

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94101078.3

[51]Int.Cl⁵

[43]公开日 1995 年 1 月 18 日

C07D471 / 04

[22]申请日 94.1.19

[30]优先权

[32]93.1.19 [33]DE[31]P4301246.9

[71]申请人 拜尔公司

地址 联邦德国莱沃库森

[72]发明人 S·巴特尔 A·克雷斯 F·库尼什

U·彼得森 T·申克 K·格罗

M·施力瓦 K·-D·布雷姆

R·恩达曼 K·-G·梅茨格

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘元金 姜建成

C07D401 / 04 C07D215 / 56

A61K 31 / 47 A61K 31 / 475

// (C07D471 / 04,221 : 00)

说明书页数:

附图页数:

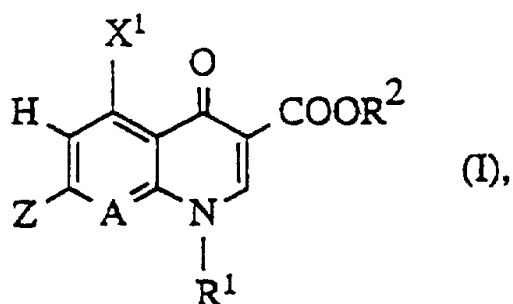
[54]发明名称 喹诺酮-及二氮杂萘酮甲酸衍生物

[57]摘要

本发明是有关新的 6-位上有氢的喹诺酮-及二氮杂萘酮甲酸衍生物, 它们的制备方法, 以及含有它们的抗菌组合物和饲料添加剂。

权 利 要 求 书

1. 外消旋体形式或作为对映体纯化合物的通式(I)喹诺酮-和二氮杂萘酮甲酸衍生物, 它们的可药用的水合物和酸加成盐以及通过碱化而形成的这些羧酸的碱金属盐, 碱土金属盐, 银盐和珐盐:



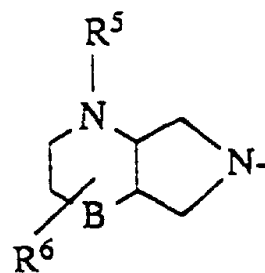
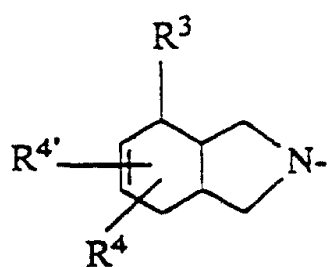
其中:

R^1 代表可被羟基, 卤素或 C_1 - C_3 烷氧基任意取代的直链或支链的 C_1 - C_4 烷基, 可被 C_1 - C_3 烷基或卤素任意取代的 C_3 - C_6 环烷基, 或 C_2 - C_4 链烯基, 此外还代表 C_1 - C_3 烷氧基, 氨基, 含有1至3个碳原子的一烷基氨基, 每个烷基含有1至3个碳原子的二烷基氨基, 或可被卤素任意单取代至三取代的苯基,

R^2 代表氢, 可被羟基, 甲氧基, 氨基, 甲氨基或二甲氨基任意取代的含有1至4个碳原子的烷基, 或(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)-甲基,

X^1 代表氢, 卤素, 氨基, 甲基或三氟甲基,

Z 代表具有下式结构的基团:



其中：

R^3 代表氢，羟基， $-NR^7R^8$ ，羟甲基或 $-\text{CH}_2-\text{NR}^7R^8$ ，

其中：

R^7 代表氢，可被羟基任意取代的 C_1-C_3 烷基，或代表烷氧基部分含有1至4个碳原子的烷氧羰基，或 C_1-C_3 脂酰基，和

R^8 代表氢或甲基，

R^4 代表氢，直链或支链 C_1-C_3 烷基或环丙基，

R^4' 代表氢或甲基，

R^5 代表氢或甲基，

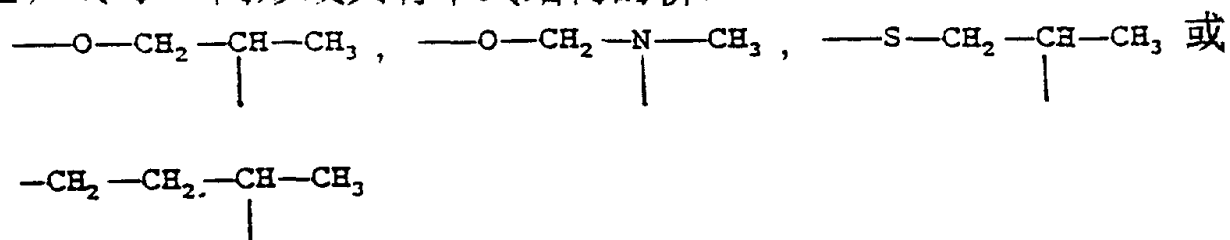
R^6 代表氢，甲基或结构为 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2R^{5'}$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2R^{5'}$ ， $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$ 的基团，

$R^{5'}$ 代表甲基或乙基，

B 代表 $-\text{CH}_2-$ ，O或直接键，和

A 代表N或C- R^9 ，其中

R^9 代表H，卤素，甲基，三氟甲基，乙烯基，乙炔基，羟基或甲氧基，或与 R^1 -同形成具有下式结构的桥：



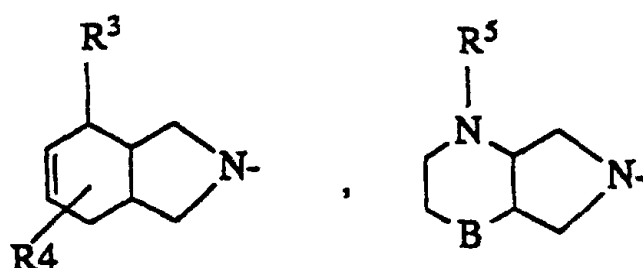
2. 根据权利要求1的喹诺酮-和二氮杂萘酮甲酸衍生物, 其特征为式(I)中:

R^1 代表可被羟基或氟任意取代的 C_1 - C_2 烷基, 可被氟任意取代的 C_3 - C_5 环烷基, 或乙烯基, 氨基, 含有1至2个碳原子的单烷基氨基, 每个烷基含有1至2个碳原子的二烷基氨基, 或可被卤素单取代至二取代的苯基,

R^2 代表氢, 可被氨基或二甲氨基任意取代的含有1至2个碳原子的烷基, 或(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基,

X^1 代表氢, 氟, 氯, 三氟甲基或氨基,

Z 代表具有下述结构的基团



其中:

R^3 代表氢, 羟基, $-NR^7R^8$, 羟甲基或 $-CH_2-NR^7R^8$,

其中:

R^7 代表氢, 可被羟基任意取代的 C_1 - C_2 烷基, 或代表烷氧基部分含有1至4个碳原子的烷氧羰基, 或 C_1 - C_3 脂酰基,

R^8 代表氢或甲基,

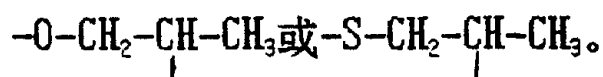
R^4 代表氢, 直链或支链 C_1 - C_3 烷基或环丙基,

R^5 代表氢或甲基,

B 代表 $-\text{CH}_2-$ ，O或直接键，和

A 代表N或C- R^9 ，其中：

R^9 代表H，氯，氟，甲基，三氟甲基，羟基或甲氧基，或与 R^1 -同形成具有下式结构的桥：



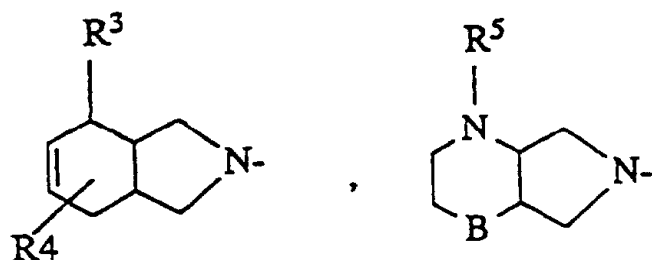
3. 根据权利要求1的喹诺酮-及二氮杂萘酮甲酸衍生物，其特征为式(I)中：

R^1 代表甲基，乙基，可被氟任意取代的环丙基，或可被氟单取代或二取代的苯基，

R^2 代表氢，甲基或乙基，

X^1 代表氢，氟，三氟甲基或氨基，

Z 代表下式结构的基团：



其中：

R^3 代表氢，羟基， $-\text{NR}^7\text{R}^8$ ，羟甲基或 $-\text{CH}_2-\text{NR}^7\text{R}^8$ ，

其中：

R^7 代表氢，甲基，烷氧基部分含有1至4个碳原子的烷氧羰基，或 C_1-C_3 脂酰基，

R^8 代表氢或甲基，

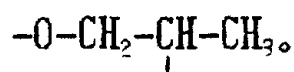
R^4 代表氢，直链或支链 C_1-C_3 烷基或环丙基，

R⁵ 代表氢或甲基,

B 代表-CH₂-, O或直接键, 和

A 代表N或C-R³, 其中

R³代表H, 氯, 氟, 甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 或与R¹-同形成具有下式结构的桥:



4. 权利要求1至3的喹诺酮-及二氮杂萘酮甲酸衍生物用于治疗疾病。

5. 权利要求1至3的喹诺酮-及二氮杂萘酮甲酸衍生物用于治疗细菌感染。

6. 含有权利要求1至3的喹诺酮-及二氮杂萘酮甲酸衍生物的药物。

7. 含有权利要求1至3的喹诺酮-及二氮杂萘酮甲酸衍生物的抗菌组合物。

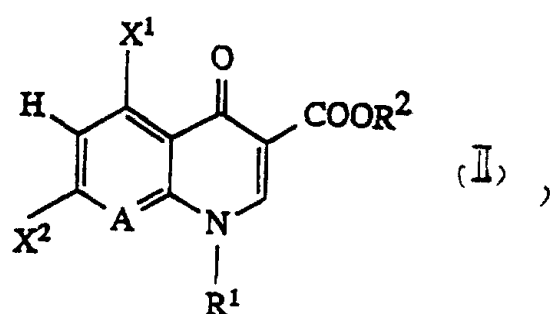
8. 权利要求1至3的喹诺酮-及二氮杂萘酮甲酸衍生物在药物制备中的应用。

9. 权利要求1至3的喹诺酮-及二氮杂萘酮甲酸衍生物用于材料的保护。

10. 含有权利要求1至3的喹诺酮-及二氮杂萘酮甲酸衍生物的饲料和预混料。

11. 制备权利要求1至3的喹诺酮-及二氮杂萘酮甲酸衍生物的方法, 其特征在于使式(II)化合物与式(III)化合物反应, 如果需要, 在酸清除剂存在下进行。

其中:



R^1 , R^2 , X^1 和A的定义同权利要求1至3所述, 以及
 X^2 代表卤素

Z-H(III)

其中

Z的定义同权利要求1至3所述。

12. 下组化合物

1-环丙基-7-氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸,

8-氯-1-环丙基-7-氟-1, 14-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸,

1-环丙基-5, 7, 8-三氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸,

1-乙基-7, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸,

7, 8-二氟-1-(2, 4-二氟苯基)-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸,

8-氯-1-乙基-7-氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸,

8-氯-7-氟-1-(2, 4-二氟苯基)-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸,

1-环丙基-7-氟-1, 4-二氢-8-甲基-4-氧代-3-喹啉甲酸,

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

7-氯-1-(2, 4-二氟苯基)-1, 4-二氢-4-氧代-1, 8-二氮杂萘-3-

甲酸乙酯,

8-氯-7-氟-1-(反式-2-氟环丙基)-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲
 酸,

7,8-二氟-1-(顺式-2-氟环丙基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲
酸,

1-环丙基-7-氟-8-三氟甲基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸,

1-环丙基-5,7-二氟-8-三氟甲基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲
酸,

1-环丙基-7,8-二氟-5-三氟甲基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲
酸。

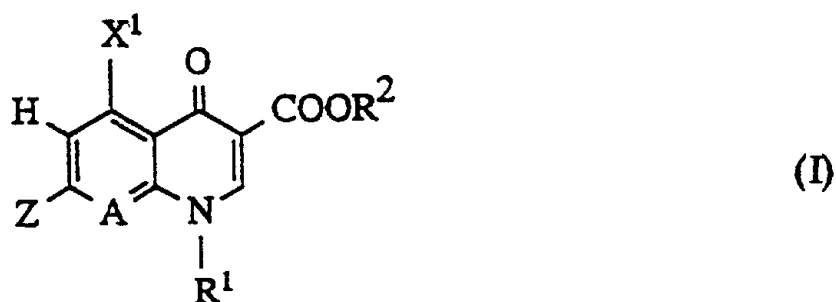
说明书

喹诺酮-及二氮杂萘酮甲酸衍生物

本发明涉及新的6-位上有氢的喹诺酮-及二氮杂萘酮甲酸衍生物，它们的制备方法，以及含有它们的抗菌组合物和饲料添加剂。

现有技术早已公开了这类喹诺酮甲酸具有抗菌活性，这类例子可见us4,416,884, EP-A393,400。DE-A 3,007,006已描述了8-甲基-7-哌嗪基喹诺酮甲酸，且Journal of Medicinal Chemistry35, 198(1992)描述了7-(3-氨基吡咯烷基)-8-氟-喹诺酮甲酸。

现已发现以外消旋体形式或作为对映体纯化合物的通式 I 化合物，它们的可药用的水合物及酸加成盐和通过碱化形成的该羧酸的碱金属盐，碱土金属盐，银盐及钼盐：



其中：

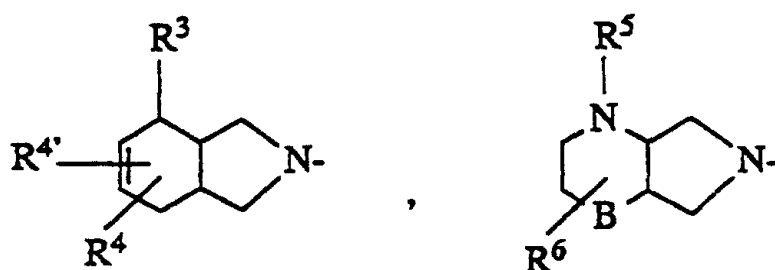
R¹代表可被羟基，卤素或C₁-C₃烷氧基任意取代的直链或支链的C₁-C₄烷基，可被C₁-C₃烷基或卤素任意取代的C₃-C₆环烷基，或C₂-C₄链烯基，此外代表C₁-C₃烷氧基，氨基，含有1至3个碳原子的单烷

基氨基，每个烷基含有1至3个碳原子的二烷基氨基，或可被卤素任意单取代至三取代的苯基。

R^2 代表氢，可被羟基，甲氧基，氨基，甲氨基或二甲氨基任意取代的含有1至4个碳原子的烷基，或(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)-甲基，

X^1 代表氢，卤素，氨基，甲基或三氟甲基，

Z代表具有下式结构的基团：



其中：

R^3 代表氢，羟基， $-NR^7R^8$ ，羟甲基或 $-CH_2-NR^7R^8$ ，

其中：

R^7 代表氢，可被羟基任意取代的 C_1-C_3 烷基，或代表烷氧基部分含有1至4个碳原子的烷氧羰基，或 C_1-C_3 脂酰基，

R^8 代表氢或甲基，

R^4 代表氢，直链或支链 C_1-C_3 烷基或环丙基，

$R^{4'}$ 代表氢或甲基，

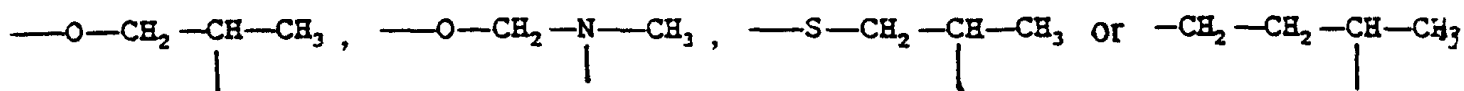
R^5 代表氢或甲基，

R^6 代表氢，甲基或结构为 $-CH=CH-CO_2R^{5'}$ ， $-CH_2-CH_2-CO_2R^{5'}$ ， $-CH_2-CO-CH_3$ ， $-CH_2-CH_2-CN$ 基团，

$R^{5'}$ 代表甲基或乙基，

B代表 $-CH_2-$ ，O或直接键。

R⁹代表H, 卤素, 甲基, 三氟甲基, 乙烯基, 乙炔基, 羟基
或甲氧基, 或与R¹一同形成具有下式结构的桥:



与已知的这种结构类型的代表性化合物相比，本发明化合物具有更强有效的抗菌活性，特别是对革兰氏阳性菌。

因而本发明化合物适宜作为用于治疗或预防细菌感染的人和兽药中的活性成分，兽药也包括用于鱼的治疗。

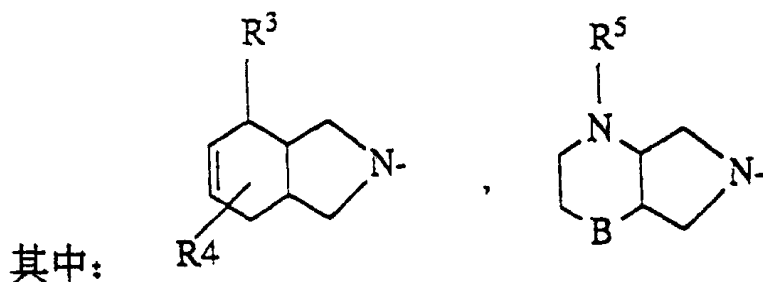
优选的式(I)化合物是其中:

