



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 95107008.8

[51]Int.Cl⁶

C07D471/04

[43]公开日 1996年1月17日

[22]申请日 95.6.15

[30]优先权

[32]94.6.16 [33]KR[31]13604/94

[32]94.12.30[33]KR[31]39915/94

[32]94.12.30[33]KR[31]39930/94

[71]申请人 LG化学株式会社

地址 韩国汉城

[72]发明人 洪昌容 金永宽 蒋在赫 金世祐

崔 勋 南斗铉 郭珍焕

郑里那 吴正仁 金武铨

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 杜京英

C07D401/04 C07D405/14

C07D417/14 A61K 31/47

A61K 31/44

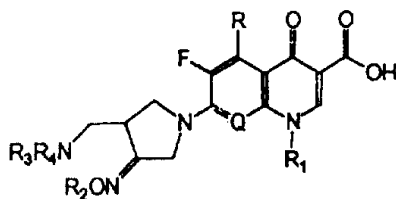
// (C07D471/04,221:00,221:00)

权利要求书 8 页 说明书 107 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 有7-(4-氨基甲基-3-脲)吡咯烷取代基
的新喹啉羧酸衍生物和其制法

[57]摘要

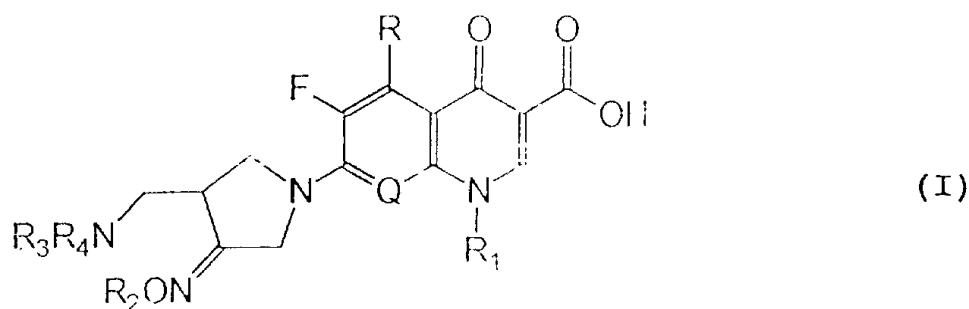
本发明涉及具有优良菌活性的新喹诺酮化合物。更具体讲,本发明涉及式(I)的新的喹啉(二氮杂萘)羧酸衍生物,其在喹诺酮核7位上有4-氨基甲基-3-脲吡咯烷取代基,其与已知对革兰氏阳性菌株弱活性的喹诺酮抗菌药物相比,其具有优越的抗菌活性和广谱抗菌活性及更好的药动学性质。式中各基团定义见说明书。



(I)

权 利 要 求 书

1. 下式 (I) 代表的喹啉 (二氮杂萘) 羧酸衍生物和其药用无毒盐, 其生理可水解酯, 溶剂化物和异构体



其中

R 代表氢、甲基或氨基;

Q 代表 C—H, C—F, C—Cl, C—OH, C—CH₃, C—O—CH₃ 或 N;

R₁ 代表环丙基、乙基、或被一个或多个氟原子取代的苯基;

R₂ 代表下面 a) 到 e) 中的一种:

a) 氢、直链或支链 C₁₋₄烷基、环丙基、环丙基甲基、C₃₋₆炔基, 2-卤代乙基, 甲氧基甲基, 甲氧羰基甲基, 芳基或烯丙基,

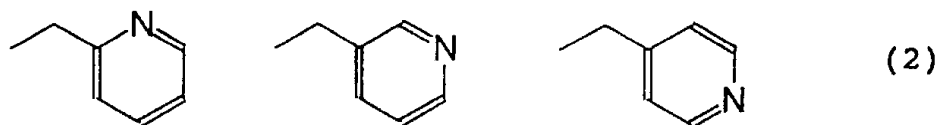
b) 下式 (1) 基团,



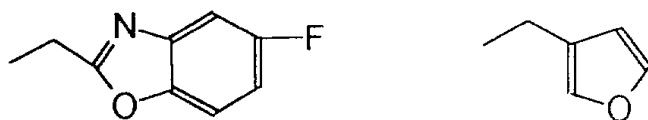
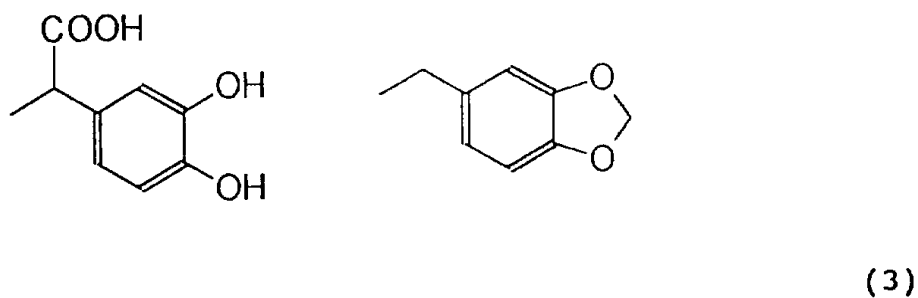
其中 X 代表氢, 2, 3 或 4-氟, 氨基, 硝基, 甲氧基, C₁₋₄烷基,

或 2, 4—二氟,

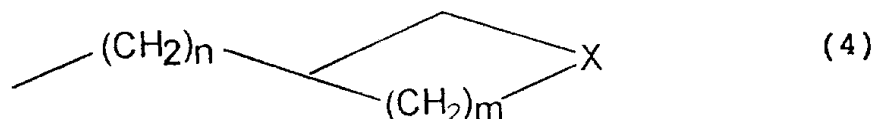
c) 下式 (2) 基团,



d) 下式 (3) 的杂芳基甲基,



e) 下式 (4) 基团,



其中 n 为 0 或 1, m 为 0、1 或 2, 及 X 代表亚甲基, O 或 N, 和 R_3 和 R_4 相互独立地代表氢或 C_{1-3} 烷基, 或 R_3 和 R_4 和与它们相连的氮原子一起形成环。

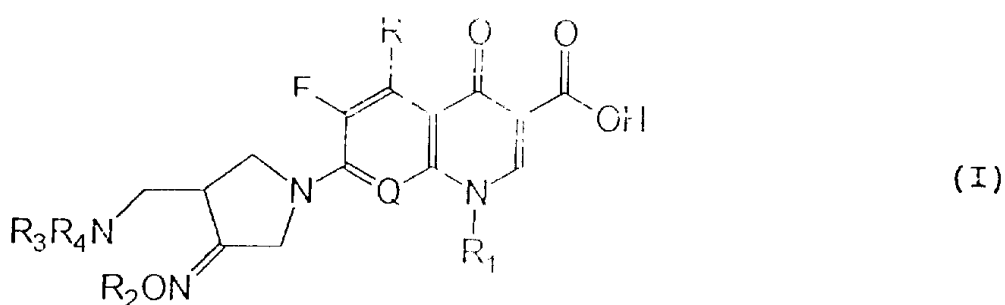
2. 权利要求 1 的化合物, 其中 Q 代表 $C-H$, $C-F$, $C-Cl$, $C-OMe$ 或 N , R 代表氢或氨基, R_1 代表环丙基或 2, 4—二氟苯基, R_2 代表氢, 甲基, 异丙基, 叔丁基, 苯基, 高炔丙基, 2—氟乙基, 苄

基, 2-氟苄基, 2-甲基苄基或 2-甲氧苄基。

3. 权利要求 2 的化合物, 其中 Q 代表 C—H, C—F, C—Cl 或 N, R 代表氢或氨基, R₁ 代表环丙基和 R₂ 代表甲基, 叔丁基, 高炔丙基, 2-氟乙基, 苄基, 2-氟苄基或 2-甲氧苄基。

4. 权利要求 1—3 中任一项的化合物, 其中 R₃ 和 R₄ 为氢。

5. 制备式 (I) 喹啉 (二氮杂萘) 羧酸衍生物和其药用无毒盐, 其生理可水解酯, 溶剂化物和异构体的方法,



其中

R 代表氢、甲基或氨基;

Q 代表 C—H, C—F, C—Cl, C—OH, C—CH₃, C—O—CH₃ 或 N;

R₁ 代表环丙基、乙基、或被一个或多个氟原子取代的苄基;

R₂ 代表下面 a) 到 e) 中的一种:

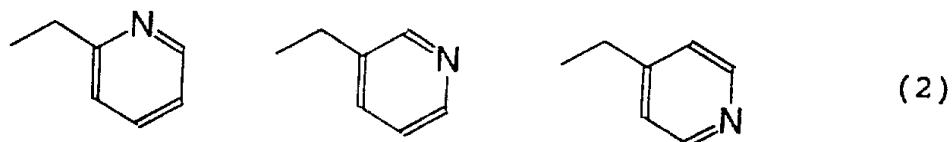
a) 氢、直链或支链 C₁₋₄烷基、环丙基、环丙基甲基、C₃₋₆炔基, 2-卤代乙基, 甲氧基甲基, 甲氧羰基甲基, 芳基或烯丙基,

b) 下式 (1) 基团,

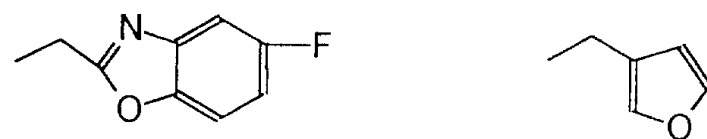
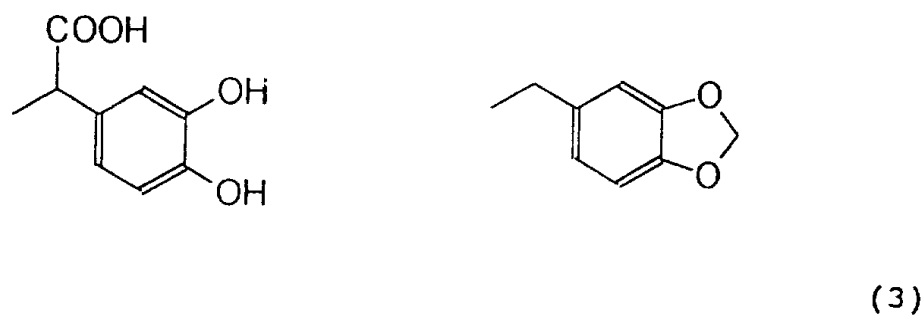


其中 X 代表氢, 2, 3 或 4-氟, 氟基, 硝基, 甲氧基, C₁₋₄烷基, 或 2, 4-二氟,

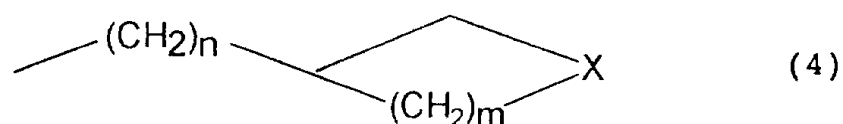
c) 下式 (2) 基团,



d) 下式 (3) 的杂芳基甲基,

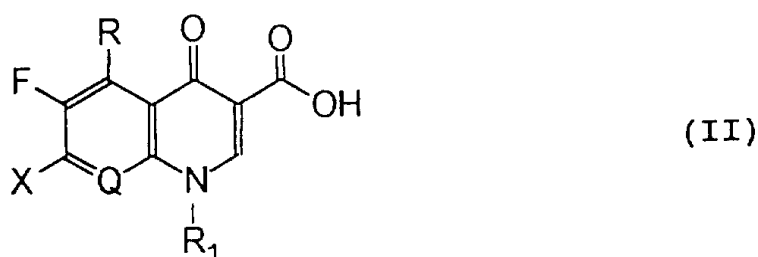


e) 下式 (4) 基团,

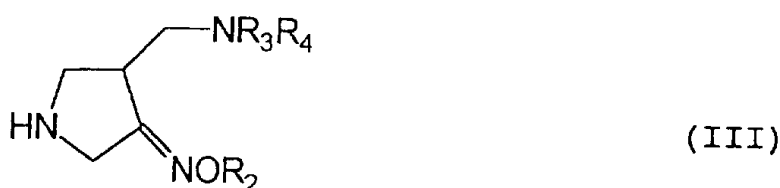


其中 n 为 0 或 1, m 为 0、1 或 2, 及 X 代表亚甲基、O 或 N, 和 R₃ 和 R₄ 相互独立地代表氢或 C₁₋₃烷基, 或 R₃ 和 R₄ 和与它们相连的氮原子一起形成环。

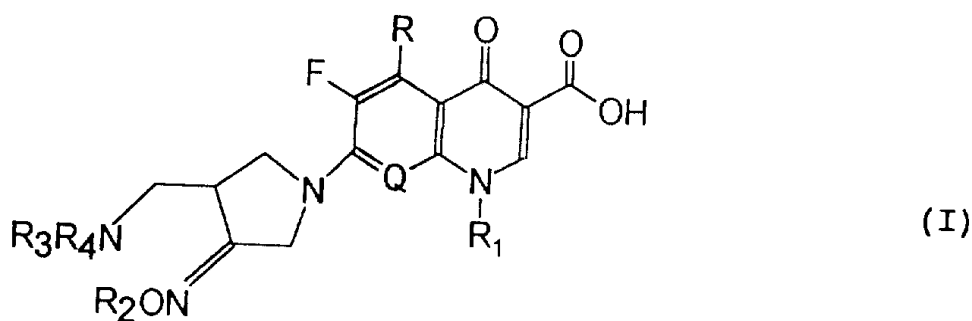
其特征在于: 在溶剂中于酸接受体存在下, 将式 II 化合物, 其 Q、R 和 R₁ 如上定义, X 代表卤素



与式 (III) 化合物反应, 其中 R_2 , R_3 和 R_4 如上定义



6. 权利要求 5 的方法, 其中式 (III) 化合物使用与盐酸, 氢溴酸或三氟乙酸的盐的形式。
7. 权利要求 5 的方法, 其中式 (III) 化合物相对式 (II) 化合物使用等摩尔量至 10 倍摩尔量。
8. 权利要求 5 的方法, 其中所述溶剂选自: 乙腈, 二甲基甲酰胺, 二甲基亚砜, 吡啶, N-甲基吡咯烷酮, 六甲基磷酰胺, 乙醇和其与水的混合物。
9. 权利要求 5 的方法, 其中所述酸接受体选自如下无机碱: 碳酸氢钠和碳酸钾; 和如下有机碱: 三乙胺, 二异丙基乙胺, 吡啶, N, N-二甲基苯胺, N, N-二甲基氨基吡啶, 1, 8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯和 1, 4-二氮杂双环 [2.2.2] 辛烷。
10. 权利要求 5 的方法, 其中反应是在室温至 200°C 进行。
11. 制备式 (I) 喹啉 (二氮杂萘) 羧酸衍生物, 其药用无毒盐, 其生理可水解酯, 溶剂化合物和异构体的方法,



其中

R 代表氢、甲基或氨基；

Q 代表 C—H, C—F、C—Cl、C—OH、C—CH₃、C—O—CH₃ 或 N；

R₁ 代表环丙基、乙基、或被一个或多个氟原子取代的苯基；

R₂ 代表下面 a) 到 e) 中的一种：

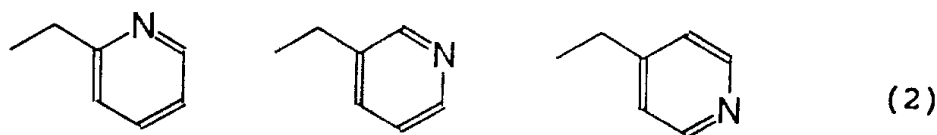
a) 氢、直链或支链 C₁₋₄烷基、环丙基、环丙基甲基、C₃₋₆炔基，
2-卤代乙基，甲氧基甲基，甲氧羰基甲基，芳基或烯丙基，

b) 下式 (1) 基团，



其中 X 代表氢，2, 3 或 4-氟，氟基，硝基，甲氧基，C₁₋₄烷基，
或 2, 4-二氟，

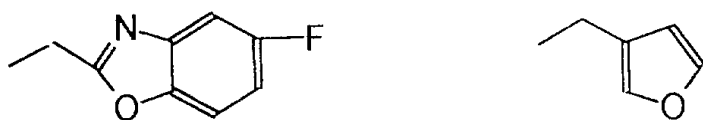
c) 下式 (2) 基团，



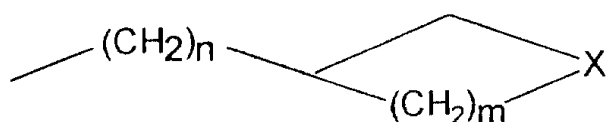
d) 下式 (3) 的杂芳基甲基，



(3)



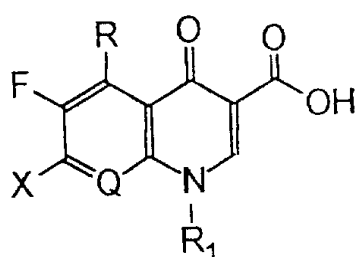
e) 下式 (4) 基团,



(4)

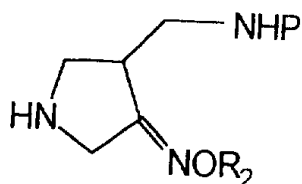
其中 n 为 0 或 1, m 为 0、1 或 2, 及 X 代表亚甲基, O 或 N, 和 R_3 和 R_4 相互独立地代表氢或 C_{1-3} 烷基, 或 R_3 和 R_4 和与它们相连的氮原子一起形成环,

其特征在于: 在碱存在下, 将式 (II) 化合物,



(II)

其中 Q , R 和 R_1 如上定义, X 代表卤素, 与式 (III) 化合物反应, 其中 R_2 如上定义, P 为氨基保护基,



(III')

然后从所得化合物中除去氨基保护基 P。

12. 权利要求 11 的方法，其中氨基保护基为：甲酰基，乙酰基，三氟乙酰基，苯甲酰基，对—硝基苯甲酰基，对—甲苯磺酰基，甲氧羰基，乙氧羰基，叔丁氧羰基，苄氧羰基，对—甲氧基苄氧羰基，三氯乙氧羰基，苄基，对—甲氧基苄基，三苯甲基或四氢呋喃基。

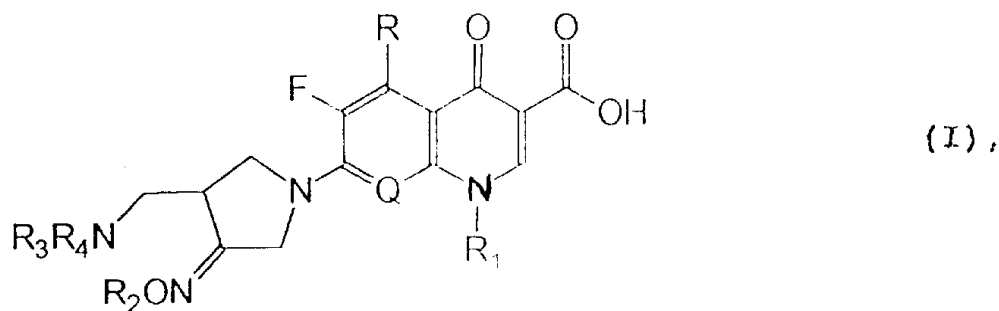
13. 含权利要求 1 定义的式 (I) 化合物作为活性成份和药用载体的抗菌组合物。

14. 权利要求 13 的组合物，包括单位剂量形式的 1—100mg 式 (I) 化合物。

说 明 书

有 7—(4—氨基甲基—3—肟) 吡咯烷取代 基的新喹啉羧酸衍生物和其制法

本发明涉及具有优越的抗菌活性的新喹啉(1,8—二氮杂萘)羧酸衍生物。更具体地讲,本发明涉及下式(I)代表的新喹啉(1,8—二氮杂萘)羧酸衍生物,其在喹诺酮核的7—位具有4—氨基甲基—3—肟吡咯烷基取代基,与对革兰氏阳性菌株活性弱的已知喹诺酮抗菌剂不同,它显示优异的抗菌活性,还有宽的抗菌谱和大大改善的药代动力学性能:



以及其药学上可接受的非毒性盐,其可生理水解的酯、溶剂化物和异构体,其中

R 代表氢、甲基或氨基;

Q 代表 C—H, C—F, C—Cl, C—OH, C—CH₃, C—O—CH₃ 或 N;

R₁ 代表环丙基、乙基、或被一个或多个氟原子取代的苯基;

R₂ 代表下面 a) 到 e) 中的一种:

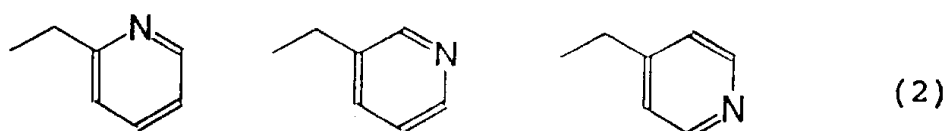
a) 氢、直链或支链 C₁₋₄烷基、环丙基、环丙基甲基、C₃₋₆炔基，
2-卤代乙基，甲氧基甲基，甲氧羰基甲基，芳基或烯丙基，

b) 下式 (1) 基团，

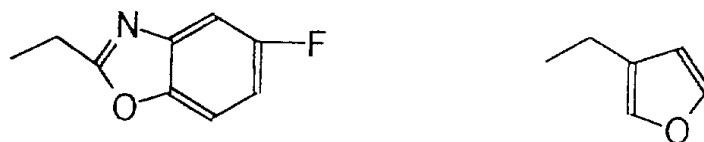
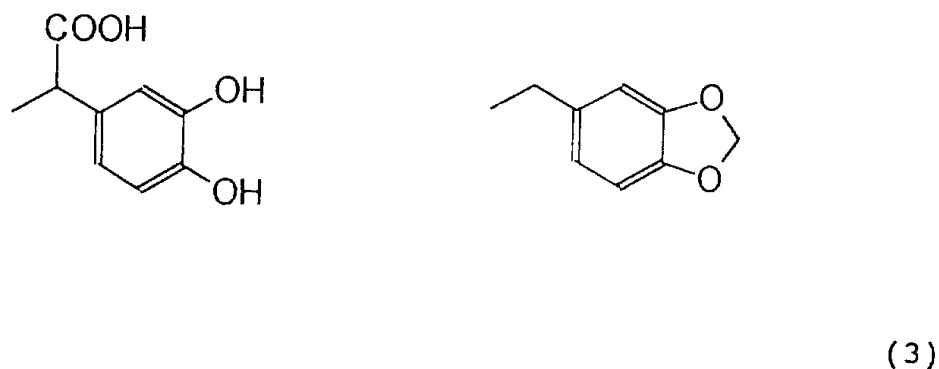


其中 X 代表氢，2, 3 或 4-氟，氰基，硝基，甲氧基，C₁₋₄烷基，
或 2, 4-二氟，

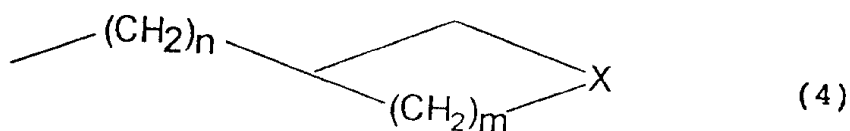
c) 下式 (2) 基团，



d) 下式 (3) 的杂芳基甲基，



e) 下式 (4) 基团，



其中 n 为 0 或 1, m 为 0、1 或 2, 及 X 代表亚甲基, O 或 N, 和 R_3 和 R_4 相互独立地代表氢或 C_{1-3} 烷基, 或 R_3 和 R_4 和与它们相连的氮原子一起形成环。

本发明还涉及如上定义的式 (I) 化合物的制备方法, 和含有式 (I) 化合物作为活性成分的抗菌组合物。

自从 1962 年第一次用萘啶酮酸作为治疗尿道感染的药物 (见 G. Y. Leshner 等, *J. Med. Chem.* 5, 1063—1065 (1962)) 以来, 已开发了许多喹啉羧酸抗菌剂, 包括奥索利酸、罗索沙新、吡哌酸等。但这些早期的抗菌剂对革兰氏阳性菌株几乎无活性, 因此仅用于抗革兰氏阴性菌株。

最近, 新开发了诺氟沙星 (norfloxacin), 它是在 6—位有氟原子的喹诺酮化合物 (见, H. Koga 等, *J. Med. Chem.*, 23, 1358—1363 (1980)), 此后进行了广泛的研究, 以开发各种各样的喹诺酮抗菌化合物。但因为诺氟沙星对革兰氏阳性株的抗菌活性弱及在体内分布吸收差, 它仅用于治疗包括尿道感染、胃肠道感染、性传染病等在内的疾病。此后开发了环丙氧氟沙星 (见, R. Wise 等 *J. Antimicrob. Agents Chemother.*, 23, 559 (1983))、氧氟沙星 (ofloxacin) (见, K. Sata 等, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 22, 548 (1982)) 等。这些抗菌药与早期抗菌化合物相比, 抗菌活性良好, 抗菌谱宽, 因此已被广泛而切实地用于治疗临床领域的疾病。

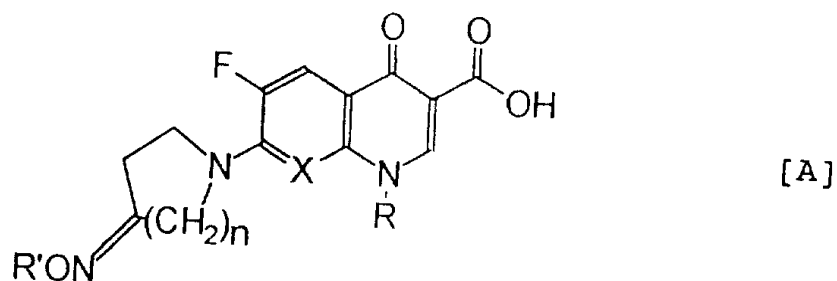
已使用或在进行临床试验的化合物主要包括如在环丙氧氟沙星

或氧氟沙星中那样在喹诺酮核的 7—位上带有哌嗪取代基的衍生物。但为开发具有更高更宽的抗菌活性的喹诺酮化合物的研究结果表明，与具有 7—哌嗪基的化合物相比，在 7—位引入了 3—氨基或 3—氨基甲基吡咯烷基的化合物抗革兰氏阳性株的活性提高，同时保持了抗革兰氏阴性株的活性。但遗憾的是具有吡咯烷取代基的化合物与带哌嗪取代基的化合物相比，在水中的溶解度低，因此其体内活性没有体外活性那么高。因此，继续进行研究，以改进具有吡咯烷取代基的化合物的缺点，即提高其在水中的溶解度，改进药代动力学性能。

结果，出现了许多这类研究的报导。例如，已揭示（(2S, 4S)—4—氨基—2—甲基吡咯烷基)—1, 8—二氮杂萘衍生物（见，Rosen, T., chu, D. T. W. 等 J. Med, Chem, 1988, 31, 1598—1611）或（反—3—氨基—4—甲基吡咯烷基)—1, 8—二氮杂萘衍生物（见，Matsumoto, J. 等, Proceedings of the 14th International congress of Chemotherapy; Ishigami, J., Ed., University of Tokyo Press; Tokyo, 1985; pp1519—1520），与不带甲基而具有相似的体外抗菌活性的化合物相比，在水中溶解度提高了 20—40 倍，提高了生物利用度并改进了药代动力学性能。

另外，进行了这样的尝试：向吡咯烷或哌嗪部分引入不同的功能基代替氨基，以改进现有喹诺酮化合物的包括对革兰氏阳性株抗菌活性较低，水溶性差和药代动力学性能差的缺点。这样，报导了向喹诺酮化合物 7—胺基片段上引入了脞基的一些化合物。例如，研究者 Abbott 在科学杂志 J. Med. Chem., 1992, 35, 1392—1398 中报导：具有以下通式 [A] 的喹诺酮化合物，其中在喹诺酮核的 7—位

引入了3-肟（或甲基肟）吡咯烷基或4-肟（或甲基肟）哌嗪基，对革兰氏阳性株显示良好的抗菌活性：



其中

R 代表环丙基或 2, 4-二氟苯基；

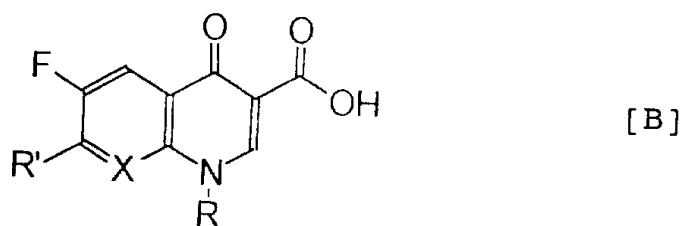
R' 代表氢或甲基；

X 代表 C—H、C—F 或 N；和

n 为 1 或 2。

化合物[A]有些缺点，它虽对革兰氏阳性株显示良好抗菌活性，但对革兰氏阴性株活性较弱，在体内试验中抗菌活性也较弱。

另外，日本专利公开 No. (平) 01-100165 (1989) 公开了具有以下通式 [B] 的化合物：



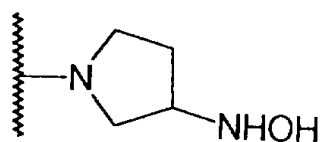
其中

R 代表环丙基，2, 4-二氟苯基或 4-羟基苯基；

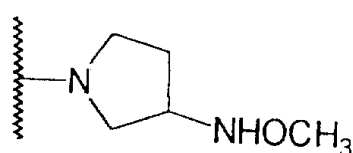
X 代表 C—H、C—F 或 C—Cl；及

R' 代表脞或羟氨基吡咯烷衍生的取代基。

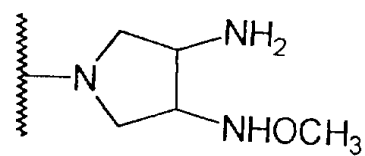
具体讲,在所述日本专利公开中非常泛泛地公开了作为R' 取代基的脞或羟氨基吡咯烷衍生的基团。但仅具体列举了3—羟氨基吡咯烷[下式(a)]、3—甲氧基氨基吡咯烷[下式(b)]、3—氨基—4—甲氧基氨基吡咯烷[下式(c)]、3—脞吡咯烷[下式(d)]和3—甲基脞吡咯烷[下式(e)],但从未特别提及同时具有3—脞和4—氨基甲基的吡咯烷取代基。



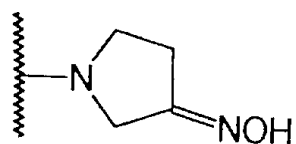
[a]



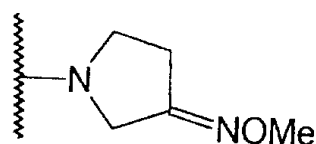
[b]



[c]

