[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
C07D401/04
C07D498/04
C07D513/14 C07D521/00
A61K 31/44 A61K 31/47
A61K 31/00 A61K 31/40
//(C07D401/04,20
9: 44,215: 38)

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95102552.X

[45]授权公告日 2001 年 3 月 28 日

[11]授权公告号 CN 1063747C

[22]申请日 1995.10.4 [24]颁证日 2000.12.8

[21]申请号 95102552.X

[30]优先权

[32]1994.10.4 [33]DE [31]P4435479.7

[73]专利权人 拜尔公司

地址 联邦德国莱沃库森

[72]发明人 U·彼得森 T·申克

K·-D·布伦姆 R·恩达曼

[56]参考文献

EP-A-0429304 1001.5.29_

EP-A-0520240 1992.12.30_

审查员 周胡斌

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王其灏

权利要求书 6 页 说明书 52 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 喹诺酮-及二氮杂萘酮羧酸衍生物

[57]摘要

本发明涉及新的喹诺酮-及二氮杂萘酮羧酸衍生物,它们的 7 位被二不饱和双 环胺基取代,涉及它们的盐,它们的制备方法,以及含这些化合物的药用组合 物。

ISSN1008-4274

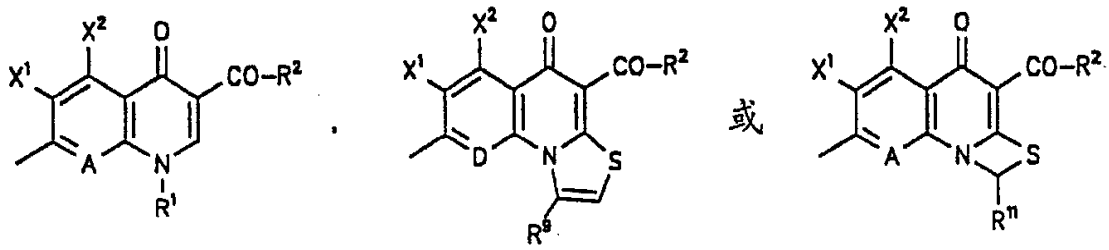
00.07.11

权 利 要 求 书

1.通式(Ⅰ)的化合物，其中

T-Q (I)

Q为下面通式的基



其中

R^1为C_{1-4}烷基，该烷基可以被卤素或羟基随意单取代或二取代，C_{2-4}烯基，C_{3-6}环烷基，该环烷基被1个或2个氟原子随意取代，双环[1.1.1]戊-1-基，1,1-二甲基炔丙基，3-氧杂环丁烷基,甲氧基，氨基，甲氨基，二甲氨基，或被卤素，氨基或羟基随意单取代或双取代的苯基，

R^2为羟基，C_{1-3}烷氧基，该烷氧基可被羟基，甲氧基，氨基或二甲氨基随意取代，苄氧基或(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧戊环-4-基)-甲氧基，乙酰氧基甲氧基，新戊酰氧基甲氧基，5-(2,3-二氢化茚基)氧基,2-苯并[C]呋喃酮基氧基，3-乙酰氧-2-氧代－丁氧基，硝甲基或二烷氧羰甲基，其中每个烷基都含1至2个碳原子，

R^9为氢或C_{1-3}烷基，该烷基可被甲氧基，羟基或卤素随意取代，

R^{11}为氢，CH_3或CH_2F，

X^1为卤素或硝基，

X^2为氢，卤素，氨基，羟基，甲氧基，巯基，甲基，卤甲基或乙烯基，

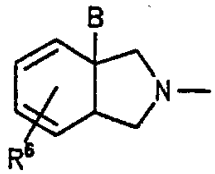
A为N或C-R^7，其中

R^7为氢，卤素，CF_3，OCH_3，$OCHF_2$，CH_3，CN，$CH=CH_2$或$C\equiv CH$，或与R^1共同形成结构为-*O-CH_2CHCH_3，-*S-CH_2CH_2-，-*S-CH_2-CH-CH_3，-*CH_2-CH_2-CH-CH_3或-*O-CH_2-NR^8的桥，标星号的原子连接到A的碳原子上，其中R^8为氢，甲基或甲酰基，

D为N或C-R^{10}，其中

R^{10}为氢，卤素，CF_3，OCH_3，$OCHF_2$，或CH_3或与R^9共同形成结构为-*O-CH_2-，-*NH-CH_2-，-*N(CH_3)-CH_2-，-*N(C_2H_5)-CH_2-，-*N(环-C_3H_5)-CH_2-或-*S-CH_2-的桥，标星号的原子连接到D的碳原子上，

T为下面通式的基



其中

B为$(CH_2)_m$-NR^3R^4或$(CH_2)_m$-OR^5，其中

m为零或1，

R^3为氢，甲基或烷氧羰基，其中的烷基为C_{1-4}烷基，

R^4为氢或甲基，

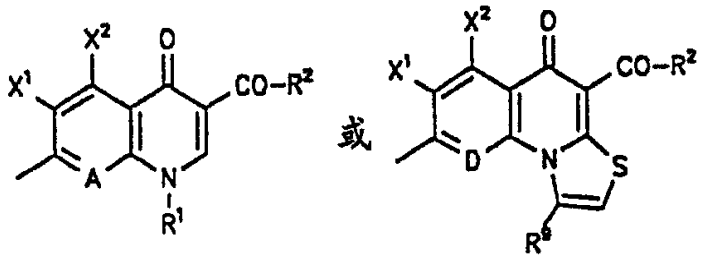
R^5为氢或甲基，

R^6 为氢或甲基，

它们的可供药用的水合物和与酸的加成盐，以及潜在的羧酸的碱金属盐，碱土金属盐，银盐，铵盐。

2.权利要求 1 的通式(Ⅰ)的化合物，其中

Q 为下面通式的基



R^1 为 C_{1-4} 烷基，该烷基被卤素随意单取代或双取代，C_{2-3} 烯基，C_{3-4} 环烷基，该环烷基被 1 个氟原子随意取代，双环[1.1.1]戊-1-基，1,1-二甲基炔丙基，3-氧杂环丁基,甲氨基，或被氟，氨基或羟基随意单取代或双取代的苯基，

R^2 为羟基，C_{1-2} 烷氧基，苄氧基或(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧戊环-4-基)-甲氧基，

R^9 为氢或 C_{1-2} 烷基，该烷基被氟随意单取代至三取代，

X^1 为氟或氯，

X^2 为氢，卤素，氨基，羟基，甲基，三氟甲基或乙烯基，

A 为 N 或 C-R^7，其中

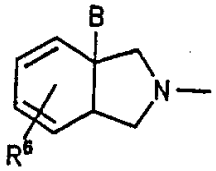
R^7 为氢，卤素，CF_3，OCH_3，$OCHF_2$，CH_3，CN，$CH=CH_2$ 或 $C\equiv CH$，或与 R^1 共同形成结构为-*O-CH_2CH-CH_3，-*S-CH_2CH_2-，-*CH_2-CH_2-CH-CH_3，或-*O-CH_2-N-R^8 的桥，标星号的原子连接到 A 的碳原子上，其中 R^8 为氢或甲基，

D 为 N 或 C-R^{10},其中

R^{10} 为氢，氟，氯，CF_3，OCH_3 或 CH_3 或与 R^9 共同形成结构为

-*O-CH_2-, -*N(CH_3)-CH_2-, -*N(C_2H_5)-CH_2-, -*N(环-C_3H_5)-CH_2-或-*S-CH_2-的桥，标星号的原子连接到D的碳原子上，

T为下面通式的基，其中



B为-NR^3R^4或-OH,其中

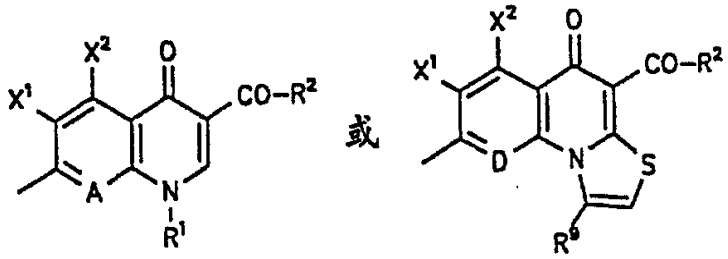
R^3为氢或甲基，

R^4为氢或甲基，

R^6为氢，

以及所述化合物的可供药用的水合物或与酸的加成盐，以及潜在的羧酸的碱金属盐，碱土金属盐，银盐及铵盐。

3.权利要求1的通式(Ⅰ)的化合物，其中Q为下面通式的基，其中



R^1为C_{1-4}烷基，该烷基被氟随意单取代或双取代，乙烯基，被1个氟原子随意取代的环丙基，或被氟随意单取代或双取代的苯基，

R^2为羟基，C_{1-2}烷氧基或(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧戊环-4-基)-甲氧基，

R^9为氢或被氟随意单取代至三取代的甲基，

X^1为氟，X^2为氢、氟、氨基，甲基或乙烯基，

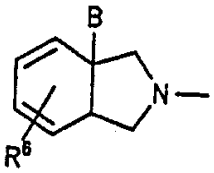
A为N或C-R^7，其中

R^7为氢、氟、氯、溴、CF_3，OCH_3，$OCHF_2$，CH_3，CN，$CH=CH_2$或C≡CH，或与R^1共同形成结构为-*O-CH_2-CH-CH_3或-*O-CH_2-N-R^8的桥，标星号的原子连接到A的碳原子上，其中R^8为氢或甲基，

D为N或C-R^{10}，其中

R^{10}为氢、氟、氯或OCH_3或与R^9共同形成结构为-*O-CH_2-，-*N(CH_3)-CH_2-，-*N(C_2H_5)-CH_2-，或-*S-CH_2-的桥，标星号的原子连接到D的碳原子上，

T为下面通式的基，其中



B为NH_2，以及所述化合物的可以药用的水合物和与酸的加成盐，以及潜在的羧酸的碱金属盐，碱土金属盐， 银盐或铵盐。

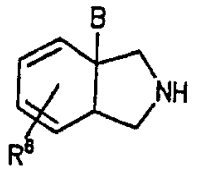
4.权利要求1的非对映异构纯或对映异构纯的化合物。

5.权利要求1至4的通式(Ⅰ)的化合物的制备方法，其特征在于通式(Ⅱ)的化合物

Y-Q (II)

与通式(Ⅲ)的化合物反应，在通式(Ⅱ)中，Q的

定义同权利要求1，Y为卤素，其为氟或氯，



(III)

在通式(III)中，B和R^6的定义同权利要求1，适宜的话，反应在酸清除剂存在下进行，若适宜的话亦可除去保护基。

6. 权利要求1至4的任一项的化合物用于生产药品的用途。

7. 权利要求6的用途，其中权利要求1至4的任一项的化合物用于生产控制疾病的药品。

8. 权利要求6的用途，其中权利要求1至4的任一项的化合物用于生产控制细菌感染的药品。

9. 含有权利要求1至4的任一项的化合物的药物组合物。

10. 含有权利要求1至4的任一项的化合物的抗菌组合物。

说　明　书

喹诺酮－及二氮杂萘酮羧酸衍生物

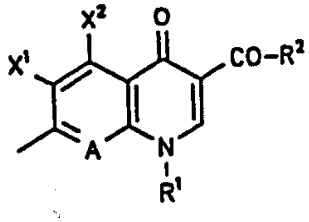
本发明涉及新的喹诺酮－及二氮杂萘酮羧酸衍生物，这类衍生物的7位由二不饱和的双环氨基取代，涉及它们的盐类，涉及它们的制备方法，以及含这类衍生物的抗菌组合物.

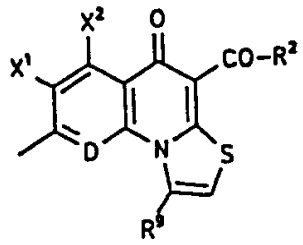
在专利申请EP 520 240, DE 42 30 804, DE 43 29 600 (Bayer)和JP 4 253 793 (Banyu)中已经公开了7位由双环单不饱和氨基取代的喹诺酮羧酸. 这些化合物以高抗菌活性著称. 然而由于这些化合物具有高毒性(genotoxic)的缺点，使它们不能作为药用. 因此本发明的目的是发现具有高抗菌活性和低毒性(genotoxic)双重性质的化合物.

