



〔12〕发明专利申请公开说明书

〔21〕 申请号 90108658.4

〔51〕 Int.Cl⁵

C07D487/04

〔43〕 公开日 1991年5月8日

〔22〕申请日 90.10.22

〔30〕优先权

〔32〕89.10.23 〔33〕KR 〔31〕89-15202

〔71〕申请人 南朝鲜化学研究所

地址 南朝鲜大田直辖市

〔72〕发明人 金完柱 朴明煥 吴钟勋
郑明姬 金奉镇

〔74〕专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
代理部

代理人 王 杰

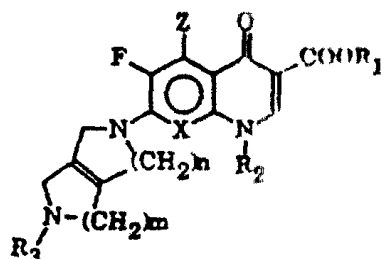
C07D519/00 A61K 31/44 A61K 31/47

说明书页数: 39 附图页数:

〔54〕发明名称 喹诺酮化合物及其制备方法

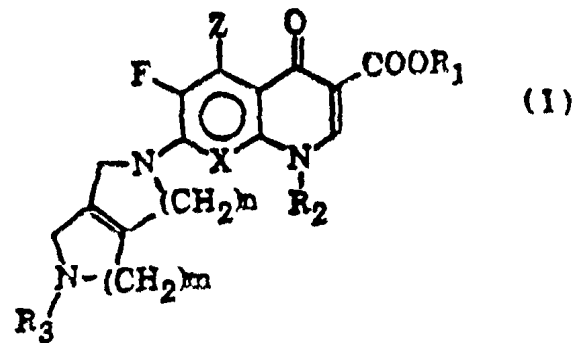
〔57〕摘要

下式所示的喹诺酮化合物, 含有这类化合物的抗
细菌感染药用组合物, 制备这类化合物及其组合物的
方法以及这些化合物在制备用于治疗细菌感染的药
用组合物方面的应用。



权 利 要 求 书

1. 一种制备式 I 所示喹诺酮化合物及其药用盐和水合物的方法



式中

X 代表 C-H、C-F 或 N，

Z 代表氢、卤素或氨基，

R₁ 代表氢或药用阳离子，

R₂ 代表 C₁₋₄ 烷基、卤代烷基或羟烷基，乙烯基，C₃₋₆ 环烷基或氟苯基，

R₃ 代表氢、低级烷基或甲酰基，

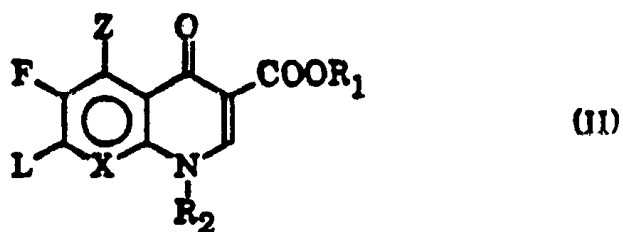
m 为整数 1-3，

n = 1 或 2，

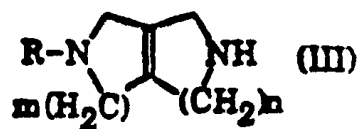
其中包括：

a 1) 使通式 I I 所示化合物与通式 III 所示二氮杂双环或其盐缩合

的步骤



式中 X、Z、R₁ 和 R₂ 如上所述，L 代表离去基团，



式中 m 和 n 如上所限定，R 代表氢、低级烷基或保护基，

或者

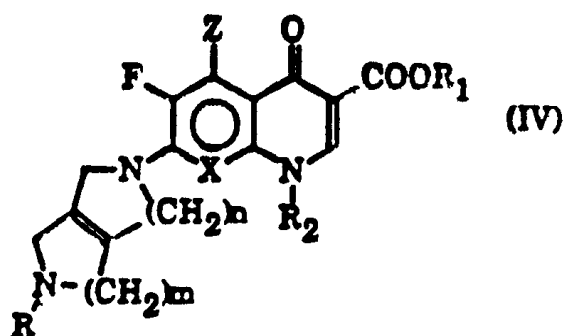
a 2) 使通式 II a 所示的化合物与式 III a 所示的化合物缩合的步骤



式中 Z、X 和 R 如上所定义，R₂ 代表保护基，



式中R和m 如上所定义，X' 为离去基团，
从而制备通式 I V所示化合物



式中Z、X、R、R₁、R₂、m和n 如上所定义，对于步骤 a 2
来说，n = 1，

b) 脱除保护基以及

c) 视具体情况而定用低级烷基或甲酰基取代R = H。

必要的话，将该化合物转化为它们的药用盐。

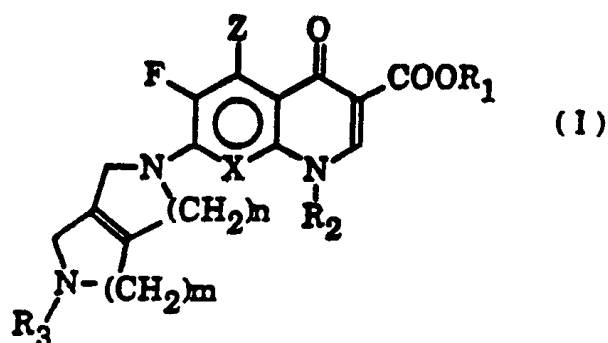
2. 一种制备具有抗细菌感染活性的药物组合物的方法，其中
包括使式 I 所示的喹诺酮及其药用盐或水合物呈现带有药用赋形剂
或稀释剂的药用形式。

3. 通式 I 所示喹诺酮或其药用盐或水合物在制备用于治疗细
菌感染的药用组合物方面的用途。

4. 治疗温血动物细菌感染的方法，其中包括施用通式 I 所示
的喹诺酮或其药用盐或其水合物或者含有这类化合物的药用组合
物。

喹诺酮化合物及其制备方法

本发明涉及下列通式 I 所示的新型喹诺酮化合物



式中

X 代表 C-H、C-F 或 N，

Z 代表氢、卤素或氨基，

R₁ 代表氢或药用阳离子，

R₂ 代表 C₁₋₄ 烷基、卤代烷基或羟烷基，乙烯基，C₃₋₆ 环烷基或氟苯基，

R₃ 代表氢、低级烷基或甲酰基，

m 为整数 1-3，

n = 1 或 2，

以及当 R₁ 为氢时，涉及上述化合物的药用酸式加成盐和水合物。

这些化合物具备优良的抗菌活性和较宽的抗菌光谱。本发明还涉及它们的制备方法。

如果在上述式 I 中

Z 为卤素，它可以是，例如，氯或氟，以氟为佳，

R₂ 为 C₁₋₄ 烷基，举例来说，它可以是甲基、乙基、正丙基、异丙基或叔丁基，以乙基或叔丁基为佳；

C₁₋₄ 卤代烷基，以含有 2—4 个碳原子为佳，卤素原子以氟为佳，卤代烷基以 2—氟乙基为佳；

C₁₋₄ 羟烷基，以含有 2—4 个碳原子为佳，优选的取代基为 2—羟乙基；

C₃₋₆ 环烷基，它可以是环丙基、环丁基、环戊基或环己基，以环丙基为佳，

氟苯基，以含有 1 或 2 个氟原子为佳，举例来说，为 4—氟苯基或 2，4—二氟苯基，

R₃ 为低级烷基，以含有 1—4 个碳原子为佳，尤以甲基或乙基为佳，

R₁ 为药用阳离子，它可以是碱金属阳离子（以钠或钾为佳）、碱土金属阳离子（以钙或镁为佳）以及铵或有机碱阳离子如三—或四—C₁₋₄ 烷基铵，

m 为整数 1—3，以 1—2 为佳以及

n 为整数 1—2，以 1 为佳。

作为特别优选的式 I 所示化合物，其中 X 为 CF 或 CH、Z 为氢、R₁ 为氢、R₂ 为环丙基、R₃ 为氢或 C₁₋₄ 烷基（以甲基为

佳)、m和n分别为1。

自从首次介绍萘啶酮酸以来,喹诺酮羧酸抗菌剂由于对许多需氧格兰氏阴性细菌具备抗菌活性因而业已有效地被用于治疗尿道感染。这些喹诺酮抗菌剂,尤其是norfloxacin、ciprofloxacin和ofloxacin已被广泛地用于今日的医院之中。

