

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶



[12] 发明专利申请公开说明书

C07D471 / 04
C07D401 / 04 C07D498 / 04
C07D513 / 04 C07D519 / 00
/ / (C07D471 / 04,221 : 00
,209 : 00)

[21] 申请号 96103664.8

[43]公开日 1997年2月19日

[11] 公开号 CN 1143080A

分案原申请号 94100328.0

[22]申请日 89.6.30

[30]优先权

[32]88.7.15 [33]DE[31]P3824072.6

[32]89.3.1 [33]DE[31]P3906365.8

[71]申请人 拜尔公司

地址 联邦德国莱沃库森

[72]发明人 U·彼得森 T·申克 A·克雷布斯
K·葛罗赫 M·施里瓦 I·霍勒
K·G·梅茨格 R·恩达曼
H·J·蔡勒

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 王景朝

权利要求书 2 页 说明书 130 页 附图页数 0 页

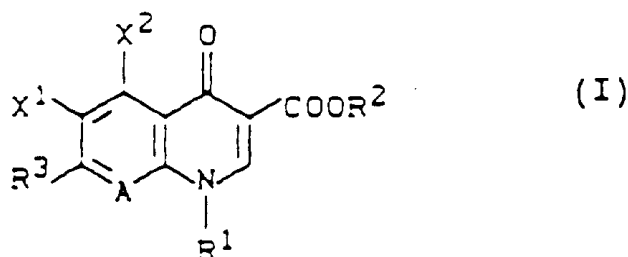
[54]发明名称 7-二环取代的-3-喹啉酮羧酸衍生物的
制备方法

[57]摘要

本发明公开了 1-环丙基-7-(2,8-二氮杂双环
[4.3.0]壬-8-基)-6-氟-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代
-3-喹啉羧酸及其可药用的水合物和酸加成盐以及其
碱金属盐、碱土金属盐、银盐和铯盐, 以及它们的
制备方法和含有它们的抗菌剂和饲料添加剂。

权 利 要 求 书

1. 制备下面通式和取代基所定义的化合物即 1-环丙基-7-(2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-6-氟-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸及其可药用的水合物和酸加成盐以及其基础羧酸的碱金属盐、碱土金属盐、银盐和钷盐的方法,



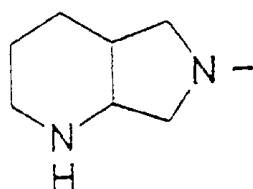
式中 X^1 代表氟,

X^2 代表氢,

R^1 代表环丙基,

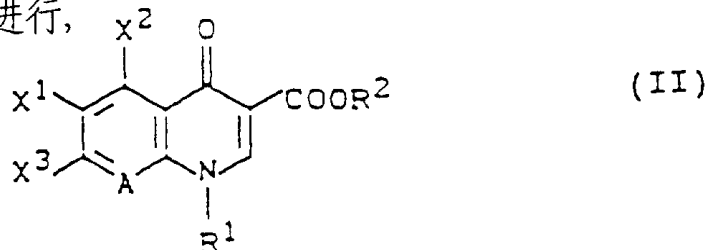
R^2 代表氢,

R^3 代表下式结构



A 代表 $C-OCH_3$,

所述方法的特征在于,使式(II)化合物与式(III)化合物反应,适当的话,在酸夹带剂存在下进行,



式中 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 和 A 定义同前, X^3 为卤素,尤其是氟或氯,



式中 R^3 具有上述意义,

适当的话, 除去 R^3 中所含的保护基, 并且, 适当的话, 按本领域已知的方法将所得的产物转化成其水合物和酸加成盐以及其基础羧酸的碱金属盐、碱土金属盐、银盐和钷盐。

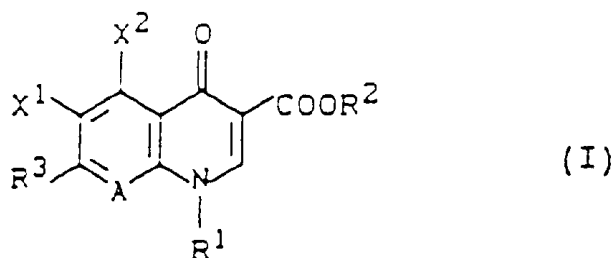
说明书

7-二环取代的-3-喹诺酮羧酸衍生物的制备方法

本发明涉及新的7-(1-吡咯烷基)-3-喹诺酮-和1,5-二氮杂萘酮羧酸衍生物，它们的制备方法和含有它们的抗菌剂和饲料添加剂。

德国专利申请3,318,145和欧洲专利申请106,489和153,826都已揭示了一些7位由吡咯烷基环取代的3-喹诺酮和1,5-二氮杂萘酮羧酸。

业已发现如下式(I)的7-(1-吡咯烷基)-3-喹诺酮-和1,5-二氮杂萘酮羧酸衍生物，其药物上可用的水合物和酸加成盐，以及基础羧酸的碱金属，碱土金属，银和钆盐是具有高度抗菌活性，尤其对革兰氏阳性细菌。式I为：



式中：

X^1 为卤素，

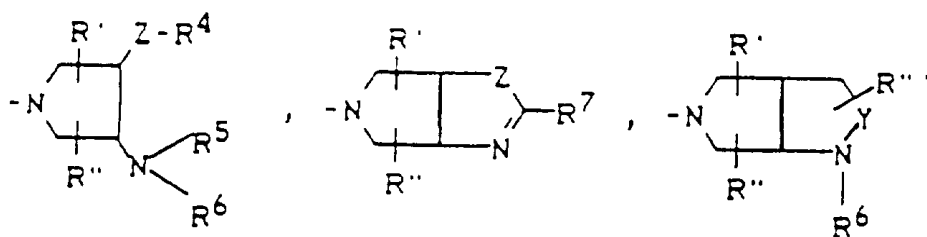
X^2 为氢，氨基，具有1至4个碳原子的烷基氨基，每个烷基具有1至3个碳原子的二烷基氨基，羟基，具有1至4个碳原子的烷氧基，巯基，含有1至4个碳原子的烷硫基，芳硫基或卤素，

R^1 为具有1至4个碳原子的烷基，含有2至4个碳原子的链烯基，

具有3至6个碳原子的环烷基，2-羟乙基，2-氟乙基，甲氧基，氨基，甲氨基，乙氨基，二甲氨基或任意可由1或2个氟原子取代的苯基，

R^2 为氢，具有1至4个碳原子的烷基或(5-甲基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)甲基，

R^3 为下式结构的基团：



其中 R^4 可表示H， C_1-C_4 烷基，芳基或 C_1-C_4 酰基，

R^5 可表示H， C_1-C_4 烷基，OH或 OCH_3 ，也可以是 R^4 和 R^5 一起为 C_1-C_3 链烯基桥，并可任意由甲基单或二取代，

R^6 可表示H，任意羟基取代的 C_1-C_4 烷基，芳基，杂芳基，苄基， C_1-C_4 烷氧羰基， C_1-C_4 酰基，(5-甲基-2-二氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)-甲基或 C_3-C_6 环烷基，

R^7 可表示H或 C_1-C_4 烷基，

R' 可表示H， CH_3 或苯基，

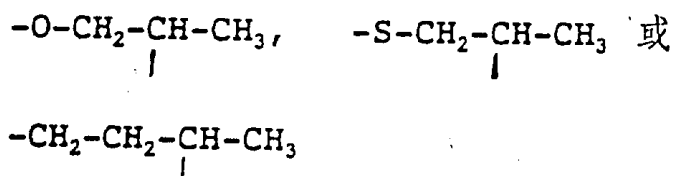
R'' 可表示H， CH_3 或苯基，

R''' 可表示H或 CH_3 ，

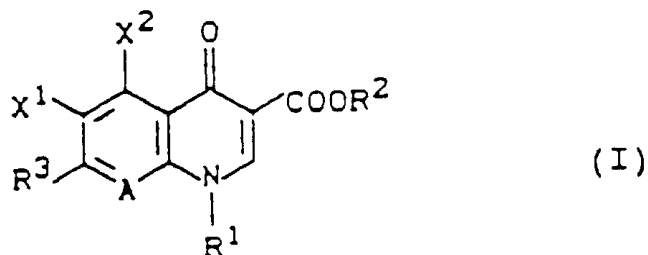
Y可表示O， CH_2 ， CH_2CH_2 或 CH_2-O ，并且对于 CH_2-O 基团，可通过O或 CH_2 与氮原子连接，和

Z可表示O或S和

A为N或 $C-R^8$ ，其中 R^8 表示H，卤素，甲基，氰基，硝基，羟基或甲氧基，或与 R^1 一起形成具下列结构的桥键：



较佳化合物为下式 (I) 的那些化合物:



式中:

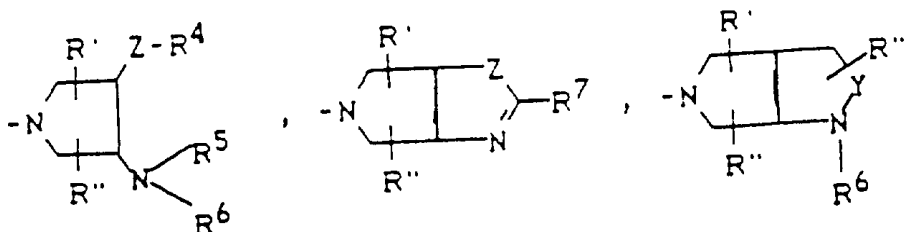
X^1 为氟或氯,

X^2 为氢, 氨基, 具有1或2个碳原子的烷基氨基, 二甲氨基, 羟基, 甲氧基, 巯基, 甲硫基, 苯硫基, 氟或氯,

R^1 为具有1至3个碳原子的烷基, 具有2或3个碳原子的链烯基, 具有3至5个碳原子的环烷基, 2-羟乙基, 2-氟乙基, 甲氧基, 氨基, 甲氨基, 乙氨基, 二甲氨基或任意由1或2个氟原子取代的苯基,

R^2 为氢, 具有1至3个碳原子的烷基或(5-甲基-1,3-二氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)甲基,

R^3 为下列结构的基团:



其中 R^4 可表示H, C_1-C_3 烷基或 C_1-C_2 酰基,

R^5 可表示H, C_1-C_3 烷基, OH或 OCH_3 , R^4 和 R^5 还可以一起形成 C_1-C_2

链烯基桥键，并可以由甲基任意单或二取代，

R^6 可表示H，任意由羟基取代的 C_1-C_3 烷基，苯基，苄基， C_1-C_4 烷氧羰基， C_1-C_2 酰基，(5-甲基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)-甲基或 C_3-C_5 环烷基，

R^7 可表示H 或 C_1-C_2 烷基，

R' 可表示H 或 CH_3 ，

R'' 可表示H 或 CH_3 ，

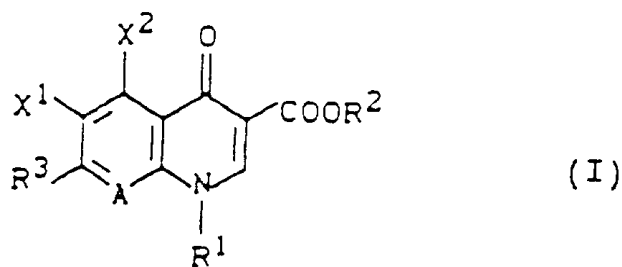
R''' 可表示H 或 CH_3 ，

Y 可表示O， CH_2 ， CH_2CH_2 或 CH_2-O ，对于 CH_2-O 基团来说，可通过O 或 CH_2 与氮连接，和

Z 可表示O 或S，和

A 为N 或 $C-R^8$ ，其中 R^8 表示H，氟，氯，溴，甲基，硝基，羟基或甲氧基，或与 R^1 一起形成下列结构的桥键： $-O-CH_2-CH-CH_3$ 。

更佳的化合物为下式(I) 化合物



式中：

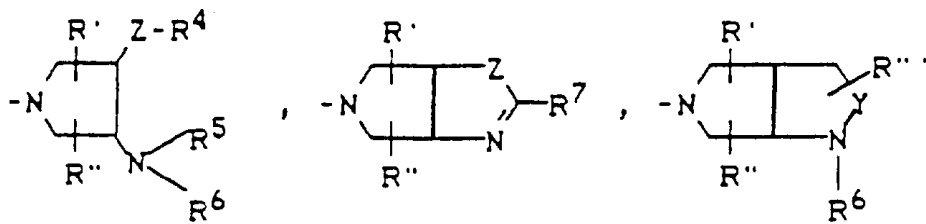
X^1 为氟

X^2 为氢，氨基，甲氨基或氟，

R^1 为具有1 或2 个碳原子的烷基，乙烯基，环丙基，2-羟乙基，2-氟乙基，甲氧基，甲氨基，4-氟苯基或2,4-二氟苯基，

R^2 为氢或具有1 或2 个碳原子的烷基，

R^3 为下列结构的基团：



其中R⁴可表示H, C₁-C₂ 烷基或乙酰基,

R⁵可表示H 或C₁-C₂ 烷基, R⁴和R⁵也可以一起形成可由甲基任意取代的C-C 链烯基桥,

R⁶可表示H, CH₃, C₂H₅, HOCH₂CH₂, 苄基, C₁-C₄ 烷氧羰基或C₁-C₂ 乙酰基,

R⁷可表示H 或CH₃,

R'可表示H 或CH₃,

R''可表示H 或CH₃,

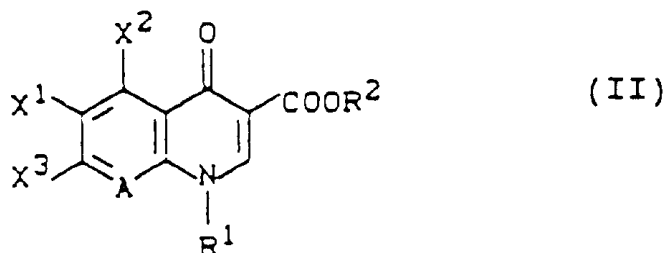
R'''可表示H 或CH₃,

Y可表示O, CH₂, CH₂CH₂ 或CH₂-O, CH₂-O基团可以通过O 或CH₂与氮连接, 和

Z可表示O 或S, 和

A 为N 或C-R⁸, 其中R⁸表示H, 氟或氯, 或与R¹一起形成具下列结构的桥键: -O-CH₂-CH-CH₃。

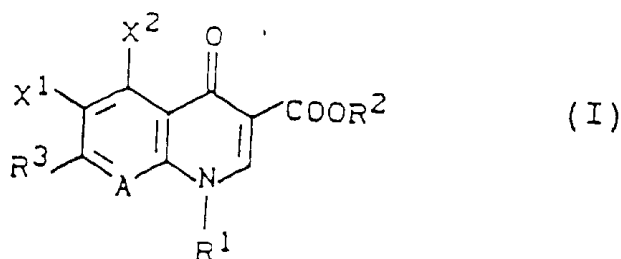
本发明进一步发现能按下面方法获得式(I)化合物, 其中将下式(II)化合物与式(III)化合物反应, 如合适的话可有酸夹带剂存在下和将R³中所含适当的保护基团移去(方法A)。式II为:



式中 R^1 , R^2 , X^1 和 X^2 定义如前, X^3 为卤, 尤其为氟或氯,

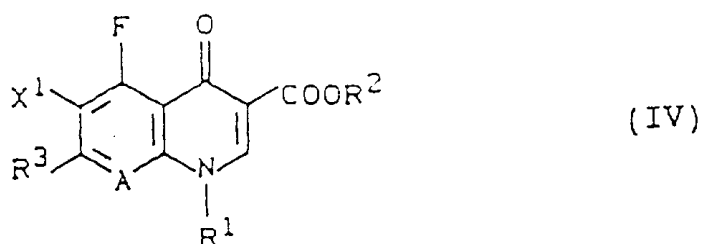
式III为 R^3-H (III), 式中 R^3 定义如前。

本发明的式(I)化合物能由下式(IV)化合物与式(V)化合物反应制得, 如合适的话, 可有酸夹带剂存在下进行(方法B)。式(I)化合物为:



式中 X^1 , R^1 , R^2 , R^3 和A 定义如前, X^2 为氨基, 具有1 至4 个碳原子的烷基氨基, 每个烷基是有1 至3 个碳原子的二烷基氨基, 羟基, 具1 至4个碳原子的烷氧基, 巯基, 具有1 至4 个碳原子的烷硫基或芳硫基,

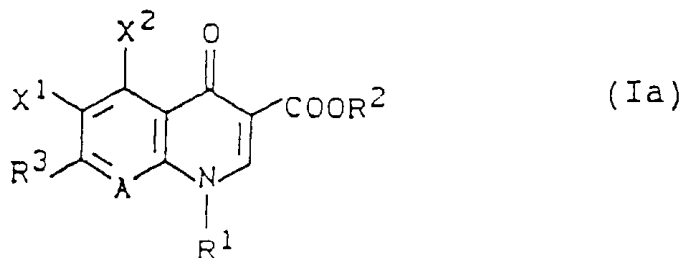
式(IV)为:



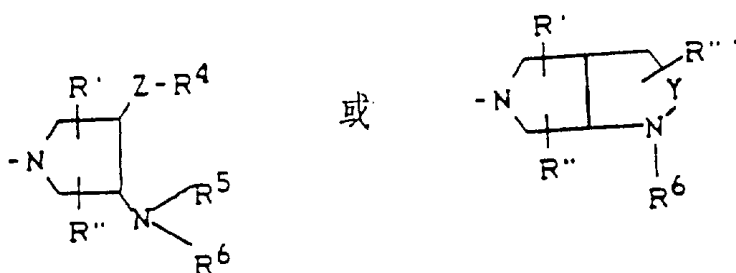
式中 X^1 , R^1 , R^2 , R^3 和A 定义如前,

式(II)化合物为 X^2-H (V), 式中 X^2 定义如前。

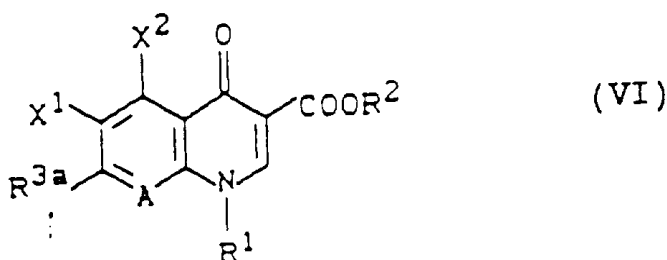
也能通过下面方法获得本发明的式(Ia)化合物,



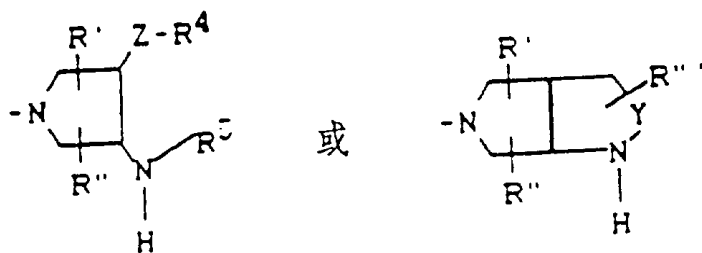
式中 X^1 ， X^2 ， R^1 ， R^2 和A 定义如前， R^3 为下列结构的基团，



其中 R^4 ， R^5 ， R^6 ， R^1 ， R^2 ， R^3 ，Y 和Z 定义如前。该方法中，将下式 (VI) 化合物与式 (VII) 化合物反应，如合适可在酸夹带剂存在下进行 (方法C)，式 (VI) 化合物为：

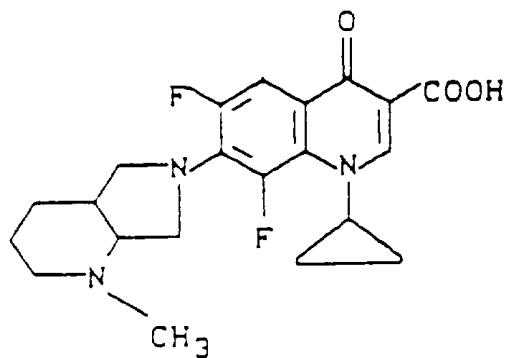
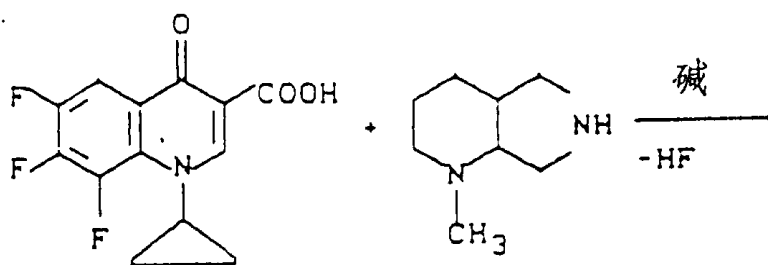


式中 X^1 ， X^2 ， R^1 ， R^2 和A 定义如前， R^3 为下式结构的基团：

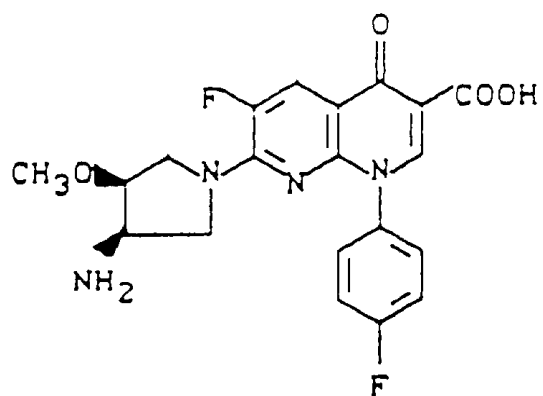
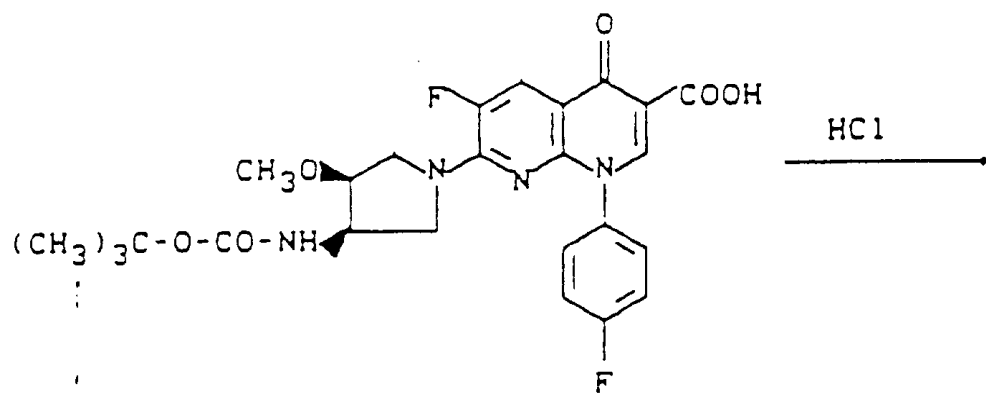
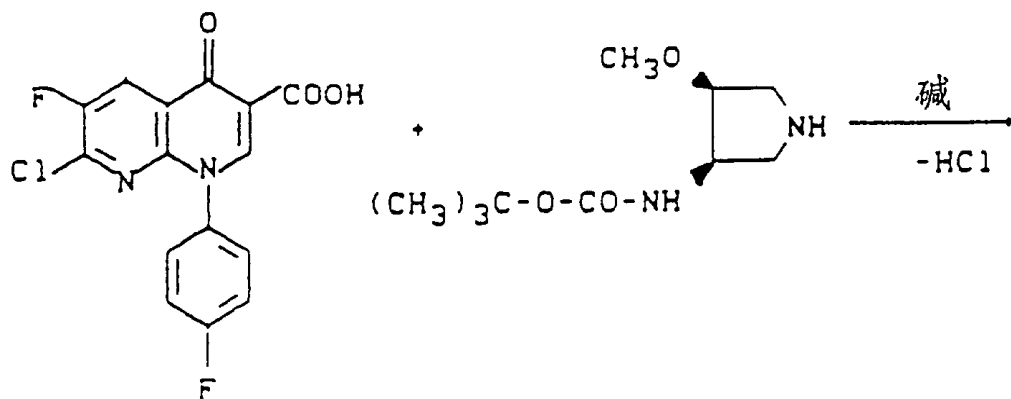


式中 R^4 ， R^5 ， R^1 ， R^2 ， R^3 ，Y 和Z 定义如前，式 (VII) 化合物为 R^6-X^a (VII)，其中 R^6 定义如前， X^a 为氯，溴，碘，羟基或乙酰氧基，

如果采用的起始原料例如为1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸和1-甲基八氢吡咯并(3,4-b)吡啶时，能按下面的反应方程式表示：

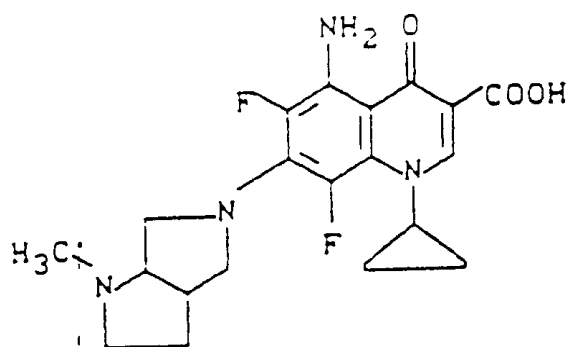
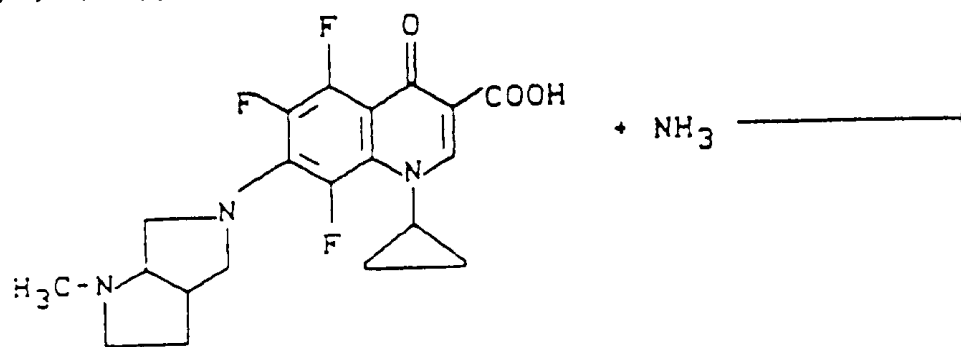


如起始原料例如为7-氯-6-氟-1-(4-氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-1,8-(1,5-二氮杂萘-3-羧酸和顺-3-叔丁氧羰氨基-4-甲氧基吡咯烷)时，能按下面的反应方程式表示：

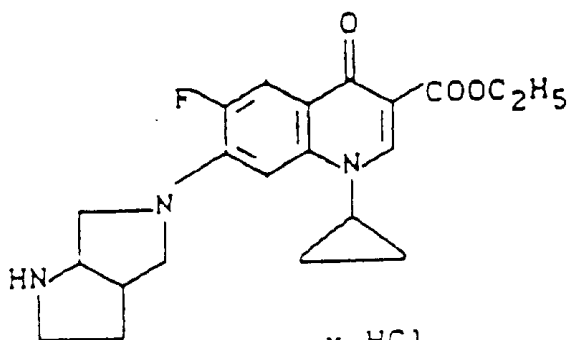
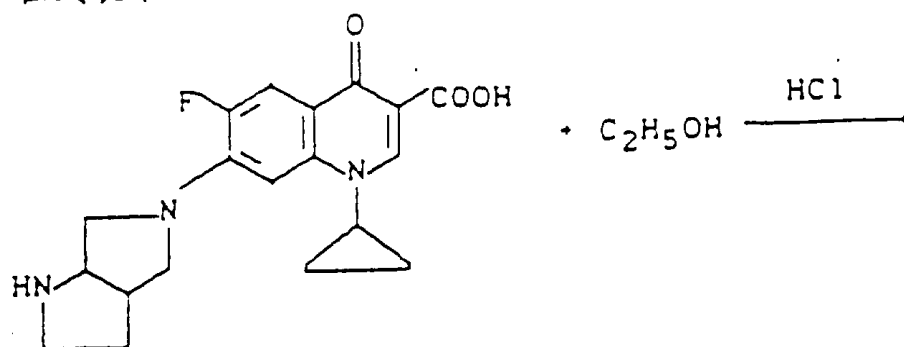


x HCl

如果起始原料例如为1-环丙基-5,6,8-三氟-1,4-二氢-7-(2-甲基-2,7-二氮双环〔3.3.0〕辛-3-基)-4-氧代-3-喹啉酸和氨时,能用下面反应方程式表示:



如果起始原料例如为1-环丙基-7-(2,7-二氮双环〔3.3.0〕辛-7-基)-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸和乙醇/氯化氢时,能用下面反应方程式表示:



用作为起始原料的式(II)化合物为已知物或能按已知方法制得。
可提供的例子有：

7-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸(德国专利申请3,142,854),

1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸(欧洲专利申请113,091),

6-氯-1-环丙基-7,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸(德国专利申请3,420,743),

8-氯-1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸(德国专利申请3,420,743),

1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸(德国专利申请3,318,145),

6,8-二氯-1-环丙基-7-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸(德国专利申请3,420,743),

1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-8-甲基-4-氧代-3-喹啉羧酸,

1-环丙基-7-氯-6-氟-1,4-二氢-8-硝基-4-氧代-3-喹啉羧酸,

6,7-二氟-1-乙基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸,

7-氯-6-氟-1-乙基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸,

7-氯-6-氟-1,4-二氢-1-(2-羟乙基)-4-氧代-3-喹啉羧酸,

6,7-二氟-1-(2-氟乙基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸,

8-氯-1-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸(欧洲专利申请235,762),

7-氯-6-氟-1,4-二氢-1-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸,

7-氯-6-氟-1,4-二氢-1-甲氨基-4-氧代-3-喹啉羧酸,

6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸,

7-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-羧酸,

6,7-二氟-1-环丙基-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-羧酸,
1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸乙酯(德国
专利申请3,318,145),

9,10-二氟-2,3-二氢-3-甲基-7-氧代-7H-吡啶并〔1,2,3-de〕
〔1,4〕苯并噁嗪-6-羧酸(欧洲专利申请47,005),

8,9-二氟-6,7-二氢-5-甲基-1-氧代-1H,5H-苯并〔i,j〕喹嗪
-2-羧酸,

7-氯-6-氟-1-苯基-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-羧酸
(欧洲专利申请153,580),

7-氯-6-氟-1-(4-氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-
羧酸(欧洲专利申请153,580),

6,7,8-三氟-1,4-二氢-1-甲氨基-4-氧代-3-喹啉羧酸(德国专
利申请3,409,922),

1-氨基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸(德国专利
申请3,409,922),

1-氨基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸(德国专利
申请3,409,922),

6,7,8-三氟-1,4-二氢-1-二甲氨基-4-氧代-3-喹啉羧酸(德国
专利申请3,409,922),

7-氯-6-氟-1,4-二氢-8-硝基-4-氧代-1-苯基-3-喹啉羧酸,

7-氯-6-氟-1-(4-氟苯基)-1,4-二氢-8-硝基-4-氧代-3-喹啉羧
酸,

6,7-二氟-1-(4-氟苯基)-1,4-二氢-8-甲基-4-氧代-3-喹啉羧酸,

6-氯-7-氟-1-(4-氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸(欧洲
专利申请131,839),

5,6,7,8-四氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸,

5,7-二氯-6-氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸，

5,7-二氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸，
6-氯-7-氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸
(欧洲专利申请131,839)，

6,7,8-三氟-1-(4-氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸(欧洲
专利申请154,780)，

6,7,8-三氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸
(欧洲专利申请154,780)

6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-1-苯基-3-喹啉羧酸(欧洲专利
申请154,780)，

7-氯-1-乙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-羧酸

6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧代-1-乙烯基-3-喹啉羧酸，

1-环丙基-5,6,7,8-四氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸，

5-氨基-1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸，

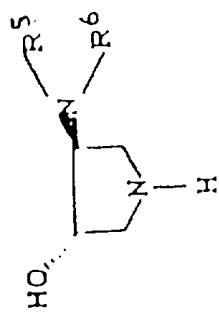
1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-5-羟基-4-氧代-3-喹啉羧酸，

和

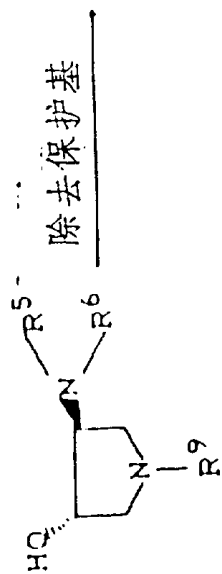
1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸。

在某些例子中，用作起始化合物的式(III)化合物为新的。它们能
按下面方法制备。

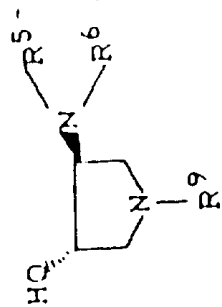
1.由N-保护的3,4-环氧吡咯烷(I)(German Offenlegungsschrift
(德国公开申请)1,929,237和美国专利4,254,135)，并且其可以任意
带有一个或二个甲基或苯基开始，制备式(IIIa)-(IIIe)的起始化合物。



(IIIa)



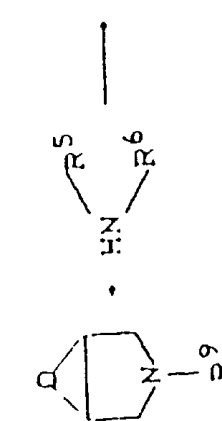
(IIIb)



除去保护基

...

