

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07D209 / 54



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94106295.3

[45]授权公告日 1997 年 10 月 22 日

[11] 授权公告号 CN 1036193C

[22]申请日 89.8.31 [24]颁证日 97.7.25

[21]申请号 94106295.3

分案原申请号 89107127.X

[30]优先权

[32]88.8.31 [33]JP[31]217638 / 88

[32]88.9.14 [33]JP[31]231318 / 88

[32]88.11.24[33]JP[31]296985 / 88

[32]89.6.19 [33]JP[31]156316 / 89

[73]专利权人 第一制药株式会社

地址 日本东京

[72]发明人 早川勇夫 新子省悟

今村正纯 木村阳一

[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

[56]参考文献

DEA13721745

C07D215 / 56

EP153163A2

C07D401 / 04

EP297858A1

C07D471 / 08

审查员 冯吾战

权利要求书 1 页 说明书 91 页 附图页数 0 页

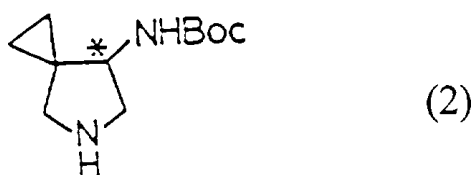
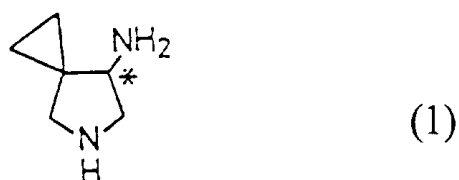
[54]发明名称 7-未取代的或取代的氨基-5-氮杂螺
(2,4)庚烷的制法

[57]摘要

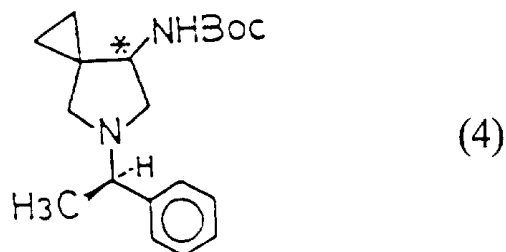
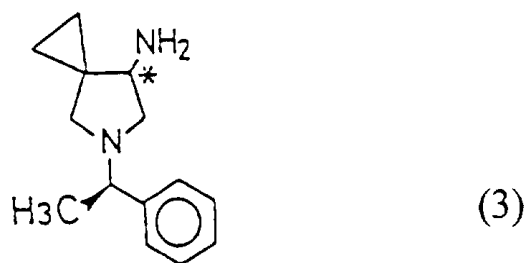
本发明提供了 7-未取代的或取代的氨基-5-氮杂螺 (2, 4) 庚烷化合物及其制备方法。这些化合物是制备抗菌螺环化合物的中间体。

权 利 要 求 书

1. 制备下式 1 的螺环化合物或其盐或其相应于下式 2 的氨基被保护的螺环化合物的方法,



所述方法包括, 在氢解条件下处理下式 3 或 4 化合物,



任选地, 通过用酸处理将所得到的式 1 螺环化合物转化成盐。

说明书

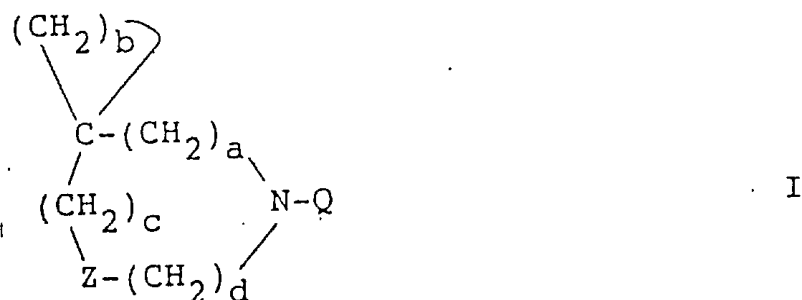
7-未取代的或取代的氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷的制法

本发明涉及抗菌螺环化合物以及以1个或多个该类化合物为活性成分的抗菌组合物。所述化合物可用作人药、兽药，或用作鱼类培养药，或用作防腐剂。

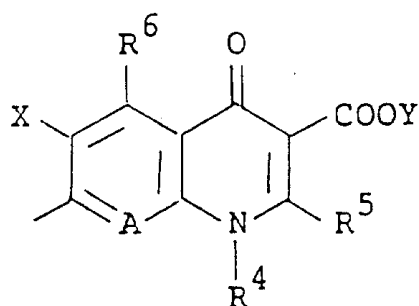
人们已开发了多种合成抗菌化合物衍生物。然而，口服应用时，许多高活性衍生物未能被充分吸收。

本发明者致力于开发具有高效的抗菌活性和良好的口服吸收率的喹诺酮衍生物。

本发明涉及以下通式(I)的螺环化合物及其盐：



式中 a 表示整数 0 或 1，b 表示整数 2 至 5，c 表示整数 0 或 1，d 表示整数 0 至 2；Z 表示 $\text{>CHR}'$ 、 $\text{-}\overset{|}{\text{N}}\text{R}''$ 、 $\text{>C=NO R}''$ 、氧原子或硫原子，式中 R' 为氢原子，氨基，具有 1 至 6 个碳原子的单烷基氨基，每个烷基中含 1 至 6 个碳原子的二烷基氨基，羟基，具有 1 至 6 个碳原子的烷氧基或具有 1 至 6 个碳原子的羟烷基； R'' 为氢原子，具有 1 至 6 个碳原子的烷基，具有 1 至 6 个碳原子的羟烷基，具有 1 至 6 个碳原子的卤代烷基，甲酰基或具有 2 至 7 个碳原子的烷酰基； R'' 为氢原子或具有 1 至 6 个碳原子的烷基；Q 代表式 II 的结构；式 II 为：



II

式中 R^* 表示具有 1 至 6 个碳原子的烷基，具有 2 至 6 个碳原子的链烯基，具有 1 至 6 个碳原子的卤代烷基，具有 3 至 6 个碳原子的取代或未取代环烷基，取代或未取代芳基，取代或未取代杂芳基，具有 1 至 6 个碳原子的烷氧基或具有 1 至 6 个碳原子的烷氨基； R^* 表示氢原子或具有 1 至 6 个碳原子的烷基； R^* 表示氢原子，取代或未取代氨基，羟基，具有 1 至 6 个碳原子的烷氧基或卤素原子；A 表示氮原子或 $\geq C - R^*$ ，其中 R^* 为氢原子，具有 1 至 6 个碳原子的烷基，卤素原子，具有 1 至 6 个碳原子的烷氧基，具有 1 至 6 个碳原子的卤代烷基，或氰基； R^* 可与 R^* 和 / 或 R^* 结合一起形成取代或未取代的可含氧、氮或硫原子的环，其中取代基为具有 1 至 6 个碳原子的烷基，或具有 1 至 6 个碳原子的卤代烷基；X 表示卤素原子，最好是氟原子；Y 表示氢原子，具有 1 至 6 个碳原子的烷基，具有 1 至 6 个碳原子的烷氧基烷基，烷基部分含 1 至 6 个碳原子的苯烷基，二卤硼基，苯基，乙酰氧基甲基，新戊酰氧甲基，乙氧基羰基氧基，胆碱基，二甲基氨基乙基，5-2, 3-二氢化茛基，苯并 [c] 呋喃酮啉基、5-取代-2-氧-1, 3-二噁唑-4-基甲基或 3-乙酰氧基-2-氧丁基。更具体地讲，本发明涉及通式 I 的螺环化合物及其盐，其中 a 表示 1，b 表示 2，c 表示 0，d 表示 1，Z 表示 $\geq CH(NH_2)$ 。本发明还涉及通式 I 的螺环化合物及其盐，其中 a 表示 1，b 表示 3，c 表示 0，d 表示 1，Z 表示 $\geq CH(NH_2)$ 。本发明涉及通式 (I) 的螺环化合物及其盐，其中 a 表示 1，b 表

示 2, c 表示 0, d 表示 2, Z 表示 $\geq$ NH。再具体地讲, 本发明涉及通式 I 的螺环化合物, 其中螺环化合物是具有旋光活性的纯化合物。再具体地讲, 本发明涉及 7-(7-氨基-5-氮杂螺[2, 4]庚烷-5-基)-1-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸, 7-(7-氨基-5-氮杂螺[2, 4]庚烷-5-基)-8-氟-1-环丙基-6-氟-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸、7-(7-氨基-5-氮杂螺[2, 4]庚烷-5-基)-1-环丙基-6-氟-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸、7-(7-氨基-5-氮杂螺[2, 4]庚烷-5-基)-6-氟-1-(2, 4-二氟苯基)-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸、7-(7-氨基-5-氮杂螺[2, 4]庚烷-5-基)-1-环丙基-6-氟-1, 4-二氢-4-氧-1, 8-二氮杂萘-3-羧酸、10-(7-氨基-5-氮杂螺[2, 4]庚烷-5-基)-9-氟-2, 3-二氢-3-(S)-甲基-7-氧-7H-吡啶并[1, 2, 3-de][1, 4]氮氧杂萘-6-羧酸、1-环丙基-7-(4, 7-二氮杂螺[2, 5]辛烷-7-基)-6-氟-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸、7-(7-氨基-5-氮杂螺[2, 4]庚烷-5-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸、7-(7-羟基-5-氮杂螺[2, 4]庚烷-5-基)-8-氟-1-环丙基-6-氟-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸、7-(7-氨基-5-氮杂螺[2, 4]庚烷-5-基)-1-(2-甲基-2-丙基)-6-氟-1, 4-二氢-4-氧-1, 8-二氮杂萘-3-羧酸、7-(7-羟基亚氨基-5-氮杂螺[2, 4]庚烷-5-基)-8-氟-1-环丙基-6-氟-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸、1-环丙基-6, 8-二氟-7-(8-羟甲基-6-氮杂螺[3, 4]辛烷-6-

基) - 4 - 氧 - 1, 4 - 二氢喹啉 - 3 - 羧酸、1 - 环丙基 - 6, 8 - 二氟 - 7 - (4 - 羟甲基 - 2 - 氮杂螺 [4, 4] 壬烷 - 2 - 基) - 4 - 氧 - 1, 4 - 二氢喹啉 - 3 - 羧酸、1 - 环丙基 - 6, 8 - 二氟 - 7 - (4 - 羟甲基 - 2 - 氮杂螺 [4, 5] 癸烷 - 2 - 基) - 4 - 氧 - 1, 4 - 二氢喹啉 - 3 - 羧酸、7 - (8 - 氨基 - 6 - 氮杂螺 [3, 4] 辛烷 - 6 - 基) - 1 - 环丙基 - 6, 8 - 二氟 - 4 - 氧 - 1, 4 - 二氢喹啉 - 3 - 羧酸, 10 - (8 - 氨基 - 6 - 氮杂螺 [3, 4] 辛烷 - 6 - 基) - 9 - 氟 - 2, 3 - 二氢 - 3 - (S) - 甲基 - 7 - 氧 - 7 - 氢吡啶并 [1, 2, 3 - d e] [1, 4] 氮氧杂萘 - 6 - 羧酸或 7 - (4 - 氨基 - 2 - 氮杂螺 [4, 4] 壬烷 - 2 - 基) - 1 - 环丙基 - 6, 8 - 二氟 - 4 - 氧 - 1, 4 - 二氢喹啉 - 3 - 羧酸。另一方面, 本发明涉及以通式 I 化合物为活性成分的抗菌组合物。

本发明化合物的特征在于: 其各化合物均为含有螺环的环胺化合物以及喹诺酮衍生物的“相当 7 - 位”与之连接。所谓喹诺酮的“相当 7 位”是指任意取代的 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸化合物和 4 - 氧 - 1, 8 - 二氮杂萘 - 3 - 羧酸化合物的 7 位, 7 - 氧吡啶并 [1, 2, 3 - d e] [1, 4] 苯并恶嗪 - 6 - 羧酸的 10 位或苯并 [i j] 喹嗪 - 2 - 羧酸的 8 位。

螺环应在 3 元至 6 元环的范围内, 其中以 3 元环或 4 元环为优。

除螺环之外, 环胺的环应在 4 - 至 8 - 元环之间, 其中以 5 元和 6 元环为最佳。该环胺通过其氮原子而与喹诺酮衍生物的“相当 7 - 位”连接。

所述环胺可进一步包含一个或多个杂原子, 例如氧、硫和氮, 其中以氮为最理想。该氮原子可进一步被以下基团取代, 这些基团包括: 具有 1 至 6 个碳原子的烷基, 具有 1 至 6 个碳原子的羟烷基, 具有

1 至 6 个碳原子的卤代烷基，甲酰基，以及具有 2 至 7 个碳原子的烷基羰基。

以下是带有螺环的环胺结构的若干实例：5-氮杂螺[2, 4]庚烷结构，6-氮杂螺[3, 4]辛烷结构，2-氮杂螺[4, 4]壬烷结构，2-氮杂螺[4, 5]癸烷结构，5-氮杂螺[2, 5]辛烷结构，6-氮杂螺[2, 5]辛烷结构，6-氮杂螺[3, 5]壬烷结构，7-氮杂螺[3, 5]壬烷结构，7-氮杂螺[4, 5]癸烷结构，8-氮杂螺[4, 5]癸烷结构，2-氮杂螺[5, 5]十一烷结构，3-氮杂螺[5, 5]十一烷结构，4, 7-氮杂螺[2, 5]辛烷结构，5, 8-二氮杂螺[3, 5]壬烷结构，6, 9-氮杂螺[4, 5]癸烷结构，7, 10-二氮杂螺[5, 5]十一烷结构，7-氮杂-4-氧螺[2, 5]辛烷结构，8-氮杂-5-氧螺[3, 5]壬烷结构，9-氮杂-6-氧螺[4, 5]癸烷结构，7-氮杂-4-噻螺[2, 5]辛烷结构，8-氮杂-5-噻螺[3, 5]壬烷结构，9-氮杂-6-噻螺[4, 5]癸烷结构，7-氮杂-4-噻螺[2, 5]辛烷-4-氧化物结构，8-氮杂-5-噻螺[3, 5]壬烷-5-氧化物结构，以及9-氮杂-6-噻螺[4, 5]癸烷-6-氧化物结构。

当所述环胺的环上存在其它杂原子（如氧、硫或氮）时，尤其当不存在这类杂原子时，胺环上可以存在极性取代基，例如：氨基，带有 1 至 6 个碳原子的单烷基氨基，每个烷基中含 1 至 6 个碳原子的二烷基氨基，具有 1 至 6 个碳原子的氨基烷基，所述氨基烷基的氨基部分可被具有 1 至 6 个碳原子的羟基或具有 1 至 6 个碳原子的羟烷基取代，羟基，具有 1 至 6 个碳原子的羟烷基，羟基亚氨基，以及具有 1 至 6 个碳原子的烷氧基。优选的基团为氨基。

螺取代环胺上的这些取代基可以被适宜的保护基保护。这类保护

基可选自常用保护基：例如，适宜的保护基包括烷氧羰基，如：叔丁氧羰基和2, 2, 2-三氟乙氧羰基；芳烷氧羰基，如：苄氧羰基、对甲氧苄氧羰基和对硝基苄氧羰基；酰基，如：乙酰基、甲氧乙酰基、三氟乙酰基、氟乙酰基、新戊酰基、甲酰基和苯甲酰基；烷基和芳烷基，如：叔丁基、苄基、对硝基苄基、对甲氧苄基和三苯甲基；醚基，如：甲氧甲基、叔丁氧甲基、四氢呋喃基和2, 2, 2-三氟乙氧甲基；以及甲硅烷基，如：三甲基甲硅烷基、异丙基二甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三苄基甲硅烷基和叔丁基二苯基甲硅烷基。

当螺取代环胺上存在非螺环的取代基，并且与取代基连接的碳原子为不对称碳原子时，存在环胺的立体异构体。若用环胺的立体异构体混合物作为“相当7位”的取代基；若螺环化合物中存在第二个不对称碳原子，形成的螺环化合物I可以是非对映体混合物。非对映体混合物是物理常数不相同的化合物混合物，不能用作药物。在此情况下，应在反应前将环胺异构体拆分。

当产物螺环化合物I为外消旋化合物时，该外消旋物可直接使用。然而，在某些情形下，旋光化合物在活性上比外消旋混合物更有价值。在此情况下，应对外消旋物进行拆分。

例如，就具有7-氨基-5-氮杂螺[2, 4]庚烷结构的两个对映体的抗菌活性而言，其中一个的抗菌活性效力比另一个更强。已经知道，7-(S)-氨基-5-氮杂螺[2, 4]庚烷比其对映体更具效力。这一事实已通过下述手段得到证实，即：对7-(7-叔丁基羰基氨基-5-氮杂螺[2, 4]庚烷-5-基)-8-氟-1-环丙基-6-氟-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸的其中一个异构体进行X射线结晶分析，发现上述异构体给出7-(7-氨基-5-氮杂螺[2, 4]庚烷-5-基)-8-氟-1-环丙基-6

—氟—1, 4—二氢—4—氧喹啉—3—羧酸异构体的效力更强。

由螺环取代的环胺可按以下方法合成。

以7—氨基—5—氮杂螺[2, 4]庚烷为例, 在碱的存在下先将乙酰乙酸乙酯与1, 2—二溴乙烷反应, 得到1—乙酰—环丙烷羧酸乙酯。然后, 利用溴将该化合物的乙酰基溴化, 得到1—溴乙酰—1—环丙烷羧酸乙酯。然后, 用苄胺将该溴乙酰化合物环化, 得到5—苄基—4, 7—二氧—5—氮杂螺[2, 4]庚烷。将该化合物同羟胺盐酸盐反应时, 7位上的酮被转化成肟, 产生5—苄基—7—(羟基亚氨基)—4—氧—5—氮杂螺[2, 4]庚烷。用氢化铝锂将肟还原, 得到含螺环的氨基吡咯烷化合物, 即: 7—氨基—5—苄基—5—氮杂螺[2, 4]庚烷。用普通的方法(例如催化氢解)消除该化合物的苄基后, 即得到7—氨基—5—氮杂螺[2, 4]庚烷, 它是外消旋化合物。用2—(叔丁氧羰基氨基)—2—苯乙腈(下文简称为BOC—ON)反应, 对氨基进行保护后, 再进行上述苄基的裂解, 得到7—叔丁氧羰基氨基—5—氮杂螺[2, 4]庚烷。

可按以下方法得到7—氨基—5—氮杂螺[2, 4]庚烷的旋光异构体。

首先, 将7—氨基—5—苄基—5—氮杂螺[2, 4]庚烷同(R)—N—对甲苯磺酰丙基氯反应, 得到7—[(R)—N—对甲苯磺酰丙基]氨基—5—苄基—5—氮杂螺[2, 4]庚烷。然后, 将该化合物同氯碳酸苄酯反应, 得到7—[(R)—N—对甲苯磺酰丙基]氨基—5—苄氧羰基—5—氮杂螺[2, 4]庚烷。通过高效液相色谱仪(下文简称为HPLC), 可将所得产物分离成旋光活性化合物。拆分后, 用2N氢氧化钠处理每个化合物, 将脯氨酸部分和苄氧羰基裂解, 得到相应的有旋光活性的7—氨基—5—氮杂螺[2, 4]庚烷。

己发现，用有旋光活性的 1-苯乙胺代替苄胺进行 1-溴乙酰-1-环丙烷羧酸乙酯的环化时，便于随后的外消旋化合物的拆分。

以下步骤是以 1-乙酰-1-环丙烷羧酸酯为起始原料的另一种合成方法。首先，采用酸性或碱性水解或催化氢解法裂解 1-乙酰-1-环丙烷羧酸酯的酯基。将该游离同 R-(+)-苯乙胺反应，得到 N-[1-(R)-苯乙基]-1-乙酰-1-环丙基酰胺，即酰胺衍生物。然后，将其乙酰基的羰基部分转化成缩酮基，由此获得 N-[1-(R)-苯基乙基]-1-(1,1-亚乙基二氧乙基)-1-环丙烷酰胺。然后将与缩酮基连接的甲基卤化，例如，将 N-[1-(R)-苯乙基]-1-(1,1-亚乙基二氧乙基)-1-环丙烷酰胺转化为 N-[1-(R)-苯乙基]-1-(2-溴-1,1-亚乙基二氧乙基)-1-环丙烷酰胺。在碱的存在下，将该卤代甲基化合物环化成 4,7-二氧-5-[1-(R)-苯乙基]-5-氮杂螺[2,4]庚烷-7-亚乙基乙缩醛，它是带有螺环和缩酮官能团的吡咯烷酮衍生物。采用公知的水解方法可裂解其缩酮官能团，产生 4,7-二氧-5-[1-(R)-苯乙基]-5-氮杂螺[2,4]庚烷。通过前述步骤，可使该化合物变成螺环胺。

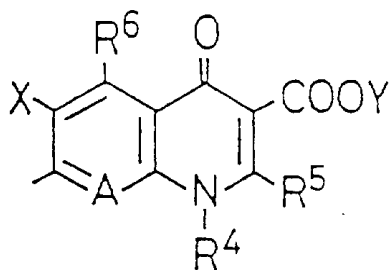
以下详细叙述 4,7-二氮杂螺[2,5]辛烷的合成。先将环丙烷-1,1-二酰胺同溴和碱反应，得到环丙烷-1,1-二溴酰胺，接着将所得产物用醇盐处理，得到螺环海因，即：4,6-二氮杂螺[2,4]庚烷-5,7-二酮。然后用碱处理该化合物，得到 1-氨基环丙烷羧酸。用叔丁氧羰基保护该化合物的氨基，得到 1-(叔丁氧羰基氨基)-1-环丙烷羧酸，接着，在二环己基碳化二亚胺的存在下，将其与甘氨酸乙酯缩合，得到 (1-叔丁氧羰基氨基-1-环丙基羰基氨基)乙酸乙酯。除去氨基保护基后，加热下将上述化合物环化，得到含螺环的二酮基哌嗪化合物，即：4,7-二氮杂

螺[2, 5]辛烷-5, 8-二酮。用氢化锂铝将该化合物还原, 得到含螺环的哌嗪化合物, 即, 4, 7-二氮杂螺[2, 5]辛烷。

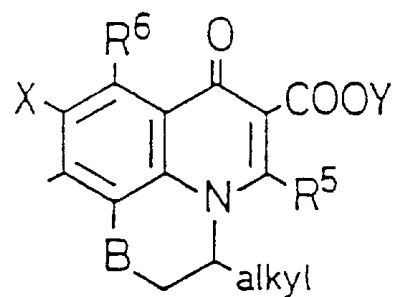
采用以下所列举的方法, 可实现带螺环环胺衍生物的合成。在四氢化钛的存在下, 环烷基酮和丙二酸二酯的缩合, 产生环叉烷基丙二酸二酯。在碱的存在下, 该环叉基丙二酸二酯和硝基甲烷反应得到迈克尔化合物, 如: (1-硝甲基-1-环烷基)丙二酸二酯。对(1-硝甲基-1-环烷基)丙二酸二酯进行还原环化后, 产生带有螺环的吡咯酮羧酸酯, 例如, 若螺环是4元环, 则得到7-氧-6-氮杂螺[3, 4]辛烷-8-羧酸酯。就该还原性环化而言, 较理想的是采用催化还原。然而, 也可采用其它化学还原法。在叔丁醇中, 通过游离羧酸的Crutius反应, 可将上述吡咯烷酮羧酸酯转化成带有螺环和叔丁氧羰基氨基取代基的环胺衍生物。所用游离羧酸是采用已知方法(如水解或氢解)将上述的酯裂解而得到的。除去叔丁氧羰基之后, 将带有螺环和氨基取代基的吡咯烷酮还原, 产生含有螺环和氨基取代基的吡咯烷衍生物。用金属氢化物(例如氢化铝锂)将吡咯烷酮羧酸酯还原后, 得到带有螺环和羟甲基取代基的吡咯烷衍生物。

