

## [12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 93121757.1

[51]Int.Cl<sup>5</sup>

[43]公开日 1994年11月16日

C07D471/04

[22]申请日 93.12.25

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

[30]优先权

代理人 罗才希

[32]92.12.25 [33]JP[31]346030 / 92

C07D487/04 C07D498/02

[71]申请人 第一制药株式会社

A61K 31/47

地址 日本东京

// (C07D471/04,221 : 00,209 : 00)

[72]发明人 竹村真 木村阳一 松桥范一

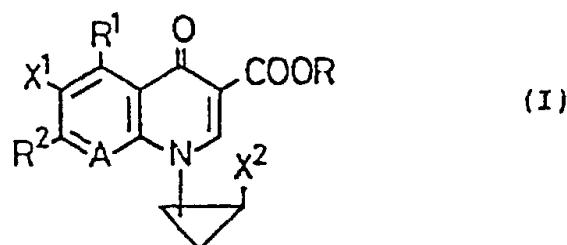
说明书页数: 附图页数:

[54]发明名称 二环胺衍生物

[57]摘要

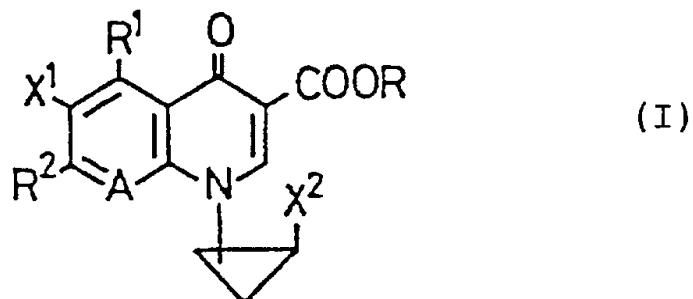
本发明公开了式(I)表示的化合物或其盐。

其中X<sup>1</sup>和X<sup>2</sup>各自为卤原子; R<sup>1</sup>代表氢原子或一种取代基; R<sup>2</sup>代表取代或未取代二环杂环取代基; A代表氮原子或取代碳原子; 和R代表氢原子或一种取代基。该化合物显示出有效抗菌活性, 也非常安全, 这归结于降低了亲脂性。

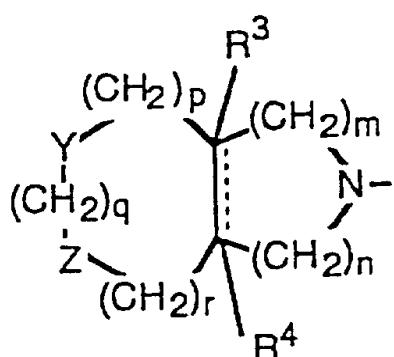


# 权利要求书

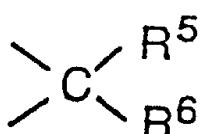
1. 下面式(Ⅰ)所代表的化合物或其盐：



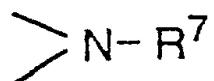
其中 X<sup>1</sup> 和 X<sup>2</sup>，可以相同或不同，各自代表卤原子；R<sup>1</sup> 代表氢原子、羟基、巯基、卤代甲基、C<sub>1-6</sub> 的烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基或取代或未取代的氨基；R<sup>2</sup> 代表下式所表示的二环杂环取代基：



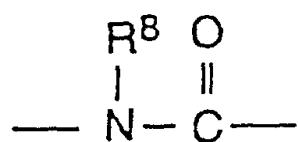
其中 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup>，可以相同或不同，各自为氢原子、C<sub>1-4</sub> 的烷基，C<sub>1-4</sub> 的烷氧基；R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 可以在一起形成单键，条件是当两个碳原子键合时在这两个碳原子之间形成双键；Y 代表氧原子、硫原子，下式基团：



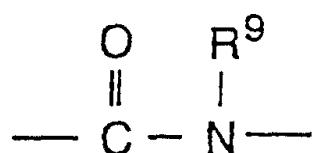
其中 R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup>，可以相同或不同，各自为氢原子或 C<sub>1-6</sub> 烷基；  
下式基团：



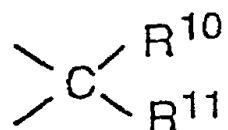
其中 R<sup>7</sup> 代表氢原子、甲酰基、C<sub>2-5</sub> 的酰基、C<sub>1-4</sub> 的烷基；  
下式基团：



其中 R<sup>8</sup> 代表氢原子、甲酰基、C<sub>2-5</sub> 的酰基或 C<sub>1-4</sub> 的烷基；  
或下式基团：



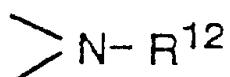
其中 R<sup>9</sup> 代表氢原子、甲酰基、C<sub>2-5</sub> 酰基或 C<sub>1-4</sub> 的烷基；  
Z 代表氧原子、硫原子、下式基团：



其中 R<sup>10</sup> 和 R<sup>11</sup>，可以相同或不同，各自为氢原子，C<sub>1-6</sub> 的烷

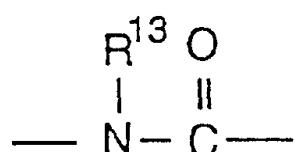
基；

下式基团：



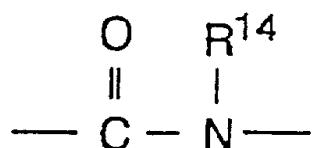
其中  $R^{12}$  代表氢原子、甲酰基、 $C_{2-5}$  酰基、 $C_{1-4}$  的烷基；

下式基团：



其中  $R^{13}$  代表氢原子、甲酰基、 $C_{2-5}$  酰基、 $C_{1-4}$  烷基；

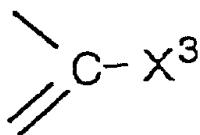
或下式基团：



其中  $R^{14}$  代表氢原子、甲酰基、 $C_{2-5}$  的酰基或  $C_{1-4}$  的烷基；

$m$  和  $n$  各自独立代表 0 到 2 的整数，且  $m$  和  $n$  的总和是 2 或 3 整数；及  $p$ 、 $q$  和  $r$  各自独立代表 0 到 3 的整数，且  $p$ 、 $q$  和  $r$  总为 0 到 3 整数；

所述的二环杂环取代基可以被各 1 至 4 个含 1 到 6 个碳原子的烷基取代； $A$  代表氮原子或下式基团：



其中 X<sup>3</sup> 代表氢原子、卤原子、氟基、三氟甲基、C<sub>1-6</sub> 的烷基、

C<sub>1-6</sub> 的烷氧基或取代或未取代的氨基基团；

及 R 代表氢原子、苯基、乙酰氧基甲基、新戊酰氧基甲基、乙氧基羰基、胆碱基、二甲氨基乙基、5 - 1, 2 - 二氯化茚基、2 - 苯并[c]呋喃酮啶基、5 - 烷基 - 2 - 氧 - 1, 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 - 基 - 甲基、3 - 乙酰氧基 - 2 - 氧 - 丁基、C<sub>1-6</sub> 的烷基、C<sub>2-7</sub> 的烷氧基甲基或由具有 1 至 6 个碳原子的亚烷基部分和苯基部分组成的苯基烷基。

2. 按照权利要求 1 中要求保护的化合物或其盐，其中 R<sup>2</sup> 是具有单一立体异构现象的杂环基团。

3. 按照权利要求 1 中要求保护的化合物或其盐，其中 1, 2 - 顺 - 卤代环丙基是具有单一异构现象的取代基。

4. 按照权利要求 1 中要求保护的化合物或其盐，其中 1, 2 - 顺 - 卤代环丙基是 (1R, 2S) - 2 - 卤代环丙基。

5. 按照权利要求 4 中要求保护的化合物或其盐，其中 X<sup>2</sup> 是氟原子。

6. 按照权利要求 1、2、3、4 或 5 中要求保护的化合物，其中 R<sup>2</sup> 为选自如下的取代基：2, 8 - 二氮杂双环 [4.3.0]壬 - 8 - 基，3, 7 - 二氮杂双环 [3.3.0]辛 - 1 (5) - 烯 - 3 - 基和 2 - 氧杂 - 5, 8 - 二氮杂双环 [4.3.0]壬 - 8 - 基。

7. 按照权利要求 6 中要求保护的化合物或其盐，其中 R<sup>2</sup> 是

2，8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基。

8. 按照权利要求7中要求保护的化合物或其盐，其中R<sup>2</sup>是(S,S)-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基。

9. 按照权利要求6中要求保护的化合物或其盐，其中R<sup>2</sup>是3,7-二氮杂双环[3.3.0]辛-1(5)-烯-3-基。

10. 按照权利要求6中要求保护的化合物或其盐，其中R<sup>2</sup>是2-氧杂-5,8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基。

11. 按照权利要求10中要求保护的化合物或其盐，其中R<sup>2</sup>是反-2-氧杂-5,8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基。

12. 按照权利要求4中要求保护的化合物或其盐，其中R<sup>2</sup>是顺-2-氧杂-5,8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基。

13. 权利要求1的化合物或其盐，其中化合物由单一非对映异构体组成。

14. 选自由下列的化合物：

8-氯-7-(2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-8-氯-6-氯-1-[((1R,2S)-2-氟环丙基)]-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸；5-氨基-7-[((S,S)-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)]-6,8-二氟-1-[((1R,2S)-2-氟环丙基)]-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸；7-[((S,S)-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)]-6-氟-1-[((1R,2S)-2-氟环丙基)]-8-甲基-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸；7-[((S,S)-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)]-6,8-二氟-1-[((1R,2S)-2-氟环丙基)]-1,4-二氢-4

- 氧喹啉 - 3 - 羧酸； 8 - 氟 - 7 - [ 3 , 7 - 二氟杂双环 [ 3 . 3 . 0 ] 辛 - 1 - ( 5 ) - 烯 - 3 - 基 ] - 6 - 氟 - 1 - [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - 氟环丙基 ] - 1 , 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸； ( + ) - 8 - 氟 - 6 - 氟 - 1 - [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - 氟环丙基 ] - 7 - [ 反式 - 2 - 氧杂 - 5 , 8 - 二氟杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬 - 8 - 基 ] - 1 , 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸； ( - ) - 8 - 氟 - 6 - 氟 - 1 - [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - 氟环丙基 ] - 7 - [ 反式 - 2 - 氧杂 - 5 , 8 - 二氟杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬 - 8 - 基 ] - 1 , 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸； 5 - 氨基 - 6 , 8 - 二氟 - 1 - [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - 氟环丙基 ] - 7 - ( 反式 - 2 - 氧杂 - 5 , 8 - 二氟杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬 - 8 - 基 ) - 1 , 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸； ( - ) - 5 - 氨基 - 7 - [ 顺式 - 2 - 氮杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬 - 8 - 基 ] - 6 , 8 - 二氟 - 1 - [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - 氟环丙基 ] - 1 , 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸，和 8 - 氟 - 6 - 氟 - 1 - [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - 氧环丙基 ] - 7 ( 顺 - 2 - 氧杂 - 5 , 8 - 二氟杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬 - 8 - 基 ) - 1 , 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸，或它们的盐。

15. 8 - 氟 - 7 - ( 2 , 8 - 二氟杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬 - 8 - 基 ) - 8 - 氟 - 6 - 氟 - 1 - [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - 氟环丙基 ] - 1 , 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸，或其盐。

16. 5 - 氨基 - 7 - [ ( S , S ) - 2 , 8 - 二氟杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬 - 8 - 基 ] - 6 , 8 - 二氟 - 1 - [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - 氟环丙基 ] - 1 , 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸，或其盐。

17. 7 - [ ( S , S ) - 2 , 8 - 二氟杂双环 [ 4 . 3 . 0 ]

壬 - 8 - 基] - 6 - 氯 - 1 - [(1R, 2S) - 2 - 氯环丙基] - 8 - 甲基 - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸, 或其盐。

18. 7 - [(S, S) - 2, 8 - 二氯杂双环 [4. 3. 0] 壬 - 8 - 基] - 6, 8 - 二氯 - 1 - [(1R, 2S) - 2 - 氯环丙基] - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸, 或其盐。

19. 8 - 氯 - 7 - [3, 7 - 二氯杂双环 [3. 3. 0] 辛 - 1 (5) - 烯 - 3 - 基] - 6 - 氯 - 1 - [(1R, 2S) - 2 - 氯环丙基] - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸, 或其盐。

20. (+) - 8 - 氯 - 6 - 氯 - 1 - [(1R, 2S) - 2 - 氯环丙基] - 7 - [反 - 2 - 氧杂 - 5, 8 - 二氯杂双环 [4. 3. 0] 壬 - 8 - 基] - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸, 或其盐。

21. (-) - 8 - 氯 - 6 - 氯 - 1 - [(1R, 2S) - 2 - 氯环丙基] - 7 - [反 - 2 - 氧杂 - 5, 8 - 二氯杂双环 [4. 3. 0] 壬 - 8 - 基] - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸, 或其盐。

22. 5 - 氨基 - 6, 8 - 二氯 - 1 - [(1R, 2S) - 2 - 氯环丙基] - 7 - (反 - 2 - 氧杂 - 5, 8 - 二氯杂双环 [4. 3. 0] 壬 - 8 - 基) - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸, 或其盐。

23. (-) - 5 - 氨基 - 7 - [顺 - 2 - 二氯杂双环 [4. 3. 0] 壬 - 8 - 基] - 6, 8 - 二氯 - 1 - [(1R, 2S) - 2 - 氯环丙基] - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸, 或其盐。

24. 8 - 氯 - 6 - 氯 - 1 - [(1R, 2S) - 2 - 氯环丙基] - 7 - (顺 - 2 - 氧杂 - 5, 8 - 二氯杂双环 [4. 3. 0] 壬 - 8 - 基) - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸, 或其盐。

25. 一种抗菌剂, 它包括权利要求 1 的化合物或其盐和载体。

# 说 明 书

---

## 二环胺衍生物

本发明涉及用作人、动物和鱼的药物以及抗菌防腐剂的抗菌化合物，及含有此类化合物的抗菌剂。

具有耦合吡啶酮羧酸骨架的喹诺酮衍生物是已知的合成类抗菌剂。也业已知道，1位上具有环丙基的喹诺酮衍生物显示出有效的抗菌活性。并且，具有相对于耦合吡啶酮羧酸部分成顺式构型被导入在环丙基2-位上的氟原子的喹诺酮衍生物也显示出有效的抗菌活性。这些喹诺酮衍生物被认为不仅具有高抗菌活性而且十分安全（参见EP-A-0 1 9 1 1 8 5 和 EP-A-0 3 4 1 4 9 3）。

除抗菌活性外，喹诺酮衍生物的体内行为对于安全性和效力是重要的。喹诺酮衍生物的体内行为，例如，口吸收性，分布和排泄，与喹诺酮分子的亲脂性和水溶性非常有关。喹诺酮骨架7位上（或相当于7位的位置）的环状胺取代基结构对喹诺酮衍生物的抗菌活性影响极大。然而，试验上已证明能显示有效抗菌活性的具有环状胺取代基的喹诺酮化合物通常未能在临幊上表现出它的优越性，本发明者认为这个现象的原因之一在于喹诺酮分子的亲脂性，并发现在其1位（或相当于1位的位置）具有卤代环丙基，特别是氟环丙基的喹诺酮衍生物有较好平衡的亲脂性，所以，它们显示非常安全，有效及优异的抗菌活性。