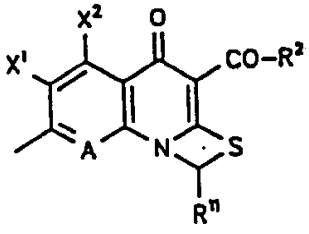
已经发现通式(Ⅰ)的化合物，

T－Q　　(Ⅰ)

其中Q代表下述通式的基团，



，


或


在这些基团中，R^1为C_{1-4}烷基，该烷基由卤素或羟基随意单取代或双取代，C_{2-4}烯基，C_{3-6}环烷基，该环烷基由1个或2个氟原子随意取代，双环[1,1,1]戊-1-基，1,1-二甲基炔丙基，3-氧杂环丁基，甲氧基，氨基，甲氨基，二甲氨基，或由卤素、氨基或羟基随意单取代或双取代的苯基，

R^2为羟基，C_{1-3}烷氧基，该烷氧基被羟基，甲氧基，氨基或二甲氨基随意取代，苄氧基或(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧戊环-4-基)-甲氧基，乙酰氧基甲氧基，新戊酰氧基甲氧基，5-(2,3-二氢化茚基)氧基，2-苯并[c]呋喃酮基氧基(phthalidinyloxy)，3-乙酰氧基-2-氧代－丁氧基，硝基甲基或二烷氧羰甲基，它的每个烷基上有1至2个碳原子，

R^9为氢或C_{1-3}烷基，该烷基由甲氧基，羟基或卤素随意取代，

R^{11}为氢、CH_3或CH_2F，

X^1为卤素或硝基，

X^2为氢，卤素，氨基，羟基，甲氧基，巯基，甲基，卤甲基或乙烯基，

A为N或C－R^7，其中

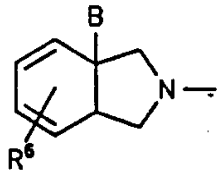
R^7为氢，卤素，CF_3,OCH_3,$OCHF_2$,CH_3,CN,$CH=CH_2$或C≡CH，或者与R^1共同能够形成结构为-*O-CH_2-CH-CH_3,-*S-CH_2-CH_2,-*S-CH_2-CH-CH_3,-*CH_2-CH_2-CH-CH_3或-*O-CH_2-N-R^8的桥，标有星号的原子连接到A的碳原子上，

R^8为氢、甲基或甲酰基，

D为N或C－R^{10},其中

R^{10}为氢，卤素，CF_3,OCH_3,$OCHF_2$或CH_3,或与R^9共同可以形成结构为-*O-CH_2-，-*NH-CH_2,-*N(CH_3)-CH_2-,-*N(C_2H_5)-CH_2-,-*N(环-C_3H_5)-CH_2-或-*S-CH_2-的桥，标有星号的原子连接到D的碳原子上，

T为下通式的基，



其中，B为$(CH_2)_m$-NR^3R^4或$(CH_2)_m$-OR^5,其中

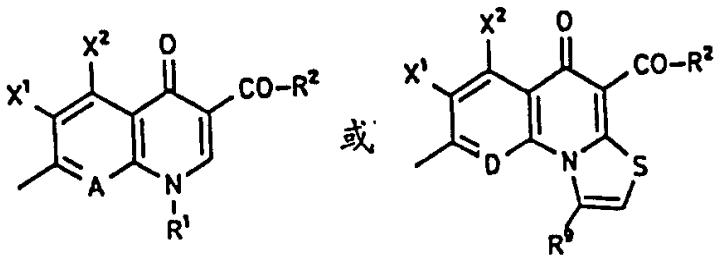
m 为零或1， R^3为氢，甲基或烷氧羰基，其中的烷基含1至4 个碳原子， R^4为氢或甲基，

R^5为氢或甲基，

R^6为氢或甲基，

还已经发现了它们的可以药用的水合物以及与酸的加成盐，以及潜在的羧酸的碱金属盐，碱土金属盐，银盐和铵盐，它们都具有很好的耐受性和高抗菌作用，尤其是抗革兰氏阳性菌的作用。

在通式(Ⅰ)的优选的化合物中Q为下面通式的基团，



其中， R^1为 C_{1-4}烷基，该烷基由卤素随意单取代或双取代， C_{2-3}烯基，由1个氟原子随意取代的 C_{3-4}环烷基，双环[1,1,1]戊-1-基，1,1-二甲基炔丙基， 3-氧杂环丁烷基，甲氨基，或由氟，氨基或羟基随意单取代或双取代的苯基，

R^2为羟基， C_{1-2}烷氧基，苄氧基或(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧戊环-4-基)-甲氧基，

R^9为氢或 C_{1-2}烷基，该烷基由氟随意单取代至三取代，

X^1为氟或氯，

X^2为氢，卤素，氨基，甲基，三氟甲基或乙烯基，

A为N或C－R^7，其中

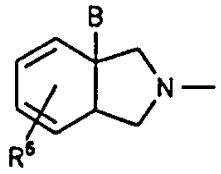
R^7为氢，卤素， CF_3,OCH_3,$OCHF_2$,CH_3,CN,$CH=CH_2$或C≡CH，或者与 R^1 共同形成结构为-*O-CH_2-CH-CH_3,-*S-CH_2-CH_2,-*CH_2-CH_2-CH-CH_3,或-*O-CH_2-N-R^8 的桥，标有星号的原子连接到 A 的碳原子

上，其中 R^8 为氢或甲基，

D 为 N 或 C - R^{10}，其中

R^{10} 为氢，氟，氯，CF_3，OCH_3 或 CH_3，或与 R^9 共同形成结构为-*O-CH_2-，-*N(CH_3)-CH_2-，-*N(C_2H_5)-CH_2-，-*N(环-C_3H_5)-CH_2-或-*S-CH_2-的桥，标有星号的原子连接到 D 的碳原子上，

T 为下通式的基，



其中，B 为-NR^3R^4 或-OH，其中

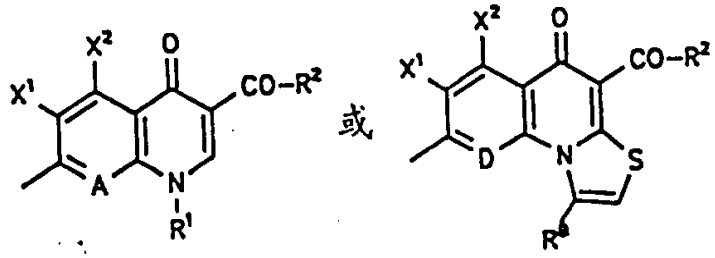
R^3 为氢或甲基，

R^4 为氢或甲基，

R^6 为氢，

通式(Ⅰ)的优选的化合物还包括它们的可以药用的水合物，以及与酸的加成盐，以及潜在的羧酸的碱金属盐，碱土金属盐，银盐和铵盐。

在通式(Ⅰ)的尤其优选的化合物中，Q 为下面的通式，



其中，R^1 为 C_{1-4} 烷基，该烷基被氟随意单取代或双取代，乙烯基，由 1 个氟原子随意取代的环丙基，或由氟原子随意单取代或双取代的

苯基，R^2为羟基，C_{1-2}烷氧基或(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧戊环-4-基)-甲氧基，

R^9为氢或由氟随意单取代至三取代的甲基，

X^1为氟，

X^2为氢，氟，氨基，甲基或乙烯基，

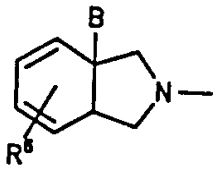
A为N或C－R^7，其中

R^7为氢，氟，氯，溴，CF_3,OCH_3,$OCHF_2$,CH_3,CN,$CH=CH_2$或C≡CH，或者与R^1共同形成结构为-*O-CH_2-CH-CH_3,或-*O-CH_2-N-R^8的桥，标有星号的原子连接到A的碳原子上，其中R^8为氢或甲基，

D为N或C－R^{10},其中

R^{10}为氢，氟，氯，或OCH_3,或与R^9共同形成结构为-*O-CH_2-，-*N(CH_3)-CH_2-,-*N(C_2H_5)-CH_2-或-*S-CH_2-的桥，标星号的原子连接到D的碳原子上，

T为下通式的基，



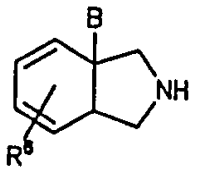
其中，B为NH_2，

R^6为氢，

尤其优先的化合物还包括上述化合物的可以药用的水合物，与酸的加成盐，以及潜在的羧酸的碱金属盐，碱土金属盐，银盐和铵盐。进一步发现，通式(Ⅰ)的化合物通过通式(Ⅱ)的化合物与通式(Ⅲ)的化合物反应制得，在通式(Ⅱ)中，

Y-Q (II)

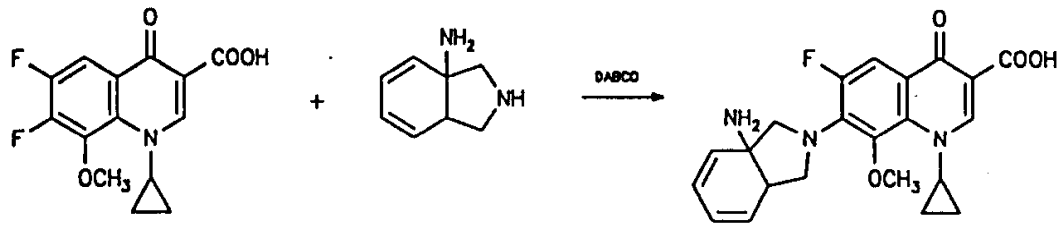
Q 的定义同上， Y 为离去基，例如卤素，尤其是氟或氯，



(III)

在通式(III)中，其中， B 和 R^6 的定义同上，适宜的话反应在酸清除剂的存在下进行，适宜的话可除去保护基.

例如，如果用 6,7-二氟-1-环丙基-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸和 1,2,3,7a-四氢－异吲哚-3a-基胺为原料，反应过程可以用下面的方程式表示:



DABCO=1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷

用作原料的通式(II)的化合物为已知化合物，或可以按已知方法制备. 它们可以任意以外消旋体或对映纯的化合物使用. 活性不足时，通式(II)的化合物亦可作为硼螯合物使用. 可以提到的例子有:

7-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸，

1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸，

6-氯-1-环丙基-7,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸,

8-氯-1-环丙基-6,7-二氟-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-4-氧代-3-喹啉羧酸,

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

5-溴-1-(2,4-二氟苯基)-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸,

1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-8-甲基-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,

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-1-苯基-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,

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

1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸酯,

9,10-二氟-2,3-二氢-3-甲基-7-氧代-7H-吡啶并[1,2,3-d,e][1.4]苯并噁嗪-6-羧酸,

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,

7-氯-6-氟-1-(4-氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-羧酸乙酯,

6,7,8-三氟-1,4-二氢-1-甲氨基-4-氧代-3-喹啉羧酸,

1-氨基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸,

6,7,8-三氟-1,4-二氢-1-二甲氨基-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,

7-氯-6-氟-1-(4-氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸,

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

6,7,8-三氟-1-(4-氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸,

1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-5-甲基-4-氧代-3-喹啉羧酸,

7-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-5-甲基-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-羧酸,

7-氯-6-氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-5-甲基-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-羧酸,

6,7-二氟-1,4-二氢-1-(3-氧杂环丁基)-4-氧代-3-喹啉羧酸,

6,7,8-三氟-1,4-二氢-1-(3-氧杂环丁基)-4-氧代-3-喹啉羧酸,

1-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸,

7-氯-1-(1,1-二甲基炔丙基)-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-羧酸,

6,7,8-三氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸

6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-1-苯基-3-喹啉羧酸,

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,

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

7-氯-1-(2,4-二氟苯基)-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-羧酸乙酯,

1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧代-8-乙烯基-3-喹啉羧酸,

1-环丙基-8-乙炔基-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸,

9,10-二氟-3-甲基-7-氧代-2,3-二氢-7H-吡啶并[1,2,3-d,e][1,3,4]苯

并噁二嗪-6-羧酸，

8-氨基-9,10-二氟-3-甲基-7-氧代-2,3-二氢-7H-吡啶并[1,2,3-d,e][1,3,4]苯并噁二嗪-6-羧酸，

7,8-二氟-5-氧代-9,1-[(N-甲基亚氨基)亚甲基]-5H-噻唑并[3,2-a]-喹啉-4-羧酸，

7,8-二氟-5-氧代-9,1-[(N-乙基亚氨基)亚甲基]-5H-噻唑并[3,2-a]-喹啉-4-羧酸，

7,8-二氟-5-氧代-9,1-(环氧亚甲基)-5H-噻唑并[3,2-a]-喹啉-4-羧酸，

7,8-二氟-5-氧代-9,1-(环硫亚甲基)-5H-噻唑并[3,2-a]-喹啉-4-羧酸，

7,8-二氟-1-甲基-5-氧代-5H-噻唑并[3,2-a]-喹啉-4-羧酸，

8-溴-6,7-二氟-1-(顺-2-氟环丙基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸，

8-氯-6,7-二氟-1-(顺-2-氟环丙基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸，

6,7-二氟-1-(顺-2-氟环丙基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸，

6,7,8-三氟-1-(顺-2-氟环丙基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸，

5,6,7,8-四氟-1-(顺-2-氟环丙基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸，

6,7-二氟-1-(顺-2-氟环丙基)-1,4-二氢-8-甲基-4-氧代-3-喹啉羧酸，

8-乙炔基-6,7-二氟-1-(顺-2-氟环丙基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸，

6,7-二氟-1-(顺-2-氟环丙基)-1,4-二氢-4-氧代-8-三氟甲基-3-喹啉羧酸，

6,7-二氟-1-(顺-2-氟环丙基)-8-二氟甲氧基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸，

