

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>



# [12] 发明专利说明书

C07D241/44

C07D401/04 C07D401/14

C07D403/04 C07D403/06

C07D403/12 C07D403/14

C07D405/14 C07D409/14

A61K 31/495 A61K 31/505

A61K 31/535

[21] ZL 专利号 98808764.2

[45] 授权公告日 2004 年 8 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 1161344C

[22] 申请日 1998.8.28 [21] 申请号 98808764.2

[30] 优先权

[32] 1997. 9. 1 [33] JP [31] 251313/1997

[32] 1998. 7. 6 [33] JP [31] 190108/1998

[32] 1998. 7. 6 [33] JP [31] 190109/1998

[86] 国际申请 PCT/JP1998/003832 1998.8.28

[87] 国际公布 WO1999/011632 日 1999.3.11

[85] 进入国家阶段日期 2000.3.1

[71] 专利权人 杏林制药株式会社

地址 日本国东京都

[72] 发明人 高野安雄 志贺太 高土居雅法

内木秀治 浅野纯 安乐刚

福地一典 雨田淳一郎 安藤尚基

审查员 李虹奇

[74] 专利代理机构 北京三幸商标专利事务所

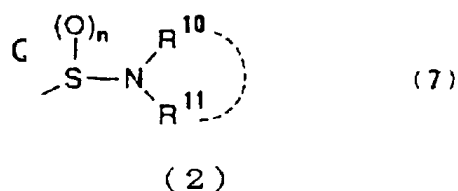
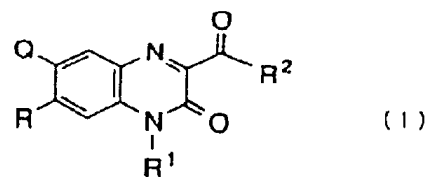
代理人 刘激扬

权利要求书 8 页 说明书 200 页

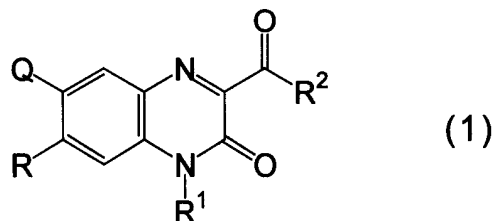
[54] 发明名称 6,7-非对称二取代喹啉羧酸衍生物及其加成盐以及它们的制备方法

[57] 摘要

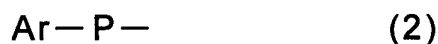
本发明提供一种以 6,7-非对称二取代喹啉羧酸衍生物及其加成盐为有效成份的兴奋性氨基酸受体,特别是 AMPA 受体具有拮抗作用的化合物及其制备方法,涉及通式(1)表示的 6,7-非对称二取代喹啉羧酸衍生物及其加成盐。∴(式中 Q 表示卤素原子、可以被卤素原子取代的低级烷基、或通式(2) Ar-P-(2)(式中 Ar 表示可以具有 1 个以上取代基的苯基、萘基;P 表示低级亚烷基、低级亚烯基、低级亚炔基、氧、硫原子)或通式(3) L-A-(3) R 表示硝基、三氟甲基、可以被取代的氨基、或通式(7) ∴R<sup>1</sup> 表示芳烷基、苯基、萘基、5 元或 6 元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有 1 个以上取代基)、氢原子、可以被卤素原子取代的低级烷基、环烷基;R<sup>2</sup> 表示羟基、低级烷氧基、或通式(6)) ∴



1. 通式(1)表示的 6, 7-非对称二取代喹啉羧酸衍生物及其加成盐,



式(1)中 Q 表示卤素原子、可以被卤素原子取代的低级烷基、或通式(2)



或通式(3)



或通式(5)



R 表示硝基、三氟甲基、 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ;

$\text{R}^1$  表示氢原子、低级烷基;

$\text{R}^2$  表示羟基、低级烷氧基;

上述式(2)中, Ar 表示苯基、萘基; P 表示低级亚烷基、低级亚烯基、低级亚炔基、氧、硫原子;

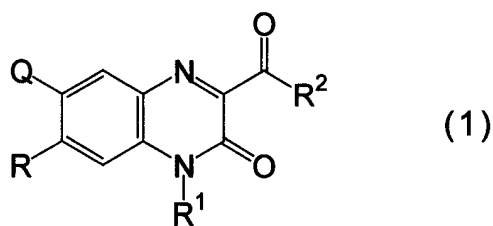
上述式(3)中, A 表示单键、低级亚烷基、低级亚烯基、低级亚炔基, L 表示通式(4)



上述式(4)中 T 表示的苯基、萘基、5 元或 6 元杂环上、环 B 表示的饱和或不饱和杂环上、式(4-a)、(4-b)、(4-c)中 W、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  表示的芳烷基、苯基、萘基、5 元或 6 元杂环上可以具有从甲基、甲氧基、卤素、硝基、羟基、羟基乙基、三氟甲基、三氟甲氧基、异丙基、乙氧基羰基甲基、二甲基氨基、氰基中选出的 1 个以上的取代基；

上述式(5)中， $R^6$  和  $R^7$  相同或不同，表示氢原子、可以被卤素原子取代的低级烷基、环烷基、苯基、芳烷基。

2. 如权利要求 1 所述的通式(1)表示的 6, 7-非对称二取代喹啉羧酸衍生物及其加成盐，



其中，式(1)中的  $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  与权利要求 1 中的定义相同； $Q$  表示卤素原子、可以被卤素原子取代的低级烷基、或通式(2)

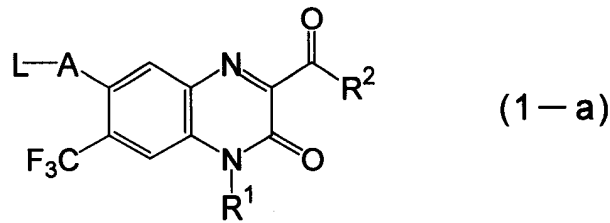


或通式(5)



其中，式(2)中的  $\text{Ar}$  和  $\text{P}$  以及式(5)中的  $R^6$  和  $R^7$  与权利要求 1 中的定义相同。

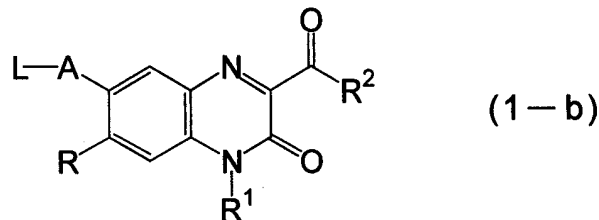
3. 如权利要求 1 所述的 6, 7-非对称二取代喹啉羧酸衍生物及其加成盐，用通式(1-a)表示，



其中，L、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>与权利要求1中的定义相同；

A表示单键、低级亚烷基、低级亚烯基。

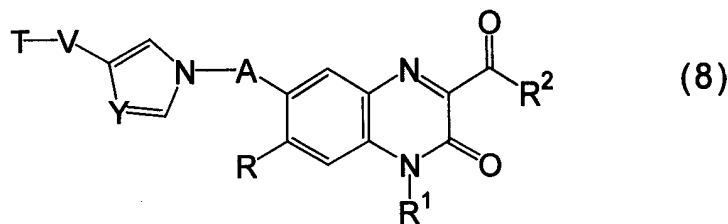
4. 如权利要求1所述的6, 7-非对称二取代喹啉羧酸衍生物及其加成盐，用通式(1-b)表示，



其中，L、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>与权利要求1中的定义相同；

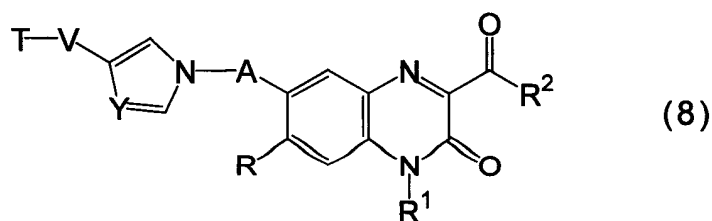
A表示单键、低级亚烷基、低级亚烯基。

5. 如权利要求1所述的6, 7-非对称二取代喹啉羧酸衍生物及其加成盐，用通式(8)表示，



其中，T、V、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>与权利要求1中的定义相同；Y表示氮原子、=CH-；A表示单键、低级亚烷基、低级亚烯基。

6. 如权利要求5所述的用通式(8)表示的6, 7-非对称二取代喹啉羧酸衍生物及其加成盐，



其中，T与权利要求1中的定义相同；

V表示单键、低级亚烷基；

A表示单键、低级亚烷基；

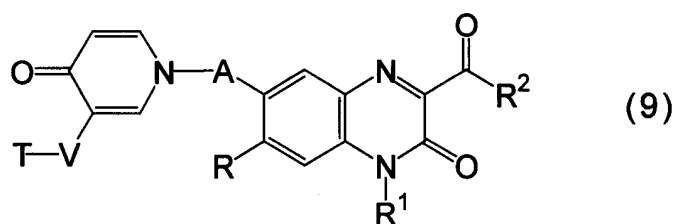
Y表示氮原子、=CH-；

R表示硝基、三氟甲基、-SO<sub>2</sub>Me、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；

R<sup>1</sup>表示氢原子；

R<sup>2</sup>表示羟基、低级烷氧基。

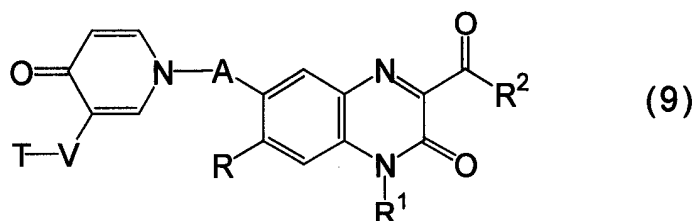
7. 如权利要求1所述的6, 7-非对称二取代喹啉羧酸衍生物及其加成盐，用通式(9)表示，



其中，T、V、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>与权利要求1中的定义相同；

A表示单键、低级亚烷基、低级亚烯基。

8. 如权利要求7所述的用通式(9)表示的6, 7-非对称二取代喹啉羧酸衍生物及其加成盐，



其中，T与权利要求1中的定义相同；

V表示单键、低级亚烷基；

A表示单键、低级亚烷基；

R表示硝基、三氟甲基、 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ；

$\text{R}^1$ 表示氢原子；

$\text{R}^2$ 表示羟基、低级烷氧基。

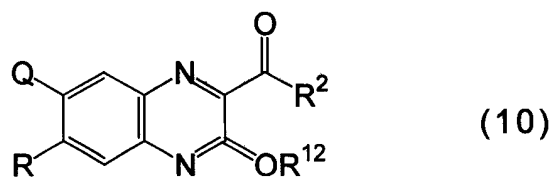
9. 如权利要求1所述的6, 7-非对称二取代喹喔啉羧酸衍生物及其加成盐，化合物为7-(3-(((4-羧基苯基)氨基羰基氨基)甲基)吡咯-1-基)-3, 4-二氢-3-酮-6-三氟甲基喹喔啉-2-羧酸。

10. 如权利要求1所述的6, 7-非对称二取代喹喔啉羧酸衍生物及其加成盐，化合物为7-(4-(((4-羧基苯基)氨基羰基氨基)甲基)咪唑-1-基)-3, 4-二氢-3-酮-6-三氟甲基喹喔啉-2-羧酸。

11. 如权利要求1所述的6, 7-非对称二取代喹喔啉羧酸衍生物及其加成盐，化合物为7-(4-((N-(4-羧基苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑-1-基)-3, 4-二氢-3-酮-6-三氟甲基喹喔啉-2-羧酸。

12. 如权利要求1所述的6, 7-非对称二取代喹喔啉羧酸衍生物及其加成盐，化合物为7-(4-((N-(4-羧基苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-3, 4-二氢-6-硝基-3-酮喹喔啉-2-羧酸。

13. 用于制备如权利要求1所述的6, 7-非对称二取代喹喔啉羧酸衍生物及其加成盐的合成中间体，该合成中间体用通式(10)表示，



式(10)中 Q 表示卤素原子、可以被卤素原子取代的低级烷基、或通式(2)



或通式(3)



或通式(5)



R 表示硝基、三氟甲基、 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ;

$\text{R}^2$  表示羟基、低级烷氧基;

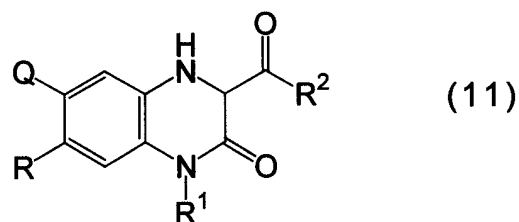
$\text{R}^{12}$  表示可以被卤素原子取代的低级烷基、芳烷基;

上述式(2)中, Ar 和 P 与权利要求 1 中的定义相同;

上述式(3)中, A 表示单键、低级亚烷基、低级亚烯基, L 与权利要求 1 中的定义相同;

上述式(5)中,  $\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  与权利要求 1 中的定义相同。

14. 用于制备如权利要求 1 所述的 6, 7-非对称二取代喹啉羧酸衍生物及其加成盐的合成中间体, 该合成中间体用通式(11)表示,





其中，Q、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>与权利要求1中的定义相同。

15. 对 AMPA 受体具有拮抗作用的兴奋性氨基酸受体拮抗药，其特征在于含有如权利要求1所述的用通式(1)表示的6,7-非对称二取代喹喔啉羧酸衍生物及其加成盐的一种以上作为有效成份。

16. 如权利要求15所述的对 AMPA 受体具有拮抗作用的兴奋性氨基酸受体拮抗药，其特征在于含有如权利要求2所述的用通式(1)表示的6,7-非对称二取代喹喔啉羧酸衍生物及其加成盐的一种以上作为有效成份。

17. 如权利要求15所述的对 AMPA 受体具有拮抗作用的兴奋性氨基酸受体拮抗药，其特征在于含有如权利要求3所述的用通式(1-a)表示的6,7-非对称二取代喹喔啉羧酸衍生物及其加成盐的一种以上作为有效成份。

18. 如权利要求15所述的对 AMPA 受体具有拮抗作用的兴奋性氨基酸受体拮抗药，其特征在于含有如权利要求4所述的用通式(1-b)表示的6,7-非对称二取代喹喔啉羧酸衍生物及其加成盐的一种以上作为有效成份。

## 6, 7-非对称二取代喹啉羧酸衍生物及其加成盐 以及它们的制备方法

### 技术领域

本发明涉及兴奋性氨基酸受体拮抗药,特别是作为对 non-NMDA 受体的 AMPA 受体有选择性的拮抗药,可以有效治疗脑神经细胞障碍的 6, 7-非对称二取代喹啉羧酸衍生物及其加成盐和它们的制备方法以及含有这些化合物的药物组合物。

### 背景技术

兴奋性氨基酸中的谷氨酸是脊椎动物中枢神经系统中主要的兴奋性传导物质,已知是脑中含量最多的氨基酸。但是,已知由神经轴突末端越过生理区域释放时,使后突触的谷氨酸受体过度兴奋引起神经细胞死亡。这被称为兴奋性神经细胞死亡(exitotoxicity)。

近年来已逐渐明确谷氨酸引起的神经细胞死亡与中风、头部外伤、癫痫重症、亨廷顿氏舞蹈病、帕金森氏病、肌肉萎缩性侧索硬化症或阿尔察默病等各种脑神经疾病有很大联系,如果能有效防止这种兴奋性神经细胞死亡,则有可能出现一种与现有疗法完全不同的对这类难治性疾病的治疗。

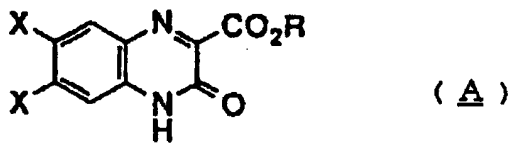
谷氨酸受体大致可以分为离子通道型受体和 G 蛋白质结合型受体,该离子通道型受体进一步可以分为 NMDA(N-甲基-D-天冬氨酸)受体、non-NMDA 受体。另外,后者的 non-NMDA

受体可以分为 AMPA( $\alpha$ -氨基酸-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸)受体和 KA(红藻氨酸)受体。

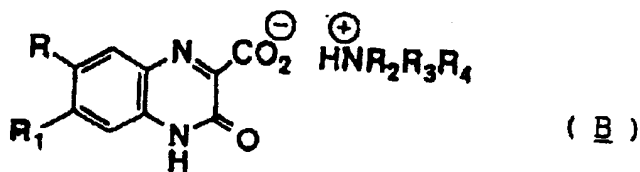
对这些兴奋性氨基酸受体的研究正在进行, 在 non-NMDA 受体中具有 AMPA 受体拮抗作用的药物中没有发现具有 NMDA 受体拮抗作用的药物(MK-801 等)的副作用(学习·记忆障碍和精神分裂样症状等)(*Neurosci. Biobehav. Rev.*, 1992, 16, 13-24; *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1958, 245, 969-974), 另外, 即使在贫血后给药也可以期待达到脑神经保护效果(*Science*, 1990, 247, 571-574)。

另外, 报告指出具有 NBQX 等噻唑啉二酮结构的对 AMPA 受体具有拮抗作用的化合物基于其物理化学性质考虑, 存在造成肾障碍等缺点(*J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1994, 14, 251-261), 因此不能说是很理想的化合物。

另外作为与噻唑啉羧酸衍生物结构类似的化合物, 已知リリ一公司开发的具有抗病毒作用的化合物——日本专利公开第 5416/1981 号记载的通式(A)表示的化合物, 以及同样由リリ一公司开发的具有抗病毒作用的化合物——日本专利公开第 81569/1981 号记载的通式(B)表示的化合物。

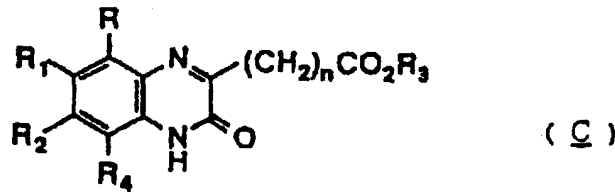


(式中 X 是独立的, 表示氯、溴原子; R 表示甲基、乙基)



(式中 R、R<sub>1</sub> 分别独立，表示卤素原子；R<sub>2</sub> 表示氢、甲基、乙基；R<sub>3</sub> 表示氢、甲基、乙基、羟乙基、苯甲基、或乙氧羰基甲基；R<sub>4</sub> 表示环辛基、降冰片基(ノルボルニル基)等)但是，这些化合物 6，7 位是对称的，已知不象本发明化合物那样对兴奋性氨基酸受体的 AMPA 受体具有拮抗作用，是与本发明化合物结构不同的物质。

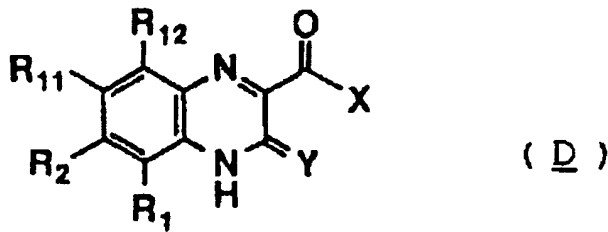
而且，已知由リリ一公司开发的同样具有抗病毒作用的化合物——日本专利公开第 69514/1980 号记载的通式(C)表示的化合物，描述的化合物与本发明化合物的结构不同，没有记载其具有本发明化合物对兴奋性氨基酸受体的 AMPA 受体所具有的拮抗作用。



(式中 R、R<sub>4</sub> 分别独立，表示氢、硝基、甲氧基；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 分别独立，表示氢、硝基、甲氧基、卤素原子(R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub> 中有一个是氢以外的基团；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 不是硝基、甲氧基时，R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 分别独立都是卤素原子，R、R<sub>4</sub> 为氢；另外，R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub> 中有一个是硝基时，R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 任意一方为甲氧基)；R<sub>3</sub> 表示氢、可以被卤素取代的低级烷基、低级环烷基、低级烯基、2-氯乙基，n 表示 0；2)

另外，根据 WO92 - 11245 号的记载，已知由ワ-ナ-ランパート公司开发的具有兴奋性氨基酸拮抗作用的化合物——

通式(D)表示的化合物。



(式中 Y 表示氧、硫、氮原子； $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$  表示氢、可以被卤素取代的低级烷基、卤素原子、三氟甲基、氟基、硝基、甲硫基、低级烯基、低级炔基、磺胺基等； $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$  也可以形成任意的二环(6元环、可以含有杂原子的杂环)；X 表示可以具有取代基的磺酰胺基)

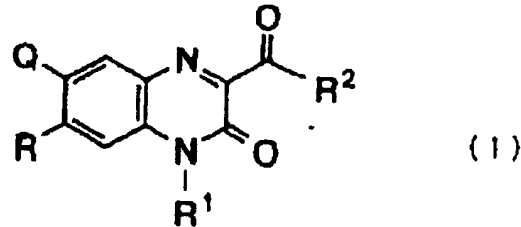
但是，没有描述该化合物象本发明化合物那样在喹啉 6，7 位具有非对称的取代基，另外，描述的化合物对 AMPA 不具有拮抗作用，而且描述的谷氨酸拮抗作用也不是十分充分的。

本发明提供一种对认为是上述疾病和选择性细胞死亡引起的记忆障碍或痴呆病因的谷氨酸的受体具有拮抗作用，特别是对 non-NMDA 受体中 AMPA 受体具有高亲和性和选择性，具有脑神经细胞保护效果的化合物。

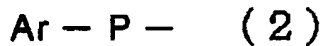
#### 本发明的方案

本发明人以开发新型脑神经细胞障碍治疗药为目的，为寻找可以有效治疗脑神经细胞障碍的兴奋性氨基酸受体拮抗药，特别是对 non-NMDA 受体中 AMPA 受体具有选择性的拮抗药，反复进行了悉心的研究，结果发现本发明的 6，7-非对称二取代喹啉羧酸衍生物及其加成盐对 AMPA 受体具有优良的拮抗作用。

也就是说,根据本发明发现了通式(1)表示的6,7-非对称二取代喹啉羧酸衍生物及其加成盐对 AMPA 受体具有优良的拮抗作用,从而完成了本发明。



[式中 Q 表示卤素原子、可以被卤素原子取代的低级烷基、  
或通式(2)

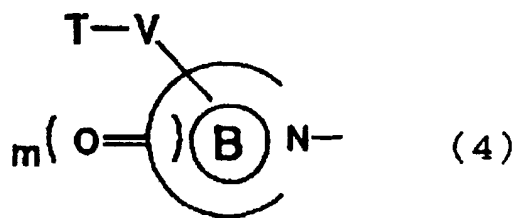


(式中 Ar 表示可以具有 1 个以上取代基的苯基、萘基; P 表示低级亚烷基、低级亚烯基、低级亚炔基、氧、硫原子)

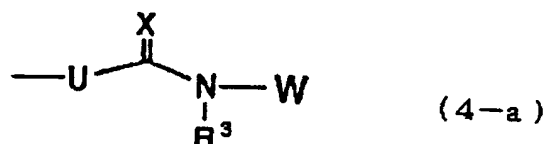
或通式(3)



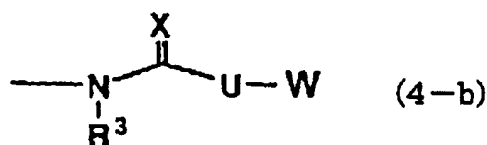
(式中 L 表示通式(4)



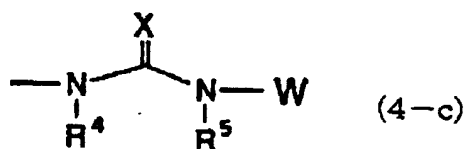
(式中 V 表示单键、低级亚烷基、低级亚烯基, T 表示苯基、萘基、5 元或 6 元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有 1 个以上的取代基)、氢原子、羟基、硫醇基、可以取代的氨基、低级烷氧羰基、羧基、醛基、或通式(4-a)



或通式(4-b)

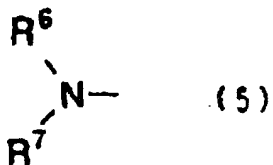


(式中 U 表示氧原子、硫原子； X 表示氧原子、硫原子； W 表示芳烷基、苯基、萘基、5 元或 6 元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有 1 个以上取代基)、可以被卤素原子取代的低级烷基、环烷基； R<sup>3</sup> 表示芳烷基、苯基、萘基、5 元或 6 元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有 1 个以上取代基)、氢原子、可以被卤素原子取代的低级烷基、环烷基)、或通式(4-c)



(式中 X 表示氧原子、硫原子； W 表示芳烷基、苯基、萘基、5 元或 6 元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有 1 个以上取代基)、可以被卤素原子取代的低级烷基、环烷基； R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 表示相同或不同的芳烷基、苯基、萘基、5 元或 6 元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有 1 个以上取代基)、氢原子、可以被卤素原子取代的低级烷基、环烷基)；环 B 表示可以含有 1 个或 2 个氧、氮、硫原子的饱和或不饱和杂环及其缩合环(这些杂环、缩合环上可以具有 1 个以上取代基)； m 表示 0 或 1；

A表示单键、低级亚烷基、低级亚烯基、低级亚炔基)、  
或通式(5)



(式中  $R^6$  和  $R^7$  相同或不同, 表示氢原子、可以被卤素原子取代的低级烷基、环烷基、可以具有 1 个以上取代基的苯基、可以具有 1 个以上取代基的芳烷基);

$R^1$  表示芳烷基、苯基、萘基、5 元或 6 元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有 1 个以上取代基)、氢原子、可以被卤素原子取代的低级烷基、环烷基;

$R^2$  表示羟基、低级烷氧基、或通式(6)



(式中  $R^8$  和  $R^9$  相同或不同, 表示芳烷基、苯基、5 元或 6 元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有 1 个以上取代基)、氢原子、可以被卤素原子取代的低级烷基、环烷基;  $R^8$  和  $R^9$  也可以与氮原子一同形成环(可以再含有 1 个或 2 个杂原子),  $R^8$  和  $R^9$  任意一方表示氢原子, 则另一方表示苯氧基、芳烷氧基(这些芳环上也可以具有 1 个以上取代基)、羟基、低级烷氧基);

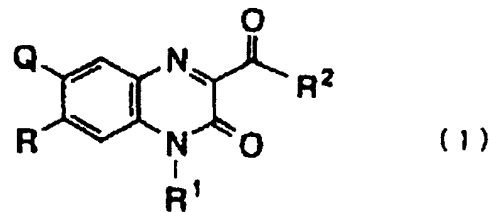
R 表示硝基、三氟甲基、可以被取代的氨基、或通式(7)





(式中  $R^{10}$  和  $R^{11}$  相同或不同, 表示芳烷基、苯基、5元或6元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有1个以上取代基)、氢原子、可以被卤素原子取代的低级烷基、环烷基;  $R^{10}$  和  $R^{11}$  也可以与氮原子一同形成环(可以再含有1个或2个杂原子);  $n$  表示1~2) ]。

进一步, 根据本发明发现通式(1)表示的6, 7-非对称二取代喹啉啉羧酸衍生物及其加成盐对 AMPA 受体具有优良的拮抗作用。

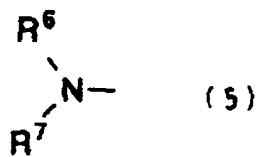


[式中 Q 表示卤素原子、可以被卤素原子取代的低级烷基、或通式(2)



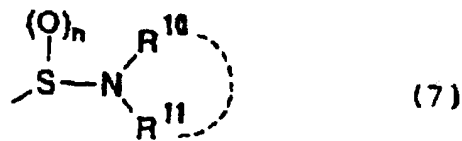
(式中 Ar 表示可以具有1个以上取代基的苯基、萘基; P 表示低级亚烷基、低级亚烯基、低级亚炔基、氧、硫原子)

或通式(5)



(式中  $R^6$  和  $R^7$  相同或不同, 表示氢原子、可以被卤素原子取代的低级烷基、环烷基、可以具有1个以上取代基的苯基、可以具有1个以上取代基的芳烷基);

R 表示硝基、三氟甲基、可以被取代的氨基、或通式(7)



(式中  $R^{10}$  和  $R^{11}$  相同或不同, 表示芳烷基、苯基、5元或6元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有1个以上取代基)、氢原子、可以被卤素原子取代的低级烷基、环烷基;  $R^{10}$  和  $R^{11}$  也可以与氮原子一同形成环(可以再含有1个或2个杂原子);  $n$  表示1~2);

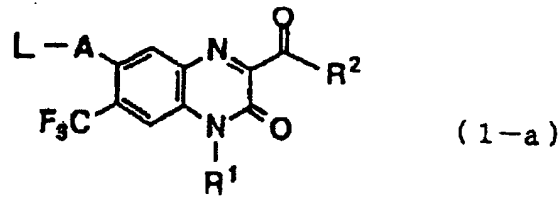
$R^1$  表示芳烷基、苯基、萘基、5元或6元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有1个以上取代基)、氢原子、可以被卤素原子取代的低级烷基、环烷基;

$R^2$  表示羟基、低级烷氧基、或通式(6)

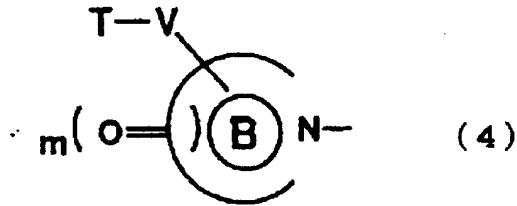


(式中  $R^8$  和  $R^9$  相同或不同, 表示芳烷基、苯基、5元或6元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有1个以上取代基)、氢原子、可以被卤素原子取代的低级烷基、环烷基;  $R^8$  和  $R^9$  也可以与氮原子一同形成环(可以再含有1个或2个杂原子),  $R^8$  和  $R^9$  任意一方表示氢原子, 则另一方表示苯氧基、芳烷氧基(这些芳环上也可以具有1个以上取代基)、羟基、低级烷氧基)]

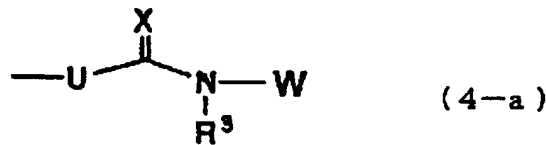
进一步, 根据本发明发现通式(1-a)表示的6, 7-非对称二取代喹喔啉羧酸衍生物及其加成盐对 AMPA 受体具有优良的拮抗作用。



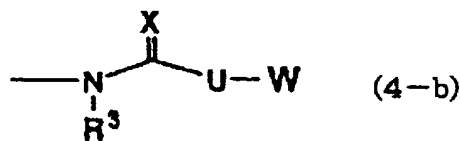
[式中 L 表示通式(4)]



(式中 V 表示单键、低级亚烷基、低级亚烯基； T 表示苯基、萘基、5 元或 6 元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有 1 个以上的取代基)、羟基、硫醇基、可以取代的氨基、低级烷氧羰基、羧基、醛基、或通式(4-a))

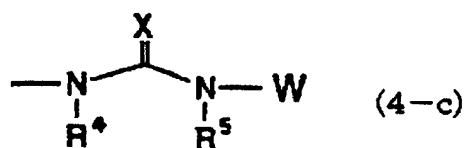


或通式(4-b)



(式中 U 表示氧原子、硫原子； X 表示氧原子、硫原子； W 表示芳烷基、苯基、萘基、5 元或 6 元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有 1 个以上取代基)、可以被卤素原子取代的低级烷基、环烷基； R<sup>3</sup> 表示芳烷基、苯基、萘基、5 元或 6 元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有 1 个以上取代

基)、氢原子、可以被卤素原子取代的低级烷基、环烷基)、或通式(4-c)



(式中 X 表示氧原子、硫原子; W 表示芳烷基、苯基、萘基、5 元或 6 元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有 1 个以上取代基)、可以被卤素原子取代的低级烷基、环烷基;  $R^4$  和  $R^5$  表示相同或不同的芳烷基、苯基、萘基、5 元或 6 元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有 1 个以上取代基)、氢原子、可以被卤素原子取代的低级烷基、环烷基); 环 B 表示可以含有 1 个或 2 个氧、氮、硫原子的饱和或不饱和杂环及其缩合环(这些杂环、缩合环上可以具有 1 个以上取代基); m 表示 0 或 1;

A 表示单键、低级亚烷基、低级亚烯基;

$R^1$  表示芳烷基、苯基、萘基、5 元或 6 元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有 1 个以上取代基)、氢原子、可以被卤素原子取代的低级烷基、环烷基;

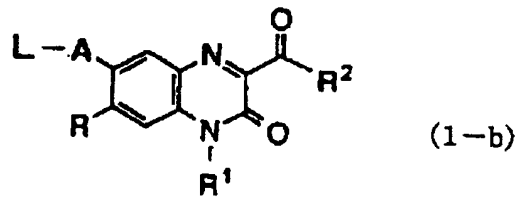
$R^2$  表示羟基、低级烷氧基、或通式(6)



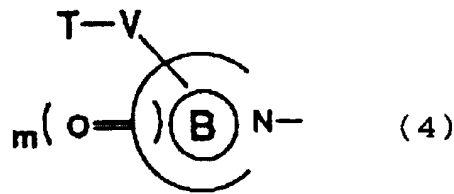
(式中  $R^8$  和  $R^9$  相同或不同, 表示芳烷基、苯基、5 元或 6 元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有 1 个以上取代基)、氢原子、可以被卤素原子取代的低级烷基、环烷基;  $R^8$  和  $R^9$  也可以与氮原子一同形成环(可以再含有 1 个或 2 个杂原子),

$R^8$  和  $R^9$  任意一方表示氢原子, 则另一方表示苯氧基、芳烷氧基(这些芳环上也可以具有 1 个以上取代基)、羟基、低级烷氧基))。

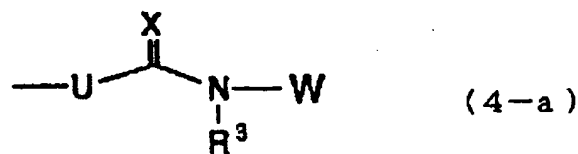
进一步, 根据本发明发现通式(1-b)表示的 6, 7-非对称二取代喹啉羧酸衍生物及其加成盐对 AMPA 受体具有优良的拮抗作用, 从而完成了本发明。



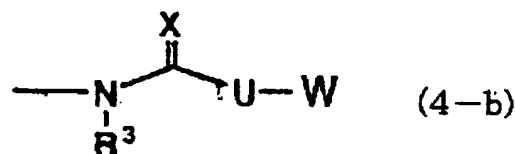
[式中 L 表示通式(4)]



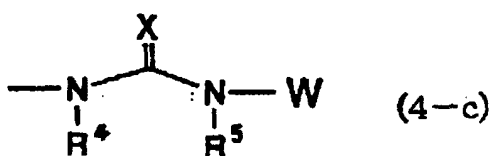
(式中 V 表示单键、低级亚烷基、低级亚烯基, T 表示苯基、萘基、5 元或 6 元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有 1 个以上的取代基)、羟基、硫醇基、可以取代的氨基、低级烷氧羰基、羧基、醛基、或通式(4-a)



或通式(4-b)



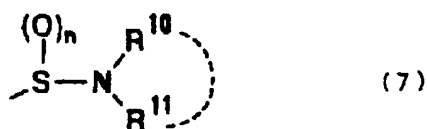
(式中 U 表示氧原子、硫原子； X 表示氧原子、硫原子； W 表示芳烷基、苯基、萘基、5 元或 6 元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有 1 个以上取代基)、可以被卤素原子取代的低级烷基、环烷基；  $R^3$  表示芳烷基、苯基、萘基、5 元或 6 元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有 1 个以上取代基)、氢原子、可以被卤素原子取代的低级烷基、环烷基)、或通式(4-c)



(式中 X 表示氧原子、硫原子； W 表示芳烷基、苯基、萘基、5 元或 6 元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有 1 个以上取代基)、可以被卤素原子取代的低级烷基、环烷基；  $R^4$  和  $R^5$  表示相同或不同的芳烷基、苯基、萘基、5 元或 6 元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有 1 个以上取代基)、氢原子、可以被卤素原子取代的低级烷基、环烷基)；环 B 表示可以含有 1 个或 2 个氧、氮、硫原子的饱和或不饱和杂环及其缩合环(这些杂环、缩合环上可以具有 1 个以上取代基)； m 表示 0 或 1；

A 表示单键、低级亚烷基、低级亚烯基；

R 表示硝基、可以被取代的氨基、或通式(7)



(式中  $R^{10}$  和  $R^{11}$  相同或不同，表示芳烷基、苯基、5 元或 6 元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有 1 个以上取代

基)、氮原子、可以被卤素原子取代的低级烷基、环烷基;  $R^{10}$  和  $R^{11}$  也可以与氮原子一同形成环(可以再含有 1 个或 2 个杂原子);  $n$  表示 1 ~ 2)

$R^1$  表示芳烷基、苯基、萘基、5 元或 6 元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有 1 个以上取代基)、氮原子、可以被卤素原子取代的低级烷基、环烷基;

$R^2$  表示羟基、低级烷氧基、或通式(6)



(式中  $R^8$  和  $R^9$  相同或不同, 表示芳烷基、苯基、5 元或 6 元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有 1 个以上取代基)、氮原子、可以被卤素原子取代的低级烷基、环烷基;  $R^8$  和  $R^9$  也可以与氮原子一同形成环(可以再含有 1 个或 2 个杂原子),  $R^8$  和  $R^9$  任意一方表示氮原子, 则另一方表示苯氧基、芳烷氧基(这些芳环上也可以具有 1 个以上取代基)、羟基、低级烷氧基)]。

在本发明化合物通式(1-a)中, 优选  $R^1$  为氮原子,  $R^2$  为羟基、低级烷氧基,  $A$  为单键,  $L$  是通式(4)所表示的基团中  $V$  为低级亚烷基,  $T$  为通式(4-a)和通式(4-c)表示的化合物。

这些优选的化合物如下所示, 例如:

3, 4-二氢-7-(4-(羟甲基)咪唑-1-基)-3-酮-6-三氟甲基喹喔啉-2-羧酸乙酯

3, 4-二氢-7-(4-((N-(4-乙氧基羰基苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑-1-基)-3-酮-6-三氟甲基喹喔啉-2-羧酸乙酯

3, 4-二氢-7-(4-(((4-乙氧基羰基-2-氟苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑-1-基)-3-酮-6-三氟甲基喹喔啉-2-羧酸乙酯

7-(4-((N-(4-羧基苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑-1-基)-3, 4-二氢-3-酮-6-三氟甲基喹喔啉-2-羧酸

3, 4-二氢-7-(4-((N-(4-乙氧基羰基-2-氟苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑-1-基)-3-酮-6-三氟甲基喹喔啉-2-羧酸乙酯

7-(4-((N-(4-羧基-2-氟苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑-1-基)-3, 4-二氢-3-酮-6-三氟甲基喹喔啉-2-羧酸

3, 4-二氢-7-(4-((N-(4-乙氧基羰基甲基苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑-1-基)-3-酮-6-三氟甲基喹喔啉-2-羧酸乙酯

7-(4-((N-(4-羧基甲基苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑-1-基)-3, 4-二氢-3-酮-6-三氟甲基喹喔啉-2-羧酸

3, 4-二氢-7-(4-(((4-乙氧基羰基苯基)氨基羰基氨基)甲基)咪唑-1-基)-3-酮-6-三氟甲基喹喔啉-2-羧酸乙酯

7-(4-(((4-羧基苯基)氨基羰基氨基)甲基)咪唑-1-基)-3, 4-二氢-3-酮-6-三氟甲基喹喔啉-2-羧酸

7-(3-甲酰基吡咯-1-基)-3-酮-1, 2, 3, 4-四氢-6-三氟甲基喹喔啉-2-羧酸乙酯



7-(3-(氨基甲基)吡咯-1-基)-3-酮-1, 2, 3,  
4-四氢-6-三氟甲基喹喔啉-2-羧酸乙酯·盐酸盐

7-(3-(((4-乙氧基羰基苄基)氨基羰基氨基)甲基)吡咯-1-基)-3-酮-1, 2, 3, 4-四氢-6-三氟甲基喹喔啉-2-羧酸乙酯

7-(3-(((4-乙氧基羰基苄基-2-氟苄基)氨基羰基氨基)甲基)吡咯-1-基)-3-酮-1, 2, 3, 4-四氢-6-三氟甲基喹喔啉-2-羧酸乙酯

3, 4-二氢-7-(3-(((4-乙氧基羰基苄基)氨基羰基氨基)甲基)吡咯-1-基)-3-酮-6-三氟甲基喹喔啉-2-羧酸乙酯

7-(3-(((4-羧基苄基)氨基羰基氨基)甲基)吡咯-1-基)-3, 4-二氢-3-酮-6-三氟甲基喹喔啉-2-羧酸

3, 4-二氢-7-(3-(((4-乙氧基羰基-2-氟苄基)氨基羰基氨基)甲基)吡咯-1-基)-3-酮-6-三氟甲基喹喔啉-2-羧酸乙酯

7-(3-(((4-羧基-2-氟苄基)氨基羰基氨基)甲基)吡咯-1-基)-3, 4-二氢-3-酮-6-三氟甲基喹喔啉-2-羧酸等。

在本发明化合物的通式(1-a)中, 优选R为硝基, R<sup>1</sup>为氢原子, R<sup>2</sup>为羟基, A为单键, L是通式(4)所表示的基团中V为低级亚烷基, T为通式(4-a)和通式(4-c)表示的化合物。

这些优选的化合物如下所示, 例如:

3, 4-二氢-6-硝基-7-(4-((N-异丙基氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-3-酮喹喔啉-2-羧酸

7-(4-((N-正丁基氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-3, 4-二氢-6-硝基-3-酮喹喔啉-2-羧酸

7-(4-((N-叔丁基氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-3, 4-二氢-6-硝基-3-酮喹喔啉-2-羧酸

3, 4-二氢-6-硝基-3-酮-7-(4-((N-苯基氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)喹喔啉-2-羧酸

7-(4-((N-(4-异丙基苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-3, 4-二氢-6-硝基-3-酮喹喔啉-2-羧酸

7-(4-((N-(2-溴苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-3, 4-二氢-6-硝基-3-酮喹喔啉-2-羧酸

7-(4-((N-(3-溴苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-3, 4-二氢-6-硝基-3-酮喹喔啉-2-羧酸

7-(4-((N-(4-溴苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-3, 4-二氢-6-硝基-3-酮喹喔啉-2-羧酸

7-(4-((N-(2-氯苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-3, 4-二氢-6-硝基-3-酮喹喔啉-2-羧酸

7-(4-((N-(3-氯苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-3, 4-二氢-6-硝基-3-酮喹喔啉-2-羧酸

7-(4-((N-(4-氯苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-3, 4-二氢-6-硝基-3-酮喹喔啉-2-羧酸

7-(4-((N-(2, 3-二氯苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-3, 4-二氢-6-硝基-3-酮喹喔啉-2-羧酸

7-(4-((N-(2, 4-二氯苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-3, 4-二氢-6-硝基-3-酮喹喔啉-2-羧酸

