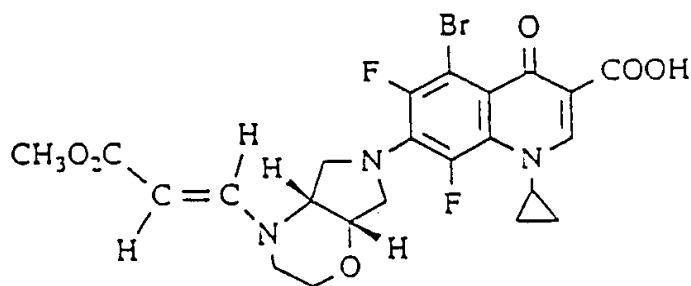
按实施例49的类似方法，用实施例13A的化合物反应，制得1-环丙基-5, 6, 8-三氟-1, 4-二氢-7-[5-(反式-2-甲氧羰基乙烯基)-顺式-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基]-4-氧代-3-喹啉甲酸，m. p.: 169-170°C (分解) (甘醇单甲醚中结晶)。

实施例51



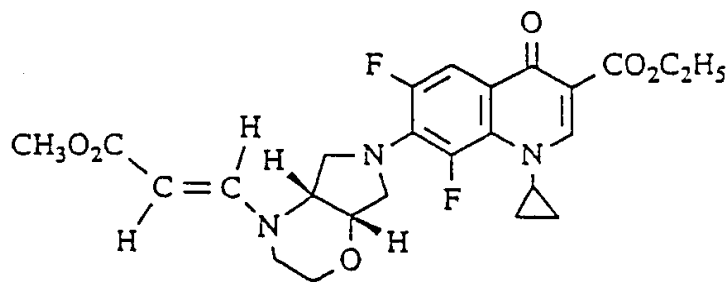
按类似于实施例49的方法，用实施例10E的化合物反应，制得1-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-7-[5-(反式-2-甲氧羰基乙烯基)-[1S, 6R]-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基]-4-氧代-3-喹啉甲酸(由甘醇单甲醚中结晶), m. p. 230-234°C (分解); $[\alpha]_D^{25}$: -27° ($c = 0.5, \text{CHCl}_3$).

实施例52



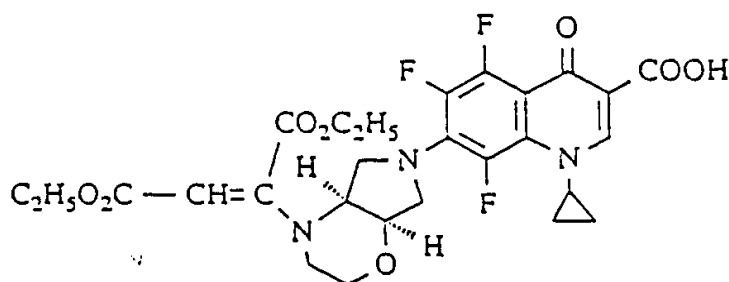
按类似于实施例49的方法，用实施例24的化合物进行反应，制得5-溴-1-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-7-[5-(反式-2-甲氧羰基乙烯基)-[1S, 6R]-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基]-4-氧代-3-喹啉甲酸(异丙醇中结晶), m. p.: 158-160°C (分解); $[\alpha]_D^{25}$: $+8^\circ$ ($c = 0.27, \text{CHCl}_3$).

实施例53



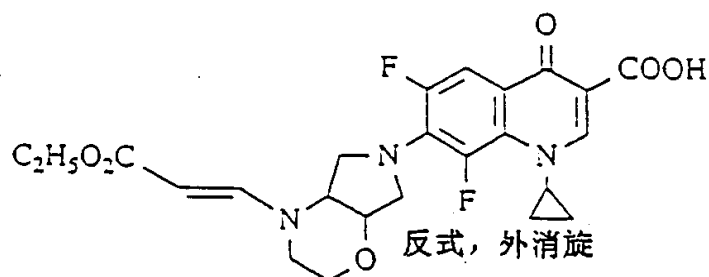
按类似于实施例36的方法，用实施例17的化合物进行反应，得到1-环丙基-7-[2-(反式-2-乙氧羰基乙烯基)-[1S, 6R]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基]-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸甲酯，m. p.: 168-169°C。

实施例54



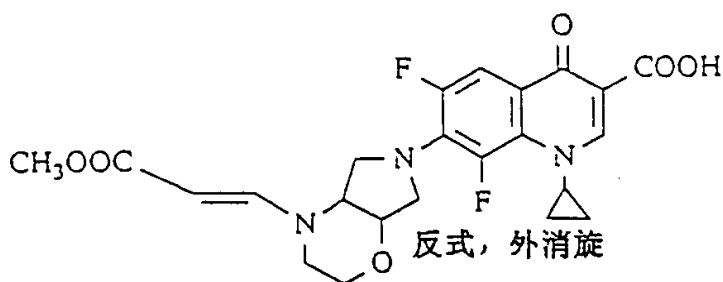
将818 mg (2 mmol) 1-环丙基-5, 6, 8-三氟-1, 4-二氢-7-([1R, 6S]-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-4-氧代-3-喹啉甲酸(实施例13B产物)于15 ml乙醇中用680 mg (4 mmol)丁炔二酸二乙酯处理，该混合物在超声浴中于30°C 处理1小时，抽滤，用乙醇洗沉淀，在70°C高真空干燥，得890 mg (收率77%) 1-环丙基-7-[5-(1, 2, -二(乙氧羰基)乙烯基)-[1R, 6S]-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基]-5, 6, 8-三氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸，m. p.: 220-222°C (分解)(从甘醇单甲醚中结晶)； $[\alpha]_D^{25}$: -57° ($c=0.5$, CHCl_3)。

实施例55



按实施例36类似的方法，用1-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-7-(反式-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-4-氧代-3-喹啉甲酸进行反应，制得1-环丙基-7-[5-(反式-2-乙氧羰基乙烯基)-反式-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基]-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸，m. p. : 266—268°C (分解) (从甘醇单甲醚中结晶)。

实施例56



按类似于实施例36的方法，将1-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-7-(反式-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-4-氧代-3-喹啉甲酸与丙炔酸甲酯反应，制得1-环丙基-7-[5-(反式-2-甲氧羰基乙烯基)-反式-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基]-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸，m. p. : 275—277°C (分解)。