可连接到含螺环的环胺上去的喹诺酮衍生物包括二环化合物, 如: 1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸和1, 4-二氢-4-氧-1, 8-二氮杂萘-3-羧酸, 三环化合物, 如: 2, 3-二氢-7-氧-7H-吡啶并[1, 2, 3-de][1, 4]苯并噁嗪-6-羧酸、2, 3-二氢-7-氧-7H-吡啶并[1, 2, 3-de][1, 4]苯并噁嗪-6-羧酸、6, 7-二氢-1, 7-二氧-1H, 5H-苯并[ij]喹啉-2-羧酸和6, 7-二氢苯并[ij]喹啉-2-羧酸, 四环化合物, 如: 9, 1-环氧亚甲基-5-氧-5H-噻唑并[3, 2-a]喹啉-4-羧酸。以下用结构图

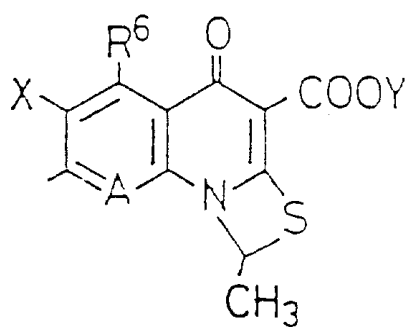
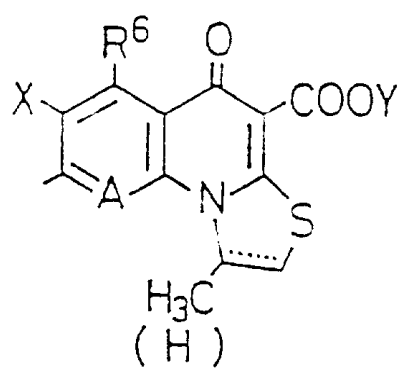
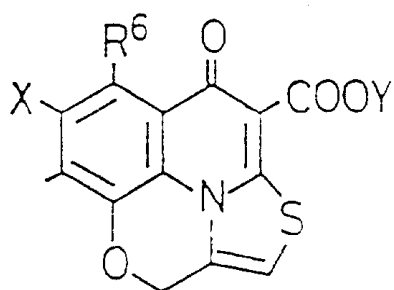
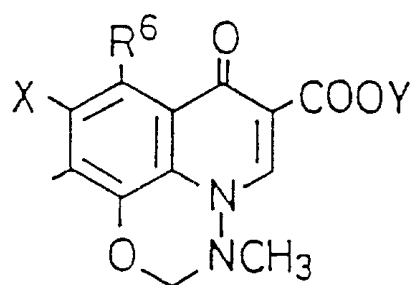
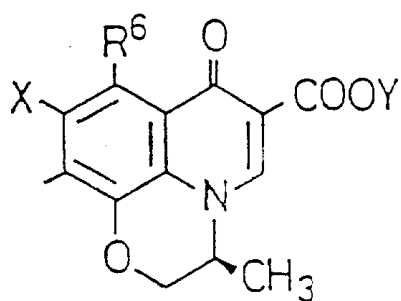
说明部分结构。



A = $\geq C-R^7$, N, 等



B = O, S, C=O, 等



参见 1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸和 1, 4-二氢-4-氧-1, 8-二氮杂萘-3-羧酸化合物, 1 位上的取代基可以是具有 1 至 6 个碳原子的低级烷基, 例如乙基、异丙基和叔丁基, 具有 1 至 6 个碳原子的卤代烷基, 例如 2-氟乙基, 具有 2 至 6 个碳原子的低级链烯基, 例如乙烯基和异丙烯基, 具有 3 至 6 个碳原子、取代或未取代的环烷基, 例如环丙基、顺式-2-甲基环丙基和 2-偕二卤环丙基, 取代或未取代的芳基或杂芳基, 例如 4-氟苯基、2, 4-二氟苯基和 2-氟-4-吡啶基, 具有 1 至 6 个碳原子的烷氧基, 例如甲氧基和乙氧基, 或具有 1 至 6 个碳原子烷氨基, 例如甲氨基和乙氨基。在这些取代基中, 优选的是乙基、2-氟乙基、乙烯基、环丙基、顺式-2-甲基环丙基、4-氟苯基、2, 4-二氟苯基、2-氟-4-吡啶基、甲氧基和甲氨基。

2 位上的取代基最好是氢原子或具有 1 至 6 个碳原子的烷基, 例如甲基、乙基和丙基。

5 位上的优选取代基为氢原子、氨基、未取代的单- C_{1-6} 、烷氨基或二- C_{1-6} 、烷氨基, 例如甲氨基、乙氨基、异丙氨基、二甲氨基和二乙氨基, 羟基, 卤代 C_{1-6} 、烷基, C_{1-6} 、烷氧基, 例如甲氧基和乙氧基, 或卤原子。

6 位上的取代基最好是卤原子, 尤其是氟或氯。

喹啉衍生物的 8 位可被取代, 适宜的取代基包括卤原子、 C_{1-6} 、烷基、 C_{1-6} 、烷氧基、卤代 C_{1-6} 、烷基和氰基。其中优选的是氟、氯、甲基和甲氧基。

就喹诺酮结构而言, 它不仅可以是双环结构, 而且可以是三环或四环结构, 由 1 位和 8 位或 2 位连接构成, 或由 1 位和喹啉环的 8 位和 2 位连接构成。在此情况下所形成的环最好在 4 元至 7 元环的范围

内，更理想的是 5 元或 6 元环。

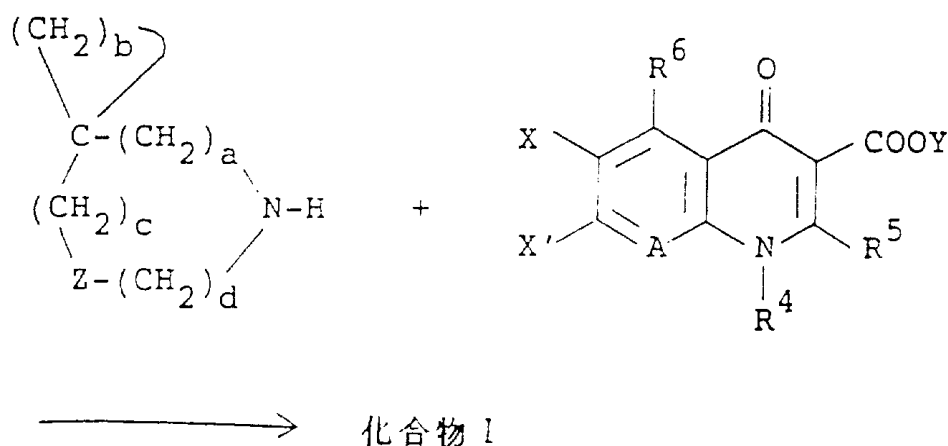
由此形成的环可包括氮、氧和硫原子。此外，不仅可包含单键，而且可包含双键，且该环可具有芳香性。另外，这类环可被 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基取代。

就三环喹诺酮衍生物而言，以 2, 3-二氢-7-氧-7H-吡啶并[1, 2, 3-de][1, 4]苯并噁嗪-6-羧酸为例，其 3 位可被具有 1 至 6 个碳原子的烷基取代，最好呈 S 构型。9 位最好被卤原子（最好是氟或氯）取代。上述取代情形同样适用于其它的三环喹诺酮衍生物，例如 2, 3-二氢-7-氧-7H-吡啶并[1, 2, 3-de][1, 4]苯并噁嗪-6-羧酸和 6, 7-二氢-1H, 5H-苯并[ij]噁嗪-2-羧酸。就 3-烷基-7-氧-2, 3-二氢-7H-吡啶并[3, 2, 1-ij]-1, 3, 4-氧氮杂蔡-6-羧酸而言，9 位最好被卤原子（最好是氟或氯）取代。

拟连接到所述含螺环的环胺上的优选喹诺酮衍生物为 1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸化合物。

按照欧洲专利 (EP) - A - 167,763、EP - A - 195,841、EP - A - 160,578 和 EP - A - 206,283 中所述的方法，可将含螺环的环胺引入这类喹诺酮衍生物中。

采用以下反应图说明本发明化合物的生产方法。



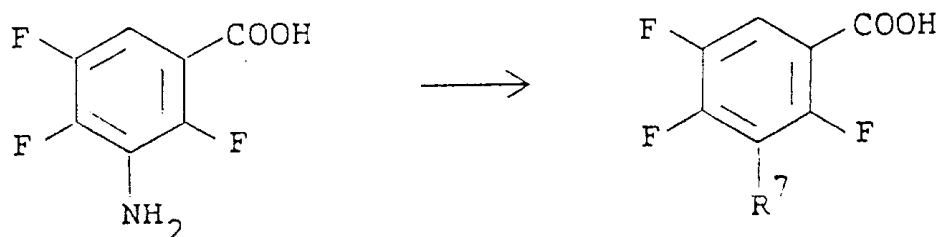
式中 a、b、c、d、z、A、R¹、R²、R³Y 和 X 如前所定义；
X' 表示卤原子，最好是氟原子。因此，当含螺环的环胺与 7-卤代
喹诺酮衍生物反应时，吡咯烷环的氮原子便连接到喹诺酮环的 7 位上
，产生所期望的喹诺酮衍生物。

就起始原料喹诺酮衍生物而言，例如对 1-环丙基-6-氟-7-
-卤-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸来说，7 位上的卤原子
可以是氟或氯。可采用 EP-A-167,763 和 EP-A-195,841 中
所公开的方法来合成这些起始化合物。其它喹诺酮原料也可通过已知
方法合成。

(例如，7-氯-6-氟-1-乙基-1,4-二氢-4-氧-1,
8-二氮杂萘-3-羧酸，EP-A-27,752；9,10-
二氟-3-甲基-7-氧-2,3-二氢-7H-吡啶并[3,2,
1-ij]-1,3,4-苯并恶二嗪-6-羧酸，Japan
KoKai 88-132891；9,1-环氧亚甲基-7,8-
二氟-5-氧-5H-噻唑并[3,2-a]喹啉-4-羧酸，
Japan KoKai 89-117888；7,8-二氟-5-
-氧-5H-噻唑并[3,2-a]喹啉-3-羧酸，U.S.
Patent 4,550,104；7-卤-6-氟-1-甲基-
4-氧-4H-[1,3]噻唑并[3,2-a]-喹啉-3-羧酸
，Japan KoKai 88-107990；9,10-二氟-
-3-甲基-2,3-二氢-7-氧-7H-吡啶并[1,2,3-
de][1,4]苯并恶二嗪-6-羧酸，EP-A-47,005。
)。

就 EP-A-195,841 中所述方法而言，中间体化合物 3-
-氟-2,4,5-三氟苯甲酸是分 10 个反应步骤合成的。对比之

下，本发明者所开发的合成上述化合物的方法用 3-氨基-2,4,5-三氟苯甲酸为起始原料仅一步反应便可合成，并已发现，该方法也适用于其它苯甲酸衍生物。



此外就与含螺环的胺反应的起始原料而言，可采用 3 位（或相当于 3 位）羧基已被取代的硼化合物酯化的喹诺酮衍生物。这种酯可以是喹诺酮核的 3 位（或相当于 3 位）上具有取代基 $-COOBF_n$ 的化合物，该取代基可与喹诺酮环的 4 位（或相当于 4 位）上的羰基形成螯合物。取代基中的氟原子可以是不同的卤原子或乙酰基。

该二卤代硼化合物可方便地从游离羧酸衍生物和适宜的三卤代硼化合物（如三氟化硼-乙醚复合物）制得。

例如，将羧酸衍生物混悬或溶解于醚（如：乙醚、异丙醚、四氢呋喃、或二噁烷）中，并加入过量的三氟化硼-乙醚复合物。于室温下将 搅拌该混合物。反应可在 室温下进行，但必要时可在加热达约 100°C 下进行。反应于 30 分钟至 24 小时内完成。因反应产物通常会沉淀出来，故收集沉淀物，用惰性溶剂（如醚）洗涤，减压干燥（EP-A-206,283）。

将 3 位（或相当于 3 位）羧基部分酯化的衍生物用作合成中间体或前体药。例如，烷基酯、苄基酯、烷氧烷基酯、苯基烷基酯或苯基酯均可用作合成的中间体。

引入含螺环的环胺的反应通常在酸接合剂的存在下进行。酸接合剂可以是有机碱或无机碱，但通常优选有机碱。

优选的有机碱包括含三烷基胺在内的叔胺，例如：三乙胺、三丙胺、N，N-二异丙基乙胺和三丁胺，苯胺化合物，例如：N，N-二甲基苯胺和N，N-二乙基苯胺，以及杂环化合物，例如：N，N-甲基吗啉、吡啶和N，N-二甲氨基吡啶。

无机碱的实例包括碱金属（如：锂、钠和钾）的氢氧化物、碳酸盐和碳酸氢盐。可具体到举的有：氢氧化锂、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠和碳酸氢钾。

也可用化学计量过量的起始原料，即含螺环的环胺，这样它既可用作反应物，也可用作酸接合剂。

反应溶剂可以是各种对反应呈惰性的溶剂。适宜的溶剂包括乙腈、酰胺（如：N，N-二甲基甲酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮和N，N-二甲基乙酰胺）、芳香烃（如：苯、甲苯和二甲苯）、非质子传递极性溶剂（如：二甲亚砜和环丁砜）、低级醇（如：甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、戊醇、异戊醇、环己醇和3-甲氧丁醇）以及醚（如二噁烷、二甲基乙二醇乙醚、二乙基乙二醇乙醚和二甘醇二甲醚）。当为水溶性溶剂时，它可与水混合使用。在此情况下，所述酸接合剂最好是有机碱。

反应可在大约50℃至180℃、最好是在大约80℃至130℃下进行。

反应时间为10分钟至48小时，通常反应30分钟至30小时便足够了。

在对环胺核取代基进行保护后，将含螺环的环胺用于反应，随后用适于特定保护基的已知方法水解和氢解，从反应产物中脱去保护基。

当3位（或相当于3位）上的羧基部分不是游离羧基时，采用适合于具体情况的已知方法，将衍生物转化成游离羧酸。例如，当它是

某种酯时，可采用氢氧化碱，进行常规水解反应。就硼化合物的情况而言，可采用用质子物质如醇的方法。在此情况下，反应系统中可加入酸接合剂。例如，可在三乙胺的存在下用乙醇进行处理。

可采用任何方式适当地综合运用以下手段将产物螺环化合物 I 纯化。所采用的手段包括：重结晶、再沉淀、用活性碳处理、层析及其它已知方法。

下面是本发明包含的新化合物的若干实例：

7 - (7 - 氨基 - 5 - 氮杂螺 [2, 4] 庚烷 - 5 - 基) - 1 - 环丙基 - 6, 8 - 二氟 - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸；

7 - (7 - 氨基 - 5 - 氮杂螺 [2, 4] 庚烷 - 5 - 基) - 8 - 氟 - 1 - 环丙基 - 6 - 氟 - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸；

7 - (7 - 氨基 - 5 - 氮杂螺 [2, 4] 庚烷 - 5 - 基) - 1 - 环丙基 - 6 - 氟 - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸；

7 - (7 - 氨基 - 5 - 氮杂螺 [2, 4] 庚烷 - 5 - 基) - 1 - 环丙基 - 6 - 氟 - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧 - 1, 8 - 二氮杂萘 - 3 - 羧酸；

7 - (7 - 氨基 - 5 - 氮杂螺 [2, 4] 庚烷 - 5 - 基) - 6, 8 - 二氟 - 1 - (2 - 氟乙基) - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸；

7 - (7 - 氨基 - 5 - 氮杂螺 [2, 4] 庚烷 - 5 - 基) - 8 - 氟 - 6 - 氟 - 1 - (2 - 氟乙基) - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸；

7 - (7 - 氨基 - 5 - 氮杂螺 [2, 4] 庚烷 - 5 - 基) - 6 - 氟 - 1 - (2 - 氟乙基) - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸；

7 - (7 - 氨基 - 5 - 氮杂螺 [2, 4] 庚烷 - 5 - 基) - 6 - 氟 - 1 - (2 - 氟乙基) - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧 - 1, 8 - 二氮杂

萘-3-羧酸;

7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1-乙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-8-氟-1-乙基-6-二氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1-乙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1-乙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧-1,8-二氮杂萘-3-羧酸;

7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-6,8-二氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-8-氟-6-氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-6-氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-6-氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧-1,8-二氮杂萘-3-羧酸;

7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-6,8-二氟-1-乙烯基-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-8-氟-6-氟-1-乙烯基-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-6-氟-1-乙烯基-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-6-氟-1-乙烯基-1,4-二氢-4-氧-1,8-二氮杂萘-3-羧酸;

1-环丙基-7-(4,7-二氮杂螺[2,5]辛烷-7-基)-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

8-氟-1-环丙基-7-(4,7-二氮杂螺[2,5]辛烷-7-基)-6-氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

1-环丙基-7-(4,7-二氮杂螺[2,5]辛烷-7-基)-6-氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

1-环丙基-7-(4,7-二氮杂螺[2,5]辛烷-7-基)-6-氟-1,4-二氢-4-氧-1,8-二氮杂萘-3-羧酸;

7-(4,7-二氮杂螺[2,5]辛烷-7-基)-6,8-二氟-1-(2-氟乙基)-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

8-氟-7-(4,7-二氮杂螺[2,5]辛烷-7-基)-6-氟-1-(2-氟乙基)-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(4,7-二氮杂螺[2,5]辛烷-7-基)-6-氟-1-(2-氟乙基)-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(4,7-二氮杂螺[2,5]辛烷-7-基)-6-氟-1-(2-氟乙基)-1,4-二氢-4-氧-1,8-二氮杂萘-3-羧酸;

7-(4,7-二氮杂螺[2,5]辛烷-7-基)-1-乙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

8-氟-7-(4,7-二氮杂螺[2,5]辛烷-7-基)-

1-乙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(4,7-二氮杂螺[2,5]辛烷-7-基)-1-乙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(4,7-二氮杂螺[2,5]辛烷-7-基)-1-乙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧-1,8-二氮杂茛-3-羧酸;

7-(4,7-二氮杂螺[2,5]辛烷-7-基)-6,8-二氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

8-氟-7-(4,7-二氮杂螺[2,5]辛烷-7-基)-6-氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(4,7-二氮杂螺[2,5]辛烷-7-基)-6-氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(4,7-二氮杂螺[2,5]辛烷-7-基)-6-氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧-1,8-二氮杂茛-3-羧酸;

7-(4,7-二氮杂螺[2,5]辛烷-7-基)-6,8-二氟-1-乙烯基-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

8-氟-7-(4,7-二氮杂螺[2,5]辛烷-7-基)-6-氟-1-乙烯基-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(4,7-二氮杂螺[2,5]辛烷-7-基)-6-氟-1-乙烯基-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(4,7-二氮杂螺[2,5]辛烷-7-基)-6-氟-1-乙烯基-1,4-二氢-4-氧-1,8-二氮杂茛-3-羧酸;

10-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-9-氟-3-(S)-甲基-2,3-二氢-7-氧-7H-吡啶并[1

, 2, 3-de] [1, 4] - 氮氧杂萘 - 6 - 羧酸;

10 - (4, 7 - 二氮杂螺 [2, 5] 辛烷 - 7 - 基) - 9 - 氟 - 3 - (S) - 甲基 - 2, 3 - 二氢 - 7 - 氧 - 7H - 吡啶并 [1, 2, 3-de] [1, 4] 氮氧杂萘 - 6 - 羧酸;

8 - (7 - 氨基 - 5 - 氮杂螺 [2, 4] 庚烷 - 5 - 基) - 9 - 氟 - 5 - (S) - 甲基 - 6, 7 - 二氢 - 1, 7 - 二氧 - 1H, 5H - 苯并 [i j] - 喹啉 - 2 - 羧酸;

8 - (4, 7 - 二氮杂螺 [2, 5] 辛烷 - 7 - 基) - 9 - 氟 - 5 - (S) - 甲基 - 6, 7 - 二氢 - 1, 7 - 二氧 - 1H, 5H - 苯并 [i j] 喹啉 - 2 - 羧酸;

10 - (7 - 氨基 - 5 - 氮杂螺 [2, 4] 庚烷 - 5 - 基) - 9 - 氟 - 3 - (S) - 甲基 - 2, 3 - 二氢 - 7 - 氧 - 7H - 吡啶并 [1, 2, 3-de] [1, 4] - 氮氧杂萘 - 6 - 羧酸;

10 - (4, 7 - 二氮杂螺 [2, 5] 辛烷 - 7 - 基) - 9 - 氟 - 3 - (S) - 甲基 - 2, 3 - 二氢 - 7 - 氧 - 7H - 吡啶并 [1, 2, 3-de] [1, 4] 氮氧杂萘 - 6 - 羧酸;

5 - 氨基 - 7 - (7 - 氨基 - 5 - 氮杂螺 [2, 4] 庚烷 - 5 - 基) - 1 - 环丙基 - 6, 8 - 二氟 - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸;

5 - 氨基 - 7 - (7 - 氨基 - 5 - 氮杂螺 [2, 4] 庚烷 - 5 - 基) - 8 - 氟 - 1 - 环丙基 - 6 - 氟 - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸;

5 - 氨基 - 7 - (7 - 氨基 - 5 - 氮杂螺 [2, 4] 庚烷 - 5 - 基) - 6, 8 - 二氟 - 1 - (2 - 氟乙基) - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸;

5 - 氨基 - 7 - (7 - 氨基 - 5 - 氮杂螺 [2, 4] 庚烷 - 5 -

基) - 8 - 氟 - 6 - 氟 - 1 - (2 - 氟乙基) - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸;

5 - 氨基 - 7 - (7 - 氨基 - 5 - 氮杂螺 [2, 4] 庚烷 - 5 - 基) - 1 - 乙基 - 6, 8 - 二氟 - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸;

5 - 氨基 - 7 - (7 - 氨基 - 5 - 氮杂螺 [2, 4] 庚烷 - 5 - 基) - 8 - 氟 - 1 - 乙基 - 6 - 氟 - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸;

5 - 氨基 - 7 - (7 - 氨基 - 5 - 氮杂螺 [2, 4] 庚烷 - 5 - 基) - 6, 8 - 二氟 - 1 - (2, 4 - 二氟苯基) - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸;

5 - 氨基 - 7 - (7 - 氨基 - 5 - 氮杂螺 [2, 4] 庚烷 - 5 - 基) - 8 - 氟 - 6 - 氟 - 1 - (2, 4 - 二氟苯基) - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸;

5 - 氨基 - 1 - 环丙基 - 7 - (4, 7 - 二氮杂螺 [2, 5] 辛烷 - 7 - 基) - 6, 8 - 二氟 - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸;

5 - 氨基 - 8 - 氟 - 7 - (4, 7 - 二氮杂螺 [2, 5] 辛烷 - 7 - 基) - 1 - 环丙基 - 6 - 氟 - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸;

5 - 氨基 - 7 - (4, 7 - 二氮杂螺 [2, 5] 辛烷 - 7 - 基) - 6, 8 - 二氟 - 1 - (2 - 氟乙基) - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸;