6,7-二氟-1-(顺-2-氟环丙基)-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧

酸

6,7-二氟-1-(顺-2-氟环丙基)-1,4-二氢-5-甲基-4-氧代-3-喹啉羧酸,

5-氨基-6,7,8-三氟-1-(顺-2-氟环丙基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸,

8-溴-6,7-二氟-1-[(1R,2S)-2-氟环丙基]-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸,

8-氯-6,7-二氟-1-[(1R,2S)-2-氟环丙基]-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸,

6,7-二氟-1-[(1R,2S)-2-氟环丙基]-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸,

6,7,8-三氟-1-[(1R,2S)-2-氟环丙基]-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸,

5,6,78-四氟-1-[(1R,2S)-2-氟环丙基]-4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸,

6,7-二氟-1-[(1R,2S)-2-氟环丙基]-1,4-二氢-8-甲基-4-氧代-3-喹啉羧酸,

8-乙炔基-6,7-二氟-1-[(1R,2S)-2-氟环丙基]-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸,

6,7-二氟-1-[(1R,2S)-2-氟环丙基]-1,4-二氢-4-氧代-8-三氟甲基-3-喹啉羧酸,

6,7-二氟-1-[(1R,2S)-2-氟环丙基]-8-二氟甲氧基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸,

6,7-二氟-1-[(1R,2S)-2-氟环丙基]-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸,

6,7-三氟-1-[(1R,2S)-2-氟环丙基]-1,4-二氢-5-甲基-4-氧代-3-喹啉羧酸,

5-氨基-6,7,8-三氟-1-[(1R,2S)-2-氟环丙基]-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸,

6，7－二氟－4－氧代－4H－[1，3]硫杂氮杂环丁二烯并(thiazeto)[3,2－a]喹啉－3－羧酸，

6，7－二氟－1－甲基－4－氧代－4H－[1，3]硫杂氮杂环丁二烯并[3,2－a]喹啉－3－羧酸，

6，7－二氟－1－氟甲基－4－氧代－4H－[1，3]硫杂氮杂环丁二烯并[3,2－a]喹啉－3－羧酸，

1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-8-甲基-4-氧代-3-喹啉羧酸-B(O-CO-CH_3)$_2$螯合物.

被作为原料的通式(Ⅲ)的双环胺类为新化合物．它们可以按照图1所示的方法制备：由2,5-二氢吡咯羧酸烷基酯(1)开始，采用适当的二烯合成 Diels-Alder 加成产物(2)或(3)．亦可用适当的二烯合成原料(Synthons)，例如α－吡喃酮代替二烯．通过在惰性溶剂中加溴，以及然后用强碱，例如叔丁氧钾，脱溴化氢，由(2)，例如1,5-二氮杂双环(4,3,0]壬-5-烯，1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一-7-烯，或乙基－二异丙胺可以合成二烯(4)，二烯(4)亦可通过处理中间体(3)而制得．二烯羧酸烷基酯(4)水解生成羧酸，后者可降解为胺(6)，例如经由尿烷(5)中间体通过 Hoffmann 或 Curtius 降解生成胺(6)．此外，尿烷(5)的氮可以选择性地烷基化得到烷基尿烷(7),选择性除去尿烷基之后，(7)中可以随意引入二级烷基，并因而转变为(8)．用氢络合物还原双烯羧酸酯(4)，可以经由中间体(9)合成羟甲基化合物(12)．羟基活化之后，例如通过转变为 O-对甲苯磺酸酯或 O-甲磺酸酯并接着用胺类或叠氮化物进行亲核性取代，从(9)经过结构(10)的胺类，可以制备结构(11)的胺类，它们然后必须被还原．用2,5-二氢吡咯-3-腈类似物亦可代替羧酸烷基酯(1),例如采用类似的反应步骤(Diels-Alder 反应，还原)由所述的腈可以制备3a－氨甲基-1,2,3,7a-四氢异吲哚.

中间体(6),(8),(11)和(12)的结构对应于通式(Ⅲ).

8-氮杂双环[4,3,0]壬-2,4-二烯-1-羧酸酰胺基-8-羧酸甲酯与次氯酸钠、次溴酸钠或亚碘酰苯反应进行 Hoffmann 降解，得到 1-氨基-8-氮杂双环[4,3,0]壬-2,4-二烯-8-羧酸甲酯，然后用酸或碱除去氨基甲酸酯保护基，亦可得到 1-氨基-8-氮杂双环[4,3,0]壬-2,4-二烯.

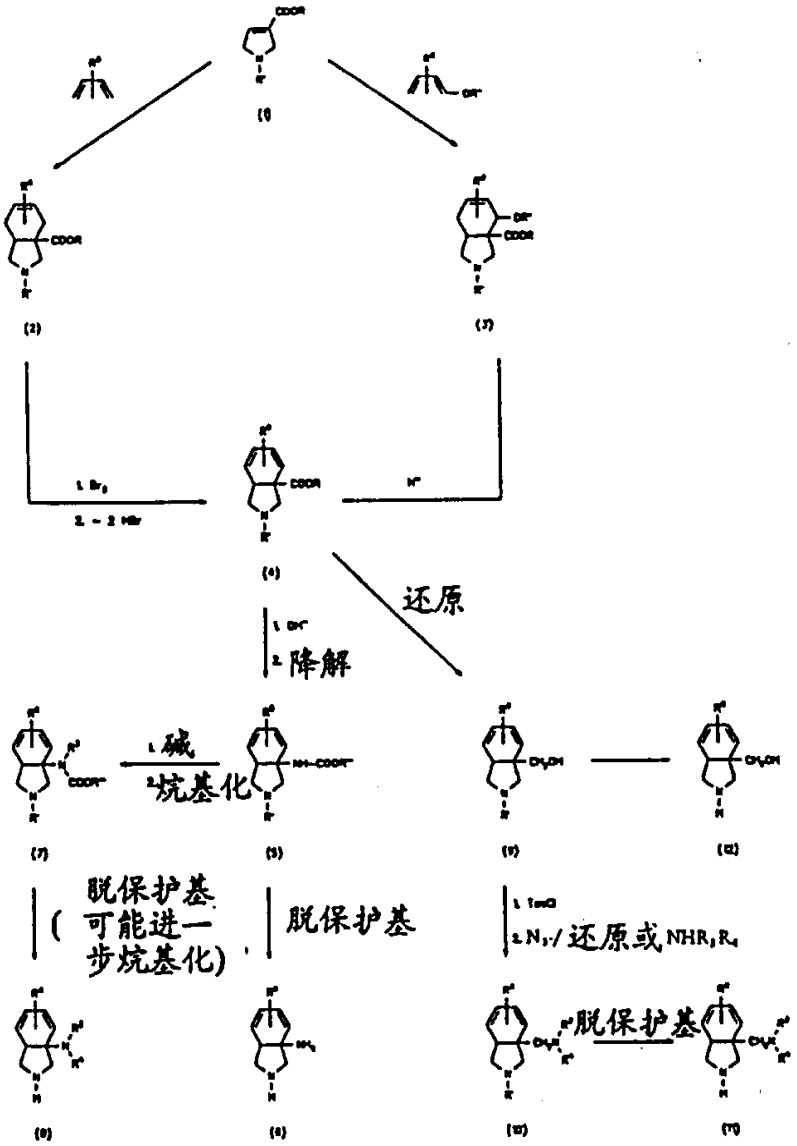


图 1： 3a-取代的 1,2,3,7a-四氢异吲哚的合成

(R=C_{1-3} - 烷基， R' = 苄基， CO-C_{1-3} - 烷基， CO_2-C_{1-3}-烷基，R''=$Si(CH_3)_3$,R'''=C_{1-4}-烷基)

可以提到的双不饱和双环胺的例子有 1,2,3,7a- 四氢－异吲哚-3a-基胺， 4-甲基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-3a-基胺， 5-甲基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-3a-基胺， 6-甲基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-3a-基胺,7-甲基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-3a 基胺， 3a-甲氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚，3a-二甲氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚， 3a-叔丁氧羰基氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚， 3a-氨甲基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚， 3a-甲氨甲基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚， 3a-二甲氨基甲基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚，3a-羟基－ 1,2,3,7a-四氢－异吲哚， 3a-羟甲基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚.

通式(III)的对映纯的原料可以按下述方法制备:

1.外消旋双环胺(III)可以和对映纯的酸，例如羧酸或磺酸，象N-乙酰基-L-谷氨酸、 N-苯甲酰基-L-丙氨酸、 3-溴樟脑-9-磺酸、樟脑-3-羧酸，顺式樟脑酸，樟脑-10-磺酸， O,O'-二苯甲酰基酒石酸， D-或L-酒石酸，扁桃酸，α－甲氧基苯乙酸， 1-苯基乙磺酸，或α－苯基琥珀酸反应，生成非对映异构的盐的混合物，然后可通过分步结晶分离，得到非对映异构纯的盐（见于 P. Newman, Optical Resolution Procedures for Chemical Compounds, Volume 1). 用碱金属或碱土金属氢氧化物处理这些盐，即可以释放出对映纯的胺.

2.按照标题 1 下描述的相同方法分离外消旋的碱性中间体（见图 1 ），该类中间体出现在外消旋双环胺的制备中，分离时可以使用上面提到的对映纯的酸.

3.图 1 中显示的外消旋胺(III)和中间体二者均可以(任选地在酰化反应之后)用手性载体色谱分离（见例如 G. Blaschke, Angew. Chem. 92,14[1980]）.

4.外消旋胺(III)亦可通过与手性酰基化学键连成非对映异构体混合物，它们可以通过蒸馏分离，结晶分离或色谱分离为非对映纯的酰

化衍生物，水解后即可得到对映纯的胺类．用来键连的手性酰基的试剂例子有：α－甲氧基－α－三氟甲基苯乙酰氯，异氰酸薄酯，D-或L-α-苯基乙基异氰酸酯，氯甲酸薄酯，及樟脑-10-磺酰氯．

5.在合成双环胺(III)的过程中，亦可引入手性保护基代替非手性保护基．按此方法可以分离可以被分离的非对映异构体的混合物．例如，在合成图1的中间体(4)时，可用R-或S-构型的α－苯乙基代替苄基，或用对映纯的醇如用薄荷醇或pantolactone代替酯(4)中的醇部分．

(II)和(III)反应时，化合物(III)亦可以盐的形态使用，例如用盐酸盐，反应最好在稀释剂中进行，例如在二甲基亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮，六甲基磷酰胺、环丁砜，乙腈，水，醇类，例如甲醇、乙醇、正丙醇或异丙醇，乙二醇单甲醚，或吡啶等稀释剂中反应．亦可用这些稀释剂的混合物．

酸的结合剂可以是所有常用的无机或有机的酸结合剂．这些优选包括碱金属氢氧化物，碱金属碳酸盐，有机胺以及脒类．下面提到的结合剂尤其合适：三乙胺、1,4-二氮杂双环[2,2,2]壬烷(DABCO)，1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一-7-烯(DBu)或过量的胺(III)．

反应温度可以在相对宽的范围内变化．一般说来，反应在20～200℃之间进行，最好在80－160℃之间进行．

反应不但可以在正常的压力下进行，亦可在高压下进行．一般说来，在大约1～100巴的压力下进行，最好在1－10巴之间的压力下进行．

若反应按本发明的方法进行，每1摩尔化合物(II)使用1至15摩尔化合物(III)，最好使用1至5摩尔化合物(III)．

反应过程中游离氨基可以通过与适宜的氨基保护基反应而加以保护，例如用叔丁氧羰基或甲亚胺保护基保护，完成反应后再游离出

来.

