



[12] 发明专利申请公开说明书

[11] CN 86 1 01806 A

C07D 215/22
C07D 401/10
A61K 31/47
A61K 31/495

CN 86 1 01806 A

[43] 公开日 1986年9月24日

[21]申请号 86 1 01806

[22]申请日 86. 3. 21

[30]优先权

[32] 85. 3. 25 [33] 美国 [31] 716,005

[71]申请人 沃纳—兰伯特公司

地址 美国密歇根州安阿伯·普利茅斯路
2800号

[72]发明人 约翰·M·多马加拉 梅尔·C·施罗德

[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 制备抗菌剂喹啉-3-羧酸的改进方法

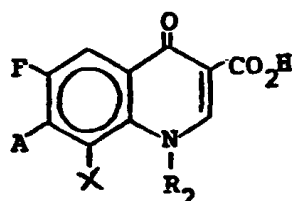
[57]摘要

制备7-取代氨基-1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸的一种改进方法。在本方法中,通过一种无水制备将一个烷基酯的母体转换成一种碱金属盐,这种碱金属盐或者是在另一步骤中,或者是在原反应体系中进行取代、水解,得所需要的产物。

242/8603268/12

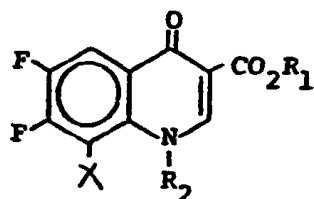
权 利 要 求 书

1. 制备符合下面结构式的化合物及可用作药上可以接受的它们的与酸形成的盐或它们的矽盐的一种方法,其特征是:



其中A是一个取代的氨基, X是氢或者氟, 而R₂是含一个碳原子到三个碳原子的烷基或者含三到六个碳原子的环烷基。这个方法包括:

(a) 将1.0—3.0当量的一种矽金属亲核试剂加到一种无水惰性溶液中, 与符合下面结构式的一个化合物反应, 在0—150℃形成一种它们的矽金属盐, 如果需要, 将该盐分离出来。



其中R₂和X定义如上, 而R₁是含一到三个碳原子的烷基。

(b) 将至少一当量合适的胺加到已分离出的碱金属盐溶在非质子溶剂中的溶液里, 或者加到含非质子共溶剂的原反应器中的矽金属盐溶液中, 然后在60—120℃加热反应混合物直到反应完成为止。

(c) 除去溶剂, 用水来处理固体, 再用稀酸将pH调到5.5—7.5, 如果需要, 用已知的方法将产生的式I化合物转变成可用作药的它与酸形成的盐。

2. 根据权利要求1的一种方法, 在步骤(a)中, 从甲醇, 乙醇, 异丙醇, 二噁烷, 四氢呋喃, 二甘醇二甲醚, 吡啶, 可力丁, 二

氯甲烷或氯仿这一组溶剂中选择一种无水的惰性溶剂。

3. 根据权利要求1的一种方法, 这里用1-乙基或1-环丙基-6, 7, 8-三氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸甲酯或乙酯作为起始原料。

4. 根据权利要求1的一种方法, 这里矽金属亲核试剂是一种矽金属氢氧化物, 卤化物或三甲基硅酸盐。

5. 根据权利要求4的一种方法, 这里矽金属氢氧化物是氢氧化钠和氢氧化钾。

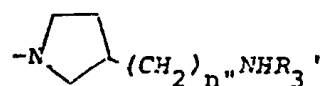
6. 根据权利要求4的一种方法, 这里矽金属亲核试剂是碘化锂, 溴化锂, 三甲基硅醇钠或三甲基硅醇钾。

7. 根据权利要求1的一种方法, 在步骤(b)中从N, N-二甲基甲酰胺, N, N-二甲基乙酰胺, 二甲亚砜, 和乙腈这一组溶剂中选择非质子溶剂。

8. 根据权利要求1的一种方法, 这里步骤(b)的反应在0-150℃进行。

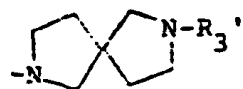
9. 根据权利要求1的一种方法, 这里A是一个五员或六员的杂环氨基, 环中可插入N-R₃, 而R₃是氢或含一到四个碳原子的烷基, 在A中, 环可以被一到三个碳原子的烷基, 氨基, 甲氨基, 乙氨基或烷氨基乙基取代, 在烷氨基乙基中, 烷基含有一到三个碳原子。