5 - 氨基 - 8 - 氟 - 7 - (4, 7 - 二氮杂螺 [2, 5] 辛烷 - 7 - 基) - 6 - 氟 - 1 - (2 - 氟乙基) - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸;

5-氨基-7-(4,7-二氮杂螺[2,5]辛烷-7-基)-1-乙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

5-氨基-8-氟-7-(4,7-二氮杂螺[2,5]辛烷-7-基)-1-乙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

5-氨基-7-(4,7-二氮杂螺[2,5]辛烷-7-基)-6,8-二氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

5-氨基-8-氟-7-(4,7-二氮杂螺[2,5]辛烷-7-基)-6-氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

5-氨基-7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-6,8-二氟-1-乙烯基-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

5-氨基-7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-8-氟-6-氟-1-乙烯基-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

5-氨基-7-(4,7-二氮杂螺[2,5]辛烷-7-基)-6-二氟-1-乙烯基-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

5-氨基-8-氟-7-(4,7-二氮杂螺[2,5]辛烷-7-基)-6-氟-1-乙烯基-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,5]庚烷-5-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,5]庚烷-5-基)-6-

氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,5]庚烷-5-基)-1-乙基-6-氟-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,5]庚烷-5-基)-6-氟-1-(2,4-二氟苯基)-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,5]庚烷-5-基)-6-氟-8-甲氧基-1-乙烯基-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,5]庚烷-5-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,5]庚烷-5-基)-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲基-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,5]庚烷-5-基)-1-乙基-6-氟-8-甲基-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,5]庚烷-5-基)-6-氟-1-(2,4-二氟苯基)-8-甲基-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,5]庚烷-5-基)-6-氟-8-甲基-1-乙烯基-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

1-环丙基-7-(4,7-二氮杂螺[2,5]辛烷-7-基)-6-氟-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(4,7-二氮杂螺[2,5]辛烷-7-基)-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-

-羧酸;

7-(4, 7-二氮杂螺[2, 5]辛烷-7-基)-1-乙基-6-氟-8-甲氧基-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(4, 7-二氮杂螺[2, 5]辛烷-7-基)-1-(2, 4-二氟苯基)-6-氟-8-甲氧基-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(4, 7-二氮杂螺[2, 5]辛烷-7-基)-6-氟-8-甲氧基-1-乙烯基-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

1-环丙基-7-(4, 7-二氮杂螺[2, 5]辛烷-7-基)-6-氟-8-甲基-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(4, 7-二氮杂螺[2, 5]辛烷-7-基)-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲基-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(4, 7-二氮杂螺[2, 5]辛烷-7-基)-1-乙基-6-氟-8-甲基-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(4, 7-二氮杂螺[2, 5]辛烷-7-基)-1-(2, 4-二氟苯基)-6-氟-8-甲基-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(4, 7-二氮杂螺[2, 5]辛烷-7-基)-6-氟-8-甲基-1-乙烯基-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(8-氨基-6-氮杂螺[3, 4]辛烷-6-基)-1-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(8-氨基-6-氮杂螺[3, 4]辛烷-6-基)-8-氟-1-环丙基-6-氟-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(8-氨基-6-氮杂螺[3, 4]辛烷-6-基)-6, 8-二氟-1-(2-氟乙基)-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-

羧酸：

7 - (8 - 氨基 - 6 - 氮杂螺 [3, 4] 辛烷 - 6 - 基) - 8 - 氟 - 6 - 氟 - 1 - (2 - 氟乙基) - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸；

7 - (8 - 氨基 - 6 - 氮杂螺 [3, 4] 辛烷 - 6 - 基) - 1 - 乙基 - 6, 8 - 二氟 - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸；

7 - (8 - 氨基 - 6 - 氮杂螺 [3, 4] 辛烷 - 6 - 基) - 8 - 氟 - 1 - 乙基 - 6 - 氟 - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸；

7 - (8 - 氨基 - 6 - 氮杂螺 [3, 4] 辛烷 - 6 - 基) - 6, 8 - 二氟 - 1 - (2, 4 - 二氟苯基) - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸；

7 - (8 - 氨基 - 6 - 氮杂螺 [3, 4] 辛烷 - 6 - 基) - 8 - 氟 - 6 - 氟 - 1 - (2, 4 - 二氟苯基) - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸；

7 - (8 - 氨基 - 6 - 氮杂螺 [3, 4] 辛烷 - 6 - 基) - 6, 8 - 二氟 - 1 - 乙烯基 - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸；

7 - (8 - 氨基 - 6 - 氮杂螺 [3, 4] 辛烷 - 6 - 基) - 8 - 氟 - 6 - 氟 - 1 - 乙烯基 - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸；

10 - (8 - 氨基 - 6 - 氮杂螺 [3, 4] 辛烷 - 6 - 基) - 9 - 氟 - 3 (S) - 甲基 - 2, 3 - 二氢 - 7 - 氧 - 7 H - 吡啶并 [1, 2, 3 - d e] [1, 4] - 氮氧杂萘 - 6 - 羧酸；

8 - (8 - 氨基 - 6 - 氮杂螺 [3, 4] 辛烷 - 6 - 基) - 9 - 氟 - 5 - (S) - 甲基 - 6, 7 - 二氢 - 1, 7 - 二氧 - 1 H, 5 H - 苯并 [i j] - 喹啉 - 2 - 羧酸；

1 - 环丙基 - 7 - (5, 8 - 二氮杂螺 [3, 5] 壬烷 - 8 - 基) - 6, 8 - 二氟 - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸；

8-氟-1-环丙基-7-(5,8-二氮杂螺[3,5]壬烷-8-基)-6-氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(5,8-二氮杂螺[3,5]壬烷-8-基)-6,8-二氟-1-(2-氟乙基)-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

8-氟-7-(5,8-二氮杂螺[3,5]壬烷-8-基)-6-氟-1-(2-氟乙基)-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(5,8-二氮杂螺[3,5]壬烷-8-基)-1-乙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

8-氟-7-(5,8-二氮杂螺[3,5]壬烷-8-基)-1-乙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(5,8-二氮杂螺[3,5]壬烷-8-基)-6,8-二氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

8-氟-7-(5,8-二氮杂螺[3,5]壬烷-8-基)-6-氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(5,8-二氮杂螺[3,5]壬烷-8-基)-6,8-二氟-1-乙烯基-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

8-氟-7-(5,8-二氮杂螺[3,5]壬烷-8-基)-6-氟-1-乙烯基-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

10-(5,8-二氮杂螺[3,5]壬烷-8-基)-9-氟-3-(S)-甲基-2,3-二氢-7-氧-7H-吡啶并[1,2,3-de][1,4]氮氧杂萘-6-羧酸;

10-(5,8-二氮杂螺[3,5]壬烷-8-基)-9-氟-3-(S)-甲基-2,3-二氢-7-氧-7H-吡啶并[1,2

, 3-de] [1, 4] 氮氧杂萘-6-羧酸;

8-(5, 8-二氮杂螺[3, 5]壬烷-8-基)-9-氟
5-(S)-甲基-6, 7-二氢-1, 7-二氧-1H, 5H-苯
并[ij]喹啉-2-羧酸;

7-(7-甲氨基-5-氮杂螺[2, 4]庚烷-5-基)-1
-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸;

7-(7-二甲氨基-5-氮杂螺[2, 4]庚烷-5-基)-
1-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸
; 和

8-氟-1-环丙基-7-(4-甲基-4, 7-二氮杂螺[2
, 5]辛烷-7-基)-6-氟-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-
羧酸。

这些具有含螺环的环胺部分的喹诺酮衍生物比相应的不带螺环的
喹诺酮衍生物更具亲脂性, 因此, 口服后更易吸收, 显示抗菌活性。

本发明的吡啶酮羧酸衍生物可用作游离化合物、酸成盐或其羧基
盐。所述酸成盐的实例包括无机酸盐, 例如盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐
、氢溴酸盐、氢碘酸盐、磷酸盐、以及有机酸盐, 例如乙酸盐、甲磺
酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐和乳
酸盐。

所述羧基盐的例子包括无机盐和有机盐, 例如: 碱金属盐(如:
锂盐、钠盐、钾盐), 碱土金属盐(如: 镁盐和钙盐), 铵盐, 三乙
胺盐, N-甲基葡聚糖酸盐, 以及三(羟甲基)氮甲盐。

这些游离化合物、酸成盐和吡啶酮羧酸衍生物羧基盐可以以水合
物形式存在。

另一方面, 羧基部分为酯的喹诺酮衍生物可用作前体药或合成中
间体。例如, 烷酯、苄酯、烷氧烷酯、苯烷酯和苯酯可用作合成中间

体。

用作前体药的酯是一类易于在体内分解形成游离羧酸的酯。因此，适宜的酯包括乙酸基甲酯、新戊酰氧甲酯、乙氧羰氧基酯、胆碱酯、二甲氨基乙酯、5-2,3-二氢化茛酯、苯并[c]呋喃酮烷基酯、5-取代-2-氧-1,3-二氧-4-基甲酯和多种氧代烷酯（如：3-乙酰基-2-氧丁酯）。

本发明化合物具有优异抗菌活性，因而可用作人药、兽药、鱼药、农药和食品防腐剂。

本发明化合物作为人用药物活性成分的剂量为每天每个成人用50 mg至1 g，优选的是每天每个成人用100 mg至300 mg。作为动物用药的剂量为每天每公斤体重用1至200 mg，优选的是每天每公斤体重用5至100 mg。应根据以下诸因素来调整日剂量。这些因素包括：预期用途（治疗用还是预防用），待治疗的人或动物的种类、体重或年龄，待治疗的病原微生物的种类，以及症状的严重程度等。

上述日剂量可分成每天1至4次。根据病原微生物或症状严重程度的不同，有必要偏离上述剂量范围。

本发明化合物对微生物具有广谱活性，可防止、减轻和/或治疗由这类病原体所引起的疾病。这些敏感细菌或细菌类微生物的例子包括葡萄球菌 S P、酿脓链球菌、溶血性链球菌、肠球菌、肺炎链球菌、淋球菌、大肠埃希杆菌、柠檬酸细菌 S P、志贺菌 S P、肺炎杆菌、肠杆菌 S P、沙雷菌 S P、变形杆菌 S P、绿脓假单胞菌、流感嗜血杆菌、不动细菌 S P、弯曲杆菌 S P 和衣原体。

可通过本发明化合物预防、减轻或治疗的疾病包括：肺炎、慢性支气管炎、扩散性全细支气管炎、伴随感染的支气管扩张、慢性呼吸病的二次感染、咽喉炎、扁桃体炎、急性支气管炎、肾盂肾炎、膀胱

炎、前列腺炎、附睾炎、淋球菌尿道炎、非淋球菌尿道炎、滤泡炎、疖、疖病、痈、丹毒、蜂窝织炎、淋巴管炎、淋巴结炎、瘰疬、皮下脓肿、汗腺炎、粉刺、感染性粉瘤、肛周脓肿、乳腺炎、创伤、烧伤或手术创伤后的表面二次感染、胆囊炎、胆管炎、中耳炎、鼻窦炎、睑炎腺炎、泪囊炎、睑板腺炎、角膜溃疡、杆菌性痢疾和肠道炎。

引起动物疾病的敏感微生物的例子包括：埃希杆菌 SP、沙门菌 SP、巴斯德菌 SP、血疱 SP、博代杆菌 SP、葡萄球菌 SP 和支原体 SP。下面列举动物疾病的若干例子。家禽病包括大肠杆菌病、鸡白痢菌病、禽的副伤害病、家禽霍乱、传染性感冒、葡萄球菌感染和支原体病；猪病包括大肠杆菌病、沙门菌病、巴斯德菌病、嗜血杆菌感染、萎缩性鼻炎、exudative 表皮炎和支原体病；牛病包括大肠杆菌病、沙门菌病、出血性败血症、支原体病、牛的触染性胸膜肺炎和牛的乳腺溃疡；狗病包括大肠杆菌状脓毒病、沙门菌病、出血性败血症、子宫积浓和膀胱炎；猫病包括出血性胸膜炎、膀胱炎、慢性鼻炎；小动物的病包括细菌性肠炎和支原体病。

可按照惯用的制备方法，可制备含一种或多种本发明化合物为活性成分的药剂。口服用药剂的例子包括片剂、粉剂、颗粒剂、胶囊剂、溶液、糖浆剂、酏剂和含油或含水混悬液。

固体制剂可含本发明活性化合物以及惯用赋形剂，例如填充剂、增量剂、结合剂、致湿剂、吸收加速剂、湿润剂、吸附剂和润滑剂。液体制剂可包括溶液、混悬液或乳剂。这些制剂除包含活性化合物外，还可含惯用赋形剂、例如增溶剂、乳化剂、稳定剂或防腐剂。将含有上述成分的本发明化合物溶液装入容器（如：安瓿或上瓶）中，接着，通过冻干，将该溶液固化。使用时进行稀释，使冻干的制剂溶解。所用容器既可含单次剂量也可含多次剂量。

局部用制剂的实例包括溶液混悬液、乳剂、油膏、凝胶、乳膏、

洗液和喷雾液。

本发明化合物也可作为口服或非口服药施用于动物。这类药可与饲料或水混合在一起施用。可按照本领域惯用的方法制备兽药制剂或添加剂。这类制剂包括粉剂、细颗粒剂、颗粒剂、可溶化剂、糖浆剂、溶液和注射液。

下面是制剂组方实例。这些配方纯粹用于说明本发明，决不能视为限制本发明。

配方实例 1

每一胶囊剂含有

化合物 3 2 b	1 0 0 . 0 m g
玉米淀粉	2 3 . 0 m g
羧甲基纤维素钙	2 2 . 5 m g
羟丙甲基纤维素	3 . 0 m g
硬脂酸镁	1 . 5 m g
	1 5 0 . 0 m g

配方实例 2

溶液含有

化合物 3 1 b	1 至 1 0 g
醋酸或氢氧化钠	0 . 5 至 1 g
对羟基苯甲酸乙酯	0 . 1 g

纯化水	8 8 . 9 至 9 8 . 4 g
	1 0 0 . 0 g

配方实例 3

与饲料混合用的粉剂含有：

化合物 55b	1 至 10 g
玉米淀粉	98.5 至 99.5 g
轻质无水硅酸	0.5 g
	100.0 g

虽然本说明书介绍了本发明的优选实施例，但应理解到，这并不是对其作限制。

以下实施例是对本发明的进一步说明，决不构成对其范围的限制。

按照日本色谱协会规定的方法 (Chemotherapy 29 (1), 76 (1981)) 进行抗菌活性测定。抗菌活性表列于反应式之后。所述反应是合成各种含螺环的环胺衍生物，用于制备喹诺酮环的中间体和各种螺环化合物。

对照实施例 1

7-氨基-5-氮杂螺[2.4]庚烷的合成

1) 1-乙酰-1-环丙烷羧酸乙酯 (化合物 2)

将 15 g 1, 2-二溴甲烷、23 g 碳酸钾和 150 ml N, N-二甲基甲酰胺 (DMF) 加到 10.4 g 乙酰乙酸乙酯中，并在室温下将混合物搅拌 2 天。滤掉不溶性物质后，减压下将滤液蒸干，将水加到残余物中。用氯仿提取混合物。提取液用无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂。然后对该轻质黄油状残余物进行真空蒸馏，得到 7.5 g 馏分，即标题化合物 2，沸点为 70-71°C/2-3 mmHg。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.30 (3H, t, J = 7 Hz), 1.48 (4H, s),

2.49 (3H, s), 4.24 (2H, q, J = 7 Hz)

2) 5-苄基-4, 7-二氧-5-氮杂螺[2.4]庚烷 (化合物

4)

将 7 g 化合物 2 溶于 50 ml 乙醇中，然后于室温、搅拌下向其中滴加入 8.0 g 溴。在室温下搅拌 2 小时后，减压除去多余的溴，得到 1-溴乙酰-1-环丙烷羧酸乙酯（化合物 3）。将该产物（未进行提纯），直接溶于 50 ml 乙醇中，并于搅拌和冷却下滴入 12 g 苄胺。接着于室温下将混合物搅拌 24 小时，此后减压除去溶剂。将残余物溶解于 200 ml 氯仿中，依次用 1 N 盐酸和饱和的氯化钠水溶液洗涤溶液，用无水硫酸钠干燥。然后除去溶剂，残余物经硅胶层析，用 2% 甲醇-氯仿作洗脱剂，由此得到 2.3 g 呈淡黄色结晶状的标题化合物 4。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.6-1.8 (4 H, m), 3.78 (2 H, s),
4.68 (2 H, s), 7.2-7.45 (5 H, br s)

3) 5-苄基-7-(羟基亚氨基)-4-氧-5-氮杂螺[2, 4]-庚烷（化合物 5）

将 700 mg 羟基胺盐酸盐、200 mg 三乙胺和 10 ml 乙醇加到 670 mg 化合物 4 中。室温下将混合物搅拌过夜。然后减压除去溶剂，将残余物溶解于 10% 柠檬酸水溶液中，用氯仿提取。用 1 N 氢氧化钠水溶液提取氯仿层，用浓盐酸将水层酸化。用氯仿提取。用无水硫酸钠将该提取液干燥，减压蒸去溶剂，得到 490 mg 呈无色结晶状的标题化合物 5。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.3-1.7 (4 H, m), 3.80^{*}和 4.10^{*} (2 H, s), 4.60^{**}和
4.70^{**} (2 H, s), 7.38 (5 H, arm)

(^{*}, ^{**}: 顺式和反式异构体的混合物)

4) 7-氨基-5-氮杂螺[2, 4]庚烷(化合物7)

将490mg化合物5溶于80ml无水四氢呋喃中,接着加入500mg氢化铝锂,并将混合物回流8小时。然后,于室温下,依次将0.5ml水、0.5ml 15%氢氧化钠水溶液和1.5ml水加入,并滤去不溶性物质。减压浓缩滤液,得到7-氨基-5-苄基-5-氮杂螺[2, 4]庚烷(化合物6)。不经提纯将该产物直接溶于20ml乙醇中,加入10%钨-炭后,于4.5 kg/cm²和50℃下进行催化氢化。反应6小时后,滤掉催化剂,于减压和不高于室温的温度下浓缩滤液。由此得到作为粗制产物的标题化合物7。无需提纯,化合物7便可用于各种反应。

5) 7-[(R)-N-对甲苯磺酰丙基]氨基-5-苄基-5-氮杂螺[2, 4]庚烷(化合物8)

制备2.8g化合物6、1.5g三乙胺和50ml二氯甲烷的混合物,在冰冷却和搅拌下,于10分钟内,将(R)-N-对甲苯磺酰丙基氯(由4g(R)-N-对甲苯磺酰脯氨酸和过量亚硫酸氯制得)的10ml二氯甲烷溶液滴加到上述混合物中。然后在室温下将混合物搅拌3小时。用饱和的碳酸氢钠水溶液和饱和的氯化钠水溶液洗涤反应混合物,用无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂,残余物经闪层析(硅胶80g)提纯。由乙酸乙酯馏分中得到3.5g呈浆状的标题化合物8。

6) 7-[(R)-N-对甲苯磺酰丙基]氨基-5-苄氧基羰基-5-氮杂螺[2, 4]庚烷(化合物9)和旋光异构体(化合物9a和化合物9b)

将3.5g化合物8和2.5ml氯代碳酸苄酯加到4ml无水二氯甲烷中,并于室温下将混合物搅拌12小时。再次加入4ml氯代碳酸苄酯后,将混合物搅拌5小时。然后将氯仿加到反应混合物中

。依次用饱和的碳酸氢钠水溶液和饱和的氯化钠水溶液洗涤混合物，用无水硫酸镁干燥。随后减压除去溶剂，残余物经闪层析（硅胶 85 g）提纯。从乙酸乙酯-正己烷（2：1-4：1，V/V）馏分中得到 3 g 呈淡黄色油状的标题化合物 9，立即用 HPLC 层析提纯，得到 1.40 g 化合物 9 a 和 1.45 g 化合物 9 b。

柱：Nucleosil[®] 50-5 (20×250 mm)

洗脱剂：乙酸乙酯

流速：11 ml/分钟

保留时间：9 a：19.5 分钟

9 b：21 分钟

9 a： $[\alpha]_D^{25} +133.6^\circ$ (C=0.75, 氯仿)

9 b： $[\alpha]_D^{25} +76.0^\circ$ (C=0.85, 氯仿)

7) 旋光的 7-氨基-5-氮杂螺[2, 4]庚烷（化合物 7 a 和化合物 7 b）

将 1.4 g 化合物 9 a 溶解于 20 ml 乙醇中，随后加 15 ml 2 N 氢氧化钠水溶液。将混合物回流 19 小时。然后用浓盐酸将反应混合物酸化，用氯仿洗涤两次，用乙酸乙酯洗涤一次。然后减压浓缩水层，得到无色的固体残余物。将 10 ml 50% 氢氧化钠水溶液加到该无色固体中，将混合物减压蒸馏，得到含化合物 7 a 的水溶液。将该馏出物直接用于下一步反应。

按类似方法，由化合物 9 b 制得另一化合物 7 b。

8) 7-叔丁氧羰基氨基-5-氮杂螺[2, 4]庚烷（化合物 11）

将 800 mg 化合物 6 溶解于 30 ml 四氢呋喃中，随后在室温下加入 1.2 g 2-(叔丁氧羰氧基亚氨基)-2-苯基乙腈 (BOC-ON)，在同一温度下将混合物搅拌 2 小时。接着，减压除去溶剂，将氯仿加到残余物中。用 10% 柠檬酸水溶液提取混合物。

用 1 N 氢氧化钠水溶液将该柠檬酸提取液的 P H 调至 ≥ 10 ，并用氯仿提取。用无水硫酸钠干燥提取液，减压除去溶剂，得到 900 mg 7-叔丁氧羰基氨基-5-苄基-5-氮杂螺[2, 4]庚烷（化合物 10）。将 870 mg 化合物 10 溶解于 15 ml 乙醇中，在 500 mg 10% 钨-炭存在下，于 40 °C 和 4.5 kg/cm² 压力下催化氢化 2 小时。然后滤出催化剂，减压浓缩滤液，得到标题化合物 11。该产物无需纯化便可用于取代反应。

对照实施例 2

有旋光活性的 7-氨基-5-氮杂螺[2, 4]-庚烷的合成

1) 5-[(1R)-苄乙基]-4, 7-二氧-5-氮杂螺[2, 4]-庚烷（化合物 12）

将化合物 2 溶于 200 ml 乙醇中，然后于室温搅拌下滴入 40 g 溴，室温搅拌 2 小时后，减压除去过量的溴和溶剂，得到 1-溴代乙酰基-1-环丙烷羧酸乙酯（化合物 3），该产物不用纯化，直接溶于 200 ml 乙醇中，在搅拌和冷却下将 33 g R-(+)-1-苄基乙胺和 27 g 三乙胺同时滴入，1 小时滴完。然后于室温下搅拌 2 天。滤除不溶物，减压除去乙醇。将残留物溶于 300 ml 乙酸乙酯中，依次用 1 N HCl 液、饱和的 NaHCO₃ 液和饱和的 NaCl 液洗涤，有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥，减压除去溶剂，残留物用硅胶（200 g）柱层析，用氯仿-2% 甲醇/氯仿作洗脱系统，得标题化合物 12，无色结晶。

m.p.: 98-103 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

1.4-1.8 (4H, m), 1.62 (3H, d, J = 7.2 Hz),

3.5 (1H, d, J = 18 Hz), 3.9 (1H, d, J = 18 Hz),

5.82 (1H, q, J = 7.2 Hz), 7.36 (5H, s)