本发明的通式(Ⅰ)的化合物，其中 R^2 为 CH_2NO_2 或二烷氧羰甲基时，亦可使用其中 R^2 为 OH 的通式(Ⅰ)的化合物与羰基二咪唑类的活化剂在溶剂如四氢呋喃，二氯甲烷或氯仿中反应，然后与 CH－酸性化合物反应，例如与硝基甲烷或丙二酸二烷基酯反应制得．该反应最好在四氢呋喃一类的溶剂中进行，用碱催化（例如氢化钠、碳酸钾或碳酸钠）．

本发明的通式(Ⅰ)的化合物，其中 X^2 为 NH_2 时，亦可用其中 X^2 为 F 的通式(Ⅰ)的化合物与氨在极性溶剂中反应制备，例如在二甲基亚砜中，使温度控制在 50 至 120 ℃，常压下或是在高压釜中加热进行反应．本发明的通式(Ⅰ)的化合物，其中 A 为 $C\text{-}OCH_3$ 时，也可以使用其中 A 为 C-F 的通式(Ⅰ)的化合物与甲氧基碱金属反应制得，例如与甲氧基钠反应制备，使用的溶剂为二甲基甲酰胺、乙二醇二甲醚、二氧六环、四氢呋喃、二甲基亚砜、六甲基磷酰胺或醇类，反应温度为 20 ~ 150 ℃．使用低沸点溶剂时，亦可在高压釜中加压进行反应．还可加冠醚加速反应，例如加 15-冠(醚)-5 或 18-冠(醚) -6 加速反应．

为了制备本发明的酯，潜在的羧酸最好在强酸催化下与过量的醇反应，例如用浓硫酸、无水氯化氢、甲磺酸、对甲苯磺酸或酸性离子交换树脂催化，反应温度为大约 20 ~ 180 ℃，最好是 60 ~ 120 ℃．反应生成的水也可以用共沸蒸馏方法用氯仿、四氯化碳或甲苯共沸除去．

还可以将潜在的酸与二甲基甲酰胺的二烷基缩醛在二甲基甲酰胺中加热，有利地制备酯类．

用作前药的酯，例如(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧戊环-4-基－甲基)酯，通过潜在羧酸的碱金属盐与 4-溴甲基或 4-氯甲基-5-甲基-1,3-二氧

戊环-2-酮反应制备，所用的潜在的羧酸的氮原子可以随意地被保护基保护，反应溶剂为二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、 N-甲基吡咯烷酮，二甲基亚砜或四甲基脲，反应温度为大约 0 ~ 100 ℃，最好是 0 ~ 50 ℃.

制备本发明的化合物与酸的加成盐时，可以按通常的方法制备，例如将化合物溶于过量的酸水溶液中，再用可与水混溶的溶剂沉淀，例如用甲醇，乙醇、丙酮或乙腈沉淀生成的盐. 等当量的内铵盐和酸的水溶液也可以冷冻干燥，或在水中或在醇中例如乙二醇单甲醚中加热，然后蒸发至干，或减压滤集盐的沉淀. 可以药用的盐应理解为盐酸盐、硫酸盐、醋酸盐、乙醇酸盐. 乳酸盐、丁二酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐， 2-羟基戊二酸盐，甲磺酸盐，对甲苯磺酸盐，半乳糖醛酸盐，葡糖醛酸盐， 5-氧代四氢呋喃-2-羧酸盐，双羟萘酸盐，谷氨酸盐或天冬氨酸盐.

制备本发明的羧酸的碱金属或碱土金属盐时，可以将内铵盐溶于过量的氢氧化碱金属或氢氧化碱土金属溶液，滤去不溶解的内铵盐，并蒸发至干得到. 适于药用的盐有钠盐、钾盐和钙盐. 通过碱金属或碱土金属盐与适当的银盐例如硝酸银反应，可以制备对应的银盐.

除去实施例中提到的活性化合物外，下面列出的活性化合物及后面的表中列出的活性化合物亦可制备，这些化合物可以是外消旋体，也可以是对映纯的化合物，若适宜的话，也可以是非对映异构体的混合物或非对映异构的纯化合物.

8-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-7-氟-5-氧代-9,1-(环氧亚甲基)-5H-噻唑并[3,2-a]喹啉-4-羧酸，

7-氟-8-(3a-甲氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-5-氧代-9,1-(环氧亚甲基)-5H-噻唑并[3,2-a]喹啉-4-羧酸，

8-(3a-氨甲基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-7-氟-5-氧代-9,1-(环氧

亚氨基)-5H-噻唑并[3,2-a]喹啉-4-羧酸,

7-氟-8-(3a-甲氨甲基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-5-氧代-9,1-(环氧亚甲基)-5H-噻唑并[3,2-a]喹啉-4-羧酸,

8-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-7-氟-5-氧代-9,1-[(N-甲基亚氨基)亚甲基]-5H-噻唑并[3,2-a]喹啉-4-羧酸,

7-氟-8-(3a-甲氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-5-氧代-9,1-[(N-甲基亚氨基)亚甲基]-5H-噻唑并[3,2-a]喹啉-4-羧酸,

8-(3a-氨甲基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-7-氟-5-氧代-9,1-[(N-甲基亚氨基)亚甲基]-5H-噻唑并[3,2-a]喹啉-4-羧酸,

7-氟-8-(3a-甲氨基甲基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-5-氧代-9,1-[(N-甲基亚氨基)亚甲基]-5H-噻唑并[3,2-a]喹啉-4-羧酸,

10-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-9-氟-3-甲基-7-氧代-2,3-二氢-7H-吡啶并[1,2,3-d,e][1,3,4]苯并噁二嗪-6-羧酸,

9-氟-3-甲基-10-(3a-甲氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-7-氧代-2,3-二氢-7H-吡啶并[1,2,3-d,e][1,3,4]苯并噁二嗪-6-羧酸,

10-(3a-氨甲基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-9-氟-3-甲基-7-氧代-2,3-二氢-7H-吡啶并[1,2,3-d,e][1,3,4]苯并噁二嗪-6-羧酸,

8-氨基-10-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-9-氟-3-甲基-7-氧代-2,3-二氢-7H-吡啶并[1,2,3-d,e][1,3,4]苯并噁二嗪-6-羧酸,

10-(3a-二甲氨基甲基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-9-氟-3-甲基-7-氧代-2,3-二氢-7H-吡啶并[1,2,3-d,e][1,3,4]苯并噁二嗪-6-羧酸,

9-氟-3-甲基-10-(3a-甲氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-7-氧代-2,3-二氢-7H-吡啶并[1,2,3-d,e][1,4]苯并噁二嗪-6-羧酸,

10-(3a-氨甲基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-9-氟-3-甲基-7-氧代-2,3-二氢-7H-吡啶并[1,2,3-d,e][1,4]苯并噁二嗪-6-羧酸,

8-氨基-10-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-9-氟-3-甲基-7-

氧代-2,3-二氢-7H-吡啶并[1,2,3-d,e][1,4]苯并噁二嗪-6-羧酸,

10-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢-异吲哚-2-基)-9-氟-3-甲基-7-氧代-2,3-二氢-7H-吡啶并[1,2,3-d,e][1,4]苯并噁二嗪-6-羧酸,

7-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢-异吲哚-2-基)-6-氟-4-氧代-4H-[1,3]硫代氮杂环丁并[3,2-a]喹啉-3-羧酸,

7-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢-异吲哚-2-基)-6-氟-1-甲基-4-氧代-4H-[1,3]硫代氮杂环丁并[3,2-a]喹啉-3-羧酸,

7-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢-异吲哚-2-基)-6-氟-1-氟甲基-4-氧代-4H-[1,3]硫代氮杂环丁并[3,2-a]喹啉-3-羧酸,

7-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢-异吲哚-2-基)-1-环丙基-6-氟-3-硝基乙酰基-4-氧代-1,4-二氢喹啉,

7-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢-异吲哚-2-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲氧基-3-硝基乙酰基-4-氧代-1,4-二氢喹啉,

7-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢-异吲哚-2-基)-1-环丙基-6,8-二氟-3-硝基乙酰基-4-氧代-1,4-二氢喹啉,

7-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢-异吲哚-2-基)-1-环丙基-8-氯-6-氟-3-硝基乙酰基-4-氧代-1,4-二氢喹啉,

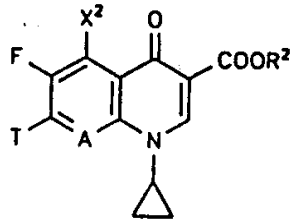
7-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢-异吲哚-2-基)-1-环丙基-3-(二乙氧羰基)乙酰基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉,

7-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢-异吲哚-2-基)-1-环丙基-3-(二乙氧羰基)乙酰基-6-氟-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉,

7-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢-异吲哚-2-基)-1-环丙基-3-(二乙氧羰基)乙酰基-6,8-二氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉,

7-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢-异吲哚-2-基)-8-氯-1-环丙基-3-(二乙氧羰基)乙酰基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉.

表 1

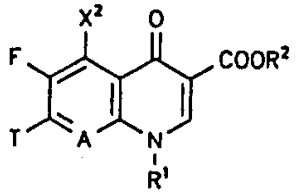


T*	A	X^2	R^2
T^I	C-H	H	H
T^I	C-F	H	H
T^I	C-Cl	H	H
T^I	$C\text{-}CH_3$	H	H
T^I	$C\text{-}OCH_3$	H	H
T^I	N	H	H
T^I	C-F	F	H
T^I	C-F	NH_2	H
T^I	C-F	H	C_2H_5
T^I	C-Cl	H	C_2H_5
T^I	C-C≡CH	H	H
T^I	$C\text{-}CH{=}CH_2$	H	H
T^I	$C\text{-}OCHF_2$	H	H
T^I	$C\text{-}CF_3$	H	H
T^{II}	$C\text{-}CH_3$	F	H
T^{II}	$C\text{-}CF_3$	NH_2	H
T^{II}	$C\text{-}OCH_3$	H	C_2H_5

*) T^I = 3a-氨甲基-1,2,3,7a-四氢异吲哚-2-基

T^{II} = 3a-氨基-1,2,3,7a-四氢异吲哚-2-基

表2

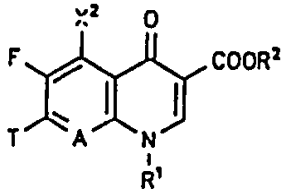


T*	A	X^2	R^1	R^2
T^I	C-H	H	$C(CH_3)_3$	H
T^{II}	N	H	$C(CH_3)_3$	H
T^I	N	H	$C(CH_3)_3$	H
T^{II}	N	CH_3	$C(CH_3)_3$	H
T^{II}	C-F	H	$C(CH_3)_3$	H
T^I	C-H	H	氟-叔丁基	H
T^{II}	C-H	H	氟-叔丁基	C_2H_5
T^I	N	H	氟-叔丁基	H
T^{II}	N	H	氟-叔丁基	H
T^{II}	$C\text{-}OCH_3$	H	氟-叔丁基	H
T^I	C-H	H	2,4-二氟苯基	H
T^{II}	C-H	H	2,4-二氟苯基	H
T^I	C-F	H	2,4-二氟苯基	H
T^{II}	C-F	H	2,4-二氟苯基	H
T^I	N	H	2,4-二氟苯基	H
T^{II}	N	H	2,4-二氟苯基	H
T^{II}	N	H	2,4-二氟苯基	C_2H_5

*) T^I = 3a-氨甲基-1,2,3,7a-四氢异吲哚-2-基

T^{II} = 3a-氨基-1,2,3,7a-四氢异吲哚-2-基

表3

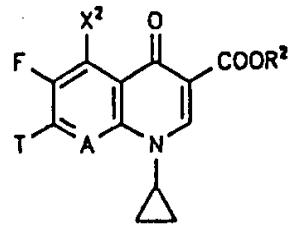


T*	A	X²	R¹	R²
T¹	C-H	H	双环[1.1.1.]戊-1-基	H
T¹¹	C-H	H	双环[1.1.1.]戊-1-基	H
T¹	N	H	双环[1.1.1.]戊-1-基	H
T¹¹	N	CH_3	双环[1.1.1.]戊-1-基	H
T¹	C-F	H	双环[1.1.1.]戊-1-基	H
T¹¹	C-F	H	双环[1.1.1.]戊-1-基	H
T¹	C-OCH_3	H	双环[1.1.1.]戊-1-基	H
T¹¹	C-OCH_3	H	双环[1.1.1.]戊-1-基	H
T¹	C-H	H	3-氧杂环丁烷基	H
T¹¹	C-H	H	3-氧杂环丁烷基	H
T¹	N	H	3-氧杂环丁烷基	H
T¹¹	N	H	3-氧杂环丁烷基	H
T¹	C-F	H	3-氧杂环丁烷基	H
T¹¹	C-F	H	3-氧杂环丁烷基	H
T¹	C-OCH_3	H	3-氧杂环丁烷基	H
T¹¹	C-OCH_3	H	3-氧杂环丁烷基	H
T¹¹	C-H	H	4-氟苯基	C_2H_5