10. 根据权利要求7的一种方法, 这里A是哌嗪, N-甲基哌嗪或符合下面结构式的吡咯烷,



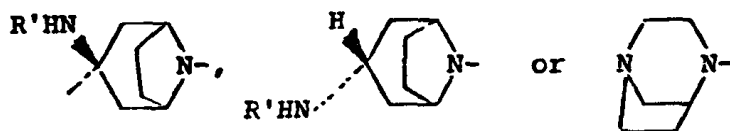
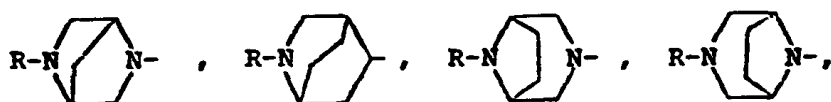
其中 n'' 是 0 或 1，而 R'_3 是氢，甲基，乙基，正丙基或异丙基。

1 1. 根据权利要求 1 的一种方法，这里 A 符合下面的结构式，



其中 R'_3 是氢，甲基，乙基，正丙基或异丙基。

1 2. 根据权利要求 1 的一种方法，A 符合下面结构式中的任一个



在结构式中，R 是氢，甲基，乙基，正丙基或异丙基，羟乙基，苄基或 p-氨基苄基，而 R' 是氢或乙酰基。

1 3. 根据权利要求 1 的一种方法，制备 7-[3-(氨基甲基)-1-吡咯烷基]-1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸。

1 4. 根据权利要求 1 的一种方法，制备 1-环丙基-7-[3-[(乙氨基)甲基]-1-吡咯烷基]-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸。

1 5. 根据权利要求 1 的一种方法，制备 7-[3-氨基-1-吡咯烷基]-1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸。

16. 根据权利要求1的一种方法, 制备1-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-7-[3-[(甲氨基)甲基]-1-吡咯烷基]-4-氧代-3-喹啉羧酸。

17. 根据权利要求1的一种方法, 制备1-环丙基-7-[3-(乙氨基)-1-吡咯烷基]-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸。

18. 根据权利要求1的一种方法, 制备1-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-7-[3-[(1-甲乙基)氨基]甲基-1-吡咯烷基]-4-氧代-3-喹啉羧酸。

19. 根据权利要求1的一种方法, 制备7-(2, 5-二氮杂二环[2.2.2]-2-辛烷基)-1-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸。

20. 根据权利要求1的一种方法, 制备7-[3-(外型-氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]-8-辛烷基]-1-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸。

21. 根据权利要求1的一种方法, 制备7-(1, 4-二氮杂二环[3.2.1]-4-辛烷基)-1-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸。

22. 根据权利要求1的一种方法, 制备1-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-7-(5-甲基-2, 5-二氮杂二环[2.2.1]-2-庚基)-4-氧代-3-喹啉羧酸。

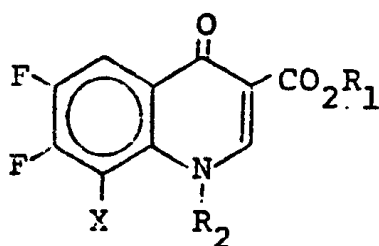
23. 根据权利要求1的一种方法, 制备1-环丙基-7-(2, 5-二氮杂二环[2.2.1]-2-庚基)-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸。

24. 根据权利要求1的一种方法, 制备1-乙基-7-[3-[(乙氨基)甲基]-1-吡咯烷基]-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸。

制备抗菌剂喹啉-3-羧酸的改进方法

比利时专利 899, 399 描述了某些 7-哌嗪-1-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸。德国公开说明书 3318145 描述了各种 7-氨基-1-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸。欧州公开专利 106489 描述了 7-环氨基-1-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸。

所有以上的化合物都是有用的抗菌剂，并且已经描述了用合适的胺取代符合下式化合物中 7 位上氟原子的制备方法。

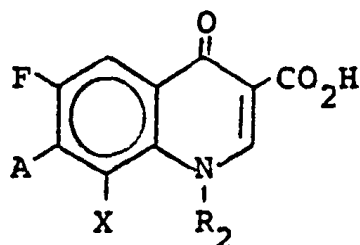


其中 X 是氢或氟， R_1 是氢或低级烷基，而 R_2 是 1-3 个碳原子的烷基或者是 3-6 个碳原子的环烷基。

本发明的目的是制备上述化合物的改进方法，即将 1-烷基或环烷基-6, 7, 8-三氟或-6, 7-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸的低级烷基酯转变成相应的碱金属盐，然后在分离出沉淀的盐之后、或者将形成的盐在原体系内溶解之后，用胺进行取代反应，取代其 7 位上的氟，得最终产物。本方法以 1-烷基或 1-环烷基-6, 7, 8-三氟或-6, 7-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸烷基酯为原料用较少的提纯步骤得到优质产品，