2) 5 - [(I R) - 苯基乙基] - 7 - 羟基亚氨基 - 4 - 氧 - 5 - 氮杂螺 [2 , 4] 庚烷 (化合物 1 3)

将 1 . 6 g 盐酸羟胺, 2 . 3 g 三乙胺和 8 0 m l 乙醇加入 3.35 g 化合物 1 2 中, 该混合物于室温搅拌 2 小时, 减压蒸去溶剂, 用氯仿提取残余物, 用 1 0 % 柠檬酸水溶液和饱和的 N a C l 水溶液洗提取液, 用无水 N a₂S O₄ 干燥有机层, 减压除去溶剂, 得 3 . 5 g 标题化合物 1 3 , 无色结晶。

m.p.: 188-194°C

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

1.2-1.4 (2H, m), 1.53 (3H, d, J = 7.2 Hz, & 2H, m),
3.8 (1H, d, J = 18 Hz), 4.16 (1H, d, J = 18 Hz),
5.63 (1H, q, J = 7.2 Hz), 7.32 (5H, s)

3) 7 - 氨基 - 4 - 氧 - 5 - [(I R) - 苯基乙基] - 5 - 氮杂螺 [2 , 4] 庚烷 (化合物 1 4 a 和化合物 1 4 b)

将 3 . 5 g 化合物 1 3 和 7 . 5 m l 烷内氏镍加入 1 5 0 m l 甲醇中, 室温下催化还原 1 2 小时, 滤去催化剂, 减压除去溶剂, 残留物用硅胶 (1 0 0 g) 柱层析, 用 5 % 甲醇 / 氯仿洗脱, 得 1 . 0 g 化合物 1 4 b (从先洗出的馏分中得到) 和 0 . 8 g 化合物 1 4 a , 均为无色油。

14b: ¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.8-1.4 (4H, m), 1.52 (3H, d, J = 7 Hz),
2.87 (1H, dd, J = 10, 3 Hz), 3.3-3.9 (2H, m),

4.27 (2H, br s), 5.42 (1H, q, $J = 7$ Hz),
7.29 (5H, s)

14a: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.6-1.3 (4H, m), 1.40 (2H, s),
1.53 (3H, d, $J = 7.2$ Hz),
2.99 (1H, dd, $J = 12.8, 7.2$ Hz),
3.15-3.45 (2H, m), 5.52 (1H, q, $J = 7.2$ Hz),
7.30 (5H, s)

4) 7-氨基-5-[(1R)-苯基乙基]-5-氮杂螺[2, 4]庚烷(化合物15a和化合物15b)

将1.0g化合物14b和500mg氢化铝锂加入50ml无水四氢呋喃中, 回流17小时, 冷却后, 相继将0.5ml水、0.5ml 15.96N NaOH液和1.5ml水加入反应混合物中, 于室温搅拌30分钟, 滤去不溶物, 并用四氢呋喃洗, 洗液和滤液合并, 干燥, 减压除去溶剂, 得940mg标题化合物15b, 亮黄色油。同样用800mg化合物14a制得了755mg化合物15a。

15b: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.2-0.8 (4H, m), 1.35 (3H, d, $J = 6.6$ Hz),
1.6-2.0 (2H, br m), 2.2-3.1 (4H, m),
3.24 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 3.5-3.9 (1H, m),

7.28 (5H, br s)

15a: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.3-0.9 (4H, m), 1.36 (3H, d, $J = 6.7 \text{ Hz}$),

1.8-2.2 (2H, m), 2.2-3.2 (4H, m),

3.24 (1H, q, $J = 6.7 \text{ Hz}$), 3.6-3.9 (1H, m),

7.28 (5H, br s)

5) 7-(叔丁氧羰基氨基)-5-[(1R)-苯基乙基]-5-氮杂螺[2,4]庚烷(化合物16a和化合物16b)

将764mg化合物15b和1.3g BOC-ON加入20ml无水四氢呋喃中,室温下搅拌4小时,用乙酸乙酯稀释,用1N NaOH水溶液洗两次,水洗一次,用10%柠檬酸水溶液提取,水层用乙酸乙酯洗一次,在冷却下用15%NaOH水溶液调至碱性,用氯仿提取3次,合并有机层,用饱和的NaOH液洗,干燥,除去溶剂,残留物用硅胶(20g)柱层析,氯仿-甲醇(20:1, 10:1)洗脱,得690mg标题化合物16b,静置后结晶析出,用正己烷洗结晶。用相同方法制备了标题化合物16a。16b: 无色结晶

m.p.: 103-105°C

$[\alpha]_{\text{D}}$ -15.2° ($c = 1.475$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.4-0.9 (4H, m), 1.36 (3H, d, $J = 7.2 \text{ Hz}$),

1.44 (9H, s), 2.42 (2H, AB q, $J = 10.2 \text{ Hz}$),

2.79 (2H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 3.24 (1H, q, $J = 7.2 \text{ Hz}$),

3.6-4.0 (1H, m), 4.6-5.1 (1H, br d), 7.28 (5H, s)

元素分析: $C_{19}H_{28}N_2O_2$

计算值: C 72.12, H 8.92, N 8.85

测定值: C 71.63, H 9.07, N 8.64

16a:

m.p.: 94-97°C

$[\alpha]_D +47.6^\circ$ (c = 0.89, $CHCl_3$)

1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm:

0.4-0.9 (4H, m), 1.33 (3H, d, J = 6.6 Hz),

1.40 (9H, s), 2.29 (1H, d, J = 9 Hz),

2.44 (1H, dd, J = 10.8, 3.6 Hz),

2.77 (1H, d, J = 9 Hz), 2.88 (1H, dd, J = 10.8,

5.3 Hz), 3.22 (1H, q, J = 6.6 Hz), 3.6-3.9 (1H, m),

4.7-5.2 (1H, br d), 7.27 (5H, s)

元素分析

$C_{19}H_{28}N_2O_2$

计算值: C 72.12, H 8.92, N 8.85

测定值: C 71.86, H 9.36, N 8.68

6) 7-叔丁氧羰基氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷(化合物 11a 和化合物 11b, 化合物 11 的旋光异构体)

将 650 mg 化合物 16a 和 500 mg $p d/c$ (50%水

浸湿)加入30ml乙醇中,在4.2atm. 压力下进行催化还原反应,用钨灯加热反应器,反应进行6小时。滤去催化剂,将母液减压浓缩至干,得油状残留物,用乙酸乙酯稀释后,用10%柠檬酸水溶液提取两次,用15%NaOH液将水层调至碱性,用氯仿提取3次,合并氯仿提取液,用水洗,干燥,除去溶剂,得440mg标题化合物11b粗产物。按相同方法还制得标题化合物11a。化合物11b和11a的 $^1\text{H-NMR}$ 光谱完全一致。

17b: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.4-1.0 (4H, m), 1.42 (9H, s),
2.71 (1H, d, $J = 10.2\text{ Hz}$),
2.92 (1H, dd, $J = 10.8, 3.6\text{ Hz}$),
3.01 (1H, d, $J = 10.2\text{ Hz}$),
3.33 (1H, dd, $J = 10.8, 5.4\text{ Hz}$), 3.5-3.9 (1H, m),
5.0-5.4 (1H, br d)

对照实施例3

4, 7-二氮杂螺[2, 5]辛烷的合成

1) 环丙烷基-1, 1-二溴酰胺(化合物18)

将14.0g环丙烷基-1, 1-二酰胺化合物17混入35g溴中,于室温搅拌下,将130ml KOH水溶液(含14g KOH)滴入,搅拌1小时后,用冰冷却,过滤收集生成的结晶,用冰水洗,空气中干燥,然后于66℃减压干燥2小时,得28.6g标题化合物18。

2) 4, 6-二氮杂螺[2, 4]庚烷-5, 7-二酮(化合物

19)

在冰冷却和搅拌下，将26g化合物18加入由9.1g金属钠和无水甲醇制备的甲醇钠溶液中，移去冰浴，继续搅拌，内温从约5℃开始缓慢上升，升至约20℃后，便剧烈上升至甲醇的沸腾温度，将反应混合物保持回流10分钟，冷却至室温，减压浓缩至干，加入丙酮，过滤收集结晶，用丙酮洗，将洗液和滤液合并，减压浓缩，得标题化合物19粗品，不用纯化，直接用于下步反应。

3) 1-氨基环丙烷羧酸(化合物20)和1-叔丁氧羰基氨基环丙烷羧酸(化合物21)

将上述化合物19粗品溶于60ml水中，然后加入15g Ba(OH)₂，于不锈钢高压釜中加热(外温170℃)2小时，然后静置过夜，滤去析出的BaCO₃，将碳酸铵加入滤液中，将沉淀出来的BaCO₃滤出，将滤液浓缩，得标题氨基化合物20的粗产物，不经纯化，将化合物20与BOC-ON反应，进行叔丁氧羰基化，得2.5g标题化合物21

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.85(2H, t), 2.05(9H, s), 2.15(2H, t)

4) (1-叔丁氧羰基氨基-1-环丙基羧基氨基)乙酸乙酯(化合物22)

将700ml化合物21溶于50ml二噁烷中，将800mg二环己烷基碳化二亚胺和600mg甘氨酸乙酯盐酸盐加入，然后在室温搅拌下，将400mg三乙胺的二噁烷(10ml)溶液缓慢滴入，然后搅拌3小时，减压除去溶剂，残留物用硅胶柱层析，用5%甲醇/氯仿液洗脱，得700mg标题化合物22。

5) (1-氨基-1-环丙基羧基氨基)乙酸乙酯(化合物23)

将10ml三氟乙酸和0.5g苯甲醚加入680mg化合物22

中，室温下搅拌 2 小时，减压蒸去溶剂，将 K_2CO_3 水溶液加入残留物，使 PH 大于 10，用 $NaCl$ 饱和后，用氯仿提取，用无水 Na_2SO_4 干燥氯仿层，减压除去溶剂，得 410 mg 化合物 23。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm:

0.85 (2H, t), 1.28 (3H, t), 1.46 (2H, t, $J = 4$ Hz),
1.68 (2H, br s), 4.21 (2H, t, $J = 7$ Hz),
4.40 (2H, d, $J = 7$ Hz)

6) 4, 7-二氮杂螺[2, 5]辛烷-5, 8-二酮(化合物 24)

当将 500 mg 化合物 23 于 220 °C 油浴上加热时，它起泡并固化，加热持续 20 分钟后，冷却至室温，由此产生标题化合物 24 粗产物。

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ ppm:

0.96 (2H, t), 1.17 (2H, t, $J = 4$ Hz),
3.86 (2H, $J = 3$ Hz), 8.0, 8.25 (each 1H, br s)
7) 4, 7-二氮杂螺[2, 5]辛烷(化合物 25)

将 350 mg 化合物 24 混悬于 200 ml 无水四氢呋喃中，加入 0.6 g 氢化铝锂，回流 14 小时。冰冷却下依次加入 0.6 g 水、0.6 g 15% $NaOH$ 水溶液和 1.8 g 水，滤出生成的沉淀，用四氢呋喃和乙醚充分洗涤，将洗液和滤液合并，减压蒸去溶剂，得标题化合物：4, 7-二氮杂螺[2, 5]辛烷粗产物(化合物 25)，不用纯化，直接用于取代反应。

对照实施例 4

苯甲酸衍生物的合成

1) 3-氯-2,4,5-三氟苯甲酸 (化合物 27)

将 9.3 g 无水 CuCl 和 8.8 g 亚硝酸叔丁酯加入 150 ml 乙腈中, 加热至 60 °C, 搅拌下将 1.1 g 3-氨基-2,4,5-三氟苯甲酸 (化合物 26) 加入, 搅拌 20 分钟, 冷却后, 加入 500 ml 15% HCl 液, 用乙酸乙酯提取, 用无水 Na_2SO_4 干燥提取液, 减压除去溶剂, 残留物用硅胶 (100 g) 柱层析, 用氯仿洗脱, 得 8.4 g 3-氯-2,4,5-三氟苯甲酸, 无色针状结晶。
m. p. 114-115 °C

元素分析: $\text{C}_7\text{H}_2\text{ClF}_3\text{O}_2$

计算值: C 39.93; H 0.96

测定值: C 39.87; H 1.04

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

7.76 (1H, ddd, $J = 6.5, 8.5, 9.9 \text{ Hz}$)

8.6-9.2 (1H, brs)

2) 2,4,5-三氟-3-碘苯甲酸 (化合物 28)

将 10 g CuI 和 8.8 g 亚硝酸叔丁酯加入 150 ml 乙腈中, 加热至 60 °C, 搅拌下将 1.1 g 3-氨基-2,4,5-三氟苯甲酸加入, 搅拌 20 分钟, 冷却后加入 500 ml 15% HCl , 用乙酸乙酯提取, 用无水 Na_2SO_4 干燥有机层, 减压除去溶剂, 用 100 g 硅胶柱层析残留物, 用氯仿洗脱, 收集含目标化合物的馏分, 减压除去溶剂, 残余物于正己烷中重结晶, 得 8.4 g 标题化合物 28, 无色结晶。

m. p. 121-122 °C

元素分析: $\text{C}_7\text{H}_2\text{F}_3\text{IO}_2 \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$

计算值: C 28.26; H 0.51

测定值: C 28.19; H 0.76

MS (m/z): 302 (M^+)

按相同方法, 用无水CuBr制备了 3-溴-2, 4, 5-三氟苯甲酸 (化合物29)

m. p.: 124-125°C

3) 3, 4, 5-三氟苯甲酸 (化合物30)

3-1 直接脱胺

将1.8g亚硝酸叔丁酯溶于5ml无水二甲基甲酰胺中, 于60°C搅拌下将2.0g 3-氨基-2, 4, 5-三氟苯甲酸加入, 搅拌20分钟后注入50ml水中, 用二乙醚提取, 有机层用无水Na₂SO₄干燥, 减压浓缩至干, 残留物用硅胶柱层析, 用氯仿洗脱, 得1.1g标题化合物30结晶。

3-2 溴代化合物的还原

将5.0g 3-溴-2, 4, 5-三氟苯甲酸 (化合物29)、30ml乙酸、2.0g乙酸钠和1.0g 5% Pd/C的混合物置于氢气环境中还原反应4小时, 滤出催化剂, 将滤液减压浓缩至干, 用乙酸乙酯提取残留物, 用水洗提取液, 用Na₂SO₄干燥, 减压除去溶剂, 得3.2g标题化合物30, 无色结晶。

30: ¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

7.10 (1H, ddd, $J = 6.5, 9, 9\text{Hz}$), 7.96 (1H, ddd, $J = 6.3, 8.5, 9.8\text{Hz}$), 9.2-9.6 (1H, br s)

实施例1

7-(7-氨基-5-氮杂螺[2, 4]庚烷-5-基)-1-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸 (化合物31)

将 300 mg 7-氨基-5-氮杂螺[2, 4]庚烷和 250 mg 1-环丙基-6, 7, 8-三氟-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸加入二甲基亚砜中, 于 100 °C 加热 30 分钟, 冷却后减压蒸除溶剂, 加入乙醇使残余物结晶, 过滤收集粗结晶, 将其混悬于乙醇中, 加入 28% 的氨水使其溶解, 然后加入 50 mg 活性炭, 过滤, 加热将滤液浓缩, 过滤收集结晶, 得 170 mg 标题化合物 31。
m. p. : 238 - 245 °C

元素分析: $C_{11}H_{11}F_3O_3 \cdot 1/2 H_2O$

计算值: C 59.37, H 5.24, N 10.93

测定值: C 59.63, H 5.71, N 10.85

实施例 2

化合物 31 的旋光异构体 (化合物 31a 和化合物 31b) 的合成。

将 140 mg 1-环丙基-6, 7, 8-三氟-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸混悬于 2 ml 二甲基亚砜中, 将 66 mg 三乙胺和过量的有旋光活性的氨基化合物 7a 的水溶液加入, 于 120 °C 加热 3 小时, 减压除去溶剂, 残留物用制备型 TLC 纯化 (用氯仿/甲醇/水 = 7: 3: 1 展开), 得到的结晶于含 28% 氨水的乙醇中重结晶, 得到 40.5 mg 化合物 31a, 亮黄色微结晶体。

用与化合物 7b 相同的方法制得了 34 mg 化合物 31b。

(+)-7-(7-氨基-5-氮杂螺[2, 4]庚烷-5-基)-1-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸 31a

m. p. 221 - 235 °C (decomp.)

$[\alpha]_D^{25} +116.2^\circ$ (C = 0.575, 浓氨水)

元素分析: $C_{11}H_{11}F_2O_3 \cdot 1/2 H_2O$

计算值: C 59.37, H 5.24, N 10.93

测定值: C 59.31, H 5.02, N 10.93

(-)-7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-8-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸 31b

m. p.: 227-240°C (分解)

$[\alpha]_D = -106.3^\circ$ (C=0.365, 浓氨水)

元素分析: $C_{11}H_{11}F_2N_3O_3 \cdot 1/2 H_2O$

计算值: C 59.37, H 5.24, N 10.93

测定值: C 59.33, H 4.90, N 10.65

实施例 3

7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-8-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸 (化合物 32)

将 200 mg 8-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸、150 mg 化合物 11 和 70 mg 三乙胺加入 5 ml 乙腈中, 回流 24 小时, 冷却后, 减压除去溶剂, 加入水, 过滤收集沉淀, 先后用水、乙腈、乙醇和乙醚洗涤, 干燥, 得 245 mg 7-(7-叔丁氧羰基氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-8-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸, m. p. 205-207°C。

将 0.3 ml 苯甲醚和 5 ml 三氟乙酸加入 200 mg 上述羧酸中, 室温下搅拌 30 分钟, 减压除去溶剂, 加入水, 用 1N NaOH 液调至碱性, 用氯仿洗两次, 然后用 10% 柠檬酸中和 (pH 7.4), 用氯仿提取 3 次, 用水洗提取液, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 减压除去溶剂, 残留物于含浓氨水的乙醇中重结晶, 得 105 mg 标题化

合物 3 2。

m. p. 235 - 240 °C (分解)

元素分析: $C_{11}H_{11}ClF_2N_3O_3 \cdot 1/4 H_2O$

计算值: C 57.58, H 4.96, N 10.60

测定值: C 57.64, H 5.33, N 10.37

实施例 4

7 - (7 - 氨基 - 5 - 氮杂螺 [2, 4] 庚烷 - 5 - 基) - 1 - 环丙基 - 6 - 氟 - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸 (化合物 3 3)

将 250 mg 1 - 环丙基 - 6, 7 - 二氟 - 2, 3 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸和 250 mg 化合物 1 1 加入 4 ml 二甲基亚砜中, 于 120 °C 加热 2 小时, 冷却后, 减压除去溶剂, 加入乙醇结晶, 过滤收集, 得 7 - (叔丁氧羰基氨基 - 5 - 氮杂螺 [2, 4] 庚烷 - 5 - 基) - 1 - 环丙基 - 6 - 氟 - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 羧酸粗产物。

将 5 ml 三氟乙酸加入上述产物中, 室温下搅拌 30 分钟, 除去叔丁氧羰基。然后减压除去溶剂, 将残留物溶于 1 N NaOH 水溶液中, 用氯仿水洗, 并用 1 N HCl 调 pH 至 7.0, 使结晶析出, 过滤收集结晶, 于含浓氨水的乙醇中重结晶, 得 200 mg 标题化合物 3 3。

m. p. : 249 - 252 °C

元素分析: $C_{11}H_{12}FN_3O_3$

计算值: C 63.85, H 5.64, N 11.76

测定值: C 63.61, H 5.94, N 11.71

实施例 5 和 6

按与实施例 4 基本类似的方法制备了 7 - (7 - 氨基 - 5 - 氮杂

螺[2, 4]庚烷-5-基)-6-氟-1-(2, 4-二氟苯基)-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸(化合物34), m. p. 226-228℃; 和7-(7-氨基-5-氮杂螺[2, 4]庚烷-5-基)-1-环丙基-6-氟-1, 4-二氢-4-氧-1, 8-二氮杂萘-3-羧酸(化合物35), m. p. 256-257℃。

实施例7

10-(7-氨基-5-氮杂螺[2, 4]庚烷-5-基)-9-氟-2, 3-二氢-3-(S)-甲基-7-氧-7-氢-吡啶并[1, 2, 3-de][1, 4]-氧氮杂萘-6-羧酸(化合物36)。

将300mg 9, 10-二氟-2, 3-二氢-3-(S)-甲基-7-氧-7H-吡啶并[1, 2, 3-de][1, 4]-氧氮杂萘-6-羧酸BF₃·OEt₂螯合物和250mg化合物11加入5ml二甲基乙酰胺中, 室温下搅拌3小时, 减压除去溶剂, 将1ml三乙胺和30ml 95%甲醇加入残留物中, 回流6小时, 冷却, 减压蒸去溶剂, 用乙醇研磨残留物, 过滤收集结晶, 按实施例4中所述方法处理, 除去叔丁氧羰基, 得170mg标题化合物36粗产物, 将其溶于含浓氨水的乙醇中, 用活性炭处理并重结晶, 得110mg标题化合物36, m. p. 236-237℃。

实施例8

1-环丙基-7-(4, 7-二氮杂螺[2, 5]辛烷-7-基)-6-氟-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸(化合物37)

将200mg 1-环丙基-6, 7-二氟-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸和200mg 4, 7-二氮杂螺[2, 5]辛烷粗品(化合物25)加入10ml二甲基亚砜中, 然后加入0.3ml三乙胺, 将混合物用120℃的浴加热2小时, 减压除去溶剂,

残留物用硅胶柱层析，用氯仿/甲醇/水（15：3：1 V/V）洗脱，收集含目标化合物馏分，得到的粗产物于含浓氨水的乙醇中重结晶，得160mg标题化合物37。

m.p.: 243-245°C (decomp.)