*) T^{I} = 3a-氨甲基-1,2,3,7a-四氢异吲哚-2-基

T^{II} = 3a-氨基-1,2,3,7a-四氢异吲哚-2-基

表 4

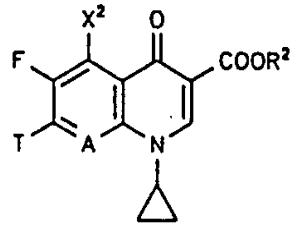


T*	A	X²	R²
T^{III}	C-H	H	H
T^{IV}	C-H	H	H
T^{III}	C-F	H	H
T^{IV}	C-F	H	H
T^{III}	C-Cl	H	H
T^{IV}	C-Cl	H	H
T^{III}	C-OCH_3	H	H
T^{IV}	C-OCH_3	H	H
T^{III}	C-CHF_2	H	H
T^{IV}	C-CHF_2	H	H
T^{III}	C-CF_3	H	H
T^{IV}	C-CF_3	H	H
T^{III}	C-CH_3	H	H
T^{IV}	C-CH_3	H	H
T^{III}	C-CH=CH_2	H	H
T^{IV}	C-CH=CH_2	H	H
T^{III}	C-C≡CH	H	H
T^{IV}	C-C≡CH	H	H

*) T^{III} = 3a-甲氨基-1,2,3,7a-四氢异吲哚-2-基

T^{IV} = 3a-二甲氨基-1,2,3,7a-四氢异吲哚-2-基

表 5



T*	A	X²	R²
T^{III}	C-F	NH_2	H
T^{IV}	C-F	NH_2	H
T^{III}	C-F	F	H
T^{IV}	C-F	F	H
T^{III}	N	H	H
T^{IV}	N	H	H
T^{III}	C-OCH_3	H	C_2H_5
T^{IV}	C-OCH_3	H	C_2H_5
T^{III}	C-OCH_3	H	(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧戊环-4-基)-甲基
T^{IV}	C-OCH_3	H	(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧戊环-4-基)-甲基
T^{I}	C-OCH_3	H	(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧戊环-4-基)-甲基
T^{II}	C-OCH_3	H	(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧戊环-4-基)-甲基
T^{III}	N	CH_3	H
T^{IV}	N	CH_3	H
T^{I}	C-H	CH_3	H
T^{II}	C-H	CH_3	H
T^{III}	C-H	CH_3	H
T^{IV}	C-H	CH_3	H

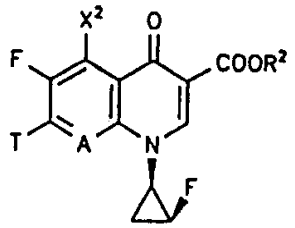
*) T^{I} = 3a-氨甲基-1,2,3,7a-四氢异吲哚-2-基

T^{II} = 3a-氨基-1,2,3,7a-四氢异吲哚-2-基

T^{III} = 3a-甲氨基-1,2,3,7a-四氢异吲哚-2-基

T^{IV} = 3a-二甲氨基-1,2,3,7a-四氢异吲哚-2-基

表6

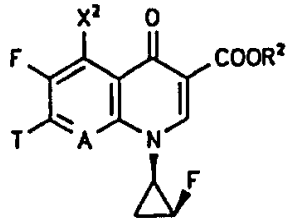


T*	A	X²	R²
T[I]	C-H	H	H
T[I]	C-F	H	H
T[I]	C-Cl	H	H
T[I]	C-CH_3	H	H
T[I]	C-OCH_3	H	H
T[I]	N	H	H
T[I]	C-F	F	H
T[I]	C-F	NH_2	H
T[I]	C-F	H	C_2H_5
T[I]	C-Cl	H	C_2H_5
T[II]	C-H	H	H
T[II]	C-F	H	H
T[II]	C-Cl	H	C_2H_5
T[II]	C-CH_3	H	H
T[II]	C-OCH_3	H	H
T[II]	N	H	H
T[II]	C-F	F	H

*) T^{I} = 3a-氨甲基-1,2,3,7a-四氢异吲哚-2-基

T^{II} = 3a-氨基-1,2,3,7a-四氢异吲哚-2-基

表7

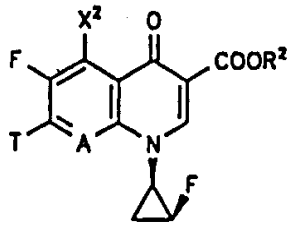


T*	A	X²	R²
T^{III}	C-H	H	H
T^{III}	C-F	H	H
T^{III}	C-Cl	H	H
T^{III}	C-CH_3	H	H
T^{III}	C-OCH_3	H	H
T^{III}	N	H	H
T^{III}	C-F	F	H
T^{III}	C-F	NH_2	H
T^{III}	C-F	H	C_2H_5
T^{III}	C-Cl	H	C_2H_5
T^{IV}	C-H	H	H
T^{IV}	C-F	H	H
T^{IV}	C-Cl	H	H
T^{IV}	C-CH_3	H	H
T^{IV}	C-OCH_3	H	H
T^{IV}	N	H	H
T^{IV}	C-F	F	H

*) T^{III} = 3a-甲氨基-1,2,3,7a-四氢异吲哚-2-基

T^{IV} = 3a-二甲氨基-1,2,3,7a-四氢异吲哚-2-基

表 8



T*	A	X^2	R^2
T^V	C-H	H	H
T^V	C-F	H	H
T^V	C-Cl	H	H
T^V	$C\text{-}CH_3$	H	H
T^V	$C\text{-}OCH_3$	H	H
T^V	N	H	H
T^V	C-F	F	H
T^V	C-F	NH_2	H
T^V	C-F	H	C_2H_5
T^V	C-Cl	H	C_2H_5
T^{VI}	C-H	H	H
T^{VI}	C-F	H	H
T^{VI}	C-Cl	H	H
T^{VI}	$C\text{-}CH_3$	H	H
T^{VI}	$C\text{-}OCH_3$	H	H
T^{VI}	N	H	H
T^{VI}	C-F	F	H

*) T^V = 3a-甲氨甲基-1,2,3,7a-四氢异吲哚-2-基

T^{VI} = 3a-乙氨基甲基-1,2,3,7a-四氢异吲哚-2-基

本发明的化合物具有强抗菌活性和低毒性，显示的广抗菌谱，包括革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌，尤其是对各种抗菌素耐药的细菌也有效，例如对青霉素，头孢菌素、氨基糖苷，磺胺、四环素以及市售的喹诺酮类抗药的细菌也有效。与文献中已有的化合物相比较，本发明的化合物尤其以与哺乳动物的DNA极少相互作用而著称。

这些有用的性质使得它们可能作为医药和兽药中的化学治疗活性化合物。所以它们还可以用作有机和无机物的防腐剂，例如用作高聚物，润滑剂，着色剂，纤维，皮革，纸张和木料的防腐剂，用作食品和水的防腐剂。

本发明的化合物具有抗广谱微生物的活性。使用这类化合物可以控制革兰氏阴性菌，革兰氏阳性菌，及细菌样的微生物，以及用于治疗。预防和缓解由这些病原体引起的疾病。

本发明的化合物以能够增强对休眠微生物的作用而著称。在微生物休眠的情况下，即细菌不显示可测定的生长时，这类化合物具有强抗菌作用。这不仅与用量有关，还与杀灭速度有关。这种结果可由革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌观察到，尤其是可由含作黄色葡萄球菌，绿脓杆菌，粪链球菌和大肠杆菌观察到。

本发明的化合物对典型的和非典型的分支杆菌和幽门螺杆菌尤其有效，还包括对细菌样微生物，例如对支原体和立克次体也尤其有效。所以这类化合物特别高度适合于在人药和兽药中用于预防和化疗由这些病原体引起的局部和全身感染。这类化合物还高度适合于控制原虫病和蠕虫病。

本发明的化合物可用于各种药物制剂。可以提到的优选的剂型有片剂、包衣片、胶囊、丸剂、颗粒剂、栓剂、溶液剂、悬浮剂和乳剂、糊剂、软膏、凝胶、霜剂、洗剂、粉剂和喷雾剂。

本发明的化合物还可以通过共价键连接到β－内酰胺衍生物

上，例如与头孢菌素或青霉烯相连接，制备所谓的双重作用衍生物。

在下面的表 9 和 10 中，列出最低抑菌浓度作为本发明的化合物抗菌活性的量度，列出 ID_{50} 值作为本发明的化合物与哺乳动物 DNA 相互作用的量度，以文献化合物(EP 520 240)作对照。这些数据证实，本发明的化合物具有高度的抗菌活性，而与哺乳动物 DNA 的相互作用则明显地少。

最低抑菌浓度(MIC)通过序贯稀释法在ISO-Sensitest A gar(Oxoid)上测定。每种被测化合物在各例中都使用两份稀释液，制备一系列琼脂板，琼脂板中活性化合物的浓度依次降低。使用多点接种化仪(Denley)接种琼脂板。接种时，使用隔夜培养的病原体，并被事先稀释，使每个接种点含有大约 10^4 个形成菌落的微粒。接种之后的琼脂板于37 ℃孵育，大约 20 小时后记录微生物的生长情况。 MIC 值(μg/ml)是指肉眼观察不到微生物生长所需要的活性化合物的最低浓度。

ID_{50} 是指使中国仓鼠(CHO-KI)卵巢细胞中的 DNA 合成抑制 50 %所需要的化合物的浓度。适当的化合物孵育之后在确定的时间间隔减小稀释的步骤中测定 ID_{50} 值。采用荧光光度测定法，与对照比较，测定 CHO-KI 细胞中的 DNA 合成。

表 9　本发明的化合物的 MIC 值(μ g/ml)和 ID_{50} 值

菌种	菌株	实施例				
		2	3	4	8	9
大肠杆菌	Neumann	≤0.015	≤0.015	≤0.015	≤0.015	≤0.015
金黄色葡萄球菌	133	0.06	≤0.015	≤0.015	0.03	0.06
金黄色葡萄球菌	ICB 25701	2	0.25	0.5	0.5	8
绿脓杆菌	Walter	1	0.5	0.5	0.5	1
松脆杆菌	ES 25	1	0.125	2	0.5	4
ID_{50} (μg/ml)		32	32	>64	16	32

表 10　文献中活性化合物的 MIC 值(μ g/ml)和 ID_{50}

菌种	菌株	EP 520 240 的实施例		
		35 对照1	对照2	36 对照3
大肠杆菌	Neumann	0.015	0.015	0.015
金黄色葡萄球菌	133	0.015	0.015	0.015
金黄色葡萄球菌	ICB 25701	0.06	0.015	0.015
绿脓杆菌	Walter	0.5	1	0.5
松脆杆菌	ES 25	0.5	0.25	0.125
ID_{50} (μg/ml)		0.015	0.1	0.1

对照 1： 7-(4-氨基-7-甲基-1,3,3a,4,7,7a-六氢－异吲哚-2-基)-1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸

对照 2： 7-(4-氨基-7-甲基-1,3,3a,4,7,7a-六氢－异吲哚-2-基)-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸

对照 3： 7-(4-氨基-7-甲基-1,3,3a,4,7,7a-六氢－异吲哚-2-基)-8-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸

中间体的制备

实施例 Z1

A. 8-苄基-8-氮杂双环[4.3.0] 壬-3-烯-1-羧酸乙酯(2-苄基-12,3,4,7,7a-六氢－异吲哚-3a-羧酸乙酯)

231g(1mol) 1-苄基-2,5-二氢吡咯-3-羧酸乙酯和 10g 4-叔丁基邻苯二酚溶于 1500ml 甲苯中，往高压釜中吹入压力为 20 巴氮气和 350g 丁二烯-1,3．混合物于 120 ℃加热 3 天，冷却，解除压力，溶液浓缩并蒸馏.

产率： 264.9g(理论量的 87.6%)

b.p.127-140 ℃/0.1 毫巴

气相色谱测定，该产品的纯度为 94%.

B. 1-乙基 8-甲基 8-氮杂双环[4.3.0]壬-3-烯-1,8-二羧酸酯(3a-乙基 2-甲基 1,2,3,4,7,7a-六氢－异吲哚-2,3a-二羧酸酯)

16.4g(57.5mmol) 94%纯度的 8-苄基-8-氮杂双环[4.3.0]壬-3-烯-1-羧酸乙酯溶于 130ml 绝对氯仿中，加入 7.5g Na_2CO_3 后，再往里滴加 12g(0.12mol)氯甲酸甲酯. 混合物加热回流过夜，减压抽滤去除生成的盐，滤液浓缩并蒸馏.

产率： 14.4g(理论量的 90%)

b.p. 122-126 ℃/0.2 毫巴

气相色谱测定，该产品的纯度为 91%.