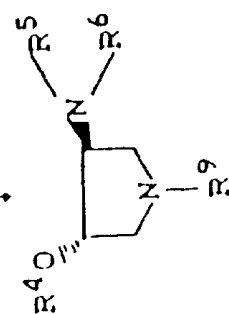
除去保护基



除去保护基

碱

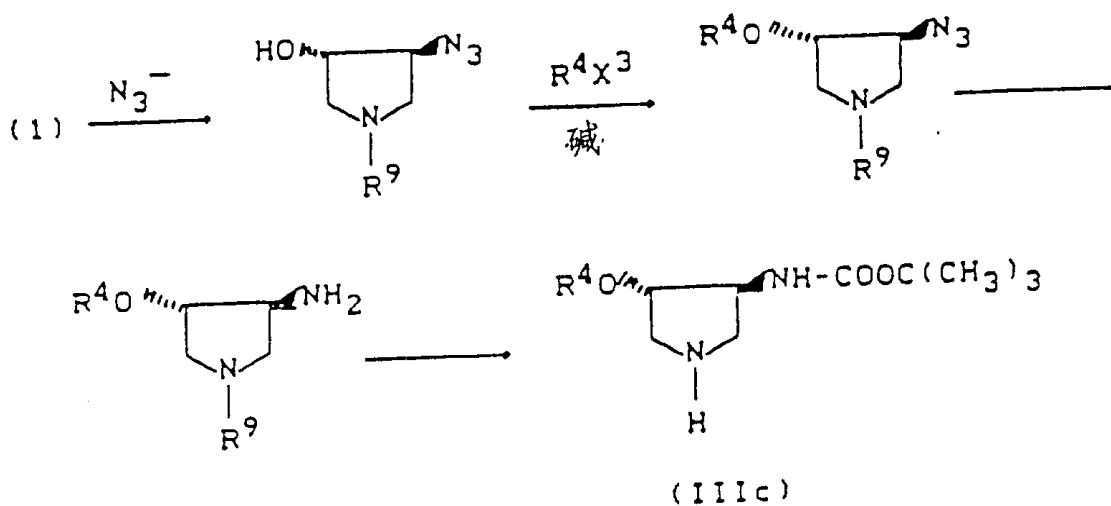
R4X3

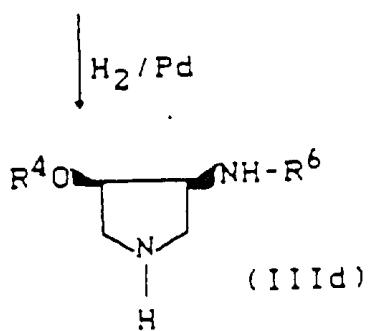
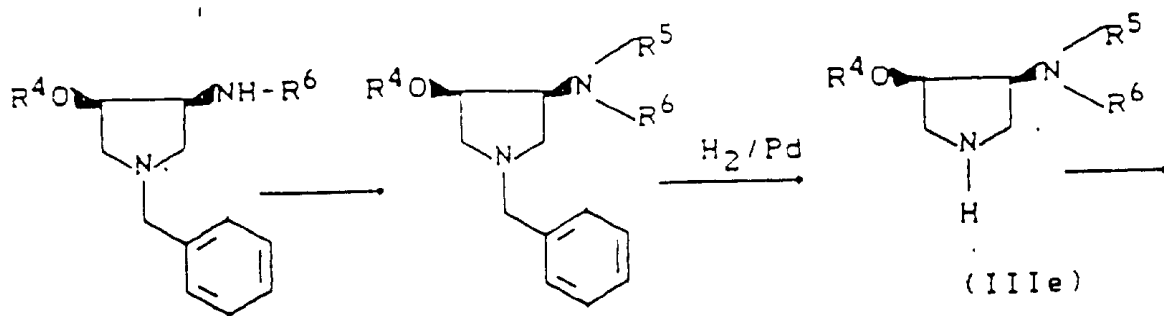
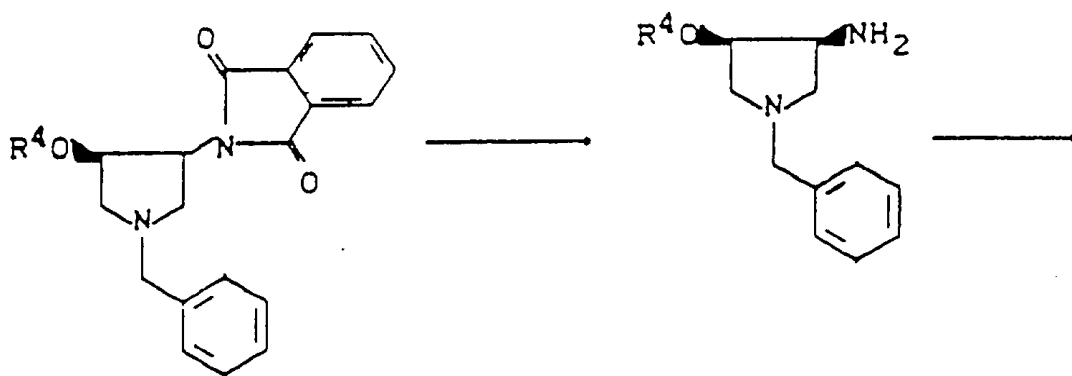
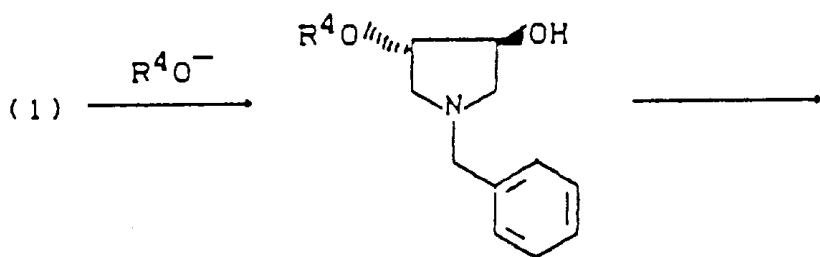


(1)

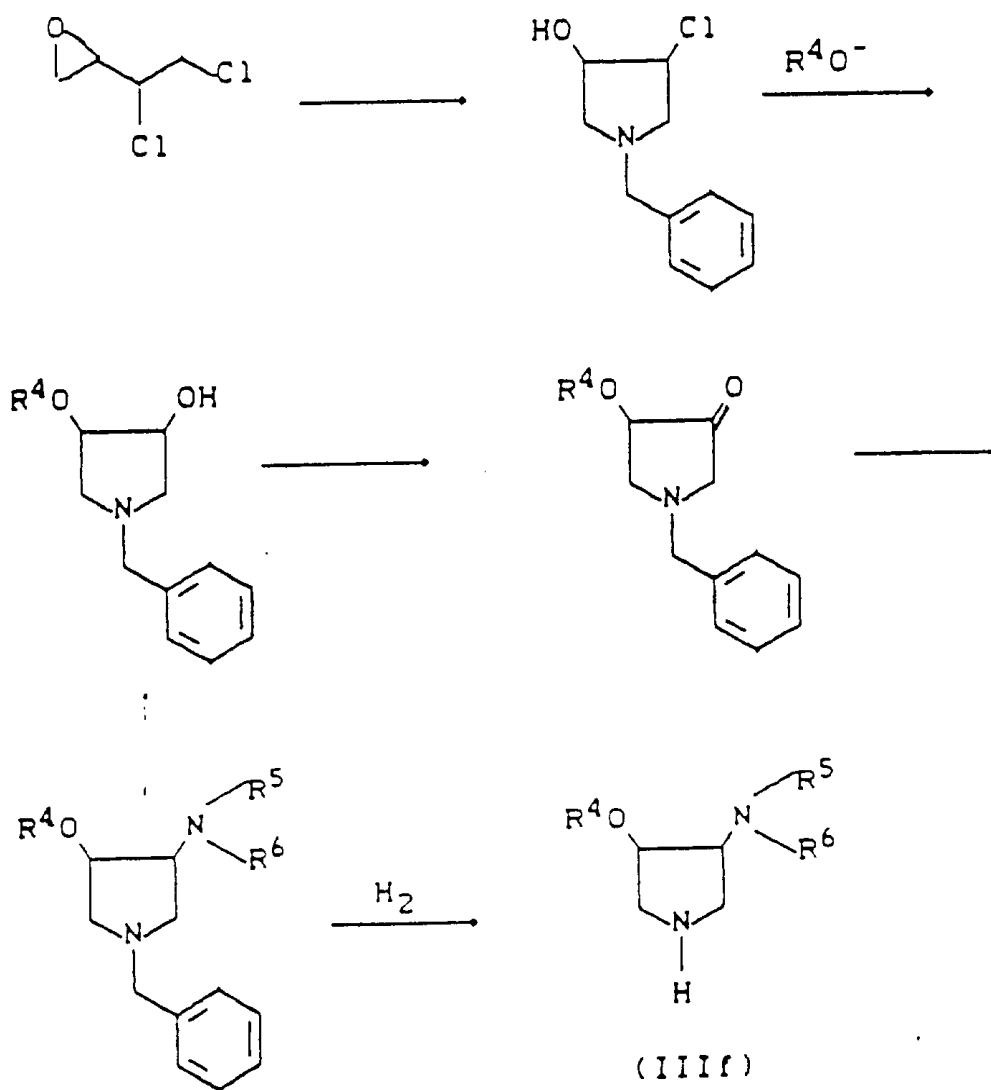
R^4 = 苄基, 乙酰基, 烷氧羰基, 苄氧羰基, 三烷基甲硅烷基或磺酸基 (保护基的例子),

X^3 = 离去基团, 例如卤, 烷基或芳基磺酰氧基,

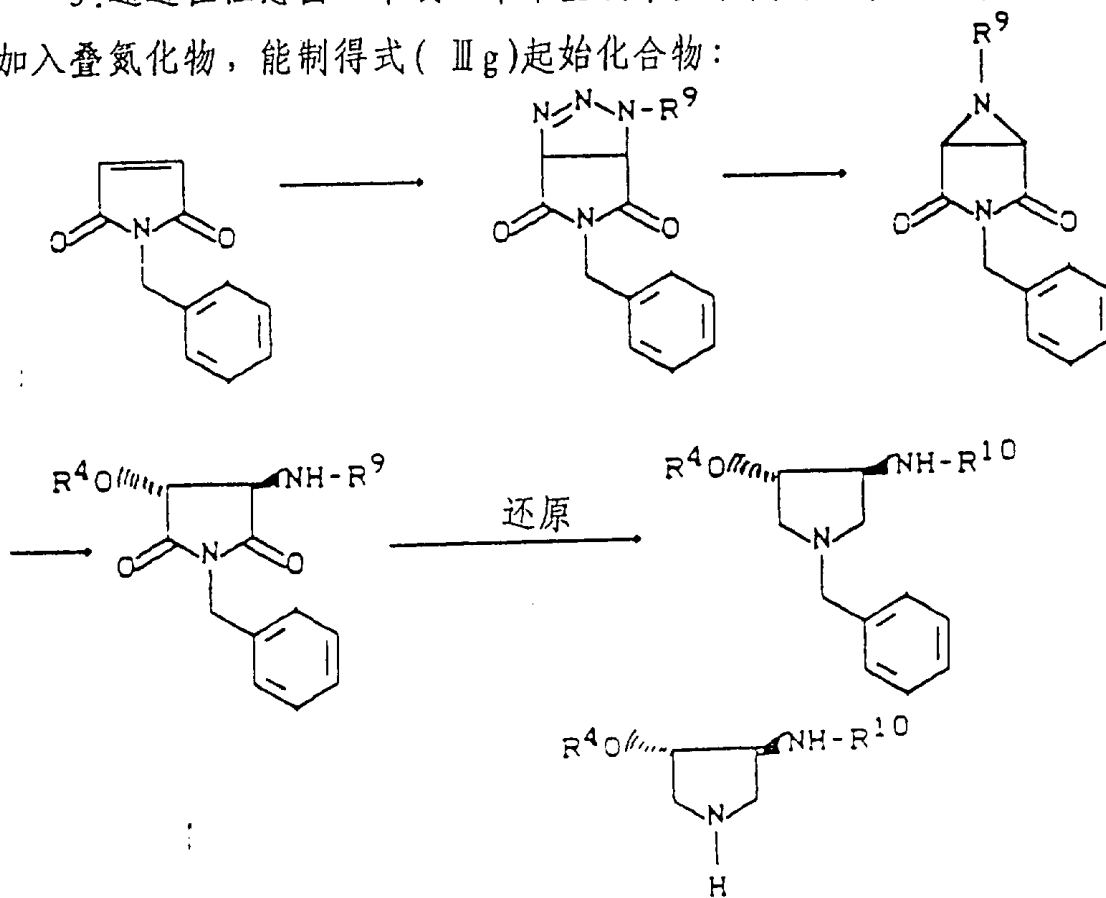




2. 式(III f)起始化合物可按下面步骤由2-(1,2-二氯乙基)环氧乙烷制得:



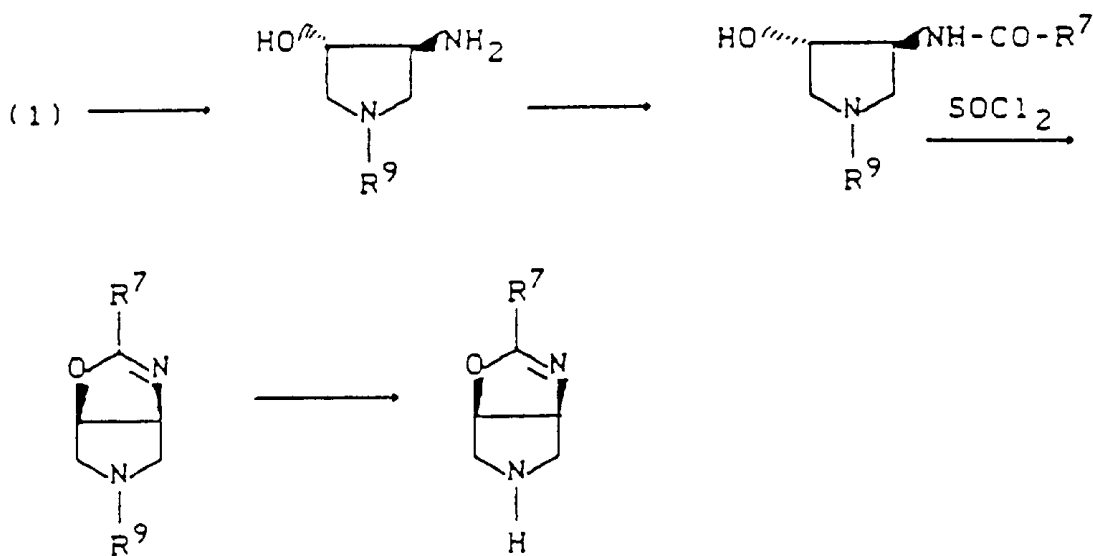
3. 通过在任意由一个或二个甲基或苯基取代的N-苄基马来酰亚胺中加入叠氮化物，能制得式(IIIg)起始化合物：



$R^{10} = H$, 烷基或苄基。

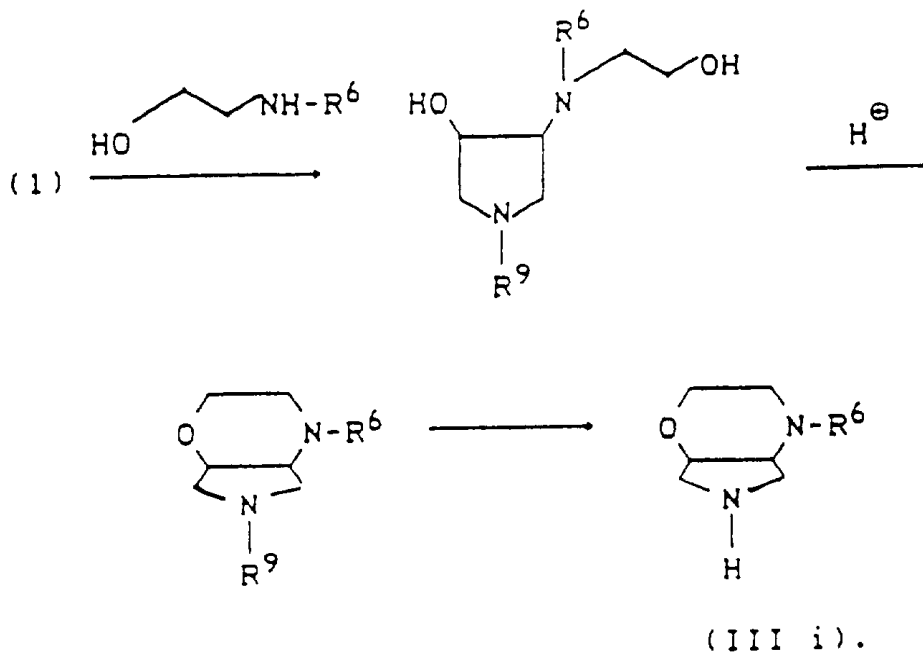
(IIIg)

4. 按下述与亚硫酸酐进行环化，由3,4-环氧吡咯烷(I)制得式(IIIh)起始化合物：

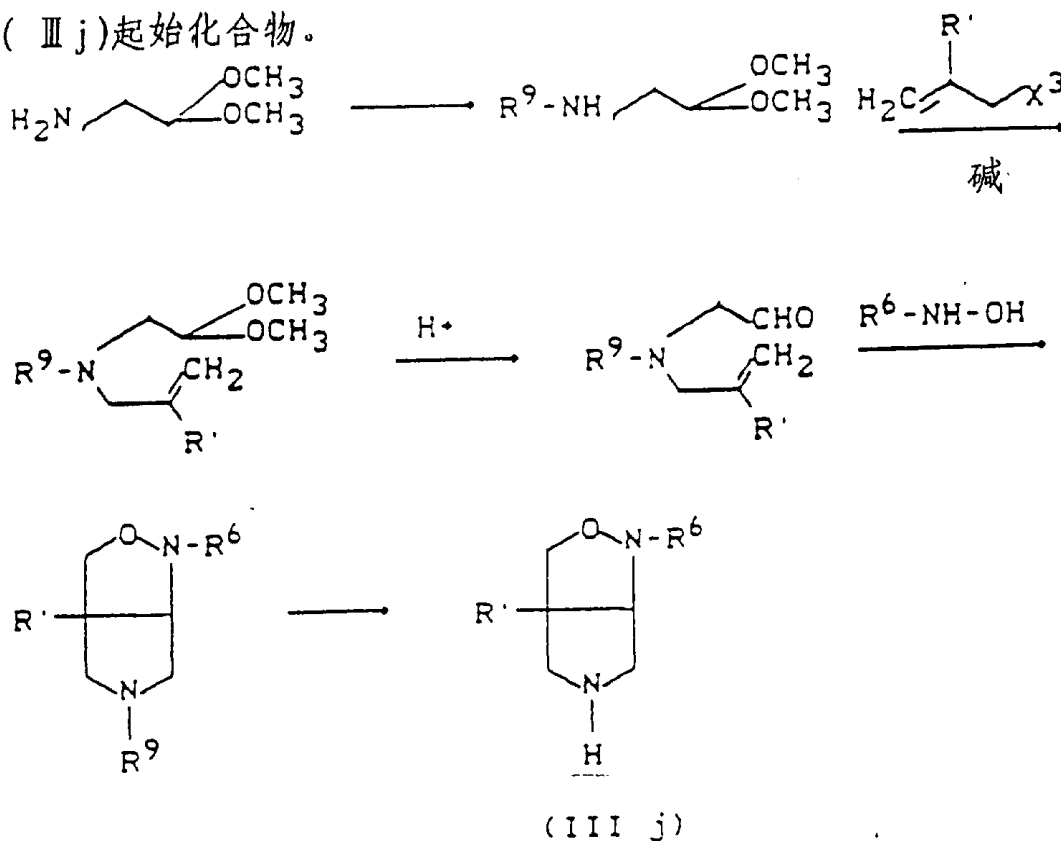


(IIIh)

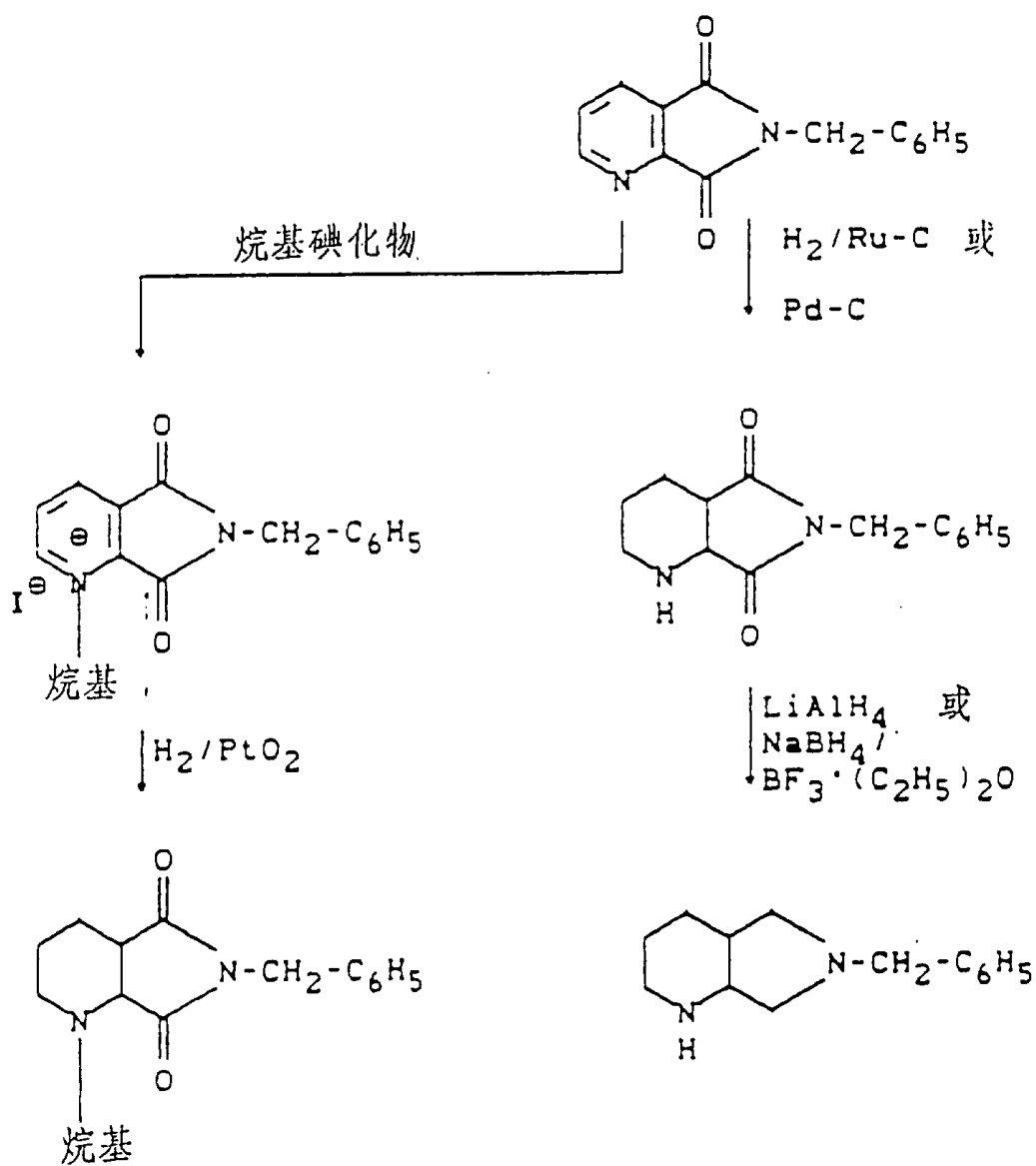
5. 由3,4-环氧吡咯烷(1)和乙醇胺的反应, 经分子内醚化得到式(III i)起始化合物:

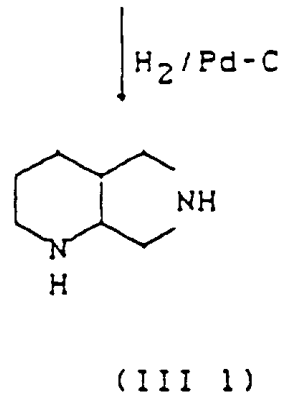
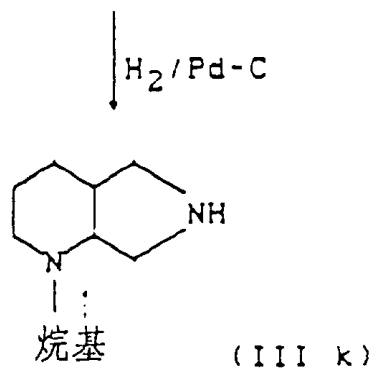
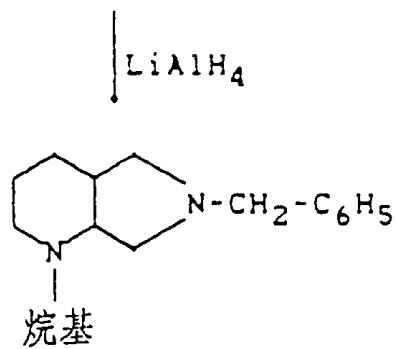


6. 由氨基乙醛二甲基乙缩醛经分子内1,3-二极环加成反应制得式(III j)起始化合物.

