



〔12〕发明专利申请公开说明书

〔11〕CN 87 1 00298 A

C07D 215/56

C07D 401/10

C07D 487/02

C07D 471/08

A61K 31/47

A61K 31/495

CN 87 1 00298 A

〔43〕公开日 1987年8月19日

〔21〕申请号 87 1 00298

〔22〕申请日 87.1.13

〔30〕优先权

〔32〕86.1.13 〔33〕US 〔31〕818450

〔71〕申请人 沃纳·兰伯特公司

地址 美国密歇根州

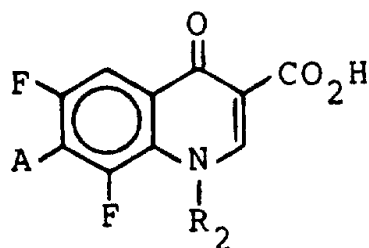
〔72〕发明人 詹姆斯·N·威姆普 詹姆斯·R·泽勒
约翰·M·多马加拉〔74〕专利代理机构 中国专利代理有限公司
代理人 刘元金

〔54〕发明名称 制备喹啉-3-羧酸抗菌剂的改进方法

〔57〕摘要

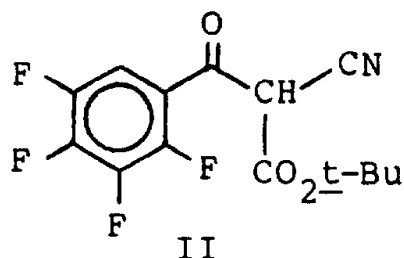
本发明是一种制备 7-取代氨基-1-烷基-或环丙基-6,8-二氟代-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸的改进方法,此法在经过将 1-烷基或 1-环烷基-1,4-二氢-6,7,8-三氟代-4-氧代喹啉-3-腈在单独的步骤中或在原反应罐中进行取代和水解的三个操作过程,而将四氟苯甲酰氯转化为所需产物。

1. 制备下列通式

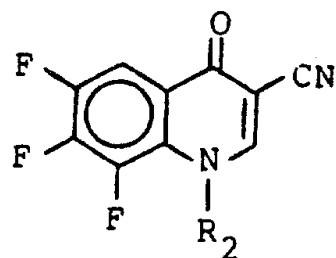


的化合物及其医药上可接受的酸加成盐或碱式盐的方法，式中 A 是取代氨基，而 R_2 是 1 至 3 个碳原子的烷基或 3 至 6 个碳原子的环烷基，该方法包括：

(a) 在至少有二个当量的碱存的条件下，将 2, 3, 4, 5 - 四氟苯甲酰氯与氰基乙酸叔丁酯进行反应，经酸处理后即可制得下列通式的化合物



(b) 将通式 II 的化合物与原甲酸三乙酯或原甲酸三甲酯以及乙酸酐在回流条件下进行反应，随后再在室温下，与 0.8 至 1.2 当量的通式为 R_2NH_2 的胺（式中 R_2 的定义如上所述）进行反应，然后在一种极性非质子传递溶剂中和在有至少一个当量的叔胺碱存在的条件下，加热回流，即可制得下列通式的化合物



III

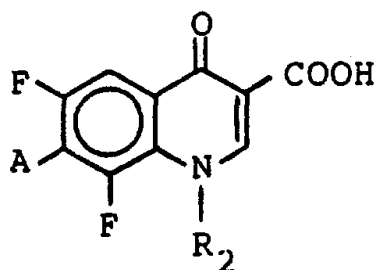
(c) 将通式 III 的上述化合物与至少一个当量的上述定义为 A 的取代胺进行反应，随后再加酸水解，即可制得通式 I 的化合物的医药上可接受的酸加成盐，并且，需要时，可用已知的方法将上述化合物转化为相应的游离酸或其医药上可接受的碱式盐。

2. 根据权利要求 1 的方法，其中步骤 (b) 中所用的叔胺是三乙胺。

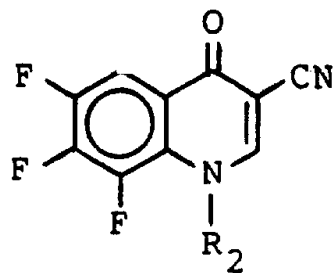
3. 根据权利要求 1 的方法，其中极性非质子传递溶剂是二甲基亚砜。

4. 根据权利要求 1 的方法，其中步骤 (c) 中的加酸水解是在 120 ~ 150 °C 下用浓盐酸进行加热水解的。

5. 制备下列通式

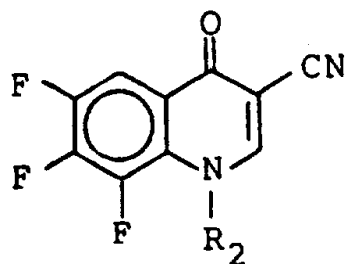


的化合物及其医药上可接受的酸加成盐或碱式盐的方法，式中 A 是取代氨基，而 R₂ 是 1 至 3 个碳原子的烷基或 3 至 6 个碳原子的环烷基，该方法包括将下列通式的化合物



(式中 R_2 的定义如上所述)与至少一个当量的取代胺 $A-H$ (式中 A 的定义如上所述)进行反应,然后加酸水解,并且,需要时,可用已知的方法将所得的医药上可接受的酸加成盐转化为相应的游离酸或其医药上可接受的碱式盐。

6. 下列通式的化合物

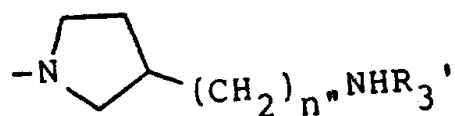


式中 R_2 是1至3个碳原子的烷基或3至6个碳原子的环烷基。

7. 根据权利要求6的化合物,其中 R_2 是环烷基。

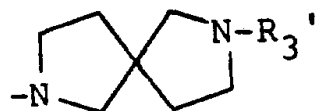
8. 根据权利要求5的方法,其中 A 是5或6元杂环氨基,此种基可被 $N-R_3$ 隔开,而且环上可取代上1至3个碳原子的烷基、氨基、甲氨基、乙氨基、烷氨基甲基或烷氨基乙基,其中烷基具有1至3个碳原子,和其中 R_3 是氢或1至4个碳原子的烷基。

9. 根据权利要求5的方法,其中 A 是哌嗪、 N -甲基哌嗪或下列通式的吡咯烷



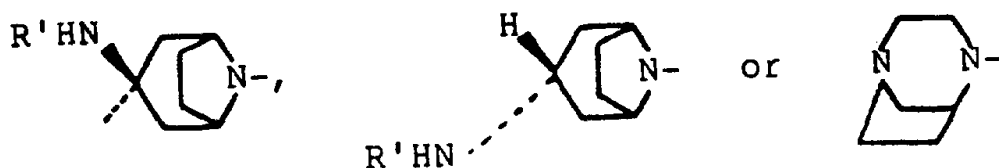
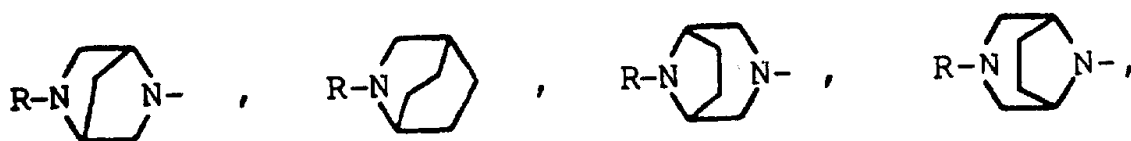
式中 n'' 是0 或1 , 而 R' , 是氢、甲基、乙基、1 - 丙基或2 - 丙基。