然而,由于这些现有的喹诺酮抗菌剂对格兰氏阴性细菌具有较高的抗菌活性,所以它们存在着对格兰氏阳性细菌如腐生葡萄球菌或腐生链球菌的抗菌活性较低的缺点。

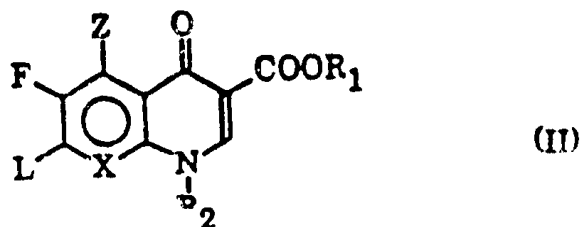
在克服现有喹诺酮抗菌素的抗菌不足之处的基础上完成了本发明。

本发明的目的是提供一种与现有的抗格兰氏阳性和阴性细菌的喹诺酮抗菌剂相比抗菌活性的效力更好和范围更宽的式I所示新型喹诺酮化合物,它对于临床上重要的抗2,6-二甲氧基苯青霉素细菌和抗喹诺酮细菌具有良好的抗菌活性。

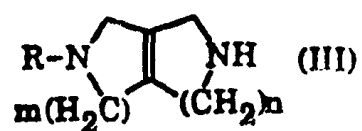
本发明的目的还在于提供制备式I所示新型喹诺酮化合物及其药用盐的方法。

通式I所示化合物的制备方法包括

a 1)使通式II所示化合物与通式III所示二氮杂双环胺或其酸式盐缩合的步骤

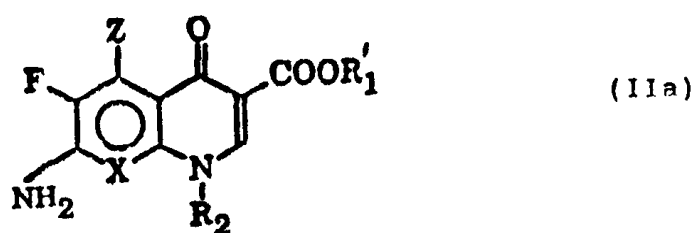


式中 X、Z、R₁ 和 R₂ 如上所限定，L 代表离去基团，



式中 m 和 n 如上所限定，R 代表氢、低级烷基或保护基，
或者

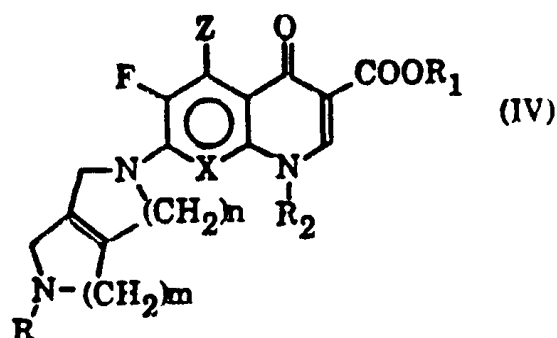
a 2) 使通式 II a 所示的化合物与式 III a 所示的化合物缩合的步骤



式中 Z、X 和 R₂ 如上所定义，R'₁ 代表保护基，



式中 R 和 m 如上所定义，X' 为离去基团，
从而制备通式 I V 所示化合物



式中 Z、X、R、 R_1 、 R_2 、m 和 n 如上所定义，对于步骤 a2 来说， $n = 1$ ，

b) 脱除保护基以及

c) 视具体情况而定用低级烷基或甲酰基取代 $R = H$ 。

举例来说，离去基团 L 可以是诸如氟、或溴之类的卤素（以氟为佳），C1-4 烷基磺酰基（以乙磺酰基为佳）或 C1-4 烷基磺酸基。

离去基团 X' 的实例可以是诸如氯、溴或碘之类的卤素，以溴为佳。

如果 R 代表保护基，原则上讲，它可以是先有技术例如肽或 β -内酰胺化学文献中已知的 N-保护基，它易于通过传统方法即溶剂分解（包括水解、氢解在内）或于缩合后进行的还原过程而被脱除。

可以通过溶剂分解作用被脱除的保护基的实例为芳基磺酰基如对甲苯磺酰基或苯磺酰基，或者烷氧羰基如乙氧基、叔丁氧基或苄

氧羰基。

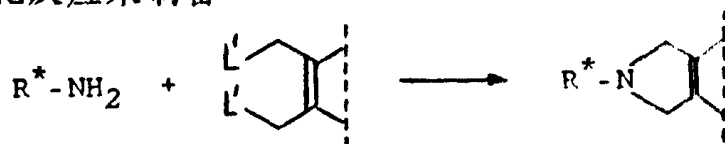
该脱除过程可以按照已知方法、在适宜的溶剂中在诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、乙酸、三氟乙酸或甲酸之类酸存在下或者在诸如氢氧化钠或氢氧化钾、碳酸钠或碳酸钾、乙酸钠之类碱存在下进行。溶剂可以是水，或者一必要的话一为有机溶剂，例如单独存在或以与水形成混合物这一形式存在的乙醇、二噁烷或乙酸。

可以借助氢解作用而被脱除的保护基的实例为苄基或取代苄基，或者芳基磺酰基如对甲苯磺酰基或苯基磺酰基。

举例来说，在氢气流中、在惰性溶剂中和在诸如铂、钯或阮内镍之类催化剂存在下或者借助处于乙酸或甲醇中的锌，可以依据这些文献中披露的不同条件按照传统方法脱除这些基团。

举例来说，借助 $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ 进行还原可以脱除诸如甲苯磺酰基或苯磺酰基之类的保护基。

由于其中R为保护基的式Ⅲ所示化合物最好是借助如下所示进行的环化反应来制备



(R^* = 保护基, L' = 离去基团)

所以，能够与氮原子共同引入的保护基最好是芳基磺酰基如对甲苯磺酰基或烷基磺酰基如甲磺酰基（二者均作为相应的磺酰胺而被引入）、烷氧羰基（作为相应的氨基甲酸酯被引入）或乙酰基（作为乙酰胺被引入），其中以对甲苯磺酰基为佳。

保护基 R' 可以是任何先有技术已知的易于被脱除的羧酸保护

基，以能够按照已知方法如在酸性或碱性条件下被脱除的C₁₋₄烷基为佳，尤以乙基为佳。

化合物Ⅲ可以与诸如盐酸、氢溴酸、甲酸或乙酸之类的无机或有机酸（以氢溴酸为佳）形成盐。

在上述方法中，取代基R₂以乙基、环丙基、氟苯基或叔丁基为佳。

本发明上述反应a 1适宜在诸如乙腈、四氢呋喃之类的惰性溶剂、低级醇如乙醇、氯仿、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺、吡啶、甲基吡啶或水中进行，以在乙腈中进行为佳。

为了中和反应期间生成的酸，可以采用过量的通式Ⅲ所示的游离胺。另外，可以单独地或者以混合物的形式使用碱金属或碱土金属的碳酸盐或碳酸氢盐，例如碳酸钠或碳酸钾、碳酸氢钠或碳酸氢钾，有机碱，例如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、甲基吡啶，尤其是DBU（1，8-二氮杂双环（5，4，0）十一碳-7-烯）。

上述浓缩过程最好是在宽温度范围内进行大约1—10小时，举例来说，在室温至150℃（所用溶剂的回流温度）的范围内进行。

如果采用步骤a 2，该反应同样可以在惰性溶剂如二甲基甲酰胺或乙腈之中、举例来说在室温和碱如无水碳酸钾存在的条件下进行约1—24小时。

可以在制备式I V所示化合物之前或之后引入式I所示化合物中的取代基R₃。举例来说，可以借助上述方法和实验条件引入通式Ⅲ所示的单烷基胺。另外，举例来说，借助已知方法通过与烷基

卤例如甲基碘或乙基碘在惰性溶剂例如二甲基甲酰胺中在碱如碳酸钾存在下进行反应可以将烷基引入式 I V 所示、其中 R 为氢的化合物中。举例来说，可以通过与甲醛水（最好是 3.6—3.7% 左右的甲醛水溶液和甲酸）在回流条件下反应约 2—6 小时来引入甲基。可以通过与甲酸在乙酐存在下反应来导入甲酰基。当 R 为诸如苄基或甲苯磺酰基之类的保护基时，R₃ 只有在脱除该保护基之后才能被引入。