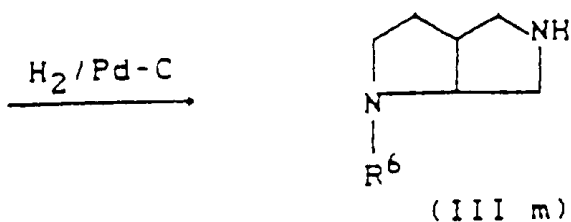
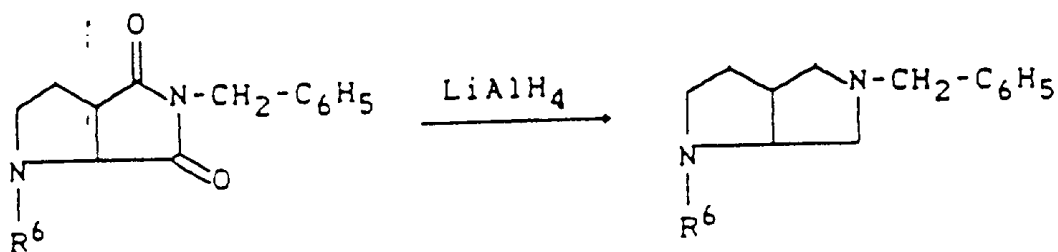
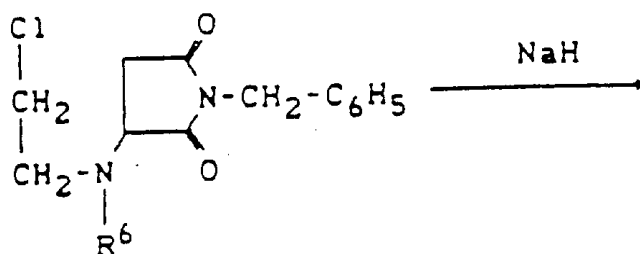
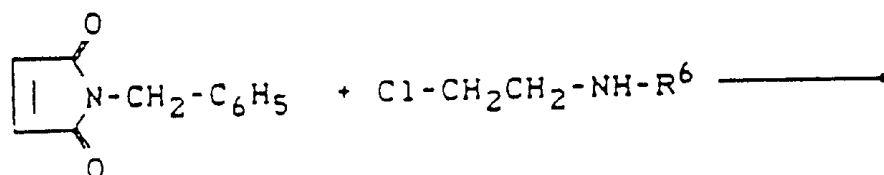


7. 由吡啶-2,3-二羧酸N-苄基酰亚胺经下面反应步骤制得式(III k) 或(III l)起始化合物。

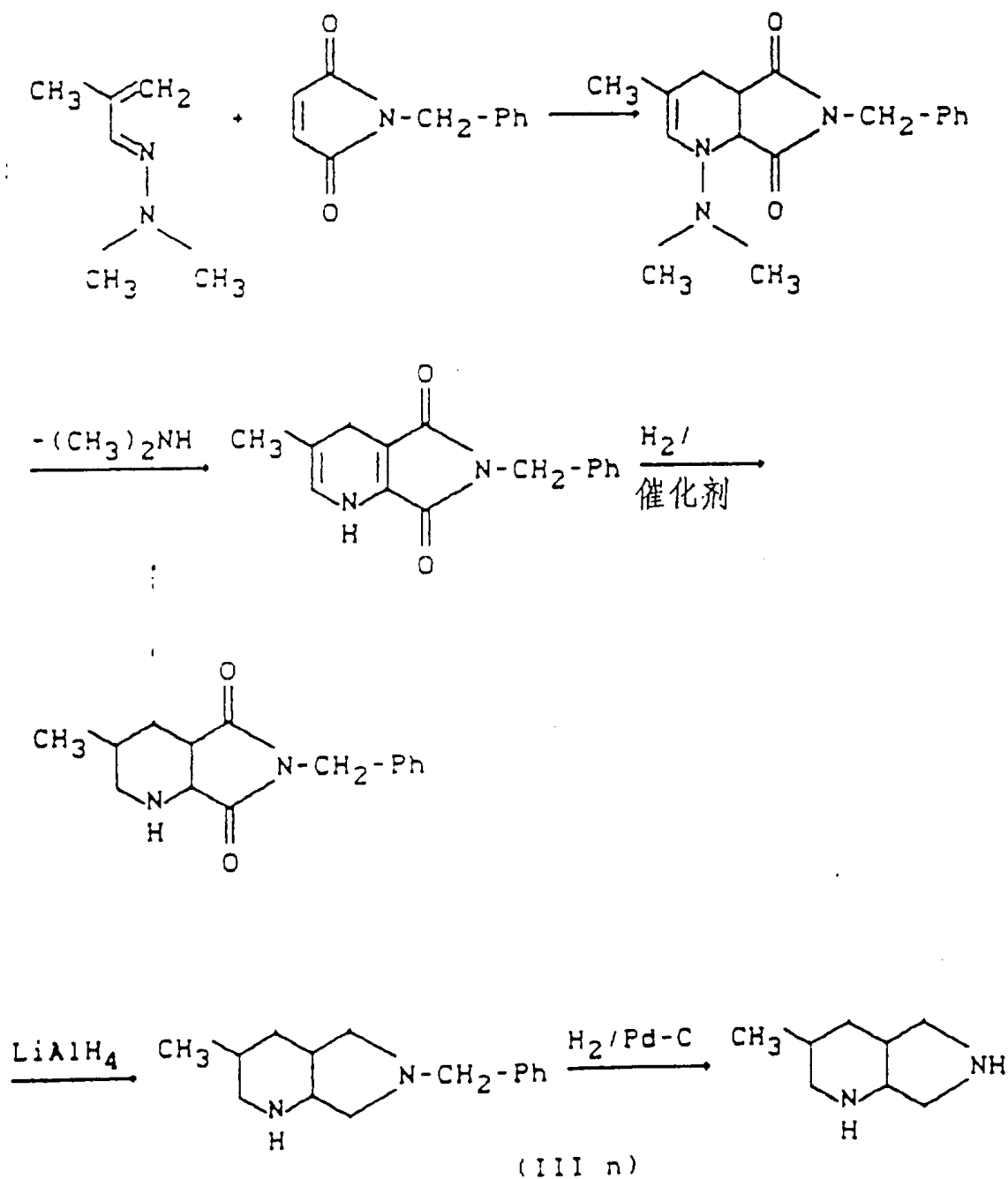




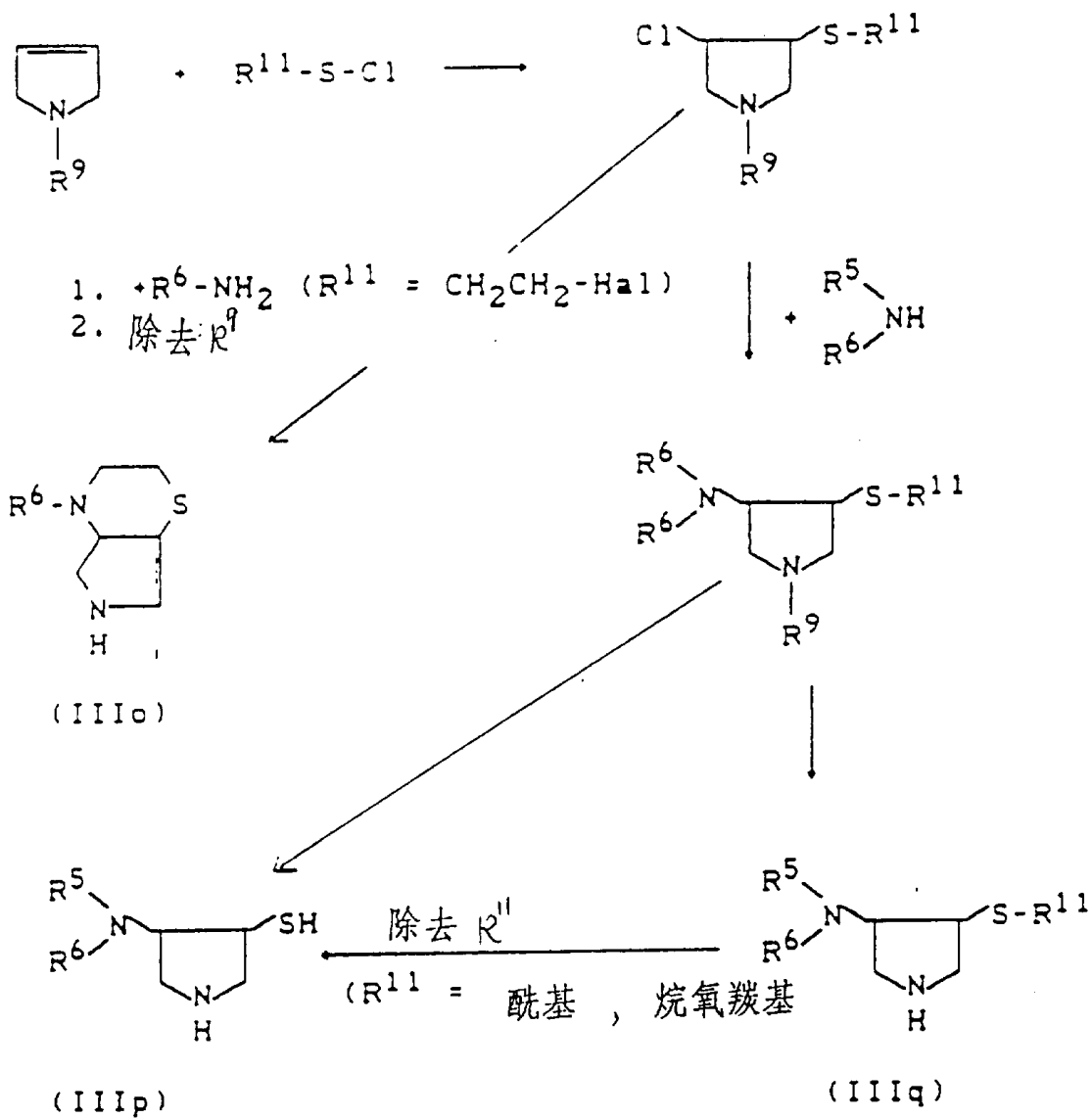
8. 将N-苄基马来酰亚胺加到2-氯乙胺中制得3-(2-氯乙氨基)琥珀酰亚胺，然后转化成式(III m)起始化合物：



9. 由2-甲基-2-丙醇-二甲基胺同N-苄基马来酰亚胺反应得环加成物，接着转化成式(III n)起始化合物，见下面路线：



10. 式(IIIo), (IIIp)或(IIIq)起始化合物能按下列方法制得, 即由加入亚硫酸氯到N-保护的2,5-二氢吡咯(3-吡咯烷)中开始如下述步骤进行制备:



R^{11} = 任意由卤或苯基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基, 其中苯基可任意由卤, 硝基, 烷基或烷氧基, 以及酰基或烷氧羰基取代。

下列起始化合物例如能按这些通用路线进行制备。所制得物可为非对映体混合物或以纯的非对映体或纯的对映体形式使用。

- 4-氨基-3-羟基吡咯烷，
- 3-羟基-4-甲氨基吡咯烷，
- 4-二甲氨基-3-羟基吡咯烷，
- 4-乙氨基-3-羟基吡咯烷，
- 3-氨基-4-甲氧基吡咯烷，
- 4-甲氧基-3-甲氨基吡咯烷，
- 3-二甲氨基-4-甲氧基吡咯烷，
- 3-乙氨基-4-甲氧基吡咯烷，
- 3-氨基-4-甲氧基吡咯烷，
- 4-乙氧基-3-甲氨基吡咯烷，
- 3-二甲氨基-4-乙氧基吡咯烷，
- 4-乙氧基-3-乙氨基吡咯烷，
- 3-羟基-4-羟氨基吡咯烷，
- 3-羟基-4-甲氧氨基吡咯烷，
- 3-羟氨基-4-甲氧基吡咯烷，
- 4-甲氧基-3-甲氧氨基吡咯烷，
- 3-苄氨基-4-甲氧基吡咯烷，
- 4-甲氧基-3-(5-甲基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)甲氨基)吡咯烷，
- 3-氨基-4-甲巯基吡咯烷，
- 3-乙酰氧基-4-二甲氨基吡咯烷，
- 3-乙酰氨基-4-甲氧基吡咯烷，
- 4-甲氧基-3-甲氧羰基氨基吡咯烷，
- 3-甲酰氨基-4-甲氧基吡咯烷，

3-氨基-4- 甲氧基-2- 甲基吡咯烷，
 3-氨基-4- 甲氧基-5- 甲基吡咯烷，
 4-甲氧基-2- 甲基-3- 甲氨基吡咯烷，
 4-甲氧基-5- 甲基-3- 甲氨基吡咯烷，
 3-氨基-4- 甲氧基-2- 苯基吡咯烷，
 4-甲氧基-3- 甲氨基-5- 苯基吡咯烷，
 4-甲氧基-3- 甲氨基-5- 苯基吡咯烷，
 3-甲基-2,7- 二氮双环〔3.3.0〕辛烷，
 4-甲基-2,7- 二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷，
 5-甲基-2,7- 二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷，
 3,5-二甲基-2,7- 二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷，
 1,5-二甲基-2,7- 二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷，
 2-氧-4,7- 二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷，
 3,3-二甲基-2- 氧-4,7- 二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷，
 3-氧-2,7- 二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷，
 1,2-二甲基-3- 氧-2,7- 二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷，
 2,5-二甲基-3- 氧-2,7- 二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷，
 2,8-二甲基-3- 氧-2,7- 二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷，
 5-甲基-3- 氧-2,7- 二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷，
 2-氧-4,7- 二氮杂双环〔3.3.0〕辛-3- 烯，
 3-甲基-2- 氧-4,7- 二氮杂双环〔3.3.0〕辛-3- 烯，
 3-苯基-2- 氧-4,7- 二氮杂双环〔3.3.0〕辛-3- 烯，
 6-甲基-2- 氧-4,7- 二氮杂双环〔3.3.0〕辛-3- 烯，
 8-甲基-2- 氧-4,7- 二氮杂双环〔3.3.0〕辛-3- 烯，
 3-甲基-2,8- 二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷，
 4-甲基-2,8- 二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷，

5-甲基-2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷,
6-甲基-2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷,
3-甲基-2-氧-5,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷,
4-甲基-2-氧-5,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷,
1-甲基-2-氧-5,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷,
3,5-二甲基-2-氧-5,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷,
2-硫代-5,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷,
5-甲基-2-硫代-5,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷,
3,5-二甲基-2-硫代-5,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷,
3-氧-2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷,
2-甲基-9-氧-2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷,
4-甲基-3-氧-2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷,
2,5-二甲基-3-氧-2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷,
3-氧-5,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷,
5-甲基-3-氧-5,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷,
1,5-二甲基-3-氧-5,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷,和
4,4-二甲基-3-氧-5,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷。

方法A的(II)同(III)之反应最好是在一种稀释剂中反应,其中也能够使用化合物(II)的盐酸盐形式。稀释剂例如二甲亚砜, N,N-二甲基甲酰胺, N-甲基吡咯酮, 六甲基磷酸三酰胺, 环丁砜, 乙腈, 水, 醇如甲醇, 乙醇, 正丙醇或异丙醇, 乙二醇甲醚或吡啶。也可以采用上述稀释剂的混合物, 或者在没有溶剂下进行反应。

能够使用的酸结合剂皆为常规无机和有机酸结合剂。它们包括, 较好是碱金属氢氧化物, 碱金属碳酸盐, 有机胺和脒。特别适合的酸结合剂为三乙胺, 1,4-二氮杂双环〔2.2.2〕辛烷(DABCO), 1,8-二氮杂双环〔5.4.0〕十一烷-7-烯(DBU)或过量胺(III)。

反应温度能在很大的范围内变化。通常在约20至 200℃，较好在80℃至 180℃之间进行反应。

反应能在常规压力下进行，但也可在高压下进行。通常在约1 至 100 巴，较好在1 至10巴下进行反应。

在进行本发明方法的操作时，每摩尔羧酸(Ⅱ)采用1 至15摩尔，较好1 至6 摩尔化合物(Ⅲ)。

在反应过程中，使用合适的羟基保护基例如四氢吡喃基保护游离的羟基，并在反应完毕后，再游离出羟基(见J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry* (1973), 第104 页)。

在反应过程中，能用合适的氨基保护基例如乙氧羰基或叔丁氧羰基对游离氮官能团进行保护，并且当反应完毕后，用合适的酸例如盐酸或三氟乙酸处理游离出氨基(见Houben - Weyl, *Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry)*, Volume E4, 144 页(1983), 和J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry* (1973), 43页)。

方法B 中的(Ⅳ)与(Ⅴ)反应较好在稀释剂中进行，例如二甲亚砜，二噁烷，N,N-二甲基甲酰胺，N-甲基吡咯酮，六甲基磷酸三酰胺，环丁砜，水，醇如甲醇，乙醇，正丙醇或异丙醇，乙二醇甲醚或吡啶。也能采用这些稀释剂的混合物。

能够使用的酸结合剂皆为常规无机和有机酸结合剂。它们包括，较好是碱金属氢氧化物，碱金属碳酸盐，有机胺和脒。特别合适的酸结合剂有：三乙胺，1,4-二氮杂双环〔2.2.2〕辛烷(DABCO)或1,8-二氮杂双环〔5.4.0〕十一烷-7-烯(DBU)。

反应温度能在很大的范围内变化。通常在约70至约 200间，较好在100至 180℃范围内进行反应。

反应能在常规压力下进行，但也能在高压下进行。通常在约1 至约

100巴之间，较好在1至10巴压力下进行反应。

在进行本发明方法B的操作时，每摩尔化合物(IV)使用1至50摩尔，较好1至30摩尔化合物(V)。

为制备本发明的酯，较好将用于形成酯的羧酸在有强酸例如磷酸，无水盐酸，甲磺酸，对苯磺酸或酸性离子交换剂存在下，于约20℃至200℃，较好约60℃至120℃，同过量醇进行反应。反应中所形成的水也能用氯仿，四氯化碳，苯或甲苯共沸蒸馏除去。

优先将形成酯的酸与二甲基甲酰胺二烷基乙缩醛在溶剂如二甲基甲酰胺中一起加热制得酯。

用作为前药的5-甲基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基-甲基酯能由用于形成酯的羧酸碱金属盐与4-溴甲基或4-氯甲基-5-1,3-间二氧杂环戊-2-酮在溶剂例如二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺，N-甲基吡咯酮，二甲亚砷或四甲基脲中，于约0℃至100℃，较好0℃至50℃中反应制备。


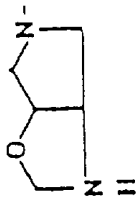

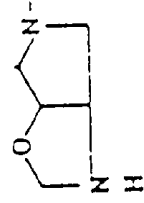

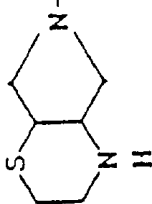

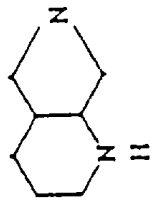
本发明化合物的酸加成盐按常规方式进行制备，例如将甜菜碱溶于过量的含水酸中，并用水混溶性的有机溶剂沉淀出盐，水混溶性的有机溶剂例如有甲醇，乙醇，丙酮或乙腈。也可以在水或醇如乙醇甲醚中加热等量的甜菜碱和酸，然后蒸发混合物至干或抽滤出沉淀的盐。药物上可用盐被理解为下列各种酸的盐类，例如盐酸，硫酸，乙酸，乙醇酸，乳酸，琥珀酸，柠檬酸，酒石酸，甲磺酸，4-甲苯磺酸，半乳糖醛酸，葡糖酸，embonic酸，谷氨酸或天冬氨酸。

本发明羧酸的碱金属或碱土金属盐可如下制得，例如将甜菜碱溶于过量的碱金属或碱土金属氢氧化物溶液中，滤去不溶性甜菜碱和蒸发滤液至干。钠，钾或钙盐是药物上可接受的。通过碱金属或碱土金属与合适的银盐如硝酸银反应能获得相应的银盐。

以实例形式列于表1的化合物也能加以制备，除了实例中所提到的

活性化合物以外，这些化合物还能以非对映体混合物或以纯的非对映体或纯的对映体形式存在。

表 1

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	A
	H		F	H	CH
	C ₂ H ₅		F	H	CF
	H		F	H	CF
	H		F	H	C-OCH ₃

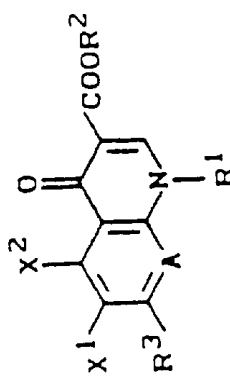


表 I (续)

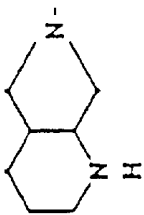
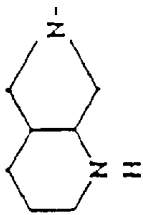

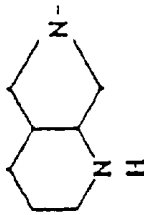
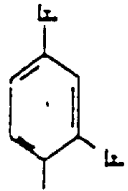
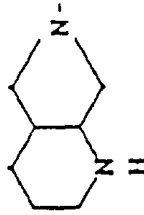
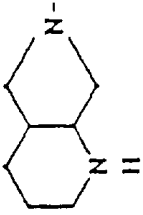
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	A
C ₂ H ₅	H		F	H	CH
C ₂ H ₅	H		F	NH ₂	CF
	H		F	H	CF
	H		F	H	CF
-CH=CH ₂	H		F	H	CH

表 I (续)

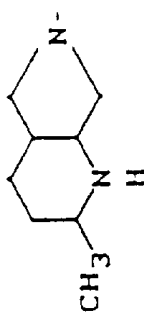

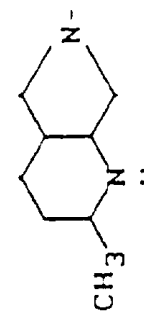

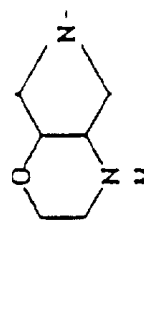

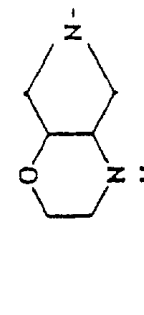

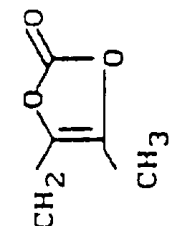
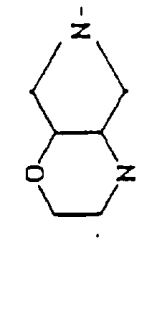
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	A
HO-CH ₂ CH ₂ -	H		F	H	CH
	H		F	F	CF
	H		F	F	CF
	-C ₂ H ₅		F	H	CF
			F	H	CF

表 I (续)


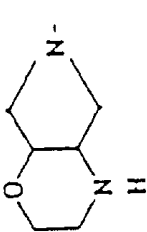

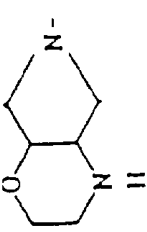

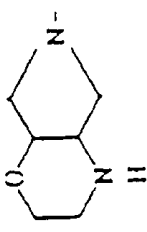

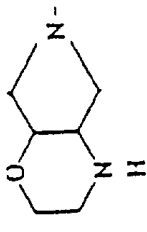

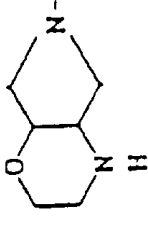
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	A
	H		F	NH ₂	CF
	H		F	OH	CF
	H		F	H	CCl
	H		F	H	CH
	H		F	H	N

表 I (续)


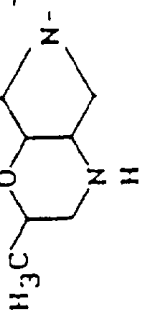
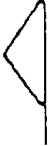
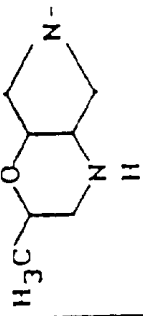

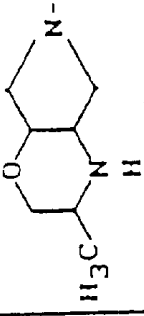

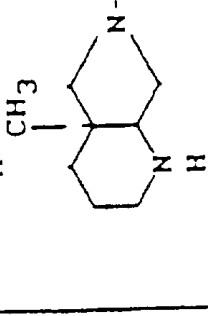
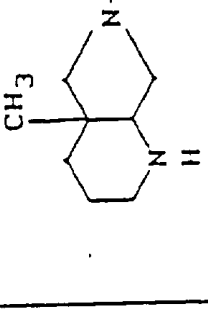
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	A
	H		F	H	CF
	H		F	F	CF
	H		F	H	CF
	H		F	F	CF
F-CH ₂ CH ₂	H		F	H	CH

表 I (续)


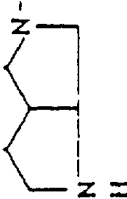

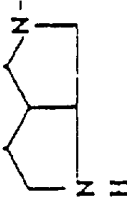

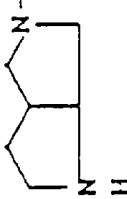
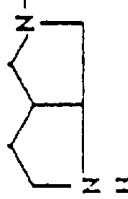
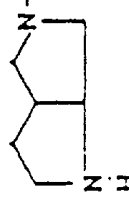
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	A
	H		F	NH ₂	CF
	H		F	H	N
	H		F	H	CCl
CH ₃ O	H		F	H	CH
CH ₃ -NH-	H		F	H	CF

表 I (续)


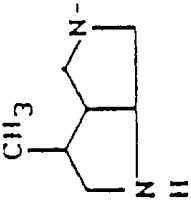

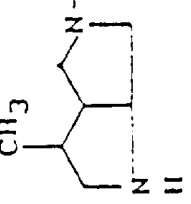
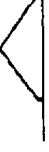
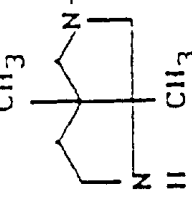

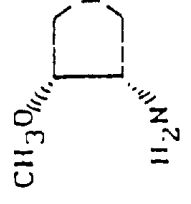

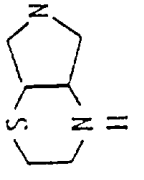
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	A
	II		F	II	CF
	II		F	II	CCl
	II		F	II	CF
	H		F	H	C-CH ₃
	II		F	H	CH

表 I (续)


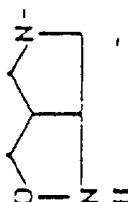

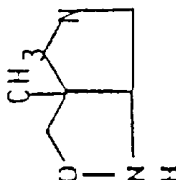

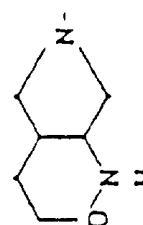

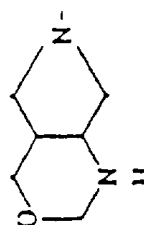



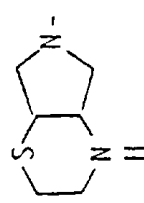
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	A
	H		F	H	CF
	H		F	H	CH
	H		F	H	CF
	H		F	H	CH
	H		F	H	CCI
	H		F	H	Cl

表 I (续)











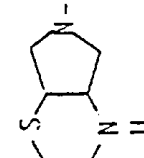
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	A
	H		F	H	N
	H		F	NH ₂	CF
-C ₂ H ₅	H		F	H	CF
	C ₂ H ₅		F	H	CF
	H		F	H	N
	H		F	H	N

表 I (续)


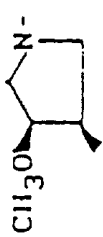
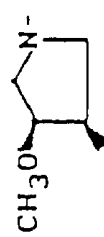



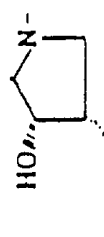

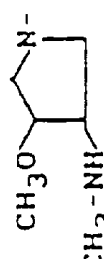
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	A
	CH ₃		F	H	CF
-C ₂ H ₅	H		F	H	N
	H		F	H	CF
	H		F	H	CF
	H		F	H	CH

表 I (续)


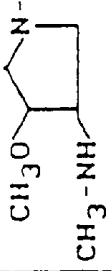

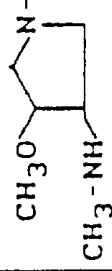

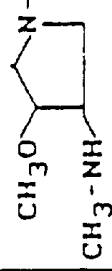

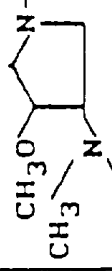

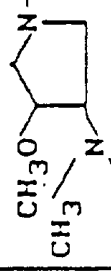
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	A
	H		F	H	C-CH ₃
	H		F	H	CCl
	H		F	H	N
	H		F	H	CF
	H		F	NH ₂	CF

表 I (续)