并由于能在同一容器中反应，节省了操作步骤，而且总产率较高。

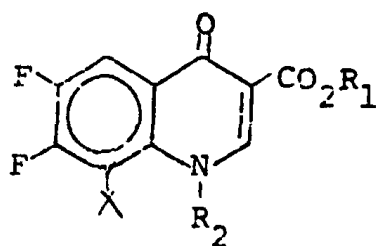
因此，本发明是关于制备结构式 I 的化合物和可用作药的它们与酸形成的盐它们的或矽盐的改进方法。



I

其中 A 是一个取代的氨基 X 是氢或氟，而 R₂ 是一到三个碳原子的烷基或三到六个碳原子的环烷基。该方法包括：

(a) 在 0 - 150°C，1.0 - 3.0 当量的一种碱金属亲核试剂在无水惰性溶剂中与结构式 II 的一个化合物反应，形成它的矽金属盐，如果需要，分离出该盐。



II

其中 R₂ 和 X 定义如上，而 R₁ 是一到三个碳原子的烷基。

(b) 将至少 1 当量合适的胺加到已分离出的矽金属盐溶在非质子溶剂中的溶液里或者加到含有非质子共溶剂的原反应器中的矽金属盐溶液中，并且在 60 - 120°C 之间加热该反应混合物直到反应完

成。

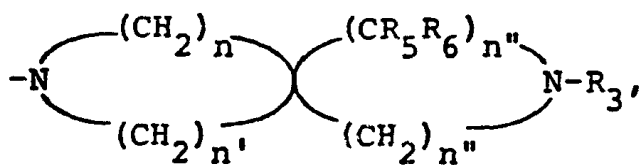
(c) 除去溶剂，然后用水处理固体，再用稀酸处理，使PH达到5.5-7.5，如果需要，用已知的方法将得到的结构式(I)的化合物转变成一种可用作药的与酸形成的盐或它们的碱盐。

本发明中的烷基通常是指含有一到三个碳原子的直链或叉链烃基，例如：甲基、正丙基或异丙基，最好是乙基。

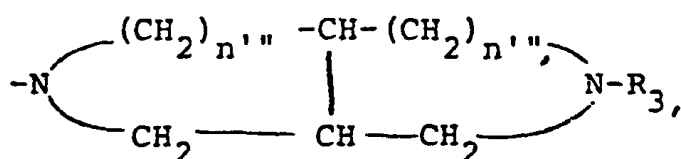
环烷基是指三员到六员的饱和环烃基如：环丁基、环戊基、环乙基，最好是环丙基。

取代的氨基，包括含有1到4个碳原子的直链或叉链的一烷基或二烷基氨基，其中烷基组分可任意被羟基，氨基，甲氨基或二甲氨基取代，也包括五员到六员的杂环氨基，环中可插入另一个杂原子如氧、硫、-SO-、-SO₂或N-R₃，而且该环可以被含有一到三个碳原子的烷基、羟基、含一到三个碳原子的烷氧基、氨基、甲氨基、乙氨基、氨甲基、氨乙基、含一到三个碳原子的烷基氨乙基或烷基氨甲基取代。其中R₃是氢、含一到四个碳原子的烷基或者含三到六个碳原子的环烷基。

作为取代氨基也可以是下面通式的一个基团。

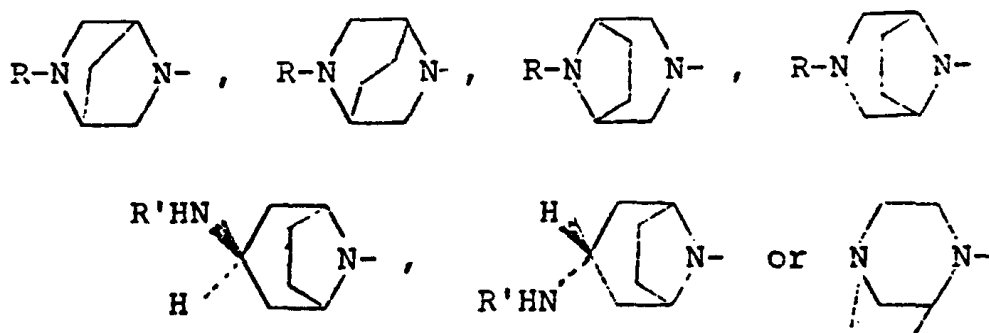


or
或者



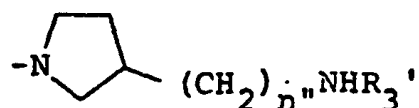
其中R：定义如上，而n是1，2，3或4；n'是1，2，3或4
其中n + n' 是整数2，3，4或5；n''是0，1或2，而n'''是1或2。