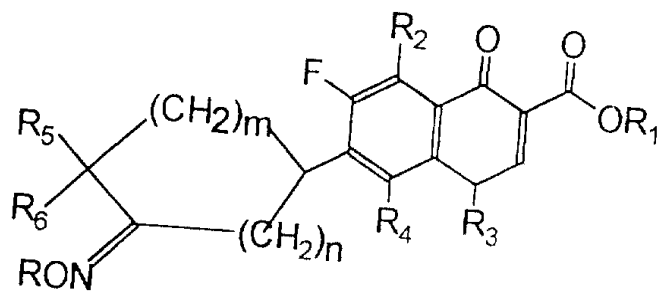


[d]



[e]

还有,欧洲早期专利公开 No. 0541 086 公开了具有下列通式 [c] 的喹诺酮化合物:



[c]

其中

R 和 R₁ 相互独立地代表氢或 C₁₋₅烷基；

R₂ 代表氢、氨基、氟或羟基；

R₃ 代表 C₃₋₇环烷基；

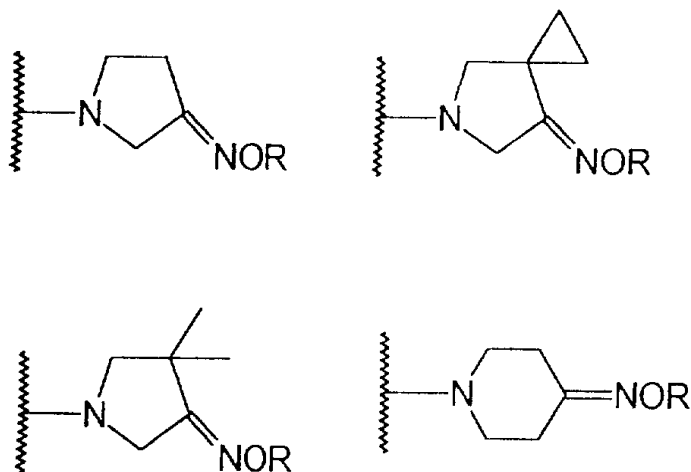
R₄ 代表甲氧基或氟；

R₅ 和 R₆ 可相同或不同，各自相互独立地为氢或烷基，或 R₅ 和 R₆ 一起形成 C₃₋₅环烷基；

m 为 0 或 1；及

n 为 1—3 的整数。

在所述欧洲早期专利公开中公开的式 [c] 化合物中，在喹诺酮核 7—位上的典型取代基为下列结构的基团：



但式 [c] 化合物不包括在 7—位同时具有胍基和氨基甲基的化合物，因此不同于本发明化合物。

以上提及的脘或羟胺衍生的已知化合物的共同特征是它们与早期开发的喹诺酮化合物相比对革兰氏阳性株包括 MRSA (万古霉素抗性绿脓杆菌) 显示良好活性, 但与包括氧氟沙星或环丙氧氟沙星的抗菌剂相比, 对革兰氏阴性株的活性弱。因此, 可以说它们的抗菌谱比已知的氧氟沙星或环丙氧氟沙星抗菌化合物的抗菌谱要窄。

因此, 基于上述现有技术, 本发明者进行了广泛的研究, 通过向喹啉核的 7—位引入各种取代的吡咯烷基, 并测定所形成的化合物的药理活性, 来开发新的脘—氨基甲基化合物, 它们对广谱致病株包括抗性株显示强抗菌活性, 还具有进一步改进的药代动力学性能和在体内的高吸收度。结果, 我们鉴定了如上所述的通式 (I) 的喹诺酮化合物, 其中在喹啉核的 7—位引入了 4—氨基甲基—3—(任意取代的) 脘—吡咯烷基, 能够满足这样的目的, 从而完成了本发明。

因此, 本发明的目的之一是提供如上所定义的式 (I) 的新喹啉 (1, 8—二氮杂萘) 羧酸衍生物, 它对广谱的致病株包括革兰氏阳性株和革兰氏阴性株显示强的抗菌活性, 还显示良好的药代动力学性能。

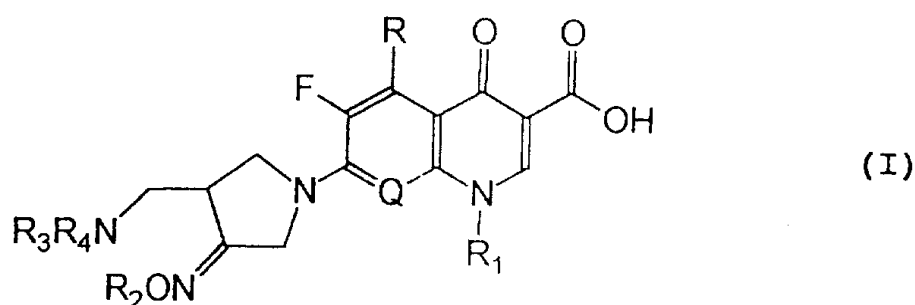
本发明的另一目的是提供式 (2) 的新喹啉 (1, 8—二氮杂萘) 羧酸衍生物的制备方法。

本发明再一目的是提供了包括新的式 (I) 喹啉 (1, 8—二氮杂萘) 羧酸衍生物作为活性成份的抗菌组合物。

上述描绘了本发明的一些最相关的目的, 这些目的应仅构成对本发明的最相关特征和应用的说明。通过以不同方式实施本公开的发明或在公开范围内进行修改, 可取得许多其它有利结果。因此, 从

本发明的公开内容以及权利要求中定义的范围推论，可得到本发明的其它目的及更透彻的理解。

一方面，本发明涉及具有以下通式 (I) 的新喹啉 (1, 8-二氮杂萘) 羧酸衍生物：



以及其药学上可接受的非毒性盐，其可生理水解的酯、溶剂化物和异构体，其中

R 代表氢、甲基或氨基；

Q 代表 C—H、C—F、C—Cl、C—OH、C—CH₃、C—O—CH₃ 或 N；

R₁ 代表环丙基、乙基、或被一个或多个氟原子取代的苯基；

R₂ 代表下面 a) 到 e) 中的一种：

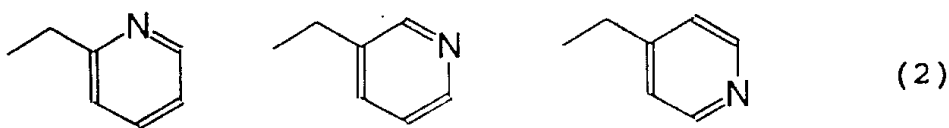
a) 氢、直链或支链 C₁₋₄烷基、环丙基、环丙基甲基、C₃₋₆炔基，2-卤代乙基，甲氧基甲基，甲氧羰基甲基，芳基或烯丙基，

b) 下式 (1) 基团，

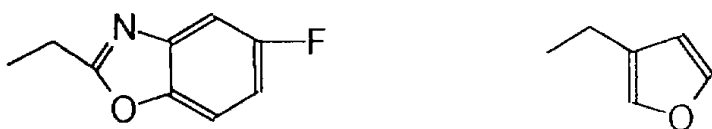
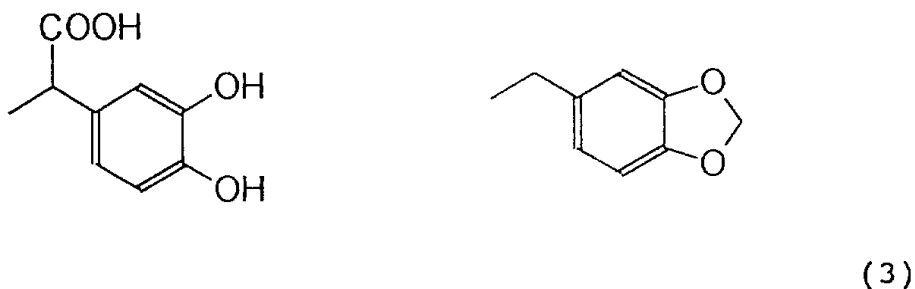


其中 X 代表氢，2, 3 或 4-氟，氟基，硝基，甲氧基，C₁₋₄烷基，或 2, 4-二氟，

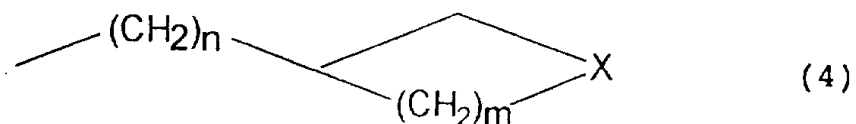
c) 下式 (2) 基团,



d) 下式 (3) 的杂芳基甲基,



e) 下式 (4) 基团,



其中 n 为 0 或 1, m 为 0、1 或 2, 及 X 代表亚甲基, O 或 N, 和 R_3 和 R_4 相互独立地代表氢或 C_{1-3} 烷基, 或 R_3 和 R_4 和与它们相连的氮原子一起形成环。

在如上所定义的、具有优异的抗菌活性、宽的抗菌谱和优越的药代动力学性能的、式 (I) 化合物中, 优选的化合物包括那些其中 Q 代表 $C-H$ 、 $C-F$ 、 $C-Cl$ 、 $C-OMe$ 或 N , R 代表氢或氨基, R_1 代

表环丙基或 2, 4—二氟苯基, R_2 代表氢、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、苯基、炔丙基、高炔丙基、2—氟乙基、苄基、2—氟苄基或 2—氟基苄基, 及 R_3 和 R_4 代表氢的化合物。

更优选的式 (I) 化合物包括那些其中 Q 代表 C—H、C—Cl、C—F 或 N, R 代表氢或氨基, R_1 代表环丙基, R_2 代表甲基、叔丁基、高炔丙基、2—氟乙基、苄基或 2—氟苄基, 及 R_3 和 R_4 代表氢的化合物。

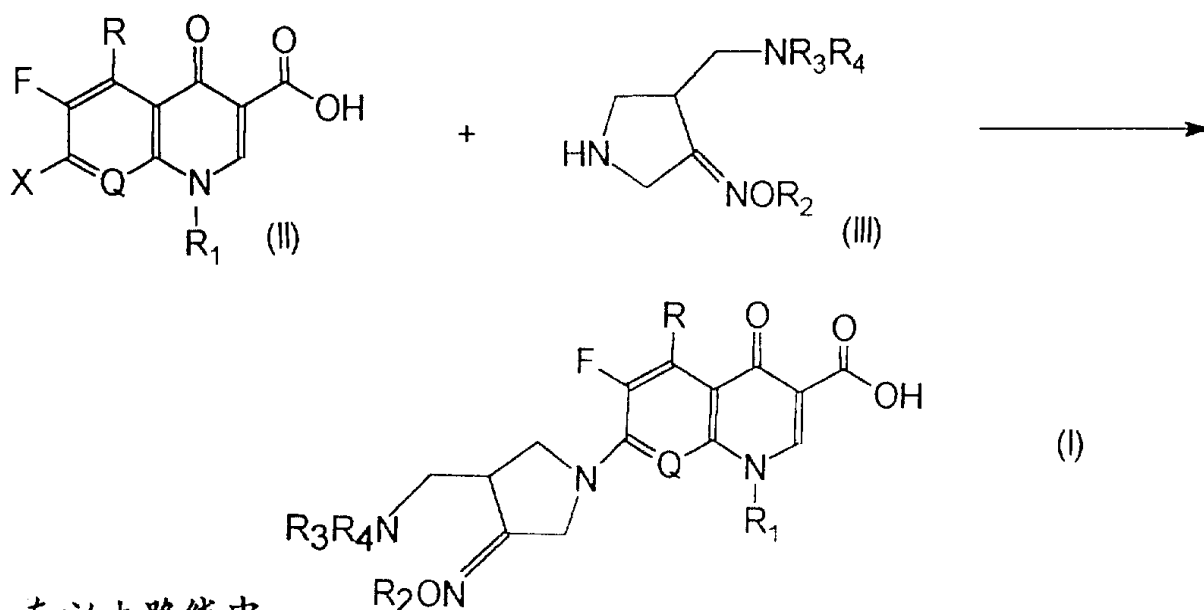
在式 (I) 化合物的吡咯烷部分中, 其上取代了氨基甲基的 4—位碳原子是不对称碳原子, 因此可以 R 或 S 或 R 和 S 混合物的形式存在。另外, 由于式 (I) 化合物的吡咯烷部分的 3—位存在 (任意取代的) 肟基, 根据其几何结构可存在顺和反—异构体。因此, 本发明还包括所有这些几何异构体和它们的混合物。

本发明的式 (I) 化合物可形成药学上可接受的非毒性盐。这些盐包括与无机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸等的盐, 与有机羧酸如乙酸、三氟乙酸、柠檬酸、马来酸、草酸、琥珀酸、苯甲酸、酒石酸、富马酸、扁桃酸、抗坏血酸或苹果酸的盐, 或与磺酸如甲磺酸、对甲苯磺酸等的盐, 以及与普通已知的并常规用于喹诺酮化合物技术领域中的其它酸的盐。可按常规转化方法制备这些酸加成盐。

第二方面, 本发明还涉及式 (I) 新化合物的制备方法。

根据本发明, 如下述反应路线 1 所示, 或 (I) 化合物可通过式 (II) 化合物与式 (III) 化合物或其盐反应来制备。

反应路线 1



在以上路线中，

R、R₁、R₂、R₃、R₄ 和 Q 如前述所定义；及

X 代表卤原子，优选为氟、溴或氯。

根据反应路线 1，可通过在溶剂存在下并加入适当的碱，在室温到 200℃ 温度下搅拌式 (II) 化合物和式 (III) 化合物 1—20 小时，来制备式 (I) 化合物的。在此反应中，可使用游离化合物形式的式 (III) 化合物，或其与如盐酸、氢溴酸或三氟乙酸所成的盐。

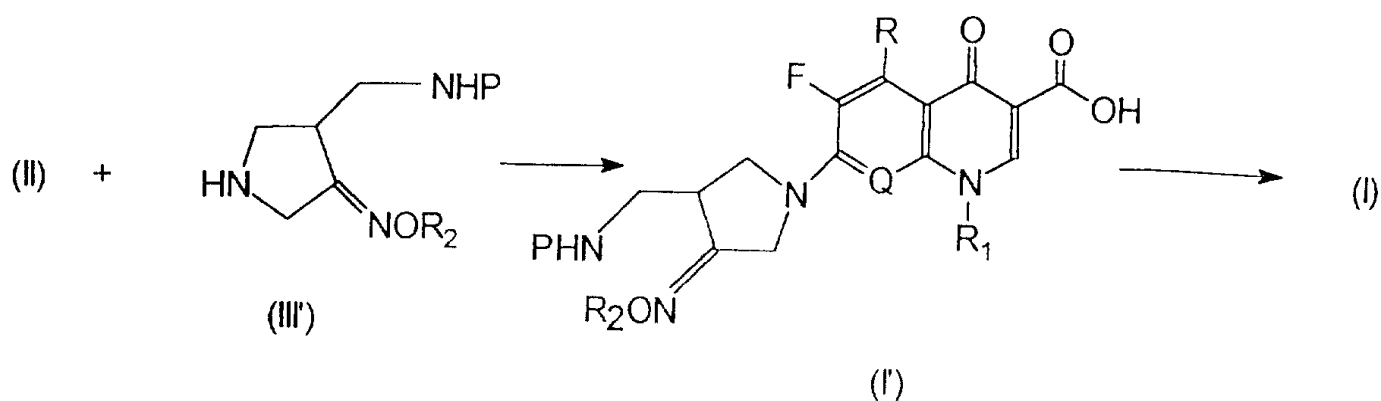
作为上述反应的溶剂，可使用对反应无不良影响的任何溶剂。优选使用乙腈、二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基亚砷 (DMSO)、吡啶或六甲基磷酰胺 (HMPA)。

该反应一般在酸接受体存在下进行。在此情形下，为了提高较昂贵的起始物 (II) 的反应效率，使用过量的反应物 (III)，例如相对起始物 (II) 为等摩尔量到 10 倍摩尔量，优选等摩尔量到 5 倍摩尔量。当使用过量反应物 (III) 时，反应后留下的未反应的式 (III) 化合物可回收并重新用于另一反应。优选用于该反应的酸接受体包括无机碱如碳酸氢钠、碳酸钾等，和有机碱如三乙胺、二异丙

基乙胺、吡啶、N,N—二甲基苯胺、N,N—二甲基氨基吡啶、1,8—二氮杂双环[5,4,0]十一碳—7—烯 (DBU)、1,4—二氮杂双环[2,2,2]辛烷 (DABCO) 等。

本发明的式 (I) 的化合物还可通过下述反应路线 2 所示的方法来制备, 其中将保护基 P 引入 R₃ 和 R₄ 为氢的式 (III) 化合物的 R₃ 和 R₄ 之一上, 制备其中氨基用 P 保护的式 (III') 化合物, 保护的式 (III') 化合物在与反应路线 1 中相同的条件下与式 (II) 化合物反应, 然后去除保护基 P 将形成的式 (I') 化合物脱保护, 形成目标式 (I) 化合物。

反应路线 2



在以上反应路线中;

R、R₁、R₂ 和 Q 如前述所定义, 及

P 代表氨基保护基。

如式 (III) 化合物在反应路线 1 中一样, 在反应路线 2 中, 可使用游离化合物形式的式 (III') 化合物, 或其与盐酸、氢溴酸或三

氟乙酸的盐。

常规用于有机化学领域中的并在反应后易于去除而不分解目标化合物的结构的任何保护基，可用作式(III')化合物中适宜的氨基保护基P。可用于此目的的保护基的具体例子包括甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、苯甲酰基、对甲苯磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧基羰基、苄氧基羰基、对甲氧基苄氧基羰基、三氟乙氧基羰基、 β -碘代乙氧基羰基、苄基、对甲氧基苄基、三苯甲基、四氢吡喃基等。

反应完成后，形成的式(I')化合物中存在的氨基保护基，可根据保护基的相关性质，通过水解、溶剂解或还原去除。例如，式(I')化合物在溶剂中在有或无酸或碱存在下在0—130℃温度下处理，脱去保护基。可用于此目的酸可提及无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸等，有机酸如乙酸、三氟乙酸、甲酸、甲苯磺酸等，或Lewis酸如三溴化硼、氯化铝等。用于该目的的碱，可使用碱金属或碱土金属的氢氧化物，如氢氧化钠、氢氧化钡等，碱金属碳酸盐如碳酸钠、碳酸钙等，碱金属醇盐如甲醇钠、乙醇钠等，或乙酸钠等。反应可在溶剂存在下进行，例如，水或有机溶剂如乙醇、四氢吡喃、二恶烷、乙二醇、乙酸等，或这种有机溶剂和水的混合物。如需要，该反应还可在无任何溶剂存在下进行。

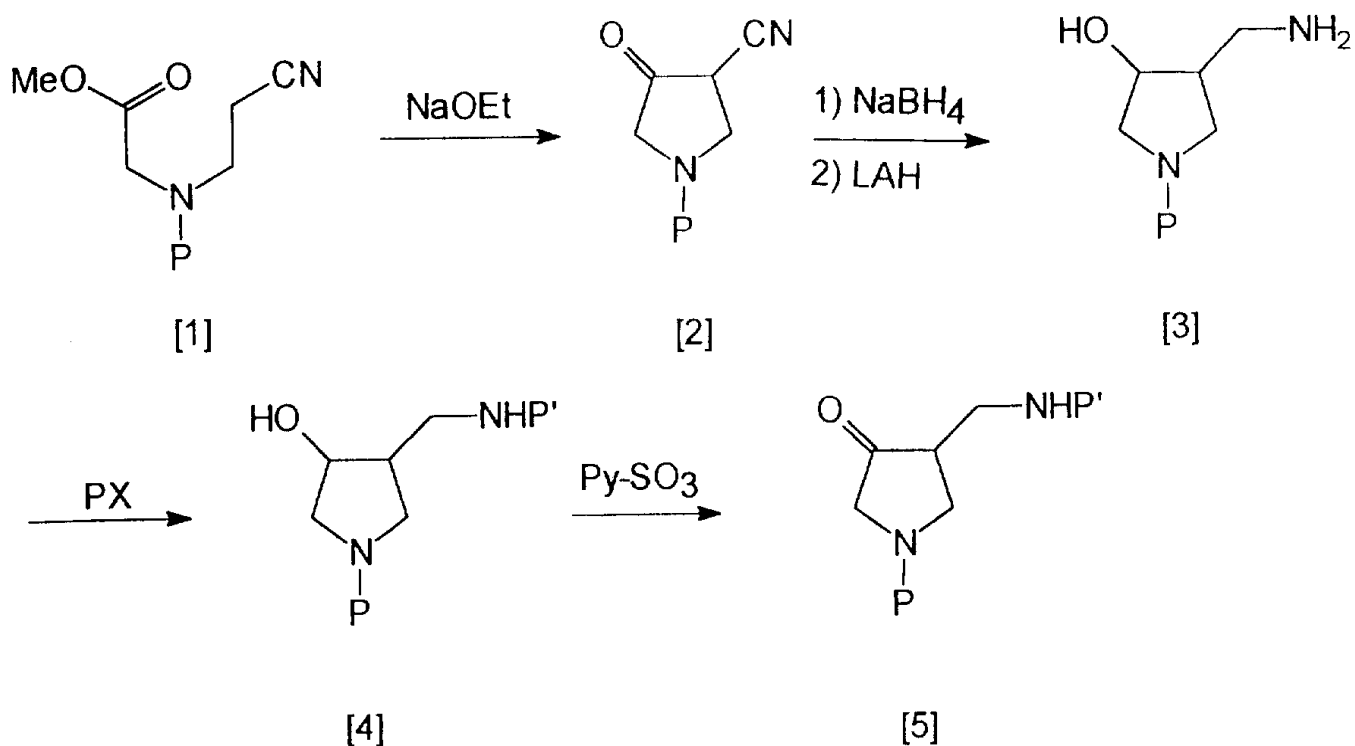
另外，当保护基为对甲苯磺酰基、苄基、三苯甲基、对甲氧基苄基、苄氧基羰基、对甲氧基苄氧基羰基、三氟乙氧基羰基、 β -碘代乙氧基羰基等时，这些基团可通过还原有效地去除。虽然去除保护基的还原反应条件随着相关保护基的性质而变化，但此还原一般用氢气流，在惰性溶剂中在催化剂如铂、钯、Raney镍等存在下于

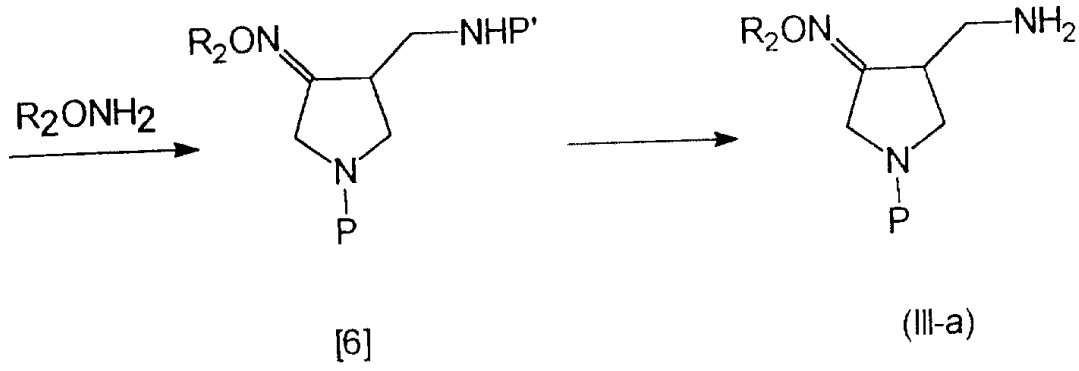
10—100℃温度下进行，或用金属钠或金属锂在氨水中于-50至-10℃温度下进行。

在本发明中用作起始物的式(II)化合物为已知化合物，并按现有出版物中已知的方法可容易地制得(见, J. M. Domagala 等, J. Med. Chem. 34, 1142 (1991); J. M. Domagala 等, J. Med. Chem. 31, 991 (1988); D. Bouzard等, J. Med. Chem. 35, 518 (1992))。

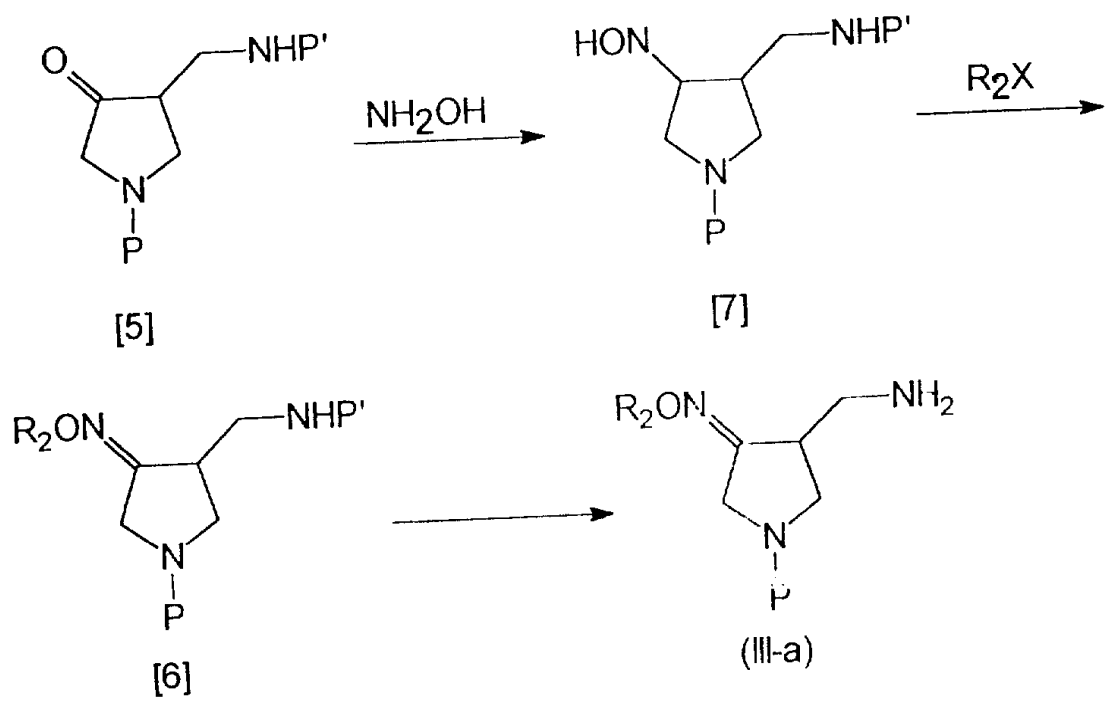
按照下述反应路线3、4和5所示的方法，可容易地制备本发明的另一起始物，式(III)化合物。

反应路线3





反应路线 4



在以上反应路线 3 和 4 中, 保护基 P 和 P' 相互独立地代表相同氨基保护基如式 (III') 化合物相关的 P 的定义, P 和 P' 可相同或不同; 及

Py 代表吡啶。

以下具体解释反应路线 3 和 4 中所示的方法。

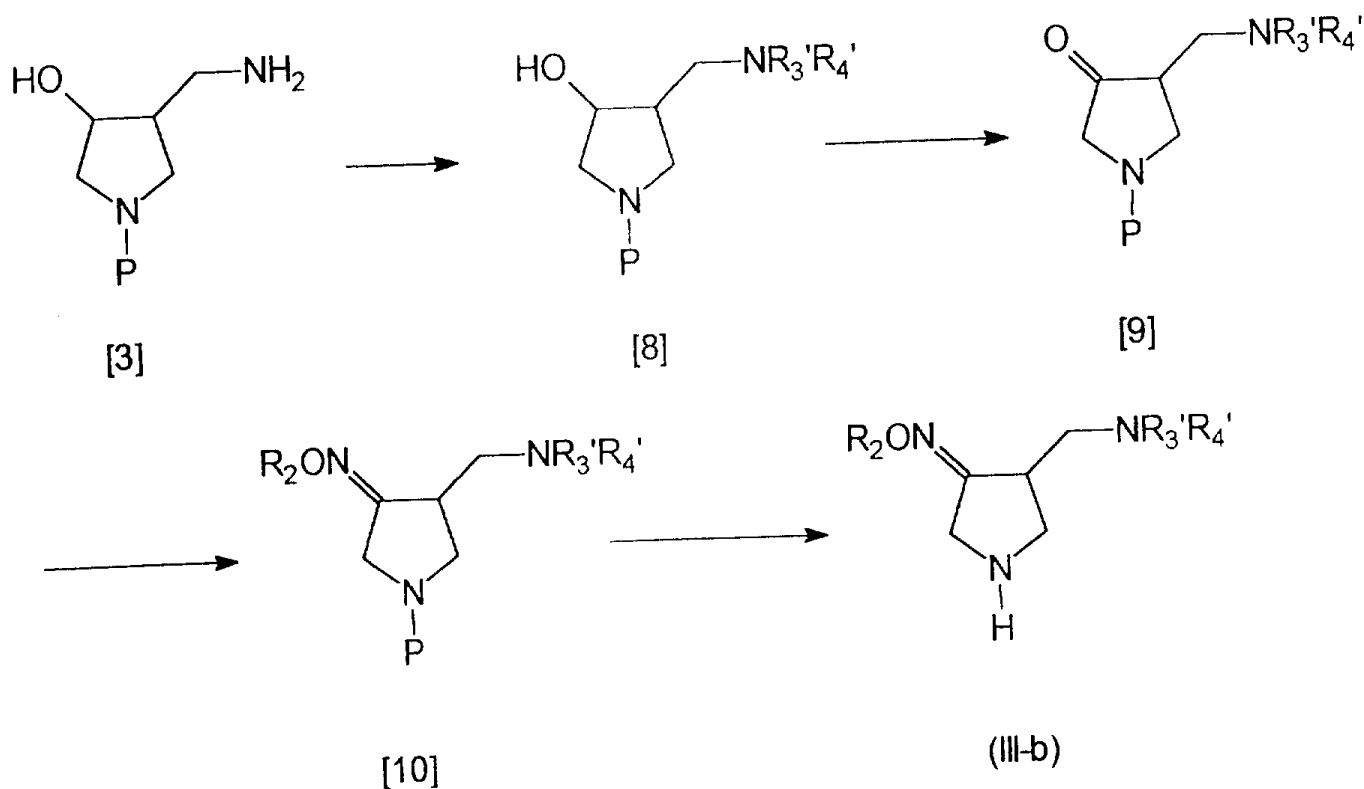
根据反应路线 3, 首先带有保护氨基的氰基酯 [1] 可在溶剂如乙醇中与乙醇钠反应, 得到 3—酮—4—氰基吡咯烷 [2]。形成的氰基吡咯烷 [2] 在铂催化剂存在下用氢气还原, 制备氨基醇 [3]。在此情形下, 氨基吡咯烷 [2] 可用其它还原剂还原制备氨基醇 [3]。例如, 可用锂铝氢、硼氢化钠—氯化钴复合物 ($\text{NaBH}_4\text{—CoCl}_3$) 或硼氢化钠 (NaBH_4) 还原酮基和氰基。另外, 还可以首先将酮基用硼氢化钠 (NaBH_4) 还原为羟基, 然后再用锂铝氢 (LAH) 还原氰基, 来合成氨基醇 [3]。然后, 选择性地保护如此制得的氨基醇 [3] 的氨基, 得到保护的胺 [4], 后者再在二甲基亚砷溶剂中用三氧化硫 (SO_3)—吡啶混合物处理 (见, Parkih, J. R. 和 Doering, W. V. K. J. Am. Chem. Soc, 1967, 89, 5505), 或用其它氧化剂氧化, 制备酮化合物 [5]。生成的酮化合物 [5] 再与式 R_2ONH_2 的氧取代的羟胺反应, 得到取代的脞化合物 [6], 根据保护基的种类选择适当的方法将其脱保护, 得到其中 R_3 和 R_4 为氢的式 (III) 脞化合物, 即式 (III—a) 化合物。