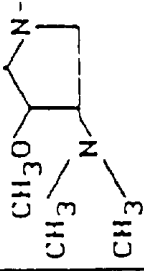
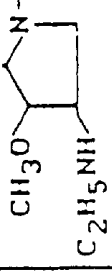
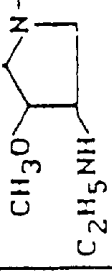
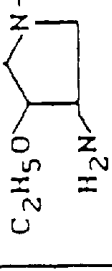
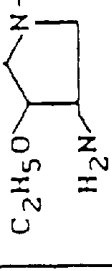
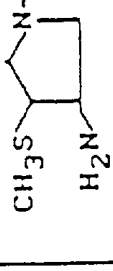
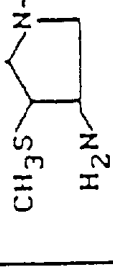
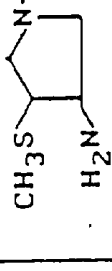
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	A
-C ₂ H ₅	H		F	H	CH
	H		F	H	CF
	H		F	H	CF
	H		F	H	CF
-C ₂ H ₅	H		F	H	CH

表 I (续)


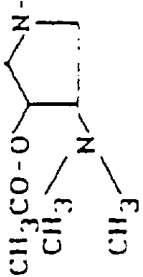

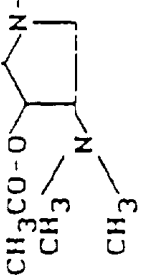

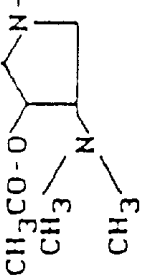

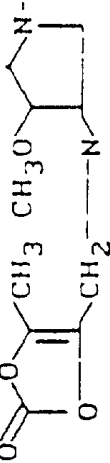

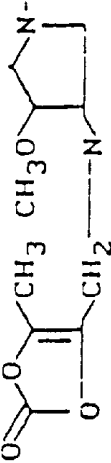

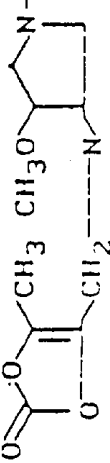
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	A
	H		F	H	CH
	H		F	H	CF
	H		F	H	CCl
	H		F	H	CH
	H		F	H	CF
	H		F	H	CCl

表 I (续)


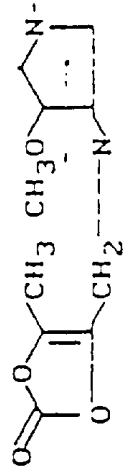

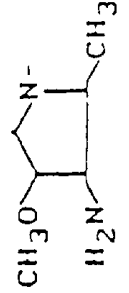

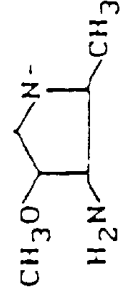

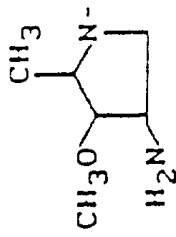

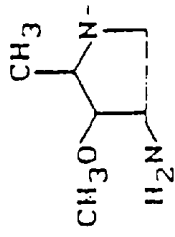
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	A
	H		F	H	N
	H		F	H	CF
	H		F	H	CCI
	H		F	H	CF
	H		F	H	CH

表 I (续)


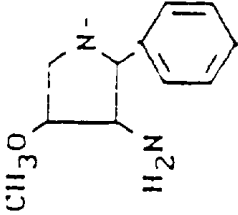

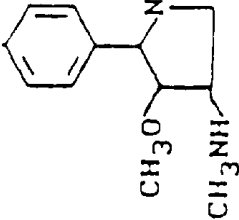

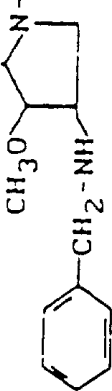

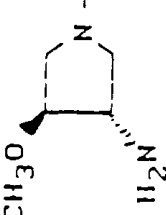
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	A
	H		F	H	CF
	H		F	H	CF
	H		F	H	CF
	H		F	H	C-CH ₃

表 I (续)


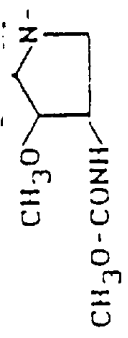

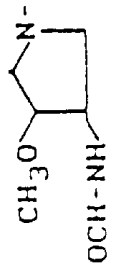

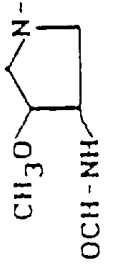

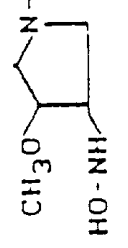

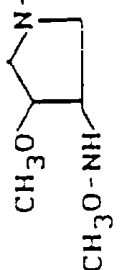
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	A
	H		F	H	CF
	H		F	H	CF
	H		F	H	CCl
	H		F	H	CF
	H		F	H	CF

表 I (续)


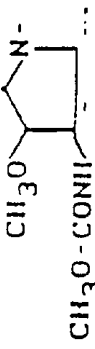

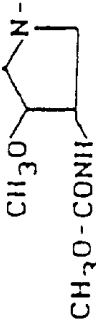

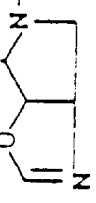

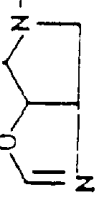

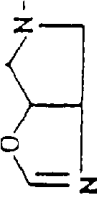
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	A
	H		F	H	CCl
	H		F	H	CH
	H		F	H	CH
	H		F	H	CF
	H		F	H	CCl

表 I (续)

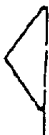
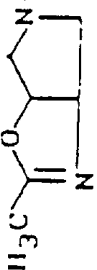
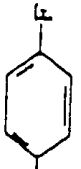
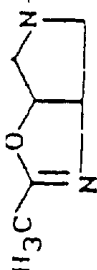

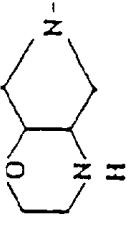

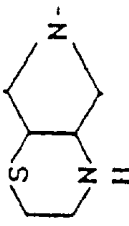

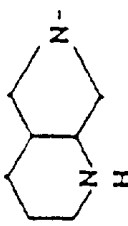
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	A
	H		F	H	CF
	H		F	H	CF
	H		F	H	C-CH ₃
	H		F	H	C-CH ₃
	H		F	H	C-CH ₃

表 I (续)

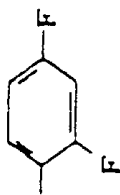
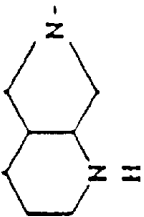
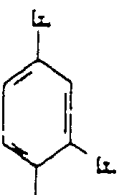
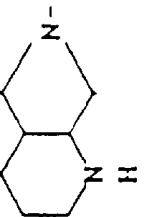
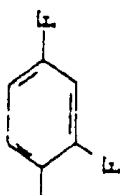
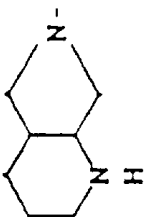
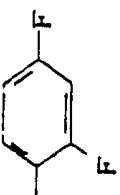
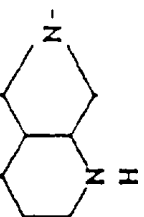
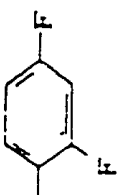
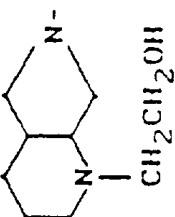
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	A
	H		F	H	N
	H		F	H	CH
	H		F	H	CCl
	C ₂ H ₅		F	F	CF
	H		F	NH ₂	CF

表 I (续)

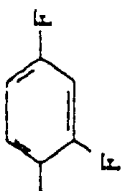
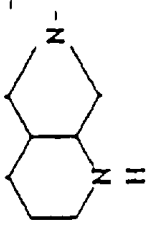
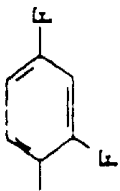
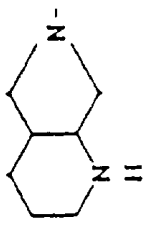

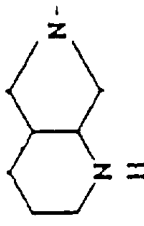

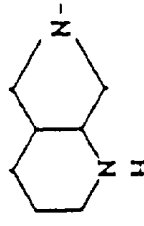
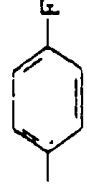
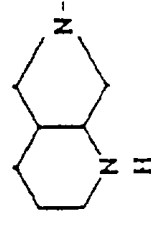
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	A
	H		F	Cl	CH
	H		F	Cl	CF
	H		F	H	N
	H		F	H	CF
	H		F	H	CH

表 I (续)


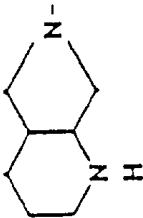

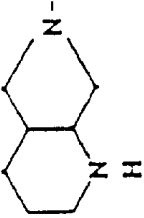
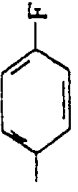
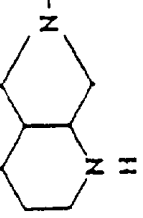

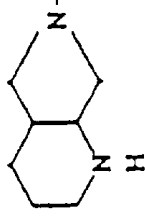

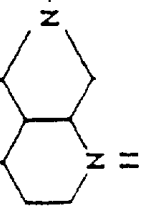
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	A
	H		F	H	CCl
	H		F	F	CF
	H		F	NH ₂	CF
	H		F	Cl	CH
	H		F	Cl	CF

表 I (续)

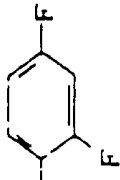
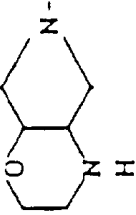
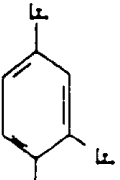
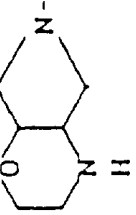
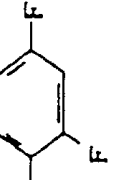
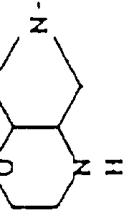
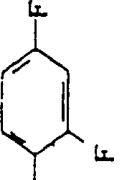
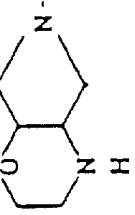
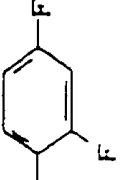
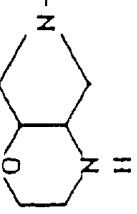
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	A
	H		F	H	N
	H		F	N	CH
	H		F	H	CCl
	H		F	F	CF
	H		F	NH ₂	CF

表 I (续)

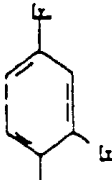
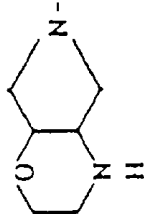
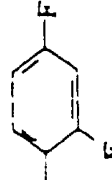
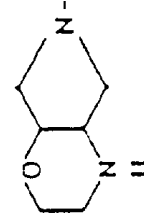

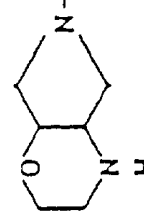

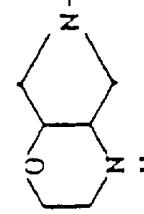
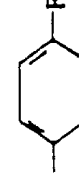
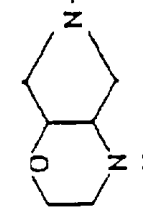
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	A
	H		F	Cl	CH
	H		F	Cl	CF
	H		F	H	N
	H		F	H	CF
	H		F	H	CH

表 I (续)


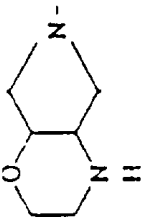

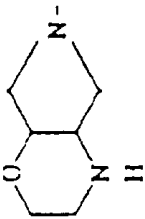

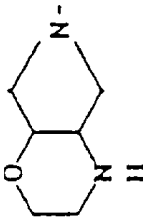

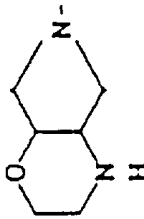

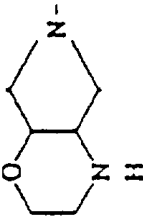
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	A
	H		F	H	CCl
	H		F	F	CF
	H		F	NH ₂	CF
	H		F	Cl	CH
	H		F	Cl	CF

表 I (续)

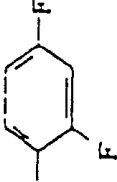
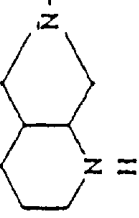
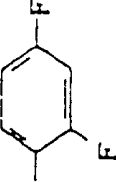
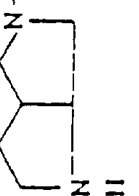
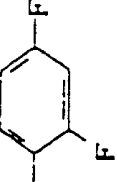
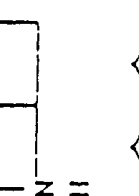
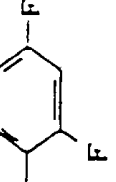
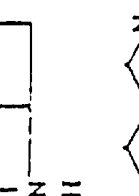
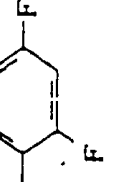

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	A
	II		F	II	CF
	II		F	II	CH
	II		F	H	CCl
	II		F	F	CF
	H		F	NH ₂	CF

表 I (续)

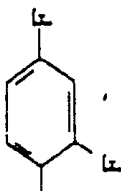
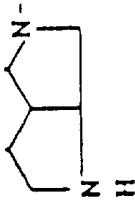
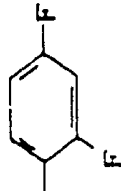
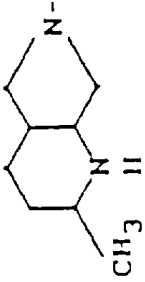
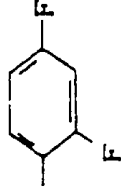
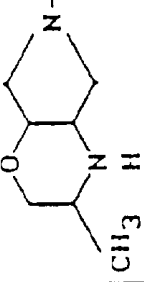
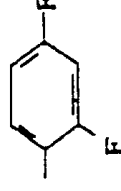
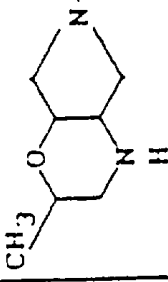
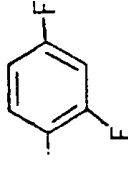
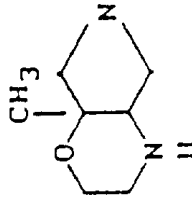
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	A
	H		F	Cl	Cl
	H		F	H	CF
	H		F	H	N
	H		F	H	N
	H		F	H	N

表 I (续)

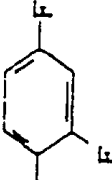

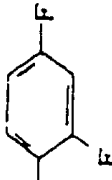
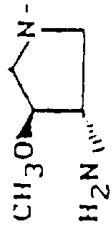
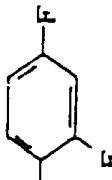
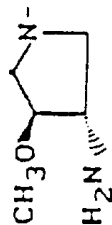
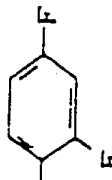

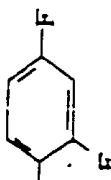

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	A
	H		F	H	N
	H		F	H	CH
	H		F	H	CCI
	H		F	F	CF
	H		F	NH ₂	CF

表 I (续)

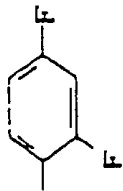
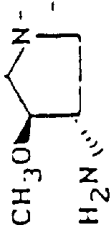
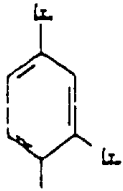
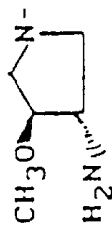
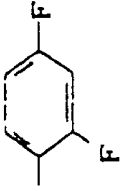
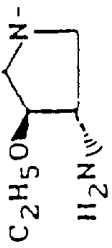
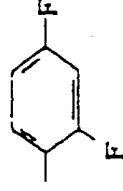
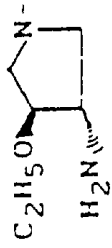
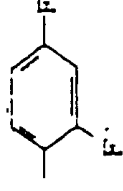
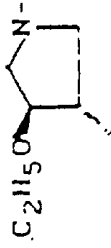
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	A
	H		F	Cl	CH
	H		F	Cl	CF
	H		F	H	N
	H		F	H	CF
	H		F	H	CH

表 I (续)

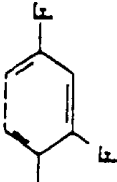
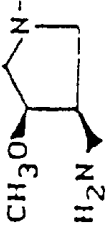
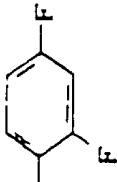

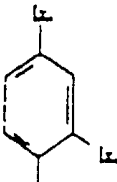
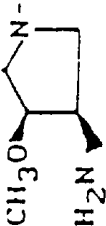
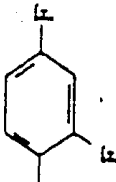
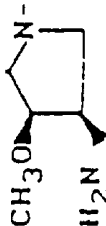
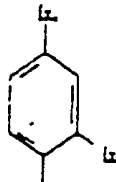

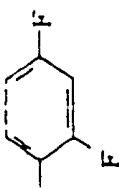
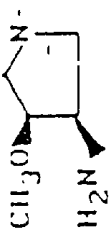
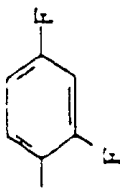
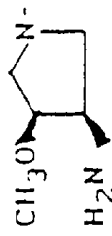
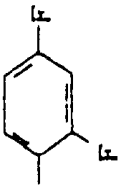
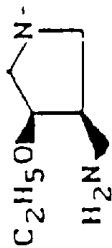
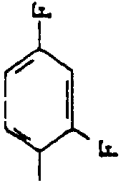

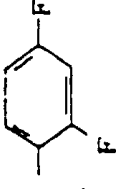

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	A
	H		F	H	N
	H		F	H	CH
	H		F	H	CCl
	H		F	F	CF
	H		F	NH ₂	CF

表 I (续)

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	A
	H		F	Cl	CH
	H		F	Cl	CF
	H		F	H	N
	H		F	H	CF
	H		F	H	CH

按本发明的片剂实例：

每片含有：

实施例1 的化合物	583.0mg
微晶纤维素	55.0mg
玉米淀粉	72.0mg
不溶解的聚(1-乙烯基-2-吡咯烷酮)	30.0mg
高分散硅石	5.0mg
硬脂酸镁	5.0mg
	<hr/>
	750.0mg

该片剂的壳膜含有：

聚(0-羟丙基-0-甲基)纤维素15cp	
Macrogol 4000, recommended INN	6.0mg
聚乙二醇(DAB)	2.0mg
二氧化钛	2.0mg
	<hr/>
	10.0mg

按本发明的化合物显示了抗革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的很广的抗菌谱，同时具有较低的毒性，特别是抗肠杆菌，尤其是还能抗那些对各种抗生素例如青霉素、头孢菌素、氨基糖苷类、磺酰胺类和四环素类耐药的菌类。

上述化合物的这些有效的特性使其能用作药剂中的治疗活性化合物和用作防护无机物料和有机物料的物质，尤其是对形形色色的有机物料例如聚合物、润滑剂、颜料、纤维，皮革、纸和木料以及食品和水等物质的防护。

按本发明的化合物具有抗微生物的广谱的活性。使用这些化合物能抗革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌以及类似细菌的微生物，并能预防、减轻和/或治愈由这些病原体引起的疾病。

按本发明的化合物具有抗细菌和类似细菌的微生物的特别活性。因而它们尤其适于用作预防和治疗由这些病原体引起的局部和全身感染的人用和兽用的药剂。

例如，能治疗和/或预防由下列病原体或由其混合引起的局部和/或全身性的疾病：

革兰氏阳性菌例如：葡萄球菌属（金黄色酿脓葡萄球菌和表皮葡萄球菌）和链球菌属（无乳链球菌、粪链球菌、肺炎链球菌和酿脓链球菌）；革兰氏阴性球菌（淋病奈瑟氏菌）和革兰氏阴性杆状杆菌例如肠杆菌科如大肠杆菌、流感嗜血杆菌、*Citrobacter* (*citrob. freundii* 和 *Citrob. divernis*)、沙门氏菌属和志贺氏菌属；和其它克雷白氏杆菌属（肺炎杆菌和 *Klebs. oxytoca*）、肠菌（肠产气菌和 *Ent. agglomerans*）、*Hafnia*、沙雷氏菌属（粘质沙雷氏菌）、变形杆菌属（奇异变形杆菌、雷特格氏变形杆菌和普通变形杆菌）、*Providencia* 和 *Yersinia* 和 *Acinetobacter* 属。此外，该抗菌谱还包括假单胞菌属（绿脓杆菌和 *Ps. matophilia*）以及严格厌氧菌如脆弱拟杆菌、*Peptococcus*、*Peptostreptococcus* 属和梭状芽胞杆菌属的代表；和其它支原菌属（*M. pneumoniae*、*M. hominis* 和 *M. urealyticum* 和分支杆菌例如结核）杆菌。

上述各种病原体是例证性的，而非局限于这些病原体。使用按本发明化合物能够预防、减轻或治愈由上述病原体或混合感染引起的疾病可以提到的实例是：在人体中感染的疾病例如：耳炎、咽炎、肺炎、腹膜炎、肾盂肾炎、膀胱炎、心内膜炎、全身感染、支气管炎（急性和慢性）、脓毒性的感染、上呼吸道疾病、*panbronchiolitis* 扩散、肺气肿、痢疾、肠炎、肝脓肿、尿道炎、前列腺炎、附睾炎、胃肠道感染、骨和关节感染、胆囊纤维化、皮肤感染、手术后伤口感染、脓肿、蜂窝织炎、伤口感染、感染性烧伤、烧伤性创伤、口部区域感染、进行牙科手术的

感染、骨髓炎、脓毒性关节炎、胆囊炎、由阑尾炎引起的腹膜炎、胆管炎、腹内脓肿、胰腺炎、窦炎、乳突炎、乳腺炎、扁桃腺炎、伤寒、脑膜炎和神经系统感染、输卵管炎、子宫内膜炎、生殖器感染、盆腔腹膜炎和眼睛感染。

既能治疗人体中的细菌感染还能治疗其它动物体的细菌感染，可以提到的实例是：

猪：Colidiarrhoea、肠原性毒血症、脓毒病、痢疾、沙门氏菌病、乳腺炎 - metritis - 乳泌缺乏综合症和 mastitis；

反芻动物（牛、绵羊和山羊）：腹泻、脓毒病、支气管肺炎、沙门氏菌病、巴斯德毛菌病、mycoplasmosis 和生殖器感染；

马：支气管肺炎、关节疾病、分娩感染和分娩后感染和沙门氏菌病；

狗和猫：支气管肺炎、腹泻、皮炎、耳炎、尿道感染和前列腺炎；

家禽（小鸡、火鸡、鹌鹑、鸽子、装饰的鸟和其它等）：mycoplasmosis、大肠杆菌感染、慢性呼吸道感染、沙门氏菌病、巴斯德氏菌病、和鸚鵡热。

本发明化合物还能治疗在饲养和供牺牲口和装饰性的鱼中有关的细菌性疾病，其抗菌谱不仅包括上述病原体还包括另外的病原体例如：巴斯德氏菌属、布鲁氏杆菌属、Campylobacter、李司忒氏菌属、丹毒丝菌属、棒状杆菌属、包柔氏螺旋体属、密螺旋体、诺卡氏菌属、立克次氏体和 Yersinia。

本发明包括药物配制剂及其制备方法，该制剂除无毒的惰性的可适于药物的载体之外，含有按本发明的一种或多种化合物或包括一种或多种按本发明的活性化合物。

本发明还包括口服剂量单位的药物配制剂。这表示该配制剂是以单一部分的形式存在的，例如片剂、包衣片剂、胶囊、小药丸、栓剂和安瓿，在该配制剂中活性化合物含量相当于部分或成倍于单一剂量。该剂

量单位能含有例如1、2、3或4倍单一剂量或1/2、1/3或1/4单一剂量。最好是单一剂量含有这样适量的活性化合物，即它能一次使用给药并且通常该用量相当于每天服用量的全部份量、1/2份量、1/3份量或1/4份量。

无毒的惰性的可适用的药物载体是熟知的固体、半固体或液体稀释剂、各种类型的填料和制剂的辅助剂。

可以提到的优选的药物配制剂是片剂、包衣片剂、胶囊、小药丸、颗粒、栓剂、溶液、悬浮液和乳剂、软膏、油膏、凝胶、霜剂、洗剂、粉末剂和喷雾剂。

片剂、包衣片剂、小药丸和颗粒剂除了常用的赋形剂外能含有一种或多种活性化合物，该赋形剂例如(a)填料和扩充剂如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和水杨酸，(b)粘结剂例如：羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶和聚乙烯吡咯烷酮，(c)湿润剂例如：甘油，(d)崩解剂例如琼脂、碳酸钙和碳酸钠，(e)溶液阻滞剂例如石蜡和(f)加速吸收剂例如季铵化合物，(g)湿润剂例如十六烷醇和单硬脂酸甘油酯，(h)吸附剂例如高岭土和膨润土和(i)润滑剂例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁和聚乙二醇固体或从(a)至(i)所列物质的混合物。

片剂、包衣片剂、胶囊、小药丸和颗粒剂能被常用的包覆层和用壳包住，任意含不透明剂，并还能是一种组合物，该组合物能使其仅仅在体内管道的某些部位或优先在该部位释放活性化合物或化合物；如适当的话以延缓的方式释放，嵌入的组合物的实例能使用聚合物和蜡。

如适当的，该一种或多种活性化合物还能表现为带一种或多种上述赋形剂的微型胶囊形式。

栓剂除含有一种或多种活性化合物外还能含有常用的水溶性或水不溶性的赋形剂例如：聚乙二醇，脂肪类如可可脂和高级脂类（例如 C_{14} 醇与 C_{16} 脂肪酸形成的酯）或这些物质的混合物。

油膏、膏剂、霜剂和凝胶剂除含有一种或多种活性化合物外，还能含有常用的赋形剂例如：动物脂肪和植物脂肪、蜡、石蜡、淀粉、黄耆胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石粉和氧化锌或这些物质的混合物。

粉末剂和喷雾剂除了含有一种或多种活性化合物外，还能含有常用的赋形剂例如乳糖、滑石粉、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物。喷雾剂能另外含有常用的推进剂例如含氟氯烃。

溶液和乳剂除有一种或多种活性化合物外，还能含有常用的赋形剂例如溶剂、增溶剂和乳化剂如水，乙醇，异丙醇，碳酸乙酯，乙酸乙酯，苄醇，苯甲酸苄酯，丙二醇，1,3-丁二醇，二甲基甲酰胺，油类尤其是棉籽油、花生油、玉米油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油，甘油，甘油缩甲醛、四氢糠醇，聚乙二醇和脱水山梨醇脂肪酸酯或这些物质的混合物。

用于非胃肠道给药的溶液和乳剂还能制成与血液等渗的无菌液形式。

悬浮液除含有一种或多种活性化合物外还能含有常用的赋形剂例如液体稀释剂如水、乙醇和丙二醇和悬浮剂例如乙氧化异硬脂酸醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄耆胶或这些物质的混合物。

上述配制剂还能含有着色剂、防腐剂 and 能改进气味和味道的添加剂例如薄荷油和桉树油以及增甜剂例如糖精。

最好该治疗活性化合物以约 0.1至99.5%(重量) 的浓度存在于上述药物配制剂中，优选的是约占混合物总重量的 0.5至95%。

上述药物配制剂除含有按本发明的混合物外还能含有其它药物活性化合物。

按已知方法，使用常规方式可以配制上述药物配制剂，例如将一种或多种活性化合物与赋形剂相混合。

上述配制剂能以口服、直肠、非肠胃道(静脉内、肌肉或皮下)、

脑池内、阴道内、腹膜内或局部(粉剂、油膏、滴剂)的方式用于人体和动物,并能用于治疗在穴部和体腔的感染。合适的配制剂是注射溶液,用于口服治疗的溶液和悬浮液和凝胶剂,输注配制剂,乳剂,油膏或滴剂。眼科和皮肤科的配制剂、银盐和其它盐类、滴耳剂、眼膏、粉剂或溶液能用于局部治疗。在用于动物的情况下,还能以合适的配制剂借助于饲料或饮用水来进药。此外,凝胶剂、粉剂、散剂、片剂、迟缓释放片剂、预混合料、浓缩剂、颗粒、小药丸、boli、胶囊、气溶胶、喷雾剂和吸入剂能用于人体和动物。按本发明的化合物还能加到其它载体物料中例如塑料(用于局部治疗的塑料链)、胶原蛋白或骨胶泥。

通常,已证实每天在人体和兽用药物中对于施用总量为按体重约0.5至约500mg并最好是5-100mg/kg的按本发明的一种和多种活性化合物是有利的,为达到所期望的效果,如适当的可以若干单一的剂量形式。最好在单一剂量中含有适量的按体重约1至约80mg尤其是3至30mg/kg的本发明的一种或多种活性化合物。然而,对于改变上述剂量也可能是必需的,尤其可以接受治疗者本身的体质和体重,疾病的性质和种类,配制剂的性质和药物施用的特点和进行给药期间或间隔范围而进行改变剂量。

因此,在某种情况下使用低于上述量的活性化合物就能足以控制疾病,而在另外的情况下又必须使用超过上述量的活性化合物。对于该活性化合物的特定最佳剂量和所需的给药模式能由任何专家根据他的专业知识容易地测定。

该新化合物能以常规浓度给药并与饲料或饲料配制剂或饮用水一起给药。用本发明的方法能防止、减轻和/或治愈因革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌引起的感染,和促进生长,并能达到应用饲料方面的改进。