R^1 代表可被羟基或氟任意取代的 C_1 - C_2 烷基，可被氟任意取代的 C_3 - C_5 环烷基，或乙烯基，氨基，含有1至2个碳原子的单烷基氨基，每个烷基含有1至2个碳原子的二烷基氨基，或可被卤素单取代至二取代的苯基，

R²代表氢，可被氨基或二甲氨基任意取代的含有1至2个碳原子的烷基，或(5-甲基-2-氧代-1, 3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基，

X¹代表氢, 氟, 氯, 三氟甲基或氨基,

Z代表具有下述结构的基团



R³代表氢, 羟基, -NR⁷R⁸, 羟甲基或-CH₂-NR⁷R⁸,

其中:

R^7 代表氢，可被羟基任意取代的 C_1-C_2 烷基，或代表烷氧基部分含有1至4个碳原子的烷氧羰基，或 C_1-C_3 脂酰基，和

R^8 代表氢或甲基，

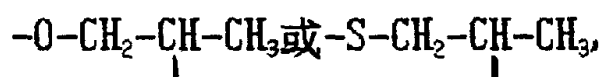
R^4 代表氢，直链或支链 C_1-C_3 烷基或环丙基，

R^5 代表氢或甲基，

B代表 $-CH_2-$ ，O或直接键，

A代表N或 $C-R^9$ ，其中

R^9 代表H，氯，氟，甲基，三氟甲基，羟基或甲氧基，或与 R^1 一同形成具有下式结构的桥：



的化合物及它们的可药用的水合物和酸加成盐以及通过使其碱化形成的该羧酸的碱金属盐，碱土金属盐，银盐和钡盐。

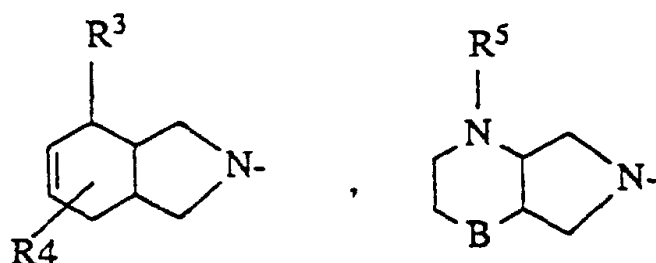
特别优选的式1化合物是其中：

R^1 代表甲基，乙基，可被氟任意取代的环丙基，或可被氟单取代或二取代的苯基，

R^2 代表氢，甲基或乙基，

X^1 代表氢，氟，三氟甲基或氨基，

Z代表下式结构的基团：



其中：

R^3 代表氢，羟基， $-NR^7R^8$ ，羟甲基或 $-CH_2-NR^7R^8$ ，

其中:

R^7 代表氢, 甲基, 烷氧基部分含有1至4个碳原子的烷氧羰基,
或 C_1-C_3 脂酰基,

R^8 代表氢或甲基,

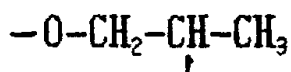
R^4 代表氢, 直链或支链 C_1-C_3 烷基或环丙基,

R^5 代表氢或甲基,

B代表 $-CH_2-$, O或直接键,

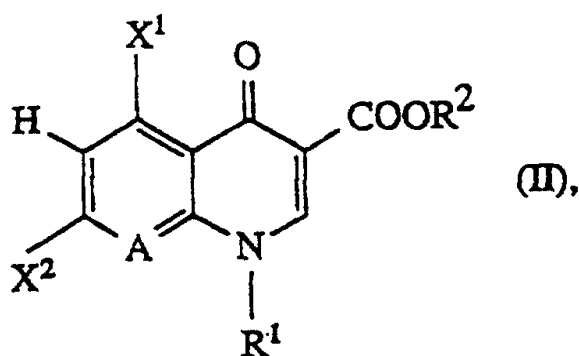
A代表N或C- R^9 , 其中:

R^9 代表H, 氯, 氟, 甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 或与 R^1 一同
形成具有下式结构的桥:



的化合物以及它们的可药用水合物和酸加成盐以及通过使其碱化所形成的该羧酸的碱金属盐, 碱土金属盐, 银盐和钡盐。

此外, 还发现式(I)化合物可通过使如下的式(II)化合物与式(III)化合物反应制得, 如果需要, 在酸清除剂存在下进行。



其中:

R^1 , R^2 , X^1 和A的定义同上, 且

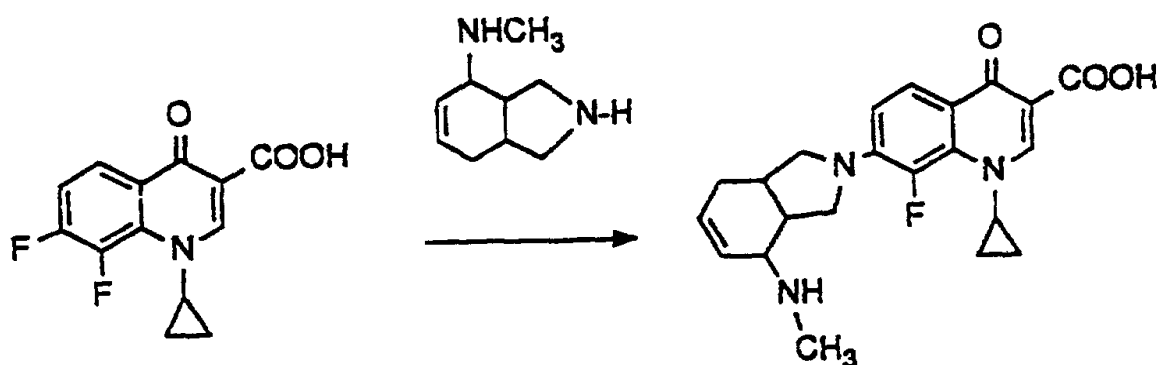
X^2 代表卤素, 特别是氟或氯,



其中:

Z的定义同上。

例如，如果使用1-环丙基-7, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸和4-甲氨基-1, 3, 3a, 4, 7, 7a-六氢异吲哚，则反应过程可用下列反应式表示：



用作原料化合物的式(II)化合物是已知的或可按已知方法制得。如果需要，它们可以外消旋体，对映体或纯非对映体形式使用。

下列化合物可作为实例：

- 1-环丙基-7, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸，
- 7-氯-1-环丙基-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸，
- 7-氯-1-乙基-8-氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸，
- 1-乙基-7-氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸，
- 7-氯-1-乙基-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸乙酯，
- 7, 8-二氯-1-乙基-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸，
- 1-乙基-7-氟-8-甲基-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸，
- 7-氯-1-(4-氟苯基)-1, 4-二氢-5-甲基-4-氧代-1, 8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯，
- 8-氯-1-氯丙基-5, 7-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸乙酯，
- 5-氨基-1-环丙基-7, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸乙酯，

1-环丙基-5,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸乙酯,
 1-环丙基-7-氟-1,4-二氢-8-甲基-4-氧代-3-喹啉甲酸,
 1-环丙基-7,8-二氟-1,4-二氢-5-甲基-4-氧代-3-喹啉甲酸,
 5-溴-1-环丙基-7,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸,
 5-氯-1-环丙基-7,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸,
 1-环丙基-7-氟-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉甲酸,
 7,8-二氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸,
 8-氯-7-氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸,
 7-氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸,
 10-氟-2,3-二氢-3-甲基-7-氧代-7H-吡啶并[1,2,3-d,e][1,4] 苯并恶嗪-6-甲酸;
 10-氯-2,3-二氢-3-甲基-7-氧代-7H-吡啶并[1,2,3-d,e][1,4] 苯并恶嗪-6-甲酸;
 10-氯-8-氟-2,3-二氢-3-甲基-7-氧代-7H-吡啶并[1,2,3-d,e][1,4] 苯并恶嗪-6-甲酸;
 10-氯-2,3-二氢-3-甲基-8-硝基-7-氧代-7H-吡啶并[1,2,3-d,e][1,4] 苯并恶嗪-6-甲酸;
 10-氯-2,3-二氢-3,8-二甲基-7-氧代-7H-吡啶并[1,2,3-d,e][1,4] 苯并恶嗪-6-甲酸;
 8-氯-6,7-二氢-1-氧代-1H,5H-苯并[ij]喹嗪-2-甲酸,
 8-氯-1-环丙基-7-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸,
 7,8-二氟-1-(2-氟环丙基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸,
 8-氯-7-氟-1-(2-氟环丙基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸,
 1-环丙基-7,8-二氟-5-三氟甲基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸,

1-环丙基-5,7-二氟-8-三氟甲基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸,
7-氯-1-环丙基-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-甲酸, 和
7-氯-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-甲酸,

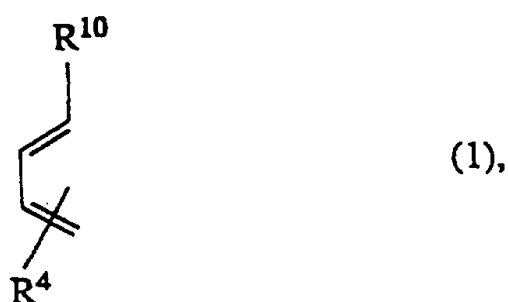
一些用作原料化合物的式(Ⅲ)胺是已知的。手性胺可以外消旋体或对映体纯化合物或非对映体纯化合物的形式被使用。

下列化合物可作为实例:

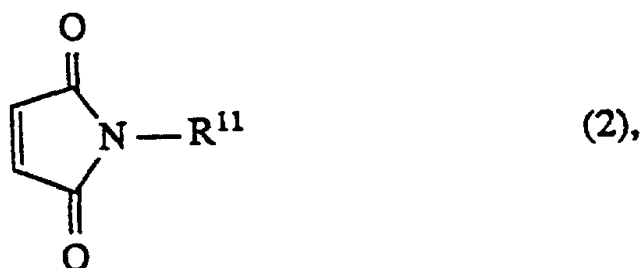
2,7-二氮杂二环[3,3,0]辛烷,
2,8-二氮杂二环[4,3,0]壬烷,
2-甲基-2,8-二氮杂二环[4,3,0]壬烷,
2-氧杂-5,8-二氮杂二环[4,3,0]壬烷,
5-甲基-2-氧杂-5,8-二氮杂二环[4,3,0]壬烷,
4-氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚,
4-甲氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚,
5-甲基-4-甲氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚,
7-甲基-4-甲氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚,
7a-甲基-4-甲氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚,
6,7-二甲基-4-甲氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚,
4-二甲氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚,
4-乙氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚,
4-氨乙基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚,
4-甲氨基甲基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚,
4-羟基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚,
4-异丙基-4-甲氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚,

4-氨基-7-异丙基-1, 3, 3a, 4, 7, 7a-六氢异吲哚,
 4-羟甲基-1, 3, 3a, 4, 7, 7a-六氢异吲哚,
 4-氨基-7-环丙基-1, 3, 3a, 4, 7, 7a-六氢异吲哚。

大多数取代的1, 3, 3a, 4, 7, 7a-六氢异吲哚是新的, 例如它们可通过下述反应制得, 通过式(1)二烯与式(2)的亲二烯体的狄尔斯-阿德尔反应, 继之还原羰基, 并且, 如果需要, 消去保护基。



其中R⁴的定义同上, R¹⁰的定义与R³的定义相同或代表能够转换成R³的官能团,



其中R¹¹代表氢或保护基如三甲基甲硅烷基, 苄基, C₁-C₄烷基苯甲基, 甲氧苄基或benzylhydryl。

狄尔斯-阿德尔反应的适宜稀释剂包括所有惰性有机溶剂, 这些溶剂优先包括醚如二异丙醚, 二正丁醚, 二甲氧基乙烷, 四氢呋喃及苯甲醚, 烃, 例如象己烷, 甲基环己烷, 甲苯, 二甲苯和苯, 以及卤代烃, 例如象氯仿, 1, 2-二氯乙烷和氯苯。但是, 上述狄尔斯

—阿德耳反应也可在无溶剂条件下进行。

反应温度可在相当大的范围内变化，通常，上述反应在约 -20°C 和 $+200^{\circ}\text{C}$ 之间，优选在 -20°C 和 $+150^{\circ}\text{C}$ 之间进行。狄尔斯—阿德耳反应通常在大气压下进行，然而为了加快反应，也可以使用最高达 1.5GPa 的压力。

所述羰基基团可用复合氢化物还原。在路易斯酸催化剂如三甲基氯硅烷，醚合三氟化硼或氯化铝存在下可使用的氢化物如氢化铝锂，硼氢化锂，三乙基硼氢化锂，氢化双-[2-甲氧乙氧基] 铝钠或硼氢化钠。

可使用的稀释剂为醚，例如象乙醚，四氢呋喃，二恶烷或二甲氧基乙烷，以及烃，例如象己烷，甲基环己烷和甲苯，或为它们的混合物。

反应温度可在 -40 和 $+180^{\circ}\text{C}$ 之间，优选 0°C 和 140°C 之间的范围内变化。通常，还原在大气压下进行，但也可以减压或超大气压下进行。

推荐使用 100 和 1000KPa 间的压力，以使得用低沸点溶剂能达到较高的反应温度。

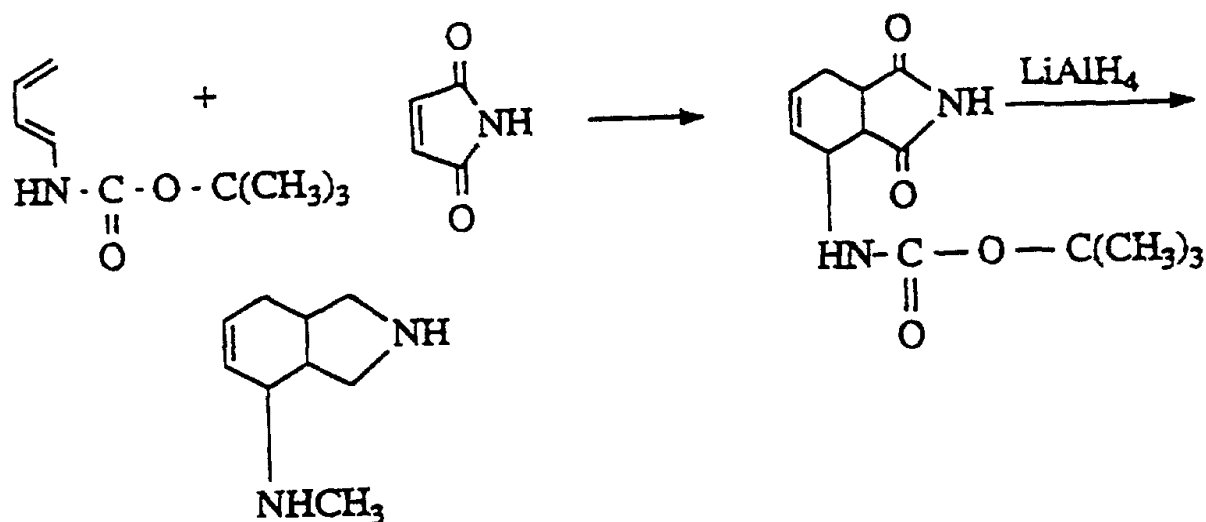
所用复合氢化物的量至少与还原所需的化学计量相当，然而通常使用过量，优选 30% 和 300% 间的复合氢化物。

可能存在的保护基一般通过保护基化学的公知方法消去(例如，参见T.W.Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons New York 1981)。

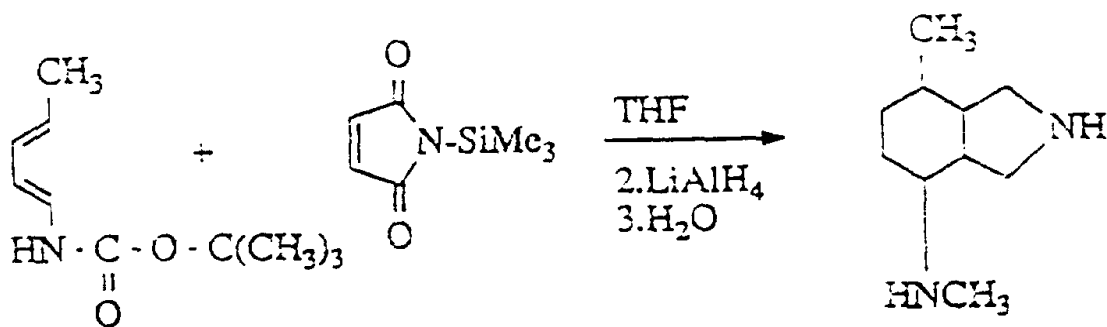
式(1)和(2)起始物为已知的或可通过公知的有机化学方法制备[例如，参见J. Am Chem. Soc. 100 , 5179 (1978), J. Org. Chem 43 , 2164

(1978), DE 3, 927, 115, J. Org. Chem. 40, 24(1975)]。

如果, 例如, 使用1-(叔丁氧羰基氨基)-1, 3-丁二烯和马来酰亚胺作原料及氢化铝锂作还原剂, 则此反应过程可用下列反应式表示:



在该制备方法的一个具体实施方案中如果使用了适当溶剂, 例如象四氢呋喃, 则所有步骤可以在不分离中间体的情况下进行。如果, 例如, 使用1-(叔丁氧羰基氨基)-1, 3-戊二烯和N-三甲基甲硅烷基-马来酰亚胺作原料, 则该反应过程可用下列反应式表示:



在该情况下可使用 NMR谱检测环己烯环所有取代基相互间的顺式排列。

式(II)与式(III)的反应, (其中式(III)化合物也可以其盐, 例如象盐酸盐的形式被使用), 优选在稀释剂中进行。所述稀释剂如二

甲基亚砷，N,N-二甲基甲酰胺，N-甲基吡咯烷酮，六甲基磷酰三胺(hexamethyl-phosphoric triamide)，四氢噻吩砷，乙睛，水，醇，如甲醇，乙醇，正丙醇，异丙醇，乙二醇-甲醚或吡啶。也可使用这些稀释剂的混合物。

可使用的酸结合剂均为惯用的无机和有机酸结合剂。它们优选包括碱金属氢氧化物，碱金属碳酸盐，以及有机胺和脒。下列逐一所述的酸结合剂特别合适：三乙胺，1,4-二氮杂二环[2,2,2]辛烷(DABCO)，1,8-二氮杂二环[5,4,0]-十一碳-7-烯(DBU)或过量胺(III)。

该反应温度可在相当大的范围内变化。通常，该反应在约20和200°C之间，优选80和180°C之间进行。

该反应可在大气压下进行，但也可在升高的压力下进行。通常该反应在约1和100bar之间，优选1和10bar之间的压力下进行。

进行按照本发明的反应时，每摩尔化合物(II)使用1至15mol，优选1至6mol化合物(III)。

反应过程中游离氨基可通过用适宜的氨基保护基，例如用叔丁氧羰基基团加以保护，并且在反应结束后通过用适宜酸，如盐酸或三氟乙酸处理使其再变成游离氨基（参见Houben-Weyl, Methoden der-Organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Vol. E4, P. 144(1983); J.F.W. Mcomie, Protective Groups in Organic Chemistry(1973), P43)。

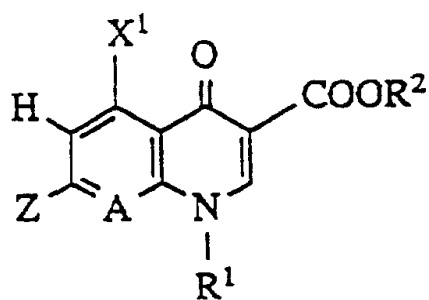
本发明的酯可通过下述反应制得：在约0至100°C，优选0至50°C下，将通过使羧酸碱化而形成的本发明羧酸的碱金属盐(该化合物可在氮原子上通过保护基，如叔丁氧羰基基团任意被保护)与合适的卤代烷基衍生物在溶剂中反应，所述溶剂如二甲基甲酰胺，二甲基乙酰

胺，N-甲基吡咯烷酮，二甲基亚砷或四甲基脲。

本发明化合物的酸加成盐可按惯用方法制备，例如象通过将甜菜碱溶于足量酸的水溶液中并用与水可混溶的有机溶剂如甲醇，乙醇，丙酮或乙腈沉淀盐的方式。也可以将等量甜菜碱和酸在水或醇如乙二醇-甲醚中加热，随后将混合物蒸发至干或抽吸滤出沉淀的盐。可药用的盐可被理解为是，例如，盐酸，硫酸，乙酸，乙醇酸，乳酸，琥珀酸，柠檬酸，酒石酸，甲磺酸，4-甲苯磺酸，半乳糖醛酸，葡糖酸，双羟萘酸，谷氨酸或天冬氨酸的盐。

本发明羧酸的碱金属盐或碱土金属盐可通过例如象将甜菜碱溶于不足化学计量的碱金属氢氧化物溶液或碱土金属氢氧化物溶液中，过滤除去未溶的甜菜碱并将滤液蒸发至干的方式制得。可药用的盐为钠，钾或钙盐。相应的银盐可通过使碱金属盐或碱土金属与合适的银盐如硝酸银反应制得。

除实施例中所述本发明化合物之外，还可以制备下述表中所列化合物，这些化合物可以外消旋体或对映纯或非对映体纯的形式存在：



R¹

R²

X¹

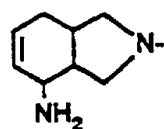
Z

A

环丙基

H

H

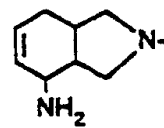


C-H

环丙基

乙基

H

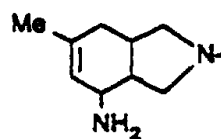


C-H

环丙基

H

H

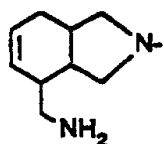


C-Cl

环丙基

H

H

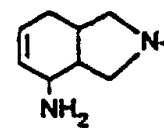


C-Cl

环丙基

乙基

H

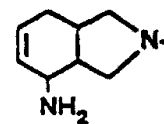


C-Cl

环丙基

-CH₂-CH₂-NH₂

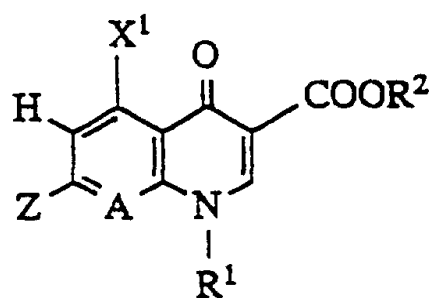
H



C-Cl

Me代表甲基

续 1



R¹

R²

X¹

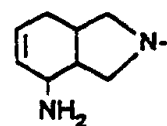
Z

A

环丙基

-CH₂-CH₂-OCH₃

H

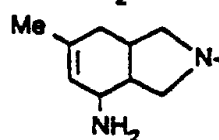


C-Cl

环丙基

H

H

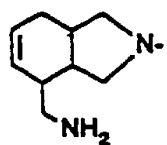


C-F

环丙基

H

H

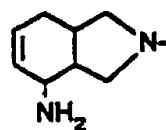


C-F

环丙基

乙基

H

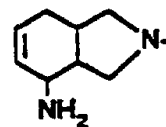


C-F

环丙基

-CH₂-CH₂-NH₂

H

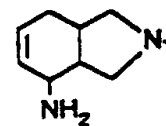


C-F

环丙基

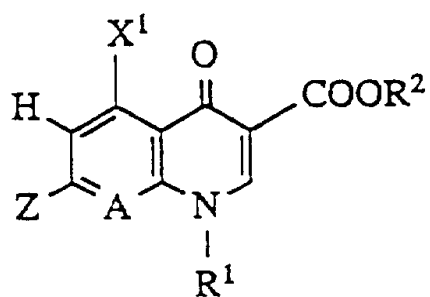
-CH₂-CH₂-OCH₃

H



C-F

续



R¹

R²

X¹

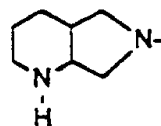
Z

A

环丙基

H

F

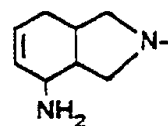


C-F

环丙基

乙基

F

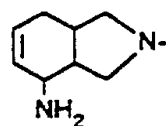


C-F

环丙基

H

NH₂

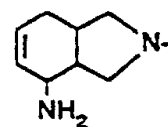


C-F

环丙基

H

-CF₃

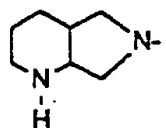


C-F

乙基

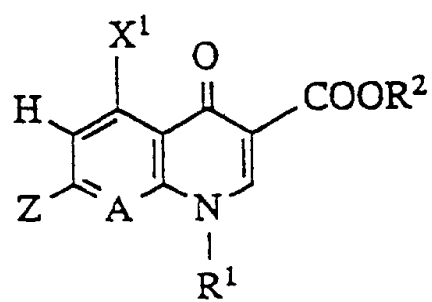
H

H



C-Cl

续



R¹

R²

X¹

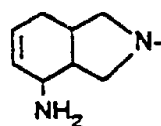
Z

A

乙基

乙基

H

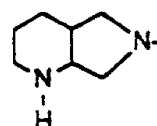


C-Cl

2,4-二氟苯基

H

H

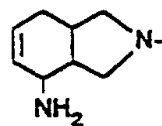


C-Cl

2,4-二氟苯基

乙基

H

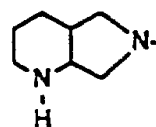


C-Cl

乙基

H

H

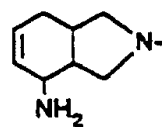


C-F

乙基

H

H

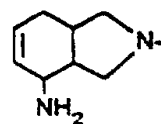


C-F

乙基

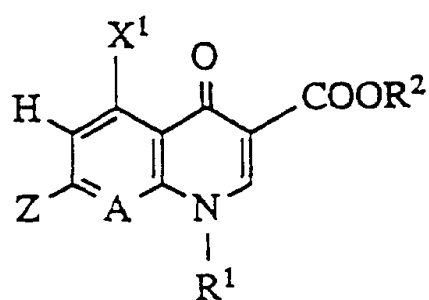
乙基

H



C-F

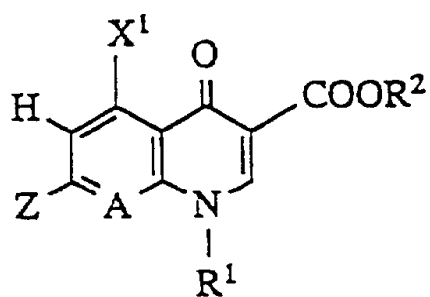
续



R^1 R^2 X^1 Z A

2,4-二氟苯基	H	H		C-F
2,4-二氟苯基	H	H		C-F
2,4-二氟苯基	乙基	H		C-F
环丙基	H	H		C-CH₃
环丙基	H	H		C-CH₃
环丙基	H	H		N

续

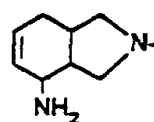


R¹ R² X¹ Z A

环丙基

H

H

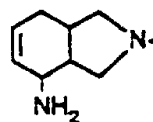


N

环丙基

乙基

H

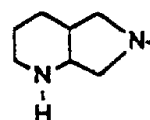


N

2,4-二氟苯基

H

H

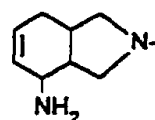


N

2,4-二氟苯基

H

H

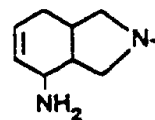


N

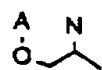
2,4-二氟苯基

乙基

H

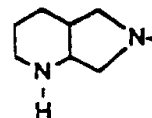


N



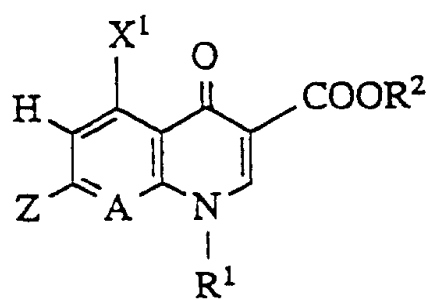
H

H



见 R¹

续



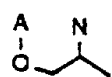
R¹

R²

X¹

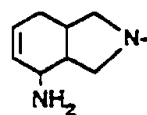
Z

A

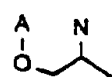


H

H

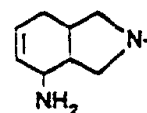


see R¹



乙基

H

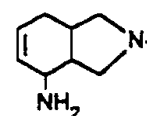


see R¹

环丙基

H

Br

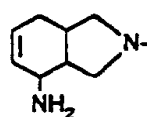


C-F

环丙基

H

Cl

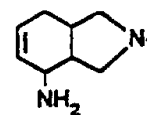


C-F

环丙基

乙基

Br

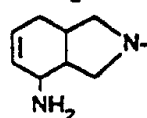


C-Cl

环丙基

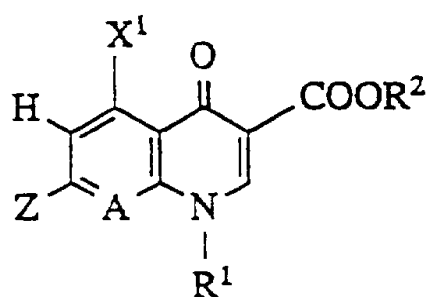
H

Cl



C-Cl

续



R¹

R²

X¹

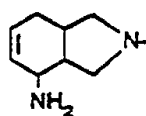
Z

A

环丙基

H

H

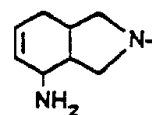


C-CH=CH₂

环丙基

H

H

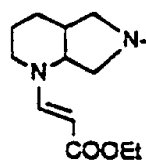


C-C≡CH

环丙基

H

H

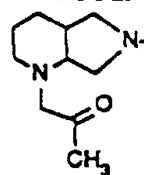


C-Cl

环丙基

H

H



C-Cl

Et代表乙基

本发明化合物具有强有效的抗菌活性而同时具有低毒性，并显示出对革兰氏阳性和革兰氏阴性微生物具有广谱抗菌作用，特别是对肠杆菌科；尤其还对那些对各种抗菌素如象青霉素，先锋霉素，氨基苷类，磺胺和四环素有抵抗性的细菌有作用。

这些有用的特性使之可被用作药物中的化学治疗活性化合物，并可作为无机或有机物的防腐剂，尤其是对所有类型的有机物，例如，聚合物。润滑剂，染料，纤维，皮革，纸张和木材，食品和水。

本发明化合物对极其广谱的微生物有活性。使用这些化合物可以抗革兰氏阴性和革兰氏阳性细菌以及类似细菌的微生物并可预防，缓解和／或治疗由这些病原体引起的疾病。

本发明化合物的特点在于对休眠和抵抗性微生物具有改进活性。对休眠细菌，即不显示可检测生长的细菌，本发明化合物的作用浓度远低于先前已知物。与先前已知化合物相比所显示的优点不仅适用于所用的量而且也适用于杀伤速度。该结果可在处理革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌的情况下观察到，特别是对金黄色葡萄球菌，铜绿假单胞菌，粪肠球菌和大肠埃希氏菌。

本发明化合物对被归为对可比较物低敏感类的细菌也令人惊奇地显示出增高的活性，特别是对金黄色葡萄球菌，大肠埃希氏菌，铜绿假单胞菌和类肠球菌。

本发明化合物对细菌和类细菌微生物特别有效。因而它们特别适合预防和化学治疗由这些病原体引起人体和动物体中的局部和全身感染。

此外，本发明化合物还适于抗原生动物糖(Protozoonoses)和蠕虫糖(Helminthoses)。

本发明化合物可以各种药物制剂形式使用。可以提及的优选的药物制剂为片剂，包衣片剂，胶囊，丸剂、粒剂、栓剂、溶液，悬浮液和乳状液。糊剂，软膏，凝胶体，乳膏，洗剂，粉剂及喷雾剂。

在ISO-Sensitest琼脂(Oxoid)上通过系列稀释法试验测定最低抑制浓度(MIC)，对各测试物，制备一系列含有各种活性物浓度的琼脂板，所述浓度在每种情况下以两倍的稀释比率降低。该琼脂板用多点接种器(Multipoint inoculator)(Denley)接种。对于接种，使用预先按每接种点含有大约 10^4 群落形成单位方式稀释的病原体的过夜培养物。接种后的琼脂板在37℃培养，约20小时后观察到微生物的生长。MIC值($\mu\text{g/ml}$)表示肉眼观察无生长时的最低活性化合物浓度。

本发明某些化合物以及与其比较作为参考化合物的7-(3-氨基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-8-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸(Journal of Medicinal Chemistry 35, 198(1992))的MIC值列于下述表中。

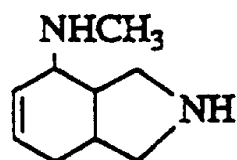
表：MIC值

	菌 种	株	实施例编号				参考化合物
			7	8	20	21	
5	大肠埃希氏菌	Neumann	0.0078	0.015	0.03	0.015	0.031
		455/7	0.5	0.5	1	0.5	1
	肺炎克氏杆菌	8085	0.015	0.03	0.03	0.3	0.062
		63	0.015	0.03	0.03	0.3	0.062
10	普罗威登斯菌属	12012	0.015	0.06	0.06	0.06	0.06
		12052	1	1	1	1	2
	藤黄微球菌	9341	0.03	0.06	0.06	0.125	0.5
15	金黄色葡萄球菌	ICB 25701	0.06	0.06	0.25	0.25	4
		1756	0.0039	0.0078	0.015	0.015	0.125
		133	0.0039	0.0078	0.03	0.015	0.125
		25768	2	2	4	2	16
20	粪肠球菌	27101	0.015	0.06	0.06	0.06	0.25
		9790	0.03	0.06	0.06	0.06	0.25
	乙酸钙不动杆菌	14068	0.015	0.03	0.06	0.03	0.25

中间体的制备

实施例A

4-甲氨基-1, 3, 3a, 4, 7, 7a-六氢异吲哚,



方法 I

将14.4g(60mmol)70%1-(叔丁氧羰基氨基)-1,3-丁二烯[J. Org. Chem. 43, 2164(1978)]的30ml无水四氢呋喃溶液滴加到预先加入的10.1g(60mmol) N-三甲基甲硅烷基马来酰亚胺[J. Org. Chem. 40, 24(1975)]的30ml无水四氢呋喃混合物中。待放热反应平息后, 继续回流1小时。