7-(4-((N-(2, 5-二氯苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑

基)-3, 4-二氢-6-硝基-3-酮喹喔啉-2-羧酸  
 7-(4-((N-(2, 6-二氯苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-3, 4-二氢-6-硝基-3-酮喹喔啉-2-羧酸  
 7-(4-((N-(3, 4-二氯苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-3, 4-二氢-6-硝基-3-酮喹喔啉-2-羧酸  
 7-(4-((N-(3, 5-二氯苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-3, 4-二氢-6-硝基-3-酮喹喔啉-2-羧酸  
 3, 4-二氢-7-(4-((N-(4-甲氧基苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-6-硝基-3-酮喹喔啉-2-羧酸  
 3, 4-二氢-7-(4-((N-(2-氟苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-6-硝基-3-酮喹喔啉-2-羧酸  
 3, 4-二氢-7-(4-((N-(3-氟苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-6-硝基-3-酮喹喔啉-2-羧酸  
 3, 4-二氢-7-(4-((N-(4-氟苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-6-硝基-3-酮喹喔啉-2-羧酸  
 3, 4-二氢-7-(4-((N-(2-甲基苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-6-硝基-3-酮喹喔啉-2-羧酸  
 3, 4-二氢-7-(4-((N-(3-甲基苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-6-硝基-3-酮喹喔啉-2-羧酸  
 3, 4-二氢-7-(4-((N-(4-甲基苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-6-硝基-3-酮喹喔啉-2-羧酸  
 3, 4-二氢-6-硝基-3-酮-7-(4-((N-(2-三氟甲基苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)喹喔啉-2-羧酸  
 3, 4-二氢-6-硝基-3-酮-7-(4-((N-(3-三氟甲基苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)喹喔啉-2-羧酸

3, 4-二氢-6-硝基-3-酮-7-(4-((N-(4-三氟甲基苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)喹喔啉-2-羧酸

3, 4-二氢-6-硝基-3-酮-7-(4-((N-(4-三氟甲氧基苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)喹喔啉-2-羧酸

7-(4-((N-(3-羧基苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-3, 4-二氢-6-硝基-3-酮喹喔啉-2-羧酸

7-(4-((N-(4-羧基苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-3, 4-二氢-6-硝基-3-酮喹喔啉-2-羧酸

3, 4-二氢-7-(4-(((2-氟苯基)氨基羧基氧基)甲基)咪唑基)-6-硝基-3-酮喹喔啉-2-羧酸

7-(4-(((4-羧基苯基)氨基羧基氧基)甲基)咪唑基)-3, 4-二氢-6-硝基-3-酮喹喔啉-2-羧酸

7-(4-((N-苯甲基氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-3, 4-二氢-6-硝基-3-酮喹喔啉-2-羧酸钠

3, 4-二氢-6-硝基-3-酮-7-(3-((N-苯基氨基甲酰氧基)甲基)-4-吡啶酮-1-基)喹喔啉-2-羧酸

7-(3-((N-(2-溴苯基)氨基甲酰氧基)甲基)-4-吡啶酮-1-基)-3, 4-二氢-6-硝基-3-酮喹喔啉-2-羧酸

7-(3-((N-(3-溴苯基)氨基甲酰氧基)甲基)-4-吡啶酮-1-基)-3, 4-二氢-6-硝基-3-酮喹喔啉-2-羧酸

7-(3-((N-(4-溴苯基)氨基甲酰氧基)甲基)-4-吡啶酮-1-基)-3, 4-二氢-6-硝基-3-酮喹喔啉-2-羧酸

7-(3-((N-(3-羧基苯基)氨基甲酰氧基)甲基)-4-吡啶酮-1-基)-3,4-二氢-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸

3,4-二氢-6-硝基-3-酮-7-(3-(苯基氨基羰基氨基)-4-吡啶酮-1-基)-喹啉-2-羧酸

7-(3-((2-溴苯基)氨基羰基氨基)-4-吡啶酮-1-基)-3,4-二氢-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸

7-(3-((3-溴苯基)氨基羰基氨基)-4-吡啶酮-1-基)-3,4-二氢-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸

7-(3-((4-溴苯基)氨基羰基氨基)-4-吡啶酮-1-基)-3,4-二氢-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸

3,4-二氢-7-(3-((4-氟苯基)氨基羰基氨基)-4-吡啶酮-1-基)-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸

3,4-二氢-7-(3-((4-甲基苯基)氨基羰基氨基)-4-吡啶酮-1-基)-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸

3,4-二氢-7-(3-((4-甲氧基苯基)氨基羰基氨基)-4-吡啶酮-1-基)-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸

7-(3-(苯甲基氨基羰基氨基)-4-吡啶酮-1-基)-3,4-二氢-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸

7-(3-((4-溴苯甲基)羰基氨基)-4-吡啶酮-1-基)-3,4-二氢-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸

7-(3-((4-溴苯基)羰基氨基)-4-吡啶酮-1-基)-3,4-二氢-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸

3-乙氧基-7-(4-(羟甲基)咪唑基)-6-硝基喹啉-2-羧酸乙酯

7-(4-((N-(4-溴苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-3-乙氧基-6-硝基喹喔啉-2-羧酸乙酯

3-乙氧基-6-硝基-7-(4-(三氟乙酰胺基甲基)咪唑基)喹喔啉-2-羧酸乙酯

3-乙氧基-7-(3-(羟甲基)-4-吡啶酮-1-基)-6-硝基喹喔啉-2-羧酸乙酯

7-(3-氨基-4-吡啶酮-1-基)-3-乙氧基-6-硝基喹喔啉-2-羧酸乙酯

7-(3-((4-溴苯基)氨基羰基氨基)-4-吡啶酮-1-基)-3-乙氧基-6-硝基喹喔啉-2-羧酸乙酯等。

对于本发明通式(1)在文中所述的“苯基、萘基、5元或6元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有1个以上取代基)”以及“芳烷基、苯基、萘基、5元或6元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有1个以上取代基)”以及“环B表示可以再含有1个或2个氧、氮、硫原子的饱和或不饱和杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有1个以上取代基)”以及“芳烷基、苯基、5元或6元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有1个以上取代基)”以及“苯氧基、芳烷氧基(这些芳环、杂环上可以具有1个以上取代基)”以及“可以具有1个以上取代基的苯基、可以具有1个以上取代基的芳烷基”以及“可以具有1个以上取代基的苯基、萘基”中的“取代基”例如卤素原子、羟基、可以被卤素原子取代的低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基、低级烷氧基羰基、硝基、氨基、氰基、羰基、醛基、羧基低级烷基等；“低级烷基”例如甲基、乙基、正丙基、异丙基等直链或支链的1~6碳烷基；“环烷基”例如环丙基、环戊基、环

己基等 3~7 碳的环烷基；“卤素原子”例如氟、氯、溴、碘；“低级烷氧基”例如甲氧基、乙氧基、丙氧基等直链或支链的 1~4 碳烷氧基；“低级烷硫基”例如甲硫基、乙硫基、丙硫基等直链或支链的 1~6 碳烷硫基；“低级烷氧基羰基”例如甲氧基羰基、乙氧基羰基等直链或支链的 1~4 碳烷氧基羰基；“芳烷氧基”例如苯甲氧基、苯乙氧基、苯丙氧基等；“芳烷硫基”例如苯甲硫基、苯乙硫基、苯丙硫基等；“可以取代的氨基”例如可以被酰基、芳基磺酰基(例如乙酰基、甲磺酰基、苯磺酰基等)取代的氨基，以及可以被下述取代基取代的氨基：可以被 1~2 个卤素原子取代的低级烷基、可以具有 1~2 个取代基的苯基、可以具有 1~2 个取代基的芳烷基。

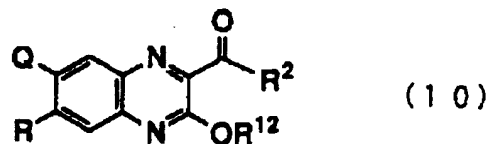
这里所说的取代基是指上述说明的“取代基”。

而且，文中所述的“苯基、萘基、5 元或 6 元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有 1 个以上取代基)”以及“芳烷基、苯基、萘基、5 元或 6 元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有 1 个以上取代基)”以及“芳烷基、苯基、5 元或 6 元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有 1 个以上取代基)”中的“杂环”是指可以含有 1 或 2 个氮、氧、硫原子的饱和或不饱和单环式或多环式杂环基团，该基团也可以具有 1 个以上取代基，例如吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、咪唑基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基(ピラチル)等；“其缩合环”表示上述“杂环”的苯缩合环，例如吲哚基、四氢喹啉基、苯并噁唑烷基、苯并噻唑烷基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、噌啉基等。另外，“环

B表示可以再含有1个或2个氧、氮、硫原子的饱和或不饱和杂环及其缩合环”例如上述“杂环”和“其缩合环”，也表示可以被羰基取代的饱和或不饱和杂环及其缩合环，这可以是羰基在上述“杂环”和“其缩合环”上取代得到的物质，例如2-吡咯烷酮、3-吡咯烷酮、2-咪唑烷酮、2-噻唑烷酮、4-噻唑烷酮、2-噁唑烷酮、4-噁唑烷酮、2-吡啶酮、4-吡啶酮、2-嘧啶酮、4-嘧啶酮、2,4-嘧啶二酮、2-喹诺酮、4-喹诺酮等。另外，“也可以与氮原子一同形成环(可以再含有1个或2个杂原子)”是指可以再含有1个或2个氮、氧、硫原子的饱和单环式或多环式杂环基团，例如吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、吡啶基、四氢喹啉基等。

本发明化合物可以按照以下所述制备方法进行制备。

通式(1)所示化合物中 $R^1$ 为氢原子的化合物可以通过使用适当的酸(例如盐酸、硫酸、氢溴酸、三氟醋酸等)，使通式(10)所示化合物在没有溶剂的条件下或在适当的溶剂(例如水、醋酸、甲醇等)中，在20~120℃下反应0.5~72小时合成。

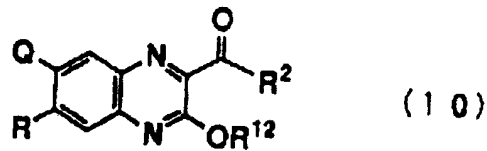


(式中Q、R、 $R^2$ 如前所述， $R^{12}$ 表示可以被卤素原子取代的低级烷基、可以具有1个以上取代基的芳烷基)

另外，当通式(10)所示化合物中 $R^2$ 为低级烷氧基时，通式(1)所示化合物中 $R^1$ 为氢原子的化合物可以通过使用适当的碱(例如氢氧化钾、氢氧化锂等)，使通式(10)所示化合物在适当的溶剂(例如水、甲醇、乙醇等)中，在20~100℃下反应0.5~10小时

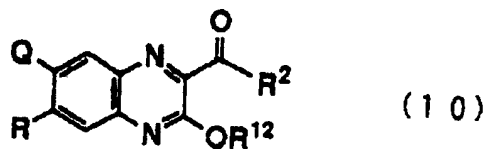


生成羧酸后, 使用适当的酸(例如盐酸、硫酸、氢溴酸、三氟醋酸等), 使之在没有溶剂的条件下或在适当的溶剂(例如水、醋酸、甲醇等)中, 在 20 ~ 120 °C 下反应 0.5 ~ 72 小时合成。



(式中 Q、R、R<sup>2</sup>、R<sup>12</sup> 与上述相同)

另外; 当通式(10)所示化合物中 R<sup>2</sup> 为低级烷氧基时, 通式(1)所示化合物中 R<sup>1</sup> 为氢原子的化合物可以通过使用适当的酸(例如盐酸、硫酸、氢溴酸、三氟醋酸等), 使通式(10)所示化合物在没有溶剂的条件下或在适当的溶剂(例如水、醋酸、甲醇等)中, 在 20 ~ 120 °C 下反应 3 ~ 72 小时生成酰胺—酯型化合物后, 使用适当的碱(例如氢氧化钾、氢氧化钠等), 使之在水、甲醇、乙醇等溶剂中, 在 20 ~ 100 °C 下反应 0.5 ~ 10 小时合成。



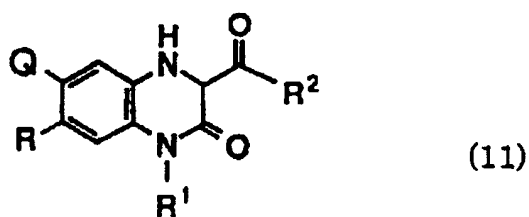
(式中 Q、R、R<sup>2</sup>、R<sup>12</sup> 与上述相同)

另外, 在通式(1)所示化合物中, 将 R<sup>2</sup> 为低级烷氧基的化合物转变为 R<sup>2</sup> 为羟基的化合物时, 也可以通过使用适当的碱(例如氢氧化钾、氢氧化锂等), 使该化合物在适当的溶剂(例如水、甲醇、乙醇等)中, 在 20 ~ 100 °C 下反应 0.5 ~ 10 小时合成。

另外, 通式(1)所示化合物中 R<sup>1</sup> 为氢原子的化合物也可以使用适当的碱(例如氢氧化钠、碳酸钠、碳酸钾等), 在适当的溶剂(例如四氢呋喃、二氧六环、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-

二甲基乙酰胺等)中,使卤化烷基(例如碘化甲基等)、卤化芳烷基(例如氯化苯甲基、4-甲氧基氯化苯甲基等)、或卤化环烷基(例如溴化环戊基、溴化环己基等)在20~120℃反应2~10小时,制得R<sup>1</sup>被低级烷基、芳烷基(也可以具有1个以上取代基)、环烷基取代的化合物。

另外,通式(1)所示化合物可以通过使用氧化剂,例如DDQ(二氯二氧醌),在适当的溶剂(例如四氢呋喃、二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、乙腈、苯、甲苯等)中,使通式(11)所示化合物在20~120℃下反应1~24小时合成。

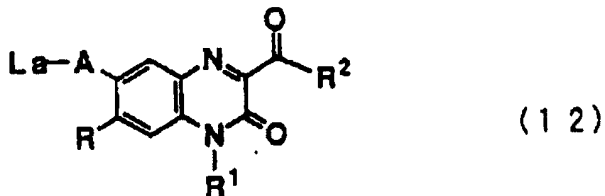


(式中Q、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>与上述相同)。

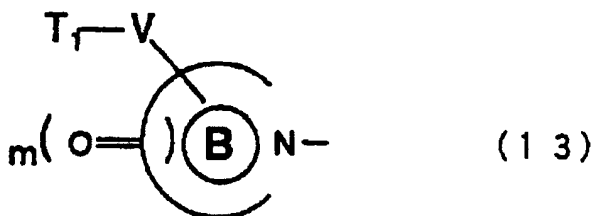
另外,通式(1)所示化合物也可以通过使用适当的碱(例如三乙胺、二异丙基乙胺、碳酸钠、碳酸钾等),在适当的溶剂(例如四氢呋喃、二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、乙腈、乙醇、甲苯等)中,使通式(11)所示化合物在20~120℃下反应1~72小时合成。

另外,在通式(1)中Q为通式(3)表示的化合物中,L为通式(4),T中的通式(4-a)和通式(4-c)的W为芳烷基、苯基、萘基、5元或6元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有1个以上取代基)的化合物也可以通过不使用碱或使用适当的有机碱(例如三乙胺等),在适当的溶剂(例如二氯甲烷、四氢呋喃、二

氧六环、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、乙腈、苯、甲苯等)中,使通式(14)所示化合物与通式(12)所示化合物反应合成。



(式中 La 表示通式(13))



( $T_1$  表示羟基、硫醇基、可以被取代的氨基; A、R、 $R^1$ 、 $R^2$ 、环 B、V、m 与上述相同)



(式中 Z 表示芳烷基、苯基、萘基、5 元或 6 元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有 1 个以上取代基)、可以被卤素原子取代的低级烷基、环烷基;  $Xa$  表示氧、硫原子)。

另外,也可以用通式(15)所示化合物代替通式(14)所示化合物,按照公知的方法将其转化为异氰(异硫氰)酸酯或氨基甲酰氯,与通式(14)同样使之与通式(12)反应而合成。



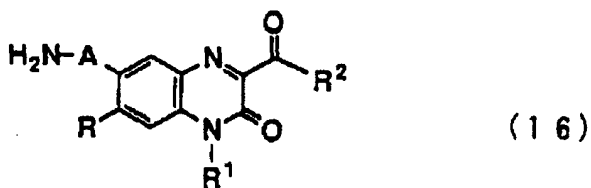
(式中 Z 表示芳烷基、苯基、萘基、5 元或 6 元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有 1 个以上取代基)、可以被卤素原子取代的低级烷基、环烷基;  $A_1$  表示单键、低级亚烷基、

低级亚烯基、低级亚炔基；D表示氨基、羧基、酰胺基、低级烷氧基羰基)。

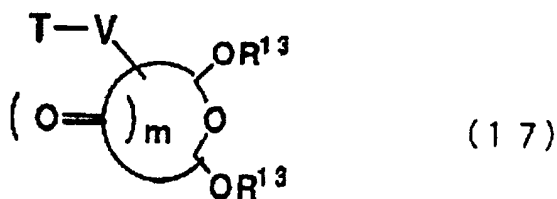
例如当D为氨基时，可以在适当的溶剂(例如四氢呋喃、二氧六环、苯、甲苯等)中，通过不使用碱或使用适当的有机碱(例如三乙胺等)，使光气(硫光气)、光气二聚物(氯甲酸2,2,2-三氯甲酯)或其同系物(氯甲酸4-硝基苯基酯等)在-10~50℃下反应1~5小时，生成氨基甲酰氯或异氰(异硫氰)酸酯。

而且；当D为羧基时，将羧基转变成酰胺后，可以采用 Curtius 转移反应或 Schmidt 转移反应生成异氰酸酯；另外当D为酰胺基时，可以采用 Hofmann 转移反应生成异氰酸酯。另外，当D为羧基时也可以使用 DPPA(二苯基磷酸叠氮化物)，直接生成异氰酸酯。

另外，在通式(1)的Q为通式(3)表示的化合物中，L为通式(4)的化合物也可以在无溶剂的条件下或在适当的溶剂(例如四氢呋喃、苯、甲苯、醋酸等)中，使用适当的无机或有机酸(例如盐酸、硫酸、对甲苯磺酸等)，使通式(17)所示化合物与通式(16)所示化合物在20~120℃下反应0.5~5小时合成。

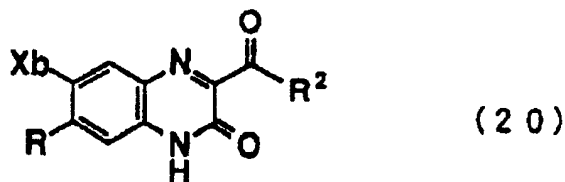


(式中A、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>与上述相同)

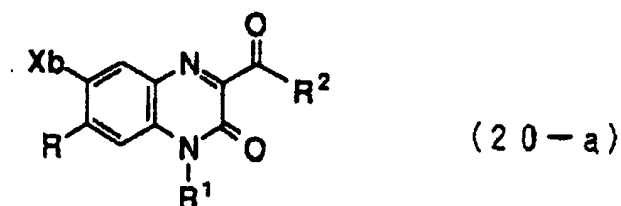


(式中 T、V、m 与上述相同； $R^{13}$  表示可以被卤素原子取代的低级烷基、可以具有 1 个以上取代基的芳烷基)。

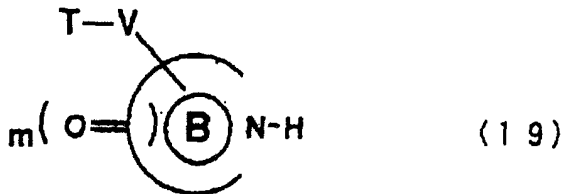
另外，在通式(1)的 Q 为通式(3)表示的化合物中，L 为通式(4)的化合物也可以在无溶剂的条件下或在适当的溶剂(例如四氢呋喃、二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、乙腈、苯、甲苯等)中，不使用碱或使用适当的无机或有机碱(例如氢氧化钠、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺等)，使通式(19)所示化合物与通式(20)所示化合物或由该通式(20)所示化合物按照下述方法得到的通式(20-a)所示化合物在 20 ~ 160 °C 下反应 0.5 ~ 24 小时合成。通式(20-a)所示化合物是通过在适当的溶剂(例如四氢呋喃、二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等)中，使用适当的碱(例如氢氧化钠、碳酸钠、碳酸钾等)，使卤化烷基(例如碘化甲基等)或卤化芳烷基(例如 4-甲氧基氯化苯甲基等)与通式(20)所示化合物在 20 ~ 120 °C 下反应 2 ~ 10 小时制得的。



(式中 R、 $R^2$  与上述相同；Xb 表示卤素原子)

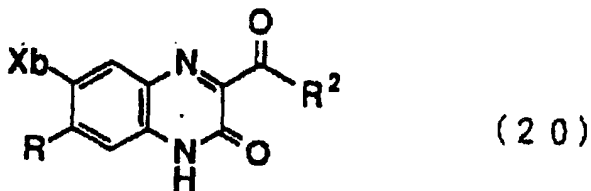


(式中  $R$ 、 $R^2$ 、 $Xb$  与上述相同； $R^1$  表示低级烷基、可以具有 1 个以上取代基的芳烷基)

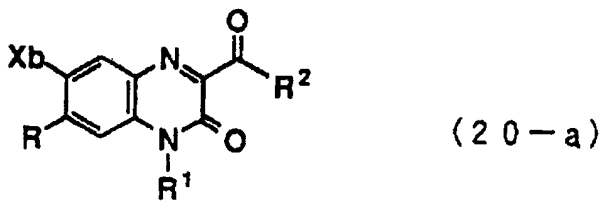


(式中  $T$ 、 $V$ 、环  $B$ 、 $m$  与上述相同)。

另外，通式(1)中  $Q$  为通式(2)或通式(5)的化合物也可以通过在没有溶剂的条件下或在适当的溶剂(例如四氢呋喃、二氧六环、 $N$ ， $N$ -二甲基甲酰胺、 $N$ ， $N$ -二甲基乙酰胺、 $N$ -甲基吡咯烷酮、乙腈、苯、甲苯等)中，不使用碱或使用适当的无机或有机碱(例如氢氧化钠、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺等)，使通式(13-a)或通式(13-b)所示化合物与通式(20)所示化合物或由该通式(20)所示化合物按照下述方法得到的通式(20-a)所示化合物在  $20 \sim 160^\circ\text{C}$  下反应  $0.5 \sim 24$  小时合成。通式(20-a)所示化合物是通过在适当的溶剂(例如四氢呋喃、二氧六环、 $N$ ， $N$ -二甲基甲酰胺、 $N$ ， $N$ -二甲基乙酰胺等)中，使用适当的碱(例如氢氧化钠、碳酸钠、碳酸钾等)，使卤化烷基(例如碘化甲基等)或卤化芳烷基(例如 4-甲氧基氯化苯甲基等)与通式(20)所示化合物在  $20 \sim 120^\circ\text{C}$  下反应  $2 \sim 10$  小时制得的。



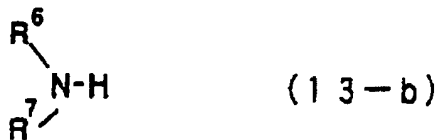
(式中  $R$ 、 $R^2$ 、 $Xb$  与上述相同)



(式中 R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、Xb 与上述相同)

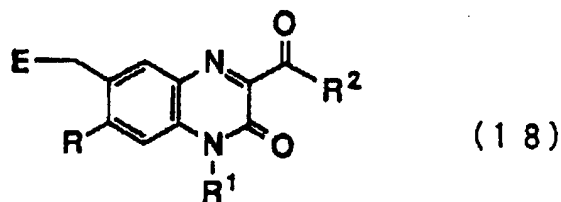


(式中 Ar、P 与上述相同)

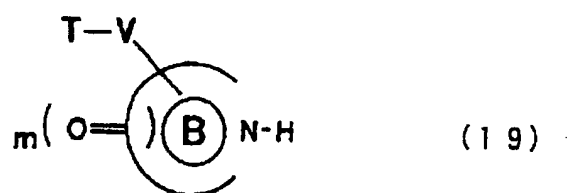


(式中 R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> 与上述相同)。

另外，在通式(1)的 Q 为通式(3)表示的化合物中，L 为通式(4)、A 为低级亚烷基的化合物可以通过在适当的溶剂(例如四氢呋喃、二氧六环、N，N-二甲基甲酰胺、N，N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、乙腈、苯、甲苯等)中，不使用碱或使用适当的无机或有机碱(例如氢氧化钠、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺等)，使通式(19)所示化合物与通式(18)所示化合物在 20 ~ 160 °C 下反应 0.5 ~ 48 小时合成。

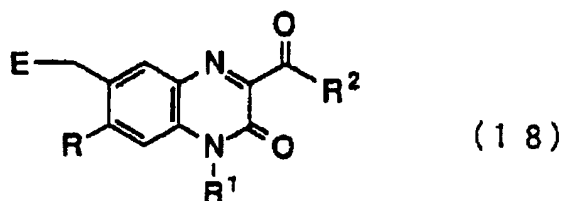


(式中 R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 与上述相同，E 表示卤素原子)



(式中 T、V、环 B、m 与上述相同)。

另外，在通式(1)的 Q 为通式(2)或通式(5)表示的化合物中，A 为低级亚烷基的化合物可以通过在适当的溶剂(例如四氢呋喃、N，N-二甲基甲酰胺、苯、甲苯等)中，使用适当的无机或有机碱(例如氢氧化钠、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺等)，使通式(13-a)或通式(13-b)所示化合物与通式(18)所示化合物在 25 ~ 120 °C 下反应 1 ~ 24 小时合成。



(式中 R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、E 与上述相同)



(式中 Ar、P 与上述相同)

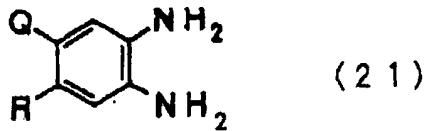


(式中 R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> 与上述相同)。

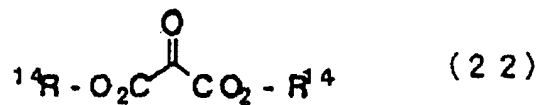
另外，通式(1)或通式(12)表示的化合物可以通过在适当的溶剂(例如乙醇、甲醇、四氢呋喃等)中，使通式(22)所示酮基丙二



酸二酯与通式(21)所示化合物在 25 ~ 100 °C 下反应 2 ~ 12 小时合成。

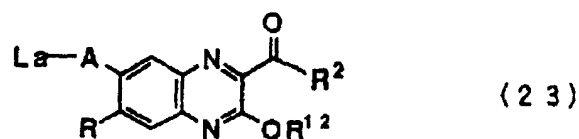


(式中 Q、R 与上述相同)

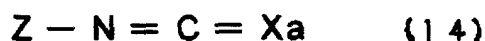


(式中 R<sup>14</sup> 表示低级烷基)。

另外,在通式(10)的 Q 为通式(3)表示的化合物中, L 为通式(4)、T 中通式(4-a)和通式(4-c)的 W 为芳烷基、苯基、萘基、5 元或 6 元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环上也可以具有 1 个以上取代基)的化合物可以通过在适当的溶剂(例如二氯甲烷、四氢呋喃、二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、乙腈、苯、甲苯等)中,不使用碱或使用适当的有机碱(例如三乙胺、吡啶等),使通式(14)所示化合物与通式(23)所示化合物在 20 ~ 120 °C 下反应 1 ~ 15 小时合成。



(式中 La、A、R、R<sup>2</sup>、R<sup>12</sup> 与上述相同)



(式中 Z、Xa 与上述相同)。

另外,也可以用通式(15)所示化合物代替通式(14)所示化合

物，按照公知的方法将其转变为异氰(异硫氰)酸酯、或氨基甲酰氯，与通式(14)同样使之与通式(23)反应合成。

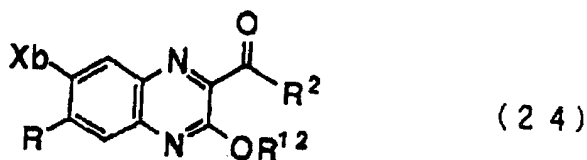


(式中 Z、A<sub>1</sub>、D 与上述相同)。

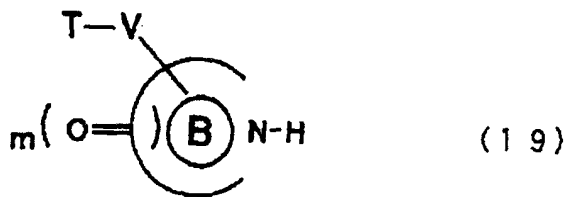
例如当 D 为氨基时，可以在适当的溶剂(例如四氢呋喃、二氧六环、苯、甲苯等)中，通过不使用碱或使用适当的有机碱(例如三乙胺等)，使光气(硫光气)、光气二聚物(氯甲酸 2, 2, 2-三氯甲酯)或其同系物(氯甲酸 4-硝基苯基酯等)在 -10 ~ 50 °C 下反应 1 ~ 5 小时，生成氨基甲酰氯或异氰(异硫氰)酸酯。

而且，当 D 为羧基时，将羧基转变成酰胺后，可以采用 Crutius 转移反应或 Schmidt 转移反应生成异氰酸酯；另外当 D 为酰胺基时，可以采用 Hofmann 转移反应生成异氰酸酯。另外，当 D 为羧基时也可以使用 DPPA(二苯基磷酸叠氮化物)，直接生成异氰酸酯。

另外，在通式(10)的 Q 为通式(3)表示的化合物中，L 为通式(4)的化合物也可以通过在没有溶剂的条件下或在适当的溶剂(例如四氢呋喃、二氧六环、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、乙腈、苯、甲苯等)中，不使用碱或使用适当的无机或有机碱(例如氢氧化钠、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺等)，使通式(19)所示化合物与通式(24)所示化合物在 20 ~ 160 °C 下反应 0.5 ~ 24 小时合成。

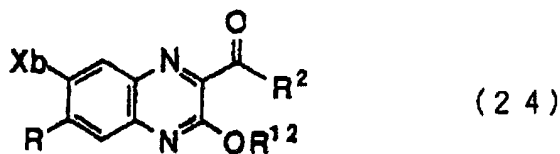


(式中 R、R<sub>2</sub>、R<sub>12</sub>、X<sub>b</sub> 与上述相同)



(式中 T、V、环 B、m 与上述相同)。

另外，通式(10)中 Q 为通式(2)或通式(5)表示的化合物也可以通过在没有溶剂的条件下或在适当的溶剂(例如四氢呋喃、二氧六环、N，N-二甲基甲酰胺、N，N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、乙腈、苯、甲苯等)中，不使用碱或使用适当的无机或有机碱(例如氢氧化钠、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺等)，使通式(13-a)或通式(13-b)所示化合物与通式(24)所示化合物在 20 ~ 160 °C 下反应 0.5 ~ 24 小时合成。



(式中 R、R<sup>2</sup>、R<sup>12</sup>、Xb 与上述相同)



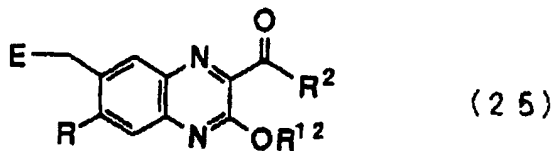
(式中 Ar、P 与上述相同)



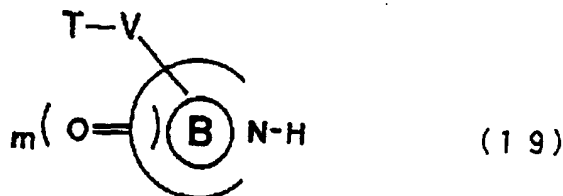
(式中 R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> 与上述相同)。

另外，在通式(10)的 Q 为通式(3)所示化合物中，L 为通式(4)、A 为低级亚烷基的化合物也可以通过在适当的溶剂(例如四氢呋喃、二氧六环、N，N-二甲基甲酰胺、N，N-二甲基

乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、乙腈、苯、甲苯等)中,不使用碱或使用适当的无机或有机碱(例如氢氧化钠、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺等),使通式(19)所示化合物与通式(25)所示化合物在20~160℃下反应0.5~48小时合成。

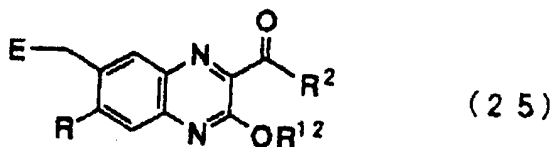


(式中R、R<sup>2</sup>、R<sup>12</sup>、E与上述相同)



(式中T、V、环B、m与上述相同)。

另外,在通式(10)的Q为通式(2)或通式(5)所示化合物中,A为低级亚烷基的化合物也可以通过在适当的溶剂(例如四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、苯、甲苯等)中,使用适当的无机或有机碱(例如氢氧化钠、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺等),使通式(13-a)或通式(13-b)所示化合物与通式(25)所示化合物在25~120℃下反应1~24小时合成。



(式中R、R<sup>2</sup>、R<sup>12</sup>、E与上述相同)

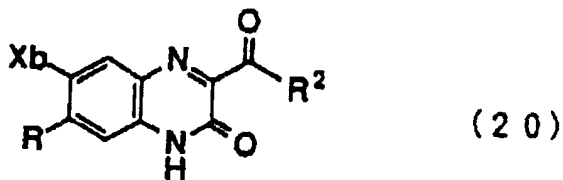


(式中Ar、P与上述相同)



(式中  $R^6$ 、 $R^7$  与上述相同)。

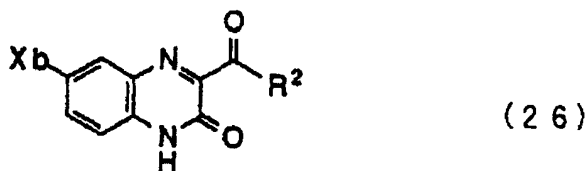
另外，通式(24)表示的化合物可以通过在适当的溶剂(例如苯、甲苯、氯仿、二氯甲烷、四氢呋喃等)中，使用适当的银催化剂(例如氧化银、碳酸银等)，使通式(20)所示化合物与卤化烷基(例如碘化甲基等)或卤化芳烷基(例如4-甲氧基氯化苯甲基等)在  $20 \sim 120^\circ\text{C}$  下反应 2 ~ 24 小时合成。



(式中  $R$ 、 $R^2$ 、 $Xb$  与上述相同)。

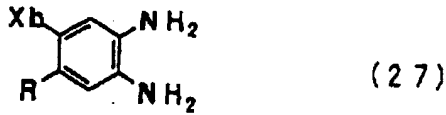
另外，也可以在适当的溶剂(例如苯、甲苯、氯仿、二氯甲烷、四氢呋喃等)中，使用硼酸盐(例如硼酸四甲基氧鎓盐等)，使通式(20)表示的化合物在  $0 \sim 120^\circ\text{C}$  反应 2 ~ 6 小时合成。

另外，在通式(20)所示化合物中， $R$  为硝基的化合物也可以通过通式(26)所示化合物进行有选择的确化合成，即在醋酸溶剂中，使用适当的硝化剂(例如浓硝酸、发烟硝酸、硝酸钾等)，在  $-10 \sim 80^\circ\text{C}$  下反应 0.5 ~ 5 小时合成。

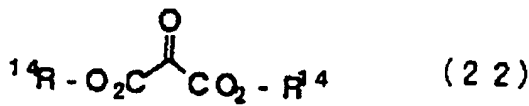


(式中  $Xb$ 、 $R^2$  与上述相同)。

另外,通式(20)表示的化合物也可以通过在适当的溶剂(例如乙醇、甲醇、四氢呋喃等)中,使通式(22)所示酮基丙二酸二酯与通式(27)所示化合物在 25 ~ 100 °C 下反应 2 ~ 12 小时合成。



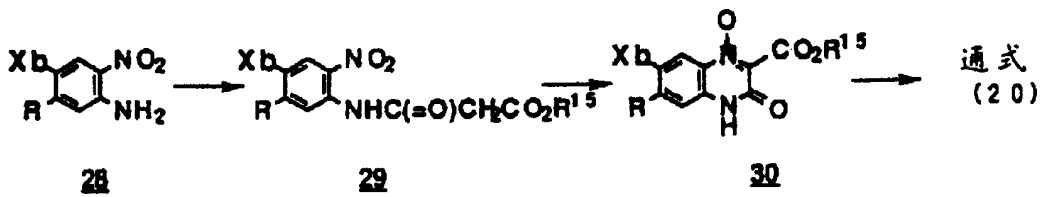
(式中 Xb、R 与上述相同)



(式中 R<sup>14</sup> 与上述相同)。

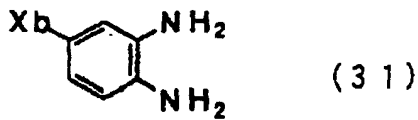
该通式(27)所示化合物的一部分是公知的,可以按照常规方法合成。

另外,通式(20)表示的化合物可以按照下图所示 WO92-11245 公报或日本专利公开第 81569/1981 号等记载的方法合成。

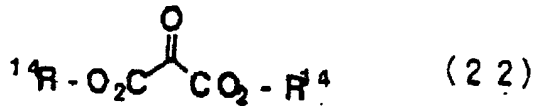


(式中 Xb、R 与上述相同, R<sup>15</sup> 表示低级烷基)。

另外,通式(26)表示的化合物也可以通过在适当溶剂(例如乙醇、甲醇、四氢呋喃等)中,使通式(22)所示酮基丙二酸二酯与通式(31)所示化合物在 25 ~ 100 °C 下反应 2 ~ 12 小时合成。

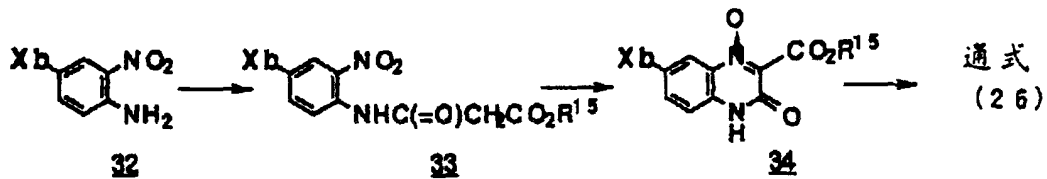


(式中 Xb 与上述相同)



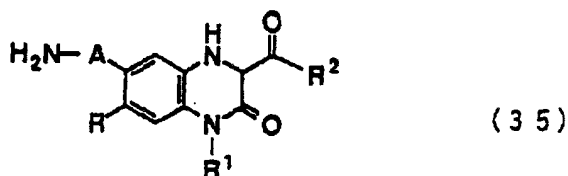
(式中 R<sup>14</sup> 与上述相同)。

另外，通式(26)所示化合物的一部分是公知的，可以按照下图所示 WO92-11245 公报或日本专利公开第 81569/1981 号等记载的方法合成。

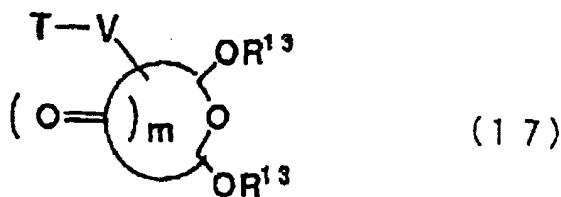


(式中 Xb、R<sup>15</sup> 与上述相同)。

另外，在通式(11)的 Q 为通式(3)所示化合物中，L 为通式(4)的化合物也可以通过在没有溶剂的条件下或在适当的溶剂(例如四氢呋喃、苯、甲苯、醋酸等)中，(也可以加入适当的无机或有机酸，例如盐酸、硫酸、甲苯磺酸等)，使通式(17)所示化合物与通式(35)所示化合物在 20~120℃、20~80℃ 下反应 5~48 小时合成。

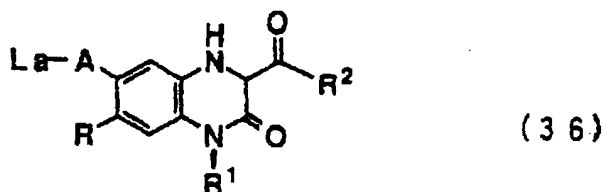


(式中 A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 与上述相同)

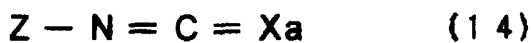


(式中 T、V、R<sup>13</sup>、m 与上述相同)。

另外，在通式(11)的 Q 为通式(3)所示化合物中，L 为通式(4)、T 中通式(4-a)和通式(4-c)的 W 为芳烷基、苯基、萘基、5元或6元杂环及其缩合环(这些芳环、杂环也可以具有1个以上取代基)的化合物也可以通过在适当的溶剂(例如二氯甲烷、四氢呋喃、二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、乙腈、苯、甲苯等)中，不使用碱或使用适当的有机碱(例如三乙胺等)，使通式(14)所示化合物与通式(36)所示化合物在 20 ~ 120 °C 下反应 1 ~ 15 小时合成。



(式中 La、A、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 与上述相同)



(式中 Z、Xa 与上述相同)。

另外，也可以用通式(15)所示化合物代替通式(14)所示化合物，按照公知的方法将其转变为异氰(异硫氰)酸酯、或氨基甲酰氯，与通式(14)同样使之与通式(36)反应合成。



(式中 Z、A<sub>1</sub>、D 与上述相同)。

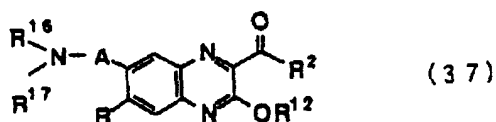


例如当 D 为氨基时，可以在适当的溶剂(例如四氢呋喃、二氧六环、苯、甲苯等)中，通过不使用碱或使用适当的有机碱(例如三乙胺等)，使光气(硫光气)、光气二聚物(氯甲酸 2, 2, 2-三氯甲酯)或其同系物(氯甲酸 4-硝基苯基酯等)在  $-10 \sim 50^{\circ}\text{C}$  下反应 1~5 小时，生成氨基甲酰氯或异氰(异硫氰)酸酯。

而且，当 D 为羧基时，将羧基转变成酰胺后，可以采用 Crutius 转移反应或 Schmidt 转移反应生成异氰酸酯；另外当 D 为酰胺基时，可以采用 Hofmann 转移反应生成异氰酸酯。另外，当 D 为羧基时也可以使用 DPPA(二苯基磷酸叠氮化物)，直接生成异氰酸酯。

另外，在通式(11)所示化合物中，R 为三氯甲基的化合物可以通过催化加氢使通式(1)所示化合物还原合成，即在适当的溶剂(例如乙醇、甲醇、醋酸等)中，在适当的催化剂(例如钨、氧化铂、铑-氧化铝等)存在条件下，在  $20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 、常压~5 大气压下加氢。

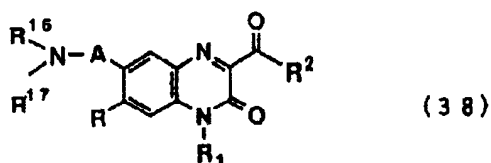
另外，通式(16)所示化合物中  $R^1$  为氢原子的化合物可以在没有溶剂的条件下或在适当的溶剂(例如水、醋酸、甲醇等)中，使用适当的酸(例如盐酸、硫酸、氢溴酸、三氟醋酸等)，使通式(37)所示化合物在  $20 \sim 120^{\circ}\text{C}$  下反应 3~72 小时合成。



