[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 215/22 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/662 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780009148.X

[43] 公开日 2009 年 4 月 1 日

[11] 公开号 CN 101400655A

[51] Int. Cl. (续)
A61K 31/683 (2006.01)
A61K 31/695 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 215/56 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
C07F 7/18 (2006.01)
C07F 9/38 (2006.01)
C07F 9/40 (2006.01)

[22] 申请日 2007.3.14

[21] 申请号 200780009148.X

[30] 优先权

[32] 2006.3.16 [33] JP [31] 073045/2006

权利要求书 3 页 说明书 108 页

[86] 国际申请 PCT/JP2007/055040 2007.3.14

[87] 国际公布 WO2007/105751 日 2007.9.20

[85] 进入国家阶段日期 2008.9.16

[71] 申请人 安斯泰来制药有限公司

地址 日本东京

[72] 发明人 古贺祐司 奥田崇男 四月朔日晋 上久保隆 平山复志 森友博幸 藤安次郎 影山路人 上村俊雄 高崎淳

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 范 征

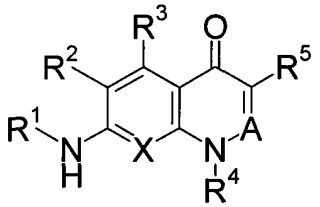
[54] 发明名称

喹诺酮衍生物或其制药学可接受的盐

[57] 摘要

本发明提供具有良好的血小板聚集抑制作用的化合物。 发现具有以下特征的喹诺酮衍生物或其制药学可接受的盐具有良好的 P2Y12 抑制作用，所述特征是，1位具有低级烷基、环烷基等，3位具有 $-N(R^0)C(O)-$低级亚烷基$-CO_2R^0$、低级亚烷基$-CO_2R^0$、低级亚烯基$-CO_2R^0$、$-O-$低级亚烷基$-CO_2R^0$、$-O-$(可被$-CO_2R^0$取代的低级亚烷基)$-$芳基、$-O-$低级亚烯基$-CO_2R^0$(R^0为 H 或低级烷基)，6 位具有卤素，7 位具有被具备环结构的取代基取代的氨基。 此外，这些喹诺酮衍生物也被确认具备良好的血小板聚集抑制作用。 由以上可知，这些喹诺酮衍生物或其制药学可接受的盐作为血小板聚集抑制剂有用。

1. 式(I)表示的喹诺酮衍生物或其制药学可接受的盐，



（I）

式中符号具有以下含义：

R^1：环烷基或低级亚烷基-环烷基，R^1的环烷基可被取代，

R^2：-H或卤素，

R^3：-H、卤素、$-OR^0$或-O-低级亚烷基-芳基，

R^0：分别相同或不同的-H或低级烷基，

R^4：低级烷基、卤代低级烷基、低级亚烷基-环烷基、环烷基或杂环基，R^4的环烷基及杂环基可分别被取代，

R^5：$-NO_2$、-CN、低级烷基、低级链烯基、卤代低级链烯基、$-L-R^a$、$-C(O)R^0$、$-O-R^b$、$-N(R^6)_2$、低级亚烷基$-N(R^6)(R^c)$、$-N(R^6)C(O)-R^d$、低级亚烷基$-N(R^6)C(O)-R^d$、低级亚烷基$-N(R^0)C(O)O$-低级烷基、$-N(R^0)C(O)N(R^0)-R^e$、低级亚烷基$-N(R^0)C(O)N(R^0)-R^e$、$-N(R^0)S(O)_2N(R^0)C(O)-R^d$、-CH=NOH、环烷基、杂环基、(2,4-二氧代-1,3-噻唑烷-5-亚基)甲基或(4-氧代-2-硫代-1,3-噻唑烷-5-亚基)甲基，R^5的环烷基及杂环基可分别被取代，

R^6：H、低级烷基、低级亚烷基$-CO_2R^0$或低级亚烷基$-P(O)(OR^p)_2$，R^6的低级亚烷基可被取代，

L：可分别被取代的低级亚烷基或低级亚烯基，

R^a：$-OR^0$、-CN、-O-低级亚烷基-芳基、-O-低级亚烷基$-CO_2R^0$、$-C(O)R^0$、$-CO_2R^0$、-C(O)NHOH、$-C(O)N(R^6)_2$、$-C(O)N(R^0)$-芳基、$-C(O)N(R^0)-S(O)_2$-低级烷基、$-C(O)N(R^0)-S(O)_2$-芳基、$-C(O)N(R^0)-S(O)_2$-杂环基、$-NH_2OH$、$-OC(O)R^0$、-OC(O)-卤代低级烷基、$-P(O)(OR^p)_2$、芳基或杂环基，R^a的芳基及杂环基可被取代，

R^p：R^0、低级亚烷基-OC(O)-低级烷基、低级亚烷基-OC(O)-环烷基、低级亚烷基-OC(O)O-低级烷基、低级亚烷基-OC(O)O-环烷基或低级亚烷基-杂环基，R^p的杂环基可被取代，

R^b：H、环烷基、芳基、杂环基、低级亚烷基-R^{ba}或低级亚烯基-R^{ba}，R^b的低级亚烷基、低级亚烯基、环烷基、芳基及杂环基可被取代，

R^{ba}：-OR^0、-O-Si(低级烷基)$_3$、-CO_2R^0、-C(O)NHOH、-C(O)N$(R^0)_2$、-C(O)N(R^0)-S$(O)_2$-低级烷基、-C(O)N(R^0)-S$(O)_2$-芳基、-C(NH_2)=NOH、-C(NH_2)=NO-C(O)R^0、-C(NH_2)=NO-C(O)-低级亚烷基-C(O)R^0、-CO_2-低级亚烷基-芳基、-P(O)$(OR^p)_2$、-C(O)R^0、-C(O)-芳基、环烷基、芳基或杂环基，R^{ba}的芳基及杂环基可被取代，