然后在氮气氛下将冷却的反应混合物滴加到预先加入的在 200 ml无水四氢呋喃中的7.6g(0.2mol)氢化铝锂中。然后将此混合物回流14小时。待反应混合物冷却后接连地滴加处于23ml四氢呋喃中的7.6g水, 7.6g 10%浓度的氢氧化钠溶液和22.8g水。滤去所得盐, 并将滤液真空浓缩。所得残留物(10.3g)在87°C/0.8mbar下蒸馏。

馏出液溶于80ml无水戊烷中, 过滤混合物, 将产物冷却至-70°C 结晶。

产量: 3.3g, 熔点: 72—82°C。

上述产物用等摩尔量ZN盐酸处理得到熔点为265—268°C的4-甲氨基-1, 3, 3a, 4, 7, 7a-六氢异吲哚二盐酸盐(用甲醇结晶)。

方法II

a)4-(叔丁氧羰基氨基)-1,3-二氧代-1,3,3a,4,7,7a六氢异吲哚。

将温度维持在20至30℃下，先加入溶在200ml无水四氢呋喃中的48.8g(0.5mol)马来酰亚胺，然后滴加入120g(0.5mol)约70% 1-(叔丁氧羰基氨基)-1,3-丁二烯的500ml无水四氢呋喃溶液，室温下续搅拌过夜。然后将混合物浓缩并用乙酸乙酯重结晶，得到熔点为177至182℃的产物57g，由母液中又得到熔点为158至160℃的产物13g。

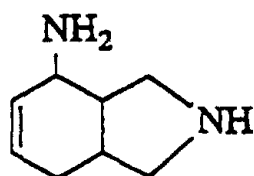
b)4-甲氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚

氮气氛下将27.1g(0.71mol) 氢化铝锂加到300ml无水四氢呋喃中，并滴加入57g(0.21mol)4-(叔丁氧羰基氨基)-1,3-二氧代-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚的570ml无水四氢呋喃溶液。混合物接着回流过夜。待混合物冷却后，依次向此定量混合物内滴加入处于82ml四氢呋喃的27.1g水，27.1g10%浓度的氢氧化钠溶液和81.3g水。抽吸滤去生成的盐并用四氢呋喃洗涤，并真空浓缩滤液，残留物在高真空下蒸馏。

产量:19.1g

实施例B

4-氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚



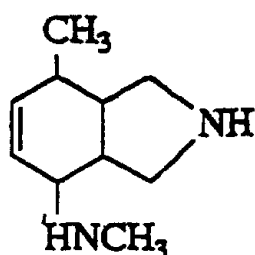
将13.3g(50mmol)4-叔丁氧羰基氨基-1,3-二氧代-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚(来自实施例A,方法II)在166ml三氟乙酸中室温搅拌过夜。然后在10mbar下蒸去三氟乙酸,并将残留物在50℃和高真空下从残留酸中分离出来。所得产物随后溶于无水四氢呋喃中并真空浓缩。此残留物溶于100ml无水四氢呋喃中并在氮气氛下将该混合物滴加到11.3g(0.3mol)氢化铝锂的300ml无水四氢呋喃溶液中。接着将所得混合物回流16小时。待混合物冷却后依次滴加入处于34ml四氢呋喃的11.3g水,11.3ml10%浓度氢氧化钠溶液和34ml水。抽吸滤去沉淀并用四氢呋喃洗涤。浓缩滤液并蒸馏残余物。

产量:2.2g,含量:92%(气相色谱测定)。

沸点:70℃/0.2mbar。

实施例C

7-甲基-4-甲氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚

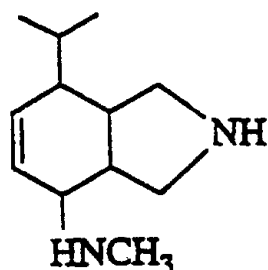


类似实施例A,方法I,将21.9g(0.12mol)1-(叔丁氧羰基氨基)-1,3-戊二烯与20.3g(0.12mol)N-三甲基甲硅烷基马来酰亚胺反应,所得产物随后用15.2g(0.4mol)氢化铝锂还原。粗产物用四氢呋喃重结晶。

产量:6.2g,熔点:106—108℃。

实施例D

7-异丙基-4-甲氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚



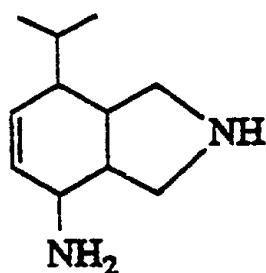
将50g(0.24mol)1-(叔丁氧羰基氨基)-5-甲基-1,3-己二烯与23g(0.24mol)马来酰亚胺一同在75ml乙醇和75ml水中搅拌回流24小时。待混合物冷却后，抽吸滤出固体并用水洗涤，干燥后得到56.3g(理论值的76%)熔点为192—195℃的固体。取15g(0.049mol)上述固体与11g(0.29mol)氢化铝锂一同在300ml四氢呋喃中回流搅拌10小时。冷却后，混合物用10ml水水解，抽吸滤去沉淀并用四氢呋喃洗涤，将合并的滤液蒸发至干，得到8.7g固体，该固体通过结晶(石油醚/乙酸乙酯=1:5)纯化。

产量: 43.5g(51%理论值)。

熔点: 76—81℃。

实施例E

4-氨基-7-异丙基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚

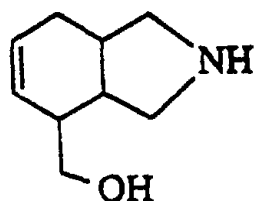


该化合物按类似实施例B的方法制得。

- 10 ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.95 (6H); 2.3-2.7 (m, 7H); 5.75 (2H).
 IR: m/e (% 相对强度.): 180 [M^+] (7); 163 (45); 120 (100); 67 (100).

实施例F

4-羟甲基-1, 3, 3a, 4, 7, 7a-六氢异吲哚



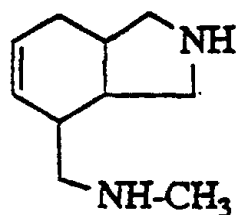
将在100ml二恶烷中的25g(0.22mol)2,4-戊二烯甲酸甲酯和20g(0.21mol)马来酰亚胺搅拌回流40小时。将浓缩后所得油(51g)在350ml四氢呋喃和20g(0.52mol)氢化铝锂中搅拌回流16小时。冷却后,混合物用63ml水,63ml10%浓度氢氧化钠溶液及最后用60ml水水解,抽吸滤去沉淀并用四氢呋喃洗涤数次。将合并的滤液浓缩并在高真空下蒸馏。

产率:10g(30%理论值)。

沸点:96—115°C/0.07mbar。

实施例G

4-甲氨基甲基-1, 3, 3a, 4, 7, 7a-六氢异吲哚



a)1-叔丁氧羰基氨基-2,4-戊二烯

室温下将1-氨基-2,4-戊二烯(P.A.Grieco等,Tetrahedron 42, 2847 [1986])与碳酸二叔丁酯在二恶烷中于PH8-10下反应12小时,定量得到1-叔丁氧羰基氨基-2,4-戊二烯,为浅色油状物。

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.45 (9H), 3.78 (2H); 4.65 (br., 1H); 5.05-5.21 (m, 2H); 5.60-5.75 (m, 1H); 6.08-6.42 ppm (m, 2H).

b) 4-叔丁基氧羰基氨基甲基-1,3-二氧代-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚

将30g(0.16mol)1-叔丁氧羰基氨基-2,4-戊二烯和16g(0.16mol)马来酰亚胺一同在120ml二恶烷中回流搅拌12小时。待混合物冷却后,将其浓缩至其体积的一半,抽吸滤出固体。

产量: 35.3g(76%)

熔点: 197.5-198.5°C

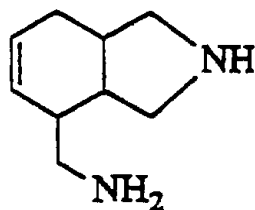
c) 4-甲氨基甲基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚

按类似于实施例A,方法IIb所述方法,将4-叔丁基氧羰基氨基甲基-1,3-二氧代-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚用氢化铝锂还原,得到一黄色油状物。

沸点 = 78°C/0.05mbar。

实施例H

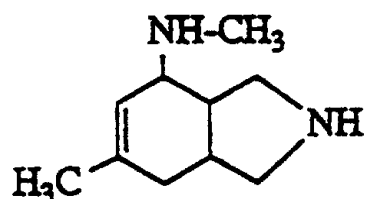
4-氨基甲基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚



按类似实施例B所述的方法,使用4-叔丁基氧羰基氨基甲基-1,3-二氧代-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚制得标题化合物。沸点 = 135-140°C/0.1mbar。

实施例I

6-甲基-4-甲氨基-1, 3, 3a, 4, 7, 7a-六氢异吲哚



a) 4-(叔丁氧羰基氨基)-1, 3-二氧代-6-甲基-1, 3, 3a, 4, 7, 7a-六氢异吲哚

该反应按类似于实施例A/方法II a的方法在二噁烷中采用1-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-1, 3-丁二烯来进行反应。

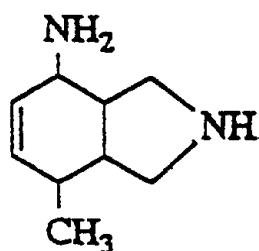
熔点: 135°C。

b) 6-甲基-4-甲氨基-1, 3, 3a, 4, 7, 7a-六氢异吲哚

类似实施例B, 将实施例Ia)的产物(5.6g(20mmol)) 和2.2g(60mmol)氢化铝锂在60ml四氢呋喃中一同回流15小时。蒸馏处理后得到1.2g沸点为68—71°C/0.2-0.3mbar产物。

实施例J

4-氨基-7-甲基-1, 3, 3a, 4, 7, 7a-六氢异吲哚



a) 4-(叔丁氧羰基氨基)-1, 3-二氧代-7-甲基-1, 3, 3a, 4, 7, 7a-六氢异吲哚

该反应使用1-叔丁氧羰基氨基-1, 3-戊二烯按类似实施例A/方

法 II a 的方法来进行, 并将反应产物用二噁烷重结晶。

产率: 79%。

熔点: 298—211°C。

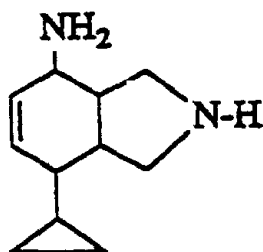
b) 4-氨基-7-甲基-1, 3, 3a, 4, 7, 7a-六氢异吲哚

类似实施例B, 使用实施例Ja)的产物, 得到沸点为83—92°C/0.1 mbar的油状游离胺, 将此油状体放置结晶。

含量: 90%(气相色谱测定)。

实施例K

4-氨基-7-环丙基-1, 3, 3a, 4, 7, 7a-六氢异吲哚



a) 4-(叔丁氧羰基氨基)-7-环丙基-1, 3-二氧代-1, 3, 3a, 4, 7, 7a-六氢异吲哚

将1-叔丁氧羰基氨基-4-环丙基-1, 3-丁二烯(按类似J. Org. Chem, 43, 2164 [1978]中所述方法制备; IR(CCl₄): 330, 1720, 1605 cm⁻¹按类似于实施例A/方法II的方法反应。

熔点: 195.5—196.5°C。

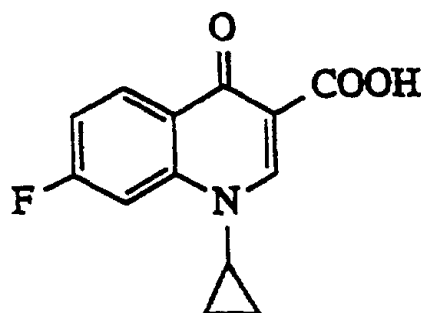
b) 4-氨基-7-环丙基-1, 3, 3a, 4, 7, 7a-六氢异吲哚

类似实施例B, 将实施例Ka)的产物与氢化铝锂反应得到粘性油状物。

FAB MS(甘油/二甲基亚砷): m/e(79 [M+H]⁺)。

实施例L

1-环丙基-7-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉-甲酸



a)(2,4-二氟苯甲酰基)丙二酸二乙酯

在0℃将13.47g(0.14mol)氯化镁加到140ml无水乙腈中，并在冰浴冷却下滴加23.5g(0.14mol)丙二酸二乙酯，接着在0℃滴加入28.17g(0.28mol)三乙胺，此混合物搅拌30分钟后在0℃滴加22.4g(0.14mol)2,4-二氟苯甲酰氟(us 4,847,442)，待混合物升至室温后继续搅拌过夜。混合物用90ml18%浓度盐酸处理并用二氯甲烷萃取，将二氯甲烷相用硫酸钠干燥并真空浓缩。

粗产量: 41.4g

b)(2,4-二氟苯甲酰基)乙酸乙酯

将置于130ml水中的41.4g粗(2,4-二氟苯甲酰基)丙二酸二乙酯和170mg对-甲苯磺酸回流8.5小时。混合物用二氯甲烷萃取，且将二氯甲烷相用水洗涤，用硫酸钠干燥并真空浓缩。

粗产量: 29.0g

c)2-(2,4-二氟苯甲酰基)-3-乙氧基丙烯酸乙酯

将29.0g(0.127mol)b的产物在29.98g(0.20mol)原甲酸乙酯和34.5g(0.34mol)乙酐中于150-160℃加热2小时。在最高达100℃的

浴温和高真空下蒸去所有挥发性组分，所得粗产物直接用于下步反应。

粗产量：28.4g

d) 3-环丙基氨基-2-(2,4-二氟苯甲酰基)丙烯酸乙酯

0℃下将置在220ml乙醇中的6.27g(0.11mol)环丙胺滴加到28.4g的粗产物中，并在室温下续搅拌2小时。加入220ml水，分离结晶出的产物。

产量：22.2g(54%理论值)。

熔点：71℃。

e) 1-环丙基-7-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸乙酯。

将29.5g(0.01mol) d步的产物在33ml 二甲基甲酰胺和 0.63g(0.015mol)氟化钠中于140℃加热6小时，冷却后，混合物用水处理，且分离结晶出的产物并于100℃干燥。

产量：2.1g(76%理论值)。

熔点：190—192℃。

f) 1-环丙基-7-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸

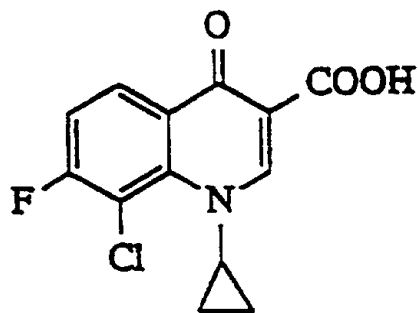
将2.75g(0.01mol) 1-环丙基-7-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸乙酯在12ml乙酸，12ml水和1.2ml浓硫酸的混合物中回流4小时，冷却后的反应混合物倾入冰—水中，滤出沉淀，水洗并在干燥柜中于100℃干燥。

产量：2.2g(89%理论值)。

熔点：291℃(分解)。

实施例M

8-氯-1-环丙基-7-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸



a) 3-氯-2,4-二氟苯甲酸

将200g(0.92mol)3-氯-2,4-二氟代三氟甲苯加到400ml浓硫酸中,此混合物在118℃下搅拌加热3小时。冷却后,将其倾到500冰上,抽吸滤出白色固体并于真空及60℃下干燥。

产量:172g(97%理论值)

熔点:173—175℃。

b) 3-氯-2,4-二氟苯甲酰氯

70℃将亚硫酸氯计量加到235g(1.22mol)3-氯-2,4-二氟苯甲酸的800ml甲苯和3ml二甲基甲酰胺的悬浮液中,直至形成清亮溶液且不再观察到有气体逸出为止。然后蒸去甲苯和过量的亚硫酸氯,随后蒸馏得到产物。

产量:256g(99%理论值)

沸点:108—110℃/22mbar

c) (3-氯-2,4-二氟苯甲酰基)丙二酸二乙酯

将3.9g(0.16mol)镁加入到8.6ml乙醇中,该反应用四氯化碳引发。在维持内部温度为50—60℃下滴加23.1g(0.144mol)丙二酸二乙酯的16.3ml乙醇溶液。混合物接着在60℃搅拌1小时,然后在-10至-5℃下滴加31.3g(0.148mol)3-氯-2,4-二氟苯甲酰氯的16ml甲苯溶液,并在0℃继续搅拌1小时随后使混合物升至室温并搅拌过夜。

反应混合物倾入冰—水中，用10ml浓硫酸酸化并用甲苯萃取。甲苯相用饱和氯化钠溶液洗涤，真空除去溶剂。

粗产量: 49.9g。

d)(3-氯-2,4-二氟苯甲酰基)乙酸乙酯

将49.9gC步所得粗产物在60ml和1.83g对—甲苯磺酸中回流4.5小时。当此定量混合物冷却后，用二氯甲烷萃取，二氯甲烷相用饱和氯化钠溶液洗涤，用硫酸钠干燥并真空浓缩。

粗产量: 37.3g。

e)2-(3-氯-2,4-二氟苯甲酰基)-3-乙氧基丙烯酸乙酯

将37.3gd步所得粗产物与33.4g(0.226mol)原甲酸乙酯和37.2g(0.365mol)乙酐一同在150—160℃加热2小时。先在真空下，随后在高真空和最高达100℃的浴温下除去过量试剂。