(式中 R、 $R^2$ 、 $R^{12}$ 、A 与上述相同； $R^{16}$ 、 $R^{17}$  相同或不同，表示氢原子、氨基的保护基)。

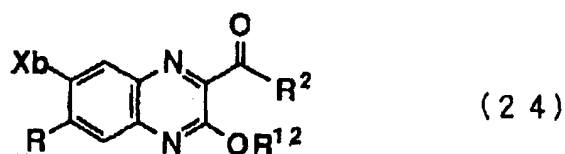
另外，在通式(16)所示化合物中， $R^2$  为羟基的化合物也可

以通过在适当的溶剂(例如水、甲醇、乙醇等)中,使用适当的碱(例如氢氧化钾、氢氧化钠等),使通式(38)所示化合物在 20 ~ 100 °C 反应 0.5 ~ 10 小时生成羧酸后,在没有溶剂的条件下或在适当的溶剂(例如水、醋酸、甲醇等)中,使用适当的酸(例如盐酸、硫酸、氢溴酸、三氟醋酸等)在 20 ~ 120 °C 下反应 3 ~ 72 小时合成。

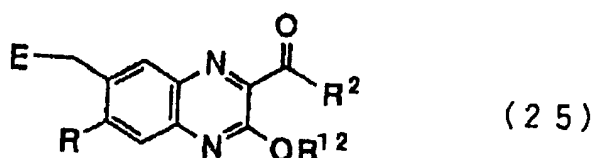


(式中 R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、A、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>与上述相同)。

这里,在通式(37)所示化合物中,A为单键、低级亚烷基的化合物可以通过在适当的溶剂(例如四氢呋喃、二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、乙腈、苯、甲苯等)中,不使用碱或使用适当的无机或有机碱(例如氢氧化钠、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺等),使通式(39)所示化合物与通式(24)或通式(25)所示化合物在 20 ~ 160 °C 下反应 0.5 ~ 48 小时合成。



(式中 R、R<sup>2</sup>、R<sup>12</sup>、Xb 与上述相同)

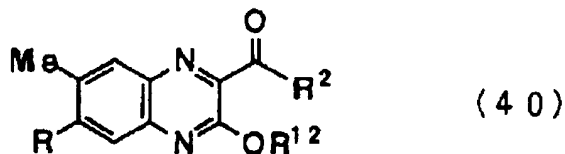


(式中 R、R<sup>2</sup>、R<sup>12</sup>、E 与上述相同)



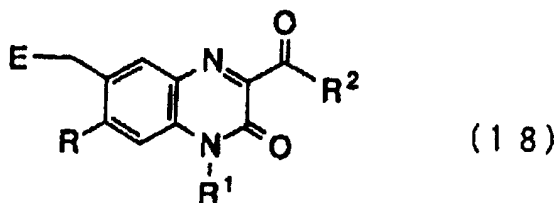
(式中  $R^{16}$ 、 $R^{17}$  与上述相同)。

另外,通式(25)表示的化合物可以通过在适当溶剂(例如四氯化碳、氯仿、醋酸等)中,使用卤化剂(例如 N-溴代琥珀酰亚胺(NBS)、N-氯代琥珀酰亚胺(NCS)、溴等),使通式(40)所示化合物在  $20 \sim 100^\circ\text{C}$  反应  $1 \sim 12$  小时合成。



(式中  $R$ 、 $R^2$ 、 $R^{12}$  与上述相同)。

另外,在通式(38)所示化合物中, A 为低级亚烷基的化合物可以通过在适当的溶剂(例如四氢呋喃、二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、乙腈、苯、甲苯等)中,不使用碱或使用适当的无机或有机碱(例如氢氧化钠、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺等),使通式(39)所示化合物与通式(18)所示化合物在  $20 \sim 160^\circ\text{C}$  下反应  $5 \sim 48$  小时合成。



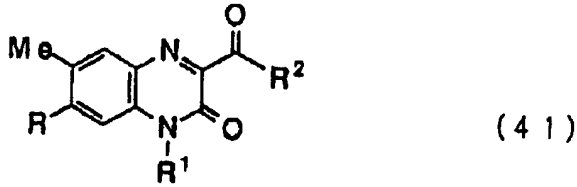
(式中  $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $E$  与上述相同)



(式中  $R^{16}$ 、 $R^{17}$  与上述相同)。

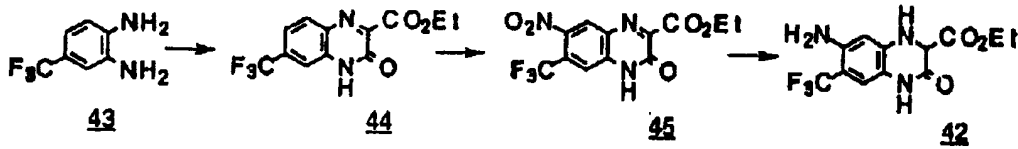
另外,通式(18)表示的化合物可以通过在适当的溶剂(例如四氯化碳、氯仿、醋酸等)中,使用卤化剂(例如 N-溴代琥珀酰亚胺

胺(NBS)、N-氯代琥珀酰亚胺(NCS)、溴等),使通式(41)所示化合物在20~100℃反应1~12小时合成。

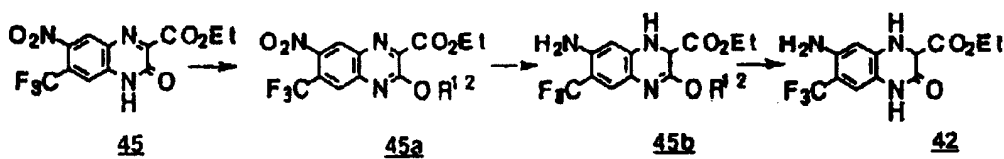


(式中R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>与上述相同)。

另外,在通式(35)所示化合物中,R为三氟甲基、R<sup>1</sup>为氢原子、A为单键的化合物(42)可以按照下图所示方法合成。



可以通过在适当的溶剂(例如乙醇、甲醇、四氢呋喃等)中,使酮基丙二酸二酯(22)与能按照公知方法合成的化合物(43)在20~120℃下反应1~6小时生成化合物(44),将该化合物硝基化,即在无溶剂的条件下或在适当的溶剂(例如浓硫酸、二硫化碳、醋酸)中,使用适当的硝化剂(例如浓硝酸、发烟硝酸、硝酸钾等)在-10~80℃下反应0.5~6小时生成化合物(45),通过催化加氢将其还原,即在适当的溶剂(例如乙醇、甲醇、醋酸、稀盐酸等或其混合溶剂)中,在适当催化剂(例如钨碳、氧化铂、铈-氧化铝等)存在条件下,在20~80℃、常压~5大气压下加氢合成。



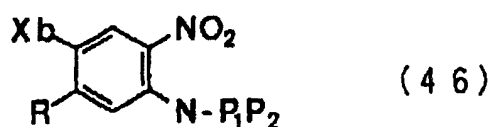
(式中  $R^{12}$  与上述相同)。

另外, 化合物(42)也可以在硝化后经由化合物(45a)和化合物(45b)合成。

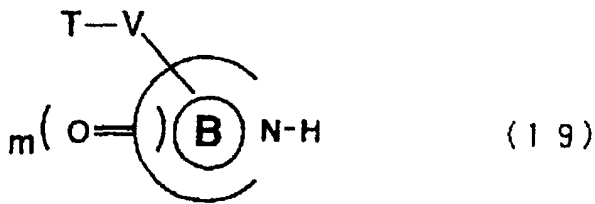
即, 也可以通过在适当溶剂(例如苯、甲苯、氯仿、二氯甲烷、四氢呋喃等)中, 使用适当的银催化剂(例如氧化银、碳酸银等), 使化合物(45)与卤化烷基(例如碘化甲基等)或卤化芳烷基(例如4-甲氧基氯化苯甲基等)在  $20 \sim 120^\circ\text{C}$  下反应  $2 \sim 24$  小时生成化合物(45a), 通过催化加氢将其还原, 即在适当的溶剂(例如乙醇、甲醇、醋酸、稀盐酸等或其混合溶剂)中, 适当催化剂(例如钨碳、氧化铂、铈-氧化铝等)存在条件下, 在  $20 \sim 80^\circ\text{C}$ 、常压  $\sim 5$  大气压下加氢生成化合物(45b), 再在没有溶剂的条件下或在适当的溶剂(水、醋酸、甲醇等)中, 使用适当的酸(例如盐酸、硫酸、氢溴酸、三氟醋酸等)使该(45b)在  $20 \sim 120^\circ\text{C}$  下反应  $0.5 \sim 72$  小时合成。

另外, 也可以通过在适当的溶剂(例如苯、甲苯、氯仿、四氢呋喃等)中, 使用硼酸盐(例如硼酸四甲基氧鎓盐等), 使化合物(45)在  $0 \sim 120^\circ\text{C}$  下反应  $2 \sim 6$  小时合成化合物(45a)。

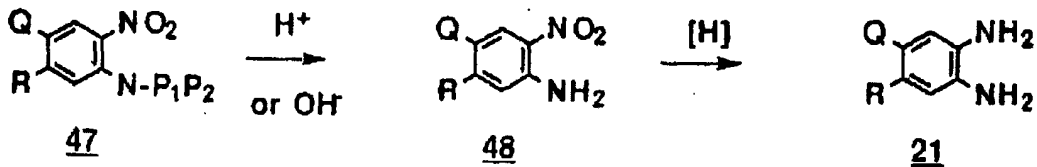
另外, 通式(21)表示的化合物可以通过使通式(19)所示化合物与通式(46)所示化合物反应生成通式(47)所示化合物, 将其脱保护(通式 48)后, 还原硝基得到亚苯基二胺(通式 21)。



(式中  $Xb$ 、 $R$  与上述相同,  $P_1$ 、 $P_2$  表示氢原子、氨基的保护基)



(式中 T、V、环 B、m 与上述相同)



(式中 Q、R、P<sub>1</sub>、P<sub>2</sub> 与上述相同)。

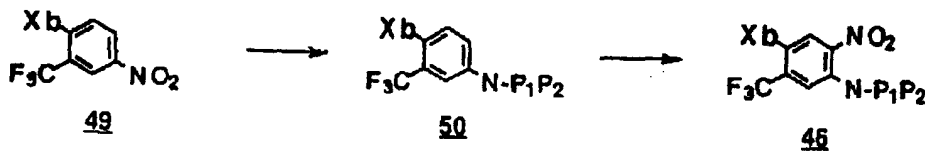
通式(46)与通式(19)的反应可以在适当的溶剂(例如四氢吡喃、二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、乙腈、苯、甲苯等)中,不使用碱或使用适当的无机或有机碱(例如氢氧化钠、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺等),在 20~160℃ 下反应 5~48 小时进行。

通式(47)的脱保护可以在没有溶剂的条件下或在适当的溶剂(例如水、甲醇、乙醇、苯甲醚等)中,使用适当的酸(例如盐酸、硫酸、氢溴酸、三氟醋酸等)在 20~120℃ 下使之反应 3~72 小时;或者使用适当的碱(例如氢氧化钾、氢氧化钠等)在 20~100℃ 下反应 0.5~10 小时。

通式(48)中硝基的还原,当 R 为硝基时可以在水-醇(例如水-乙醇、水-甲醇等)中,在硫化钠和氯化铵存在条件下使之在 20~60℃ 反应合成。而且当 R 为硝基以外的基团时,也可以通过催化加氢还原进行,即在适当的溶剂(例如乙醇、甲醇、醋酸等)中,在适当催化剂(例如钨、氧化铂、铑-氧化铝等)存在条件下,在 25~80℃、常压~5 大气压加氢进行合成。另外,

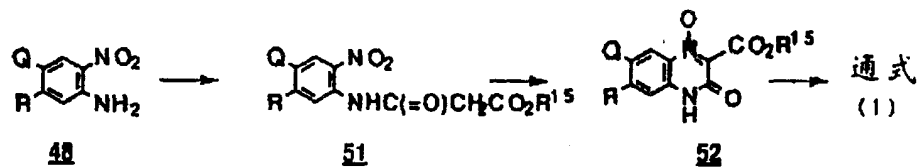
在适当的溶剂(例如乙醇、稀盐酸、醋酸或其混合溶剂)中,在氯化锡、锌、铁、亚硫酸氢钠等存在条件下,使之在 25 ~ 100 °C 下反应合成。

另外,在通式(46)所示化合物中, R 为三氟甲基的化合物可以通过在没有溶剂的条件下或在适当的溶剂(例如浓硫酸、二硫化碳、醋酸)中,使用适当的硝化剂(例如浓硝酸、发烟硝酸、硝酸钾等),使能按照公知方法合成的通式(50)在 -10 ~ 80 °C 下反应 0.5~2 小时发生硝化合成。



(式中 Xb、P<sub>1</sub>、P<sub>2</sub> 与上述相同)。

另外,也可以按照 WO92-11245 公报由通式(48)所示化合物制成通式(1)所示化合物。即,使通式(48)所示硝基苯胺与丙二酰胺反应生成通式(51)后,进行分子内环化生成通式(52),脱氧化物生成通式(1)。



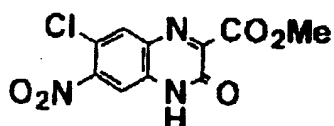
(式中 Q、R、R<sup>15</sup> 与上述相同)

本发明的最佳实施例

通过记载的本发明化合物的实施例,进一步详细说明本发明。

## (实施例 1)

7-氯-3,4-二氢-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸甲酯

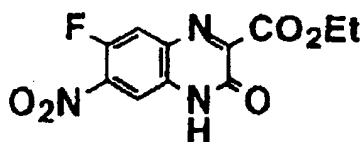


向 7-氯-3,4-二氢-3-酮喹啉-2-羧酸甲酯 (106mg, 444 $\mu$ mol) 的醋酸 (1ml) 溶液中添加发烟硝酸 (39.5 $\mu$ l, 888 $\mu$ mol) 的醋酸 (0.2ml) 溶液, 在 60 $^{\circ}$ C 下搅拌 1 小时。向反应液中加入水 (10ml), 过滤收集析出的晶体, 用水洗涤后风干, 得到黄色粉末状标题化合物 66.6mg。收率 53%。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 3.93 (3H, s), 7.91 (1H, s), 8.29 (1H, s), 13.26 (1H, brs).

## (实施例 2)

3,4-二氢-7-氟-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸乙酯



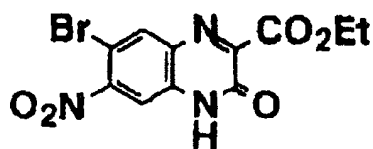
使用 3,4-二氢-7-氟-3-酮喹啉-2-羧酸乙酯 (558mg, 2.36mmol), 采用与实施例 1 相同的方法, 得到黄色粉末状标题化合物 297mg。收率 45%。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ,  $\delta$ ): 1.49 (3H, t, J=7.0Hz), 4.58 (2H, q, J=7.0Hz), 7.89 (1H, d, J=10.6Hz), 8.16 (1H, d, J=6.2Hz).

## (实施例 3)



7-溴-3,4-二氢-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸乙酯

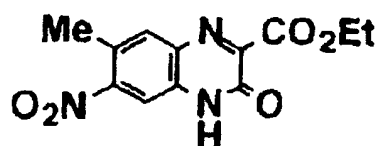


在 60 °C 下, 向 7-溴-3,4-二氢-3-酮喹啉-2-羧酸乙酯(2.60g, 8.75mmol)的醋酸(35ml)溶液中滴加发烟硝酸(1.40ml, 31.5mmol), 同温下搅拌 2 小时。向反应液中注入水(300ml), 过滤收集析出的晶体, 用水洗涤后风干, 得到黄色粉末状标题化合物 2.79g。收率 93%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.33(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.40(2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.86(1H, s), 8.40(1H, s), 13.24(1H, brs)。

(实施例 4)

3,4-二氢-7-甲基-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸乙酯



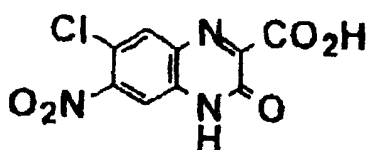
向 3,4-二氢-7-甲基-3-酮喹啉-2-羧酸乙酯(1.65g, 7.10mmol)的醋酸(15ml)溶液中滴加发烟硝酸(1.36ml, 14.2mmol), 在 60 °C 下搅拌 1 小时。向反应液中注入冰水, 搅拌 25 分钟, 过滤收集析出的晶体。将其风干后, 溶解在乙酸乙酯中。再用乙酸乙酯萃取滤液, 与先前的有机层合并, 用无水硫酸钠干燥后, 蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱法[正己烷:乙酸乙酯 = 1:1]精制, 得到淡黄色粉末状标题化合物 887mg。

收率 45%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 1.48(3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 2.65(3\text{H}, \text{s}), 4.55(2\text{H}, \text{q}, J=7.3\text{Hz}), 7.91(1\text{H}, \text{s}), 8.02(1\text{H}, \text{s}), 12.42(1\text{H}, \text{brs})$ .

(实施例 5)

7-氯-3,4-二氢-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸



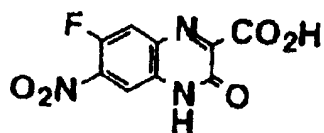
向实施例 1 的化合物(64.6mg, 228 $\mu\text{mol}$ )的甲醇(2ml)溶液中滴加 1N 的氢氧化钾水溶液(683 $\mu\text{l}$ , 683 $\mu\text{mol}$ ), 加热回流 30 分钟。冷却后, 加入水(5ml), 用醋酸调节为 pH4 后, 蒸馏除去溶剂。向得到的残渣中加水, 过滤得到结晶, 用水洗涤后风干, 得到黄色粉末状标题化合物 35.0mg。收率 57%。

mp 227-229 $^{\circ}\text{C}$  (分解)

HR-MS: 268.9824 (-1.5mmu)

(实施例 6)

3,4-二氢-7-氟-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸



向实施例 2 的化合物(100mg, 356 $\mu\text{mol}$ )的乙醇(3.5ml)溶液中滴加 1N 的氢氧化钾水溶液(711 $\mu\text{l}$ , 711 $\mu\text{mol}$ ), 加热回流 2 小时。冷却后, 加入水(10ml), 用醋酸调节为 pH4 后, 蒸馏除去溶

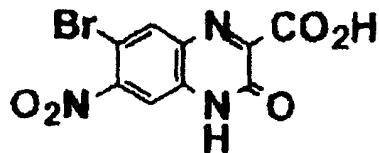
剂。将得到的残渣用合成吸附剂 HP-20P [水→水:乙腈=20:1] 精制后, 冷冻干燥, 得到黄色粉末状标题化合物 69.0mg。收率 77%。

mp 213-215 °C (分解)

HR-MS: 253.0162 (+2.7mmu)

(实施例 7)

7-溴-3, 4-二氢-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸



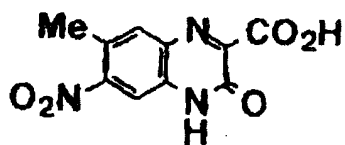
使用实施例 3 的化合物(181mg, 529μmol), 按照与实施例 6 同样的方法进行, 得到黄色粉末状标题化合物 107mg。收率 64%。

mp 218-220 °C (分解)

HR-MS: 312.9358 (+2.4mmu)

(实施例 8)

3, 4-二氢-7-甲基-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸



在室温下, 向实施例 4 的化合物(231mg, 833μmol)的甲醇(15ml)悬浊液中加入氢氧化钾(93.5mg, 1.67mmol)的水(5ml)溶液, 室温下搅拌 4 小时, 再在 80 °C 下搅拌 30 分钟。冷却后,

减压蒸馏反应液。将得到的残渣溶解于水中，冰水浴条件下用浓盐酸调节为 pH1 以下，搅拌 30 分钟。过滤收集析出的晶体，依次用水、冷乙醇洗涤，风干，得到淡黄色粉末状标题化合物 126mg。收率 60%。

mp 239 - 242 °C

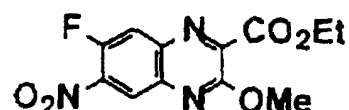
Anal. Calcd for  $C_{10}H_7N_3O_5 \cdot 1/10H_2O$ : C, 47.86; H, 2.89; N, 16.74

found: C, 47.90; H, 2.92

; N, 16.61

(实施例 9)

7-氟-3-甲氧基-6-硝基喹啉-2-羧酸乙酯

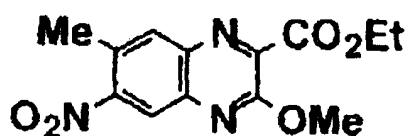


将实施例 2 的化合物 (1.00g, 3.56mmol)、碘化甲基 (440μl, 7.07mmol) 及氧化银 (990mg, 4.31mmol) 的甲苯 (100ml) 悬浊液在 100 °C 下搅拌 2 小时。冷却后，用硅藻土过滤反应液，蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱法 [二氯甲烷: 乙酸乙酯 = 4:1] 精制，得到黄色粉末状标题化合物 580mg。收率 55%。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 1.47 (3H, t,  $J=7.3$ Hz), 4.18 (3H, s), 4.55 (2H, q,  $J=7.3$ Hz), 7.95 (1H, d,  $J=10.8$ Hz), 8.57 (1H, d,  $J=7.3$ Hz).

(实施例 10)

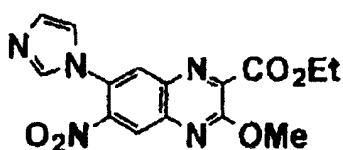
3-甲氧基-7-甲基-6-硝基喹啉-2-羧酸乙酯



在室温搅拌条件下,向实施例4的化合物(1.42g, 5.12mmol)的无水二氯甲烷(80ml)溶液中加入四氟硼酸三甲基氧鎓盐(3.41g, 23.1mmol), 室温下放置4.5小时, 再加热回流1.5小时。将反应液注入到饱和碳酸氢钠水溶液中, 分离出有机层, 再用二氯甲烷萃取水层。合并有机层, 用无水硫酸钠干燥后, 蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱法[正己烷:乙酸乙酯=10:1]精制, 得到淡黄色粉末状标题化合物762mg。收率51%。  
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 1.47(3\text{H}, \text{t}, \text{J}=7.3\text{Hz}), 2.72(3\text{H}, \text{s}), 4.17(3\text{H}, \text{s}), 4.54(2\text{H}, \text{q}, \text{J}=7.3\text{Hz}), 8.03(1\text{H}, \text{s}), 8.43(1\text{H}, \text{s})$ 。

(实施例11)

7-(咪唑-1-基)-3-甲氧基-6-硝基喹喔啉-2-羧酸乙酯



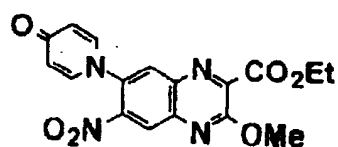
将实施例9的化合物(1.41g, 4.78mmol)及咪唑(1.63g, 23.9mmol)的乙腈(10ml)溶液在50℃下搅拌9小时。将反应液用二氯甲烷稀释后, 用饱和食盐水洗涤。用二氯甲烷萃取水层, 与先前的有机层合并, 用无水硫酸钠干燥后, 蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱法[正己烷:乙酸乙酯=1:1→乙酸乙酯]精制, 得到橙色液体状标题化合物423mg。收率26%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 1.47(3\text{H}, \text{t}, \text{J}=7.3\text{Hz}), 4.23(3\text{H}, \text{s}), 4.56(2\text{H}, \text{q}, \text{J}=7.3\text{Hz}), 7.15(1\text{H}, \text{t}, \text{J}=1.5\text{Hz}), 7.27(1\text{H}, \text{s}), 7.72(1\text{H}, \text{s}), 8.18(1\text{H}, \text{s}), 8.46(1\text{H}, \text{s})$ 。

(实施例12)

3-甲氧基-6-硝基-7-(4-吡啶酮-1-基)喹喔啉-

## 2-羧酸乙酯



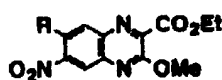
向实施例 9 的化合物(180mg, 610 $\mu$ mol)的四氢呋喃(20ml)溶液中加入 4-吡啶酮(290mg, 3.05mmol), 封闭管口, 在 100 $^{\circ}$ C 下搅拌 4 小时, 在 90 $^{\circ}$ C 下搅拌 18 小时。冷却反应液后, 减压浓缩, 将得到的残渣用硅胶柱色谱法[氯仿:乙醇 = 40:1  $\rightarrow$  20:1]精制, 得到淡黄色液体状标题化合物 70.0mg。收率 31%。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.47(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.24(3H, s), 4.56(2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.52(2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.38(2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.22(1H, s), 8.60(1H, s).

## (实施例 13 ~ 21)

按照与实施例 12 相同的方法, 得到下表 1 记载的化合物。

表 1



实施例	R	实施例	R	实施例	R
13		16		18	
14	$-\text{NMe}_2$	17		20	
15		19		21	

## (实施例 13)

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.46(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.58-1.64(2H, m), 1.71-1.77(4H, m), 3.05(4H, brt,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4.13(3H, s), 4.53(2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.69(1H, s), 8.13(1H, s).

## (实施例 14)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta): 1.35(3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 2.86(6\text{H}, \text{s}), 4.05(3\text{H}, \text{s}), 4.43(2\text{H}, \text{q}, J=7.3\text{Hz}), 7.66(1\text{H}, \text{s}), 8.29(1\text{H}, \text{s}).$

(实施例 15)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 1.47(3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 3.27(8\text{H}, \text{s}), 4.15(3\text{H}, \text{s}), 4.55(2\text{H}, \text{q}, J=7.3\text{Hz}), 6.94(2\text{H}, \text{dd}, J=8.8, 4.4\text{Hz}), 7.00(2\text{H}, \text{t}, J=8.8\text{Hz}), 7.80(1\text{H}, \text{s}), 8.18(1\text{H}, \text{s}).$

(实施例 16)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 1.47(3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 3.23-4.27(4\text{H}, \text{m}), 3.28-3.33(4\text{H}, \text{m}), 3.90(3\text{H}, \text{s}), 4.15(3\text{H}, \text{s}), 4.55(2\text{H}, \text{q}, J=7.3\text{Hz}), 6.90(1\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 6.95-7.05(3\text{H}, \text{m}), 7.80(1\text{H}, \text{s}), 8.17(1\text{H}, \text{s}).$

(实施例 17)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 1.47(3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 3.24-3.28(4\text{H}, \text{m}), 3.34-3.38(4\text{H}, \text{m}), 3.81(3\text{H}, \text{s}), 4.15(3\text{H}, \text{s}), 4.55(2\text{H}, \text{q}, J=7.3\text{Hz}), 6.47(1\text{H}, \text{dd}, J=2.0, 7.8\text{Hz}), 6.52(1\text{H}, \text{t}, J=2.0\text{Hz}), 6.60(1\text{H}, \text{dd}, J=7.8, 2.0\text{Hz}), 7.21(1\text{H}, \text{t}, J=7.8\text{Hz}), 7.79(1\text{H}, \text{s}), 8.18(1\text{H}, \text{s}).$

(实施例 18)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 1.47(3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 3.26-3.32(4\text{H}, \text{m}), 3.58-3.62(4\text{H}, \text{m}), 4.16(3\text{H}, \text{s}), 4.55(2\text{H}, \text{q}, J=7.3\text{Hz}), 6.90(2\text{H}, \text{d}, J=7.3\text{Hz}), 7.81(1\text{H}, \text{s}), 8.17(2\text{H}, \text{d}, J=7.3\text{Hz}), 8.22(1\text{H}, \text{s}).$

(实施例 19)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 1.47(3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 3.24-3.28(4\text{H}, \text{m}), 3.30-3.32(4\text{H}, \text{m}), 4.15(3\text{H}, \text{s}), 4.55(2\text{H}, \text{q}, J=7.3\text{Hz}), 6.90(2\text{H}, \text{d}, J=8.8\text{Hz}), 7.24(2\text{H}, \text{d}, J=8.8\text{Hz}), 7.80(1\text{H}, \text{s}), 8.19(1\text{H}, \text{s}).$

(实施例 20)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 1.47(3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 3.25-3.29(4\text{H}, \text{m}), 3.35-3.39(4\text{H}, \text{m}), 4.15(3\text{H}, \text{s}), 4.55(2\text{H}, \text{q}, J=7.3\text{Hz}), 6.91(1\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 6.$

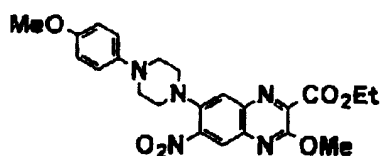
99(2H, d, J=8.8Hz), 7.30(2H, dd, J=8.8, 7.3Hz), 7.80(1H, s), 8.18(1H, s).

(实施例 21)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 1.46(3H, t, J=7.3Hz), 2.62-2.65(4H, m), 3.11-3.14(4H, m), 3.53(2H, s), 4.13(3H, s), 4.53(2H, q, J=7.3Hz), 7.34-7.35(5H, m), 7.71(1H, s), 8.13(1H, s).

(实施例 22)

3-甲氧基-7-(4-(4-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)-6-硝基喹啉-2-羧酸乙酯



向实施例 9 的化合物(300mg, 1.02mmol)的三乙胺(15ml)溶液中添加 4-(甲氧基苯基)哌嗪二盐酸盐(1.35g, 5.10mmol), 封闭管口, 在 100 °C 下搅拌 8 小时。冷却后, 减压浓缩, 将得到的残渣用硅胶柱色谱法[正己烷:乙酸乙酯 = 5:1 → 4:1]精制, 得到红色粉末状标题化合物 145mg。收率 30%。

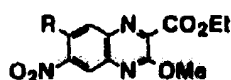
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 1.47(3H, t, J=7.3Hz), 3.22-3.29(8H, m), 3.79(3H, s), 4.15(3H, s), 4.55(2H, q, J=7.3Hz), 6.87(2H, d, J=9.3Hz), 6.96(2H, d, J=9.3Hz), 7.80(1H, s), 8.18(1H, s).

(实施例 23 ~ 28)

按照与实施例 22 相同的方法, 得到下表 2 记载的化合物。



表 2



实施例	R	实施例	R	实施例	R
23		25		27	
24		26		28	

## (实施例 23)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 1.47(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.22-3.26(4H, m), 3.28-3.33(4H, m), 4.15(3H, s), 4.55(2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.02(1H, dt,  $J=1.5, 7.8\text{Hz}$ ), 7.11(1H, dd,  $J=7.8, 1.5\text{Hz}$ ), 7.26(1H, dt,  $J=1.5, 7.8\text{Hz}$ ), 7.39(1H, dd,  $J=7.8, 1.5\text{Hz}$ ), 7.81(1H, s), 8.18(1H, s).

## (实施例 24)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 1.47(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.34(3H, s), 3.24-3.29(4H, m), 3.34-3.37(4H, m), 4.15(3H, s), 4.54(2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.74(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.79(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.81(1H, s), 7.19(1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.79(1H, s), 8.18(1H, s).

## (实施例 25)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 1.46(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.15-3.20(4H, m), 3.39-4.04(4H, m), 4.15(3H, s), 4.54(2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.54(1H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 7.77(1H, s), 8.19(1H, s), 8.35(2H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ).

## (实施例 26)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 1.47(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.15(3H, s), 3.06-3.13(4H

, m), 3.62-3.67(2H, m), 3.77-3.83(2H, m), 4.15(3H, s), 4.54(2H, q, J=7.3Hz), 7.76(1H, s), 8.20(1H, s).

(实施例 27)

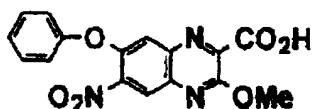
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 1.29(3H, t, J=6.8Hz), 1.47(3H, t, J=7.3Hz), 3.04-3.09(4H, m), 3.63-3.68(4H, m), 4.15(3H, s), 4.18(2H, q, J=6.8Hz), 4.54(2H, q, J=7.3Hz), 7.75(1H, s), 8.18(1H, s).

(实施例 28)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 1.46(3H, t, J=7.3Hz), 1.72-1.82(2H, s), 2.00-2.09(2H, m), 2.91-2.99(2H, m), 3.28-3.38(2H, m), 3.88-3.97(1H, m), 4.14(3H, s), 4.54(2H, q, J=7.3Hz), 7.73(1H, s), 8.15(1H, s).

(实施例 29)

3-甲氧基-6-硝基-7-苯氧基喹啉-2-羧酸

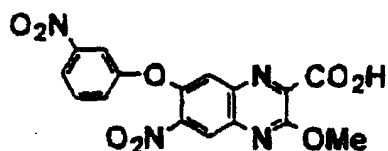


将实施例 9 的化合物(590mg, 2.00mmol)、苯酚(941mg, 10.0mmol)及碳酸钾(1.38g, 10.0mmol)的乙腈(20ml)悬浊液在封闭管中, 80℃下搅拌 12 小时。冷却后, 加入少量水溶解无机盐后, 蒸馏除去溶剂。将得到的残渣溶于饱和碳酸氢钠水溶液后, 用乙醚洗涤。用浓盐酸将水层调节为 pH3, 用氯仿萃取, 用无水硫酸钠干燥后, 蒸馏除去溶剂, 得到黄色无定形标题化合物 407mg。收率 60%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 4.24(3H, s), 7.18(2H, d, J=7.8Hz), 7.31(1H, t, J=7.3Hz), 7.48(2H, t, J=7.8Hz), 7.51(1H, s), 8.39(1H, s).

(实施例 30)

3-甲氧基-6-硝基-7-(3-硝基苯氧基)喹啉-2-羧酸

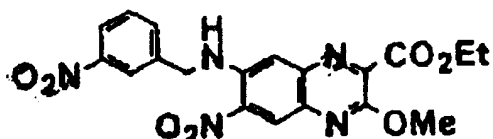


按照与实施例 29 相同的方法, 得到黄色固体状标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 4.26(3H, s), 7.51(1H, dd,  $J=8.3, 2.4\text{Hz}$ ), 7.64(1H, t,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.71(1H, s), 7.95(1H, t,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.14(1H, dd,  $J=8.3, 2.0\text{Hz}$ ), 8.50(1H, s).

(实施例 31)

3-甲氧基-6-硝基-7-(3-硝基苯甲基氨基)喹啉-2-羧酸乙酯

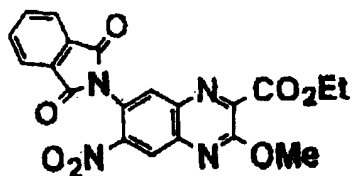


在  $100^\circ\text{C}$  下, 将实施例 9 的化合物(200mg,  $677\mu\text{mol}$ )及 3-硝基苯甲胺盐酸盐(383mg,  $2.03\text{mmol}$ )的 N, N-二甲基甲酰胺(2ml)溶液搅拌 6 小时。冷却后加入水, 用氯仿萃取, 用无水硫酸钠干燥后, 蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱法[正己烷:乙酸乙酯= 4:1]精制, 得到红色粉末状标题化合物 38.8mg。收率 13%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 1.43(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.11(3H, s), 4.50(2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.73(2H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 7.21(1H, s), 7.57(1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.73(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.95(1H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 8.18(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.25(1H, s), 8.79(1H, s).

## (实施例 32)

3-甲氧基-6-硝基-7-邻苯二甲酰基喹啉-2-羧酸乙酯

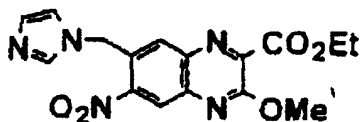


在 110 °C 下, 将实施例 9 的化合物(600mg, 2.03mmol)及邻苯二甲酰亚胺钾盐(1.88g, 10.2mmol)的乙腈(20ml)溶液在封闭管中搅拌 24 小时。冷却后加入乙酸乙酯, 用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸钠干燥, 蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱法[正己烷:乙酸乙酯= 5:1 → 3:1]精制, 得到淡黄色粉末状标题化合物 70.0mg。收率 8%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.37(3H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.17(3H, s), 4.48(2H, q,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 8.01(2H, dd,  $J=5.4, 2.9\text{Hz}$ ), 8.10(2H, dd,  $J=5.9, 2.9\text{Hz}$ ), 8.49(1H, s), 8.71(1H, s).

## (实施例 33)

7-(咪唑-1-基)甲基-3-甲氧基-6-硝基喹啉-2-羧酸乙酯



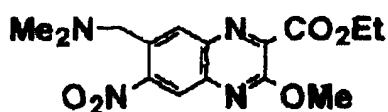
在室温下, 向实施例 10 的化合物(121mg, 415 $\mu\text{mol}$ )的四氯化碳(30ml)溶液中加入 N-溴代琥珀酰亚胺(222mg, 1.25mmol), 升温至 80 °C。向反应液中加入 2, 2'-偶氮二异

丁腈(20.5mg, 125 $\mu$ mol), 搅拌 5.5 小时。过滤除去不溶物, 蒸馏除去滤液, 得到淡褐色粉末。将其溶解于乙腈(50ml)中, 加入咪唑(113mg, 1.66mmol), 室温下搅拌 5.5 小时。减压蒸馏反应液, 将得到的残渣用硅胶柱色谱法[正己烷:乙酸乙酯 = 1:50]精制, 得到淡褐色粉末状标题化合物 102mg。收率 69%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 1.45(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.19(3H, s), 4.52(2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 5.67(2H, s), 6.98(1H, s), 7.19(1H, s), 7.59(1H, s), 7.63(1H, s), 8.65(1H, s).

(实施例 34)

7-二甲基氨基甲基-3-甲氧基-6-硝基喹啉-2-羧酸乙酯

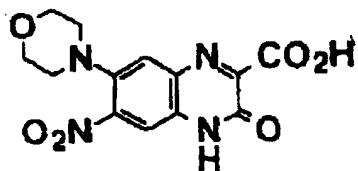


按照与实施例 33 同样的方法, 得到褐色油状标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 1.47(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.23(6H, s), 3.82(2H, s), 4.17(3H, s), 4.54(2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 8.19(1H, s), 8.28(1H, s).

(实施例 35)

3, 4-二氢-7-吗啉基-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸



在 80 $^{\circ}\text{C}$ 下, 将实施例 9 的化合物(506mg, 1.71mmol)及吗啉(749 $\mu$ l, 8.56mmol)的乙腈(2ml)溶液搅拌 6 小时。冷却后,

减压蒸馏反应液。将得到的残渣用硅胶柱色谱法[正己烷:乙酸乙酯 = 2:1]精制, 得到红色液体。将其溶解于甲醇(2ml)后, 加入5%的氢氧化钾水溶液(5ml), 室温下搅拌24小时。用3N的盐酸将反应液调节为pH3, 用二氯甲烷萃取, 用无水硫酸镁干燥后, 蒸馏除去溶剂。向其中加入3N盐酸(5ml), 搅拌65小时。过滤收集析出的晶体, 用水洗涤后风干, 得到红色粉末状标题化合物275mg。收率48%。

mp 213.5 - 214.5 °C

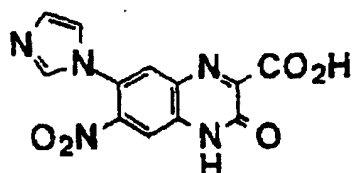
Anal. Calcd for  $C_{13}H_{12}N_4O_6 \cdot 9/10H_2O$ : C, 46.41; H, 4.13; N, 16.65

found: C, 46.66; H, 4.0

0; N, 16.32

(实施例 36)

3, 4-二氢-7-(咪唑-1-基)-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸



向实施例 11 的化合物(423mg, 1.23mmol)中加入3N盐酸(20ml), 在80 °C下搅拌6小时。向反应液中加入浓盐酸(2ml), 再搅拌10小时。用水和甲醇过滤收集析出的晶体, 风干, 得到褐色粉末状标题化合物166mg。收率44%。

mp > 300 °C

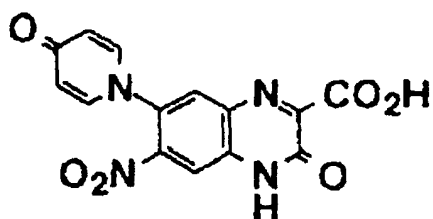
Anal. Calcd for  $C_{12}H_7N_5O_5 \cdot 1/2H_2O$ : C, 46.46; H, 2.60; N, 22.58

found: C, 46.17; H, 2.44

; N, 22.61

## (实施例 37)

3, 4-二氢-6-硝基-3-酮-7-(4-吡啶酮-1-基)喹啉-2-羧酸



向实施例 12 的化合物(1.34g, 3.62mmol)的乙醇(40ml)溶液中加入水(10ml)和 1N 氢氧化钾水溶液(10.9ml), 加热回流 4 小时。冷却后, 加入阳离子交换树脂 Dowex XFS43279.00, 进行中和。过滤除去树脂后, 减压浓缩滤液。将得到的残渣溶解于 3N 盐酸(70ml)中, 室温下搅拌 4 小时。减压浓缩反应液后, 用水洗涤, 风干, 得到黄色粉末状标题化合物 1.00g。收率 81%。

mp 283 - 285 °C

Anal. Calcd for  $C_{14}H_9N_4O_6 \cdot 4/5H_2O$ : C, 49.07; H, 2.82; N, 16.35

found: C, 48.84; H, 2.62;

N, 16.05

## (实施例 38)

3, 4-二氢-6-硝基-3-酮-7-(哌啶-1-基)喹啉-2-羧酸



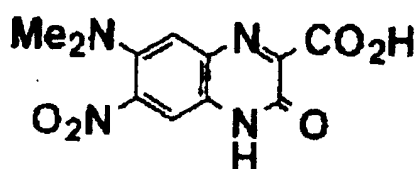
使用实施例 13 的化合物(70.0mg, .194 $\mu$ mol), 按照与实施例 37 同样的方法, 得到紫色粉末状标题化合物 31.0mg。收率 50%。

mp > 300 °C

HR-MS: 318.0977 (+1.3mmu)

(实施例 39)

3, 4-二氢-7-二甲基氨基-6-硝基-3-酮喹啉  
-2-羧酸



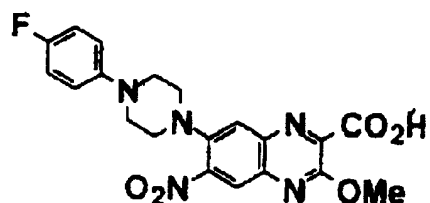
使用实施例 14 的化合物(40.0mg, 125 $\mu$ mol), 按照与实施例 37 同样的方法, 得到暗褐色粉末状标题化合物 5.00mg。收率 15%。

mp 194.5 - 196.5 °C

HR-MS: 278.0641 (-1.0mmu)

(实施例 40)

7-(4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基)-3-甲氧基-6-硝基喹啉-2-羧酸





向实施例 15 的化合物(357mg, 784 $\mu$ mol)的乙醇(4ml)溶液中加入水(1ml)和 1N 氢氧化钾水溶液(1.57ml, 1.57mmol), 加热回流 4 小时。冷却后加入 1N 盐酸调节为 pH4, 加入饱和食盐水, 用氯仿萃取。用无水硫酸镁干燥后, 蒸馏除去溶剂, 得到红色粉末状标题化合物 316mg。收率 94%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 3.21(8H, s), 4.04(3H, s), 7.02(2H, dd,  $J=9.3, 4.9\text{Hz}$ ), 7.08(2H, t,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 7.84(1H, s), 8.31(1H, s).