取代氨基还包括选自下面式子的二环氨基。

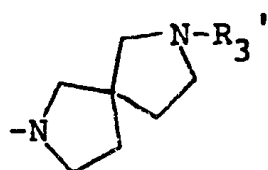


其中R是氢、含一到三个碳原子的烷基，含二到三个碳原子的羟烷基，苯甲基或对氨基苯甲基，而R'是氢或含一到三个碳原子的酰基。

较好的氨基是哌嗪或N-甲基哌嗪，符合下面结构式的吡咯烷。



其中n''是0或1而R'是氢、甲基、乙基，正丙基或异丙基，符合下面结构式的一个螺胺，



其中R'定义如上；或者是上述的桥氨基团，其中R和R'定义也如上述。

根据本发明的改进方法制备的特别好的7-取代氨基-1-环丙基-6，8-二氟-1，4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸有如下

这些:

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

1-环丙基-6,8-二氟-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-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸;

1-环丙基-6,8-二氟-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]-2-辛基)-1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸;

7-[3-(外型-氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]-8-辛基]-1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸;

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

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

1-环丙基-7-[2,5-二氮杂二环(2.2.1)-2-庚基]-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸以及由它们产生的在可用作制药的与酸形成的盐或碱盐。

正如上面所述,通式I的化合物是有用的抗革兰氏阳性菌或者抗革兰氏阴性菌的抗菌剂。

一种矽金属亲核试剂,包括如 锂、钠或钾的氢氧化物,卤化物,较好的是碘化物或溴化物,或三甲基硅醇盐。

制备通式I化合物的改进方法是按照下面例子中的路线进行的:

将1.0-3.0当量的碱金属加到适当的醇中,然后加热混合物使其保持迴流直到加入金属的醇盐完全形成为止。另外也可用预先制备好的矽金属醇盐。在室温下,加入1.0-3.0当量的水,使产生无水矽金属氢氧化物。这个反应可以在醇为溶剂的情况下进行或者在如二噁烷,四氢呋喃或二甘醇二甲醚等惰性溶剂中进行。将混合物冷却到0-20℃,并将1-环丙基-6,7,8-三氟或-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸乙酯或甲酯加到上述的以醇为溶剂或以一种惰性溶剂为溶剂的溶液中,或加入到不含溶剂的原反应体系中。将混合物逐渐温热到25-80℃。反应进行到原料酯完全消失为止,原料酯是否消失是通过薄层色谱来测定的。然后除去溶剂将1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸矽金属盐分离出来供下一步使用。任选一种共溶剂,象,N,N-二甲基甲酰胺,二甲亚砷,乙腈,或其它的惰性溶剂加到原混合物中,此混合物供下一步使用。

为了直接由酯来制备矽金属盐也可以使用其他亲核试剂。这种情况包括在100-150℃,在惰性溶剂如吡啶,可力丁,N,N-

二甲基甲酰胺或二甲亚砜中使用碘化锂与1-环丙基-6, 7, 8-三氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸烷基酯反应或者在醚或含氯有机溶剂中使三甲基硅醇钠或三甲基硅醇钾与此羧酸酯反应。正如上所述, 用这些方法制备的盐可以通过常用的方法分离出来或者可以不经任何处理就供下一步使用。

向悬浮在适当有机溶剂(如N, N-二甲基甲酰胺, N, N-二甲基乙酰胺, 二甲亚砜, 乙腈或这些溶剂的混合物)中的1-环丙基-6, 7, 8-三氟或-6, 7-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸的矽金属盐中或者向含有该矽金属盐的共溶剂混合物中至少加入1当量最好是1.0-2.0当量的合适的胺, 它将联结到C7位上。在60-120℃加热此混合物, 直到用薄层色谱分析表明反应已完成为止。除去溶剂, 残余物与水混合。用稀酸如0.3-2N的盐酸、硫酸或稀醋酸酸化 p^H 为8-11.5的溶液或悬浮液, 使其 p^H 变为5.5-7.5。将固体滤出, 用所选择的情性溶剂洗涤, 然后干燥, 得到要求的7-取代胺基-1-环丙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸。