通过系列稀释法,在Iso-Sensitest琼脂(Oxoid)上测定最低抑菌浓度(MIC)。对于每个试验物,制备一系列琼脂片,其中所含的活性化

合物浓度通过每次稀释一倍而递减。该琼脂片用多点式接种器(Denley)进行接种。该病原体培养过夜后首先进行稀释,使每个接种点含有约 10^4 菌落形成微粒,然后用于接种。该接种过的琼脂片在 37°C 培养,于约20小时后读出微生物生长数。该MIC值($\mu\text{g/ml}$)表示用肉眼检测无微生物生长时的该活性化合物的最低浓度。

按本发明的一些化合物的MIC值同ciprofloxacin相比较列于下列表中。

通过琼脂稀释试验测定MIC值 (mg/L)
 (Denley 多点式接种器, Iso-sensitest 琼脂)

实施例	1	2	3	4	5	8	9	10
-----	---	---	---	---	---	---	---	----

试验菌株

大肠杆菌 Neumann	≤0.015	≤0.015	≤0.015	≤0.015	≤0.015	≤0.015	0.25	0.125
Proteus mirabilis 8223	1	4	1	0.5	2	2	8	16
Proteus vulgaris 1017	≤0.015	0.125	≤0.015	≤0.015	0.03	0.06	0.5	1
Morganella morganii 932	≤0.015	0.03	0.03	≤0.015	≤0.015	0.06	0.5	0.5
Providencia stuartii 12052	1	4	2	0.5	4	4	32	64

金黄色酿脓葡萄球菌

FK 422	0.06	0.125	0.06	≤0.015	0.125	0.03	0.06	0.125
1756	0.06	0.125	0.06	≤0.015	0.125	0.03	0.06	0.125
133	0.06	0.125	0.03	≤0.015	0.125	0.03	0.06	0.125

肠球菌

faecalis 27101	0.125	-	0.125	0.06	0.25	0.125	0.25	2
9790	0.125	0.5	0.25	0.06	0.25	0.125	0.25	2

通过琼脂稀释试验测定MIC值 (mg/L)
 实施例 (Denley 多点式接种器; Iso-sensitest 琼脂)

13 14 15 16 17 18 19 Ciprofloxacin

试验菌株

大肠杆菌 Neumann	0.06	0.06	≤0.015	0.06	0.125	0.03	≤0.015
Proteus mirabilis 8223	1	4	0.5	4	8	1	1
Proteus vulgaris 1017	0.03	0.5	0.03	0.06	0.5	0.06	≤0.015
Morganella morganii 932	0.125	0.25	0.03	0.06	0.5	0.06	≤0.015
Providencia-stuarti 12052	2	4	1	32	8	4	4
金黄色脓腺葡萄球菌							
FK 422	0.06	0.25	0.03	0.125	0.5	0.125	0.25
1756	0.06	0.25	0.03	0.125	0.5	0.125	0.25
133	0.06	0.25	0.03	0.125	0.5	0.125	0.25
肠球菌							
faecalis 27101	0.125	0.25	0.03	0.5	1	0.25	0.05
9790	0.25	0.5	-	0.5	2	0.5	0.25

通过下列实施例说明本发明：

制备中间体产物：

实施例A

N-(顺式-4-甲氧基-吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯

(a) 反式-1-苄基-3-羟基-4-甲氧基吡咯烷

于高压釜中，34.9g (0.2mol) 3-苄基-6-氧杂-3-氮杂双环(3.1.0)-己烷(美国专利号4,254,135)与3.6g (20mmol)甲醇钠溶液(30%浓度)在200ml无水甲醇里，于120℃加热10小时。冷却后，混合物用1.2g (20mmol)乙酸中和，在旋转式汽化器上除去溶剂。剩余物溶于四氢呋喃，滤去乙酸钠，浓缩滤液，并将剩余物蒸馏。

产量：40.9g(理论量的91%)

沸点：112-116℃/0.1mbar

含量：92% 纯度

(b) 顺式-3-氨基-1-苄基-4-甲氧基-吡咯烷

先将5.6g (25mmol)反式-1-苄基-3-羟基-4-甲氧基吡咯烷和8.6g (33mmol)三苯膦加至40ml无水四氢呋喃中，并在0℃滴加6g (34mmol)偶氮二羧酸二乙酯和40ml无水四氢呋喃中的溶液，然后在0℃，于1小时以小批量加入3.9g (27mmol)苯邻二甲酰亚胺。混合物在室温搅拌过夜并浓缩。剩余物溶于80ml乙酸乙酯，并加入80ml石油醚。让混合物自然结晶过夜，滤出结晶(氧化三苯膦和肼二羧酸二乙酯)。浓缩滤液，剩余物用60ml浓盐酸加热回流过夜，除去不溶的剩余物，浓缩溶液。剩余物溶于少量水，用固体碳酸钾进行碱化，用50ml氯仿萃取5次，萃取液经碳酸钾干燥并浓缩，蒸馏剩余物。

产量：3.4g(理论量的65.9%)

沸点：95℃/0.2mbar

(c) N-(顺式-1-苄基-4-甲氧基吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯

3g (14.5mmol) 顺式-3-氨基-1-苄基-4-甲氧基-吡咯烷和11ml 叔丁醇加至0.65g NaOH在8ml 水中的溶液里。滴加3.5g (16mmol) 二碳酸二叔丁酯。混合物在室温搅拌过夜，通过吸滤滤去无机盐，滤液用氯仿萃取，萃取液经碳酸钾干燥并浓缩，蒸馏剩余物。

产量：3.8g (理论量的85.5%)

沸点：130-140 °C / 0.05mbar

(d) N-(顺式-4-甲氧基吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯

在100bar和 100°C条件下，将3.5g (11.4mmol) N-(顺式-1-苄基-4-甲氧基吡咯烷-3-基)-氨基甲酸叔丁酯在100ml 甲醇中，用2g 钯-活性炭 (10% 钯) 氢解。滤去催化剂，浓缩滤液并蒸馏剩余物。

产量：1.9g (理论量的81.6%)

沸点：84°C / 0.1mbar

实施例B

N-(反式-4-甲氧基-吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯

(a) 反式-3-氨基-1-苄基-4-甲氧基-吡咯烷

27g (0.41mmol) 叠氮化钠溶于50ml 水，加入17.5g (0.1mol) 3-苄基-6-氧杂-3-氮杂双环 (3.1.0) 己烷在300ml 二噁烷中的溶液。混合物加热回流72小时，浓缩，无机盐溶于水，混合物用氯仿萃取，萃取液经碳酸钾干燥并浓缩。剩余物溶于50ml 无水四氢呋喃，将该溶液滴加至4g 氢化钠 (在石蜡油中浓度为80%) 在200ml 无水四氢呋喃中的悬浮液里。混合物加热回流 1小时，然后滴加15g (0.1mol) 甲基碘，混合物再加热回流过夜，浓缩，剩余物溶于水，混合物用氯仿萃取，萃取液经碳酸钾干燥并浓缩，蒸馏剩余物，得到13.1g 物质，经气相色谱法测定纯度为73%。取该物质12.7g 溶于40ml 无水四氢呋喃，将此溶液滴加至4g 氢化铝锂在150ml 无水四氢呋喃中的悬浮液里，并将该混合物加热回流 2小时。然后先小心地滴加4ml 水和15% 浓度的氢氧化钾溶液，

再加入4ml 水，分解过量的氢化铝锂。通过吸滤滤去无机盐，用氯仿洗涤几次，有机相经碳酸钾干燥并浓缩，蒸馏剩余物。产量：9g(理论量的32.8%)。

产量：9g(理论量的32.8%)

沸点：91°C/0.07mbar

通过气相色谱测定(面积法)该产物的含量为75%。

(b) N-(反式-1-苄基-4-甲氧吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯

82.g(30mmol)反式-3-氨基-1-苄基-4-甲氧基吡咯烷和21ml叔丁醇加至1.3g NaOH 在15ml水的溶液里。滴加7.1g(31mmol)二碳酸二叔丁酯，然后将混合物于室温搅拌过夜。通过吸滤滤去无机盐，滤液用氯仿萃取，萃取液经碳酸钾干燥并浓缩，蒸馏剩余物。

产量：7.7g(理论量84.4%)

沸点：148°C/0.1mbar

熔点：88-90 °C

(c) N-(反式-4-甲氧基吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯

在100bar和 100°C条件下，将6.7g(22mmol)N-(反式-1-苄基-4-甲氧基吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯在150ml 甲醇中，用2g钯-活性炭(10%钯)进行氢解。通过吸滤滤去催化剂，浓缩滤液，蒸馏剩余物。

产量：2.2g(理论量的46%)

沸点：94°C/0.05mbar

实施例C

反式-3-氨基-4-羟基-吡咯烷

(a) 反式-3-氨基-1-苄基-4-羟基吡咯烷

于高压釜中，将8.9g(50mmol)3-苄基-6-氧杂-3-氮杂双环〔3.1.0〕己烷在75ml氨溶液(25%浓度)中，于120°C加热8小时。浓缩溶液，蒸馏剩余物。

产量：6g (理论量的62.4%)

沸点：130-140°C / 0.1mbar

熔点：82-84 °C

(b) 反式-3-氨基-4-羟基-吡咯烷

在100bar及100°C条件下，将5.2g (27mmol)反式-3-氨基-1-苄基-4-羟基吡咯烷在40ml甲醇中，用1g钯-活性炭(10%钯)氢解。通过吸滤去催化剂，浓缩滤液，蒸馏剩余物。

产量：1g (理论量的36.3%)

沸点：110°C / 0.3mbar

实施例D：

反式-4-羟基-3-(2-羟基乙氨基)吡咯烷

(a) 反式-1-苄基-4-羟基-3-(2-羟基乙氨基)吡咯烷

40g (0.22mol) 3-苄基-6-氧杂-3-氮杂双环〔3.1.0〕己烷与42g (0.68mol) 2-氨基乙醇在450ml水中，加热回流过夜。溶液用叔丁基甲基醚萃取一次，浓缩水相，蒸馏剩余物。

产量：34.1g (理论量的65.6%)

沸点：190°C / 0.1mbar

(b) 反式-4-羟基-3-(2-羟基乙氨基)吡咯烷

按类似于实施例C(b)的方法，将反式-1-苄基-4-羟基-3-(2-羟基乙氨基)吡咯烷氢化，得到油状反应产物。

实施例E

反式-4-羟基-3-(2-羟乙基-甲氨基)吡咯烷

(a) 反式-1-苄基-4-羟基-3-(2-羟乙基甲氨基)吡咯烷

按类似于实施例D(a)的方法，17.5g (0.1mol) 3-苄基-6-氧杂-3-氮杂双环〔3.1.0〕己烷与17.g (0.1mol)甲氨基乙醇在200ml水中反应。

产量：18.2g (理论量的73%)

沸点：180-190°C / 0.1mbar

(b) 反式-4-羟基-3-(2-羟乙基-甲氨基)吡咯烷

按类似于实施例C(b)的方法，将反式-1-苄基-4-羟基-3-(2-羟乙基-甲氨基)吡咯烷氢化，得到反应产物为油状化合物。

实施例F

2-氧杂-5,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷二盐酸盐

(a) 8-苄基-2-氧杂-5,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷

15.6g (66mmol) 1-苄基-4-羟基-3-(2-羟乙基氨基)吡咯烷在60ml 浓硫酸和20ml水的混合物中加热回流6小时。混合物用浓的氢氧化钠溶液进行碱化，通过吸滤滤去硫酸钠沉淀，滤液用氯仿萃取。萃取液经碳酸钾干燥并浓缩，蒸馏剩余物。

产量：4.1g (理论量的28.5%)

沸点：122-128°C (0.08mbar)

(b) 2-氧杂-5,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷二盐酸盐

在100bar和80°C条件下，4g (18.2mmol) 8-苄基-2-氧杂-5,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷在100ml 甲醇中的溶液和3.5ml 浓盐酸用2g 钨-活性炭(10%钨)氢解。滤去催化剂，用水洗涤。浓缩滤液，产物用少量甲醇研制结晶。通过吸滤滤出结晶，用丙酮洗涤，在空气中干燥。

产量：1.85g (理论量的51%)

熔点：280°C (伴随分解)

(c) 2-氧杂-5,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷

在50bar和100°C条件下，7.2g (33mmol) 8-苄基-2-氧杂-5,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷在400ml 甲醇中，用2.5g 钨-活性炭(10%钨)氢解。通过吸滤滤去催化剂，浓缩滤液，蒸馏剩余物。

产量：3.1g (理论量的73.4%)

沸点: 58°C / 9.1mbar

(d) 反式-2-氧杂-5,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷

按类似于实施例D(a)的方法, 3-苄基-6-氧杂-3-氮杂双环〔3.1.0〕己烷与2-(苄氨基)乙醇反应, 得到反式-1-苄基-3-(N-苄基-N-(2-羟乙基)氨基)-4-羟基吡咯烷, 然后按类似于实施例F(a)的方法反应, 得到5,8-二苄基-2-氧杂-5,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷, 通过色谱法(硅胶, 环己烷/叔丁基甲基醚/乙酸乙酯1:1:1)纯化。

按类似于实施例F(c)的方法进行氢解去苄基化, 得到反式-2-氧杂-5,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷, 沸点: 60°C / 0.1mbar。

实施例G

5-甲基-2-氧杂-5,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷二盐酸盐

(a) 8-苄基-5-甲基-2-氧杂-5,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷

按实施例F(a)的方法, 18g (71.9mmol) 1-苄基-4-羟基-3-(2-羟乙基甲氨基)吡咯烷在60ml浓硫酸和30ml水中反应。

产量: 10g (理论量的60%)

沸点: 122 °C / 0.08mbar

(b) 5-甲基-2-氧杂-5,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷二盐酸盐

在100bar和80°C条件下, 9.4g (40mmol) 8-苄基-5-甲基-2-氧杂-5,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷在150ml 甲醇中的溶液和7.4ml 浓盐酸, 用3g钨-活性炭(10%钨)氢解。通过吸滤滤去催化剂, 浓缩滤液。剩余物用丁醇/丙酮1:1 研制, 通过吸滤滤出结晶并置于干燥器内径P₄O₁₀干燥。产物极易吸湿。

产量: 8.2g (理论量的95%)

质谱: m/e 142 (M⁺), 112 (M⁺-CH₂O), 100 (M⁺-CH₂-N=CH₂),

82 (C₄H₄NO⁺), 68 (C₄H₆N⁺)

实施例H

2-甲基-3-氧杂-2,7-二氮杂双环(3.3.0)辛烷

(a) N-(2,2-二甲氧基乙基)氨基甲酸乙酯

在10℃, 将214g(2mol)氨基甲酸乙酯滴加至214g(2mol)氨基乙醛缩二甲醇在1升甲苯和90g NaOH在500ml水中的混合物里。混合物于室温再搅拌2小时, 分离水相, 用氯化钠饱和, 用甲苯萃取。该甲苯溶液用无水硫酸镁干燥并浓缩, 蒸馏剩余物。

产量: 338g(理论量的95.4%)

沸点: 60℃/0.03mbar

(b) N-烯丙基-N-(2,2-二甲氧基乙基)氨基甲酸乙酯

先将20g 氢化钠(在石蜡油中浓度为80%)加至500ml 甲苯中, 再于80℃滴加89g(0.5mol) N-(2,2-二甲氧基乙基)氨基甲酸乙酯。混合物在80℃搅拌1小时, 再于3小时内滴加73g 烯丙基溴。混合物在80℃搅拌过夜, 用水溶解盐并分离有机相。该水相用甲苯萃取, 有机相经碳酸钾干燥并浓缩, 蒸馏剩余物。

产量: 68g(理论量的62.5%)

沸点: 65℃/0.09mbar

(c) N-烯丙基-N-(2-氧代乙基)氨基甲酸乙酯

在100℃, 将68g(0.313mol) N-烯丙基-N-(2,2-二甲氧基乙基)氨基甲酸乙酯与150ml 甲酸加热1小时。混合物倒入冰内, 用二氯甲烷萃取几次, 有机相用碳酸氢钠溶液洗涤, 经硫酸镁干燥并浓缩, 蒸馏剩余物。

产量: 46.7g(理论量的87.2%)

沸点: 58℃/0.09mbar

(d) 2-甲基-3-氧杂-2,7-二氮杂双环(3.3.0)辛烷-7-羧酸乙酯

10g (0.12mol) 甲基羟胺盐酸盐溶于50ml 甲醇，该溶液于冰浴冷却，滴加22g (0.12mol) 30%浓度的甲基钠在甲醇中的溶液。通过吸滤滤去氯化钠，该盐用80ml 甲苯洗涤。于1小时内，将该甲基羟胺溶液滴加至20g (0.117mol) N-(2-(氧代乙基) 氨基甲酸乙酯) 中，使用分水器，将其在160ml 甲苯中加热回流。该混合物加热回流过夜后，用10%浓度的盐酸将产物萃取二次，每次80ml。该盐酸溶液用碳酸钾饱和并用氯仿萃取6次，每次200ml。萃取液经 K_2CO_3 干燥并浓缩，蒸馏剩余物。

产量：18.6g (理论量的79.5%)

熔点：93°C / 0.09mbar

(e) 2-甲基-3-氧杂-2,7-二氮杂双环(3.3.0)辛烷

13g (65mmol) 2-甲基-3-氧杂-2,7-二氮杂双环(3.3.0)辛烷-7-羧酸乙酯与41g $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ 在300ml 水中回流加热过夜。加入碳酸钾，通过吸滤滤去碳酸钡沉淀，滤液用氯仿萃取10次，每次100ml。萃取液经碳酸钾干燥并浓缩，蒸馏剩余物。

产量：5.4g (理论量的65%)

沸点：80°C / 10mbar

实施例 I

1-甲基-八氢吡咯并(3,4-b)吡咯(2-甲基-2,7-二氮杂双环(3.3.0)辛烷

(a) 1-苄基-3-(2-氯乙基-甲基-氨基)-吡咯烷-2,5-二酮

先将74.8g (0.4mol) N-苄基马来酰亚胺 (Arch. pharm. 308, 489 (1975)) 和52.0g (0.4mol) 2-氯乙基-甲胺盐酸盐加至400ml 二噁烷中，然后在20°C滴加40.4g (0.4mol) 三乙胺，将混合物沸腾回流5小时。再将混合物倒入2升冰水中，用3份400ml 的氯仿萃取，萃取液用水洗涤，经硫酸钠干燥，在旋转式汽化器上浓缩。剩余物(101.1g)通过硅胶色谱法，用乙酸乙酯：石油醚(1:2)洗脱，得到56.8g 油状物 (理

论量的51%)。

R_F 值: 0.33 (硅胶, 乙酸乙酯/石油醚=1:2)。

(b) 5-苄基-4,6-二氧代-1-甲基-八氢吡咯并〔3,4-b〕吡咯

7.2g (0.24mol) 浓度为80% 的氢化钠悬浮液(悬浮于矿物油中) 悬浮于150ml 无水的二甲基甲酰胺(经氯化钙干燥), 在室温条件下, 向其滴加62g (0.22mol) 1-苄基-3-(2-氯乙基-甲氨基) 吡咯烷-2,5-二酮。在滴加时放热反应伴随形式泡沫。混合物进一步用50ml 无水二甲基甲酰胺稀释, 再在室温搅拌 1小时, 然后倒入冰水中, 用二氯甲烷萃取。该萃取液用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 在旋转式汽化器上浓缩。剩余物通过硅胶色谱法, 用乙酸乙酯: 石油醚(先1:2, 然后1:1)洗脱, 最初回收得到离析物164.g, 再分离到油状产物17.2g (理论量的44%, 基于起反应的离析物计算)。

R_f 值=0.26 (硅胶, 乙酸乙酯: 石油醚=1:1)。

(c) 5-苄基-1-甲基-八氢吡咯并〔3,4-b〕吡咯

先将1.52g (40mmol) 氢化铝锂加至30ml 无水四氢呋喃中, 然后向其滴加4.9g (20mmol) 5-苄基-4,6-二氧代-1-甲基-八氢吡咯并〔3,4-b〕吡咯在15ml 无水四氢呋喃里的溶液。混合物在沸点温度搅拌 3小时。然后向混合物内依次加入1.5ml 水、1.5ml 15% 浓度的氢氧化钾溶液和4.5ml 水, 通过吸滤滤出沉淀, 用四氢呋喃洗涤。滤液置于旋转式汽化器上浓缩, 蒸馏剩余物, 得到3.1g (理论量的72%) 无色蒸馏物, 沸点为80°C / 0.07mbar。

(d) 1-甲基-八氢吡咯并〔3,4-b〕吡咯

6.49g (30mmol) 5-苄基-1-甲基-八氢吡咯并〔3,4-b〕吡咯溶于100ml 无水醚, 将经五氧化硅干燥过的氯化氢5.2g 通入溶液。于真空条件下浓缩该氯化氢悬浮液, 剩余物溶于100ml 甲醇。然后在50bar 和80°C 条件下, 用2g 钨-炭(5%浓度) 氢解 4小时。然后滤出催化剂, 浓

缩滤液，向剩余物里加入30ml 40%浓度的氢氧化钠溶液和50ml 乙醚。分离去醚相，水相用 2×50ml 乙醚萃取。合并有机相，用硫酸钠干燥并浓缩，蒸馏剩余物，得到1.3g 无色油状物（理论量的34%）沸点为65-66 °C /12mbar。

纯度：>99%

实施例J

八氢吡咯并〔3,4-b〕吡咯〔2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷

(a) 1-苄基-3-(2-氯乙氨基)-吡咯烷-2,5-二酮

按实施例 I a 的操作方法，将74.8g (0.4mol) N-苄基马来酰亚胺与58g (0.5mol) 2-氯乙基胺盐酸盐和50.5g (0.5mol) 三乙胺反应。反应后通过色谱法得到81.6g 油状物（理论量的77%）。

R_F值：0.24（硅胶，乙酸乙酯：石油醚=1:1）。

(b) 5-苄基-4,6-二氧代-八氢吡咯并〔3,4-b〕吡咯

按实施例 I b 的操作方法，17.4g (0.58mmol) 氢化钠悬液与119g (0.45mol) 的1-苄基-3-(2-氯乙氨基)吡咯烷-2,5-二酮在550ml 无水二甲基甲酰胺中反应。让混合物放置过夜后，在含水条件下终止反应。通过色谱法纯化，先用乙酸乙酯洗脱不纯物，然后用乙酸乙酯：甲醇(3:1) 洗脱产物（R_F值为0.55）分离到57.7g 产物（56%理论值）。

(c) 5-苄基-八氢吡咯并〔3,4-b〕吡咯

按实施例 I c 的操作方法，将57.7g (0.25mol) 粗制的5-苄基-4,6-二氧代-八氢吡咯并〔3,4-b〕吡咯用21.4g (0.56mol) 氢化铝锂在700ml 无水四氢呋喃中沸腾10小时进行还原。通过蒸馏得到21.0g（理论量的41.1%）油状物，沸点：95°C /0.1mbar。

(d) 八氢吡咯并〔3,4-b〕吡咯

先将21.0g (0.104mol) 5-苄基-八氢吡咯并〔3,4-b〕吡咯加至180ml 冰冷的甲醇中，再加入17.3ml (0.208mol) 浓盐酸。然后在100bar

和90℃条件下，将混合物用2g钨-炭（5%浓度）氢解4小时。滤去催化剂，向滤液中加入37.4g（0.208mol）30%浓度的甲基钠溶液，再过滤此混合物，浓缩滤液。通过小型维格罗分馏柱蒸馏剩余物，得到5.6g无色油状物（理论量的48%），沸点：93-95℃/30mbar，该油状产物在空气中蒸发并慢慢固化于接受器中（熔点40℃）。

实施例K

八氢吡咯并〔3,4-b〕吡啶（2,8-二氮杂双环并〔4.3.0〕壬烷）

(a) 6-苄基-5,7-二氧代-八氢吡咯并〔3,4-b〕吡啶

在100bar和90℃条件下，将47.6g（0.2mol）吡啶-2,3-二羧酸N-苄基亚酰胺（英国专利1,086,637；Chem. Abstr. 68, 95695W）在400ml乙二醇单甲醚中，用15g钨-活性炭（5%浓度）进行氢解直至吸取计算量的氢为止。滤去催化剂，滤液置于旋转式汽化器中浓缩，得到44g油状粗制产物。

使用钨-活性炭（5%浓度）进行相应的氢解，得到定量的纯产物，熔点67-69℃。

(b) 6-苄基-八氢吡咯并〔3,4-b〕吡啶

按实施例Ic的操作方法，44g（约0.18mol）粗制的或纯化的6-苄基-5,7-二氧代-八氢吡咯并〔3,4-b〕吡啶用15.2g（0.40mol）氢化铝锂，在390ml无水四氢呋喃中还原10小时。通过蒸馏得到24.4g无色油状物，沸点93-95℃/0.06mbar。

(c) 八氢吡咯并〔3,4-b〕吡啶

在90℃，90bar的条件下，将69g（0.32mol）6-苄基-八氢吡咯并〔3,4-b〕吡啶，在450ml甲醇中用7g钨-活性炭（5%浓度）氢解3小时。滤去催化剂，浓缩滤液，蒸馏剩余物得到33.8g（理论量的84%）无色固体，熔点为65-67℃，沸点为78℃/9mbar。

实施例L

1-甲基-八氢吡咯并〔3,4-b〕吡啶(2-甲基-2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷)

(a) 1-甲基-吡啶鎓-2,3-二羧酸N-苄基亚酰胺碘化物

在加热的同时,将190.5g(0.8mol)吡啶-2,3-二羧酸N-苄基亚酰胺溶于800ml 硝基甲烷,滴加136g(0.96mol)甲基碘。然后将混合物沸腾18小时,在回流期间同时需要冷却(冷却水 0℃)。冷却后,通过吸滤滤出固体,用二氯甲烷洗涤,得到123g暗红色结晶,熔点: 162-165 °C (分解)。

(b) 6-苄基-1-甲基-5,7-二氧代-八氢吡咯并〔3,4-b〕吡啶

在30℃和70bar 条件下,将38g(0.1mol) 1-甲基-吡啶鎓-2,3-二羧酸N-苄基亚酰胺碘化物,用1g氧化铂在450ml 乙二醇单甲基醚中进行氢解直至停止吸氢为止(51小时)。然后滤去催化剂,浓缩滤液,剩余物溶于300ml 氯仿,溶液用10% 浓度碳酸钠溶液洗涤二次,每次300ml 再用300ml 水洗涤。通过硫酸钠干燥后浓缩,得27g 剩余的油状物。

(c) 6-苄基-1-甲基-八氢吡咯并〔3,4-b〕吡啶

按实施例1c的操作方法,在无水四氢呋喃中将19.2g(0.08mol)粗制的6-苄基-1-甲基-5,7-二氧代-八氢吡咯并〔3,4-b〕吡啶用6.1g(0.16mol) 氢化铝锂进行还原。

产量: 9.5g(理论量的52%)

沸点: 93-96 °C/0.1mbar

(d) 1-甲基-八氢吡咯并〔3,4-b〕吡啶

按实施例1d的操作方法,将11.7g(54mmol) 6-苄基-1-甲基-八氢吡咯并〔3,4-b〕吡啶盐酸盐在100ml 甲醇中,用钯-活性炭进行氢解。通过蒸馏得到2.6g(理论量的34%)无色油,沸点为 83-85°C/12 mbar。

实施例M

反式-4-甲氧基-3-甲氨基-吡咯烷二盐酸盐

(a) 反式-1-苄基-3-苄基甲氨基-4-羟基吡咯烷

在回流条件下，将19.4g (0.1mol) 90%浓度的3-苄基-6-氧杂-3-氮杂双环(3.1.0)己烷与14.5g (0.12mol) 苄基甲胺，在100ml 二噁烷和200ml 水加热过夜。混合物用氯仿萃取，用碳酸钾干燥并浓缩，剩余物在160°C (油浴) 范围内进行初步蒸馏。

粗产量：18.3g

含量：100% (通过气相色谱法测定)

(b) 反式-1-苄基-3-苄基甲氨基-4-甲氧基吡咯烷

将17.3g (58mmol) 粗制的反式-1-苄基-3-苄基甲氨基-4-羟基吡咯烷在80ml 无水四氢呋喃中的溶液滴加至2.8g (93.3mmol) 80% 浓度氢氧化钠在40ml 无水四氢呋喃中的悬浮液里，该混合物在回流的同时进行加热。当停止放出氢气时，滴加8.7g (61mmol) 甲基碘，然后将混合物加热回流过夜，将其倒入冰水中并用甲苯萃取，萃取液用碳酸钾干燥并浓缩，蒸馏剩余物。

产量：9.7g (理论量的52%)

沸点：140-150 °C / 0.1mbar

(c) 反式-4-甲氧基-3-甲氨基-吡咯烷二盐酸盐

9.3g (29mmol) 反式-1-苄基-3-苄基甲氨基-4-甲氧基吡咯烷溶于100ml 甲醇，加入4.8ml 浓盐酸，在90°C 和100bar 条件下，将该混合物用4g 10%浓度的钨-活性炭氢解。通过吸滤滤去催化剂，浓缩滤液，剩余物从异丙醇/ 甲醇重结晶。

产量：3.7g (理论量的62.8%)

