

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日:
2003年2月20日(20.02.2003)

PCT

(10) 国际公布号:
WO 03/014108 A1

(51) 国际分类号⁷: C07D 401/04, 471/04, 209/14, A61K 31/47

LTD); 中国北京市海淀区海淀路80号中科大厦16层, Beijing 100080 (CN)。

(21) 国际申请号: PCT/CN02/00249

(81) 指定国(国家): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(22) 国际申请日: 2002年4月10日(10.04.2002)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
01123609.4 2001年8月8日(08.08.2001) CN

(84) 指定国(地区): ARIPO专利(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI专利(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 中国医学科学院医药生物技术研究所(INSTITUTE OF MEDICINAL BIOTECHNOLOGY CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES) [CN/CN]; 中国北京市天坛西里一号, Beijing 100050 (CN)。

(72) 发明人;及
(75) 发明人/申请人(仅对美国): 郭慧元(GUO, Huiyuan) [CN/CN]; 戚建军(QI, Jianjun) [CN/CN]; 中国北京市天坛西里一号, Beijing 100050 (CN)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告。

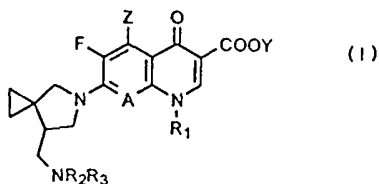
(74) 代理人: 中科专利商标代理有限公司(CHINA SCIENCE PATENT & TRADEMARK AGENT

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: NEW QUINOLINE CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES SUBSTITUTED BY 7-(AMINOMETHYL-5-AZOSPIRO[2,4]HEPTANE) AND THEIR PREPARATION METHOD

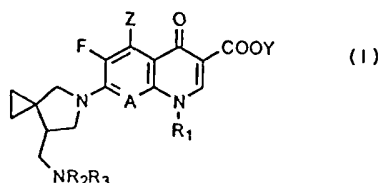
(54) 发明名称: 有7-(7-氨基-5-氮杂螺[2, 4]庚烷)取代基的新喹啉羧酸衍生物及其制备方法

(57) Abstract: The present invention relates to a novel fluoroquinolone and nalidixic formic acid derivatives and their preparation method, relates to antibacterial agent and feed additive comprising them. Especially the invention relates to a novel fluoroquinolone and nalidixic formic acid presented by the formula (I), which has (7-aminomethyl-5-azospiro[2,4]heptane) substituent on 7-position of quinolone nucleus and shows superior antibacterial activity in contrast to the known quinolone agents which has little activity against gram-positive strains and also has a broad antibacterial spectrum. In which the substitute definition are the same as the description.



(57) 摘要

本发明涉及具有优良抗菌活性的新氟喹诺酮和萘啶酮甲酸衍生物及其制备方法,涉及含有它们的抗菌剂和饲料添加剂,更具体讲,本发明涉及式(I)的新喹诺酮和萘啶酮甲酸衍生物,其在喹诺酮核7位上有(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷)取代基,其与已知对革兰氏阳性菌的活性较弱的喹诺酮抗菌药相比,具有优越的抗革兰氏阳性菌活性和光谱抗菌活性,其中各基团定义见说明书。



有 7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷)取代基的新喹啉羧酸衍生物及其制备方法

技术领域

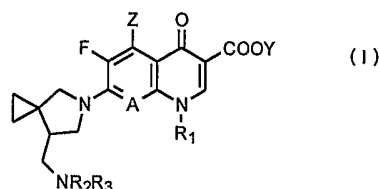
本发明涉及具有优良抗菌活性的新氟喹诺酮和萘啶酮甲酸衍生物及其制备方法；涉及含有它们的抗菌剂和饲料添加剂。

背景技术

人类在与病菌的斗争中，已研制出大量的抗菌素和抗生素，但新的病菌也在不断地出现，一种新药问世使用一段时间后，就会发现对这种抗菌素具有抗药性的新病菌，所以人类一直未停止过寻找更为有效、更为广谱、毒副作用更小的新药物。

本发明内容

具体讲，本发明涉及式 (I) 的新氟喹诺酮和萘啶酮甲酸衍生物，其在喹诺酮核 7-位上有(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷)取代基，其与已知对革兰氏阳性菌的活性较弱的喹诺酮抗菌药物相比，其具有优越的抗菌活性和广谱抗菌活性。



式 (I) 化合物以及其药用可接受的酯、酰胺、水合物、异构体或它们的药用可接受的非毒性盐及其与药用可接受的载体相结合。其中：

A 代表 CH、CF、CCl、COCH₃、CCH₃ 或 N

Z 代表 H、卤素、NH₂、CH₃；

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

Y 代表 H，有或无羟基、卤素或氨基取代的 C₁-C₆-烷基，或 5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊-4-烯基甲基、或烷基酰氧甲基；

R₂、R₃ 可以是相同的，也可以是不同的，各自代表 H，C₁-C₆-烷基，氨基保护基等，这些氨基保护基有：甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、取代或未取代苯甲酰基、对甲苯磺酰基、甲氧或乙氧或叔丁氧或异丁氧或三氯乙氧羰基、取代或未取代苄氧羰基、烷基酰氧甲基、取代或未取代苄基、三苯甲基、四氢呋喃基、5-甲基-2-氧代-1,3-氧杂环戊-4-烯基、α-氨基烷基酰基。

本发明还涉及如上定义的式 (I) 化合物的制备方法，和含有式 (I) 化合物作为活性成分的抗菌组合物。

本发明进行了广泛的研究，通过向喹啉环的 7-位引入各种取代的吡烷基，并测定所形成化合物的药理活性，来开发新的氨基化合物，它们对广谱致病菌株显示强的抗菌

活性。结果我们鉴定了如上所述的通式(I)的喹诺酮化合物, 其中在喹诺酮的 7-位引入了 7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷基, 能满足这样的目的, 从而完成了本发明。

本发明的目的之一是提供如上所定义的式(I)的新喹诺酮羧酸衍生物, 它对广谱的致病菌包括革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌株显示强的抗菌活性。

本发明的另一目的是提供的新喹啉(1,8-二氮杂萘)羧酸衍生物的制备方法。

本发明的再一目的是提供了包括新的式(I)喹啉(1,8-二氮杂萘)羧酸衍生物作为活性成分的抗菌组合物。

上述描绘了本发明的一些最相关的目的, 这些目的仅构成对本发明的最相关特征和应用说明。通过以不同方式实施本公开的发明或在公开范围内进行修改, 可取得许多其他有利的结果。因此, 从发明的公开内容以及权利要求中定义的范围推论, 可得到本发明的其他目的及更透彻的理解。

本发明涉及的式(I)化合物, 在式(I)化合物的吡咯烷部分中, 其中取代氨基甲基的碳原子是不对称碳原子, 因此可以 R 或 S 或 R 和 S 混合的形式存在, 本发明包括所有这些异构体和混合物。

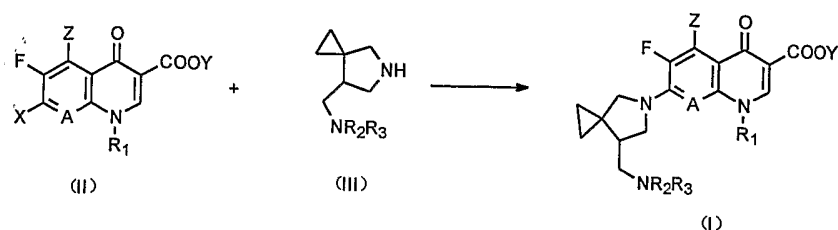
本发明的式(I)化合物可形成药学上可接受的非毒性盐。这些盐包括与无机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸等的盐, 与有机酸如乙酸、三氟乙酸、柠檬酸、马来酸、草酸、琥珀酸、苯甲酸、酒石酸、富马酸、扁桃酸、抗坏血酸或苹果酸盐, 以及象丙氨酸、天冬氨酸、赖氨酸等氨基酸盐或与磺酸如甲磺酸、对甲苯磺酸等的盐。也可按常规转化方法制备它们的碱金属盐、碱土金属盐、银盐、钡盐等。

本发明的式(I)化合物的酯类不仅包括取代或未取代的脂肪酯, 尤其 1~6 个碳原子, 如甲酯等低烷基酯, 而且也包括通过体内的化学水解或酶水解, 至少能部分转化为式(I)化合物的酯类, 如乙酰氧甲酯, 新戊酰氧甲酯、乙氧甲酰氧乙酯、胆碱酯、氨基乙酯(如: 二甲氨基乙酯或 1-哌嗪基乙酯)、5-2,3-二氢化茛基酯、2-苯并[c]呋喃酮基酯和羟烷基酯(如: 2-羟乙酯或 2,3-二羟丙酯)、5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊-4-烯甲基酯。

本发明的式(I)化合物也可以溶剂化物(如水合物)的形式存在, 因此, 这些溶剂化物也包括在本发明的化合物之内。

本发明还涉及式(I)化合物的制备方法, 如反应路线 1 所示的方法, 式(I)化合物可通过式(II)化合物与式(III)化合物或其盐反应来制备。

反应路线 1:



在以上路线中, Y、R₁、R₂、R₃、Z 和 A 如前述的定义; 及 X 代表卤原子, 优越的为氟、氯和溴。

根据反应路线, 可通过在溶剂存在下并加入适当的碱, 或不用溶剂, 用过量的式(III)化合物来满足需要, 在室温到 200°C 有或无压力条件下搅拌反应式(II)化合物和式(III)化合物 0.5-10 小时, 来制备式(I)化合物。在此反应中可用游离混合物形式的式(III)化合物或其与如盐酸、氢溴酸或三氟乙酸所形成的盐。

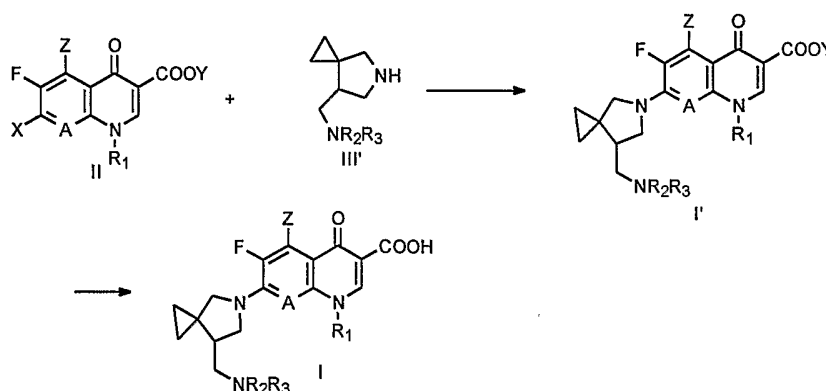
作为上述反应的溶剂, 可使用对反应无不良影响的任何溶剂。优选使用乙腈、二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、吡啶或六甲基磷酸酰胺。

该反应一般在酸接受体存在下进行。在此情形下, 为了提高较贵的起始物式(II)化合物的反应效率, 使用过量的反应物式(III)化合物, 例如对相对起始物为等摩尔到 10 倍摩尔量, 优越等摩尔量到 5 倍摩尔量。当使用过量反应物式(III)化合物时, 反应后留下的未反应的混合物可回收并重新用于反应。优越用于该反应的酸接受体包括无机碱如碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、氢化钠、氟化钾等, 有机碱如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、N,N-二甲氨吡啶、N,N-二甲氨基苯胺、1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一碳-7-烯(DBU)、1,4-二氮杂双环[2,2,2]辛烷(DABCO)等。

本发明的式(I)化合物还可通过下述反应路线 2 所示的方法来制备。

其中将保护基引入到胺基上, 保护的式(III')的化合物在与反应路线 1 中相同的条件下与式(II)的化合物反应, 然后除去保护基将形成的式(I')的化合物脱保护, 形成目标式(I)的化合物