另一方面，在1位上具有顺式-卤代环丙基基团的喹诺酮衍生物

具有优良的抗菌活性和安全性。这些喹诺酮衍生物含一对对映体，这是因为卤代环丙烷部分与在其它位置上的立体异构体无关，这种情况可归因于这些喹诺酮的吡啶羧酸部分和环丙烷上的卤原子之间的立体化学关系。用喹诺酮衍生物的外消旋化合物、对映体混合物作这种药物是可能的。

当立体异构体存在于除卤代环丙烷部分以外的一个位置上，特别是 7 位取代基的情况下，这类喹诺酮衍生物含非对映体，即，至少四种立体异构体。非对映体的混合物是具有不同的物理性质的异构体混合物，并且难以用作这种药物。

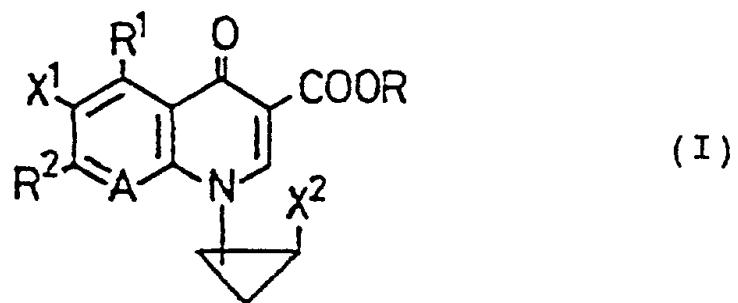
本发明者已经进行了广泛研究，目的是获得 1 - ( 1 , 2 - 顺 - 2 - 氟环丙基 ) - 取代的喹诺酮衍生物，该衍生物是由单一异构体组成，即使其含多个非对映体。

其结果，本发明者成功地分别获得顺 - 2 - 氟环丙胺的各立体异构体的纯异构体。起始原料是这个顺 - 氟代环丙胺，本发明者分别得到喹诺酮衍生物的各自对映体只能归功于其氟代环丙烷空间构型。

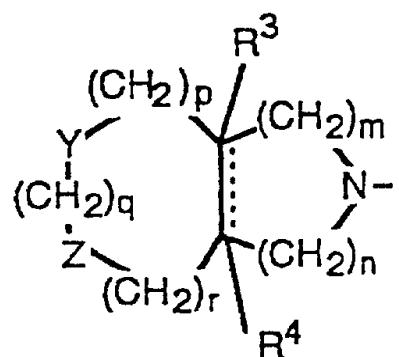
现在，业已得到用作中间体的那种上面所述的喹诺酮衍生物，通过使上述中间体喹诺酮衍生物与完全由单一异构体组成的含氮杂环化合物反应，在所述喹诺酮的 7 - 位上导入含氮杂环基团是有可能合成完全是单一非对映体组成的光活性喹诺酮衍生物。

本发明已经确定每个所得的非对映体显示有效抗菌活性，也具有显著改进的、选择毒性的高度安全，因此完成了本发明。

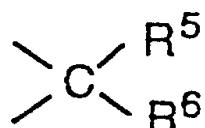
本发明涉及用式 ( I ) 表示的化合物或其盐：



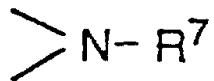
其中  $X^1$  和  $X^2$ ，可以相同或不同，各自代表卤原子； $R^1$  代表氢原子、羟基、巯基、卤代甲基、 $C_{1-6}$  的烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基或取代或未取代的氨基； $R^2$  代表下式所代表的二环杂环取代基：



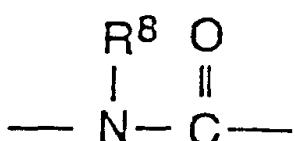
其中  $R^3$  和  $R^4$ ，可以相同或不同，各自为氢原子、 $C_{1-4}$  的烷基或  $C_{1-4}$  的烷氧基； $R^3$  和  $R^4$  可以在一起形成单键，条件是需要两个碳原子键合，在这两个碳原子之间形成双键时；Y 代表氧原子、硫原子，下式基团：



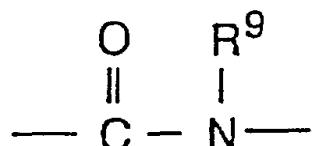
其中  $R^5$  和  $R^6$ ，可以相同或不同，各自为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基；下式基团：



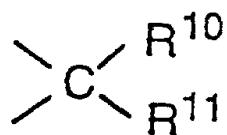
其中  $R^7$  代表氢原子、甲酰基、C<sub>2-5</sub> 的酰基、C<sub>1-4</sub> 的烷基；  
下式基团：



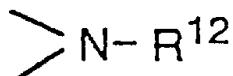
其中  $R^8$  代表氢原子、甲酰基、C<sub>2-5</sub> 的酰基或 C<sub>1-4</sub> 的烷基；  
或下式基团：



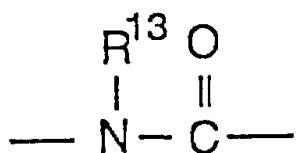
其中  $R^9$  代表氢原子、甲酰基、C<sub>2-5</sub> 的酰基或 C<sub>1-4</sub> 的烷基；  
Z 代表氧原子、硫原子、下式基团：



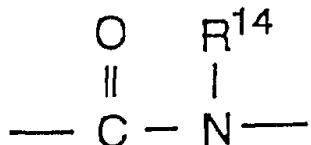
其中  $R^{10}$  和  $R^{11}$ ，可以相同或不同，各自为氢原子，C<sub>1-6</sub> 的烷基；  
下式基团：



其中  $R^{12}$  代表氢原子、甲酰基、C<sub>2-5</sub> 的酰基、C<sub>1-4</sub> 的烷基；  
下式基团：

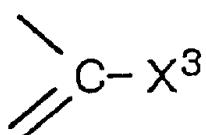


其中  $R^{13}$  代表氢原子、甲酰基、C<sub>2-5</sub> 的酰基、C<sub>1-4</sub> 的烷基；  
或下式基团：



其中  $R^{14}$  代表氢原子、甲酰基、C<sub>2-5</sub> 的酰基、C<sub>1-4</sub> 的烷基，  
m 和 n 各自独立代表 0 到 2 的整数，且 m 和 n 的总和是 2 或 3 整  
数；及 p、q 和 r 各自独立代表 0 到 3 的整数，且 p、q 和 r 总为 0  
到 3 整数；

所述的二环杂环取代基可以被各具有 1 到 6 个碳原子的 1 到 4 个  
烷基取代；A 代表氮原子或下式的基团：



其中  $X^3$  代表氢原子、卤原子、氟基、三氟甲基、C<sub>1-6</sub> 的烷基、

$C_{1-6}$  的烷氧基或取代或未取代的氨基基团；及 R 代表氢原子、苯基、乙酰氧基甲基、新戊酰氧基甲基、乙氧基羰基、胆碱基、二甲氨基乙基、5 - 1 , 2 - 二氯化茚基、2 - 苯并 [c] 呋喃酮啶基、5 - 烷基 - 2 - 氧 - 1 , 3 - 二氯杂环戊烯 - 4 - 基 - 甲基、3 - 乙酰氧基 - 2 - 氧 - 丁基、 $C_{1-6}$  的烷基、 $C_{2-7}$  的烷氧基甲基或具有 1 至 6 个碳原子的亚烷基部分和苯基部分组成的苯基烷基。

本发明涉及其中  $R^2$  是具有单一立体异构体的杂环取代基的式 (I) 化合物或其盐。

本发明涉及其中 1 , 2 - 顺式 - 卤代环丙基是具有单一立体异构体的取代基的式 (I) 化合物或其盐。

本发明涉及其中 1 , 2 - 顺式 - 卤代环丙基是 (1R , 2S) - 2 - 卤代环丙基的式 (I) 化合物或其盐。

本发明涉及其中  $X^2$  是氟原子的式 (I) 化合物或其盐。

本发明涉及式 (I) 的化合物，其中  $R^2$  是选自 2 , 8 - 二氮杂双环 [4 . 3 . 0 ] 壬 - 8 - 基，3 , 7 - 二氮杂双环 [3 . 3 . 0 ] 辛 - 1 (5) 烯 - 3 - 基和 2 - 氧杂 - 5 , 8 - 二氮杂双环 [4 . 3 . 0 ] 壬 - 8 - 基的取代基。

本发明涉及式 (I) 化合物或其盐，其中该化合物由单个非对映体组成。

本发明涉及选自下列所组成的化合物或其盐：

8 - 氯 - 7 - (2 , 8 - 二氮杂双环 [4 . 3 . 0 ] 壬 - 8 - 基) - 8 - 氯 - 6 - 氟 - 1 - [(1R , 2S) - 2 - 氟环丙基] - 1 , 4 - 二氯 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸；5 - 氨基 - 7 - [(S , S) -

2, 8 - 二氮杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬 - 8 - 基 ] - 6 , 8 - 二氟 -  
1 - [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - 氟环丙基 ] - 1 , 4 - 二氢 - 4 - 氧喹  
啉 - 3 - 羧酸 ; 7 - [ ( S , S ) - 2 , 8 - 二氮杂双环 [ 4 . 3 .  
0 ] 壬 - 8 - 基 ] - 6 - 氟 - 1 [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - 氟环丙基 ]  
- 8 - 甲基 - 1 , 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸 ; 7 - [ ( S ,  
S ) - 2 , 8 - 二氮杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬 - 8 - 基 ] - 6 , 8 -  
二氟 - 1 - [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - 氟环丙基 ] - 1 , 4 - 二氢 - 4  
- 氧喹啉 - 3 - 羧酸 ; 8 - 氟 - 7 - [ 3 , 7 - 二氮杂双环 [ 3 . 3 .  
0 ] 辛 - 1 - ( 5 ) - 烯 - 3 - 基 ] - 6 - 氟 - 1 - [ ( 1 R , 2 S )  
- 2 - 氟环丙基 ] - 1 , 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸 ; ( + )  
- 8 - 氯 - 6 - 氟 - 1 - [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - 氟环丙基 ] - 7 -  
[ 反式 - 2 - 氧杂 - 5 , 8 - 二氮杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬 - 8 - 基 ]  
- 1 , 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸 ; ( - ) - 8 - 氯 - 6 - 氟  
- 1 - [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - 氟环丙基 ] - 7 - [ 反式 - 2 - 氧杂  
- 5 , 8 - 二氮杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬 - 8 - 基 ] - 1 , 4 - 二氢  
- 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸 ; 5 - 氨基 - 6 , 8 - 二氟 - 1 - [ ( 1 R ,  
2 S ) - 2 - 氟环丙基 ] - 7 - ( 反式 - 2 - 氧杂 - 5 , 8 - 二氮杂  
双环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬 - 8 - 基 ) - 1 , 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3  
- 羧酸 ; ( - ) - 5 - 氨基 - 7 - [ 顺式 - 2 - 二氮杂双环 [ 4 . 3 .  
0 ] 壬 - 8 - 基 ] - 6 , 8 - 二氟 - 1 - [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - 氟  
环丙基 ] - 1 , 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸 , 和 8 - 氯 - 6 -  
氟 - 1 - [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - 氟环丙基 ] - 7 ( 顺 - 2 - 氧杂 -  
5 , 8 - 二氮杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬 - 8 - 基 ) - 1 , 4 - 二氢 -  
4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸 。

本发明涉及包含上面提到的化合物作活性成分的抗菌剂。

对本发明化合物的详细说明描述如下，首先解释所述取代基。

对取代基  $X^1$ 、 $X^2$  和  $X^3$ ，当其是卤原子的情况下， $X^1$  和  $X^3$  优选氟原子， $X^2$  优选氟原子或氯原子，较优选的是氟原子。

$R^1$  是氢原子、羟基、巯基、卤代甲基、 $C_{1-6}$  的烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基，或取代或不取代的氨基基团。 $R^1$  代表的烷基基团可以是直链或支链  $C_{1-6}$  的烷基，优选包括甲基、乙基、正丙基和异丙基，对卤代烷基来说氟原子是优选一种，卤代烷基优选包括 1 到 3 个氟原子。 $R^1$  代表的卤代甲基优选包括 1 至 3 个氟原子。卤代甲基优选例子包括氟代甲基和二氟代甲基， $R^1$  是氨基时，氨基上的取代基包括甲酰基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-5}$  的酰基。在烷基 - 取代氨基的情况下，氨基可以有二个烷基基团。

$R^1$  是氨基、羟基或巯基基团时，这些基团可以用常规使用的保护基保护，如使用烷氧基羰基，例如，叔丁氧基羰基和 2, 2, 2 - 三氯乙氧基羰基；芳烷氧基羰基，如苄氧基羰基，对甲氧基苄氧基羰基，和对 - 硝基苄氧基羰基；酰基，例如，乙酰基，甲氧基乙酰基，三氟代乙酰基、氯乙酰基、新戊酰基，甲酰基和苯甲酰基；烷基或芳烷基，例如，叔丁基、苄基、对 - 硝基苄基、对 - 甲氧基苄基和三苯基甲基；醚基，例如，甲氧基甲基、叔丁氧基甲基、四氢吡喃基和 2, 2, 2 - 三氯乙氧基甲基；和甲硅烷基，例如，三甲基甲硅烷基、异丙基二甲基甲硅烷基、叔 - 丁基二甲基甲硅烷基、三苄基甲硅烷基，和叔丁基二苯基甲硅烷基。

取代基  $R^2$  是二环含氮的杂环取代基。含氮杂环取代是由含氮杂环化合物衍生物而来的。优选杂环取代基是饱和的，换言之即为由脂

环化合物通过用氮原子替代其构成环状结构的碳原子而衍生出的取代基。

优选的二环取代基的环系是二环 [3. 3. 0]，[4. 3. 0]，[5. 3. 0]，[4. 4. 0] 或 [5. 4. 0] 系统。二个环中之一是含一个氮原子的 5- 或 6- 元环，通常杂环取代基 R<sup>2</sup> 通过上述氮原子接到喹啉环或苯并咪唑环的 7 位上。此含氮环与第二个 4 至 7 元环稠合，后述环可以含有一个或多个选自氮原子，氧原子和硫原子的杂原子。在第二个环含氮原子的情况下，，氮原子可以被氢原子，甲酰基、C<sub>1-6</sub> 的烷基，C<sub>2-5</sub> 的酰基所取代，并且羧基可以邻近所述氮原子。

构成 R<sup>2</sup> 的二个环所公用的二个碳原子分别被 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 所取代。R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 各代表氢原子，C<sub>1-4</sub> 的烷基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基。

R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 可以是位于环形成平面的同一侧（顺式-构型）或异侧（反式-构型）。被二个环公用的二个碳原子之间的链可以是单键、或者是双键。