熔点：157-162 °C

实施例N

2,5-二甲基-3-氧杂-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷

(a) N-(2-甲基丙烯-2-基)-N-(2,2-二甲氧基乙基)尿烷

在90℃，将89g(0.5mol)N-(2,2-二甲氧基乙基)尿烷滴加至20g 氯化钠(80%浓度)在500ml 无水甲苯中的混合物里。当不再生成氢时，滴加54g(0.6mol)2-甲基丙烯氯，混合物在90℃搅拌过夜。沉淀出的氯化钠溶于少量水中，分离有机相，经碳酸钾干燥并浓缩，蒸馏残余物。

产量：71.3g(理论量的61.7%)

沸点：60℃/0.08mbar

(b) N-(2-甲基丙烯-2-基)-N-(2-氧代乙基)尿烷

11.5g(50mmol)N-(2-甲基丙烯-2-基)-N-(2,2-二甲氧基乙基)尿烷和1.25g(5mmol)吡啶鎓对甲苯磺酸盐在100ml 丙酮和10ml水中加热回流2天。浓缩混合物，蒸馏剩余物。

产物：5.3g(理论量的61.2%)

沸点：73℃/0.1mbar

(c) 2,5-二甲基-3-氧杂-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷-7-羧酸乙酯

将21.7g 30%浓度的甲基钠溶液滴加至10g(0.12mol)N-甲基-羟基胺盐酸盐在26ml甲醇中的混合物里。通过吸滤滤去氯化钠，用8ml 甲醇和80ml甲苯洗涤，将该溶液滴加至19.2g(0.11mol)N-(2-甲基-丙烯-2-基)-N-(2-氧代乙基)尿烷里，使用分水器将其在160ml 甲苯中加热回流。该混合物加热回流过夜，用160ml 10%浓度的盐酸萃取，该盐酸溶液用碳酸钾进行碱化，用6份200ml 氯仿萃取。萃取液经碳酸钾干燥并浓缩，蒸馏剩余物。

产量：13g(理论量的55%)

沸点：88-95℃/0.08mbar

(d) 2,5-二甲基-3-氧杂-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷

13g (60.6mmol) 2,5- 二甲基-3- 氧杂-2,7- 二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷-7- 羧酸乙酯与33g $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ 在330ml 水中加热回流过夜。通过吸滤滤去碳酸钡，向滤液中加入碳酸钾，再通过吸滤滤去固体，用氯仿萃取滤液十次，每次 100ml。萃取液经碳酸钾干燥并浓缩，蒸馏剩余物。

产量：5.9g (理论量的63.7%)

沸点：64°C/5mbar

实施例0

2,8-二甲基-3- 氧杂-2,7- 二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷

(a) N-(1,1- 二甲氧基丙烯-2- 基) 尿烷

将80g (0.73mol) 氯甲酸乙酯滴加至86.2g (0.72mol) 2-氨基丙醛缩二甲醇在350ml 甲苯中和32g (0.8mol) 氢氧化钠在300ml 水中的混合物里。该混合物再于室温搅拌 2小时，分离有机相，用甲苯萃取水相，该甲苯溶液经碳酸钾干燥，浓缩溶液，蒸馏剩余物。

产量：132g (理论量的95%)

沸点：55°C/0.06mbar

(b) N-烯丙基-N-(1,1-二甲氧基丙烯-2- 基) 尿烷

在90°C，将131g (0.686mol) N-(1,1- 二甲氧基丙烯-2- 基) 尿烷滴加至25g 氯化钠(80%浓度) 在700ml 无水甲苯中的混合物里，当停止放出氢气时，在90°C滴加61.2g (0.8mol) 烯丙基氯，该混合物于90°C搅拌过夜。用水溶解沉淀的氯化钠，分离有机相，经碳酸钾干燥并浓缩，蒸馏剩余物。

产量：78g (理论量的31.7%)

沸点：62-69 °C/0.06mbar

含量：64.5% 纯度 (通过气相色谱法测定)

(c) N-烯丙基-N-(1-氧代丙烯-2-基)尿烷

76.5g (0.213mol) 64.5% 纯度的N-烯丙基-N-(1,1-二甲氧基丙烯-2-基)尿烷在180ml 甲酸中于 100°C加热 1小时。该混合物倒入冰水中，用二氯甲烷萃取，萃取液用碳酸氢钠溶液洗涤中和，经硫酸镁干燥并浓缩，蒸馏剩余物。

产量：36g (理论量的80.9%)

沸点：97-102°C/8mbar

含量：88.8% 纯度(通过气相色谱法测定)

(d) 2,8-二甲基-3-氧杂-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷-7-羧酸乙酯

从16.4g (0.2mol) N-甲基羟胺盐酸盐在33ml无水甲醇中的溶液与36g (0.2mol) 30%浓度的甲基钠溶液制备甲醇化的甲基羟胺溶液，用130ml 甲苯稀释上述形成的溶液，并将其滴加至354g (0.17mol) N-烯丙基-N-(1-氧代丙烯-2-基)尿烷在250ml 甲苯中的混合物里，使用分器将其加热回流。混合物加热回流过夜，用稀盐酸萃取产物，该盐酸溶液用碳酸钾碱化并用氯仿萃取。萃取液经碳酸钾干燥并浓缩，蒸馏剩余物。

产量：18.5g (理论量的50.8%)

沸点：95-105°C/0.1mbar

(e) 2,8-二甲基-3-氧杂-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷

9.2g (42.9mmol) 2,8-二甲基-3-氧杂-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷-7-羧酸乙酯与23.5g $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ 在235ml 水中加热回流过夜。通过吸滤滤去碳酸钡，将碳酸钾加至滤液中，再通过吸滤滤去固体。滤液用氯仿萃取10次，每次50ml，萃取液经碳酸钾干燥并浓缩，蒸馏残余物。

产量：1.7g

沸点：87-92 °C/10mbar

该产物可能是立体异构体(3:1比例)的混合物(¹H-NMR)。在反应后能回收4g起始物。

实施例P

2-甲基-4-氧杂-2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷

(a) 4-羟甲基-3-甲氨基吡咯烷-1-羧酸乙酯

在50℃和50bar条件下,将10g(50mmol)2-甲基-3-氧杂-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷-7-羧酸乙酯(实施例Hd)在200ml乙醇中,用3g钨-活性炭进行氢解。滤去催化剂,浓缩滤液并蒸馏剩余物。

产量: 8.1g(理论量的80%)

沸点: 135-140℃/0.1mbar

(b) 2-甲基-4-氧杂-2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷-8-羧酸乙酯

10.1g(50mmol)4-羟甲基-3-甲氨基吡咯烷-1-羧酸乙酯和8g(0.1mol)37%浓度的甲醛溶液溶于100ml丁醇,该溶液于室温搅拌过夜,然后浓缩,蒸馏剩余物。

产量: 9.5g(理论量的88.7%)

沸点: 110℃/0.1mbar

(c) 2-甲基-4-氧杂-2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷

9g(42mmol)2-甲基-4-氧杂-2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷-8-羧酸乙酯与28g Ba(OH)₂·8H₂O在280ml水中加热回流过夜。通过吸滤滤去碳酸钡,浓缩滤液,剩余物用二噁烷沸腾。浓缩该二噁烷溶液,蒸馏剩余物。

产量: 1.3g(理论量的21.8%)

沸点: 115℃/8mbar

(d) 4-羟甲基-3-甲氨基吡咯烷

34g(0.168mol)4-羟甲基-3-甲氨基吡咯烷-1-羧酸乙酯与100g

Ba(OH)₂ · 8H₂O在400ml 水中加热回流过夜。通过吸滤滤去碳酸钡，浓缩滤液，剩余物用二噁烷萃取10次，每次100ml。过滤该二噁烷溶液，浓缩滤液，蒸馏剩余物。

产量：13g(理论量的60.3%)

沸点：85-88 °C/0.08mbar

(e) 2-甲基-4-氧杂-2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷

在室温条件下8.1g(0.1mol)37%浓度甲醛在20ml正丁醇中的溶液滴加至13g(0.101mol)4-羟甲基-3-甲氨基吡咯烷在100ml正丁醇中的溶液里。该混合物在室温搅拌过夜并浓缩，蒸馏剩余物。

产量：8.7g(理论量的61.2%)

沸点：84°C/6mbar

实施例Q

3-氧杂-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷

(a) 2-(四氢吡喃-2-基)-3-氧杂-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷-7-羧酸乙酯

将18.1g(0.106mol)N-烯丙基-N-(2-氧化乙基)氨基甲酸乙酯(实施例Mc))在220ml 甲苯中加热回流，向其中滴加14.2g(0.12mol)5-羟基戊醛肟(Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 14, 333(1958))溶于55ml热甲苯中的溶液。该混合物加热回流过夜并浓缩，蒸馏残余物。

产量：15.5g(理论量的54%)

沸点：160 °C/0.01mbar

(b) 3-氧杂-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷-7-羧酸乙酯

15g(55.5mmol)2-(四氢吡喃-2-基)-3-氧杂-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷-7-羧酸乙酯与8.25g(56mmol)70%浓度的过氧酸在100ml乙醇中加热回流30分钟。加入10.5g(58mmol)30%浓度的甲基钠溶液，浓缩该混合物，剩余物溶于水中，该溶液用碳酸钾饱和，用氯仿萃取。萃取

液经碳酸钾干燥并浓缩，蒸馏剩余物。

产量：7.6g (理论量的73.5%)

沸点：125-130 °C / 0.1mbar

(c) 3-氧杂-2,7-二氮杂〔3.3.0〕辛烷-7-羧酸乙酯

8.5g (50mmol) N-(2-氧代乙基)-N-烯丙基氨基甲酸乙酯与5.5g (50mmol) O-三甲硅基羟胺在100ml 二甲苯中加热回流过夜。浓缩混合物，蒸馏剩余物。

产量：6.8g (理论量的73%)

沸点：120-122 °C / 0.05mbar

(d) 3-氧杂-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷

按实施例N(d)的类似方法，通过将3-氧杂-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷-7-羧酸乙酯用Ba(OH)₂ · 8H₂O水解得到标题产物。

沸点：75°C / 10mbar

实施例R

3-甲基-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷

按类似于实施例I的方法得到3-甲基-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷。

沸点：68-70 °C / 6mbar

实施例S

2,3-二甲基-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷

按类似于实施例I的方法得到2,3-二甲基-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷。

沸点：72-74 °C / 10mbar

实施例T

1,2-二甲基-3-氧杂-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷

(a) N-烯丙基-N-(2,2-二甲氧基丙基)乙酰胺

在80℃，将119g(74mol)2,2-二甲氧基丙基乙酰胺滴加至29.6g(0.987mol)氯化钠(在石蜡油中浓度为80%)在750ml无水甲苯中的混合物里。然后将混合物搅拌1小时，再在80℃滴加100g(0.83mol)烯丙基溴。混合物在80℃搅拌过夜并冷却，用水溶解盐。分离水相，用甲苯萃取二次，每次100ml。该甲苯溶液经碳酸钾干燥并浓缩，蒸馏剩余物。

产量：112g(理论量的75.6%)

沸点：70℃/0.08mbar

(b) N-烯丙基-N-(2-氧代丙基)乙酰胺

85.5g(0.425mol)N-烯丙基-N-(2,2-二甲氧基丙基)乙酰胺与212ml甲酸加热回流1小时。该混合物倒入500g冰中，用二氯甲烷萃取几次，该有机相用碳酸氢钠洗涤，经硫酸镁干燥并浓缩，蒸馏剩余物。

产量：50g(理论量的75.8%)

沸点：79℃/0.25mbar

(c) 7-乙酰基-1,2-二甲基-3-氧杂-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷

15.5g(0.1mol)N-烯丙基-N-(2-氧代丙基)乙酰胺溶于100ml二噁烷，向其中加入9g无水乙酸钠和9g(0.108mol)N-甲基羟胺盐酸盐在10ml水中的溶液。该混合物加热回流过夜并冷却，通过吸滤滤去盐，用二噁烷洗涤。浓缩溶液，剩余物溶于100ml水中，加入碳酸钾。该混合物用氯仿萃取，萃取液经碳酸钾干燥并浓缩，蒸馏剩余物。

产量：15.9g(理论量的86.3%)

沸点：75℃/0.1mbar

(d) 1,2-二甲基-3-氧杂-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷

11.8g(64mmol)7-乙酰基-1,2-二甲基-3-氧杂-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷与12g NaOH在36ml水中加热回流过夜。该混合物用碳酸钾饱和，用氯仿萃取几次，萃取液经碳酸钾干燥并浓缩，蒸馏剩余物。

产量：4.7g(理论量的51.6%)

沸点：40℃/0.2mbar

实施例U

2,4-二甲基-3-氧杂-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷

(a) N-(丁-2-烯基)-N-(2,2-二甲氧乙基)氨基甲酸乙酯

在80℃，将89g(0.5mol)N-(2,2-二甲氧乙基)氨基甲酸乙酯滴加至17.5g(0.58mol)NaH(在石蜡油中浓度为80%)在500ml无水甲苯中的混合物里。该混合物搅拌1小时，在80℃滴加80g(0.59mol)1-溴-2-丁烯。混合物在80℃搅拌过夜并冷却，用水溶解盐，分离水相，用甲苯萃取。该甲苯溶液经碳酸钾干燥并浓缩，蒸馏剩余物。

产量：90g(理论量的77.8%)

沸点：65℃/0.1mbar

(b) N-(丁-2-烯基)-N-(2-氧代乙基)氨基甲酸乙酯

90g(0.39mol)N-(丁-2-烯基)-N-(2,2-二甲氧乙基)氨基甲酸乙酯与200ml甲酸加热回流1小时。该混合物倒入500g冰中，用二氯甲烷萃取，有机相用碳酸氢钠溶液洗涤，经硫酸镁干燥并浓缩，蒸馏剩余物。

产量：33.6g(理论量的46.5%)

沸点：65℃/0.1mbar

(c) 2,4-二甲基-3-氧杂-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷-7-羧酸乙酯

18.4g(0.1mol)N-(丁-2-烯基)-N-(2-氧代乙基)氨基甲酸乙酯溶于100ml二噁烷，向其加入9g无水乙酸钠和9g(0.108mol)N-甲基羟胺盐

酸在10ml水中的混合物。该混合物加热回流过夜并冷却，通过吸滤滤去盐并用二噁烷洗涤，浓缩滤液，剩余物溶于100ml水，加入碳酸钾，该混合物用氯仿萃取，萃取液经碳酸钾干燥并浓缩，蒸馏残余物。

产量：15.0g (理论量的70%)

沸点：74-87 °C / 0.1mbar

(d) 2,4-二甲基-3-氧杂-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷

13.2g (61.6mmol) 2,4-二甲基-3-氧杂-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷-7-羧酸乙酯与39g $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ 在200ml水中加热回流过夜。加入碳酸钾，通过吸滤滤去碳酸钡，滤液用氯仿萃取几次。萃取液经碳酸钾干燥并浓缩，蒸馏剩余物。

产量：4.8g (理论量的54.8%)

沸点：74°C / 8mbar

实施例V

2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷-2-羧酸乙酯

按实施例O(a)的类似方法，7-苄基-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷(实施例Jc)与氯甲酸乙酯反应，制得7-苄基-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷-2-羧酸乙酯，然后按实施例J(d)类似方法进行氢解去苄基。得到无色油状物，沸点90°C / 0.1mbar。

实施例W

2-苄基-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷

按类似于实施例I的方法进行制备，

沸点：103 °C / 0.08mbar

实施例X

4-氧杂-2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷

(a) 3-氨基-4-羟甲基-吡咯烷-1-羧酸乙酯

按类似于实施例P(a)方法，将3-氧杂-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕

辛烷-7-羧酸乙酯进行氢解。

沸点：163-168 °C / 0.8mbar

(b) 3-氨基-4-羟甲基吡咯烷

按类似于实施例P(d)的方法，将3-氨基-4-羟甲基吡咯烷-1-羧酸乙酯水解。

沸点：78°C / 0.06mbar

(c) 4-氧杂-2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷

按类似于实施例P(e)的方法，将3-氨基-4-羟甲基吡咯烷与甲醛溶液反应。

沸点：50-60°C / 0.07mbar。

实施例Y

反式-3-乙氨基-4-甲硫基吡咯烷

(a) 1-苯甲酰基-反式-3-乙氨基-4-甲硫基吡咯烷

先将8.65g (50mmol) 1-苯甲酰基-2,5-二氢吡咯〔Chem. Ber. 22 2521 (1889)〕加至30ml二氯甲烷中，然后在0°C，向其滴加4.94g (60mmol)甲磺酰氯在20ml二氯甲烷的溶液里。该混合物再于20-25°C搅拌16小时，在8mbar条件下浓缩，剩余物溶于50ml四氢呋喃，然后加入18g (0.2mol) 50%浓度的乙胺水溶液，将全部混合物沸腾18小时，在回流的同时进行冷却，反应后将混合物倒入水中，用二氯甲烷萃取。浓缩后得到11.1g粗制产物，该粗产物经硅胶色谱法，用乙酸乙酯/乙醇5:1洗脱。(Rf值：0.34)。

产量：7.4g (理论量的56%)。

(b) 反式-3-乙氨基-4-甲硫基吡咯烷

在100°C，将6.0g (22mmol) 1-苯甲酰基-反式-3-乙氨基-4-甲硫基吡咯烷与22ml 5N NaOH剧烈搅拌24小时直至变成均相为止。然后该混合物用3×80ml乙醚萃取，萃取液经硫酸钠干燥。并置于旋转式汽化器

浓缩。该粗产物通过微孔柱进行蒸馏。

产量：1.56g 无色液体（理论量的44%）

沸点：52°C / 0.1mbar

实施例Z

反式-3-氨基-4-甲硫基吡咯烷

按类似于实施例Y的方法，将1-苯甲酰基-2,5-二氢吡咯与甲磺酰氯反应，得到1-苄基-3-氯-4-甲硫基吡咯烷，该粗产物与氨反应得到3-氨基-1-苯甲酰基-4-甲硫基吡咯烷，用氢氧化钠溶液除去该苯甲酰基。

三步收率：理论量的47%

沸点：108-110°C / 11mbar

实施例ZA

4-甲基-2,8-二氯杂双环〔4.3.0〕壬烷

(a) 5-甲基-1,4-二氢吡啶-2,3-二羧酸N-苄基亚酰胺

在60°C，33g (0.29mol) 2-甲基-2-丙烯醛-二甲基脒和55g (0.29 mol) N-苄基马来酰亚胺在225ml 乙腈中搅拌3小时。然后在旋转式汽化器中除去溶剂，剩余物溶于600ml 甲苯，加入150g硅胶后，该混合物沸腾回流1小时。

该混合物趁热进行过滤，该硅胶用乙醇煮沸几次，合并有机相，在旋转式汽化器中浓缩。

得到17.5g (理论量的24%) 红色结晶，熔点：184-186°C。

(b) 5-甲基-六氢吡啶-2,3-二羧酸N-苄基亚酰胺

在70°C和100bar条件下，17.5g (70mmol) 5-甲基-1,4-二氢吡啶-2,3-二羧酸N-苄基亚酰胺在150ml 四氢呋喃中，用钨-活性炭氢解。滤去催化剂，蒸发浓缩滤液。该固体油状剩余物(13.0g) 是用于下步反应的粗产物。

(c) 8-苄基-4-甲基-2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷

将13.0g粗制的5-甲基-六氢吡啶-2,3-二羧酸N-苄基酰亚胺在50ml无水四氢呋喃中形成的溶液，加到已存在于容器中的4.6g(0.12mol)氢化铝锂在100ml无水四氢呋喃中的混合物里。然后将混合物煮沸回流17小时。依次滴加入4.6g水在14ml四氢呋喃中的溶液、4.6g 10%浓度的氢氧化钠溶液和13.8g水。滤去盐，蒸发浓缩滤液，蒸馏剩余物。

产量：8.7g (基于5-甲基-1,4-二氢吡啶-2,3-二羧酸N-苄基酰亚胺计算收率为54%)

沸点：95-98 °C / 0.1mbar

(d) 4-甲基-2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷

8.0g (35mmol) 8-苄基-4-甲基-2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷溶于60ml甲醇，在100°C，100bar条件下，用钨-活性炭氢化，滤去催化剂，蒸发浓缩滤液，蒸馏剩余物。

产量：3.3g (理论量的67%)

沸点：88-89°C / 11mbar

¹H-NMR谱表明该化合物为两个立体异构体的混合物(7:2)。

实施例AA

5,6,7,8-四氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸

(a) 2-(2,3,4,5,6-五氟苯甲酰基)-3-(2,4-二氟苯氨基)丙烯酸乙酯

在用冰冷却并搅拌的同时，将44.3g 2,4-二氟苯胺滴加至115g 3-乙氧基-2-(2,3,4,5,6-五氟苯甲酰基)丙烯酸乙酯在380ml乙醇中的溶液里。该混合物在室温搅拌1小时，加入380ml水，并且同时用冰进行冷却，通过吸滤滤去沉淀，用乙醇/水(1:1)洗涤并干燥。得到135.4g标题化合物，熔点 97-99°C。

(b) 5,6,7,8-四氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉

羧酸乙酯

135.4g 2-(2,3,4,5,6-五氟苯甲酰基)-3-(2,4-二氟苯氨基)丙烯酸乙酯, 20.6g 氟化钠和300ml 无水二甲基甲酰胺的混合物在140-150℃加热 3小时。该悬浮液趁热倒入2Kg 冰内, 通过吸滤滤去沉淀, 并用水洗涤, 干燥, 得到122g标题化合物, 熔点 160-162℃。

(c) 5,6,7,8-四氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸

将40.1g 5,6,7,8-四氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸乙酯加至28.5ml 浓硫酸和250ml 冰乙酸以及200ml 水的混合物中, 该混合物加热回流 2小时。将该热溶液倒入冰内。通过吸滤滤去沉淀并用水洗涤, 干燥。得到34.5g 标题化合物, 熔点 250-252℃。

实施例AB

5,7-二氟-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸

(a) (2,4-二氟-3,6-二氟苯甲酰基)乙酸乙酯

2.1g 镁屑悬浮于5ml 无水乙醇中, 加入0.5ml 四氯化碳, 当反应开始时, 向其滴加14g 丙二酸乙酯、10ml 无水乙醇和41ml 甲苯的混合物。该混合物再于70℃加热 1.5小时, 用丙酮/干冰冷却至-5℃至 -10℃, 在同样温度下, 向其慢慢加入21.5g 2,4-二氟-3,6-二氟苯甲酰氯在30ml 甲苯中的溶液。混合物在 0℃搅拌 1小时, 再逐渐升至室温过夜, 加进35ml 冰水和5ml 浓硫酸的混合物, 同时用冰冷却。分离两相, 用甲苯萃取两次。合并甲苯溶液, 用饱和的氯化钠溶液洗涤一次, 用硫酸钠干燥, 在真空条件下蒸发溶剂, 得到34.7g (2,4-二氟-3,6-二氟苯甲酰基)丙二酸二乙酯粗产物。

0.04g 对甲苯磺酸加至34.7g 粗制(2,4-二氟-3,6-二氟苯甲酰基)丙二酸二乙酯在40ml 水中的乳化液中。在剧烈搅拌的同时, 将混合物在沸点加热 3小时, 该乳化液冷却后用二氯甲烷萃取几次, 合并二氯甲烷

溶液，用饱和的氯化钠溶液洗涤并用硫酸钠干燥，在真空条件下蒸去溶剂。剩余物(33.9g)在真空条件下分级蒸馏，得到13.9g(2,4-二氯-3,6-二氟苯甲酰基)乙酸乙酯。

沸点：110-115 °C / 0.05mbar

n_D^{25} : 1,5241

(b) 2-(2,4-二氯-3,6-二氟苯甲酰基)-3-乙氧基丙烯酸乙酯

13.7g(2,4-二氯-3,6-二氟苯甲酰基)乙酸乙酯与10.25g原甲酸三乙酯和11.8g 乙酐加热回流 2小时。然后在真空条件下，热浴温度为140°C将混合物浓缩，得到15.7g 的2-(2,4-二氯-3,6-二氟苯甲酰基)-3-乙氧基丙烯酸乙酯油状物， n_D^{25} : 1,5302

(c) 2-(2,4-二氯-3,6-二氟苯甲酰基)-3-环丙氨基丙烯酸乙酯

15.6g(2,4-二氯-3,6-二氟苯甲酰基)-3-乙氧基-丙烯酸乙酯溶于50ml乙醇在冷却的同时，向其滴加2.75g 环丙胺。混合物在室温搅拌1小时，在用冰冷却的同时，加入50ml水，通过吸滤滤去沉淀，用乙醇/水(1:1)洗涤并干燥，得到14.1g 2-(2,4-二氯-3,6-二氟苯甲酰基)-3-环丙氨基丙烯酸乙酯，熔点：106-107 °C。

(d) 5,7-二氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸乙酯

在150°C，6g 2-(2,4-二氯-3,6-二氟苯甲酰基)-3-环丙氨基-丙烯酸乙酯与2.75g 碳酸钾在100ml 二甲基甲酰胺中加热 2.5小时。混合物倒入600ml 冰水中，通过吸滤滤出沉淀，用水洗涤并干燥，得到5.2g 5,7-二氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸乙酯，熔点227-229 °C。

(e) 5,7-二氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸

5.2g 5,7-二氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸在38ml乙酸、30ml水和4.3ml 浓硫酸的混合物中加热回流 2.5小时。冷

却后，该混合物倒入250ml 冰水中，通过吸滤滤出沉淀，用水洗涤并干燥，得到4.8g 5,7-二氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸，熔点：277-278 °C。

实施例AC

5,7-二氯-6-氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸

(a) 2-(2,4-二氯-3,6-二氟苯甲酰基)-3-(2,4-二氟苯氨基)丙烯酸乙酯

35.3g 2-(2,4-二氯-3,6-二氟苯甲酰基)-3-乙氧基丙烯酸乙酯溶于120ml 乙醇，在用冰冷却的同时，向其中滴加12.9g 2,4-二氟苯胺。该混合物在室温搅拌1.5 小时，在冷却的同时，向其中加入120ml 水，通过吸滤滤出沉淀，用乙醇/水(1:1)淋洗，干燥，得到40.5g 2-(2,4-二氯-3,6-二氟苯甲酰基)-3-(2,4-二氟苯氨基)丙烯酸乙酯，熔点：84-86 °C。

(b) 5,7-二氯-6-氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸乙酯

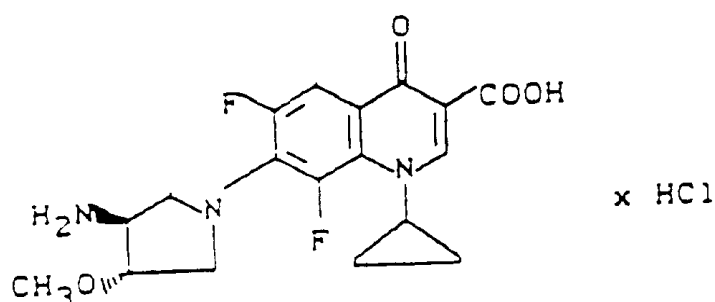
在 150°C，43.6g 2-(2,4-二氯-3,6-二氟-苯甲酰基)-3-(2,4-二氟苯氨基)丙烯酸乙酯与15.2g 碳酸钾在260ml 二甲基甲酰胺中加热 2.5小时。该混合物倒入 1升冰水中，通过吸滤滤出沉淀，用水洗涤并干燥，得到38.6g 5,7-二氯-6-氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸乙酯。

(c) 5,7-二氯-6-氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸

41.6g 5,7-二氯-6-氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸与250ml 乙酸、200ml 水和28.5ml 浓硫酸加热回流 3小时。冷却后，该混合物倒入 2升冰水中，通过吸滤滤出沉淀，用水洗涤并干燥，

得到35.5g 5,7-二氟-6-氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸，熔点：244-246 °C。

实施例1



A. 在330mg (3.3mmol) 1,4-二氮杂双环(2.2.2)辛烷和750mg 反式-3-叔丁氧羰基-氨基-4-甲氧基吡咯烷存在的条件下，将855mg (3mmol) 1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸在9ml 乙腈和4.5ml 二甲基甲酰胺的混合物中加热回流1小时。混合物进行蒸发，剩余物用水搅拌，干燥该混合物。

产量：7-(反式-3-叔丁氧羰基氨基-4-甲氧基-1-吡咯烷基)-1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸1.3g (理论量的90.5%)

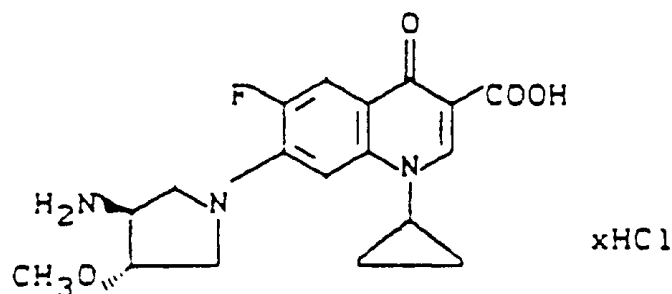
熔点：222-224 °C (伴随分解) (从乙二醇单甲醚中测得)

B. 1.2g (3.5mmol) 由步骤A得到的产品加至10ml 3N 盐酸中去，该混合物进行搅拌直至得到溶液为止，该溶液进行浓缩。剩余物用乙醇研制，通过吸滤过滤，在高真空条件下，于60 °C 进行干燥。

产量：7-(反式-3-氨基-4-甲氧基-1-吡咯烷基)-1-环丙基-6,8-二氟-4-氧代-3-喹啉羧酸盐0.73g (理论量的70%)