R^c：H、低级烷基、低级亚烷基-OR^0、低级亚烷基-CO_2R^0、低级亚烷基-C(O)NHOH、低级亚烷基-C(O)N$(R^0)_2$、低级亚烷基-P(O)$(OR^p)_2$、低级亚烷基-芳基、低级亚烷基-杂环基、芳基或杂环基，R^c的低级亚烷基、芳基及杂环基可被取代，

R^d：C_{1-7}烷基、低级链烯基、卤代低级烷基、低级亚烷基-R^{da}、低级亚烯基-R^{da}、环烷基、芳基或杂环基，R^d的低级亚烷基、低级亚烯基、环烷基、芳基及杂环基可被取代，

R^{da}：-CN、-OR^0、OC(O)R^0、-O-低级亚烷基-CO_2R^0、-O-芳基、-CO_2R^0、-C(O)NHOH、-C(O)N$(R^0)_2$、-CO_2-低级亚烷基-N$(R^0)_2$、-P(O)$(OR^p)_2$、-N$(R^6)_2$、-N(R^0)C(O)R^0、-C(O)N(R^0)-芳基、-C(O)N(R^0)-(可被-CO_2R^0取代的低级亚烷基)-芳基、-N(R^0)C(O)-芳基、-N(R^0)C(O)-OR^0、-N(R^0)C(O)-O-低级亚烷基-芳基、-N(R^0)S$(O)_2$-芳基、-S-杂环基、-C(O)N(R^0)-杂环基、-N(R^0)C(O)-杂环基、环烷基、芳基或杂环基，R^{da}的环烷基、芳基及杂环基可被取代，

R^e：低级亚烷基-CO_2R^0、低级亚烷基-C(O)NHOH、低级亚烷基-C(O)N$(R^0)_2$、低级亚烷基-杂环基、芳基、杂环基、-S$(O)_2$-芳基或-S$(O)_2$-杂环基，R^e的芳基及杂环基可被取代，

X：CH或N，

A：C(R^7)或N，

R^7：-H及低级烷基，或R^4和R^7成为一体，可形成可被取代的低级亚烷基，

但，7-(环己基氨基)-1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲腈除外。

2. 如权利要求1所述的化合物，其中，X为CH。

3. 如权利要求2所述的化合物，其中，R^3为-H、-OH或-F。

4. 如权利要求3所述的化合物，其中，A为CH。

5. 如权利要求4所述的化合物，其中，R^1为环己基或环丙基甲基。

6. 如权利要求5所述的化合物，其中，R^2为-F。

7. 如权利要求6所述的化合物，其中，R^4为低级烷基或环烷基。

8. 如权利要求7所述的化合物，其中，R^5为-N(R^0)C(O)-低级亚烷基-CO_2R^0、低级亚烷基-CO_2R^0、低级亚烯基-CO_2R^0、-O-低级亚烷基-CO_2R^0、-O-(可被-CO_2R^0取代的低级亚烷基)-芳基或-O-低级亚烯基-CO_2R^0。

9. 如权利要求1所述的化合物或其制药学可接受的盐，其特征在于，选自4-{[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氨基}-4-氧代丁酸、5-{[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氨基}-5-氧代戊酸、(2E)-3-[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]丙烯酸、(2S)-2-{[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氧}-3-苯基丙酸、(2E)-3-[7-(环己基氨基)-6-氟-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]丙烯酸、(2S)-2-{[7-(环己基氨基)-6-氟-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氧}-3-苯基丙酸、(2S)-2-{[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氧}丙酸及(2S)-2-{[7-(环己基氨基)-6-氟-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氧}丙酸。

10. 医药组合物，其特征在于，由权利要求1所述的化合物或其制药学可接受的盐和制药学可接受的载体形成。

11. 如权利要求10所述的医药组合物，其特征在于，所述组合物为血小板聚集抑制剂。

12. 如权利要求10所述的医药组合物，其特征在于，所述组合物为P2Y12受体抑制剂。

13. 权利要求1所述的化合物或其制药学可接受的盐在血小板聚集抑制剂或P2Y12受体抑制剂的制备中的应用。

喹诺酮衍生物或其制药学可接受的盐

技术领域

本发明涉及医药品，特别涉及作为血小板聚集抑制剂、P2Y12抑制剂有用的新的喹诺酮衍生物或其制药学可接受的盐。

背景技术

自Donne于1842年发现血小板以来，在很长的时间内血小板一直被认为是止血所需的血液成分之一。目前证实，血小板不仅在止血机制中发挥主要作用，而且显现出与已引起临床注意的动脉硬化的形成、包括血栓性疾病的循环系统疾病、癌扩散、炎症、移植后排异反应及免疫反应相关的多功能性。

一般对于血栓性疾病、缺血性疾病通过药物制剂或物理方法进行实现血液再灌注的治疗。然而，最近发现血液再灌注后因包括内皮细胞的血管组织的破裂或药物制剂本身引起的纤溶·凝固平衡的崩解等而出现血小板活性化、粘连、聚集亢进的现象，这些现象已引起临床上的注意。例如，通过使用了t-PA等的血栓溶解疗法获得了再疏通后，纤溶能、凝固能被活性化，全身的凝固·纤溶平衡崩解。临床上，这些现象诱发再闭塞并在治疗方面引起严重的问题(非专利文献1)。