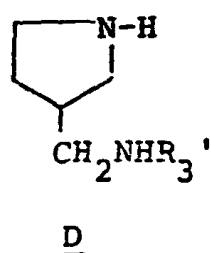
烷基酯, 醇盐和醇溶剂的选择最好与特殊的合成顺序一致, 而且其烷基部分最好是由含一到三个碳原子的与醇盐和醇相对应的直键或叉链的烷基如甲基, 乙基, 正丙基和异丙基。

矽金属最好是锂、钠或钾。

本发明的原料都是已知的, 如果是新的, 它们也都可以用已知的原料来制备。例如 1-环丙基-6, 7, 8-三氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸乙酯可以按比利时专利899, 399或联邦德国专利3318145所描述的方法制备。另外, 也可用2, 3, 4,

5-四氟苯甲酸为起始原料通过一系列反应来制备。2, 3, 4, 5-四氟苯甲酸钠盐与草酰氯反应, 然后在镁屑存在下, 产物与丙二酸二乙酯缩合, 水解后得2, 3, 4, 5-四氟苯酰乙酸乙酯, 接着这个化合物依次与三甲基原甲酸酯和乙酸酐反应, 再与环丙胺反应得2-(2, 3, 4, 5-四氟苯甲酰基)-3-环丙胺基丙烯酸乙酯, 然后, 此化合物关环得所要求的原料物质。相应的甲基酯可以按照上面所描述的顺序用丙二酸二甲酯来制备。

在这里所用的取代胺或者是已知的, 或者是可以用标准方法及由标准方法引出的各种方法由已知物质来制备。例如符合结构式D的3-四氢吡咯甲胺

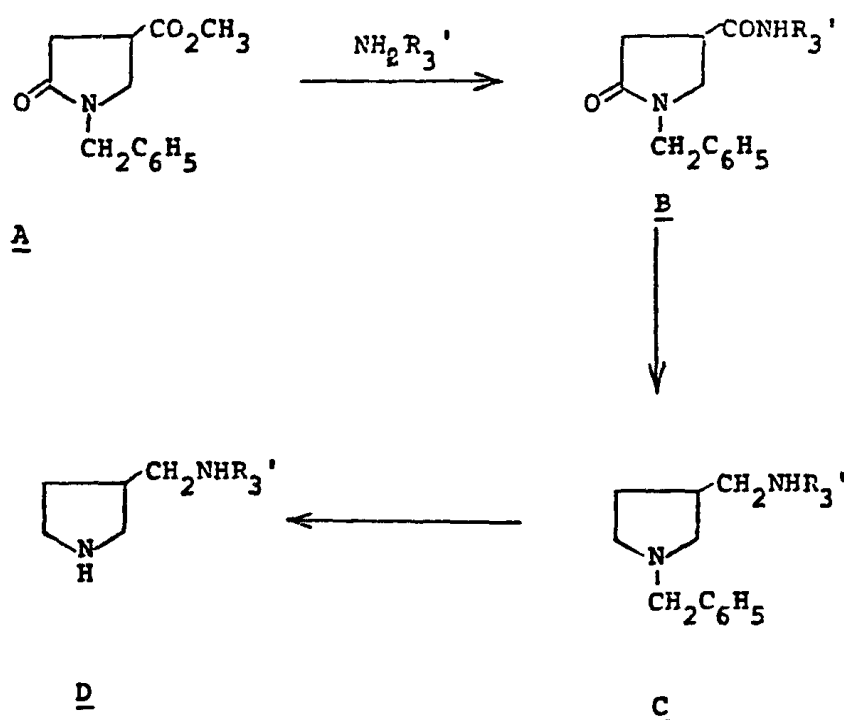


可以按照下面的反应顺序, 由已知原料5-氧代-1-(苯甲基)-3-四氢吡咯羧酸甲酯A [J. Org. Chem., 26, 1519(1961)]容易地制备。

(反应式见下页)