R<sup>2</sup> 又可以被各自具有 1 到 6 个碳原子的 1-4 个烷基所取代。

优选二环含氮杂环取代基包括：

2, 8-二氮杂双环 [4. 3. 0] 壬-8-基和其 8-烷基化的类似物，如 8-甲基，8-乙基，8-丙基 8-异丙基等类似物；

3, 7-二氮杂双环 [3. 3. 0] 辛-1(5)-烯-3-基和其 7-烷基化类似物，如 7-甲基，7-乙基，7-丙基、7-异丙基等类似物；

3, 7-二氮杂双环 [3. 3. 0] 辛-3-基和其 7-烷基化类似物，例如 7-甲基，7-乙基，7-丙基、7-异丙基等类似

物；

3，8-二氮杂双环[4.3.0]壬-1(6)-烯-8-基和其3-烷基化类似物，例如3-甲基，3-乙基-，3-丙基、3-异丙基等类似物；

3，8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基和其3-烷基化类似物，例如3-甲基，3-乙基-，3-丙基、3-异丙基等类似物；

3-氧化-2，5，8-三氮杂[4.3.0]壬-8-基和其单-或双烷基化类似物，例如，2-甲基-，2-乙基-，2-丙基-，2-异丙基-，5-甲基，5-乙基-，5-丙基-，5-异丙基-，2，5-二甲基-，2，5-二乙基-，2，5-二丙基-，2，5-二异丙基-，2-甲基-5-乙基-，2-甲基-5-丙基，2-甲基-5-异丙基，2-乙基-5-甲基-，2-丙基-5-甲基-，2-异丙基-5-甲基，2-乙基-5-丙基-，2-乙基-5-异丙基，2-丙基-5-乙基-，2-异丙基-5-乙基-，2-丙基-5-异丙基-，5-丙基-2-异丙基-等类似物；

5-氧化-2，4，8-三氮杂[4.3.0]壬-8-基和其单-或双烷基化类似物，例如，2-甲基-，2-乙基-，2-丙基-，2-异丙基-，4-甲基，4-乙基-，4-丙基-，4-异丙基-，2，4-二甲基-，2，4-二乙基-，2，4-二丙基-，2，4-二异丙基-，2-甲基-4-乙基-，2-甲基-4-丙基-，2-甲基-4-异丙基-，2-乙基-4-甲基，2-乙基-4-甲基-，2-丙基-4-甲基-，2-异丙基-4-甲基，2-乙基-4-丙基-，2-乙基-4-异丙基-，2-丙基-4-乙基-，

2 - 异丙基 - 4 - 乙基 - , 2 - 丙基 - 4 - 异丙基 - , 4 - 丙基 - 2 - 异丙基 - 等类似物；

2 - 氧杂 - 5 , 8 - 二氮杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬 - 8 - 基或其 5 - 烷基化类似物，例如，8 - 甲基 - , 8 - 乙基 - , 8 - 丙基 - , 8 - 异丙基 - 等类似物。

特别优选含氮杂环取代基 R<sup>2</sup> 是通过其氮原子键合到喹诺酮核的 7 - 位置上。其中含氮杂环取代基键合在其碳原子上的化合物也包括在本发明范围以内。

在二环含氮杂环化合物用于产生二环含氮杂环取代基 R<sup>2</sup> , 包括立体异构的情况下，在立体异构体的混合物和喹诺酮化合物之间的反应，导致非对映体喹诺酮衍生物混合物的形成，这归结于导入的二环含氮杂环取代基和在 1 - 位上的 1 , 2 - 顺 - 2 - 卤代环丙基之间的立体化学关系。因此，在这些情况下，优选使用含氮杂环化合物的单一立体异构体作起始原料。

在进行喹诺酮核的 7 位上导入二环含氮杂环取代基的反应中，杂环的氮原子可以用常规使用的保护基加以保护，例如，烷氧基羰基，例如叔 - 丁氧基羰基和 2 , 2 , 2 - 三氟乙氧基羰基；芳烷氧基羰基，例如，苄氧基羰基、对甲氧基苄氧基羰基、和对 - 硝基苄氧基羰基；酰基，例如，乙酰基、甲氧基乙酰基、三氟乙酰基、氯乙酰基、新戊酰基，甲酰基和苯甲酰基；烷基或芳烷基，例如，叔 - 丁基，苄基、对 - 硝基苄基、对 - 甲氧基苄基、和三苯基甲基；醚基，例如，甲氧基甲基、叔 - 丁氧基甲基、四氢吡喃基和 2 , 2 , 2 - 三氟乙氧基甲基；及甲硅烷基，例如，三甲基甲硅烷基，异丙基二甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三苄基甲硅烷基和叔丁基二苯基甲硅烷基。

1，2-顺-2-卤代环丙基叙述在下。

本发明化合物N<sub>1</sub>-位置上的环丙基被卤原子取代，优选氟原子，由此能有效降低整个分子的亲脂性。本发明者认为药物在中枢神经系统中的分布和分泌成胆汁，随着化合物的亲脂性增加而加速，由此认为本发明的N<sub>1</sub>-(1,2-顺-2-卤代环丙基)-取代的吡啶酮羧酸衍生物的毒性低。环丙基团上的卤原子包括氟原子和氯原子，氟原子特别优选。

卤原子和吡啶酮羧酸部分相对于环丙烷环优选成顺式构型。不管在7位的二环含氮杂环取代基的立体异构，在1位的顺-2-卤代环丙基部分产生出一对对映体。观察每个对映体显示出有效的抗菌活性和高安全性。

在非对映体可能存在于式(I)化合物的情况下，必顺向人或动物施入含单一非对映体的化合物。这里所用的术语“单一非对映体”解释为包括不仅含没有另一个非对映体的化合物，而且含另一个非对映体的化合物到这样一种程度，即认为结构是化学纯的。换句话说，这样解释意味着另外的非对映体某些程度可以存在，只要这样存在对生理活性或物理化学常数基本上没有影响。并且如果化合物以异构体纯状态存在，这样的化合物一定可被称为“具有单一的立体异构现象”。

本发明的吡啶酮羧酸衍生物或者是游离形式，或者为酸加成盐的形式或是在羧基上的盐。酸加成盐包括无机酸盐，如盐酸化物、硫酸盐、硝酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐和磷酸盐；和有机酸盐，如乙酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐和乳酸盐。

羧基上的盐包括有机盐和无机盐，例如碱金属盐，例如，锂盐、

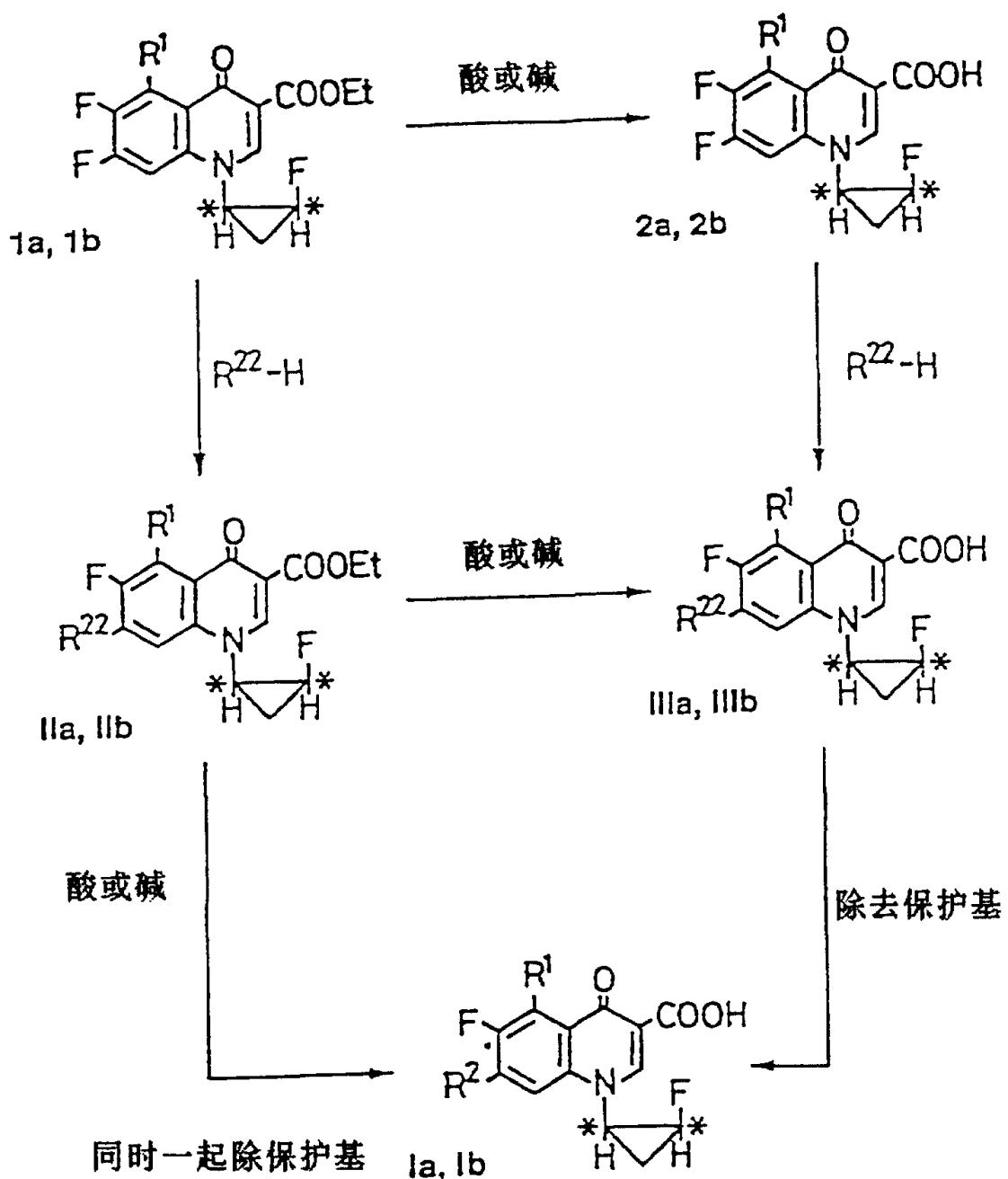
钠盐、和钾盐；碱土金属盐，例如，镁盐和钙盐；铵盐；三乙胺盐；N - 甲基葡萄糖胺盐；和三 - (羟甲基) 氨基甲烷盐。

游离吡啶酮羧酸衍生物，其酸加成盐，及其羧基上的盐可以水合物形式存在。

另一方面，当喹诺酮衍生物的羧酸部分是酯部分时，它们可用于合成中间体，或用作前药（药物前体），例如，烷基酯、苄基酯、烷氧基烷基酯、苯烷基酯和苯基酯用作合成中间体。

可用作前药的酯是在体内易断裂，得到游离羧酸的酯，并包括乙酰氧甲酯、新戊酰氧甲酯、乙氧基羰基酯、胆碱酯、二甲氨基乙酯、5 - 1，2 - 二氢化茚酯、2 - 苯并 [ c ] 呋喃酮啶基酯、5 - 烷基 - 2 - 氧 - 1，3 - 间二氧杂环戊烯 - 4 - 基 - 甲基酯和氧代烷基酯，例如 3 - 乙酰氧基 - 2 - 氧代丁基酯。

本发明化合物的制备方法可通过下述具有喹啉骨架的化合物的说明性实例来解释。



在上面图中， $R^{22}$ 代表与 $R^2$ 相同的二环含氮杂环取代基或其保护基。

在酸或碱性条件下，将旋光活性、立体异构体纯的 1 - (1, 2 - 顺 - 2 - 氟环丙基) - 6, 7 - 二氟 - 4 - 氧 - 1, 4 - 二氢喹啉 - 3 - 羧酸乙酯 Ia 或 Ib 水解生成游离羧酸衍生物 2a 或 2b，化合物 2a 或 2b 然后与二环含氮的杂环化合物  $R^{22}-H$  反应，得所要化

合物Ⅲa或Ⅲb。如果必要，R<sup>22</sup>上的保护基根据保护基选择条件加以除去，得所要化合物Ia或Ib。在喹啉化合物和二环含氮杂环化合物之间的取代反应可以在溶剂中，例如，二甲亚砜、吡啶、乙腈或3-甲氧基丁醇，和在室温到约150℃，优选从约40°到约120℃下进行。反应时间范围约为30分钟到约5小时，通常30分钟到约2小时的反应时间就完成该反应。

另外，化合物Ia或Ib与二环含氮杂环化合物反应在类似上面所述条件下进行，并且，所得化合物Ⅱa或Ⅱb于酸或碱性条件下水解不需要分离和纯化，如果必要，进行断裂R<sup>22</sup>中保护基的处理，得到所要化合物Ⅲa或Ⅲb或Ia或Ib。

可以通过如下所述合成用于合成化合物Ia或Ib的立体异构体纯的顺-2-氟环丙胺。

2-氟环丙烷羧酸与(R)-(+)-α-甲基苄胺反应，得N-[1-(R)-苯基乙基]-1,2-顺-2-氟环丙烷甲酰胺。这个反应能在四氢呋喃和N,N'-碳酰二咪唑存在下进行或按照混合酐方法进行。在混合酐的方法中。羧酸溶于非质子传递溶剂中，并与卤代甲酸酯在碱存在和低温下反应。然后，反应产物与上面提到的苄胺反应，用已知方法处理反应混合物得甲酰胺。所得甲酰胺色谱法分离成N-[1-(R)-苯基乙基]-1,2-顺-2-氟环丙烷甲酰胺的各对映体。

在混合酐方法中所用的溶剂优选包括非质子传递溶剂，例如，醚，如二乙醚、二异丙醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷和1,2-二甲氧基乙烷；卤代烃，例如，二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷和1,1,2,2-四氯乙烷；芳烃，例如，苯、甲苯和二甲苯；及脂肪烃，

例如，戊烷、己烷、庚烷和环己烷，在这些溶剂中通常使用的溶剂是四氢呋喃、氯仿。在进行反应时，通常溶剂中所含的水在使用前除去。

在卤代甲酸酯中的卤原子通常是氯原子，酯包括其甲基、乙基、 $2,2,2$ -三氯乙基、苯基、对-硝基苯基、苄基等的酯。

所用的碱或者是无机碱，或者是有机碱。无机碱的例子包括碱金属的氢氧化物，碳酸盐或碳酸氢盐，例如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸锂、碳酸钾、碳酸氢钠和碳酸氢钾。

有机碱的例子包括三烷基胺，例如，三乙胺、三丙胺、三丁胺和 $N,N$ -二异丙基乙胺；二烷基苯胺，例如，二乙基苯胺和二甲基苯胺；以及饱和或芳香杂环化合物，例如， $N$ -甲基吗啉、吡啶和 $N,N$ -二甲氨基吡啶。

利用硅胶柱色谱法，加压硅胶柱色谱法，制备TLC，高效液体色谱法等按常规方法将所生成的甲酰胺分离成旋光异构体。除色谱法外，通过常规的使用的分离工艺，例如，重结晶，重沉淀法等分离旋光异构体也是可能的。

通过在酸性条件下加热，将由此分离出的旋光活性甲酰胺化合物转化成旋光活性顺-2-氟环丙烷羧酸。加热是通过，例如把甲酰胺溶于浓盐酸，接着加热进行的。硫酸，硝酸等也可被使用。该反应也可以在溶剂中进行，例如，乙酸，一种低级醇等。

在叔丁醇存在下，把所得羧酸化合物进行血库尔提斯反应，直接被转化成保护的顺-1-(叔丁氧基羰基氨基)-2-氟环丙烷。并且该反应通过利用二苯基膦叠氮化物可以很方便地进行，在此中间体叠氮化物化合物的合成是不受限制的，并且，也可以使用常规合成方法。