另一方面，PTCA疗法和支架置留手术已在心绞痛、心肌梗塞等基于冠状动脉狭窄、主动脉狭窄的疾病的治疗中迅速普及，并取得一定的成果。但是，这些治疗方法会损害包括内皮细胞的血管组织，引发急性冠状动脉闭塞，还会在慢性发展期中引起再狭窄。血小板在该血液再灌注治疗后的各种血栓性弊端(再闭塞等)中起到重要作用。因此，期待抗血小板制剂的有效性，但是迄今还未证实现有的抗血小板制剂的充分效果。

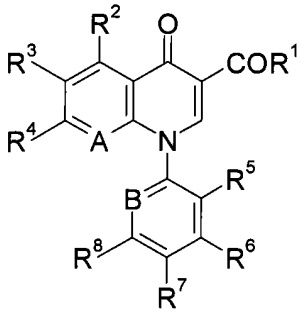
作为这些循环系统疾病的预防或治疗药剂，使用阿司匹林、西咯他唑、前列腺素I_2、前列腺素E_1、氯卞噻啶、氯吡格雷、潘生丁等血小板聚集抑制

剂。此外，近年还研制出抑制血小板聚集的最后阶段、并具有较强的血小板聚集抑制活性的GPIIb/IIIa拮抗剂，但其使用被限定于血栓症急性期的静脉输液(非专利文献2)。

近年，已明确作为抗血小板制剂使用的氯卞噻啶、氯吡格雷通过其活性代谢产物抑制作为ADP受体的P2Y12来发挥其血小板聚集抑制作用。作为具有P2Y12抑制作用的化合物，揭示了三唑并[4,5-D]嘧啶衍生物(专利文献1)、哌嗪及/或高哌嗪(专利文献2、专利文献3)、吡唑烷二酮衍生物(专利文献4)、异喹啉酮衍生物(专利文献5)等。

另一方面，作为喹诺酮衍生物，已知的有专利文献6及7。

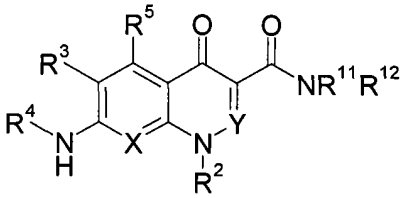
专利文献6中，已知具有抗菌作用的式(A)表示的化合物，但还不了解这些衍生物具有血小板聚集抑制作用。此外，在相当于本发明化合物的R^5的部分为羧酸、酯或氨基甲酰基这点上与本发明化合物存在结构上的不同。



（A）

(式中，R^1表示-OR^9、氨基或低级烷基氨基，R^9表示氢原子或羧基保护基，其它符号参照该公报)

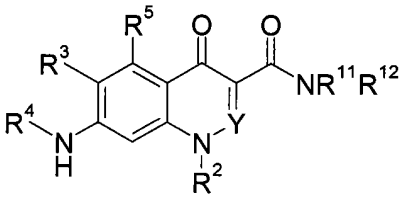
专利文献7中，揭示了式(B)表示的化合物具有P2Y12抑制作用。但是，在相当于本发明化合物的R^5的部分为氨基甲酰基这点上与本发明化合物存在结构上的不同。



（B）

(式中符号参照该公报)

专利文献8中，揭示了式(C)表示的化合物具有P2Y12抑制作用。但是，在相当于本发明化合物的R^5的部分为氨基甲酰基这点上与本发明化合物存在结构上的不同。



（C）

(式中符号参照该公报)

非专利文献1：《美国大学心脏病学期刊》(Journal of the American College of Cardiology)，1988年，第12卷，p.616-623

非专利文献2：《综合临床》，2003年，第52卷，p.1516-1521

专利文献1：国际公开文本第WO 00/34283号

专利文献2：国际公开文本第WO 02/098856号

专利文献3：国际公开文本第WO 03/022214号

专利文献4：国际公开文本第WO 05/000281号

专利文献5：国际公开文本第WO 05/035520号

专利文献6：国际公开文本第WO 98/23592号

专利文献7：国际公开文本第WO 05/009971号

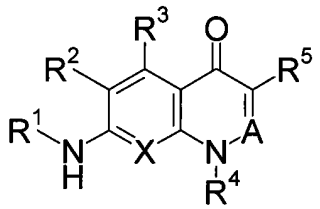
专利文献8：国际公开文本第WO 06/077851号

发明的揭示

在上述情况下迫切需要研制一种在急性期和慢性期的出血性副作用都少的兼具高安全性和明确的药效的抗血小板制剂。因此，本发明的课题是研制药理效果好、药理效果和安全性的平衡良好的血小板聚集抑制剂、P2Y12 抑制剂。

本发明者以完成上述课题为目的进行认真研究后发现，新的喹诺酮衍生物具有良好的血小板聚集抑制作用和 P2Y12 抑制作用。此外，显现出良好的体内动态，藉此完成了本发明。

即，本发明涉及下述通式(I)表示的喹诺酮衍生物或其制药学可接受的盐，



（Ⅰ）

式中符号具有以下含义：

R^1：环烷基或低级亚烷基-环烷基，R^1的环烷基可被取代，

R^2：-H或卤素，

R^3：-H、卤素、$-OR^0$或-O-低级亚烷基-芳基，

R^0：分别相同或不同的-H或低级烷基，

R^4：低级烷基、卤代低级烷基、低级亚烷基-环烷基、环烷基或杂环基，R^4的环烷基及杂环基可分别被取代，

R^5：$-NO_2$、-CN、低级烷基、低级链烯基、卤代低级链烯基、$-L-R^a$、$-C(O)R^0$、$-O-R^b$、$-N(R^6)_2$、低级亚烷基$-N(R^6)(R^c)$、$-N(R^6)C(O)-R^d$、低级亚烷基$-N(R^6)C(O)-R^d$、低级亚烷基$-N(R^0)C(O)O$-低级烷基、$-N(R^0)C(O)N(R^0)-R^e$、低级亚烷基$-N(R^0)C(O)N(R^0)-R^e$、$-N(R^0)S(O)_2N(R^0)C(O)-R^d$、-CH=NOH、环烷基、杂环基、(2,4-二氧代-1,3-噻唑烷-5-亚基)甲基或(4-氧代-2-硫代-1,3-噻唑烷-5-亚基)甲基，R^5的环烷基及杂环基可分别被取代，