作为本发明的原料，通式 I I 所示的化合物属于喹诺酮抗菌剂领域的公知内容并且可以按照下列文献进行制备：J . P .

sANCHEZ 等人，J . MED . cHEM . 31， 983（1988），（2）J . M . Domagala 等人，J . Med . Chem . 31，503（1988），（3）J . Mitsumoto 等人，J . Heterocyclic Chem . 21，673（1984）。

III a 型原料的制备方法如下所述。

有待于被引入式 I I 所示喹诺酮化合物的 C₇ 位上的通式 III 所示二氮杂二环胺化合物如 3，7-二氮杂双环（3，3，0）辛-1（5）-烯或 3，8-二氮杂双环（4，3，0）壬-1（6）-烯或它们的酸式盐为新型化合物。

举例来说，可以按照下列方法制备这类化合物：

制备 3，7-二氮杂双环（3，3，0）辛-1（5）-烯

方法 A

将公知的四（溴甲基）乙烯（参考文献：（1）A. C. Cope 等人，J. Am. Chem. Soc., 80, 5499 (1958)，（2）P. W. Le Quesne 等人，J. Org. Chem., 40, 142 (1975)）放在密封的具有液氨和醇溶剂的管中加热，获得呈游离胺形式的上述化合物。

方法B

用对甲苯磺酰胺（或甲磺酰胺、氨基甲酸乙酯或乙酰胺）在碱和极性溶剂存在下环化四（溴甲基）乙烯，随后在强酸存在下进行加热以便脱除对甲苯磺酰基。得到上述化合物的酸式盐。

制备 3, 8-二氮杂双环（4, 3, 0）壬-1（6）-烯

通过用 1 当量对甲苯磺酰胺环化四（溴甲基）乙烯制备 3, 4-二溴甲基-3-吡咯烷，用氰化物基团取代其中一个溴原子，随后将氰化物基团还原为氨基乙基。通过在碱存在下环化该化合物，制备氮保护的 3, 8-二氮杂双环（4, 3, 0）壬-1（6）-烯衍生物。

此后，在酸存在下脱除该化合物的保护基。另外，第二保护基（例如苄基）被引入该化合物的仲胺，在酸存在下选择性地脱除第一保护基，随后在酸性条件下经过氢解脱除第二保护基。这样便可以得到上述化合物的酸式盐。在采用碱进行处理时，可以得到游离胺。

在本发明的方法中，正如上面所述，每个保护基都可以通过传统方法例如采用诸如氢溴酸之类的酸或诸如氢氧化钠、氢氧化钾之

类的碱或者经过氢解来脱除。这样，诸如甲苯磺酰基之类的N-保护基最好是在酚存在和回流数小时的条件下借助氢溴酸例如40%氢溴酸来脱除。

用于脱除例如苄基的氢解过程还可以按照常见方法例如采用10%Pd活性炭/氢进行。

本发明还涉及药用酸式加成盐和碱式盐，碱式盐可以与碱金属如钠或钾、铵、碱土金属如钙或镁、有机胺如三或四烷基铵形成。举例来说，通过用相应的碱如氢氧化钠或氢氧化钾、金属盐如碳酸钠或碳酸钾进行处理可以获得这些盐。

酸式加成盐可以借助适宜的有机酸或无机酸形成。举例来说，适宜的成盐酸为盐酸、硫酸、磷酸、乙酸、柠檬酸、乳酸、硼酸、丙二酸、水杨酸、苹果酸、马来酸、葡萄糖酸、富马酸、琥珀酸、抗坏血酸和甲磺酸，以盐酸为佳。

可以按照传统方法通过用过量的能够形成单盐或二盐的酸处理以游离碱形式存在的通式I所示化合物来制备上述盐。这样，举例来说，通过用20%处于异丙醇中的盐酸、用HCl气体饱和的异丙醇或处于甲醇中的浓盐酸进行处理可以获得盐酸盐，举例来说，通过用甲酸进行处理可以得到甲酸盐。

式I所示化合物可以无水物或水合物的形式存在，水合物可以在分离过程中或者借助传统方法来获得。

本发明还涉及用于人类或动物口服或非肠道给药的抗菌组合，其中含有有效量作为活性组合的一种以上通式I所示喹诺酮化合物或其盐、常见药用赋形剂或稀释剂。

其中活性组分为一种以上通式 I 所示化合物的药用组合物可以通过下列步骤制备：混合通式 I 所示的化合物与一种或多种药用赋形剂或稀释剂如填充剂、乳化剂、润滑剂、增香剂、染料或缓冲物质，随后将该混合物转化为适宜的草药制剂如片剂、糖衣药丸、胶囊、粒剂、丸剂、糖浆、悬浮液或溶液或者适用于非肠胃给药的悬浮液。上述赋形剂或稀释剂的常见实例为滑石、乳糖、淀粉、糊精、聚乙二醇、乙醇、水和黄蓍胶。水悬浮液或水溶液适用于非肠胃给药。在无赋形剂或稀释剂的条件下，可以按照适宜的形式例如胶囊施用活性化合物。

通式 I 所示化合物的适宜剂量对于体重约为 60 kg 的成年人来说约为 0.1—1.5 g/天，以 0.2—0.8 g/天为佳，该剂量依据患者的体重、年龄或症状而变化。因此，一般情况下，可以施用一剂或多剂药物，每一剂药中活性组分的用量约为 100—750 mg。

本发明的产物还可以与其它活性化合物如青霉素、氨基糖苷类、头孢菌素一系列物质或其它能够对细菌感染产生影响的化合物如退热药、止痛药或消炎药组合在一起被使用。

下列实施例与制备方法用于对本发明进行描述，但是对本发明的范围并不构成限制。

制备方法

制备 1： 制备 3，7-二-对甲苯磺酰基-3，7-二氮杂双环(3，3，0)辛-1(5)-烯

将 30 g 四(溴甲基)乙烯和 30 g 对甲苯磺酰胺溶于 400 ml 二甲基甲酰胺。加入 150 g 碳酸钾(或 50% 氢氧化钠 17 g)，随后在室温下将其搅拌 24 小时。此后，减压蒸除其中的溶剂。通过添加 30 ml 水和 100 ml 乙酸乙酯，获得 17 g 浅黄色粉状标题化合物(产率：50%)。

熔点：250 °C (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 7.65 (4H, d, $J = 8.08$ Hz), 7.89 (4H, d, $J = 8.08$ Hz), 3.94 (8H, s), 2.40 (6H, s).

EIMS : m/z 418 (M^+ , 1.3%), m/z 419 ($M^+ + 1$, 1.2%).

制备 2 : 制备 3, 7-二氮杂双环(3, 3, 0)辛-1 (5)-烯二氢溴酸盐

将 60 ml 48% 氢溴酸和 7 g 苯酚加至于制备 1 中获得的 10.8 g 3, 7-二对甲苯磺酰基-3, 7-二氮杂双环(3, 3, 0)辛-1 (5)-烯中。将该混合物回流 4 小时并且将其冷却至室温。通过添加 100 ml 氯仿和 50 ml 水来分离出水相。用氯仿(100 ml $\times$ 4)洗涤水相并且借助活性炭使其脱色。减压浓缩水相并且用 1:1 甲醇-乙醚溶剂洗涤残余固体。获得 5 g 白色固态标题化合物(产率 71%)。

熔点：220 °C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_2O , δ ppm) : 4.06 (8H, s).

MS : m/z 110 (M^+).

制备 3 : 制备 3, 7-二氮杂双环(3, 3, 0)辛-1 (5)-烯

将 2, 72 g 于制备 2 中获得的 3, 7-二氮杂双环 (3, 3, 0) 辛-1(5)-烯二氢溴酸盐加至 10 ml 10% 氢氧化钠水溶液中。减压浓缩该混合物以便脱除水, 随后用乙醚萃取数次并且将其浓缩。获得 1 g 标题化合物 (产率: 90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , δ ppm): 4.02 (8H, s).

MS: m/z 110 (M^+).