熔点：279 °C (伴随分解)

实施例2



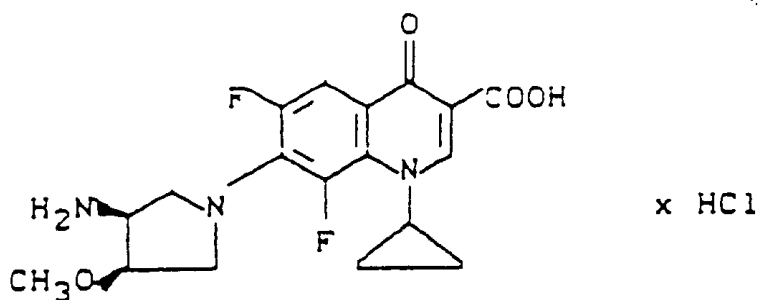
按类似于实施例1的方法将1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸进行反应得到：

A. 7-(反式-3-叔丁氧羰氨基-4-甲氧基-1-吡咯烷基)-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸，熔点：247-249 °C (伴随分解)

B. 7-(反式-3-氨基-4-甲氧基-1-吡咯烷基)-1-环丙基-6-氟-4-氧代-3-喹啉羧酸盐，

熔点：从293 °C起(伴随分解)。

实施例3



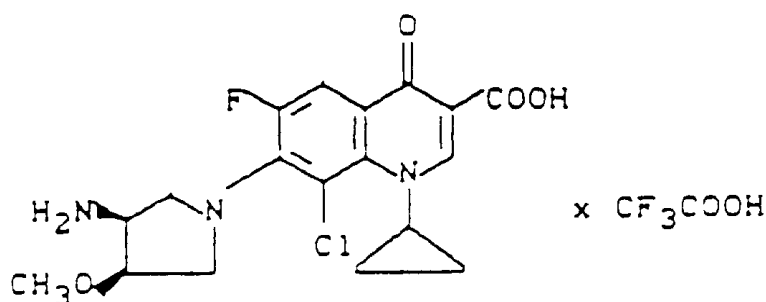
按类似于实施例1的方法，用顺式-3-叔丁氧羰基氨基-4-甲氧基-1-吡咯烷进行反应得到：

A. 7-(顺式-3-叔丁氧羰基氨基-4-甲氧基-1-吡咯烷基)-1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸，熔点：230-231 °C

(伴随分解)。

B. 7-(顺式-3-氨基-4-甲氧基-1-吡咯烷基)-1-环丙基-6,8-二氟-4-氧代-3-喹啉羧酸盐, 熔点: 201-203 °C (伴随分解)。

实施例4:



A. 1.5g (5mmol) 8-氯-1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸与550mg (5mmol) 1,4-二氮杂双环(2.2.2)辛烷和1.2g (5.6mmol) 顺式-3-叔丁氧羰基氨基-4-甲氧基吡咯烷在10ml 乙腈和5ml 二甲基甲酰胺的混合物中加热回流2小时。使混合物冷却, 通过吸滤滤出沉淀, 用水洗涤, 于真空条件下, 在100°C干燥。

产量: 7-(顺式-3-叔丁氧羰基氨基-4-甲氧基-1-吡咯烷基)-8-氯代-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸2.0g (80.7%)。

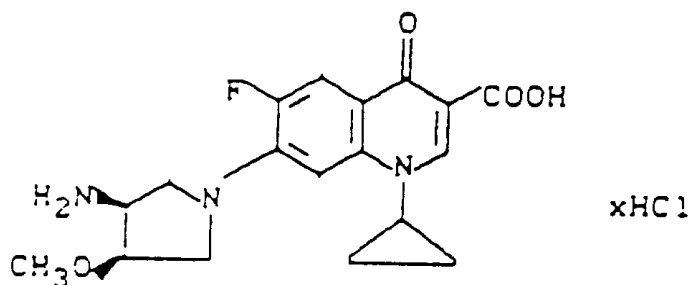
熔点: 222-225 °C (伴随分解)

B. 在室温条件下, 将由步骤A 得的产品1.9g (3.8mmol) 在10ml 三氟乙酸中搅拌20分钟, 浓缩溶液, 剩余的油用二氯甲烷蒸发两次, 剩余物用乙醚搅拌, 通过吸滤分离沉淀, 用醚洗涤, 于真空条件下, 在60°C干燥。

产量: 7-(顺式-3-氨基-4-甲氧基-1-吡咯烷基)-8-氯代-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸三氟乙酸盐, 1.9g (理论量的97%)。

熔点: 235-239 °C (伴随分解)

实施例5

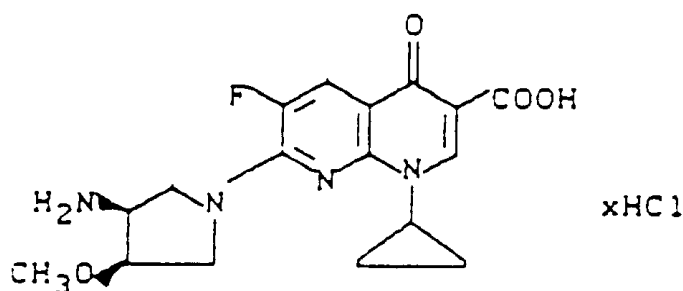


按类似于实施例1的方法，顺式-3-叔丁氧羰基氨基-4-甲氧基吡咯烷与1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸反应得到：

A. 7-(顺式-3-叔丁氧羰基氨基-4-甲氧基-1-吡咯烷基)-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸，熔点：232-233 °C (伴随分解)。

B. 7-(顺式-3-氨基-4-甲氧基-1-吡咯烷基)-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸盐盐酸盐，熔点：252-256 °C (伴随分解) (预先烧熔)。

实施例6



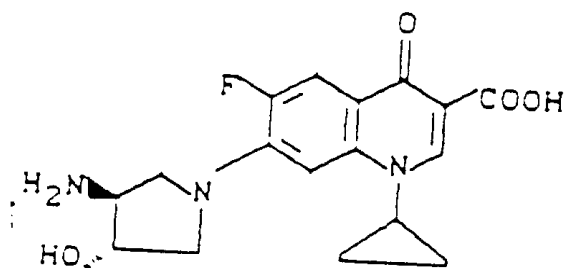
按类似于实施例1的方法，顺式-3-叔丁氧羰基氨基-4-甲氧基吡咯烷与7-氟-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-1,8,1,5-二氮杂萘-3-羧酸反应得到：

A. 7-(顺式-叔丁氧羰基氨基-4-甲氧基-1-吡咯烷基)-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-1,8-1,5-二氮杂萘-3-羧酸, 熔点: 214-216 °C (伴随分解)。

B. 7-(顺式-3-氨基-4-甲氧基-1-吡咯烷基)-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-1,8-1,5-二氮杂萘-3-羧酸盐, 熔点: 205-210 °C (伴随分解)。

质谱: m/e 362 (M^+), 330 ($M^+ - 32$), 318 ($M^+ - CO_2$), 286, 260, 41 ($C_3H_5^-$), 36 (HCl)

实施例7

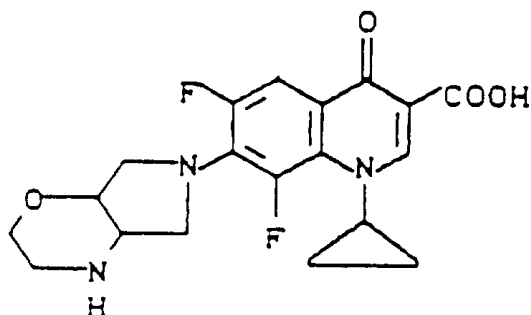


将1.1g (10mmol) 1,4-二氮杂双环〔2.2.2〕辛烷和0.55g (5.4mmol) 反式-3-氨基-4-羟基吡咯烷加至1.33g (5mmol) 1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸在30ml 乙腈和5ml 二甲基甲酰胺中的混合物里, 混合物加热回流 1小时。该悬浮液进行浓缩, 向剩余物中加入水, 通过吸滤滤出不溶的产物, 从二甲基甲酰胺重结晶。

产量: 7-(反式-3-氨基-4-羟基-1-吡咯烷基)-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸1.2g (理论量的73%)

熔点: 274-278 °C (伴随分解)

实施例8



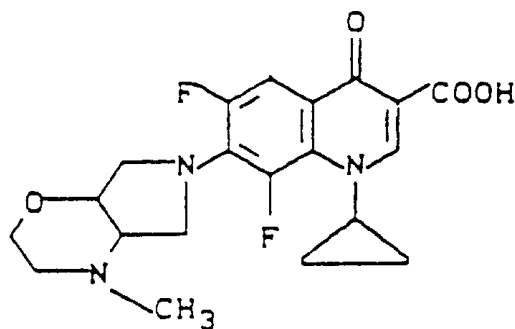
850mg (3mmol) 1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸与630mg (3.1mmol) 2-氧杂-5,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷二盐酸盐和500mg (4.5mmol) 1,4-二氮杂双环〔2.2.2〕辛烷在9ml 吡啶中加热回流 1小时。该混合物进行浓缩，剩余物用水搅拌，通过吸滤滤出沉淀，用水洗涤，干燥，从乙二醇单甲醚中重结晶。

产量：1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二-7-(2-氧杂-5,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-4-氧代-3-喹啉羧酸840mg (理论量的72%)

熔点：289-291 °C (伴随分解)；

质谱：m/e 391 (M^+), 347 ($M^+ - CO_2$), 331, 306, 294, 262, 234, 98, 41 (C_3H_5)

实施例9

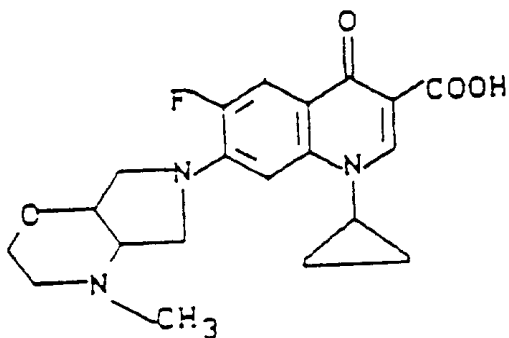


按类似于实施例8的方法，用5-甲基-2-氧杂-5,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷二盐酸盐进行反应得到：1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二

氢-7-(5-甲基-2-氧杂-5,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-4-氧代-3-喹啉羧酸, 熔点: 从 270°C 起(伴随分解)

质谱: m/e 405 (M^+), 361 ($M^+ - CO_2$), 331, 112, (100%)

实施例10

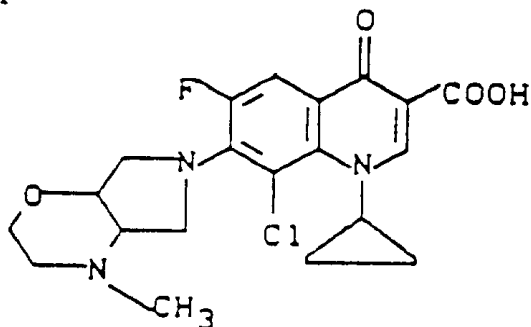


795mg (3mmol) 1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸与890mg (4.1mmol) 5-甲基-2-氧杂-5,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷二盐酸盐和860mg (7.8mmol) 1,4-二氮杂双环〔2.2.2〕辛烷在 9ml 乙腈和 4.5ml 二甲基甲酰胺的混合物中加热回流 2 小时。该混合物进行蒸发, 剩余物用水搅拌, 通过吸滤滤出不溶的产物, 用水洗涤, 干燥, 从二甲基甲酰胺中重结晶。

产量: 0.8g (理论量的69%) 1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-7-(5-甲基-2-氧杂-5,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-4-氧代-3-喹啉羧酸, 熔点: 340°C (伴随分解) (在加热时, 从约 300°C 该物质已开始变黑)。

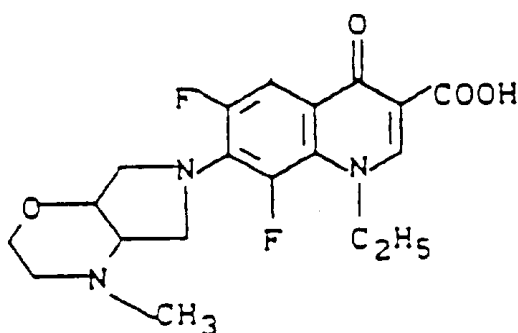
质谱: m/e (M^+), 343 ($M^+ - CO_2$), 313, 244, 112 (100%)。

实施例11



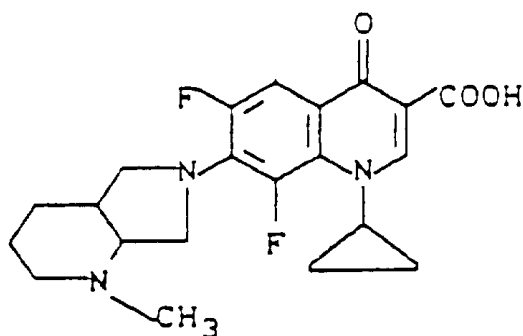
按类似于实施例10的方法，用8-氯-1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸进行反应，得到8-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-7-(5-甲基-2-氧杂-5,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-4-氧代-3-喹啉羧酸，熔点：258-262 °C（伴随分解）（从二甲基甲酰胺中重结晶）。

实施例12



按类似于实施例10的方法，用1-乙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸进行反应，得到1-乙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(5-甲基-2-氧杂-5,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-4-氧代-3-喹啉羧酸，熔点：279-281 °C（伴随分解）。

实施例13

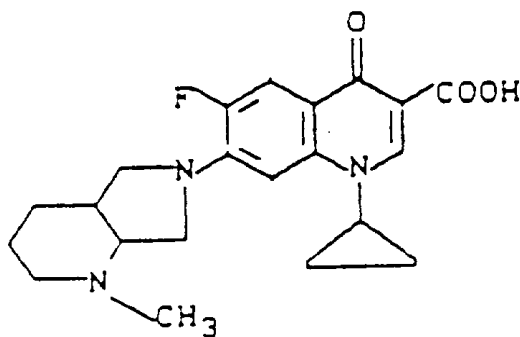


0.84g (3mmol) 1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸与0.66g (6mmol) 1,4-二氮杂双环〔2.2.2〕辛烷和0.49g (3.5mmol) 2-甲基-2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷在6ml 乙腈和3ml 二甲基甲酰胺

胺的混合物中加热回流 2 小时。该悬浮液进行浓缩，剩余物用 20ml 水搅拌，该混合物用 2N 盐酸调节至 pH7，通过吸滤滤出沉淀，用水洗涤，从乙二醇单甲醚中重结晶。

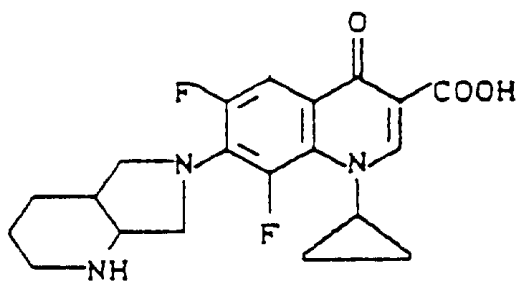
产量：0.7g (理论量的 58%) 1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(2-甲基-2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕-壬-8-烷基)-4-氧代-3-喹啉羧酸，熔点：204-207 °C。

实施例 14



按类似于实施例 13 的方法，用 1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸反应，得到 1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-7-(2-甲基-2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-4-氧代-3-喹啉羧酸，熔点：234-236 °C。

实施例 15



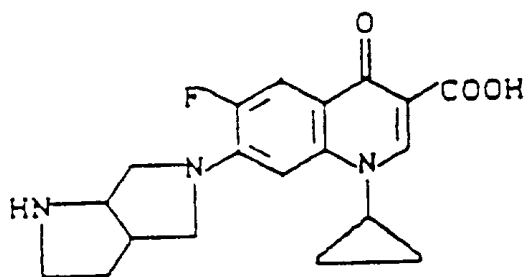
A. 按类似于实施例13的方法，将1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸与2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷反应，得到1-环丙基-7-(2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸，熔点：265-267 °C（伴随分解）（从二甲基甲酰胺中重结晶）。

B. 按实施例15A方法，在乙腈/1-甲基-2-吡咯烷酮混合物中进行反应，粗产物从二甲基甲酰胺中重结晶，得到1-环丙基-7-(2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸，熔点：269-271 °C（伴随分解），根据用色谱法和光谱比较，该产物与按方法A制备的产物相同。

C. 通过加热将从步骤A得到的内铵盐65g (167mmol)溶于330ml中等浓度盐酸，浓缩溶液，剩余物用300ml乙醇搅拌，通过吸滤滤出不溶的沉淀，用乙醇洗涤，于真空条件下，在100°C进行干燥。

产量：66.3g (理想值的93%) 1-环丙基-7-(2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸盐，熔点：303-305 °C，伴随分解）。

实施例16

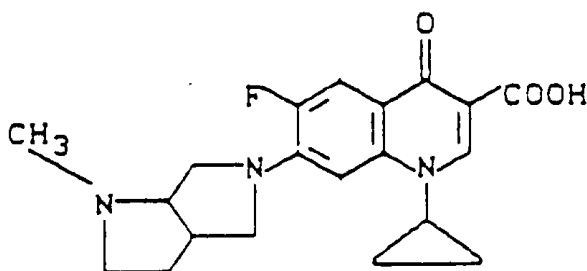


按实施例13的相似方法，用1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸和2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷反应，得到1-环丙基-7-(2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛-7-烷基)-6-氟-1,4-二氢-4-氧代

-3- 喹啉羧酸，熔点：260-282 °C (伴随分解) 。

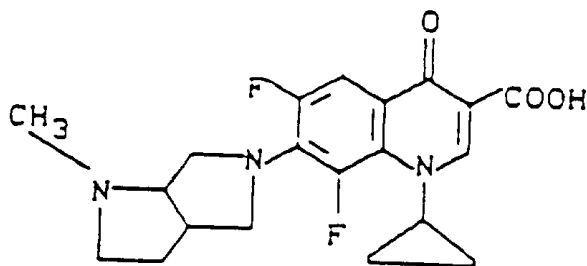
质谱：m/e 357(M⁺), 313(100%, M - CO₂), 269, 257, 244, 82, 28

实施例17



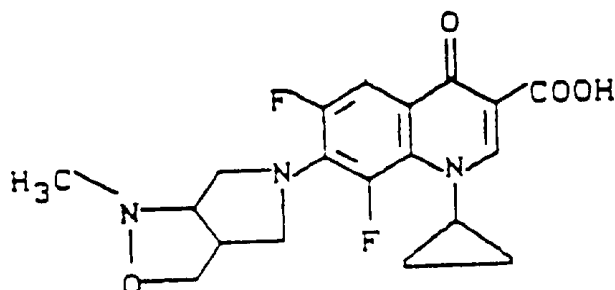
按类似于实施例13的方法，用1-环丙基-6,7- 二氟-1,4- 二氢-4-氧代-3- 喹啉羧酸和2-甲基-2,7- 二氮杂双环 (3.3.0) 辛烷反应，得到1-环丙基-6- 氟-1,4- 二氢-7-(2-甲基-2,7- 二氮杂双环 (3.3.0) 辛-7- 烷基)-4-氧代-3- 喹啉羧酸，熔点：206-208 °C。

实施例18



按类似于实施例13的方法，用2-甲基-2,7- 二氮杂双环 (3.3.0) 辛烷反应，得到1-环丙基-6,8- 二氟-1,4- 二氢-7-(2-甲基-2,7- 二氮杂双环 (3.3.0) 辛-7- 烷基)-4-氧代-3- 喹啉羧酸，熔点：198-200 °C (伴随分解) 。

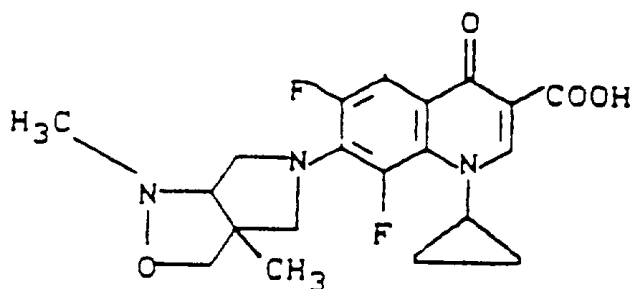
实施例19



2.83g (10mmol) 1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸、1.1g (10mmol) 1,4-二氮杂双环〔2.2.2〕辛烷和1.4g (11mmol) 2-甲基-3-氧杂-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷的混合物在20ml 乙腈和10ml 1-甲基-2-吡咯烷酮中加热回流 1小时。然后于真空条件下进行浓缩，剩余物用水(pH7)搅拌，通过吸滤滤出沉淀，用水洗涤，于真空条件下，在60℃干燥，粗产物从二甲基甲酰胺中重结晶。

产量：1.9g (理论值的49%) 1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(2-甲基-3-氧杂-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛-7-烷基)-4-氧代-3-喹啉羧酸，熔点：221-223℃ (伴随分解)。

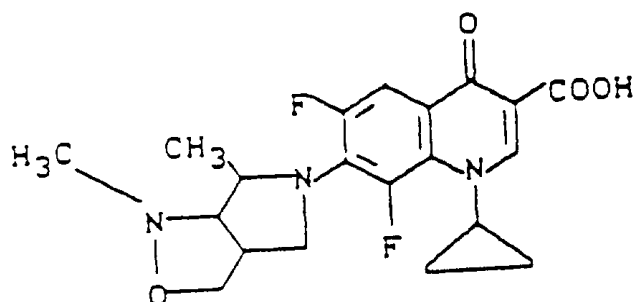
实施例20



按实施例19类似方法，用2,5-二甲基-3-氧杂-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷反应，得到1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(2,5-二甲基-3-氧杂-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛-7-烷基)-4-氧代-3-喹

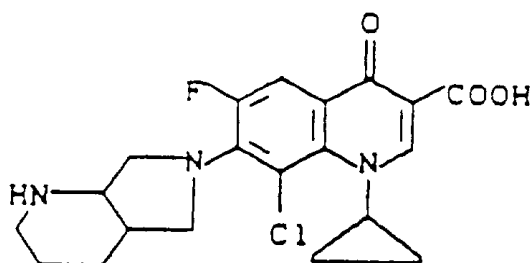
喹啉羧酸，熔点：237-238°C（伴随分解）。

实施例21



按类似于实施例19的方法，用2,8-二甲基-3-氧杂-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷进行反应，得到1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(2,8-二甲基-3-氧杂-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛-7-烷基)-4-氧代-3-喹啉羧酸，熔点：197-199°C。

实施例22



A. 3g (10mmol) 8-氯-1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸与1.4g (11mmol) 2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷和1.65g (15mmol) 1,4-二氮杂双环〔2.2.0〕辛烷在30ml乙腈和15ml 1-甲基-2-吡咯烷酮的混合物中加热回流1小时。冷却后，该悬浮液用约150ml水搅拌，通过吸滤滤出不溶的沉淀，用水和乙醇洗涤，在80°C/12mbar条件下干燥。粗产物从40ml乙二醇单甲醚中重结晶。

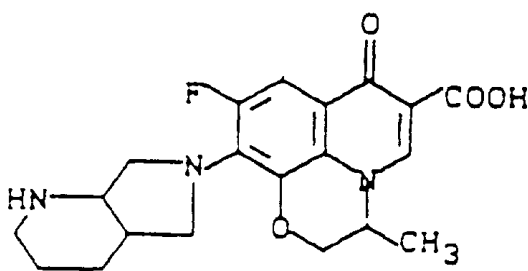
产量：8-氯-1-环丙基-7-(2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷

基)-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸2.3g (理论量的57%), 熔点: 224-226 °C (伴随分解)。

B.按类似于实施例22A 方法制备得粗制内铵盐并将其悬浮于50ml水中, 加入17ml 1N 盐酸并加热溶解, 在冰浴中冷却后, 通过吸滤分离沉淀, 用乙醇洗涤, 于真空条件下, 在 100°C干燥。

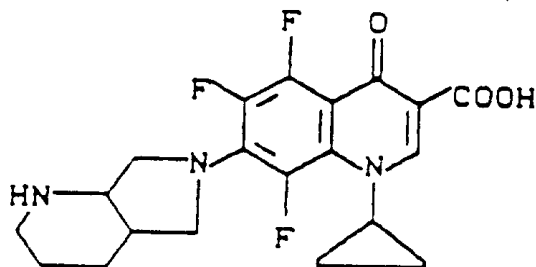
产量: 8-氯-1-环丙基-7-(2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕-辛-8-烷基)-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸盐盐酸盐2.7g (理论量的61%), 熔点: 从 225°C起分解。

实施例23



按类似于实施例22方法, 用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-羧酸进行反应, 并将得到的反应产物通过硅胶色谱法纯化, 用二氯甲烷/甲醇/17%氨水溶液(30:8:1)作移动相。得到10-(2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-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-羧酸, 熔点: 291-292 °C (伴随分解)。

实施例24

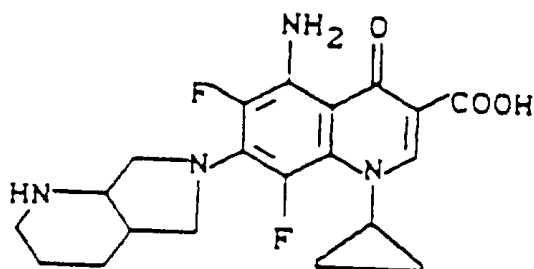


6g (20mmol) 1-环丙基-5,6,7,8-四氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸与2.2g (20mmol) 1,4-二氮杂双环(2.2.2)辛烷和2.7g (20mmol) 2,8-二氮杂双环(4.3.0)壬烷在30ml 1-甲基-2-吡咯烷酮和60ml 乙腈中加热回流 1小时。该混合物于真空条件下基本上浓缩至干, 剩余物用200ml 水搅拌, 通过吸滤滤出不溶的结晶, 用水洗涤, 干燥。

产量: 1-环丙基-7-(2,8-二氮杂双环(4.3.0)壬-8-烷基)-5,6,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸6.3g (理论量的77.4%)。

熔点: 266-269 °C (伴随分解); 从二甲基甲酰胺中重结晶后熔点: 272-273 °C (伴随分解)。

实施例25

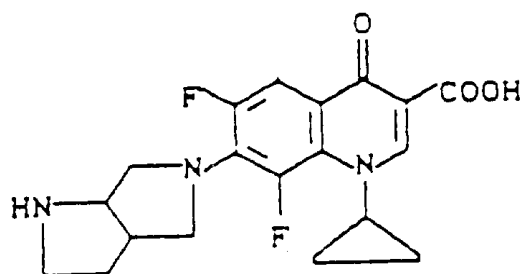


20ml 饱和的乙醇氨溶液加至从实施例24制得的4.1g (10mmol) 产品在40ml 吡啶的混合物中, 该混合物在高压釜中于 120°C 加热12小时。该悬浮液进行蒸发, 剩余物用水搅拌, 用2N盐酸调节至pH7。通过吸滤分离

沉淀，从乙二醇单甲醚中重结晶。产量：5-氨基-1-环丙基-7-(2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸0.7g (理论量的17%)，熔点：275-277°C (伴随分解)。

质谱：m/e 404 (M^+), 384 ($M^+ - HF$), 290, 249, 96, (100%)。

实施例26

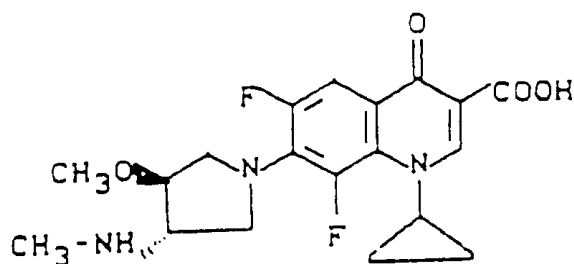


A. 按类似于实施例13的方法，用2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷反应，得到1-环丙基-7-(2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛-7-烷基)-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸，熔点：277-280°C (伴随分解)。

B. 上述得到的370mg 内铵盐溶于13ml中等浓度的盐酸，浓缩该溶液，剩余物用10ml乙醇处理，通过吸滤滤出不溶的产物，用乙醇洗涤，干燥。

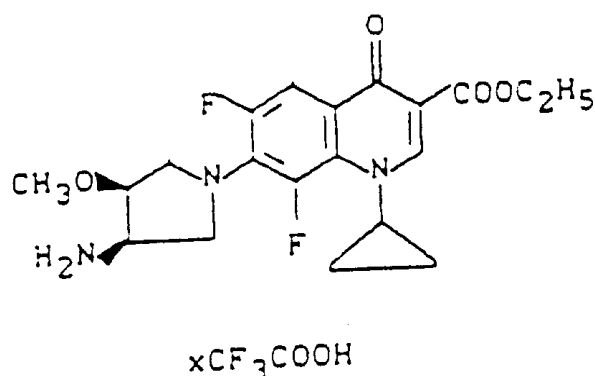
产量：290mg 1-环丙基-7-(2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛-7-烷基)-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸盐酸盐，熔点：269-271°C (伴随分解)。

实施例27



按类似于实施例8的方法，用反式-4-甲氧基-3-甲氨基吡咯烷二盐酸盐进行反应，得到1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(反式-4-甲氧基-3-甲氨基-1-吡咯烷基)-4-氧代-3-喹啉羧酸。熔点:268-270℃ (伴随分解)。