1 0 . 根据权利要求5 的方法, 其中 A 具有下列通式



式中 R' , 是氢、甲基、乙基、1 - 丙基或2 - 丙基。

1 1 . 根据权利要求5 的方法, 其中 A 具有下列通式



式中 R 是氢、甲基、乙基、1 - 丙基或2 - 丙基、羟乙基、苯甲基或对-氨基苯甲基而 R' 是氢或乙酰基。

1 2 . 根据权利要求5 的方法来制备7 - [3 - (氮甲基) - 1 - 吡咯烷基] 1 - 环丙基- 6 , 8 - 二氟代- 1 , 4 - 二氢- 4 - 氧代- 3 - 喹啉羧酸的方法。

1 3 . 根据权利要求5 的方法来制备1 - 环丙基- 7 - [3 - ((乙氨基) - 甲基) - 1 - 吡咯烷基] - 6 , 8 - 二氟代- 1 , 4 - 二氢- 4 - 氧代- 3 - 喹啉羧酸的方法。

1 4 . 根据权利要求5 的方法来制备7 - [3 - 氨基- 1 - 吡咯烷基] - 1 - 环丙基- 6 , 8 - 二氟代- 1 , 4 - 二氢- 4 - 氧代- 3 - 喹啉羧酸的方法。

1 5 . 根据权利要求5 的方法来制备1 - 环丙基- 6 , 8 - 二氟代-

1, 4 - 二氢- 7 - (3 - [(甲氨基)甲基] - 1 - 吡咯烷基) - 4 - 氧代- 3 - 喹啉羧酸的方法。

16. 根据权利要求5的方法来制备1 - 环丙基- 7 - (3 - (乙氨基) - 1 - 吡咯烷基) - 6, 8 - 二氟代- 1, 4 - 二氢- 4 - 氧代- 3 - 喹啉羧酸的方法。

17. 根据权利要求5的方法来制备1 - 环丙基- 6, 8 - 二氟代- 1, 4 - 二氢- 7 - (3 - [(1 - 甲基乙基)氨基]甲基) - 1 - 吡咯烷基) - 4 - 氧代- 3 - 喹啉羧酸的方法。

18. 根据权利要求5的方法来制备7 - (2, 5 - 二氮杂二环(2.2.2)辛- 2 - 基) - 1 - 环丙基- 6, 8 - 二氟代- 1, 4 - 二氢- 4 - 氧代- 3 - 喹啉羧酸的方法。

19. 根据权利要求5的方法来制备7 - (3 - (外- 氨基) - 8 - 氮杂二环(3.2.1)辛- 8 - 基) - 1 - 环丙基- 6, 8 - 二氟代- 1, 4 - 二氢- 4 - 氧代- 3 - 喹啉羧酸的方法。

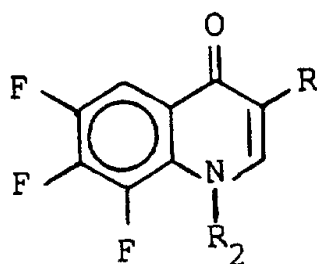
20. 根据权利要求5的方法来制备7 - (1, 4 - 二氮杂二环(3.2.1)辛- 4 - 基) - 1 - 环丙基- 6, 8 - 二氟代- 1, 4 - 二氢- 4 - 氧代- 3 - 喹啉羧酸的方法。

21. 根据权利要求5的方法来制备1 - 环丙基- 6, 8 - 二氟代- 1, 4 - 二氢- 7 - (5 - 甲基- 2, 5 - 二氮杂二环(2.2.1)庚- 2 - 基) - 4 - 氧代- 3 - 喹啉羧酸的方法。

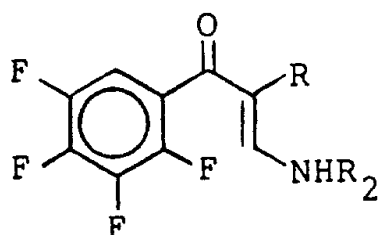
22. 根据权利要求1的方法来制备1 - 环丙基- 7 - (2, 5 - 二氮杂二环(2.2.1)庚- 2 - 基) - 6, 8 - 二氟代- 1, 4 - 二氢- 4 - 氧代- 3 - 喹啉羧酸的方法。

23. 根据权利要求5的方法来制备1 - 乙基- 7 - (3 - (乙氨基)甲基) - 1 - 吡咯烷基) - 6, 8 - 二氟代- 1, 4 - 二氢- 4 - 氧代- 3 - 喹啉羧酸的方法。

2 4 . 制备下列通式的化合物的方法



式中 R 是 CN 或 COOR' (其中 R' 是 1 至 6 个碳原子的烷基或芳烷基), 而 R₂ 是 1 至 3 个碳原子的烷基或 3 至 6 个碳原子的环烷基, 此法包括在有至少一个当量的叔胺存在和在一种极性非质子传递溶剂中, 将下列通式的化合物加热回流



式中 R 和 R₂ 的定义如上所述。

2 5 . 根据权利要求 2 4 的方法, 其中叔胺是三乙胺。

2 6 . 根据权利要求 2 4 的方法, 其中极性非质子传递溶剂是二甲基亚砜。

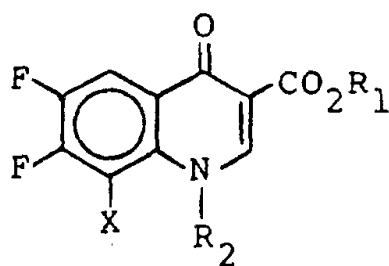
2 7 . 根据权利要求 2 4 的方法, 其中 R 是 CN 或 COOR', 其中 R' 是甲基、乙基或苯甲基。

2 8 . 根据权利要求 2 4 的方法, 其中 R₂ 是环丙基。

制备喹啉-3-羧酸抗菌剂的改进方法

比利时专利第899,399号报导了某些7-哌嗪-1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸。德国专利申请公开第3318145号报导了各种7-氨基-1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸。欧洲专利公开第106489号报导了7-环氨基-1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸。

所有上述化合物均为有用的抗菌剂，据报导可用适当的胺取代下式化合物中的7-氟原子来制备：



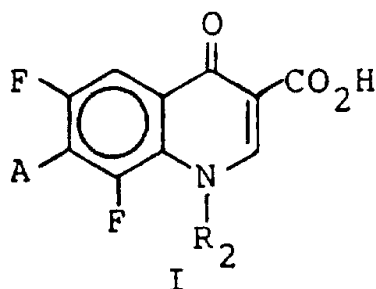
式中X是氢或氟， R_1 是氢或低级烷基，而 R_2 是1至3个碳原子的烷基或3至6个碳原子的环烷基。

本发明的目的是提供一种制备上述化合物的改进方法，该方法应用1-烷基或环烷基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-喹啉-3-腈与相应的胺进行取代反应，然后将腈基和任何存在的保护基水解以制备最终产物。

本法可提供质量较好的材料，而所应用的纯化步骤却较少，由于反

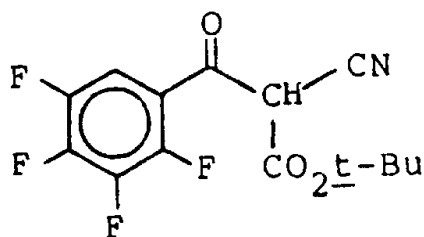
应可在较少的“罐”中进行，所以反应程序也可节省，同时还可从四氟苯甲酰氯获得总产率高的喹啉-3-羧酸。

因此，本发明的第一个方面是提供一种制备下列通式的化合物及其医药上可接受的酸加成盐和碱式盐的改进方法。

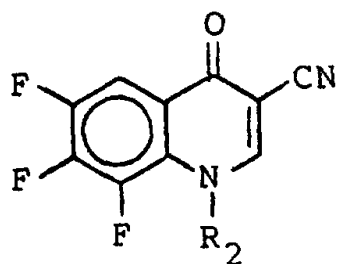


式中 A 是取代的氨基， R_2 是 1 至 3 个碳原子的烷基或 3 至 6 个碳原子的环烷基，此法包括：

(a) 在至少有二个当量的碱存在的条件下，将四氟苯甲酰氯与氰基乙酸叔丁酯进行反应，在用酸处理后即可制得下列通式的化合物：



(b) 将式 II 的化合物用原甲酸三乙酯或三甲酯和乙酸酐在回流条件下进行处理，随后再在室温下用至少一个当量的通式为 R_2NH_2 的胺进行处理，然后用至少一个当量的叔胺在一种极性非质子传递溶剂中回流加热，即可制得下列通式的化合物：