由此所得立体异构纯的顺 -2- 氟环丙胺衍生物为起始原料，也可以得到在 1 位上具有顺 - 氟环丙基的喹诺酮衍生物的单一对映体，然后，用上面所述方法，把单一对映体与二环含氮杂环化合物反应，得本发明的喹诺酮衍生物。

本发明化合物具有有效的抗菌活性，因此用作人，动物或鱼的药物，农用化学品或食品防腐剂。

对于用作人药，化合物的剂量范围成人每日 50 mg 到 1 g，优选 100 mg 到 300 mg。

作兽药用剂量范围一般每日每公斤体重 1 到 200 mg，优选 5 到 100 mg。其剂量的变化取决于施药目的（治疗用还是预防用），动物的种类及大小，致病的机体种类和症状。

上述日剂量可每日一次或分 2-4 次分剂量施用。如果必要，日剂量可超过上述确定的范围。

本发明化合物对引起各种传染病的众多菌种是有活性的，并对预防，减轻或治疗由这些病原体引起的疾病是有效的。

本发明化合物能有效抗细菌或类细菌微生物体的实施包括葡萄球菌，酿脓链球菌，溶血链球菌，肠球菌，肺炎链球菌，消化链球菌，淋病奈瑟球菌、大肠埃希氏杆菌，柠檬细菌属菌种，志贺杆菌属菌种，肺炎杆菌，肠杆菌属菌种，沙雷菌属菌种，变形菌属菌种，铜绿假单胞菌，流感嗜血杆菌，不动杆菌属菌种，弯曲杆菌属菌种，以及沙眼衣原体。

由这些病原体引起的疾病包括毛囊炎、疖、痈、丹毒、蜂窝织炎、淋巴管炎 / 淋巴结炎、瘭疽、皮下脓肿、汗腺炎、聚合性痤疮，传染性粉瘤、肛周脓肿、乳腺炎、在创伤、烧伤或外科创伤后的表面继发

性感染、咽喉炎、急性支气管炎、扁桃体炎、慢性支气管炎、支气管扩张、扩散全毛细支气管炎、慢性呼吸系统病的继发性感染、肾盂肾炎、膀胱炎、前列腺炎、附睾炎、淋球菌尿道炎、非淋球菌尿道炎、胆囊炎、杆菌性痢疾、肠炎、子宫附件炎、子宫内感染、前庭大腺炎、睑炎、睑腺炎、泪囊炎、睑板腺炎、角膜溃疡、中耳炎、窦炎、牙周病、（牙）冠周炎、颌炎、腹膜炎、心内膜炎、脓毒病、脾腺炎和皮肤感染。

本发明化合物对引起动物疾病的各种细菌也是有效的，如属于埃希氏杆菌属、沙门氏菌属、巴斯德氏菌属、嗜血杆菌属、博代氏杆菌属、葡萄球菌属和支原体属的那些菌种。这些兽病的说明性例子，包括家禽病，如，大肠杆菌病、*pullorum*病、鸟的副伤寒、家禽霍乱、传感性鼻炎、*staphylomycosis*和*mycoplasmosis*；猪病，例如大肠杆菌病、沙门氏菌病、巴斯德氏菌病、嗜血杆菌属感染、萎缩性的鼻炎、渗出性表皮炎和*mycoplasmosis*；牲畜病、例如，大肠杆菌病、沙门氏菌病、出血性败血病，*mycoplasmosis*、牛传染性胸膜炎和牛乳腺炎；狗病，例如，大肠杆菌性脓毒病、沙门氏菌病、出血性败血病、子宫积脓和膀胱炎；猫病，如渗出性胸膜炎、膀胱炎、慢慢鼻炎和嗜血杆菌传染；和小动物病，例如，细菌性的腹泻和*mycoplasmosis*。

含本发明化合物的药物抗菌剂制剂的剂形是按施药途径作适当选择，并可用常规的制备方法制备。口服的剂形实例包括片剂、粉剂、粒剂、胶囊、溶液、糖浆、酏剂和油或水的悬浮剂。

可注射制剂可含辅佐药，例如，稳定剂、防腐剂和溶解剂。含有这些辅药的可注射溶液可置入容器中并用如冻干法加以固化制备固体粉剂，该固体制剂在使用时可溶解。容器可含单剂量或多剂量。

外用制剂包括溶液、悬浮液、乳液、软膏、凝胶、乳油、洗剂和雾剂。

固体制剂可含除活性成分以外的药物上可接受的添加剂，例如，活性化合物与按需要从下列选出的添加剂混合：填料、填充剂、粘接剂、分解剂、吸收加速剂、润湿剂和润滑剂，然后配制成固体制剂。

液体制剂包括溶液，悬浮液和乳化液，它们可以含辅药，例如，悬浮剂、乳化剂等。

化合物可直接或与饲料混合或以溶解的形式直接施用于动物，以与水或饲料混合的形式使动物口服，或以注射的方式非直接口服。

作兽药用，本化合物可按已知技术中常规方法配制成粉末、细粒、可溶粉末糖浆、溶液和针剂。

本发明现在可用配制实施例，参考实施例和实施例加以说明，但本发明不应视为仅限此。所有的百分比按重量计，除非另有说明。抗菌活性试验用日本化学治疗协会（Japan Society of Chemotherapy）（Chemotherapy 29(1), 76 (1981)）所指定的方法进行，结果总结于表1，按最小抑制浓度（MIC）表示。

#### 制剂实施例 1

##### 胶 褶

实施例 2 化合物	1 0 0 . 0 mg
玉米淀粉	2 3 . 0 mg
C M C · C a	2 2 . 5 mg
羟甲基纤维素	3 . 0 mg
硬脂酸镁	1 . 5 mg
	—————
总：	1 5 0 . 0 mg

## 制剂实施例 2

### 溶 液

实施例 2 化合物	1 - 1 0 g
乙酸或氢氧化钠	0 . 5 - 2 g
对 - 羟基苯甲酸乙酯	0 . 1 g
纯化水	8 8 . 9 - 9 8 . 4
	—————
总：	1 0 0 g

## 制剂实施例 3

### 与食料混合的粉剂

实施例 2 的化合物	1 - 1 0 g
玉米淀粉	9 8 . 5 - 8 9 . 5 g
轻无水硅胶 (Light anhydrous silicic acid)	0 . 5 g
	—————
总：	1 0 0 g

### 参考实施例 1

N - [ 1 - ( R ) - 苯基乙基 ] - 1 , 2 - 顺 - 2 - 氟环丙烷甲  
酰胺 4 a , 4 b

#### 1 - 1 : 羰基二咪唑方法

把 1 . 0 g 顺 - 2 - 氟环丙烷羧酸溶于 3 0 ml 四氢呋喃 (后面缩写为 THF ) 中, 向其中加入 1 . 7 8 g N , N' - 羰基二咪唑, 接着室温搅拌 1 小时, 向反应混合物中又加入 1 . 4 5 g ( R ) - ( + ) - α - 甲基苄胺。再搅拌混合物 2 小时, 减压除去溶剂, 残留物用氯仿提取, 依次用 1 0 % 柠檬酸水溶液和水洗涤提取物, 并于无水硫酸钠上干燥, 减压除去溶剂, 残留的粘稠油状物质进行高效液体

色谱分离成各立体异构体。各立体异构体用二异丙醚重结晶，得化合物 4 a 和 4 b。

分离条件：

柱：Nucleosil 50-5 (20 mm (ID) × 250 mm (L))，  
由Senshu Scientific有限公司生产；Senshu pack SSC  
Silica, 787-I N)。

溶剂：乙酸乙酯／T H F (9:1 体积比)

流动速度：9.0 ml/分

保留时间：化合物 4 a 为 1.1 分钟

化合物 4 b 为 1.3 分钟。

化合物 4 a：

熔点：108 °C

元素分析 C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>FNO：

计算值：C 69.55; H 6.81; N 6.76

实测值：C 69.31; H 7.01; N 6.65

[α]<sub>D</sub>: +61.96° (c=0.965; 氯仿 )

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0.92-1.34 (2H, m), 1.50 (3H, d, J=7Hz) 1.50-1.96 (1H, m), 4.68 (1H, dm, J=64Hz), 5.14 (1H, m), 7.4 (5H, s)

化合物 4 b：

熔点：102 °C

元素分析 C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>FNO：

计算值：C 69.55; H 6.81; N 6.76

实测值： C 69.45; H 6.87; N 6.70

$[\alpha]_D$ : +143.61° (c=0.830; 氯仿 )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

0.98-1.34 (2H, m), 1.52 (3H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.64-1.96 (1H, m), 4.58 (1H, dm,  $J=66\text{Hz}$ ), 5.24 (1H, m), 7.40 (5H, m)

### 1 - 2 : 混合酐的方法

把 4.19 g 2 - 氟环丙烷羧酸 (顺 - 反混合物) 和 4.07 g 三乙胺溶于 50 ml THF 中，把溶液冷至 -10 °C，向该溶液中滴加入 4.73 g 氯代甲酸乙酯的 20 ml THF 溶液中，搅拌 10 分钟后，在此温度下，把 4.88 g (R) - (+) - α - 甲基苄胺的 30 ml THF 溶液滴加入，接着室温搅拌 15 小时，减压除去溶剂，残留物用苯提取，依次用 10% 柠檬酸水溶液，1 N 氢氧化钠水溶液，和水洗涤提取物，于无水硫酸钠上干燥，减压除去溶剂，残留的浅黄色油状物质用硅胶柱色谱纯化，用苯和乙酸乙酯混合物作洗脱剂，得化合物 4 a 和 4 b。

### 参考实施例 2

#### ( - ) - 顺 - 2 - 氟环丙烷羧酸 5 a

把 530 mg 酰胺化合物 4 a 溶于 15 ml 浓盐酸中，把此溶液加热至 100 到 110 °C 搅拌 5 小时。20 ml 水加到反应混合物中，用乙酸乙酯提取反应混合物，用碳酸氢钠水溶液提取提取物，用乙酸乙酯洗涤，用浓盐酸调水相至 pH 5，用乙酸乙酯提取。用无水硫酸钠干燥提取物，减压除去溶剂，得标题化合物，呈浅黄色油状物质。

$[\alpha]_D = -23.13^\circ$  (c = 1.020, 氯仿)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.0-1.42 (1H, m), 1.60-2.10 (2H, m), 4.82 (1H, dm,  
J=65Hz), 12.0 (1H, s)

### 参考实施例 3

(+) - 顺式 - 2 - 氟环丙烷羧酸 5 b

将 1 . 6 5 g 酰胺化合物 4 b 溶于 3 0 ml 浓盐酸中，并在搅拌下将所得溶液在 1 0 0 °C 至 1 1 0 °C 加热 5 小时。反应混合物用碳酸氢钠调节至 pH 8 - 9 并用氯仿洗涤。水层用浓盐酸调节至 pH 4 并用乙酸乙酯提取。提取物用无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂得到浅黄色油状标题化合物。

[α]<sub>D</sub> : + 2 1 . 5 6 ° (c = 1 . 1 1 3, 氯仿)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.0-1.42 (1H, m), 1.56-1.98 (2H, m), 4.76 (1H, dm,  
J=66Hz), 11.32 (1H, s)

### 参考实施例 4

(+) - 顺式 - 1 - (叔 - 丁氧羰氨基) - 2 - 氟丙环烷 6 a

将 2 0 0 mg 参考实施例 2 中所得羧酸化合物 5 a, 6 0 3 mg 二苯磷酰基叠氮化物，以及 2 0 3 mg 三乙胺溶在 5 ml 叔丁醇中，并将所得溶液加热回流 4 . 5 小时，减压除去溶剂并将残余物用氯仿提取。提取液用 1 0 % 柠檬酸水溶液，2 % 氢氧化钠水溶液，以及水洗涤并用无水硫酸钠干燥。减压除去，残留物经硅胶柱色谱层析，用氯仿作洗脱剂，得到标题化合物，为无色晶体。

熔点：73℃。

$[\alpha]_D$ : +65.57° ( $c=0.610$ , 氯仿)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) δ ppm:

0.6-1.3 (2H, m), 1.46 (9H, s), 2.50-2.76 (1H, m),  
4.62 (1H, dm,  $J=65\text{Hz}$ ), 4.5-5.0 (1H, 宽峰)

### 参考实施例 5

(-) - 顺式 - 1 - (叔 - 丁氧羰氨基) - 2 - 氟环丙烷 6 b

将 265 mg 参考实施例 3 中所得羧酸化合物 5 b, 800 mg 二苯磷酰基叠氮化物, 以及 270 mg 三乙胺溶在 6 ml 叔丁醇中, 所得溶液按与参考实施例 4 相同的方式处理, 得到无色晶体标题化合物。

熔点：63℃。

$[\alpha]_D$ : -60.27° ( $c=0.740$ , 氯仿)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) δ ppm:

0.66-1.3 (2H, m), 1.46 (9H, s), 2.48-2.74 (1H, m),  
4.58 (1H, dm,  $J=65\text{Hz}$ ), 4.6-5.1 (1H, 宽峰)

该产物通过 X - 射线分析由其衍生出的喹诺酮衍生物被确定为  
(1R, 2S) - 1 - (叔丁氧羰氨基) - 2 - 氟环丙烷。

### 参考实施例 A

(+) - 2 - [(1, 2 - 顺式 - 2 - 氟 - 1 - 环丙基) 氨基] 亚甲基] - 3 - 氧代 - 3 - (3 - 氟 - 2, 4, 5 - 三氟苯基) 丙酸乙酯

将 1.5 g 3 - 氟 - 2, 4, 5 - 三氟苯基甲酰基乙酸乙酯,

6 ml 原甲酸乙酯，以及 1.0 ml 乙酐的混合物在搅拌下于 110 °C 至 120 °C 加热 1.5 小时。减压浓缩反应混合物至干，并将残留物溶在 1.0 ml 二氯甲烷中。

用冰冷却 1.0 毫升三氟乙酸，并向其中溶解 1.12 g ( - ) - 顺式 - 1 - ( 叔丁氧羰氨基 ) - 2 - 氟环丙烷 6 b。该溶液在室温下搅拌 20 分钟，继之减压浓缩至干。残留物悬浮在 2.0 ml 二氯甲烷中并用冰冷却，再向其中加入 2.0 g 三乙胺，随后搅拌 20 分钟。将此混合物加到上述的残留物的二氯甲烷溶液中，并搅拌 1 小时。混合物用水洗涤，无水硫酸钠干燥，并减压除去溶剂。残留物通过快速柱层析，用苯和乙酸乙酯混合物 (4 : 1 体积比) 洗脱，减压除去含有产物的溶剂，残留物用二异丙基醚 - 正己烷洗涤，得到 1.74 g 晶状标题化合物。

熔点：99 - 100 °C。

$[\alpha]_D$  : +6.70° (c = 0 = 8.95, 氯仿)

元素分析 C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>4</sub>NO<sub>3</sub> :