反应路线 2



在以上反应路线中: Y、R₁、R₂、R₃、Z 和 A 如前述的定义; 及 X 代表卤原子, 优越的为氟、氯和溴。

如式(III')化合物在反应路线 1 中一样, 在反应路线 2 中, 可使用游离化合物形式的式(III')化合物, 或其与盐酸、氢溴酸、或三氟乙酸的盐。

常规用于有机化学领域中的并在反应后易于除去的而不分解目标化合物的结构的任何保护基, 可用作式(III)化合物中适宜的氨基保护基。可用于此目的物保护基的具体

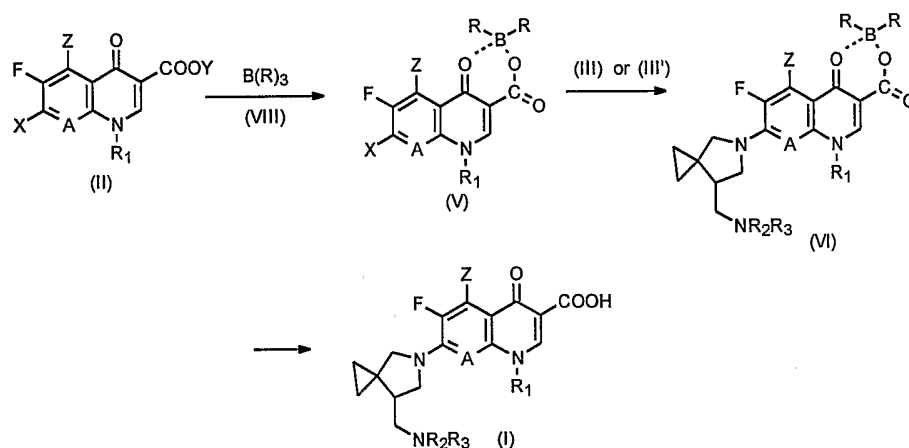
例子包括甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、取代或未取代苯甲酰基、对甲苯磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、异丁氧羰基、叔丁氧羰基、取代或未取代苄氧羰基、取代或未取代苄基、三苯甲基、四氢吡喃基、5-甲基-2-氧代-1,3-氧杂环戊-4-烯甲基、烷酰氧甲基、 α -氨基烷基酰基等。

反应完成后，形成的式(I')化合物中存在的氨基保护基，可根据保护基的相关性质，通过水解、溶剂解或还原除去。例如，式(I')化合物在溶剂中有或无机酸或碱存在下在0-150℃温度下处理脱去保护基。可用于此目的酸可涉及无机酸如：盐酸、氢溴酸、磷酸等，有机酸如：乙酸、三氟乙酸、甲酸、甲苯磺酸等。或 lewis 酸如：三溴化硼、氧化铝等。用于该目的的碱，可使用碱金属或碱土金属的氢氧化物，如：氢氧化钠、氢氧化钡等、碱金属碳酸盐如：碳酸钠、碳酸钙等，碱金属醇盐如：甲醇钠、乙醇钠等，或乙酸钠等。反应可在溶剂中进行，例如水或有机溶剂如：乙醇、四氢呋喃、二恶烷、乙二醇、乙酸等，或这种有机溶剂与水的混合物、如需要，该反应还可在无任何溶剂中进行。

另外，当保护基为对甲苯磺酰基、苄基、三苯甲基、对甲氧基苄基、苄氧羰基、对甲氧基苄氧羰基、三氯乙氧羰基、 β -碘代乙氧羰基等时，这些基团可通过还原有效地除去。虽然除去保护基的还原反应条件随着相关保护基的性质而变化，但此还原一般用氢气流，在惰性溶剂中，在催化剂如：铂、钯、Raney 镍等存在下于10-150℃温度下进行，或用金属钠或金属锂在氨水中于-50℃至-10℃温度下进行。

本发明的式(I)化合物还可通过反应路线3所示的方法来制备。

反应路线3:



式(VIII)化合物中R代表有或无杂原子取代的2~6个碳原子的脂肪族羧基，或为7~11个碳原子的芳香族羧基，Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、Z和A如前述的定义；及X代表卤原子，优越的为氟、氯和溴。

- 1) 在溶剂的存在下，使通式(II)的化合物与通式(VIII)的三酸基硼酸酯衍生物进行反应，可制备通式(V)的化合物。通式(VIII)的三酸基硼酸酯衍生物可以采用相当于通式(II)化合物1~50当量的量。

作为反应溶剂,可采用有机酸(如乙酸、丙酸、三氟乙酸)。这时,反应温度在 20~200℃的范围内,优选 20℃到所用溶剂沸点的范围。

通式(VIII)的三酸基硼酸酯衍生物可以这样制备:在有或无氯化锌的存在下,使硼酸和有机酸(如乙酸、丙酸、三氟乙酸)或有机酸酐(如乙酸酐、丙酸酐、三氟乙酸酐)反应。所用硼酸的量相对通式的化合物为 1.1~5 当量。优选为 1.5 当量。在这种情况下,所得到的三酸基硼酸酯衍生物不经分离即可直接用来和通式(II)的化合物进行反应。

2) 通式(VI)的化合物可这样制备:

使通式(V)所表示的化合物与通式(III)或通式(III')表示的化合物进行缩合。

式(III)和式(III')化合物与在反应路线 1、2 中一样,在反应路线 3 中,该步反应可使用游离化合物形式的式(III)或式(III')化合物,或其与盐酸、氢溴酸、或三氟乙酸的盐。

根据反应路线,可通过在溶剂存在下并加入适当的碱,或不用溶剂,用过量的式(III)化合物来满足需要,在室温到 200℃有或无压力条件下搅拌反应式(II)化合物和式(III)化合物 0.5-10 小时,来制备式(I)化合物。在此反应中可用游离混合物形式的式(III)化合物或其与如盐酸、氢溴酸或三氟乙酸所形成的盐。

作为上述反应的溶剂,可使用对反应无不良影响的任何溶剂。优选使用乙腈、二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、吡啶或六甲基磷酸酰胺。

该反应一般在酸接受体存在下进行。在此情形下,为了提高较贵的起始物式(II)化合物的反应效率,使用过量的反应物式(III)化合物,例如对相对起始物为等摩尔到 10 倍摩尔量,优越等摩尔量到 5 倍摩尔量。当使用过量反应物式(III)化合物时,反应后留下的未反应的混合物可回收并重新用于反应。优越用于该反应的酸接受体包括无机碱如碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾等,有机碱如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、N,N-二甲氨吡啶、N,N-二甲氨基苯胺、1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一碳-7-烯(DBU)、1,4-二氮杂双环[2,2,2]辛烷(DABCO)等。

3) 通式(VI)化合物的水解在碱性溶剂中(例如:三乙胺、氨水、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾等在甲醇、乙醇、四氢呋喃、二氧六环或水中的溶液,或在酸性溶液中(例如:三氟乙酸、盐酸、硫酸、醋酸、氢溴酸等在水、醇、四氢呋喃、二氧六环、氯仿、二氯甲烷中的溶液)于 0~150℃下反应 0.5~10 个小时。

常规用于有机化学领域中的并在反应后易于除去的而不分解目标化合物的结构的任何保护基,可用作式(III)化合物中适宜的氨基保护基。可用于此目的物保护基的具体例子包括甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、取代或未取代苯甲酰基、对甲苯磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、异丁氧羰基、叔丁氧羰基、取代或未取代苄氧羰基、取代或未取代苄基、三苯甲基、四氢吡喃基、5-甲基-2-氧代-1,3-氧杂环戊-4-烯甲基、烷酰氧甲基、 α -氨基烷基酰基等。

反应完成后,形成的式(I)化合物中若存在有氨基保护基,可根据保护基的相关性质,

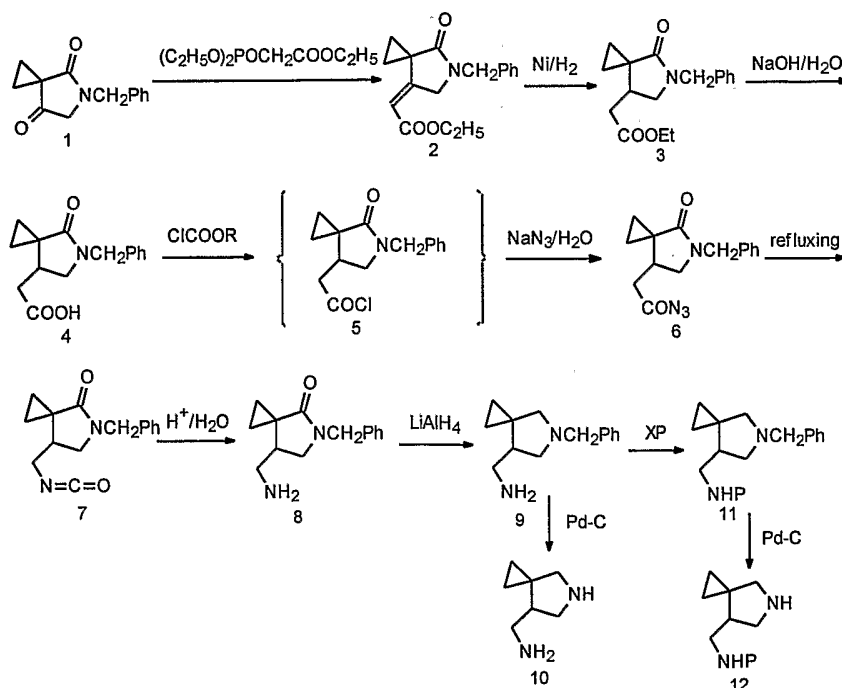
通过水解、溶剂解或还原除去。例如，式(V)化合物在溶剂中在有机酸或无机酸或碱存在下在 0-150°C 温度下处理脱去保护基。可用于此目的的酸可涉及无机酸如：盐酸、氢溴酸、磷酸等，有机酸如：乙酸、三氟乙酸、甲酸、甲苯磺酸等。或 lewis 酸如：三溴化硼、氧化铝等。用于该目的的碱，可使用碱金属或碱土金属的氢氧化物，如：氢氧化钠、氢氧化钡等、碱金属碳酸盐如：碳酸钠、碳酸钙等，碱金属醇盐如：甲醇钠、乙醇钠等，或乙酸钠等。反应可在溶剂中进行，例如水或有机溶剂如：乙醇、四氢呋喃、二恶烷、乙二醇、乙酸等，或这种有机溶剂与水的混合物、如需要，该反应还可在无任何溶剂中进行。

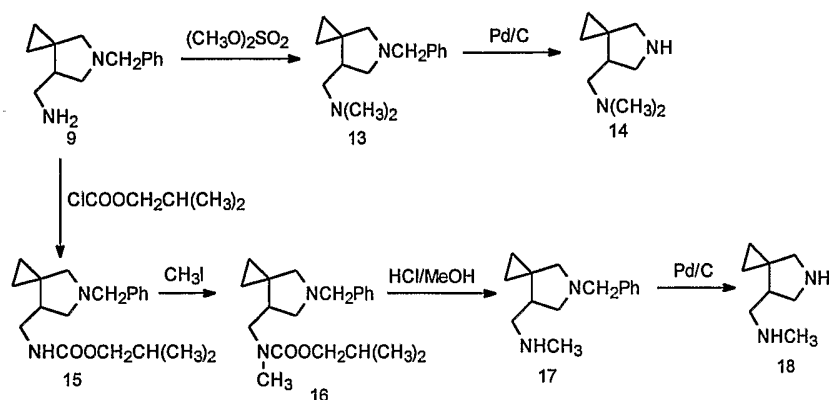
另外，当保护基为对甲苯磺酰基、苄基、三苯甲基、对甲氧基苄基、苄氧基羰基、对甲氧基苄氧基羰基、三氯乙氧基羰基、 β -碘代乙氧基羰基等时，这些基团可通过还原有效地除去。虽然除去保护基的还原反应条件随着相关保护基的性质而变化，但此还原一般用氢气流，在惰性溶剂中，在催化剂如铂钯 Raney 镍等存在下于 10-150°C 温度下进行，或用金属钠或金属锂在氨水中于 -50°C 至 -10°C 温度下进行。