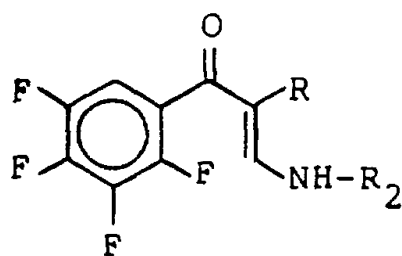
III

(c) 将通式Ⅲ的化合物与取代的胺 A 进行反应，随后加酸进行水解，即可制得与通式 I 相应的医药上可接受的酸加成盐形式的化合物，需要时，可用已知的方法将上述盐转化为相应的游离酸或其医药上可接受的碱式盐。

本发明的第二个方面是提供一种制备通式 I 的化合物的方法，此法包括将通式Ⅲ的化合物与取代胺 A 进行反应，然后加酸水解以提供与通式 I 相应的医药上可接受的酸加成盐形式的化合物。

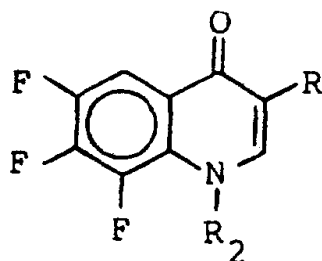
本发明的第三个方面是提供对于制备通式 I 的抗菌剂有用的通式Ⅲ的新颖中间体。

本发明的第四个方面是发现在本发明的第一个方面中的步骤 (b) 的最后一个程序中发生的闭环反应，可用诸如下列通式的化合物那样的各种中间体，通过常规的方法来进行：



IV

式中R 是CN或COOR'，其中R'是1 至6 个碳原子的烷基或芳烷基。闭环反应是在有至少一个当量的叔胺以及一种极性非质子传递溶剂存在的条件下，将通式Ⅳ的化合物回流加热，以制备下列通式的化合物



V

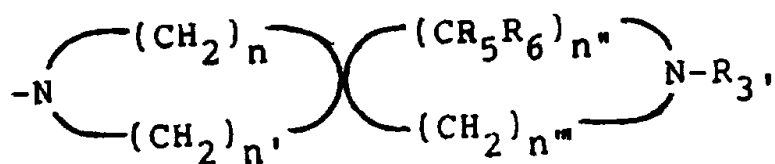
按照上述说明，在本发明中的“烷基”一词是指1 至3 个或1 至6 个碳原子的直链或支链烃基，例如，甲基、乙基，1 - 或2 - 丙基等，但比较好的是乙基。

“环烷基”一词是指诸如3 至6 圆一类的饱和烃环，例如环丁基、环戊基、环己基，而较好的是环丙基。

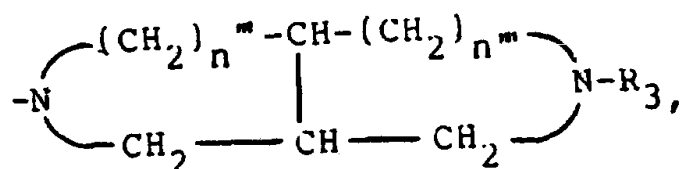
“芳烷基”一词是指连接在上述定义的烷基上的苯基或取代苯基。而取代苯基是指用象烷基、烷氧基、卤素、羟基、硝基或三氟甲基一类常见的芳香取代基所取代的苯基。较好的芳烷基是苯甲基。

关于取代氨基，可包括直链或支链的1 至4 个碳原子的单烷基氨基或二烷基氨基，其中烷基部分可任选地被羟基、氨基、甲氨基或二甲氨基所取代；5 至6 圆杂环氨基，此种环可含有另一种杂原子，例如氧、硫、- SO- 、- SO₂、或N-R₃，同时此种环可被1 至3 个碳原子的烷基、羟基、1 至3 个碳原子的烷氧基、氨基、甲氨基、乙氨基、氮甲基、氮乙基、烷基氮乙基或烷基氮甲基所取代（其中烷基是1 至3 个碳原子的烷基），而其中的R₃是氢、1 至4 个碳原子的烷基或具有3 至6 个碳原子的环烷基。

取代氨基还可包括下列通式的基团：



或



式中 R_3 的定义如上所述, 和

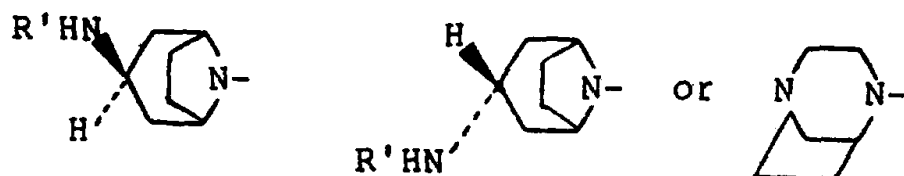
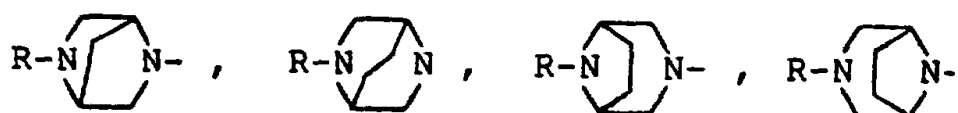
n 是1、2、3或4;

n' 是1、2、3或4, 其中 $n + n'$ 的总数是2、3、4或5;

n'' 是0、1或2, 以及

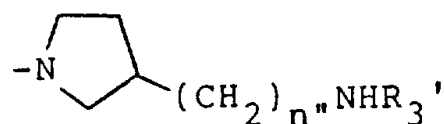
n''' 是1或2。

此外, 可包括二环氨基的取代氨基, 例如选自下式的氨基:

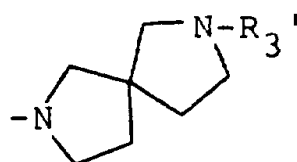


式中 R 是氢、1至3个碳原子的烷基、2至3个碳原子的羟烷基、苯甲基或对-氨基苯甲基, 而 R' 是氢或1至3个碳原子的烷酰基。

优选的氨基是哌嗪或 N- 甲基哌嗪，下列通式的吡咯烷：



式中 n' 是 0 或 1 而 R' ，是氢、甲基、乙基、1 - 或 2 - 丙基，下列通式的螺胺



式中 R' ，的定义如上所述或上述桥接氨基（其中 R 和 R' 的定义亦如上所述）。

下列为用本发明的改进方法制备的特别优选的 7 - 取代氨基- 1 - 环丙基- 6 , 8 - 二氟代- 1 , 4 - 二氢- 4 - 氧代- 3 - 喹啉羧酸：

7 - { 3 - (氨基甲基) - 1 - 吡咯烷基 } - 1 - 环丙基- 6 , 8 - 二氟代- 1 , 4 - 二氢- 4 - 氧代- 3 - 喹啉羧酸，

1 - 环丙基- 7 - { 3 - [(乙氨基) 甲基] - 1 - 吡咯烷基 } - 6 , 8 - 二氟代- 1 , 4 - 二氢- 4 - 氧代- 3 - 喹啉羧酸，

1 - 乙基- 7 - { 3 - [(乙氨基) 甲基] - 1 - 吡咯烷基 } - 6 , 8 - 二氟代- 1 , 4 - 二氢- 4 - 氧代- 3 - 喹啉羧酸，

7 - { 3 - 氨基- 1 - 吡咯烷基 } - 1 - 环丙基- 6 , 8 - 二氟代- 1 , 4 - 二氢- 4 - 氧代- 3 - 喹啉羧酸，

1 - 环丙基- 6 , 8 - 二氟代- 1 , 4 - 二氢- 7 - { 3 - [(甲氨基) 甲基] - 1 - 吡咯烷基 } - 4 - 氧代- 3 - 喹啉羧酸，