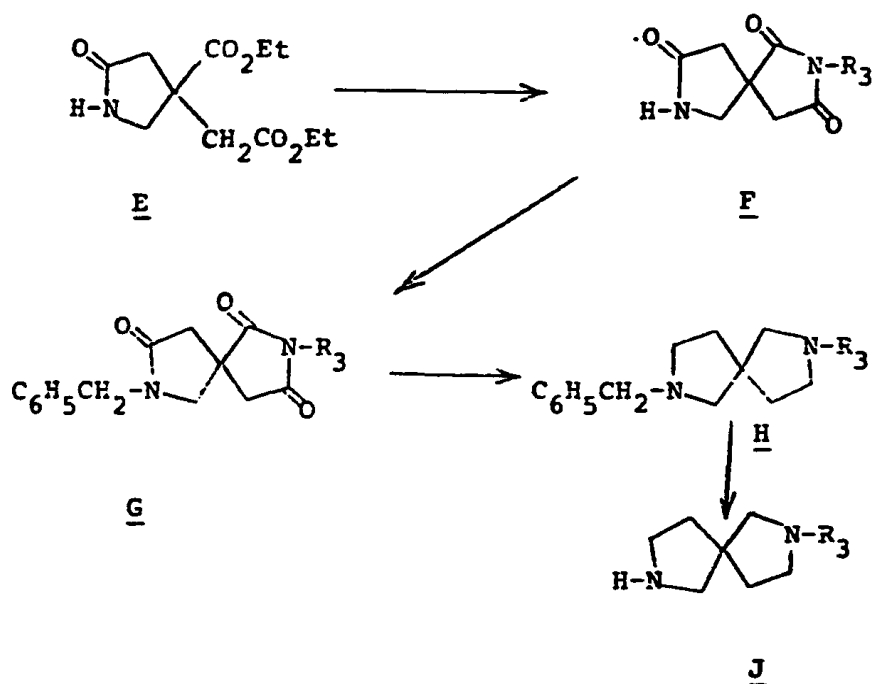
式中R₃' 是氢、即3-四氢吡咯甲胺, 的化合物已经在J. Org. Chem., 26, 4955(1961)中报导过。

因此, 用R₃'NH₂, 例如乙胺的饱和醇溶液, 如乙胺的甲醇溶液来处理, 与化合物A反应可以转变成相应的酰胺B。接着可以将酰二胺B还原成相应的二胺C, 这个还原反应可以用氢化锂铝在一种方便的溶剂, 如四氢呋喃中进行。接着用氢气和20%的钨碳催化剂, 使



化合物C失去苯甲基，生成二胺D。另外，当化合物C中的 $\text{R}_3 = \text{H}$ 时，一级胺的官能团可用酰卤，例如乙酰氯进行酰基化来保护，酰基化反应用大家熟知的方法进行。化合物C的一级胺官能团也可以转变成氨基甲酸酯，例如在一种矸，如1,8-二氮杂二环〔5.4.0〕-7-+-烯存在下，在一种便宜的溶剂，如二氯甲烷中与氯甲酸乙酯反应，就可以转换成氨基甲酸乙酯。正如上面所描述的，下一步可以把化合物C中的苯甲基除去，从而产生 R_3 为 $-\text{CO}_2\text{Et}$ 的化合物D。化合物D转换成V Ia或V Ib型的一种化合物后，可以与一个结构为式IV或V的化合物反应，从而产生具有结构式I或I a的相应化合物。 $-\text{CO}_2\text{Et}$ 基团可以用标准方法除去。

同样，螺胺化合物通过下面的反应顺序可以容易地由已知的原料3-乙氧羰基-5-氧代-3-四氢吡咯乙酸乙酯〔J. org. chem., 46, 2757(1981)〕制备。