C. 1-乙基 8-甲基 8-氮杂双环[4.3.0]壬-2,4-二烯-1,8-二羧酸酯(3a-乙基 2-甲基 1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2,3a-二羧酸酯)

46g(0.17mol) 94%纯度的 1-乙基 8-甲基 8-氮杂双环[4.3.0] 壬-3-烯-1,8-二羧酸酯溶于 200ml 绝对氯仿，水浴冷却下往里滴加 30g(0.187mol)溴，混合物室温搅拌 2 小时. 浓缩后，残留物溶入 1 升绝对甲苯中，再加入 61g(0.4mol) 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯. 混合物加热回流 3 小时，冷却后从沉积的结晶中倾出溶液，并用水洗，MgSO4 干燥，浓缩，蒸馏.

产率: 22.3g(理论量的 50%)

b.p.:125-135 ℃/0.15 毫巴

气相色谱测定，该产品的纯度为 95.5%.

D. 8-氮杂双环[4.3.0]壬-2,4-二烯-1,8-二羧酸 8-甲基酯(1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2,3a-二羧酸 2-甲基酯)

1. 22g(83.6mmol)95.5%纯度的 1-乙基 8-甲基 8-氮杂双环[4.3.0]壬-2,4-二烯-1,8-二羧酸酯和 3.7g(92.5mmol) NaOH 在 60ml 甲醇中加热回流过夜. 溶液浓缩，残留物溶入 40ml 水中，得到的溶液用叔丁基甲基醚萃取 1 次. 水层用 8ml 浓盐酸调至酸性，然后用二氯甲烷萃取数次. $MgSO_4$ 干燥后浓缩.

产率: 20.9g，为油状物.

2.170g(0.61mol,气相色谱分析为 90%纯度的)1-乙基 8-甲基 8-氮杂双环[4.3.0]壬-2,4-二烯-1,8-二羧酸酯溶于 300ml 四氢呋喃,室温下往里滴加 32g(0.76mol)LiOH · H_2O 的 300ml 水的溶液，混合物于室温搅拌过夜. 蒸去四氢呋喃，水溶液用叔丁基甲基醚萃取 1 次后再用浓盐调至酸性，然后用二氯甲烷萃取数次. 有机层用 $MgSO_4$ 干燥，浓缩，

结晶得到的产物用甲苯重结晶.

产率: 115g(理论量的 84.5%)

m.p.:107-110 ℃.

E. 1-甲氧羰基氨基-8-氮杂双环[4.3.0]壬-2,4-二烯-8-羧酸甲酯(3a-甲氧羰基氨基-1,2,37a-四氢－异吲哚-2-羧酸甲酯)

20.9g 8-氮杂双环[4,3.,0]壬-2,4-二烯-1,8-二羧酸 8-甲基酯粗品, 9.6g(92mmol)三乙胺, 26g(107mmol)二苯基磷酰叠氮和 5g 甲醇在 300ml 绝对甲苯中加热回流过夜. 溶液用水洗, $MgSO_4$ 干燥, 浓缩. 该产品仍以粗品的形式用于下步反应.

产率: 20g.

F. 1,2,3,7a-四氢－异吲哚-3a-基胺(1-氨基-8-氮杂双环[4.3.0] 壬-2,4-二烯)

20g 1-甲氧羰基氨基-8-氮杂双环[4.3.0]壬-2,4-二烯-8-羧酸甲酯粗品和 75g(0.235mol)$Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$,在 250ml 水中加热回流过夜. 减压滤去 $BaCO_3$, 滤液浓缩, 残留的盐用 1,4-二氧六环煮沸 3 次. 二氧六环溶液浓缩, 残留物蒸馏.

产率: 5g(以步骤 D 为基础计算, 是理论量的 43.9%)

b.p.:65 ℃/0.2 毫巴.

G.(1S,6S)-8-氮杂双环[4,3,0]壬-2,4-二烯-1,8-二羧酸 8-甲基酯((3as,7as)-1,2,37a-四氢－异吲哚-2,3a-二羧酸 2-甲基酯)

拆分方法 1: 100g(0.448mol) 8-氮杂双环[4.3.0]壬-2,4-二烯-1,8-二羧酸 8-甲基酯溶于 750ml 二异丙基醚和 750ml 四氢呋喃的混合物中, 然后加入 27g(0.223mol)R-(+)-1-苯基乙胺. 混合物室温搅拌过夜, 减压滤集结晶, 用冷四氢呋喃洗, 在空气中干燥.

产率: 57g 盐,

$[\alpha]_D$=+156 ° (c=1.2,甲醇)

得到的结晶用 600ml 异丙醇重结晶.

产率: 41g(理论量的 53.4%)

$[\alpha]_D$=+197° (c=1.1，甲醇)

拆分方法 2： 199g(0.892mol)8-氮杂双环[4,3,0]壬-2,4-二烯-1,8-二羧酸 8-甲基酯溶于 800ml 二异丙基醚和 600ml 四氢呋喃的混合物中，然后加入 54g(0.446mol)S-(－)-1-苯基乙胺. 混合物室温搅拌过夜. 减压滤集结晶，分离到的盐用 1 升异丙醇重结晶.

产率: 65.5g(理论量的 42.6g)

$[\alpha]_D$=－ 205.4° (c=0.97，甲醇)

母液合并后浓缩，残留物溶于 1 升叔丁基甲基醚中. 溶液用 30g 浓硫酸和 200ml 冰水的混合物萃取，水层用叔丁基甲基醚再萃取. 合并叔丁基甲基醚层，$MgSO_4$ 干燥，浓缩.

产率: 170.4g.

该对映纯的富集(+)-8- 氮杂双环[4,3,0]壬-2,4-二烯-1,8-二羧酸-1,8-二羧酸 8-甲基酯溶于 800ml 二异丙基醚和 600ml 四氢呋喃的混合物中，加入 55g R(+)-1-苯基乙胺. 减压滤集生成的盐，用四氢呋喃/二异丙基醚洗，在空气中干燥.

产率: 141g(理论量的 91.8%)

$[\alpha]_D$=+161.1° (c=0.928，甲醇)

该盐用异丙醇/二异丙基醚(4:1)的混合物重结晶两次.

产率: 112.5g

$[\alpha]_D$=+215.7° (C=1.1，甲醇)

释放酸:17g(49.3mmol)盐的结晶悬浮到 100ml 冰水中，混合物用 3ml 浓硫酸酸化. 混合物每次用 100ml 叔丁基甲基醚萃取，萃取 3 次，有机层用 $MgSO_4$ 干燥，浓缩.

粗产率: 13.2g

m.p.: 79-81 ℃(二异丙醚重结晶)

$[\alpha]_D$=+254 ° (c=0.85,CH_2Cl_2)

H. (1S,6R)-1-甲氧羰氨基-8-氮杂双环[4.3.0]壬-2,4-二烯-8-羧酸甲酯((3aS,7aR)-3a-甲氧羰氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-羧酸甲酯)

与步骤E相似，用13g粗(1S,6S)-8-氮杂双环[4.3.0] 壬-2,4-二烯-1,8-二羧酸8-甲基酯，5g(50mmol)三乙胺，3.2g甲醇和13.7g (55mmol)二苯基磷酰叠氮在160ml绝对甲苯中反应，然后类似地后处理.

粗产率: 11.2g.

I. (3aS,7aR)-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-3a-基胺((1S,6R)-1-氨基-8-氮杂双环[4,3,0]壬-2,4-二烯

与步骤F相似，11g粗(1S,6R)-1-甲氧羰基氨基-8-氮杂双环[4,3,0]壬-2,4-二烯-8-羧酸甲酯，在150ml水中用42g $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ 水解，然后类似地后处理.

产率: 3g(以步骤G为基础计算，为理论量的44.6%)

b.p.:70 ℃/0.1 毫巴

$[\alpha]_D$=+235.9 ° (c=1.14,甲醇)

J. (1R,6R)-8-氮杂双环[4.3.0]壬-2,4-二烯-1,8-二羧酸 8-甲基酯((3aR,7aR)-1,2,37a-四氢－异吲哚-2,3a-二羧酸2-甲基酯)

与步骤 G(方法 1)相似，用 S-(－)-苯乙胺拆分外消旋体，得(1R,6R)-8-氮杂双环[4.3.0]壬-2,4-二烯-1,8-二羧酸8-甲基酯，

$[\alpha]_D$=－ 233.6 ° (c=0.6,CH_2Cl_2).

K. (1R,6S)-1-甲氧羰基氨基-8-氮杂双环[4,3,0]壬-2,4-二烯-8-羧酸甲酯((3aR,7aS)-3a-甲氧羰基氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-羧酸甲酯)

与步骤H类似的方法，用步骤J的产品进行反应，得到(1R,6S)-1-甲氧羰基氨基-8-氮杂双环[4.3.0]壬-2,4-二烯-8-羧酸甲酯，作为粗产品继续用于下步反应.

L. (3aR,7aS)-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-3a-基胺((1R,6S)-1-氨基-8-氮杂双环[4.3.0]壬-2,4-二烯)

按照步骤F类似的方法，用步骤K得到的产品进行反应，$[\alpha]_D$= －224°(c=0.8,甲醇)

M. 8-氮杂双环[4.3.0]壬-2,4-二烯-1-羧酸酰胺-8-羧酸甲酯(1,2,3,7a-四氢－异吲哚-3a-羧酸酰胺-2-羧酸甲酯)

4.5g(20mmol) 8-氮杂双环[4,3,0]壬-2,4-二烯-1,8-二羧酸 8-甲基酯加到20ml绝对二氯甲烷中，然后加入2.2g(22mmol)三乙胺．混合物冷至-20℃,再滴加2.6g(25mmol)氯甲酸乙酯，于-20℃搅拌1小时．在该温度下往里滴加20ml 25%氨水，混合物升温至室温，并搅拌1小时．反应混合物用二氯甲烷萃取数次，$MgSO_4$干燥，浓缩．产品结晶．

产率: 4.4g(理论量的99%)

m.p.:117-120℃(甲苯重结晶)

N. 1-氨基-8-氮杂双环[4.3.0]壬-2,4-二烯-8-羧酸甲酯(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-羧酸甲酯)

4.3g(19.4mmol) 8-氮杂双环[4.3.0]壬-2,4-二烯-1-羧酸酰胺-8-羧酸甲酯和7.9g(20.2mmol) 1-羟基-1-对甲苯磺酰氧基碘苯，在100ml绝对乙腈中加热回流3小时．溶液浓缩，残留物溶入100ml $CHCl_3$中，溶液用15% KOH水溶液洗，$MgSO_4$干燥，浓缩，残留物高真空蒸馏．

产率: 1.5g(理论量的40%)

b.p.:122-125℃/0.07毫巴

O. 1,2,3,7a-四氢－异吲哚-3a-基胺(1-氨基-8-氮杂双环[4.3.0]壬-2,4-二烯)

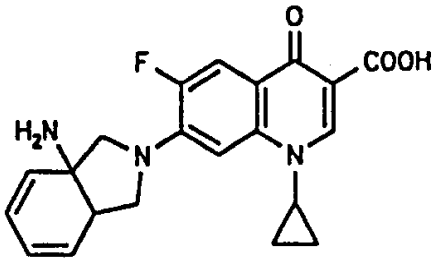
与步骤F相似，1.4g(7.2mmol) 1-氨基-8-氮杂双环[4.3.0]壬-2,4-二烯-8-羧酸甲酯用4g $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$在20ml水中水解，并类似地后处理．

产率: 0.6g(理论量的 61%).

b.p.:65 ℃/0.1 毫巴

活性化合物的制备

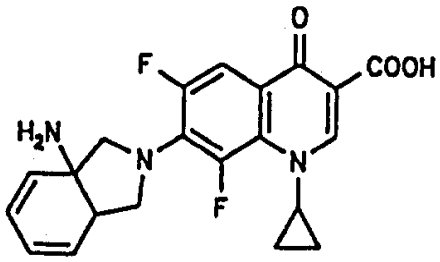
实施例 1



265mg(1mmol) 1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3- 喹啉羧酸, 170mg91.5mmol) 1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷及 150mg(1.1mmol) 1,2,3,7a-四氢－异吲哚-3a-基胺在 4ml 乙腈和 2ml 二甲基甲酰胺的混合物中加热回流 1 小时. 减压滤集生成的沉淀, 用 30ml 水洗后干燥.

产率: 288mg(理论量的 75.6%)7-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸, m.p.:272-274 ℃(分解).