R^6：H、低级烷基、低级亚烷基$-CO_2R^0$或低级亚烷基$-P(O)(OR^p)_2$，R^6的低级亚烷基可被取代，

L：可分别被取代的低级亚烷基或低级亚烯基，

R^a：$-OR^0$、-CN、-O-低级亚烷基-芳基、-O-低级亚烷基$-CO_2R^0$、$-C(O)R^0$、$-CO_2R^0$、-C(O)NHOH、$-C(O)N(R^6)_2$、$-C(O)N(R^0)$-芳基、$-C(O)N(R^0)-S(O)_2$-低级烷基、$-C(O)N(R^0)-S(O)_2$-芳基、$-C(O)N(R^0)-S(O)_2$-杂环基、$-NH_2OH$、$-OC(O)R^0$、-OC(O)-卤代低级烷基、$-P(O)(OR^p)_2$、芳基或杂环基，R^a的芳基及杂环基可被取代，

R^p：R^0、低级亚烷基-OC(O)-低级烷基、低级亚烷基-OC(O)-环烷基、低级亚烷基-OC(O)O-低级烷基、低级亚烷基-OC(O)O-环烷基或低级亚烷基-杂环基，R^p的杂环基可被取代，

R^b：H、环烷基、芳基、杂环基、低级亚烷基-R^{ba}或低级亚烯基-R^{ba}，R^b的低级亚烷基、低级亚烯基、环烷基、芳基及杂环基可被取代，

R^{ba}：-OR^0、-O-Si(低级烷基)$_3$、-CO_2R^0、-C(O)NHOH、-C(O)N(R^0)$_2$、-C(O)N(R^0)-S(O)$_2$-低级烷基、-C(O)N(R^0)-S(O)$_2$-芳基、-C(NH_2)=NOH、-C(NH_2)=NO-C(O)R^0、-C(NH_2)=NO-C(O)-低级亚烷基-C(O)R^0、-CO_2-低级亚烷基-芳基、-P(O)(OR^p)$_2$、-C(O)R^0、-C(O)-芳基、环烷基、芳基或杂环基，R^{ba}的芳基及杂环基可被取代，

R^c：H、低级烷基、低级亚烷基-OR^0、低级亚烷基-CO_2R^0、低级亚烷基-C(O)NHOH、低级亚烷基-C(O)N(R^0)$_2$、低级亚烷基-P(O)(OR^p)$_2$、低级亚烷基-芳基、低级亚烷基-杂环基、芳基或杂环基，R^c的低级亚烷基、芳基及杂环基可被取代，

R^d：C_{1-7}烷基、低级链烯基、卤代低级烷基、低级亚烷基-R^{da}、低级亚烯基-R^{da}、环烷基、芳基或杂环基，R^d的低级亚烷基、低级亚烯基、环烷基、芳基及杂环基可被取代，

R^{da}：-CN、-OR^0、OC(O)R^0、-O-低级亚烷基-CO_2R^0、-O-芳基、-CO_2R^0、-C(O)NHOH、-C(O)N(R^0)$_2$、-CO_2-低级亚烷基-N(R^0)$_2$、-P(O)(OR^p)$_2$、-N(R^6)$_2$、-N(R^0)C(O)R^0、-C(O)N(R^0)-芳基、-C(O)N(R^0)-(可被-CO_2R^0取代的低级亚烷基)-芳基、-N(R^0)C(O)-芳基、-N(R^0)C(O)-OR^0、-N(R^0)C(O)-O-低级亚烷基-芳基、-N(R^0)S(O)$_2$-芳基、-S-杂环基、-C(O)N(R^0)-杂环基、-N(R^0)C(O)-杂环基、环烷基、芳基或杂环基，R^{da}的环烷基、芳基及杂环基可被取代，

R^e：低级亚烷基-CO_2R^0、低级亚烷基-C(O)NHOH、低级亚烷基-C(O)N(R^0)$_2$、低级亚烷基-杂环基、芳基、杂环基、-S(O)$_2$-芳基或-S(O)$_2$-杂环基，R^e的芳基及杂环基可被取代，

X；CH或N，

A：C(R^7)或N，

R^7：-H及低级烷基，或R^4和R^7成为一体，可形成可被取代的低级亚烷基，

但，7-(环己基氨基)-1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲腈除外。下同。

此外，本申请涉及以通式(I)表示的喹诺酮衍生物或其盐为有效成分的医药品，特别涉及P2Y12受体抑制剂及/或血小板聚集抑制剂。

本申请还涉及通式(I)表示的化合物或其制药学可接受的盐在P2Y12受体抑制剂及/或血小板聚集抑制剂的制备中的应用，以及给予患者以有效量的式(I)表示的化合物或其制药学可接受的盐的与血小板聚集引起的血栓形成密切相关的循环系统疾病的治疗方法。