粗产量: 40.2g。

f)2-(3-氯-2,4-二氟苯甲酰基)-3-环丙氨基丙烯酸乙酯

将40.2ge步所得粗产物溶于100ml乙醇中，并在冰浴冷却下滴加入9.6g(0.168mol)环丙胺。室温下继续搅拌30分钟，接着将反应混合物用100ml冰—水处理，分离所沉淀的产物，水洗并在100℃干燥。

产量: 30.8g(63%理论值，以(c)为基准)。

熔点: 101-104℃。

g)8-氯-1-环丙基-7-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸乙酯

将在90ml二甲基甲酰胺中的15g(0.046mol)f步所得粗产物和7.2g(0.052mol)碳酸钾在140—150℃加热2小时。当该定量混合物冷却后，将其倾入水中，分离产物，水洗并在100℃干燥。

产量: 13.5g(95%理论值)

熔点: 149-153°C。

h) 8-氯-1-环丙基-7-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸

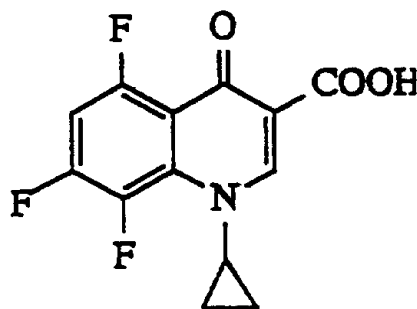
将13.5g(0.044mol)g步所得酯在52ml乙酸, 52ml水和5.2ml浓硫酸的混合物中回流4小时, 当该定量混合物冷却后, 将其倾入冰-水中, 分离产物, 用水彻底洗涤并在100°C干燥。

产量: 11.6g(94%理论值)

熔点: 192-193°C。

实施例N

1-环丙基-5,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸



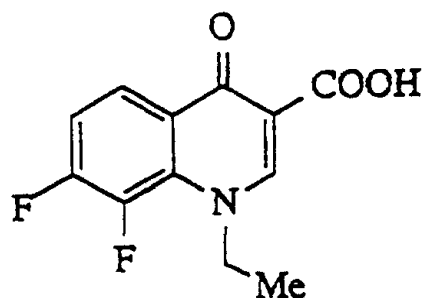
将36.7g(0.118mol)1-环丙基-5,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸乙酯(JP1, 308, 281)加到285ml乙酸, 190ml水和30ml浓硫酸的混合物中, 并将混合物回流2小时。此定量混合物倾到冰上, 并分离产物, 水洗并于100°C干燥。

产量: 31.6g(94%理论值)。

熔点: 218-220°C。

实施例O

1-乙基-7,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸



a) 2,3,4-三氟苯甲酰氯

50℃下通过计量旋管(worm)将1000g(5.68mol)2,3,4-三氟苯甲酸分批加到1300ml亚硫酸氯和5ml二甲基甲酰胺中。当计量加料结束后,将混合物回流至无气体逸出。然后蒸去过量的亚硫酸氯,并真空蒸馏产物。

产量:1027g(93%理论值)。

沸点:65℃/10mbar。

b) (2,3,4-三氟苯甲酰基)丙二酸二乙酯

将3.6g(0.148mol)镁屑加到8.1ml乙醇中,此反应用几滴四氯化碳引发,接着在内部温度为50和60℃范围内滴加21.8g(0.136mol)丙二酸二乙酯的15ml乙醇和58ml甲苯的溶液,随后在60℃继续搅拌一小时。在-10至-5℃下滴加27.6g(0.15mol)2,3,4-三氟苯甲酰氯的15.4ml甲苯溶液,并在0℃续搅拌一小时,随后使混合物升至室温并搅拌过夜。此定量混合物倾入60ml冰-水中,用9.7ml浓硫酸处理并用甲苯萃取。甲苯相用饱和氯化钠溶液洗涤并真空除去溶剂。

精产量:45.2g

c) (2,3,4-三氟苯甲酰基)乙酸乙酯

将45.2g b步所得粗产物在57ml水中中和1.66g对-甲苯磺酸中回流4.5小时。待定量混合物冷却后,用二氯甲烷萃取,并将二氯甲

烷相用饱和氯化钠溶液洗涤，用硫酸钠干燥并真空浓缩。

粗产量: 33g。

d) 3-乙氧基-2-(2,3,4-三氟苯甲酰基)丙烯酸乙酯

将33g c步所得产物和31.5g (0.213mol) 原甲酸乙酯和31.5g (0.344mol) 乙酐一同在150-160℃加热两小时。先真空，然后在最高达100℃的浴温及高真空下除去过量试剂。

粗产量: 34.5g

e) 3-乙氨基-2-(2,3,4-三氟苯甲酰基)丙烯酸乙酯

0℃下将9.06g (0.03mol) d步所得产物加到60ml乙醇中，滴加2.12ml (0.033mol) 70%浓度乙胺溶液。室温下继续搅拌4小时，滴加入60ml水，分离沉淀的产物，水洗并在约100℃干燥。

产量: 5.0g (55%理论值)。

熔点: 106-108℃。

f) 1-乙基-7,8-二氟-1,4-二氢-4-氧化-3-喹啉甲酸乙酯

将5.0g (0.017mol) e步所得产物和2.6g (0.091mol) 碳酸钾一同在30ml 二甲基甲酰胺中在100℃加热4小时。待此定量混合物冷却后，将其倾入冰-水中并分离产物，水洗并于100℃干燥。

产量: 3.6g (77%理论值)。

熔点: 164-166℃。

g) 1-乙基-7,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸

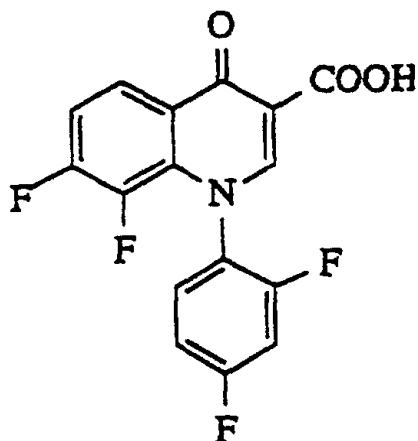
将3.5g f步所得产物在16ml乙酸，16ml水及1.6ml浓硫酸的混合物中于140℃加热4小时，待此定量混合物冷却后，将其倾入冰-水中并分离沉淀出的产物，水洗并于100℃干燥。

产量: 3.9g (99%理论值)。

熔点: 237-239℃。

实施例p

7,8-二氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸



a) 2-(2,3,4-三氟苯甲酰基)-3-(2,4-二氟苯基氨基) 丙烯酸乙酯。

按类似实施例0e的方法, 将9.06g0d步所得产物与4.26g(0.33mol) 2,4-二氟苯胺反应。

产量: 7.3g(63%理论值)。

熔点: 123-125℃。

b) 7,8-二氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸乙酯。

按类似于实施例0f的方法, 使7.3g (0.019mol)a步所得产物与2.96g(0.021mol)碳酸钾反应。

产量: 5.8g(83%理论值)。

熔点: 159-160℃。

c) 7,8-二氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸。

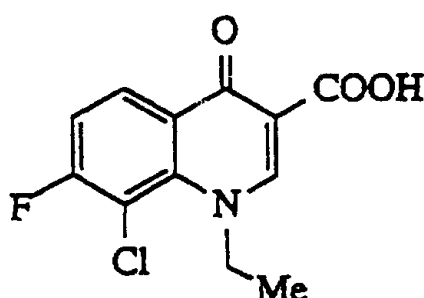
按类似于实施例0g的方法，使5.7g(0.016mol) b步所得产物的反应。

产量: 4.9g(94%理论值)

熔点: 222-224°C。

实施例Q

8-氯-1-乙基-7-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸



a) 2-(3-氯-2,4-二氟苯甲酰基)-3-乙基氨基丙烯酸乙酯

将9.55g(0.03mol)2-(3-氯-2,4-二氟-苯甲酰基)-3-乙氧基丙烯酸乙酯溶于66ml乙醇中，在冰冷却下滴加入2.12ml(0.033mol)70%浓度乙胺溶液，待混合物升至室温后继续搅拌过夜。加水之后，将产物分离，水洗并干燥。

产量: 6.3g(66%理论值)。

熔点: 107-109°C。

b) 8-氯-1-乙基-7-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸乙酯

将3.175g(0.01mol)a步所得产物以及1.56g(0.011mol)碳酸钾在20ml二甲基甲酰胺在100°C加热4小时。待定量混合物冷却后，将其倾入冰-水中，并分离产物，水洗并于100°C干燥。

产量: 2.8g(94%理论值)。

熔点: 167-169℃。

c) 8-氯-1-乙基-7-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸

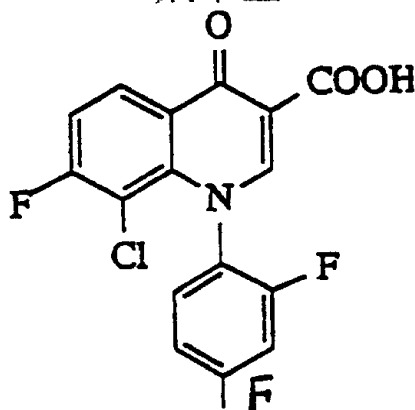
将2.7g(9.1mol)b步所得产物在11ml乙酸, 11ml水入1.1ml浓硫酸的混合物内回流4小时。此定量混合液用水洗涤, 并分离产物, 水洗并于100℃干燥。

产量: 2.4g(98%理论值)。

熔点: 211-212℃。

实施例R

8-氯-7-氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸



a) 2-(3-氯-1,4-二氟苯甲酰基)-3-(2,4-二氟苯氨基)丙烯酸乙酯。

将9.55g(0.03mol)2-(3-氯-2,4-二氟苯甲酰基)-3-乙氧基丙烯酸乙酯和4.26g(0.033mol)2,4-二氟苯胺按类似于实施例0a的方式反应。

产量: 9.4g(78%理论值)。

熔点: 115-116℃。

b) 8-氯-7-氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉

甲酸乙酯

将4.01g(0.01mol)a步所得产物与1.56g(0.011mol)碳酸钾在二甲基甲酰胺中按类似于实施例0b的方式反应。

产量: 3.3g(86%理论值)。

熔点: 183-185°C。

c) 8-氯-7-氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸。

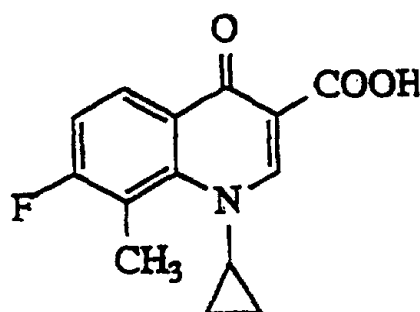
将3.2g(8.4mmol)b步所得酯按类似于实施例0c的方式水解。

产量: 2.7g(91%理论值)。

熔点: 204-206°C。

实施例S

1-环丙基-7-氟-1,4-二氢-8-甲基-4-氧代-3-喹啉甲酸。



a) 3-环丙氨基-2-(2,4-二氟-3-甲基苯甲酰基)丙烯酸乙酯

0°C下将2.3g(0.034mol)环丙胺滴加到搅拌的10g(0.034mol)3-乙氧基-2-(2,4-二氟-3-甲基苯甲酰基)丙烯酸乙酯(DE3,615,767)溶液内,并在室温下续搅拌30分钟。此定量混合物倾入冰-水中并用乙醇/水洗涤所沉淀出的产物。

产量: 6.5g(62%理论值)。

熔点: 96-97°C。

b) 1-环丙基-7-氟-1,4-二氢-8-甲基-4-氧代-3-喹啉甲酸乙酯

将6.5g(0.021mol) a步所得产物以及3.4g(0.025mol)碳酸钾在30ml二甲基甲酰胺中加热至140°C, 待定量混合物冷却后, 将其倾入冰-水中, 分离产物, 水洗并于100°C干燥。

产量: 5.5g(90%理论值)。

熔点: 167-168°C。

c) 1-环丙基-7-氟-1,4-二氢-8-甲基-4-氧代-3-喹啉甲酸。

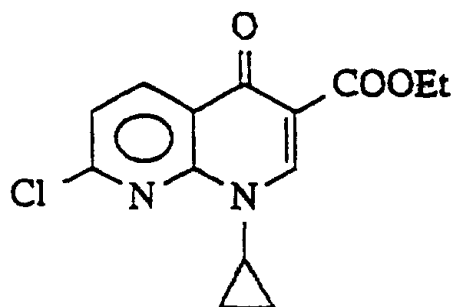
将4.5g(0.016mol)b步所得酯在18ml乙酸, 14ml水及1.6ml浓硫酸的混合物中回流2小时, 将此定量混合物倾入水中, 分离产物并用水彻底洗涤。

产量: 3.9g(93%理论值)。

熔点: 236-238°C。

实施例T

7-氯-1-环丙基-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯



a) (2,6-二氯烟酰基)丙二酸二乙酯

将7.21g(0.075mol)氯化镁在0°C加到75ml 无水乙腈内, 并在冰浴冷却下滴加12.12g(0.075mol) 丙二酸二乙酯, 随后在0°C滴加入15.34g(0.150mol)三乙胺, 将混合物搅拌60分钟后于0°C滴加17.0g

(0.075mol) 2,6-二氯烟酰氢 [Helvetia Chimica Acta 59, 222, (1976)], 待混合物升至室温继续搅拌过夜。混合物用80ml 18% 浓度盐酸处理并用甲基叔丁基醚萃取, 醚相用硫酸钠干燥并真空浓缩。

b) (2,6-二氯烟酰基)乙酸乙酯

将上述(2,6-二氯烟酰基)丙二酸二乙酯粗产物在45ml水和90mg 对-甲苯磺酸中回流2小时。混合物用二氯甲烷萃取, 并将二氯甲烷相用水洗涤, 用硫酸钠干燥并真空浓缩。粗产物经硅胶纯化(二氯甲烷为洗脱剂)。

产量: 14.2g(72%理论值, 两步计算)。

c) 2-(2,6-二氯烟酰基)-3-乙氧基丙烯酸乙酯

将43g (0.162mol) b步产物在38.1g (0.26mol) 原甲酸乙酯和42.4g(0.42mol) 乙酐中于150-160℃加热两小时。在最高达100℃的浴温下高真空蒸去所有挥发性组分, 所得粗产物直接用于下步反应。

粗产量: 50.5g

d) 3-环丙氨基-2-(2,6-二氯烟酰基)丙烯酸乙酯

0℃下将1.88g(0.33mol)环丙胺滴加到9.54gc步粗产物的66ml乙醇中, 室温下继续搅拌过夜。加入水, 并分离所结晶出的产物。

产量: 9.3g(94%理论值)

熔点: 123-124℃.

e) 1-环丙基-7-氯-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯

将3.29g(0.01mol)d步所得产物在20ml二甲基甲酰胺中和1.6g (0.019mol)碳酸钾中于100℃加热一小时。待此定量混合物冷却后,

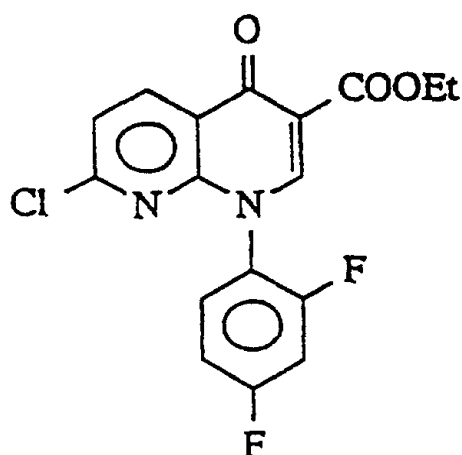
加水，并分离所结晶出的产物并于100℃干燥。

产量: 2.8g(95%理论值)

熔点: 187-190℃

实施例U

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



a) 2-(2,6-二氯烟酰基)-3-(2,4-二氟苯氨基)丙烯酸乙酯。

将处于66ml乙醇中的4.26g(0.33mol)2,4-二氟苯胺于0℃滴加到9.54g上述TC步粗产物中，并于室温搅拌过夜。加入水，分离所结晶出的产物。

产量: 8.8g(73%理论值)

熔点: 128-129℃.

b) 7-氯-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯。

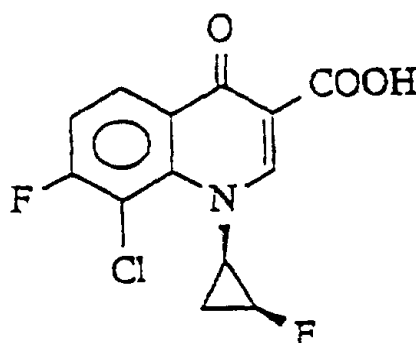
将4.01g(0.01mol) a步所得产物在20ml二甲基甲酰胺中和1.6g(0.019mol)碳酸钾中于100℃加热一小时。混合物冷却后，加水，并分离所结晶出的产物并于100℃干燥。

产量: 3.5g(96%理论值)