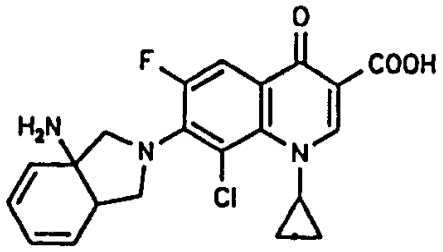
实施例 2



在与实施例 1 对应的条件下, 用 1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸为原料, 得 7-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸, m.p.:232-233 ℃(分

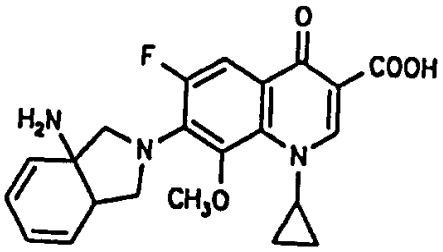
解),产率为 85%.

实施例 3



在与实施例 1 对应的条件下，用 8-氯-1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸为原料，得 7-(3a-氨基- 1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-8-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸， m.p.:179-182 ℃(分解)，产率为 58%.

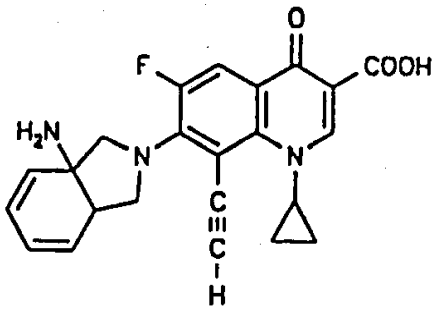
实施例 4



295mg(1mmol) 1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸与 330mg(2.4mmol) 1,2,3,7a-四氢－异吲哚-3-基胺，在 4ml 乙腈和 2ml 二甲基甲酰胺的混合物中加热回流 1 小时. 混合物浓缩，残留物与 40ml 水混合并搅拌，减压滤集慢慢沉积的沉淀，水洗后于 60 ℃高真空下干燥.

产率: 175mg(理论量的 43%)7-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3- 喹啉羧酸，m.p.:195-196 ℃(分解).

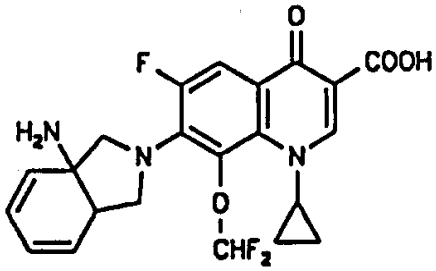
实施例 5



289mg(1mmol) 1-环丙基-8-乙炔基-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸与 170mg(1.5mmol) 1,4-二氮环双环[2.2.2]辛烷及 150mg (1.1mmol)1,2,3,7a-四氢－异吲哚-3a-基胺在4ml 乙腈和2ml二甲基甲酰胺的混合物中加热回流 1 小时. 混合物浓缩，残留物与水(pH=8)搅拌，用稀盐酸调 pH=8,减压滤集生成的沉淀，水洗后干燥.

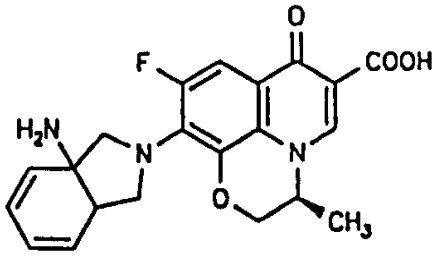
产率: 382mg(理论量的 94%)7-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-1-环丙基-8-乙炔基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸， m.p.;176-177 ℃(分解).

实施例 6



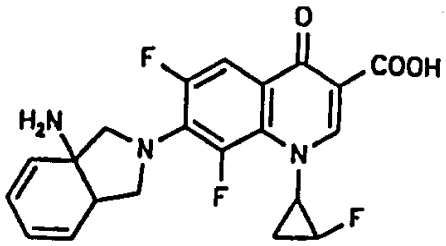
在与实施例 5 对应的条件下，用 1-环丙基-8-二氟甲氧基-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉酸为原料，得 7-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-1-环丙基-8-二氟甲氧基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸，m.p.:215-217 ℃(分解)，产率为 66%.

实施例 7



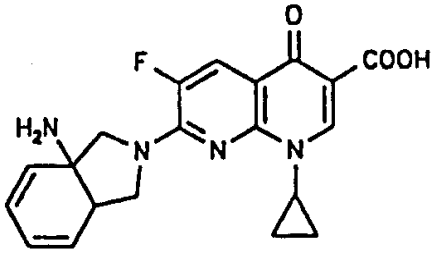
在与实施例 1 对应的条件下，用(S)-9,10-二氟-2,3-二氢-3-甲基-7-氧代-7H-吡啶并[1,2,3-d,e][1,4]苯并噁嗪-6-羧酸为原料，得到 10-(3a-氨基－ 1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-9-氟-2,3-二氢-3(S)-甲基-7-氧代-7H-吡啶并[1,2,3-d,e][1,4]苯并噁嗪-6-羧酸， m.p.:242-243 ℃(分解),收率为 45%.

实施例 8



在与实施例 1 对应的条件下，用外消旋 6,7,8-三氟-1-(顺-2-氟环丙基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸为原料，得 7-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-6,8-二氟-1-(顺-2-氟环丙基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸， m.p.:210-211 ℃(分解),产率为 66%.

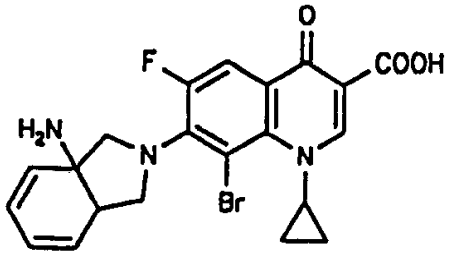
实施例 9



283mg(1mmol) 7-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-羧酸于 25 ℃下，在 6ml 乙腈中用 270mg(2mmol) 1,2,3,7a-四氢－异吲哚-3a-基胺处理，混合物于 50 ℃搅拌 1 小时. 悬浮液在冰浴中冷却，减压滤集生成的沉淀，用乙腈洗涤之后再与水搅拌，在 80 ℃/0.1 毫巴干燥.

产率: 262mg(理论量的 67%) 7- (3a-氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-羧酸，m.p.:239-240 ℃(分解).

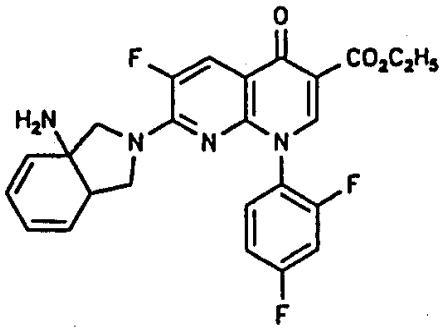
实施例 10



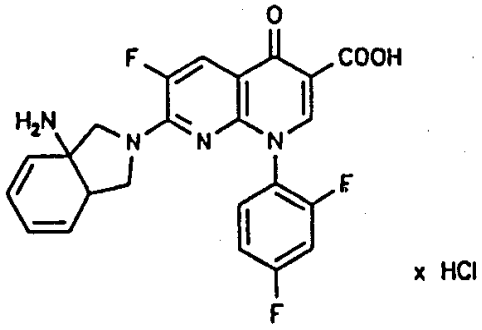
在与实施例 1 对应的条件下，用 8-溴-1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸作原料，用硅胶色谱(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇/17%氨水 30:8:1)从反应混合物中分离到 7-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-8-溴-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸;

m.p.:200 - 201 ℃(分解).

实施例 11



A



B

A. 358mg(1mmol)7-氯-1-(2,4-二氟苯基)-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-羧酸乙酯在 6ml 乙腈中用 202mg(1.5mmol)1,2,3,7a-四氢-异吲哚-3a-基胺处理，混合物于 30 ℃搅拌 2 小时. 减压滤集生成的沉淀，用乙腈洗，90 ℃/0.1 毫巴干燥(粗产率: 255mg)用 15g 硅胶色谱纯化(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇/17 % 氨水 30:8:1).

产率: 86mg(理论量的 18%)7-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢-异吲哚-2-基-6-氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-羧酸乙酯，

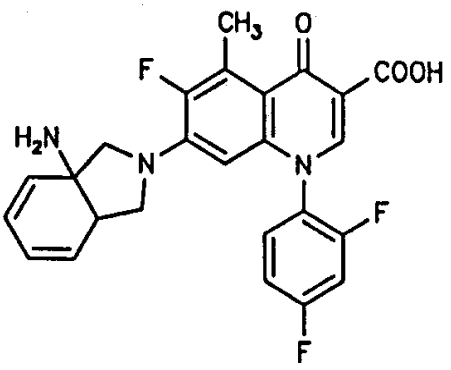
m.p.:202-207 ℃(分解).

B.步骤 A 制得的 80mg 产品在 1ml 乙酸和 0.75ml 半浓缩的盐酸的混合物中加热回流 2 小时. 混合物浓缩，残留物与少许水搅拌，减压滤集生成的沉淀，水洗后于 100 ℃高真空干燥.

产率: 37mg(理论量的 45%)7-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢-异吲哚-2-基)-6-氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-羧酸的盐酸盐，

m.p.:208-210 ℃(分解).

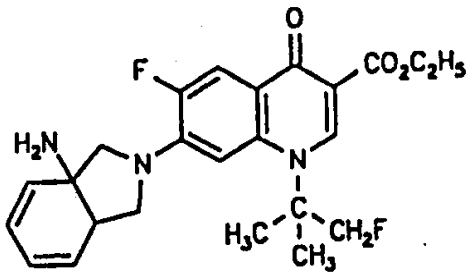
实施例 12



在与实施例 4 对应的条件下，用 1-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氟-1,4-二氢-5-甲基-4-氧代-3-喹啉羧酸为原料，得 7-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢-异吲哚-2-基)-1-(2,4-二氟苯基)-6-氟-1,4-二氢-5-甲基-4-氧代-3-喹啉羧酸，产率 89%，

m.p.:157-159 ℃(分解).

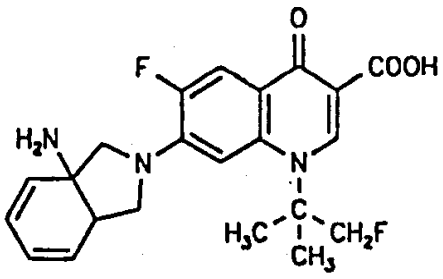
实施例 13



在与实施例 1 对应的条件下，用 6,7-二氟-1-(氟-叔丁基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸乙酯为原料，用硅胶色谱(二氯甲烷/甲醇= 95:5)从反应混合物中分离到 7-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢-异吲哚-2-基)-6-氟-1-(氟-叔丁基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸乙酯，

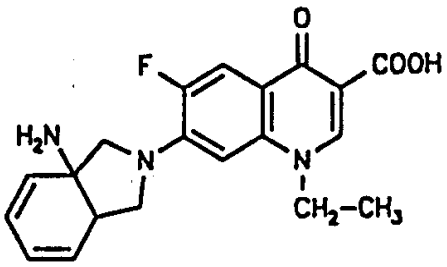
m.p.:219-220 ℃(分解).

实施例 14



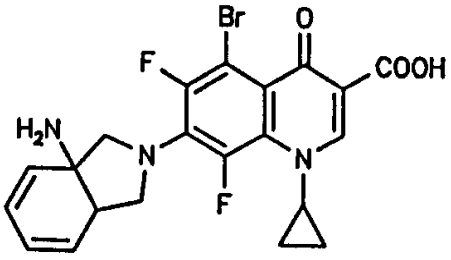
在与实施例 4 对应的条件下，用 6,7-二氟-1-(氟－叔丁基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸为原料，得 7-(3a- 氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-6-氟-1-(氟－叔丁基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸， m.p.:229 － 231 ℃(分解)，产率 78%.

实施例 15



在与实施例 1 对应的条件下，用 1-乙基-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸为原料，得 7-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-1-乙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸， m.p.:229 ℃(分解)，产率为 63 %.

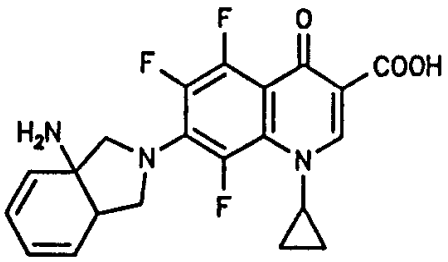
实施例 16



在与实施例 1 对应的条件下，用 5-溴-1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸为原料，得 7-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-

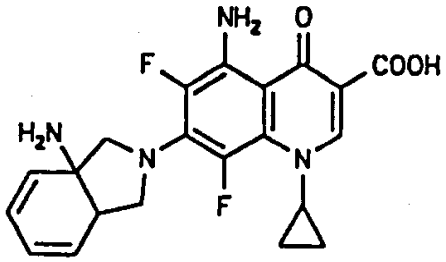
基)-5-溴-1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代－喹啉羧酸， m.p.:278-280 ℃(分解)，产率为 71%.