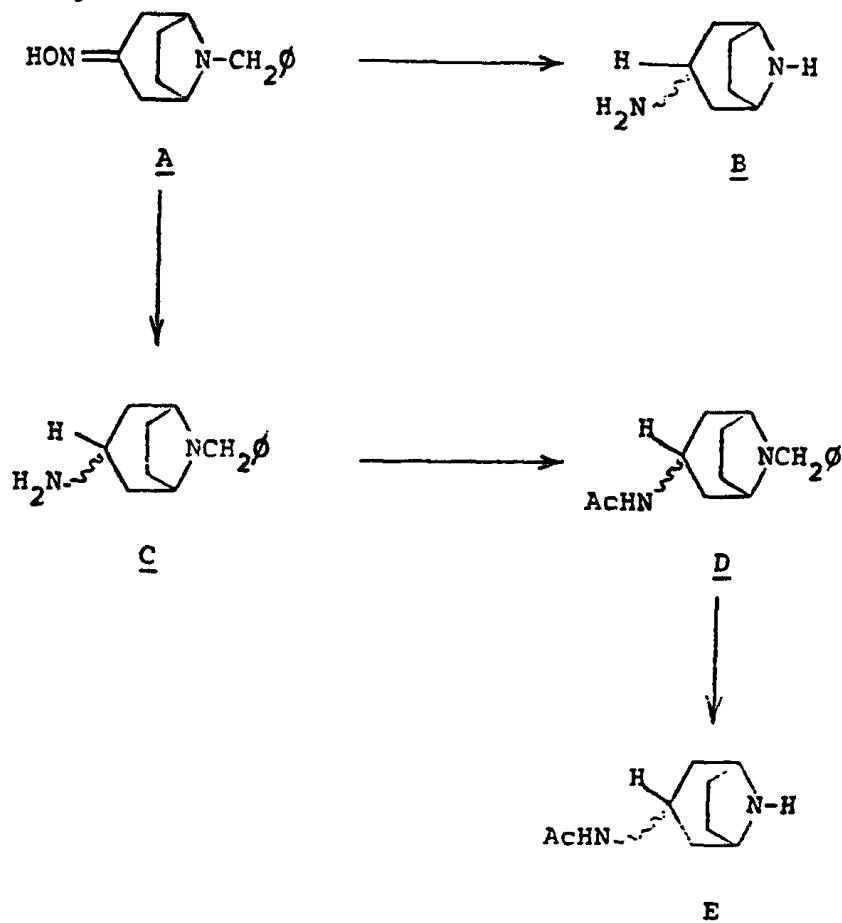


R_3 为 H 的 2, 7-二氮杂螺〔4.4〕壬烷化合物在上面的文献中已有描述。因此通过用在水中的 $R_3\text{NH}_2$ 如甲胺与化合物 E 反应可以转变成相应的酰胺 F。接着通过用氢化钠和苄氯来进行苄基化反应，得到 G。用氢化锂铝还原 G 得到二胺 H。接着去苄基，如用氢和 20% 钨碳作催化剂，就产生二胺 J。

桥胺化合物既可以用已知的化合物来制备，也可以通过用标准方法或用由标准方法引出的各种方法由已知化合物制备出的化合物来制备。例如具有结构式 B 和它的乙酰衍生物 E 的外型或内型 3-氨基-8-氮杂二环〔3.2.1〕辛烷



通过下面的反应顺序可以由已知原料 8 - (苯甲基) - 8 - 氮杂二环 [3 . 2 . 1] - 3 - 辛酮肟 A [J. Heterocyclic chem., 19, 485 (1982)] 容易地制备。



根据本发明制备的化合物能进一步制成可用作药的与酸形成的盐或碱盐。矽盐是用金属或胺来形成的，例如用矽金属或矽土金属或者有机胺。用做阳离子的金属例子有钠，钾，镁，钙等等。还可以包括的是重金属盐例如银，锌，钴和铈的盐。这些重金属盐或是直接或是与一种生理上可以接受的载体例如一种水中能分散的、亲水载体相结合，用于治疗烧伤尤其是用于治疗烧伤者感染的烧伤表面时是有效的。合适胺的例子有：N，N'-二苄基乙二胺，氯代普鲁卡因，胆碱，二乙醇胺，乙二胺，N - 甲基葡萄糖胺和普鲁卡因。

可用作药的与酸形成的盐是用有机或无机酸形成的。

适合于形成盐的酸有盐酸，硫酸，磷酸，乙酸，柠檬酸，草酸，丙二酸，水杨酸，苯果酸，葡萄糖酸，富马酸，琥珀酸，抗坏血酸，马来酸，甲磺酸等等。用一种常规的方法让游离矽与足够量所需的酸接触就能产生与一个或二个酸等形成的盐，这样就被制成了盐。用矽来处理此盐，即可再生游离矽，例如可以用矽的稀水溶液。稀的氢氧化钠、碳酸钾、氨和碳酸氢钠水溶液用于这个目的都是合适的。就游离矽和它们各自的盐在某些物理性质上，如在极性溶剂中的溶解度，是不同的，然而对于本发明的目的来讲，盐和它们各自的游离矽是等价的，应用 R' 是氢的过剩的矽就给出相应矽的盐。

本发明的化合物能以非溶剂化物的形式或者溶剂化物的形式，包括水合的形式存在。一般来讲，溶剂化的形式，包括水合的形式及其类似物，就本发明的目的来讲它们与非溶剂化的形式是等价的。

本发明的一些化合物可以以光活性的形式存在。纯的 D 异构体，纯的 L 异构体以及由它们产生的混合物包括外消旋混合物都属于本发明的目的。此外，不对称碳原子可以位于取代基上例如烷基，所有这些异构体以及由它们产生的混合物都包括在本发明范围之内。

下面的非限制性的实例阐明制备本发明化合物的较好方法。

实 例 一

1-环丙基-6, 7, 8-三氟-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸钠盐

方法A：将 111 毫克 (0.0048 克原子) 金属钠溶解在 2 毫升乙醇和 15 毫升二噁烷的混合液中，然后在 25℃ 将 87 毫克 (4.8 毫摩尔) 水加到上述混合物中。15 分钟后，将此混合物冷却到 10℃。