在本发明中用作起始物的式 (II) 化合物为已知化合物，并按现有出版物中已知的方法可容易地制得(例如：L.A. Mitscher 等，J. Med. Chem. 30,2283(1987); J.M. Domagala 等，J. Med. Chem. 31,503(1988); D.T.W.Chu 等，J. Med. Chem. 29,2633(1986); J.M. Domagala 等，J. Med. Chem. 34,1142(1991); D. Bouzard 等，J. Med. Chem. 35,518(1992); J.M. Domagala 等，J. Med. Chem. 31,991(1988))。

按照下述反应路线所示的方法，可制备本发明的另一起始物的式 (III) 和 (III') 化合物。

反应路线：





P 代表氨基保护基。其保护基的定义如上所述。

以下具体解释反应路线中所示的方法。

首先将 4,7-二羰基-5-苄基-5-氮杂螺[2,4]庚烷(1)可在溶剂如四氢呋喃中与磷酸乙酸三乙酯在碱如：氢化钠下反应得(2)。所形成的(2)，在加氢催化剂如 Raney Ni、钯-碳或铂存在下用氢气还原制备(3)。然后在酸或碱性条件下，水解便可得到(4)。化合物(4) 用卤化剂如卤化亚砷、卤化磷、卤甲酸酯或酰卤等形成酰卤(5)。化合物(5)可与叠氮酸盐或氨解再经 T. Curtius 重排或 Hofmann 重排可得到化合物(8) 。化合物(8)再用还原剂如四氢锂铝，锌汞剂或水合肼等可将该化合物中的羰基变为亚甲基物(9)。化合物(9)在脱氢催化剂如钯-碳或铂存在下用氢气还原脱苄基制备化合物(10)。或者先将化合物(9)与氨基保护基试剂反应，得化合物 (11) 其保护基如：对甲苯磺酰基、三苯甲基、对甲氧苄基、苄氧羰基、对甲氧苄氧羰基、三氯乙氧羰基、β-碘代乙氧羰基、甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、苯甲酰基、对甲苯磺酰基、甲氧羰基、乙氧羰基。叔丁氧羰基、异丁氧羰基、取代或未取代苄氧羰基、取代或未取代苄基、四氢吡喃基等。然后氢气还原或化学水解脱保护基制备化合物(12)或其衍生物。

化合物 (14) 可通过化合物 (9) 用硫酸二甲酯或碘甲烷进行甲基化成化合物 (13)，然后再氢解脱苄基即得。

化合物 (18) 通过化合物 (9) 先与氯甲酸酯反应，形成化合物 (15)，再用硫酸二甲酯或碘甲烷进行甲基化成化合物 (16)，再经水解脱保护基，最后再经氢解脱苄基即得化合物 (18)。

本发明还提供含有如上所定义的式(I)化合物，或其药效学上可接受的盐作为活性成分的抗菌组合物。当这种抗菌组合物用于临床目的时，可通过式(I)化合物与药学上可接受的惰性载体结合将其配制成口服、非胃肠使用或局部使用的固体、半固体或液体药物制剂。可用于该目的的药学上可接受的惰性载体可为固态或液态。可制备粉剂、片剂、可分散粉剂、胶囊剂、栓剂、和胶膏形式的固体或半固体药物制剂，在此情况下通常使用固态载体。可使用的固体载体优选为稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘

合剂、膨胀剂等中的一种或多种物质，或可为包封物质。在粉状制剂中，在载体中含有5%-70%的微粒化活性成分。适宜的固体载体的具体实例包括碳酸镁、硬脂酸镁，滑石粉、蔗糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄耆胶，甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低沸点蜡、可可脂等、由于它们易于给药、片剂、粉剂、胶囊剂代表最有利吸收的口服固体制剂。

液体制剂包括溶液、悬浮液和乳液。例如非肠胃道给药的可注射制剂可为水或水与丙二醇溶液形式，调节其等渗度，pH 等适于活体的生理条件。液体制剂还可制成聚乙二醇水溶液中形式。可通过将活性成分溶解在水中，再加入适当的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂，来制备口服水溶液。可将微粒化的活性成分分散在粘性物质如天然或合成胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和其它已知悬浮剂中制备使用于口服的水悬浮液。

在下列实施例中，将更具体地解释本发明。但理应理解，下列制备和实施例旨在说明本发明而不对本发明的范围构成任何限制，其中的参考例为现有技术，用以说明本发明。

具体实施方式

参考例一 乙酰乙酸乙酯乙二醇缩酮

新蒸乙酰乙酸乙酯(31.20g,0.24mol)、对-甲苯磺酸(2.50g,13.16mmol)、乙二醇(18ml)、无水甲苯(300ml)、装上水分离器和回流冷凝管，再在分分离器中加满无水甲苯，回流脱水 3h。用 1N 氢氧化钠洗涤，再用饱和食盐水洗涤三次，无水硫酸钠干燥，蒸除溶剂，得乙酰乙酸乙酯乙二醇缩酮粗品，为浅黄色油状液体(41.70g,100%)，无须提纯，直接用于下一步反应。

参考例二 乙酰乙酸苄酰胺

在三口瓶中，加无水乙醇(300ml)、金属钠(5.75g,0.25mol)，回流反应，待钠全部溶解后，向反应瓶内加入参考例一化合物——乙酰乙酸乙酯乙二醇缩酮(41.70g,0.24mol)及苄氨(25.70g,0.24mol)，继续回流反应 5h，蒸出约 130ml 溶剂，加水(100ml)、浓盐酸(45ml)，再回流反应 1h 后，蒸出约 100ml 溶剂，降至室温，用二氯甲烷(100ml×3)萃取，合并有机层，用饱和食盐水洗涤三次，无水硫酸钠干燥，浓缩溶剂，降温有浅黄色结晶析出，过滤，干燥得标题产物乙酰乙酸苄酰胺 (21.30g,46.5%以乙酰乙酸乙酯计)，mp97~98°C。

$^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.28(3H,S), 3.48(2H,S), 4.47(2H,d,J=6.0Hz), 7.20~7.40(5H,m)

参考例三 1-乙酰基-1-苄氨基羰基环丙烷

参考例二化合物——乙酰乙酸苄酰胺(28.65g,0.15mol)、1,2-二溴乙烷(33.84g,0.18mol)、无水二甲基甲酰胺(140ml)、无水碳酸钾(41.40g,0.30mol)水浴控制室温搅拌反应 24h，加入冰水(400ml)，用乙酸乙酯萃取，饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩后降温析出结晶，过滤得 1-乙酰基-1-苄氨基羰基环丙烷(24.12g)。母液经硅胶柱分离可得 1-乙酰基-1-苄氨基羰基环丙烷(3.18g)。总收率 83.9%，mp66~67°C。

$^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$

δ : 1.51~1.92(4H,m), 1.96(3H,S), 4.49(2H,d,J=5.4Hz), 7.23~7.36(5H,m), 9.25(1H,br)

参考例四 1-苄氨基羰基-1-(1,1-乙撑二氧基乙基)环丙烷

参考例三化合物——1-乙酰基-1-苄氨基羰基环丙烷(21.70g,0.10mol),乙二醇(30.00g,0.50mol)、无水甲苯(200ml)、对甲苯磺酸(1.10g,5.79mmol),回流脱水10h,降至室温,补加甲苯(200ml),用氢氧化钠水溶液调反应液的pH为6~7,用饱和氯化钠水溶液洗涤三次,无水硫酸钠干燥,蒸除溶剂后得1-苄氨基羰基-1-(1,1-乙撑二氧基乙基)环丙烷,为浅黄色油状液体(24.00g,100%),无须提纯,直接用于下一步反应。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ : 0.86~1.16(4H,m), 1.51(3H,s), 3.94~3.97(4H,m), 4.49(2H,d, $J=5.4\text{Hz}$), 7.20~7.40(5H,m), 7.70(1H,br)

参考例五 1-苄氨基羰基-1-(2-氯-1,1-乙撑二氧基乙基)环丙烷

参考例四化合物——1-苄氨基羰基-1-(1,1-乙撑二氧基乙基)环丙烷(20.88g,0.08mol),二氯甲烷(130ml),室温下,滴加氯化硫酰(11.88g,0.088mol),于室温下搅拌反应5h,倾入冰水(100ml),用氢氧化钠水溶液调反应液的pH为6~7,用饱和氯化钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,蒸除溶剂得1-苄氨基羰基-1-(2-氯-1,1-乙撑二氧基乙基)环丙烷,为无色油状液体(23.64g,100%),无须精制,直接用于下一步反应中。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ : 3.84(2H,s), 4.02~4.22(4H,m), 4.49(2H,d, $J=10.2\text{Hz}$), 7.20~7.40(5H,m), 7.70(1H,br).

参考例六 5-苄基-7,7-乙撑二氧基-4-氧代-5-氮杂螺[2,4]庚烷

参考例五化合物——1-苄氨基羰基-1-(2-氯-1,1-乙撑二氧基乙基)环丙烷(22.16g,0.075mol),1,2-二氯乙烷(120ml),25%氢氧化钠(120ml),四正丁基溴化胺(8.50g),于70°C搅拌反应5h,加1,2-二氯乙烷(120ml),加水(200ml),分出有机层,用水洗至近中性,无水硫酸钠干燥,蒸除溶剂得5-苄基-7,7-乙撑二氧基-4,7-二氧代-5-氮杂螺[2,4]庚烷,为无色油状液体(18.07g,93%),无须精制,直接用于下一步反应中。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.07~1.23(4H,m), 3.36(2H,s), 3.82~3.86(4H,m), 4.57(2H,s), 7.20~7.40(5H,m).

参考例七 5-苄基-4,7-二氧代-5-氮杂螺[2,4]庚烷

参考例六化合物——5-苄基-7,7-乙撑二氧基-4-氧代-5-氮杂螺[2,4]庚烷(59.48g,0.23mol),丙酮(500ml),1N盐酸(50ml),回流反应15h,蒸除丙酮用氢氧化钠溶液调反应液的pH为6~7,用二氯甲烷萃取残留物用饱和氯化钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,蒸除溶剂得无色油状液体(42.92g,86.9%),用硅胶柱分离(环己烷、乙酸乙酯梯度洗脱)得5-苄基-4,7-二氧代-5-氮杂螺[2,4]庚烷,为浅黄色结晶(30.70g,71.5%,mp90~93°C)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.60~1.77(4H,m), 3.80(2H,s), 4.69(2H,s), 7.20~7.40(5H,m).

实施例一 5-苄基-4-氧代-7-乙氧羰基亚甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷

将60%的氢化钠(8.00g,0.20mol)分散在无水四氢呋喃(280ml)中,于-15~-10°C,在氮气的保护下,滴加磷酸乙酸三乙酯(45.00g,0.20mol),于室温下,搅拌反应1.5h后,滴加参考例七化合物——5-苄基-4,7-二氧代-5-氮杂螺[2,4]庚烷(41.00g,0.19mol)的四氢呋喃(80ml)混合溶

液,于室温下,搅拌反应 2h,加乙酸乙酯稀释,用饱和食盐水洗涤三次,无水硫酸钠干燥,蒸除溶剂,得浅黄色油状物(51.34g,94.5%)。用硅胶柱分离(环己烷、乙酸乙酯梯度洗脱)得 5-苄基-4-氧代-7-乙氧羰基亚甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷,为浅黄色结晶(41.30g,80.4%)mp70~72℃。

$^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$

δ :1.19~1.79(7H,m),4.11(2H,q,J=7.0Hz),4.47(2H,s),4.69(2H,s),5.30(1H,s),7.20~7.50(5H,m).