元素分析 : $C_{19}H_{20}N_3O_3F \cdot \frac{1}{2}H_2O$

计算值 : C 63.03, H 5.71, N 11.61

测定值 : C 62.88, H 5.99, N 11.64

1H -NMR (NaOD-DSS) δ ppm:

0.97 (2H, t, $J = 6$ Hz), 1.12 (2H, m),

1.36 (2H, br t), 1.48 (2H, br t, $J = 6$ Hz),

7.64 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 14$ Hz),

8.52 (1H, s)

实施例9

7-(7-乙酰氧基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-8-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸(化合物38)

将360mg 8-氯-1-环丙基-6,7-二氟-3-氧-3,4-二氢喹啉-3-羧酸和1ml三乙胺加入900mg 7-乙酰氧基-5-氮杂螺[2,4]庚烷(化合物69)的无水乙腈(10ml)溶液中，回流2.5天。(3小时后再加入400mg上述氮杂螺庚烷)，用氯仿稀释反应混合物，用10%柠檬酸水溶液洗有机层，干燥减压除去溶剂。

残留物用硅胶 (20 g) 柱层析, 用氯仿和含 3% 甲醇的氯仿洗脱。

收集含目标化合物的馏分, 减压除去溶剂, 加入少量乙醇至残留物中, 温热, 静置, 过滤收集结晶, 用二异丙醚洗, 得 174 mg 标题化合物 38, m. p. 179-182°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.72-1.00 (4H, m), 1.00-1.40 (4H, m), 2.10 (3H, s),
7.95 (1H, d), 8.87 (1H, s)

实施例 10

7-(7-羟基-5-氮杂螺[2, 4]庚烷-5-基)-8-氯-1-环丙基-6-氟-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸 (化合物 39)

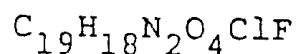
将 174 mg 7-(7-乙酰氧基-5-氮杂螺[2, 4]庚烷-5-基)-8-氯-1-环丙基-6-氟-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸 (化合物 38) 混悬于 8 ml 乙醇中, 然后加入 1.5 ml 1N NaOH 水溶液, 在室温下搅拌 10 分钟, 减压除去溶剂, 加入氯仿, 用水洗混合物, 用 1N HCl 酸化水层, 并用氯仿提取, 将提取液干燥, 减压除去溶剂, 残留物于氨水乙醇溶液中重结晶, 得 127 mg 标题化合物 39。

m.p.: 242-244°C

$^1\text{H-NMR}$ (1N NaOD) δ :

0.53-1.17 (8H, m), 2.98, 3.35 & 3.74 (each 1H),
4.09-4.13 (3H, m), 7.59 (1H, d), 8.45 (1H, s)

元素分析



计算值 : C 58.10, H 4.62, N 7.13

测定值 : C 58.39, H 4.65, N 7.27

实施例 11

7 - (7 - 羟基亚氨基 - 5 - 氮杂螺 [2, 4] 庚烷 - 5 - 基) - 8 - 氟 - 1 - 环丙基 - 6 - 氟 - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸 (化合物 40)

将 0.5 ml 苯甲醚加入 678 mg 5 - 叔丁氧羰基 - 7 - 羟基亚氨基 - 5 - 氮杂螺 [2, 4] 庚烷 (化合物 67) 中, 然后在冰冷却下加入 5 ml 三氟乙酸, 同温下搅拌 30 分钟, 减压除去溶剂, 将 100 ml 无水乙腈加入残留物中, 然后将 300 mg 8 - 氟 - 1 - 环丙基 - 6, 7 - 二氟 - 4 - 氧 - 3, 4 - 二氢喹啉 - 3 - 羧酸和 1 ml 三乙胺加入, 回流 9 小时, 减压除去溶剂, 将甲醇加入残留物中, 将不溶物滤除, 使母液静置 2 天, 过滤收集结晶, 于氨水乙醇液中重结晶, 得 58 mg 标题化合物 40。

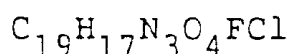
m. p. 239 - 242 °C

$^1\text{H-NMR}$ (1 N NaOD) δ :

0.70-1.05 (8H, m), 3.50 (2H, s), 4.09-4.12 (1H, m),

4.29 (2H, s), 7.65 (1H, d, $J = 15$ Hz), 8.46 (1H, s).

元素分析



计算值 : C 56.24, H 4.22, N 10.35

测定值 : C 56.34, H 4.34, N 10.32

实施例 1 2

(-)-10-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-9-氟-2,3-二氢-3-(S)-甲基-7-氧-7-氢-吡啶并[1,2,3-de][1,4]氧氮杂萘-3-羧酸(化合物 36b)

将 280 mg (-)-9,10-二氟-2,3-二氢-3-(S)-甲基-7-氧-7-氢-吡啶并[1,2,3-de][1,4]氧氮杂萘-3-羧酸 BF_3 整合物混悬于 4 ml 无水二甲基亚砜中, 然后于室温下得 450 mg 化合物 68b 和 520 mg 三乙胺加入, 搅拌 45 分钟后, 在冰冷却下, 将水慢慢加入反应混合物中, 过滤收集生成的结晶, 将 30 ml 90% 甲醇和 2 ml 三乙胺与结晶混合, 回流 17 小时, 减压除去溶剂, 残余物于氨水乙醇中重结晶, 得 73 mg 标题化合物 (36b)。

m. p. 217-238°C

$[\alpha]_D -109.22^\circ$ ($c = 0.683$, 1 N NaOH)

$^1\text{H-NMR}$ (1 N NaOD) δ :

0.38-0.68 (4H, m), 1.31 (3H, d, $J = 5$ Hz),

2.91-4.39 (8H, m), 7.28 (1H, d, $J = 15$ Hz),

8.17 (1H, s)

元素分析

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4\text{F} \cdot 1\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$

计算值 : C 57.64, H 5.73, N 10.61

测定值 : C 57.64, H 5.21, N 10.81

实施例 1 3

(-)-7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1-环丙烷基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-羧酸(化合物35b)

将282.5mg 7-氟-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-羧酸, 200mg化合物68b和1g三乙胺加入6ml二甲基亚砜中, 于110℃搅拌1小时, 减压除去溶剂, 将二乙醚加入残留物中, 过滤收集沉淀, 加入1N HCl, 用氯仿洗混合物, 用1N NaOH水溶液将水层调至碱性, 再用氯仿洗, 在冰冷却下用浓盐酸调PH至7.1, 过滤收集生成的无色结晶, 用水, 乙醇, 乙醚洗, 干燥, 于含浓氨水的乙醇中重结晶, 得283mg标题化合物(35b), 无色细针状结晶。

m. p.: 240-250℃(分解)

$[\alpha]_D = -13.6^\circ$ (C=0.66, 1N NaOH)

元素分析: C₁₆H₁₁N₂O₂F. 1/4 H₂O

计算值: C 59.58, H 5.42, N 15.44

测定值: C 59.68, H 5.40, N 15.36

实施例14

7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-6-氟-1-(2-甲基-2-丙基)-4-氧-1,8-二氮杂萘-3-羧酸(化合物41b)

将200mg化合物68b混悬于15ml乙腈中, 再加入3ml三乙胺。在回流下, 得327mg 7-氟-1,4-二氢-6-氟-1-(2-甲基-2-丙基)-4-氧-1,8-二氮杂萘-3-羧酸乙酯一点一点加入, 回流1小时后, 减压蒸去溶剂, 加入水, 用氯仿和正丁醇提取, 将有机层合并, 除去溶剂, 将二乙醚加入残留物中, 过滤收集生成的沉淀, 得516mg无色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

0.77-1.05 (4H, m), 1.27 (3H, t, $J = 7 \text{ Hz}$),
1.82 (9H, s), 2.86-3.36 (4H, m), 4.20 (1H, m),
4.21 (2H, q, $J = 7 \text{ Hz}$), 7.91 (1H, d, $J = 13 \text{ Hz}$),
8.68 (1H, s)

将 510 mg 上述无色粉末混悬于 2 ml 水中, 加入 2 ml 1 N
NaOH 液, 回流 40 分钟, 加入 5 ml 水, 用 0.25 N HCl
调 pH 至 7.5, 过滤收集生成的沉淀, 用水洗, 干燥, 于乙醇中重
结晶, 得 171 mg 标题化合物 (41b), 无色粉末。

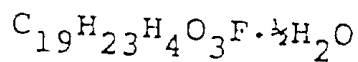
m.p.: 243-247°C (decomp.)

$[\alpha]_D -16.7^\circ$ ($c = 0.504$, 1 N NaOH)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

0.45-0.82 (4H, m), 1.87 (9H, s), 2.80-3.80 (4H, m),
4.00 (1H, m), 7.98 (1H, d, $J = 13 \text{ Hz}$), 8.82 (1H, s)

元素分析



计算值 : C 59.52, H 6.31, N 14.61

测定值 : C 59.17, H 6.17, N 14.49

对照实施例 5

2, 4, 5-三氟-3-甲基苯甲酸的合成

1) 3, 5, 6-三氟-4-硝基甲基邻苯二甲酸二甲酯 (化

合物 4 2)

将 2 0 0 g 四氟邻苯二甲酸二甲酯溶于 4 0 0 m l 硝基甲烷 (Ishikawa, Suzuki & Tanabe: Nippon Kagaku Kaishi, 1976, 200) 中, 并于冰盐浴中冷却, 内温在 1 5 - 2 0 °C 时, 将 1 7 1 g 1, 8 - 二氮双环 [5 , 4 , 0] - 7 - 十 - 碳烯滴入, 3 0 分钟滴完, 然后于 1 0 °C 搅拌 3 0 分钟, 将反应液注入 1 . 5 L 1 N H C l 和 1 L 冰的混合物中。

用苯提取, 用水洗有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 减压除去溶剂, 残留物用硅胶 (5 0 0 g) 柱层析, 用苯洗脱, 得 1 9 5 g 标题化合物 4 2 , 黄色油。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.88 (3H, S), 3.94 (3H, S), 5.60 (2H, t, $J=2\text{Hz}$)

2) 4 - 二甲氨基甲基 - 3 , 5 , 6 - 三氟邻苯二甲酸酯 (化合物 4 3)

在常压下, 将 5 . 0 g 化合物 4 2 , 2 0 m l 阮内氏镍, 15 m l 3.5 % 甲醛液和 7 0 m l 乙醇的混合物还原反应 2 2 小时, 滤除催化剂, 将滤液减压浓缩, 残留物溶于氯仿, 用水洗, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 减压除去溶剂, 得 5 . 2 g 标题化合物 4 3 , 嫩黄色油。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.32 (6H, S), 3.70 (2H, t, $J=2\text{Hz}$), 3.96 (3H, S), 3.98 (3H, S)。

3) 2 , 5 , 6 - 三氟 - 3 , 4 - (二甲氧羰基) 苯甲基 - 三甲基铵碘化物 (化合物 4 4)

将 5 . 2 g 化合物 4 2 溶于 5 0 m l 乙醇中, 加入 5 m l 碘甲烷, 静置 1 . 5 小时, 过滤收集沉淀, 得 3 . 6 g 标题化合物 4 4 , 无色结晶。

m. p. 1 8 6 - 1 9 0 °C (分解)

4) 3, 5, 6-三氟-4-甲基-邻苯二甲酸二甲酯 (化合物 4 5)

a) 将 4.6 g 化合物 4 2, 6.8 g 氢化三丁基锡, 300 mg α, α' 偶氮二异丁腈和 70 ml 苯的混合物回流 4 小时, 减压浓缩, 残留物用硅胶 (50 g) 柱层析, 用苯洗脱, 得 2.45 g 标题化合物 4 5, 嫩黄色油。

b) 将 17.0 g 化合物 4 4, 30 ml Raney 镍和 350 ml 乙醇的混合物于常压和钨灯照射下还原反应 25.5 小时。滤除催化剂, 将滤液减压浓缩, 加水至残留物中, 用氯仿提取, 无水 Na_2SO_4 干燥有机层, 减压除去溶剂, 得 9.62 g 标题化合物 4 5, 黄色油。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.29(3H, t, $J=2\text{Hz}$), 3.91(3H, s), 3.93 (3H, s)

5) 3, 5, 6-三氟-4-甲基-邻苯二甲酸 (化合物 4 6)

将 2.45 g 化合物 4 5, 10 ml 乙酸和 20 ml 浓盐酸的混合物回流 12 小时, 减压浓缩, 残留物用二乙醚提取, 用无水 Na_2SO_4 干燥提取液, 减压除去溶剂, 得 2.1 g 标题化合物 4 6, 无色结晶。

m.p. 155-160°C

6) 2, 4, 5-三氟-3-甲基苯甲酸 (化合物 4 7)

将 10.1 g 化合物 4 6 溶于 40 ml 水中, 于密封的管中在 200°C 加热 4 天, 用氯仿提取反应液, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 减压蒸除溶剂, 得 6.2 g 标题化合物 4 7, 嫩黄色结晶。

m.p.: 89-90°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.29 (3H, t, $J = 2 \text{ Hz}$), 7.56-7.84 (1H, m),
8.1-8.6 (1H, br.)

对照实施例 6

2, 4, 5-三氟-3-甲基苯甲酰乙酸乙酯 (化合物 48)

将 9.89 g 2, 4, 5-三氟-3-甲基苯甲酸溶于 200 ml 苯中, 然后将 40 ml 亚硫酸氯加入, 回流 14 小时, 减压浓缩至干, 将 200 ml 苯加入残留物中, 再减压浓缩至干, 将得到的酰氯粗产物溶于 200 ml 乙醚中。

将 1.26 g 镁、250 ml 乙醇和 6 ml 四氯化碳于室温下搅拌 1 小时, 然后将 8.34 g 丙二酸二乙酯的乙醚溶液 (50 ml) 滴入, 于室温搅拌 1 小时, 减压浓缩至干, 将残留物溶于 300 ml 乙醚中, 将上述制备的酰氯乙醚溶液滴入, 10 分钟滴完, 于室温下搅拌 4 天, 此后加入 100 ml 1N HCl, 搅拌后, 分出乙醚层, 用水洗, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 减压除去溶剂, 加 500 ml 水和 500 mg 对甲苯磺酸至残留物中, 回流 7 小时, 用氯仿提取反应液, 用无水 Na_2SO_4 干燥有机层, 减压除去溶剂, 残留物用硅胶柱层析, 用苯洗脱, 得 6.1 g 标题化合物 48, 无色油, 静置后, 部分结晶。

对照实施例 7

2-环丙基氨基亚甲基-3-氧 (2, 4, 5-三氟-3-甲基) 苯丙酸乙酯 (化合物 49)

搅拌下将 1.57 g 化合物 48, 6 ml 原甲酸乙酯和 6 ml 乙酐的混合物于 120°C 加热 3 小时, 减压浓缩至干, 将残留物溶于

25 ml 二氯甲烷中，然后将400 mg 环丙基胺的二氯甲烷溶液（10 ml）加入，于室温下搅拌14小时，减压浓缩至干，得2 g 标题化合物49，无色结晶，m. p. 61-64℃。

对照实施例8

1-环丙基-6,7-二氟-8-甲基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸乙酯（化合物50）

将1.97 g 化合物49溶于30 ml 无水二噁烷中，然后将360 mg 60% NaH加入，于室温下搅拌18小时，加入10 ml 1N HCl，减压浓缩，加水至残留物中，过滤收集生成的结晶，用水洗涤，然后用少量乙醇和乙醚洗，得1.35 g 标题化合物50，无色结晶，m. p. : 204-210℃。

对照实施例9

1-环丙基-6,7-二氟-8-甲基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸（化合物51）

将1.30 g 化合物50和10 ml 浓盐酸回流3小时，然后加入50 ml 水，过滤收集生成的结晶，用水和乙醇洗，得1.12 g 标题化合物51，m. p. 241-242℃。

对照实施例10

1-环丙基-6,7-二氟-8-甲基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸BF₃·OEt₂复合物（化合物52）

将420 mg 化合物50混悬于30 ml 乙醚中，然后加入2 ml 三氟化硼-乙醚复合物，于室温下搅拌24小时，过滤收集生成的结晶，用乙醚洗涤，得487 mg 标题化合物52，黄色结晶，m. p. 275-278℃。

实施例15

(-)-7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,3]庚烷-5-基

) - 1 - 环丙基 - 6 - 氟 - 8 - 甲基 - 4 - 氧 - 1, 4 - 二氢喹啉 - 3 - 羧酸 (化合物 5 5 b)

将 3 4 0 m g 化合物 5 2, 3 3 0 m g 7 - 叔丁氧羰基氨基 - 5 - 氮杂螺 [2, 3] 庚烷 (化合物 1 1 b), 1 5 0 m g 三乙胺和 5 m l 二甲基亚砜的混合物于室温下搅拌 5 天, 将反应混合物溶于 1 0 0 m l 氯仿中, 用水洗, 用无水 Na_2SO_4 干燥有机层, 减压除去溶剂, 残留物用硅胶 (3 0 g) 柱层析, 用氯仿 / 甲醇 (9 5 : 5) 洗脱, 得 7 - (7 - 叔丁氧羰基氨基 - 5 - 氮杂螺 [2, 3] - 庚烷 - 5 - 基) - 1 - 环丙基 - 6 - 氟 - 8 - 甲基 - 4 - 氧 - 1, 4 - 二氢喹啉 - 3 - 羧酸 BF_3 螯合物, 将其溶于 3 0 m l 7 0 % 乙醇中, 加入 1 m l 三乙胺, 回流 3 小时。

将反应混合物减压浓缩至干, 加入 2 0 m l 1 0 % 柠檬酸, 用氯仿提取, 用无水 Na_2SO_4 干燥有机层, 减压除去溶剂, 加 10 m l 三氟乙酸至残留物中, 室温下搅拌 2 0 分钟, 减压浓缩至干, 加入盐酸, 用氯仿洗, 在冰冷却下, 用 NaOH 液将水层的 PH 调至 1 2, 用氯仿洗涤, 将水层 PH 调至 7.4, 用氯仿提取, 用无水 Na_2SO_4 干燥有机层, 除去溶剂, 将残留物于含氨水的乙醇中重结晶两次, 得 5 2 m g 标题化合物 5 5 b, 无色结晶。

m. p. 1 8 0 - 1 8 2 $^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_D = 1 2 8 . 0^{\circ}$ ($C = 0 . 1 2 5$, 1 N NaOH)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.61-0.63 (1H, m), 0.64-0.74 (2H, m),

0.84-0.88 (1H, m), 0.90-0.97 (2H, m),

1.19-1.28 (2H, m), 2.62 (3H, s), 3.19-3.21 (1H, m),
3.29 (1H, d, J = 9 Hz), 3.36-3.39 (1H, m),
3.84 (1H, d, J = 9 Hz), 3.99-4.03 (1H, m),
4.05-4.08 (1H, m), 7.85 (1H, d, J = 13.5 Hz),
8.86 (1H, s)

实施例 16

有旋光活性的 7 - (7 - 叔丁氧羰基氨基) - 5 - 氮杂螺 [2, 4] 庚烷 - 5 - 基) - 8 - 氯 - 1 - 环丙基 - 6 - 氟 - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸 (化合物 5 6 a 和化合物 5 6 b)

将 500 mg 8 - 氯 - 1 - 环丙基 - 6, 7 - 二氟 - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸, 440 mg 化合物 1 1 b 和 2 ml 三乙胺溶于 20 ml 乙腈中, 回流过夜, 冷却后减压除去溶剂, 将生成的沉淀滤出, 先后用水, 乙腈, 乙醇和乙醚洗, 减压干燥, 得 560 mg 标题化合物 5 6 b, 嫩黄色结晶。同法, 用化合物 1 1 a 合成了化合物 5 6 a。

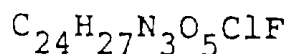
5 6 b: 嫩黄色结晶, m. p. 216 - 217 °C

$[\alpha]_D -134.7^\circ$ (c = 1.653, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

0.4-1.6 (8H, m), 1.45 (9H, s),
3.33 (1H, d, J = 9 Hz), 3.60 (1H, d, J = 9 Hz),
3.7-4.5 (4H, m), 4.7-5.1 (1H, br d),
7.95 (1H, d, J = 12.9 Hz), 8.87 (1H, s)

元素分析

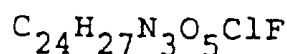


计算值 : C 58.60, H 5.53, N 8.54

测定值 : C 58.43, H 5.59, N 8.40

56a: 嫩黄色结晶 m.p. 215-216°C

$[\alpha]_D +131.4^\circ$ (c = 0.77, CHCl_3)



: C 58.60, H 5.53, N 8.54

: C 58.37, H 5.58, N 8.44

56a 的 NMR 光谱与 56b 完全一致。

实施例 17

有旋光活性的 7 - (7 - 氨基 - 5 - 氮杂螺 [2, 4] 庚烷 - 5 - 基) - 8 - 氟 - 1 - 环丙基 - 6 - 氟 - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸 (化合物 32a 和化合物 32b)

在冰冷却下将 0.5 g 苯甲醚和 10 ml 三氟乙酸加入 520 mg 化合物 52b 中, 然后于室温下搅拌 30 分钟, 减压除去溶剂, 加入水, 用 1 N NaOH 液在冰冷却下调 pH 至 11 - 12。用氯仿洗水溶液两次, 用浓盐酸和 10% 柠檬酸调 pH 至 7 后, 用氯仿提取 3 次, 用水洗提取液, 干燥, 减压除去溶剂, 残留固体于乙醇 - 氨水中重结晶, 得 328 mg 标题化合物 32b, 嫩黄色结晶。同样, 用化合物 56a 制备了化合物 32a, 化合物 32b: 嫩黄色结晶。
m.p.: 166-170°C (decomp.)

$[\alpha]_D -112.6^\circ$ (c = 0.43, 1 N NaOH)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm:

0.6-1.25 (8H, m), 3.08 (1H, t, J = 4.4 Hz),

3.30 (1H, d, J = 10.3 Hz), 3.41 (1H, d, J = 9.5 Hz),

3.96 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.11 (1H, m),
4.24 (1H, m), 7.75 (1H, d, J = 13.5 Hz),
8.55 (1H, s)

元素分析 : $C_{19}H_{19}N_3O_3ClF \cdot \frac{1}{2}H_2O$

计算值 : C 56.93, H 5.03, N 10.48

测定值 : C 57.16, H 5.44, N 10.46

化合物 3 2 a : 嫩黄色结晶

m. p. : 160 - 165 °C (分解)

$[\alpha]_D^{25} = +110.3^\circ$ (C = 0.435, 1N NaOH)

元素分析: $C_{19}H_{19}N_3O_3ClF \cdot \frac{1}{2}H_2O$

计算值: C 56.93, H 5.03, N 10.48.