1 - 环丙基- 7 - { 3 - (乙氨基) - 1 - 吡咯烷基 } - 6 , 8 -

二氟代-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸,

1-环丙基-6,8-二氟代-1,4-二氢-7-(3-((1-甲基乙基)-氨基)甲基)-1-吡咯烷基)-4-氧代-3-喹啉羧酸,

7-(2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)-1-环丙基-6,8-二氟代-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸,

7-(3-(外氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)-1-环丙基-6,8-二氟代-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸,

7-(1,4-二氮杂二环[3.2.1]辛-4-基)-1-环丙基-6,8-二氟代-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸,

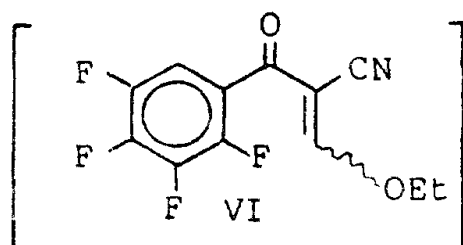
1-环丙基-6,8-二氟代-1,4-二氢-7-(5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-4-氧代-3-喹啉羧酸,

1-环丙基-7-(2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-6,8-二氟代-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸;及其医药上可接受的酸加成盐或碱式盐。

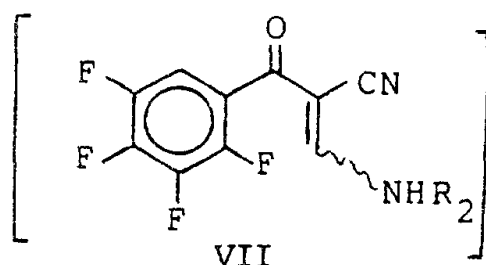
如上所述,通式I的化合物可用作抗革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌的抗菌剂。

在本发明的方法中,第一个方面是提供一种制备通式I的抗菌剂的新的和改进的经济方法。其中所用的步骤、试剂和条件,使整个方法在工业上是可行的。不需要使用特别的反应器或需要消耗能量的极高温度。例如,通式III的1-烷基或1-环烷基-6,7,8-三氟代-4-氧代-喹啉-3-腈可应用简单的二罐反应步骤用四氟苯甲酰氯来制备。氯化酰基与氰基乙酸叔丁酯的反应,应用至少二个当量的,例如氢化钠、叔丁醇钾等一类的碱,随后用酸处理,即可获得通式II的氰基酮酯。此

化合物与原甲酯三乙酯或原甲酸三甲酯和乙酸酐在回流条件下进行反应，即可获得下列通式 VI 的中间体：



不必将它分离出来，而只需在原反应罐中，在室温下，例如20~30℃下，用0.8至1.2当量的通式 R_2NH_2 的胺来进行处理，即可获得下列通式的另一个中间体：



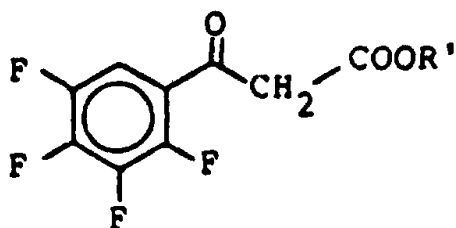
亦不必将它分离出来，而只需在原反应罐中，在回流条件下，在象，例如二甲基亚砷、N，N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基酰胺、环丁砜、乙腈和六甲基磷酰胺（HMPA）一类的极性非质子传递溶剂中，最好是在二甲基亚砷中，和在有至少一个当量的象，例如三乙胺、三丙胺、N，N-二异丙基乙基胺、N，N-二甲基苯胺、4-(二甲氨基)吡啶、N，N，N',N'-四甲基乙二胺、三丁胺、N-甲基哌啶、1，8-二氮杂二环〔5.4.0〕-十一-7-烯一类的叔胺存在的情况下，最好是在三乙胺存在的情况下进行加热。

然后将通式 III 的氰基喹啉，在没有，但最好是在有象三乙胺、三丙胺、N，N-二异丙基乙基胺、N，N-二甲基苯胺、4-(二甲氨基)-吡啶、N，N，N',N'-四甲基乙二胺、三丁胺、N-甲基哌啶、1，8-

二氮杂二环〔5 . 4 . 0〕- 十一- 7 - 烯一类的叔胺存在的情况下，但最好是在三乙胺存在的情况下，与至少一个当量的上述定义为“ A ”的相应的胺进行反应，以取代通式Ⅲ的化合物中的7 - 氟代原子。当胺“ A ”中含有另外的氨基时，例如在吡咯烷上，则在需要时，可用一种象苄氧羰基、烷氧羰基一类已知的氨基保护基，例如，乙氧羰基、甲氧羰基或最好是叔丁氧羰基，来保护上述的氨基。将所获得的保护或未保护的1 - 烷基或1 - 环烷基- 7 - 氨基- 6 , 8 - 二氟代- 1 , 4 - 二氢- 4 - 氧代喹啉- 3 - 腈，在原反应罐中进行水解，即可将该腈转化为羧酸并除去任何保护基，而获得通式Ⅰ的最终产物。首先用浓盐酸在120 ° ~ 150 ° C 下进行水解。另一种方法是用98 % 硫酸来进行水解，之后稀硫酸可用来将腈基转化为羧酸基。

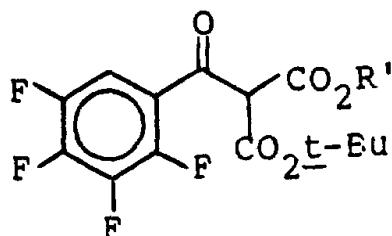
本发明的原材料是2 , 3 , 4 , 5 - 四氟苯甲酰氯，此种四氟苯甲酰氯可用已知的方法很容易地用四氟苯甲酸来制备。四氟苯甲酸又可按G.C.Ya-Kobson 等人在有机化学杂志36(1),139-142 页(1966年) 中所阐述的方法，在145 ° C 下将四氟邻苯二甲酸进行脱羧来制备，或按1985 年9 月9 日的美国共同未决专利申请系列第773,490 号中所阐述的方法，即在90 ~ 140 ° C 温度下，在极性非质子传递溶剂中，将四氟邻苯二甲酸与碱催化剂一起加热来制备。

R是COOR' 的通式Ⅳ的化合物，还可用2 , 3 , 4 , 5 - 四氟苯甲酰氯来制备。在低温和在有碱，例如正丁基锂存在的条件下，首先用丙二酸相应的半酯处理氯化酰基，随后再用酸处理，即可获得下列通式的相应的酮酯：



VIII

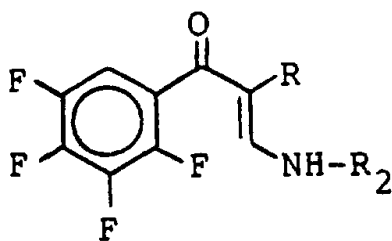
也可在乙腈或四氢呋喃中有氢化钠或三乙胺氯化镁存在的条件下，将四氟苯甲酰氯与相应的丙二酸叔丁酯甲酯或丙二酸叔丁酯乙酯进行反应，以获得下列通式IX的化合物，



IX

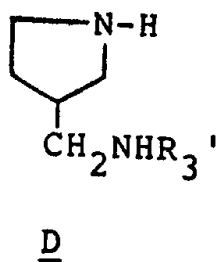
然后将此化合物在象甲苯、二氯甲烷、四氢呋喃、正丁醚、二乙醚一类的溶剂中，或一种有关的非质子传递溶剂中，用氯化氢或三氟甲烷磺酸处理，来制备通式X的化合物，以提供所希望获得的通式III的化合物。