制备 4: 制备 3, 7-二氮杂双环 (3, 3, 0) 辛-1(5)-烯

将 0.7 g 四(溴甲基)乙烯溶于 10 ml 甲醇和 4 ml 液氨中, 随后将其密封并且置于 180 °C 的油浴中加热 8 小时。待将该混合物冷却至室温后, 使氨蒸发。将其浓缩以便脱除甲醇。加入 10 ml 无水乙醇并且滤除未溶解的化合物。减压蒸除乙醇, 向油状残余物中添加 3 ml 30% 氢氧化钾水溶液。用四氢呋喃 (THF, 5 ml $\times$ 3) 萃取溶液并且合并所获得的萃取液, 干燥 (Na_2SO_4) 浓缩后得到 60 mg 标题化合物 (产率: 31%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm): 4.04 (8H, s).

MS: m/z 110 (M^+)

制备 5: 制备 N-(对甲苯磺酰基)-3, 4-二(溴甲基)-3-吡咯啉

将 19 g 四(溴甲基)乙烯和 9 g 对甲苯磺酰胺溶于 220

in 1 二甲基甲酰胺中。加入 3 0 g 无水碳酸钾，随后在室温下将其搅拌 2 0 小时。此后减压蒸除溶剂。添加 5 0 m l 乙酸乙酯以便获得固态产物，借助硅胶柱色谱法提纯得到 1 2 g 标题化合物（产率：6 0 %）。

熔点：1 7 0 °C

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 7.69 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.2 Hz),
4.00 (4H, s), 3.15 (4H, s), 2.44 (s, 3H).

制备 6 : 制备 N - (对甲苯磺酰基) - 3 - (溴甲基) - 4 - (氰基甲基) - 3 - 吡咯啉

将 1 0 g 制备 5 中获得的 N - (对甲苯磺酰基) - 3 , 4 - 二 (溴甲基) - 3 - 吡咯啉溶于 1 0 m l 二甲基亚砷 (DMSO) , 随后将其置于油浴中回流加热 2 小时。在此期间，分批加入 1 . 5 g 氰化钠。将反应混合物冷却至室温并且将其倒入冰水中，随后用二氯甲烷 (2 0 0 m l × 3) 萃取。合并萃取液，用 Na₂SO₄ 干燥并且将其浓缩。借助硅胶柱色谱法提纯残余物，得到 5 g 标题化合物（产率：5 7 %）。

熔点：1 8 2 °C

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 7.71 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.2 Hz),
4.01 (4H, s), 3.20 (2H, s), 3.06 (2H, s), 2.45 (3H, s).

制备 7 : 制备 N - (对甲苯磺酰基) - 3 - (氨基乙基) - 4 - (溴甲基) - 3 - 吡咯啉

将 4 g 制备 6 获得的 N - (对甲苯磺酰基) - 3 - (溴甲基)

—4—(氰基甲基)—3—吡咯啉溶于100 ml 乙醚中。将该溶液缓慢地加至1 g 氢化铝锂(LAH)于20 ml 乙醚中的悬浮液中并且将其回流加热3小时。用冰水冷却该反应混合物。加入3 ml 水后, 搅拌30分钟并且将其过滤。浓缩滤液, 获得2 g 标题化合物(产率: 49%)。

熔点: 185 °C
¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 7.84 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.2 Hz),
4.20 (2H, g, J = 7 Hz), 4.06 (4H, s), 2.45 (3H, s),
2.26 (2H, t, J = 7 Hz).

制备8: 制备N⁸—(对甲苯磺酰基)—3, 8—二氮杂双环(4, 3, 0)壬—1(6)烯

将3.6 g 制备7中获得的N¹—(对甲苯磺酰基)—3-(氨基乙基)—4—(溴甲基)—3—吡咯啉溶于30 ml 二甲基甲酰胺中, 加入5 g 无水碳酸钾并且在室温下将其搅拌18小时。减压浓缩该反应混合物以便脱除溶剂, 用二氯甲烷(50 ml × 3)萃取该混合物。合并萃取液, 用水洗涤并浓缩, 得到2.5 g 标题化合物(产率: 88%)。

熔点: 201 °C
¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 7.80 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.2 Hz),
4.05 (4H, s), 3.41 (2H, s), 2.92 (2H, t, J = 5.8 Hz),
2.44 (2H, t, J = 5.8 Hz).

制备9: 制备N³—(苄基)—N⁹—(对甲苯磺酰基)—3, 8—二氮杂双环(4, 3, 0)壬—1(6)烯

将 1.8 g 在制备 8 中获得的 N^8 - (对甲苯磺酰基) - 3, 8-二氮杂双环(4, 3, 0)壬-1(6)-烯溶于 30 ml 甲醇。将 6 ml 50% 氢氧化钠水溶液和 1.5 ml 苄基溴加至该溶液中并且在室温下将其搅拌 5 小时。减压浓缩该反应混合物以便脱离甲醇并且用二氯甲烷(3 ml $\times$ 3)萃取。干燥(Na_2SO_4)与浓缩, 随后进行减压干燥。得到 2 g 标题化合物(产率: 85%)。

熔点: 196 °C

1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm): 7.80 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.44 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.28 (5H, br. s), 4.01 (4H, s), 3.56 (2H, s), 3.40 (2H, s), 2.90 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 2.22 (2H, t, $J = 5.8$ Hz).

制备 10: 制备 N^3 - (苄基) - 3, 8-二氮杂双环(4, 3, 0)壬-1(6)-烯氢溴酸盐

将 2 g 在制备 9 中获得的 N^3 - (苄基) - N^8 - (对甲苯磺酰基) - 3, 8-二氮杂双环(4, 3, 0)壬-1(6)-烯悬浮于 15 ml 48% 氢溴酸和 1.5 g 苯酚中, 将该反应混合物回流 3 小时。待冷却后, 添加 20 ml 水并且用氯仿(50 ml $\times$ 3)洗涤该混合物。分出水相并且用活性炭将其脱色。减压浓缩水相并且用 1:1 甲醇-乙醚溶剂洗涤所得到的固体。得到 1.5 g 标题化合物(产率: 98%)。

熔点: 205 °C (分解)

1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm): 7.29 (5H, br. s), 4.00 (4H, s), 3.55 (2H, s), 3.38 (2H, s), 2.91 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 2.24 (2H, t, $J = 5.8$ Hz).

制备 11：制备 3，8-二氮杂双环(4, 3, 0)壬-1
(6)烯二氢溴酸盐

将 1.5 g 在制备 8 中获得的 N^8 -(对甲苯磺酰基)-3, 8-二氮杂双环(4, 3, 0)壬-1(6)-烯悬浮于 15 ml 48% 氢溴酸和 2 g 苯酚中，将该混合物回流 4 小时。待冷却后，加入 20 ml 水。用氯仿(40 ml $\times$ 3)洗涤该混合物。分离出水相并且用活性炭将其脱色。减压浓缩水相并且用 1:1 甲醇-乙醚溶剂洗涤所产生的固体。得到 0.9 g 标题化合物(产率：98%)。

熔点：225-227℃(分解)

制备 12：制备 3，8-二氮杂双环(4, 3, 0)壬-1
(6)-烯二氢溴酸盐

将 0.7 g 在制备 10 中获得的 N^3 -(苄基)-3, 8-二氮杂双环(4, 3, 0)壬-1(6)-烯氢溴酸盐溶于 20 ml 5% 乙酸水溶液中，将 0.5 g 10% 钯活性炭悬浮于该溶液中并且在氢气流中将该混合物回流 7 小时。滤除固体。减压浓缩滤液并且将其溶于 10 ml 48% 溴酸。再次减压浓缩该溶液，得到 0.5 g 标题化合物(产率：73%)。

熔点：225-227℃(分解)

制备 13：制备 3-甲基-3, 7-二氮杂双环(3, 3,

0) 辛-1(5)-烯二氢溴酸盐

将0.81 g在制备2中获得的3,7-二氮杂双环(3,3,0)辛-1(5)-烯二氢溴酸盐溶于水(10 ml)。向该溶液中添加35%甲醛水(0.3 ml)和甲酸(10 ml)并且将其回流4小时。蒸除溶剂并且用异丙醇(20 ml)和乙醚(20 ml)洗涤所得到的固体,得到标题化合物(0.81 g, 产率94%)。

熔点: 185-187 °C (分解)

制备14: 制备3-乙基-3,7-二氮杂双环(3,3,0)辛-1(5)-烯二氢溴酸盐

将0.73 ml 70%乙胺和无水碳酸钾(8 g)加至由1-对甲苯磺酰基-3,4-二(溴甲基)-3-吡咯啉(3.41 g)于乙腈(43 ml)中形成的溶液中并且在室温下将其搅拌1小时。

过滤固体并且借助硅胶柱色谱法(CHCl_3 -MeOH)提纯滤液,得到3-乙基-7-对甲苯磺酰基-3,7-二氮杂双环(3,3,0)辛-1(5)-烯(0.95 g, 产率39%)。将0.9 g该化合物置于20 ml 48%氢溴酸和1 g苯酚中水解。用氯仿(30 ml $\times$ 3)洗涤水解产物并且用活性炭将其脱色。蒸除溶剂并且用乙醇洗涤,得到标题化合物(0.57 g, 产率: 62%)。

MS m/z (rel. int. %): M^+ 138 (32), 123 (20), 109 (60), 108 (100).