测定值: C 56.87, H 5.37, N 10.32

3 2 a 的 NMR 光谱与 3 2 b 完全一致。

对照实施例 1 1

8-氟-1-环丙基-6, 7-二氟-1, 4-二氢-4-氧喹
啉-3-羧酸 BF₃ 螯合物 (化合物 5 7)

将 15 ml 三氟化硼乙醚复合物加入 3 g 8-氟-1-环丙基
-6, 7-二氟-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸的乙醚 (30
ml) 混悬液中, 室温下搅拌 2 小时, 滤出沉淀, 用乙醚洗几次, 减
压干燥, 得 3.35 g 标题化合物 5 7, 无色粉末。

m. p. : 245 - 260 °C (分解)

元素分析: $C_{13}H_7NO_3BrClF_4$

计算值: C 44.94, H 2.03, N 4.03,

测定值: C 45.07, H 2.21, N 4.12,

实施例 18

(-)-7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-8-氟-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸 (化合物 32a)

将 700 mg 化合物 57, 450 mg 7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷二盐酸盐 (化合物 68b), 610 mg 三乙胺和 7 ml 二甲基亚砜的混合物于室温下搅拌 24 小时, 加入水, 滤出黄色沉淀, 干燥, 将沉淀混于 50 ml 95% 甲醇和 1 ml 三乙胺中, 于室温下搅拌 1 小时, 减压除去溶剂, 加入 1 N HCl 后, 用氯仿洗, 用 1 N NaOH 液将水层调至碱性, 再用氯仿洗。冷却下用浓 HCl 将碱性水溶液的 pH 调至 7.1, 用氯仿提取 3 次, 用饱和 NaCl 水溶液洗提取液, 干燥, 减压除去溶剂, 于浓氨水和乙醇中重结晶, 得 610 mg 标题化合物 32a, 无色结晶。

对照实施例 12

4,7-二氧-5-[1-(R)-苯基乙基]-5-氮杂螺[2,4]庚烷 (化合物 12) 的合成。

1) 1-乙酰基环丙烷-1-羧酸 (化合物 58)

将 268.6 g 化合物 2 溶于 400 ml 乙醇中, 在室温下于 20 分钟内将 75.67 g NaOH 的水 (200 ml) 溶液滴入, 搅拌 2 小时, 再加入 1500 ml 二氯甲烷和 500 ml 水, 振摇, 分出水层, 用二氯甲烷 (每次 500 ml) 洗两次。在冷却下, 用浓 HCl 将水层的 pH 调至 2, 用 1500 ml 二氯甲烷提取, 再用

500 ml 二氯甲烷提取一次，合并有机层，水洗，用无水 Na_2SO_4 干燥，减压除去溶剂，将残留物减压蒸馏，得 232 g 标题化合物 58，无色油。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.6–2.0 (4H, m), 2.21 (3H, s)

2) N-[1-(R)-苯基乙基]-1-乙酰基-1-环丙烷酰胺 (化合物 59)

将 232 g 化合物 58，1500 ml 氯仿和 250.8 ml 三乙胺的溶液于干冰/丙酮浴中冷却至内温达 -40°C ，于 20 分钟内将 215.9 g 氯甲酸乙酯滴入，使内温保持在约 -30°C ，搅拌 40 分钟，再冷却至 -40°C ，将 241.1 g R-(+)-1-苯基乙胺加入，搅拌 1.5 小时，用 1N HCl 、水、饱和 NaHCO_3 液和水依次洗反应混合物，用无水 Na_2SO_4 干燥氯仿层，减压除去溶剂，得 489.3 g 标题化合物 59，无色油。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.50 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.4–1.6 & 1.7–1.9 (2H each, m), 1.95 (3H, s), 5.10 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.30 (5H, s)

3) N-[1-(R)-苯基乙基]-1-(1,1-亚乙基二氧乙基)-1-环丙烷酰胺 (化合物 60)

将 248.4 g 化合物 59，800 ml 苯，230 ml 乙二醇和 10.0 g 对一甲苯磺酸单水合物的混合物回流 24 小时，同时除去反应中生成的水。冷却，将 500 ml 水和 500 ml 苯加入反应混合物中，振摇，分出有机层，用饱和的 NaHCO_3 液和水分别洗

涤，用无水 Na_2SO_4 干燥，减压除去溶剂，得 227.8 g 标题化合物 60。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.7-0.95 & 1.0-1.2 (2H, m), 1.48 (3H, s),
1.47 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.98 (4H, s),
5.11 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.31 (5H, s),
7.75 (1H, br s)

4) N-[1-(R)-苯基乙基]-1-(2-溴-1,1-亚乙基二氧乙基)-1-环丙烷酰胺 (化合物 61)

在 30 分钟内，将 145.4 g 溴滴入 436 ml 二恶烷中，室温下搅拌 30 分钟后，将 227.8 g 化合物 60 的二氯甲烷 (2000 ml) 溶液加入，将该混合物于室温搅拌 2 小时，分别用硫代硫酸钠水溶液和水洗反应混合物，用无水 Na_2SO_4 干燥有机层，减压除去溶剂，得 326.0 g 标题化合物 61。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.7-1.0 & 1.0-1.25 (2H, m),
1.49 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.69 (2H, s),
3.8-4.3 (4H, m), 5.08 (1H, q, $J = 7.2$ Hz),
7.30 (5H, s), 7.6 (1H, br s)

5) 4,7-二氧-5-[1-(R)-苯基乙基]-5-氮

杂螺[2, 4]庚烷-7-亚乙基缩醛(化合物62)

在1.5小时内, 将43g 60%NaH于室温下分3次加入293g化合物61的N,N-二甲基甲酰胺(1500ml)溶液中。加NaH时, 应冷却反应混合物使内温保持在约30℃。加入后于室温下搅拌18小时, 倒入冰中, 用乙酸乙酯提取, 分出有机层, 用水洗, 用无水Na₂SO₄干燥, 减压除去溶剂, 得203.3g标题化合物62, 黑色油。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.98-1.38 (4H, m), 1.50 (3H, d, J = 7.2 Hz),

3.07 & 3.41 (1H, d, J = 10.2 Hz),

3.83 (4H, s), 5.61 (1H, q, J = 7.2 Hz),

7.30 (5H, s)

6) 4, 7-二氧-5-[1-(R)-苯基乙基]-5-氮杂螺[2, 4]庚烷(化合物12)

将203.3g化合物62, 300ml 1N HCl和1000ml丙酮的混合物回流1.5小时, 然后减压除去溶剂, 用乙酸乙酯提取残余物, 用水洗提取液, 用无水Na₂SO₄干燥, 用活性炭脱色, 减压除去溶剂, 残留物用硅胶(1300g)柱层析, 用含0-10%乙酸乙酯的氯仿洗脱, 得65.7g标题化合物12, 无色结晶。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

1.61 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.4-1.75 (4H, m),

3.48 & 3.88 (1H, , $J = 17.7$ Hz),

5.81 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.34 (5H, s)

对照实施例 1 3

5-叔丁氧羰基-7-羟基亚氨基-5-氮杂螺[2, 4]庚烷
(化合物 6 7)

1) 7, 7-亚乙基二氧基-5-[1-(R)-苯基乙基]
-5-氮杂螺[2, 4]庚烷(化合物 6 3)

将 2.5 g 氢化铝锂加入 7.1 g 化合物 6 2 的无水四氢呋喃 (150 ml) 溶液中, 回流 3.5 小时, 用冰冷却, 然后依次将 2.5 ml 水、2.5 ml 15% NaOH 水溶液和 7.5 ml 水加入反应混合物中, 滤除不溶物, 将滤液减压蒸发, 残留物用硅胶 (100 g) 柱层析纯化, 用蒸己烷/乙酸乙酯 (3: 2) 洗脱, 得 5.67 g 标题化合物 6 3。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.40-0.60 (2H, m), 0.76-0.96 (2H, m),

1.36 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.40-2.88 (4H, m),

3.77 (4H, s), 7.18-7.50 (5H, m)

2) 7, 7-亚乙基二氧基-5-氮杂螺[2, 4]庚烷(化合物 6 4)

将 3.89 g 化合物 6 3, 50 ml 乙醇和 4 g 5% Pd/C 在 4 个大气压的氢气中还原 3 小时, 反应期间在反应器外用钨灯加热

。然后滤出催化剂，将滤液减压蒸发，得 2 g 标题化合物 6 4。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

0.44-0.64 (2H, m), 0.72-0.92 (2H, m),

3.03 & 3.05 (2H, s), 3.86 (4H, s)

3) 5-叔丁氧羰基-7,7-亚乙基二氧基-5-氮杂螺[2,4]庚烷(化合物 6 5)

将 1.98 g 化合物 6 4 的无水二氯甲烷 (25 ml) 溶液用冰浴冷却，然后将 1.515 g 三乙胺和 3.05 g 二碳酸二叔丁酯加入，室温下搅拌 30 分钟，减压除去溶剂，用氯仿提取残留物，用水洗提取液，减压除去溶剂，残留物用硅胶 (50 g) 柱层析纯化，用正己烷/乙酸乙酯 (3:1) 洗脱，得 3.21 g 标题化合物 6 5。

4) 5-叔丁氧羰基-7-氧-5-氮杂螺[2,4]庚烷(化合物 6 6)

将 3.15 g 化合物 6 5，30 ml 丙酮和 5 ml 1N HCl 的混合物回流 30 分钟，减压除去溶剂，用氯仿提取残留物，干燥后减压除去溶剂，得 1.94 g 标题化合物 6 6。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.00-1.20和1.30-1.50(各2H, m), 4.49(9H, S)

3.79(2H, m), 3.95(2H, S)

5) 5-叔丁氧羰基-7-羟基亚氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷(化合物 6 7)

将 1.25 g 盐酸羟胺和 1.8 g 三乙胺加入 1.9 g 化合物 6 6 的溶液中，室温下搅拌一天，减压除去溶剂，将 10% 柠檬酸水溶液加入残留物中，用氯仿提取，水洗提取液，干燥后减压除去溶剂，得

1.86 g 标题化合物 67。

m.p. 117-119 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

0.90-1.10(2H, m), 1.14-1.34(2H, m)

1.45(9H, S), 3.36(2H, S), 4.29(2H, S)

对照实施例 14

7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷二盐酸盐(化合物 68b)

将 630 mg 化合物 15b、10 ml 1N HCl, 20 ml 乙醇和 800 mg 5% Pd/C 的混合物在 4 个大气压的氢气环境中还原 3.5 小时, 反应期间, 反应器外部用钨丝灯加热, 过滤除去催化剂, 蒸发溶剂, 得 350 mg 标题化合物 68b。

$[\alpha]_D = -41.5^\circ$ (C = 1.616, H₂O)

m.p.: 230-240 °C (190 °C 开始分解)

元素分析

C₆H₁₄N₂Cl₂·½H₂O

计算值 : C 37.13, H 7.79, N 14.43

测定值 : C 37.49, H 7.32, N 14.59

MS; m/z: 149 (M⁺-HCl)

¹H-NMR (D₂O) δ ppm:

0.79-1.60 (4H, m), 3.08 (1H, d, J = 12 Hz),

3.48-3.67 (3H, m), 3.93 (1H, dd, J = 7 & 13.5 Hz)

对照实施例 15

7-叔丁氧羰基氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷(化合物 11

b)

将 11.8 g 化合物 16b, 200 ml 乙醇和 11 g 5% Pd/C 在 4 个大气压的氢气压力下还原 6 小时, 反应期间用钨丝灯加热。然后滤除催化剂, 减压除去滤液中的溶剂, 将残留物溶于乙酸乙酯中, 用 10% 柠檬酸水溶液提取, 用乙酸乙酯洗水层, 然后用 NaOH 液调至碱性, 用氯仿提取, 将提取液干燥, 减压除去溶剂, 得 7.6 g 标题化合物 11b, m.p. 56-59°C, $[\alpha]_D^{25} = -68.54^\circ$ ($C = 1.742$, CHCl_3)。

对照实施例 16

1) 环亚丁基丙二酸二乙酯 (化合物 70)

剧烈搅拌下, 将 15.68 g TiCl_4 的 CCl_4 (35.7 ml) 溶液滴于冷却至 -30°C 的 285 ml 四氢呋喃中, 然后加入 5 g 环丁酮, 和 10.83 g 丙二酸二乙酯, 接着在 1 小时内将 23.1 ml 吡啶和 50 ml 四氢呋喃的混合物滴入, 在此期间反应温度维持在 -10°C 以下。于 0°C 搅拌 18 小时, 加入水, 用乙醚提取, 合并有机层, 用饱和 NaCl 水溶液、饱和的 NaHCO_3 水溶液和饱和的 NaCl 水溶液洗。用无水 Na_2SO_4 干燥, 减压除去溶剂, 得 17.265 g 标题化合物 70, 无色油。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.29 (6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.7-2.4 (2H, m),
3.15 (4H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 4.22 (4H, q, $J=7.3\text{Hz}$)

以类似方法制得了环戊叉基丙二酸二乙酯 (化合物 71) ($^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.29 (6H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.6-2.0 (4H, m), 2.6-2.8 (4H, m), 4.24 (4H, q, $J=7\text{Hz}$)) 和环己叉基丙二酸二乙酯 (化合物 72) ($^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.28 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.4-1.95 (6H, br), 2.3-2.6 (4H, br), 4.22 (4H, q, $J=7.2\text{Hz}$))。

2) (1-硝甲基-1-环丁基) 丙二酸二乙酯 (化合物 73)

将 15.32 g 化合物 70, 59 ml 硝基甲烷和 4.5 ml 四甲基胍的混合物于室温下搅拌 16 小时, 加入 10% 柠檬酸水溶液, 振摇, 分出有机层, 用饱和 NaCl 水溶液洗, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压除去溶剂, 得 19.03 g 标题化合物 73, 黄色油。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.28 (6H, t, J=7.1Hz), 1.8-2.4 (6H, m),

3.80 (1H, s), 4.20 (4H, q, J=7.1Hz), 4.82 (2H, s)

用相同方法制备了 (1-硝基甲基-1-环戊基)-丙二酸二乙酯 (化合物 74) [¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.27 (6H, t, J=7Hz), 1.6-2.0 (8H, m), 3.79 (1H, s), 4.20 (4H, q, J=7Hz), 4.71 (2H, s)] 和 (1-硝基甲基-1-环己基) 丙二酸二乙酯 (化合物 75) [¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.27 (6H, t, J=Hz), 1.4-1.8 (10H, m), 3.88 (1H, s), 4.20 (4H, q, J=7Hz), 4.9 (2H, s)]。

3) 7-氧-6-氮杂螺[3, 4]辛烷-8-羧酸乙酯 (化合物 76)

将 19.03 g 化合物 73 溶于 400 ml 乙醇中, 将 30 ml 用水和乙醇洗过的 R a n e y 镍加入, 催化还原 2 天, 滤除催化剂, 减压除去溶剂, 将乙酸乙酯和 1 N HCl 液加入残留物中, 振摇, 用无水 Na₂SO₄ 干燥有机层, 减压除去溶剂, 残留物用硅胶 (100 g) 柱层析, 用含 1-3% 甲醇的氯仿洗脱, 得 2.97 g 标题化合物 76。用 NaHCO₃ 中和盐酸液层, 用乙酸乙酯提取, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压除去溶剂, 得 1.58 g 标题化合物 76, 共计得到 4.56 g 产物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.28 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.8-2.2 (6H, m),
3.21 (1H, s), 3.41 (1H, dd, $J = 9.7$ & 1.4 Hz),
3.60 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 4.20 (2H, q, $J = 7.1$ Hz),
7.21 (1H, br)

按类似方法, 制备了 3-氧-2-氮杂螺[4, 4]壬烷-4-羧酸乙酯 (化合物 77) [$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.28(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.6-2.8 (8H, br), 3.07(1H, s), 3.01(1H, dd, $J=9.3$ & 1.3 Hz), 3.45 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 4.20(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 7.30 (1H, br)) 和 3-氧-2-氮杂螺[4, 5]癸烷-4-羧酸乙酯 (化合物 78) ($^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.29(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.3-1.7 (10H, br), 3.05(1H, s), 3.17(1H, dd, $J=9.9$ & 1.4 Hz), 4.20 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 7.30 (1H, br))

4) 7-氧-6-氮杂螺[3, 4]辛烷-8-羧酸 (化合物 79)

将 20 ml 水和 0.8 g NaOH 加入 1.97 g 化合物 76 的乙醇 (20 ml) 溶液中, 回流 2 小时, 减压除去乙醇, 用氯仿洗水层, 在冰冷却下, 用 1N HCl 中和水层, 用 2-丁酮提取, 用无水 MgSO_4 干燥, 除去溶剂得 1.57 g 标题化合物 79, 无色结晶。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.6-2.7 (6H, m), 3.15 (1H, s),
3.40(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 3.60 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$),
6.2 (1H, br)

按类似方法，制备了 3-氧-2-氮杂螺[4, 4]壬烷-4-羧酸（化合物 80） [$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.5-2.3 (8H, m), 3.15 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 3.28 (1H, s), 3.33 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 6.45 (1H, br)] 和 3-氧-2-氮杂螺[4, 5]癸烷-4-羧酸（化合物 81） ($^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.2-2.0 (10H, m), 3.06 (1H, s), 3.11 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 3.48 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 6.47 (1H, br))

5) 8-叔丁氧羰基氨基-7-氧-6-氮杂螺[3, 4]辛烷（化合物 82）

搅拌下将 2.2 ml 二苯基磷酰基叠氮化物和 1.55 ml 三乙胺加入 1.57 g 化合物 79 的苯 (20 ml) 混悬液中，回流 1.5 小时，然后加入 4.4 ml 叔丁醇，再回流 16 小时，减压除去溶剂，用乙酸乙酯提取，用饱和 NaHCO_3 液洗涤提取液，然后用饱和 NaCl 水溶液和 10% 柠檬酸水溶液洗，用乙酸乙酯提取洗液，合并有机提取液，用无水 Na_2SO_4 干燥，减压除去溶剂，用硅胶 (50 g) 柱层析纯化残留物，用含 0-3% 甲醇的氯仿洗脱，得 0.56 g 标题化合物 82。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.48 (9H, s), 1.5-2.5 (6H, m),
3.27 (1H, d, $J=9.9$ Hz), 3.41 (1H, d, $J=9.9$ Hz),
4.18 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 5.20 (1H, d, $J=7.7$ Hz),
7.13 (1H, brs)

按类似方法制备了 4-叔丁氧羰基氨基-3-氧-2-氮杂螺[4, 4]壬烷（化合物 83）

($^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.45 (9H, s), 1.2-1.8 (8H, m), 3.13 (2H, s), 4.35 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 5.15 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.21 (1H, br

, s)) 和 4-叔丁氧羰基氨基-3-氧-2-氮杂螺[4, 5]癸烷 (化合物 84) [$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.46 (9H, S), 1.0-1.8 (10H, m), 2.9-3.4 (2H, m), 4.15 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 4.89 (1H, d, $J=8.6$ Hz); 6.71 (1H, br s)]

6) 6-叔丁氧羰基-8-叔丁氧羰基氨基-6-氮杂螺[3, 4]辛烷 (化合物 87)

在搅拌和冰冷却下, 将 15 ml 三氟乙酸加入 560 g 化合物 82 中, 室温下搅拌 1.5 小时, 减压除去三氟乙酸, 将残留物溶于 30 ml 无水四氢呋喃中, 用冰冷却, 并将 884 mg 氢化铝锂加入, 回流 16 小时, 用冰冷却, 搅拌下加入水, 滤除不溶物, 并用四氢呋喃洗涤, 合并滤液和洗液, 将 1.02 g 二碳酸二叔丁酯加入, 室温下搅拌 16 小时, 减压除去溶剂, 残留物用硅胶 (50 g) 柱层析纯化, 用乙酸乙酯/蒸己烷 (1: 10) 洗脱, 得 273 mg 标题化合物 87。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.45 (18H, S), 1.7-2.1 (6H, m), 3.0-3.6 (4H, m),
3.8-4.2 (1H, m), 5.1 (1H, br d)

用相同方法制备了 2-叔丁氧羰基-4-叔丁氧羰基氨基-2-氮杂螺[4, 4]壬烷 (化合物 90)

($^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.45 (18H, S), 1.3-1.8 (8H, m), 3.0-3.3 (3H, m), 3.4-3.7 (1H, m), 3.7-4.1 (1H, m), 4.55 (1H, br d)) 和
2-叔丁氧羰基-叔丁氧羰基氨基-2-氮杂螺[4, 5]癸烷 (化合物 93) ($^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.0-1.9 (20H, m), 2.9-4.1 (5H, m), 4.51 (1H, br d))

实施例 19

7- (8-氨基-6-氮杂螺[3, 4]辛烷-6-基)-1-

环丙基-6, 8-二氟-4-1, 4-二氢喹啉-3-羧酸 (化合物 94)

在搅拌和冰冷却下将 2.7 ml 三氟乙酸加入 173 mg 化合物 87 中, 减压除去三氟乙酸, 将残留物溶于 10 ml 乙腈中, 将 100 mg 1-环丙基-6, 7, 8-三氟-4-氧-1, 4-二氢喹啉-3-羧酸和 0.98 ml 三乙胺加入, 回流 16 小时, 减压除去溶剂, 将乙醚加入残留物中, 冷却, 过滤收集生成的沉淀, 于乙醇和氨水中重结晶, 得 125 mg 标题化合物 94。

m. p. : 260-263°C

元素分析: $C_{22}H_{21}N_3O_3F_2$

计算值: C 58.19, H 5.76, N 10.18

测定值: C 58.10, H 5.38, N 10.13

1H -NMR (0.1 N NaOD- D_2O) δ ppm:

1.05 (2H, br s), 1.13-1.20 (2H, m),

1.95-2.01 (6H, m), 2.15-2.22 (1H, m),

3.25-3.95 (6H, m), 7.56 (1H, d, $J=15Hz$)

8.41 (1H, S)

用相同方法制备了 7-(4-氨基-2-氮杂螺[4, 4]壬烷-2-基)-1-环丙基-6, 8-二氟-4-氧-1, 4-二氢喹啉-3-羧酸 (化合物 95)

m. p. : 249-253°C

元素分析: $C_{21}H_{23}N_3O_3F_2 \cdot 0.7H_2O$

计算值: C 60.63, H 5.91, N 10.10

测定值: C 60.63, H 5.69, N 9.94

1H -NMR (0.1 N NaOD- D_2O) δ ppm:

1.00 (2H, br s), 1.11-1.15 (2H, m),

1.4-1.7 (8H, m), 3.1-3.9 (6H, m),

7.49 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 8.38 (1H, s) 和 7-(4-氨基-2-氮杂螺[4, 5]癸烷-2-基)-1-环丙基-6, 8-二氟-4-氧-1, 4-二氢喹啉-3-羧酸 (化合物 96)

m. p. : 247-274 °C

元素分析: $C_{22}H_{22}N_2O_2F_2$,

计算值: C 63.30, H 6.04, N 10.07

测定值: C 63.14, H 6.08, N 10.02

1H -NMR (0.1 N NaOD- D_2O) δ ppm:

1.00 (2H, br s), 1.10-1.16 (2H, m),

1.20-1.63 (10H, m), 2.99-3.90 (6H, m),

7.50 (1H, d, $J=14.5$ Hz), 8.38 (1H, s)

实施例 20

10-(8-氨基-6-氮杂螺[3, 4]壬烷-6-基)-9-氟-2, 3-二氢-3-(S)-甲基-7-氧-7-氢-吡啶并[1, 2, 3-de][1, 4]氮氧杂萘-6-羧酸 (化合物 98)

将 120 mg 化合物 87 和 2 ml 三氟乙酸的混合物于室温下搅拌 2 小时, 减压除去三氟乙酸, 将 85 mg 9, 10-二氟-2, 3-二氢-3-(S)-甲基-7-氧-7-氢-吡啶并[1, 2, 3-de][1, 4]氧氮杂萘-6-羧酸 BF_3 螯合物, 15 ml 二甲基亚砜和 1 ml 三乙胺加入残留物中, 室温下搅拌过夜, 减压除去溶剂, 加入 20 ml 95% 甲醇和 1.2 ml 三乙胺, 回流 5 小时, 减压除去溶剂, 将乙醚加入残留物中, 过滤出生成的结晶, 于氨水和乙醇中重结晶, 得 50 mg 标题化合物 98。

m. p. : 229-231 °C

元素分析: $C_{20}H_{22}N_2O_2F_2 \cdot 1/2 H_2O$

计算值: C 57.96, H 6.08, N 10.14

测定值: C 57.66, H 5.84, N 10.24

$^1\text{H-NMR}$ (0.1 N NaOD- D_2O) δ ppm:

1.28 (3H, s), 1.60-1.82 (5H, m), 1.95-2.04 (1H, m),

2.95-3.02 (1H, m), 3.08-3.17 (1H, m),

3.34-3.46 (1H, m), 3.58-3.70 (2H, m),

4.00-4.08 (1H, m), 4.18-4.24 (1H, m),

4.29-4.36 (1H, m), 7.18 (1H, d, $J=19.5\text{Hz}$),

8.13 (1H, s)

对照实施例 17

1) 7-氧-6-氮杂螺[3, 4]辛烷-8-羧酸叔丁酯 (化合物 99)

在加热和搅拌下, 将 2 g 化合物 79 溶于 30 ml 叔丁醇中, 将 2.8 ml 二苯基磷酰基叠氮化物和 1.97 ml 三乙胺加入, 回流 16 小时, 减压除去溶剂, 用乙酸乙酯提取残留物, 依次用饱和的 NaHCO_3 水溶液, 饱和 NaCl 水溶液, 10% 柠檬酸水溶液和饱和 NaCl 水溶液洗涤提取液, 洗液用乙酸乙酯提取, 再按上述方法洗提取液。用无水 Na_2SO_4 干燥有机层, 减压除去溶剂, 残留物用硅胶 (75 g) 柱层析纯化, 用含 0-2% 甲醇的氯仿洗脱, 得 1.97 g 标题化合物 99。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.46 (9H, s), 1.7-2.4 (6H, m), 3.09 (1H, s),