用原甲酸三乙酯或原甲酸三甲酯和乙酸酐处理通式X的化合物，随后在室温下用至少一个当量的通式RNH₂的胺进行处理 即可制得所希望的通式IV的中间体。

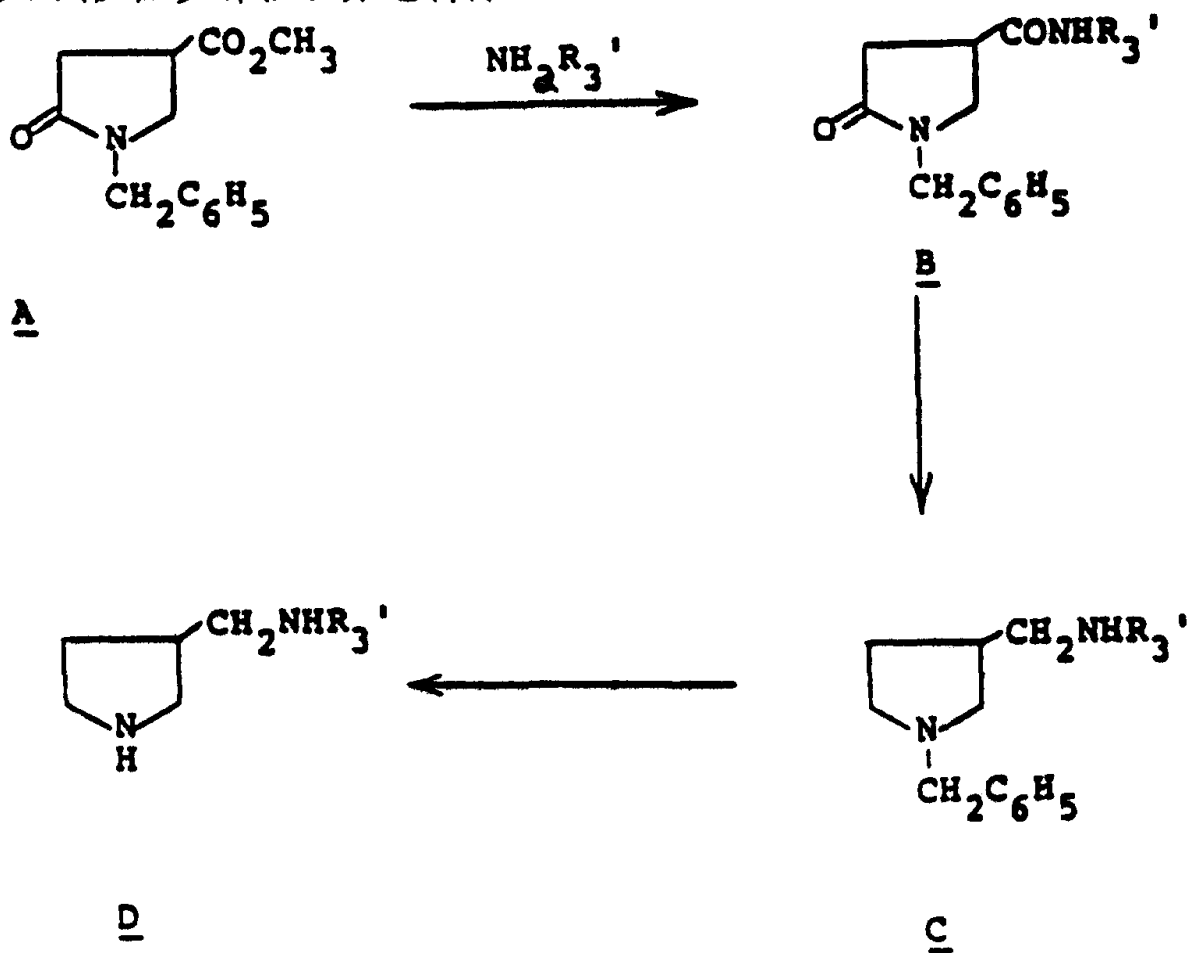


IV

本法所用的取代胺是已知的化合物或用已知的原材料通过标准方法及其改进方法所制得的胺。例如，具有下列结构式D的3 - 吡咯烷- 甲胺



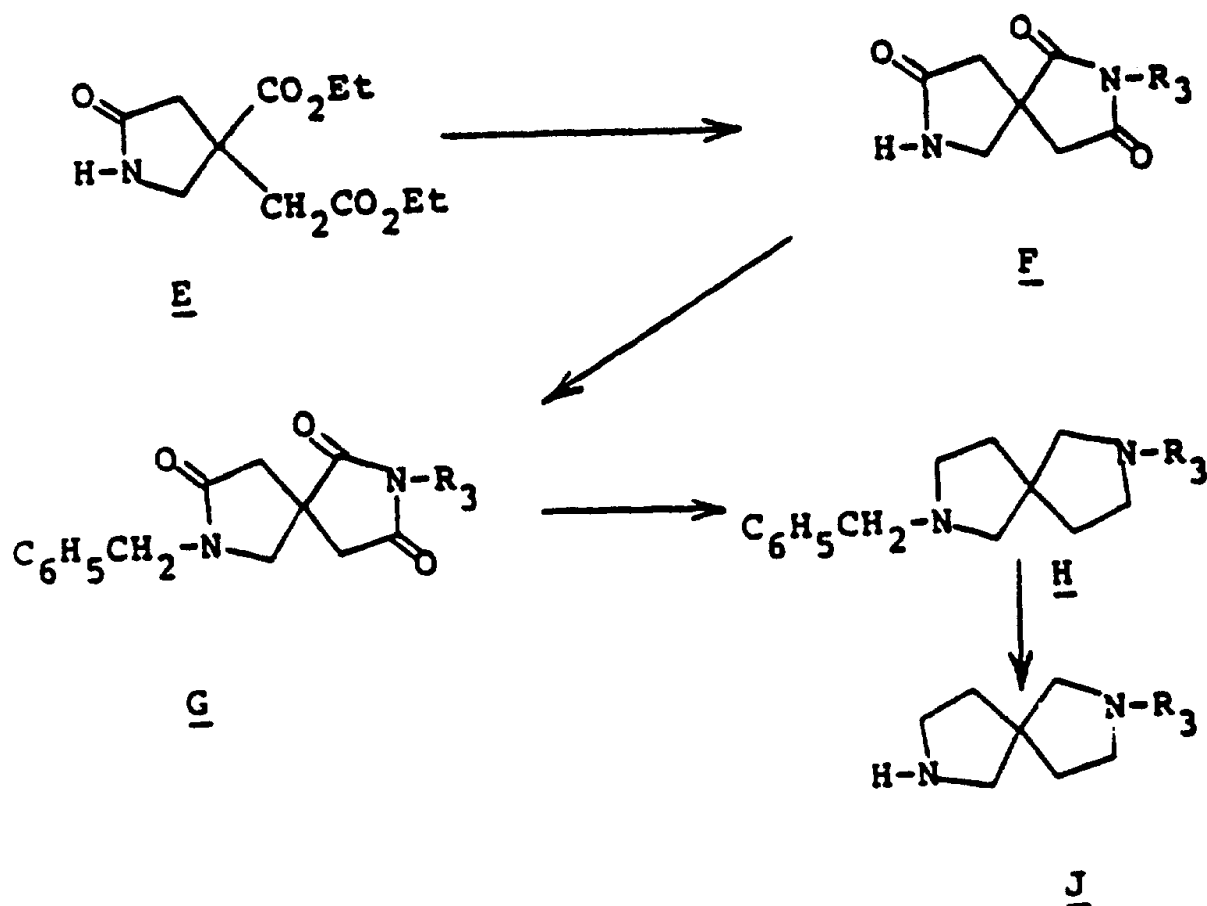
可用已知的原材料5 - 氧代- 1 - (苯基甲基) - 3 - 吡咯烷羧酸甲酯- A〔有机化学杂志(J.Org.Chem.) 26 期, 1519页(1961 年)〕, 通过下列反应步骤很容易地制得。