计算值 (%) : C 49.26; H 3.31; N 3.83

实测值 (%) : C 49.41; H 3.60; N 4.06

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0.95 and 1.08 (3H, 1:2.5, 各三重峰, J=7Hz), 1.0-1.5(2H, m), 2.8-3.15 (1H, m), 4.03 and 4.07 (2H, 1:2.5, 各四重峰 J=7Hz), 4.78 (1H, dm, J=65Hz), 7.13 (1H, ddd, J=5.9, 8.6, 9.5Hz), 8.20 和 8.25 (1H, 1:2.5, 各二重峰 J=14Hz)

参考实施例 B

( - ) - 8 - 氯 - 6 , 7 - 二氟 - 1 - ( 1 , 2 - 顺式 - 2 - 氟 - 1

- 环丙基 ) - 4 - 氧代 - 1 , 4 - 二氢喹啉 - 3 - 羧酸乙酯

将 560 毫克 60% 氢化钠用无水正己烷洗涤两次并悬浮在 10 ml 无水二噁烷中。将此悬浮液加到 1.70 g (+)-2-[[(1,2-顺式-2-氟-1-环丙基)氨基]亚甲基]-3-氧代-3-(3-氯-2,4,5-三氟苯基)丙酸乙酯的 20 ml 无水二噁烷溶液中，随后室温搅拌 2 小时，减压除去溶剂，向残留物中加入 0.1 N 盐酸。过滤收集所形成的晶体，用水和二乙醚洗涤，并减压干燥，得到 1.44 g 无色晶状标题化合物，该产物经 X-射线分析被鉴定为 8-氟-6,7-二氟-1-[(1R,2S)-2-氟环丙基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸乙酯。

熔点：174 °C

[ $\alpha$ ]D : -45.3° (c = 1.05, 氯仿)

元素分析 C15H11ClF3NO3 :

计算值 (%) : C 52.12; H 3.21; N 4.05

实测值 (%) : C 51.80; H 3.45; N 4.15

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.40 (3H, t, J=7Hz), 1.4-1.9 (2H, m), 4.08 (1H, m),  
4.39 (2H, q, J=7Hz), 4.90 (1H, dm, J=65Hz), 8.24  
(1H, dd, J=10, 11Hz)

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ : 3100, 2998, 1731, 1638, 1614, 1470,

1317

参考实施例 C

(-) - 8 - 氟 - 6 , 7 - 二氟 - 1 - (1 , 2 - 顺式 - 2 - 氟 - 1

- 环丙基 ) - 4 - 氧代 - 1 , 4 - 二氢喹啉 - 3 - 羧酸

将 1 . 4 0 g ( - ) - 8 - 氟 - 6 , 7 - 二氟 - 1 - ( 1 , 2 - 顺式 - 2 - 氟 - 1 - 环丙基 ) - 4 - 氧代 - 1 , 4 - 二氢喹啉 - 3 - 羧酸乙酯和 1 0 ml 浓盐酸的混合物于搅拌下在 1 1 0 °C 加热 2 . 5 小时。向反应混合物中加入 5 0 ml 水，过滤收集沉淀的晶体，用水和乙醚洗涤，减压干燥得到 1 . 1 6 g 白色晶状标题化合物。

熔点： 1 7 7 - 1 8 2 °C

[ α ]<sub>D</sub> : - 2 6 . 8 ° ( c = 0 . 9 0 , 氯仿 )

元素分析 C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> :

计算值 (%) : C 49.16; H 2.22; N 4.41

实测值 (%) : C 49.28; H 2.40; N 4.66

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.3-2.0 (2H, m), 4.12-4.34 (1H, m), 4.95 (1H, dm,  
J=63Hz), 8.27 (1H, dd, J=8, 8Hz), 8.87 和 8.89 (1H,  
各为单峰, 分裂, 1:1)

参考实施例 6

6 - 苄基 - 5 , 7 - 二氢 - 5 , 7 - 二氧代吡咯并 [ 3 , 4 - b ] 吡啶

室温向 1 0 0 g 2 , 3 - 吡啶二羧酸中滴加入 1 7 0 ml 乙酐，并将此混合物加热至 1 1 0 °C，搅拌 4 小时。反应完全后，减压除去溶剂。向残留物中加入 2 0 0 ml 乙醚，过滤收集所沉淀出的晶体并用乙醚 ( 1 0 0 ml × 4 ) 洗涤，得到 8 6 g 酸酐化合物。在冰冷却下向此产物中滴加入 7 6 ml 苄胺，混合物在 1 8 0 °C 搅拌 3 0 分钟。在冰冷

却下向此反应混合物中滴加入 170 ml 乙酐，继之在 110 °C 搅拌 2 小时。反应完成后，冷却反应混合物并加入 500 ml 乙醇。过滤收集由此所形成的晶体并用乙醇洗涤 (100 ml × 3)，得到 89.4 g 标题化合物。

熔点：163—165 °C (乙醇重结晶后的产物)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

4.28 (2H, s), 7.26–7.34 (5H, m), 7.80 (1H, dd, J=7.8, 5.4Hz), 8.31 (1H, dd, J=7.8, 1.5Hz), 8.99 (1H, dd, J=5.4, 1.5Hz)

#### 参考实施例 7

6 - 苯基 - 5 , 7 - 二氯代 - 八氢吡咯并 [3 . 4 - b ] 吡啶

向 10 g 6 - 苯基 - 5 , 7 - 二氯 - 5 , 7 - 二氯代吡咯并 [3 . 4 - b ] 吡啶中加入 84 ml 2 - 甲氧基乙醇和 1.5 g 钨 - 碳催化剂，于 4.5 Kg/cm<sup>2</sup> 氢气压下氢化 22 小时。滤去催化剂，并浓缩滤液。向此浓缩物中加入 84 ml 2 - 甲氧基乙醇和 2 g 钨 - 碳催化剂，于 4.5 Kg/cm<sup>2</sup> 氢气压下氢化 7 小时，滤去催化剂，浓缩滤液得到 10.4 g 标题化合物，在整个氢化过程中，反应器用钨灯加热。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.52 (2H, dt, J=11.8, 5.9Hz), 1.65 (1H, dt, J=6.8, 13.4Hz), 1.97 (1H, dt, J=5.9, 13.4Hz), 2.68 (1H, dt, J=11.8, 5.9Hz), 2.79 (1H, dt, J=11.8, 5.9Hz), 2.86 (1H, dd, J=6.8, 7.3Hz), 3.85 (1H, d, J=7.3Hz), 4.65 (2H, s), 7.26–7.34 (5H, m)

## 参考实施例 8

### 6 - 苄基 - 八氢吡咯并 [ 3 , 4 - b ] 吡啶

将 4 . 9 g 氢化铝锂悬浮在 5 0 ml 无水 THF 中，并在搅拌冰冷却下向其中滴加入 3 g 6 - 苄基 - 5 , 7 - 二氧代 - 八氢吡咯并 [ 3 . 4 - b ] 吡啶的的 5 0 ml 无水 THF 溶液，加完之后，将反应混合物加热回流 6 小时。反应完全之后，在冰冷却下向反应混合物中依次加入 4 . 9 ml 水， 4 . 9 ml 氨水，以及 1 5 ml 水，继之搅拌 3 0 分钟。通过 Celite® 过滤反应混合物，滤饼用 THF 洗涤 ( 1 0 0 ml × 4 ) 。合并滤液和洗涤液并用无水硫酸钠干燥，浓缩得到 2 . 4 9 g 油状标题化合物。

<sup>1</sup>H-NMR ( 400MHz , CDCl<sub>3</sub> ) δ ppm :

1.31-1.4 ( 2H, m ), 1.46-1.65 ( 2H, m ), 2.02 ( 1H, br s ), 2.12-2.20 ( 1H, m ), 2.47-2.54 ( 2H, m ), 2.56 和 2.69 ( 各 1H, 各 t, J=8.8Hz ), 2.78 ( 1H, dd, J=5.4, 10.3Hz ), 2.91 ( 1H, dt, J=12.7, 3.9Hz ), 3.15 ( 1H, dt, J=5.4, 2.0Hz ), 3.63 和 3.69 ( 各 1H, 各为双重峰 J=12.7Hz ), 7.14-7.28 ( 5H, m )

## 参考实施例 9

### 6 - 苄基 - 1 - 叔丁氧羰基八氢吡咯并 [ 3 . 4 - b ] 吡啶

在 2 5 ml 乙腈中溶解 2 . 4 9 g 6 - 苄基 - 八氢吡咯并 [ 3 . 4 - b ] 吡啶，并于室温下向此溶液中加入 3 . 7 5 g Boc<sub>2</sub>O 的 2 5 ml 乙腈溶液，继之于同样温度下搅拌 1 4 小时。反应完全后，向反应混合物中加入 2 0 0 ml 乙酸乙酯，并将混合物用 1 0 0 ml 饱和碳

酸氢钠水溶液洗涤且用无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂，残留物通过 Florisil® 柱层析，用 4 : 1 (体积比) 正己烷和乙酸乙酯混合物作洗脱剂，得到 2.86 g 油状标题化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.44 (9H, s), 1.38-1.56 (2H, m), 1.59-1.73 (2H, m),  
2.11-2.18 (1H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.55-2.70 (1H,  
m), 2.70-2.85 (3H, m), 3.63 and 3.70 (各 1 H, 各为双重峰  
 $J=13.2\text{Hz}$ ), 3.88 和 4.60 (各 1H, 各为宽单峰), 7.23-  
7.32 (5H, m)

#### 参考实施例 1 0

##### 1 - 叔丁氧羰基八氢吡咯并 [3 . 4 - b] 吡啶

在 50 ml 乙醇中溶解 2.86 g 6 - 苯基 - 1 - 叔丁氧羰基八氢  
吡咯并 [3 . 4 - b] 吡啶，并向其中加入 500 mg 5 % 钯 - 碳，  
在反应器用钨灯加热下，于 4 Kg/cm<sup>2</sup> 氢气压下氢化上述混合物  
1.5 小时，反应完全后，滤去催化剂，浓缩滤液得到 1.98 g 油  
状标题化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.46 (9H, s), 1.40-1.52 (2H, m), 1.66-1.71 (2H, m),  
2.07-2.10 (1H, m), 2.71-2.80 (3H, m), 3.09-3.19 (2H,  
m), 3.91 和 4.50 (各 1H, 各为宽单峰)

#### 参考实施例 1 1

##### (4 a S, 7 a S) - 6 - 苯基八氢吡咯并 [3 . 4 - b] 吡啶

将 16.4 g 6-苄基八氢吡咯并[3.4-b]吡啶和 11.3 g D-(—)-酒石酸溶于热乙醇中，并向溶液中加入丙酮。过滤收集所沉淀出的晶体并在甲醇和乙腈混合液中重结晶三次，得到 7.1 g 酒石酸盐。将此酒石酸盐溶于 100 ml 1 N 氢氧化钠水溶液中并将此混合物用氯仿提取 (100 ml × 3)。提取液用无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂，得到 3.49 g 标题化合物。

### 参考实施例 1 2

(4aS, 7aS)-6-苄基-1-叔丁氧羰基八氢吡咯并[3.4-b]吡啶

在 100 ml 乙腈中溶解 3.49 g 参考实施例 1 1 中所得的旋光 (4aS, 7aS)-6-苄基八氢吡咯并[3.4-b]吡啶，并在冰冷却下向其内滴加入 4.27 g Boc<sub>2</sub>O 的 30 ml 乙腈溶液，继之室温搅拌 14 小时。反应完全后，减压除去溶剂，残留物通过 Florisil® 柱层析，用 4:1 (体积比) 的正己烷和乙酸乙酯的混合液作洗脱剂，从洗脱物中得到 4.0 g 油状标题化合物。通过在下述条件下进行的高性能液体色谱分析，发现该产物具有 99.6% ee 旋光纯度：

柱：Daicel Chiralcel OD, 2.5 cm × 0.46 cm

流动相：正己烷：异丙醇 = 99:1 (体积比)

流速：0.2 ml/min

温度：室温

检测：UV (254 nm)

保留时间：对(R, R)-化合物：23.49 分钟

对(S, S)-化合物：26.59 分钟

### 参考实施例 1 3

(4aS, 7aS)-1-叔丁氧羰基八氢吡咯并[3, 4-b]吡啶

在 130 ml 乙醇中溶解 3.86 g (4aS, 7aS)-6-苄基-1-叔丁氧羰基八氢吡咯并[3, 4-b]吡啶，并向其中加入 1 g 5% 钯-碳。在反应器用钨灯加热下，将上述混合物于 4 kg/cm<sup>2</sup> 氢气压下氢化 4 小时。反应完全后，滤去催化剂，浓缩滤液得到 2.75 g 标题化合物。

### 实施例 1

7-([S, S]-2-叔丁氧羰基-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]-壬-8-基)-8-氯-6-氟-1-[ (1R, 2S)-2-氟环丙基]-1, 4-二氢-4-氧化喹啉-3-羧酸

在 20 ml 乙腈中溶解 344 mg 8-氯-6, 7-二氟-1-[ (1R, 2S)-2-氟环丙基]-1, 4-二氢-4-氧化喹啉-3-羧酸，490 mg (S, S)-叔丁氧羰基八氢吡咯并[3, 4-b]吡啶（也称作“(S, S)-2-叔丁氧羰基-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷”），以及 1 ml 三乙胺，将此溶液加热回流 5 小时。反应完全后，减压除去溶剂。向残留物中加入 30 ml 水，继之用氯仿提取 (30 ml × 4)。合并有机层并用 100 ml 10% 柠檬酸水溶液洗涤，用无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂，残留物用乙腈重结晶，得到 317 mg 标题化合物。

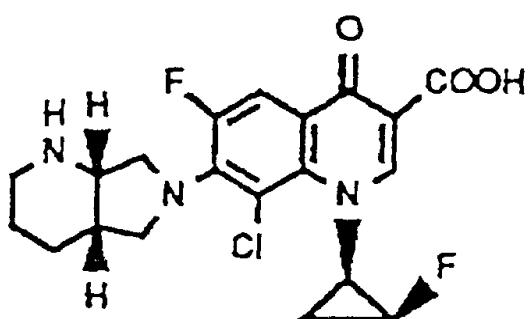
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.49 (9H, s), 1.46-1.57 (4H, m), 1.70-1.85 (2H, m),  
2.23-2.29 (1H, m), 2.83-2.89 (1H, m), 3.14-3.18 (1H,

m), 3.35-3.45 (1H, m), 3.90-3.97 (1H, m), 4.08-4.18 (2H, m), 4.23-4.32 (1H, m), 4.73-4.95 (2H, m), 7.98 (1H, d, J=13.2Hz), 8.78 (1H, s), 14.51 (1H, br s).