EIMS:285(M^+),256,240,212。

实施例二 5-苄基-4-氧代-7-乙氧羰基甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷

实施例一化合物——5-苄基-4-氧代-7-乙氧羰基亚甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷(5.0g,17.5mmol)、活性 Ni(2.50g)、乙醇(100ml),于室温下,30~40psi 反应 4h,过滤,蒸除溶剂得 5-苄基-4-氧代-7-乙氧羰基甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷,为浅黄色油状物(4.90g,97.3%)

$^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$

δ :0.72~1.16(4H,m),1.21(3H,t,J=7.0Hz)2.25~2.29(2H,m),2.51~2.76(1H,m),2.98~3.03(1H,m),3.54~3.61(1H,m),4.08(2H,q,J=7.0Hz),4.47~4.49(2H,m)7.20~7.50(5H,m).

EIMS:287(M^+),258,242。

实施例三 5-苄基-4-氧代-7-羧甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷

实施例二化合物——5-苄基-4-氧代-7-乙氧羰基甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷(4.50g,15.7mmol)、乙醇(35ml),5%氢氧化钠(35ml),室温搅拌反应 3h,减压蒸出乙醇,加水(35ml),用 2N 盐酸调 pH 至 3~4,用二氯甲烷萃取,饱和氯化钠洗涤三次,无水硫酸钠干燥,蒸除溶剂得 5-苄基-4-氧代-7-羧甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷,为白色固体(3.80g,93.6%),mp130℃。

$^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$

δ :0.73~1.17(4H,m),2.29~2.32(2H,m),2.61~2.65(1H,m),3.00~3.05(1H,m),3.56~3.62(1H,m),4.41~4.54(2H,m),7.20~7.50(5H,m).

EIMS:259(M^+),214,200。

实施例四 5-苄基-4-氧代-7-叠氮羰基甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷

实施例三化合物——5-苄基-4-氧代-7-羧甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷(10.00g,38.6mmol)溶解在丙酮(50ml)中、滴加三乙氨(4.8g,4.8mmol),滴加氯甲酸异丁酯(6.40g,47mmol)于-5~0℃,约 30min 滴完,搅拌反应 1h,于此温度下滴加叠氮酸钠(5.20g,80mmol)水(2.5ml)溶液,约 30min 滴完,搅拌反应 1h 加冰水,用甲苯萃取,饱和氯化钠洗涤,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂得 5-苄基-4-氧代-7-叠氮羰基-5-氮杂螺[2,4]庚烷,为黄色油状物(10.90g,99.4%),无须精制,直接用于下步反应中。

$^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$

δ :0.70~1.20(4H,m),2.28~2.32(1H,m),2.62~3.60(4H,m),4.50(2H,s),7.20~7.40(5H,m).

实施例五 5-苄基-4-氧代-7-异氰酸基甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷

实施例四化合物——5-苄基-4-氧代-7-叠氮羰基-5-氮杂螺[2,4]庚烷(10.90g,38.4mmol),无水甲苯(100ml),回流反应 2.5h,减压浓缩得 5-苄基-4-氧代-7-异氰酸基甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷,为黄色油状物(9.48g,96.5%)。

$^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$

δ : 0.60~1.10(4H,m), 2.27~2.33(1H,m), 2.7~3.5(4H,m), 4.20~4.60(2H,m), 7.20~7.40(5H,m).

实施例六 5-苄基-4-氧代-7-氨基甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷

实施例五化合物——5-苄基-4-氧代-7-异氰酸基甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷(9.00g,35.2mmol), 8N 盐酸(70ml), 回流反应 30min, 加水(50ml), 用乙酸乙酯萃取两次, 水层用氢氧化钠溶液调 pH 至 8~9, 用二氯甲烷萃取三次, 用饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 蒸除溶剂得 5-苄基-4-氧代-7-氨基甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷, 为黄色油状物(5.09g,62.9%)。

$^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$

δ : 0.70~1.20(4H,m), 2.43~2.61(1H,m), 2.93~3.40(4H,m), 4.05~4.408(2H,m), 7.20~7.50(5H,m).

EIMS: 230(M^+), 200, 172.

实施例七 5-苄基-7-氨基甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷

实施例六化合物——5-苄基-4-氧代-7-氨基甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷(5.09g,22.1mmol), 无水四氢呋喃(25ml), 将其缓慢地滴加至用冰冷却的四氢锂铝(4.09g,0.11mol)和四氢呋喃(120ml)的悬浮液中, 于室温下搅拌反应 30min, 再回流反应 5h, 在冰冷却下, 依次缓慢滴加水(4ml), 15%氢氧化钠(4ml), 水(12ml), 于室温下搅拌 20 min, 滤去不溶物, 蒸除四氢呋喃, 用二氯甲烷萃取残留物, 用水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 蒸除溶剂得 5-苄基-7-氨基甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷, 为无色油状液体(3.79g,79.3%), 无须精制, 直接用于下一步反应中。

$^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$

δ : 0.34~0.71(4H,m), 1.73(2H,br), 2.00~2.10(1H,m), 3.03~3.13(1H,m), 2.40~2.60(5H,m), 3.59~3.66(2H,m), 7.20~7.50(5H,m).

EIMS: 186($\text{M}^+ - 30$), 158, 91.

实施例八 5-苄基-7-乙酰胺基甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷

实施例七化合物——5-苄基-7-氨基甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷(12.30g,56.9mmol), 二氯甲烷(200ml), 三乙胺(9.5ml,68mmol), 于室温下, 滴加乙酰氯(4.47g,57.0mmol), 在室温下继续搅拌反应 0.5h, 用饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 蒸除溶剂得黄色油状物, 用硅胶柱层析分离, 得 5-苄基-7-乙酰胺基甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷, 为浅黄色油状物(10.28g,70%)。

$^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$

δ : 0.44~0.72(4H,m), 1.98(3H,s), 2.00~2.15(1H,m), 2.47(1H,d,J=9Hz), 2.79(1H,d=9Hz), 2.84~2.89(2H,m), 3.06~3.20(2H,m), 3.62~3.72(2H,m), 7.12(1H,br), 7.20~7.40(5H,m).

EIMS: 258(M^+), 230, 186, 158, 91.

实施例九 5-苄基-7-异丁氧羰基胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷

实施例七化合物——5-苄基-7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷(0.98g,4.54mmol)、二氯甲烷(10ml)、三乙氨(0.76ml,5.4mmol),于室温下,滴加氯甲酸异丁酯(0.6ml,4.54mmol)及二氯甲烷(3ml),再于室温下反应2h,加二氯甲烷(15ml)稀释,用食盐水洗涤三次,用无水硫酸钠干燥,蒸除溶剂后,经硅胶柱层析分离得7-异丁氧甲酰氨基甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷(0.62g,43.2%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ : 0.41~0.80(4H,m), 0.91(6H,d,J=7.0Hz), 1.80~2.00(1H,m), 2.20~2.30(1H,m), 2.41~3.23(6H,m), 3.62(2H,s), 3.83(2H,d,J=6.6Hz), 7.12(1H,br), 7.20~7.40(5H,m).

实施例十 7-乙酰胺基甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷

实施例八化合物——5-苄基-7-乙酰胺基甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷(3.00g,11.6mmol), 10%Pd-C(0.55g),乙醇(50ml),于50psi氢压下,搅拌反应15h,过滤,蒸除溶剂得7-乙酰胺基甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷,为黄色油状物(1.75g,89.6%)。无须精制,直接用于下一步反应中。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ : 0.53~0.95(4H,m), 2.00(3H,s), 2.10~2.20(1H,m), 2.90~3.40(7H,m), 7.10~7.20(1H,br)

EIMS: 167(M^+ -1), 140, 96。

实施例十一 7-异丁氧羰基胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷

同实施例十法,由实施例九化合物——5-苄基-7-异丁氧羰基胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷制得。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ : 0.45~0.89(4H,m), 0.93(6H,d,J=7.1Hz), 1.78~2.31(2H,m), 2.42~3.38(7H,m), 3.88(2H,d,J=6.8Hz), 7.23(1H,br).

EIMS: 226(M^+), 153, 110.

实施例十二 7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷

实施例七化合物——5-苄基-7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷(2.30g,10.6mmol),甲醇(40ml), 5%Pd-炭(1.0g)于90℃,90个大气压下氢化反应24h,过滤,蒸除溶剂后得7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷(0.80g,44.7%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.41~0.92(4H,m), 1.75~1.84(1H,m), 2.50~3.43(9H,m).

HREIMS: $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2$, 理论值: 126.115699, 实测值: 126.115547。

实施例十三 5-苄基-7-(N-异丁氧羰基-N-甲基胺甲基)-5-氮杂螺[2,4]庚烷

实施例九化合物——5-苄基-7-异丁氧羰基胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷(10g,3.16mmol)于0℃,溶解在六甲基磷酰胺(100ml)和0.17g(4.5mmol)的氢化钠溶液中,然后于室温下搅拌2h,再于0℃下滴加碘甲烷(0.6g,4.2mmol),于室温下继续搅拌1h,向该溶液中加入水50ml,用二氯甲烷(200ml×3)萃取,用无水硫酸镁干燥,蒸出溶剂,所得残留物用硅胶柱分离得标题化合物(8.30g,79.6%)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.40~0.80(4H,m), 0.92(6H,d,J=7.0Hz), 1.80~2.00(1H,m), 2.20~2.50(1H,m)

),2.75(3H,s)2.52~3.23(6H,m),3.60(2H,s),3.81~3.90(2H,d,J=6.6Hz),7.20~7.40(5H,m)。

实施例十四 5-苄基-7-甲氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷盐酸盐

向 50ml 2NHCl-MeOH 溶液中加入 3.30g(10mmol) 实施例十三化合物——5-苄基-7-(N-异丁氧羰基-N-甲基氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷, 于室温下搅拌 5h, 然后浓缩, 得标题物(2.53g,95%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CF}_3\text{COOD})$

δ :0.34~0.71(4H,m),2.21~2.50(1H,m),2.60~3.45(6H,m),3.25(3H,s),3.59~3.66(2H,m),7.20~7.50(5H,m).

实施例十五 7-甲氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷盐酸盐

同实施例十法, 由实施例十四化合物 5-苄基-7-甲氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷盐酸盐制得。

$^1\text{H NMR}(\text{CF}_3\text{COOD})$ δ :0.40~0.92(4H,m),2.30~2.40(1H,m),2.51~3.42(6H,m),3.25(3H,s).

EIMS:140(M^+),125,96。

实施例十六 5-苄基-7-二甲基氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷

实施例七化合物——5-苄基-7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷(21.60g,100mmol),加四氢呋喃 150ml,用 25%的氢氧化钠水溶液调 pH 至 8.5-9.5,缓慢滴加硫酸二甲酯(1ml,11mmol),室温搅拌反应(反应过程中用 25%的氢氧化钠水溶液控制 pH 至 8.5-9.5) 4h,TLC 检测,反应完全,蒸出部分溶剂,用二氯甲烷萃取,水洗,无水硫酸钠干燥,蒸干溶剂得标题物。

$^1\text{H NMR}(\text{CF}_3\text{COOD})$

δ :0.36~0.74(4H,m),2.15~2.48(1H,m),2.51~3.53(6H,m),3.26(6H,s),3.59~3.66(2H,m),7.20~7.50(5H,m).

实施例十七 7-二甲基氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷

同实施例十二法, 由实施例十六化合物 5-苄基-7-二甲基氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷制得。

$^1\text{H NMR}(\text{CF}_3\text{COOD})$:0.41~0.92(4H,m),2.38~2.49(1H,m),2.56~3.47(6H,m),3.28(6H,s).