式中 R' ，是氢的化合物，即3 - 吡咯烷甲胺，已在有机化学杂志，26期，4955页（1961年）中报导过。

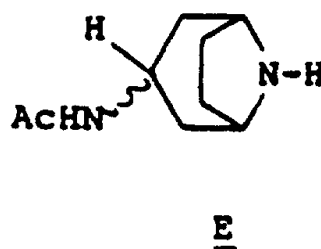
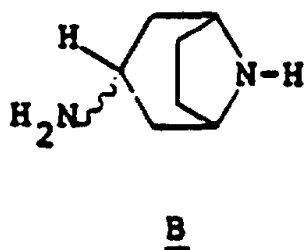
因此，用 R', NH_2 进行处理可将化合物A转化为相应的酰胺B，例如，可应用乙胺在链烷醇，例如甲醇中的饱和溶液。然后将酰胺B还原以生成相应的二元胺C。可用氢化铝锂来进行此还原反应，反应可在例如，一种象四氢呋喃的适用溶剂中进行。然后，可将化合物C进行脱苄基，例如，可用氢和用碳作载体的20%钯催化剂来制备二元胺D。此外，当化合物C中 R' ，是H时，可用众所周知的方法，用酰基卤，例如乙酰氯进行酰化来保护伯胺的官能团。在一种适用的溶剂，例如二氯甲烷中有一种碱，例如1, 8 - 二氮杂二环(5.4.0) - 十一-7-烯存在的条件下，用氯甲酸乙酯来进行处理，亦可将C上的伯胺官能团转化为氯甲酸酯，例如氯甲酸乙酯。然后，可除去苄基，例如在上面讨论化合物C时所述，从而可制得其中 R' ，是 $-CO_2Et$ 的化合物D，当此化合物D转化为VIa或VIb型化合物后，即可与具有式IV或V结构的化合物起反应，从而生成具有通式I或Ia结构的相应化合物。可用标准方法除去 $-CO_2Et$ 基。

用下列反应步骤由已知的原材料3 - 乙氧羰基-5 - 氧代-3 - 吡咯烷乙酸乙酯〔有机化学杂志，46期，2757页（1981年）〕，同样可容易地制备出螺氨基化物。

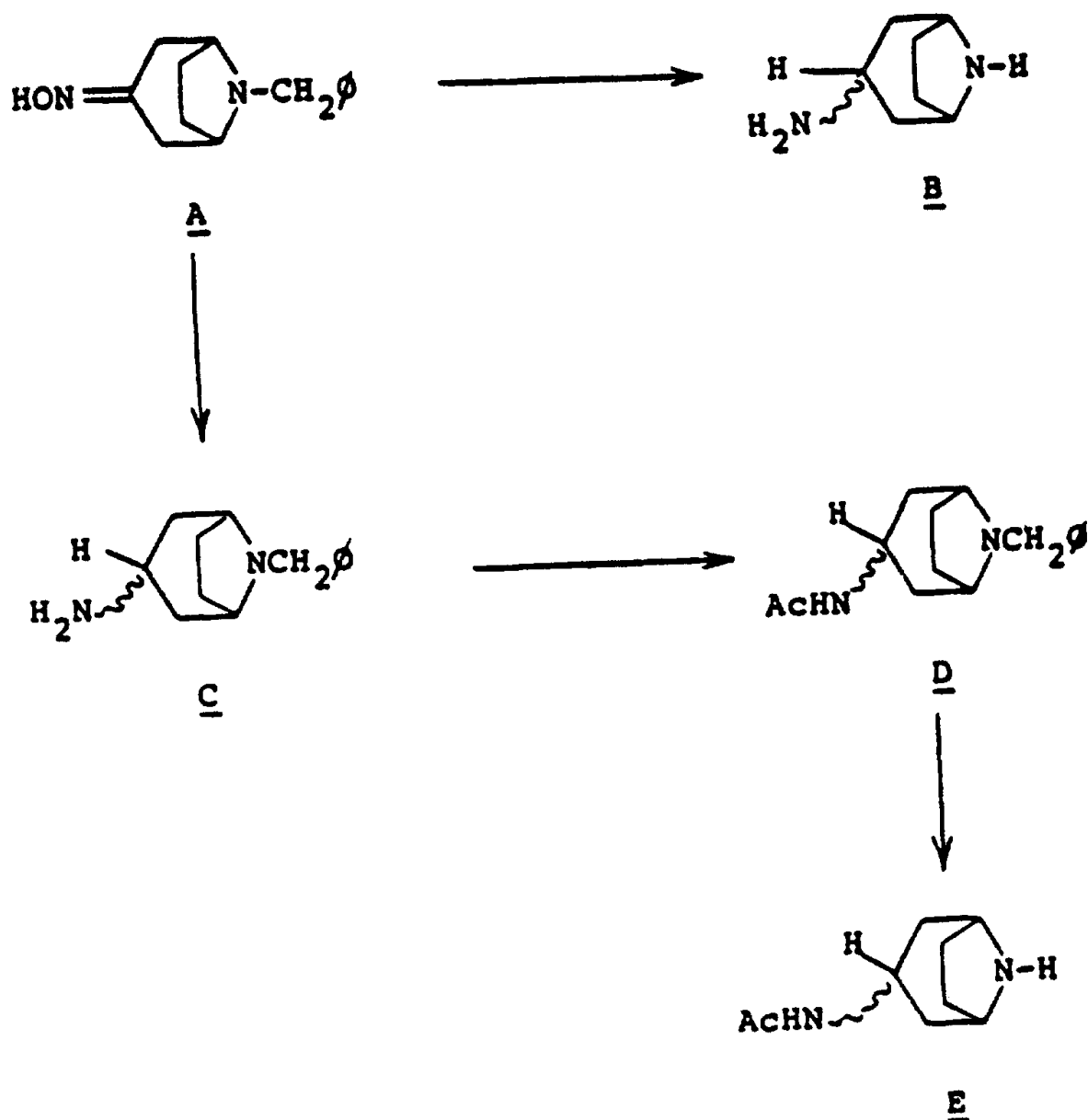


在上述参考文献中叙述了式中R 是H的2, 7 - 二氮螺〔4.4〕壬烷化合物。因此, 用 R_3NH_2 , 如甲胺水溶液进行处理, 即可将化合物 E 转化为相应的酰胺 F, 然后用氢化钠和苄基氯进行苄基化反应以制得 G。用氢化铝锂还原可得二元胺 H。然后, 例如用氢和用碳作载体的 20% 钯催化剂进行脱苄基反应, 即可制得二胺 J。

桥接氨基化合物均为已知的化合物, 或者可用标准方法或其改进方法和由已知的原材料来制备。例如, 具有通式 B 结构的外- 和内- 3 - 氨基- 8 - 氮杂二环〔3.2.1〕辛烷和乙酰基衍生物 E



均可用下列反应步骤由已知的原材料8 - (苯基甲基) - 8 - 氮杂二环
〔 3 . 2 . 1 〕 辛 - 3 - 酮肟 - A , 〔 杂环化学杂志 , 19期 , 485 页
(1982年) 〕 很容易地制备出来。



用本发明方法制备的化合物可进一步形成医药上可接受的酸加成盐和 (或) 碱式盐。碱式盐是用金属或胺, 例如碱金属和碱土金属或有机胺形成。可用作阳离子的金属为钠、钾、镁、钙等。还包括重金属盐, 例如银、锌、钴和铈。此种重金属盐对治疗烧伤是很有效的, 尤其是将它们直接或与一种生理上可接受的载体, 例如可分散于水中的、亲水载

体混合，敷在烧伤者的受伤表面上时则更为有效。适用的胺为N，N二苯甲基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、N-甲葡萄糖胺和普鲁卡因。

可用有机酸和无机酸制成医药上可接受的酸加成盐。适合于形成此种盐的酸有盐酸、硫酸、磷酸、乙酸、柠檬酸、草酸、丙二酸、水杨酸、苹果酸、葡萄糖酸、富马酸、琥珀酸、抗坏血酸、马来酸、甲磺酸等。用常规的方法将游离态的碱与足够数量的所需酸混合，生成单盐和二盐等形式的盐，即可制备此种盐。这种盐用碱处理即可恢复成游离碱形式。例如，可应用稀碱水溶液。适合于此种用途的碱有氢氧化钠、碳酸钾、氨以及碳酸氢钠的稀水溶液。游离态的碱与其相应的盐在某些物理性质上稍有不同，例如在极性溶剂中的溶解度，但是，就本发明的目的而言，使用游离态的碱或其盐都是一样的。当分子式中的R'是氢时，用过量的碱就可制得相应的碱式盐。