即，(1)由通式(I)记载的化合物或其制药学可接受的盐和制药学可接受的载体形成的医药组合物。

(2)作为血小板聚集抑制剂的(1)的医药组合物。

(3)作为P2Y12抑制剂的(1)的医药组合物。

(4)通式(I)记载的化合物或其制药学可接受的盐在血小板聚集抑制剂或P2Y12抑制剂的制备中的应用。

本发明化合物具有优良的血小板聚集抑制作用、P2Y12抑制作用，因此作为医药品，特别是作为血小板聚集抑制剂、P2Y12抑制剂有用。因此，本发明化合物作为与血小板聚集引起的血栓形成密切相关的循环系统疾病，例如，不稳定型心绞痛，急性心肌梗塞及其二次预防，肝动脉搭桥术后、PTCA手术或支架置留术后的再闭塞或再狭窄，肝动脉血栓溶解促进及再闭塞预防等缺血性疾病；暂时性脑缺血发作(TIA)脑梗塞或珠网膜下出血(血管收缩(日文：血管れん縮))等脑血管障碍；慢性动脉闭塞症等末梢动脉性疾病等的预防及/或治疗药物以及心脏外科或血管外科手术时的辅助药物有用。

实施发明的最佳方式

本发明的详细说明如下所述。

本说明书中，低级烷基、低级链烯基、低级亚烷基及低级亚烯基如无特别限定是指直链或支链状的碳数1～6的烃链。

低级烷基是指C_{1-6}烷基，具体可例举甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基，或异丙基或叔丁基等结构异构体，较好为C_{1-5}烷基，更好为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、3-戊基。

低级链烯基是指C_{2-6}链烯基，可具有多个双键。具体可例举乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基等，较好为C_{2-3}链烯基，更好为乙烯基、丙烯基。

低级亚烷基是指除去低级烷基的任意位置的1个氢而获得的2价基团，具体可例举亚甲基、甲基亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基等，较好是C_{1-4}亚烷基，更好是亚甲基、甲基亚甲基、亚乙基、亚丙基。

低级亚烯基是除去低级链烯基的任意位置的1个氢而获得的2价基团，具体可例举亚乙烯基、亚丙烯基、亚丁烯基等，较好是C_{2-3}低级亚烯基，更好是亚乙烯基、亚丙烯基。

卤素是指卤原子的1价基团，具体可例举氟、氯、溴、碘等，较好为氟、氯。

卤代低级烷基是指上述低级烷基的1个以上的任意的氢原子被1个以上的上述卤素取代而获得的基团，具体可例举三氟甲基、三氟乙基等，较好是三氟甲基。

卤代低级链烯基是指上述低级链烯基的1个以上的任意的氢原子被1个以上的上述卤素取代而获得的基团，具体可例举氟乙烯基、氯乙烯基等。

环烷基是指C_{3-10}非芳族的烃环，可形成桥环或螺环，或部分形成不饱和键，苯环可稠合。但是，苯环稠合时，结合键在非芳香环上。具体可例举环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环辛基、环己烯基、环辛二烯基、金刚烷基、降冰片基(norbornyl)、在1～3位具有结合键的茚满基等。较好是环丙基、环丁基、环戊基或环己基，更好是环戊基、环己基。

芳基是指单环至三环的C_{6-14}的芳烃环，具体可例举苯基、萘基等，较好是苯基。此外，C_{5-8}环烷基环可稠合。但是，环烷基环稠合时，结合键在芳环上。例如，可形成在4～7位具有结合键的茚满基、在5～8位具有结合键的四氢萘基。

杂环是芳杂环和非芳杂环的总称。芳杂环是指含有1～4个选自氮、氧和硫的相同或不同的杂原子的芳族单环5～7元单环芳杂环，单环芳杂环之间或单环芳杂环与苯环稠环而得的二环式杂环，以及二环式芳杂环和单环芳杂环或苯环稠环而得的三环式芳杂环。具体可例举吡咯基、呋喃基、噻吩

基、咪唑基、吡唑基、三唑基、噁唑基、噻唑基、呋咱基、吡啶基、吡喃基、噻喃基、哒嗪基、嘧啶基、吡唑基(pyrazyl)、吲哚基、异吲哚基、吲哚烷基(indolidinyl)、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并三唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噁二唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并吡喃基、苯并噻喃基、2,3-二氮杂萘基、1,5-二氮杂萘基(naphthlidinyl)、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、苯并间二氧杂环戊烯基(benzodioxolyl)、苯并二氧杂环己烯基(benzodioxinyl)、苯并二氧杂环庚三烯基(benzodioxepinyl)、咔唑基等。构成这些环的氮原子及/或硫原子可被氧化。此外，这些环可以是部分饱和的。较好是吡啶基、呋喃基、噻吩基、吲哚基、喹啉基。

非芳杂环是指具有1～4个选自O、S及N的杂原子的单环3～10元、较好是5～7元的饱和或部分不饱和的单环非芳杂环，单环非芳杂环之间或单环非芳杂环与单环非芳杂环、C_{5-8}环烷基环、苯环或芳杂环稠环而得的二环式非芳杂环，以及二环式非芳杂环和C_{5-8}环烷基环、苯环或芳杂环稠环而得的三环式非芳杂环。作为环原子的S或N可被氧化，形成氧化物或二氧化物。此外，可形成桥环或螺环。具体可例举羟基吡啶基、二氢吡咯基、二氢噁唑基、二氢噻唑基、二氢咪唑基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、吡唑烷基、咪唑烷基、吡咯烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、氮杂环庚烷基(azepanyl)、高哌嗪基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢嘧啶基、苯并二氢吡喃基、二氧戊环基、高吗啉基等。较好是吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基。

可被取代是指不被取代或被相同或不同的1～5个取代基取代。

本说明书中，作为“可被取代”一词可接受的各基团的取代基，只要是本技术领域常用的取代基即可。此外，象$-N(R^0)_2$的R^0这样存在多个基团时，各基团可以相同也可以互不相同。