EIMS:154(M^+),139,96。

实施例十八 9-氟-3-(s)-甲基-10-(7-乙酰胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-7-氧-2,3-二氢-7H-吡啶并[1,2,3-de][1,4]苯并噁嗪-6-羧酸

9,10-二氟-3-(s)-甲基-7-氧-2,3-二氢-7H-吡啶并[1,2,3-de][1,4]苯并噁嗪-6-羧酸(1.80g,6.41mmol)、二甲亚砜(12ml)、三乙胺(2ml)、7-乙酰胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷(实施例十化合物,1.74g,10.36mmol),于 90°C 搅拌反应 1.5h。降至室温,有大量固体析出,过滤,用水充分洗涤滤饼,干燥得 9-氟-3-(s)-甲基-10-(7-乙酰胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-7-氧-2,3-二氢-7H-吡啶并[1,2,3-de][1,4]苯并噁嗪-6-羧酸,为黄色粉末状固体(2.36g,85.9%),mp224~226°C。

$^1\text{H NMR}(\text{CF}_3\text{COOD})$

δ :0.61~1.02(4H,m),1.60(3H,d,J=7.5Hz),2.07(3H,s),2.60~2.75(1H,m),3.20~5.10(9H,m),7.90~8.00(1H,d,J=12Hz),9.18(1H,s).

EIMS:429(M^+),387,357.

实施例十九 5-氨基-1-环丙基-6,8-二氟-7-(7-乙酰胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸

同实施例十八法,由 5-氨基-1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸和 7-乙酰胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷(实施例十化合物)制得。mp267~270°C, 收率: 98%。

$^1\text{HNMR}(\text{CF}_3\text{COOD})$

δ :0.80~1.22(4H,m),1.41~1.72(4H,m),2.41~2.42(1H,m),2.60(3H,s),3.61~4.63(7H,m),9.13(1H,s).

EIMS:446(M^+),402,374.

实施例二十 1-环丙基-6-氟-7-(7-乙酰胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸

同实施例十八法,由1-环丙基-6-氟-7-氯-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸和7-乙酰胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷(实施例十化合物)制得。

$^1\text{HNMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$:0.80~1.21(4H,m),1.24~1.44(4H,m),1.90(3H,s),2.20~2.40(1H,m),3.10~4.60(7H,m),7.06(1H,d,J=7.2Hz),7.80(1H,d,J=14.4Hz),8.00(1H,br),8.56(1H,s).

EIMS:413(M^+),369,341.

实施例二十一 1-环丙基-6,8-二氟-7-(7-乙酰胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸

同实施例十八法,由 1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸和 7-乙酰胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷(实施例十化合物)制得。

$^1\text{HNMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$:0.80~1.48(8H,m),1.83(3H,s),2.25~2.36(1H,m),3.21~4.84(7H,m),7.78(1H,d,J=14.5Hz),8.10(1H,br),8.90(1H,s).

EIMS:431(M^+),387,359.

实施例二十二 1-(2,4-二氟苯基)-6-氟-7-(7-乙酰胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸

同实施例十八法,由 1-(2,4-二氟苯基)-6-氟-7-氯-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸和 7-乙酰胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷(实施例十化合物)制得。

$^1\text{HNMR}(\text{CF}_3\text{COOD})\delta$:0.80~1.23(4H,m),1.90(3H,s),2.20~2.32(1H,m),3.10~4.60(6H,m),7.10~8.20(4H,m),8.80(1H,d,J=14Hz),9.31(1H,s)

EIMS:485(M^+),441,427.

实施例二十三 1-乙基-6,8-二氟-7-(7-异丁氧羰基胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸

同实施例十八法,由 1-乙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸和 7-异丁氧羰基胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷(实施例十一化合物)制得。

$^1\text{HNMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$:0.80~1.23(10H,m),1.57(3H,t,J=7.5Hz),1.80~1.92(1H,m),2.38

~2.46(1H,m),3.82~4.93(10H,m),7.12~7.20(1H,m),8.78(1H,d,J=14Hz),9.33(1H,s).

EIMS:477(M^+),433,404.

实施例二十四 1-氟乙基-6,8-二氟-7-(7-异丁氧羰基胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸

同实施例十八法,由 1-氟乙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸和 7-异丁氧羰基胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷(实施例十一化合物)制得。

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta:0.78\sim1.23(10\text{H,m}),1.80\sim2.00(1\text{H,m}),2.40\sim2.48(1\text{H,m}),$
 $3.80\sim3.90(2\text{H,d,J}=6.6\text{Hz}),4.12\sim4.66(8\text{H,m}),5.18\sim5.69(2\text{H,m}),7.13\sim7.30(1\text{H,br})$
 $8.80(1\text{H,d,J}=14\text{Hz}),9.33(1\text{H,s}).$

EIMS:495(M^+),451,422.

实施例二十五 9-氟-3-(s)-甲基-10-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-7-氧-2,3-二氢-7H-吡啶并[1,2,3-de][1,4]苯并噁嗪-6-羧酸

9-氟-3-(s)-甲基-10-(7-乙酰胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-7-氧-2,3-二氢-7H-吡啶并[1,2,3-de][1,4]苯并噁嗪-6-羧酸(实施例十八化合物,1.00g,2.33mmol),14%氢氧化钠水溶液(10ml),回流反应 15h,冷却至室温,用 30%的醋酸调反应溶液的 pH 至 10~11,过滤,用 30%的醋酸将滤液的 pH 进一步调到 7.0,搅拌 0.5h,过滤,将滤饼溶于 30%醋酸中,过滤,用氨水调溶液的 pH 至 7.0,过滤,用水洗涤,干燥后得 9-氟-3-(s)-甲基-10-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-7-氧-2,3-二氢-7H-吡啶并[1,2,3-de][1,4]苯并噁嗪-6-羧酸(0.58g,64%),mp235~237°C。

$^1\text{H NMR}(\text{CF}_3\text{COOD})\delta:0.67\sim0.92(4\text{H,m}),1.61(3\text{H,d,J}=7.5\text{Hz}),2.54\sim2.66(1\text{H,m}),3.11\sim5.04(9\text{H,m}),7.82(1\text{H,d,J}=12\text{Hz}),9.05(1\text{H,s}).$

EIMS:387(M^+),357,343.

实施例二十六 5-氨基-1-环丙基-6,8-二氟-7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸

同实施例二十五法,由 5-氨基-1-环丙基-6,8-二氟-7-(7-乙酰胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸(实施例十九化合物)制得,mp>250°C(dec),收率:44.2%。

$^1\text{H NMR}(\text{CF}_3\text{COOD})\delta:0.90\sim1.22(4\text{H,m}),1.40\sim1.71(4\text{H,m}),2.46\sim2.54(1\text{H,m}),3.51\sim4.73(7\text{H,m}),9.27(1\text{H,s}).$

EIMS:404(M^+),374,346.

实施例二十七 1-环丙基-6-氟-7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸

同实施例二十五法,由 1-环丙基-6-氟-7-(7-乙酰胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸(实施例二十化合物)制得

$^1\text{H NMR}(\text{CF}_3\text{COOD})\delta:0.77\sim1.42(8\text{H,m}),2.16\sim2.58(1\text{H,m}),3.10\sim4.46(7\text{H,m}),6.96(1\text{H,d,J}=7.1\text{Hz}),7.80(1\text{H,d,J}=13.5\text{Hz}),8.20(1\text{H,s}).$

EIMS:371(M^+),341,327.

实施例二十八 1-环丙基-6,8-二氟-7-(7-氮甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸

同实施例二十五法, 1-环丙基-6,8-二氟-7-(7-乙酰胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸(实施例二十一化合物) 制得.

$^1\text{HNMR}(\text{CF}_3\text{COOD})\delta$:0.78~1.58(8H,m),2.18~2.58(1H,m),3.34~4.78(7H,m),7.80(1H,d,J=14.5Hz),8.75(1H,s).

EIMS:389(M^+),359,345.

实施例二十九 1-(2,4-二氟苯基)-6-氟-7-(7-氮甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸

同实施例二十五法, 1-(2,4-二氟苯基)-6-氟-7-(7-乙酰胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸(实施例二十二化合物) 制得

$^1\text{HNMR}(\text{CF}_3\text{COOD})\delta$:0.78~1.26(4H,m),2.21~2.67(1H,m),3.06~4.18(6H,m),6.78~8.62(4H,m),8.88(1H,d,J=14Hz),9.32(1H,s)

EIMS:443(M^+),413,399.

实施例三十 1-乙基-6,8-二氟-7-(7-氮甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸

同实施例二十五法, 1-乙基-6,8-二氟-7-(7-异丁氧羰基胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸(实施例二十三化合物) 制得

$^1\text{HNMR}(\text{CF}_3\text{COOD})\delta$:0.76~1.25(4H,m),1.48(3H,t,J=7.5Hz),2.29~2.61(1H,m),3.21~4.65(8H,m),8.80(1H,d,J=14Hz),9.43(1H,s).

EIMS:377(M^+),347,333.

实施例三十一 1-氟乙基-6,8-氟-7-(7-氮甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸

同实施例二十五法, 1-氟乙基-6,8-二氟-7-(7-异丁氧羰基胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸(实施例二十四化合物) 制得。

$^1\text{HNMR}(\text{CF}_3\text{COOD})\delta$: .81~1.22(4H,m),2.26~2.58(1H,m),3.69~4.60(8H,m),5.15~5.65(2H,m),8.75(1H,d,J=14Hz),9.43(1H,s)

EIMS:395(M^+),365,351.

参考例八 1-环丙基-6,7-二氟-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸根-硼-二丙酸酐

硼酸(1.50g,24.2mmol), 丙酸酐(11ml,84.9mmol), 于 100℃ 搅拌反应 15min, 再于 160 反应 0.5h, 降至 110℃, 将化合物 1-环丙基-6,7-二氟-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸乙酯(5.0g,15.50mmol)加入, 反应 3h, 降至室温, 用水稀释, 冷却, 过滤, 用乙醇洗涤, 干燥, 得标题物, 为浅黄色粉末 (6.18g,88.4%), mp188~190℃(dec)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.00(6H,t,J=7.0Hz), 1.30~1.52(4H,m), 2.42(4H,q,J=7.0Hz), 4.22(3H,s), 4.30~4.45(1H,m), 8.10~8.20(1H,t,J=12Hz), 9.22(1H,s).

实施例三十二 1-环丙基-6-氟-7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸根-硼-二丙酸酐

1-环丙基-6,7-二氟-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸根-硼-二丙酸酐(参考例八化合物)(1.60g,3.6mmol)、乙腈(18ml)、三乙胺(0.91ml,6.6mmol)、7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷(实施例十二化合物)(1.24g,约6.6mmol),于室温下反应15h,蒸除溶剂,用二氯甲烷溶解,用食盐水洗涤三次,用无水硫酸钠干燥,蒸除溶剂,用薄层硅胶板分离得到:1-环丙基-6-氟-7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸根-硼-二丙酸酐(1.0g,mp98~103°C)。

$^1\text{H NMR}(\text{CF}_3\text{COOD})\delta$: 0.68~1.07(4H,m), 1.09(6H,s), 1.12~1.44(4H,m), 2.13~2.28(1H,m), 2.40~2.50(4H,m), 2.60~4.32(7H,m), 3.60(3H,s), 7.85(1H,d,J=13.5Hz), 9.20(1H,s).

实施例三十三 1-环丙基-6-氟-7-(7-二甲氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸根-硼-二丙酸酐

同实施例三十二法,由化合物1-环丙基-6,7-二氟-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸根-硼-二丙酸酐(参考例八)和7-二甲氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷(实施例十七)制得
 $^1\text{H NMR}(\text{CF}_3\text{COOD})\delta$: 0.78~1.10(4H,m), 1.13~1.69(10H,m), 2.40~2.70(5H,m), 3.21(6H,s), 3.60(3H,s), 3.61~4.83(7H,m), 7.85(1H,d,J=13.5Hz), 9.23(1H,s).