实施例

实施例1：制备1-环丙基-7-(3,7-二氮杂双环(3,3,0)辛-1(5)-烯-3-基)-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸(KR-10679)

将0.4 g 1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸、0.8 g 3,7-二氮杂双环(3,3,0)辛-1(5)-烯二氢溴酸盐和0.8 ml 1,8-二氮杂双环(5,4,0)十一碳-7-烯(DBU)悬浮于30 ml 乙腈之中并且在100℃的油浴中将该县浮液回流8小时。将该反应混合物在室温下放置过夜。过滤形成的沉淀物并且用甲醇洗涤。得到0.35 g 标题化合物(产率：67%)。

熔点：220-222℃(分解)

¹H-NMR(CDCl₃ + CD₃COOD, δ ppm) : 8.81 (1H, s), 7.87 (1H, dd, J = 14.2, 1.8 Hz), 4.69 (4H, s), 4.24 (4H, s), 4.01 (1H, m), 1.23 (4H, m).

实施例2：制备5-氨基-1-环丙基-7-(3,7-二氮杂双环(3,3,0)辛-1(5)-烯-3-基)-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸(KR-10747)

将0.4 g 5-氨基-1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸、0.8 g 3,7-二氮杂双环

(3, 3, 0)辛-1(5)-烯二氢溴酸盐和0.6 ml 1, 8-二氮杂双环(5, 4, 0)十一碳-7-烯(DBU)悬浮于40 ml 乙腈之中并且将该悬浮液置于100℃的油浴中回流7小时。在室温下保持过夜后, 过滤产生的沉淀物并且用甲醇洗涤。得到0.3 g 标题化合物(产率: 57%)。

熔点: 220-225℃(分解)

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃COOD, δ ppm): 8.69 (1H, s), 4.65 (4H, s), 4.24 (4H, s), 3.91 (1H, m), 1.18 (4H, m).

实施例3: 制备1-环丙基-7-(7-甲基-3, 7-二氮杂双环(3, 3, 0)辛-1(5)-烯-3-基)-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸盐(KR-10755)

将0.1 g 实施例1制备的1-环丙基-7-(3, 7-二氮杂双环(3, 3, 0)辛-1(5)-烯-3-基)-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸溶于由1 ml 36%甲醛水溶液和1.5 ml 甲酸组成的混合物中。在120℃下将该反应混合物回流2小时。减压蒸除溶剂, 加入1 ml 异丙醇和1 ml 20%盐酸并且将其回流1小时。减压蒸除溶剂并且用甲醇-乙醚(1:1)洗涤, 得到0.082 g 标题化合物(产率: 78%)。

熔点: 210-213℃(分解)

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃COOD, δ ppm): 8.82 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 14.3 Hz), 4.83 (2H, m), 4.67 (4H, br. s), 3.98 (m, 1H), 3.89 (2H, m), 3.16 (3H, s), 1.24 (4H, m).

实施例4：制备1-环丙基-7-(3,7-二氮杂双环(3,3,0)辛-1(5)-烯-3-基)-5,6,8-三氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸(KR-10758)

将0.6 g 1-环丙基-5,6,7,8-四氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸、1.2 g 3,7-二氮杂双环(3,3,0)辛-1(5)-烯二氢溴酸盐和1.3 ml 1,8-二氮杂双环(5,4,0)十一碳-7-烯(DBU)悬浮于32 ml 乙腈之中并且将该悬浮液回流10小时。在室温下将该反应混合物保持过夜。过滤形成的沉淀物并且用乙醇洗涤。得到0.58 g 标题化合物(产率：74%)。

熔点：226-228℃(分解)

¹H-NMR(CDCl₃ + CD₃COOD, δ ppm) : 8.71 (1H, s), 4.68 (4H, s), 4.18 (4H, s), 4.00 (1H, m), 1.22 (4H, m).

实施例5：制备1-环丙基-7-(7-甲基-3,7-二氮杂双环(3,3,0)辛-1(5)-烯-3-基)-5,6,8-三氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸盐

将0.15 g 实施例4制备的1-环丙基-7-(3,7-二氮杂双环(3,3,0)辛-1(5)-烯-3-基)-5,6,8-三氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸溶于由1.2 ml 36%甲醛水溶液和2 ml 甲酸组成的混合物中。随后按照实施例3完成其它步骤，得到0.14 g 标题化合物(产率：90%)

%)。熔点 230—233 °C (分解)。

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃COOD, δ ppm) : 8.86 (1H, s), 4.73 (2H, s), 4.70 (4H, s), 4.31 (2H, m), 4.02 (1H, m), 3.19 (3H, m), 1.24 (4H, m).

实施例 6 : 制备 1-环丙基-6-氟-7-(3, 7-二氮杂双环(3, 3, 0)辛-1(5)-烯-3-基)-4-氧-1, 8-亚萘基-3-羧酸 (KR-10797)

将 0.5 g 3, 7-二氮杂双环(3, 3, 0)辛-1(5)-烯二氢溴酸盐和 0.5 g 1, 8-二氮杂双环(5, 4, 0)十一碳-7-烯 (DBU) 悬浮于 30 ml 乙腈之中并且将其回流。在此期间, 分批加入 0.25 g 1-环丙基-7-乙磺酰基-6-氟-4-氧-1, 8-亚萘基-3-羧酸。将该反应混合物另外回流 1 小时并且在室温下保持过夜。过滤所形成的沉淀物并且用乙醇-乙醚 (1:1) 洗涤。得到 0.22 g 标题化合物 (产率: 84%)

熔点: 267 °C (分解)

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm) : 8.87 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 12.5Hz), 4.60 (4H, s), 4.21 (4H, s), 3.96 (H, m), 1.26 (4H, m).

实施例 7 : 制备 1-环丙基-6, 8-二氟-7-(3, 8-二氮杂双环(4, 3, 0)壬-1(6)-烯-3-基)-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸氢溴酸盐

将 0.3 g 1-环丙基-6, 7, 8-三氟-1, 4-二氢-

4-氧喹啉-3-羧酸和0.42 g 8-对甲苯磺酰基-3, 8-二氮杂双环((, 3, 0)壬-1(6)-烯溶于20 ml 乙腈。加入0.3 ml 1, 8-二氮杂双环(5, 4, 0)十一碳-7-烯(DBU)并且将其回流5小时。在室温下将该反应混合物保持过夜, 过滤形成的沉淀物并且将其悬浮于由20 ml 40%氢溴酸和1 g 苯酚所组成的混合物中。将该悬浮液回流5小时。将该反应混合物冷却至室温并且用二氯甲烷(30 ml $\times$ 5)将其洗涤。减压浓缩水相并且用乙醇-乙醚(1; 1)洗涤。得到0.34 g 标题化合物(产率: 68%)。

熔点: 287-291°C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 + CD_3COOD , δ ppm): 8.80 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J = 14\text{Hz}$), 4.10 (4H, s), 4.00 (1H, m), 3.40 (2H, s, br), 2.94 (2H, t, $J = 5.8\text{Hz}$), 2.31 (2H, t, $J = 5.8\text{Hz}$), 1.25 (4H, m).

实施例8: 制备1-环丙基-6, 8-二氟-7-(3, 8-二氮杂双环(4, 3, 0)壬-1(6)-烯-8-基)-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸

将0.3 g 1-环丙基-6, 7, 8-三氟-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸和0.6 g 3-苄基-3, 8-二氮杂双环(4, 3, 0)壬-1(6)-烯氢溴酸盐悬浮于30 ml 乙腈之中。加入0.6 ml 1, 8-二氮杂双环(5, 4, 0)十一碳-7-烯(DBU)。将该反应混合物回流5小时并且在室温下保持过夜。过滤形成的沉淀并且将其溶于30 ml 5%乙酸的乙醇溶液中。加入0.5 g 10%钯活性炭后, 在氢气流中将该反应混合物

搅拌 6 小时并且过滤，减压浓缩滤液，得到 0.25 g 标题化合物（产率：61%）。熔点：270℃（分解）。

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃COOD, δ ppm) : 8.84 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 14Hz),
4.60 (4H, s), 4.02 (1H, m), 3.41 (2H, s), 2.94 (2H, t,
J = 5.8Hz), 2.27 (2H, t, J = 5.8Hz), 1.27 (4H, m).