3.41 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 3.62 (1H, d, $J=10\text{Hz}$),

6.90 (1H, br)

用同样方法制备了 3-氧-2-氮杂螺[4, 4]壬烷-4-羧酸叔丁酯 (化合物 100) [$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.47 (9H, s),

1.70 (8H, br s), 2.98 (1H, S), 3.10 (1H, d, J=9.7Hz), 3.43 (1H, d, J=9.7 Hz), 7.5 (1H, br s)] 和 3-氧-2-氮杂螺[4, 5]-癸烷-4-羧酸叔丁酯 (化合物 101) [$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.45 (19H, br s), 2.93 (1H, S), 3.13 (1H, d, J=11Hz), 3.32 (1H, d, J=11Hz), 6.90 (1H, br s)]

2) 6-叔丁氧羰基-8-羟甲基-6-氮杂螺[3, 4]辛烷 (化合物 103)

在冰冷却和搅拌下, 将 20 ml 三氟乙酸加入 1.94 g 化合物 99 中, 于室温搅拌 1 小时, 减压除去三氟乙酸, 将残留物溶于 100 ml 无水四氢呋喃中, 于冰浴冷却下, 将 3.11 g 氢化铝锂慢慢加入, 回流 18 小时, 用冰冷却, 慢慢加入 10 ml 水, 于室温搅拌 30 分钟, 滤除不溶物, 并用四氢呋喃洗固体, 合并滤液和洗液, 并减压浓缩至约 50 ml 体积, 将二碳酸二叔丁酯加入, 室温下搅拌 18 小时, 减压除去溶剂, 残留物用硅胶 (150 g) 柱层析纯化, 用正己烷/乙酸乙酯 (3:2) 洗脱, 得 420 mg 标题化合物 103。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.46 (9H, S), 1.7-2.3 (8H, m), 3.2-3.9 (5H, m),

同法制备了 2-叔丁氧羰基-4-羟甲基-2-氮杂螺[4, 4]壬烷 (化合物 105) [$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.46 (9H, S), 1.61 (8H, S), 3.0-3.9 (7H, m)] 和 2-叔丁氧羰基-4-羟甲基-2-氮杂螺[4, 5]癸烷 (化合物 107) [$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.46 (9H, S), 1.1-1.7 (10H, m), 3.0-3.8 (5H, m)]。

实施例 21

1-环丙基-6, 8-二氟-7-(8-羟甲基-6-氮杂螺[3, 4]辛烷-6-基)-4-氧-1, 4-二氢喹啉-3-羧酸 (化合物 108)

在冰冷却和搅拌下，将 2.7 ml 三氟乙酸滴入 120 mg 化合物 103 中，于室温搅拌 1 小时，减压除去三氟乙酸，将残留物溶于 10 ml 乙腈中，将 100 mg 1-环丙基-6,7,8-三氟-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸和 0.22 ml 三乙胺加入，回流 18 小时，减压除去溶剂，加入浓 HCl 和氯仿，振摇，分出水层，用氯仿洗，用少量浓盐酸洗氯仿洗液，合并水层，用冰冷却，用 NaOH 液调 pH 至 13 以上，用氯仿洗水层后，用浓盐酸和饱和 NaHCO₃ 液将水层 pH 调至 7.4，用氯仿提取，用无水 Na₂SO₄ 干燥，减压除去溶剂，残留物于乙醇和氨水中重结晶，得 52 mg 标题化合物 108，黄色针状结晶。

m. p. : 273-274 °C

元素分析: C₂₁H₂₂N₂O₄F₂

计算值: C 62.37, H 5.48, N 6.93

测定值: C 62.31, H 5.39, N 6.96

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.11-1.31 (4H, m), 1.89-2.31 (7H, m),

3.63-3.99 (7H, m), 7.75 (1H, dd, J=13.5 & 1.6 Hz),

8.62 (1H, s)

，同法制备了下列化合物：

1-环丙基-6,8-二氟-7-(4-羟甲基-2-氮杂螺[4,4]壬烷-2-基)-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸 (化合物 109)

m. p. : 249-252 °C

元素分析: C₂₂H₂₄N₂O₄F₂

计算值: C 63.15, H 5.78, N 6.70

测定值: C 62.74, H 5.76, N 6.46

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.11-1.31 (4H, m), 1.50-1.77 (8H, m),

2.10-2.22 (1H, m), 3.47-4.03 (7H, m),

7.73 (1H, dd, $J=13.5$ & 1.6 Hz), 8.62 (1H, S)

1-环丙基-6, 8-二氟-7-(4-羟甲基-2-氮杂螺[4, 5]癸烷-2-基)-4-氧-1, 4-二氢喹啉-3-羧酸 (化合物 110)

m. p. : 231-234 °C

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_2 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$

计算值: C 62.58, H 6.17, N 6.35

测定值: C 62.92, H 6.17, N 6.25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.13-1.18 (2H, m), 1.24-1.28 (2H, m),

1.30-1.69 (11H, m), 3.51-4.02 (7H, m),

7.80 (1H, dd, $J=13.5$ & 1.6 Hz), 8.70 (1H, S)

对照实施例 18

7-乙酰基-5-氮杂螺[2, 4]庚烷 (化合物 69) 的合成

将 1.5 g 化合物 12 和 500 mg 氢化锂铝的 30 ml 四氢呋喃混悬液回流 16 小时。依次将 0.5 ml 水、0.5 ml 氢氧化钠水溶液和 1.5 ml 水加到混合物中, 于室温下搅拌 30 分钟。过滤除去不溶物, 将滤液浓缩至干, 得到 1.4 g 呈浅黄色油状的 7-羟基-5-[1-(R)-苯乙基]-5-氮杂螺[2, 4]庚烷。将 5 ml 乙酸酐和 5 ml 吡啶加到 1.4 g 用冰浴冷却的 7-羟基-5-[1-(R)-苯乙基]-5-氮杂螺[2, 4]庚烷中, 于室温下搅拌 3 小时, 将乙酸乙酯加入, 用饱和的碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂, 得到 1.6 g 呈黄色油状

的 7-乙酰基-5-[1-(R)-苯乙基]-5-氮杂螺[2, 4]庚烷。在 3.8 atm 的压力下, 于氢气氛下, 将 1.6 g 7-乙酰基-5-[1-(R)-苯乙基]-5-氮杂螺[2, 4]庚烷和 1.2 g 钨-炭(50%水浸湿)的 20 ml 乙醇液摇振 5 小时。在还原反应期间, 用钨灯加热反应容器。滤除催化剂, 减压除去溶剂, 得到 880 mg 油状标题化合物 69。

除上述化合物外, 还合成得到以下化合物, 各化合物的物理数据同时给出。

1: (-)-7-[7-(S)-氨基-5-氮杂螺[2, 3]庚烷-5-基]-1-环丙基-6-氟-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸(33b), 熔点: 259~261°C;

2: (-)-7-[7-(S)-氨基-5-氮杂螺[2, 3]庚烷-5-基]-6-氟-1-(2, 4-二氟苯基)-1, 4-二氢-4-氧-1, 8-二氮杂萘-3-羧酸(111b), 熔点: 232~235°C, $[\alpha]_D^{25} = -20.54^\circ$ (C=0.73, CHCl₃)。

表：抗菌活性 (MIC, $\mu\text{g/ml}$)

细菌 化合物	3 1	3 1 a	3 1 b	3 2	3 2 a	3 2 b
<i>E. coli</i> , NIHJ	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>S. flexneri</i> , 2A 5503	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>Pr. vulgaris</i> , 08601	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>Pr. mirabilis</i> , IFO-3849	≤ 0.05	0.10	≤ 0.05	≤ 0.05	0.10	≤ 0.05
<i>Ser. marcescens</i> , 10100	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	0.10	≤ 0.05
<i>Ps. aeruginosa</i> , 32104	0.10	0.20	≤ 0.05	0.10	0.39	0.10
<i>Ps. aeruginosa</i> , 32121	≤ 0.05	0.10	≤ 0.05	≤ 0.05	0.10	≤ 0.05
<i>Ps. maltophilia</i> , IID-1275	≤ 0.05	0.10	≤ 0.05	≤ 0.05	0.10	≤ 0.05
<i>S. aureus</i> , 209P	≤ 0.05	0.10	≤ 0.05	≤ 0.05	0.10	≤ 0.05
<i>S. epidermidis</i> , 56500	0.10	0.39	≤ 0.05	0.10	0.20	≤ 0.05
<i>Str. pyogenes</i> , G-36	0.39	1.57	0.10	0.10	0.78	0.39
<i>Str. faecalis</i> , ATCC-19433	0.20	0.79	0.10	0.10	0.39	0.10

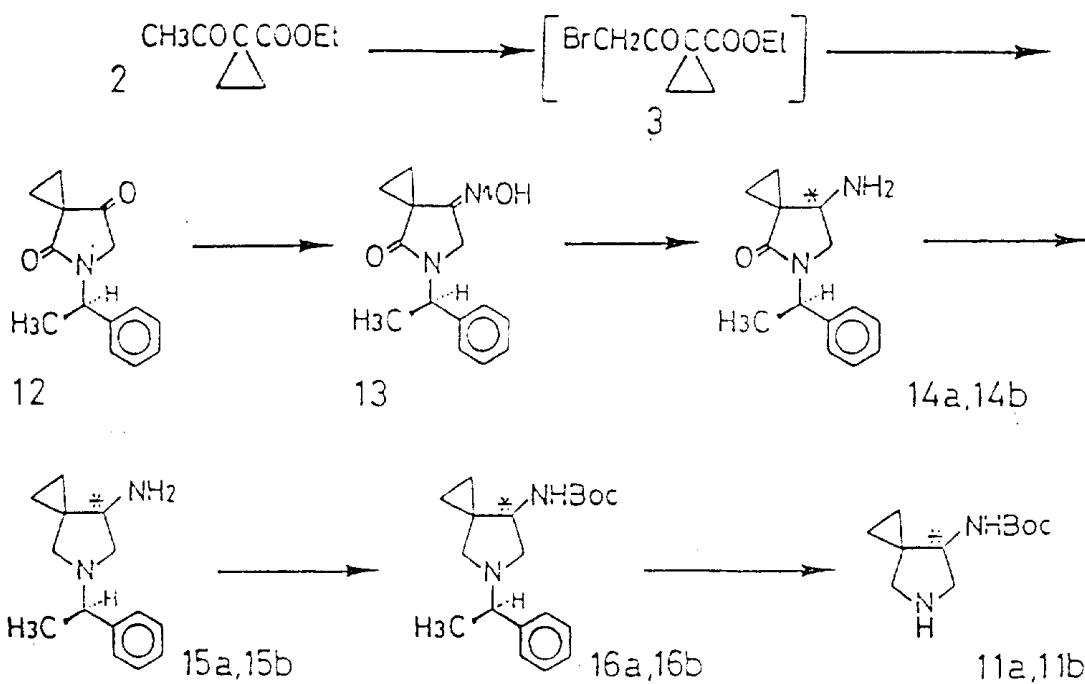
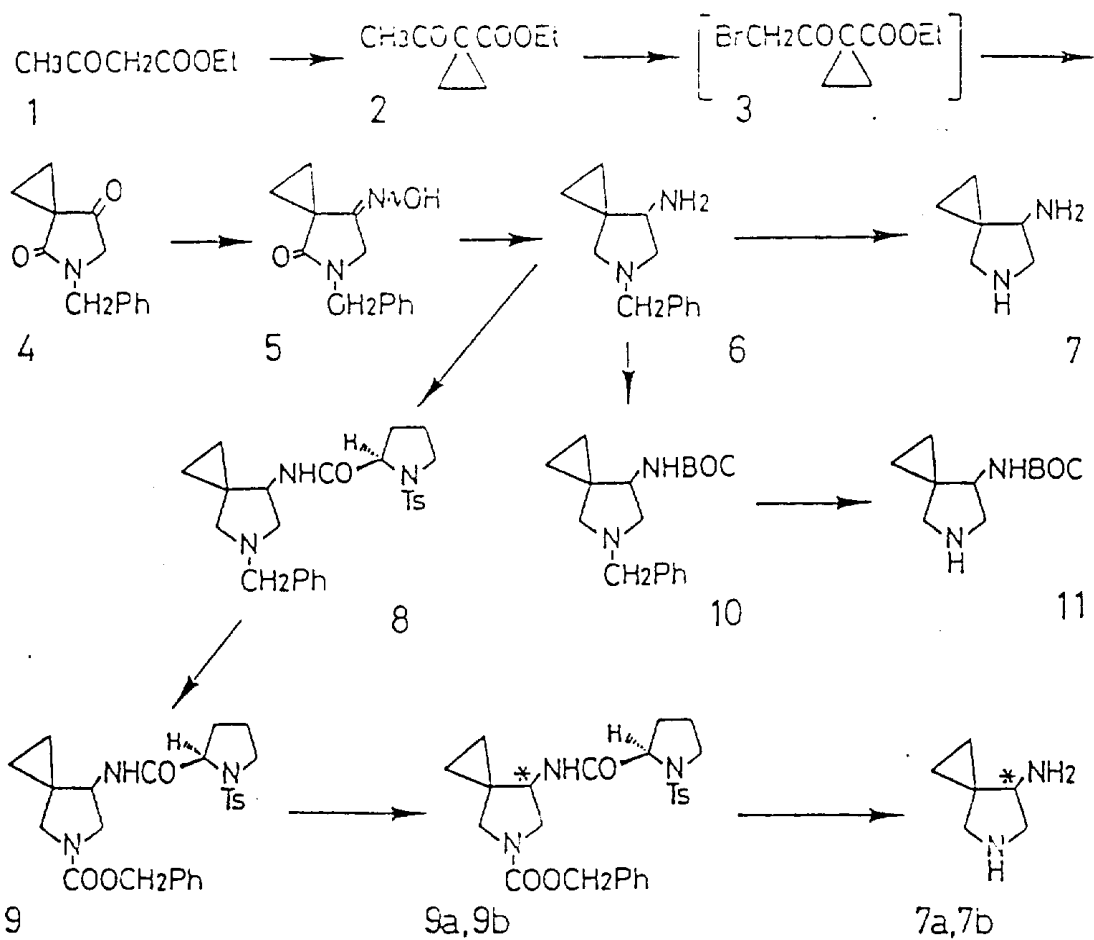
细菌 \ 化合物	3 3	3 3 b	3 4	3 5	3 5 b	3 6
<i>E. coli</i> , NIHJ	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>S. flexneri</i> , 2A 5503	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>Pr. vulgaris</i> , 08601	≤ 0.05	≤ 0.05	0.20	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>Pr. mirabilis</i> , IFO-3849	≤ 0.05	≤ 0.05	0.39	0.10	≤ 0.05	0.10
<i>Ser. marcescens</i> , 10100	0.10	≤ 0.05	0.39	≤ 0.05	≤ 0.05	0.20
<i>Ps. aeruginosa</i> , 32104	0.10	≤ 0.05	0.39	0.10	≤ 0.05	0.20
<i>Ps. aeruginosa</i> , 32121	≤ 0.05	≤ 0.05	0.20	≤ 0.05	≤ 0.05	0.10
<i>Ps. maltophilia</i> , IID-1275	0.10	0.10	0.10	≤ 0.05	≤ 0.05	0.39
<i>S. aureus</i> , 209P	≤ 0.05	≤ 0.05	0.10	0.10	≤ 0.05	0.10
<i>S. epidermidis</i> , 56500	0.20	0.10	0.20	0.20	0.10	0.20
<i>Str. pyogenes</i> , G-36	0.39	0.20	0.39	0.78	0.78	0.39
<i>Str. faecalis</i> , ATCC-19433	0.39	0.20	0.78	0.39	0.39	0.78

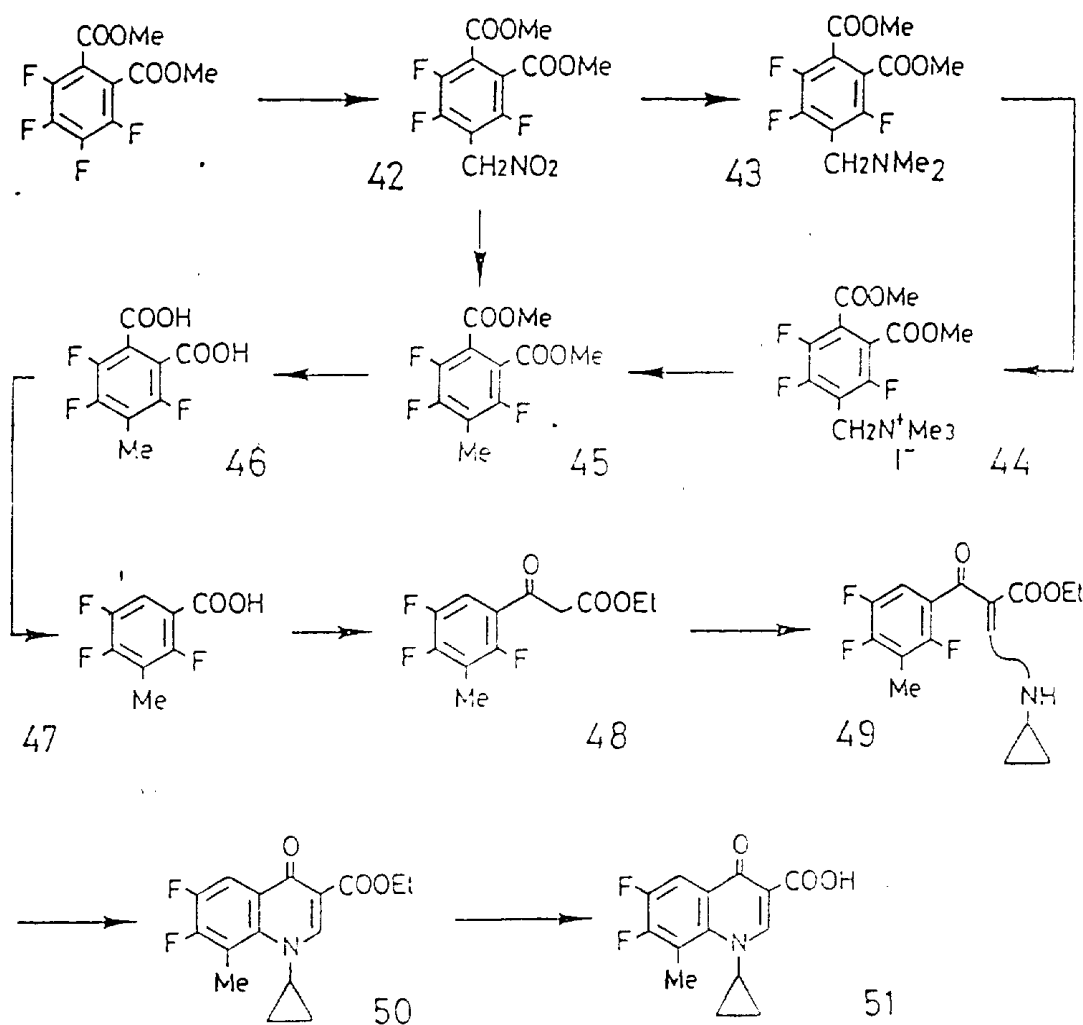
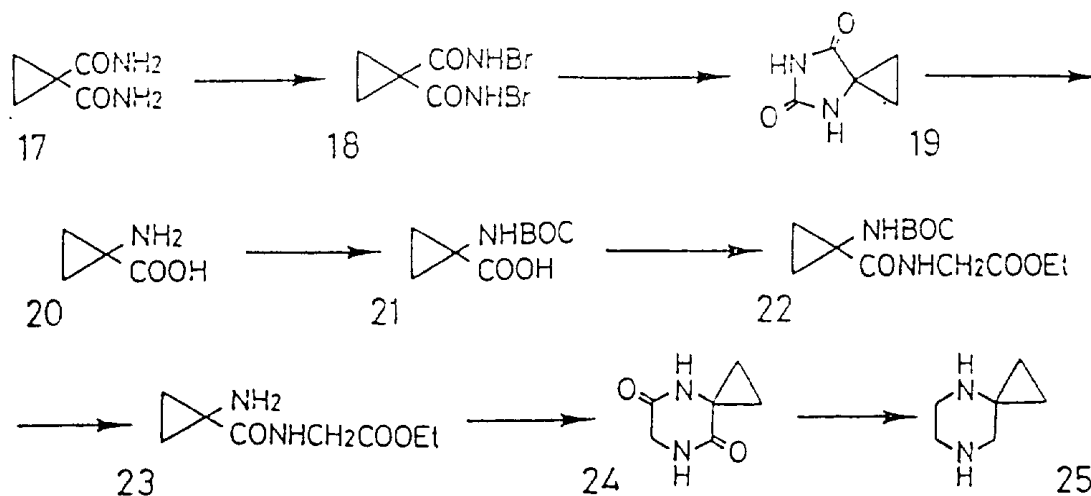
- 表：抗菌活性

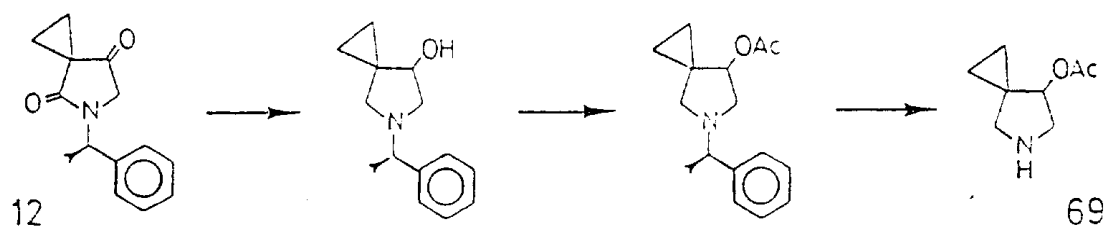
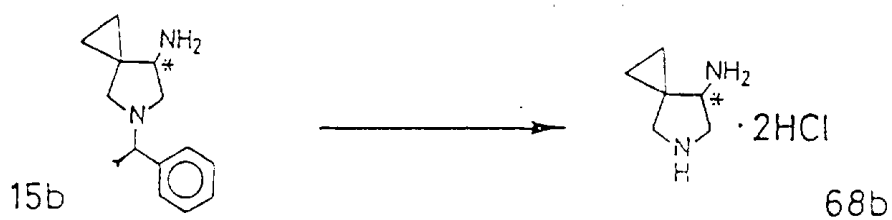
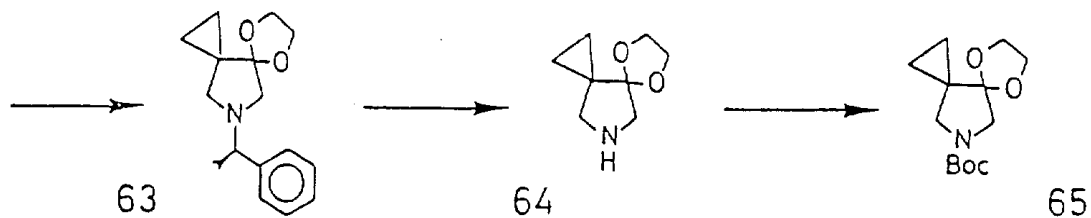
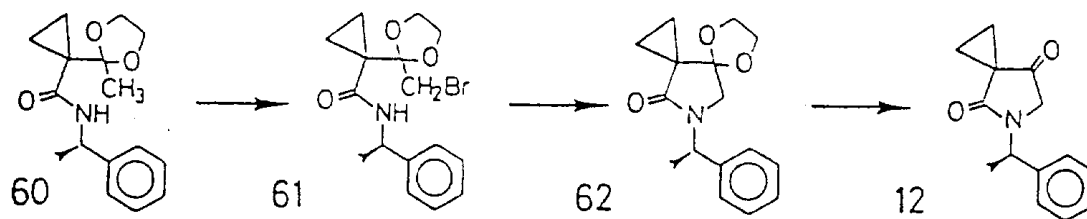
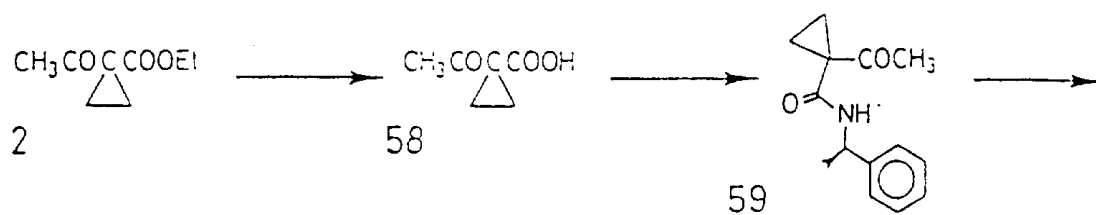
(MIC, $\mu\text{g/ml}$) -