## 实施例 2

8 - 氯 - 7 - ( [ S , S ] - 2 , 8 - 二氮杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬 - 8 - 基 ) - 8 - 氯 - 6 - 氟 - 1 - [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - 氟环丙基 ] - 1 , 4 - 二氢 - 4 - 氧代喹啉 - 3 - 羧酸



将 314 mg 7 - ( [ S , S ] - 2 - 叔丁氧羰基 - 2 , 8 - 二  
氟杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬 - 8 - 基 ) - 8 - 氯 - 6 - 氟 - 1 -  
[ ( 1 R , 2 S ) - 2 - 氟环丙基 ] - 1 , 4 - 二氢 - 4 - 氧代喹啉  
- 3 - 羧酸和 1.0 ml 三氟乙酸的混合物在室温搅拌 4 小时。反应完全  
后，减压除去三氟乙酸，并将残留物溶在 1 N 氢氧化钠水溶液中，结  
果是溶液的 pH 值为 1.2。此溶液用盐酸调节至 pH 7.4 并用氯仿  
提取 ( 3.0 ml × 4 )。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥，减压除去  
溶剂。残留物用乙醇和氯仿混合物重结晶，得到 173 mg 类似针状晶  
体标题化合物。

熔点：240-241 °C (分解)

$[\alpha]_D^{25} : -270.0^\circ$  (c = 0.50, 1N NaOH)

元素分析 C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>C1F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> :

计算值 (%) : C 56.68; H 4.76; N 9.91

实测值 (%) : C 56.69; H 4.75; N 9.87

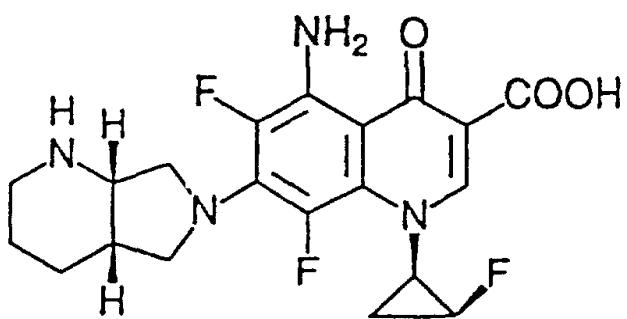
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, 0.1N NaOD) δ ppm:

1.23-1.40 (1H, m), 1.50-1.80 (3H, m), 1.70-1.85  
(2H, m), 2.35-2.47 (1H, m), 2.52-2.63 (1H, m), 2.90-  
3.00 (1H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.36-3.43 (2H, m),  
4.10-4.25 (3H, m), 4.93-5.18 (1H, m), 7.78 (1H, d,  
 $J=13.6\text{Hz}$ ), 8.43 (1H, s).

当用硅胶薄层色谱分析时(展开溶液：氯仿：甲醇：水=7:3:1  
(体积比))，本发明的上述化合物的Rf值为0.26，反之，在  
其N<sub>1</sub>-位置上仅具有环丙基而无氟原子的化合物(即JP-A-  
2-69474的化合物，术语“JP-A”表示“未经审查公开的日  
本专利申请”)的Rf值为0.38。通过比较证明本发明化合物具  
有较弱的亲脂性，因而优于后者。

### 实施例3

5-氨基-7-[ (S,S)-2,8-二氟杂双环[4.3.0]壬-8-基]-6,8-二氟-1-[ (1R,2S)-2-氟环丙基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸



将溶有 158 mg 5 - 氨基 - 6 , 7 , 8 - 三氟 - 1 - [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - 氟环丙基 ] - 1 , 4 - 二氢 - 4 - 氧代喹啉 - 3 - 羧酸 ( E P - A - 0341493 ) , 226 mg 2 - 叔丁氧羰基 - ( S , S ) - 2 , 8 - 二氯杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬烷 , , 1 ml 三乙胺的 5 ml 乙腈溶液加热回流 22 小时。减压除去溶剂并将残留物溶于 50 ml 氯仿中。此溶液用 10% 柠檬酸水溶液 ( 200 ml ) 和饱和氯化钠水溶液 ( 100 ml ) 洗涤各一次。溶液用无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂，将残留物溶于 10 ml 三氟乙酸中，并于室温将此溶液搅拌 5 小时。减压除去三氟乙酸并向残留物中加入 1 N NaOH 至 pH 值变成 12 。向此溶液中加入盐酸至值变成 7.4 。溶液用氯仿提取 ( 4 × 50 ml ) 。提取用无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂并将残留物溶于乙醇中。将此溶液在冷藏箱中放置。收集所形成的晶体产物并干燥，得到 118 mg 标题化合物。

熔点： 145-149 °C

$[\alpha]_{D}^{25} : -271.30^{\circ}$  ( c = 0.12 , MeOH )

<sup>1</sup>H-NMR ( 400MHz , 0.1N NaOD ) δ ppm :

1.45-1.79 ( 6H , m ) , 2.26-2.38 ( 1H , m ) , 2.54-2.63

(1H, m), 2.88-2.94 (1H, m), 3.29-3.58 (3H, m), 3.79-4.02 (3H, m), 4.85-5.08 (1H, m), 8.18 (1H, s).

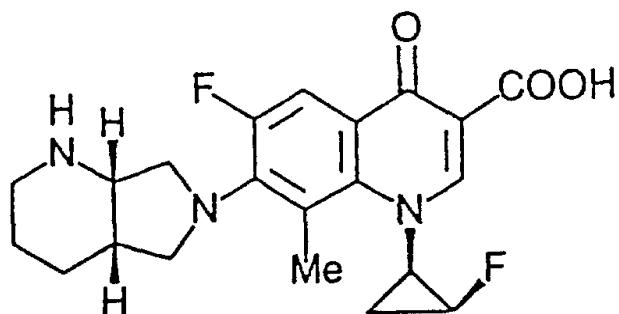
元素分析 C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> · 1/4 H<sub>2</sub>O:

计算值(%)：C 56.27; H 5.08; N 13.12

实测值(%)：C 56.66; H 5.10; N 12.88

#### 实施例 4

7-[ (S, S)-2, 8-二氟杂双环[4.3.0]壬-8-基]-6-氟-1-[ (1R, 2S)-2-氟环丙基]-8-甲基-1, 4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸



将 590 mg 6, 7, 8-三氟-1-[ (1R, 2S)-2-氟环丙基]-1, 4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸 B·F<sub>2</sub>-鳌合物（通过 6, 7, 8-三氟-1-[ (1R, 2S)-2-氟环丙基]-1, 4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸 (EP-A-0341493) 和融合三氟化硼反应得到），798 mg 2-叔丁氧羰基-(S, S)-2, 8-二氟杂双环[4.3.0]壬烷，0.49 ml 三乙胺的 6 ml 环丁砜溶液室温搅拌 10 天。向此溶液中加入 50 ml 10% 柠檬酸水溶液并过滤收集所形成的晶体。将此结晶溶于 100 ml 90%

甲醇和 2 ml 三乙胺中。混合物加热回流 3 小时。减压除去溶剂并将残留物溶在 6 ml 三氟乙酸内。该溶液于室温搅拌 3 小时。减压除去溶剂。向残留物中加入 5.0 ml 1 N 盐酸，并将混合物用 5.0 ml 氯仿洗涤。向水层中加入 1 N 氢氧化钠水溶液至 pH 变为 1.2 为止。然后向此溶液中加入盐酸并将 pH 值重调节至 7.4。此混合物用氯仿提取（100 ml × 4）。提取液用无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂，残留物在氯仿和乙醇混合液中重结晶两次，得到 133 mg 标题化合物。

熔点：244 – 245 °C

$[\alpha]_{D}^{25} : -343.48^\circ$  (c = 0.545, 1 N NaOH)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, 0.1N NaOD) δ ppm:

1.21–1.83 (6H, m), 2.39–2.65 (5H, m), 2.92–3.00 (1H, m), 3.18–3.42 (3H, m), 3.88–4.15 (3H, m), 4.95–5.15 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=14.6Hz), 8.44 (1H, s).

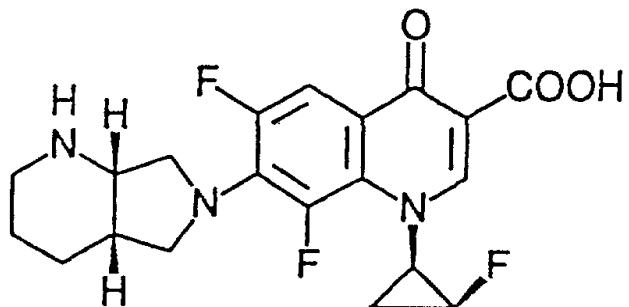
元素分析: C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>:

计算值 (%): C 62.52; H 5.75; N 10.42

实测值 (%): C 62.50; H 5.59; N 10.24

### 实施例 5

7-[ (S, S)-2, 8-二氟杂双环[4.3.0]壬-8-基]-6, 8-二氟-1-[ (1R, 2S)-2-氟环丙基]-1, 4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸



将 3.01 mg 6, 7, 8 - 三氟 - 1 - [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - 氟环丙基 ] - 1 , 4 - 二氢 - 4 - 氧代喹啉 - 3 - 羧酸 ( J P - A - 5 - 1 6 3 2 4 4 ) , 4.63 mg ( S , S ) - 2 , 8 - 二氟杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] - 壬烷 , 1 ml 三乙胺的 1 0 ml 乙腈溶液加热回流 1 5 小时。向此混合物中加入 5.0 ml 水 , 并减压除去溶剂。混合物有三份 5.0 ml 氯仿提取 , 提取液用无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂 , 残留物溶于 1.0 ml 三氟乙酸中 , 将此溶液室温搅拌 2 小时。减压除去三氟乙酸并向残留物中加入 1 N 氢氧化钠水溶液至 pH 值变为 1.2 。向此溶液中加入盐酸至 pH 值变为 7.4 。该溶液用 6 份 5.0 ml 氯仿提取。提取液用无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂并将残留物用乙醇重结晶 , 得到 3.20 mg 标题化合物。

熔点 : 271 - 273 °C

$[\alpha]_{D}^{25} : -130.90^{\circ}$  (  $c = 0.99$ , 1 N NaOH )

$^1\text{H-NMR}$  ( 400MHz, 0.1N NaOD)  $\delta$  ppm:

1.45-1.80 (6H, m) , 2.29-2.39 (1H, m) , 2.55-2.65 (1H, m) , 2.88-2.95 (1H, m) , 3.31-3.38 (1H, m) , 3.43-3.60 (2H, m) , 3.90-4.04 (3H, m) , 4.92-5.14 (1H, m) , 7.64 (1H, d,  $J=14.7\text{Hz}$ ) , 8.39 (1H, s) .

元素分析：C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>：

计算值（%）：C 58.97；H 4.95；N 10.31

实测值（%）：C 58.72；H 4.91；N 10.22

#### 参考实施例 1 4

反式 - 1 - 叔丁氧羰基 - 4 - 羟基 - 3 - [ ( 1 R ) - 1 - 苯乙基氨基 ] 吡咯烷 ( 7 )

将 2.9.7 g 1 - 叔丁氧羰基 - 3 , 4 - 环氧吡咯烷和 4.1 ml ( R ) - ( + ) - α - 甲基苄胺的 2.50 ml 乙醇溶液加热回流 1.6 小时。减压除去溶剂，残留物通过硅胶柱层析，用氯仿和甲醇的混合物 ( 9.8 : 2 体积比 ) 作洗脱剂，得到 1.5.3 g 油状标题化合物。

<sup>1</sup>H-NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> ) δ ppm:

1.30-1.50 (12H, m), 2.84-4.10 (7H, m), 7.22-7.35 (5H, m).

#### 参考实施例 1 5

反式 - 1 - 叔丁氧羰基 - 4 - 羟基 - 3 - [ ( 1 R ) - 1 - 苯乙基 - 氨基 ] 吡咯烷 8 a , 8 b

在 - 20 °C 向 7.56 g 反 - 1 - 叔丁氧羰基 - 4 - 羟基 - 3 - [ ( 1 R ) - 1 - 苯乙基氨基 ] 吡咯烷的 5.0 ml 二氯甲烷溶液中加入 2.4 ml 氯乙酰氯，并将该混合物在此温度下搅拌 2 小时。向此混合物中加入 5.0 ml 水，分出有机层。有机层用 1 N 盐酸 ( 5.0 ml ) 洗涤一次并用饱和氯化钠水溶液 ( 5.0 ml ) 洗涤一次。有机层用无水硫酸钠干燥并减压除去溶剂。残留物通过硅胶柱层析，由己烷和乙酸乙酯的混合物 ( 4 : 1 体积比 ) 洗脱部分得到 3.14 g 标题化合物的低

极性非对映体。并且进一步由己烷和乙酸乙酯混合物（1：1）洗脱部分得到3.85g 标题化合物的另一高极性非对映体（8b）。

非对映体8a：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.43 (9H, s), 1.68 (3H, d, J=6.8Hz), 3.10-3.87 (5H, m),  
4.20 and 4.25 (each 1H, each d, J=12.7Hz), 4.64  
(1H, brs), 5.17 (1H, brs).

非对映体8b：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.37 (9H, s), 1.75 (3H, d, J=6.8Hz), 2.80-2.90 (1H, m),  
3.05-3.13 (1H, m), 3.26-3.35 (1H, m), 3.40-3.49 (1H,  
m), 3.79-3.84 (1H, m), 4.23 (2H, s), 4.89-4.95 (1H, m),  
5.12-5.19 (1H, m).

### 参考实施例1 6

反-8-叔丁氧羰基-5-[ (1R)-1-苯乙基]-4-氧化-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷9a.

向3.14g 反-1-叔丁氧羰基-4-羟基-3-[ (1R)-1-苯乙基氨基]吡咯烷8a的200ml四氢呋喃溶液中加入1g 叔丁醇钾。此混合物在室温下搅拌20分钟。减压除去溶剂并将残留物通过硅胶柱层析。用己烷和乙酸乙酯混合物（1：1体积比）作洗脱剂，得到2.45g 油状标题化合物9a。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.41 (9H, s), 1.56-1.62 (3H, m), 2.95-3.73 (5H, m),  
3.97-4.05 (1H, m), 4.43, 4.49 (各 1H, 各为二重峰  
J=16.6Hz), 5.85-6.01 (1H, m), 7.30-7.43 (5H, m).

### 参考实施例 1 7

反 - 8 - 叔丁氧羰基 - 5 - [ ( 1 R ) - 1 - 苯乙基 ] - 4 - 氧代 -  
2 - 氧杂 - 5 , 8 - 二氮杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬烷 9 b

向 3 . 8 5 g 反 - 1 - 叔丁氧羰基 - 4 - 羟基 - 3 - [ ( 1 R )  
- 1 - 苯乙基氨基 ] 吡咯烷 8 b 的 2 0 0 ml 四氢呋喃溶液中加入  
1 . 2 3 g 叔丁醇钾。按与参考实施例 1 6 所述的相同方式，得到  
2 . 3 1 g 油状标题化合物 9 b。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.34, 1.40 (9H, s), 1.66 (3H, d, J=7.3Hz) 2.10-2.29  
(1H, m), 3.05-4.00 (5H, m), 4.48 (2H, s), 6.02  
(1H, q, J=7.3Hz), 7.25-7.33 (5H, m).