(实施例 41 ~ 53)

按照与实施例 40 相同的方法, 得到下表 3 记载的化合物。

表 3



实施例	R	实施例	R	实施例	R
41		46		51	
42		47		52	
43		48		53	
44		49			
45		50			

(实施例 41)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 3.08-3.13(4H, m), 3.17-3.23(4H, m), 3.80(3H, s), 4.02(3H, s), 6.90-6.99(4H, m), 7.80(1H, s), 8.27(1H, s).

(实施例 42)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta): 3.15-3.20(4\text{H}, \text{m}), 3.25-3.30(4\text{H}, \text{m}), 3.73(3\text{H}, \text{s}), 3.98(3\text{H}, \text{s}), 6.40(1\text{H}, \text{dd}, J=8.3, 2.0\text{Hz}), 6.52(1\text{H}, \text{t}, J=2.0\text{Hz}), 6.59(1\text{H}, \text{dd}, J=8.3, 2.0\text{Hz}), 7.14(1\text{H}, \text{t}, J=8.3\text{Hz}), 7.72(1\text{H}, \text{s}), 8.21(1\text{H}, \text{s})$ .

(实施例 43)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta): 3.13-3.18(4\text{H}, \text{m}), 3.19-3.24(4\text{H}, \text{m}), 3.70(3\text{H}, \text{s}), 4.08(3\text{H}, \text{s}), 6.85(2\text{H}, \text{d}, J=8.8\text{Hz}), 6.96(2\text{H}, \text{d}, J=8.8\text{Hz}), 7.89(1\text{H}, \text{s}), 8.36(1\text{H}, \text{s})$ .

(实施例 44)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta): 3.18-3.23(4\text{H}, \text{m}), 3.58-3.65(4\text{H}, \text{m}), 3.98(3\text{H}, \text{s}), 7.10(2\text{H}, \text{d}, J=9.3\text{Hz}), 7.71(1\text{H}, \text{s}), 8.09(2\text{H}, \text{d}, J=9.3\text{Hz}), 8.23(1\text{H}, \text{s})$ .

(实施例 45)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta): 3.10-3.16(4\text{H}, \text{m}), 3.20-3.25(4\text{H}, \text{m}), 4.04(3\text{H}, \text{s}), 7.08(1\text{H}, \text{dt}, J=7.8, 1.5\text{Hz}), 7.25(1\text{H}, \text{dd}, J=7.8, 1.5\text{Hz}), 7.33(1\text{H}, \text{dt}, J=7.8, 1.5\text{Hz}), 7.44(1\text{H}, \text{dd}, J=7.8, 1.5\text{Hz}), 7.85(1\text{H}, \text{s}), 8.30(1\text{H}, \text{s})$ .

(实施例 46)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta): 3.18-3.23(4\text{H}, \text{m}), 3.25-3.29(4\text{H}, \text{m}), 4.07(3\text{H}, \text{s}), 7.02(2\text{H}, \text{d}, J=8.8\text{Hz}), 7.27(2\text{H}, \text{d}, J=8.8\text{Hz}), 7.90(1\text{H}, \text{s}), 8.36(1\text{H}, \text{s})$ .

(实施例 47)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta): 2.27(3\text{H}, \text{s}), 3.20-3.21(4\text{H}, \text{m}), 3.24-3.26(4\text{H}, \text{m}), 4.05(3\text{H}, \text{s}), 6.04(1\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 6.79(1\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 6.83(1\text{H}, \text{s}), 7.12(1\text{H}, \text{t}, J=7.8\text{Hz}), 7.85(1\text{H}, \text{s}), 8.33(1\text{H}, \text{s})$ .

## (实施例 48)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta): 3.19-3.20(4\text{H}, \text{m}), 3.27-3.29(4\text{H}, \text{m}), 3.98(3\text{H}, \text{s}), 6.82(1\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 7.00(2\text{H}, \text{d}, J=7.8\text{Hz}), 7.24(2\text{H}, \text{dd}, J=7.8, 7.3\text{Hz}), 7.72(1\text{H}, \text{s}), 8.21(1\text{H}, \text{s}).$

## (实施例 49)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta): 2.73-2.83(4\text{H}, \text{m}), 3.12-3.18(4\text{H}, \text{m}), 3.84(2\text{H}, \text{s}), 4.05(3\text{H}, \text{s}), 7.34-7.44(5\text{H}, \text{m}), 7.81(1\text{H}, \text{s}), 8.31(1\text{H}, \text{s}).$

## (实施例 50)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta): 3.07-3.14(4\text{H}, \text{m}), 3.85-3.92(4\text{H}, \text{m}), 3.98(3\text{H}, \text{s}), 6.67(1\text{H}, \text{t}, J=4.9\text{Hz}), 7.73(1\text{H}, \text{s}), 8.23(1\text{H}, \text{s}), 8.40(2\text{H}, \text{d}, J=4.9\text{Hz}).$

## (实施例 51)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta): 2.04(3\text{H}, \text{s}), 3.00-3.04(2\text{H}, \text{m}), 3.05-3.09(2\text{H}, \text{m}), 3.54-3.59(4\text{H}, \text{m}), 4.08(3\text{H}, \text{s}), 7.87(1\text{H}, \text{s}), 8.37(1\text{H}, \text{s}).$

## (实施例 52)

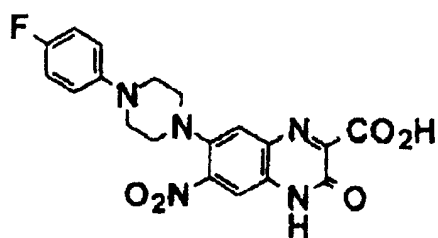
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta): 1.21(3\text{H}, \text{t}, J=6.8\text{Hz}), 3.01-3.07(4\text{H}, \text{m}), 3.46-3.54(4\text{H}, \text{m}), 4.07(2\text{H}, \text{q}, J=6.8\text{Hz}), 4.08(3\text{H}, \text{s}), 7.90(1\text{H}, \text{s}), 8.36(1\text{H}, \text{s}).$

## (实施例 53)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta): 1.47-1.58(2\text{H}, \text{m}), 1.79-1.89(2\text{H}, \text{m}), 2.85-2.94(2\text{H}, \text{s}), 3.15-3.24(2\text{H}, \text{m}), 3.61-3.70(1\text{H}, \text{m}), 4.07(3\text{H}, \text{s}), 7.76(1\text{H}, \text{s}), 8.30(1\text{H}, \text{s}).$

## (实施例 54)

3, 4-二氢-7-(4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基)-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸



向实施例 40 的化合物(25.0mg, 58.5 $\mu$ mol)的醋酸(5ml)溶液中加入 47%的氢溴酸(1ml), 室温下搅拌 2 小时。减压浓缩反应液, 将得到的残渣用水洗涤后风干, 得到淡黄色粉末状标题化合物 14.0mg。收率 56%。

mp 235.5 - 237.5 $^{\circ}$ C

Anal. Calcd for  $C_{19}H_{16}FN_5O_5 \cdot 7/10H_2O$ : C, 53.57; H, 4.12; N, 16.44

found: C, 53.74; H, 3.

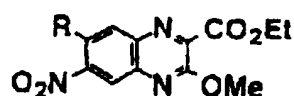
77; N, 16.15

HR-FAB+: 414.1188 (-2.6mmu)

(实施例 55 ~ 58)

按照与实施例 54 相同的方法, 得到下表 4 记载的化合物。

表 4



实施例	R	实施例	R
55		57	
56		58	

## (实施例 55)

mp 222 - 224 °C

HR-FAB+ : 441.1165 (+0.6mmu)

## (实施例 56)

mp 197 - 199 °C

HR-FAB+ : 398.1215 (+0.2mmu)

## (实施例 57)

mp 212 - 214 °C

HR-FAB+ : 362.1153 (+5.2mmu)

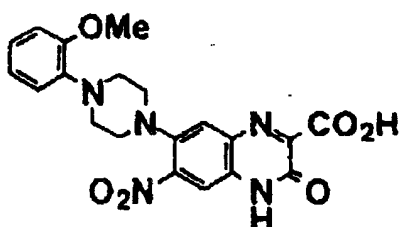
## (实施例 58)

mp 213.5 - 215.5 °C

HR-FAB+ : 391.1126 (-0.2mmu)

## (实施例 59)

3, 4-二氢-7-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)-  
6-硝基-3-酮噻唑啉-2-羧酸



向实施例 41 的化合物(314mg, 715 $\mu$ mol)中加入 3N 盐酸 (10ml), 加热回流 4 小时。用冰冷却反应液, 过滤收集不溶物, 依次用水、丙酮洗涤, 风干, 得到褐色粉末状标题化合物 247mg。收率 75%。

mp 204 - 206 °C

Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> · 2.1H<sub>2</sub>O : C, 51.86; H, 5.05;

N, 15.12

found: C, 51.96; H, 4.75;

N, 14.86

HR - FAB + : 426.1411 (-2.0mmu)

(实施例 60)

7-(4-苯甲基哌嗪-1-基)-3,4-二氢-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸



向实施例 49 的化合物(30.0mg, 70.8 $\mu$ mol)的甲醇(5ml)溶液中加入 47% 氢溴酸(1ml), 在 70 $^{\circ}$ C 下搅拌 16 小时。冷却后, 减压浓缩, 将得到的残渣用水重结晶, 得到淡黄色粉末状标题化合物 18.0mg。收率 60%。

mp 278 - 280 $^{\circ}$ C

Anal. Calcd for  $C_{20}H_{19}N_5O_5 \cdot 4/5H_2O$ : C, 56.68; H, 4.90; N, 16.52

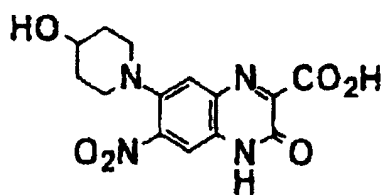
found: C, 56.79; H, 4.65;

N, 16.23

HR - FAB + : 410.1451 (-1.4mmu)

(实施例 61)

3,4-二氢-7-(4-羟基哌啶-1-基)-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸



向实施例 53 的化合物(30.0mg, 86.1 $\mu$ mol)中加入 3N 盐酸(5ml), 在室温下搅拌 2 小时。浓缩反应液, 用水重结晶, 得到褐色粉末状标题化合物 13.0mg。收率 44%。

mp 253 - 255  $^{\circ}$ C

Anal. Calcd for  $C_{14}H_{14}N_4O_6 \cdot 3/10H_2O$ : C, 49.50; H, 4.33; N, 16.49

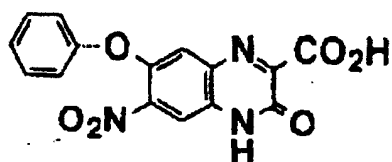
found: C, 49.76; H, 4.19;

N, 16.32

HR - FAB+ : 334.0894 (-1.9mmu)

(实施例 62)

3, 4 - 二氢 - 6 - 硝基 - 3 - 酮 - 7 - 苯氧基喹喔啉 - 2 - 羧酸



向实施例 29 的化合物(400mg, 1.17mmol)的乙酸(10ml)溶液中加入浓盐酸(2ml), 室温下放置一夜。在反应液中加入水, 过滤收集析出的晶体, 依次用水、氯仿洗涤后, 风干, 得到褐色粉末状标题化合物 79.5mg。收率 20%。

mp 154 - 156  $^{\circ}$ C (分解)

Anal. Calcd for  $C_{15}H_9N_3O_6 \cdot 3/4H_2O$ : C, 52.87; H, 3.11;

N, 12.33

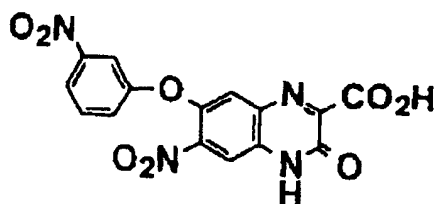
found: C, 52.75; H, 3.12; N

, 12.20

HR - MS : 327.0495 (+0.3mmu)

(实施例 63)

3, 4-二硝基-6-硝基-7-(3-硝基苯氧基)-3-酮喹  
啉-2-羧酸



在 60 °C 下, 向实施例 30 的化合物 (277mg, 717 μmol) 的醋酸 (5ml) 溶液中加入浓盐酸 (1ml), 相同温度下搅拌 3 小时。在反应液中加入水, 过滤收集析出的晶体, 依次用水、氯仿洗涤后, 风干, 得到黄褐色粉末状标题化合物 163mg。收率 58%。

mp 198 - 200 °C (分解)

Anal. Calcd for  $C_{15}H_8N_4O_8 \cdot H_2O$ : C, 46.16; H, 2.58; N, 14.36

found: C, 46.46; H, 2.56; N, 14.

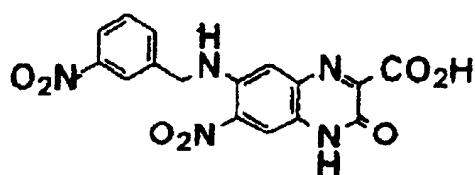
26

HR - FAB+ : 373.0424 (+0.4mmu)

(实施例 64)

3, 4-二硝基-6-硝基-7-(3-硝基苯甲基氧基)-3-酮喹啉-2-羧酸





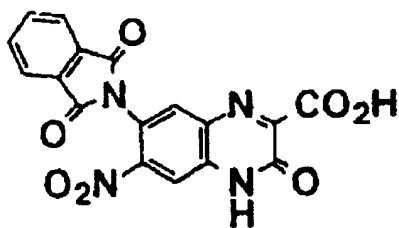
向实施例 31 的化合物(38.8mg, 90.8 $\mu$ mol)的甲醇(1ml)溶液中加入 1N 氢氧化钾水溶液(182 $\mu$ l, 182 $\mu$ mol), 加热回流 1 小时。冷却后加入醋酸, 调节为 pH4, 蒸馏除去溶剂。加入水, 用氯仿萃取, 用无水硫酸钠干燥后, 蒸馏除去溶剂。将得到的残渣溶解于醋酸(1ml)后, 加入浓盐酸(0.2ml), 室温下放置一夜。在反应液中加入水, 过滤收集析出的晶体, 依次用水、氯仿洗涤后, 风干, 得到暗紫色粉末状标题化合物 27.2mg。收率 78%。

mp 239 - 241 $^{\circ}$ C

HR - FAB + : 386.0716 (-2.0mmu)

(实施例 65)

3, 4-二氢-6-硝基-3-酮-7-邻苯二甲酰基喹啉-2-羧酸



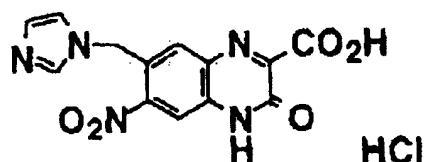
使用实施例 32 的化合物(50.0mg, 118 $\mu$ mol), 按照与实施例 63 相同的方法, 得到黄色粉末状标题化合物 5.70mg。收率 13%。

mp 297 - 299 $^{\circ}$ C

HR - FAB - : 379.0289 (-2.5mmu)

## (实施例 66)

3, 4-二氢-7-(咪唑-1-基)甲基-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸盐



向实施例 33 的化合物(102mg, 285 $\mu$ mol)中加入 4N 盐酸(15ml), 在室温下搅拌 2 小时。在 80 $^{\circ}$ C 下, 再向反应液中追加浓盐酸(1ml), 使之再反应 1.5 小时, 减压蒸馏除去溶剂。得到的残渣溶于水, 用活性碳处理后, 蒸馏除去溶剂。向得到的残渣中加入少量水和乙醇, 冰水浴条件下, 搅拌放置后, 过滤收集析出的晶体, 依次用水-乙醇混合液、乙酸乙酯洗涤, 风干, 得到淡黄色粉末状标题化合物 39.7mg。收率 39%。

m p > 300 $^{\circ}$ C

Anal. Calcd for  $C_{13}H_9N_5O_5 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ :

C, 43.29; H, 3.07

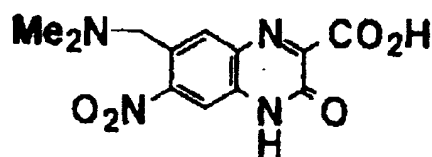
; N, 19.41

found: C, 43.38; H, 3.0

6; N, 19.48

## (实施例 67)

3, 4-二氢-7-二甲基氨基甲基-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸



在室温下，向实施例 34 的化合物(161mg, 482 $\mu$ mol)的 4N 盐酸(15ml)溶液中加入浓盐酸(1ml)，在室温下搅拌 1 小时，在 70 $^{\circ}$ C 下搅拌 1 小时。蒸馏除去溶剂，向得到的残渣中加入乙腈，过滤收集析出的晶体。将其用合成吸附剂 SP-850 [水]精制，得到黄色粉末状标题化合物 82.0mg。收率 57%。

mp > 300 $^{\circ}$ C

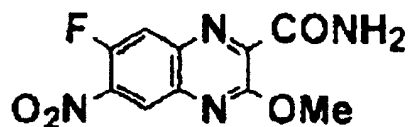
Anal. Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> · 3/10H<sub>2</sub>O : C, 48.42; H, 4.27; N, 18.82

found : C, 48.35; H, 4.00;

N, 18.77

(实施例 68)

7-氟-3-甲氧基-6-硝基喹啉-2-甲酰胺

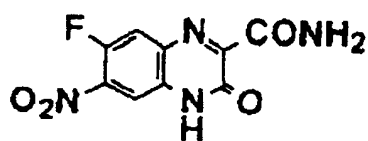


向实施例 9 的化合物(542mg, 1.84mmol)的甲醇(20ml)悬浊液中加入 28%的氨水(1.5ml)，加热回流 3 小时。减压蒸馏除去溶剂，向得到的残渣中加入水，过滤收集析出的晶体，风干后，溶于乙酸乙酯，用无水硫酸钠干燥。蒸馏除去溶剂，用异丙基醚倾析，风干，得到红褐色粉末状标题化合物 369mg。收率 76%。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ): 4.18(3H, s), 7.97(1H, d, J=10.7Hz), 8.56(1H, d, J=7.3Hz).

(实施例 69)

3,4-二氢-7-氟-6-硝基-3-酮喹啉-2-甲酰胺



在 0℃ 下向实施例 68 的化合物(108mg, 406mmol)的醋酸(3ml)溶液中加入 48% 的氢溴酸(0.6ml), 在室温下搅拌 1 小时, 在 60℃ 下搅拌 1.5 小时。再将反应液注入到冰水中, 搅拌 20 分钟, 过滤收集析出的晶体, 风干, 得到黄褐色粉末状标题化合物 69.7mg。收率 68%。

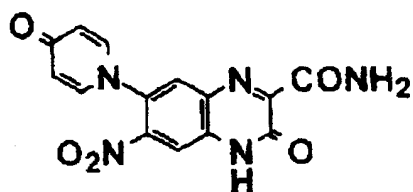
mp > 300℃

Anal. Calcd for C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C, 42.87; H, 2.00; N, 22.22

found: C, 42.89; H, 2.03; N, 21.96

(实施例 70)

3, 4-二氢-6-硝基-3-酮-7-(4-吡啶酮-1-基)喹喔啉-2-甲酰胺



向实施例 68 的化合物(190mg, 714mmol)的四氢吡喃(10ml)溶液中加入 4-吡啶酮(339mg, 3.57mmol), 在 110℃ 下, 封闭管中搅拌 24 小时。冷却后蒸馏除去溶剂, 加入乙醇, 过滤收集析出的晶体, 依次用乙醇、水、乙醇、氯仿洗涤后, 风干, 得到褐色粉末。向其中加入 3N 盐酸(5ml), 室温下搅拌 1 小时。减压蒸馏反应液, 用水洗涤得到的残渣, 风干, 得到黄褐色

粉末状标题化合物 21.0mg。收率 8%。

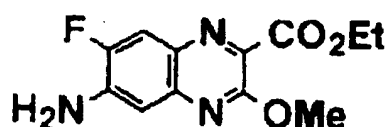
mp > 300 °C

Anal. Calcd for  $C_{14}H_9N_5O_5 \cdot 9/5H_2O$ : C, 46.75; H, 3.53; N, 19.47

found: C, 47.15; H, 3.13; N, 19.14

(实施例 71)

6-氨基-7-氟-3-甲氧基喹啉-2-羧酸乙酯

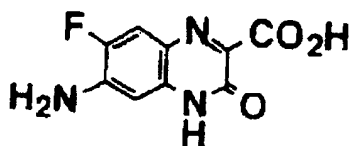


将实施例 9 的化合物 (300mg, 1.02mmol) 溶于乙醇 (50ml) 中, 加入 10% 的钯碳 (60mg), 氢气流下 (1 个大气压) 搅拌 2 小时。过滤反应液, 减压浓缩滤液, 得到标题化合物的黄色针状晶体 260mg。收率 96%。

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 1.45 (3H, t,  $J=7.3Hz$ ), 4.10 (3H, s), 4.45 (2H, brs), 4.50 (2H, q,  $J=7.3Hz$ ), 7.03 (1H, d,  $J=8.8Hz$ ), 7.65 (1H, d,  $J=11.2Hz$ ).

(实施例 72)

6-氨基-3,4-二氢-7-氟-3-酮喹啉-2-羧酸



向实施例 71 的化合物 (50.0mg, 189 $\mu$ mol) 的甲醇 (1ml) 溶液

中加入 1N 氢氧化钠水溶液(500 $\mu$ l), 室温下搅拌 1 小时。减压浓缩反应液后, 溶解于醋酸(3ml), 加入 47% 的氢溴酸(1ml), 静置一夜。减压浓缩反应液, 将得到的残渣溶于氢氧化钠水溶液后, 用合成吸附剂 SP-850 [水] 洗脱。将洗脱液减压浓缩后, 用 1N 的盐酸调至酸性, 过滤收集析出的晶体, 用水洗涤后风干, 得到红褐色粉末状标题化合物 10.2mg。收率 23%。

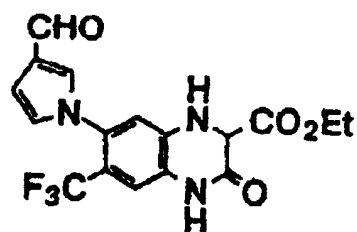
mp > 300 $^{\circ}$ C

Anal. Calcd for  $C_9H_6FN_3O_3 \cdot 3/5H_2O$ : C, 46.20; H, 3.10; N, 17.96

found: C, 46.32; H, 3.02; N, 17.77

### (实施例 73)

7-(3-甲酰基吡咯-1-基)-3-酮-1, 2, 3, 4-四氢-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸乙酯



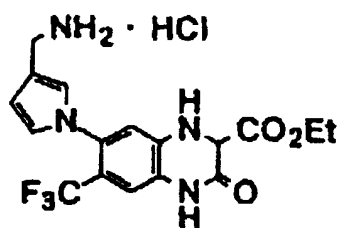
在 50 $^{\circ}$ C 下, 向 7-氨基-3-酮-1, 2, 3, 4-四氢-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸乙酯(3.60g, 11.9mmol) 的醋酸(60ml) 溶液中滴加 2, 5-二甲氧基四氢咪喃-3-醛(2.01ml, 14.2mmol), 在相同温度下搅拌 1.5 小时。将反应液注入到水(300ml) 中, 用乙酸乙酯萃取, 用无水硫酸钠干燥后, 蒸馏除去溶剂。向得到的残渣中加入二氟甲烷, 过滤收集晶体,

用二氯甲烷洗涤后，风干，得到黄色粉末状标题化合物 2.57g。合并滤液、洗涤液，减压浓缩，用硅胶柱色谱法 [乙酸乙酯-己烷 = 2:1] 处理，又得到 973mg。总量为 3.54g。收率 78%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 1.18 (3H, t,  $J = 7.3\text{ Hz}$ ), 4.12-4.17 (2H, m), 4.84 (1H, d,  $J = 2.0\text{ Hz}$ ), 6.60 (1H, q,  $J = 1.5\text{ Hz}$ ), 6.82 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.61 (1H, d,  $J = 1.5\text{ Hz}$ ), 7.79 (1H, s), 9.74 (1H, s), 11.02 (1H, s).

(实施例 74)

7-(3-(氨基甲基)吡咯-1-基)-3-酮-1,2,3,4-四氢-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸乙酯盐酸盐



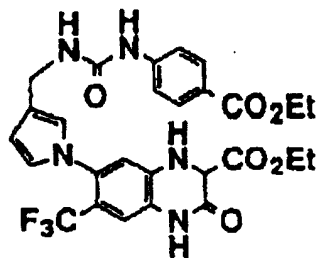
向实施例 73 的化合物(1.98g, 5.19mmol)的乙醇(56ml)溶液中，加入羟胺盐酸盐(778mg, 11.2mmol)，再加入醋酸钠(919mg, 11.2mmol)，加热回流 2 小时。向冷却后的反应液中加入水(300ml)，用乙酸乙酯萃取，用无水硫酸钠干燥后，蒸馏除去溶剂。将得到的残渣溶于乙醇(80ml)中，加入钨碳(500mg)，接着加入浓盐酸(4ml)，在室温、氢气流(4 个大气压)下搅拌 2 小时。再向反应液中加入少量水，溶解盐酸盐后，过滤除去催化剂，蒸馏除去溶剂。向得到的残渣中加入丙酮，过滤收集晶体，用丙

酮洗涤后风干，得到无色粉末状标题化合物 2.01g。收率 93%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ) : 1.18 (3H, t,  $J = 7.3\text{ Hz}$ ), 3.90 (2H, q,  $J = 5.4\text{ Hz}$ ), 4.12-4.17 (2H, m), 4.83 (1H, d,  $J = 2.0\text{ Hz}$ ), 6.33 (1H, t,  $J = 2.4\text{ Hz}$ ), 6.69 (1H, s), 6.88 (1H, d,  $J = 2.4\text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.64 (1H, s), 8.06 (3H, br s), 11.00 (1H, s).

(实施例 75)

7-(3-(((4-乙氧基羰基苯基)氨基羰基氨基)甲基)吡咯-1-基)-3-酮-1, 2, 3, 4-四氢-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸乙酯



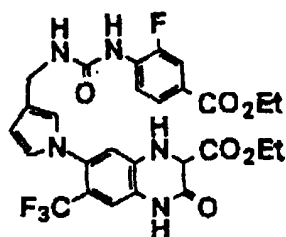
在室温下，向实施例 74 的化合物(1.03g, 2.46mmol)的 N, N-二甲基甲酰胺(25ml)溶液中，加入三乙胺(514 $\mu\text{l}$ , 3.96mmol)，接着加入 4-异氰酸盐安息香酸乙酯(564mg, 2.95mmol)，在相同温度下搅拌 3 小时。将反应液注入水(200ml)中，过滤收集析出的晶体，依次用水、二氯甲烷洗涤后，风干，得到黄白色粉末状标题化合物 1.22g。收率 87%。



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.17 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.30 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.11-4.17 (4H, m), 4.26 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.81 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 6.17 (1H, t,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 6.46 (1H, t,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 6.71 (1H, s), 6.80 (2H, s), 7.11 (1H, s), 7.52 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.83 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.87 (1H, s), 10.94 (1H, s).

(实施例 76)

7-(3-(((4-乙氧基羰基-2-氟代苯基)氨基羰基氨基)甲基)吡咯-1-基)-3-酮-1,2,3,4-四氢-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸乙酯



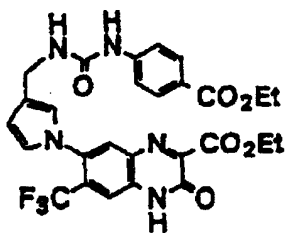
使用实施例 74 的化合物(900mg, 2.15mmol)及 3-氟-4-异氰酸盐安息香酸乙酯(901mg, 3.23mmol), 按照与实施例 75 相同的方法, 得到黄色粉末状标题化合物 448mg。收率 35%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.17 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.30 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.11-4.19 (4H, m), 4.28 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.81 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 6.17 (1H, t

,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ ), 6.71 (1H, s), 6.808 (1H, s), 6.814 (1H, s), 7.00 (1H, t,  $J = 5.4 \text{ Hz}$ ), 7.11 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.66 (1H, dd,  $J = 11.7, 2.0 \text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0 \text{ Hz}$ ), 8.39 (1H, t,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ ), 8.71 (1H, d,  $J = 2.9 \text{ Hz}$ ), 10.94 (1H, s).

(实施例 77)

3, 4-二氧-7-(3-(((4-乙氧基羰基苯基)氨基羰基氨基)甲基)吡咯-1-基)-3-酮-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸乙酯



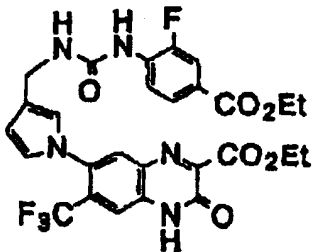
在室温下,向实施例 75 的化合物(100mg, 174 $\mu$ mol)的 1, 4-二氧六环(3ml)溶液中,加入 2, 3-二氧-5, 6-二脒醌(39.5mg, 174 $\mu$ mol), 加热回流 1 小时。冷却后, 蒸馏除去溶剂, 向得到的残渣中加入二氯甲烷, 过滤收集晶体, 用二氯甲烷洗涤后, 风干, 得到黄色粉末状标题化合物 94.2mg。收率 95%。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.30 (3H, t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ), 1.32 (3H, t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ), 4.19 (2H, d,  $J = 4.9 \text{ Hz}$ ), 4.26 (2H, q,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ), 4.40 (2H, q,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ), 6.25 (1

H, t,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 6.49 (1H, t,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 6.92 (2H, s), 7.52 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, s), 7.83 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, s), 8.90 (1H, s), 13.21 (1H, s).

(实施例 78)

3, 4-二氢-7-(3-(((4-乙氧基羰基-2-氟苯基)氨基羰基氨基)甲基)吡咯-1-基)-3-酮-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸乙酯

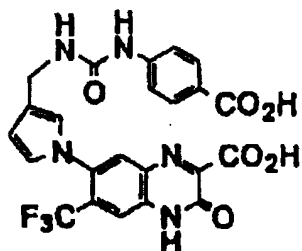


使用实施例 76 的化合物(448mg, 757 $\mu\text{mol}$ ), 按照与实施例 5 相同的方法, 得到黄色粉末状标题化合物 252mg。收率 57%。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.31 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.32 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.21 (2H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 4.28 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.40 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 6.25 (1H, t,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 6.93 (2H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.03 (1H, t,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, dd,  $J=11.7, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.39 (1H, t,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.73 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 13.21 (1H, s).

## (实施例 79)

7-(3-(((4-羧基苯基)氨基羰基氨基)甲基)吡咯-1-基)-3,4-二氢-3-酮-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸



向实施例 77 的化合物 (85.2mg, 174 $\mu$ mol) 的乙醇 (2.4ml) 溶液中加入 1N 氢氧化钾水溶液 (596 $\mu$ l, 596 $\mu$ mol), 加热回流 1 小时。冷却后, 蒸馏除去溶剂, 溶于少量水中, 用 4N 的盐酸调节为 pH4。蒸馏除去溶剂, 再次加入少量水, 过滤收集晶体, 用水洗涤后, 风干, 得到黄褐色粉末状标题化合物 69.2mg。收率 87%。

mp 234-236 $^{\circ}$ C (分解)

Anal. Calcd for  $C_{23}H_{16}F_3N_5O_6 \cdot H_2O$ : C, 51.79; H, 3.40; N, 13.13

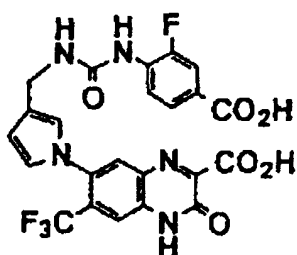
Found: C, 51.91; H, 3.43

; N, 12.82

HR-FAB-: 514.0968 (-0.6mmu).

## (实施例 80)

7-(3-(((4-羧基-2-氟苯基)氨基羰基氨基)甲基)吡咯-1-基)-3,4-二氢-3-酮-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸



向实施例 78 的化合物(250mg, 424 $\mu$ mol)的乙醇(7.5ml)溶液中, 加入 1N 氢氧化钾水溶液(1.70ml, 1.70mmol), 加热回流 1 小时。冷却后, 蒸馏除去溶剂, 溶解于水(5ml)中, 用 4N 盐酸调节为 pH2。过滤收集析出的晶体, 用水洗涤后, 风干, 得到黄色粉末状标题化合物 213mg。收率 93%。

mp 249 - 251 $^{\circ}$ C (分解)

Anal. Calcd for  $C_{23}H_{15}F_4N_5O_6 \cdot 1/2H_2O$ : C, 50.93;  
H, 2.97;

N, 12.91

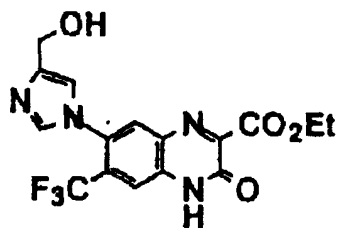
Found: C, 50.90; H, 2.99,

; N, 12.74

HR - FAB - : 532.0882 (+0.2mmu).

(实施例 81)

3, 4-二氢-7-(4-(羟甲基)咪唑-1-基)-3-酮-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸乙酯



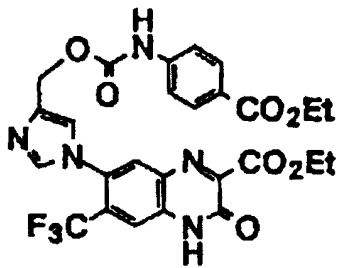
向 4-(4-(羟甲基)咪唑-1-基)-5-三氟甲基-1, 2

—亚苯基二胺(200mg, 781 $\mu$ mol)的乙醇(10ml)溶液中, 加入酮基丙二酸二乙酯(142 $\mu$ l, 937 $\mu$ mol), 加热回流4小时。冷却后, 蒸馏除去溶剂, 将得到的残渣用硅胶柱色谱法〔二氯甲烷—甲醇(50:1 $\rightarrow$ 10:1)〕处理, 得到淡黄色粉末状标题化合物129mg。收率43%。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.33 (3H, t,  $J = 6.8\text{ Hz}$ ), 4.40 (2H, q,  $J = 6.8\text{ Hz}$ ), 4.43 (2H, d,  $J = 5.4\text{ Hz}$ ), 5.01 (1H, t,  $J = 5.4\text{ Hz}$ ), 7.21 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.03 (1H, s), 13.26 (1H, br s)。

(实施例 82)

3, 4-二氢-7-(4-(((4-乙氧基羰基苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑-1-基)-3-酮-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸乙酯

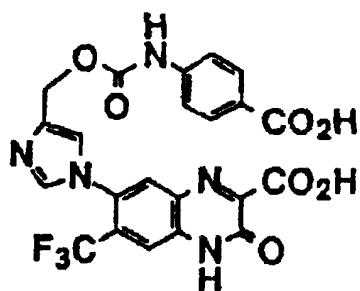


向实施例 81 的化合物(129mg, 337 $\mu$ mol)的 N, N-二甲基甲酰胺(2ml)溶液中, 加入 4-异氰酸盐安息香酸乙酯(118mg, 675 $\mu$ mol), 在室温下搅拌 1 小时, 静置一夜。蒸馏除去溶剂, 将得到的残渣用硅胶柱色谱法〔二氯甲烷—乙醇(50:1 $\rightarrow$ 20:1)〕处理, 得到淡黄色粉末状标题化合物 130mg。收率 67%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ) : 1.30 (3H, t,  $J = 7.3\text{ Hz}$ ), 1.32 (3H, t,  $J = 6.8\text{ Hz}$ ), 4.28 (2H, q,  $J = 7.3\text{ Hz}$ ), 4.38 (2H, q,  $J = 6.8\text{ Hz}$ ), 5.11 (2H, s), 7.53 (1H, s), 7.61 (2H, d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.89 (2H, d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, brs), 10.20 (1H, s), 13.24 (1H, brs).

(实施例 83)

7-(4-(((4-羧基苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑-1-基)-3,4-二氢-3-酮-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸



向实施例的 82 化合物(130mg, 227 $\mu\text{mol}$ )的乙醇(5ml)溶液中加入 1N 氢氧化钾水溶液(681 $\mu\text{l}$ , 681 $\mu\text{mol}$ ), 再加入水(1ml), 加热回流 2 小时。冷却后, 蒸馏除去溶剂, 加入水, 用 3N 的盐酸调节为 pH2。过滤收集析出的晶体, 用水洗涤后, 风干, 得到白色粉末状标题化合物 32.0mg。收率 26%。

mp 278 - 280  $^{\circ}\text{C}$  (分解)

Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_7 \cdot 6/5\text{H}_2\text{O}$ : C, 49.02;  
H, 3.06;

N, 12.99

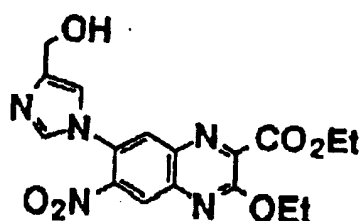
Found : C , 49.37 ; H , 3.10

; N , 12.66

HR - FAB - : 516.0760 (-0.7mmu) .

(实施例 84)

3-乙氧基-7-(4-(羟甲基)咪唑基)-6-硝基喹喔啉-2-羧酸乙酯



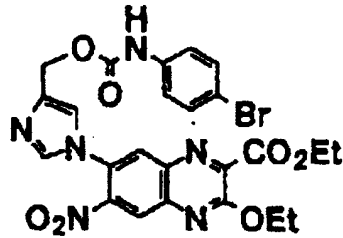
在避光的条件下, 向 3-乙氧基-7-氧-6-硝基喹喔啉-2-羧酸乙酯(6.90g, 22.3mmol)的乙腈(70ml)溶液中滴加 4-(羟甲基)咪唑盐酸盐(15.1g, 112mmol), 再滴加三乙胺(23.4ml, 168mmol), 加热回流 16 小时。冷却后, 向反应液中加入二氯甲烷, 用水洗涤。用二氯甲烷萃取水层, 与先前的有机层合并, 用无水硫酸钠干燥后, 蒸馏除去溶剂, 将得到的残渣用硅胶柱色谱法 [乙酸乙酯] 精制, 得到褐色粉末状标题化合物 3.69g。收率 43%。另外, 回收到 3-乙氧基-7-氧-6-硝基喹喔啉-2-羧酸乙酯 2.15g。收率 31%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.47 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.53 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.55 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.66 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.71 (2H, s), 7.09 (1H, s), 7.68 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, s), 8.43 (1H, s) .



## (实施例 85)

7-(4-((N-(4-溴苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-3-乙氧基-6-硝基喹啉-2-羧酸乙酯

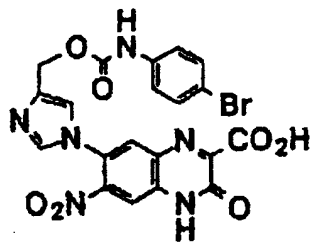


将实施例 84 的化合物(100mg, 258 $\mu$ mol)及 4-溴苯基异氰酸酯(51.1mg, 258 $\mu$ mol)的二氯甲烷(1ml)溶液, 在室温下搅拌 3 小时后, 蒸馏除去溶剂, 得到黄色无定形标题化合物 145mg。收率 96%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.47 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.53 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.55 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.66 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 5.23 (2H, s), 6.81 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.29 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.41 (2H, dt,  $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, s), 8.45 (1H, s)。

## (实施例 86)

7-(4-((N-(4-溴苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-3,4-二氢-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸



向实施例 85 的化合物(100mg, 171 $\mu$ mol)的醋酸(3ml)溶液中加入浓盐酸(0.5ml), 在室温下搅拌 16 小时。减压浓缩反应液, 加入水, 过滤收集析出的晶体。依次用水、氯仿洗涤后, 风干, 得到黄色粉末状标题化合物 57.2mg。收率 62%。

mp. 270 - 272 °C (分解)

Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>7</sub> · 1/2H<sub>2</sub>O : C, 44.62 ;  
H, 2.62 ;

N, 15.61.

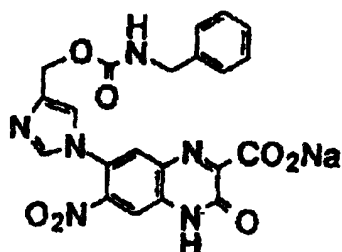
Found : C, 44.97 ; H, 2.51 ; N

, 15.26.

HR - FAB+ : 529.0123 (+1.5mmu)

(实施例 87)

7 - (4 - ((N - 苯甲基氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基) - 3, 4 - 二氢 - 6 - 硝基 - 3 - 酮喹啉 - 2 - 羧酸钠



向实施例 84 的化合物(100mg, 258 $\mu$ mol)的二氯甲烷(3ml)溶液中加入苯甲基异氰酸酯(47.8 $\mu$ l, 387 $\mu$ mol), 在室温下搅拌 6 小时。蒸馏除去溶剂后, 溶于醋酸(3ml)中, 加入浓盐酸(0.6ml), 在室温下搅拌 36 小时。减压浓缩反应液, 溶于 2N 氢氧化钠水溶液后, 用乙酸乙酯洗涤。减压浓缩水层, 过滤收集析出的晶体后,

依次用水、氯仿洗涤，风干，得到黄色粉末状标题化合物 49.0mg。

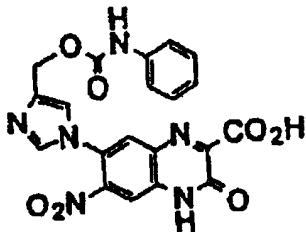
收率 36%。

mp 222 - 224 °C (分解)

HR - FAB + : 487.0998 (+2.0mmu)

(实施例 88)

3, 4 - 二氢 - 6 - 硝基 - 3 - 酮 - 7 - (4 - ((N - 苯基氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)喹啉 - 2 - 羧酸



向实施例 84 的化合物(100mg, 258μmol)的二氯甲烷(3ml)溶液中，加入苯基异氰酸酯(42.1μl, 387μmol)，在室温下搅拌 6 小时。蒸馏除去溶剂后，溶于醋酸(3ml)中，加入浓盐酸(0.6ml)，室温下搅拌 36 小时。减压浓缩反应液，溶于 2N 氢氧化钠水溶液后，用乙酸乙酯洗涤。将其用浓盐酸中和，过滤收集析出的晶体。依次用水、氯仿洗涤后风干，得到黑褐色粉末状标题化合物 65.2mg。收率 52%。

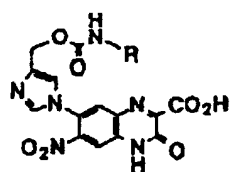
mp 241 - 243 °C (分解)

HR - FAB + : 451.1008 (+0.5mmu)

(实施例 89 ~ 107)

按照与实施例 88 相同的方法，得到下表 5 记载的化合物。

表 5



实施例	R	实施例	R	实施例	R	实施例	R
89		94		99		104	
90		95		100		105	i-Pr
91		96		101		106	n-Bu
92		97		102		107	t-Bu
93		98		103			

## (实施例 89)

mp 266 - 268 °C (分解)

Anal. Calcd for  $C_{20}H_{13}BrN_6O_7 \cdot HCl \cdot H_2O$ : C, 41.15; H, 2.76;

N, 14.40.