另外, 根据反应路线 4 中所示方法, 酮化合物 [5] 与羟胺反应得到脞化合物 [7], 化合物 [7] 与适当的式 R_2X 亲电化合物 (其可引入所期望的 R_2 基团) 在碱存在下反应, 制备式 [6] 的脞衍生物, 然后用反应路线 3 中的相同方法, 根据保护基的种类选择适当的方

法将其脱保护，制备所期望的脲化合物 (III-a)。

可用下述反应路线 5 制备其中吡咯烷 4-位上的 R_3 和 R_4 为氨基甲基而不为氢的式 (III) 化合物，即式 (III-b) 化合物。

反应路线 5



在以上反应路线中：

R_3' 和 R_4' 同与式 (I) 化合物相关的 R_3 和 R_4 的定义，只是它们不为氢。

根据反应路线 5 的方法，首先胺化合物 [3] 用 C_{1-3} 醛处理，然后还原，得到取代的胺化合物 [8]，生成的胺化合物 [8] 用三氧化硫 (SO_3)—吡啶混合物在二甲基亚砷溶剂中处理，或用其它氧化剂氧化，得到酮化合物 [9]。用反应路线 3 和 4 中处理酮化合物 [5] 的相同方法，处理所生成的酮化合物 [9]，合成了所希望的式 (III-b) 化合物。

在下列制备例中将更具体地解释上述合成方法。

本发明还提供含有如上所定义的式 (I) 新化合物, 或其药学上可接受的盐作为活性成分, 以及药学上可接受的载体的抗菌组合物。当这种抗菌组合物用于临床目的时, 可通过式 (I) 化合物与药学上可接受的情性载体结合将其配制成口服、非胃肠施用或局部施用的固体、半固体或液体药物制剂。可用于该目的药学上可接受的情性载体可为固态或液态。可制备粉剂、片剂、可分散粉剂、胶囊、扁囊剂、栓剂和软膏形式的固体或半固体药物制剂, 在此情形下通常使用固态载体。可使用的固态载体优选为选自稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、膨胀剂等中的一种或多种物质, 或可为包封物质。在粉状制剂中, 在载体中含有 5% 或 10% 到 70% 的微粒化活性成分。适宜的固态载体的具体实例包括碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、蔗糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄嗜胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低沸点蜡、可可脂等。由于它们易于给药, 片剂、粉剂、扁囊剂和胶囊代表最有利的口服固体制剂。

液体制剂包括溶液、悬液和乳液。例如, 非胃肠道给药的可注射制剂可为水或水—丙二醇溶液形式, 调节其等渗度, pH 等使适于活体的生理条件。液体制剂还可制成在聚乙二醇水溶液中的溶液形式。可通过将活性成分溶解在水中, 再加入适当的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂, 来制备口服水溶液。可将微粒化的活性成分分散在粘性物质如天然或合成胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和其它已知悬浮剂中制备适于口服的水悬液。

为了易于给药及剂量均一, 将上述药物制剂配制成剂量单位形式是特别有利的。制剂的剂量单位形式指适于作为单一剂量的物理

分离单位，每个单位含有产生所期望的治疗效果的计算好的预定量的活性成分。这种剂量单位形式可为包装形式，如片剂、胶囊或装在小管或小瓶中的粉剂，或装在管或瓶中的软膏、凝胶或霜剂。

虽然剂量单位形式中所含活性成分的量可以变化，但一般根据所选择活性成分的效力，调节在1—100mg范围内。

当本发明的式(I)活性化合物用作治疗细菌感染的药物时，优选在第一阶段给以的6—14mg/kg体重的量。但给药剂量可随着病人的需要、欲治疗的感染的严重性、所选化合物等而变化。

本领域技术人员可按常规方法确定适于某种情况的优选剂量。一般，开始治疗的量低于活性成分的最佳剂量，然后逐渐增加给药剂量，直到达到最佳治疗效果。为方便起见，总的日剂量可分成几部分，分数次给药。

如上所述，本发明化合物对包括革兰氏阴性和革兰氏阳性菌株的各种致病生物有强抗菌活性和宽的抗菌谱。本发明化合物对革兰氏阴性株的抗菌活性与已知抗菌剂如环丙氟氧沙星的活性可比或更高，特别是，本发明化合物对革兰氏阳性菌株的抗菌活性远高于已知抗菌剂的活性。另外，本发明化合物还对耐已知喹诺酮化合物的菌株显示非常强的抗菌活性。

至于药代动力学性能，与已知喹诺酮化合物相比，本发明化合物具有高水溶性，因此在活体内能够被良好地吸收，表现非常高的生物利用度。本发明化合物的生物半衰期远远长于已知喹诺酮化合物的半衰期，因此，本发明化合物可以一天给药一次，适于用作抗菌药。

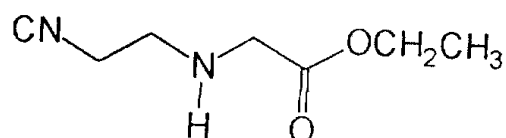
另外，因为本发明化合物的毒性低，它可有效地用于预防和治

疗恒温动物包括人类中由细菌感染所引起的疾病。

在下列实施例中，将更具体地解释本发明。但应理解，下列制备例和实施例旨在说明本发明而不对本发明的范围构成任何限制。

制备例 1

(2—氰基—乙基氨基) 乙酸乙酯的合成

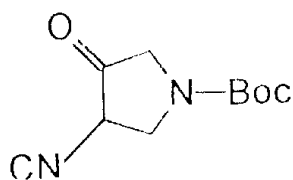


将 139.6g (1mol) 甘氨酸乙酯盐酸盐溶解在 80ml 蒸馏水中，向此溶液中加入 67.3g (1.2mol 当量) 氢氧化钾的 230ml 水溶液。然后，在 50—60°C 下加热并搅拌下，向反应溶液中加入 106.2g (2mol 当量) 的丙烯腈。加热下搅拌反应混合物 5 小时，分出有机层。水层用乙醚萃取，萃取液与上述分出的有机层合并。合并的有机层用无水硫酸镁干燥、过滤。减压浓缩滤液，除去溶剂。减压蒸馏残余物 (100—150°C/10.25 托)，得到 65.6g (收率：48%) 标题化合物。
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) : δ 4.20 (2H, q), 3.48 (2H, s),

2.96 (2H, t), 2.54 (2H, t), 1.30 (3H, t)

制备例 2 MS (FAB, m/e) : 157 (M+H)

4—氰基—1—(N—叔丁氧羰基)—吡咯烷—3—酮的合成



在上式及以下各式中，Boc 代表叔丁氧羰基。将 29g (0.186mol) 制备例 1 中制得的化合物溶解在 200ml 氯仿中，将形成的溶

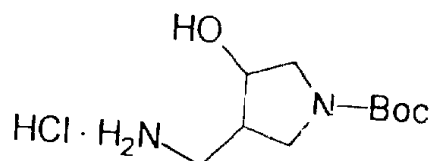
液置于1升的烧瓶中。然后，向其中加入45g (1.1mol当量) 二叔丁氧羰基二碳酸酯，在室温下搅拌反应混合物17小时。浓缩反应溶液，残余物用250ml绝对乙醇稀释。在加热回流下将形成的溶液加到乙醇钠溶液中，后者是将6g金属钠(Na)片加到220ml绝对乙醇中制得的。反应在加热回流下再继续进行1小时。减压浓缩反应溶液，残余物用水稀释，再用二氯甲烷洗涤。分出有机层，水层用1N HCl调节pH至4，用乙酸乙酯萃取。萃取液用无水硫酸镁干燥，过滤。浓缩滤液，得到化学计量的标题化合物粗品。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) : δ 4.5-3.5(5H, m), 1.5(9H, s)

MS (FAB, m/e) : 211 (M+H)

制备例3

4-氨基甲基-1-(N-叔丁氧羰基)吡咯烷-3-醇盐酸盐的合成



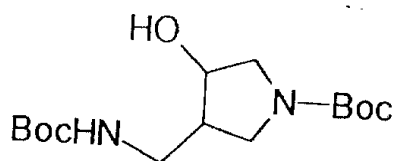
将3g (14mmol) 制备例2中制得的化合物溶解在357ml绝对乙醇和7ml氯仿的混合物中，将形成的溶液置于烧瓶中。然后向其中加入催化量的氧化铂(PtO_2)。减压除去反应瓶中的空气后，在室温下搅拌反应混合物17小时，同时从充满氢气的气球向其中喷入氢气。过滤反应溶液，浓缩滤液，得到化学计量的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) : δ 8.0(2H, bs), 3.5-2.0(7H, m),
3.3(2H, s), 1.38(9H, s)

MS (FAB, m/e) : 217(M+H)

制备例4

4—(N—叔丁氧羰基)氨基甲基—1—(N—叔丁氧羰基)吡咯烷—3—醇的制备



方法 A:

将 20g (0.094mol) 制备例 3 制得的化合物溶解在 456ml 二噁烷和 268ml 蒸馏水的混合物中, 用 1N 氢氧化钠溶液调节此溶液到 pH9。然后, 向其中加入 30.9g (1.5mol 当量) 二叔丁氧羰基二碳酸酯, 在室温下搅拌反应混合物 30 分钟, 减压浓缩。用二氯甲烷稀释残余物。向反应溶液中加入水后, 分出有机层, 调节水层 pH 至 4, 用二氯甲烷萃取。将萃取液与上述分出的有机层合并, 合并后的溶液用无水硫酸镁干燥, 浓缩。残余物经柱层析纯化, 得到 17g (收率: 57%) 标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) : δ 4.95(1H, m), 4.1(1H, m), 3.5(2H, m),
3.3-3.0(4H, m), 2.1(1H, m), 1.45(18H, s)

MS (FAB, m/e) : 317(M+H)

方法 B:

将 10g (0.047mol) 制备例 2 中制得的化合物置于 1L 烧瓶中, 然后加入 500ml 干燥四氢呋喃溶解。用冰—氯化钠浴将此溶液冷却至 -3°C , 然后 20 分钟内向其中分批加入 3.8g (0.094mol) 锂铝氢 (LAH)。加完后, 在冰浴下搅拌反应混合物 1 小时。当反应完成后, 向反应混合物中小心地相继加入 4ml 水、4ml 15% 氢氧化钠水溶液和 12ml 水。在室温下, 剧烈搅拌整个混合物 3 小时, 加入 10g 无水

硫酸镁。搅拌该混合物，然后过滤，浓缩滤液，得到化学计量的产物。形成的产物用 200ml 二噁烷—水（体积比 2：1）稀释，室温下向其中加入 12.3g (0.056mol) 二叔丁氧羰基二碳酸酯。室温搅拌反应溶液 1 小时完成反应，浓缩。再次用乙酸乙酯稀释残余物，用饱和氯化钠水溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥，过滤。浓缩滤液，残余物用柱层析纯化，洗脱液为己烷—乙酸乙酯（体积比 2：1），得到 8.2g（收率：55%）标题化合物。

方法 C:

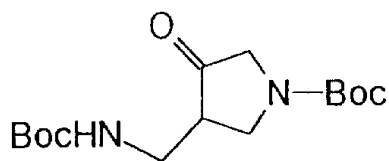
将 210g (1mol) 制备例 2 中制得的化合物溶解在 4 升甲醇中，将此溶液置于装有温度计的 6L 反应器中。用干冰—丙酮浴冷却，使反应器内温为 10℃。1.5 小时内向其中分批加入 76g (2mol) 硼氢化钠 (NaBH_4)，同时保持容器内温为 10—13℃。加入完毕后，再在相同温度下搅拌反应混合物 30 分钟，使所有的酮还原为醇。然后，10 分钟内向其中加入 243g (1mol) 氯化钴水合物。反应结束后，将形成的固体复合物溶解在 4 升氨水中，用 8 升水稀释该溶液，用乙酸乙酯萃取。用饱和盐水洗涤有机层，用无水硫酸镁干燥，过滤。浓缩滤液，与 1.5 升二噁烷和 0.5 升蒸馏水的混合物混合。向其中加入 212g 二叔丁氧羰基二碳酸酯，在室温下搅拌整个混合物 2 小时。反应结束后，减压浓缩反应混合物，再用二氯甲烷稀释，用水洗，用无水硫酸镁干燥，过滤。浓缩滤液，用硅胶柱层析纯化（洗脱液：己烷—乙酸乙酯，2：1 V/V），得到 202g（收率：64%）标题化合物。

方法 D: 将 10g (0.047mol) 制备例 2 中制得的化合物置于 1L 烧瓶中，加入 500ml 甲醇溶解。用冰浴冷却该溶液，在 20 分钟内向其中分批加入 3.6g (0.094mol) 硼氢化钠。再搅拌反应混合物 30 分钟

以完成反应，减压浓缩，用乙酸乙酯稀释，用水洗，用无水硫酸镁干燥，过滤。浓缩滤液，得到其中酮基被还原为醇的化合物。将 10.1g (0.047mol) 生成的醇化合物溶解在 200ml 干燥的四氢呋喃中，用冰—盐浴将此溶液冷却至 -5°C 。在 20 分钟内向其中加入 2.6g (0.066mol) 锂铝氢。在相同温度下再搅拌反应混合物 30 分钟，以完成反应，向其中依次加入 2.6ml 水、2.6ml 15% 氢氧化钠和 7.8ml 水。在室温下搅拌该混合物 1 小时。加入 6g 无水硫酸镁后，再搅拌此混合物 30 分钟，过滤。浓缩滤液，得到产物。该产物用 200ml 二恶烷—水 (2:1 V/V) 稀释，向其中分批加入 12.3g (0.056mmol) 二叔丁氧羰基二碳酸酯。搅拌该混合物 30 分钟以完成反应，然后浓缩，用乙酸乙酯稀释，用饱和盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥，过滤。浓缩滤液，残余物用柱层析纯化，得到 12.3g (收率: 83%) 标题化合物。

制备例 5

4—(N—叔丁氧羰基)氨基甲基—1—(N—叔丁氧羰基)吡咯烷—3—酮的合成



将 14g (0.044mol) 制备例 4 中制得的化合物溶解在 64ml 二甲基亚砜中，并加入 18.5ml (3mol 当量) 三乙胺。冰浴冷却该混合物。当反应烧瓶的壁开始凝固时，向其中分批加入 12.7g (1.8mol 当量) 吡啶—三氧化硫 (Py—SO₃) 氧化剂。加完后，去除冰浴，在室温搅拌反应溶液 3 小时，用水稀释，用乙酸乙酯萃取。萃取物用无

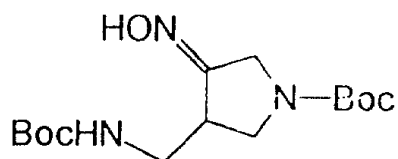
水硫酸镁干燥，浓缩，得到化学计量的标题化合物粗品。

^1H NMR (CDCl_3 , ppm) : δ 4.95(1H, bs), 4.15-2.7(6H, m), 2.8
(1H, br), 1.45(9H, s), 1.40(9H, s)

MS (FAB, m/e) : 315 (M+H)

制备例 6

1—(N—叔丁氧羰基)—4—(N—叔丁氧羰基)氨基甲基—吡咯烷
—3—酮肟的制备



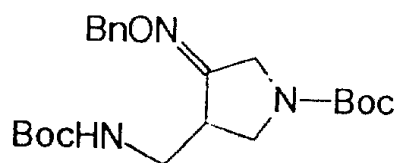
将 300mg 制备例 5 中制得的化合物溶解在 6ml 95%乙醇和 3ml 四氢呋喃 (THF) 的混合物中，将此溶液置于 30ml 反应器中。向其中加入 232mg (3.5mol 当量) 的盐酸羟胺 ($\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$)，再加入溶解在 1.5ml 蒸馏水中的 281mg (3.5mol 当量) 碳酸氢钠。油浴中于 40°C 搅拌反应混合物 40 分钟，以完成反应，冷却并减压浓缩。用二氯甲烷稀释残余物，用饱和氯化钠水溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥，过滤。浓缩滤液，残余物进行硅胶柱层析，用己烷—乙酸乙酯 (1:1/V/V) 洗脱，得到 230mg (收率: 73%) 标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3 , ppm) : δ 9.70(1H, bs), 5.05(1, bs), 4.2(2H, br), 3.83(1H, m), 3.5-3.2(3H, m), 3.0(1H, m), 1.42(18H, s)

MS (FAB, m/e) : 330(M+H)

制备例 7

1—(N—叔丁氧羰基)—4—(N—叔丁氧羰基)氨基甲基—吡咯烷
—3—酮—苄基肟的制备



向 15ml 二氯甲烷中加入 659mg 制备例 6 制得的化合物、193mg 四正丁基铵溴化物和 855mg 溴化苄，再加入 5ml 15% 氢氧化钠溶液。在室温下搅拌反应混合物 30 分钟。分离有机层，用无水硫酸镁干燥，过滤。减压蒸馏滤液，残余物用玻璃柱层析纯化，得到 776mg (收率：92%) 标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3 , ppm) : δ 7.38 (5H, m), 5.13 (2H, s), 4.92 (1H, m), 4.13 (2H, m), 3.76 (1H, m), 3.41 (1H, m), 3.25 (2H, m), 3.02 (1H, m), 1.50 (9H, s), 1.49 (9H, s)

MS (FAB, m/e) : 420 (M+H)

制备例 8—17

下面表 1 中所列的胺化合物除了用相应的具有表 1 中所示 R_2 结构的苄基溴衍生物代替苄基溴外，按制备例 7 相同的步骤制备。

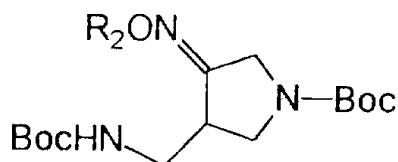
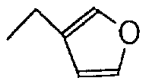
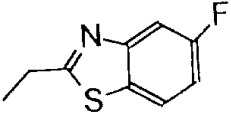
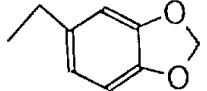
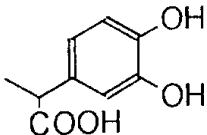
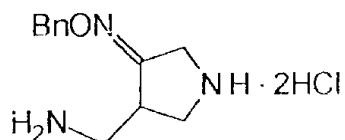


表 1: 制备例8 - 17

| 制备例 | R ₂ | NMR(CDCl ₃), δ(ppm) | FAB MS(M+H) |
|-----|---|---|-------------|
| 8 | 4-硝基苄基 | 8.2(2H,m), 7.4(2H,m), 5.2(2H,s), 4.9(1H,s), 4.2(2H,m), 3.8(1H,m), 3.5-3.2(3H,m), 3.0(1H,m), 1.5(18H,s) | 465 |
| 9 | 4-甲氧基苄基 | 7.3(2H,m), 6.9(2H,m), 5.0(2H,s), 4.9(1H,s), 4.1(2H,m), 3.8(3H,s), 3.75(1H,m), 3.5-3.0(4H,m), 1.45(18H,s) | 450 |
| 10 | 4-氟苄基 | 7.3(2H,m), 7.0(2H,m), 5.0(2H,s), 4.8(1H,br), 4.2(2H,m), 3.9(1H,m), 3.4(3H,m), 3.0(1H,m), 1.46(18H,s) | 438 |
| 11 | 4-叔丁基苄基 | 7.4-7.3(4H,m), 5.1(2H,s), 5.0(1H,s), 4.1(2H,m), 3.8(1H,m), 3.6-3.0(4H,m), 1.45(18H,s), 1.3(9H,s) | 476 |
| 12 | 2-氰基苄基 | 7.8-7.3(4H,m), 5.3(2H,s), 5.0(1H,bs), 4.2(2H,s), 3.9(1H,m), 3.6-3.2(3H,m), 3.0(1H,s), 1.5(18H,s) | 445 |
| 13 | 3-吡啶基甲基 | 8.6(2H,m), 7.7(1H,m), 7.3(1H,m), 5.1(2H,s), 4.9(1H,s), 4.1(2H,m), 3.8(1H,m), 3.6-3.2(3H,m), 3.0(1H,m), 1.5(18H,s) | 421 |
| 14 |  | 7.4(2H,m), 6.5(1H,m), 4.9(2H,s), 4.9(1H,s), 4.1(2H,m), 3.8(2H,m), 3.2(3H,m), 1.5(18H,s) | 410 |
| 15 |  | 7.7(2H,m), 7.2(1H,m), 5.5(1H,s), 5.0(1H,s), 4.2(2H,m), 3.8(1H,m), 3.6-3.1(4H,m), 1.5(18H,s) | 495 |
| 16 |  | 6.9(3H,m), 6.0(2H,m), 5.0(3H,m), 4.1(2H,m), 3.8(1H,m), 3.6-3.2(3H,m), 3.0(1H,m), 1.5(18H,s) | 464 |
| 17 |  | 7.3-7.0(3H,m), 6.8(1H,s), 5.1(1H,s), 4.2(2H,m), 3.8(1H,m), 3.5-3.0(4H,m), 1.6-1.4(27H,s) | 496 |

制备 18

合成 4-氨基甲基-吡咯烷-3-酮-苄基肟二盐酸盐



将 20ml 甲醇冷却到 5℃, 然后往其中缓慢加入 10ml 乙酰氯。搅拌该混合物 30 分钟, 然后往其中加入溶于 10ml 甲醇的制备例 7 制备的 990mg 化合物。该反应混合物室温搅拌 50 分钟, 减压浓缩。残余物用乙酸乙酯洗涤, 干燥后得到 648mg (产率: 94%) 呈黄色固体的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) : δ 10.0(1H, m), 8.35(2H, m), 7.40(5H, m), 5.18(2H, s), 4.00(2H, m), 3.69(1H, m), 3.40(2H, m), 3.12(2H, s)

MS (FAB, m/e) : 220(M+H)

制备例 19—28

下面表 2 中所列的化合物按制备例 18 的相同步骤, 由制备例 8—17 制备的化合物制得:

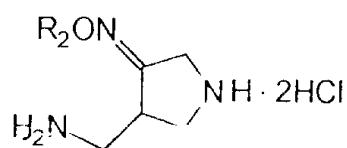
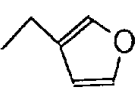
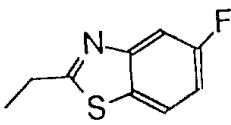
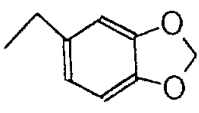
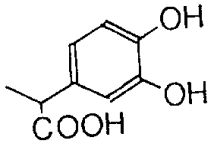
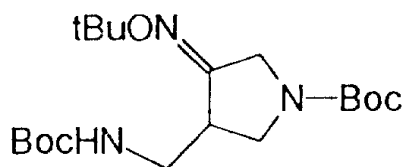


表2: 制备例 19-28

| 制备例 | R ₂ | NMR(CDCl ₃), δ(ppm) | FAB MS(M+H) |
|-----|---|--|-------------|
| 19 | 4-硝基苄基 | 10.3-10.1(2H,s), 8.3(3H,s), 8.2(2H,d), 7.7(2H,d), 5.3(2H,s), 4.1(2H,m), 3.7(1H,m), 3.4(2H,m), 3.1(2H,m) | 265 |
| 20 | 4-甲氧基苄基 | 10.2-10.0(2H,s), 8.4(3H,s), 7.3(2H,d), 6.9(2H,d), 5.0(2H,s), 3.9(2H,m), 3.73(3H,s), 3.7(1H,m), 3.4(2H,m), 3.1(2H,m) | 250 |
| 21 | 4-氟苄基 | 10.2(2H,s), 8.4(3H,s), 7.3(2H,m), 7.2(2H,m), 5.1(2H,s), 3.9(2H,m), 3.7(1H,m), 3.4(2H,m), 3.1(2H,m) | 238 |
| 22 | 4-叔丁基苄基 | 10.2(2H,s), 8.4(3H,s), 7.4-7.3(4H,m), 5.1(2H,s), 3.9(2H,m), 3.7(1H,m), 3.2(2H,m), 3.1(2H,m), 1.3(9H,s) | 276 |
| 23 | 2-氰基苄基 | 10.2-10.0(2H,s), 8.2(3H,s), 7.9-7.5(4H,m), 5.3(2H,s), 4.0(2H,m), 3.7(1H,m), 3.2(2H,m), 3.1(2H,m) | 245 |
| 24 | 3-吡啶基甲基 | 10.3(1H,s), 10.1(1H,s), 8.9(1H,s), 8.8(1H,m), 8.5(1H,d), 8.4(3H,m), 8.0(1H,m), 5.4(2H,s), 4.0(2H,m), 3.7(1H,m), 3.4(2H,m), 3.1(2H,m) | 221 |
| 25 |  | 10.3(2H,s), 8.4(3H,s), 7.6(1H,s), 6.4(1H,s), 5.0(2H,s), 4.0(2H,m), 3.8(1H,m), 3.4(2H,m), 3.1(2H,m) | 210 |
| 26 |  | 10.3(2H,s), 8.3(3H,s), 8.1(1H,m), 7.9(1H,m), 7.4(1H,m), 5.5(2H,s), 4.1(2H,m), 3.9(1H,m), 3.14(2H,m), 3.1(2H,m) | 295 |
| 27 |  | 10.2(2H,s), 8.3(3H,s), 7.0(3H,m), 6.3(2H,s), 5.3(2H,m), 4.1(2H,m), 3.9(1H,m), 3.4-3.2(2H,m), 3.1(2H,m) | 264 |
| 28 |  | 10.3-10.2(2H,s), 8.4(3H,s), 8.0-7.3(3H,m), 7.0(1H,s), 4.2(2H,m), 3.8(1H,m), 3.5-3.2(3H,m), 3.0(1H,m) | 296 |

制备例 29

合成 1-(N-叔丁氧羰基)-4-(N-叔丁氧羰基)氨基甲基-吡咯烷-3-酮叔丁基脞



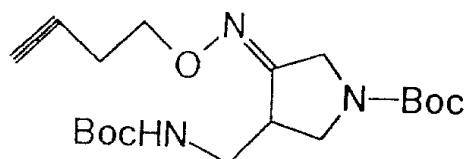
将 300mg 制备例 5 制备的化合物溶于 6ml 95%乙醇和 3ml 四氢呋喃的混合物中,然后将该溶液加入 30ml 反应容器中。往其中加入 487mg (3.5 摩尔当量) 邻-叔丁基羟基胺盐酸盐,然后再加入溶于 1.5ml 蒸馏水的 281mg (3.5 摩尔当量) 的碳酸氢钠。所得反应混合物在油浴中于 40℃ 搅拌 40 分钟以完成该反应,然后冷却,减压浓缩,用二氯甲烷稀释,用饱和氯化钠水溶液洗涤,于无水硫酸镁上干燥,然后过滤。浓缩滤液,残余物进行硅胶柱层析,用己烷-乙酸乙酯 (1:1 体积) 洗脱,得 285mg (产率 80%) 标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) : δ 5.10 (1H, bs), 4.05 (2H, s), 3.71 (1H, dd), 3.43 (1H, br), 3.2 (2H, m), 3.0 (1H, m), 1.42 (18H, s), 1.30 (9H, s)

MS (FAB, m/e) : 386 (M+H)

制备例 30

合成 1-(N-叔丁氧羰基)-4-(N-叔丁氧羰基)氨基甲基-吡咯烷-3-酮 3-丁炔基脞



A. 合成 3—丁炔基羟基胺

将 0.35g (5mmol) 3—丁炔醇, 0.86g (5.25mmole) N—羟基邻苯二甲酰亚胺和 1.44g (5.5mmole) 三苯基膦溶于 15ml 无水四氢呋喃, 然后 30 分钟内往其中加入 1.05g (6mmole) 偶氮二羧酸二乙酯。该混合物于室温搅拌 10 分钟, 然后减压蒸馏以除去溶剂。往残余物中加入 50ml 乙酸乙酯—己烷 (1:1 V/V)。滤去沉淀出的固体, 浓缩滤液。残余物用柱层析 (己烷—乙酸乙酯 9:1 V/V) 纯化。得到的白色固体 [0.54g, 产率 50%, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm): δ 7.85 (2H, m), 7.75 (2H, m), 4.2 (2H, t), 2.8 (2H, dd), 2.5 (2H, dd), 2.1 (1H, s), FAB MS (POS) : $[\text{M}+\text{H}]^+=216$] 溶于 12ml 二氯甲烷, 往其中滴加用 4ml 甲醇稀释的 0.25g (5mmole) 水合肼。滤掉沉淀的固体, 于低温减压浓缩滤液, 得 0.2g (产率: 93%) 标题化合物

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) : δ 9.5 (2H, br), 4.5 (2H, t), 2.8 (2H, m),
2.4 (2H, m), 2.05 (1H, s)

MS (FAB, m/e) : 86 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

B. 合成标题化合物

将 0.45g (1.43mmole) 制备例 5 制得的化合物和 0.2g (2.35mmole) 3—丁炔基羟基胺溶于 5ml 甲醇并于 60°C 反应 12 小时。减压浓缩反应液, 残余物进行柱层析 (乙酸乙酯—己烷 1:4, V/V), 得 0.59g (化学计算量) 的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) : δ 5.0 (1H, m), 4.15 (2H, t), 4.5 (2H, s),
3.75 (1H, m), 3.6-3.2 (3H, m), 3.0 (1H, m),

2.5(2H, m), 2.0(1H, s), 1.45(18H, s)

FAB MS (POS) : 382(M+H)⁺

制备例 31—36

下面表 3 中所列胺化合物除用相应醇衍生物（其带有下面表 3 中所代表的 R₂ 基团）代替 3—丁炔醇外，按制备例 30 的同样步骤制备。

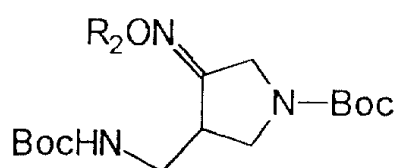
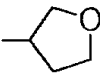
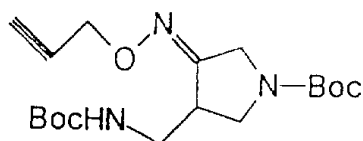