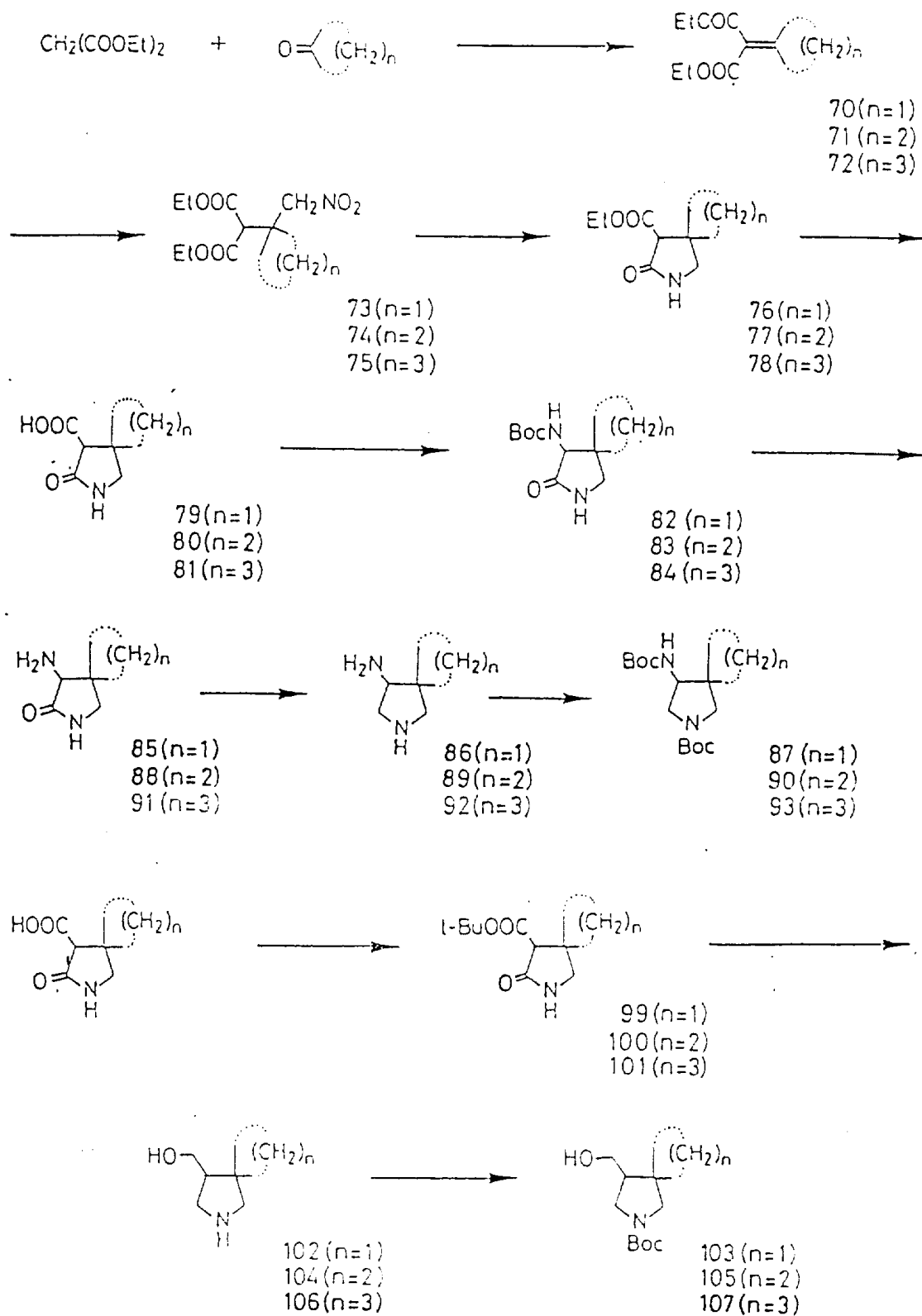
细菌 \ 化合物	- 36 b	37	39	41 b	55 b	94
<i>E. coli</i> , NIHJ	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>S. flexneri</i> , 2A 5503	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>Pr. vulgaris</i> , 08601	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	0.10	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>Pr. mirabilis</i> , IFO-3849	0.10	≤ 0.05	0.20	0.20	≤ 0.05	0.10
<i>Ser. marcescens</i> , 10100	0.20	0.10	0.39	0.10	0.10	0.10
<i>Ps. aeruginosa</i> , 32104	0.20	0.20	1.56	0.20	≤ 0.05	0.10
<i>Ps. aeruginosa</i> , 32121	0.10	0.20	0.39	0.10	≤ 0.05	0.39
<i>Ps. maltophilia</i> , IID-1275	0.39	0.39	≤ 0.05	0.10	≤ 0.05	0.20
<i>S. aureus</i> , 209P	≤ 0.05	0.20	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>S. epidermidis</i> , 56500	0.10	0.39	≤ 0.05	0.10	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>Str. pyogenes</i> , G-36	0.39	0.78	0.39	0.39	0.10	0.39
<i>Str. faecalis</i> , ATCC-19433	0.39	0.78	0.39	0.20	0.10	0.20

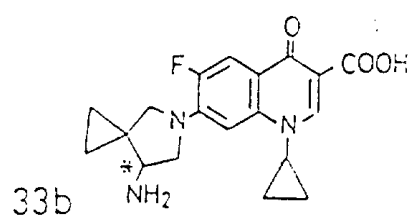
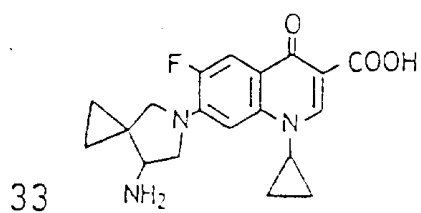
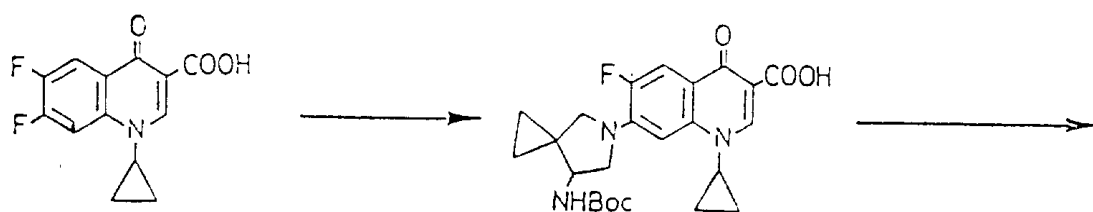
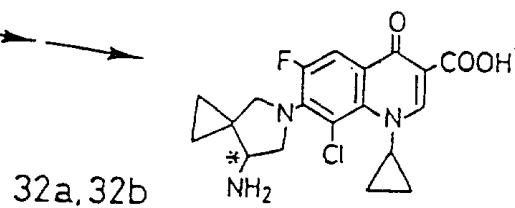
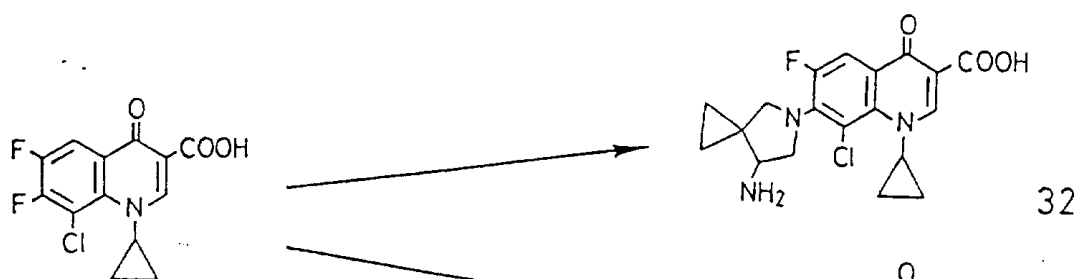
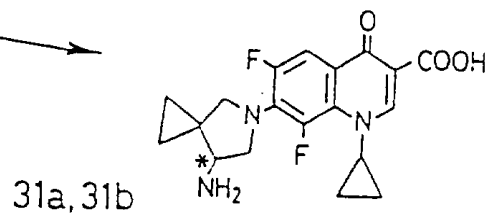
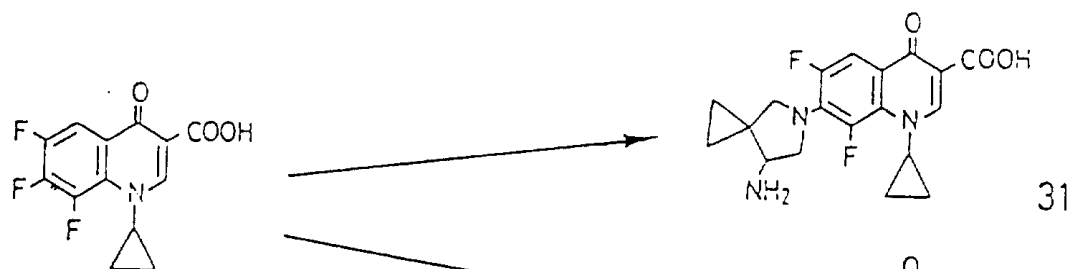
细菌 \ 化合物	95	98	108	111 b
<i>E. coli</i> , NIHJ	≤ 0.05	≤ 0.05	0.20	≤ 0.05
<i>S. flexneri</i> , 2A 5503	≤ 0.05	≤ 0.05	0.20	≤ 0.05
<i>Pr. vulgaris</i> , 08601	≤ 0.05	≤ 0.05	0.10	≤ 0.05
<i>Pr. mirabilis</i> , IFO-3849	≤ 0.05	0.20	0.78	0.20
<i>Ser. marcescens</i> , 10100	0.10	0.10	1.56	0.10
<i>Ps. aeruginosa</i> , 32104	0.39	0.39	1.56	0.20
<i>Ps. aeruginosa</i> , 32121	0.20	0.20	0.39	0.10
<i>Ps. maltophilia</i> , IID-1275	0.10	0.20	1.56	0.20
<i>S. aureus</i> , 209P	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>S. epidermidis</i> , 56500	0.10	≤ 0.05	≤ 0.05	0.10
<i>Str. pyogenes</i> , G-36	0.20	0.39	0.39	0.20
<i>Str. faecalis</i> , ATCC-19433	0.20	0.20	0.20	0.39

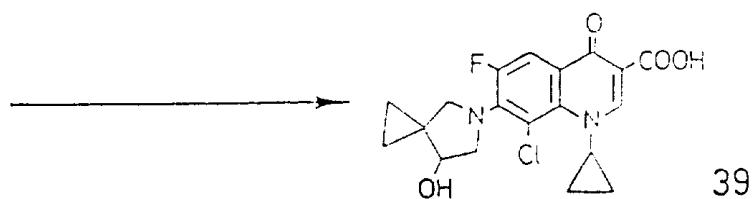
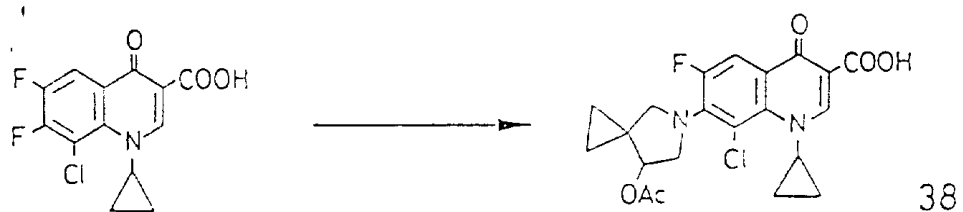
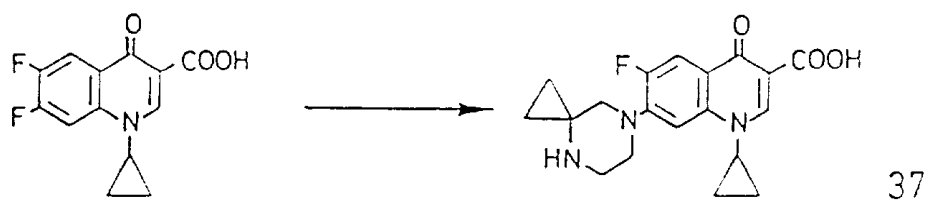
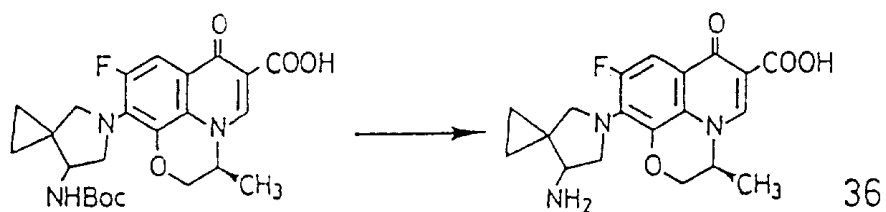
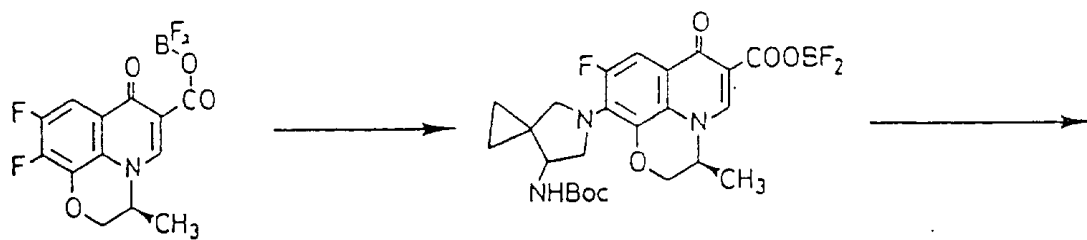
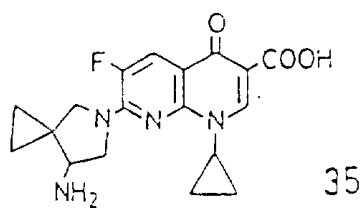
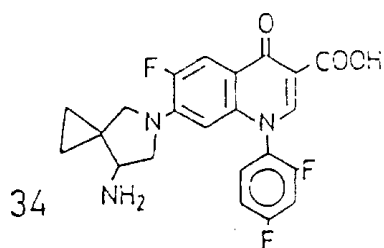


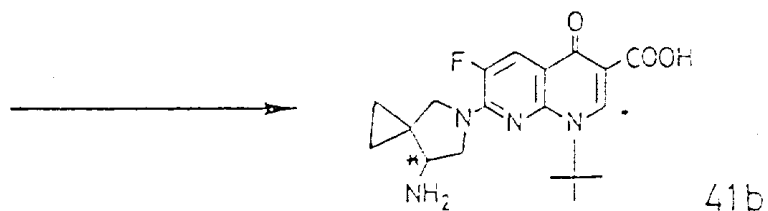
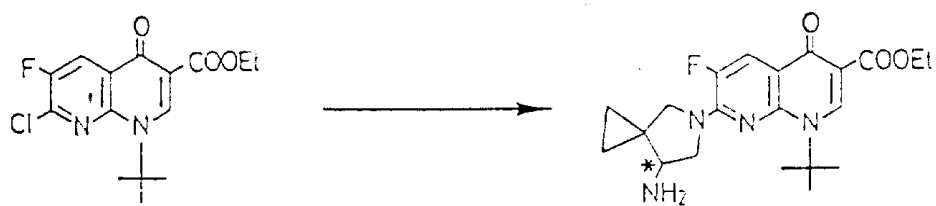
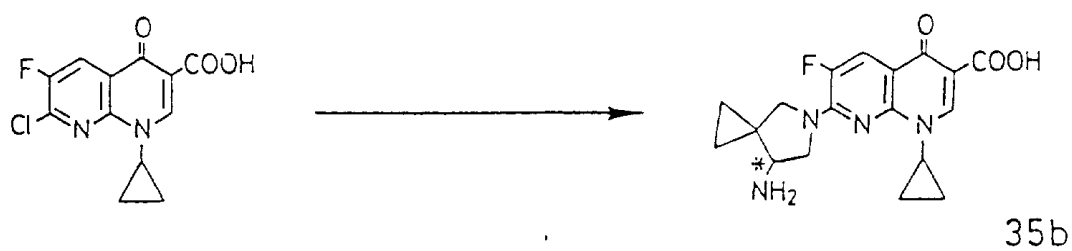
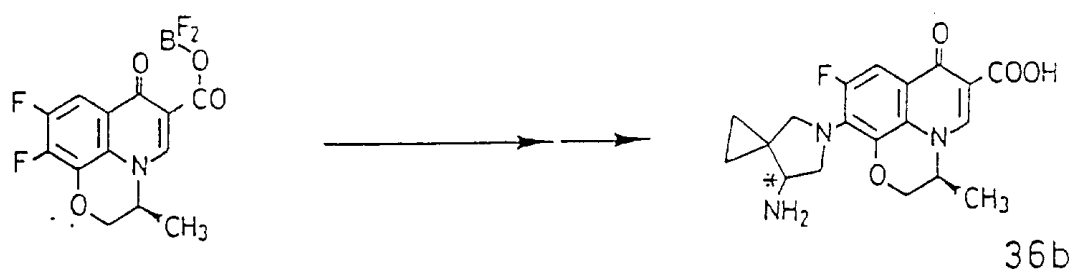
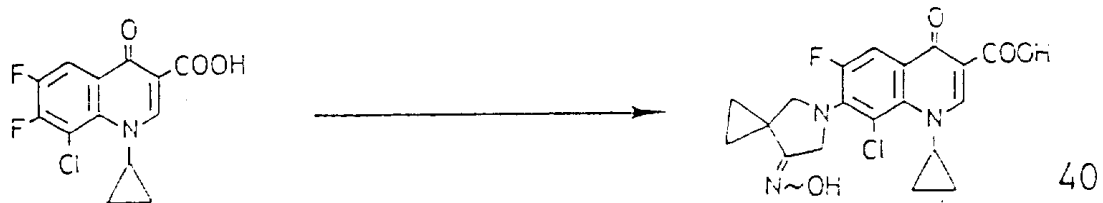


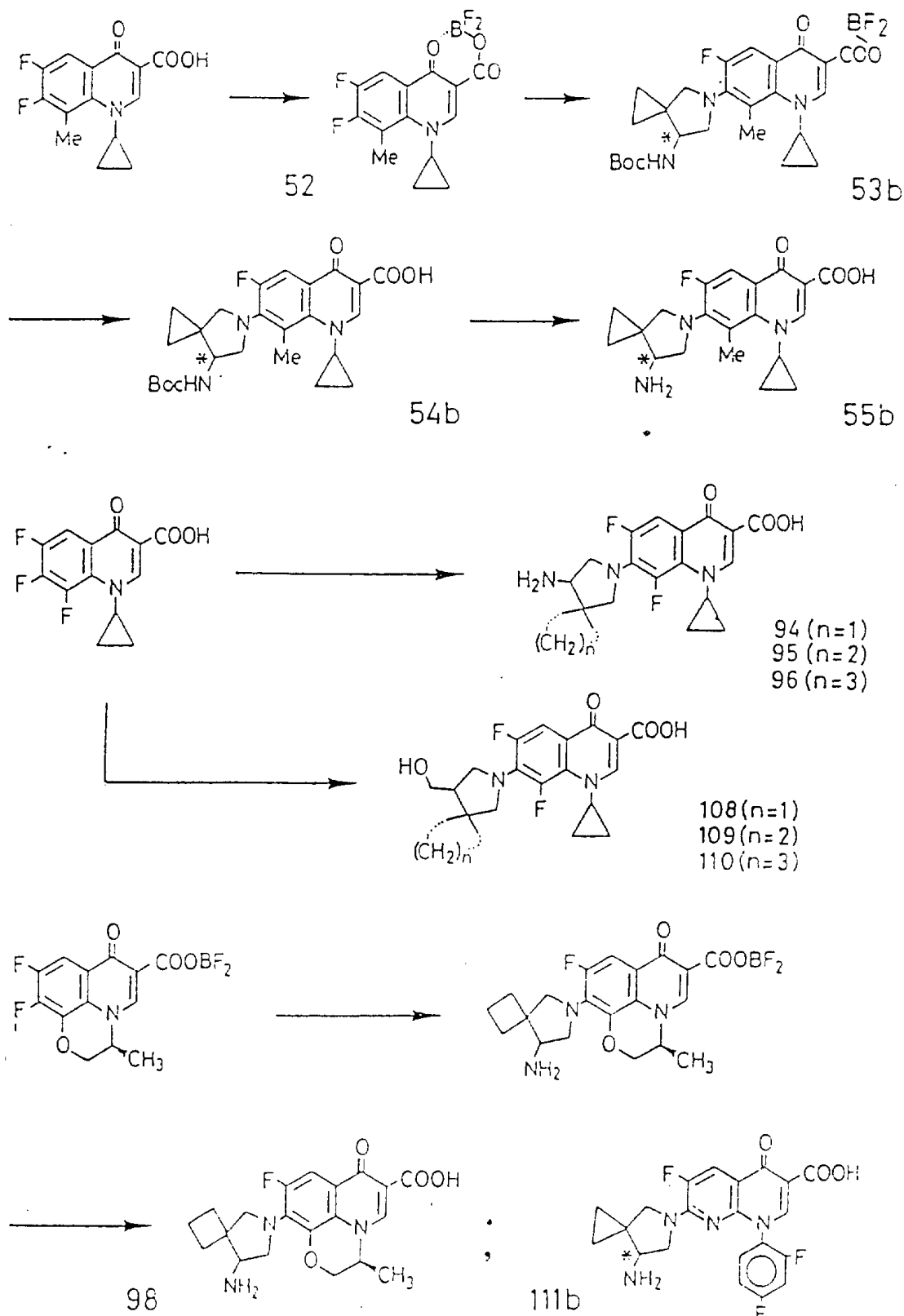












虽然结合具体实施例详细说明了本说明，但对于专业人员来说，显然可以对此作各种变换而不脱离其精神和范围。