把1.0克(3.2毫摩尔)1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸乙酯与5毫升二噁烷混合,再加入到上面的混合物中。所得混合物在20℃搅拌15分钟然后将温度逐渐升到35℃。薄层色谱分析表明二小时后反应即完成。减压蒸去溶剂得到0.72克(75%)1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸的钠盐,熔点大于285℃(逐渐分解)。

方法B: 将1.0克(3.2毫摩尔)1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸乙酯加到氯仿中,再将0.43克(1.2当量)三甲基硅酸钠加到上述混合液中。反应回流2小时,然后浓缩。固体用醚洗涤,然后收集,得到0.98克(100%)所要的化合物,熔点大于290℃(逐渐分解)。

实 例 二

1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸的钾盐

方法A: 将250毫克(0.0064克原子)金属钾溶解在5毫升甲醇和25毫升二噁烷中,再在25℃将116毫克(6.4毫摩尔)水加到上述混合物中。15分钟后,将混合物冷却到0℃,然后将0.95克(3.2毫摩尔)固体1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸甲酯加到此混合物中。在0℃搅拌混合物15分钟,然后逐渐升温到35℃。两小时后反应完成。减压蒸去溶剂,得到0.78克(75%)1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸钾盐,熔点大于275℃(逐渐分解)。

方法B: 将1.0克(3.2毫摩尔)1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸乙酯加到20毫升二氯甲烷中,然后把0.48克(3.7毫摩尔)三甲基硅酸钾加到上述混合液中。回流2.5小时后,再追加0.48克三甲基硅酸钾。继续反应2小时。将沉淀滤出,用醚洗涤,得0.96克(93%)所要的粗产品,熔点大于300℃。

实 例 三

1-环丙基-7-[3-[(乙胺)甲基]-1-吡咯烷基]-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸的制备

方法A: 将150毫克(0.47毫摩尔)1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸的钠盐悬浮在15毫升无水乙腈中,将76毫克(1.2当量)N-乙基-3-四氢吡咯甲胺加到3.5毫升乙腈中,然后将后者加到上述悬浮液中。回流反应1小时,再加入5毫升N,N-二甲基甲酰胺。再回流反应8.5小时,然后浓缩。残余物与水混合给出-pH为11.0的浅色悬浮液。混合物用稀盐酸处理到pH为6.8。将粘稠的固体滤出,用醚洗涤,然后干燥,得170毫克(88%)1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸,熔点256-258℃。在同样条件下,用1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸的钾盐为起始原料,得149毫克(81%)所要的化合物,熔点256-259℃。

方法B: 下面的方法也可使用。将100毫克(0.0043克原子)金属钠溶解在2毫升甲醇和12毫升二噁烷中,在25℃将77毫克(1.0当量)水加到此混合物中。15分钟后,再加入0.95克

(3.2毫摩尔)干燥粉状的1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸甲酯。在20℃搅拌混合物1小时,然后逐渐升温到30℃,10小时后,用0.49克(1.2当量)N-乙基-3-四氢吡咯甲胺溶于25毫升乙腈的溶液处理上述混合物。混合物迴流24小时。减压蒸去溶剂而固体与水混合。调节pH到7.0,然后收集固体,用醚洗涤,再干燥,得0.90克(72%)所要的化合物,熔点256-258℃。

实 例 四

7-[3-氨基-1-吡咯烷基]-1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-3-喹啉羧酸的制备

将300毫克(0.98毫摩尔)1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸的钠盐悬浮在20毫升乙腈中,将236毫克(1.3当量)3-丁氧羰基氨基四氢吡咯加到5毫升N,N-二甲基甲酰胺中,再将后者加到上述悬浮液中。混合物在90℃加热9小时。混合物经浓缩,残余物与水混合。此混合物用2N盐酸酸化,再迴流2小时。将pH调节到5.5,滤出固体,用醚洗涤,再干燥,得300毫克(87%)所要的化合物,熔点290-292℃。

实 例 五

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

将150毫克(0.47毫摩尔)1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸的钠盐悬浮在15毫升乙腈中,将162毫克(1.3当量)2,5-二氮杂二环[2.2.1]

庚烷二溴化氢和186毫克(2.0当量)1,8-二氮杂二环[5.4.0]-7-+-烯加到5毫升N,N-二甲基甲酰胺中,再将后者加到上述悬浮液中。混合物在100℃加热10小时。浓缩混合物,残余物与水混合。此混合物用稀酸酸化到pH为7.0,分出固体,用醚洗涤,再干燥,得149毫克(88%)所要的化合物,熔点大于250℃。