Found: C, 41.07; H, 2.67

; N, 14.35.

HR - FAB+ : 529.0140 (+3.3mmu)

## (实施例 90)

mp 260 - 262 °C (分解)

Anal. Calcd for  $C_{20}H_{13}BrN_6O_7 \cdot H_2O$ : C, 43.89; H 2.76;

N, 15.36.

Found: C, 44.24; H, 2.66; N,

15.03.

HR - FAB+ : 529.0084 (-2.3mmu)

## (实施例 91)

mp 250 - 252 °C (分解)

HR - FAB - : 483.0451 (-0.5mmu)

## (实施例 92)

mp 215 - 217 °C (分解)

Anal. Calcd for  $C_{20}H_{13}ClN_6O_7 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$  : C, 45.30; H, 2.85;

N, 15.85.

Found : C, 45.23; H, 2.95

; N, 15.84.

HR - FAB - : 483.0476 (+2.0mmu)

## (实施例 93)

mp 205 - 207 °C (分解)

HR - FAB - : 483.0466 (+1.0mmu)

## (实施例 94)

mp 217 - 219 °C (分解)

Anal. Calcd for  $C_{20}H_{13}FN_6O_7 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$  : C, 46.75; H, 2.94;

N, 16.36.

Found : C, 47.16; H, 3.05

; N, 16.28.

HR - FAB + : 469.0915 (+0.7mmu)

## (实施例 95)

mp 270 - 272 °C (分解)

HR - FAB + : 467.0748 (-0.4mmu)

## (实施例 96)

mp 251 - 253 °C (分解)

Anal. Calcd for  $C_{20}H_{13}FN_6O_7 \cdot 1/2H_2O$ : C, 50.32; H, 2.96;

N, 17.60.

Found: C, 50.01; H, 2.68; N, 17.65.

HR - FAB - : 467.0787 (+3.6mmu)

## (实施例 97)

mp 265 - 267 °C (分解)

HR - FAB + : 465.1156 (-0.3mmu)

## (实施例 98)

mp 223 - 225 °C (分解)

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{16}N_6O_7 \cdot 1/2H_2O$ : C, 53.28; H, 3.62;

N, 17.75.

Found: C, 53.27; H, 3.51; N, 17.61.

HR - FAB - : 463.0996 (-0.6mmu)

## (实施例 99)

mp 252 - 254 °C (分解)

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{16}N_6O_7 \cdot HCl$ : C, 50.36; H, 3.42;

N, 16.78.

0.

Found: C, 50.38; H, 3.64; N, 16.8

HR - FAB - : 463.1009 (+0.7mmu)

## (实施例 100)

mp 256 - 258 °C (分解)

HR - FAB - : 517.0723 (+0.3mmu)

## (实施例 101)

mp 230 - 232 °C (分解)

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{13}F_3N_6O_7 \cdot 1/4H_2O$ : C, 48.23;

H, 2.60;

N, 16.07.

Found: C, 47.93; H, 2.52; N,  
16.09.

HR - FAB - : 517.0704 (-1.5mmu)

## (实施例 102)

mp 203 - 205 °C (分解)

Anal. Calcd for  $C_{20}H_{12}Cl_2N_6O_7 \cdot H_2O$ : C, 44.71;

H, 2.63;

N, 15.64.

Found: C, 44.39; H, 2.40; N,  
15.34.

HR - FAB - : 517.0046 (-2.0mmu)

## (实施例 103)

mp 218 - 220 °C (分解)

Anal. Calcd for  $C_{20}H_{12}Cl_2N_6O_7 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ :C, 42.54; H, 2.50; N,  
, 14.88.

Found : C , 42.79 ; H , 2.54 ; N ,  
14.95.

HR - FAB - : 5 1 7 . 0 0 6 2 (-0.5mmu)

(实施例 104)

mp 2 4 6 - 2 4 8 °C (分解)

Anal. Calcd for  $C_{20}H_{12}Cl_2N_6O_7 \cdot 1/2H_2O$  : C , 45.47  
; H , 2.48 ;

N , 15.91.

Found : C , 45.43 ; H , 2.28 ; N  
, 15.95.

HR - FAB - : 5 1 7 . 0 0 6 5 (-0.2mmu)

(实施例 105)

mp 1 9 9 - 2 0 1 °C (分解)

Anal. Calcd for  $C_{17}H_{16}N_6O_7 \cdot H_2O$  : C , 47.01 ; H , 4.1  
8 ;

N , 19.35.

Found : C , 47.19 ; H , 3.91 ; N  
, 19.40.

HR - FAB - : 4 1 5 . 1 0 0 1 (-0.2mmu)

(实施例 106)

mp 1 9 4 - 1 9 6 °C (分解)

Anal. Calcd for  $C_{18}H_{18}N_6O_7 \cdot 1/2H_2O$  : C , 49.20 ; H ,  
4.36 ;

N , 19.13.

Found : C , 49.06 ; H , 4.23 ; N .



, 18.92.

HR-FAB- : 429.1161 (+0.2mmu)

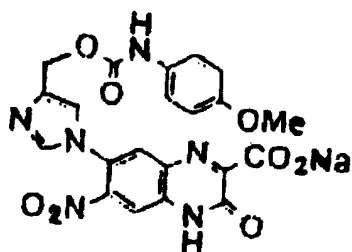
(实施例 107)

mp 185-187°C (分解)

HR-FAB- : 429.1140 (-1.9mmu)

(实施例 108)

3, 4-二氢-7-(4-((N-(4-甲氧基苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸钠



向实施例 84 的化合物(100mg, 258 $\mu$ mol)的二氯甲烷(1ml)溶液中, 加入 4-甲氧基苯基异氰酸酯(50.1 $\mu$ l, 387 $\mu$ mol), 在室温下搅拌 6 小时。蒸馏除去溶剂后, 溶于醋酸(3ml)中, 加入浓盐酸(0.6ml), 室温下搅拌 24 小时。减压浓缩反应液, 溶于 2N 氢氧化钠水溶液后, 用乙酸乙酯洗涤。将其减压浓缩后, 过滤收集析出的晶体。依次用水、氯仿洗涤后, 风干, 得到黄色粉末状标题化合物 70.2mg, 收率 53%。

mp 265-267°C (分解)

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{15}N_6O_8Na \cdot 1/2H_2O$  : C, 49.32 ;  
H, 3.15 ;

N, 16.43.

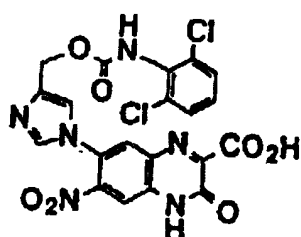
Found : C, 49.51 ; H, 3.08 ; N

, 16.58.

HR-FAB+ : 503.0913 (-1.4mmu)

(实施例 109)

7-(4-((N-(2,6-二氯苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-3,4-二氢-6-硝基-3-酮噻啉-2-羧酸



将实施例 84 的化合物(100mg, 258 $\mu$ mol)及 2,6-二氯苯基异氰酸酯(72.8mg, 387 $\mu$ mol)的苯(5ml)溶液加热回流 2 小时。冷却后, 将反应液用硅胶柱色谱法[己烷-乙酸乙酯=1:1]处理, 得到黄色油状物质。将其溶于醋酸(5ml)中, 加入浓盐酸(1ml), 在室温下搅拌 24 小时。减压浓缩反应液, 溶于 2N 氢氧化钠水溶液后, 过滤除去不溶物。用浓盐酸中和后, 过滤收集析出的晶体。依次用水、乙酸乙酯洗涤后, 风干, 得到黄褐色粉末状标题化合物 9.8mg。收率 7%。

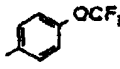

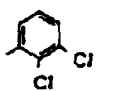
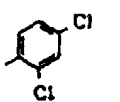
mp 253-255 $^{\circ}$ C (分解)

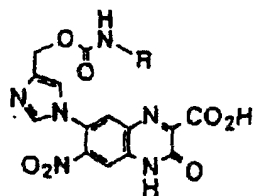
HR-FAB- : 517.0087 (+2.1mmu)

(实施例 110 ~ 113)

按照与实施例 109 相同的方法, 得到下表 6 记载的化合物。

表 6

实施例	R
110	
111	
112	
113	



## (实施例 110)

mp 252 - 254 °C (分解)

HR - FAB - : 533.0677 (+0.9mmu)

## (实施例 111)

mp 263 - 265 °C (分解)

HR - FAB - : 491.1323 (+0.8mmu)

## (实施例 112)

mp 234 - 236 °C (分解)

Anal. Calcd for  $C_{20}H_{12}Cl_2N_6O_7$ : C, 46.26; H, 2.33;  
; N, 16.18.

Found: C, 46.12; H, 2.38;

N, 15.90.

HR - FAB - : 517.0043 (-0.5mmu)

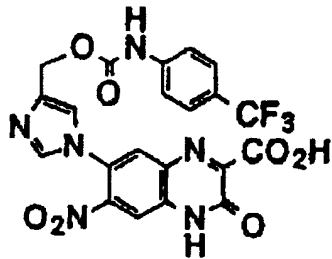
## (实施例 113)

mp 272 - 274 °C (分解)

HR - FAB - : 517.0090 (+2.4mmu)

## (实施例 114)

3, 4-二氢-6-硝基-3-酮-7-(4-((N-(4-三  
氟甲基苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)喹啉-2-羧酸



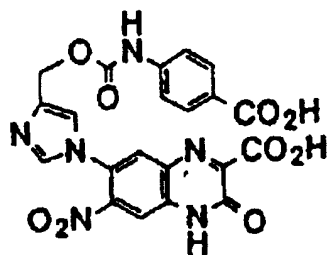
将实施例 84 的化合物(100mg, 258 $\mu$ mol)、4-三氟甲基安息香酸(73.6mg, 387 $\mu$ mol)、二苯基磷酸叠氮化物(83.4 $\mu$ l, 387 $\mu$ mol)及三乙胺(53.9 $\mu$ l, 387 $\mu$ mol)的苯溶液(5ml)加热回流3小时。冷却后, 将反应液用硅胶柱色谱法〔己烷-乙酸乙酯=1:1〕处理, 得到黄色油状物质。将其溶解于醋酸(5ml)中, 加入浓盐酸(1ml), 在室温下搅拌24小时。减压浓缩反应液, 加入2N氢氧化钠水溶液, 过滤除去不溶物。用浓盐酸将滤液调至酸性, 过滤收集析出的晶体, 依次用水、乙酸乙酯洗涤后, 风干, 得到黄色粉末状标题化合物14.6mg。收率11%。

mp 276-278 $^{\circ}$ C (分解)

HR-FAB-: 517.0703 (-1.6mmu)

(实施例 115)

7-(4-((N-(4-羧基苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-3, 4-二氢-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸



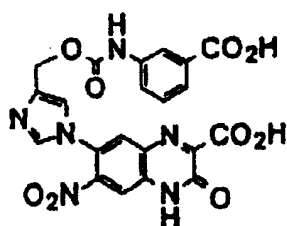
将实施例 84 的化合物(100mg, 258 $\mu$ mol)及 4-异氰酸盐安息香酸乙酯(74.0mg, 387 $\mu$ mol)的苯溶液(5ml)加热回流 2 小时。冷却后, 将反应液用硅胶柱色谱法〔己烷-乙酸乙酯= 1:1〕处理, 得到黄色油状物质。将其溶于醋酸(5ml)中, 加入浓盐酸(1ml), 在室温下搅拌 24 小时。减压浓缩反应液, 加入水, 过滤收集析出的晶体。依次用水、乙酸乙酯洗涤后, 风干, 得到褐色粉末状物质。将其溶于 1N 氢氧化锂水溶液(15ml), 在室温下搅拌 2 小时 30 分钟。过滤除去不溶物后, 用浓盐酸调至酸性, 过滤收集析出的晶体。用水洗涤后, 风干, 得到褐色粉末状标题化合物 47.8mg。收率 37%。

mp 268 - 270 $^{\circ}$ C (分解)

HR - FAB - : 493.0769 (+2.5mmu)

(实施例 116)

7-(4-((N-(3-羧基苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-3,4-二氢-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸



使用实施例 84 的化合物(500mg, 1.29mmol)及 3-异氰酸盐安息香酸乙酯(321 $\mu$ l, 1.94mmol), 按照与实施例 32 相同的方法, 得到黄褐色粉末状标题化合物 297mg。收率 44%。

mp 272 - 274 $^{\circ}$ C (分解)

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{14}N_6O_9 \cdot 3/2H_2O$ : C, 48.47; H, 3.29;

N, 16.15.

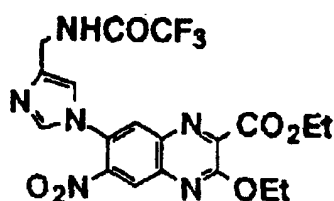
Found: C, 48.62; H, 3.13; N

, 16.27.

HR-FAB-: 493.0739 (-0.5mmu)

(实施例 117)

3-乙氧基-6-硝基-7-(4-(三氟乙酰胺基甲基)咪唑基)喹啉-2-羧酸乙酯

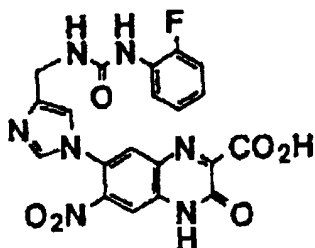


向 3-乙氧基-7-氟-6-硝基喹啉-2-羧酸乙酯 (308mg, 999 $\mu$ mol) 及 4-(三氟乙酰胺甲基)咪唑 (1.72g, 8.91mmol) 的乙腈 (10ml) 溶液中加入三乙胺 (3.00mg, 21.5mmol), 在 130 $^{\circ}$ C 下, 在封闭管中搅拌 15 小时。减压浓缩反应液, 将得到的残渣用硅胶柱色谱法 [二氯甲烷] 处理, 得到淡褐色粉末状标题化合物 179mg。收率 37%。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 1.47 (3H, t,  $J=6.8$  Hz), 1.52 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 4.545 (2H, s), 4.553 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 4.67 (2H, q,  $J=6.8$  Hz), 7.12 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 7.16 (1H, brs), 7.67 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 8.16 (1H, s), 8.46 (1H, s).

(实施例 118)

3. 4-二氢-7-(4-(((2-氟苯基)氨基羰基氨基)甲基)咪唑基)-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸



向实施例 117 的化合物(177mg, 367 $\mu$ mol)的甲醇溶液(5ml)中加入碳酸钾(700mg, 5.06mmol)的水(5ml)溶液, 在室温下静置 5 小时。用 1N 的盐酸中和, 静置一夜后, 减压浓缩, 用饱和碳酸氢钠水溶液调节至弱碱性。过滤收集析出的晶体, 用水洗涤, 风干。将得到的结晶在 N, N-二甲基甲酰胺(2ml)中悬浊后, 加入 2-氟苯基异氰酸酯(31.0 $\mu$ l, 282 $\mu$ mol), 在 60 $^{\circ}$ C 下搅拌 20 分钟。减压浓缩反应液后, 过滤收集残渣, 用水洗涤, 风干后, 用二异丙基醚洗涤。将得到的结晶溶于醋酸-浓盐酸(5:1, 2ml), 静置一夜。减压浓缩反应液后, 向残渣中加入冷水, 过滤收集结晶, 用水洗涤。风干后, 用乙酸乙酯洗涤, 干燥, 得到淡褐色粉末状标题化合物 59.9mg。收率 33%。

mp > 300 $^{\circ}$ C

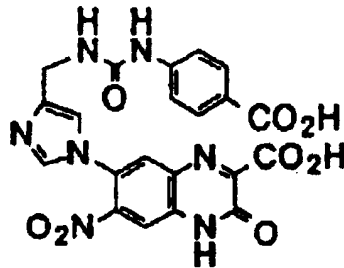
Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>6</sub> · 6/5H<sub>2</sub>O : C, 49.12; H, 3.38;

N, 20.05.

Found : C, 49.12; H, 3.23; N, 19.80.

(实施例 119)

7-(4-(((4-羧基苯基)氨基羧基氨基)甲基)咪唑基)-3,4-二氢-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸



向实施例 117(243mg, 504 $\mu$ mol)的甲醇溶液(7ml)中加入碳酸钾(960mg, 6.95mmol)的水(7ml)溶液, 静置一夜后, 减压浓缩。向残渣中加入冰水, 用 1N 的盐酸调至弱酸性(pH4)后, 用饱和碳酸氢钠水溶液调至弱碱性(pH8), 减压浓缩。将得到的晶体在 N, N-二甲基甲酰胺(2ml)中悬浊后, 加入 4-异氰酸盐安息香酸乙酯(145mg, 758 $\mu$ mol), 在 60 $^{\circ}$ C 下搅拌 4 小时。再加入 4-异氰酸盐安息香酸乙酯(55.1mg, 288 $\mu$ mol), 在 80 $^{\circ}$ C 下搅拌 5 小时。减压浓缩反应液后, 过滤收集残渣, 用水洗涤后, 风干。将得到的晶体溶于醋酸-浓盐酸(5:1, 6ml), 在 30 $^{\circ}$ C 下搅拌 8 小时后, 再加入浓盐酸(1ml), 在 40 $^{\circ}$ C 下搅拌 3 小时。减压浓缩反应液后, 向残渣中加入氢氧化锂 1 水和物(105mg, 2.50mmol)的甲醇-水(1:1, 10ml)溶液, 50 $^{\circ}$ C 下搅拌 2 小时。将反应液减压浓缩至约半量, 过滤, 用 1N 的盐酸将滤液调节为 pH3, 过滤收集析出的晶体, 用水洗涤。风干后, 用乙醇及甲醇洗涤, 干燥, 得到淡褐色粉末状标题化合物 31.0mg。收率 12%。

mp > 300 $^{\circ}$ C (分解)

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{15}N_7O_8 \cdot HCl \cdot 4/5H_2O$ : C, 46.33; H, 3.07; N, 18.01.

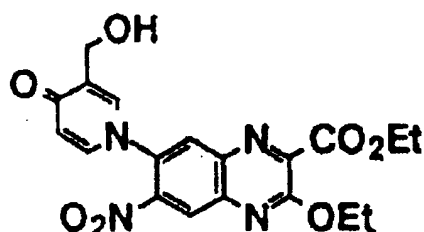
Found: C, 46.53; H, 3.25;

N, 17.84.



## (实施例 120)

3-乙氧基-7-(3-(羟甲基)-4-吡啶酮-1-基)-6-硝基喹啉-2-羧酸乙酯



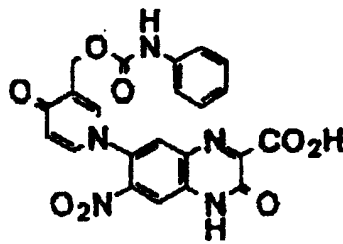
向4-氯-3-(羟甲基)吡啶(2.33g, 16.2mmol)的水(25ml)溶液中加入氢氧化钠(5.20g, 130mmol), 加热回流24小时。冷却后, 用浓盐酸中和, 减压浓缩。将得到的残渣溶于N, N-二甲基甲酰胺(20ml)后, 加入3-乙氧基-7-氯-6-硝基喹啉-2-羧酸乙酯(500mg, 1.62mmol), 在110℃下搅拌4小时。将反应液注入冰水中, 用乙酸乙酯萃取, 用无水硫酸钠干燥后, 蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱法[乙酸乙酯]精制, 得到黄色粉末状标题化合物410mg。收率61%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.47 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.54 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.56 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.59 (2H, s), 4.68 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 6.52 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, dd,  $J=7.3, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, s), 8.57 (1H, s).

## (实施例 121)

3, 4-二氢-6-硝基-3-酮-7-(3-((N-苯基氨

## 基甲酰氧基)甲基)-4-吡啶酮-1-基)喹啉-2-羧酸



向实施例 120 的化合物(100mg, 241 $\mu$ mol)的二氯甲烷(1ml)溶液中加入苯基异氰酸酯(39.4 $\mu$ l, 362 $\mu$ mol), 在室温下搅拌 8 小时。向反应液中加入己烷-二氯甲烷(1:1, 3ml), 过滤收集析出的晶体, 风干。将其溶解于醋酸(3ml)中, 加入浓盐酸(0.6ml), 在室温下搅拌 24 小时。向反应液中加入水, 过滤收集析出的晶体后风干, 得到黄色粉末状标题化合物 61.8mg。收率 51%。

mp 230-232 $^{\circ}$ C (分解)

Anal. Calcd for  $C_{22}H_{15}N_5O_8 \cdot 3/2H_2O$ : C, 52.39; H, 3.60;

N, 13.88.

Found: C, 52.70; H, 3.41; N

, 13.81.

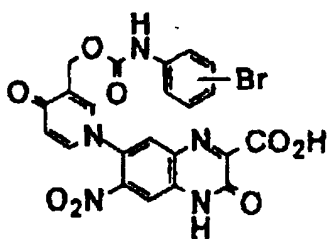
HR-FAB-: 476.0837 (-0.6mmu)

(实施例 122 ~ 124)

按照与实施例 121 相同的方法, 得到下表 7 记载的化合物。

表 7

实施例	位置
122	对(位)
123	甲基
124	邻(位)



## (实施例 122)

mp 195 - 197 °C (分解)

Anal. Calcd for  $C_{22}H_{14}BrN_5O_8 \cdot 3/2H_2O$ : C, 45.30;  
H, 2.94;

N, 12.01.

Found: C, 45.20; H, 2.63; N

, 12.17.

HR-FAB-: 553.9958 (+1.1mmu)

## (实施例 123)

mp 199 - 201 °C (分解)

Anal. Calcd for  $C_{22}H_{14}BrN_5O_8 \cdot H_2O$ : C, 46.01; H  
, 2.81;

N, 12.19.

Found: C, 45.62; H, 2.59; N

, 12.12.

HR-FAB-: 553.9988 (+4.1mmu)

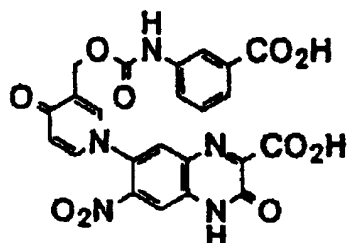
## (实施例 124)

mp 230 - 232 °C (分解)

HR-FAB-: 553.9958 (+1.0mmu)

## (实施例 125)

7-(3-((N-(3-羧基苯基)氨基甲酰氧基)甲基)-4-吡啶酮-1-基)-3,4-二氢-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸



向实施例 120 的化合物(500mg, 1.21mmol)的二氯甲烷(5ml)溶液中加入 3-异脲酸盐安息香酸乙酯(302 $\mu$ l, 1.82mmol), 在室温下搅拌 8 小时。向反应液中加入己烷-二氯甲烷(1:1, 5ml), 过滤收集析出的晶体, 风干。将其溶解于醋酸(15ml)中, 加入浓盐酸(3ml), 在室温下搅拌 24 小时。减压浓缩反应液, 加入水, 过滤收集析出的晶体后, 用乙酸乙酯洗涤, 风干。将其溶于 1N 氢氧化锂水溶液(15ml)中, 在室温下搅拌 3 小时。过滤除去不溶物后, 用浓盐酸调至酸性, 过滤收集析出的晶体, 用水洗涤后, 风干, 得到黄色粉末状标题化合物 257mg。收率 38%。

mp 250-252 °C (分解)

Anal. Calcd for  $C_{23}H_{15}N_5O_{10} \cdot 5/2H_2O$ : C, 48.86; H, 3.56;

N, 12.39.

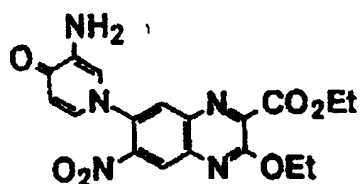
Found: C, 48.58; H, 3.29;

N, 12.34.

HR-FAB-: 520.0735 (-0.6mV)

(实施例 126)

7-(3-氨基-4-吡啶酮-1-基)-3-乙氧基-6-硝基喹啉-2-羧酸乙酯



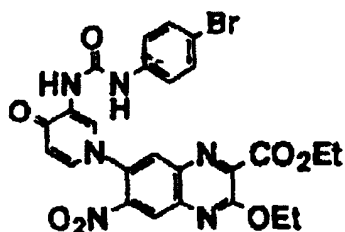
将 3-乙氧基-7-氨基-6-硝基喹啉-2-羧酸乙酯

(3.99g, 12.9mmol)及 3-氨基-4-吡啶酮(7.10g, 64.5mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(150ml)溶液, 在 100℃ 下搅拌 8 小时。蒸馏除去溶剂, 将得到的残渣溶于二氯甲烷后, 用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱法 [乙酸乙酯] 精制, 得到褐色粉末状标题化合物 2.50g。收率 49%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.47 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.53 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.55 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.67 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 6.47 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.03 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.24 (1H, dd,  $J=7.3, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, s), 8.49 (1H, s)。

(实施例 127)

7-(3-((4-溴苯基)氨基羰基氨基)-4-吡啶酮-1-基)-3-乙氧基-6-硝基喹啉-2-羧酸乙酯

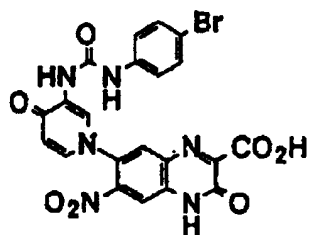


将实施例 126 的化合物(69.9mg, 175 $\mu\text{mol}$ )及 4-溴苯基异脲酸酯(34.7mg, 175 $\mu\text{mol}$ )的二氯甲烷(5ml)溶液, 在室温下搅拌 3 小时。过滤收集析出的晶体, 用己烷-二氯甲烷(1:1)洗涤后, 风干, 得到黄色粉末状标题化合物 83.0mg。收率 79%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.37 (3H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.44 (3H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 4.48 (2H, q,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 4.63 (2H, q,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 6.41 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.38 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.43 (2H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, dd,  $J=7.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.66 (2H, s), 8.67 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.71 (1H, s), 9.76 (1H, s).

(实施例 128)

7-(3-((4-溴苯基)氨基羰基氨基)-4-吡啶酮-1-基)-3,4-二氢-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸



向实施例 126 的化合物(83.0mg, 139 $\mu\text{mol}$ )的醋酸(3ml)溶液中加入浓盐酸(0.6ml), 在室温下搅拌 24 小时。将反应液注入水(30ml)中, 过滤收集析出的晶体, 依次用水、氯仿洗涤后, 风干, 得到黄色粉末状标题化合物 72.9mg。收率 91%。

mp 252 - 254 $^{\circ}\text{C}$  (分解)

Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{BrN}_6\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ : C, 43.69; H, 2.97;

N, 14.55.

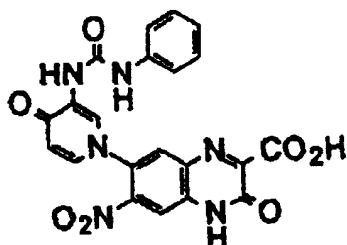
Found: C, 43.90; H, 2.59; N

, 14.53.

HR-FAB+: 541.0070 (-3.8mmu)

## (实施例 129)

3, 4-二氢-6-硝基-3-酮-7-(3-(苯基氨基羰基氨基)-4-吡啶酮-1-基)喹喔啉-2-羧酸



向实施例 126 的化合物(100mg, 250 $\mu$ mol)的二氯甲烷(5ml)溶液中加入苯基异脲酸酯(40.8 $\mu$ l, 375 $\mu$ mol), 在室温下搅拌 8 小时。向反应液中加入己烷-二氯甲烷(1:1, 3ml), 过滤收集析出的晶体, 用己烷-二氯甲烷(1:1)洗涤后, 风干。将其溶解于醋酸(3ml)后, 加入浓盐酸(0.6ml), 在室温下搅拌 24 小时。将反应液注入水(30ml)中, 过滤收集析出的结晶, 依次用水、氯仿洗涤后, 风干, 得到黄褐色粉末状标题化合物 63.5mg。收率 54%。

mp 282-284 $^{\circ}$ C (分解)

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{14}N_6O_7 \cdot 1/2H_2O$ : C, 53.51; H, 3.21;

N, 17.83.

Found: C, 53.72; H, 3.59; N, 18



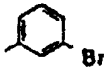



.00.

HR-FAB+: 463.1020 (+1.8mmu)

## (实施例 130 ~ 135)

按照与实施例 129 相同的方法, 得到下表 8 记载的化合物。

表 8

实施例	R	实施例	R
130		133	
131		134	
132		135	

## (实施例 130)

mp 220 - 222 °C (分解)

Anal. Calcd for  $C_{22}H_{16}N_6O_7 \cdot H_2O$ : C, 53.44; H, 3.67;

N, 17.00.

Found: C, 53.60; H, 3.59; N, 17.0

2.

HR - FAB+ : 477.1170 (+1.1mmu)

## (实施例 131)

mp 298 - 300 °C (分解)

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{13}BrN_6O_7 \cdot H_2O$ : C, 45.10; H, 2.70;

N, 15.03.

Found: C, 45.31; H, 2.48; N, 14

.77.

HR - FAB+ : 541.0086 (-2.1mmu)

## (实施例 132)



mp 263 - 265 °C (分解)

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{13}BrN_6O_7 \cdot 1/2H_2O$ : C, 45.84;  
H, 2.56;

N, 15.27.

Found: C, 45.69; H, 2.65; N

, 15.09.

HR - FAB+: 541.0096 (-1.1mmu)

(实施例 133)

mp > 300 °C (分解)

HR - FAB+: 481.0926 (+1.8mmu)

(实施例 134)

mp 280 - 282 °C (分解)

HR - FAB+: 477.1150 (-0.9mmu)

(实施例 135)

mp > 300 °C (分解)

Anal. Calcd for  $C_{22}H_{16}N_6O_8 \cdot 3/2H_2O$ : C, 50.87; H,  
3.69;

N, 16.18.

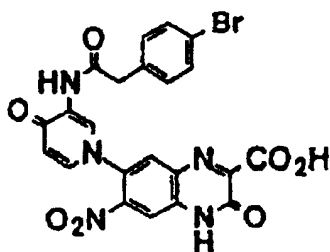
Found: C, 50.55; H, 3.49; N, 16

.08.

HR - FAB+: 493.1119 (+1.1mmu)

(实施例 136)

7 - (3 - ((4 - 溴苯甲基)羧基氨基) - 4 - 吡啶酮 - 1 - 基)  
- 3, 4 - 二氢 - 6 - 硝基 - 3 - 酮喹啉 - 2 - 羧酸



将实施例 126 的化合物(100mg, 250 $\mu$ mol)、4-溴苯乙酸(53.8mg, 250 $\mu$ mol)及 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(71.9mg, 375 $\mu$ mol)的二氯甲烷(3ml)溶液, 在室温下搅拌 8 小时。向反应液中加入二氯甲烷(50ml), 用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 蒸馏除去溶剂。将得到的残渣溶于醋酸(3ml)后, 加入浓盐酸(0.6ml), 在室温下搅拌 24 小时。将反应液注入水(30ml)中, 过滤收集析出的晶体, 依次用水、氯仿洗涤后, 风干, 得到黄色粉末状标题化合物 14.1mg。收率 10%。

mp 240-242 $^{\circ}$ C (分解)

Anal. Calcd for  $C_{22}H_{14}BrN_5O_7 \cdot H_2O$ : C, 47.33; H, 2.89;

N, 12.54.

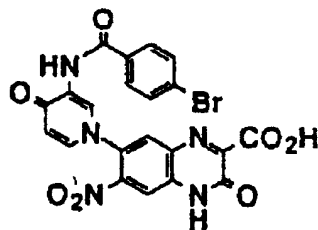
Found: C, 46.98; H, 3.19; N, 12

.24.

HR-FAB+: 540.0171 (+1.6mmu)

(实施例 137)

7-(3-((4-溴苯基)羰基氨基)-4-吡啶酮-1-基)-3,4-二氢-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸



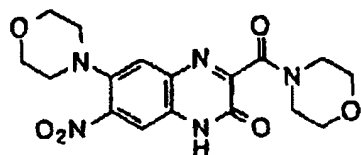
在 0 $^{\circ}$ C 下, 向实施例 126 的化合物(100mg, 250 $\mu$ mol)及三乙胺(52.3 $\mu$ l, 375 $\mu$ mol)的二氯甲烷(3ml)溶液中滴加 4-溴苯甲酰氯(65.8mg, 300 $\mu$ mol)的二氯甲烷(1ml)溶液, 在室温下搅拌

6小时。向反应液中加入己烷-二氯甲烷(1:1, 3ml), 过滤收集析出的晶体, 用己烷-二氯甲烷(1:1)洗涤后, 风干。将其溶解于醋酸(3ml)后, 加入浓盐酸(0.6ml), 在室温下搅拌24小时。将反应液注入水(30ml)中, 过滤收集析出的晶体, 依次用水、氯仿洗涤后, 风干, 得到黄色粉末状的标题化合物79.2mg。收率56%。  
mp 230-232 °C (分解)

HR-FAB+: 526.0009 (+1.1mmu)

(实施例 138)

3, 4-二氢-7-吗啉基-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸吗啉酰胺



向实施例2的化合物(195mg, 694μmol)中加入吗啉(2ml), 在150 °C下, 在封闭管中搅拌5小时。冷却后, 将反应液注入水中, 用乙酸调节为pH4。过滤收集析出的晶体, 用水洗涤后, 风干, 得到暗红色粉末状标题化合物137mg。收率51%。

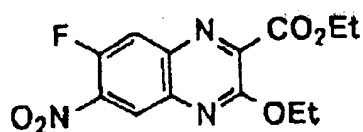
mp 298-299 °C

Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> : C, 52.44 ; H, 4.92 ; N, 17.99.

Found : C, 52.41 ; H, 4.81 ; N, 17.72.

(实施例 139)

3-乙氧基-7-氟-6-硝基喹啉-2-羧酸乙酯

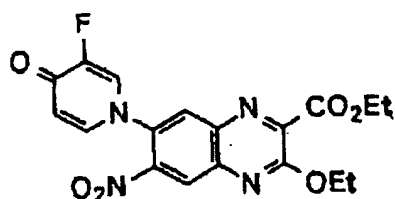


使用实施例 2 的化合物(27.4g, 97.4mmol), 按照与实施例 9 相同的方法, 得到淡黄色粉末状标题化合物 20.5g。收率 68%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.36(3H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 1.41(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.47(2H, q,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 4.57(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 8.33(1H, d,  $J = 11.7\text{Hz}$ ), 8.63(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ).

(实施例 140)

3-乙氧基-7-(3-氟-4-吡啶酮-1-基)-6-硝基喹喔啉-2-羧酸乙酯

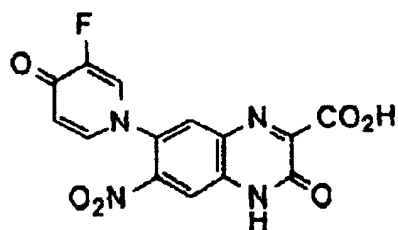


使用实施例 139 的化合物(1.00g, 3.23mmol)及 3-氟-4-吡啶酮(1.83g, 16.2mmol), 按照与实施例 32 相同的方法, 得到黄色无定形标题化合物 930mg。收率 72%。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.46(3H, t,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 1.54(3H, t,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 4.56(2H, q,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 4.68(2H, q,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 6.68(1H, t,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 7.36(1H, dd,  $J = 7.6, 2.2\text{Hz}$ ), 7.55(1H, dd,  $J = 6.3, 2.4\text{Hz}$ ), 8.22(1H, s), 8.60(1H, s).

(实施例 141)

3, 4-二氢-7-(3-氟-4-吡啶酮-1-基)-6-硝基-3-酮喹喔啉-2-羧酸



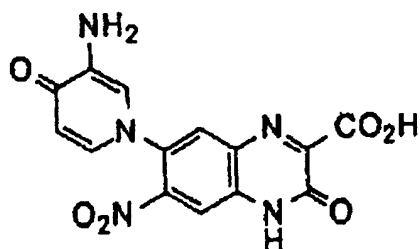
使用实施例 140 的化合物(120mg, 323 $\mu$ mol), 按照与实施例 54 相同的方法, 得到褐色粉末状标题化合物 100mg。收率 58%。

mp 270-272 $^{\circ}$ C (分解)。

HR-FAB<sup>+</sup> : 347.0412 (-1.6mmu)。

(实施例 142)

7-(3-氨基-4-吡啶酮-1-基)-3,4-二氢-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸



向实施例 126 的化合物(100mg, 250 $\mu$ mol)中加入 3N 盐酸 (5ml), 在室温下搅拌 1 小时后, 静置一夜。蒸馏除去溶剂后, 加入水, 过滤收集析出的晶体, 用水洗涤后, 风干, 得到黄褐色粉末状标题化合物 74.0mg。收率 58%。

mp >300 $^{\circ}$ C。

Anal. Calcd for  $C_{14}H_9N_5O_6 \cdot 1.9H_2O$  : C, 44.55 ; H, 3.42 ; N, 18.55.

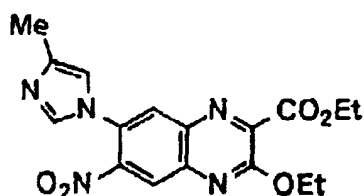
Found : C, 44.17 ; H, 3.02

; N, 18.28.

HR-FAB<sup>-</sup> : 342.0484 (+0.9mmu)

## (实施例 143)

3-乙氧基-7-(4-甲基咪唑基)-6-硝基喹啉-2-羧酸乙酯

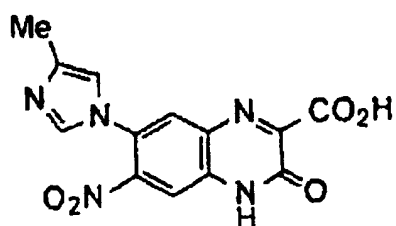


使用实施例 139 的化合物(500mg, 1.62mmol)及 4-甲基咪唑(665mg, 8.10mmol), 按照与实施例 32 相同的方法, 得到黄褐色无定形标题化合物 280mg。收率 47%。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.47(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.52(3H, t,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 2.31(3H, s), 4.55(2H, q,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 4.66(2H, q,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 6.83(1H, s), 7.60(1H, d,  $J = 1.5\text{Hz}$ ), 8.12(1H, s), 8.38(1H, s).

## (实施例 144)

3, 4-二氢-7-(4-甲基咪唑基)-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸



使用实施例 143 的化合物(120mg, 323 $\mu\text{mol}$ ), 按照与实施例 54 相同的方法, 得到褐色粉末状标题化合物 70.0mg。收率

69%。

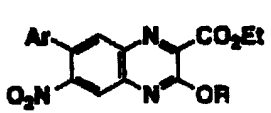



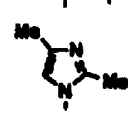
mp 210-212°C (分解)。

HR-FAB+ : 316.0688 (-1.6mmu)。

(实施例 145 ~ 149)

使用实施例 139 的化合物, 按照与实施例 31 相同的方法, 得到下表 9 记载的化合物。

表 9

实施例	Ar	R	实施例	Ar	R
145		Et	148		Et
146		Et	149		Et
147		Et			

(实施例 145)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$  : 1.47(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.53(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 2.28(3H, s), 4.55(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.67(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 6.97(1H, d,  $J = 1.5\text{Hz}$ ), 7.01(1H, d,  $J = 1.5\text{Hz}$ ), 8.12(1H, s), 8.42(1H, s)。

(实施例 146)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$  : 1.25(6H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 1.47(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.53(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 2.71-2.79(1H, m), 4.55(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.67(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 6.92(1H, d,  $J = 1.0\text{Hz}$ ), 7.14(1H, d,  $J = 1.5\text{Hz}$ ), 8.13(1H, s), 8.48(1H, s)。

(实施例 147)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$  : 1.47(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.53(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 2.24(6H, s), 4.23(3H, s), 4.56(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.66(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 6.66(1H, s), 8.10(1H, s), 8.44(1H, s)。

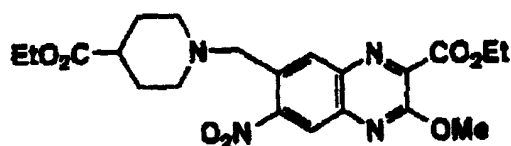
## (实施例 148)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.47(3\text{H}, \text{t}, J = 7.3\text{Hz}), 1.53(3\text{H}, \text{t}, J = 7.3\text{Hz}), 4.55(2\text{H}, \text{q}, J = 7.3\text{Hz}), 4.67(2\text{H}, \text{q}, J = 7.3\text{Hz}), 7.30(1\text{H}, \text{m}), 7.40-7.44(3\text{H}, \text{m}), 7.76(1\text{H}, \text{t}, J = 1.0\text{Hz}), 7.82(1\text{H}, \text{s}), 7.84(1\text{H}, \text{d}, J = 1.5\text{Hz}), 8.21(1\text{H}, \text{s}), 8.45(1\text{H}, \text{s}).$

## (实施例 149)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.47(3\text{H}, \text{t}, J = 7.3\text{Hz}), 1.55(3\text{H}, \text{t}, J = 7.3\text{Hz}), 4.56(2\text{H}, \text{q}, J = 7.3\text{Hz}), 4.70(2\text{H}, \text{q}, J = 7.3\text{Hz}), 7.18(1\text{H}, \text{t}, J = 7.8\text{Hz}), 7.30-7.39(2\text{H}, \text{m}), 7.91(1\text{H}, \text{d}, J = 7.8\text{Hz}), 8.08(1\text{H}, \text{s}), 8.28(1\text{H}, \text{s}), 8.58(1\text{H}, \text{s}).$

## (实施例 150)



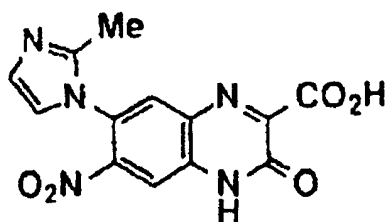
使用实施例 10 的化合物(1.05g, 3.61mmol), 按照与实施例 33 相同的方法, 得到黄褐色无定形标题化合物 917mg。收率 57%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.25(3\text{H}, \text{t}, J = 7.3\text{Hz}), 1.47(3\text{H}, \text{t}, J = 7.3\text{Hz}), 1.70-1.76(2\text{H}, \text{m}), 1.82-1.85(2\text{H}, \text{m}), 2.12-2.17(2\text{H}, \text{m}), 2.24-2.30(1\text{H}, \text{m}), 2.76-2.78(2\text{H}, \text{m}), 3.87(2\text{H}, \text{s}), 4.12(2\text{H}, \text{q}, J = 7.3\text{Hz}), 4.17(3\text{H}, \text{s}), 4.54(2\text{H}, \text{q}, J = 7.3\text{Hz}), 8.20(1\text{H}, \text{s}), 8.26(1\text{H}, \text{s}).$

## (实施例 151)



3, 4-二氢-7-(2-甲基咪唑基)-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸



向实施例 145 的化合物(218mg, 587 $\mu$ mol)的醋酸(10ml)溶液中加入浓盐酸(700 $\mu$ l), 在室温下搅拌 23 小时。蒸馏除去溶剂后, 加入水, 过滤收集析出的晶体, 风干, 得到褐色粉末状标题化合物 97.4mg。收率 53%。

mp 268-271 $^{\circ}$ C (分解)。

HR-FAB- : 314.0514 (-1.2mmu)。

(实施例 152 ~ 154)

按照与实施例 151 相同的方法, 得到下表 10 记载的化合物。

表 10

Ar	实施例
	152
	153
	154

(实施例 152)

mp 243-245 $^{\circ}$ C (分解)。

HR-FAB- : 342.0837 (-0.1mmu)。

(实施例 153)

mp 229-231°C (分解) .