实施例 9：制备 1-环丙基-6, 8-二氟-7-(3, 7-二氮杂双环(3, 3, 0)辛-1(5)-烯-3-基)-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸氧溴酸盐

将 0.33 g 7-氨基-1-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸乙酯、0.41 g N-(对甲苯磺酰基)-3, 4-二(溴甲基)-3-吡咯啉和 0.5 g 无水碳酸钾悬浮于 20 ml 二甲基甲酰胺中并且在室温下将该悬浮液搅拌 24 小时。此后加入 100 ml 水并且过滤形成的沉淀物。将沉淀物悬浮于 20 ml 47% 氢溴酸和 0.5 g 苯酚中并且将反应混合物回流 5 小时。将该反应混合物冷却至室温，再加入 20 ml 水。用氯仿多次萃取混合物。用活性炭使水相脱色并且将其减压浓缩。获得 0.3 g 标题化合物（产率 75%）。

熔点：280-282℃（分解）。

实施例 10：制备 1-环丙基-7-(3, 7-二氮杂双环(3, 3, 0)辛-1(5)-烯-3-基)-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸 (KR-10679)

将 0.28 g 1-环丙基-6, 7, 8-三氟-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸、0.16 g 3, 7-二氮杂双环(3, 3, 0)辛-1(5)-烯和 0.3 ml 1, 8-二氮杂双环(5, 4, 0)十一碳-7-烯(DBU)悬浮于 20 ml 乙腈并且在 100 °C 油浴中回流 5 小时。在室温下将该反应混合物保持过夜。过滤形成的沉淀物并且用乙醇-乙醚(1:1)洗涤, 得到 0.3 g 标题化合物(产率: 80%)。

熔点: 220-223 °C (分解)。

实施例 11: 制备 1-环丙基-7-(3, 7-二氮杂双环(3, 3, 0)辛-1(5)-烯-3-基)-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸(KR-10679)

将由 1-环丙基-6, 7, 8-三氟-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸(14.7 g)、3, 7-二氮杂双环(3, 3, 0)辛-1(5)-烯二氢溴酸盐(14.1 g)、二异丙基乙胺(45 ml)和乙腈(1 l)组成的悬浮液回流 5 小时。将该反应混合物冷却至室温并且滤出形成的沉淀物, 随后用乙腈(200 ml)和水(200 ml)依次进行洗涤, 真空干燥后得到标题化合物(16.6 g, 产率: 85%)。

熔点: 220-222 °C (分解)。

实施例 12: 制备 1-环丙基-7-(3, 7-二氮杂双环(3,

3, 0) 辛- 1 (5) - 烯- 3 - 基) - 6, 8 - 二
氟- 1, 4 - 二氢- 4 - 氧喹啉- 3 - 羧酸甲酸盐
(KR-10802)

在减压下清洗实施例 11 制备的 1 - 环丙基- 7 - (3, 7 -
二氮杂双环 (3, 3, 0) 辛- 1 (5) - 烯- 3 - 基) - 6, 8 -
二氟- 1, 4 - 二氢- 4 - 氧喹啉- 3 - 羧酸 (0.1 g) 以便
脱除痕量溶剂, 得到标题化合物 (0.95 g, 产率: 85%)。

熔点: 197 - 200 °C (分解)。

实施例 13: 制备 1 - 环丙基- 7 - (3, 7 - 二氮杂双环 (3,
3, 0) 辛- 1 (5) - 烯- 3 - 基) - 6, 8 - 三
氟- 1, 4 - 二氢- 4 - 氧喹啉- 3 - 羧酸盐
(KR-10777)

将 0.5 g 实施例 11 制备的 1 - 环丙基- 7 - (3, 7 - 二
氮杂双环 (3, 3, 0) 辛- 1 (5) - 烯- 3 - 基) - 6, 8 -
二氟- 1, 4 - 二氢- 4 - 氧喹啉- 3 - 羧酸溶于浓盐酸 (10
ml) 和甲醇 (10 ml) 中。滤除不溶物并且浓缩滤液至干燥,
随后用 50% 乙醇 (5 ml) 和乙醇 (10 ml) 依次洗涤, 得到
标题化合物 (0.42 g, 产率: 77%)。熔点 197 - 200
°C (分解)。

实施例 14: 1 - 环丙基- 7 - (3, 7 - 二氮杂双环 (3, 3,

0)辛-1(5)-烯-3-基)-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸盐 (KR-10777)

将0.6g实施例11制备的1-环丙基-7-(3,7-二氮杂双环(3,3,0)辛-1(5)-烯-3-基)-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸溶于2%乙酸(50ml),加入浓盐酸(5ml)和乙醇(100ml)并且将其放在冰浴中,过滤呈沉淀物状的标题化合物(0.4g,产率:60%)。

熔点197-201℃(分解)。

实施例15:制备1-环丙基-6-氟-7-(7-甲基-3,7-二氮杂双环(3,3,0)辛-1(5)-烯-3-基)-4-氧-1,8-亚萘基-3-羧酸盐 (KR-10816)

向由1,8-二氮杂双环(5,4,0)十一碳-7-烯(DBU)和吡啶(40ml)组成的溶液中添加7-氟-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧-1,8-亚萘基-3-羧酸(2.1g)和3,7-二氮杂双环(3,3,0)辛-1(5)-烯二氢溴酸盐(2g)并且在室温下将其搅拌1.5小时。过滤沉淀物并且用乙腈(20ml)洗涤,得到1-环丙基-6-氟-7-(3,7-二氮杂双环(3,3,0)辛-1(5)-烯-3-基)-4-氧-1,8-亚萘基-3-羧酸(KR-

10797, 2.6 g, 产率97%)。向该化合物中加入37%甲醛水(20 ml)和98%甲酸(20 ml)并且回流6小时。减压脱除试剂并且加入甲醇(20 ml)和浓盐酸(10 ml)并且在室温下搅拌30分钟,脱除溶剂,用异丙醇(50 ml)洗涤,得到标题化合物(2.5 g, 产率:84%)。熔点:240-245 °C(分解)。

实施例16: 1-环丙基-7-(3,7-二氮杂双环(3,3,0)辛-1(5)-烯-3-基)-6-氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸

将1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸(4.4 g)和3,7-二氮杂双环(3,3,0)辛-1(5)-烯二氢溴酸盐(4.2 g)加至二异丙基乙胺(11.6 ml)与乙腈(120 ml)的溶液中并且回流7小时。过滤沉淀物并用乙腈(100 ml)、水(50 ml)、乙醇(50 ml)和乙醚(50 ml)依次洗涤,得到标题化合物(4.2 g, 产率77%)。

熔点: 239-242 °C

¹H-NMR (CD₃COOD, δ ppm): 8.57 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 12.2 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.4 Hz), 4.52 (4H, s), 4.20 (4H, s), 3.82 (1H, m), 1.37 (2H, m), 1.20 (2H, m).