熔点: 200-202°C。

实施例V

8-氯-7-氟-1-(顺式-2-氟环丙基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲
酸



a) 2-(3-氯-2,4-二氟苯甲酰基)-3-(顺式-2-氟环丙基氨基) 丙烯酸乙酯

0°C将4.8g(0.015mol)2-(3-氯-2,4-二氟苯甲酰基)-3-乙氧基丙烯酸乙酯和1.67g(0.015mol)顺式-2-氟环丙胺盐酸盐(JP3, 291, 258A2)加到 22.5ml二氯甲烷和9ml水的混合物中, 接着于0°C滴加1.275g碳酸氢钠的15ml水溶液, 并在混合物升至室温后继续搅拌过夜。分相并用二氯甲烷再萃取, 二氯甲烷相用硫酸钠干燥, 真空除去溶剂。

产量: 4.9g(94%理论值), 油状物。

b) 8-氯-7-氟-1-(顺式-2-氟环丙基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸乙酯

将4.0g(0.012mol)a步所得产物以及1.9g(0.014mol) 碳酸钾在

25ml二甲基甲酰胺中于100℃加热四小时,待定量混合物冷却后,将其倾入冰-水中并用二氯甲烷萃取。有机相用硫酸钠干燥,真空除去溶剂,粗产物与乙腈一同搅拌并分离出产物。

产量:1.9g(48%理论值)

熔点:179-180℃。

c) 8-氯-7-氟-1-(顺式-2-氟环丙基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸

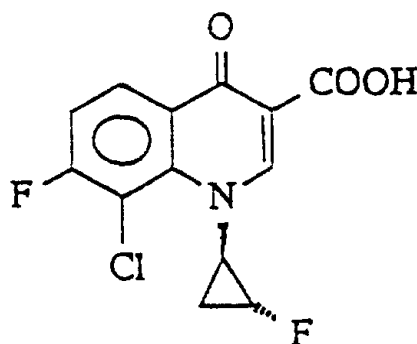
将1.0g(3mmol)b步所得产物在4ml乙酸,4ml水及0.4ml浓硫酸的混合物中回流4小时,此定量混合物用冰-水处理,分离产物,水洗并于100℃干燥。

产量:0.76g(85%理论值)

熔点:178-180℃。

实施例W

8-氯-7-氟-1-(反式-2-氟环丙基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸



a) 2-(3-氯-2,4-二氟苯甲酰基)-3-(反式-2-氟环丙氨基)-丙烯酸乙酯

于0℃将4.8g(0.015mol)2-(3-氯-2,4-二氟苯甲酰基)-3-乙氧

基丙烯酸乙酯和1.67g(0.015mol)反式-2-氟环丙胺盐酸盐(JP3, 291, 258 A2)加到22.5ml二氯甲烷和9ml水的混合物中, 接着于0℃滴加1.275g碳酸氢钠的15ml水溶液, 使混合物升至室温并续搅拌过夜, 分相并用二氯甲烷再萃取, 二氯甲烷相用硫酸钠干燥, 真空除去溶剂。

产量: 5.0g(96%理论值), 油状物。

b) 8-氯-7-氟-1-(反式-2-氟环丙基)-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸乙酯

将4.2g(0.012mol) a步所得产物以及1.9g(0.014mol)碳酸钾在25ml二甲基甲酰胺中于100℃加热4小时。待定量混合物冷却后将其倾入冰-水中, 并分离产物。

产量: 3.0g(76%理论值)

熔点: 184-186℃。

c) 8-氯-7-氟-1-(反式-2-氟环丙基)-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸

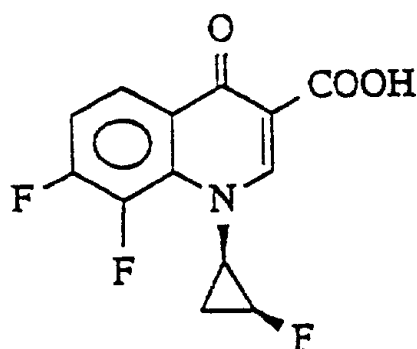
将2.3g(7mmol)b步所得产物在9.2ml乙酸, 9.2ml吡及0.9ml浓硫酸混合物中回流4小时, 此定量混合物用冰-水处理, 并分离产物, 水洗并于100℃干燥。

产量: 1.8g(86%理论值)

熔点: 234-236℃。

实施例X

7, 8-二氟-1-(顺式-2-氟环丙基)-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸



a) 2-(2, 3, 4-三氟苯甲酰基)-3-(顺式-2-氟环丙基氨基)丙烯酸乙酯.

于0℃将4.35g(0.015mol)2-(2, 3, 4-三氟苯甲酰基)-3-乙氧基丙烯酸乙酯和1.67g(0.015mol) 顺式-2-氟环丙胺盐酸盐(JP3, 291, 258 A2)加到22.5ml二氯甲烷和9ml水的混合物中, 接着在0℃滴加1.275g碳酸氢钠的15ml水溶液, 将混合物升至室温并继续搅拌过夜。分相并用二氯甲烷再萃取, 二氯甲烷相用硫酸钠干燥, 并真空除去溶剂。

产量: 4.7g(94%理论值)

熔点: 78-80℃。

b) 7, 8-二氟-1-(顺式-2-氟环丙基)-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸乙酯

将4.5g(0.0136mol)a步所得产物以及2.12g(0.015mol) 碳酸钾在25ml二甲基甲酰胺中于100℃ 加热2小时。待定量混合物冷却后, 将其倾入冰-水内, 分离产物。

产量: 3.1g(74%理论值)

熔点: 189-190℃。

c) 7,8-二氟-1-(顺式-2-氟环丙基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸

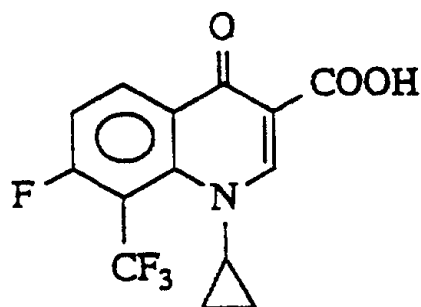
将3.1g(10mmol)b步所得产物在13ml乙酸, 13ml水及1.3ml(浓硫酸混合物中回流2小时, 定量混合物用冰-水处理, 并分离产物, 水洗并于100℃干燥。

产量: 2.4g(85%理论值)

熔点: 229-230℃。

实施例Y

1-环丙基-7-氟-8-三氟甲基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸



a) 2,4-二氟-3-三氟甲基苯甲酸

氮气氛下将91g(0.5mol)1,3-二氟-2-三氟甲基苯溶于300ml无水四氢呋喃和300ml无水乙醚的混合物内, 并于-70℃滴加220ml(0.55mol)2.5M正丁基锂的己烷溶液。然后继续搅拌1小时, 于-20℃下将约200g的二氧化碳通过上述溶液。混合物接着升至5℃化冻, 继续搅拌1小时, 并将混合物用200ml2N盐酸水解。分出含水相并用乙醚萃取两次。合并的有机相用稀盐酸及水洗涤, 硫酸镁干燥并在旋转蒸发仪上蒸发。

产量: 48.6g(43%理论值)

熔点: 70-71°C。

b) 2, 4-二氟-3-三氟甲基苯甲酰氯

室温下将19.3g(0.085mol)2, 4-二氟-3-三氟甲基苯甲酸分批加到130ml亚硫酸氯中。待加料完成后, 将混合物在50°C 加热至无气体逸出为止。然后蒸去过量的亚硫酸氯, 所得粗产物直接用于下步反应。

产量: 20.0g(90%理论值)

c) (2, 4-二氟-3-三氟甲基苯甲酰基)丙二酸二乙酯

将2.15g(0.09mol)镁屑加到4.8ml乙醇中, 此反应用数滴四氯化碳引发, 随后维持内温为50和60°C之间的条件下滴加12.8g (0.075 mol) 丙二酸二乙酯的9ml乙醇和35ml甲苯溶液。然后于60°C续搅拌1小时。于-10至-5°C下滴加20.0g(0.082mol)2, 4-二氟-3-三氟甲基苯甲酰氯的9ml甲苯溶液, 并于0°C续搅拌1小时, 随后将混合物升至室温继续搅拌。此定量混合物倾入35ml冰-水中, 用5.7ml浓硫酸处理, 将混合物用甲苯萃取。甲苯相用饱和氯化钠溶液洗涤, 真空除去溶剂。

粗产量: 30.0g

d) (2, 4-二氟-3-三氟甲基苯甲酰基)乙酸乙酯

将30.0gc 步所得粗产物在 30ml水和0.96g对-甲苯磺酸中回流4.5小时, 待定量混合物冷却后, 将其用二氯甲烷萃取, 并用饱和氯化钠溶液洗涤二氯甲烷相, 用硫酸钠干燥并真空浓缩。

粗产量: 22g。

e) 3-乙氧基-2-(2, 4-二氟-3-三氟甲基苯甲酰基)丙烯酸乙酯

将22gd步所得产物与 17.4g (0.12mol) 原甲酸乙酯及 19.4g (0.19mol) 乙酐一同于150-160℃加热2小时。先真空然后在最高达100℃的浴温及高真空下除去过量反应试剂。

粗产物: 23.1g.

f) 3-环丙氨基-2-(2, 4-二氟-4-三氟甲基苯甲酰基) 丙烯酸乙酯

于0℃将23.0g(0.065mol)e步所得产物加到140ml乙醇中, 并滴加4.08g(0.072mol)环丙胺, 室温下续搅拌过夜, 滴加140ml水, 分离所沉淀出的产物。该产物用水洗涤并在约100℃下干燥。

产量: 9.4g(39%理论值)

熔点: 104-105℃。

g) 1-环丙基-7-氟-8-三氟甲基-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸乙酯

将9.0g (0.025mol) f步所得产物与3.9g (0.028mol)碳酸钾在50ml二甲基甲酰胺中于100℃加热4小时。待定量混合物冷却后倾入冰-水中, 并分离产物, 水洗及100℃下干燥。

产量: 8.1g(98%理论值)

熔点: 154-155℃。

h) 1-环丙基-7-氟-8-三氟甲基-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸

将8.0g(0.023mol)g步所得产物在30ml乙酸, 30ml水及3ml浓硫酸混合物中于140℃加热2小时。定量混合物冷却后将其倾入冰-水中, 分离所沉淀出的产物, 水洗并于100℃干燥。

产量: 7.0g(96%理论值)。

熔点: 209-210℃。

实施例Z

1-环丙基-5, 7-二氟-8-三氟甲基-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲
酸

a) 2, 4, 6-三氟-3-三氟甲基苯甲酸

标题化合物通过使1, 3, 5-三氟-2-三氟甲基苯按类似于实施例Ya的方法反应制得。

熔点: 70-71°C。

b) 2, 4, 6-三氟-3-三氟甲基苯甲酰氯

室温下将5.8g(0.024mol)2, 4, 6-三氟-3-三氟甲基苯甲酸分批加到40ml亚硫酸氯中, 加料完成之后, 混合物在50°C加热至无气体逸出为止。然后蒸去过量的亚硫酸氯, 所得粗产物直接用于下步反应。

产量: 6.0g(95%理论值)。

c) (2, 4, 6-三氟-3-三氟甲基苯甲酰基)丙二酸二乙酯

将0.58g (0.024mol) 镁屑加到1.3ml乙醇中, 此反应用数滴四氯化碳引发, 接着在维持内温为50和60°C间的条件下滴加入 3.4g (0.019mol)丙二酸二乙酯的2.4ml乙醇和90ml甲苯溶液。然后在60°C 续搅拌1小时。在-10至-5°C下滴加5.8g(0.027mol)2, 4, 6-三氟-3-三氟甲基苯甲酰氯的2.5ml甲苯溶液, 并在0°C 续搅拌1小时随后使混合物升至室温并续搅拌。将定量混合物倾入10ml冰-水内, 用1.5ml浓硫酸处理, 并将混合物用甲苯萃取。甲苯相用饱和氯化钠溶液洗涤, 真空除去溶剂。

粗产量: 8.6g.

d) (2, 4, 6-三氟-3-三氟甲基苯甲酰基)乙酸乙酯

将8.6gc步所得粗产物在9ml水和0.26g对-甲苯磺酸中回流4.5

小时。待定量混合物冷却后，将其用二氯甲烷萃取，二氯甲烷相用饱和氯化钠溶液洗涤，用硫酸钠干燥并真空浓缩。

粗产量: 5.6g.

e) 3-乙氧基-2-(2,4,6-三氟-3-三氟甲基苯甲酰基)-丙烯酸乙酯

将5.4g(0.01mol)d步所得产物和4.0g(0.027mol)原甲酸乙酯和4.45g(0.043mol)乙酐一同在150-160℃下加热2小时。先在真空下然后在高真空及最高达100℃浴温下除去过量反应试剂。

粗产量: 3.8g.

f) 3-环丙氨基-2-(2,4,6-三氟-4-三氟甲基苯甲酰基)丙烯酸乙酯

于0℃将3.8g(0.01mol)e步所得产物加到22ml乙醇中，并滴加入0.63g(0.011mol)环丙胺。室温续搅拌过夜，滴加22ml水，分离所沉淀出的产物。该产物用水洗并在约100℃干燥。

产量: 3.3g(86%理论值)。

熔点: 146-148℃。

g) 1-环丙基-5,7-二氟-8-三氟甲基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸乙酯

将3.5g(9.2mmol)f步所得产物以及1.45g(0.01mol)碳酸钾在18ml二甲基甲酰胺中于100℃加热1小时。此定量混合物冷却后将其倾入冰-水内，分离产物并用水洗涤。此产物经硅胶纯化，洗脱剂为环己烷/四氢呋喃7/3。

产量: 1.4g(42%理论值)。

熔点: 197-198℃。

h) 1-环丙基-5, 7-二氟-8-三氟甲基-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸

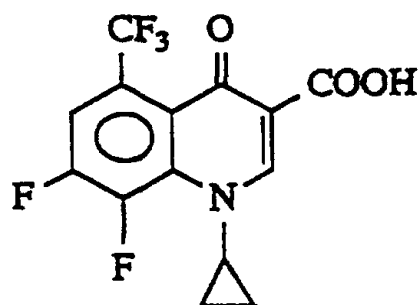
将1.4g(3.9mmol)g步所得产物在5ml乙酸, 5ml水及0.5ml浓硫酸的混合物中于140℃加热2小时。待定量混合物冷却后将其倾入冰-水中, 分离所沉淀出的产物, 水洗并于100℃干燥。

产量: 1.1g(84%理论值)。

熔点: 208-210℃。

实施例AA

1-环丙基-7, 8-二氟-5-三氟甲基-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸



a) 2, 3, 4-三氟-6-三氟甲基苯甲酸

标题化合物通过使 1, 2, 3-三氟-5-三氟甲基苯按类似于实施例Ya的方法反应制得。

熔点: 83-84℃

b) 2, 3, 4-三氟-6-三氟甲基苯甲酰氯

室温下将5.3g(0.024mol)2, 3, 4-三氟-6-三氟甲基苯甲酸分批加到40ml亚硫酸氯中, 加料完成之后, 混合物在50℃加热至无气体逸出为止。然后蒸去过量的亚硫酸氯, 所得粗产物直接用于下步反

应。

产量: 5.0g(79%理论值)

c) (2,3,4-三氟-6-三氟甲基苯甲酰基)丙二酸二乙酯

将0.47g(0.019mol)镁屑加到1.0ml乙醇中,此反应用数滴四氯化碳引发,接着在维持内温为 50和 60℃间的条件下滴加入 2.8g(0.016mol)丙二酸二乙酯的2.0ml乙醇和7.5ml甲苯溶液。然后在60℃续搅拌1小时。在-10至-5℃下滴加4.8g(0.027mol)2,3,4-三氟-6-三氟甲基苯甲酰氯的2.0ml甲苯溶液,并在0℃ 续搅拌1小时随后使混合物升至室温并续搅拌。将定量混合物倾入10ml冰-水内,用1.25ml浓硫酸处理,并将混合物用甲苯萃取。甲苯相用饱和氯化钠溶液洗涤,真空除去溶剂。

粗产量: 6.6g。

d) (2,3,4-三氟-6-三氟甲基苯甲酰基)乙酸乙酯

将6.6gc 步所得粗产物在 7.5ml水和0.21g对-甲苯磺酸中回流4.5小时。待定量混合物冷却后,将其用二氯甲烷萃取,二氯甲烷相用饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸钠干燥并真空浓缩。

粗产量: 4.2g。

e) 3-乙氧基-2-(2,3,4-三氟-6-三氟甲基苯甲酰基)-丙烯酸乙酯

将4.0g(0.013mol)d步所得产物和3.5g(0.024mol)原甲酸乙酯和3.4g(0.033mol)乙酐一同在150-160℃下加热2小时。先在真空下然后在高真空及最高达100℃浴温下除去过量反应试剂。

粗产量: 2.7g。

f) 3-环丙氨基-2-(2,3,4-三氟-6-三氟甲基苯甲酰基)丙烯酸乙酯

于0℃将2.7g(7.3mmol) e步所得产物加到16ml乙醇中，并滴加0.46g(8mmol)环丙胺。室温续搅拌过夜，滴加16ml水，分离所沉淀出的产物。该产物用水洗并在约100℃干燥。

产量: 2.1g(75%理论值)

熔点: 165-168℃。

g) 1-环丙基-7,8-二氟-5-三氟甲基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸乙酯

将2.1g(5.5mmol) f步所得产物以及0.88g(6.4mmol)碳酸钾在11ml二甲基甲酰胺中于100℃加热1小时。此定量混合物冷却后将其倾入冰-水内，分离产物并用水洗涤。