表 3: 制备例 31-36

| 制备例 | R ₂ | ¹ H NMR(CDCl ₃), δ(ppm) | FAB MS(M+H) |
|-----|---|---|-------------|
| 31 | 异丙基 | 5.0(1H,br), 4.1(2H,s), 4.0(1H,m), 3.4(1H,m), 3.55-3.25(3H,m), 3.0(1H,m), 1.55(18H,s), 1.0(6H,d) | 372 |
| 32 | 环丁基 | 4.7(1H,m), 4.2(2H,s), 3.8(1H,m), 3.4(1H,m), 3.3(2H,m), 3.0(1H,m), 2.3(2H,m), 2.1(2H,m), 1.8(1H,m), 1.6(1H,m), 1.5(18H,s) | 384 |
| 33 | 环戊基 | 4.7(1H,m), 4.1(2H,m), 3.7(1H,m), 3.4(1H,m), 3.3(2H,m), 3.0(1H,m), 1.8(4H,m), 1.7(4H,m), 1.6(18H,s) | 398 |
| 34 |  | 5.0-4.8(1H,m), 4.3-3.7(6H,m), 3.3(2H,m), 3.0(1H,m), 2.1(2H,m), 1.5(18H,s), 1.3(2H,m) | 400 |
| 35 | 环丙甲基 | 5.1(1H,br), 4.1(2H,m), 3.9(2H,m), 3.8(1H,m), 3.5(1H,m), 3.3(2H,m), 3.0(1H,m), 1.5(18H,s), 1.1(1H,m), 0.6(2H,s), 0.3(2H,s) | 384 |
| 36 | 异丁基 | 5.05(1H,br), 4.15(2H,s), 4.1(2H,d), 3.6(2H,m), 3.3(1H,m), 3.0(2H,m), 2.5(1H,m), 1.5(18H,s), 1.05(6H,d) | 386 |

制备例 37

合成 1—(N—叔丁氧羰基)—4—(N—叔丁氧羰基)氨基甲基—吡咯烷—3—酮炔丙基肟



将 659mg 制备例 6 制备的化合物, 193mg 溴化四正丁基铵和 855mg 炔丙基溴加到 15ml 二氯甲烷中, 往其中加入 5ml 15% 氢氧化钠水溶液。所得混合物在室温搅拌 30 分钟。分出有机层, 用无水硫酸镁干燥, 然后过滤。减压蒸馏滤液, 残余物用玻璃柱层析纯化, 得 776mg (产率: 92%) 标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3 , ppm) : δ 4.92(1H, m), 4.13(2H, m), 3.76(1H, m), 3.41(1H, m), 3.25(2H, m), 3.02(1H, m), 1.50(9H, s), 1.49(9H, s)

MS (FAB, m/e) : 368(M+H)

制备例 38—40

下面表 4 中所列胺化合物除用相应烷基衍生物 (其带有表 4 中所示的 R_2 基团) 代替 3—丁炔醇外, 按制备例 37 的同样步骤制备。

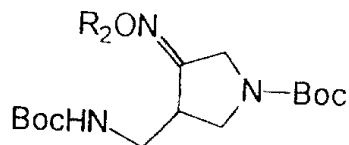
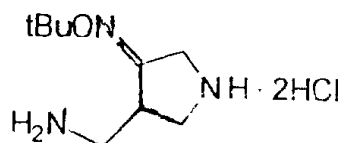


表 4: 制备例 38 和 39

| 制备例 | R ₂ | ¹ H NMR(CDCl ₃), δ(ppm) | FAB MS(M+H) |
|-----|----------------|---|-------------|
| 38 | 甲氧甲基 | 5.15-4.9(3H), 4.15(2H,m), 3.75(1H,m), 3.5-3.2(5H), 3.0(1H,m), 1.5(18H,s) | 374 |
| 39 | 2-氯乙基 | 4.9(1H,m), 4.3(2H,t), 4.1(2H,s), 3.7(3H,m), 3.6(1H,m), 3.5-3.0(3H,m), 1.45(18H,s) | 392 |

制备例 40

合成 4-氨基甲基-吡咯烷-3-酮叔丁基脒二盐酸盐



将 5ml 甲醇冷却到 0℃，往其中缓慢加入 3ml 乙酰氯。该混合物搅拌 10 分钟，往其中加入溶于 10ml 甲醇的制备例 29 制备的 640mg 化合物。反应混合物于室温搅拌 20 分钟，然后减压浓缩。过滤残余物用乙醚洗涤，然后干燥，得 390mg (产率: 91%) 呈白色固体的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) : δ 10.0-9.6(2H, bsX2), 8.20(3H, br),
3.90(2H, dd), 3.61(1H, bs), 3.40(2H, bs),
3.12(2H, bs), 1.25(9H, s)

MS (FAB, m/e) : 186(M+H)

制备例 41—50

表 5 所列的制备例 41—50 的化合物按制备例 40 的相同步骤，由制备例 30—40 制备的化合物来制备。

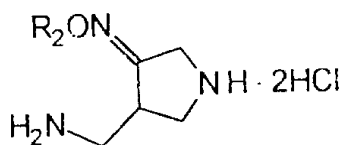
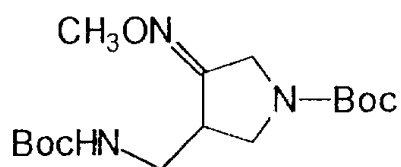


表 5: 制备例 41 - 50

| 制备例 | R ₂ | ¹ H NMR(CDCl ₃), δ(ppm) | FAB MS(M+H) |
|-----|---|--|-------------|
| 42 | 异丙基 | 10.1-9.8(2H,br), 8.3(3H,br), 4.4(1H,m), 3.9(2H,d), 3.7(1H,m), 3.3(2H,s), 3.1(2H,m), 1.2(6H,d) | 172 |
| 43 | 环丁基 | 10.2-9.8(2H,br), 8.2(3H,br), 4.8(1H,m), 4.3(2H,s), 3.7(1H,m), 3.6-3.2(3H,m), 3.0(1H,m), 1.8(2H,m), 1.7(2H,m), 1.5(1H,m), 1.45(1H,m) | 184 |
| 44 | 环戊基 | 10.2-9.8(2H,br), 8.2(3H,br), 4.7(1H,m), 4.3(2H,s), 3.8(1H,m), 3.3(1H,m), 3.2(3H, m), 1.8(4H,m), 1.6(2H,m), 1.5(2H,m) | 198 |
| 45 |  | 10.1-9.8(2H,br), 8.3(3H,s), 4.1-3.6 (10H,m), 3.2(2H,s), 2.2-1.9(2H,m) | 200 |
| 46 | 环丙甲基 | 10.1-9.8(2H,br), 8.3(3H,s), 4.0-3.8 (4H,m), 3.65(1H,m), 3.4(2H,m), 3.1(2H,m), 1.1(1H,m), 0.5(2H,d), 0.2(2H,d) | 184 |
| 47 | 异丁基 | 10.3-9.9(2H,br), 8.4(3H,br), 3.9-3.8 (4H,m), 3.65(1H,m), 3.3(2H,s), 3.1(2H,m), 1.9(1H,m), 0.85(6H,d) | 186 |
| 48 | 炔丙基 | 10.0(1H,m), 8.3(2H,m), 4.8(2H,s), 4.0(2H,m), 3.7(1H,m), 3.6(1H,s) 3.4(2H,m), 3.1(2H,s) | 168 |
| 41 | CH ₂ CH ₂ C≡CH | 10.1-9.8(2H,br), 8.2(3H,br), 4.3(2H,t), 4.0(2H,s), 3.7(1H,m), 3.6-3.2(3H,m), 3.0(1H,m), 2.8(1H,s), 2.6(2H,t) | 182 |
| 49 | 甲氧甲基 | 10-9.6(2H,br), 8.2(3H,br), 5.1(2H,dd) 4.1-3.8(2H,m), 3.7(1H,m), 3.3-3.0(4H,m) | 174 |
| 50 | 2-氯乙基 | 10-9.7(2H,br), 8.2(3H,br), 4.3(2H,t), 4.0(2H,m), 3.8(2H,t), 3.7(1H,m), 3.4(2H,m), 3.2(1H,m), 3.1(2H,m) | 192 |

制备例 51

合成 4—(N—叔丁氧羰基)氨基甲基—1—(N—叔丁氧羰基)吡咯烷—3—酮 O—甲基脞



将制备例 5 制备的 260mg (8.28×10^{-4} mole) 化合物溶于 5ml 95%乙醇和 2.5ml 四氢呋喃的混合物中, 然后将该溶液加到反应容器中。随后往其中加入 256mg (3.7 mole 当量) 甲氧基胺盐酸盐和溶于 2.5ml 蒸馏水的碳酸氢钠。反应混合物在油浴中于 40°C 搅拌 1 小时, 减压浓缩, 按顺序用氯化铵水溶液和氯化钠水溶液洗涤, 于无水硫酸镁上干燥, 然后过滤。浓缩滤液得 250mg (产率: 88%) 标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) : δ 4.98 (1H, bs), 3.81 (3H, s), 3.75-2.80 (7H, m), 1.40 (18H, s)

MS (FAB, m/e) : 344 (M+H)

制备例 52—53

表 6 所列化合物除用苯氧胺盐酸盐或乙氧胺盐酸盐代替甲氧胺盐酸盐外, 按制备例 51 的同样步骤制备。

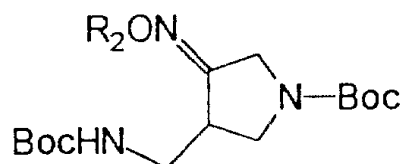
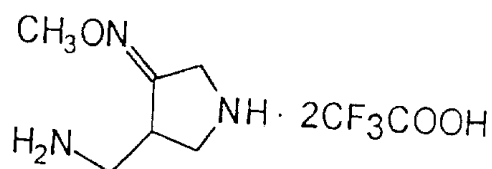


表 6 : 制备例 52 — 53

| 制备例 | R ₂ | ¹ H NMR(CDCl ₃), δ(ppm) | FAB MS(M+H) |
|-----|----------------------------------|---|-------------|
| 52 | 苯基 | 7.3(5H,m), 4.97(1H,bs), 3.8-2.8(7H,m), 1.40(18H,s) | 406 |
| 53 | -CH ₂ CH ₃ | 5.0(1H,bs), 3.8-2.8(7H,m), 1.42(18H,s), 1.41(18H,s), 1.38(3H,t) | 358 |

制备例 54

合成 4-氨基甲基-吡咯烷-3-酮 O-甲基脞二三氟乙酸盐



将 5ml 三氟乙酸加到 250mg 制备例 51 制备的化合物中,该混合物在室温搅拌 20 分钟。减压浓缩反应混合物,溶于最少量的乙腈中,然后用乙醚固化,得 220mg (产率: 84%) 纯的标题化合物。

¹H NMR (CD₃OD, ppm) : δ 4.1(2H, s), 3.96(3H, s), 3.83(1H, dd), 3.7-3.2(6H, m)

MS (FAB, m/e) : 144(M+H)

制备例 55—57

制备例 55—57 的相应化合物是按制备例 54 的相同步骤,分别由制备例 6, 52 和 53 制备的化合物制备的。

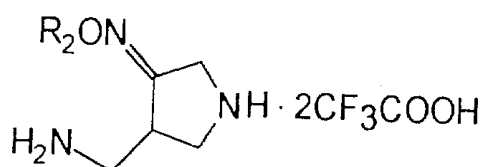
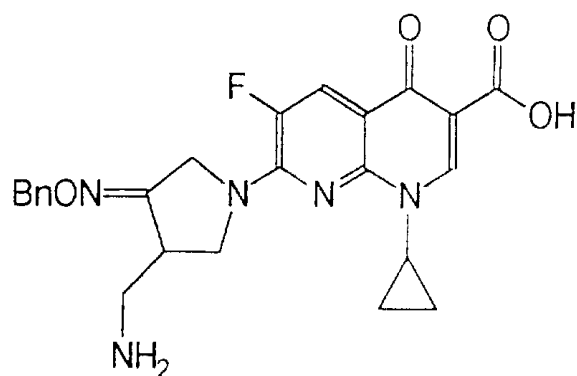


表 7: 制备例 55 - 57

| 制备例 | R ₂ | ¹ H NMR(CDCl ₃), δ(ppm) | FAB MS(M+H) |
|-----|----------------------------------|--|-------------|
| 55 | -H | 4.1-3.2(7H, m) | 130 |
| 56 | -Ph | 7.2-7.4(5H, m), 4.1-3.2(7H, m) | 206 |
| 57 | -CH ₂ CH ₃ | 4.2-3.1(9H, m), 1.3(3H, t) | 158 |

实施例 1

合成 7-(4-氨基甲基-3-苄氧亚氨基-吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-羧酸



将 622mg 7-氟-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-羧酸和 643mg 制备例 18 制备的化合物物悬浮于 15ml 乙腈中。该悬浮液在冰浴下冷却, 然后往其中缓慢加入 1.0ml 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU)。反应混合物于室温搅拌 1.5 小时, 加 15ml 水后, 进行浓缩。过滤浓缩的悬浮液。滤出的固体产物用水和乙醇洗涤, 得 584mg (产率: 57%) 标

题化合物。

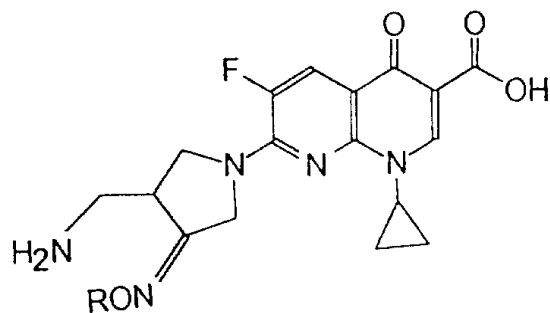
^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) : δ 8.59(1H, s), 8.03(1H, d), 7.40(5H, m), 5.14(2H, s), 4.75(2H, s), 4.18(1H, m), 3.94(1H, m), 3.83(1H, m), 3.35(2H, m), 3.05(1H, m), 2.81(1H, m), 2.73(1H, m), 1.25-1.05(4H, m)

MS (FAB, m/e) : 466(M+H)

实施例 2—11

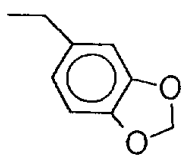
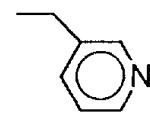
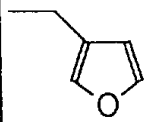
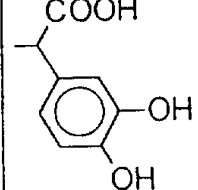
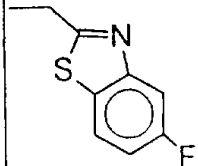
按实施例 1 的相同步骤, 用实施例 1 的相同起始物与制备例 19—28 制备的每个化合物反应, 制得表 8 所列的各个化合物。

表 8: 实施例 2-11



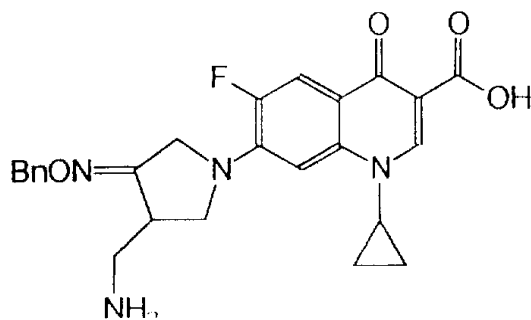
| 实施例号 | R | ¹ H NMR, δ(ppm) | NMR 溶剂 | FAB, MS (M+1) | 反应时间 (分钟) | 产率 (*) |
|------|---|--|-------------------|---------------|-----------|--------|
| 2 | | 8.73(1H, s), 8.05(1H, d), 7.30(2H, d), 6.98(2H, d), 5.10(2H, s), 4.61(2H, s), 4.25(1H, m), 3.90(1H, m), 3.80(3H, s), 3.70(1H, m), 3.00(3H, m), 1.26(2H, m), 1.07(2H, m) | CDCl ₃ | 496 | 10 | 75 |
| 3 | | 8.75(1H, s), 8.05(1H, d), 7.45(2H, d), 7.30(2H, d), 5.15(2H, s), 4.62(2H, s), 4.25(1H, m), 3.85(1H, m), 3.75(1H, m), 3.10(1H, m), 2.98(2H, m), 1.35(9H, s), 1.25(2H, m), 1.09(2H, m) | CDCl ₃ | 522 | 15 | 76 |
| 4 | | 8.68(1H, s), 8.00(1H, d), 7.35(2H, m), 7.10(2H, m), 5.08(2H, s), 4.59(2H, s), 4.20(1H, m), 3.95(1H, m), 3.81(1H, m), 3.00(3H, m), 1.23(2H, m), 1.04(2H, m) | CDCl ₃ | 484 | 15 | 80 |
| 5 | | 8.59(1H, s), 8.21(2H, d), 8.06(1H, s), 7.64(2H, d), 5.29(2H, s), 4.68(2H, s), 4.20(1H, m), 3.95(1H, m), 3.85(1H, m), 3.10(1H, m), 2.80(2H, m), 1.18(2H, m), 1.10(2H, m) | DMSO | 511 | 10 | 76 |
| 6 | | 8.58(1H, s), 8.05(1H, d), 7.92-7.42(4H, m), 5.28(2H, s), 4.65(2H, s), 4.20(1H, m), 3.95(1H, m), 3.78(1H, m), 3.10(1H, m), 2.80(2H, m), 1.20(2H, m), 1.09(2H, m) | DMSO | 491 | 20 | 82 |

表 8 (续)

| 实施例号 | R | ¹ H NMR, δ(ppm) | NMR 溶剂 | FAB, MS (M+1) | 反应时间 (分钟) | 产率 (%) |
|------|---|---|----------------------|---------------|-----------|--------|
| 7 |  | 8.74 (1H, s), 8.10 (1H, d), 6.92 (3H, m), 6.10 (2H, s), 5.10 (2H, s), 4.75 (2H, s), 4.30 (1H, m), 3.95 (1H, m), 3.85 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.10 (2H, m), 1.28 (2H, m), 1.09 (2H, m) | CDCl ₃ | 510 | 25 | 79 |
| 8 |  | 8.60 (1H, d), 8.57 (1H, s), 8.52 (1H, d), 8.03 (1H, d), 7.80 (1H, d), 7.41 (1H, q), 5.18 (2H, s), 4.65 (2H, s), 4.17 (1H, m), 3.94 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.30 (2H, m), 3.04 (1H, m), 2.81 (1H, m), 2.73 (1H, m), 1.30-1.00 (4H, m) | DMSO -d ₆ | 467 | 90 | 70 |
| 9 |  | 8.82 (1H, s), 8.05 (1H, d), 7.51 (1H, d), 7.45 (1H, m), 6.5 (1H, s), 5.02 (2H, m), 4.5 (2H, m), 4.20 (1H, m), 3.95 (1H, m), 3.70 (1H, m), 3.00 (1H, m), 2.80 (1H, m), 2.70 (1H, m), 1.00 (4H, m) | DMSO | 456 | 15 | 69 |
| 10 |  | 8.58 (1H, s), 8.00 (1H, d), 7.10 (3H, m), 6.72 (1H, s), 4.80 (2H, s), 4.20 (1H, m), 3.95 (1H, m), 3.85 (1H, m), 3.10 (1H, m), 2.95 (2H, m), 1.07 (4H, m) | DMSO | 542 | 20 | 65 |
| 11 |  | 8.76 (1H, s), 8.20 (1H, m), 8.02 (1H, d), 7.89 (1H, m), 7.40 (1H, m), 5.60 (2H, s), 4.78 (2H, m), 4.45 (1H, m), 3.85 (1H, m), 3.70 (1H, m), 3.10 (2H, m), 1.30 (2H, m), 1.15 (2H, m) | DMSO | 541 | 25 | 73 |

实施例 12

合成 7-(4-氨基甲基-3-苄氧基亚氨基-吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸



将 530mg 1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸和 584mg 制备例 8 制备的化合物悬浮于 15ml 乙腈中。该悬浮液在冰浴下冷却,然后向其中缓慢加入 913mg 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU)。该反应混合物在 80°C 搅拌 2 小时,加入 15ml 水后,再进行浓缩。过滤浓缩的悬浮液。滤出的固体产物用水和乙醇洗涤,得到 631mg (产率: 68%) 标题化合物。

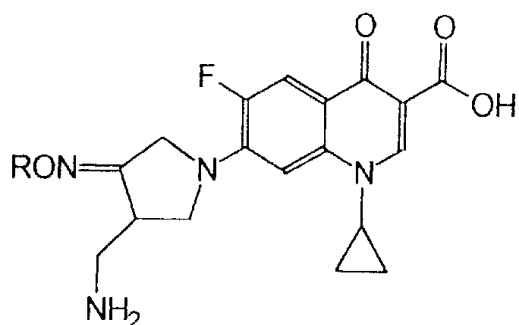
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) : δ 8.60(1H, s), 7.92(1H, d), 7.38(5H, m), 5.10(2H, s), 4.87(2H, s), 4.10(1H, m), 3.94(1H, m), 3.86(1H, m), 3.37(2H, m), 3.02(1H, m), 2.38(1H, m), 2.73(1H, m), 1.25-1.05(4H, m)

MS (FAB, m/e) : 465(M+H)

实施例 13—22

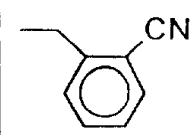
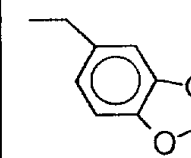
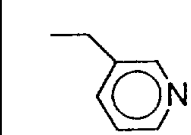
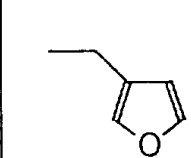
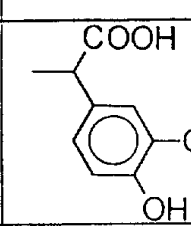
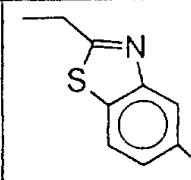
按实施例 12 的相同步骤,将实施例 12 的相同起始物与制备例 19—28 制备的各个化合物反应,得到表 9 所列的各个化合物。

表 9：实施例 13-22



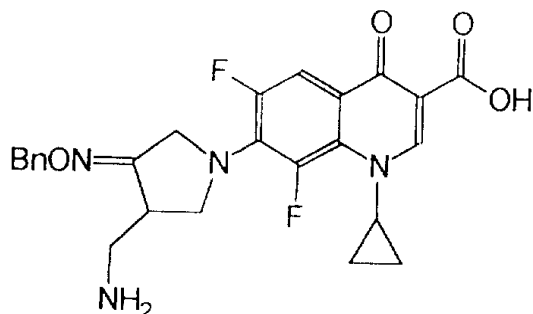
| 实施例号 | R | ¹ H NMR, δ(ppm) | NMR 溶剂 | FAB, MS (M+1) | 反应时间 (小时) | 产率 (%) |
|------|---|---|---------------------|---------------|-----------|--------|
| 13 | | 8.6(1H, s), 7.8(1H, d), 7.2(3H, d), 6.9(2H, d), 5.1(2H, s), 4.4(2H, s), 3.9(1H, m), 3.8(1H, m), 3.7(3H, s), 3.65(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.3-1.1(4H, m) | DMSO-d ₆ | 495 | 2 | 60 |
| 14 | | 8.6(1H, s), 7.8(1H, d), 7.4(2H, d), 7.3(3H, m), 5.1(2H, s), 4.4(2H, s), 3.9(1H, m), 3.8(1H, m), 3.7(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.4(9H, s); 1.3-1.1(4H, m) | DMSO-d ₆ | 521 | 2 | 65 |
| 15 | | 8.6(1H, s), 7.8(1H, d), 7.4(2H, m), 7.2(3H, m), 5.1(2H, s), 4.4(2H, s), 3.9(1H, m), 3.8(1H, m), 3.7(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.3-1.1(4H, m) | DMSO-d ₆ | 483 | 4 | 67 |
| 16 | | 8.6(1H, s), 8.2(2H, d), 7.8(1H, d), 7.6(2H, d), 7.2(1H, d), 5.3(2H, s), 4.4(2H, s), 3.9(1H, m), 3.8(1H, m), 3.7(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.3-1.1(4H, m) | DMSO-d ₆ | 510 | 3 | 58 |

表 9 (续)

| 实施 例号 | R | ^1H NMR, δ (ppm) | NMR 溶剂 | FAB, MS (M+1) | 反应 时间 (小时) | 产率 (%) |
|----------|---|--|-------------------------|---------------------|------------------|-----------|
| 17 |  | 8.6(1H, s), 7.9-7.4(5H, m), 7.2(1H, d), 5.3(2H, s), 4.4(2H, s), 3.9(1H, m), 3.8(1H, m), 3.7(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.3-1.1(4H, m) | DMSO -d ₆ | 490 | 4 | 55 |
| 18 |  | 8.6(1H, s), 7.8(1H, d), 7.2(1H, d), 6.9(3H, m), 6.1(2H, s), 5.1(2H, s), 4.4(2H, s), 3.9(1H, m), 3.8(1H, m), 3.7(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.3-1.1(4H, m) | DMSO -d ₆ | 509 | 4 | 71 |
| 19 |  | 8.6(3H, m), 7.8(2H, m), 7.4(1H, q), 7.2(1H, d), 5.2(2H, s), 4.4(1H, m), 3.9(1H, m), 3.8(1H, m), 3.7(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.3-1.1(4H, m) | DMSO -d ₆ | 466 | 4 | 53 |
| 20 |  | 8.6(1H, s), 7.8(1H, d), 7.5(2H, m), 7.2(1H, d), 6.5(1H, m), 5.0(2H, m), 4.4(1H, m), 3.9(1H, m), 3.8(1H, m), 3.7(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.3-1.1(4H, m) | DMSO -d ₆ | 455 | 4 | 60 |
| 21 |  | 8.6(1H, s), 7.8(1H, d), 7.2(1H, d), 7.1(3H, m), 6.7(1H, s), 4.4(1H, m), 3.9(1H, m), 3.8(1H, m), 3.7(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.3-1.1(4H, m) | DMSO -d ₆ | 541 | 4 | 50 |
| 22 |  | 8.6(1H, s), 8.2(1H, m), 7.9-7.8(2H, m), 7.4(1H, m), 7.2(1H, d), 5.6(2H, s), 4.4(1H, m), 3.9(1H, m), 3.8(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.3-1.1(4H, m) | DMSO -d ₆ | 540 | 4 | 70 |

实施例 23

合成 7-(4-氨基甲基-3-苄氧亚氨基-吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-喹啉-3-羧酸



将 566mg 1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-喹啉-3-羧酸和 584mg 制备例 8 制备的化合物悬浮在 15ml 乙腈中。该悬浮液在冰浴中冷却,然后往其中缓慢加入 913mg 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU)。反应混合物在 80℃ 搅拌 2 小时,加入 10ml 水后,进行浓缩。过滤浓缩的悬浮液。滤出的固体产物用水和乙醇洗涤,得 704mg (产率: 73%) 标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) : δ 8.64 (1H, s), 7.99 (1H, d), 7.41 (5H, m), 5.10 (2H, s), 4.73 (2H, s), 4.18 (1H, m), 3.92 (1H, m), 3.86 (1H, m), 3.37 (2H, m), 3.02 (1H, m), 2.83 (1H, m), 2.73 (1H, m), 1.25-1.05 (4H, m)

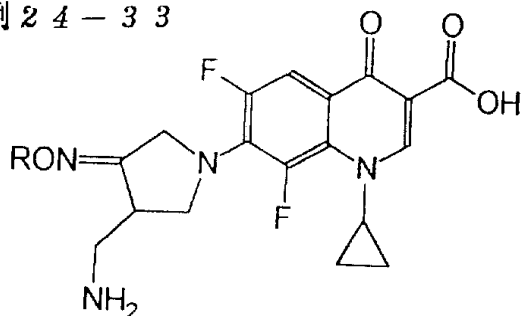
MS (FAB, m/e) : 483 (M+H)

实施例 24—33

按实施例 23 的相同步骤,将实施例 23 的同样起始物与制备例

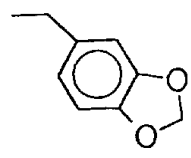
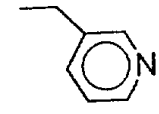
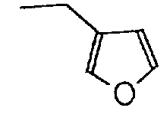
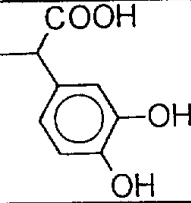
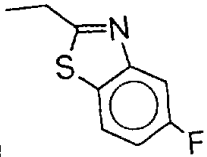
19—28 制得的各个化合物反应，制得表 10 所列的各个化合物。

表 10: 实施例 24—33



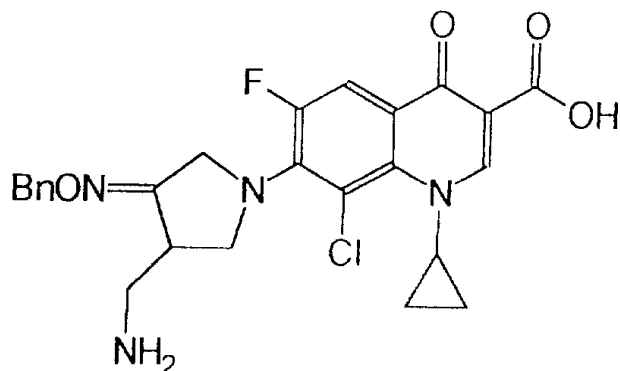
| 实施 例号 | R | ¹ H NMR, δ(ppm) | NMR 溶剂 | FAB, MS (M+1) | 反应 时间 (小时) | 产率 (%) |
|----------|---|---|-------------------------|---------------------|------------------|-----------|
| 24 | | 8.6(1H, s), 7.7(1H, d), 7.2(2H, d), 6.9(2H, d), 5.1(2H, s), 4.3(2H, s), 4.1(1H, m), 3.9(1H, m), 3.8(1H, m), 3.7(3H, s), 2.9(1H, m), 2.8-2.7(2H, m), 1.15(4H, m) | DMSO -d ₆ | 513 | 2 | 75 |
| 25 | | 8.6(1H, s), 7.7(1H, d), 7.5(2H, m), 7.1(2H, m), 5.1(2H, s), 4.3(2H, s), 4.1(1H, m), 3.9(1H, m), 3.8(1H, m), 2.9(1H, m), 2.8-2.7(2H, m), 1.4(9H, s), 1.15(4H, m) | DMSO -d ₆ | 539 | 4 | 70 |
| 26 | | 8.6(1H, s), 7.7(1H, d), 7.3(2H, m), 7.1(2H, m), 5.1(2H, s), 4.3(2H, s), 4.1(1H, m), 3.9(1H, m), 3.8(1H, m), 2.9(1H, m), 2.8-2.7(2H, m), 1.15(4H, m) | DMSO -d ₆ | 501 | 4 | 80 |
| 27 | | 8.6(1H, s), 8.2(2H, d), 7.7(1H, d), 7.6(2H, d), 5.3(2H, s), 4.3(2H, s), 4.1(1H, m), 3.9(1H, m), 3.8(1H, m), 2.9(1H, m), 2.8-2.7(2H, m), 1.15(4H, m) | DMSO -d ₆ | 528 | 3 | 68 |
| 28 | | 8.6(1H, s), 7.9-7.4(5H, m), 5.3(2H, s), 4.3(2H, s), 4.1(1H, m), 3.9(1H, m), 3.8(1H, m), 2.9(1H, m), 2.8-2.7(2H, m), 1.15(4H, m) | DMSO -d ₆ | 508 | 2 | 70 |