实施例28



1.4g (2.9mmol)从实施例3(A)制得产物和1.98ml (1.7g, 12mmol) 二甲基甲酰胺二乙基缩醛(di-methylformamide dimethyl acetal)在15ml无水二甲基甲酰胺中于120℃加热2小时。然后将混合物在真空条件下浓缩，剩余物用乙腈搅拌，通过吸滤滤出沉淀，用少量乙腈洗涤，干燥。

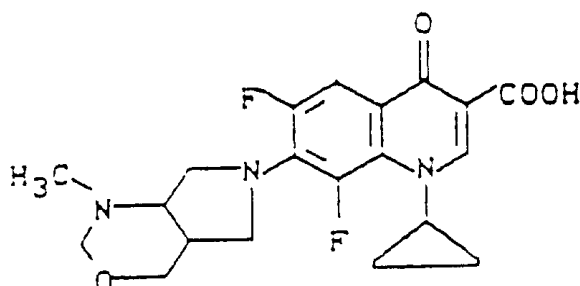
产量: 7-(顺式-3-叔丁氧羰基氨基-4-甲氧基-1-吡咯烷基)-1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸乙酯0.8g (理论量的54.4%)。

熔点 151-152℃。

B.0.3g (0.6mmol) 从实施例 28(A) 得的产物在10ml三氟乙酸中于20℃搅拌10分钟。在真空条件下除去三氟乙酸。加入乙醚后剩余物进行固化，分离固体，用乙醚洗涤，干燥。

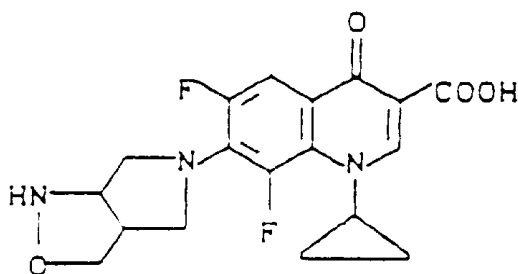
产量: 7-(顺式-3-氨基-4-甲氧基-1-吡咯烷基)-1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸乙酯三氟乙酸盐0.25g(理论量的80.6%)，熔点:124-126℃。

实施例29



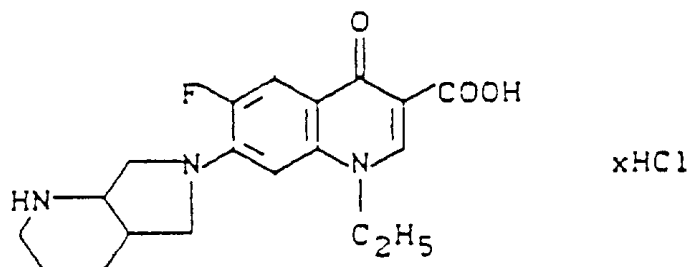
按类似于实施例13的方法，用2-甲基-4-氧代-2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷反应，得到1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(2-甲基-4-氧杂-2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-4-氧代-3-喹啉羧酸，熔点：258-260℃。

实施例30



按类似于实施例19的方法，用3-氧杂-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷反应，得到1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(3-氧杂-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛-7-烷基)-4-氧代-3-喹啉羧酸。

实施例31



A. 1.1g (10mmol) 1,4-二氮杂双环〔2.2.2〕辛烷和1.4g (11mmol) 2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷加至2.53g (10mmol) 1-乙基-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸在30ml乙腈和15ml二甲基甲酰胺的混合物中,该混合物加热回流1小时。浓缩混合物,剩余物用水搅拌,通过吸滤滤出沉淀,用水洗涤,干燥。

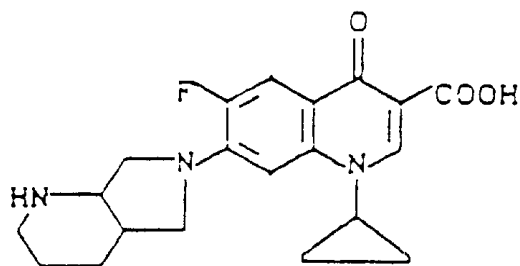
产量: 7-(2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-1-乙基-6-氟-4-氧代-3-喹啉羧酸3.1g (理论量的86%), 熔点: 259-261°C (伴随分解)。

B. 在加热条件下, 2.9g (8mmol), 从步骤A 得的内铵盐溶于20ml中等浓度盐酸, 趁热过滤溶液, 滤液中加入乙醇沉淀盐酸盐, 通过吸滤滤出盐酸盐, 用乙醇洗涤, 在 120°C / 12mbar 条件下干燥。

产量: 7-(2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-1-乙基-6-氟-4-氧代-3-喹啉羧酸盐1.8g (理论量的57%)

熔点: 299°C (从约 215°C 开始变黑色)

实施例32

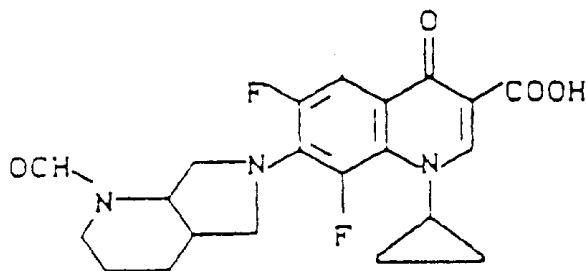


按实施例31类似方法，用1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸反应，得到：

A. 1-环丙基-7-(2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-6-氟-4-氧代-3-喹啉羧酸，熔点：249-257℃（伴随分解）。

B. 1-环丙基-7-(2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-6-氟-4-氧代-3-喹啉羧酸盐酸盐，熔点：320℃（伴随分解，从约 288℃开始变黑）。

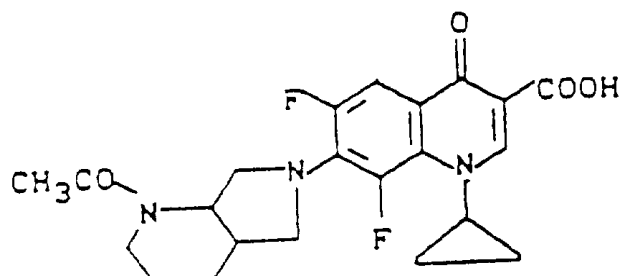
实施例33



1.1g (3mmol) 1-环丙基-7-(2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸在10ml二甲基甲酰胺和1ml 甲酸中加热回流 4小时。该混合物进行蒸发，剩余物用4ml 水搅拌，通过吸滤滤出沉淀，干燥，（粗产物收得：1g（含量99.5%）），从二甲基甲酰胺中重结晶。

产量：1-环丙基-6,8-二氟-7-(2-甲酰基-2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸0.8g（理论量的64%），熔点：276-278℃。

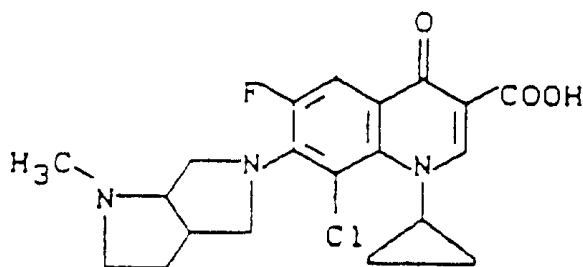
实施例34



1.1g (3mmol) 1-环丙基-7-(2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸溶于8ml 二噁烷和120mg 氢氧化钠在1ml 水中的溶液里，同时，在冰冷却条件下，加入3ml 1N 氢氧化钠溶液和260mg 乙酰氯。混合物于室温搅拌2 小时，用30ml 水洗涤，通过吸滤滤出沉淀，该粗产物从乙二醇单甲醚中重结晶。

产量：7-(2-乙酰基-2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸0.6g (理论量的46%)，熔点：261-263℃ (伴随分解)。

实施例35



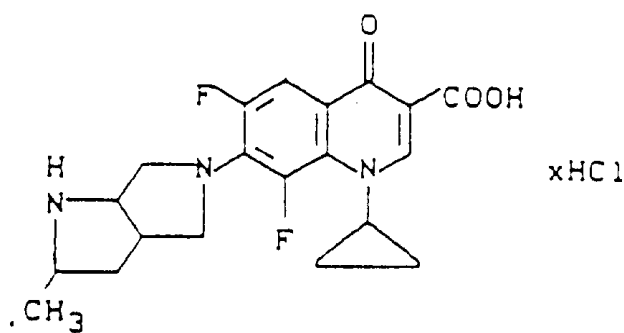
A. 按类似于实施例13方法，用8-氯-1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸和2-甲基-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷反应，得到8-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-7-(2-甲基-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛-7-烷基)-4-氧代-3-喹啉羧酸，熔点：222-227℃ (伴

随分解)。

B.在加热条件下, 2.3g(5.8mmol) 从步骤A 得的内铵盐溶于15ml 1N盐酸, 蒸发该溶液, 剩余物用乙醇处理, 通过吸滤滤出沉淀, 用水洗涤, 干燥。

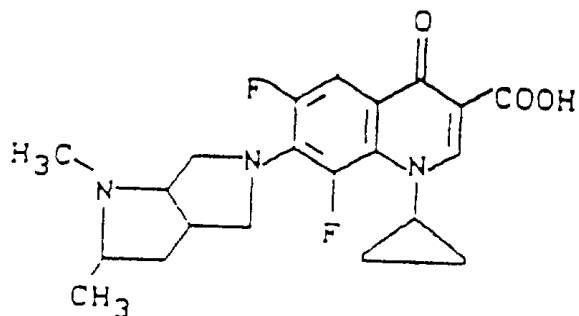
产量: 8-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-7-(2-甲基-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛-7-烷基)-4-氧代-3-喹啉羧酸盐盐酸盐2.2g (理论量的87.7%), 熔点:303-305°C (伴随分解)。

实施例36



按实施例13的类似方法, 用3-甲基-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷反应, 得到1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(3-甲基-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛-7-烷基)-4-氧代-3-喹啉羧酸, 按实施例15C的类似方法, 用中等浓度盐酸将其转化成1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(3-甲基-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛-7-烷基)-4-氧代-3-喹啉羧酸盐盐酸盐, 熔点:216-221°C (伴随分解)。

实施例37



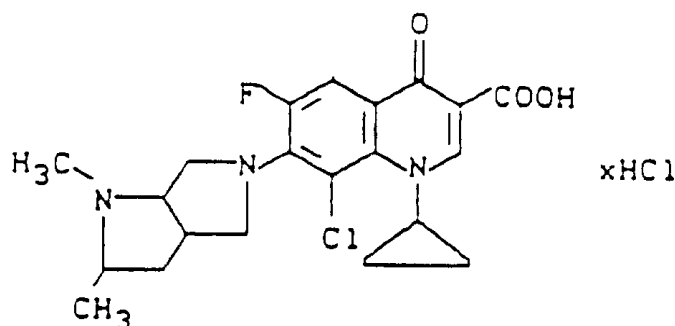
A. 1.45g (5mmol) 1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸, 0.85g (7.5mmol) 1,4-二氮杂双环〔2.2.2〕辛烷和0.77g (5.5mmol) 2,3-二甲基-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷的混合物在15ml 乙腈和7.5ml 二甲基甲酰胺中加热回流1小时。冷却后, 通过吸滤滤出沉淀, 用水洗涤, 从乙二醇单甲醚中重结晶。

产量: 1-环丙基-7-(2,3-二甲基-2,7-二氮杂双环〔2.2.2〕辛-7-烷基)-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸1g (理论量的47%), 熔点: 208-209°C (伴随分解)。

B. 0.7g (1.7mmol) 从步骤A 中制得的内铵盐溶于6ml 热的中等浓度盐酸中, 过滤该溶液, 在真空条件下基本浓缩至干。加入约15ml 乙醇, 该混合物在冰浴中冷却, 通过吸滤滤出盐, 用乙醇洗涤, 在 100°C / 1 mbar 条件下干燥。

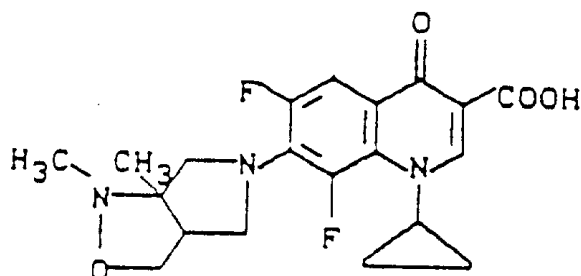
产量: 1-环丙基-7-(2,3-二甲基-2,7-二氮杂双环〔2.2.2〕辛-7-烷基)-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸盐0.64g (理论量的84%), 熔点: 233-236°C (伴随分解)。

实施例38



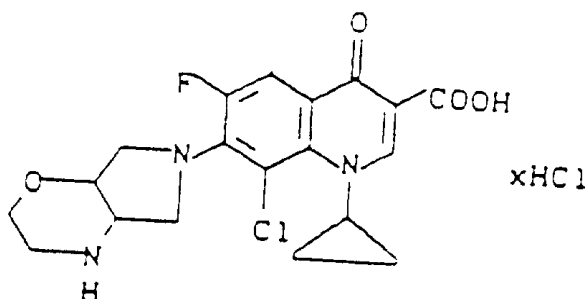
按类似于实施例37A 和B 的方法, 用8-氯-1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸反应, 得到8-氯-1-环丙基-7-(2,3-二甲基-2,7-二氮杂双环〔2.2.2〕辛-7-烷基)-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸盐, 熔点: 240-241°C (伴随分解)。

实施例39



按类似于实施例19的方法，用1,2-二甲基-3-氧杂-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷进行反应，得到1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(1,2-二甲基-3-氧杂-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛-7-烷基)-4-氧代-3-喹啉羧酸，熔点：269-271℃（伴随分解）。

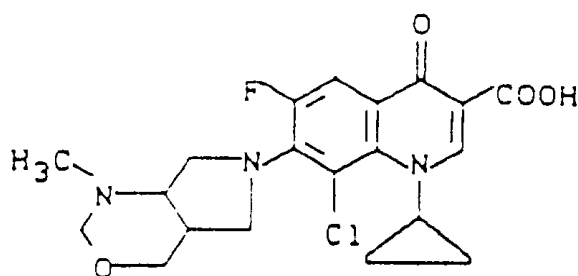
实施例40



1.45g (13mmol) 1,4-二氮杂双环〔2.2.2〕辛烷和1.23g (9.6mmol) 2-氧杂-5,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷加至2.6g (8.7mmol) 8-氯-1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸在25ml 乙腈和12.5 ml 二甲基甲酰胺中的混合物里，该混合物加热回流 1小时，浓缩后剩余物用水搅拌，通过吸滤滤出不溶的沉淀，用水洗涤，将该粗制的1-环丙基-8-氯-6-氟-1,4-二氢-7-(2-氧杂-5,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-4-氧代-3-喹啉羧酸加至85ml 1N 盐酸中，向其中加入6ml 浓盐酸。通过吸滤滤出盐酸盐，用乙醇洗涤，干燥。

产量：8-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-7-(2-氧杂-5,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-4-氧代-3-喹啉羧酸盐3.0g (理论值的77.7%)，熔点：从 290℃起分解。

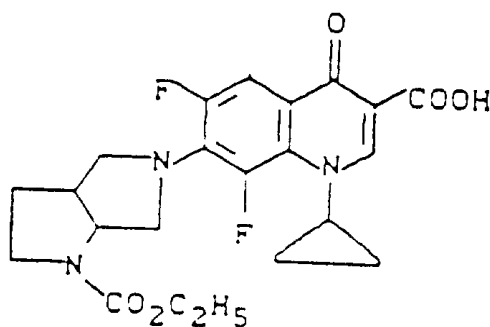
实施例41



按类似于实施例13的方法，用8-氯-1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸和2-甲基-4-氧杂-2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷反应，得到8-氯-1-环丙基-6-氟-7-(2-甲基-4-氧杂-2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-4-氧代-3-喹啉羧酸，熔点：202-203℃ (伴随分解)。

FAB 质谱：m/e 422 (〔M+H〕)，404(422-H₂O)

实施例42



A.按类似于实施例13的方法，用2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷-2-羧酸乙酯进行反应，得到1-环丙基-7-(2-乙氧羰基-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛-7-烷基)-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸，熔

点:191-192°C。

B.在温和的回流条件下,1.8g(4mmol)从实施例42A得的产物在30ml浓盐酸中加热15小时。浓缩该溶液,剩余物用乙醇搅拌,通过吸滤滤出沉淀,用乙醇洗涤,在120°C/12mbar条件下干燥。

产量:1-环丙基-7-(2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛-7-烷基)-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸盐1.1g(理论值67%),熔点:273-275°C(伴随分解)。该产物与按实施例26B得到的化合物相同。

实施例43

将7.8g(20mmol)1-环丙基-7-(2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸加至175ml乙醇,然后在约70°C向其加入2.4g(25mmol)甲磺酸,该内铵盐溶解,冷却沉淀盐,通过吸滤滤出盐,用乙醇洗涤,在120°C/12mbar条件下进行干燥,该盐易溶于水。

产量: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-喹啉羧酸甲磺酸盐8.6g(理论量的88.6%),熔点:262-265°C(伴随分解)。

按类似方法得到下列化合物:

B.1-环丙基-7-(2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸对甲苯磺酸盐,熔点:248-250°C(伴随分解)。

C.1-环丙基-7-(2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸乳酸盐,熔点:205°C-215°C(预先烧结后)。

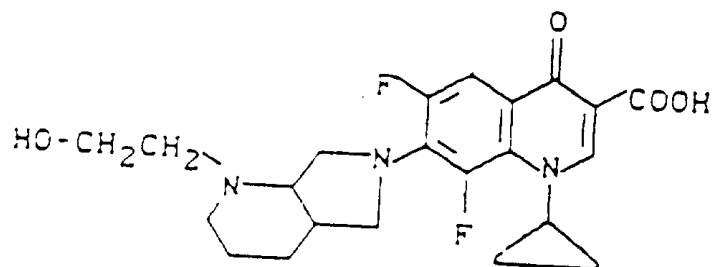
实施例44

3.9g(10mmol)1-环丙基-7-(2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸悬浮于50ml水中,在室温

条件下向其加入10ml 1N 氢氧化钠溶液，该产物大部分溶解。通过滤膜除去少量浑浊物，在高真空条件下浓缩溶液，剩余物用乙醚搅拌，通过吸滤过滤并干燥。

产量：1-环丙基-7-(2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸钠3.4g (理论量的82.7%)；该盐在约 210℃慢慢分解并未熔融。

： 实施例45



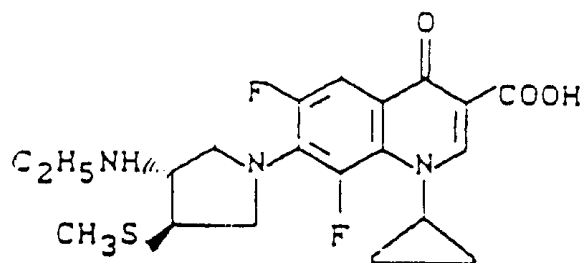
3.9g (10mmol) 1-环丙基-7-(2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸与4.2g三乙胺和2.8g 2-溴乙醇在100ml 二甲基甲酰胺中加热20小时。然后在真空条件下浓缩该溶液，得到的剩余物通过200g硅胶色谱法(移动相： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/17\% \text{NH}_3=30:8:1$)。浓缩洗脱液，剩余物用乙醇搅拌，通过吸滤过滤并干燥。

产量：1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(2-(2-羟乙基)-2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-4-氧代-3-喹啉羧酸1.8g(理论量的41.6%)。

熔点：200-206℃ (伴随分解)。

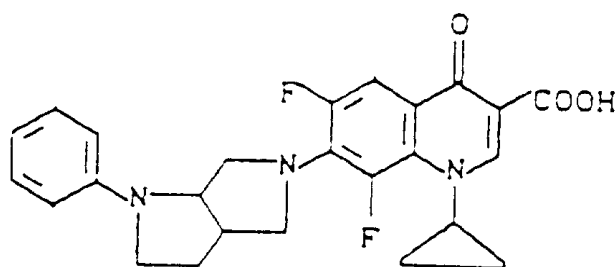
质谱： m/e 433(M^+), 402($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$), 140, 110(100%), 96。

实施例46



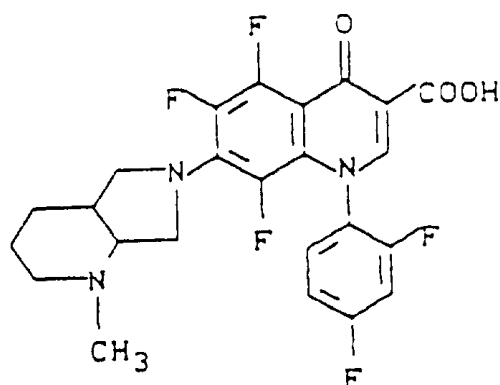
按类似于实施例13的方法，用反式-3-乙氨基-4-甲硫基-吡咯烷进行反应，得到1-环丙基-7-(反式-3-乙氨基-4-甲硫基)-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸，熔点：215-216°C（伴随分解）。

实施例47



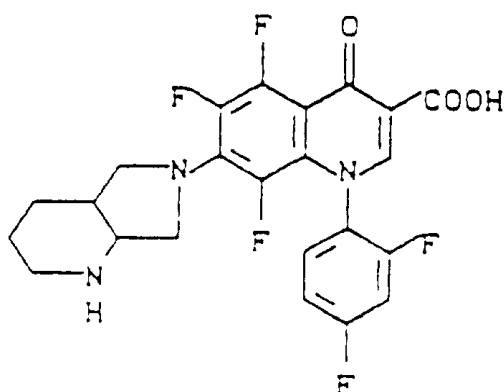
按类似于实施例13的方法，用2-苯基-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛烷进行反应，得到1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-7-(2-苯基-2,7-二氮杂双环〔3.3.0〕辛-7-烷基)-3-喹啉羧酸，熔点：259-260 °C（伴随分解）。

实施例48



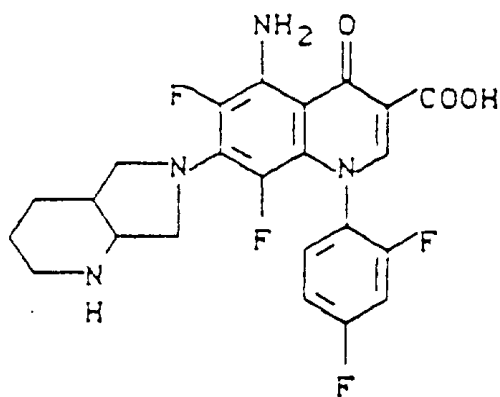
按类似于实施例13的方法，用5,6,7,8-四氢-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸进行反应，得到5,6,8-三氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-7-(2-甲基-2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-4-氧代-3-喹啉羧酸。

实施例49



按类似于实施例24的方法，用5,6,7,8-四氢-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸反应，得到7-(2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-5,6,8-三氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸。

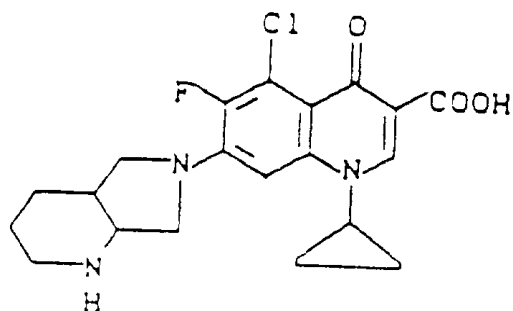
实施例50



按实施例25的类似方法，用7-(2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-5,6,8-三氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸

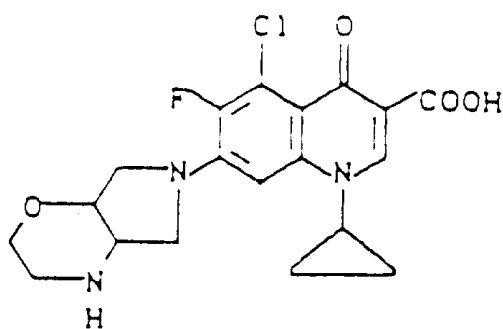
反应，得到5-氨基-7-(2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-6,8-二氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸。

实施例51



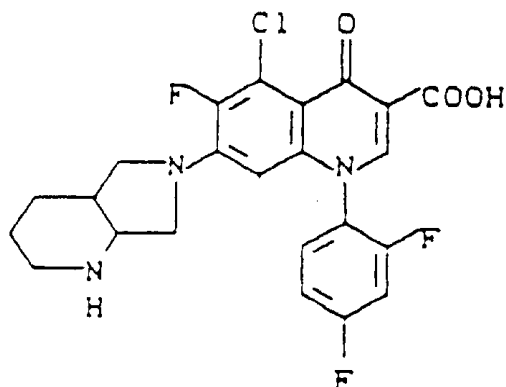
按类似于实施例15A的方法，用5,7-二氟-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸反应（回流5小时），得到5-氯-1-环丙基-7-(2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸，熔点：270℃（分解）。

实施例52



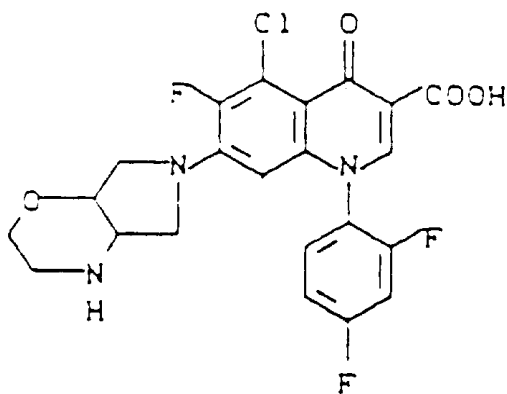
按类似于实施例8的方法，用5,7-二氟-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸反应（回流5小时），得到5-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-7-(2-氧杂-5,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-4-氧代-3-喹啉羧酸。

实施例53



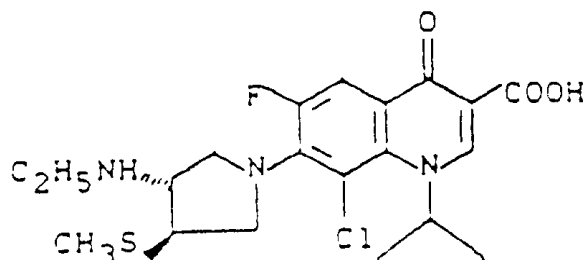
按类似于实施例15A的方法，用5,7-二氯-6-氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸反应(回流5小时)，得到5-氯-7-(2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-6-氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸。

实施例54



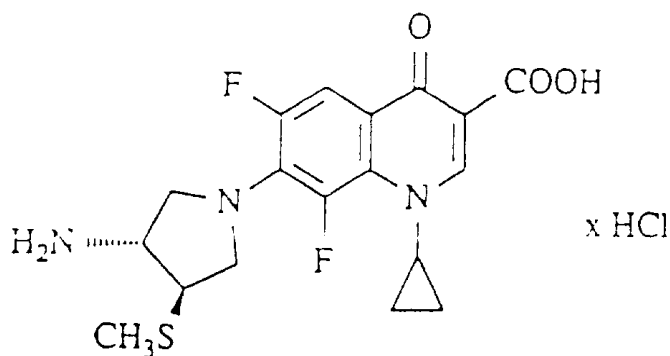
按类似于实施例8的方法，用5,7-二氯-6-氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸反应(回流5小时)，得到5-氯-6-氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-7-(2-氧杂-5,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-4-氧代-3-喹啉羧酸。

实施例55



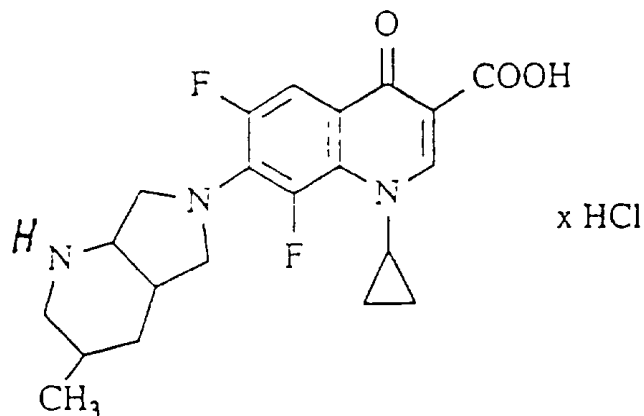
按类似于实施例13的方法，用反式-3-乙氨基-4-甲硫基-吡咯烷和8-氯-1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸反应，得到8-氯-1-环丙基-7-(反式-3-乙氨基-4-甲硫基-1-吡咯烷基)-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸，熔点：217-218°C（伴随分解）。

实施例56



按类似于实施例13和15的方法，用反式-3-氨基-4-甲硫基-吡咯烷反应，得到7-(反式-3-氨基-4-甲硫基-1-吡咯烷基)-1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸，熔点：208-211°C（伴随分解）和7-(反式-3-氨基-4-甲硫基-1-吡咯烷基)-1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸盐酸盐，熔点：255-257°C（伴随分解）。

实施例57



按实施例13和15的类似方法，用4-甲基-2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬烷反应，得到1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(4-甲基-2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-4-氧代-3-喹啉羧酸，熔点：213-215℃（伴随分解）（从乙二醇单甲醚重结晶）和1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(4-甲基-2,8-二氮杂双环〔4.3.0〕壬-8-烷基)-4-氧代-3-喹啉羧酸盐，熔点：204-212℃（伴随分解）。该产物含有两种立体异构体的混合物。