实施例三十四 1-环丙基-6-氟-7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸

1-环丙基-6-氟-7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸根-硼-二丙酸酐(实施例三十二化合物,0.90g,1.62mmol),5%氢氧化钠水溶液(5ml),搅拌反应1.5h,过滤,用30%醋酸调pH至7.0,过滤,用水洗涤,干燥得1-环丙基-6-氟-7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸(0.49g,75.6%),mp195~200°C。
 $^1\text{H NMR}(\text{CF}_3\text{COOD})\delta$: 0.80~1.60(8H,m), 2.46~2.59(1H,m), 3.40~4.60(7H,m), 3.75(3H,s), 7.20(2H,br), 8.03(1H,d,J=13.2Hz), 9.26(1H,s).

EIMS: 401(M), 385, 357.

实施例三十五 1-环丙基-6-氟-7-(7-二甲氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸

同实施例三十四法,由1-环丙基-6-氟-7-(7-二甲氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸根-硼-二丙酸酐(实施例三十三)制得

$^1\text{H NMR}(\text{CF}_3\text{COOD})\delta$: 0.79~1.60(8H,m), 2.40~2.48(1H,m), 3.18(6H,s), 3.75(3H,s), 3.40~4.66(7H,m), 8.01(1H,d,J=13.2Hz), 9.28(1H,s).

EIMS:429(M⁺),414,385,371.

实施例三十六 1-(2,4-二氟苯基)-6-氟-7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代-1,8-萘啶-3-羧酸乙酯

1-(2,4-二氟苯基)-6-氟-7-氯-1,4-二氢-4-氧代-1,8-萘啶-3-羧酸乙酯(1.10g,2.8mmol),吡啶(16ml),7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷(实施例十二化合物,0.80g,约5.1mmol),于室温下搅拌反应3h,降至室温后,过滤,用二氯甲烷洗涤得1-(2,4-二氟苯基)-6-氟-7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代-1,8-萘啶-3-羧酸乙酯(0.67g),mp145~150°C。

¹HNMR(CF₃COOD)δ:0.60~1.00(4H,m),1.46(3H,t,J=5.7Hz),2.20~2.60(1H,m),3.20~4.60(8H,m),7.10~7.40(2H,m),7.50~7.70(1H,m),8.15(1H,d,J=10.2Hz),9.10(1H,s).

EIMS:472(M),442,414.

实施例三十七 1-环丙基-6-氟-7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代-1,8-萘啶-3-羧酸乙酯

同实施例三十六法,由1-环丙基-6-氟-7-氯-1,4-二氢-4-氧代-1,8-萘啶-3-羧酸乙酯和7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷(实施例十二化合物)制得。

¹HNMR(CF₃COOD)δ:0.81~1.42(8H,m),1.50(3H,t,J=6.0Hz),2.41(1H,m),3.40~4.75(7H,m),4.60(2H,q,J=6.0Hz),8.05(1H,d,J=11.7Hz),9.02(1H,s).

EIMS:400(M),370,355.

实施例三十八 1-(2,4-二氟苯基)-6-氟-7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代-1,8-萘啶-3-羧酸盐盐酸盐

1-(2,4-二氟苯基)-6-氟-7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代-1,8-萘啶-3-羧酸乙酯(实施例三十六化合物,0.34g,0.72mmol),1N盐酸(5ml),乙醇(5ml),回流反应3h,蒸出约一半的溶剂后,降至室温,过滤,用乙醇洗涤,干燥得1-(2,4-二氟苯基)-6-氟-7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代-1,8-萘啶-3-羧酸盐盐酸盐(0.24g,69.3%),mp195~200°C。

¹HNMR(CF₃COOD)δ:0.68~1.09(4H,m),2.27~2.62(1H,m),3.11~4.63(6H,m),7.12~7.46(2H,m),7.42~7.70(1H,m),8.15(1H,d,J=10.2Hz),9.10(1H,s).

EIMS:444(M),416,387.

实施例三十九 1-环丙基-6-氟-7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代-1,8-萘啶-3-羧酸盐盐酸盐

同实施例三十八法,由1-环丙基-6-氟-7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代-1,8-萘啶-3-羧酸乙酯(实施例三十七化合物)制得,收率为93%,mp265~270°C。

¹HNMR(CF₃COOD)δ:0.82~1.10(4H,m),1.19~1.61(4H,m),2.41~2.54(1H,m),3.41~4.64(7H,m),8.07(1H,d,J=10.2Hz),9.10(1H,s).

EIMS:372(M),328,314.

实施例四十 9-氟-3(s)-甲基-10-(7-二甲氨基甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-7-氧代-2,3-二氢-7H-吡啶并[1,2,3-de][1,4]苯并噁嗪-6-羧酸

9,10-二氟-3(s)-甲基-7-氧-2,3-二氢-7H-吡啶并[1,2,3-de][1,4]苯并噁嗪-6-羧酸(1.80g,6.41mmol)、二甲亚砜(12ml)、三乙胺(3ml)、7-二甲氨基甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷(实施例十七化合物,1.60g,10.36mmol),于90°C搅拌反应1.5h。降至室温,有大量固体析出,过滤,用氨水重结晶后,干燥得9-氟-3(s)-甲基-10-(7-二甲氨基甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-7-氧-2,3-二氢-7H-吡啶并[1,2,3-de][1,4]苯并噁嗪-6-羧酸,为黄色粉末状固体(2.15g,81%), mp 215~220°C。

¹HNMR(CF₃COOD)δ:0.67~1.10(4H,m),1.60(3H,d,J=7.5Hz),2.30~2.56(1H,m),2.79~3.19(6H,m),3.22~5.10(9H,m),7.94(1H,d,J=12Hz),9.18(1H,s).

EIMS:415(M⁺),400,371,357.

实施例四十一 1-环丙基-6-氟-7-(7-二甲氨基甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸

同实施例四十法,由1-环丙基-6-氟-7-氯-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸和7-二甲氨基甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷(实施例十七化合物)制得。

¹HNMR(CF₃COOD)δ:0.80~1.34(8H,m),2.34~2.56(1H,m),3.18(6H,s),3.21~4.95(7H,m),7.06(1H,d,J=7.2Hz),7.80(1H,d,J=14.4Hz),8.56(1H,s).

EIMS:399(M⁺),384,355,341

实施例四十二 1-(2,4-二氟苯基)-6-氟-7-(7-二甲氨基甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸

同实施例四十法,由1-(2,4-二氟苯基)-6-氟-7-氯-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸和7-二甲氨基甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷(实施例十七化合物)制得。

¹HNMR(CF₃COOD)δ:0.76~1.12(4H,m),2.35~2.60(1H,m),3.26(6H,s),3.10~4.60(6H,m),7.10~7.40(2H,m),7.40~7.70(2H,m),8.15(1H,d,J=10.2Hz),9.10(1H,s).

EIMS:471(M⁺),427,413.

实施例四十三 1-环丙基-6-氟-7-(7-二甲氨基甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代-1,8-萘啶-3-羧酸

同实施例四十法,由1-环丙基-6-氟-7-氯-1,4-二氢-4-氧代-1,8-萘啶-3-羧酸和7-二甲氨基甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷(实施例十七化合物)制得。

¹HNMR(CF₃COOD)δ:0.80~1.10(4H,m),1.14~1.60(4H,m),2.34~2.45(1H,m),3.31(6H,s),3.43~4.62(7H,m),8.07(1H,d,J=10.2Hz),9.15(1H,s).

EIMS:400(M⁺)356,342.

实施例四十四 5-氨基-1-环丙基-6,8-二氟-7-(7-二甲氨基甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸

同实施例四十法, 由 5-氨基-1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸和 7-二甲氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷(实施例十七化合物)制得。

$^1\text{H NMR}(\text{CF}_3\text{COOD})\delta: 0.80\sim 1.22(4\text{H}, \text{m}), 1.43\sim 1.71(4\text{H}, \text{m}), 2.41\sim 2.48(1\text{H}, \text{m}), 3.27(6\text{H}, \text{s}), 3.60\sim 4.69(7\text{H}, \text{m}), 9.27(1\text{H}, \text{s})$.

EIMS: 432(M^+), 388, 374.

实施例四十五 5-氨基-1-环丙基-6,8-二氟-7-(7-甲氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸

同实施例四十法, 由 5-氨基-1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸和 7-甲氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷盐酸盐(实施例十五化合物)制得。

$^1\text{H NMR}(\text{CF}_3\text{COOD})\delta: 0.79\sim 1.20(4\text{H}, \text{m}), 1.25\sim 1.58(4\text{H}, \text{m}), 2.41\sim 2.49(1\text{H}, \text{m}), 3.19(3\text{H}, \text{d}), 3.50\sim 4.70(7\text{H}, \text{m}), 9.27(1\text{H}, \text{s})$.

EIMS: 418(M^+), 374.

实施例四十六 1-环丙基-6,8-二氟-7-(7-甲氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸

同实施例四十法, 由 1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸和 7-甲氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷盐酸盐(实施例十五化合物)制得。

$^1\text{H NMR}(\text{CF}_3\text{COOD})\delta: 0.75\sim 1.55(8\text{H}, \text{m}), 2.40\sim 2.47(1\text{H}, \text{m}), 3.22(3\text{H}, \text{d}), 3.59\sim 4.69(7\text{H}, \text{m}), 7.86(1\text{H}, \text{d}), J=13.5\text{Hz}), 8.00(1\text{H}, \text{s})$.

EIMS: 403(M^+), 359.

实施例四十七 1-乙基-6,8-二氟-7-(7-甲氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸

同实施例四十法, 由 1-乙基-6,7,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸和 7-甲氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷盐酸盐(实施例十五化合物)制得。

$^1\text{H NMR}(\text{CF}_3\text{COOD})\delta: 0.77\sim 1.26(4\text{H}, \text{m}), 1.59(3\text{H}, \text{t}, J=7.2\text{Hz}), 2.41\sim 2.49(1\text{H}, \text{m}), 3.31(3\text{H}, \text{d}), 3.50\sim 4.72(8\text{H}, \text{m}), 8.80(1\text{H}, \text{d}, J=14\text{Hz}), 9.32(1\text{H}, \text{s})$

EIMS: 391(M^+), 347.

实施例四十八 1-(2,4-二氟苯基)-6-氟-7-(7-甲氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代-1,8-萘啶-3-羧酸

同实施例四十法, 由 1-(2,4-二氟苯基)-6-氟-7-氯-1,4-二氢-4-氧代-1,8-萘啶-3-羧酸和 7-甲氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷盐酸盐(实施例十五化合物)制得。

$^1\text{H NMR}(\text{CF}_3\text{COOD})\delta: 0.71\sim 1.25(4\text{H}, \text{m}), 2.40\sim 2.47(1\text{H}, \text{m}), 3.19(3\text{H}, \text{d}), 3.10\sim 4.60(6\text{H}, \text{m}), 7.07\sim 7.39(2\text{H}, \text{m}), 7.42\sim 7.68(1\text{H}, \text{m}), 8.20(1\text{H}, \text{d}, J=10.2\text{Hz}), 9.17(1\text{H}, \text{s})$.

EIMS: 458(M^+), 414.

实施例四十九 1-环丙基-6-氟-7-(7-甲氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代

-1,8-萘啶-3-羧酸

同实施例四十法,由 1-环丙基-6-氟-7-氯-1,4-二氢-4-氧代-1,8-萘啶-3-羧酸和 7-甲氧基-5-氮杂螺[2,4]庚烷盐酸盐(实施例十五化合物)制得。

$^1\text{H NMR}(\text{CF}_3\text{COOD})\delta:0.80\sim1.12(4\text{H,m}),1.18\sim1.56(4\text{H,m}),2.41\sim2.48(1\text{H,m}),3.26(3\text{H,d}),3.40\sim4.66(7\text{H,m}),8.07(1\text{H,d},J=10.2\text{Hz}),9.10(1\text{H,s})$.