实施例 17



在与实施例 1 对应的条件下，用 1-环丙基-5,6,7,8-四氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸为原料，得 7-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-1-环丙基-5,6,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸，产率为 70 %，m.p.:244-245 ℃(分解).

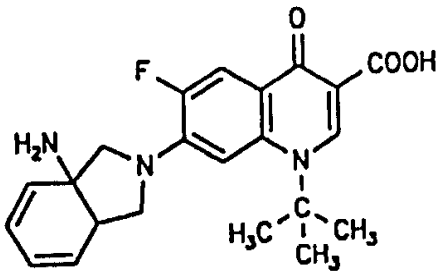
实施例 18



50mg(0.12mmol)7-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-1-环丙基-5,6,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸溶于 5ml 二甲基亚砜中，在 110 ℃至 120 ℃往里通氨气，共通 14 小时. 混合物蒸发，残留物与 8ml 乙醇搅拌. 减压滤集不溶的沉淀，乙醇洗后于 60 ℃高真空干燥(得 27mg 粗品),然后用硅胶色谱纯化(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇= 95:5).

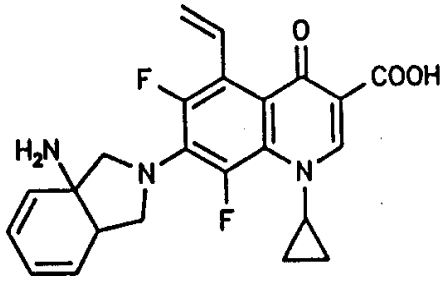
产率: 18mg 5-氨基-7-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸， m.p.:194-195 ℃(分解).

实施例 19



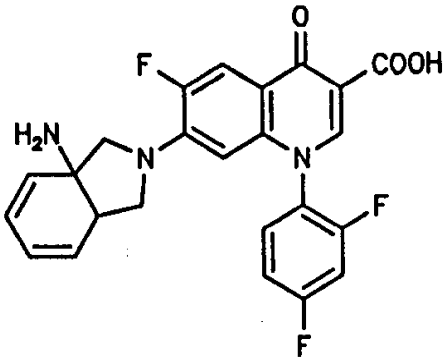
在与实施例 5 对应的条件下，用 1-叔丁基-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸为原料，得 7-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-1-叔丁基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸， m.p.:228-230 ℃(分解)，产率为 69%.

实施例 20



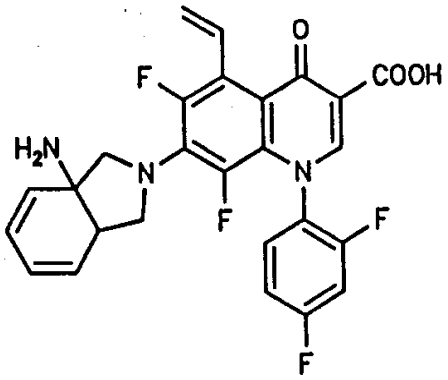
在与实施例 4 对应的条件下，用 1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-5-乙烯-3-喹啉羧酸为原料，得 7-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-5-乙烯基-3-喹啉羧酸，产率为 75%,m.p.:227-228 ℃(分解).

实施例 21



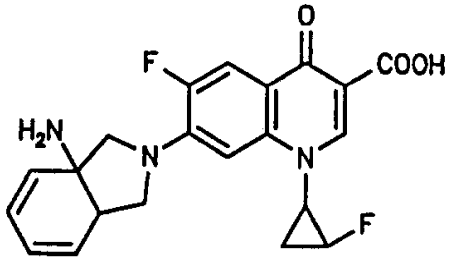
在与实施例 4 对应的条件下，用 1-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸为原料，得 7-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-1-(2,4-二氟苯基)-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸， m.p.:253-254 ℃(分解)，产率为 77 %.

实施例 22



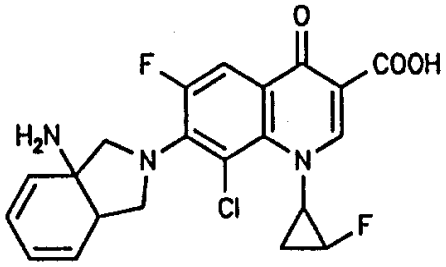
在与实施例 4 对应的条件下，用 1-(2,4-二氟苯基)-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-5-乙烯基-3-喹啉羧酸为原料，得 7-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-1-(2,4-二氟苯基)-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-5-乙烯基-3-喹啉羧酸， m.p.:215-216 ℃(分解)，产率为 96 %.

实施例 23



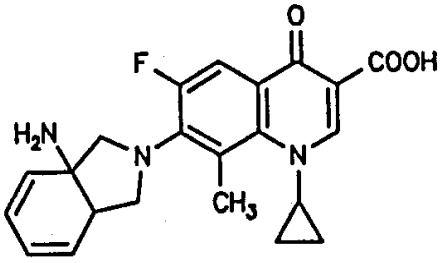
在与实施例 1 对应的条件下，用外消旋 6,7-二氟-1-(顺-2-氟环丙基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸为原料，得 7-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-6-氟-1-(顺-2-氟环丙基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸，m.p.:238-239 ℃(分解)，产率为 55%.

实施例 24



在与实施例 1 对应的条件下，用外消旋 8-氯-6,7-二氟-1-(顺-2-氟环丙基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸为原料，得 7-(3a- 氨基-1,2,3,7a-四氢异吲哚-2-基)-8-氯-6-氟-1-(顺-2-氟环丙基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸， m.p.:196-198 ℃(分解)，硅胶色谱纯化(二氯甲烷/甲醇， 95:5 洗脱)后产率为 52 %.

实施例 25

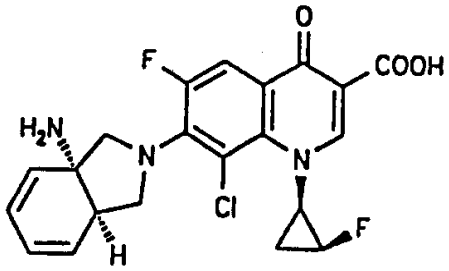


410mg(1mmol) 1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-8-甲基-4-氧代-3-喹啉羧酸与 $B(OCO-CH_3)_2$ 螯合物和 224mg(2mmol)1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷及 272mg(2mmol)1,2,3,7a-四氢－异吲哚-3a-基胺在 8ml 乙腈中，氮气保护下， 60-70 ℃加热 15 小时. 混合物减压浓缩，残留物中加入 4ml 丙酮和 0.5ml 浓盐酸的混合物，得到的混合物在超声外浴中处理 30 分钟. 浓缩，残留物溶入水中(pH3),减压滤集 1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-8- 甲基-4-氧代-3-喹啉羧酸沉淀(90mg),母液用 5 % 碳酸氢钠水溶液调 pH 至 7.5 . 混合物用二氯甲烷萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩.

产率: 61mg(理论量的 15%)7-(3a-氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-8-甲基-4-氧代-3-喹啉羧酸,m.p.:201-203 ℃

(分解).

实施例 26



317mg(1mmol)8-氯-6,7-二氟-1-[(1R,2S)-2-氟环丙基]-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸， 187mg(1.67mmol)1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷，及165mg(1.2mmol)(3aS,7aR-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-3a-基胺，在4ml 乙腈和2ml 二甲基甲酰胺的混合物中加热回流1小时．溶液在冰箱中放量过夜．减压滤集生成的沉淀，用30ml 水洗后干燥．

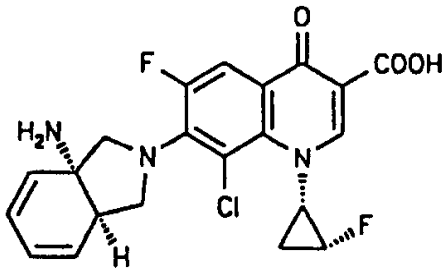
产率： 290mg(理论量的 67%)7-[(3aS,7aR)3a-氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基]-8-氯-1-[(1R,2S)-2-氟环丙基]-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸， m.p.:206-207 ℃(分解),

$[\alpha]_D$:+2.5 ° (c=0.5,$CHCl_3$),旋光拆分可使结果变异；结构由 X-射线衍射证实．

217mg(0.5mmol)7-[(3aS,7aR)3a-氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基]-8-氯-1-[(1R.2S)-2-氟环丙基]-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸溶于5ml 水和0.5ml 1N 盐酸的混合物中．溶液冷冻干燥．以定量的产率得到 7-[(3aS,7aR)3a-氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基]-8-氯-1-[(1R,2S)-2-氟环丙基]-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸盐酸盐．

使用类似的条件，制得对应的甲磺酸盐及对甲苯磺酸盐．

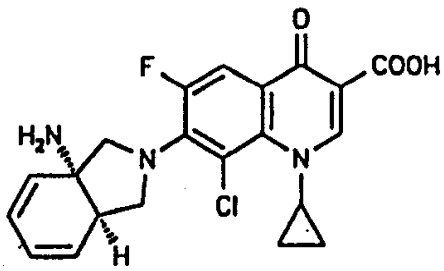
实施例 27



在与实施例 26 对应的条件下，用 8-氯-6,7-二氟-1-[(1S,2R)-2-氟环丙基]-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸为原料，得 7- [(3aS,7aR)3a-氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基]-8-氯-6-氟-1-[(1S,2R)-2-氟环丙基]-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸， m.p.:170-174 ℃(分解),产率为 71 %，

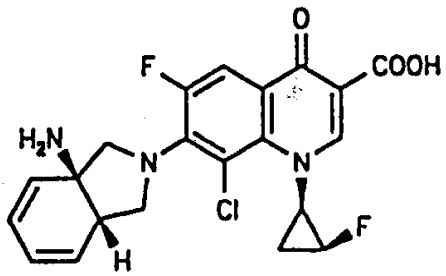
$[\alpha]_D$:+215 ° (c=0.5,$CHCl_3$).

实施例 28



在与实施例 26 对应的条件下，用 8-氯-1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸为原料，得 7- [(3aS,7aR)3a-氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基]-8-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸，m.p.:169-170 ℃(分解)，产率为 86 %，$[\alpha]_D$:+116 ° (c=0.4,$CHCl_3$).

实施例 29



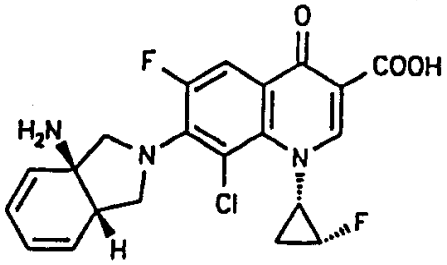
317mg(1mmol)8-氟-6,7-二氟-1-[(1R,2S)-2-氟环丙基]-1,4-二氢-4-氧代－喹啉羧酸与 187mg(1.67mmol)1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷及165mg(1.2mmol)(3aR,7aS)-1.,2,3,7a-四氢－异吲哚-3a-基胺在 4ml 乙腈和 2ml 二甲基甲酰胺的混合物中加热回流 1 小时. 溶液在冰箱中放置过夜. 减压滤集生成的沉淀，用 30ml 水洗后干燥.

产率: 235mg(理论量的 54 %)7-([3aR,7aS]3a-氨基－ 1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基)-8-氟-1-[(1R,2S)-2-氟环丙基]-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸,

m.p.:182-183 ℃(分解)

$[\alpha]_D$:－ 245 ° (c=0.5,$CHCl_3$).

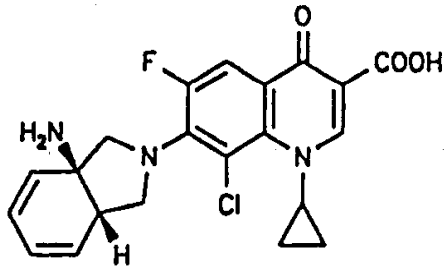
实施例 30



在与实施例 29 对应的条件下，用 8-氟-6,7-二氟-1-[(1S,2R)-2-氟环丙基]-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸为原料，得 7-[(3aR,7aS)3a-氨基-1,2,3,7a-四氢－异吲哚-2-基]-8-氟-6-氟-1-[(1S,2R)-2-氟环丙基]-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸， m.p.:195-197 ℃(分解)，产率为 71 %，

$[\alpha]_D$:-6.4 ° (c=0.5,$CHCl_3$)，光学拆分可使结果变异.

实施例 31



在与实施例 29 对应的条件下，用 8-氯-6,7-二氟-1-环丙基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸为原料，得 7-[(3aR,7aS)3a-氨基-1,2,3,7a-四氢-异吲哚-2-基]-8-氯-6-氟-1-环丙基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸，m.p.:169-170 ℃(分解)，产率为 90%，$[\alpha]_D$:-119 ° (c=0.4,$CHCl_3$).