### 参考实施例 1 8

反 - 8 - 叔丁氧羰基 - 5 - [ ( 1 R ) - 1 - 苯乙基 ] - 2 - 氧杂 -  
5 , 8 - 二氮杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬烷 1 0 a

在 0 ℃ 下，向 2 . 4 5 g 反 - 8 - 叔丁氧羰基 - 5 - [ ( 1 R )  
- 1 - 苯乙基 ] - 4 - 氧代 - 2 - 氧杂 - 5 , 8 - 二氮杂双环 [ 4 .  
3 . 0 ] 壬烷 9 a 的 5 0 ml 四氢呋喃溶液中滴加入 7 . 1 ml 二硼烷四  
氢呋喃复合物 1 M 溶液。混合物于室温搅拌 1 4 小时，然后，向此溶

液中加入 1.2 ml 二硼烷四氢呋喃复合物，并将该混合物于室温搅拌 24 小时。向冰冷却的混合物中加入 1.0 ml 水，然后在室温下加入 2.0 ml 饱和碳酸氢钠水溶液。将混合物室温搅拌 1 小时。混合物用 1.00 ml 乙酸乙酯提取。分出有机层并用两份 1.00 ml 饱和氯化钠水溶液洗涤并用无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂并将残留物通过硅胶柱层析。从己烷和乙酸乙酯混合物 (2 : 1) 洗脱液部分得到 1.85 g 油状标题化合物 1.0 a。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.31-1.45 (12H, m), 2.37-3.95 (11H, m), 7.20-7.45 (5H, m).

#### 参考实施例 1.9

反 - 8 - 叔丁氧羰基 - 5 - [ (1R) - 1 - 苯乙基 ] - 2 - 氧杂 - 5, 8 - 二氮杂双环 [4.3.0]壬烷 1.0 b

按与参考实施例 1.8 所述的相同方法，由 2.31 g 反 - 8 - 叔丁氧羰基 - 5 - [ (1R) - 1 - 苯乙基 ] - 4 - 氧代 - 2 - 氧杂 - 5, 8 - 二氮杂双环 [4.3.0]壬烷 9 b 起始，得到 1.88 g 油状标题化合物 1.0 b。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.41-1.47 (12H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.73-2.83 (1H, m), 2.96-3.05 (2H, m), 3.50-3.95 (6H, m), 7.20-7.38 (5H, m).

## 参考实施例 2 0

反 - 2 - 氧杂 - 5 , 8 - 二氮杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬烷 二三氟乙酸盐 1 1 a

将 1 . 8 5 g 反 - 8 - 叔丁氧羰基 - 5 - [ ( 1 R ) - 1 - 苯乙基 ] - 2 - 氧杂 - 5 , 8 - 二氮杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬烷 1 0 a 和 5 0 0 mg 钯 - 碳的 1 0 0 ml 乙醇混合物在 4 Kg / cm<sup>2</sup> 加压氢气氛下振动 6 小时，在整个反应期间，反应器用钨灯辐射加热。滤去催化剂，并减压除去滤液中的溶剂。残留物溶于 1 3 ml 三氟乙酸中，并于 0 ℃ 向此溶液中加入 1 3 ml 三氟乙酸。混合物于室温搅拌 1 8 小时。减压除去溶剂，并向残留物中加入二异丙醚。收集所形成的晶体并干燥，得到 1 . 6 4 g 标题化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, D<sub>2</sub>O) δ ppm:

3.16-3.42 (3H, m), 3.53-3.64 (2H, m), 3.72-3.79  
(2H, m), 3.83-4.02 (1H, m), 4.10-4.17 (1H, m),  
4.27-4.32 (1H, m).

## 参考实施例 2 1

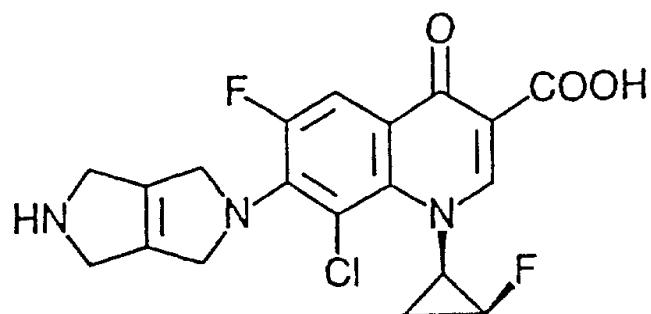
反 - 2 - 氧杂 - 5 , 8 - 二氮杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬烷 二三氟乙酸盐 1 1 b

按与参考实施例 2 0 所述的相同的方法，由 1 . 8 8 g 反 - 8 - 叔丁氧羰基 - 5 - [ ( 1 R ) - 1 - 苯乙基 ] - 2 - 氧杂 - 5 , 8 - 二氮杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬烷 1 0 b 起始，得到 1 . 6 9 g 标题化合物 1 1 b 。

<sup>1</sup>H - N M R 光谱与其另一对映体 1 1 a 相同。

## 实施例 6

8 - 氯 - 7 - [ 3 , 7 - 二氟杂双环 [ 3 . 3 . 0 ] 辛 - 1 ( 5 ) - 烯 - 3 - 基 ] - 6 - 氟 - 1 - [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - 氟环丙基 ] - 1 , 4 - 二氢 - 4 - 氧代喹啉 - 3 - 羧酸



将 318mg 8 - 氯 - 6 , 7 - 二氟 - 1 - [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - 氟环丙基 ] - 1 , 4 - 二氢 - 4 - 氧代喹啉 - 3 - 羧酸 , 544mg 3 , 7 - 二氟杂双环 [ 3 . 3 . 0 ] 辛 - 1 ( 5 ) - 烯二氢溴酸盐 ( J P - A - 1 9 3 7 7 9 ) 和 2 ml D B U 的 2 0 ml 乙腈溶液加热回流 1 5 小时 , 向此混合物中加入 1 N 氢氧化钠 , 并滤去不溶物。向滤液中加入盐酸至 pH 值变为 7 . 4 , 并将混合物用 5 份 5 0 ml 氯仿提取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压除去溶剂。残留物用乙醇和氨水的混合物重结晶 , 得到 43.7 mg 标题化合物。

熔点 : 221 - 223 °C

$[\alpha]_{D}^{25} : -66.31^\circ$  ( c = 0.19, 1 N NaOH )

<sup>1</sup>H-NMR ( 400MHz, 0.1N NaOD) δ ppm:

1.37-1.4 (1H, m), 1.62-1.73 (1H, m), 3.68 (4H, s),  
4.14-4.20, 4.25-4.37 (5H, 各 m), 4.95-4.99 和 5.11-  
5.14 (1H, m), 7.95 (1H, d, J=12.7Hz), 8.54 (1H, s).

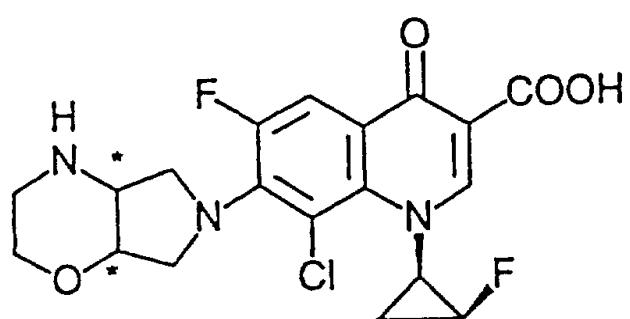
元素分析：C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>C<sub>1</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O

计算值（%）： C 53.59; H 4.26; N 9.87

实测值（%）： C 53.60; H 4.06; N 9.76

### 实施例 7

(+) - 8 - 氟 - 6 - 氟 - 1 - [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - 氟环丙基 ] - 7 - [ 反 - 2 - 氧杂 - 5 , 8 - 二氮杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬 - 8 - 基 ] - 1 , 4 - 二氢 - 4 - 氧代喹啉 - 3 - 羧酸



反式

将 159mg 8 - 氟 - 6 , 7 - 二氟 - 1 - [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - 氟环丙基 ] - 1 , 4 - 二氢 - 4 - 氧代喹啉 - 3 - 羧酸 , 356mg 反 - 2 - 氧杂 - 5 , 8 - 二氮杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬烷二三氟乙酸盐 11a 和 1ml 三乙胺的 5ml 乙腈溶液加热回流 6 小时 , 减压除去溶剂 , 并向残留物中加入 1N 氢氧化钠至 pH 值变为 12 。通过加入盐酸调节混合物的 pH 值变为 7 . 4 。过滤收集所形成的结晶并用乙醇洗涤。然后将结晶用乙醇和氯仿混合物重结晶 , 得到 40.5mg 标题化合物。

熔点： 141 - 145 °C

[ α ]<sub>D</sub><sup>25</sup> : -179.38° ( c = 0.485, 1N NaOH )

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, 0.1N NaOD) δ ppm:

1.44-1.75 (2H, m), 3.00-3.17 (3H, m), 3.55-3.85 (6H, m), 4.06-4.12 (1H, m), 4.29-4.35 (1H, m), 4.95-5.09 (1H, m), 7.84 (1H, d, J=13.2Hz), 8.54 (1H, s).

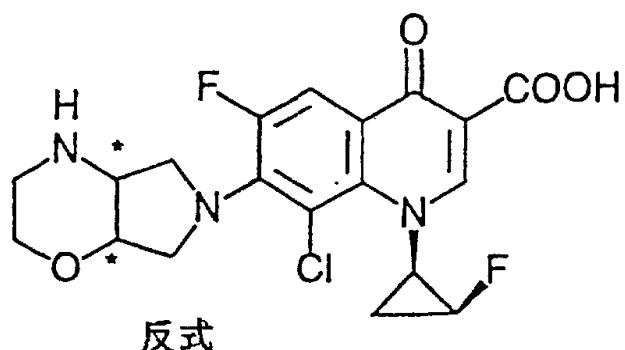
元素分析: C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>C1F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>:

计算值(%) : C 53.59; H 4.26; N 9.87

实测值(%) : C 53.33; H 4.54; N 9.63

### 实施例 8

(-) - 8 - 氯 - 6 - 氟 - 1 - [ (1R, 2S) - 2 - 氟环丙基 ] - 7 - [ 反 - 2 - 氧杂 - 5 , 8 - 二氟杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬 - 8 - 基 ] - 1 , 4 - 二氢 - 4 - 氧代喹啉 - 3 - 羧酸



将 159 mg 8 - 氟 - 6 , 7 - 二氟 - 1 - [ (1R, 2S) - 2 - 氟环丙基 ] - 1 , 4 - 二氢 - 4 - 氧代喹啉 - 3 - 羧酸, 356mg 反 - 2 - 氧杂 - 5 , 8 - 二氟杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬烷二三氟乙酸盐 1.1 b 和 1 ml 三乙胺的 5 ml 乙腈溶液加热回流 6 小时。减压除去溶剂, 所得结晶依次用乙腈, 水和乙醇洗涤。该结晶用乙醇, 氯仿和氨水的混合物重结晶, 得到 40 . 5 mg 标题化合物。

熔点：267-270℃（分解）

[ $\alpha$ ]D<sup>25</sup>：-295.38°（c=0.715, 1N NaOH）

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, 0.1N NaOD) δ ppm:

1.21-1.35, 1.53-1.66 (each 1H, each m), 3.00-3.15 (3H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.78-4.02 (4H, m), 4.07-4.13 (1H, m), 4.17-4.23 (1H, m), 4.97-5.15 (1H, m), 7.80 (1H, d, J=13.7Hz), 8.44 (1H, s).

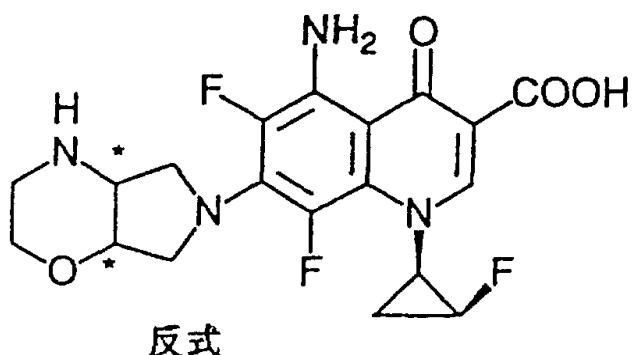
元素分析：C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>C1F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 1/4 H<sub>2</sub>O：

计算值（%）：C 53.03; H 4.33; N 9.76

实测值（%）：C 53.08; H 4.36; N 9.60

### 实施例 9

5-氨基-6, 8-二氟-1-[ (1R, 2S)-2-氟环丙基]-7-(反-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-1, 4-二氢-4-氧化噻吩-3-羧酸



反式

将 1.58 ml 5-氨基-6, 7, 8-三氟-1-[ (1R, 2S)-2-氟环丙基]-1, 4-二氢-4-氧化噻吩-3-羧酸，3.56 mg 反-2-氧杂-5, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷

二三氟乙酸盐 1 1 b 和 1 ml 三乙胺的 5 ml 乙腈溶液加热回流 2 2 小时，减压除去溶剂并收集结晶，结晶用乙腈，水和乙醇洗涤。该结晶用乙醇和氨水混合物重结晶，得到 1 4 7 mg 标题化合物。

熔点： 2 9 2 – 2 9 4 °C (

$[\alpha]_D^{25} : -297.14^\circ$  (c = 0.595, 1 N NaOH)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, 0.1N NaOD) δ ppm:

1.41-1.59 (2H, m), 2.82-2.97 (3H, m), 3.51-3.79  
(7H, m), 4.01-4.04 (1H, m), 4.82-5.03 (1H, m),  
8.18 (1H, s).

元素分析： C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> :

计算值 (%) : C 53.77; H 4.51; N 13.30

实测值 (%) : C 54.03; H 4.34; N 13.29

## 参考实施例 2 2

1 - 叔丁氧羰基 - 3 - [ N - 氯乙酰基 - N - ( 1 R ) - 1 - 苯乙基氨基 ] - 4 - 氧代吡咯烷 1 2 a

向 1 . 1 3 g 氯铬酸吡啶鎓的 5 ml 二氯甲烷溶液中加入反 - 1 - 叔丁氧羰基 - 3 - [ N - 氯乙酰基 - ( 1 R ) - 苯乙基氨基 ] - 4 - 羟基吡咯烷 8 a 的 1 0 ml 二氯甲烷溶液并将此混合物搅拌 2 小时。向该混合物中加入 0 . 5 6 5 g 氯铬酸吡啶鎓，混合物搅拌过夜。将混合物的上清液通过硅胶柱层析。从己烷和乙酸乙酯的混合物 ( 1 : 1 体积比 ) 的洗脱液中得到 9 9 5 mg 标题化合物 1 2 a。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.42 (9H, s), 1.67-1.75 (3H, m), 3.31-4.26 (8H, m),  
5.17-5.24 (1H, m), 7.31-7.53 (5H, m).

### 参考实施例 2 3

1 - 叔丁氧羰基 - 3 - [ N - 氯乙酰基 - N - ( 1 R ) - 1 - 苯乙基氨基 ] - 4 - 氧代吡咯烷 1 2 b

向 1 9 . 7 7 g 氯铬酸吡啶鎓的 5 0 ml 二氯甲烷溶液中加入反 - 1 - 叔丁氧羰基 - 3 - [ N - 氯乙酰基 - ( 1 R ) - 苯乙氨基 ] - 4 - 羟基吡咯烷 8 b 的 1 0 0 ml 二氯甲烷溶液并搅拌混合物过夜。将此混合物的上清液通过硅胶柱层析，从己烷和乙酸乙酯的混合物 ( 1 : 1 体积比 ) 的洗脱液中得到 9 . 2 5 g 标题化合物 1 2 b。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.39 (9H, s), 1.74 (3H, d, J=10.25Hz), 3.31-3.43 (3H, m), 3.73-3.97 (2H, m), 4.21 (2H, 2d, J=12.21Hz), 5.23 (1H, dd, J=6.84, 13.67Hz), 7.29-7.41 (5H, m).