本发明的化合物能以非溶剂化和溶剂化形式存在，其中包括水化形式。一般来说，溶剂化形式，其中包括水化形式和其他形式；与非溶剂化形式的效果是相同的。

本发明的某些化合物能以光学活性形式存在。纯D同份异构体、纯L同份异构体及其混合物以及外消旋混合物都应包括在本发明中。在取代基如烷基上，还可带有另外的不对称碳原子。本发明打算将所有上述同份异构体及其混合物都包括进去。

下列实例具体说明发明人制备本发明的化合物的优选方法，但这些实例对本发明并不构成限制。

实例1

2 - 氰基 - 3 - 氧代 - 3 - (2 , 3 , 4 , 5 - 四氟苯基) 丙酸叔丁酯

将氢化钠在矿物油 (12.8克) 中的60 % 分散体加入到四氢呋喃

(400 毫升) 中, 然后将此混合物在冰浴中搅拌冷却。在20分钟内逐滴加入氰基乙酸叔丁酯(22.8克), 并继续在冰浴中冷却, 以便使温度保持低于10℃。然后在1 小时内逐滴加入2, 3, 4, 5 - 四氟苯甲酰氯(34克), 并在冰- 丙酮浴中将温度保持在-5℃至0℃之间。移去冷却浴, 再继续搅拌30分钟令混合物升至室温。在减压下, 将混合物浓缩至干。在搅拌下加入水(1.5升) 和甲苯(100毫升)。将水层和甲苯层分离, 并再用甲苯(100 毫升) 萃取水层。用36% 盐酸将水层酸化至pH= 1。收集结晶并用过量的水洗涤, 然后在室温和真空条件下进行干燥, 即可制得2 - 氰基- 3 - 氧代- 3 - (2, 3, 4, 5 - 四氟苯基) 丙酸叔丁酯(47克, 93%), 熔点90~92℃。

实例2

1 - 环丙基- 6, 7, 8 - 三氟代- 1, 4 - 二氢- 4 - 氧代喹啉- 3 - 腈(方法A)

将2 - 氰基- 3 - 氧代- 3 - (2, 3, 4, 5 - 四氟苯基) 丙酸叔丁酯(3.68克) 加入到装有原甲酸三乙酯(5.12克) 和乙酸酐(5.76克) 的烧瓶中。将所得溶液回流加热3 小时, 然后在减压下浓缩至红色油状物。在蒸馏的最后阶段, 在压力为10-15 毫米汞柱时温度可达115℃。加入二甲基亚砷(3.0 克) 并将所得溶液冷却至5 ~10℃。然后加入二甲基亚砷(3.0 克) 和环丙胺(0.61克) 的混合液, 在冰浴中冷却并继续搅拌。移去冰浴并将此溶液在室温下放置过夜。16小时后, 加入三乙胺(3.7毫升) 并将所得溶液回流加热1.5 小时。将溶液冷却至5 ~10℃, 收集结晶物, 用水(3 ×5 毫升) 洗涤并在真空和60℃下进行干燥, 即可制得1 - 环丙基- 6, 7, 8 - 三氟代- 1, 4 - 二氢- 4 - 氧代喹啉- 3 - 腈(2.10克, 69%), 熔213 ~215℃。

1 - 环丙基- 6, 7, 8 - 三氟代- 1, 4 - 二氢- 4 - 氧代喹啉- 3 - 腈(方法B)

将2 - 氟基- 3 - (2 , 3 , 4 , 5 - 四氟苯基) 丙酸叔丁酯 (3.68克) 溶于甲苯 (10毫升) 并加入乙酸 (0.5 毫升) 。将此溶液回流加热70分钟, 然后在减压 (5 ~10毫米汞柱) 下浓缩至油状物。加入原甲酸三乙酯 (5.12克) 和乙酸酐 (5.76克) 并将所得溶液回流加热3小时。将此溶液在真空 (5 ~10毫米汞柱) 下浓缩至油状物然后将剩余的油状物冷却至室温并溶于二甲基亚砷 (4 毫升) 中。将所得溶液在冰浴中冷却, 然后在搅拌下加入二甲基亚砷 (2 毫升) 和环丙胺 (0.61克) 的混合液, 并继续在冰浴中冷却。30分钟后移去冰浴, 令溶液在室温下放置过夜。翌日加入三乙胺 (3.7 毫升) 并将所得溶液回流1 小时又45分钟。将溶液冷却至5 ~10℃并收集结晶。用二甲基亚砷 (1 毫升) 洗涤固体, 之后用水 (3 ×10毫升) 洗, 然后在真空和60℃下进行干燥, 即可制得1 - 环丙基- 6 , 7 , 8 - 三氟代- 1 , 4 - 二氢- 4 - 氧代- 喹啉- 3 - 腈 (2.21克, 72%), 熔点216 ~218 °C。

实例3

7 - (3 - 叔丁氧基羰基氨基吡咯烷- 1 - 基) - 1 - 环丙基- 6 , 8 - 二氟代- 1 , 4 - 二氢- 4 - 氧代喹啉- 3 - 腈

将1 - 环丙基- 6 , 7 , 8 - 三氟代- 1 , 4 - 二氢- 4 - 氧代喹啉- 3-腈 (5.04克) 和3-(叔丁氧基羰基氨基) 吡咯烷 (3.96克) 混合在乙腈 (48毫升) 中。将混合物回流加热至全部固体溶解。回流15~20分钟后即形成沉淀。继续回流搅拌过夜 (22小时) 。然后加入三乙胺 (6 毫升) 并再继续回流7 小时然后冷却至室温。过滤收集固体, 然后用乙腈 (15毫升) 洗涤, 随后再用三乙胺 (5 毫升) 与乙腈 (5毫升) 的混合溶液洗涤。所得固体在真空和50℃下干燥, 即可制得7 - (3 - (叔丁氧基- 羰基氨基) 吡咯烷- 1 - 基) - 1 - 环丙基- 6 , 8 - 二氟- 1 , 4 - 二氢- 4 - 氧代喹啉- 3 - 腈 (7.65克, 93 %), 熔点249 ~250 °C (分解) 。

实例4

7 - (3 - 氨基吡咯烷- 1 - 基) - 1 - 环丙基- 6 , 8 - 二氟代- 1 , 4 - 二氢- 4 - 氧代- 喹啉- 3 - 羧酸

将盐酸(36% , 6.5 毫升) 加入到7 - (3-(叔丁氧基羰基氨基) 吡咯烷- 1 - 基) - 1 - 环丙基- 6 , 8 - 二氟代- 1 , 4 - 二氢- 4-氧代喹啉- 3 - 腈(1.0 克) 中, 然后将所得混合物在室温下搅拌至固体溶解和气体停止逸出(20分钟) 为止。将所得溶液封入耐压管中, 然后将此管浸入135 °C 油浴2 小时(压力= 45磅/ 英寸²)。用玻璃棉过滤此热溶液, 然后在滤液中加入四氢呋喃(8 毫升)。将此溶液在10~22毫米汞柱减压条件下浓缩至半固体状, 然后将此半固体物溶于5%盐酸(2 毫升) 中。加入四氢呋喃(5 毫升) 并令溶液静置以析出结晶, 收集结晶, 然后用四氢呋喃洗并在真空下进行干燥, 即可制得7 - (3-氨基吡咯烷- 1 - 基) - 1 - 环丙基- 6 , 8 - 二氟代- 1 , 4 - 二氢- 4-氧代喹啉- 3 - 羧酸(0.62克, 69 %) , 熔点308 ~311 °C (分解) 。