表 10 (续)

| 实施 例号 | R | ^1H NMR, δ (ppm) | NMR 溶剂 | FAB, MS (M+1) | 反应 时间 (小时) | 产率 (%) |
|----------|---|---|----------------|---------------------|------------------|-----------|
| 29 |  | 8.6(1H, s), 7.7(1H, d), 7.0(3H, m), 6.1(2H, s), 5.1(2H, s), 4.3(2H, s), 4.1(1H, m), 3.9(1H, m), 3.8(1H, m), 2.9(1H, m), 2.8-2.7(2H, m), 1.15(4H, m) | DMSO $-d_6$ | 527 | 3 | 69 |
| 30 |  | 8.6(3H, m), 7.8(1H, d), 7.7(1H, d), 7.4(1H, q), 5.3(2H, s), 4.3(2H, s), 4.1(1H, m), 3.9(1H, m), 3.8(1H, m), 2.9(1H, m), 2.8-2.7(2H, m), 1.15(4H, m) | DMSO $-d_6$ | 484 | 3 | 58 |
| 31 |  | 8.6(1H, s), 7.7(1H, d), 7.5(2H, m), 6.5(1H, m), 5.0(2H, m), 4.3(2H, s), 4.1(1H, m), 3.9(1H, m), 3.8(1H, m), 2.9(1H, m), 2.8-2.7(2H, m), 1.15(4H, m) | DMSO $-d_6$ | 473 | 3 | 70 |
| 32 |  | 8.6(1H, s), 7.7(1H, d), 7.1(3H, m), 6.6(1H, s), 4.3(2H, s), 4.1(1H, m), 3.9(1H, m), 3.8(1H, m), 2.9(1H, m), 2.8-2.7(2H, m), 1.15(4H, m) | DMSO $-d_6$ | 559 | 4 | 59 |
| 33 |  | 8.6(1H, s), 8.3(1H, m), 7.9(1H, m), 7.7(1H, d), 7.4(1H, m), 5.6(2H, s), 4.3(2H, s), 4.1(1H, m), 3.9(1H, m), 3.8(1H, m), 2.9(1H, m), 2.8-2.7(2H, m), 1.15(4H, m) | DMSO $-d_6$ | 558 | 4 | 60 |

实施例 34

合成 7-(4-氨基甲基-3-苄氧亚氨基-吡咯烷-1-基)-8-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-喹啉-3-羧酸



将 598mg 8-氯-1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧代-喹啉-3-羧酸和 584mg 制备例 8 制备的化合物悬浮在 15ml 乙腈中。然后往其中缓慢加入 913mg 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU)。反应混合物在 80℃ 搅拌 3 小时,加入 15ml 水后,进行浓缩。过滤浓缩的悬浮液。滤出的固体产物用水和乙醚洗涤,得 510mg (产率: 52%) 标题化合物。

^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) : δ 8.78(1H, s), 7.91(1H, d), 7.41(5H, m), 5.16(2H, s), 4.74(2H, s), 4.16(1H, m), 3.90(1H, m), 3.85(1H, m), 3.35(2H, m), 3.02(1H, m), 2.82(1H, m), 2.75(1H, m), 1.30-1.10(4H, m)

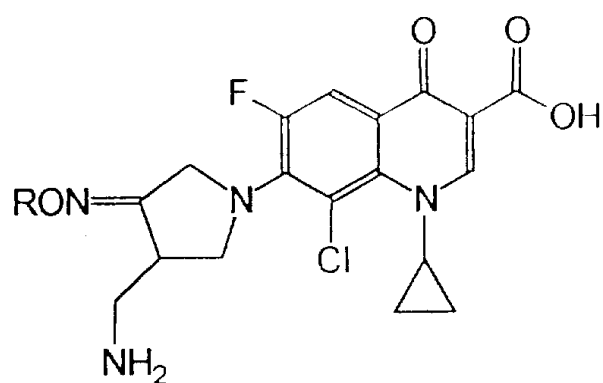
MS (FAB, m/e) : 494 (M+H)

实施例 35—44

按实施例 34 的相同步骤,将实施例 34 的同样起始物与制备例

19—28 制得的各个化合物反应，制得表 11 所列的各个化合物。

表 11：实施例 35—44



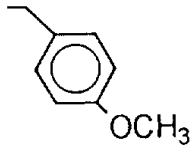
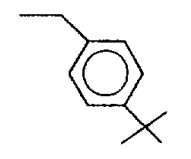
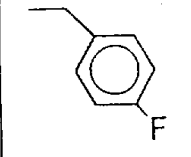
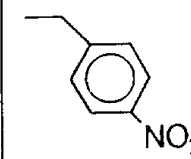
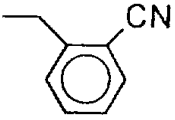
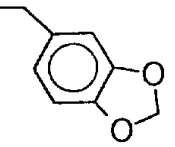
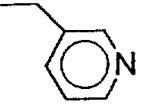
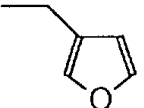
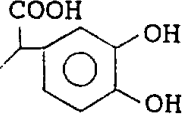
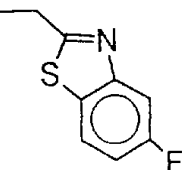
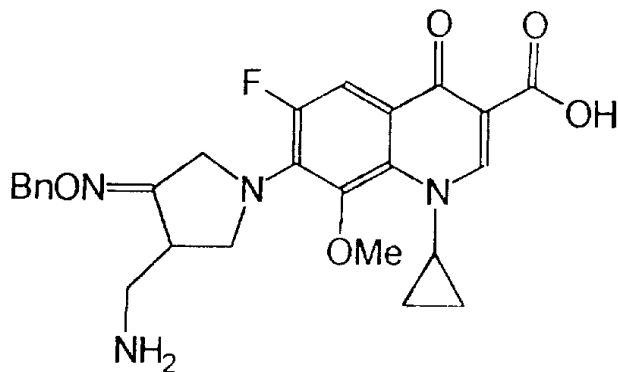
| 实施例号 | R | ^1H NMR, δ (ppm) | NMR 溶剂 | FAB, MS (M+1) | 反应时间 (小时) | 产率 (%) |
|------|--|--|----------------------|---------------|-----------|--------|
| 35 |  | 8.7(1H, s), 7.9(1H, d), 7.3(2H, d), 7.0(2H, d), 5.1(2H, s), 4.4(2H, s), 4.3(1H, m), 3.8(1H, m), 3.7(3H, s), 3.0(1H, m), 2.9-2.6(2H, s), 1.2-0.9(4H, m) | DMSO -d ₆ | 529 | 3 | 63 |
| 36 |  | 8.7(1H, s), 7.9(1H, d), 7.5(2H, d), 7.3(2H, d), 5.2(2H, s), 4.4(2H, s), 4.3(1H, m), 3.8(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.4(9H, s), 1.2-0.9(4H, m) | DMSO -d ₆ | 555 | 3 | 73 |
| 37 |  | 8.7(1H, s), 7.9(1H, d), 7.4(2H, m), 7.1(2H, m), 5.1(2H, s), 4.4(2H, s), 4.3(1H, m), 3.8(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.2-0.9(4H, m) | DMSO -d ₆ | 517 | 2 | 80 |
| 38 |  | 8.7(1H, s), 8.3(2H, d), 7.9(1H, d), 7.7(2H, d), 5.4(2H, s), 4.4(2H, s), 4.3(1H, m), 3.8(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.2-0.9(4H, m) | DMSO -d ₆ | 544 | 4 | 63 |

表 11 (续)

| 实施例号 | R | ¹ H NMR, δ(ppm) | NMR 溶剂 | FAB, MS (M+1) | 反应时间 (小时) | 产率 (%) |
|------|---|--|----------------------|---------------|-----------|--------|
| 39 |  | 8.7(1H, s), 7.9-7.4(5H, m), 5.3(2H, s), 4.4(2H, s), 4.3(1H, m), 3.8(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.2-0.9(4H, m) | DMSO -d ₆ | 524 | 4 | 70 |
| 40 |  | 8.7(1H, s), 7.9(1H, d), 7.0(3H, m), 6.1(2H, s), 5.1(2H, s), 4.4(2H, s), 4.3(1H, m), 3.8(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.2-0.9(4H, m) | DMSO -d ₆ | 543 | 2 | 67 |
| 41 |  | 8.7(1H, s), 7.9(1H, d), 8.6(2H, m), 7.8(1H, d), 7.4(1H, q), 5.2(2H, s), 4.4(2H, s), 4.3(1H, m), 3.8(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.2-0.9(4H, m) | DMSO -d ₆ | 500 | 4 | 60 |
| 42 |  | 8.7(1H, s), 7.9(1H, d), 7.5(2H, m), 6.5(1H, m), 5.0(2H, m), 4.4(2H, s), 4.3(1H, m), 3.8(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.2-0.9(4H, m) | DMSO -d ₆ | 489 | 2 | 62 |
| 43 |  | 8.7(1H, s), 7.9(1H, d), 7.1(3H, m), 6.7(1H, s), 4.4(2H, s), 4.3(1H, m), 3.8(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.6(2H, m), 1.2-0.9(4H, m) | DMSO -d ₆ | 575 | 4 | 60 |
| 44 |  | 8.7(1H, s), 8.2(1H, m), 7.9(2H, m), 7.4(1H, m), 5.6(2H, s), 4.4(2H, s), 4.3(1H, m), 3.8(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.2-0.9(4H, m) | DMSO -d ₆ | 574 | 4 | 76 |

实施例 45

合成 7-(4-氨基甲基-3-苄氧亚氨基-吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代-喹啉-3-羧酸



将 590mg 1-环丙基-6,7-二氟-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代-喹啉-3-羧酸和 584mg 制备例 8 制备的化合物悬浮在 15ml 乙腈中。然后往其中缓慢加入 913mg 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU)。反应混合物在 80℃ 搅拌 2 小时,加入 15ml 水后,在室温搅拌 30 分钟,然后过滤。滤出的固体产物用水和乙醚洗涤,得 465mg (产率: 47%) 标题化合物。

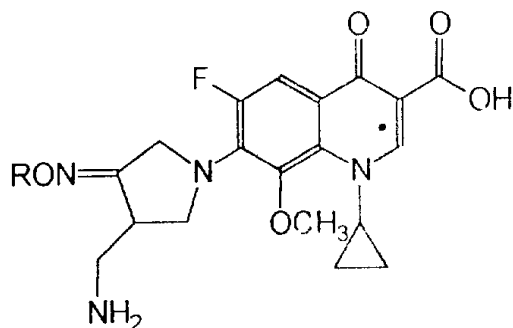
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) : δ 8.61(1H, s), 7.99(1H, d), 7.40(5H, m), 5.15(2H, s), 4.74(2H, s), 4.17(1H, m), 3.95(1H, m), 3.83(1H, m), 3.60(3H, s), 3.35(2H, m), 3.02(1H, m), 2.80(1H, m), 2.71(1H, m), 1.30-1.10(4H, m)

MS (FAB, m/e) : 495(M+H)

实施例 46—55

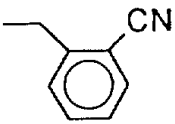
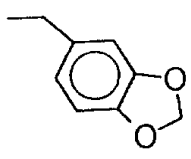
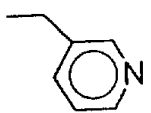
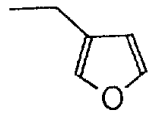
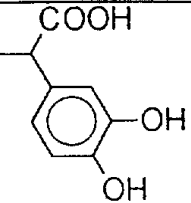
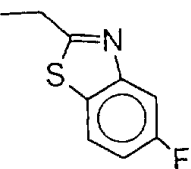
按实施例 45 的相同步骤,将实施例 45 的同样起始物与制备例 19—28 制得的各个化合物反应,制得表 12 所列的各个化合物。

表 12: 实施例 46-55



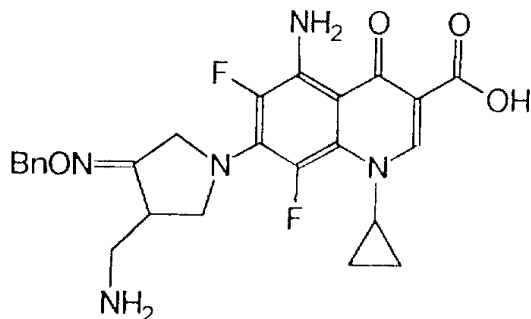
| 实施例号 | R | $^1\text{H NMR}$, δ (ppm) | NMR 溶剂 | FAB, MS (M+1) | 反应时间 (小时) | 产率 (%) |
|------|---|---|---------------------|---------------|-----------|--------|
| 46 | | 8.8(1H, s), 7.8(1H, d), 7.4(2H, d), 7.1(2H, d), 5.2(2H, s), 4.6(2H, s), 4.3(1H, m), 4.1(1H, m), 3.9(1H, m), 3.8(3H, s), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 2.7(3H, s), 1.3(2H, m), 0.95(2H, m) | DMSO-d ₆ | 525 | 17 | 38 |
| 47 | | 8.8(1H, s), 7.8(1H, d), 7.6(2H, d), 7.4(2H, d), 5.3(2H, s), 4.6(2H, s), 4.3(1H, m), 4.1(1H, m), 3.9(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 2.7(3H, s), 1.5(9H, s), 1.3(2H, m), 0.95(2H, m) | DMSO-d ₆ | 551 | 17 | 34 |
| 48 | | 8.8(1H, s), 7.8(1H, d), 7.5(2H, m), 7.2(2H, m), 5.2(2H, s), 4.6(2H, s), 4.3(1H, m), 4.1(1H, m), 3.9(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 2.7(3H, s), 1.3(2H, m), 0.95(2H, m) | DMSO-d ₆ | 513 | 17 | 40 |
| 49 | | 8.8(1H, s), 8.3(2H, d), 7.8(1H, d), 7.7(2H, d), 5.4(2H, s), 4.6(2H, s), 4.3(1H, m), 4.1(1H, m), 3.9(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 2.7(3H, s), 1.3(2H, m), 0.95(2H, m) | DMSO-d ₆ | 540 | 17 | 37 |

表 12 (续)

| 实施例号 | R | $^1\text{H NMR}$, δ (ppm) | NMR 溶剂 | FAB, MS (M+1) | 反应 时间 (小时) | 产率 (%) |
|------|---|---|-------------------------|---------------------|------------------|-----------|
| 50 |  | 8.8(1H, s), 8.0-7.5(5H, m), 5.4(2H, s), 4.6(2H, s), 4.3(1H, m), 4.1(1H, m), 3.9(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 2.7(3H, s), 1.3(2H, m), 0.95(2H, m) | DMSO -d ₆ | 520 | 17 | 42 |
| 51 |  | 8.8(1H, s), 7.8(1H, d), 7.0(3H, m), 6.2(2H, s), 5.2(2H, s), 4.6(2H, s), 4.3(1H, m), 4.1(1H, m), 3.9(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 2.7(3H, s), 1.3(2H, m), 0.95(2H, m) | DMSO -d ₆ | 539 | 17 | 44 |
| 52 |  | 8.8(1H, s), 8.6(2H, m), 7.9(1H, d), 7.8(1H, d), 7.4(1H, q), 5.3(2H, s), 4.6(2H, s), 4.3(1H, m), 4.1(1H, m), 3.9(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 2.7(3H, s), 1.3(2H, m), 0.95(2H, m) | DMSO -d ₆ | 496 | 17 | 30 |
| 53 |  | 8.8(1H, s), 7.8(1H, d), 7.6(2H, m), 6.5(1H, m), 5.1(2H, m), 4.6(2H, s), 4.3(1H, m), 4.1(1H, m), 3.9(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 2.7(3H, s), 1.3(2H, m), 0.95(2H, m) | DMSO -d ₆ | 485 | 17 | 29 |
| 54 |  | 8.8(1H, s), 7.8(1H, d), 7.2(3H, m), 6.8(1H, s), 4.6(2H, s), 4.3(1H, m), 4.1(1H, m), 3.9(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 2.7(3H, s), 1.3(2H, m), 0.95(2H, m) | DMSO -d ₆ | 571 | 20 | 27 |
| 55 |  | 8.8(1H, s), 8.3(1H, m), 8.0(1H, m), 7.8(1H, d), 7.5(1H, m), 5.7(2H, s), 4.6(2H, s), 4.3(1H, m), 4.1(1H, m), 3.9(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 2.7(3H, s), 1.3(2H, m), 0.95(2H, m) | DMSO -d ₆ | 570 | 17 | 42 |

实施例 56

合成 5-氨基-7-(4-氨基甲基-3-苄氧亚氨基-吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-喹啉-3-羧酸



将 448mg 5-氨基-1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-喹啉-3-羧酸和 438mg 制备例 8 制备的化合物悬浮在 15ml 乙腈中。然后往其中缓慢加入 685mg 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU)。反应混合物在 80℃ 搅拌 6 小时,往其中加入 10ml 水。过滤该的悬浮液。滤出的固体产物用水、乙腈和乙醚洗涤,得 395mg (产率: 53%) 标题化合物。

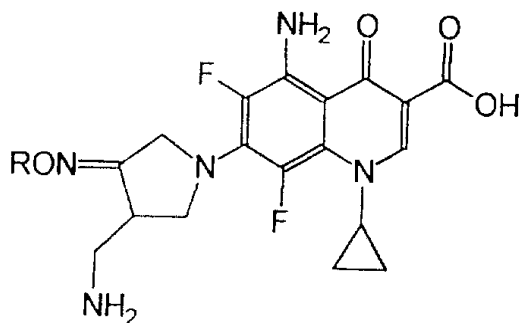
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) : δ 8.62(1H, s), 7.92(1H, d), 7.40(5H, m), 6.10(2H, bs), 5.13(2H, s), 4.73(2H, s), 4.15(1H, m), 3.95(1H, m), 3.82(1H, m), 3.35(2H, m), 3.01(1H, m), 2.80(1H, m), 2.73(1H, m), 1.25-1.05(4H, m)

MS (FAB, m/e) : 498(M+H)

实施例 57—66

按实施例 56 的相同步骤，将实施例 56 的同样起始物与制备例 19—28 制得的各个化合物反应，制得表 10 表 13 所列的各个化合物。

表 13: 实施例 57—66



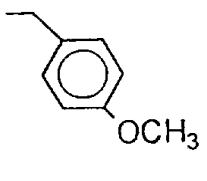
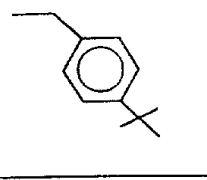
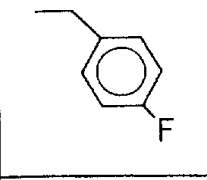
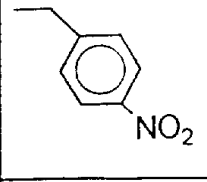
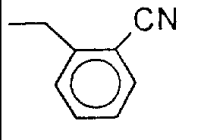
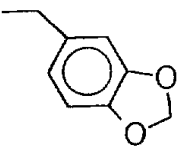
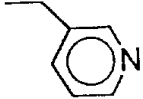
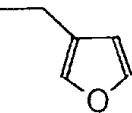
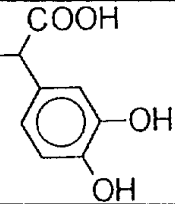
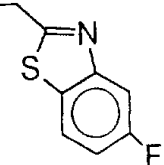
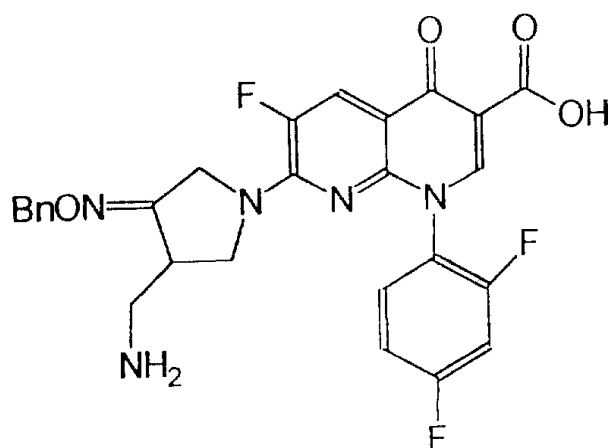
| 实施例号 | R | $^1\text{H NMR}$, δ (ppm) | NMR 溶剂 | FAB, MS (M+1) | 反应时间 (小时) | 产率 (%) |
|------|---|---|---------------------|---------------|-----------|--------|
| 57 |  | 8.4(1H, s), 7.4(2H, bs), 7.2(2H, d), 7.0(2H, d), 5.1(2H, s), 4.6(2H, m), 4.2(1H, m), 3.9(1H, m), 3.8(3H, s), 3.7(1H, m), 3.0(1H, m), 2.8-2.6(2H, m), 1.1(4H, s) | DMSO-d ₆ | 528 | 10 | 59 |
| 58 |  | 8.4(1H, s), 7.5(2H, d), 7.4(2H, bs), 7.3(2H, d), 5.2(2H, s), 4.6(2H, m), 4.2(1H, m), 3.9(1H, m), 3.7(1H, m), 3.0(1H, m), 2.8-2.6(2H, m), 1.4(9H, s), 1.1(4H, s) | DMSO-d ₆ | 554 | 17 | 67 |
| 59 |  | 8.4(1H, s), 7.4(4H, m), 7.1(2H, m), 5.1(2H, s), 4.6(2H, m), 4.2(1H, m), 3.9(1H, m), 3.7(1H, m), 3.0(1H, m), 2.8-2.6(2H, m), 1.1(4H, s) | DMSO-d ₆ | 516 | 17 | 55 |
| 60 |  | 8.4(1H, s), 8.2(2H, d), 7.6(2H, d), 7.4(2H, bs), 5.3(2H, s), 4.6(2H, m), 4.2(1H, m), 3.9(1H, m), 3.7(1H, m), 3.0(1H, m), 2.8-2.6(2H, m), 1.1(4H, s) | DMSO-d ₆ | 543 | 17 | 56 |
| 61 |  | 8.4(1H, s), 7.9-7.4(6H, m), 5.3(2H, s), 4.6(2H, m), 4.2(1H, m), 3.9(1H, m), 3.7(1H, m), 3.0(1H, m), 2.8-2.6(2H, m), 1.1(4H, s) | DMSO-d ₆ | 523 | 18 | 62 |

表 13 (续)

| 实施 例号 | R | ¹ H NMR, δ(ppm) | NMR 溶剂 | FAB, MS (M+1) | 反应 时间 (小时) | 产率 (%) |
|----------|---|---|-------------------------|---------------------|------------------|-----------|
| 62 |  | 8.4(1H, s), 7.3(2H, bs), 7.0(3H, m), 6.2(2H, s), 5.2(2H, s), 4.6(2H, m), 4.2(1H, m), 3.9(1H, m), 3.7(1H, m), 3.0(1H, m), 2.8-2.6(2H, m), 1.1(4H, s) | DMSO -d ₆ | 542 | 18 | 65 |
| 63 |  | 8.5(3H, m), 7.6(1H, d), 7.4(1H, q), 7.3(2H, bs), 5.3(2H, s), 4.6(2H, m), 4.2(1H, m), 3.9(1H, m), 3.7(1H, m), 3.0(1H, m), 2.8-2.6(2H, m), 1.1(4H, s) | DMSO -d ₆ | 499 | 17 | 52 |
| 64 |  | 8.4(1H, s), 7.5-7.4(4H, m), 6.5(1H, m), 5.0(2H, m), 4.6(2H, m), 4.2(1H, m), 3.9(1H, m), 3.7(1H, m), 3.0(1H, m), 2.8-2.6(2H, m), 1.1(4H, s) | DMSO -d ₆ | 488 | 18 | 49 |
| 65 |  | 8.4(1H, s), 7.4(2H, bs), 7.1(3H, m), 6.7(1H, s), 4.6(2H, m), 4.2(1H, m), 3.9(1H, m), 3.7(1H, m), 3.0(1H, m), 2.8-2.6(2H, m), 1.1(4H, s) | DMSO -d ₆ | 574 | 18 | 43 |
| 66 |  | 8.4(1H, s), 8.2(1H, m), 7.9(1H, m), 7.4(3H, m), 5.6(2H, s), 4.6(2H, m), 4.2(1H, m), 3.9(1H, m), 3.7(1H, m), 3.0(1H, m), 2.8-2.6(2H, m), 1.1(4H, s) | DMSO -d ₆ | 573 | 17 | 65 |

实施例 67

合成 7—(4—氨基甲基—3—苄氧亚氨基—吡咯烷—1—基)—1—(2,4—二氟苯基)—6—氟—1,4—二氢—4—氧代—1,8—二氮杂萘—3—羧酸



将 806mg 7—氟—1—(2,4—二氟苯基)—6—氟—1,4—二氢—4—氧代—1,8—二氮杂萘—3—羧酸和 438mg 制备例 8 制备的化合物悬浮在 15ml 乙腈中。然后往其中缓慢加入 913mg 1,8—二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳—7—烯 (DBU)。反应混合物在室温搅拌 1 小时,加入 15ml 水后,再搅拌 30 分钟,过滤。滤出的固体产物用水和乙腈洗涤,得 524mg (产率: 65%) 标题化合物。

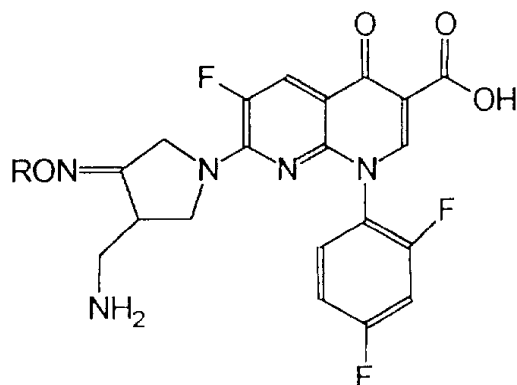
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) : δ 8.82 (1H, s), 8.21 (1H, d), 7.85 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.40 (6H, m), 5.16 (2H, s), 4.76 (2H, s), 4.18 (1H, m), 3.94 (1H, m), 3.81 (1H, m), 3.34 (2H, m), 3.04 (1H, m), 2.82 (1H, m), 2.73 (1H, m), 1.30-1.00 (4H, m)

MS (FAB, m/e) : 538(M+H)

实施例 68—77

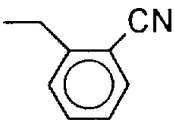
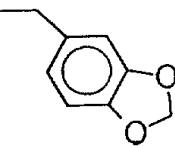
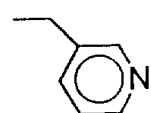
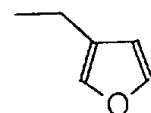
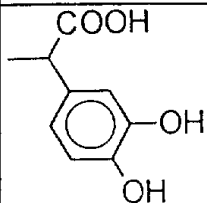
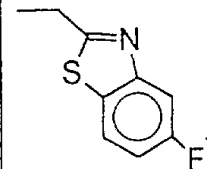
按实施例 67 的相同步骤，将实施例 67 的同样起始物与制备例 19—28 制得的各个化合物反应，制得表 10 表 14 所列的各个化合物。

表 14: 实施例 68 - 77



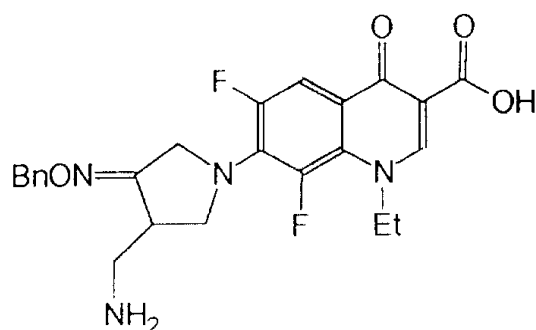
| 实施例号 | R | $^1\text{H NMR}, \delta(\text{ppm})$ | NMR 溶剂 | FAB, MS (M+1) | 反应时间 (小时) | 产率 (%) |
|------|---|---|----------------------|---------------|-----------|--------|
| 68 | | 8.9 (1H, s), 8.1 (1H, d), 7.8 (1H, m), 7.6 (1H, dd), 7.3 (3H, m), 7.1 (2H, d), 5.2 (2H, s), 4.3 (2H, s), 4.0 (1H, m), 3.9 (1H, m), 3.8 (3H, s), 3.0 (1H, m), 2.8-2.6 (2H, m) | DMSO -d ₆ | 568 | 20 | 78 |
| 69 | | 8.9 (1H, s), 8.1 (1H, d), 7.8 (1H, m), 7.6 (2H, m), 7.3 (2H, m), 5.2 (2H, s), 4.3 (2H, s), 3.9 (1H, m), 3.0 (1H, m), 2.8-2.6 (2H, m), 1.5 (9H, s) | DMSO -d ₆ | 594 | 10 | 80 |
| 70 | | 8.9 (1H, s), 8.1 (1H, d), 7.8 (1H, m), 7.6 (1H, dd), 7.4 (2H, m), 7.3 (1H, dd), 7.1 (2H, m), 5.1 (2H, s), 4.3 (2H, s), 4.0 (1H, m), 3.9 (1H, m), 3.0 (1H, m), 2.8-2.6 (2H, m) | DMSO -d ₆ | 556 | 15 | 81 |
| 71 | | 8.9 (1H, s), 8.3 (2H, d), 8.1 (1H, d), 7.8 (1H, m), 7.7 (2H, d), 7.6 (1H, dd), 7.3 (1H, m), 5.3 (2H, s), 4.3 (2H, s), 4.0 (1H, m), 3.9 (1H, m), 3.0 (1H, m), 2.8-2.6 (2H, m) | DMSO -d ₆ | 583 | 15 | 75 |