R^6的可被取代的低级亚烷基可接受的取代基优选卤素。

作为L的分别可被取代的低级亚烷基及低级亚烯基，R^b的分别可被取代的低级亚烷基及低级亚烯基，R^c的可被取代的低级亚烷基，R^d的分别可被取

代的低级亚烷基及低级亚烯基，以及R^4和R^7成为一体所形成的可被取代的低级亚烷基可接受的取代基，较好可例举选自下述G^1组的基团。

G^1组：卤素、$-OR^0$、$-CO_2R^0$及$-CO_2$-低级亚烷基-芳基。

作为R^1的可被取代的环烷基，R^4的可被取代的环烷基，R^5的可被取代的环烷基，R^b的可被取代的环烷基，R^d的可被取代的环烷基，以及R^{da}的可被取代的环烷基可接受的取代基，较好可例举选自下述G^2组的基团。

G^2组：卤素、低级烷基、$-OR^0$、$-CO_2R^0$及-C(O)-芳基。

作为R^a的可被取代的芳基，R^b的可被取代的芳基，R^{ba}的可被取代的芳基，R^c的可被取代的芳基，R^{da}的可被取代的芳基，以及R^e的可被取代的芳基可接受的取代基，较好可例举选自下述G^3组的基团。

G^3组：卤素、-CN、低级烷基、卤代低级烷基、$-OR^0$、-O-卤代低级烷基、$-CO_2R^0$及-O-低级亚烷基$-CO_2R^0$。

作为R^d的可被取代的芳基可接受的取代基，较好可例举选自下述G^4组的基团。

G^4组：卤素、-CN、$-NO_2$、低级烷基、卤代低级烷基、$-OR^0$、-O-卤代低级烷基、$-C(O)R^0$、$-CO_2R^0$、低级亚烷基$-CO_2R^0$、-O-低级亚烷基$-CO_2R^0$、$-OC(O)R^0$、$-N(R^0)_2$、$-S(O)_2$-低级烷基、芳基及杂环基。G^4组中的芳基及杂环基可被选自Q组的基团取代。

Q组：卤素、低级烷基、卤代低级烷基、$-OR^0$、-O-卤代低级烷基、氧代基及$-CO_2R^0$。

作为R^4的可被取代的杂环基，R^5的可被取代的杂环基，R^a的可被取代的杂环基，R^b的可被取代的杂环基，R^p的可被取代的杂环基，R^{ba}的可被取代的杂环基，以及R^e的可被取代的杂环基可接受的取代基，较好可例举选自下述G^5组的基团。

G^5组：卤素、低级烷基、卤代低级烷基、$-OR^0$、-O-卤代低级烷基、氧代基、$-CO_2R^0$、低级亚烷基$-C(O)R^0$、低级亚烷基$-CO_2R^0$及$-S(O)_2$-低级烷基。

作为R^c的可被取代的杂环基，以及R^{da}的可被取代的杂环基可接受的取代基，较好可例举选自下述G^6组的基团。

G^6组：卤素、低级烷基、卤代低级烷基、$-OR^0$、-O-卤代低级烷基、氧代基、$-CO_2R^0$、低级亚烷基$-C(O)R^0$、$-S(O)_2$-低级烷基、芳基、-S-低级亚烷基-芳基及杂环基。G^6组中的芳基及杂环基可被选自上述Q组的基团取代。

作为R^d的可被取代的杂环基可接受的取代基，较好可例举选自下述G^7组的基团。

G^7组：卤素、硝基、低级烷基、卤代低级烷基、$-OR^0$、-O-卤代低级烷基、氧代基、$-CO_2R^0$、低级亚烷基$-C(O)R^0$、$-N(R^0)_2$、$-S(O)_2$-低级烷基、$-S(O)_2$-芳基、芳基、低级亚烷基-芳基、杂环基、低级亚烷基-杂环基及-S-低级亚烷基$-CO_2R^0$。G^7组中的芳基及杂环基可被选自上述Q组的基团取代。

本发明的优选例子如下所述。

(a)R^1较好为环己基或环丙基甲基，更好为环己基。

(b)R^2较好为-F。

(c)R^3较好为-H、-OH或-F，更好为-H。

(d)R^4较好为低级烷基或环烷基，更好为异丙基、3-戊基或环戊基。

(e)R^5较好为$-N(R^0)C(O)$-低级亚烷基$-CO_2R^0$、$-N(R^0)C(O)$-低级亚烯基$-CO_2R^0$、低级亚烷基$-CO_2R^0$、低级亚烯基$-CO_2R^0$、-O-低级亚烷基$-CO_2R^0$、-O-(可被$-CO_2R^0$取代的低级亚烷基)-芳基、-O-低级亚烯基$-CO_2R^0$、-O-(可被$-CO_2R^0$取代的低级亚烯基)-芳基、-O-低级亚烷基-四唑基，更好为$-N(R^0)C(O)$-低级亚烷基$-CO_2R^0$、低级亚烷基$-CO_2R^0$、低级亚烯基$-CO_2R^0$、-O-低级亚烷基$-CO_2R^0$、-O-(可被$-CO_2R^0$取代的低级亚烷基)-芳基、-O-低级亚烯基$-CO_2R^0$，进一步更好为低级亚烯基$-CO_2R^0$、-O-低级亚烷基$-CO_2R^0$。

(f)X较好为CH。

(g)A更好为CH。

更好的是由上述(a)～(g)的优选基团的组合形成的化合物。

此外，通式(I)表示的本发明化合物的其它优选例子如下所述。

(1)X为CH的通式(I)记载的化合物。

(2)R^3为-H、-OH或-F的(1)记载的化合物。

(3)A为CH的(2)记载的化合物。

(4)R^1为环己基或环丙基甲基的(3)记载的化合物。

(5)R^2为-F的(4)记载的化合物。

(6)R^4为低级烷基或环烷基的(5)记载的化合物。

(7)R^5为-N(R^0)C(O)-低级亚烷基-CO_2R^0、低级亚烷基-CO_2R^0、低级亚烯基-CO_2R^0、-O-低级亚烷基-CO_2R^0、-O-(可被-CO_2R^0取代的低级亚烷基)-芳基或-O-低级亚烯基-CO_2R^0的(6)记载的化合物。