当按Heifetz 等人在抗菌剂与化学疗法(Antimicrobial Agents and Chemotherapy) 第6 卷124 页(1974年) 中所述的微量滴定稀释法进行试验时, 本标题化合物具有强烈的抗菌活性。应用上述参考文献中的方法, 可获得下列微生物的最低抑制浓度值(MICs, 微克/ 毫升) 低于0.1 : 肠内杆菌cloacae MA 2646 、大肠杆菌Vogel 、克雷白氏肺炎杆菌MGH-2 、变形杆菌vettgeri M1771、绿脓杆菌UI-18 、金黄色葡萄球菌H282、金黄色葡萄球菌UC-76 、粪链球菌MGH-2 、肺炎链球菌SV-1 和酿脓链球菌C-203 。

实例5

1 - 环丙基- 6 , 7 , 8 - 三氟代- 1 , 4 - 二氢- 4 - 氧代喹啉- 3 - 羧酸乙酯

将氢化钠在矿物油(3.1 克) 中的60% 分散体用无水四氢呋喃(15

毫升) 洗涤。然后用新的无水四氢呋喃(75毫升) 处理氢化钠并将此混合物在搅拌下冷却至0 ~ 5 °C。在继续搅拌和冷却下, 逐滴加入丙二酸叔丁酯·乙酯(7.3克)。滴加完毕后, 将反应混合物的温度降至-5°C, 然后在40分钟内缓缓加入2, 3, 4, 5 - 四氟苯甲酰氯(7.3克), 并同时保持反应混合物的温度低于+5°C。然后用旋转式蒸发器将混合物浓缩至半固体并将此半固态剩余物溶于水(240 毫升) 和甲苯(15毫升) 中。将水相和甲苯相分离, 并用甲苯(10毫升) 萃取水相, 然后用36% 盐酸将水相酸化至pH= 3。用二氯甲烷(3 × 50毫升) 萃取油状沉淀。合并三次萃取的二氯甲烷萃取液并用无水硫酸钠进行干燥。用二氯甲烷洗涤硫酸钠, 再用氯化氢气体饱和的乙醚溶液(30毫升) 处理合并的二氯甲烷滤液(总体积为200 毫升)。令所得溶液在室温下放置过夜, 然后用旋转式蒸发器浓缩至约为其原体积的1/3。将此溶液通过氧化铝床(Agcoa 级20,30 ~ 200 目, 50克)。用CH₂Cl₂洗涤氧化铝, 至滤液体积达到300 毫升。将此滤液浓缩, 即可制得2, 3, 4, 5 - 四氟苯甲酰乙酸乙酯白色固体(7.4 克, 82%)。用原甲酸三乙酯(5.9 克)、乙酸酐(6.5克) 直接处理7.0 克的2,3,4,5-四氟苯甲酰乙酸乙酯, 将所得溶液回流3.5 小时。然后将此溶液进行真空蒸馏以除去挥发性物质, 其中包括未反应的原甲酸三乙酯。将剩余的油状物在冰浴中冷却并在搅拌和冷却下加入二甲基亚砷(20毫升) 和环丙胺(1.44克) 的混合液。然后将所得溶液在室温下搅拌过夜。加入三乙胺(8.5 毫升) 并将混合物回流加热3 小时。然后令其冷却至室温并过滤收集结晶, 用水(3 × 25毫升) 洗涤并进行真空干燥, 即可制得1 - 环丙基- 6, 7, 8 - 三氟代- 1,4 - 二氢- 4 - 氧代- 喹啉- 3 - 羧酸乙酯(6.8 克, 82%), 熔点169 ~ 171 °C。然后再在真空条件下, 即可获得7 - (3 - 氨基吡咯烷- 1 - 基) - 1 - 环丙基- 6, 8 - 二氟代- 1, 4 - 二氢- 4 - 氧代喹啉- 3 - 羧酸(0.62克, 69 %), 熔点308 ~ 311 (分解)。

实例6

1 - 环丙基- 6 , 7 , 8 - 三氟代- 1 , 4 - 二氢- 4 - 氧代喹啉- 3 - 羧酸甲酯

将氯化镁(2.38克) 加入到乙腈(25毫升) 中。然后再加入丙酸叔丁酯· 甲酯(4.4 克) 并在冰浴中搅拌冷却此混合物。逐滴(5分钟内) 加入乙腈(5 毫升) 与三乙胺(7.0毫升) 的混合液, 并将所得的粘稠淤浆在0 ~5 °C下搅拌15分钟。逐滴(10分钟内) 加入2 , 3 , 4 , 5 - 四氟苯甲酰氯(5.31克) , 随后再加入过量的乙腈(5 毫升) 。在0 ~ 5 °C下, 继续搅拌冷却1 小时, 然后在室温下放置过夜。用旋转蒸发器在减压(10毫米汞柱) 下将混合物浓缩并在搅拌和冷却下将所得固体溶于甲苯(50毫升) 、正丁醚(10毫升) 和6 % 盐酸(30毫升) 中。将水层和有机层分离, 然后用6 % 盐酸(2 ×12毫升) 萃取有机层, 用硫酸钠干燥、过滤并用甲苯(10毫升) 洗涤硫酸钠。将合并的甲苯滤液用HCl 气体饱和。在室温下放置2 天后, 用水(2 ×10毫升) 萃取并浓缩至固体, 然后将此固体在真空下干燥, 即可制得2 , 3 , 4 , 5 , - 四氟苯甲酰乙酸甲酯(5.5 克, 88%) 。用原甲酸三甲酯(6.6 克) 和乙酸酐(7.7 克) 处理此物质并将所得溶液回流加热5.5 小时。然后在10毫米汞柱减压条件下将此溶液浓缩。在蒸馏的最后阶段, 温度达到95~ 100 °C。将油状剩余物溶于二甲基亚砷(5 毫升) 中, 并将此溶液用冰浴冷却。加入溶于二甲基亚砷(5.6 毫升) 的环丙胺(1.28克) 并在室温下将所得溶液搅拌过夜。加入三乙胺(6.7 毫升) 并将所得溶液回流3 小。然后将其冷却至5 ~10°C, 过滤混合物, 用水(3 ×25毫升) 洗涤固体, 最后在50°C和真空下进行干燥, 即可制得1 - 环丙基- 6 , 7 , 8 - 三氟代- 1 , 4 - 二氢- 4 - 氧代喹啉- 3 - 羧酸甲酯(5.3 克, 83%) , 熔点214 ~216 °C。

实例7

1 - 环丙基- 6 , 7 , 8 - 三氟代- 1 , 4 - 二氢- 4 - 氧代喹啉- 3 - 羧酸乙酯

将2 , 3 , 4 , 5 - 四氟苯甲酰乙酸乙酯(15.25 公斤) 装入一只30加仑不锈钢蒸馏釜中, 然后再加入原甲酸三乙酯(12.68公斤) 和乙酸酐(14.3公斤) 。将此溶液进行搅拌和加热直至缓慢回流。然后再继续加热回流4 小时。将溶液冷却至75℃, 然后再进行真空蒸馏, 并同时温度再升到110 ℃, 以便除去所有的挥发物质, 其中包括未反应的原甲酸三乙酯。恢复常压并向罐中通入氮气进行清扫。将剩余油状物冷却至25~30℃, 然后溶于二甲基亚砷(47公斤) 中。在温度保持在20至25℃之间的情况下, 加入环丙胺(3.28公斤) 并将所得溶液在20~25℃下搅拌过夜(16小时) 。加入三乙胺(14.5公斤) 并将溶液回流3 小时。然后令其在2 ~3 小时内冷却至24℃。离心收集结晶并用喷头喷淋软水(120 升) 洗涤结晶。在41~43℃和真空下干燥产物22小时, 即可制得1 - 环丙基- 6 , 7 , 8 - 三氟代- 1 , 4 - 二氢- 4 - 氧代喹啉- 3 - 羧酸乙酯(15.1公斤, 84%), 熔点169 ~171 ℃。