Anal. Calcd for  $C_{16}H_9N_5O_5 \cdot HCl$  : C, 49.56 ; H, 2.60 ; N, 18.06.

Found : C, 49.68 ; H, 2.77 ;

N, 18.16.

HR-FAB- : 350.0545 (+1.9mmu).

(实施例 154)

mp 254-256°C (分解) .

Anal. Calcd for  $C_{16}H_{16}N_4O_7 \cdot HCl \cdot 1/10H_2O$  : C, 46.35 ; H, 4.18 ; N, 13.51.

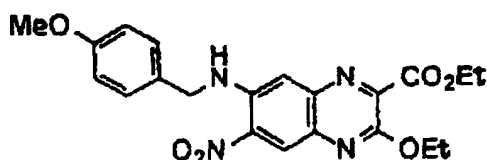
Found : C, 46.36 ; H, 4.2

1 ; N, 13.72.

HR-FAB- : 375.0954 (+1.4mmu).

(实施例 155)

3-乙氧基-7-(4-甲氧基苯甲基)氨基-6-硝基喹啉  
-2-羧酸乙酯



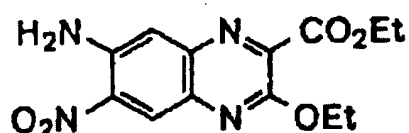
向实施例 139 的化合物(2.00g , 6.47mmol)的四氢吡喃(15ml)溶液中加入 4-甲氧基苯甲胺(1.06g , 7.76mmol), 接着再加入三乙胺(785mg , 7.76mmol), 加热回流 24 小时。冷却后, 加入乙酸乙酯, 用饱和食盐水洗涤。用无水硫酸镁干燥有机层, 蒸馏除去溶剂, 将得到的残渣用硅胶柱色谱法 [二氯甲烷→二氯甲烷-甲醇(50:1)] 精制, 得到紫色粉末状标题化合物 2.09g。

收率 76%。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ) : 1.32(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.37(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 3.72(3H, s), 4.41(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.47(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.58(2H, d,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 6.91(2H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.22(1H, s), 7.37(2H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 8.08(1H, t,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 8.49(1H, s).

(实施例 156)

7-氨基-3-乙氧基-6-硝基喹啉-2-羧酸乙酯

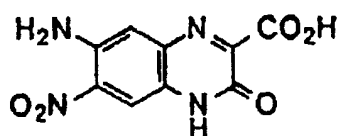


向实施例 155 的化合物(2.09g, 4.90mmol)的苯甲醚(5ml)溶液中加入三氟乙酸(5ml), 在室温下搅拌 6 小时。浓缩反应液, 将得到的残渣用硅胶柱色谱法〔二氯甲烷〕精制, 得到紫色粉末状标题化合物 1.20g。收率 80%。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ) : 1.35(3H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 1.37(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.43(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.47(2H, q,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 7.12(2H, s), 7.49(1H, s), 8.41(1H, s).

(实施例 157)

7-氨基-3, 4-二氢-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸



向实施例 156 化合物(200mg, 653 $\mu\text{mol}$ )的乙醇(10ml)溶液

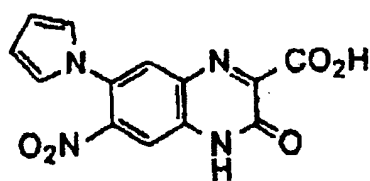
中加入 1N 氢氧化钾水溶液(1.96ml, 1.96mmol)及水(2ml), 加热回流 30 分钟。冷却后, 用 10% 盐酸调节为 pH4, 加热饱和食盐水, 用氯仿萃取。用无水硫酸镁干燥有机层后, 蒸馏除去溶剂, 得到红褐色粉末 159mg。将其溶于乙醇(10ml)后, 加入浓盐酸(2ml), 在室温下搅拌 24 小时。蒸馏除去溶剂, 依次用水、二异丙基醚洗涤后, 风干, 得到褐色粉末状标题化合物 156mg。收率 95%。

mp >300°C.

HR-MS : 250.0311 (-2.7mmu).

(实施例 158)

3, 4-二氢-6-硝基-3-酮-7-(吡咯-1-基)喹啉-2-羧酸



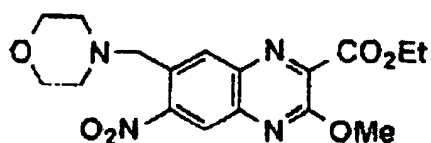
向实施例 157 的化合物(50.0mg, 200μmol)的醋酸(5ml)溶液中加入 2, 5-二甲氧基四氢咪唑(31.7mg, 240μmol), 在 80 °C 下搅拌 4 小时。浓缩反应液后, 依次用水、二异丙基醚洗涤, 得到褐色粉末状标题化合物 28.0mg。收率 47%。

mp >300°C.

HR-MS : 300.0502 (+0.7mmu).

(实施例 159)

3-甲氧基-7-(吗啉-1-基)甲基-6-硝基喹啉-2-羧酸乙酯

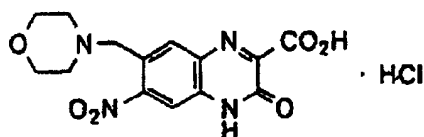


使用实施例 10 的化合物(792mg, 2.72mmol), 按照与实施例 33 相同的方法, 得到褐色油状标题化合物 488mg。收率 48%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$  : 1.47(3H, t,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 2.44-2.47(2H, m), 3.64-3.66(2H, m), 3.90(2H, s), 4.17(3H, s), 4.54(2H, q,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 8.19(1H, s), 8.27(1H, s)

(实施例 160)

3, 4-二氢-7-(吗啉-1-基)甲基-6-硝基-3-酮唑啉-2-羧酸盐



使用实施例 159 的化合物(487mg, 1.29mmol), 按照与实施例 151 相同的方法, 得到褐色粉末状标题化合物 125mg。收率 26%。

mp 209-211°C (分解)。

Anal. Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot \text{HCl}$  : C, 45.36 ; H, 4.08 ; N, 15.11.

Found : C, 45.31 ; H, 4.35 ;

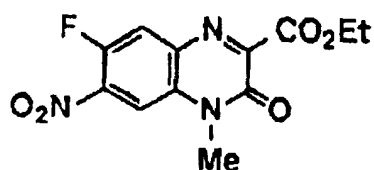
N, 15.15.

HR-FAB+ : 335.1004 (+1.2mmu).

(实施例 161)

3, 4-二氢-7-氟-4-甲基-6-硝基-3-酮唑啉

喹啉-2-羧酸乙酯

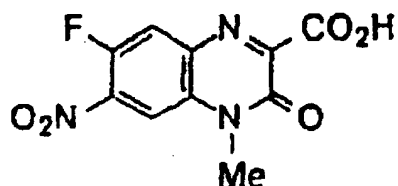


向实施例 2 的化合物(345mg, 1.23mmol)的 N, N-二甲基甲酰胺(10ml)溶液中加入 50% 氢氧化钠、油性(61.3mg, 1.54mmol), 在室温下搅拌 30 分钟后, 加入碘化甲基(95.5ml, 1.54mmol), 再搅拌 2 小时。将反应液注入冰水中, 用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸钠干燥有机层后, 减压蒸馏除去溶剂, 将得到的残渣用硅胶柱色谱法 [己烷-乙酸乙酯=5:2] 精制, 得到淡黄色粉末状标题化合物 272mg。收率 75%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 1.45(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 3.77(3H, s) 4.53(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.87(1H, d,  $J = 10.3\text{Hz}$ ), 8.04(1H, d,  $J = 6.3\text{Hz}$ ).

(实施例 162)

3, 4-二氢-7-氟-4-甲基-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸



使用实施例 161 的化合物(207mg, 701 $\mu\text{mol}$ ), 按照与实施例 62 相同的方法, 得到绿褐色粉末状标题化合物 78.4mg。收率 41%。

mp 173-175°C.

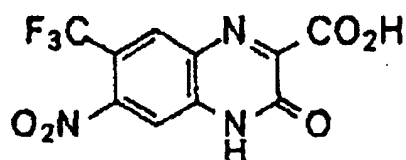
Anal. Calcd for  $C_{10}H_8FN_3O_5 \cdot 1/5H_2O$ : C, 44.36 ; H, 2.38 ;  
N, 15.52.

Found : C, 44.33 ; H, 2.25  
; N, 15.79.

HR- FAB+ : 268.0366 (- 0.4mmu).

(实施例 163)

3, 4-二氟-6-硝基-3-酮-7-三氟甲基喹啉-  
2-羧酸



向 3, 4-二氟-6-硝基-3-酮-7-三氟甲基喹啉-  
-2-羧酸乙酯(120mg, 362 $\mu$ mol)的乙醇(5ml)溶液中加入 1N  
氢氧化钾水溶液(724 $\mu$ l, 724 $\mu$ mol), 加热回流 1 小时。冷却后,  
加入水, 用浓盐酸调节为 pH2。过滤收集析出的晶体, 用水洗  
涤后, 风干, 得到无色粉末状标题化合物 102mg。收率 88%。

mp 213-215°C (分解)。

Anal. Calcd for  $C_{10}H_4F_3N_3O_5 \cdot H_2O$ : C, 37.40 ; H, 1.88 ; N  
, 13.08.

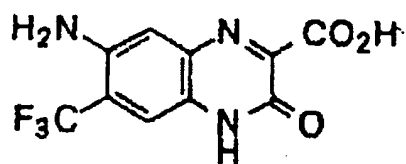
Found : C, 37.71 ; H, 1.94  
; N, 13.01.

HR-MS : 303.0113 (+1.0mmu).

(实施例 164)

7-氨基-3, 4-二氟-3-酮-6-三氟甲基喹啉-

## 2-羧酸



向 7-氨基-3,4-二氢-3-酮-6-三氟甲基喹喔啉-2-羧酸乙酯(55.9mg, 186 $\mu$ mol)的乙醇(2ml)溶液中加入 1N 氢氧化钾水溶液(446 $\mu$ l, 446 $\mu$ mol), 加热回流 1.5 小时。冷却后, 蒸馏除去溶剂, 加入水, 用 4N 盐酸调节为 pH2。再次蒸馏除去溶剂, 加入少量水, 过滤收集晶体, 用水洗涤后, 风干, 得到暗红色粉末状标题化合物 24.2mg。收率 45%。

mp 218-220 $^{\circ}$ C (分解)。

Anal. Calcd for  $C_{10}H_6F_3N_3O_3 \cdot H_2O$ : C, 41.24 ; H, 2.77 ; N, 14.43.

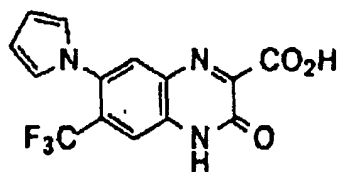
Found : C, 40.96 ; H, 2.70

; N, 14.26.

HR-MS : 273.0337 (-2.4mmu).

## (实施例 165)

3,4-二氢-3-酮-7-(吡咯-1-基)-6-三氟甲基喹喔啉-2-羧酸



向 3,4-二氢-3-酮-7-(吡咯-1-基)-6-三氟甲基喹喔啉-2-羧酸乙酯(67.0mg, 191 $\mu$ mol)的乙醇(2ml)溶液中加入 1N 氢氧化钾水溶液(382 $\mu$ l, 382 $\mu$ mol), 加热回流 1 小



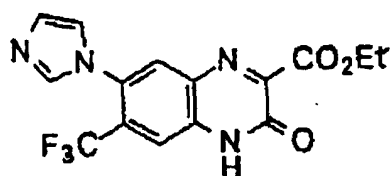
时。冷却后，蒸馏除去溶剂，将得到的残渣溶于水，用4N盐酸调节为pH2。将其用乙酸乙酯萃取，用无水硫酸钠干燥后，蒸馏除去溶剂。向得到的残渣中加入少量的水，过滤收集晶体，用水洗涤后，风干，得到黄褐色粉末状标题化合物52.9mg。收率86%。

mp 136-138°C (分解) .

HR-FAB- : 322.0424 (-1.6mmu).

(实施例 166)

3, 4-二氢-7-咪唑基-3-酮-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸乙酯

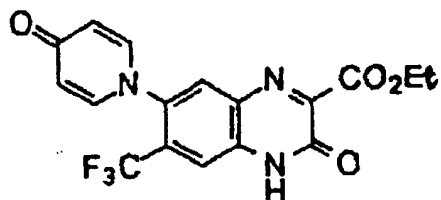


在室温下，向5-咪唑基-4-三氟甲基-1, 2-亚苯基二胺(303mg, 1.25mmol)的乙醇(50ml)溶液中，加入酮基丙二酸二乙酯(210μl, 1.38mmol)，加热回流6小时。减压浓缩反应液至约半量后，过滤收集析出的晶体，用冷乙醇洗涤。减压蒸馏滤液，向得到的残留物中加入少量乙酸乙酯-二异丙基醚的混合液，过滤收集析出的晶体，得到淡黄褐色粉末状标题化合物148mg。收率34%。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.34(3H, t, J =7.4Hz), 4.41(2H, q, J =7.4Hz), 7.14(1H, s), 7.33(1H, s), 7.49(1H, s), 7.93(2H, s), 8.39(1H, s), 13.30(1H, brs).

(实施例 167)

3, 4-二氢-3-酮-7-(4-吡啶酮-1-基)-6-三  
氟甲基喹啉-2-羧酸乙酯

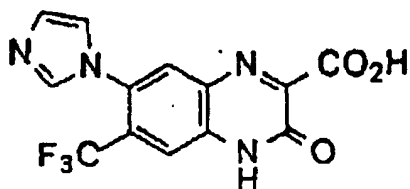


在室温下, 向 4-(4-吡啶酮-1-基)-5-三氟甲基-2-硝基苯胺(210mg, 701 $\mu$ mol)的乙醇(10ml)溶液中, 加入 10% 钨-碳(40.0mg), 常温常压下, 催化加氢 2 小时。用硅藻土过滤除去催化剂, 减压蒸馏滤液。将其溶于乙醇(3ml)后, 加入酮基丙二酸二乙酯(214 $\mu$ l, 1.40mmol), 加热回流 5 小时。浓缩反应液, 将得到的残渣用硅胶柱色谱法[二氯甲烷-乙醇(50:1 $\rightarrow$ 6:1)]精制, 得到淡黄色粉末状标题化合物 158mg。收率 59%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.33(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.41(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 6.19(2H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.72(2H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 8.33(1H, s), 13.32(1H, brs).

(实施例 168)

3, 4-二氢-7-咪唑基-3-酮-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸



在室温下, 向实施例 166 的化合物(141mg, 400 $\mu$ mol)的醋酸(5ml)溶液中加入 6N 盐酸(1ml), 在 80 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 3.5 小时。减

压蒸馏除去溶剂，向得到的残渣中加入乙酸乙酯，用饱和食盐水洗涤后，用无水硫酸钠干燥，减压蒸馏除去溶剂。向得到的残渣中加入少量水，冰水浴下，搅拌 30 分钟，过滤收集析出的晶体，再用水重结晶，得到淡红褐色粉末状标题化合物 48.7mg。收率 38%。

mp 232-234°C (分解)。

Anal. Calcd for  $C_{13}H_7F_3N_4O_3 \cdot 2H_2O$ : C, 43.34 ; H, 3.08 ; N, 15.55.

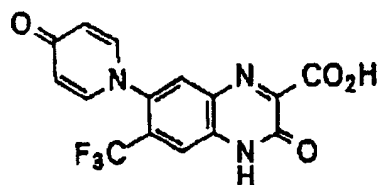
Found : C, 43.20 ; H, 2.70 ;

N, 15.45.

HR-FAB- : 323.0396 (+0.4mmu).

### (实施例 169)

3, 4-二氢-3-酮-7-(4-吡啶酮-1-基)-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸



向实施例 167 的化合物(100mg, 264 $\mu$ mol)的乙醇(3ml)溶液中加入 1N 氢氧化锂水溶液(659 $\mu$ l, 659 $\mu$ mol), 在 50°C 下搅拌 1.5 小时。冷却后, 过滤除去不溶物, 用 3N 盐酸调节为 pH4。过滤收集析出的晶体, 用水洗涤后, 风干, 得到无色粉末状标题化合物 83.0mg。收率 90%。

mp >300°C.

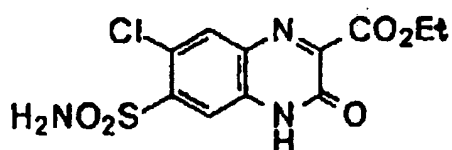
Anal. Calcd for  $C_{15}H_8F_3N_3O_4$  : C, 51.29 ; H, 2.30 ; N, 11.96.

Found : C, 51.27 ; H, 2.46 ; N,

11.62.

(实施例 170)

6-(氨基磺酰基)-7-氯-3,4-二氢-3-酮喹啉  
-2-羧酸乙酯

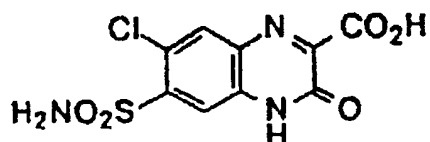


在室温下,向4-氨基-2-氯-5-硝基苯磺酰胺(2.00g, 7.95mmol)的甲醇(40ml)溶液中,加入10%钌-碳(400mg),再加入10%盐酸(6ml),常温常压下,催化加氢2小时。用硅藻土过滤除去催化剂,减压蒸馏除去滤液。将其溶于乙醇(16ml)后,加入酮基丙二酸二乙酯(1.21ml, 7.95mmol),在室温下搅拌5小时。过滤收集析出的晶体,用乙醇洗涤后,用硅胶柱色谱法[己烷-乙酸乙酯=1:2]精制,得到标题化合物288mg。收率11%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.32(3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3.33(3H, s), 4.39(2H, q,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.87(1H, s), 8.01(1H, s), 8.12(1H, s).

(实施例 171)

6-(氨基磺酰基)-7-氯-3,4-二氢-3-酮喹啉  
-2-羧酸



向实施例 170 的化合物(200mg, 603 $\mu\text{mol}$ )的乙醇(6ml)悬

浊液中加入 1N 氢氧化钾水溶液(1.21ml, 1.21mmol), 加热回流 3 小时。向反应液中加入水, 用醋酸调节为 pH4, 蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用合成吸附剂セパビーズ SP850 [水→水-乙醇 (20:1→4:1)] 精制, 得到黄色粉末状标题化合物 58.5mg。收率 32%。

mp 213-214°C (分解)。

Anal. Calcd for  $C_9H_8ClNO_3S \cdot 4/5H_2O$ : C, 33.98; H, 2.41; N, 13.21.

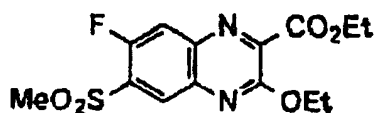
Found: C, 34.15; H, 2.72

; N, 12.96.

HR- FAB- : 303.9837 (+4.2mmu).

(实施例 172)

3-乙氧基-7-氟-6-甲磺酰基喹啉-2-羧酸乙酯

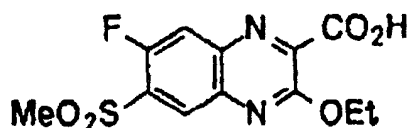


在室温下, 向 3-乙氧基-7-氟-6-甲磺基喹啉-2-羧酸乙酯(450mg, 1.45mmol) 的氯仿(15ml)溶液中加入 3-氟过苯甲酸(715mg, 2.90mmol), 在室温下搅拌 3 小时。在反应液中加入氢氧化钙, 搅拌 10 分钟后, 使用硅藻土过滤除去不溶物, 减压蒸馏滤液。用硅胶柱色谱法 [二氯甲烷] 精制得到的残渣, 得到无色固体状标题化合物 496mg。收率是定量的。

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 1.47(3H, t,  $J = 6.9$ Hz), 1.50(3H, t,  $J = 6.9$ Hz), 3.33(3H, s), 4.54(2H, q,  $J = 6.9$ Hz), 4.61(2H, q,  $J = 6.9$ Hz), 7.89(1H, d,  $J = 10.3$ Hz), 8.52(1H, d,  $J = 6.9$ Hz).

(实施例 173)

## 3-乙氧基-7-氟-6-甲磺酰基喹啉-2-羧酸

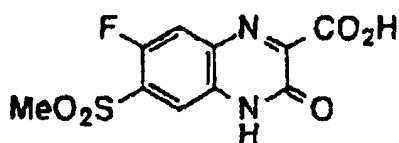


在室温下，向实施例 172 的化合物(262mg, 765 $\mu$ mol)的乙醇(8ml)溶液中加入 1N 氢氧化钾水溶液(1.53ml, 1.53mmol)，加热回流 1.5 小时。在反应液中加入水，用浓盐酸调节为 pH3，用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸钠干燥有机层后，减压蒸馏除去溶剂，得到黄褐色粉末状标题化合物 199mg。收率 83%。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.56(3H, t,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 3.35(3H, s), 4.70(2H, q,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 7.93(1H, d,  $J = 9.3\text{Hz}$ ), 8.58(1H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ).

## (实施例 174)

## 3, 4-二氢-7-氟-6-甲磺酰基-3-酮喹啉-2-羧酸



在室温下，向实施例 173 的化合物(149mg, 474 $\mu$ mol)的醋酸(3ml)溶液中加入浓盐酸(1.5ml)，在室温下搅拌 24 小时，减压蒸馏反应液。用合成吸附剂セパビーズ SP850 [水 $\rightarrow$ 水-乙腈(20:1 $\rightarrow$ 4:1)]精制得到的残渣，得到黄色粉末状标题化合物 37.2mg。收率 27%。

mp 190-192 $^{\circ}\text{C}$ .

Anal. Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}_5\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$  : C, 39.48 ; H, 2.98 ; N, 9.21.

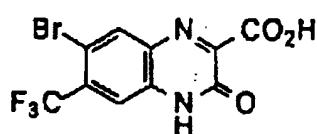
Found : C, 39.60 ; H, 2.62

; N, 9.01.

HR- FAB- : 286.0089 (+2.9mmu).

(实施例 175)

7-溴-3,4-二氢-3-酮-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸



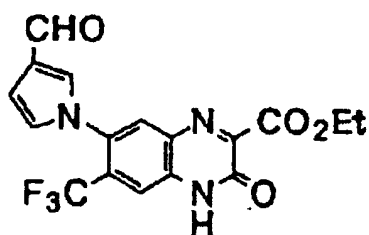
在 7-溴-3,4-二氢-3-酮-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸乙酯(120mg, 329 $\mu$ mol)的乙醇(4ml)溶液中加入 1N 氢氧化钾水溶液(1.32ml, 1.32mmol), 再加入水(2ml), 加热回流 30 分钟。用冰冷却后, 用 1.2N 盐酸调节为 pH4, 过滤收集析出的晶体, 用水洗涤后风干, 得到黄褐色粉末状标题化合物 91.0mg。收率 82%。

mp 210-212 $^{\circ}$ C (分解)。

HR- MS : 335.9358 (+0.1mmu).

(实施例 176)

3,4-二氢-7-(3-甲酰基吡咯-1-基)-3-酮-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸乙酯

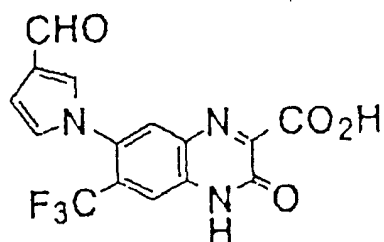


在实施例 73 的化合物(2.00g, 5.25mmol)的 1, 4-二氧六环(100ml)溶液中加入 2, 3-二氯-5, 6-二氰醌(1.25g, 5.50mmol), 在室温下搅拌 3 小时。过滤除去析出的晶体, 蒸馏除去溶剂, 用硅胶柱色谱法 [乙酸乙酯-己烷 = 2:1] 精制得到的残渣, 得到黄色无定形的标题化合物 1.88g。收率 94%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.33(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.41(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 6.66(1H, dd,  $J = 3.4, 1.5\text{Hz}$ ), 7.13(1H, s), 7.79(1H, s), 7.88(1H, s), 8.15(1H, s), 9.79(1H, s), 13.28(1H, s).

(实施例 177)

3, 4-二氢-7-(3-甲酰基吡咯-1-基)-3-酮-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸



在实施例 176 的化合物(142mg, 375 $\mu\text{mol}$ )的乙醇(7.5ml)溶液中加入 1N 氢氧化钾水溶液(825 $\mu\text{l}$ , 825 $\mu\text{mol}$ ), 加热回流 1 小时。冷却后, 蒸馏除去溶剂, 溶解于少量水中之后, 用 4N 盐酸调节为 pH2。过滤收集析出的晶体, 用水洗涤后风干, 得到黄褐色粉末状标题化合物 83.2mg。收率 61%。

mp 158-160 $^{\circ}\text{C}$  (分解)。

Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_6 \cdot 2/3\text{H}_2\text{O}$  : C, 49.59 ; H, 2.59 ; N, 11.57.

Found : C, 49.43 ; H, 2.7

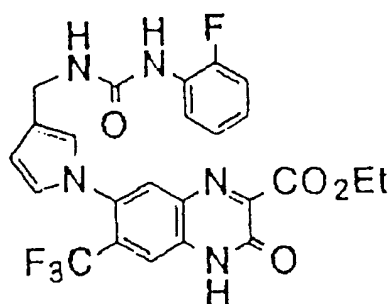
3 ; N, 11.34.

HR-FAB+ : 352.0536 (-0.9mmu).



## (实施例 178)

3, 4-二氢-7-(3-(((2-氟苯基)氨基羰基氨基)甲基)吡咯-1-基)-3-酮-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸乙酯

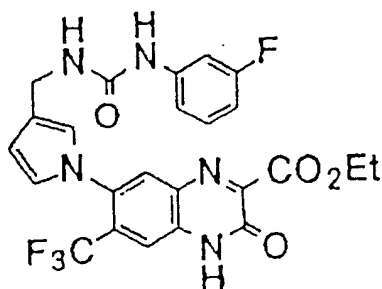


在室温下，向实施例 74 的化合物(180mg, 430 $\mu$ mol)的 N, N-二甲基甲酰胺(4.3ml)溶液中加入三乙胺(89.9 $\mu$ l, 645 $\mu$ mol)，再加入异氰酸 2-氟苯基酯(57.9 $\mu$ l, 516 $\mu$ mol)，在相同温度下搅拌 4 小时。将反应液注入到水(50ml)中，用乙酸乙酯萃取，用无水硫酸钠干燥后，蒸馏除去溶剂。在得到的残渣中加入二氯甲烷，过滤收集析出的晶体，用二氯甲烷洗涤后风干，得到黄色粉末状的标题化合物与四氢喹啉型化合物的混合物(约 3:2)111mg。将其溶解于 1, 4-二氧六环(4ml)后，加入 2, 3-二氯-5, 6-二氯醌(23.6mg, 104 $\mu$ mol:相应于产物的比增减用量)，加热回流 1 小时。冷却后，过滤除去析出的晶体，蒸馏除去溶剂。在得到的残渣中加入二氯甲烷，过滤收集析出的晶体，用二氯甲烷洗涤后风干，得到黄褐色粉末状标题化合物 75.5mg。收率 34%。  
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.32(3H, t,  $J$  =6.9Hz), 4.19(2H, d,  $J$  =5.4Hz), 4.40(2H, q,  $J$  =6.9Hz), 6.24(1H, t,  $J$  =2.0Hz), 6.83(1H, d,  $J$  =5.4Hz), 6.89-6.94(1H, m), 6.920(1H, s), 6.9

24(1H, s), 7.08(1H, t, J =7.8Hz), 7.14-7.19(1H, m), 7.75(1H, s), 7.92(1H, s), 8.14-8.19(1H, m), 8.33(1H, d, J =2.4Hz), 13.22(1H, s).

(实施例 179)

3, 4-二氢-7-(3-(((3-氟苯基)氨基羰基氨基)甲基)吡咯-1-基)-3-酮-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸乙酯

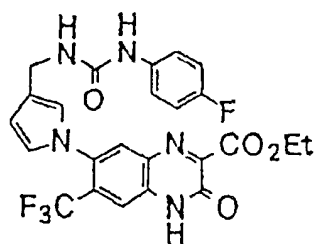


使用实施例 74 的化合物(180mg, 430 $\mu$ mol)和异氰酸 3-氟苯基酯(58.9 $\mu$ l, 516 $\mu$ mol), 按照与实施例 178 相同的方法, 得到黄褐色粉末状标题化合物 95.9mg。收率 43%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.32(3H, t, J =6.8Hz), 4.18(2H, d, J =5.4Hz), 4.40(2H, q, J =6.8Hz), 6.24(1H, t, J =2.0Hz), 6.41(1H, d, J =5.4Hz), 6.69(1H, td, J =8.3, 2.5Hz), 6.910(1H, s), 6.914(1H, s), 7.00-7.02(1H, m), 7.23(1H, dd, J =15.2, 8.3Hz), 7.47(1H, dt, J =12.7, 2.5Hz), 7.75(1H, s), 7.91(1H, s), 8.72(1H, s), 13.22(1H, s).

(实施例 180)

3, 4-二氢-7-(3-(((4-氟苯基)氨基羰基氨基)甲基)吡咯-1-基)-3-酮-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸乙酯

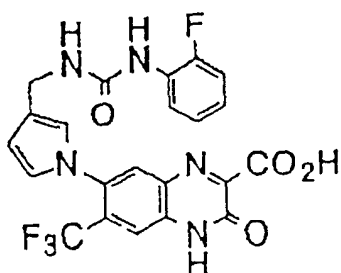


使用实施例 74 的化合物(180mg, 430 $\mu$ mol)和异氰酸 4-氟苯基酯(58.7 $\mu$ l, 516 $\mu$ mol), 按照与实施例 178 相同的方法, 得到黄褐色粉末状标题化合物 132mg。收率 59%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.32(3H, t,  $J$  =6.8Hz), 4.17(2H, d,  $J$  =5.4Hz), 4.40(2H, q,  $J$  =6.8Hz), 6.24(1H, t,  $J$  =2.0Hz), 6.30(1H, d,  $J$  =5.4Hz), 6.90(1H, s), 6.91(1H, s), 7.03-7.08 (2H, m), 7.38-7.41(2H, m), 7.75(1H, s), 7.91(1H, s), 8.49(1H, s), 13.22(1H, s).

(实施例 181)

3, 4-二氢-7-(3-(((2-氟苯基)氨基羰基氨基)甲基)吡咯-1-基)-3-酮-6-三氟甲基喹唑啉-2-羧酸



在实施例 178 的化合物(74.0mg, 143 $\mu$ mol)的乙醇(3ml)溶液中加入 1N 氢氧化钾水溶液(715 $\mu$ l, 715 $\mu$ mol), 加热回流 1 小时。冷却后, 蒸馏除去溶剂, 溶解于少量水后, 用 4N 盐酸调节为 pH2。过滤收集析出的晶体, 用水洗涤后风干, 得到黄褐色粉末状标题

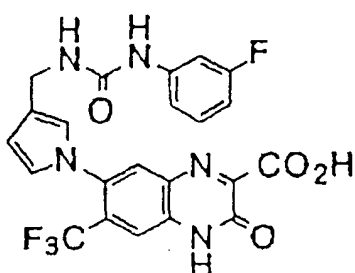
化合物 37.1mg。收率 53%。

mp 177-179°C.

HR-FAB- : 488.0985 (-0.9mmu).

(实施例 182)

3, 4-二氢-7-(3-(((3-氟苯基)氨基羰基氨基)甲基)吡咯-1-基)-3-酮-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸



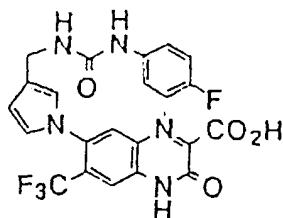
使用实施例 179 的化合物(131mg, 253 $\mu$ mol), 按照与实施例 181 相同的方法, 得到黄褐色粉末状标题化合物 73.6mg。收率 83%。

mp 169-171°C.

HR-FAB- : 488.0991 (+0.9mmu).

(实施例 183)

3, 4-二氢-7-(3-(((4-氟苯基)氨基羰基氨基)甲基)吡咯-1-基)-3-酮-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸



使用实施例 180 的化合物(94.4mg, 182 $\mu$ mol), 按照与实施例 181 相同的方法, 得到黄褐色粉末状标题化合物 90.3mg。收

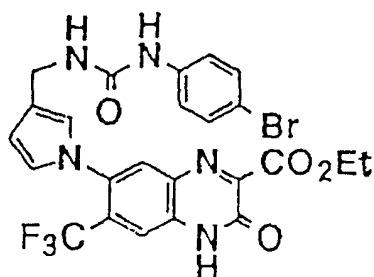
率 73%。

mp 168-170°C.

HR-FAB- : 488.0985 (+0.3mmu).

(实施例 184)

7 -- (3 -- (((4 -- 溴苯基)氨基羰基氨基)甲基)吡咯 -- 1 -- 基) -- 3, 4 -- 二氢 -- 3 -- 酮 -- 6 -- 三氟甲基喹啉 -- 2 -- 羧酸乙酯

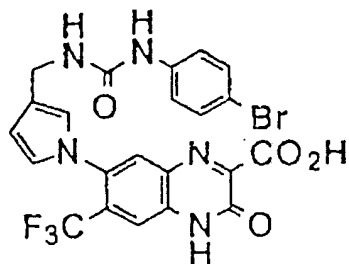


在实施例 74 的化合物(200mg, 478 $\mu$ mol)的 N, N-二甲基甲酰胺(5ml)溶液中加入异氰酸 4-溴苯基酯(113mg, 573 $\mu$ mol), 再加入三乙胺(99.9 $\mu$ l, 717 $\mu$ mol), 在 60 °C 下搅拌 1 小时。在反应液中加入三乙胺(666 $\mu$ l, 4.78mmol), 再搅拌 4 小时后, 蒸馏除去溶剂。在得到的残渣中加入水, 用乙酸乙酯萃取, 用无水硫酸钠干燥, 蒸馏除去溶剂。用硅胶柱色谱法 [二氯甲烷-乙醇 = 20:1] 精制得到的残渣, 得到黄色粉末状标题化合物 154mg。收率 56%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.32(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.17(2H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 4.40(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 6.24(1H, t,  $J = 2.0\text{Hz}$ ), 6.37(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 6.90(1H, s), 6.91(1H, s), 7.38(4H, s), 7.75(1H, s), 7.90(1H, s), 8.62(1H, s), 13.00-13.40(1H, br).

(实施例 185)

7-(3-(((4-溴苯基)氨基羰基氨基)甲基)吡咯-1-基)-  
-3,4-二氢-3-酮-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸



在实施例 184 的化合物(152mg, 263 $\mu$ mol)的乙醇(5ml)溶液中加入 1N 氢氧化钠水溶液(789 $\mu$ l, 789 $\mu$ mol), 加热回流 1 小时。蒸馏除去溶剂后, 加入水, 用 4N 盐酸调节为 pH2。过滤收集析出的晶体, 依次用水、氯仿洗涤后风干, 得到黄褐色粉末状标题化合物 133mg。收率 88%。

mp 196-198 $^{\circ}$ C (分解)。

Anal. Calcd for  $C_{22}H_{15}BrF_3N_5O_4 \cdot 4/3H_2O$  : C, 46.01 ; H, 3.10 ; N, 12.19.

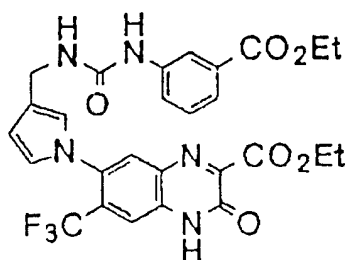
Found : C, 45.84 ; H, 2.8

2 ; N, 12.02.

HR-FAB- : 548.0144 (-3.7mmu).

(实施例 186)

3,4-二氢-7-(3-(((3-乙氧基羰基苯基)氨基羰基氨基)甲基)吡咯-1-基)-3-酮-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸乙酯



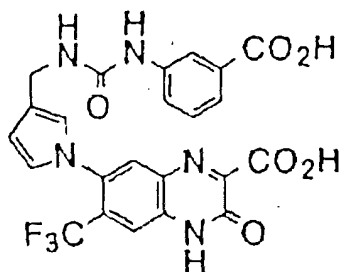
在实施例 74 的化合物(200mg, 478 $\mu$ mol)的 N, N-二甲基甲酰胺(5ml)溶液中加入 3-异氰酸盐安息香酸乙酯(94.9 $\mu$ l, 573 $\mu$ mol), 再加入三乙胺(99.9 $\mu$ l, 717 $\mu$ mol), 在室温下搅拌 3 小时。在反应液中加入水, 用乙酸乙酯萃取, 用无水硫酸钠干燥后, 蒸馏除去溶剂。在得到的残渣中加入二氯甲烷, 过滤收集析出的晶体, 用二氯甲烷洗涤后风干。将其溶解于 N, N-二甲基甲酰胺(5ml), 加入三乙胺(666 $\mu$ l, 4.78mmol), 在 80 $^{\circ}$ C 下搅拌 4 小时。蒸馏除去溶剂, 用硅胶柱色谱法 [二氯甲烷-乙醇=20:1] 精制得到的残渣, 得到淡黄色粉末状标题化合物 63.0mg。收率 23%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.31(3H, t,  $J$  = 6.9Hz), 1.32(3H, t,  $J$  = 7.3Hz), 4.19(2H, d,  $J$  = 5.4Hz), 4.30(2H, q,  $J$  = 6.9Hz), 4.40(2H, q,  $J$  = 7.3Hz), 6.24(1H, t,  $J$  = 2.0Hz), 6.36(1H, d,  $J$  = 5.4Hz), 6.91(2H, d,  $J$  = 2.0Hz), 7.36(1H, t,  $J$  = 7.8Hz), 7.49(1H, d,  $J$  = 7.8Hz), 7.61(1H, dd,  $J$  = 8.3, 1.0Hz), 7.75(1H, s), 7.91(1H, s), 8.09(1H, t,  $J$  = 2.0Hz), 8.75(1H, s), 13.22(1H, s).

HR-FAB- : 570.1626 (+2.6mmu).

(实施例 187)

7-(3-(((3-羧基苯基)氨基羰基氨基)甲基)吡咯-1-基)-3, 4-二氢-3-酮-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸



在实施例 186 的化合物(60.0mg, 105 $\mu$ mol)的乙醇(2ml)溶液中加入 1N 氢氧化钠水溶液(525 $\mu$ l, 525 $\mu$ mol), 加热回流 1 小时。蒸馏除去溶剂后, 加入水, 用 4N 盐酸调节为 pH3。过滤收集析出的晶体, 用水洗涤后风干, 得到黄色粉末状标题化合物 50.7mg。收率 88%。

mp >300°C.

Anal. Calcd for  $C_{23}H_{16}F_3N_5O_6 \cdot 2H_2O$  : C, 50.10 ; H, 3.66 ; N, 12.70.

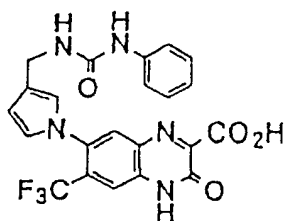
Found : C, 50.21 ; H, 3.6

7 ; N, 12.71.

HR-FAB- : 514.1017 (+4.3mmu).

(实施例 188)

3, 4-二氢-3-酮-7-(3-((苯基氨基羰基氨基)甲基)吡咯-1-基)-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸



在实施例 74 的化合物(200mg, 478 $\mu$ mol)的 N, N-二甲基甲酰胺(5ml)溶液中加入异氰酸苯基酯(62.3 $\mu$ l, 573 $\mu$ mol), 再加入三乙胺(99.9 $\mu$ l, 717 $\mu$ mol), 在 60 °C 下搅拌 1 小时。在反应液中加入三乙胺(666 $\mu$ l, 4.78mmol), 再搅拌 4 小时后, 蒸馏除去溶剂。在得到的残渣中加入水, 用乙酸乙酯萃取, 用无水硫酸钠干燥后, 蒸馏除去溶剂。用硅胶柱色谱法[二氯甲烷-乙醇 = 20:1]精制得到的残渣。将其溶解于乙醇(5ml)后, 加入 1N 氢氧化钠水



溶液(1.43ml, 1.43mmol), 加热回流 1 小时。蒸馏除去溶剂后, 加入水, 用 4N 盐酸调节为 pH2。过滤收集析出的晶体, 依次用水、氯仿洗涤后风干, 得到黄色粉末状标题化合物 108mg。收率 47%。

mp >300°C.

Anal. Calcd for  $C_{22}H_{16}F_3N_5O_4 \cdot 1/2H_2O$  : C, 55.00 ; H, 3.57 ; N, 14.58.

Found : C, 54.95 ; H, 3.6

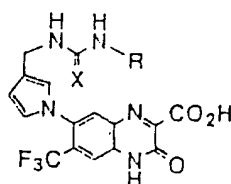
9 ; N, 14.32.

HR-FAB- : 470.1058 (-1.8mmu).

### (实施例 189 ~ 205)

采用与实施例 188 相同的方法, 得到下述表 11 记载的化合物。

表 11



实施例	R	X	实施例	R	X	实施例	R	X
189		O	195		O	201		O
190		O	196		O	202		O
191		O	197		O	203		O
192		O	198		O	204	i-Bu	O
193		O	199		O	205		S
194		O	200		O			

(实施例 189)

mp 165-167 °C .

HR-FAB-:548.0154(-2.7mmu).

(实施例 190)

mp 207-209 °C .

HR-FAB-:548.0226(+4.5mmu).

(实施例 191)

mp 198-200 °C

Anal. Calcd for  $C_{22}H_{15}ClF_3N_5O_4 \cdot 4/3H_2O$ :C,49.87;H,  
3.36; N,13.22.

Found: C,49.94;H,3.1

2;N,13.01.

HR-FAB-:504.0683(-0.3mmu).

(实施例 192)

mp>300 °C

Anal. Calcd for  $C_{23}H_{15}F_6N_5O_4 \cdot 6/5H_2O$ :C,49.24;H,3.  
10; N,12.48.

Found: C,49.18;H,3.0

9;N,12.38.

HR-FAB-:538.0934(-1.6mmu).

(实施例 193)

mp 194-196 °C .

HR-FAB-:538.0938(-1.2mmu).

(实施例 194)

mp 183-185 °C .