### 参考实施例 2 4

顺 - 8 - 叔丁氧羰基 - 5 - [ ( 1 R ) - 苯乙氨基 ] - 4 - 氧代 - 2 - 氧杂 - 5 , 8 - 二氟杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬烷 1 3 a

向 5 g 1 - 叔丁氧羰基 - 3 - [ N - 氯乙酰基 - N - ( 1 R ) - 苯乙氨基 ] - 4 - 氧代吡咯烷 1 2 a 的 1 0 0 ml 异丙醇溶液中缓慢加入 1 9 8 mg 硼氢化钠，并将混合物室温搅拌 3 0 分钟。减压除去溶剂，残留物用氯仿提取。提取液用 1 0 % 柠檬酸水溶液洗涤并用无水

硫酸钠干燥。残留物通过硅胶柱层析。从己烷和乙酸乙酯的混合物（3：1体积比）的洗脱液中得到560mg标题化合物13a。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.43 (9H, s), 1.53 (3H, d, J=7.32Hz), 3.20-3.48  
(4H, m), 3.72-3.91 (1H, m), 3.99-4.00 (1H, m),  
4.30 (1H, dd, J=6.61, 63.96Hz), 6.10 (1H, dd,  
J=7.32, 14.65Hz), 7.31-7.39 (5H, m).

## 参考实施例25

顺-8-叔丁氧羰基-5-[ (1R)-苯乙基氨基]-2-氧杂-5，8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷14a

向191mg顺-8-叔丁氧羰基-5-[ (1R)-1-苯乙基氨基]-4-氧化-2-氧杂-5，8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷13a的6ml四氢呋喃溶液中滴加1ml 1M二硼烷四氢呋喃复合物。混合物在5℃搅拌3天。向冰冷却的反应混合物中加入15ml水和10ml饱和碳酸钾水溶液，并搅拌混合物。混合物用氯仿提取并分出有机层。有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂并将残留物通过硅胶柱层析。从己烷和乙酸乙酯（3：1体积比）的混合物的洗脱液中得到103mg标题化合物14a。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.46-1.58 (12H, m), 2.23-2.26 (1H, m), 2.49 (1H,  
brs), 3.31-3.74 (8H, m), 4.05 (1H, brs), 7.30  
(5H, brs).

## 参考实施例 2 6

顺 - 8 - 叔丁氧羰基 - 2 - 氧杂 - 5 , 8 - 二氮杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬烷 1 5 a

将 4 1 7 mg 顺 - 8 - 叔丁氧羰基 - 5 - [(1R) - 苯乙基氨基] - 2 - 氧杂 - 5 , 8 - 二氮杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬烷 14 a 和 200 mg 1 0 % 钯 - 碳的 5 0 ml 乙醇混合物在 4 . 5 Kg / cm<sup>2</sup> 加压氢气氛下振动 4 小时，然后再加入 1 0 0 mg 1 0 % 钯 - 碳并继续在上述条件下氢化。在整个反应期间，反应容器用钨灯辐射加热。滤去催化剂，减压除去滤液的溶剂。残留物通过硅胶柱层析。从含有 1 0 % 甲醇的氯仿的洗脱液中得到 2 8 6 mg 标题化合物 1 5 a。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.45 (9H, s), 2.41 (1H, brs), 2.71-2.72 (1H, m), 3.10-3.16 (1H, m), 3.39-3.61 (6H, m), 3.83-3.86 (1H, m), 3.98-3.99 (1H, m).

## 参考实施例 2 7

顺 - 2 - 氧杂 - 5 , 8 - 二氮杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬烷二三氟乙酸盐 1 6 a

在冰冷却和搅拌下向 2 6 8 mg 顺 - 8 - 叔丁氧羰基 - 2 - 氧杂 - 5 , 8 - 二氮杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬烷 1 5 a 的 4 ml 二氯甲烷溶液中加入 3 ml 三氟乙酸，将此溶液在同样温度下搅拌 3 0 分钟。减压除去溶剂，并向残留物中加入二异丙醚。所形成的固体用二异丙醚洗涤并干燥，得到 3 6 6 mg 标题化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O) δ ppm:

3.11-3.49 (4H, m), 3.57-3.77 (3H, m), 3.99 (1H, dd, J=3.42, 13.19Hz), 4.07 (1H, td, J=9.76Hz), 4.40 (1H, t, J=3.42Hz).

### 参考实施例 2 8

顺 - 8 - 叔丁氧羰基 - 5 - [ ( 1 R ) - 苯乙基氨基 ] - 4 - 氧代 - 2 - 氧杂 - 5 , 8 - 二氮杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 王烷 1 3 b

向 3 . 2 g 1 - 叔丁氧羰基 - 3 - [ N - 氯乙酰基 - N - ( 1 R ) - 苯乙基氨基 ] - 4 - 氧代吡咯烷 1 2 b 的 6 0 ml 甲醇溶液中分小批加入 1 2 7 mg 硼氢化钠，并将此混合物室温搅拌 3 0 分钟，减压除去溶剂，残留物用氯仿提取，提取液用 1 0 % 柠檬酸水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥。残留物溶于 1 5 ml 四氢呋喃中，并向其中加入 4 4 2 mg 叔丁醇钾并将此混合物搅拌 2 0 分钟。向该混合物中加入 1 0 % 柠檬酸水溶液，并搅拌混合物。混合物用氯仿提取，提取液用无水硫酸钠干燥，并减压除去溶剂，得到 2 . 7 9 g 标题化合物粗产物。

### 参考实施例 2 9

顺 - 8 - 叔丁氧羰基 - 5 - [ ( 1 R ) - 苯乙基氨基 ] - 2 - 氧杂 - 5 , 8 - 二氮杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 王烷 1 4 b

在冰冷却下，向 3 . 3 2 g 顺 - 8 - 叔丁氧羰基 - 5 - [ ( 1 R ) - 1 - 苯乙基氨基 ] - 4 - 氧代 - 2 - 氧杂 - 5 , 8 - 二氮杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 王烷 1 3 b 的 6 ml 四氢呋喃溶液中滴加入 1 9 . 2 ml 1 M 二硼烷四氢呋喃复合物。混合物于室温搅拌过夜。向该混合物中加入 5 ml 上述二硼烷溶液并将混合物室温搅拌 2 小时。向用冰冷却的

此反应混合物中加入水和饱和碳酸钾水溶液。混合物用乙酸乙酯提取。有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥并减压除去溶剂。残留物通过硅胶柱层析。从己烷和乙酸乙酯的混合物（3：1 体积比）的洗脱液部分，得到 2.17 g 标题化合物 14 b。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.27-1.30 (3H, m), 1.39-1.48 (10H, m), 2.68-2.73  
(1H, m), 2.79-2.82 (1H, m), 3.02-3.71 (6H, m), 3.84-  
3.86 (1H, m), 3.90-3.93 (1H, m), 7.23-7.37 (5H, m).

### 参考实施例 3 0

顺 - 2 - 氧杂 - 5 , 8 - 二氮杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬烷二三氟乙酸盐 16 b

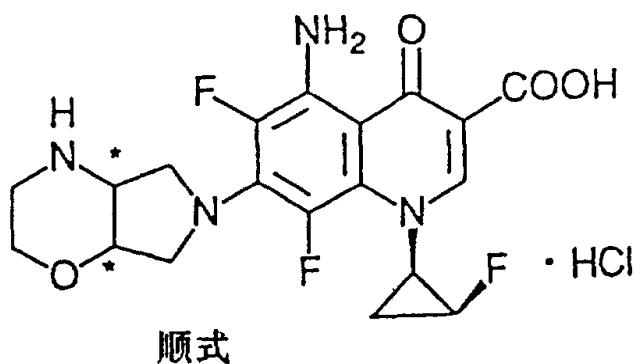
将含有 2.46 g 顺 - 8 - 叔丁氧羰基 - 5 - [(1R) - 1 - 苯乙基氨基] - 2 - 氧杂 - 5 , 8 - 二氮杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬烷 14 b 和 1 g 10% 钷 - 碳的 50 ml 乙醇混合物在 4.5 Kg/cm<sup>2</sup> 加压氢气中振动 4 小时。在整个反应期间，反应器用钨灯辐射加热。滤去催化剂，并减压除去滤液的溶剂。向残留物中加入 40 ml 二氯甲烷，并在冰冷却和搅拌下向其中加入 20 ml 三氟乙酸。此溶液在相同温度下搅拌 2 小时。减压除去溶剂并向残留物中加入二异丙醚。用二异丙醚洗涤所形成的固体并干燥，得到 2.17 g 标题化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O) δ ppm:

3.14-3.50 (3H, m), 3.57-3.79 (3H, m), 3.99 (1H, dd,  
J=3.42, 13.19Hz), 4.08 (1H, td, J=9.76Hz), 4.40  
(1H, t, J=2.93Hz).

## 实施例 1 0

( - ) - 5 - 氨基 - 7 - [ 顺 - 2 - 氮杂二环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬 - 8 - 基 ] - 6 , 8 - 二氟 - 1 - [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - 氟环丙基 ] - 1 , 4 - 二氢 - 4 - 氧代喹啉 - 3 - 羧酸



将含有 300 mg 5 - 氨基 - 6 , 7 , 8 - 三氟 - 1 - [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - 氟环丙基 ] - 1 , 4 - 二氢 - 4 - 氧代喹啉 - 3 - 羧酸 , 534 mg 顺 - 2 - 氧杂 - 5 , 8 - 二氟杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬烷二三氟乙酸盐 16 b , 1.4 ml 三乙胺的 1.5 ml 乙腈溶液加热回流 7.5 小时。减压移去溶剂并收集所产生的结晶用乙醇和氯仿混合物重结晶，得到 221 mg 标题化合物。

熔点： 228 - 231 °C (

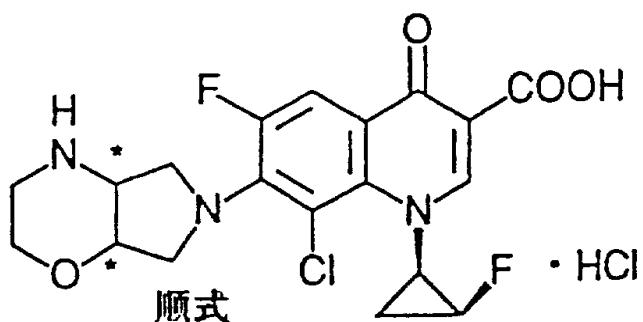
$[\alpha]_D : -133.33^\circ$  (c = 0.708, 1 N NaOH)

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

1.52-1.71 (2H, m), 2.78 (1H, d, J=3.67Hz), 3.12-3.19 (1H, m), 3.57-3.69 (3H, m), 3.73 (1H, dd, J=2.44, 11.72Hz), 3.82-3.87 (1H, m), 3.95 (1H, d, J=11.72Hz), 4.06-4.11 (2H, m), 4.19 (1H, s), 4.96-5.14 (1H, m), 8.25 (1H, d, J=1.47Hz).

## 实施例 1 1

8 - 氟 - 6 - 氟 - 1 - [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - 氟环丙基 ] - 7 -  
( 顺 - 2 - 氧杂 - 5 , 8 - 二氮杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬 - 8 - 基 )  
- 1 , 4 - 二氢 - 4 - 氧代喹啉 - 3 - 羧酸



将含有 213 mg 8 - 氟 - 6 , 7 - 二氟 - 1 - [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - 氟环丙基 ] - 1 , 4 - 二氢 - 4 - 氧代喹啉 - 3 - 羧酸 , 356mg 顺 - 2 - 氧杂 - 5 , 8 - 二氮杂双环 [ 4 . 3 . 0 ] 壬烷二三氟乙酸盐 1.6 g 和 1 ml 三乙胺的 1.0 ml 乙腈溶液加热回流 8 小时。减压移去溶剂 , 向残留物中加入 1 N 氢氧化钠。混合物用氯仿洗涤 , 含水层通过加入盐酸中和。利用氯仿提取此混合物。有机层用无水硫酸钠干燥。减压移去溶剂并向残留物中加入 4.60 μl 浓盐酸和 6.5 ml 1 N 盐酸。收集所产生的结晶得到 6 mg 标题化合物。

熔点 : 191 - 196 °C

<sup>1</sup>H-NMR (1N NaOD) δ ppm:

0.73-0.75 (1H, m), 0.88-0.93 (1H, m), 1.02-1.10  
(1H, m), 1.17-1.25 (1H, m), 2.67 (1H, d, J=13.6Hz),  
3.05-3.12 (1H, m), 3.32-3.37 (2H, m), 3.57-3.64

(2H, m), 3.85 (1H, d, J=11.7Hz), 4.09-4.23 (4H, m),  
7.71 (1H, d, J=13.6Hz), 8.40 (1H, s).

元素分析: C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>C1z F<sub>2</sub> N<sub>3</sub> O<sub>4</sub> · 3 / 2 H<sub>2</sub>O:

计算值 (%): C 46.64; H 4.53; N 8.59

实测值 (%): C 46.56; H 4.26; N 8.48

### 实施例 1 2

按照Journal of Medicinal Chemistry, 1993, 36,  
3444-3448中所报道的方法测定本发明化合物和相关化合物  
在氯仿和磷酸盐缓冲液(pH 7.4)溶剂体系中分配系数, 其结果  
总结如下。

化合物(实施例号)	分配系数
实施例 2	P' = 6.69
实施例 4	P' = 3.73
实施例 5	P' = 5.84
Bay y 3118	P' = 35.8
实施例 7	P' = 26.9
实施例 8	P' = 24.8
化合物 A*	P' = 112

\*: 8 - 氟 - 1 - 环丙基 - 6 - 氟 - 1, 4 - 二氢 - 7 - (反 - 2 -  
氧杂 - 5, 8 - 二氮杂双环[4.3.0]壬 - 8 - 基) - 4 -  
氧化 - 3 - 喹啉 - 3 - 羧酸(外消旋体, JP-A-5-271229)

表 1 : MIC 值 ( μg/ml )

细 菌	化合物 ( 实施例号 )					
	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6	实施例 9
大肠埃希杆菌, NIHJ	<	0.003	0.006	0.013	0.013	0.025
S. flexneili, 2A, 5503		0.006	0.013	0.025	0.013	0.013
普通变形菌, 08601		0.013	0.025	0.025	0.013	0.025
奇异变形菌, IF0-3849		0.025	0.05	0.05	0.05	0.05
粘质沙雷菌, 10100		0.025	0.05	0.05	0.05	0.10
铜绿假单胞菌, 32104		0.05	0.05	0.10	0.10	0.20
铜绿假单胞菌, 32121		0.05	0.05	0.05	0.05	0.10
金黄色葡萄球菌, 209P		0.013	0.025	0.025	0.025	0.025
金黄色葡萄球菌 Smith		0.006	0.006	0.013	0.013	0.013
表皮葡萄球菌, 56500		0.05	0.025	0.05	0.10	0.10
酿脓链球菌, G-36		0.05	0.10	0.10	0.10	0.20
粪链球菌, ATCC 19433		0.10	0.10	0.20	0.39	0.10

尽管本发明已被详细描述并给出了具体实施例作为参考，但应当指出，只要不违背本发明的精神和范围，本专业人员可以进行各种变化和改进。