表 14 (续)

| 实施例号 | R | ^1H NMR, δ (ppm) | NMR 溶剂 | FAB, MS (M+1) | 反应时间 | 产率 (%) |
|------|---|--|-------------|---------------|------|--------|
| 72 |  | 8.8(1H, s), 8.1(1H, d), 7.9-7.4 (6H, m), 7.3(1H, dd), 5.3(2H, s), 4.3(2H, s), 4.0(1H, m), 3.9(1H, m), 3.0(1H, m), 2.8-2.6 (2H, m) | DMSO $-d_6$ | 563 | 15 | 80 |
| 73 |  | 8.8(1H, s), 8.1(1H, d), 7.8(1H, m), 7.6(1H, dd), 7.3(1H, dd), 7.0(3H, m), 6.2(2H, s), 5.1(2H, s), 4.3(2H, s), 4.0(1H, m), 3.9(1H, m), 3.0(1H, m), 2.8-2.6 (2H, m) | DMSO $-d_6$ | 582 | 15 | 87 |
| 74 |  | 8.8(1H, s), 8.6(1H, s), 8.5(1H, q), 7.8(2H, m), 7.6(1H, dd), 7.4(1H, q), 7.3(1H, dd), 5.2(2H, s), 4.3(2H, s), 4.0(1H, m), 3.9(1H, m), 3.0(1H, m), 2.8-2.6 (2H, m) | DMSO $-d_6$ | 539 | 15 | 70 |
| 75 |  | 8.8(1H, s), 8.1(1H, d), 7.8(1H, m), 7.6(1H, dd), 7.5(1H, d), 7.45(1H, dd), 6.6(1H, m), 5.0(2H, m), 4.3(2H, s), 4.0(1H, m), 3.9(1H, m), 3.0(1H, m), 2.8-2.6(2H, m) | DMSO $-d_6$ | 528 | 10 | 69 |
| 76 |  | 8.8(1H, s), 8.1(1H, d), 7.8(1H, m), 7.6(1H, dd), 7.3(1H, dd), 7.1(3H, m), 6.7(1H, s), 4.3(2H, s), 4.0(1H, m), 3.9(1H, m), 3.0(1H, m), 2.8-2.6(2H, m) | DMSO $-d_6$ | 614 | 20 | 59 |
| 77 |  | 8.8(1H, s), 8.2(1H, m), 8.1(1H, d), 8.0(1H, m), 7.8(1H, d), 7.6(1H, dd), 7.4(1H, m), 7.3(1H, dd), 5.6(2H, s), 4.3(2H, s), 4.0(1H, m), 3.9(1H, m), 3.0(1H, m), 2.8-2.6(2H, m) | DMSO $-d_6$ | 613 | 10 | 82 |

实施例 78

合成 7-(4-氨基甲基-3-苄氧亚氨基-吡咯烷-1-基)-1-乙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-喹啉-3-羧酸



将 353mg 1-乙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代-喹啉-3-羧酸和 380mg 制备例 8 制备的化合物悬浮在 15ml 乙腈中。然后往其中缓慢加入 593mg 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU)。反应混合物在 80℃ 搅拌 2.5 小时, 加入 15ml 水后, 再于冷水浴下搅拌 30 分钟, 过滤。滤出的固体产物用水、乙腈和乙醚洗涤, 得 391mg (产率: 64%) 标题化合物。

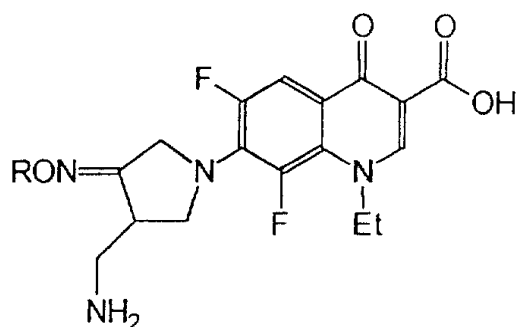
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) : δ 8.8(1H, s), 7.8(1H, d), 7.40(5H, m), 5.10(2H, s), 4.6(2H, q), 4.4(2H, dd), 4.0(1H, m), 3.7(1H, m), 3.1(1H, m), 2.8(2H, ddd), 1.46(3H, t)

MS (FAB, m/e) : 471(M+H)

实施例 79—88

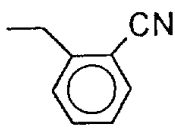
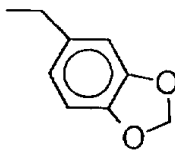
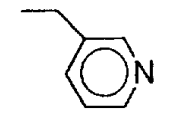
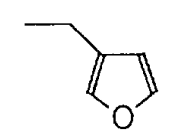
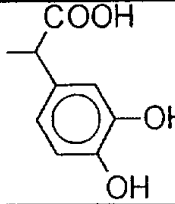
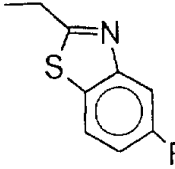
按实施例 78 的相同步骤, 将实施例 78 的同样起始物与制备例 19—28 制得的各个化合物反应, 制得表 15 所列的各个化合物。

表 15: 实施例 79-88



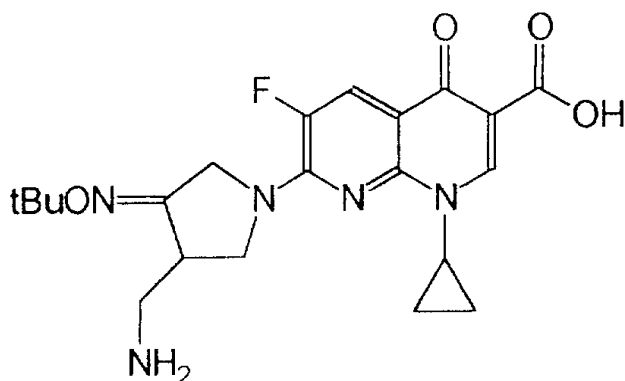
| 实施例号 | R | ¹ H NMR, δ(ppm) | NMR 溶剂 | FAB, MS (M+1) | 反应时间 (小时) | 产率 (%) |
|------|---|---|---------------------|---------------|-----------|--------|
| 79 | | 8.8(1H, s), 7.8(1H, d), 7.4(2H, d), 7.1(2H, d), 5.0(2H, s), 4.5(2H, q), 4.4(2H, s), 4.2(1H, m), 3.9(1H, m), 3.7(3H, s), 3.1(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.45(3H, t) | DMSO-d ₆ | 501 | 4 | 73 |
| 80 | | 8.8(1H, s), 7.8(1H, d), 7.4(2H, d), 7.2(2H, d), 5.1(2H, s), 4.5(2H, q), 4.4(2H, s), 3.9(1H, m), 3.1(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.45(3H, t), 1.4(9H, s) | DMSO-d ₆ | 527 | 2.5 | 77 |
| 81 | | 8.8(1H, s), 7.8(1H, d), 7.3(2H, m), 7.0(2H, m), 5.0(2H, s), 4.5(2H, q), 4.4(2H, s), 4.2(1H, m), 3.9(1H, m), 3.1(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.45(3H, t) | DMSO-d ₆ | 489 | 3 | 80 |
| 82 | | 8.8(1H, s), 8.3(2H, d), 7.8(1H, d), 7.7(2H, d), 5.3(2H, s), 4.5(2H, q), 4.4(2H, s), 4.2(1H, m), 3.9(1H, m), 3.1(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.45(3H, t) | DMSO-d ₆ | 516 | 3 | 75 |

表 15 (续)

| 实施 例号 | R | $^1\text{H NMR}$, δ (ppm) | NMR 溶剂 | FAB, MS (M+1) | 反应 时间 | 产率 (%) |
|----------|---|--|-------------------------|---------------------|----------|-----------|
| 83 |  | 8.8(1H, s), 7.9-7.4(5H, m), 5.3(2H, s), 4.5(2H, q), 4.4(2H, s), 4.2(1H, m), 3.9(1H, m), 3.1(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.45(3H, t) | DMSO -d ₆ | 496 | 3 | 80 |
| 84 |  | 8.8(1H, s), 7.8(1H, d), 6.8(3H, m), 6.0(2H, s), 5.0(2H, s), 4.5(2H, q), 4.4(2H, s), 4.2(1H, m), 3.9(1H, m), 3.1(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.45(3H, t) | DMSO -d ₆ | 515 | 4 | 69 |
| 85 |  | 8.8(1H, s), 8.6(2H, m), 7.8(2H, m), 7.4(1H, q), 5.3(2H, s), 4.5(2H, q), 4.4(2H, s), 4.2(1H, m), 3.9(1H, m), 3.1(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.45(3H, t) | DMSO -d ₆ | 471 | 2 | 70 |
| 86 |  | 8.8(1H, s), 7.8(1H, d), 7.5(2H, m), 6.5(1H, m), 5.0(2H, m), 4.5(2H, q), 4.4(2H, s), 4.2(1H, m), 2.9(1H, m), 3.1(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.45(3H, t) | DMSO -d ₆ | 461 | 2 | 67 |
| 87 |  | 8.8(1H, s), 7.8(1H, d), 7.1(3H, m), 6.7(1H, s), 4.5(2H, q), 4.4(2H, s), 4.2(1H, m), 3.9(1H, m), 3.1(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.45(3H, t) | DMSO -d ₆ | 547 | 3 | 63 |
| 88 |  | 8.8(1H, s), 8.2(1H, m), 7.9(1H, m), 7.8(1H, d), 7.4(1H, m), 5.6(2H, s), 4.5(2H, q), 4.4(2H, s), 4.2(1H, m), 3.9(1H, m), 3.1(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.5(3H, t) | DMSO -d ₆ | 546 | 4 | 70 |

实施例 89

合成 7-(4-氨基甲基-3-叔丁氧亚氨基-吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-羧酸



将 141mg (0.5mmole) 7-氟-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢 [1,8] 二氮杂萘-3-羧酸和 143mg (0.55mmole) 4-氨基甲基-吡咯烷-3-酮叔丁基肟盐酸盐完全悬浮在于 2.5ml 乙腈中。然后往其中缓慢滴加 230mg (1.5mmole) 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯。室温搅拌该混合物 30 分钟, 加入 1ml 水后, 再剧烈搅拌 10 分钟, 然后过滤。滤出的固体产物按顺序用乙腈-水 (4:1, V/V, 2ml), 乙腈 (2ml×2) 和乙醚洗涤, 干燥后得到 132mg (产率: 61%) 标题化合物。

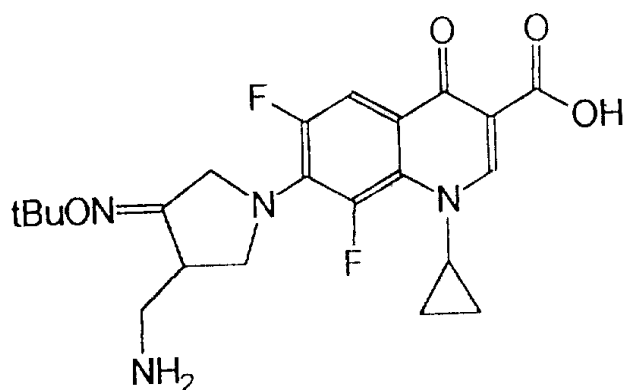
^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) : δ 8.6(1H, s), 8.1(1H, d), 4.6(2H, s), 4.2(1H, dd), 3.9(1H, dd), 3.7(1H, m), 3.1(1H, dd), 2.9-2.7(2H, ddd), 1.3(9H, s), 1.2(2H, m), 1.1(2H, m)

FAB MS (POS) : 432 [M+H] $^+$

实施例 90

合成 7-(3-氨基甲基-4-叔丁氧亚氨基-吡咯烷-1-基)-1-

环丙基—6, 8—二氟—4—氧代—1, 4—二氢喹啉—3—羧酸



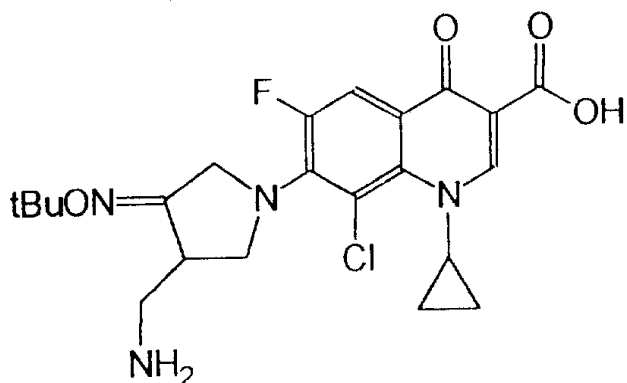
将 141mg (0.5mmole) 1—环丙基—6, 7, 8—三氟—4—氧代—1, 4—二氢喹啉—3—羧酸和 143mg (0.55mole) 3—氨基乙基—4—叔丁氧亚氨基吡咯烷盐酸盐按实施例 89 的同样方式在加热下回流 2.5 小时, 然后冷却到室温。然后分出所得产物并用制备性 HPLC 纯化, 得 151mg (产率: 67%) 标题化合物。

^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) : δ 8.8 (1H, s), 7.8 (1H, d), 4.3 (2H, s), 4.3 (1H, m), 3.9 (1H, m), 3.8 (1H, m), 2.9 (1H, m), 2.8-2.7 (2H, m), 1.3 (9H, s), 1.15 (4H, s)

FAB MS (POS) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 449$

实施例 91

合成 8—氟—1—环丙基—6—氟—[7—氨基甲基—4—叔丁氧亚氨基吡咯烷—1—基]—4—氧代—1, 4—二氢喹啉—3—羧酸



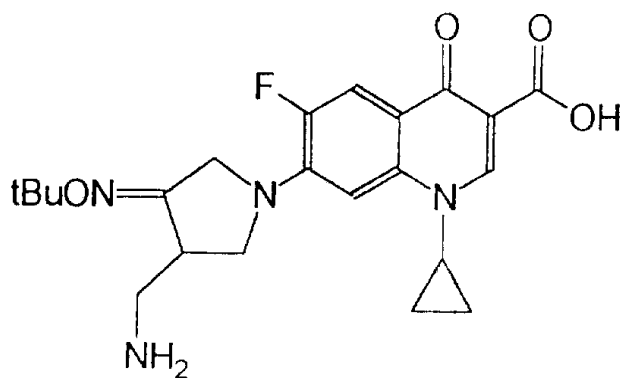
150mg (0.5mmole) 8-氯-1-环丙基-6,7-二氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸按实施例90的同样方式进行反应。然后浓缩反应溶液,残余物用制备性 HPLC 纯化,得 148mg (产率: 64%) 标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) : δ 8.7(1H, s), 7.9(1H, d), 4.4(2H, s), 4.3(1H, m), 3.8(1H, m), 3.7(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.3(9H, s), 1.2-0.9(4H, m)

FAB MS(POS) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 465$

实施例 92

合成 7-(3-氨基甲基-4-叔丁氧亚氨基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸



将 132mg (0.5mmole) 1-环丙基-6,7-二氟-4-氧代-1,

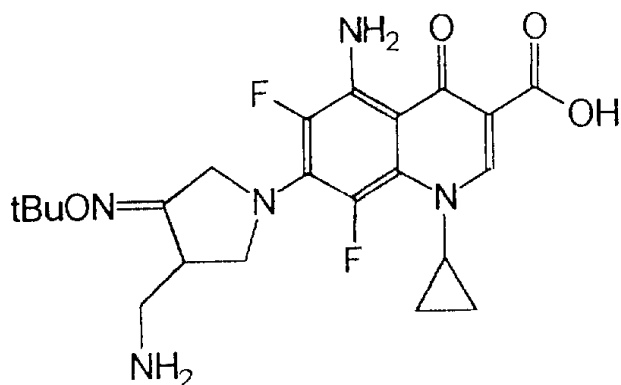
4—二氢喹啉—3—羧酸按实施例 89 的同样方式在加热下回流 3.5 小时。然后所得残余物进行制备性 HPLC, 得到 129mg (产率: 60%) 标题化合物。

^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) : δ 8.6(1H, s), 7.8(1H, d), 7.2(1H, d), 4.4(2H, s), 3.9(1H, m), 3.8(1H, m), 3.7(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.4(9H, s), 1.3-1.1(4H, m)

FAB MS(POS) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 431$

实施例 93

合成 5—氨基—7—(3—氨基甲基—4—叔丁氧亚氨基吡咯烷—1—基)—1—环丙基—4—氧代—1, 4—二氢喹啉—3—羧酸



将 148mg (0.5mmole) 5—氨基—1—环丙基—6, 7, 8—三氟—4—氧代—1, 4—二氢喹啉—3—羧酸按实施例 89 的同样方式在加热下回流 8 小时。然后所得残余物进行制备性 HPLC, 得到 151mg (产率: 65%) 标题化合物

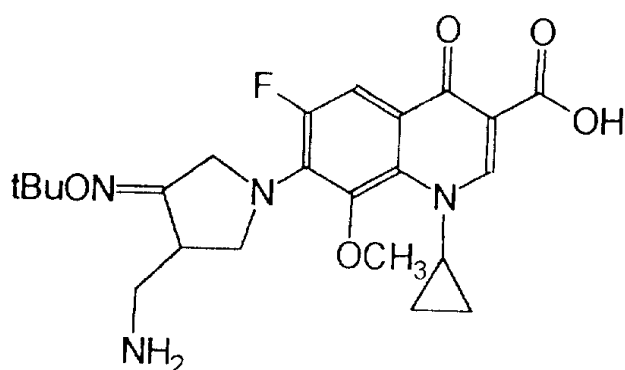
^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) : δ 8.6(1H, s), 7.5(2H, br), 4.3(2H, s), 4.0-3.8(3H, m), 3.2(1H, m), 2.8-

2.6(2H, m), 1.3(9H, s), 1.1(4H, m)

FAB MS(POS) : $[M+H]^+ = 464$

实施例 94

合成 7-(3-氨基甲基-4-叔丁氧亚氨基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸



将 148mg (0.5mmole) 1-环丙基-6,7-二氟-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸按实施例 89 的同样方式在加热下回流 10 小时。然后所得残余物进行制备性 HPLC, 得到 92mg (产率: 40%) 标题化合物。

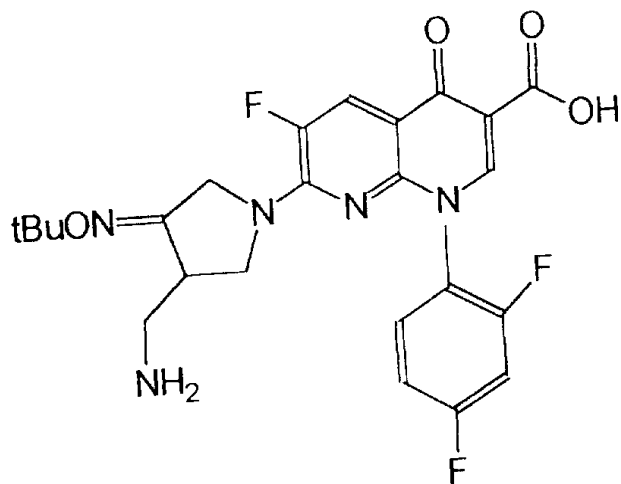
^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) : δ 8.9(1H, s), 7.8(1H, d), 4.5(2H, s), 4.3(1H, m), 4.1(1H, m), 3.9(1H, m), 3.0(1H, m), 2.8-2.7(2H, m), 2.7(3H, s), 1.3(9H, s), 1.25(2H, m), 0.9(2H, s)

FAB MS(POS) : $[M+H]^+ = 461$

实施例 95

合成 7-(3-氨基甲基-4-叔丁氧亚氨基吡咯烷-1-基)-1-

(2, 4—二氟苯基)—6—氟—4—氧代—1, 4—二氢—1, 8—二氮杂
 萘—3—羧酸



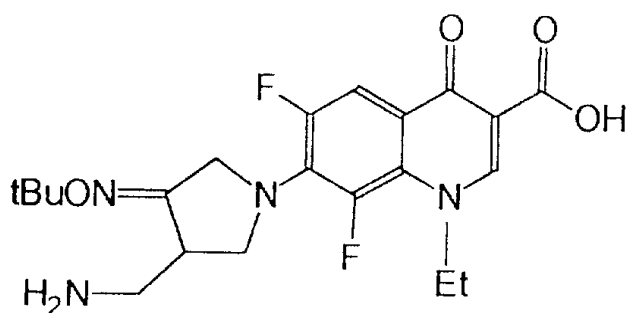
将 168mg (0. 5mmole) 6, 7—二氟—1—(2, 4—二氟苯基)—
 4—氧代—1, 4—二氢 [1, 8] 二氮杂萘—3—羧酸和 143mg (0.
 55mmole) 3—氨基甲基—4—叔丁氧亚氨基吡咯烷盐酸盐悬浮在 3ml
 无水乙腈中。然后往其中加入 230mg (1. 5mmole) 1, 8—二氮杂双
 环 [5. 4. 0] 十一碳—7—烯。室温搅拌该混合物 15 分钟, 然后按实
 施例 89 的同样方式处理, 得到 203mg (产率: 81%) 标题化合物。

^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) : δ 8.9 (1H, s), 8.1 (1H, d), 7.8 (1H,
 m), 7.6 (1H, dd), 7.3 (1H, dd), 4.3 (2H,
 s), 4.0 (1H, m), 3.9 (1H, m), 3.0 (1H, m),
 2.8-2.6 (2H, m), 1.3 (9H, s)

FAB MS (POS) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 504$

实施例 96

合成 7—(3—氨基甲基—4—叔丁氧亚氨基吡咯烷—1—基)—6, 8—
 二氟—1—乙基—4—氧代—1, 4—二氢喹啉—3—羧酸



将 136mg (0.5mmole) 1—乙基—6, 7, 8—三氟—4—氧代—1, 4—二氢喹啉—3—羧酸按实施例 89 的同样方式在加热下回流 5 小时。然后所得残余物进行制备性 HPLC, 得到 170mg (产率: 78%) 标题化合物。

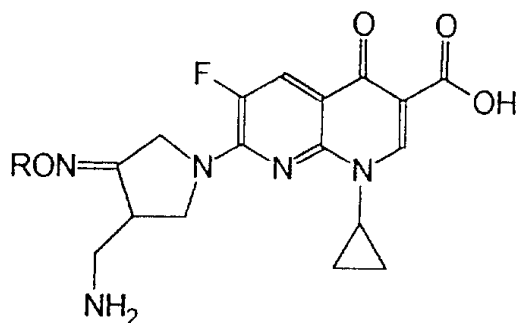
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) : δ 8.8 (1H, s), 7.8 (1H, d), 4.5 (2H, q), 4.4 (2H, s), 4.2 (1H, m), 3.9 (1H, m), 3.1 (1H, m), 2.9-2.7 (2H, m), 1.45 (3H, t), 1.3 (9H, s)

FAB MS (POS) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 437$

实施例 97—176

按实施例 89—96 的相同步骤处理制备例 41—50 制备的胺化合物, 得到 NMR 和 MS 数据列于表 16—23 中的各个化合物 97—176。

表 16: 实施例 97 - 106



| 实施例号 | R | ¹ H NMR, δ(ppm) | NMR 溶剂 | FAB, MS (M+1) | 反应时间 (分钟) | 产率 (%) |
|------|---|---|----------------------|---------------|-----------|--------|
| 97 | | 8.6(1H, s), 8.0(1H, d), 4.7(1H, m), 4.6(2H, s), 4.2(1H, m), 3.9(1H, m), 3.7(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.2-1.0(4H, m), 0.9(6H, d) | DMSO -d ₆ | 418 | 10 | 73 |
| 98 | | 8.6(1H, s), 8.05(1H, d), 4.8(1H, m), 4.7(2H, s), 4.2(1H, m), 4.0(1H, m), 3.7(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 2.2(2H, m), 2.1(2H, m), 1.7(1H, m), 1.5(1H, m), 1.2-1.0(4H, m) | DMSO -d ₆ | 430 | 10 | 63 |
| 99 | | 8.6(1H, s), 8.0(1H, d), 4.7(1H, m), 4.5(2H, s), 4.2(1H, m), 3.9(1H, m), 3.7(1H, m), 3.1(1H, m), 2.9-2.8(2H, m), 1.7(4H, s), 1.6(2H, m), 1.5(2H, m), 1.2-1.0(4H, m) | DMSO -d ₆ | 444 | 50 | 77 |
| 100 | | 8.6(1H, s), 8.0(1H, d), 4.8(1H, m), 4.6(2H, s), 4.2(1H, m), 3.9(1H, m), 3.8-3.6(5H, m), 3.1(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 2.3-1.9(2H, m), 1.2-1.0(4H, m) | DMSO -d ₆ | 446 | 30 | 61 |
| 101 | | 8.65(1H, s), 8.05(1H, d), 4.6(2H, s), 4.25(1H, m), 3.9(1H, m), 3.85(2H, dd), 3.75(1H, m), 3.1(1H, m), 3.0-2.8(2H, m), 1.3-1.0(5H, m), 0.5(2H, m), 0.3(2H, m) | DMSO -d ₆ | 430 | 30 | 84 |

表 16 (续)

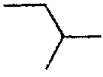

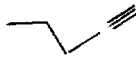
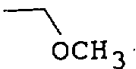

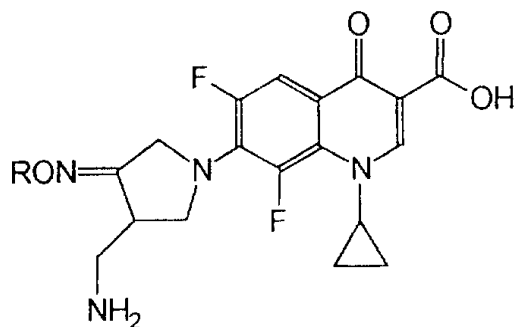
| 实施 例号 | R | ^1H NMR, δ (ppm) | NMR 溶剂 | FAB, MS (M+1) | 反应 时间 (分钟) | 产率 (%) |
|----------|---|--|----------------|---------------------|------------------|-----------|
| 102 |  | 8.6(1H, s), 8.0(1H, d), 4.6(2H, s), 4.2(1H, m), 3.95(1H, m), 3.8(2H, d), 3.7(1H, m), 3.05(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.9(1H, m), 1.2-1.0(4H, m), 0.9(6H, d) | DMSO $-d_6$ | 432 | 15 | 80 |
| 103 |  | 8.60(1H, s), 8.05(1H, d), 4.74(2H, s), 4.60(2H, s), 4.21(1H, m), 3.97(1H, m), 3.75(1H, m), 3.50(1H, s), 3.35(2H, s), 3.08(1H, m), 2.90-2.70(2H, m), 1.30-1.05(4H, m) | DMSO $-d_6$ | 414 | 90 | 63 |
| 104 |  | 8.6(1H, s), 8.0(1H, d), 4.6(2H, s), 4.2(1H, m), 4.1(2H, t), 3.9(1H, m), 3.7(1H, m), 3.1(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 2.8(1H, s), 2.5(2H, t), 1.2-1.0(4H, m) | DMSO $-d_6$ | 428 | 15 | 65 |
| 105 |  | 8.6(1H, s), 8.0(1H, d), 4.6(2H, s), 4.2(1H, m), 3.9(1H, m), 3.7(1H, m), 3.4(2H, s), 3.3(3H, s), 3.0(1H, m), 2.8-2.6(2H, m), 1.2-1.0(4H, m) | DMSO $-d_6$ | 420 | 20 | 52 |
| 106 |  | 8.6(1H, s), 8.05(1H, d), 4.6(2H, s), 4.3(2H, t), 4.2(1H, m), 3.9(1H, m), 3.8(2H, t), 3.7(1H, m), 3.1(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.2-1.0(4H, m) | DMSO $-d_6$ | 438 | 10 | 50 |

表 17: 实施例107-116



| 实施例号 | R | ¹ H NMR, δ(ppm) | NMR 溶剂 | FAB, MS (M+1) | 反应时间 (小时) | 产率 (%) |
|------|---|---|----------------------|---------------|-----------|--------|
| 107 | | 8.8(1H, s), 7.7(1H, d), 4.7(1H, m), 4.3(2H, s), 4.1(1H, m), 3.9(1H, m), 3.8(1H, m), 2.9(1H, m), 2.8-2.7(2H, m), 1.15(4H, s), 0.9(6H, d) | DMSO -d ₆ | 435 | 2 | 69 |
| 108 | | 8.8(1H, s), 7.7(1H, d), 4.8(1H, m), 4.4(2H, s), 4.1(1H, m), 3.9(1H, m), 3.8(1H, m), 2.9(1H, m), 2.8-2.7(2H, m), 2.2(2H, m), 2.1(2H, m), 1.7(1H, m), 1.5(1H, m), 1.15(4H, s) | DMSO -d ₆ | 447 | 2 | 61 |
| 109 | | 8.8(1H, s), 7.7(1H, d), 4.7(1H, m), 4.5(2H, s), 4.1(1H, m), 3.9(1H, m), 3.8(1H, m), 2.9(1H, m), 2.8-2.7(2H, m), 1.7(4H, s), 1.6(2H, m), 1.5(2H, m), 1.15(2H, m), 1.0(2H, m) | DMSO -d ₆ | 461 | 2 | 63 |
| 110 | | 8.8(1H, s), 7.7(1H, d), 4.8(1H, m), 4.5(2H, s), 4.1(1H, m), 3.9(1H, m), 3.8-3.6(4H, m), 3.1(1H, m), 2.8-2.7(2H, m), 2.3-1.9(2H, m), 1.2-1.0(4H, s) | DMSO -d ₆ | 463 | 2 | 54 |
| 111 | | 8.8(1H, s), 7.7(1H, d), 4.5(2H, s), 4.1(1H, m), 3.9(1H, m), 3.8(2H, dd), 3.75(1H, m), 3.1(1H, m), 2.8-2.7(2H, m), 1.15(4H, m), 1.05(1H, m), 0.5(2H, m), 0.3(2H, m) | DMSO -d ₆ | 447 | 2 | 59 |

表 17 (续)