Anal. Calcd for  $C_{23}H_{18}F_3N_5O_4 \cdot H_2O$  : C, 54.87 ; H, 4.00  
; N, 13.91.

Found : C, 54.88 ; H, 3.9

2 ; N, 13.79.

HR-FAB- : 484.1262 (+2.9mmu).

(实施例 195)

mp 198-200°C.

Anal. Calcd for  $C_{23}H_{18}F_3N_5O_5 \cdot 3/2H_2O$  : C, 52.28 ; H, 4.  
01 ; N, 13.25.

Found : C, 51.97 ; H, 3.6

6 ; N, 13.07.

HR-FAB- : 500.1165 (-1.6mmu).

(实施例 196)

mp 235-237°C.

Anal. Calcd for  $C_{25}H_{22}F_3N_5O_4 \cdot 3/2H_2O$  : C, 55.55 ; H, 4.  
66 ; N, 12.96.

Found : C, 55.64 ; H, 4.3

3 ; N, 12.69.

HR-FAB- : 512.1569 (+2.4mmu).

(实施例 197)

mp >300°C.

Anal. Calcd for  $C_{24}H_{18}F_3N_5O_6 \cdot 5/3H_2O$  : C, 51.52 ; H, 3.  
84 ; N, 12.52.

Found : C, 51.78 ; H, 3.7

4 ; N, 12.13.

HR-FAB- : 528.1124 (-0.7mmu).

## (实施例 198)

mp 277-279°C (分解)

HR-FAB- : 528.1143 (+1.2mmu).

## (实施例 199)

mp 189-191°C.

HR-FAB- : 515.0917 (-1.0mmu).

## (实施例 200)

mp 195-197°C.

HR-FAB- : 538.0300 (+0.4mmu).

## (实施例 201)

mp 223-225°C.

Anal. Calcd for  $C_{26}H_{18}F_3N_5O_4 \cdot 5/4H_2O$  : C, 57.41 ; H, 3.80 ; N, 12.87.

Found : C, 57.64 ; H, 3.69 ; N

, 12.49.

HR-FAB- : 520.1235 (+0.2mmu).

## (实施例 202)

mp 162-164°C.

HR-FAB- : 484.1227 (-0.6mmu).

## (实施例 203)

mp 218-220°C.

HR-FAB- : 476.1571 (+2.5mmu).

## (实施例 204)

mp &gt;300°C.

HR-FAB- : 450.1408 (+1.9mmu).

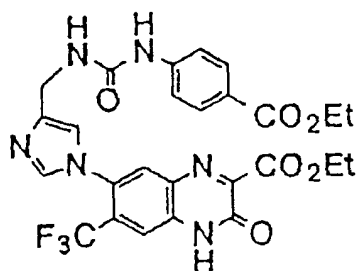
## (实施例 205)

mp 198-200°C.

HR-FAB- : 486.0858 (+1.1mmu).

(实施例 206)

3, 4-二氢-7-(4-(((4-乙氧基羰基苯基)氨基羰基氨基)甲基)咪唑-1-基)-3-酮-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸乙酯

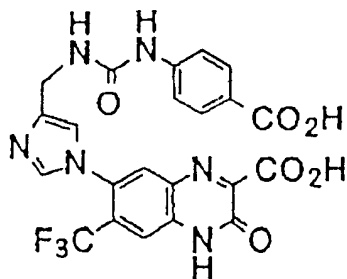


在 3-(4-(((4-乙氧基羰基苯基)氨基羰基氨基)甲基)咪唑-1-基)-4-三氟甲基-1, 2-亚苯基二胺(500mg, 1.08mmol)的乙醇(30ml)溶液中, 加入酮基丙二酸二乙酯(260 $\mu$ l, 1.70mmol), 加热回流 3 小时后, 再追加酮基丙二酸二乙酯(130 $\mu$ l, 852 $\mu$ mol), 再加热回流 2 小时。减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法 [二氯甲烷-甲醇 = 30:1] 精制得到的残渣, 得到黄色粉末状标题化合物 210mg。收率 34%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.30(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.32(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.20-4.32(4H, m), 4.40(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 6.61(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 7.30(1H, s), 7.52(2H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.78(1H, s), 7.827(1H, s), 7.833(2H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 8.09(1H, s), 8.26(1H, s), 13.26(1H, s).

(实施例 207)

7-(4-(((4-羧基苯基)氨基羰基氨基)甲基)咪唑-1-基)-  
-3,4-二氢-3-酮-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸



在实施例 206 的化合物(207mg, 362 $\mu$ mol)的乙醇(5ml)悬浊液中加入氢氧化锂 1 水合物(76.0mg, 1.81mmol)的水(5ml)溶液, 在 80 °C 下搅拌 2 小时后, 加入氢氧化锂 1 水合物(76.0mg, 1.81mmol)的水(5ml)溶液, 再在 90 °C 下搅拌 30 分钟。将反应液减压浓缩至约半量后, 在冰水浴条件下用 1N 盐酸调节至 pH2。过滤析出的晶体, 用水洗涤后风干, 得到黄褐色粉末状标题化合物 155mg。收率 76%。

mp 255°C (分解)。

Anal. Calcd for  $C_{22}H_{15}F_3N_6O_6 \cdot HCl \cdot 3/5H_2O$  : C, 46.88 ; H, 3.08 ; N, 14.91.

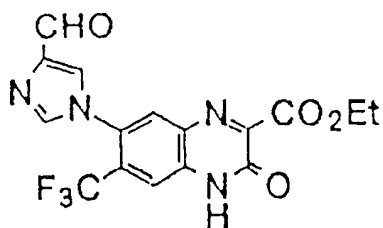
Found : C, 47.02 ; H, 3.22

; N, 14.63.

HR-FAB- : 515.0919 (-0.8mmu).

(实施例 208)

3,4-二氢-7-(4-甲酰基咪唑-1-基)-3-酮-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸乙酯

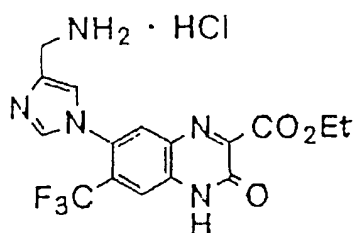


在实施例 81 的化合物(1.75g, 4.58mmol)的 1, 4-二氧六环(50ml)悬浊液中加入二氧化锰(1.99g, 22.9mmol), 加热回流 24 小时后, 加入二氧化锰(1.99g, 22.9mmol), 再加热回流 10 小时。冷却后, 使用硅藻土过滤除去二氧化锰, 蒸馏除去溶剂。在得到的残渣中加入异丙基醚, 过滤收集晶体, 用异丙基醚洗涤后风干, 得到黄色粉末状标题化合物 895mg。收率 51%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.32(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.38(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.76(1H, s), 8.11(1H, s), 8.18(1H, s), 8.35(1H, s), 9.84(1H, s).

(实施例 209)

7-(4-(氨基甲基)咪唑-1-基)-3-酮-1, 2, 3, 4-四氢-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸乙酯盐酸盐



在实施例 208 的化合物(890mg, 2.34mmol)的乙醇(20ml)悬浊液中加入羟胺盐酸盐(325mg, 4.68mmol)和醋酸钠(384mg, 4.68mmol), 加热回流 4 小时。冷却后, 使用硅藻土过滤除去不溶物, 蒸馏除去溶剂。用硅胶柱色谱法[二氯甲烷-乙醇 = 10:1]精制得到的残渣, 得到淡黄色粉末。将其溶解于乙醇(10ml)后, 加入 10%钨-碳(100mg), 再加入浓盐酸(0.5ml), 在室温、氢气流(4 大气压)下, 搅拌 2 小时。使用硅藻土过滤除去催化剂, 蒸馏除去溶剂。在得到的残渣中加入乙酸乙酯, 过滤收集晶体, 用乙酸乙酯洗涤后风干, 得到淡黄色粉末状标题化合物 556mg。

收率 57%。

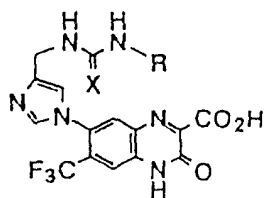
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.18(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.15(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.86(1H, s), 7.21(1H, s), 7.59(1H, s), 7.83(1H, s), 8.20-8.40(4H, br), 11.13(1H, s).

HR-FAB+ : 384.1255 (-2.9mmu).

(实施例 210 ~ 214)

使用实施例 209 的化合物, 采用与实施例 188 相同的方法, 得到下述表 12 记载的化合物。

表 12



实施例	R	实施例	R
210		213	
211		214	
212			

(实施例 210)

mp 224-226°C.

HR-FAB- : 471.1030 (+0.1mmu).

(实施例 211)

mp 220-222°C.

HR-FAB- : 549.0111 (-2.3mmu).

(实施例 212)

mp 21-221°C.

HR-FAB- : 485.1172 (-1.4mmu).

(实施例 213)

mp 210-212°C.

HR-FAB- : 501.1155 (+2.1mmu).



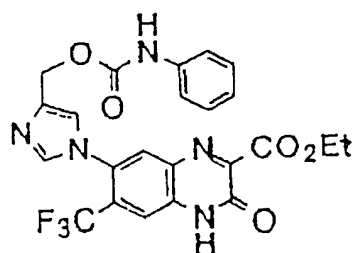
(实施例 214)

mp 212-214°C.

HR-FAB- : 521.1146 (-3.9mmu).

(实施例 215)

3, 4-二氢-3-酮-7-((4-(N-苯基氨基甲酰氧基)甲基)咪唑-1-基)-6-三氟甲基喹喔啉-2-羧酸乙酯



在实施例 81 的化合物(200mg, 523 $\mu$ mol)的 N, N-二甲基甲酰胺(2ml)溶液中加入苯酚异氰酸酯(114 $\mu$ l, 1.05mmol), 在 60°C 下搅拌 2 小时。蒸馏除去溶剂, 在得到的残渣中加入乙醇, 过滤除去不溶物后, 蒸馏除去溶剂。用硅胶柱色谱法 [乙酸乙酯-己烷(1:1 $\rightarrow$ 3:1)] 精制得到的残渣, 得到黄色粉末状标题化合物 120mg。收率 46%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.32(3H, t, J =6.8Hz), 4.40(2H, q, J =6.8Hz), .5.08(2H, s), 6.98(1H, t, J =7.3Hz), 7.27(1H, t, J =7.3Hz), 7.53(1H, s), 7.48(2H, d, J =7.3Hz), 7.78(1H, s), 7.88(1H, s), 8.12(1H, s), 9.77(1H, s), 13.30(1H, brs).

(实施例 216 ~ 231)

按照与实施例 215 相同的方法, 制得下述表 13 记载的化合物。

表 13



实施例	R	实施例	R	实施例	R
216		222		228	
217		223		229	
218		224		230	
219		225		231	
220		226			
221		227			

## (实施例 216)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.33(3H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 4.40(2H, q,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 5.07(2H, s), 7.12(1H, dt,  $J = 1.5, 7.8\text{Hz}$ ), 7.37(1H, dt,  $J = 1.5, 7.8\text{Hz}$ ), 7.51(1H, s), 7.52(1H, dd,  $J = 1.5, 7.8\text{Hz}$ ), 7.64(1H, dd,  $J = 1.5, 7.8\text{Hz}$ ), 7.78(1H, s), 7.88(1H, s), 8.13(1H, s), 9.12(1H, s), 13.30(1H, brs).

## (实施例 217)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.32(3H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 4.40(2H, q,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 5.09(2H, s), 7.18(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.25(1H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.43(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.54(1H, s), 7.76(1H, s), 7.78(1H, s), 7.88(1H, s), 10.01(1H, s), 13.29(1H, brs).

## (实施例 218)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 1.32(3\text{H}, \text{t}, J = 6.8\text{Hz}), 4.40(2\text{H}, \text{q}, J = 6.8\text{Hz}), 5.08(2\text{H}, \text{s}), 7.46(4\text{H}, \text{s}), 7.53(1\text{H}, \text{s}), 7.78(1\text{H}, \text{s}), 7.88(1\text{H}, \text{s}), 8.11(1\text{H}, \text{s}), 9.95(1\text{H}, \text{s}), 13.29(1\text{H}, \text{brs}).$

(实施例 219)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 1.33(3\text{H}, \text{t}, J = 6.8\text{Hz}), 4.40(2\text{H}, \text{q}, J = 6.8\text{Hz}), 5.08(2\text{H}, \text{s}), 7.11-1.26(3\text{H}, \text{m}), 7.51(1\text{H}, \text{s}), 7.60-7.67(1\text{H}, \text{m}), 7.79(1\text{H}, \text{s}), 7.88(1\text{H}, \text{s}), 8.12(1\text{H}, \text{s}), 9.45(1\text{H}, \text{s}), 13.30(1\text{H}, \text{brs}).$

(实施例 220)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 1.32(3\text{H}, \text{t}, J = 6.8\text{Hz}), 4.40(2\text{H}, \text{q}, J = 6.8\text{Hz}), 5.08(2\text{H}, \text{s}), 7.34(1\text{H}, \text{d}, J = 8.8\text{Hz}), 7.50(2\text{H}, \text{d}, J = 8.8\text{Hz}), 7.53(1\text{H}, \text{s}), 7.78(1\text{H}, \text{s}), 7.88(1\text{H}, \text{s}), 8.11(1\text{H}, \text{s}), 9.94(1\text{H}, \text{s}), 13.28(1\text{H}, \text{brs}).$

(实施例 221)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 1.32(3\text{H}, \text{t}, J = 7.3\text{Hz}), 4.39(2\text{H}, \text{q}, J = 6.8\text{Hz}), 5.11(2\text{H}, \text{s}), 7.22(1\text{H}, \text{s}), 7.53(2\text{H}, \text{s}), 7.55(1\text{H}, \text{s}), 7.77(1\text{H}, \text{s}), 7.88(1\text{H}, \text{s}), 8.09(1\text{H}, \text{s}), 10.24(1\text{H}, \text{s}), 13.32(1\text{H}, \text{brs}).$

(实施例 222)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 1.33(3\text{H}, \text{t}, J = 7.3\text{Hz}), 4.40(2\text{H}, \text{q}, J = 7.3\text{Hz}), 5.50(2\text{H}, \text{s}), 7.45(1\text{H}, \text{t}, J = 7.8\text{Hz}), 7.48(1\text{H}, \text{s}), 7.50(1\text{H}, \text{d}, J = 7.8\text{Hz}), 7.68(1\text{H}, \text{t}, J = 7.8\text{Hz}), 7.72(1\text{H}, \text{d}, J = 7.8\text{Hz}), 7.78(1\text{H}, \text{s}), 7.87(1\text{H}, \text{s}), 8.11(1\text{H}, \text{s}), 9.22(1\text{H}, \text{s}), 13.30(1\text{H}, \text{brs}).$

(实施例 223)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 1.32(3\text{H}, \text{t}, J = 6.8\text{Hz}), 4.40(2\text{H}, \text{q}, J$

=6.8Hz), 5.12(2H, s), 7.54(1H, s), 7.65(2H, d, J =8.8Hz), 7.69(2H, d, J =8.8Hz), 7.78(1H, s), 7.88(1H, s), 8.10(1H, s), 10.23(1H, s), 13.30(1H, brs).

(实施例 224)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$  : 1.32(3H, t, J =7.3Hz), 2.23(3H, s), 4.40(2H, q, J =7.3Hz), 5.06(2H, s), 7.07(2H, d, J =8.3Hz), 7.35(2H, d, J =8.3Hz), 7.51(1H, s), 7.78(1H, s), 7.87(1H, s), 8.11(1H, s), 9.65(1H, s), 13.28(1H, brs).

(实施例 225)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$  : 1.32(3H, t, J =7.3Hz), 4.39(2H, q, J =7.3Hz), 5.05(2H, s), 6.86(2H, d, J =8.8Hz), 7.37(2H, d, J =8.8Hz), 7.50(1H, s), 7.76(1H, s), 7.86(1H, s), 8.07(1H, s), 9.57(1H, s), 13.27(1H, brs).

(实施例 226)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$  : 1.17(3H, t, J =7.3Hz), 1.32(3H, t, J =7.3Hz), 3.57(2H, s), 4.06(2H, q, J =7.3Hz), 4.40(2H, q, J =7.3Hz), 5.07(2H, s), 7.16(2H, d, J =8.3Hz), 7.41(2H, d, J =8.3Hz), 7.52(1H, s), 7.78(1H, s), 7.87(1H, s), 8.11(1H, s), 9.76(1H, s), 13.30(1H, brs).

(实施例 227)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$  : 1.32(3H, t, J =6.8Hz), 3.61(3H, s), 3.62(2H, s), 4.40(2H, q, J =6.8Hz), 5.08(2H, s), 6.89(1H, d, J =7.3Hz), 7.22(1H, t, J =7.3Hz), 7.36(1H, d, J =7.3Hz), 7.41(1H, s), 7.52(1H, s), 7.78(1H, s), 7.87(1H, s), 8.12(1H, s), 9.79(1H, s), 13.29(1H, brs).

(实施例 228)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 1.31(3\text{H}, \text{t}, J = 6.8\text{Hz}), 1.32(3\text{H}, \text{t}, J = 7.3\text{Hz}), 4.31(2\text{H}, \text{q}, J = 6.8\text{Hz}), 4.40(2\text{H}, \text{q}, J = 7.3\text{Hz}), 5.10(2\text{H}, \text{s}), 7.43(1\text{H}, \text{t}, J = 7.8\text{Hz}), 7.54(1\text{H}, \text{s}), 7.59(1\text{H}, \text{d}, J = 7.8\text{Hz}), 7.69(1\text{H}, \text{d}, J = 7.8\text{Hz}), 7.78(1\text{H}, \text{s}), 7.88(1\text{H}, \text{s}), 8.12(1\text{H}, \text{s}), 8.19(1\text{H}, \text{s}), 10.03(1\text{H}, \text{s}), 13.30(1\text{H}, \text{brs}).$

(实施例 229)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 1.33(3\text{H}, \text{t}, J = 6.8\text{Hz}), 4.40(2\text{H}, \text{q}, J = 6.8\text{Hz}), 5.12(2\text{H}, \text{s}), 7.46-7.55(4\text{H}, \text{m}), 7.59-7.66(1\text{H}, \text{m}), 7.74(1\text{H}, \text{d}, J = 7.8\text{Hz}), 7.79(1\text{H}, \text{s}), 7.88-7.98(1\text{H}, \text{m}), 7.90(1\text{H}, \text{s}), 8.05-8.10(1\text{H}, \text{m}), 8.13(1\text{H}, \text{s}), 9.68(1\text{H}, \text{s}), 13.30(1\text{H}, \text{brs}).$

(实施例 230)

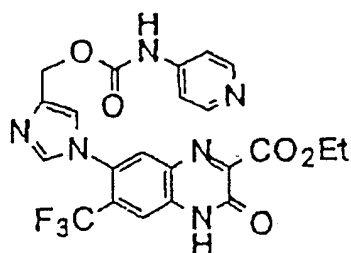
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 1.32(3\text{H}, \text{t}, J = 6.8\text{Hz}), 4.19(1\text{H}, \text{s}), 4.21(1\text{H}, \text{s}), 4.40(2\text{H}, \text{q}, J = 6.8\text{Hz}), 4.96(2\text{H}, \text{s}), 7.23(2\text{H}, \text{d}, J = 7.3\text{Hz}), 7.26(1\text{H}, \text{s}), 7.31(2\text{H}, \text{t}, J = 7.3\text{Hz}), 7.43(1\text{H}, \text{s}), 7.77(1\text{H}, \text{s}), 7.80(1\text{H}, \text{t}, J = 7.3\text{Hz}), 7.84(1\text{H}, \text{s}), 8.10(1\text{H}, \text{s}), 13.26(1\text{H}, \text{s}).$

(实施例 231)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 1.03-1.26(4\text{H}, \text{m}), 1.32(3\text{H}, \text{t}, J = 7.3\text{Hz}), 1.49-1.79(4\text{H}, \text{m}), 4.38(2\text{H}, \text{q}, J = 7.3\text{Hz}), 4.90(2\text{H}, \text{s}), 7.17(1\text{H}, \text{d}, J = 8.3\text{Hz}), 7.41(1\text{H}, \text{s}), 7.75(1\text{H}, \text{s}), 7.82(1\text{H}, \text{s}), 8.02(1\text{H}, \text{s}).$

(实施例 232)

3, 4-二氢-3-酮-7-((4-(N-(4-吡啶基)氨基甲基)羰基)甲基)咪唑-1-基)-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸乙酯

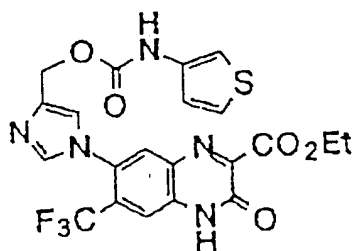


在异烟酸(129mg, 1.05mmol)的苯(5ml)溶液中加入二苯基磷酸叠氮化物(226 $\mu$ l, 1.05mmol)和三乙胺(146 $\mu$ l, 105mmol), 加热回流3小时。在其中加入实施例81的化合物(200mg, 523 $\mu$ mol)的N, N-二甲基甲酰胺(1ml)溶液, 再加热回流2小时。在反应液中加入乙酸乙酯, 用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥, 蒸馏除去溶剂。用硅胶柱色谱法[二氯甲烷-乙醇=(30:1 $\rightarrow$ 7:1)]精制得到的残渣, 得到黄色粉末状标题化合物87.0mg。收率33%。

HR-FAB- : 510.1154 (+1.9 mmu).

(实施例233)

3, 4-二氢-3-酮-7-((4-(N-(3-噻吩基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑-1-基)-6-三氟甲基喹喔啉-2-羧酸乙酯



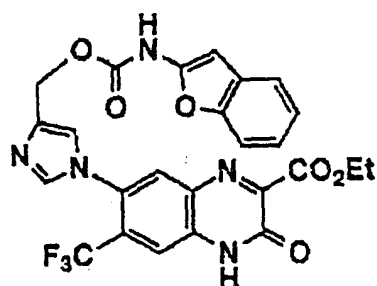
使用实施例81的化合物(200mg, 523 $\mu$ mol)和噻吩-3-羧酸(135mg, 1.05mmol), 按照与实施例232相同的方法, 得到橙

色粉末状标题化合物 204mg。收率 77%。

HR-FAB- : 506.0739 (-0.7 mmu).

(实施例 234)

3, 4-二氢-3-酮-7-((4-(N-(苯并咪唑-2-基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑-1-基)-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸乙酯

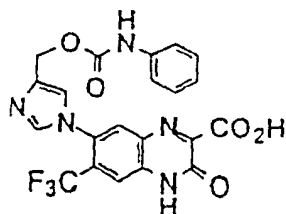


在实施例 81 的化合物(200mg, 523 $\mu$ mol)和苯并咪唑-2-羧酸(102mg, 628 $\mu$ mol)的 N, N-二甲基甲酰胺(5ml)溶液中加入二苯基磷酸叠氮化物(226 $\mu$ l, 1.05mmol)和三乙胺(146 $\mu$ l, 1.05mmol), 在 60 $^{\circ}$ C 搅拌 6 小时。在反应液中加入乙酸乙酯, 用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥, 蒸馏除去溶剂。用硅胶柱色谱法 [乙酸乙酯-己烷(1:1) $\rightarrow$ 乙酸乙酯] 精制得到的残渣, 得到黄色粉末状标题化合物 114mg。收率 40%。

HR-FAB- : 540.1104 (-2.7 mmu).

(实施例 235)

3, 4-二氢-3-酮-7-((4-(N-苯基氨基甲酰氧基)甲基)咪唑-1-基)-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸



在实施例 215 的化合物(100mg, 199 $\mu$ mol)的乙醇(4ml)溶液中加入 1N 氢氧化锂水溶液(697 $\mu$ l, 697 $\mu$ mol), 再加入水(4ml). 在 50 $^{\circ}$ C 下搅拌 1.5 小时。冷却后, 加入冰水, 过滤除去不溶物, 用 3N 盐酸调节为酸性。过滤收集析出的晶体, 用水洗涤后风干, 得到黄色粉末状标题化合物 63.0mg。收率 64%。

mp 193-195 $^{\circ}$ C (分解)。

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{14}F_3N_5O_5 \cdot 6/5H_2O$ : C, 50.95; H, 3.34; N, 14.15.

Found: C, 50.95; H, 3.0

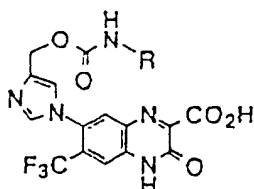
6; N, 13.95.

HR-FAB-: 472.0885 (+1.6 mmu).

(实施例 236 ~ 252)

按照与实施例 235 相同的方法, 制得下述表 14 记载的化合物。

表 14



实施例	R	实施例	R	实施例	R
236		242		248	
237		243		249	
238		244		250	
239		245		251	
240		246		252	
241		247			



## (实施例 236)

mp 152-154°C.

HR-FAB- : 549.9987 (+1.3 mmu).

## (实施例 237)

mp 219-221°C.

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{13}BrF_3N_5O_5 \cdot 1/2H_2O$ : C, 44.95; H, 2.51; N, 12.47.

Found: C, 44.80; H, 2.2

8; N, 12.21.

HR-FAB- : 549.9981 (+0.7 mmu).

## (实施例 238)

mp 218-220°C.

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{13}BrF_3N_5O_5 \cdot 1/2H_2O$ : C, 44.94; H, 2.51; N, 12.47.

Found: C, 45.00; H, 2.2

9; N, 12.23.

HR-FAB- : 549.9969 (-0.4 mmu).

## (实施例 239)

mp 184-186°C.

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{13}F_4N_5O_5 \cdot 1/2H_2O$ : C, 50.41; H, 2.82; N, 13.99.

Found: C, 50.11; H, 2.7

2; N, 13.67.

HR-FAB- : 490.0788 (+1.4 mmu).

## (实施例 240)

mp 204-206°C.

HR-FAB- : 506.0497 (+1,8 mmu).

(实施例 241)

mp 204-206°C.

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{12}C_{12}F_3N_5O_5 \cdot 6/5H_2O$ : C, 44.73; H, 2.57; N, 12.42.

Found: C, 44.91; H, 2.31;

N, 12.09.

HR-FAB- : 540.0046 (-4.4mmu).

(实施例 242)

mp 166-168°C.

Anal. Calcd for  $C_{22}H_{13}F_6N_5O_5 \cdot H_2O$ : C, 47.24; H, 2.70; N, 12.52.

Found: C, 47.36; H, 2.51;

N, 12.21.

HR-FAB- : 540.0732 (-1.1 mmu).

(实施例 243)

mp 194-196°C.

HR-FAB- : 540.0743 (+0.0 mmu).

(实施例 244)

mp 179-181°C.

HR-FAB- : 486.1013 (-1.2 mmu).

(实施例 245)

mp 210-212°C.

Anal. Calcd for  $C_{22}H_{16}F_3N_5O_6 \cdot 1/2H_2O$ : C, 51.57; H, 3.34; N, 13.67.

Found: C, 51.71; H, 3.1

3; N, 13.43.

HR-FAB- : 502.0992 (+1.7 mmu).

(实施例 246)

mp 210-212°C.

Anal. Calcd for  $C_{23}H_{16}F_3N_5O_7 \cdot 3/2H_2O$ : C, 49.47; H, 3.34;  
N, 12.54.

Found: C, 49.67; H, 3.1

0; N, 12.37.

HR-FAB- : 530.0942 (+1.8 mmu).

(实施例 247)

mp 196-198°C.

HR-FAB- : 530.0925 (+0.2 mmu).

(实施例 248)

mp 208-210°C.

Anal. Calcd for  $C_{25}H_{16}F_3N_5O_5 \cdot 2.8H_2O$ : C, 52.32; H, 3.79;  
N, 12.20.

Found: C, 52.09; H, 3.4

0; N, 12.01.

HR-FAB- : 552.1044 (+1.9 mmu).

(实施例 249)

mp 165-167°C.

HR-FAB- : 486.1043 (+1.8mmu).

(实施例 250)

mp 225-227°C.

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{20}F_3N_5O_5 \cdot 7/10H_2O$ : C, 51.26; H, 4.38; N, 14.23.

Found: C, 51.13; H, 4.

16; N, 14.04.

HR-FAB- : 478.1336 (-0.2 mmu).

(实施例 251)

mp 267-269°C (分解).

Anal. Calcd for  $C_{19}H_{12}F_3N_5O_5S \cdot 2.3H_2O$ : C, 43.82; H, 3.21; N, 13.44.

Found: C, 43.96; H, 2.8

9; N, 13.07.

HR-FAB- : 478.0433 (+0.0 mmu).

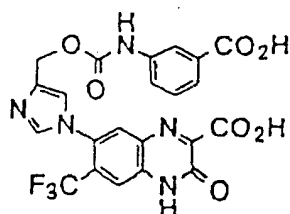
(实施例 252)

mp 245-247°C (分解).

HR-FAB- : 512.0789 (-2.9 mmu).

(实施例 253)

7-((4-(N-(3-羧基苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑-1-基)-3,4-二氢-3-酮-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸



在实施例 228 的化合物(180mg, 314 $\mu$ mol)的醋酸(5ml)溶液

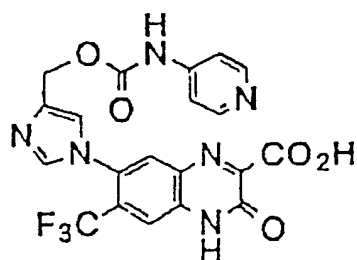
中加入浓盐酸(1ml), 在室温下搅拌 2 小时。静置 1 夜后, 加入冰水, 过滤收集析出的晶体, 用水洗涤。将其溶解于 1N 氢氧化锂水溶液后, 过滤除去不溶物, 用 3N 盐酸调节为 pH4。过滤收集析出的晶体, 用水洗涤后风干, 得到褐色粉末状标题化合物 25.0mg。收率 15%。

mp 215-217°C (分解) .

HR-FAB- : 516.0778 (+1.1 mmu).

(实施例 254)

3, 4-二氢-3-酮-7-((4-(N-(4-吡啶基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑-1-基)-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸



在实施例 232 的化合物(75.0mg, 149 $\mu$ mol)的乙醇(2ml)溶液中加入 1N 氢氧化锂水溶液(522 $\mu$ l, 522 $\mu$ mol), 再加入水(2ml), 在 50 °C 下搅拌 1.5 小时。冷却后, 加入冰水, 过滤除去不溶物, 用 3N 盐酸调节为 pH4。将其减压浓缩, 用合成吸附剂セパビーズ SP850 [水 $\rightarrow$ 水-乙腈(5:1)]精制后, 用水重结晶, 得到淡黄色粉末状标题化合物 5.0mg。收率 7%。

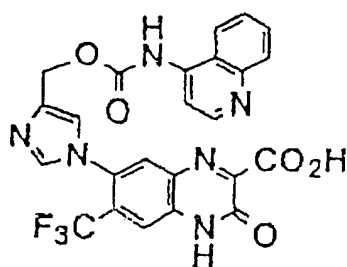
mp 254-256°C (分解) .

HR-FAB- : 473.0844 (+2.3 mmu).

(实施例 255)

3, 4-二氢-3-酮-7-((4-(N-(4-喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑-1-基)-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸

酰氧基)甲基)咪唑-1-基)-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸



在喹啉-4-羧酸(182mg, 1.05mmol)的苯(5ml)溶液中加入二苯基磷酸叠氮化物(226 $\mu$ l, 1.05mmol)和三乙胺(146 $\mu$ l, 1.05mmol), 加热回流3小时。在其中加入实施例81的化合物(200mg, 523 $\mu$ mol)的N,N-二甲基甲酰胺(1ml)溶液, 再加热回流2小时。在反应液中加入乙酸乙酯, 用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥, 蒸馏除去溶剂。用硅胶柱色谱法〔二氯甲烷-乙醇(30:1 $\rightarrow$ 7:1)〕精制得到的残渣, 得到黄色粉末状3,4-二氢-3-酮-7-((4-(N-(4-喹啉基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑-1-基)-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸乙酯188mg。收率65%。

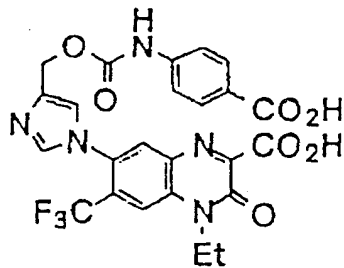
在所得乙酯(150mg, 272 $\mu$ mol)的乙醇(3ml)溶液中加入1N氢氧化锂水溶液(950 $\mu$ l, 950 $\mu$ mol), 再加入水(3ml), 在50 $^{\circ}$ C下搅拌1.5小时。冷却后, 加入冰水, 过滤收集不溶物, 加入3N盐酸溶解后, 过滤除去不溶物, 用合成吸附剂セパビーズ SP850〔水-乙腈(20:1 $\rightarrow$ 5:1)〕精制滤液后, 用水重结晶, 得到淡褐色粉末状标题化合物10.3mg。收率7%。

mp 239-241 $^{\circ}$ C (分解)。

HR-FAB- : 523.0975 (-0.2 mmu)。

(实施例256)

7-((4-(N-(4-羧基苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑-1-基)-3,4-二氢-4-乙基-3-酮-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸



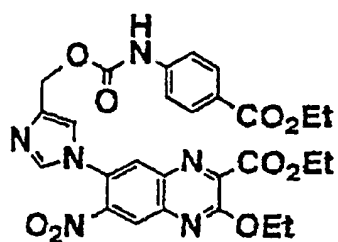
在实施例 82(560mg, 976 $\mu$ mol)的 N, N-二甲基甲酰胺(10ml)溶液中加入碳酸钾(540mg, 3.90mmol)和碘代乙烷(625 $\mu$ l, 7.81mmol), 在 80 $^{\circ}$ C 下搅拌 2 小时后, 加入碘代乙烷(625 $\mu$ l, 7.81mmol), 再搅拌 16 小时。蒸馏除去溶剂后, 加入乙酸乙酯, 再加入 3N 盐酸调节为酸性。分离出有机层, 用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥, 蒸馏除去溶剂。用硅胶柱色谱法 [乙酸乙酯-己烷(1:3 $\rightarrow$ 5:1)] 精制得到的残渣, 得到黄色粉末状 4-乙基喹啉酯 102mg。将其溶解于乙醇(2ml)后, 依次加入 1N 氢氧化锂水溶液(593 $\mu$ l, 593 $\mu$ mol)、水(2ml), 在 50 $^{\circ}$ C 下搅拌 1.5 小时。冷却后, 加入冰水, 过滤除去不溶物。加入 3N 盐酸调节为 pH4 后, 过滤收集晶体, 依次用水、乙酸乙酯洗涤后风干, 得到淡橙色粉末状标题化合物 19.0mg。收率 20%。

mp 194-196 $^{\circ}$ C.

HR-FAB- : 544.1055 (-2.5 mmu).

(实施例 257)

3-乙氧基-7-(4-((N-(4-乙氧基羰基苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-6-硝基喹啉-2-羧酸乙酯



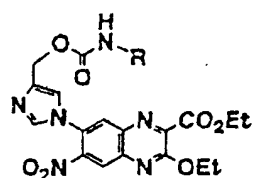
在实施例 84 的化合物(329mg, 849 $\mu$ mol)的苯(30ml)溶液中加入 4-异氰酸盐安息香酸乙酯(325mg, 1.70mmol), 加热回流 2 小时。冷却后, 蒸馏除去溶剂, 用硅胶柱色谱法 [己烷-乙酸乙酯 = 1:1] 处理得到的残渣, 得到黄色无定形标题化合物 488mg。收率 99%。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.38(3H, t,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 1.46(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.53(3H, t,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 4.35(2H, q,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 4.55(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.66(2H, q,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 5.25(2H, s), 7.17(1H, s), 7.25(1H, d,  $J = 1.0\text{Hz}$ ), 7.47(2H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.71(1H, d,  $J = 1.5\text{Hz}$ ), 7.99(2H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 8.15(1H, s), 8.45(1H, s).

(实施例 258 ~ 262)

按照与实施例 257 相同的方法, 制得下述表 15 记载的化合物。

表 15



实施例	R	实施例	R
258		261	
259		262	
260			



## (实施例 258)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.46(3\text{H}, \text{t}, J = 7.3\text{Hz}), 1.53(3\text{H}, \text{t}, J = 7.3\text{Hz}), 4.55(2\text{H}, \text{q}, J = 7.3\text{Hz}), 4.67(2\text{H}, \text{q}, J = 7.3\text{Hz}), 5.25(2\text{H}, \text{s}), 7.11(1\text{H}, \text{s}), 7.26(1\text{H}, \text{d}, J = 1.5\text{Hz}), 7.33-7.42(2\text{H}, \text{m}), 7.57(1\text{H}, \text{dt}, J = 8.3, 1.0\text{Hz}), 7.71(1\text{H}, \text{d}, J = 1.5\text{Hz}), 7.84(1\text{H}, \text{s}), 8.16(1\text{H}, \text{s}), 8.45(1\text{H}, \text{s}).$

## (实施例 259)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.47(3\text{H}, \text{t}, J = 7.3\text{Hz}), 1.53(3\text{H}, \text{t}, J = 6.9\text{Hz}), 4.55(2\text{H}, \text{q}, J = 7.3\text{Hz}), 4.67(2\text{H}, \text{q}, J = 6.9\text{Hz}), 5.25(2\text{H}, \text{s}), 6.82-6.89(3\text{H}, \text{m}), 7.71(1\text{H}, \text{d}, J = 1.5\text{Hz}), 8.04-8.07(1\text{H}, \text{br}), 8.16(1\text{H}, \text{s}), 8.45(1\text{H}, \text{s}).$

## (实施例 260)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.46(3\text{H}, \text{t}, J = 7.3\text{Hz}), 1.53(3\text{H}, \text{t}, J = 6.9\text{Hz}), 4.55(2\text{H}, \text{q}, J = 7.3\text{Hz}), 4.67(2\text{H}, \text{q}, J = 6.9\text{Hz}), 5.27(2\text{H}, \text{s}), 7.55(1\text{H}, \text{s}), 7.71(1\text{H}, \text{d}, J = 1.5\text{Hz}), 7.91(2\text{H}, \text{s}), 8.16(1\text{H}, \text{s}), 8.46(1\text{H}, \text{s}).$

## (实施例 261)

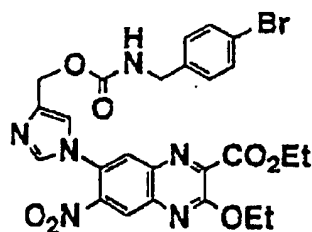
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.47(3\text{H}, \text{t}, J = 7.3\text{Hz}), 1.53(3\text{H}, \text{t}, J = 7.3\text{Hz}), 4.55(2\text{H}, \text{q}, J = 7.3\text{Hz}), 4.66(2\text{H}, \text{q}, J = 7.3\text{Hz}), 5.30(2\text{H}, \text{d}, J = 1.5\text{Hz}), 7.13(1\text{H}, \text{s}), 7.45-7.52(3\text{H}, \text{m}), 7.53(1\text{H}, \text{dd}, J = 6.9, 1.5\text{Hz}), 7.66(1\text{H}, \text{d}, J = 8.3\text{Hz}), 7.72-7.90(3\text{H}, \text{m}), 8.16(1\text{H}, \text{s}), 8.45(1\text{H}, \text{s}).$

## (实施例 262)

2H, m), 1.67-1.72(2H, m), 1.91-1.95(2H, m), 3.48-3.52(1H, m), 4.55(2H, q, J = 7.3Hz), 4.66 (2H, q, J = 7.3Hz), 5.10(2H, s), 7.18(1H, d, J = 1.0Hz), 7.68(1H, d, J = 1.5Hz), 8.14(1H, s), 8.43(1H, s).

(实施例 263)

7-(4-((N-((4-溴苯基)甲基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-3-乙氧基-6-硝基喹啉-2-羧酸乙酯



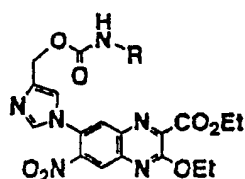
在实施例 84 的化合物(150mg, 387 $\mu$ mol)和 4-溴苯乙酸(166mg, 774 $\mu$ mol)的苯(12ml)溶液中加入二苯基磷酸叠氮化物(167 $\mu$ l, 774 $\mu$ mol), 再加入三乙胺(108 $\mu$ l, 774 $\mu$ mol), 加热回流 3 小时。冷却后, 蒸馏除去溶剂, 用硅胶柱色谱法 [己烷-乙酸乙酯 = 2:1] 处理得到的残渣, 得到黄色无定形标题化合物 121mg。收率 52%。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.47(3H, t, J = 7.3Hz), 1.53(3H, t, J = 7.3Hz), 4.34(2H, d, J = 6.4Hz), 4.55(2H, q, J = 7.3Hz), 4.67(2H, q, J = 7.3Hz), 5.16(2H, s), 7.17(2H, d, J = 8.3Hz), 7.19(1H, s), 7.45(2H, d, J = 8.3Hz), 7.68(1H, s), 8.14(1H, s), 8.44(1H, s).

(实施例 264 ~ 277)

按照与实施例 263 相同的方法, 制得下述表 16 记载的化合物。

表 16



实施例	R	实施例	R	实施例	R
264		269		274	
265		270		275	
266		271		276	
267		272		277	
268		273			

## (实施例 264)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$  : 1.47(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.53(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.37(2H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 4.55(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.67(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 5.17(2H, s), 7.18-7.24(3H, m), 7.38-7.44(2H, m), 7.68(1H, d,  $J = 1.0\text{Hz}$ ), 8.15(1H, s), 8.44(1H, s).

## (实施例 265)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$  : 1.47(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.53(3H, t,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 4.46(2H, d,  $J = 6.4\text{Hz}$ ), 4.55(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.67(2H, q,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 5.15(2H, s), 5.30-5.40(1H, br), 7.12-7.33(2H, m), 7.41(1H, d,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 7.54(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.68(1H, s), 8.14(1H, s), 8.44(1H, s).

## (实施例 266)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$  : 1.08-1.25(2H, m), 1.30-1.44(2H, m), 1.47(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.53(3H, t,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 1.55-1.60(

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 1.47(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.53(3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.82(2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3.47(2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.55(2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.66(2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.85(1H, brs), 5.12(2H, s), 7.17-7.22(3H, m), 7.27-7.31(2H, m), 7.67(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 8.14(1H, s), 8.43(1H, s).

(实施例 267)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 1.47(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.53(3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.90(6H, s), 4.55(2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.66(2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 5.21(2H, s), 6.57(1H, brs), 6.70(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.69(1H, d,  $J=1.0\text{Hz}$ ), 8.15(1H, s), 8.44(1H, s).

(实施例 268)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 1.47(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.53(3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.55(2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.67(2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 5.26(2H, s), 6.63-6.69(1H, m), 6.97-7.06(2H, m), 7.26(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.71(1H, d,  $J=1.0\text{Hz}$ ), 7.90-8.10(1H, br), 8.16(1H, s), 8.45(1H, s).