(8)选自4-{[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氨基}-4-氧代丁酸、5-{[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氨基}-5-氧代戊酸、(2E)-3-[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]丙烯酸、(2S)-2-{[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氧}-3-苯基丙酸、(2E)-3-[7-(环己基氨基)-6-氟-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]丙烯酸、(2S)-2-{[7-(环己基氨基)-6-氟-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氧}-3-苯基丙酸、(2S)-2-{[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氧}丙酸及(2S)-2-{[7-(环己基氨基)-6-氟-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氧}丙酸的通式(I)记载的化合物或其制药学可接受的盐。

本发明化合物有时可形成盐，这些盐只要是制药学可接受的盐都包括在本发明化合物的范围内。具体可例举与盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸形成的无机盐，与甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、天冬氨酸、谷氨酸等有机酸形成的酸加成盐，与包含钠、钾、钙、镁等金属的无机碱形成的碱加成盐，与甲胺、乙胺、乙醇胺、赖氨酸、鸟氨酸等有机碱形成的加成盐及铵盐等。

本发明化合物有时因取代基的种类的关系含有不对称碳原子，存在基于此的光学异构体。本发明包括这些光学异构体的混合物和分离的光学异构体。此外，本发明化合物有时还存在互变异构体，本发明包括分离的互变异构体或其混合物。另外，标记体，即，本发明化合物的1个以上的原子被放射性同位素或非放射性同位素取代而得的化合物也包括在本发明的范围内。

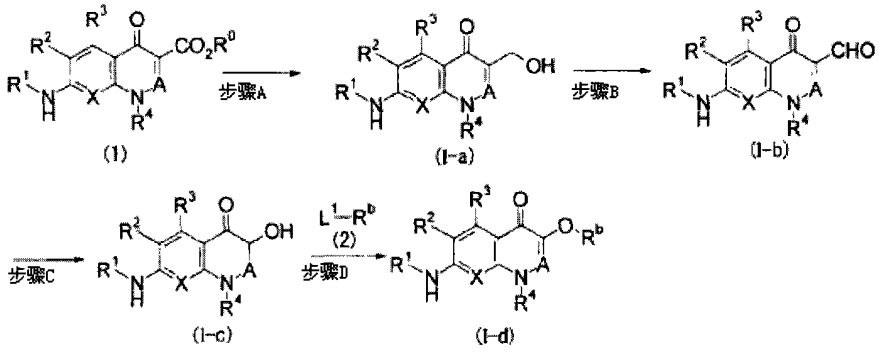
此外，本发明化合物或其制药学可接受的盐的各种水合物、溶剂合物及多晶形物质也包括在本发明的范围内。当然本发明并不限定于下述实施例记载的化合物，它包括所有由式(I)表示的衍生物及其制药学可接受的盐。

本发明化合物还包括所有在生物体内被代谢为上述通式(I)表示的化合物或其制药学可接受的盐，即，所谓的前体药物。作为形成本发明化合物的前体药物的基团，可例举Prog. Med. 5:2157-2161(1985)中记载的基团，以及在广川书店1990年刊《医药品的开发》第7卷 分子设计p.163-198中记载的基团。

(制备方法)

本发明化合物及其制药学可接受的盐可以利用基于其基本骨架或取代基的种类的特征，通过各种公知的合成法制得。以下例示具有代表性的制备方法。另外，根据官能团的种类，在原料至中间体的阶段先将该官能团置换成适当的保护基、即易转化为该官能团的基团的做法在制备技术上是有效的。然后，根据需要除去保护基，可以得到所需的化合物。作为这样的官能团，可例举羟基或羧基、氨基等，作为它们的保护基，可例举在 Greene 和 Wuts 著《有机合成中的保护基(第 3 版，Protective Groups in Organic Synthesis)》中记载的保护基，可以根据反应条件适当地选用。

制法1



(式中，L^1表示卤素、-O-甲磺酰基或-O-对甲苯磺酰基等离去基团。下同。)

(步骤A)

该步骤是还原化合物(1)，制备本发明化合物(I-a)的步骤。

该步骤的还原反应可采用通常本领域技术人员使用的羧酸或酯的还原反应。例如，可使用等摩尔量至过量的氢化锂铝、氢化二异丁基铝、硼氢化钠等还原剂，在苯、甲苯、二甲苯等芳烃类，乙醚、四氢呋喃(THF)、二噁烷等醚类，二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等卤代烃类，N,N-二甲基甲酰胺(DMF)，N,N-二甲基乙酰胺(DMA)，N-甲基吡咯烷酮(NMP)，二甲亚砜(DMSO)，乙腈，甲醇、乙醇等醇类，水等对反应无活性的溶剂中，于冷却下至加热回流下进行反应。此外，采用化合物(1)的R^0为-H的羧酸时，也可在形成羧酸的反应性衍生物后进行还原。作为羧酸的反应性衍生物，可例举与1,1’-羰基二咪唑(CDI)反应而得的酰基咪唑、与氯甲酸异丁酯等反应而得的混合酸酐等。

(步骤B)

该步骤是氧化本发明化合物(I-a)，制备本发明化合物(I-b)的步骤。该步骤的氧化反应可采用常用的醇的氧化反应。例如，可使用等量至过量的二氧化锰为氧化剂，在上述芳烃类、卤代烃类的溶剂中，于室温下至加热下进行反应。

(步骤C)