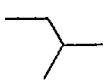


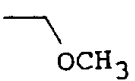

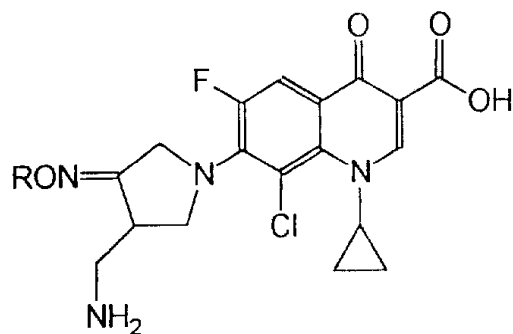
| 实施例号 | R | $^1\text{H NMR}$, δ (ppm) | NMR 溶剂 | FAB, MS (M+1) | 反应 时间 (小时) | 产率 (%) |
|------|---|---|-------------------------|---------------------|------------------|-----------|
| 112 |  | 8.8(1H, s), 7.8(1H, d), 4.5(2H, s), 4.1(1H, m), 3.9(1H, m), 3.8(2H, d), 3.75(1H, m), 3.0(1H, m), 2.8-2.7(2H, m), 1.9(1H, m), 1.2-1.0(4H, m), 0.9(6H, d) | DMSO -d ₆ | 449 | 2 | 64 |
| 113 |  | 8.8(1H, s), 7.8(1H, d), 4.62(2H, s), 4.3(2H, s), 4.1(1H, m), 3.9(1H, m), 3.8(1H, m), 3.5(1H, s), 2.9(1H, m), 2.8-2.7(2H, m), 1.15(4H, m) | DMSO -d ₆ | 431 | 4 | 55 |
| 114 |  | 8.8(1H, s), 7.8(1H, d), 4.5(2H, s), 4.1(1H, m), 4.0(2H, t), 3.9(1H, m), 3.8(1H, m), 3.1(1H, m), 2.8-2.7(2H, m), 2.7(1H, s), 2.5(2H, t), 1.2(4H, m) | DMSO -d ₆ | 445 | 2 | 65 |
| 115 |  | 8.8(1H, s), 7.8(1H, d), 4.5(2H, s), 4.1(1H, m), 3.9(1H, m), 3.8(1H, m), 3.3(2H, s), 3.1(3H, s), 3.0(1H, m), 2.8-2.7(2H, m), 1.15(4H, m) | DMSO -d ₆ | 437 | 1.5 | 47 |
| 116 |  | 8.8(1H, s), 7.8(1H, d), 4.5(2H, s), 4.3(2H, t), 4.1(1H, m), 3.9(1H, m), 3.8(2H, t), 3.75(1H, m), 3.0(1H, m), 2.8-2.7(2H, m), 1.15(4H, m) | DMSO -d ₆ | 455 | 1.5 | 53 |

表 18 : 实施例 117 - 126



| 实施例号 | R | $^1\text{H NMR}, \delta(\text{ppm})$ | NMR 溶剂 | FAB, MS (M+1) | 反应时间 (小时) | 产率 (%) |
|------|---|---|----------------------|---------------|-----------|--------|
| 117 | | 8.9(1H, s), 7.9(1H, d), 4.7(1H, m), 4.4(2H, s), 4.3(1H, m), 3.8(1H, m), 3.7(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.8-0.9(4H, m), 0.9(6H, d) | DMSO -d ₆ | 451 | 2.5 | 68 |
| 118 | | 8.9(1H, s), 7.9(1H, d), 4.7(1H, m), 4.4(2H, s), 4.3(1H, m), 3.8(1H, m), 3.7(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 2.2(2H, m), 2.1(2H, m), 1.7(1H, m), 1.5(1H, m), 1.12-0.9(4H, m) | DMSO -d ₆ | 463 | 2 | 61 |
| 119 | | 8.9(1H, s), 7.9(1H, d), 4.7(1H, m), 4.4(2H, s), 4.3(1H, m), 3.8(1H, m), 3.7(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.7(4H, s), 1.6(2H, m), 1.5(2H, m), 1.2-0.9(4H, m) | DMSO -d ₆ | 477 | 2 | 55 |
| 120 | | 8.9(1H, s), 7.9(1H, d), 4.8(1H, m), 4.4(2H, s), 4.3(1H, m), 3.8-3.6(6H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 2.3-1.9(2H, m), 1.2-0.9(4H, m) | DMSO -d ₆ | 479 | 2.5 | 49 |
| 121 | | 8.9(1H, s), 7.9(1H, d), 4.4(2H, s), 4.3(1H, m), 3.8-3.7(4H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.2-0.9(5H, m), 0.5(2H, m), 0.3(2H, m) | DMSO -d ₆ | 463 | 2 | 52 |

表 18 (续)

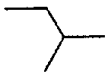

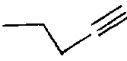
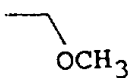

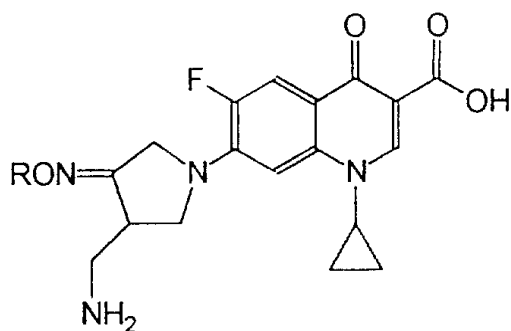
| 实施 例号 | R | ^1H NMR, δ (ppm) | NMR 溶剂 | FAB, MS (M+1) | 反应 时间 (小时) | 产率 (%) |
|----------|---|--|----------------|---------------------|------------------|-----------|
| 122 |  | 8.9(1H, s), 7.9(1H, d), 4.4(2H, s), 4.3(1H, m), 3.8-3.7(4H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.9(1H, m), 1.2-0.9(4H, m), 0.9(6H, d) | DMSO $-d_6$ | 465 | 2 | 60 |
| 123 |  | 8.9(1H, s), 7.9(1H, d), 4.61(2H, s), 4.4(2H, s), 4.3(1H, m), 3.8(1H, m), 3.5(1H, s), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.2-0.9(4H, m) | DMSO $-d_6$ | 447 | 2 | 62 |
| 124 |  | 8.9(1H, s), 7.9(1H, d), 4.4(2H, s), 4.3(1H, m), 4.1(2H, t), 3.8(1H, m), 3.7(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 2.8(1H, s), 2.5(2H, t), 1.2-0.9(4H, m) | DMSO $-d_6$ | 461 | 2.5 | 57 |
| 125 |  | 8.9(1H, s), 7.9(1H, d), 4.4(2H, s), 4.3(1H, m), 3.8(1H, m), 3.7(1H, m), 3.3(2H, s), 3.1(3H, s), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.2-0.9(4H, m) | DMSO $-d_6$ | 453 | 1.5 | 51 |
| 126 |  | 8.9(1H, s), 7.9(1H, d), 4.4(2H, s), 4.3(3H, m), 3.8-3.7(4H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.2-0.9(4H, m) | DMSO $-d_6$ | 471 | 2 | 64 |

表 19: 实施例 127 - 136



| 实施例号 | R | $^1\text{H NMR}$, δ (ppm) | NMR 溶剂 | FAB, MS (M+1) | 反应时间 (小时) | 产率 (%) |
|------|---|--|-------------|---------------|-----------|--------|
| 127 | | 8.6(1H, s), 7.8(1H, d), 7.2(1H, d), 4.6(1H, m), 4.4(2H, s), 3.9(1H, m), 3.8(1H, m), 3.7(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.3-1.1(4H, m), 0.9(6H, d) | DMSO $-d_6$ | 417 | 3 | 55 |
| 128 | | 8.6(1H, s), 7.8(1H, d), 7.2(1H, d), 4.7(1H, m), 4.4(2H, s), 3.9(1H, m), 3.8(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 2.2(2H, m), 2.1(2H, m), 1.7(1H, m), 1.5(2H, m), 1.3-1.1(4H, m) | DMSO $-d_6$ | 429 | 3 | 52 |
| 129 | | 8.6(1H, s), 7.8(1H, d), 7.2(1H, d), 4.7(1H, m), 4.4(2H, s), 3.9(1H, m), 3.8(1H, m), 3.7(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.7(4H, s), 1.6(2H, m), 1.5(2H, m), 1.3-1.1(4H, m) | DMSO $-d_6$ | 443 | 3 | 59 |
| 130 | | 8.6(1H, s), 7.8(1H, d), 7.2(1H, d), 4.8(1H, m), 4.4(2H, s), 3.9(1H, m), 3.8-3.6(6H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 2.3-1.9(2H, m), 1.3-1.1(4H, m) | DMSO $-d_6$ | 445 | 3 | 45 |
| 131 | | 8.6(1H, s), 7.8(1H, d), 7.2(1H, d), 4.6(1H, m), 4.4(2H, s), 3.9(1H, m), 3.8-3.7(3H, m), 3.1(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.3-1.1(4H, m), 1.0(1H, m), 0.5(2H, m), 0.3(2H, m) | DMSO $-d_6$ | 429 | 3 | 57 |

表 19 (续)

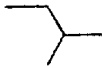


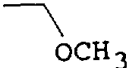

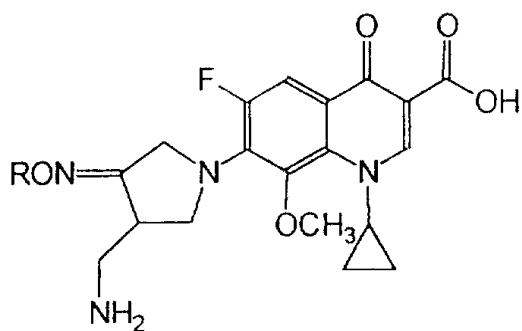
| 实施 例号 | R | ^1H NMR, δ (ppm) | NMR 溶剂 | FAB, MS (M+1) | 反应 时间 (小时) | 产率 (%) |
|----------|---|--|-------------------------|---------------------|------------------|-----------|
| 132 |  | 8.6(1H, s), 7.8(1H, d), 7.2(1H, d), 4.4(2H, s), 3.9(1H, m), 3.8(3H, m), 3.7(1H, m), 3.1(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.9(1H, m), 1.3-1.1(4H, m), 0.9(6H, d) | DMSO -d ₆ | 431 | 3 | 76 |
| 133 |  | 8.6(1H, s), 7.8(1H, d), 7.2(1H, d), 4.6(2H, s), 4.4(2H, s), 3.9(1H, m), 3.8(1H, m), 3.7(1H, m), 3.5(1H, s), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.3-1.1(4H, m) | DMSO -d ₆ | 413 | 3 | 49 |
| 134 |  | 8.6(1H, s), 7.8(1H, d), 7.2(1H, d), 4.4(2H, s), 4.1(2H, t), 3.9(1H, m), 3.8(1H, m), 3.7(1H, m), 3.1(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 2.8(1H, s), 2.5(2H, t), 1.3-1.1(4H, m) | DMSO -d ₆ | 427 | 3 | 59 |
| 135 |  | 8.6(1H, s), 7.8(1H, d), 7.2(1H, d), 4.4(2H, s), 4.1(2H, t), 3.9(1H, m), 3.8(1H, m), 3.7(1H, m), 3.3(2H, s), 3.2(3H, s), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.3-1.1(4H, m) | DMSO -d ₆ | 419 | 1.5 | 47 |
| 136 |  | 8.6(1H, s), 7.8(1H, d), 7.2(1H, d), 4.4(2H, s), 4.3(2H, t), 3.9(1H, m), 3.8(3H, m), 3.7(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.3-1.1(4H, m) | DMSO -d ₆ | 437 | 2 | 53 |

表 20: 实施例 137 - 146



| 实施例号 | R | ¹ H NMR, δ(ppm) | 溶剂 | FAB, MS (M+1) | 反应时间 (小时) | 产率 |
|------|---|---|---------------------|---------------|-----------|----|
| 137 | | 8.8(1H, s), 7.8(1H, d), 4.7(1H, m), 4.5(2H, s), 4.3(1H, m), 4.1(1H, m), 3.9(1H, m), 3.0(1H, m), 2.8-2.7(2H, m), 2.65(3H, s), 1.3(2H, m), 1.0(2H, m), 0.9(6H, d) | DMSO-d ₆ | 447 | 9 | 57 |
| 138 | | 8.8(1H, s), 7.8(1H, d), 4.8(1H, m), 4.7(2H, s), 4.3(1H, m), 4.2(1H, m), 3.9(1H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 2.7(3H, s), 2.2(2H, m), 2.1(2H, m), 1.6(1H, m), 1.5(1H, m), 1.3(2H, m), 0.95(2H, m) | DMSO-d ₆ | 459 | 12 | 65 |
| 139 | | 8.8(1H, s), 7.8(1H, d), 4.7(1H, m), 4.5(2H, s), 4.3(1H, m), 4.2(1H, m), 3.9(1H, m), 3.1(1H, m), 2.9-2.8(2H, m), 2.7(3H, s), 1.7(4H, s), 1.6(2H, m), 1.5(2H, m), 1.3(2H, m), 0.9(2H, m) | DMSO-d ₆ | 473 | 12 | 63 |
| 140 | | 8.8(1H, s), 7.8(1H, d), 4.8(1H, m), 4.6(2H, s), 4.3(1H, m), 4.2(1H, m), 4.0(1H, m), 3.8-3.6(4H, m), 3.1(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 2.7(3H, s), 2.3-1.9(2H, m), 1.3(2H, m), 0.9(2H, m) | DMSO-d ₆ | 475 | 12 | 42 |

表 20 (续)

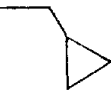
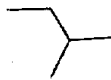

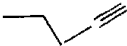
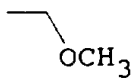
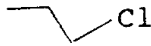
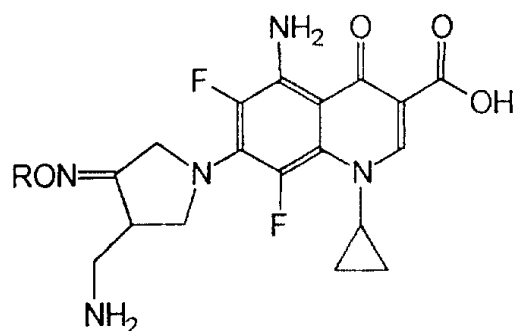
| 实施 例号 | R | ^1H NMR, δ (ppm) | NMR 溶剂 | FAB, MS (M+1) | 反应 时间 (小时) | 产率 |
|----------|---|--|-------------------------|---------------------|------------------|----|
| 141 |  | 8.8(1H, s), 7.8(1H, d), 4.6(2H, s), 4.3(1H, m), 3.9(1H, m), 3.85(2H, dd), 3.1(1H, m), 3.0-2.8(2H, m), 2.7(3H, s), 1.3(2H, m), 1.1(1H, m), 0.9(2H, m), 0.5(2H, m), 0.3(2H, m) | DMSO -d ₆ | 459 | 12 | 63 |
| 142 |  | 8.8(1H, s), 7.8(1H, d), 4.6(2H, s), 4.3(1H, m), 4.2(1H, m), 3.95(1H, m), 3.8(2H, d), 3.05(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 2.7(3H, s), 1.9(1H, m), 1.3(2H, m), 1.0(2H, m), 0.9(6H, d) | DMSO -d ₆ | 461 | 12 | 68 |
| 143 |  | 8.8(1H, s), 7.8(1H, d), 4.62(2H, s), 4.60(2H, s), 4.3(1H, m), 4.1(1H, m), 3.9(1H, m), 3.5(1H, s), 3.0(1H, m), 2.7(3H, s), 2.9-2.7(2H, m), 1.3(2H, m), 1.0(2H, m) | DMSO -d ₆ | 443 | 12 | 30 |
| 144 |  | 8.8(1H, s), 7.8(1H, d), 4.6(2H, s), 4.3(1H, m), 4.2(1H, m), 4.15(2H, t), 3.1(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 2.8(1H, s), 2.7(3H, s), 2.5(3H, t), 1.3(2H, m), 0.9(2H, m) | DMSO -d ₆ | 457 | 12 | 52 |
| 145 |  | 8.8(1H, s), 7.8(1H, d), 4.6(2H, s), 4.3(1H, m), 4.15(1H, m), 3.9(1H, m), 3.3(2H, s), 3.1(3H, s), 2.9(1H, m), 2.8-2.6(2H, m), 2.7(3H, s), 1.3(2H, m), 0.9(2H, m) | DMSO -d ₆ | 449 | 8 | 39 |
| 146 |  | 8.8(1H, s), 7.8(1H, d), 4.6(2H, s), 4.3(2H, t), 4.25(1H, m), 4.2(1H, m), 3.9(1H, m), 3.8(2H, t), 2.9-2.7(2H, m), 2.7(3H, s), 1.3(2H, m), 1.0(2H, m) | DMSO -d ₆ | 467 | 12 | 57 |

表 21: 实施例 147 - 156



| 实施 例号 | R | ¹ H NMR, δ(ppm) | 溶剂 | FAB, MS (M+1) | 反应 时间 (小时) | 产率 (%) |
|----------|---|--|-------------------------|---------------------|------------------|-----------|
| 147 | | 8.4(1H, s), 7.7(2H, br), 4.5 (1H, m), 4.3(2H, s), 4.0-3.8 (3H, m), 3.2(1H, m), 2.8-2.6 (2H, m), 1.1(4H, s), 0.9 (6H, d) | DMSO -d ₆ | 450 | 5 | 73 |
| 148 | | 8.3(1H, s), 7.3(2H, br), 4.8 (1H, m), 4.3(2H, s), 4.0-3.8 (3H, m), 2.8-2.6(2H, m), 2.2 (2H, m), 2.1(2H, m), 1.6(1H, m), 1.5(1H, m), 1.1(4H, m) | DMSO -d ₆ | 462 | 8 | 64 |
| 149 | | 8.4(1H, s), 7.4(2H, br), 4.7 (1H, m), 4.5(2H, s), 4.2(1H, m), 3.9(1H, m), 3.7(1H, m), 3.0(1H, m), 2.8-2.6(2H, m), 1.7(4H, s), 1.6(2H, m), 1.5(2H, m), 1.1 (4H, m) | DMSO -d ₆ | 476 | 8 | 61 |
| 150 | | 8.4(1H, s), 7.4(2H, br), 4.8 (1H, m), 4.6(2H, s), 4.2(1H, m), 4.0(1H, m), 3.8-3.6(4H, m), 3.0(1H, m), 2.8-2.6(2H, m), 2.3-1.9(2H, m), 1.2-0.9(4H, m) | DMSO -d ₆ | 478 | 12 | 54 |

表 21 (续)

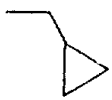
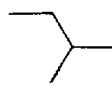
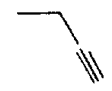
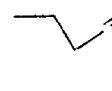
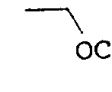
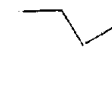
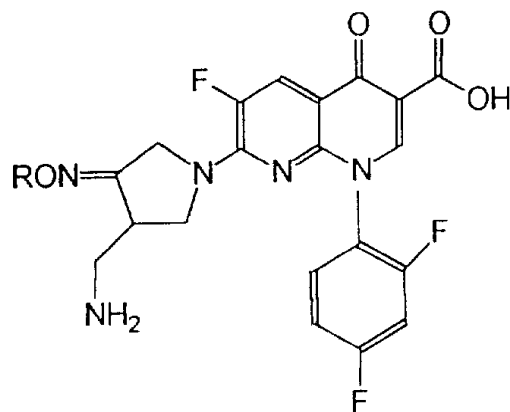
| 实施 例号 | R | ¹ H NMR, δ(ppm) | 溶剂 | FAB, MS (M+1) | 反应 时间 (小时) | 产率 (%) |
|----------|---|---|-------------------------|---------------------|------------------|-----------|
| 151 |  | 8.4(1H, s), 7.5(2H, br), 4.6(2H, s), 3.9(1H, m), 3.8(2H, dd), 3.0(1H, m), 2.9-2.8(2H, m), 1.0(1H, m), 0.5(2H, m), 0.3(2H, m) | DMSO -d ₆ | 462 | 5 | 82 |
| 152 |  | 8.4(1H, s), 7.5(2H, br), 4.5(2H, s), 3.9(1H, m), 3.8(2H, dd), 3.1(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.9(1H, m), 1.2-1.1(4H, m), 0.9(6H, d) | DMSO -d ₆ | 464 | 6 | 75 |
| 153 |  | 8.4(1H, s), 7.4(2H, br), 4.6(2H, s), 4.59(2H, m), 4.2(1H, m), 3.9(1H, m), 3.7(1H, m), 3.5(1H, s), 3.0(1H, m), 2.8-2.6(2H, m), 1.1(4H, s) | DMSO -d ₆ | 446 | 4 | 50 |
| 154 |  | 8.4(1H, s), 7.5(2H, br), 4.4(2H, s), 4.1(1H, m), 4.0(2H, t), 3.9(1H, m), 3.8(1H, m), 3.1(1H, m), 2.8-2.7(2H, m), 2.8(1H, s), 2.5(2H, t), 1.2-0.9(4H, m) | DMSO -d ₆ | 460 | 5 | 70 |
| 155 |  | 8.4(1H, s), 7.4(2H, br), 4.4(2H, s), 4.3(2H, t), 4.1(1H, m), 3.9(1H, m), 3.7(2H, t), 3.6(1H, m), 3.3(2H, s), 3.0(3H, s), 2.9(1H, m), 2.8-2.6(2H, m), 1.3-0.9(4H, m) | DMSO -d ₆ | 452 | 3 | 60 |
| 156 |  | 8.4(1H, s), 7.4(2H, br), 4.4(2H, s), 4.3(2H, t), 4.0(2H, m), 3.9(1H, m), 3.8(2H, t), 3.7(1H, m), 3.2(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.1(4H, s) | DMSO -d ₆ | 470 | 5 | 72 |

表 22: 实施例 157 - 166



| 实施 例号 | R | $^1\text{H NMR}$, δ (ppm) | NMR 溶剂 | FAB, MS (M+1) | 反应 时间 (分) | 产率 (%) |
|----------|---|--|----------------|---------------------|-----------------|-----------|
| 157 | | 8.8(1H, s), 8.1(1H, d), 7.8(1H, m), 7.6(1H, dd), 7.3(1H, dd), 4.6(1H, m), 4.3(2H, s), 4.0(1H, m), 3.9(1H, m), 3.0(1H, m), 2.8-2.6(2H, m), 0.9(6H, d) | DMSO $-d_6$ | 490 | 15 | 64 |
| 158 | | 8.8(1H, s), 8.1(1H, d), 7.8(1H, m), 7.6(1H, dd), 7.3(1H, dd), 4.7(1H, m), 4.4(2H, s), 4.0(1H, m), 3.9(1H, m), 3.0(1H, m), 2.8-2.6(2H, m), 2.2(2H, m), 2.1(2H, m), 1.7(1H, m), 1.5(1H, m) | DMSO $-d_6$ | 502 | 20 | 61 |
| 159 | | 8.8(1H, s), 8.1(1H, d), 7.8(1H, m), 7.6(1H, dd), 7.3(1H, dd), 4.7(1H, m), 4.4(2H, s), 4.0(1H, m), 3.9(1H, m), 3.0(1H, m), 2.8-2.6(2H, m), 2.2(2H, m), 2.1(2H, m), 1.7(1H, m), 1.5(1H, m) | DMSO $-d_6$ | 516 | 35 | 70 |
| 160 | | 8.8(1H, s), 8.1(1H, d), 7.8(1H, m), 7.6(1H, dd), 7.3(1H, dd), 4.8(1H, m), 4.4(2H, s), 4.0(1H, m), 3.9(1H, m), 3.8-3.6(4H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.6(2H, m), 2.3-1.9(2H, m) | DMSO $-d_6$ | 518 | 35 | 55 |

表 22 (续)

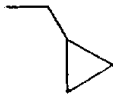
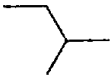


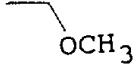

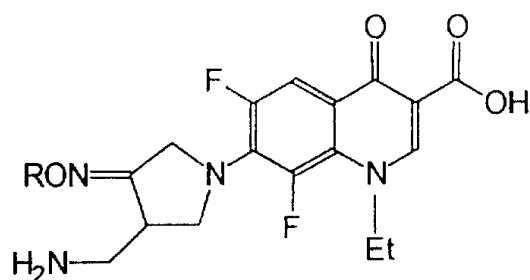
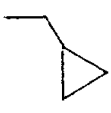
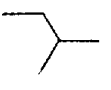
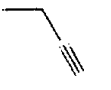
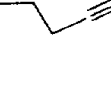
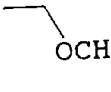

| 实施 例号 | R | ^1H NMR, δ (ppm) | NMR 溶剂 | FAB, MS (M+1) | 反应 时间 (分) | 产率 (%) |
|----------|---|--|----------------|---------------------|-----------------|-----------|
| 161 |  | 8.8(1H, s), 8.1(1H, d), 7.8(1H, dd), 7.6(1H, dd), 7.3(1H, dd), 4.6(2H, s), 4.2(1H, m), 3.9(1H, m), 3.8(2H, dd), 3.0(1H, m), 2.8-2.6(2H, m), 1.1(1H, m), 0.5(2H, m), 0.3(2H, m) | DMSO $-d_6$ | 502 | 30 | 65 |
| 162 |  | 8.8(1H, s), 8.1(1H, d), 7.8(1H, dd), 7.6(1H, dd), 7.3(1H, dd), 4.6(2H, s), 4.0(1H, m), 3.9(1H, m), 3.8(2H, d), 3.0(1H, m), 2.8-2.6(2H, m), 1.9(1H, m), 0.9(6H, d) | DMSO $-d_6$ | 504 | 20 | 70 |
| 163 |  | 8.79(1H, s), 8.01(1H, d), 7.8(1H, m), 7.6(1H, dd), 7.3(1H, dd), 4.73(2H, s), 4.61(2H, s), 4.21(1H, m), 3.75(1H, m), 3.50(1H, s), 3.35(2H, s), 3.08(1H, m), 2.90-2.70(2H, m) | DMSO $-d_6$ | 486 | 60 | 52 |
| 164 |  | 8.8(1H, s), 8.1(1H, d), 7.8(1H, m), 7.6(1H, dd), 7.3(1H, dd), 4.6(2H, s), 4.1(1H, m), 4.0(2H, t), 3.9(1H, m), 3.0(1H, m), 2.8-2.6(2H, m), 2.7(1H, s), 2.5(2H, t) | DMSO $-d_6$ | 500 | 25 | 53 |
| 165 |  | 8.8(1H, s), 8.1(1H, d), 7.8(1H, m), 7.6(1H, dd), 7.3(1H, dd), 4.6(2H, s), 4.1(1H, m), 3.9(1H, m), 3.3(2H, s), 3.1(3H, s), 3.0(1H, m), 2.8-2.6(2H, m) | DMSO $-d_6$ | 492 | 30 | 47 |
| 166 |  | 8.8(1H, s), 8.1(1H, d), 7.8(1H, m), 7.6(1H, dd), 7.3(1H, m), 4.6(2H, s), 4.3(2H, t), 4.1(1H, m), 3.9(1H, m), 3.8(2H, t), 3.1(1H, m), 2.8-2.6(2H, m) | DMSO $-d_6$ | 510 | 15 | 51 |

表 23: 实施例 167-176



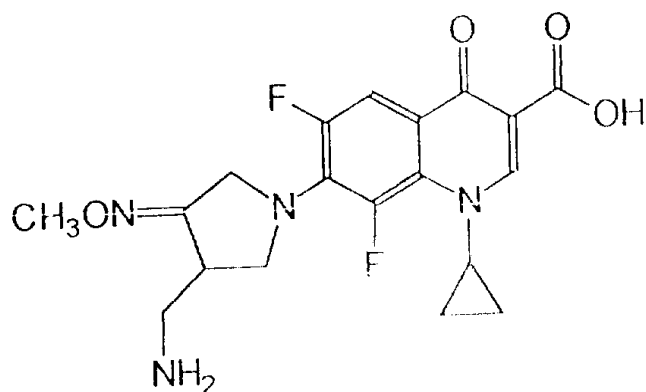
| 实施 例号 | R | ¹ H NMR, δ(ppm) | NMR 溶剂 | FAB, MS (M+1) | 反应 时间 (小时) | 产率 (%) |
|----------|---|---|-------------------------|---------------------|------------------|-----------|
| 167 | | 8.8(1H, s), 7.8(1H, d), 4.6(1H, m), 4.5(2H, q), 4.4(2H, s), 4.2(1H, m), 3.9(1H, m), 3.1(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.45(3H, t), 0.9(6H, d) | DMSO -d ₆ | 423 | 4.5 | 82 |
| 168 | | 8.8(1H, s), 7.8(1H, d), 4.7(1H, m), 4.5(2H, q), 4.4(2H, s), 4.2(1H, m), 4.1(1H, m), 3.1(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 2.2(2H, m), 2.1(2H, m), 1.7(1H, m), 1.6(1H, m), 1.45(3H, t) | DMSO -d ₆ | 435 | 5 | 73 |
| 169 | | 8.8(1H, s), 7.8(1H, d), 4.75(1H, m), 4.6(2H, s), 4.5(2H, q), 4.2(1H, m), 3.9(1H, m), 3.0-2.7(2H, m), 1.8(4H, s), 1.65(2H, s), 1.5(2H, s), 1.4(3H, t) | DMSO -d ₆ | 449 | 5 | 77 |
| 170 | | 8.7(1H, s), 7.8(1H, d), 4.8(1H, m), 4.55(2H, s), 4.5(2H, dd), 4.15(1H, m), 3.85(1H, m), 3.7(2H, m), 3.1(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 2.1-1.9(2H, m), 1.5(3H, t) | DMSO -d ₆ | 451 | 6 | 71 |

表 23 (续)

| 实施 例号 | R | ^1H NMR, δ (ppm) | NMR 溶剂 | FAB, MS (M+1) | 反应 时间 (小时) | 产率 (%) |
|----------|---|--|-------------------------|---------------------|------------------|-----------|
| 171 |  | 8.8(1H, s), 7.8(1H, d), 4.6(2H, s), 4.45(2H, m), 4.25(1H, m), 3.9(2H, dd), 3.7(1H, m), 3.1(1H, m), 1.45(3H, t), 0.5(2H, m), 0.25(2H, m) | DMSO -d ₆ | 435 | 5 | 84 |
| 172 |  | 8.8(1H, s), 7.8(1H, d), 4.6(2H, s), 4.5(2H, q), 4.2(1H, m), 3.9(1H, m), 3.85(2H, dd), 3.1(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.9(1H, m), 0.9(6H, d) | DMSO -d ₆ | 437 | 4 | 70 |
| 173 |  | 8.8(1H, s), 7.8(1H, d), 4.62(2H, s), 4.5(2H, q), 4.4(2H, s), 4.2(1H, m), 3.9(1H, m), 3.5(1H, s), 3.1(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.45(3H, t) | DMSO -d ₆ | 419 | 3 | 50 |
| 174 |  | 8.8(1H, s), 7.8(1H, d), 4.5(2H, dd), 4.2(1H, m), 4.15(2H, t), 3.9(1H, m), 3.1(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 2.8(1H, s), 2.5(2H, t), 1.5(3H, t) | DMSO -d ₆ | 433 | 4.5 | 72 |
| 175 |  | 8.8(1H, s), 7.8(1H, d), 4.6(2H, s), 4.5(2H, dd), 4.15(1H, m), 3.9(1H, m), 3.3(2H, s), 3.1(3H, s), 2.9(1H, m), 2.8(1H, m), 2.6(1H, m), 1.5(3H, t) | DMSO -d ₆ | 425 | 2 | 39 |
| 176 |  | 8.8(1H, s), 7.8(1H, d), 4.6(2H, s), 4.5(2H, dd), 4.3(2H, t), 4.2(1H, m), 3.9(1H, m), 3.8(2H, t), 2.9-2.7(2H, m), 1.5(3H, t) | DMSO -d ₆ | 443 | 2 | 57 |