(实施例 269)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 1.47(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.53(3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.55(2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.67(2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 5.28(2H, s), 7.21(2H, s), 7.27(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.72(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.80(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.83(1H, s), 8.17(1H, s), 8.45(1H, d,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 8.46(1H, s).

(实施例 270)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 1.46(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.52(3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.54(2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.66(2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 5.28(2H, s), 7.01(1H, s), 7.27(1H, d,  $J=1.0\text{Hz}$ ), 7.35-7.46(3H, m), 7.71(1H, d,  $J=1.0\text{Hz}$ ), 7.75(1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.76(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.99(1H, s), 8.15(1H, s), 8.44(1H, s).

## (实施例 271)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$  : 1.46(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.52(3H, t,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 4.54(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.66(2H, q,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 5.25(2H, s), 7.25(1H, s), 7.63(1H, brs), 7.12-7.33(2H, m), 7.74(1H, d,  $J = 1.5\text{Hz}$ ), 8.03(1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 8.15(1H, s), 8.29(1H, dd,  $J = 4.9, 1.5\text{Hz}$ ), 8.44(1H, s), 8.55(1H, d,  $J = 2.4\text{Hz}$ ).

## (实施例 272)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$  : 1.47(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.53(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.55(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.66(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 5.30(2H, s), 7.28(1H, s), 7.73(1H, s), 8.12(1H, s), 8.17(1H, s), 8.23(1H, s), 8.30(1H, d,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 8.46(1H, s), 9.36(1H, s).

## (实施例 273)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$  : 1.47(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.53(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.55(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.66(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 5.33(2H, s), 7.30(1H, s), 7.56(1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.70(1H, s), 7.72(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 7.74(1H, s), 7.83(1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 8.10(1H, s), 8.17(1H, s), 8.14(1H, d,  $J = 4.9\text{Hz}$ ), 8.47(1H, s), 8.83(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

## (实施例 274)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$  : 1.45(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.51(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.53(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.62(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 5.25(2H, s), 5.75(1H, s), 6.74(1H, td,  $J = 8.8, 2.5\text{Hz}$ ), 7.00(1H, dd,  $J = 9.8, 2.5\text{Hz}$ ), 7.11(1H, dd,  $J = 8.8, 4.4\text{Hz}$ ), 7.25(1H, d,  $J = 1.0\text{Hz}$ ), 7.73(1H, s), 8.11(1H, s), 8.40(1H, s), 8.75(1H, s), 9.82(1H, s).

## (实施例 275)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 1.46(3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.53(3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.55(2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.66(2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 5.25(2H, s), 6.60(1H, dd,  $J=3.9, 1.5\text{Hz}$ ), 6.80-6.86(2H, m), 7.25(1H, s), 7.52(1H, s), 7.69(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 8.15(1H, s), 8.44(1H, s).

## (实施例 276)

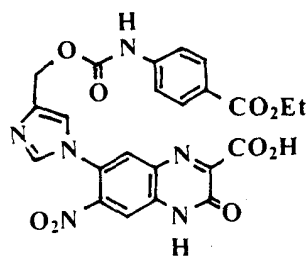
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 1.47(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.53(3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.55(2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.66(2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 5.23(2H, s), 6.94(1H, dd,  $J=4.9, 1.0\text{Hz}$ ), 7.07(1H, s), 7.20-7.24(3H, m), 7.69(1H, d,  $J=1.0\text{Hz}$ ), 8.15(1H, s), 8.44(1H, s).

## (实施例 277)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 1.47(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.53(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.54(2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.66(2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 5.29(2H, s), 6.52(1H, bs), 7.14-7.19(2H, m), 7.32(1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.36(1H, s), 7.44(1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.71(1H, s), 8.15(1H, s), 8.45(1H, s).

## (实施例 278)

3, 4-二氢-7-(4-((N-(4-乙氧基羰基苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸



在实施例 257 的化合物 (488mg, 844 $\mu$ mol) 的醋酸 (10ml) 溶液中加入盐酸 (2.5ml), 在室温下搅拌 24 小时。在反应液中加入水, 过滤收集析出的晶体, 用水洗涤后风干, 得到黄褐色粉末状标题化合物 372mg。收率 80%。

mp 207-209 $^{\circ}$ C (分解)

Anal. Calcd for  $C_{23}H_{18}N_6O_9 \cdot 3/2H_2O$  : C, 50.28 ; H, 3.85 ; N, 15.30.

Found : C, 50.02 ; H, 3.6

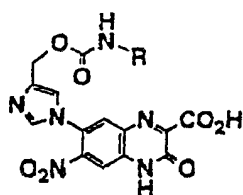
2 ; N, 14.94.

HR-FAB- : 521.1057 (-0.8mmu).

(实施例 279 ~ 288)

按照与实施例 278 相同的方法, 制得下述表 17 记载的化合物。

表 17



实施例	R	实施例	R
279		284	
280		285	
281		286	
282		287	
283		288	

(实施例 279)

mp 242-244 $^{\circ}$ C (分解) .

HR-FAB- : 474.0788 (-1.0mmu).

(实施例 280)

mp 209-211°C (分解) .

Anal. Calcd for  $C_{22}H_{19}N_7O_7 \cdot H_2O$  : C, 51.66 ; H, 4.14 ; N, 19.17.

Found : C, 51.72 ; H, 4.15 ; N, 18.46.

HR-FAB- : 492.1248 (-2.0mmu).

(实施例 281)

mp 241-243°C (分解) .

Anal. Calcd for  $C_{20}H_{12}F_2N_6O_7 \cdot 3/2H_2O$  : C, 46.79 ; H, 2.95 ; N, 16.37.

Found : C, 46.90 ; H, 2.58 ; N, 16.11.

HR-FAB- : 485.0650 (-0.7mmu).

(实施例 282)

mp 217-219°C (分解) .

HR-FAB- : 585.0613 (+1.9mmu).

(实施例 283)

mp 224-226°C (分解) .

Anal. Calcd for  $C_{24}H_{16}N_6O_7 \cdot H_2O$  : C, 55.60 ; H, 3.50 ; N, 16.21.

Found : C, 55.67 ; H, 3.39 ; N, 15.88.

HR-FAB- : 499.1031 (+2.9mmu).

(实施例 284)



mp 275-277°C (分解) .

Anal. Calcd for  $C_{24}H_{16}N_6O_7 \cdot 3/4H_2O$  : C, 56.09 ; H, 3.43 ; N, 16.18.

Found : C, 56.25 ; H, 3.3

6 ; N, 15.94.

HR-FAB- : 499.1021 (+1.9mmu).

(实施例 285)

mp 212-214°C (分解) .

Anal. Calcd for  $C_{22}H_{18}N_6O_7 \cdot 1/2H_2O$  : C, 54.21 ; H, 3.93 ; N, 17.24.

Found : C, 54.22 ; H, 3.7

8 ; N, 17.21.

HR-FAB- : 477.1151 (-0.8mmu).

(实施例 286)

mp 237-239°C (分解) .

Anal. Calcd for  $C_{20}H_{20}N_6O_7 \cdot 3/4H_2O$  : C, 51.12 ; H, 4.61 ; N, 17.88.

Found : C, 51.35 ; H, 4.6

2 ; N, 17.44.

HR-FAB- : 455.1324 (-2.0mmu).

(实施例 287)

mp >300°C.

Anal. Calcd for  $C_{18}H_{12}N_8O_7 \cdot HCl \cdot 3/5H_2O$  : C, 43.27 ; H, 2.86 ; N, 22.43.

Found : C, 43.21 ; H, 2.8

3 ; N, 22.55.

HR-FAB- : 451.0753 (+0.3mmu).

## (实施例 288)

mp &gt;300°C

Anal. Calcd for  $C_{23}H_{15}N_7O_7 \cdot 2HCl \cdot 3.3H_2O$  : C, 43.59 ; H, 3.75 ; N, 15.47.

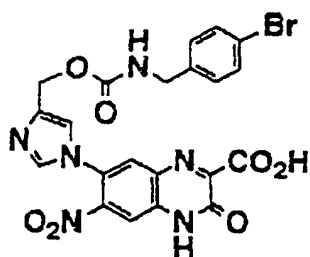
Found : C, 43.25 ; H, 3.3

6 ; N, 15.08.

HR-FAB- : 500.0960 (+0.5mmu).

## (实施例 289)

7-(4-((N-((4-溴苯基)甲基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-3,4-二氢-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸



在实施例 263 的化合物(121mg, 202 $\mu$ mol)的醋酸(2.5ml)溶液加入盐酸(0.5ml), 在室温下搅拌 20 小时。在反应液中加入水, 过滤除去析出的晶体后, 用合成吸附剂セパビーズ SP850 [水 $\rightarrow$ 水-乙腈(20:1 $\rightarrow$ 2:1)] 精制, 得到黄色粉末状标题化合物 22.2mg。收率 20%。

mp 217-219°C (分解) .

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{15}BrN_6O_7 \cdot 1/2H_2O$  : C, 45.67 ; H, 2.92 ; N, 15.22.

Found : C, 45.71 ; H, 2.7

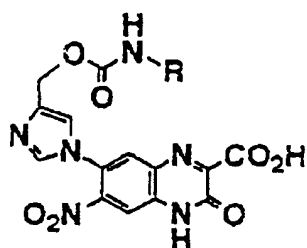
9 ; N, 15.20.

HR-FAB- : 541.0099 (-0.8mmu).

## (实施例 290 ~ 293)

按照与实施例 289 相同的方法, 制得下述表 18 记载的化合物。

表 18



实施例	R
290	
291	
292	
293	

## (实施例 290)

mp 159-161°C (分解).

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{15}BrN_6O_7$  : C, 46.43 ; H, 2.78 ; N, 15.47.

Found : C, 46.55 ; H, 2.87 ; N, 14.92.

HR-FAB- : 541.0085 (-2.2mmu).

## (实施例 291)

mp 187-189°C (分解).

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{15}BrN_6O_7$  : C, 46.43 ; H, 2.78 ; N, 15.47.

Found : C, 46.13 ; H, 2.80 ; N,

15.34.

HR-FAB- : 541.0113 (+0.6mmu).

## (实施例 292)

mp 218-220°C (分解) .

Anal. Calcd for  $C_{20}H_{12}F_2N_6O_7 \cdot 2/3H_2O$  : C, 48.20 ; H, 2.68 ; N, 16.86.

Found : C, 48.40 ; H, 2.8

5 ; N, 16.50.

HR-FAB- : 485.0698 (+4.1mmu).

(实施例 293)

mp 228-230°C (分解) .

Anal. Calcd for  $C_{19}H_{13}N_7O_7 \cdot H_2O$  : C, 48.61 ; H, 3.22 ; N, 20.89.

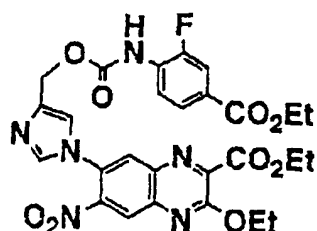
Found : C, 48.38 ; H, 3.11

; N, 20.99.

HR-FAB- : 450.0784 (-1.5mmu).

(实施例 294)

3-乙氧基-7-(4-((N-(4-乙氧基羰基-2-氟苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-6-硝基喹啉-2-羧酸乙酯

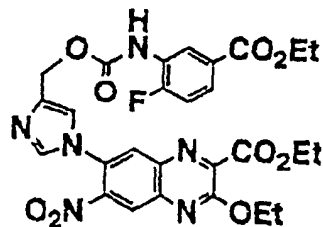


在实施例 84 的化合物 (500mg, 1.29mmol) 的二氯甲烷 (10ml) 溶液中加入 4-异氰酸盐-3-氟安息香酸乙酯 (541mg, 2.59mmol), 在室温下搅拌 2 小时。静置一夜后, 蒸馏除去溶剂, 用硅胶柱色谱法 [己烷-乙酸乙酯 (2:1→1:2)] 精制得到的残渣, 得到淡黄色粉末状标题化合物 670mg。收率 87%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.31(3H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 1.36(3H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 1.43(3H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 4.30(2H, q,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 4.48(2H, q,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 4.62(2H, q,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 5.14(2H, s), 7.62(1H, s), 7.70(1H, d,  $J = 11.2\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 8.00(1H, t,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 8.46(1H, s), 8.66(1H, s), 9.93(1H, s).

(实施例 295)

3-乙氧基-7-(4-((N-(5-乙氧基羰基-2-氟苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-6-硝基喹喔啉-2-羧酸乙酯



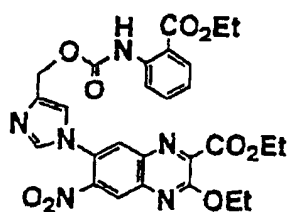
使用实施例 84 的化合物(200mg, 516 $\mu\text{mol}$ ), 按照与实施例 294 相同的方法, 得到淡黄色粉末状标题化合物 249mg。收率 81%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.31(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.36(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.43(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.31(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.48(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.62(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 5.12(2H, s), 7.37(1H, t,  $J = 9.3\text{Hz}$ ), 7.62(1H, s), 7.71-7.75(1H, m), 8.06(1H, s), 8.38(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 8.46(1H, s), 8.66(1H, s), 9.74(1H, s).

(实施例 296)

3-乙氧基-7-(4-((N-(2-乙氧基羰基苯基)氨基甲酰

氧基)甲基)咪唑基)-6-硝基喹啉-2-羧酸乙酯

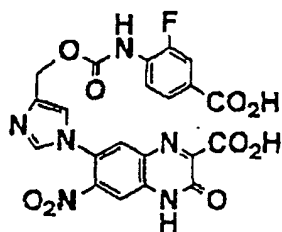


使用实施例 84 的化合物(200mg, 516 $\mu$ mol), 按照与实施例 294 相同的方法, 得到淡黄色粉末状标题化合物 199mg。收率 67%。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.32(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.37(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.43(1H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.32(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.48(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.62(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 5.12(2H, s), 7.16(1H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.625(1H, s), 7.634(1H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.95(1H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 8.05(1H, s), 8.18(1H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 8.49(1H, s), 8.66(1H, s), 10.33(1H, s).

(实施例 297)

7-(4-((N-(4-羧基-2-氟苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-3,4-二氢-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸



在实施例 294 的化合物(670mg, 1.21mmol)的乙醇(50ml)悬浊溶液中加入 1N 氢氧化钠水溶液(3.37ml, 3.37mol), 再加入水(1ml), 在氩气流下, 加热回流 1 小时。冷却后, 加入 47% 氢溴

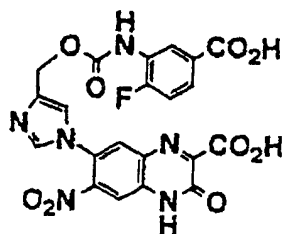
酸(16ml), 在室温下搅拌 24 小时。减压浓缩反应液, 用水洗涤后风干, 得到褐色粉末状标题化合物 254mg。收率 44%。

mp 250-252°C (分解)。

HR-FAB- : 511.0683 (+3.3mmu)。

(实施例 298)

7-(4-((N-(5-羧基-2-氟苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-3,4-二氢-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸



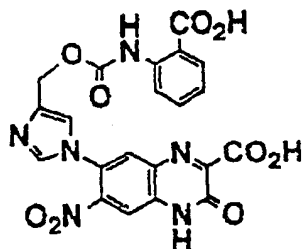
使用实施例 295 的化合物(100mg, 168 $\mu$ mol), 按照与实施例 297 相同的方法, 得到褐色粉末状标题化合物 28.0mg。收率 33%。

mp >300°C。

HR-FAB- : 511.0633 (-1.7mmu)。

(实施例 299)

7-(4-((N-(2-羧基苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-3,4-二氢-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸



使用实施例 296 的化合物(97.0mg, 197 $\mu$ mol), 按照与实施

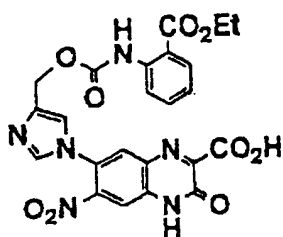
例 297 相同的方法，得到褐色粉末状标题化合物 81.0mg。收率是定量的。

mp 216-218°C (分解)。

HR-FAB- : 493.0752 (+0.8mmu).

(实施例 300)

3, 4-二氢-7-(4-((N-(2-乙氧基羰基苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸



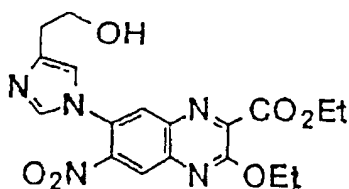
在实施例 296 的化合物(197mg, 341 $\mu$ mol)的醋酸(5ml)溶液中加入浓盐酸(1ml)，在室温下搅拌 4 小时，静置一夜。减压浓缩反应液，用水洗涤后风干，得到褐色粉末状标题化合物 17.0mg。收率 10%。

mp 182-184°C (分解)。

HR-FAB- : 521.1070 (+1.3mmu).

(实施例 301)

3-乙氧基-7-(4-(2-羟乙基)咪唑基)-6-硝基喹啉-2-羧酸乙酯



在实施例 139 的化合物(309mg, 999 $\mu$ mol)的 N, N-二甲

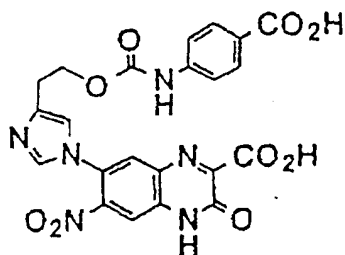


基甲酰胺(10ml)溶液中依次加入 4-(2-羟乙基)咪唑(270mg, 2.41mmol)、三乙胺(1ml), 在 120 °C 下搅拌 15 小时。减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法 [二氯甲烷→二氯甲烷-甲醇(10:1)] 精制, 得到黄褐色粉末状标题化合物 114mg。收率 28%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 1.47(3H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 1.53(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 2.81(1H, d,  $J = 4.4\text{Hz}$ ), 2.87-2.92(2H, m), 3.97(2H, t,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 4.55(2H, q,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 4.66(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 6.94(1H, d,  $J = 1.0\text{Hz}$ ), 7.66(1H, d,  $J = 1.0\text{Hz}$ ), 8.15(1H, s), 8.42(1H, s).

(实施例 302)

7-(4-(2-(N-(4-羧基苯基)氨基甲酰氧基)乙基)咪唑基)-3,4-二氢-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸



在实施例 301 的化合物(110mg, 274 $\mu\text{mol}$ )的乙腈(5ml)溶液中加入 4-异氰酸盐安息香酸乙酯(57.0mg, 298 $\mu\text{mol}$ ), 静置一夜。减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法 [二氯甲烷→二氯甲烷-甲醇(50:1)]精制得到的残渣。将其溶解于醋酸-浓盐酸(5:1, 6ml)中, 在 80 °C 下搅拌 20 分钟后, 在室温下静置一夜。减压浓缩反应液, 将得到的残渣悬浊于氢氧化锂 1 水合物(60.0mg, 1.43mmol)的水(1ml)溶液中之后, 加入甲醇(5ml)溶液溶解, 在 50 °C 下搅拌 2 小时。减压浓缩反应液, 在得到的残渣中加入 1N 盐酸, 调节

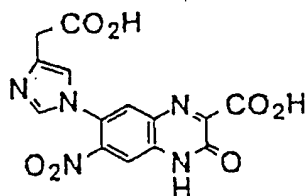
为 pH2，再次减压浓缩。在得到的残渣加入水，过滤收集晶体，依次用水、乙酸乙酯洗涤后风干，得到黄褐色粉末状标题化合物 70.5mg。收率 51%。

mp >300°C.

HR-FAB- : 507.0902 (+0.1mmu).

(实施例 303)

7-(4-(羧甲基)咪唑基)-3,4-二氢-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸



将实施例 139 的化合物(450mg, 1.46mmol)和咪唑-4-乙酸甲酯(617mg, 4.40mmol)的乙腈(5ml)溶液密闭于管中，在 110 °C 下搅拌 15 小时。减压浓缩反应液，用硅胶柱色谱法〔二氯甲烷〕精制。将其溶解于醋酸-浓盐酸(5:1, 3ml)中，静置一夜。减压浓缩反应液，将得到的残渣溶解于甲醇后，加入氢氧化锂 1 水合物(119mg, 2.84mmol)的水(1ml)溶液，静置一夜。减压浓缩反应液，在得到的残渣中加入 0.5N 乙酸，调节为酸性，再次减压浓缩。在得到的残渣加入水，过滤收集晶体，依次用水、醋酸乙酯洗涤后风干，得到红褐色粉末状标题化合物 149mg。收率 27%。

mp >300°C.

Anal. Calcd for  $C_{14}H_9N_5O_7 \cdot H_2O$  : C, 44.57 ; H, 2.94 ; N, 18.56.

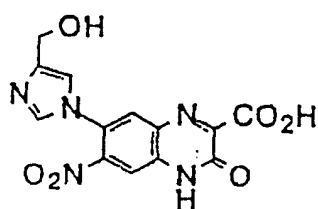
Found : C, 44.64 ; H, 3.11 ;

N, 18.64.

HR-FAB- : 358.0425 (+0.2mmu).

(实施例 304)

3, 4-二氢-7-(4-(羟甲基)咪唑基)-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸



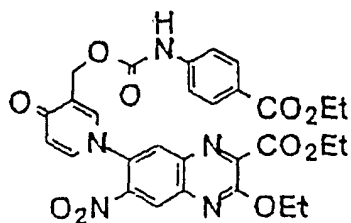
在实施例 115 的化合物(200mg, 405 $\mu$ mol)中加入 1N 氢氧化锂水溶液(5ml), 在 80 $^{\circ}$ C 下搅拌 2 小时。冷却后, 用浓盐酸调节为酸性, 过滤除去不溶物后, 用合成吸附剂セパビーズ SP850 [水-乙腈=20:1]静置, 得到橙色粉末状标题化合物 57.8mg。收率 43%。

mp 240-242 $^{\circ}$ C (分解)。

HR-FAB- : 330.0458 (-1.7mmu).

(实施例 305)

3-乙氧基-7-(3-((N-(4-乙氧基羰基苯基)氨基甲酰氧基)甲基)-4-吡啶酮-1-基)-6-硝基喹啉-2-羧酸乙酯

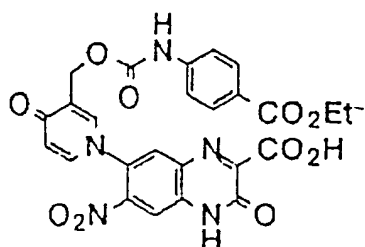


在实施例 120 的化合物(500mg, 1.21mmol)的苯(30ml)溶液中加入 4-异氰酸盐安息香酸乙酯(463mg, 2.42mmol), 加热回流 2 小时。冷却后, 过滤收集析出的晶体, 用苯洗涤后风干, 得到黄色粉末状标题化合物 692mg。收率 94%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.37(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.47(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.54(1H, t,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 4.34(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.55(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.68(2H, q,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 5.15(2H, s), 6.56(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.39(1H, dd,  $J = 7.8, 2.5\text{Hz}$ ), 7.43(2H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.71(1H, d,  $J = 2.5\text{Hz}$ ), 7.97(2H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 8.22(1H, s), 8.57(1H, s)。

(实施例 306)

7-(3-((N-(4-乙氧基羰基苯基)氨基甲酰氧基)甲基)-4-吡啶酮-1-基)-3,4-二氢-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸



在实施例 305 的化合物(692mg, 1.14mmol)的醋酸(12ml)溶液中加入浓盐酸(3ml), 在室温下搅拌 18 小时。在反应液中加入水, 过滤收集析出的晶体, 用水洗涤后风干, 得到黄色粉末状标题化合物 548mg。收率 86%。

mp 201-203°C (分解)。

Anal. Calcd for  $C_{25}H_{19}N_5O_{10} \cdot 1/2H_2O$  : C, 53.78 ; H, 3.61 ; N, 12.54.

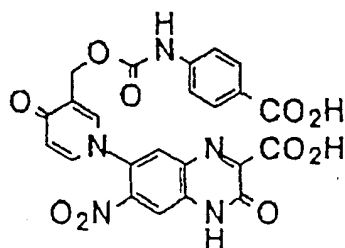
Found : C, 53.82 ; H, 3.6

9 ; N, 12.60.

HR-FAB- : 548.1053 (-0.1mmu).

(实施例 307)

7-(3-((N-(4-羧基苯基)氨基甲酰氧基)甲基)-4-吡啶酮-1-基)-3,4-二氢-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸



在实施例 306 的化合物(383mg, 697 $\mu$ mol)的水(4ml)悬浊液中加入 1N 氢氧化锂水溶液(6.97ml, 6.97mmol), 在室温下搅拌 3 小时。用合成吸附剂セパビーズ SP850 [水-乙腈=20:1] 精制反应液后, 加入水, 用浓盐酸调节为 pH2。过滤收集析出的晶体, 用水洗涤后风干, 得到黄色粉末状标题化合物 253mg。收率 65%。

mp 231-233 $^{\circ}$ C (分解)。

Anal. Calcd for  $C_{23}H_{15}N_5O_{10} \cdot 2H_2O$  : C, 49.56 ; H, 3.44 ; N, 12.56.

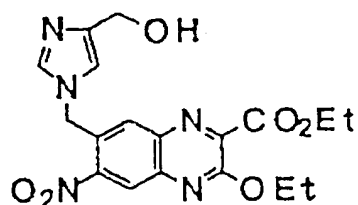
Found : C, 49.32 ; H, 3.4

1 ; N, 12.47.

HR-FAB- : 520.0740 (+0.0mmu).

## (实施例 308)

3-乙氧基-7-((4-羟甲基)咪唑-1-基)甲基-6-硝基喹啉-2-羧酸乙酯

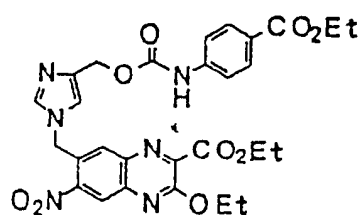


在 3-乙氧基-7-甲基-6-硝基喹啉-2-羧酸乙酯 (2.00g, 6.55mmol) 的四氯化碳 (200ml) 溶液中加入 N-溴代琥珀酰亚胺 (3.51g, 19.7mmol), 升温至 80 °C。在反应液中加入 2, 2'-偶氮二异丁腈 (215mg, 1.31mmol), 加热回流 6 小时。冷却后, 过滤除去不溶物, 蒸馏除去溶剂。将得到的残渣溶解于乙腈 (50ml) 后, 加入 4-(羟甲基)咪唑盐酸盐 (2.21g, 16.4mmol), 再加入三乙胺 (2.28ml, 16.4mmol), 加热回流 6 小时。减压蒸馏反应液, 用硅胶柱色谱法 [乙酸乙酯] 精制得到的残渣, 得到黄白色粉末状标题化合物 293mg。收率 11%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.44(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.50(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.51(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.55(2H, s), 4.63(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 5.77(2H, s), 7.11(1H, s), 7.41(1H, s), 7.58(1H, s), 8.63(1H, s).

## (实施例 309)

3-乙氧基-7-(4-((N-(4-乙氧基羰基苯基)氨基)甲酰氧基)甲基)咪唑基)甲基-6-硝基喹啉-2-羧酸乙酯

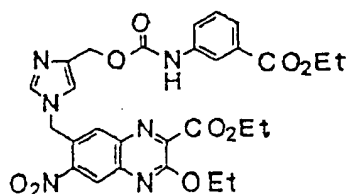


使用实施例 308 的化合物(40.1mg, 100 $\mu$ mol), 按照与实施例 257 相同的方法, 得到淡褐色粉末状标题化合物 49.2mg。收率 83%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$  : 1.39(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.435(3H, t,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 1.439(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.35(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.44(2H, q,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 4.49(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 5.17(2H, s), 5.76(2H, s), 6.70-6.90(1H, br), 7.05(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.31(1H, s), 7.34(1H, s), 7.70(1H, s), 7.85(2H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 8.47(1H, s).

(实施例 310)

3-乙氧基-7-(4-((N-(3-乙氧基羰基苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)甲基-6-硝基喹喔啉-2-羧酸乙酯



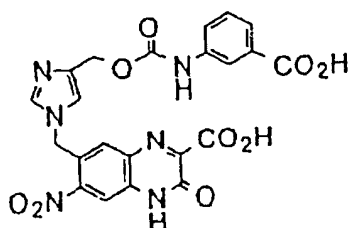
使用实施例 308 的化合物(253mg, 630 $\mu$ mol), 按照与实施例 257 相同的方法, 得到淡褐色粉末状标题化合物 314mg。收率 84%。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$  : 1.32(3H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 1.33(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.35(3H, t,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 4.30(2H, q,  $J = 6.8\text{Hz}$

), 4.37(2H, q, J =7.3Hz), 4.38(2H, q, J =6.9Hz), 5.20(2H, s), 5.85(2H, s), 6.88(1H, s), 7.16-.7.22(2H, m), 7.25(1H, s), 7.47(1H, d, J =6.9Hz), 7.57(1H, s), 7.93(1H, s), 8.29(1H, s), 9.24(1H, s).

(实施例 311)

7-(4-((N-(3-羧基苯基)氨基甲酰氧基)甲基)咪唑基)甲基-3,4-二氢-6-硝基-3-酮喹啉-2-羧酸

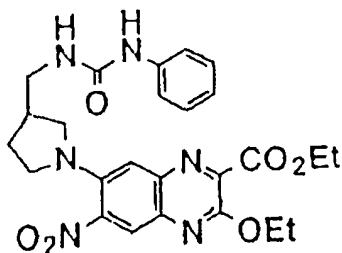


在实施例 310 的化合物(314mg, 530 $\mu$ mol)的醋酸(4ml)溶液中加入浓盐酸(1ml), 在室温下静置 3 天。在反应液中加入水, 过滤收集析出的晶体, 用水洗涤后风干。在其中加入 1N 氢氧化钠水溶液(5.30ml, 5.30mmol), 在室温下搅拌 6 小时。过滤除去不溶物后, 用浓盐酸调节为 pH2。过滤收集析出的晶体, 用水洗涤后风干, 得到黄褐色粉末状标题化合物 30.5mg。收率 11%。  
mp 229-231 $^{\circ}$ C (分解)。

HR-FAB- : 507.0923 (+2.2mmu).

(实施例 312)

3-乙氧基-6-硝基-7-(3-((苯基氨基羰基氨基)甲基)吡咯烷-1-基)喹啉-2-羧酸乙酯



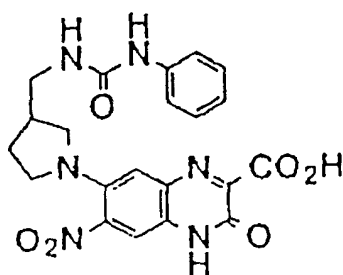


在实施例 139 的化合物(1.00g, 3.23mmol)的乙腈(16ml)溶液中加入 3-(氨基甲基)吡咯烷(647mg, 6.46mmol), 加热回流 2 小时。减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法 [二氯甲烷-甲醇=20:1] 精制得到的残渣, 得到暗红色无定形物。将其溶解于二氯甲烷(10ml)中, 加入苯酚异氰酸酯(219 $\mu$ l, 2.01mmol), 在室温下搅拌 2 小时。减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法 [己烷-乙酸乙酯=1:1] 精制得到的残渣, 得到红色粉末状标题化合物 401mg。收率 24%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$  : 1.46(3H, t,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 1.47(3H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 1.70-1.90(1H, m), 2.00-2.20(1H, m), 2.50 -2.70(1H, m), 3.05-3.15(1H, m), 3.20-3.50(5H, m), 4.53(2H, q,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 4.54(2H, q,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 5.10 -5.30(1H, br), 6.60-6.70(1H, br), 7.00-7.10(1H, m), 7.31(4H, d,  $J = 4.4\text{Hz}$ ), 7.38(1H, s), 8.09(1H, s).

(实施例 313)

3, 4-二氢-6-硝基-3-酮-7-(3-((苯基氨基羰基氨基)甲基)吡咯烷-1-基)喹啉-2-羧酸



在实施例 312 的化合物(401mg, 789 $\mu$ mol)的醋酸(4ml)溶液中加入浓盐酸(1ml), 在室温下搅拌 22 小时。减压浓缩反应液后, 加入水(20ml), 用 1N 氢氧化钠水溶液调节为 pH9。将其用乙酸

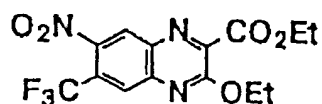
乙酯洗涤后，用浓盐酸调节为 pH2。过滤收集析出的晶体，用水洗涤后风干，得到暗褐色粉末状标题化合物 42.0mg。收率 12%。

mp >300°C.

HR-FAB- : 451.1378 (+1.2mmu).

(参考例 1)

3-乙氧基-7-硝基-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸乙酯



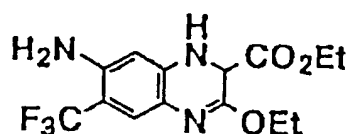
在 3, 4-二氢-3-酮-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸乙酯(500mg, 1.75mmol)的浓硫酸(5ml)溶液中加入硝酸钾(354mg, 3.50mmol), 在同温度下搅拌 3 小时。在反应液中注入冰水(100ml), 用乙酸乙酯萃取, 用无水硫酸钠干燥后, 蒸馏除去溶剂。在得到的残渣中加入氧化银(I)(811mg, 3.50mmol), 悬浊于甲苯(10ml)后, 在 100 °C 下滴加碘代乙烷(280μl, 3.50mmol), 加热回流 2 小时。冷却后, 使用硅藻土过滤除去不溶物, 蒸馏除去溶剂。用硅胶柱色谱法[己烷-乙酸乙酯=8:1]处理得到的残渣, 得到黄褐色油状标题化合物 255mg。收率 41%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.48 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.53 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.56 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.68 (2H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.32 (1H, s), 8.67 (1H, s).

(参考例 2)

7-氨基-1, 2-二氢-3-乙氧基-6-三氟甲基喹啉

## 喹啉-2-羧酸乙酯

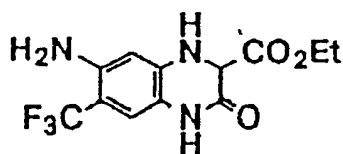


在参考例 1 的化合物(4.98g, 13.9mmol)的乙醇(100ml)溶液中加入 10%钯-碳(500mg), 在室温、氢气流下搅拌 3 小时。使用硅藻土过滤除去催化剂后, 蒸馏除去溶剂, 得到黄色粉末状标题化合物 4.01g。收率 87%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.25 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.36 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.98 (2H, brs), 4.18 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.31-4.44 (2H, m), 4.49 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 4.65 (1H, brs), 6.01 (1H, s), 7.18 (1H, s).

## (参考例 3)

7-氨基-3-酮-1, 2, 3, 4-四氢-6-三氟甲基喹啉-2-羧酸乙酯

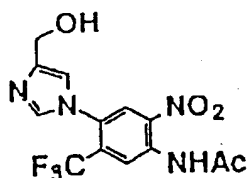


将参考例 2 的化合物(3.51g, 10.6mmol)的乙醇(35ml)溶液中加入浓盐酸(7ml), 在室温下搅拌 20 小时。蒸馏除去溶剂后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸钠干燥后, 蒸馏除去溶剂, 得到淡褐色粉末状标题化合物 2.69g。收率 84%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ) : 1.16 (3H, t,  $J = 7.3\text{ Hz}$ ), 4.07-4.13 (2H, m), 4.53 (1H, d,  $J = 2.0\text{ Hz}$ ), 5.10 (2H, br s), 6.18 (1H, s), 6.70 (1H, s), 7.04 (1H, d,  $J = 1.5\text{ Hz}$ ), 10.36 (1H, s).

(参考例 4)

5-乙酰胺基-2-((4-羟甲基)咪唑-1-基)-4-硝基三氟甲基苯

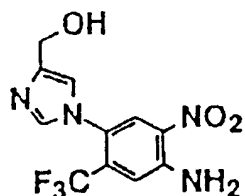


在 5-乙酰胺基-2-氟-4-硝基三氟甲苯(2.00g, 7.51mmol)的乙腈(40ml)溶液中加入(4-羟甲基)咪唑盐酸盐(5.07g, 37.6mmol),再加入三乙胺(10ml),在密闭的管中在  $120^\circ\text{C}$  下搅拌 24 小时。冷却后,在反应液中加入乙酸乙酯,用饱和食盐水洗涤后,用无水硫酸钠干燥,蒸馏除去溶剂。用硅胶柱色谱法 [二氯甲烷-甲醇(50:1 $\rightarrow$ 20:1)] 处理残渣,得到淡黄色粉末状标题化合物 198mg。收率 8%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ) : 2.12 (3H, s), 4.41 (2H, d,  $J = 5.9\text{ Hz}$ ), 5.02 (1H, t,  $J = 5.9\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, s), 7.79 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.14 (1H, s), 10.69 (1H, s).

(参考例 5)

5-氨基-2-((4-羟甲基)咪唑-1-基)-4-硝基三氟甲基苯

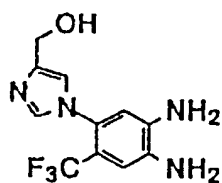


在参考例 4 的化合物(17.0mg, 59.2 $\mu$ mol)中加入 4N 盐酸(1ml), 加热回流 3 小时。减压浓缩反应液, 得到的残渣用水洗涤后风干, 得到黄色粉末状标题化合物 12.0mg。收率 83%。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 4.39 (2H, d,  $J = 5.4\text{ Hz}$ ), 4.96 (1H, t,  $J = 5.4\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.66 (2H, s), 7.95 (1H, s), 8.00 (1H, s)。

(参考例 6)

4, 5-二氨基-2-((4-羟甲基)咪唑-1-基)三氟甲基苯

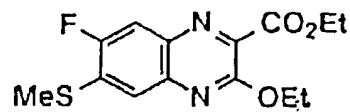


在参考例 5 的化合物(220mg, 728 $\mu$ mol)的乙醇(5ml)溶液中加入 10%钨-碳(20.0mg), 在室温、氩气流下搅拌 3 小时。过滤除去催化剂, 蒸馏除去溶剂, 得到淡橙色粉末状标题化合物 200mg。收率定量的。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ) : 4.37 (2H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 4.89 (1H, t,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 5.13 (2H, s), 5.42 (2H, s), 6.45 (1H, s), 6.87 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.52 (1H, s).

(参考例 7)

3-乙氧基-7-氟-6-甲硫基喹啉-2-羧酸乙酯



在室温下,向实施例 139 的化合物(1.00g, 3.23mmol)的 N, N-二甲基甲酰胺(10ml)溶液中加入甲硫醇钠(249mg, 3.55mmol), 在  $50^\circ\text{C}$  下搅拌 8 小时。在反应液中加入水, 用乙酸乙酯萃取, 用无水硫酸钠干燥后, 减压蒸馏除去溶剂。用硅胶柱色谱法 [己烷-乙酸乙酯 = 4:1] 精制得到的残渣, 得到黄色粉末状标题化合物 450mg。收率 45%。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.46(3H, t,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 1.49(3H, t,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 2.62(3H, s), 4.51(2H, q,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 4.57(2H, q,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 7.51(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.68(1H, d,  $J = 10.3\text{Hz}$ ).

(生物活性)

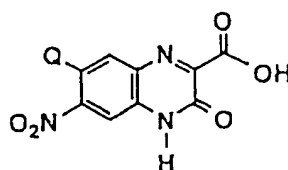
对 AMPA 受体的结合试验

在由白鼠大脑皮层配制的粗突触膜标准品中加入与 AMPA 受体选择性结合的 [ $^3\text{H}$ ]-AMPA(最终浓度:5nM)、硫氰酸钾(最终浓度:100mM)及被测化合物, 在  $0^\circ\text{C}$  下培养 30 分钟。通过吸引过滤停止反应后, 用液体闪烁计数器测定膜上的放射活性。从总结合量中减去谷氨酸(0.1mM)存在条件下的非特异结合量求出

[<sup>3</sup>H]-AMPA 的特异结合量。以没有被测化合物存在条件下的 [<sup>3</sup>H]-AMPA 结合作为 100，求出使之降低 50% 的化合物浓度 (IC<sub>50</sub> 值)，将其转化为 Ki 值，计算出各化合物对 AMPA 受体的结合能。(Eur. J. Pharmacol., 1993., 246, 195-204)

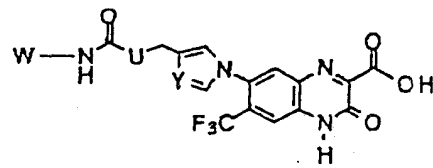
表 19

活性表-A



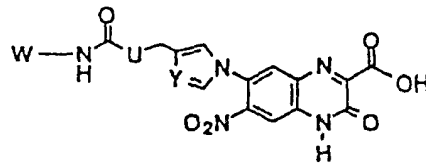
被测化合物	Q	[ <sup>3</sup> H]-AMPA Ki : nM)
实施例 5	Cl	1260
实施例 6	F	2010
实施例 7	Br	630
实施例 8	CH <sub>3</sub>	330
实施例 35		2040
实施例 36		450
实施例 37		330
实施例 39	Me <sub>2</sub> N-	910
实施例 62		860
实施例 66		360

活性表-B



被测化合物	Y	U	W	[ <sup>3</sup> H] -AMPA (K <sub>i</sub> : nM)
实施例 79	CH	NH	4 - CO <sub>2</sub> H - Ph	37.3
实施例 80	CH	NH	2 - F-4 - CO <sub>2</sub> H - Ph	11.8
实施例 83	N	O	4 - CO <sub>2</sub> H - Ph	15.8

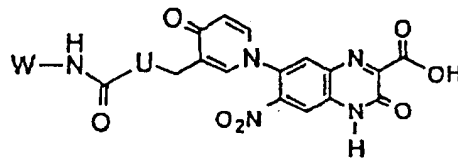
活性表-C



被测化合物	Y	U	W	[ <sup>3</sup> H] -AMPA (K <sub>i</sub> : nM)
实施例 88	N	O	Ph	86.2
实施例 96	N	O	2 - F - Ph	28.2
实施例 101	N	O	2 - CF <sub>3</sub> - Ph	32.3
实施例 115	N	O	4 - CO <sub>2</sub> H - Ph	21.6
实施例 116	N	O	3 - CO <sub>2</sub> H - Ph	27.3
实施例 119	N	NH	4 - CO <sub>2</sub> H - Ph	28.2



活性表-D



被测化合物	Y	U	W	[ <sup>3</sup> H]-AMPA (K <sub>i</sub> : nM)
实施例 121	N	O	Ph	172
实施例 123	N	O	3-Br-Ph	48.1

由上述结果可知本发明 6, 7-非对称二取代喹啉羧酸衍生物是对兴奋性氨基酸受体, 特别是 non-NMDA 受体中的 AMPA 受体具有优良拮抗作用的新型化合物。

这些本发明的化合物由于可以抑制与引起神经细胞死亡的兴奋性氨基酸的 AMPA 受体结合, 所以对于治疗上述兴奋性氨基酸引起的脑神经细胞障碍等有效, 另外, 未发现对 NMDA 受体具有拮抗作用的药物所具有的副作用, 可以说是有用的化合物。