EIMS:386(M^+),342.

实施例五十 1-环丙基-6-氟-7-(7-甲氧基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸根-硼-二丙酸酐

同实施例三十二法,由 1-环丙基-6,7-二氟-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸根-硼-二丙酸酐和 7-甲氧基-5-氮杂螺[2,4]庚烷盐酸盐(实施例十五化合物)制得。

$^1\text{H NMR}(\text{CF}_3\text{COOD})\delta:0.76\sim1.65(14\text{H,m}),2.43\sim2.68(5\text{H,m}),3.31(3\text{H,d}),3.58(3\text{H,s}),3.66\sim4.78(7\text{H,m}),7.85(1\text{H,d},J=13.5\text{Hz}),9.20(1\text{H,s})$.

实施例五十一 1-环丙基-6-氟-7-(7-甲氧基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸

同实施例三十四法,由 1-环丙基-6-氟-7-(7-甲氧基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸根-硼-二丙酸酐(实施例五十化合物)制得。

$^1\text{H NMR}(\text{CF}_3\text{COOD})\delta:0.80\sim1.60(8\text{H,m}),2.40\sim2.48(1\text{H,m}),3.29(3\text{H,d}),3.59\sim4.60(7\text{H,m}),3.75(3\text{H,s}),8.20(1\text{H,d},J=13.2\text{Hz}),9.26(1\text{H,s})$.

EIMS:415(M^+),400,371,356.

生物实施例 1

体外抗菌活性实验

本发明化合物的体外抗菌活性是通过测定它们对标准菌株,质控菌株和临床分离菌株的最低抑菌浓度(MIC, $\mu\text{g/ml}$)来实现的。在试验中,用已知抗菌化合物环丙沙星和加替沙星作为对照药。最低抑菌浓度如下法测定:按两倍稀释法稀释试验的化合物,然后将其分散在 pH 调至 8.0,并经高压灭菌的 DIFCO 培养基中,接种菌液后,于 37°C 培养 18 小时,测定结果列入表 1 中。

表 1 试验化合物的抗菌活性

实施化合物 试验菌	MIC($\mu\text{g/ml}$)							
	25	26	27	28	29	30	31	34
肺炎链球菌 31108	0.25	0.03	0.25	0.03	0.5	1	0.5	0.03
肺炎链球菌 9618	0.25	0.002	0.03	0.002	0.03	0.25	0.25	0.002
肺炎链球菌 9757	0.5	0.005	0.25	0.01	0.5	0.5	0.5	0.03

肺炎链球菌 97100	0.06	<0.00 1	0.01	<0.00 1	0.01	0.06	0.03	<0.001
化脓性链球 菌 961	0.03	0.002	0.01	0.002	0.03	0.5	0.25	0.002
化脓性链球 菌 9119	0.03	0.002	0.03	0.002	0.06	0.06	0.03	0.002
甲类链球菌 15	0.25	0.002	0.12	0.005	0.12	0.25	0.5	0.03
肠链球菌 755	0.12	0.002	0.03	0.005	0.06	0.12	0.25	0.005
肠链球菌 9427	0.5	0.03	0.25	0.01	0.5	1	1	0.03
金葡菌 ATCC25923	0.03	0.25	0.12	0.01	0.25	0.25	0.12	0.03
金葡菌 15	0.25	0.12	0.03	0.03	0.03	0.06	0.06	0.03
金葡菌 9776	0.12	1	0.25	0.03	0.5	0.5	0.5	0.03
表葡菌 9710	0.25	0.12	0.03	0.005	0.03	0.25	0.12	0.03
大肠埃希氏菌 26	0.06	0.06	0.25	0.01	0.5	0.25	0.25	0.01
铜假单胞菌 17	2	8	1	1	1	4	4	1
肺炎杆菌 14	0.12	0.06	0.03	0.01	0.03	0.12	0.12	0.03
变形杆菌 9	4	1	0.5	0.25	0.5	1	0.5	0.5
宋氏痢疾杆菌 51592	0.01	0.12	0.12	0.03	0.12	0.5	0.5	0.06
伤寒杆菌 H901	0.25	0.12	0.03	0.01	0.06	0.12	0.12	0.03

续表 1

试验菌	MIC($\mu\text{g/ml}$)							
	35	38	39	40	41	42	43	44
肺炎链球菌 31108	0.5	1	0.25	1	0.5	1	0.5	0.12
肺炎链球菌 9618	0.25	0.03	0.03	0.5	0.06	0.12	0.12	0.06
肺炎链球菌 9757	0.06	1	0.25	1	0.5	0.5	0.5	0.06
肺炎链球菌	0.06	0.03	0.03	0.12	0.06	0.03	0.06	0.12

97100								
化脓性链球菌	0.12	0.03	0.03	0.06	0.06	0.12	0.25	0.12
961								
化脓性链球菌	0.01	0.06	0.03	0.12	0.12	0.25	0.06	0.01
9119								
甲类链球菌	0.06	0.12	0.03	0.5	0.5	0.25	0.06	0.01
15								
肠链球菌	0.12	0.06	0.25	0.25	0.12	0.5	0.5	0.03
755								
肠链球菌	0.12	1	0.25	1	0.5	1	1	0.12
9427								
金葡菌	0.25	0.25	0.06	0.06	0.5	0.5	0.12	0.5
ATCC25923								
金葡菌	0.12	0.06	0.002	0.5	0.25	0.25	0.01	0.25
15								
金葡菌	0.12	1	0.06	0.25	1	1	0.5	0.5
9776								
表葡菌	0.12	0.06	0.002	0.5	0.25	0.5	0.5	0.25
9710								
大肠埃希氏	0.03	1	0.03	0.12	0.5	1	0.12	0.06
菌								
26								
铜假单胞菌	2	2	2	4	2	4	4	8
17								
肺炎杆菌	0.12	0.06	0.03	0.25	0.12	0.12	0.12	0.06
14								
变形杆菌	1	1	1	4	2	0.5	1	1
9								
宋氏痢疾杆	0.06	1	0.06	0.03	0.25	0.25	0.25	0.12
菌								
51592								
伤寒杆菌	0.12	0.06	0.01	0.25	0.25	0.12	0.25	0.12
H901								

续表 1

实施化合物 试验菌	MIC(μ g/ml)							环丙 沙星	加替 沙星
	45	46	47	48	49	51			
肺炎链球菌	0.03	0.03	1	0.5	0.25	0.03	0.25	0.5	
31108									
肺炎链球菌	0.002	0.002	0.25	0.03	0.03	0.002	0.03	0.25	
9618									
肺炎链球菌	0.002	0.03	0.5	0.5	0.25	0.03	0.5	0.5	
9757									

肺炎链球菌 97100	<0.00 1	<0.00 1	0.12	0.03	0.03	<0.00 1	0.03	0.12
化脓性链球菌 961	0.002	0.005	0.5	0.03	0.06	0.002	0.12	0.12
化脓性链球菌 9119	0.002	0.002	0.06	0.06	0.03	0.002	0.03	0.12
甲类链球菌 15	0.002	0.06	0.25	0.12	0.03	0.03	0.12	0.25
肠链球菌 755	0.01	0.01	0.25	0.12	0.25	0.005	0.12	0.5
肠链球菌 9427	0.01	0.03	1	0.5	0.5	0.06	0.5	0.5
金葡菌 ATCC25923	0.12	0.03	0.25	0.12	0.06	0.03	1	0.25
金葡菌 15	0.12	0.06	0.12	0.06	0.005	0.06	0.5	0.25
金葡菌 9776	0.5	0.03	0.5	0.5	0.12	0.03	0.06	0.25
表葡菌 9710	0.06	0.03	0.25	0.06	0.005	0.03	0.5	0.25
大肠埃希氏菌 26	0.06	0.01	0.25	0.5	0.03	0.01	0.002	0.002
铜假单胞菌 17	8	1	4	1	2	1	0.25	1
肺炎杆菌 14	0.03	0.01	0.25	0.06	0.03	0.06	0.002	0.002
变形杆菌 9	0.5	0.5	1	0.5	1	0.5	0.25	0.25
宋氏痢疾杆菌 51592	0.06	0.03	0.5	0.25	0.06	0.03	0.002	0.002
伤寒杆菌 H901	0.06	0.03	0.12	0.12	0.01	0.06	0.01	0.005

生物实施例 2

体内抗菌活性试验

本发明化合物的体内抗菌活性的测定通过它们对小鼠感染致死量的临床分离致病菌的半数保护剂量(ED50,mg/kg)来实现的。在试验中,用已知抗菌化合物环丙沙星和加替沙星作为对照药。ED50 的测定方法如下:用小鼠(体重 18~21g,雌雄各半,随机分组,每组 10 只),分别感染致死量的肺炎链球菌 9798 和金葡菌 15,1 小时后,分别一次口服给予各试验化合物的溶液;观察 7 日。分别计算各组动物的死亡数,用 Bliss 程序分别计算各试验化合物的半数保护剂量(ED50)。结果列于表 2 中。

表 2 试验化合物的小鼠体内保护效果

化合物	ED ₅₀ (mg/kg)	
	肺炎链球菌 9798	金葡菌 15
实施例 26	1.33	0.76
实施例 34	1.72	1.33
实施例 39	1.68	0.90
实施例 51	3.07	0.39
环丙沙星	29.06	4.92
加替沙星	5.30	1.65

生物实施例 3

口服急性毒性试验

为测定本发明实施例 1、4 和 16 化合物的口服急性毒性，将含不同浓度的这三个化合物的溶液口服给于雄性小鼠，剂量为 0.1ml/10g 体重，7 日后分别计数死鼠量，用 Bliss 程序计算各化合物的半数致死量(LD₅₀)。结果列于表 3 中。

表 3 试验化合物的小鼠口服急性毒性

试验化合物	LD ₅₀ (mg/kg)
实施例 34	>3000
实施例 39	>3000
实施例 51	>3000

组合物实施例

<实施例一>包衣片：

片芯处方：

化合物 34	10.0g
乳糖	50.0g
淀粉	40.0g
羟丙纤维素	4.0g
10% 孕维酮	适量
硬脂酸镁	0.5g

取上述成分混合均匀，制粒后过筛整粒，干燥、压片制成 100 片片芯。

包衣液处方：

欧巴代 (Opadry) 5g，80% 乙醇适量包衣。

<实施例二>胶囊

处方：

化合物 39	100g
--------	------

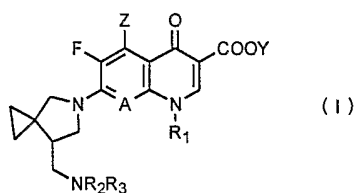
淀粉	10g
羧甲基淀粉钠	20g
低取代羟丙基纤维素	10g
吐温 80	适量
聚乙烯吡咯烷酮 5% 乙醇液	适量
十二烷基硫酸钠	8g
0 号胃溶胶囊	1000 粒
制 成	1000 粒 胶囊

制备方法:

取处方量原辅料, 分别过筛, 加入 5% 聚乙烯吡咯烷酮醇液和吐温 80 制软材, 用 20 目筛制粒, 在室温 15℃ 下晾干, 加入十二烷基硫酸钠, 混合均匀, 按 0.27g/S 装入 0 号胃溶胶囊, 取样化验, 溶出限度为 $Q=80\%$, 含量应为标示量的 90—110%。

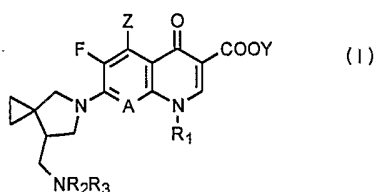
实施例三注射剂:

取 1 克化合物 51, 加入适量注射用水使溶解, 加入波洛沙姆 10 克, 加入氯化钠 4 克; 右旋糖苷 10 克; 加入葡萄糖 4 克, 甘露醇 5 克, 混合均匀, 加入注射用水至 1000 毫升, 制成 10 瓶静脉注射剂。



权利要求

1. 结构如下式的式(I)化合物或其药物可接受的酯、酰胺、水合物、异构体或所述化合物、酯、酰胺、水合物、异构体的药用可接受的盐,



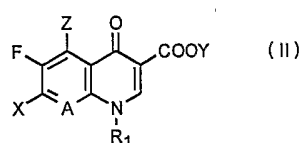
式中 Y 代表 H、有或无羟基、卤素或氨基取代的 C₁-C₆ 烷基, 或 5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊-4-烯甲基, 或烷基酰氧甲基; A 代表 C-H、C-F、C-Cl、C-OCH₃、C-CH₃ 或 N; R₁ 代表 C₁-C₃-烷基、F-CH₂CH₂-、环丙基、氟环丙基或可被卤素单取代至三取代的苯基, 或者 A 和 R₁ 一起代表具有 C-O-CH₂-CH(CH₃)-结构的桥; Z 代表 H、卤素、NH₂、CH₃; R₂、R₃ 可以是相同的, 也可以是不同的, 各自代表 H、C₁-C₆-烷基、氨基保护基等。

2. 根据权利要求1所述的式(I)化合物或其药物可接受的酯、酰胺、水合物、异构体或所述化合物、酯、酰胺、水合物、异构体的药用可接受的盐, 其中 R_2 、 R_3 代表的氨基保护基可以是: 甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、取代或未取代苯甲酰基、对甲苯磺酰基、甲氧或乙氧或叔丁氧或异丁氧或三氯乙氧羰基、取代或未取代苄氧羰基, 烷基酰氧甲基、取代或未取代苄基、三苯甲基、四氢呋喃基、5-甲基-2-氧代-1,3-氧杂环戊-4-烯甲基、 α -氨基烷基酰基。

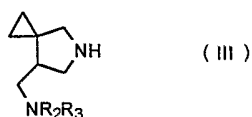
3. 根据权利要求1所述的式(I)化合物或其药物可接受的酯、酰胺、水合物、异构体或所述化合物、酯、酰胺、水合物、异构体的药用可接受的盐, 具体是: 9-氟-3-(s)-甲基-10-(7-乙酰胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-7-氧-2,3-二氢-7H-吡啶并[1,2,3-de][1,4]苯并噁嗪-6-羧酸; 5-氨基-1-环丙基-6,8-二氟-7-(7-乙酰胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸; 1-环丙基-6-氟-7-(7-乙酰胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸; 1-环丙基-6,8-二氟-7-(7-乙酰胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸; 1-(2,4-二氟苯基)-6-氟-7-(7-乙酰胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸; 1-(2,4-二氟苯基)-6-氟-7-(7-异丁氧羰基胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸; 1-氟乙基-6,8-二氟-7-(7-异丁氧羰基胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸; 9-氟-3-(s)-甲基-10-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-7-氧-2,3-二氢-7H-吡啶并[1,2,3-de][1,4]苯并噁嗪-6-羧酸; 5-氨基-1-环丙基-6,8-二氟-7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸; 5-氨基-1-环丙基-6,8-二氟-7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸; 1-环丙基-6,8-二氟-7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸; 1-(2,4-二氟苯基)-6-氟-7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸

酸；1-乙基-6,8-二氟-7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸；1-氟乙基-6,8-二氟-7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸；1-环丙基-6-氟-7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸；1-环丙基-6-氟-7-(7-二甲胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸；1-(2,4-二氟苯基)-6-氟-7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代-18-萘啶-3-羧酸盐；1-环丙基-6-氟-7-(7-氨基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代-1,8-萘啶-3-羧酸盐；9-氟-3(s)-甲基-10-(7-二甲胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-7-氧代-2,3-二氢-7H-吡啶并[1,2,3-de][1,4]苯并噁嗪-6-羧酸；1-环丙基-6-氟-7-(7-二甲胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸；1-(2,4-二氟苯基)-6-氟-7-(7-二甲胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸；1-环丙基-6-氟-7-(7-二甲胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代-1,8-萘啶-3-羧酸；5-氨基-1-环丙基-6,8-二氟-7-(7-二甲胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸；5-氨基-1-环丙基-6,8-二氟-7-(7-甲胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸；1-环丙基-6,8-二氟-7-(7-甲胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸；1-乙基-6,8-二氟-7-(7-甲胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸；1-(2,4-二氟苯基)-6-氟-7-(7-甲胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代-1,8-萘啶-3-羧酸；1-环丙基-6-氟-7-(7-甲胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-1,4-二氢-4-氧代-1,8-萘啶-3-羧酸；1-环丙基-6-氟-7-(7-甲胺甲基-5-氮杂螺[2,4]庚烷-5-基)-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸。

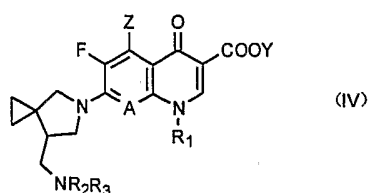
4. 权利要求 1 的式(I)化合物的制备方法，包括：方法 A：将式(II)化合物与式(III)化合物及其衍生物反应，



式中 X 是卤原子，A、R₁、Z、Y 定义同上；

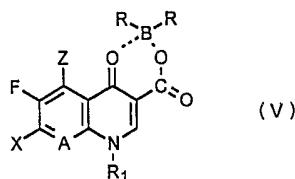


式中 R₂、R₃ 定义同上； 其特征在于：在溶剂中有酸接受体存在并于适当温度下，使式 (II) 化合物与式 (III) 化合物反应；如需要，可以除去式 (IV) 化合物的保护基团



式中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 Y 、 A 、 Z 定义同上；如需要，可将由此制备的化合物转化为在药物上可接受的该化合物的盐类；

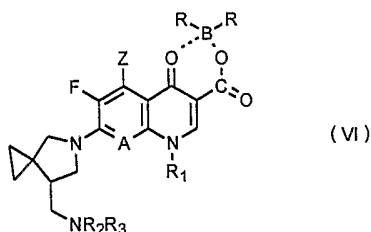
方法 B：将式(V)化合物与式(III)化合物及其衍生物反应，



式中 X 是卤原子， R 表示有或无杂原子取代的 2~6 个碳原子的脂肪族羧基；或 7~11 个碳原子的芳香族羧基， A 、 R_1 、 Z 、 Y 定义同上；

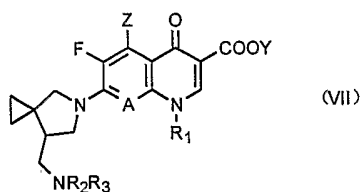
其特征在于：在溶剂中有酸接受体存在并于适当温度下，使式(V)化合物与式(III)化合物或其衍生物反应；

除去式(VI)化合物的中的含硼的基团



式中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 Y 、 A 、 Z 同上；

其特征在于：在碱性溶剂中（例如：三乙胺、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾等）或在酸性溶剂中（例如：三氟乙酸、盐酸、硫酸、醋酸、氢溴酸等）于适当温度下反应；如需要，可以除去式(VII)化合物的保护基团



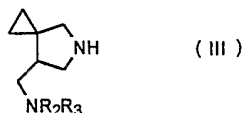
式中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 A 、 Y 、 Z 定义同上；如需要，可以由此制备的化合物转化为在药物上可接受的该化合物的盐。

5. 含权利要求 1 的式(I)化合物作为活性成分的抗菌药物组合物。

6. 权利要求 5 的抗菌药物组合物，可用于胃肠道或非胃肠道给药。

7. 权利要求 6 的抗菌药物组合物，这些组合物是片剂、胶囊、干混悬剂、膏剂、栓剂、注射剂。

8. 作为制备式(I)化合物中间体应用的下式式(III)化合物



其中 R_2 、 R_3 定义同权利要求 1。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN02/00249

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D401/04, C07D471/04, C07D209/14, A61K31/47

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS structure search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN1114959	1-7
X	CN1062906	1-7
X	JP2001002676	1-8
X	JP2000026296	1-8
X	JP7070110	1-8
X	CN1191529	8
X	US6197974	8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
20.6 月 2002 (20.6.2002)

Date of mailing of the international search report
11 JUL 2002

Name and mailing address of the ISA/CN
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District,
100088 Beijing, China
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer
Telephone No. 86-10-62093846



INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

 International application No.
 PCT/CN02/00249

CN1114959	1996/1/17	EP688722	1995/12/27
		US5633262	1997/5/27
		US5698570	1997/12/16
		US5776944	1998/7/7
		US5840916	1998/11/24
CN1062906	1992/7/22	FI9104875	1992/4/19
		JP5039270	1993/2/19
		AT9102066	1996/10/15
JP2001002676	2001/1/9	无	
JP2000026296	2000/1/25	无	
JP7070110	1995/3/14	无	
CN1191529	1998/8/26	EP829473	1998/3/18
		US5856518	1999/1/15
		US6013806	2000/1/11
		US6218548	2001/4/17
		EP1148047	2001/10/24
		WO9637470	1996/11/28
US6197974	2001/3/6	US6211395	2001/3/6

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN02/00249

A. 主题的分类

C07D401/04, C07D471/04, C07D209/14, A61K31/47

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类体系和分类号)

IPC7, C07D, A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称和, 如果实际可行的, 使用的检索词)

CAS 结构式检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求编号
X	CN1114959	1-7
X	CN1062906	1-7
X	JP2001002676	1-8
X	JP2000026296	1-8
X	JP7070110	1-8
X	CN1191529	8
X	US6197974	8

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的专用类型:

“A” 明确叙述了被认为不是特别相关的一般现有技术的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先的申请或专利

“L” 可能引起对优先权要求的怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布的在后文件, 它与申请不相抵触, 但是引用它是为了解释构成发明基础的理论或原理

“X” 特别相关的文件, 仅仅考虑该文件, 权利要求所记载的发明就不能认为是新颖的或不能认为是有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 权利要求记载的发明不具有创造性

“&” 同族专利成员的文件

国际检索实际完成的日期

20.6 月 2002 (20.06. 2002)

国际检索报告邮寄日期

11. 7 月 2002 (11. 07. 02)

国际检索单位名称和邮寄地址:

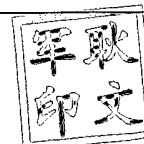
ISA/CN

中国北京市海淀区西土城路 6 号(100088)

传真号: 86-10-62019451

受权官员

电话号码: 86-10-62093846



国际检索报告

国际申请号

PCT/CN02/00249

PCT/ISA/210 表(第 2 页续页)(1998 年 7 月)

国际检索报告

关于同族专利成员的情报

国际申请号

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利成员	公布日期
CN1114959	1996/1/17	EP88722	1995/12/27
		US5633262	1997/5/27
		US5698570	1997/12/16
		US5776944	1998/7/7
		US5840916	1998/11/24
CN1062906	1992/7/22	FI9104875	1992/4/19
		JP5039270	1993/2/19
		AT9102066	1996/10/15
JP2001002676	2001/1/9	无	
JP2000026296	2000/1/25	无	
JP7070110	1995/3/14	无	
CN1191529	1998/8/26	EP829473	1998/3/18
		US5856518	1999/1/15
		US6013806	2000/1/11
		US6218548	2001/4/17
		EP1148047	2001/10/24
US6197974B1	2001/3/6	WO9637470	1996/11/28
		US6211395	2001/3/6

PCT/ISA/210 表(同族专利附件)(1998 年 7 月)