产量: 1.7g(85%理论值)。

熔点: 188-190℃。

h) 1-环丙基-7,8-二氟-5-三氟甲基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸

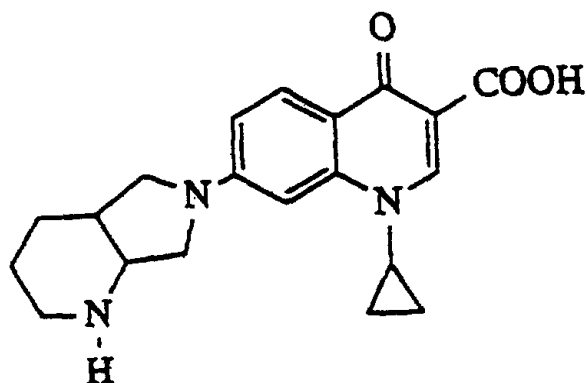
将1.5g(4.2mmol) g步所得产物在5.5ml乙酸，5.5ml水及0.55ml浓硫酸的混合物中于140℃加热2小时。待定量混合物冷却后将其倾入冰-水中，分离所沉淀出的产物，水洗并于100℃干燥。

产量: 1.3g(92%理论值)。

熔点: 226-228℃。

活性化合物的制备

实施例1



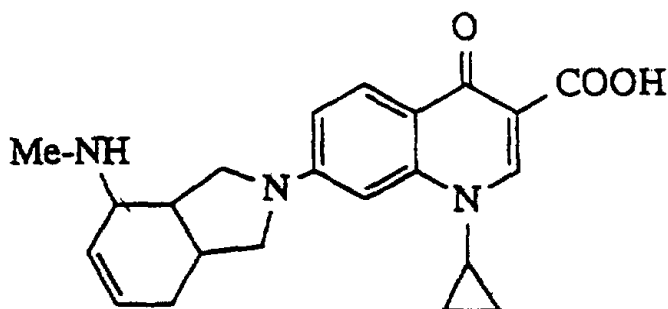
7-(2,8-二氮杂二环[4.3.0]壬-8-基)-1-环丙基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸

将741mg(3mmol)1-环丙基-7-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸以及567mg(4.5mol)2,8-二氮杂二环[4.3.0]壬烷和672mg1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷在30mlN-甲基吡咯烷酮中于100℃加热2小时。混合物在高真空下浓缩，并将残留物与乙腈一同彻底搅拌，于100℃干燥。

产量:820mg(77%理论值)。

熔点:250-252℃(分解)。

实施例2



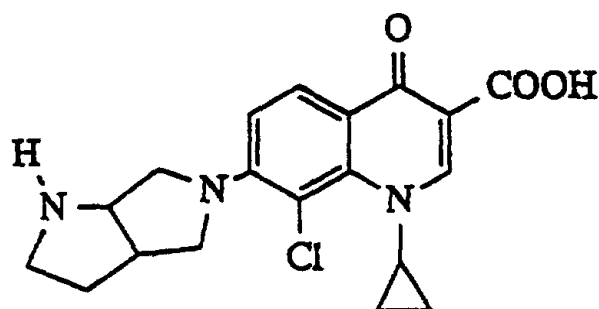
1-环丙基-1,4-二氢-7-(4-甲氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚-2-基)-4-氧代-3-喹啉甲酸

标题化合物按类似实施例1的方法由4-甲氨基-1,3,3a,4,7,7a-

六氢异吲哚反应制得。

熔点: 238-240℃。

实施例3



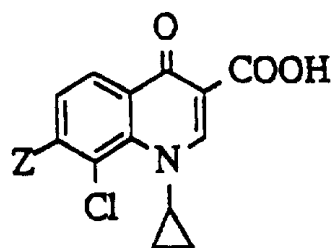
7-(2,7-二氮杂二环[3.3.0]辛-7-基)-8-氯-1-环丙基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸

将650mg(2.3mmol)8-氯-1-环丙基-7-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸以及315mg(2.8mmol)2,7-二氮杂二环[3.3.0]辛烷和510mg(4.6mmol)1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷在23ml二甲基亚砜中于120℃加热6小时。高真空下除去所有挥发性组分,并将残留物与乙腈一同彻底搅拌,在约100℃干燥。

产量:629mg(72%理论值)。

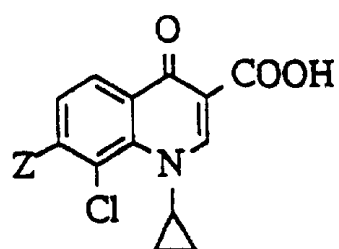
熔点:202-204℃(分解)。

下述化合物按类似于实施例3的方式制备。



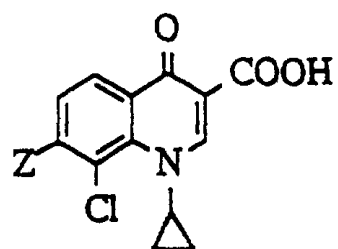
实 施 例	Z	熔 点 [°C]
4		250-255
5		255-259
6		213-217
7		184-186 (分 解.)
8		169-171 (分 解.)

续



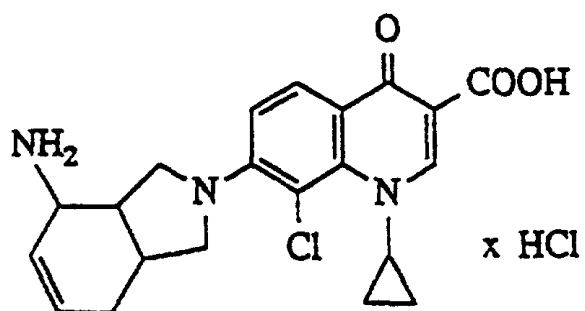
实 施 例	Z	熔 点 [°C]
9		145-147 分 解
10		170-180 分 解 乙腈中结晶
11		168-170 分 解
12		214-216 分 解

续



实 施 例	Z	熔 点 [°C]
13		244-246 分 解
14		184-186 分 解

5 实施例 15



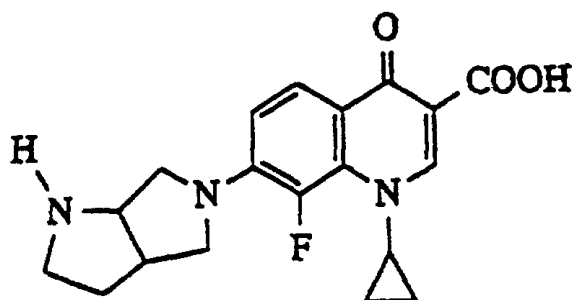
7-(4-氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚-2-基)-8-氯-1-环丙基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸盐。

将2g(5mmol)7-(4-氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚-2-基)-3-氯-1-环丙基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸在60ml半浓盐酸中于60℃搅拌30分钟。真空除去过量盐酸，残留物与乙腈一同搅拌。

产量:1.8g(82%理论值)。

熔点:118-120℃(分解)。

实施例16



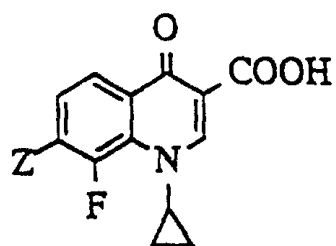
7-(2,7-二氮杂二环[3.3.0]辛-7-基)-1-环丙基-8-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸

将620mg(2.3mmol)1-环丙基-7,8-二氟-1,3-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸以及315mg(2.8mmol)2,7-二氮杂二环[3.3.0]辛烷和0.51g(4.6mmol)1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷在23ml二甲亚砜中于120℃加热2小时。高真空下移去所有挥发性组分，残留物与乙腈一同充分搅拌并于约100℃干燥。

产量:770mg(93%理论值)。

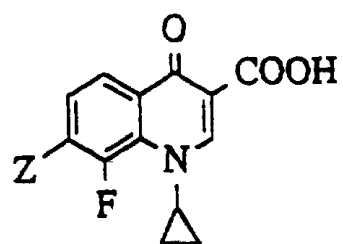
熔点:249-251℃(分解)。

下述化合物按类似于实施例16方式制备:



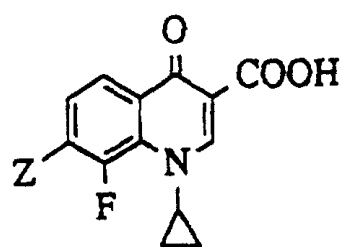
实 施 例	Z	熔 点 [°C]
17		224-228
18		212-216
19		204-210
20		158-160 分 解

续



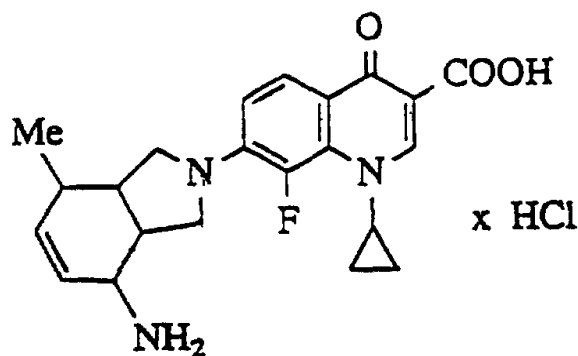
实 施 例	Z	熔 点 [°C]
21		200-204 分 解
22		250-252 分 解
23		228-230 分 解
24		191-193 分 解

续



实 施 例	Z	熔 点 [°C]
25		248-250 分 解
26		168-170 分 解
27		231-233 分 解

实施例28

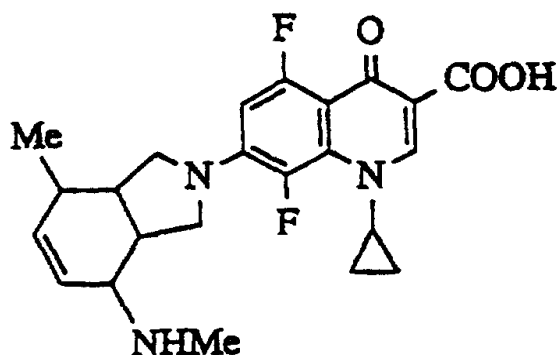


7-(4-氨基-7-甲基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚-2-基)-1-环丙基-8-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸盐酸盐

标题化合物按类于实施例15的方法由7-(4-氨基-7-甲基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚-2-基)-1-环丙基-8-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸制得。

熔点: 262-264°C(分解)

实施例29



1-环丙基-5,8-二氟-1,4-二氢-7-(7-甲基-4-甲氨基)-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚-2-基)-4-氧代-3-喹啉甲酸

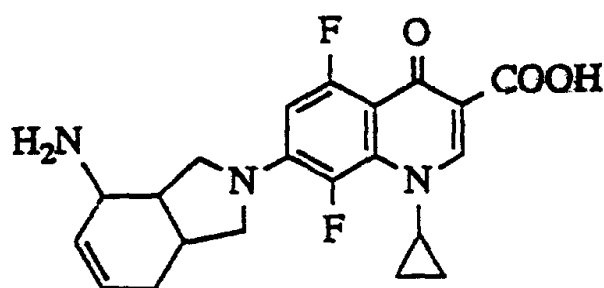
将1.1g(4mmol)1-环丙基-5,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸以及797mg(4.8mmol)7-甲基-4-甲氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚和896mg(3mmol)1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷在40ml二甲

基亚砷中室温搅拌2天。高真空下移去所有挥发性组分， 残留物与乙腈-同搅拌并于约100℃干燥。

产量: 1.2g(70%理论值)

溶点: 210-212℃(分解)。

实施例30

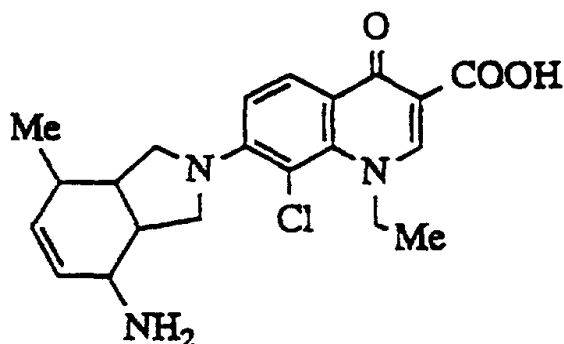


7-(4-氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚-2-基)-1-环丙基-5,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸。

标题化合物按类似实施例29的方法由4-氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚反应制得。

熔点: 272-274℃(分解)。

实施例31



7-(4-氨基-7-甲基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚-2-基)-8-氯-1-

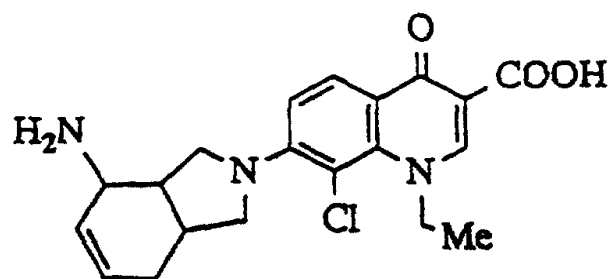
-乙基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸

将270mg(1mmol)8-氯-1-乙基-7-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸以及180mg(1.2mmol)4-氨基-7-甲基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚和224mg(2mmol)1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷在10ml二甲基亚砜中于100℃加热3小时。高真空下除去所有挥发性组分,并将残留物与乙腈一同搅拌并于100℃干燥。

产量:340mg(85%理论值)。

熔点:164-166℃。

实施例32

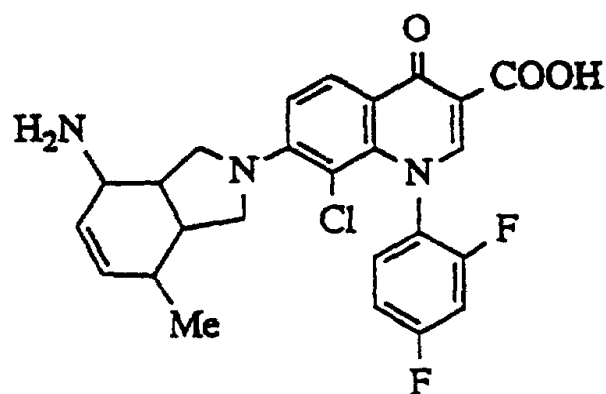


7-(4-氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚-2-基)-8-氯-1-乙基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸

标题化合物按类似实施例31的方式由4-氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚反应制得。

熔点:194-196℃(分解)。

实施例33

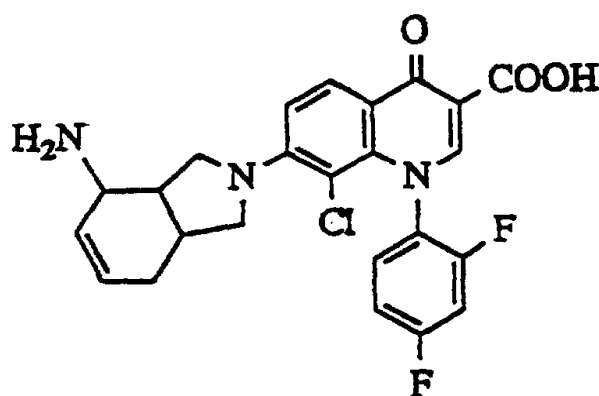


7-(4-氨基-7-甲基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚-2-基)-8-氯-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸

标题化合物按类似实施例31的方法由8-氯-7-氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸与4-氨基-7-甲基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚反应制得。

熔点: 231-233°C(分解)。

实施例34



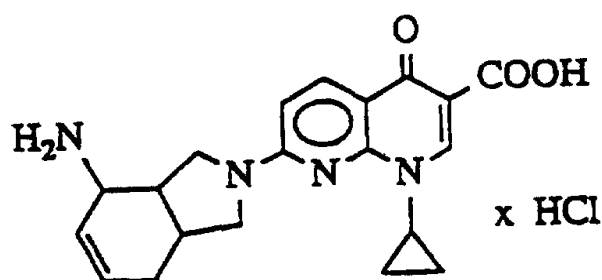
7-(4-氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚-2-基)-8-氯-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸

标题化合物按类似实施例31的方法, 由8-氯-7-氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸与4-氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚反应制得。

熔点: 256-258°C(分解)。

实施例35

7-(4-氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚-2-基)-1-环丙基-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-甲酸盐盐酸



a) 7-(4-氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚-2-基)-1-环丙基-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯

氩气氛下室温将292mg(1mmol)7-氯-1-环丙基-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯以及0.3g(2.2mmol)4-氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚在3ml二甲基甲酰胺和6ml乙腈混合物中搅拌2小时,高真空除去溶剂,残留物与乙腈一同搅拌。

产量:160mg(40%理论值)

熔点:192-193°C(分解)。

b) 7-(4-氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚-2-基)-1-环丙基-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-甲酸盐盐酸盐

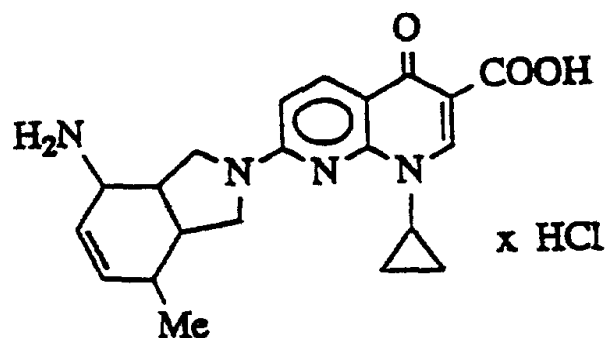
将150mg(0.38mmol)上步所得酯在4.2ml乙酸和3.4ml18%浓度盐酸中回流10小时。将混合物用旋转蒸发仪蒸发至于并将残留物在约100°C干燥。