实施例17: 1-环丙基-7-(3,7-二氮杂环双(3,3,

0)辛-1(5)-烯-3-基)-6-氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸甲酸盐(KR-10824)

将1.6g实施例16制备的1-环丙基-7-(3,7-二氮杂双环(3,3,0)辛-1(5)-烯-3-基)-6-氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸溶于98%甲酸(150ml)中,滤除不溶物,减压浓缩滤液,用乙醇(30ml)和乙醚(30ml)洗涤,得到标题化合物(1.7g,产率94%)。

熔点:245-250℃(分解)

实施例18:1-环丙基-7-(3,7-二氮杂双环(3,3,0)辛-1(5)-烯-3-基)-6-氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸盐(KR-10787)

将1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸(1.07g)、3,7-二氮杂双环(3,3,0)辛-1(5)-烯二氢溴酸盐(1.08g)和1,8-二氮杂双环(5,4,0)十一碳-7-烯(DBU,2ml)悬浮于乙腈(20ml)中并且回流3小时。冷却后,过滤收集形成的沉淀物并且用乙腈和甲醇洗涤,将固体溶于甲醇(5ml)和浓盐酸(5ml),滤除不溶物,减压浓缩滤液,用乙醇洗涤,得到标题化合物(0.95g,产率:60%)。

熔点：260—263℃

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃COOD, δ ppm) : 9.36 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 12.2 Hz), 6.85 (1H, d, J = 7.4 Hz), 4.50 (4H, s), 4.27 (4H, s), 3.53 (1H, m), 1.40 (2H, m), 1.27 (2H, m)

实施例19：1-环丙基-6-氟-7-(7-甲基-3,7-二氮杂双环(3,3,0)辛-1(5)-烯-3-基)-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸盐
(KR-10820)

将1.5 g 实施例16中制备的1-环丙基-7-(3,7-二氮杂双环(3,3,0)辛-1(5)-烯-3-基)-6-氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸溶于98%甲酸(18 ml)和37%甲醛水(18 ml)中并且回流5小时。减压脱除过量的试剂。将150 ml 被HCl气体饱和的异丙醇加至产物中并且回流1小时。减压清洗溶剂，用异丙醇洗涤，得到标题化合物(1.48 g, 产率：86%)。

熔点：260—263℃

¹H-NMR (D₂O, δ ppm) : 8.27 (1H, s), 6.93 (1H, d, J = 13.8 Hz), 5.58 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.25 (2H, br. s), 3.99 (4H, s), 3.80 (2H, br. s), 3.23 (1H, m), 2.88 (3H, s), 1.12-0.89 (4H, m).

实施例20：制备1-环丙基-6,8-二氟-7-(7-乙基-3,7-二氮杂双环(3,3,0)辛-1(5)-烯-3-基)-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧

酸 (KR-10831)

将 1-环丙基-6, 7, 8-三氟-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸 (0.48 g)、N-乙基-3, 7-二氮杂双环 (3, 3, 0) 辛-1(5)-烯二氢溴酸盐 (0.57 g) 和 1, 8-二氮杂双环 (5, 4, 0) 十一碳-7-烯 (DBU, 0.87 ml) 溶于乙腈 (20 ml) 并且回流 3 小时, 冷却后, 过滤收集沉淀物并且用乙腈 (10 ml) 和甲醇 (10 ml) 洗涤, 得到标题化合物 (0.5 g, 产率 73%), 熔点: 188-192 °C。

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃COOD, δ ppm) : 8.86 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.82 (2H, br, s), 4.68 (4H, s), 4.30 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.96 (1H, m), 3.88 (2H, br, s), 1.48 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.27 (4H, m).

实施例 21: 制备 7-(3, 7-二氮杂双环 (3, 3, 0) 辛-1(5)-烯-3-基)-6, 8-二氟-1-(4-氟苯基)-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸 (KR-10798)

将 1-(4-氟苯基)-6, 7, 8-三氟-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸 (0.33 g)、3, 7-二氮杂双环 (3, 3, 0) 辛-1(5)-烯二氢溴酸盐 (0.27 g) 和 1, 8-二氮杂双环 (5, 4, 0) 十一碳-7-烯 (DBU, 1 ml) 溶于乙腈 (10 ml) 并且回流 4 小时。在室温下将该反应混合物放置过夜并且滤出沉淀物, 用乙腈、甲醇洗涤, 得到标题

化合物 (0 . 2 8 g , 产率 : 6 6 %) , 熔点 : 1 9 5 - 1 9 8 °C。

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃COOD, δ ppm) : 8.55 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 14.3 Hz), 7.43 (2H, m), 7.25 (2H, m), 4.55 (4H, s), 4.15 (4H, s)

实施例 2 2 : 制备 7 - (3 , 7 - 二氮杂双环 (3 , 3 , 0) 辛 - 1 (5) - 烯 - 3 - 基) - 1 - (2 , 4 - 二氟苯基) - 6 , 8 - 二氟 - 1 , 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸 (KR - 1 0 8 1 7)

将 1 - (2 , 4 - 二氟苯基) - 6 , 7 , 8 - 三氟 - 1 , 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸 (1 , 0 7 g)、3 , 7 - 二氮杂双环 (3 , 3 , 0) 辛 - 1 (5) - 烯二氢溴酸盐 (1 g) 和 1 . 8 - 二氮杂双环 (5 , 4 , 0) 十一碳 - 7 - 烯 (DBU , 2 m l) 溶于乙腈 (3 0 m l) 并且回流 7 小时。在室温下将该反应混合物放置过夜并且过滤沉淀物, 随后将其悬浮于甲醇 (1 0 m l) 并进行 3 0 分钟声处理。过滤收集不溶物, 得到标题化合物 (1 g , 产率 : 7 4 %)。

熔点 : 2 3 1 - 2 3 5 °C (分解)

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃COOD, δ ppm) : 8.60 (1H, s), 7.96 (1H, d, J=14.2 Hz), 7.39-7.23 (3H, m), 4.51 (4H, s), 4.14 (4H, s).

实施例 2 3 : 制备 1 - 乙基 - 7 - (3 , 7 - 二氮杂双环 (3 , 3 , 0) 辛 - 1 (5) - 烯 - 3 - 基) - 6 - 氟 - 1 , 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 - 3 - 羧酸

将 7 - 氟 - 1 - 乙基 - 6 - 氟 - 1 , 4 - 二氢 - 4 - 氧喹啉 -

3-羧酸 (0.27 g)、3,7-二氮杂双环(3,3,0)辛-1(5)-烯二氢溴酸盐 (0.31 g)、1,8-二氮杂双环(5,4,0)十一碳-7-烯 (DBU, 0.52 ml) 和乙腈 (10 ml) 回流 7 小时, 在室温下将该反应混合物放置过夜并且过滤沉淀物, 用乙腈、水洗涤, 真空干燥, 得到标题化合物 (0.25 g, 产率: 72%), 熔点: 229-232 °C (分解)。

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃COOD, δ ppm): 8.55 (1H, s), 7.85 (1H, d, J=12.3 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.54 (4H, s), 4.36 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.23 (4H, s), 1.46 (3H, t, J = 7.1 Hz).

实施例 24: 制备 1-叔丁基-7-(3,7-二氮杂双环(3,3,0)辛-1(5)-烯-3-基)-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸

将 1-叔丁基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸 (0.32 g)、3,7-二氮杂双环(3,3,0)辛-1(5)-烯二氢溴酸盐 (0.3 g)、1,8-二氮杂双环(5,4,0)十一碳-7-烯 (DBU, 0.55 ml) 和乙腈 (12 ml) 回流 5 小时。过滤收集沉淀物, 用乙腈和甲醇洗涤, 得到标题化合物 (0.38 g, 产率: 92%), 熔点: 265-268 °C。

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃COOD, δ ppm): 8.57 (1H, s), 8.02 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.50 (4H, s), 4.17 (4H, s), 1.87 (9H, s).

实施例 25：制备 1-环丙基-6, 8-二氟-7-(7-乙基-3, 7-二氮杂双环(3, 3, 0)辛-1(5)-烯-3-基)-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸

将乙基碘(0.17 g)和碳酸钾(粉末, 1 g)加至由 1-环丙基-6, 8-二氟-7-(3, 7-二氮杂双环(3, 3, 0)辛-1(5)-烯-3-基)-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸(0.37 g)和二甲基甲酰胺(30 ml)组成的溶液中并且在室温下将其搅拌 24 小时。加入 100 ml 水并且过滤沉淀物。借助硅胶柱色谱法(CHCl₃ : 甲醇 : 乙酸 = 6 : 3 : 1)提纯滤饼, 得到标题化合物(0.21 g, 产率: 52%), 熔点: 188-192 °C。

实施例 26：制备 1-环丙基-6, 8-二氟-7-(7-甲基-3, 7-二氮杂双环(3, 3, 0)辛-1(5)-烯-3-基)-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸(KR-10845)

将 1-环丙基-6, 7, 8-三氟-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸(0.42 g)、3-甲基-3, 7-二氮杂双环(3, 3, 0)辛-1(5)-烯二氢溴酸盐(0.47 g)和 1, 8-二氮杂双环(5, 4, 0)十一碳-7-烯(DBU, 0.63 g)溶于乙腈(20 ml)并且回流 7 小时, 在室温下将该反应混合物放置过夜, 随后过滤沉淀物, 用乙腈和甲醇洗涤, 得

到标题化合物 0.36 g (产率: 62%)。

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃COOD, δ ppm): 8.84 (1H, s), 7.87 (1H, dd, J = 14.3, 1.8 Hz), 4.68 (4H, s), 4.32 (4H, s), 4.01 (1H, m), 3.09 (3H, s), 1.28 (2H, m), 1.19 (2H, m).