实施例 177

合成 7-(4-氨基-3-甲氧亚氨基-吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6,8-二氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸



将 2.83g (10mmole) 1-环丙基-6,7,8-三氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸和 4.27g (11.5mmole) 4-氨基甲基-吡咯烷-3-酮 O-甲基肟三氟乙酸盐加到 23ml 无水乙腈中。然后往其中加入 4.60g (30mmole) 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯, 加热回流该混合物 1.5 小时, 然后冷却至室温。往反应液中加入 15ml 蒸馏水。分出沉淀的固体产物, 干燥后得 2.24g (产率: 55%) 标题化合物。

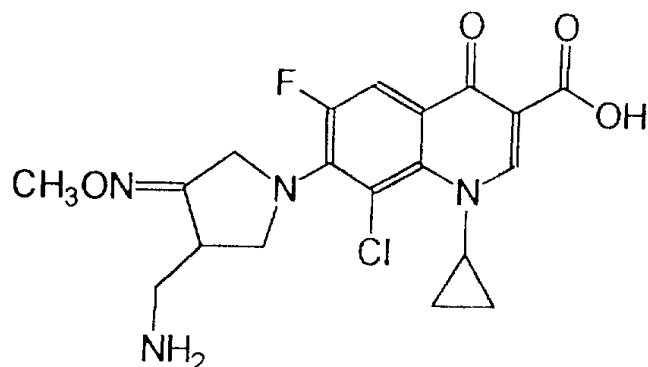
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) : δ 8.6(1H, s), 7.75(1H, d), 4.35(2H, s), 4.1-3.9(2H, m), 3.8(3H, s), 3.7(1H, m), 3.35(1H, m), 2.9-2.6(2H, m), 1.25(2H, d), 0.95(2H, s)

FAB MS (POS) : $[M+H] = 407$

实施例 178

合成 7-(4-氨基甲基-3-甲氧亚氨基吡咯烷-1-基)-8-氟-

1—环丙基—6—氟—4—氧代—1, 4—二氢喹啉—3—羧酸



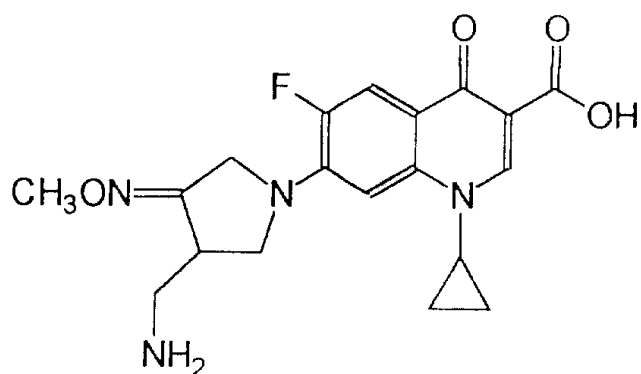
将 141mg (0.5mmole) 1—环丙基—8—氟—6, 7—二氟—4—氧代—1, 4—二氢喹啉—3—羧酸和 205mg (0.55mmole) 4—氨基甲基吡咯烷—3—酮 O—甲基肟三氟乙酸盐按实施例 177 的相同方式反应 1 小时。然后浓缩反应液, 残余物用制备性 HPLC 纯化, 得到 88mg (产率: 42%) 标题化合物。

^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) : δ 8.7(1H, s), 7.85(1H, d), 4.4(1H, m), 3.75(3H, s), 3.7(3H, m), 3.4(2H, m), 3.0-2.7(2H, m), 1.25(2H, d), 1.0(2H, s)

FAB MS(POS) : [M+H] = 423

实施例 179

合成 7—(4—氨基甲基—3—甲氧亚氨基吡咯烷—1—基)—1—环丙基—6—氟—4—氧代—1, 4—二氢喹啉—3—羧酸



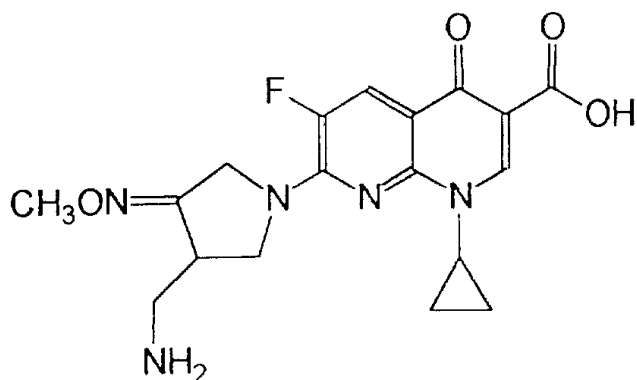
将 132mg (0.5mmole) 1—环丙基—6,7—二氟—4—氧代—1,4—二氢喹啉—3—羧酸和 205mg (0.55mmole) 4—氨基甲基吡咯烷—3—酮 O—甲基肟三氟乙酸盐按实施例 177 的相同方式反应 3 小时。然后浓缩反应液, 残余物用制备性 HPLC 纯化, 得到 73mg (产率: 37%) 标题化合物。

^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) : δ 8.6(1H, s), 7.85(1H, d), 7.2(1H, d), 4.4(2H, d), 3.9(1H, m), 3.85(3H, s), 3.8-3.65(2H, m), 3.0(1H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.3(2H, m), 1.1(2H, m)

FAB MS(POS) : [M+H] = 389

实施例 180

合成 7—(4—氨基甲基—3—甲氧亚氨基吡咯烷—1—基)—1—环丙基—6—氟—4—氧代—1,4—二氢 [1,8] 二氮杂萘—3—羧酸



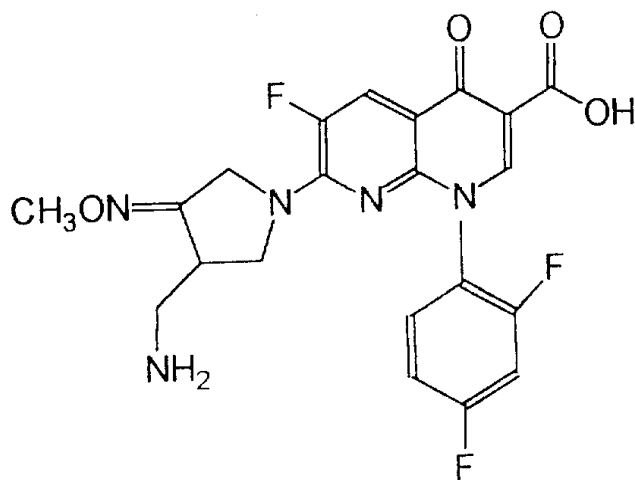
将 141mg (0.5mmole) 1—环丙基—7—氟—6—氟—4—氧代—1,4—二氢 [1,8] 二氮杂萘—3—羧酸和 205mg (0.5mmole) 4—氨基甲基吡咯烷—3—酮 O—甲基肼三氟乙酸盐按实施例 177 的相同方式反应 0.5 小时。得到 167mg (产率: 85%) 标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) : δ 8.6 (1H, s), 8.05 (1H, d), 4.55 (2H, s), 4.3 (1H, m), 3.85 (3H, s, 1H, m), 3.7 (1H, m), 3.1-3.0 (2H, m), 1.2-1.0 (4H, m)

实施例 181

FAB MS (POS) : [M+H] = 390

合成 7—(4—氨基甲基—3—甲氧亚氨基吡咯烷—1—基)—1—(2,4—二氟苯基)—6—氟—4—氧代—1,4—二氢 [1,8] 二氮杂萘—3—羧酸



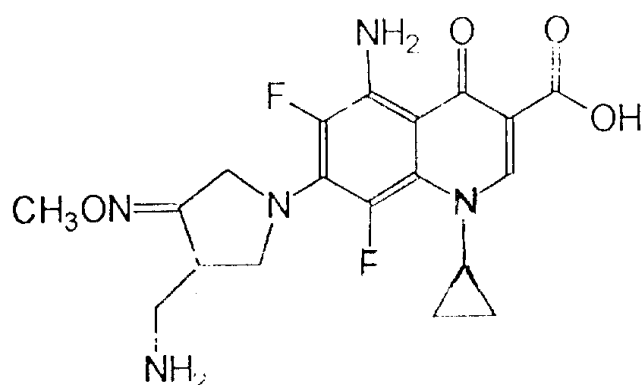
将 177mg (0.5mmole) 1—(2,4—二氟苯基)—7—氟—6—氟—4—氧代—1,4—二氢 [1,8] 二氮杂萘—3—羧酸和 205mg (0.

55mmole) 4—氨基甲基吡咯烷—3—酮 O—甲基肼三氟乙酸盐按实施
例 177 的相同方式反应 0.5 小时。得到 59mg (产率: 25%) 标题化
合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) : δ 8.85(1H, s), 8.05(1H, d), 7.75(1H,
dd), 7.6(1H, dd), 7.35(1H, dd), 4.3(2H,
m), 3.8(3H, s, 1H, m), 3.6(1H, m), 3.0
(1H, m), 2.7(2H, m)

FAB MS(POS) : [M+H] = 462
实施例 182

合成 1—环丙基—5—氨基—6, 8—二氟—7—(4—氨基甲基—3—甲
氧亚氨基吡咯烷—1—基)—4—氧代—1, 4—二氢喹啉—3—羧酸



将 148mg (0.5mmole) 1—环丙基—5—氨基—6, 7, 8—三氟—
4—氧代—1, 4—二氢喹啉—3—羧酸和 205mg (0.55mmole) 4—氨
基甲基吡咯烷—3—酮 O—甲基肼三氟乙酸盐按实施例 177 的相同
方式反应 4 小时。然后浓缩反应液, 残余物用制备性 HPLC 纯化, 得
到 84mg (产率: 40%) 标题化合物。

^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) : δ 8.49(1H, s), 7.28(2H, bs), 4.3(2H, s), 3.9(2H, m), 3.8(3H, s), 3.7(1H, m), 2.6-2.8(3H, m), 1.05(4H, m)

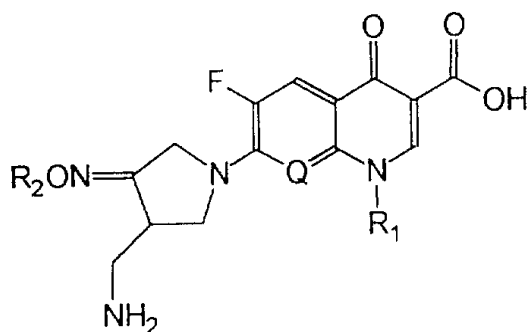
FAB MS(POS) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 422$

实施例 183—202

按实施例 177—182 的相同步骤处理制备例 40 和 55—57 制得的化合物, 得到 NMR 和 MS 数据列于表 24 中的各个化合物 183—

202

表 24: 实施例 183-202



| 实施例号 | Q | R ₁ | R ₂ | ¹ H NMR(DMSO-d ₆) δ(ppm) | FAB MS (POS) [M+H] | 反应时间 (小时) | 产率 (%) |
|------|-----|----------------|----------------|---|--------------------------|--------------|-----------|
| 183 | CF | | H | 8.9(1H, s), 7.9(1H, d), 4.35(1H, m), 3.8(2H, m), 3.7(2H, m), 3.4(1H, m), 3.0(2H, m), 1.2-1.0(4H, m) | 393 | 2.5 | 41 |
| 184 | CF | | Et | 8.8(1H, s), 7.9(1H, d), 4.4(1H, m), 4.2(2H, q), 4.1-3.9(2H, m), 3.4(2H, m), 2.8(2H, m), 1.4(3H, t), 1.25-1.0(4H, m) | 421 | 2 | 38 |
| 185 | CF | | Ph | 8.8(1H, s), 7.9(1H, d), 7.3-7.1(5H, m), 4.3(1H, m), 3.9-3.7(3H, m), 3.4(2H, m), 2.8(2H, m), 1.2(2H, d), 1.05(2H, s) | 469 | 4 | 29 |
| 186 | CF | | tBu | 8.8(1H, s), 7.9(1H, d), 4.35(1H, d), 4.1-3.9(3H, m), 3.4(2H, m), 2.9-2.7(2H, m), 1.35(9H, s), 1.2-0.95(4H, m) | 449 | 2 | 35 |
| 187 | CCl | | H | 8.9(1H, s), 7.9(1H, d), 4.4(1H, m), 3.8(2H, m), 3.7(2H, m), 3.4(1H, m), 2.9(2H, m), 1.25(2H, m), 1.1(2H, s) | 409 | 1.5 | 39 |
| 188 | CCl | | Et | 8.9(1H, s), 7.9(1H, d), 4.35(1H, m), 4.2(2H, q), 3.95-3.75(3H, m), 3.7(2H, m), 3.4(2H, m), 2.85-2.7(2H, m), 1.4(3H, t), 1.3-1.15(4H, m) | 437 | 1.5 | 37 |

表 24 (续)











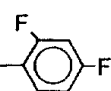
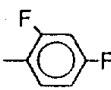
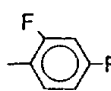
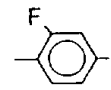
| 实施 例号 | Q | R ₁ | R ₂ | ¹ H NMR(DMSO-d ₆) δ(ppm) | FAB MS (POS) [M+H] | 反应 时间 (小时) | 产率 (%) |
|----------|-----|---|----------------|---|--------------------------|------------------|-----------|
| 189 | CCl |  | Ph | 8.7 (1H, s), 7.9 (1H, d), 7.3-7.1 (5H, m), 4.35 (1H, m), 4.1-3.9 (3H, m), 3.65 (2H, m), 3.35 (2H, m), 2.8-2.7 (2H, m), 1.15 (2H, d), 0.95 (2H, s) | 485 | 4.5 | 25 |
| 190 | CCl |  | tBu | 8.9 (1H, s), 7.85 (1H, d), 4.3 (1H, m), 3.95-3.8 (3H, m), 3.7 (2H, m), 3.4 (2H, m), 2.8 (2H, m), 1.3 (9H, s), 1.2-1.0 (4H, m) | 465 | 3 | 51 |
| 191 | CH |  | H | 8.6 (1H, s), 7.85 (1H, d), 7.2 (1H, d), 4.4 (1H, m), 3.9 (2H, m), 3.8-3.65 (3H, m), 2.9-2.7 (2H, m), 1.3 (2H, d), 1.1 (2H, s) | 375 | 2.2 | 42 |
| 192 | CH |  | Et | 8.6 (1H, s), 7.8 (1H, d), 7.2 (1H, d), 4.4 (1H, m), 4.25 (2H, q), 3.9-3.7 (3H, m), 3.5 (2H, m), 2.9-2.7 (2H, m), 1.3 (3H, t), 1.25-0.95 (4H, m) | 403 | 1.5 | 40 |
| 193 | CH |  | Ph | 8.6 (1H, s), 7.8 (1H, d), 7.5-7.2 (5H, m, 1H, d), 4.35 (1H, m), 4.0-3.8 (3H, m), 3.5 (2H, m), 2.85-2.7 (2H, m), 1.3 (2H, d), 1.15 (2H, s) | 451 | 4.5 | 31 |
| 194 | CH |  | tBu | 8.6 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.2 (1H, d), 4.35 (1H, m), 4.0-3.8 (3H, m), 3.5 (2H, m), 2.9-2.7 (2H, m), 1.4 (9H, s), 1.2-1.05 (4H, m) | 431 | 3 | 43 |
| 195 | N |  | H | 8.6 (1H, s), 8.1 (1H, d), 4.5 (2H, s), 4.3 (1H, m), 3.8 (1H, m), 3.65 (1H, m), 3.35 (1H, m), 3.0-2.9 (2H, m), 1.2-1.0 (4H, m) | 376 | 1 | 61 |
| 196 | N |  | Et | 8.6 (1H, s), 8.05 (1H, d), 4.55 (2H, s), 4.3 (1H, m), 4.25 (2H, q), 3.8 (1H, m), 3.7 (1H, m), 3.4 (1H, m), 3.0-2.85 (2H, m), 1.35 (3H, t), 1.2-0.95 (4H, m) | 404 | 1 | 57 |

表 24 (续)

| 实施 例号 | Q | R ₁ | R ₂ | ¹ H NMR(DMSO-d ₆) δ(ppm) | FAB MS (POS) [M+H] | 反应时 间 (小时) | 产率 (%) |
|----------|---|---|----------------|--|--------------------------|------------------|-----------|
| 197 | N |  | Ph | 8.6(1H,s), 8.1(1H,d), 7.7-7.3 (5H,m), 4.6(2H,s), 4.35(1H,m), 3.9(1H,m), 3.75(1H,m), 3.4(2H, m), 3.05-2.8(2H,m), 1.25(2H, d), 1.05(2H,s) | 452 | 1 | 40 |
| 198 | N |  | tBu | 8.6(1H,s), 8.05(1H,d), 4.55 (2H,s), 4.35(1H,m), 3.95(1H, m), 3.7(1H,m), 3.35(2H,m), 3.0- 2.85(2H,m), 1.35(9H,s), 1.15 (2H,d), 1.0(2H,s) | 432 | 1.5 | 54 |
| 199 | N |  | H | 8.85(1H,s), 8.1(1H,d), 7.75 (1H,m), 7.6(1H,dd), 7.35(1H, dd), 4.3(1H,m), 3.8(3H,m), 3.6 (1H,m), 3.0(1H,m), 2.7(2H,m) | 448 | 1 | 33 |
| 200 | N |  | Et | 8.85(1H,s), 8.05(1H,d), 7.75 (1H,m), 7.6(1H,dd), 7.35(1H, dd), 4.3(1H,m), 4.25(2H,q), 3.75(3H,m), 3.6(2H,m), 2.95 (2H,m), 2.7-2.6(2H,m), 1.4 (3H,t) | 476 | 1 | 37 |
| 201 | N |  | Ph | 8.85(1H,s), 8.1(1H,d), 7.75 (1H,m), 7.6(1H,dd), 7.55-7.35 (5H,m, 1H,dd), 4.35(1H,m), 3.75 (3H,m), 3.65(2H,m), 3.0(2H,m), 2.85(2H,m) | 524 | 1.5 | 29 |
| 202 | N |  | tBu | 8.85(1H,s), 8.05(1H,d), 7.75 (1H,m), 7.55(1H,dd), 7.3(1H, dd), 4.3(1H,m), 3.8(3H,m), 3.55 (2H,m), 2.9(2H,m), 2.7-2.65 (2H,m), 1.3(9H,s) | 504 | 0.5 | 41 |

生物实施例 1

体外抗菌活性试验

本发明化合物的抗菌活性是通过测定它对标准菌株，临床分离的菌株和对一些抗菌剂的耐受菌株的最小抑制浓度 (MIC, mg/ml) 来测定的。在该试验中，已知抗菌化合物，氧氟沙星和环丙氧氟沙星用作对照药。最小抑制浓度可如下测定：按两倍稀释法稀释本发明试验化合物，将稀释的试验化合物分散在 Mueller-Hinton 琼脂培养基中，然后将具有 10^7 CFU/ml 的 5 μ l 标准菌株接种到该培养基中，然后于 37 $^{\circ}$ C 培养 18 小时。测量结果列于下面表 25 中。

表 25

试验化合物的最小抑制浓度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)

| 试验菌株 \ 实施例 | 1 | 12 | 34 | 56 | 89 |
|--------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 金黄色葡萄球菌 6538p | ≤ 0.008 | ≤ 0.008 | ≤ 0.008 | ≤ 0.008 | ≤ 0.008 |
| 金黄色葡萄球菌 giorgio | ≤ 0.008 | ≤ 0.008 | ≤ 0.008 | ≤ 0.008 | ≤ 0.008 |
| 金黄色葡萄球菌 77 | ≤ 0.008 | ≤ 0.008 | ≤ 0.008 | ≤ 0.008 | ≤ 0.008 |
| 金黄色葡萄球菌 241 | 2 | 1 | 4 | 2 | 1 |
| 表皮葡萄球菌 887E | ≤ 0.008 | ≤ 0.008 | ≤ 0.008 | ≤ 0.008 | ≤ 0.008 |
| 表皮葡萄球菌 178 | 2 | 0.5 | 2 | 2 | 0.5 |
| 粪链球菌 29212 | 0.031 | 0.031 | 0.31 | 0.016 | 0.063 |
| 枯草杆菌 6633 | ≤ 0.008 | ≤ 0.008 | ≤ 0.008 | ≤ 0.008 | ≤ 0.008 |
| 腾黄微球菌 9341 | 0.063 | 0.13 | 0.13 | 0.063 | 0.25 |
| 大肠杆菌 10536 | ≤ 0.008 | ≤ 0.008 | 0.016 | ≤ 0.008 | 0.016 |
| 大肠杆菌 3190Y | ≤ 0.008 | 0.016 | ≤ 0.008 | ≤ 0.008 | 0.016 |
| 大肠杆菌 851E | 0.016 | 0.063 | 0.13 | ≤ 0.008 | 0.063 |
| 大肠杆菌 TEM3 3455E | 0.25 | 0.5 | 1 | 0.5 | 0.25 |
| 大肠杆菌 TEM5 3739E | 0.063 | 0.25 | 0.5 | 0.25 | 0.13 |
| 大肠杆菌 TEM9 2639E | 0.063 | 0.25 | 0.13 | 0.063 | 0.063 |
| 铜绿假单胞菌 1912E | 1 | 2 | 0.5 | 2 | 2 |
| 铜绿假单胞菌 10145 | 2 | 0.5 | 2 | 2 | 2 |
| 乙酸钙不动杆菌 15473 | ≤ 0.008 | 0.016 | 0.031 | ≤ 0.008 | 0.031 |
| 多样 (diversus) 柠檬酸菌 2046E | 0.063 | 0.13 | 0.25 | 0.016 | 0.13 |
| 阴沟肠杆菌 1194E | 0.031 | 0.13 | 0.25 | 0.031 | 0.13 |
| 阴沟肠杆菌 p99 | ≤ 0.008 | 0.063 | 0.063 | ≤ 0.008 | 0.016 |
| 产气克雷伯氏菌 1976E | 0.25 | 1 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 产气克雷伯氏菌 1802E | 0.063 | 0.13 | 0.031 | 0.016 | 0.25 |
| 鼠伤寒沙门氏菌 14028 | 0.13 | 0.25 | 0.063 | 0.031 | 0.13 |

表 25 (续)

| 试验菌株 | 实施例 | 97 | 102 | 103 | 104 | 177 |
|---------------------------|------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 金黄色葡萄球菌 | 6538p | ≤0.008 | 0.016 | ≤0.008 | ≤0.008 | ≤0.008 |
| 金黄色葡萄球菌 | yborg10 | ≤0.008 | ≤0.008 | ≤0.008 | ≤0.008 | ≤0.008 |
| 金黄色葡萄球菌 | 77 | 0.016 | 0.016 | ≤0.008 | ≤0.008 | 0.016 |
| 金黄色葡萄球菌 | 241 | 2 | 4 | 4 | 8 | 0.5 |
| 表皮葡萄球菌 | 887E | ≤0.008 | ≤0.008 | ≤0.008 | 0.016 | ≤0.008 |
| 表皮葡萄球菌 | 178 | 1 | 1 | 4 | 4 | 1 |
| 粪链球菌 | 29212 | 0.063 | 0.063 | 0.031 | 0.031 | 0.031 |
| 桔草杆菌 | 6633 | ≤0.008 | ≤0.008 | ≤0.008 | ≤0.008 | ≤0.008 |
| 腾黄微球菌 | 9341 | 0.063 | 0.063 | 0.13 | 0.13 | 0.063 |
| 大肠杆菌 | 10536 | ≤0.008 | ≤0.008 | ≤0.008 | ≤0.008 | ≤0.008 |
| 大肠杆菌 | 3190Y | ≤0.008 | ≤0.008 | ≤0.008 | ≤0.008 | ≤0.008 |
| 大肠杆菌 | 851E | 0.031 | 0.063 | ≤0.008 | ≤0.008 | 0.031 |
| 大肠杆菌 | TEM3 3455E | 0.13 | 0.5 | 0.13 | 0.25 | 0.25 |
| 大肠杆菌 | TEM5 2739E | 0.063 | 0.25 | 0.063 | 0.13 | 0.13 |
| 大肠杆菌 | TEM9 2639E | 0.031 | 0.063 | 0.031 | 0.031 | 0.063 |
| 铜绿假单胞菌 | 1912E | 1 | 2 | 0.5 | 1 | 0.5 |
| 铜绿假单胞菌 | 10145 | 1 | 2 | 0.5 | 1 | 0.5 |
| 乙酸钙不动杆菌 | 15473 | 0.016 | 0.063 | 0.031 | ≤0.008 | 0.13 |
| 多样(<i>diversus</i>)柠檬酸菌 | 2046E | 0.063 | 0.13 | 0.13 | ≤0.008 | 0.031 |
| 阴沟肠杆菌 | 1194E | 0.063 | 0.25 | 0.016 | ≤0.008 | 0.063 |
| 阴沟肠杆菌 | p99 | ≤0.008 | 0.031 | ≤0.008 | 0.016 | 0.016 |
| 产气克雷伯氏菌 | 1976E | 0.25 | 0.5 | 0.063 | 0.13 | 0.13 |
| 产气克雷伯氏菌 | 1082E | 0.13 | 0.25 | 0.031 | 0.031 | 0.063 |
| 鼠伤寒沙门氏菌 | 14028 | 0.13 | 0.25 | 0.031 | 0.031 | 0.063 |

表 25 (续)

| 实施例 | | 178 | 179 | 180 | 181 | 182 |
|--------------------|------------|-------|--------|--------|--------|--------|
| 试验菌株 | | | | | | |
| 金黄色葡萄球菌 | 6538p | 0.031 | ≤0.008 | ≤0.008 | 0.25 | 0.13 |
| 金黄色葡萄球菌 | giorgio | 0.016 | 0.016 | ≤0.008 | 0.25 | 0.25 |
| 金黄色葡萄球菌 | 77 | 0.031 | 0.031 | ≤0.008 | 0.25 | 0.25 |
| 金黄色葡萄球菌 | 241 | 1 | 2 | 2 | 64 | 64 |
| 表皮葡萄球菌 | 887E | 0.031 | 0.016 | ≤0.008 | 0.25 | 0.13 |
| 表皮葡萄球菌 | 178 | 1 | 2 | 2 | 32 | 128 |
| 粪链球菌 | 29212 | 0.063 | 0.031 | 0.063 | 2 | 0.5 |
| 枯草杆菌 | 6633 | 0.016 | ≤0.008 | ≤0.008 | 0.063 | 0.031 |
| 嗜黄微球菌 | 9341 | 0.25 | 0.13 | 0.13 | 2 | 2 |
| 大肠杆菌 | 10536 | 0.031 | ≤0.008 | ≤0.008 | 0.031 | ≤0.008 |
| 大肠杆菌 | 3190Y | 0.016 | ≤0.008 | ≤0.008 | 0.016 | ≤0.008 |
| 大肠杆菌 | 851E | 0.063 | ≤0.008 | ≤0.008 | 0.063 | 0.016 |
| 大肠杆菌 | TEM3 3455E | 1 | 0.13 | 0.25 | 0.5 | 0.25 |
| 大肠杆菌 | TEM5 3739E | 0.5 | 0.063 | 0.13 | 0.5 | 0.13 |
| 大肠杆菌 | TEM9 2639E | 0.25 | 0.031 | 0.031 | 0.063 | 0.031 |
| 铜绿假单胞菌 | 1912E | 0.5 | 0.25 | 0.25 | 0.5 | 0.31 |
| 铜绿假单胞菌 | 10145 | 1 | 0.25 | 0.25 | 2 | 0.25 |
| 乙酸钙不动杆菌 | 15473 | 0.13 | 0.016 | 0.063 | 0.25 | 0.25 |
| 多样 (diversus) 柠檬酸菌 | 2046E | 0.13 | 0.031 | 0.016 | 0.063 | 0.016 |
| 阴沟肠杆菌 | 1194E | 0.13 | 0.031 | 0.031 | 0.063 | 0.031 |
| 阴沟肠杆菌 | P99 | 0.063 | 0.008 | ≤0.008 | ≤0.008 | ≤0.008 |
| 产气克雷伯氏菌 | 1976E | 0.5 | 0.13 | 0.13 | 0.25 | 0.13 |
| 产气克雷伯氏菌 | 1082E | 0.25 | 0.031 | 0.016 | 0.063 | ≤0.008 |
| 鼠伤寒沙门氏菌 | 14028 | 0.063 | 0.063 | 0.031 | 0.13 | 0.031 |

注: O F L X = 氧氟沙星

C F L X = 环丙氧氟沙星

生物实施例 2

药动学试验

本发明化合物的药动性质参数是用体重约 $230 \pm 10\text{g}$ 的 SD 大鼠 (雄性) 测定的。具体讲, 本发明试验化合物以 20mg/kg 体重的剂量通过股静脉给药于试验大鼠。然后在给予试验化合物后一定时间间隔从股静脉收集血液, 然后通过琼脂井法 (Agar Well Method) 分析以测定试验化合物的血浓度, 由该血浓度计算药动学参数, 半衰期 ($T_{1/2}$) 和 AUC (曲线下面积)。所得结果列于表 26。

表 26: 药动 参数

| | 途径 | $T_{1/2}$ (hr) | C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) | T_{max} (hr) | F (%) |
|------------|----|-------------------|-----------------------------------|-------------------|----------|
| CFLX | IV | 1.76 ± 0.035 | | | 71 |
| | PO | 1.7 ± 0.108 | 1.34 ± 0.368 | 1.13 ± 0.605 | |
| 实施例 89 | IV | 2.29 ± 1.13 | | | >100 |
| | PO | 6.69 ± 2.78 | 4.89 ± 2.23 | 2.18 ± 0.77 | |
| 实施例 177 | IV | 1.92 ± 0.38 | | | 47.23 |
| | PO | 3.93 ± 1.31 | 0.37 ± 0.11 | 0.51 ± 0.33 | |

注: CFLX=环丙氧氟沙星

IV = 静脉

PO = 口服

$T_{1/2}$ = 生物半衰期

C_{max} = 最大血浓度

T_{max} = 给予试验化合物后显示最大血浓度的时间

F = 生物利用度

生物实施例 3

急性口服毒性试验

为测定实施例 1 和 34 制备的化合物的急性口服毒性, 将含各种浓度的这两个化合物的试验溶液以 10ml/kg 体重的量口服给 ICR 雄性小鼠。给药 7 天后, 观察试验小鼠的致死率和状况, 并由此计算 LD₅₀ 值 (mg/kg)。所得结果列于表 27 中。

表 27: 毒性

| 试验化合物 (实施例号) | LD ₅₀ 值 (mg/kg) |
|-----------------|-------------------------------|
| 1 | > 3,000 |
| 34 | > 3,000 |

虽然以相当具体程度的优选形式描述了本发明, 但本领域技术人员应明白这种优选形式的披露仅是一种举例方式, 在不违背本发明精神和范围下可对其构成、结合和各个部分编排有许多改动。