产量:110mg(73%理论值)。

熔点:268-270°C(分解)。

实施例36

7-(4-氨基-7-甲基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚-2-基)-1-环丙基-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-甲酸盐盐酸盐



a) 7-(4-氨基-7-甲基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚-2-基)-1-环丙基-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯

标题化合物按类似实施例35a的方法由4-氨基-7-甲基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚反应制得。

熔点: 172-176°C。

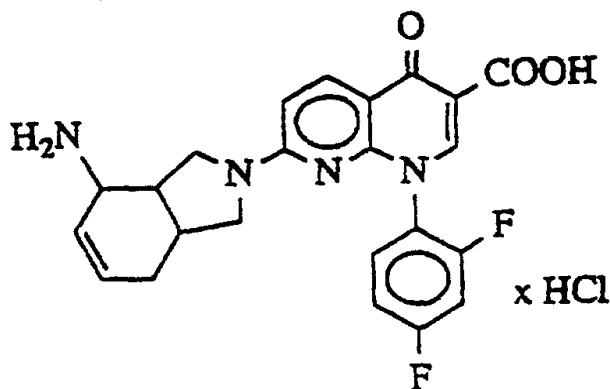
b) 7-(4-氨基-7-甲基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚-2-基)-1-环丙基-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-甲酸盐酸盐

标题化合物按类似于实施例35b的方法由上面所得化合物反应制得。

熔点: 260-262°C。

实施例37

7-(4-氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚-2-基)-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-甲酸盐酸盐



a) 7-(4-氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚-2-基)-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯

按类似于实施例35a的方法, 由7-氯-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯与4-氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚反应制得标题化合物。

熔点: 178-180°C。

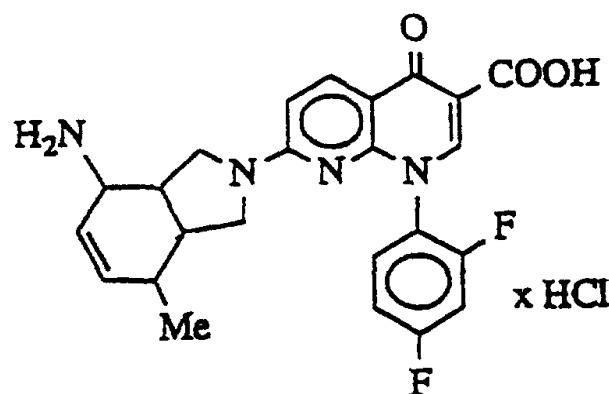
b) 7-(4-氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚-2-基)-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-甲酸盐酸盐

按类似于实施例35b的方法, 由上面所得化合物反应制得标题化合物。

熔点: 254-256°C。

实施例38

7-(4-氨基-7-甲基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚-2-基)-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-甲酸盐酸盐



a) 7-(4-氨基-7-甲基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚-2-基)-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯

按类似于实施例35a的方法, 由7-氯-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-

二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯与4-氨基-7-甲基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚反应制得标题化合物。

熔点143-144℃。

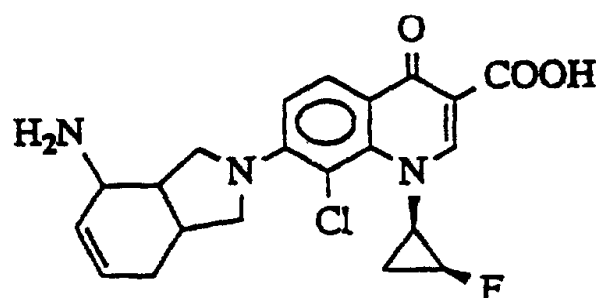
b) 7-(4-氨基-7-甲基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚-2-基)-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-甲酸盐酸盐

按类似于实施例35b的方法，由上面所得化合物反应制得标题化合物。

熔点: 244-245℃。

实施例39

7-(4-氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚-2-基)-8-氯-1-(顺式-2-氟环丙基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸



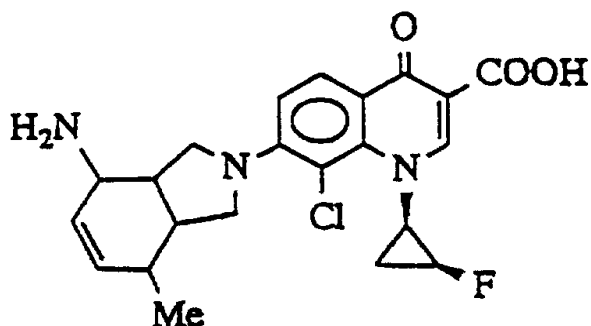
室温下将299mg(1mmol)8-氯-7-氟-1-(顺式-2-氟-环丙基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸以及165mg(1.2mmol)4-氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚和224mg(2mmol)1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷在10ml二甲基亚砜中搅拌过夜。高真空下除去所有挥发性组分，残留物与乙腈一同搅拌并于100℃干燥。

产量: 400mg(95%理论值)。

熔点: 159-160℃。

实施例40

7-(4-氨基-7-甲基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚-2-基)-8-氯-1-(顺式-2-氟环丙基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸

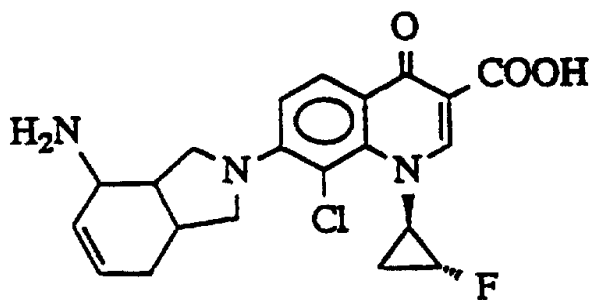


按类似于实施例39的方法，由8-氯-7-氟-1-(顺式-2-氟环丙基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸与4-氨基-7-甲基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚反应制得标题化合物。

熔点: 168-170°C。

实施例41

7-(4-氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚-2-基)-8-氯-1-(反式-2-氟环丙基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸



室温下将299mg(1mmol)8-氯-7-氟-1-(反式-2-氟环丙基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸以及165mg(1.2mmol)4-氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚和224mg(2mmol)1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷在

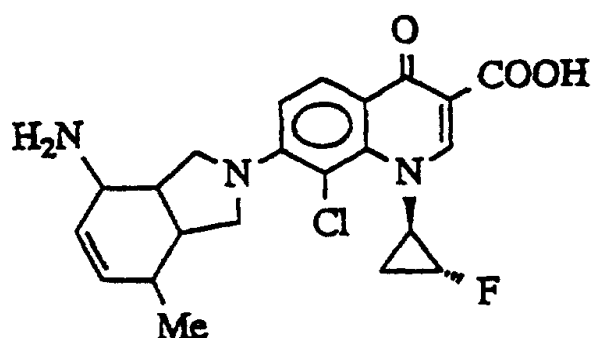
10ml二甲基亚砷中搅拌过夜。高真空下除去所有挥发性组分，残留物与乙腈一同搅拌并于100℃干燥。

产量: 400mg(95%理论值)。

熔点: 181-183℃。

实施例42

7-(4-氨基-7-甲基-1, 3, 3a, 4, 7, 7a-六氢异吲哚-2-基)-8-氯-1-(反式-2-氟环丙基)-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸

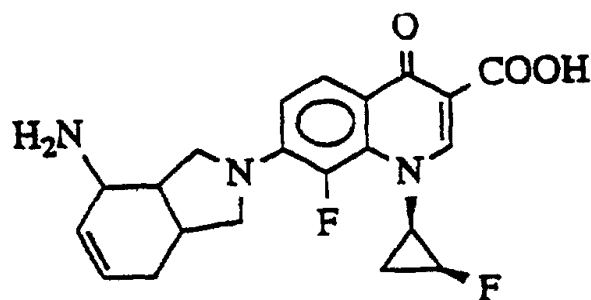


按类似于实施例41的方法，由8-氯-7-氟-1-(反式-2-氟环丙基)-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸与4-氨基-7-甲基-1, 3, 3a, 4, 7, 7a-六氢异吲哚反应制得标题化合物。

熔点: 177-179℃。

实施例43

7-(4-氨基-1, 3, 3a, 4, 7, 7a-六氢异吲哚-2-基)-8-氟-1-(顺式-2-氟环丙基)-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸



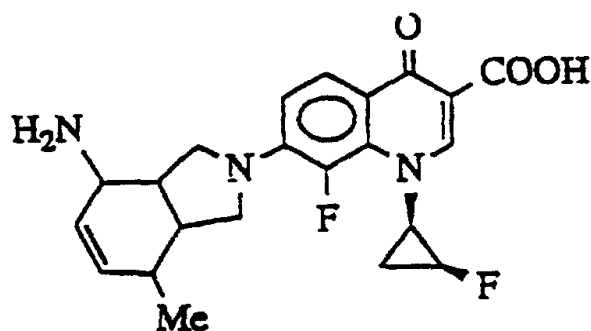
室温下将283mg(1mmol)7,8-二氟-1-(顺式-2-氟环丙基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸以及165mg(1.2mmol)4-氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚和224mg(2mmol)1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷在10ml二甲基亚砜中搅拌过夜。高真空下除去所有挥发性组分,残留物与乙醇一同搅拌并于100℃干燥。

产量:330mg(82%理论值)。

熔点244-246℃(分解)。

实施例44

7-(4-氨基-7-甲基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚-2-基)-8-氟-1-(顺式-2-氟环丙基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸

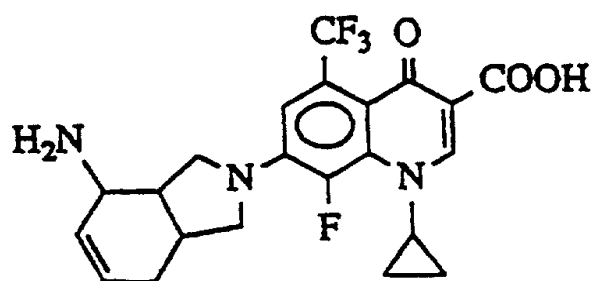


按类似于实施43的方法,由7,8-二氟-1-(顺式-2-氟环丙基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸与4-氨基-7-甲基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚反应制得标题化合物。

熔点:204-206℃(分解)。

实施例45

7-(4-氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚-2-基)-1-环丙基-8-氟-5-三氟甲基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸



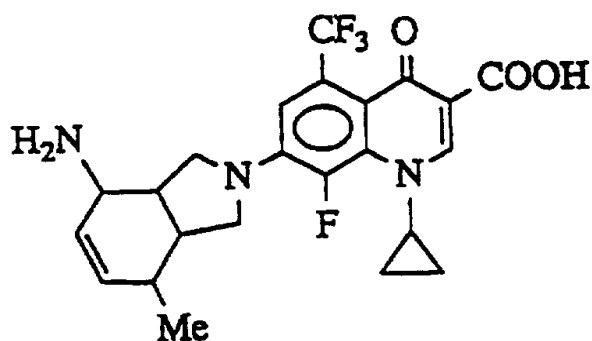
室温下将333mg(1mmol)1-环丙基-7,8-二氟-5-三氟甲基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸以及165mg(1.2mmol)4-氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚和224mg(2mmol)1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷在二甲基亚砜中搅拌过夜。高真空下除去所有挥发性组分，残留物与乙腈一同搅拌并于100℃干燥。

产量:330mg(73%理论值)。

熔点:248-249℃(分解)。

实施例46

7-(4-氨基-7-甲基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚-2-基)-1-环丙基-8-氟-5-三氟甲基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸

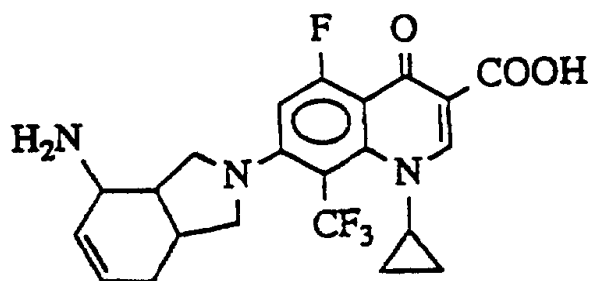


按类似于实施例45的方法，由1-环丙基-7,8-二氟-5-三氟甲基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸与4-氨基-7-甲基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚反应制得标题化合物。

熔点: 242-244°C(分解)。

实施例47

7-(4-氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚-2-基)-1-环丙基-5-氟-8-三氟甲基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸

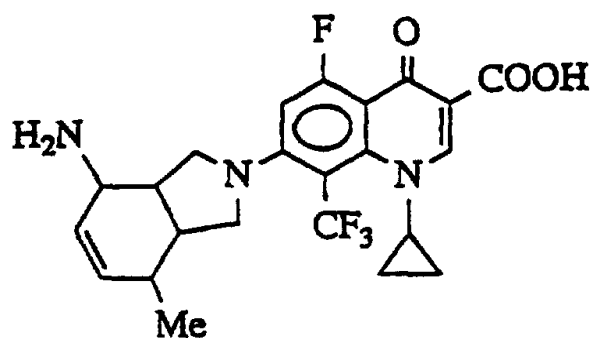


按类似于实施例45的方法，由1-环丙基-5,7-二氟-8-三氟甲基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸与4-氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚反应制得标题化合物。

熔点: 238-240°C(分解)。

实施例48

7-(4-氨基-7-甲基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚-2-基)-1-环丙基-5-氟-8-三氟甲基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸

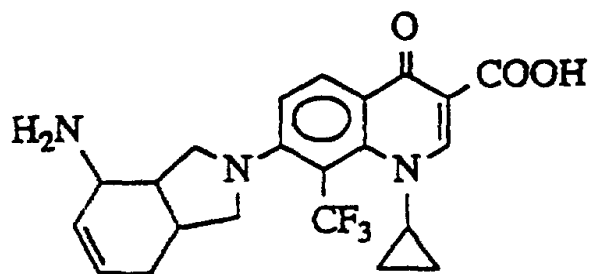


按类似于实施例45的方法，由1-环丙基-5,7-二氟-8-三氟甲基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸与4-氨基-7-甲基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚反应制得标题化合物。

熔点: 234-236℃(分解)。

实施例49

7-(4-氨基-7-甲基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚-2-基)-1-环丙基-8-三氟甲基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸。



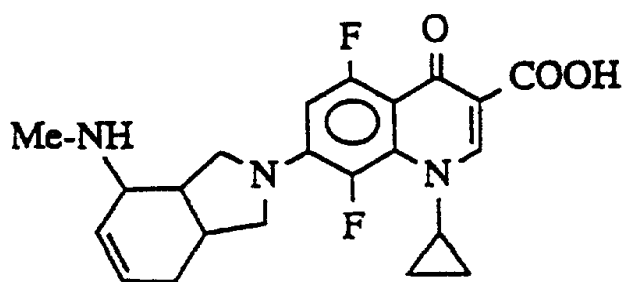
315mg(1mmol)1-环丙基-7-氟-8-三氟甲基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸以及165mg(1.2mmol)4-氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚和224mg(2mmol)1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷在10ml二甲基亚砜中于100℃搅拌2小时,高真空下除去所有挥发性组分。残留物与乙腈一同搅拌并于100℃干燥。

产量: 280mg(65%理论值)。

熔点: 168-170°C(分解)。

实施例50

1-环丙基-5,8-二氟-1,4-二氢-7-(4-甲氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚-2-基)-4-氧代-3-喹啉甲酸



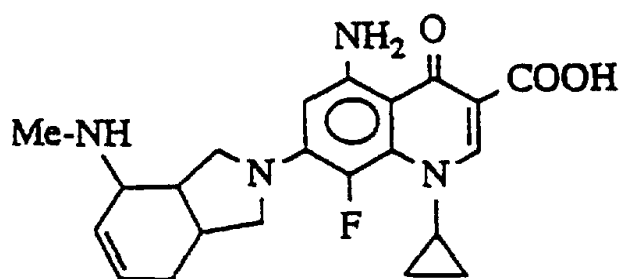
室温下将4.245g(0.015mol)1-环丙基-5,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸以及2.736g(0.018mol)4-甲氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚和3.36g(0.03mol)1,4-二氟杂二环[2.2.2]辛烷在150ml二甲基亚砜中搅拌过夜。高真空下除去所有挥发性组分,残留物与乙腈一同搅拌。

产量: 5.5g(88%理论值)。

熔点: 238-240°C(分解)。

实施例51

5-氨基-1-环丙基-8-氟-1,4-二氢-7-(4-甲氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚-2-基)-4-氧代-3-喹啉甲酸



将处于200ml二甲基亚砷中的2g(4.8mmol)1-环丙基-5,8-二氟-1,4-二氢-7-(4-甲氨基-1,3,3a,4,7,7a-六氢异吲哚-2-基)-4-氧代-3-喹啉甲酸置于高压釜内,加入5ml液氨后将混合物在140℃和6bar下搅拌9小时。真空除去所有挥发性组分,残留物与乙醇一同搅拌。

产量:0.7g(35.5%理论值)。

熔点:156-158℃(分解)。