实施例 27: 制备 1-环丙基-6, 8-二氟-7-(7-甲基-3, 7-二氮杂双环(3, 3, 0)辛-1(5)-烯-3-基)-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸盐 (KR 10755)

将 0.3 g 实施例 26 制备的 1-环丙基-6, 8-二氟-7-(7-甲基-3, 7-二氮杂双环(3, 3, 0)辛-1(5)-烯-3-基)-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸溶于 10 ml 5% 乙酸水溶液中, 随后加入 2 ml 35% 盐酸和 20 ml 乙醇。将该混合物放入冰水浴中保持 1 小时, 过滤沉淀物, 用乙醚洗涤, 真空干燥, 得到 0.25 g 标题化合物 (产率: 78%)。熔点: 210-213 °C (分解)。

实施例 28: 制备 6, 8-二氟-7-(3, 7-二氮杂双环(3, 3, 0)辛-1(5)-烯-3-基)-1-(2-氟乙基)-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸

将 1-(2-氟乙基)-6, 7, 8-三氟-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸 (0.29 g)、3, 7-二氮杂双环(3, 3, 0)辛-1(5)-烯二氢溴酸盐 (0.33 g) 和

1, 8-二氮杂双环(5, 4, 0)十一碳-7-烯(DBU, 0.46 g)溶于乙腈(15 ml)并且回流3小时, 在室温下将该反应混合物放置过夜并且过滤收集沉淀物, 用乙腈和甲醇洗涤, 得到标题化合物(0.29 g, 产率: 76%)。熔点: 241-245 °C (分解)。

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃COOD, δ ppm): 8.86 (1H, s), 7.88 (1H, dd, J = 14.2, 1.8 Hz), 4.68 (4H, s), 4.50 (1H, t, J = 7.8 Hz), 4.23 (4H, s), 3.46 (1H, t, J = 7.8 Hz), 3.05 (1H, t, J = 7.8 Hz), 2.91 (1H, t, J = 7.8 Hz).

实施例29: 制备7-(7-甲基-3, 7-二氮杂双环(3, 3, 0)辛-1(5)-烯-3-基)-1-(2, 4-二氟苯基)-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸盐(KR-10819)

将实施例22制备的7-(3, 7-二氮杂双环(3, 3, 0)辛-1(5)-烯-3-基)-1-(2, 4-二氟苯基)-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸(445 mg)溶于10 ml 98%甲酸并且加入2 ml 37%甲醛水。将该混合物回流4小时并且在减压下脱除过量试剂。将所形成的固体溶于5 ml 水并且滤除不溶物。将4 N-NaOH加至滤液中使PH=8。过滤沉淀物并且减压干燥, 随后将固体溶于二氯甲烷(5 ml)和乙醇(1 ml)中, 导入干HCl气, 产生沉淀物, 过滤并且用乙醚洗涤沉淀物, 得到标题化合物(404 mg, 产率: 88%)。

熔点：247—251℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ ppm) : 8.57 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J = 14.1$ Hz),
7.42 (1H, m), 7.17 (2H, m), 4.67 (4H, s),
4.10 (4H, s), 3.20 (3H, s).

借助琼脂稀释法测定上述实施例制备的喹诺酮化合物的抗菌活性，其结果如表 I 和 I I 所示。

与现有的抗菌剂如 Ciprofloxacin 和 ofloxacin 相比，本发明的通式 I 所示喹诺酮化合物对格兰氏阳性和阴性细菌均具备更强的抗菌活性。这些化合物对绿脓杆菌同样具备优良的抗菌活性。它们对具有抗 2, 6-二甲氧基苯青霉素药性的金黄色葡萄球菌（表 I I）较之现有的喹诺酮抗菌剂更具有抗菌活性并且在抗菌试验中对抗现有喹诺酮的细菌能够产生更好的效果。

表 1

试管中唑诺酮的抗菌活性最低抑制浓度

(ug/ml)

No.	KR-10679	KR-10777	KR-10755	KR-10758	KR-10747	KR-10797	KR-10820	KR-10798	KR-10819	Ofloxacin	Ciprofloxacin
1	0.098	0.098	0.195	3.125	0.391	0.391	0.195	3.125	25	3.125	3.125
2	0.049	0.025	0.195	0.781	0.098	0.391	0.098	0.781	12.5	1.563	0.781
3	0.049	0.025	0.195	0.781	0.195	0.781	0.195	0.25	100	1.563	0.781
4	0.007	0.007	0.025	0.195	0.025	0.049	0.013	0.195	1.563	0.195	0.195
5	0.025	0.025	0.025	0.781	0.025	0.098	0.013	0.195	1.563	0.391	0.781
6	0.013	0.013	0.025	0.781	0.025	0.098	0.013	0.049	1.563	0.391	0.781
7	<0.002	<0.002	0.004	0.025	<0.002	0.007	0.013	0.049	0.391	0.013	<0.002
8	0.098	0.098	0.195	0.781	0.195	1.560	0.781	0.391	1.563	0.391	0.098
9	0.013	0.013	0.025	0.195	0.049	0.195	0.098	0.781	1.563	0.195	0.098
10	<0.002	<0.002	0.007	0.098	0.013	0.013	0.013	0.195	1.563	0.049	<0.002
11	0.004	<0.002	0.007	0.098	0.013	0.013	0.013	0.098	1.563	0.049	<0.002
12	0.391	0.195	0.781	3.125	0.781	0.781	0.781	3.125	100	1.563	0.391
13	0.391	0.195	0.781	1.563	0.391	0.781	0.781	1.563	50	0.781	0.098
14	0.391	0.195	0.781	3.125	0.781	0.781	0.781	3.125	50	1.563	0.195
15	0.049	0.013	0.049	0.781	0.391	0.098	0.098	3.125	6.25	0.195	0.049
16	0.004	<0.002	0.013	0.098	0.004	0.025	0.025	0.098	1.563	0.025	0.007
17	<0.002	<0.002	<0.002	0.098	0.013	<0.002	<0.002	0.098	1.563	0.013	0.004
18	0.004	0.007	0.013	0.195	0.025	0.025	0.025	0.098	3.125	0.049	0.004
19	0.007	0.004	0.004	0.195	0.391	0.013	0.013	0.195	1.563	0.049	0.004
20	<0.002	<0.002	<0.002	0.049	<0.002	0.013	0.004	0.049	0.391	0.013	<0.002

1	产脲链球菌 308	7	大肠杆菌 055	13	铜绿假单胞菌 1592E	19	阴沟肠杆菌 P99
2	" 77	8	" DCO	14	" 1771	20	" 1321E
3	屎链球菌 MD8b	9	" DC2	15	" 1771M		
4	金黄色葡萄球菌 SG511	10	" TEM	16	鼠伤寒沙门氏菌		
5	" 285	11	" 1507E	17	产气壳雷伯氏菌 1082E		
6	" 503	12	铜绿假单胞菌 9027	18	" 1522E		

表 2

试管中喹诺酮对抗 2, 6-二甲氧基苯青霉素菌种产生的抗菌活性

编号	抗 2, 6-二甲氧基苯青霉素菌种	最低抑制浓度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		
		KR-10679	KR-10747	Ofloxacin
1	金黄色葡萄球菌 88E	0.195	0.049	0.391
2	" 121E	0.098	0.049	0.195
3	" 203E	0.098	0.098	0.391
4	" 256E	0.098	0.049	0.195
5	" 690E	0.049	0.025	0.195
6	" 692E	0.049	0.013	0.098
7	" 693E	0.049	0.025	0.195
8	" 694E	0.098	0.049	0.195
9	" 695E	0.098	0.025	0.195
10	" 697	0.025	0.025	0.098
11	" 701E	0.098	0.098	0.195
12	" 703E	0.098	0.049	0.195
13	" 705E	0.098	0.098	0.391
14	" 706E	0.049	0.049	0.195
15	" 707E	0.098	0.098	0.195
16	" 708E	0.025	0.013	0.098
17	" 711E	0.049	0.013	0.098
18	" 714E	0.049	0.025	0.195
19	" 725E	0.098	0.049	0.195