该步骤是对本发明化合物(I-b)进行氧化重排反应(拜尔·维利格(Bayer·Villiger))后水解，制备本发明化合物(I-c)的步骤。

该步骤的氧化重排反应使用等量至过量的间氯过苯甲酸、过乙酸、过氧化氢水溶液等作为氧化剂，在上述芳烃类、卤代烃类、乙酸、水等对反应无活性的溶剂中，于室温下至加热下进行反应。

该步骤的水解反应可采用本领域普通技术人员常用的酯的水解反应。例如，可在上述芳烃类、醚类、卤代烃类、醇类、DMF、DMA、NMP、DMSO、吡啶、水等对反应无活性的溶剂中，在硫酸、盐酸、氢溴酸等无机酸，甲酸、乙酸等有机酸等酸的存在下或氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯或氨等碱的存在下，在冷却下至加热下进行反应。

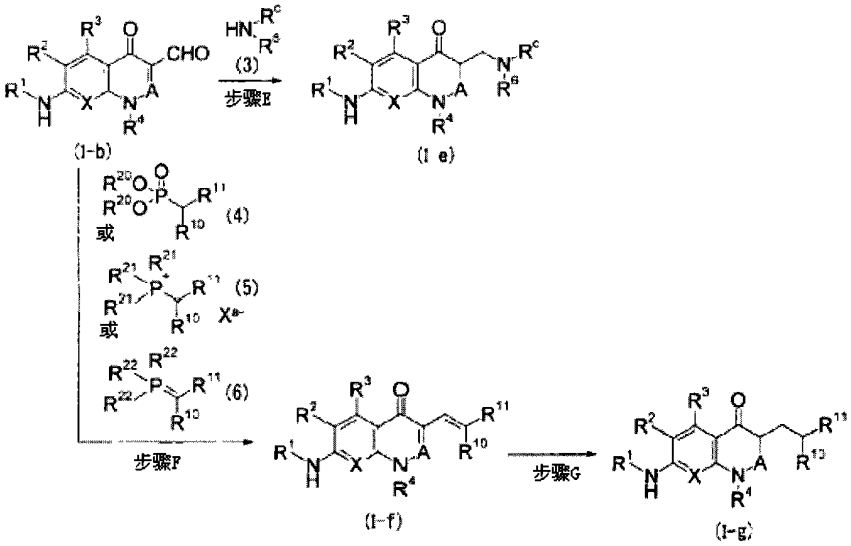
也可以根据化合物的种类的不同将氧化重排反应的步骤一下子进行至水解反应来获得化合物(I-c)。

(步骤D)

该步骤是对本发明化合物(I-c)进行亲核取代反应，制备本发明化合物(I-d)的步骤。

该步骤的亲核取代反应可在碳酸钾、叔丁醇钾、氢化钠、三乙胺等碱存在下，采用等量至过量的化合物(2)，在上述芳烃类、醚类、卤代烃类、DMF、DMA、NMP、DMSO等溶剂中，于室温下至加热下进行。

制法2



(式中，R^{10}及R^{11}表示-H、卤素、$-CO_2R^0$或可分别被取代的低级烷基或芳基，R^{20}表示霍纳-埃蒙斯(Horner-Emmons)试剂(4)的残留部分，R^{21}表示鏻盐(5)的残留部分，X^{a-}表示Cl^-、Br^-等平衡阴离子，R^{22}表示内鎓盐化合物(6)的残留部分。)

(步骤E)

该步骤是对本发明化合物(I-b)进行还原烷基化反应，制备本发明化合物(I-e)的步骤。

该步骤的还原烷基化反应可采用本领域普通技术人员常用的还原烷基化反应。例如，可例举日本化学会编《实验化学讲座(第4版)20卷(1992年)》(丸善)等中记载的方法。较好的是在无溶剂条件下或在上述卤代烃类、芳烃类、醚类、醇类、乙酸乙酯等酯类、乙酸等对反应无活性的溶剂中，使用硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠等还原剂，在冷却下、室温下至加热回流下进行反应。因化合物的不同有时在硫酸、盐酸、氢溴酸等无机酸，甲

酸、乙酸等有机酸等酸或氯化钛(IV)、原钛酸四异丙酯等路易斯酸的存在下进行反应比较有利。此外，也可以使用披钯碳、拉尼镍、铂等作为催化剂，在常压至加压的氢气氛中，在上述芳烃类、酯类、醚类、卤代烃类、DMF、DMA、NMP、乙酸等对反应无活性的溶剂中，在室温下至加热下进行反应。因化合物的不同有时在酸(优选盐酸、乙酸等)的存在下有利于反应的顺利进行。

(步骤F)

该步骤是对本发明化合物(I-b)进行霍纳－埃蒙斯(Horner-Emmons)反应或维悌希(Wittig)反应，制备本发明化合物(I-f)的步骤。

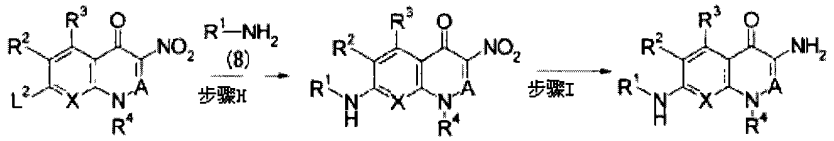
该步骤的霍纳－埃蒙斯反应或维悌希反应可采用本领域普通技术人员常用的方法。例如，使用霍纳－埃蒙斯试剂(4)或鏻盐(5)时，可以碳酸钾、叔丁醇钾、氢化钠、正丁基锂等烷基锂等为碱，在上述芳烃类、醚类、卤代烃类、DMF、DMA、NMP、DMSO、乙腈等溶剂中，在冷却下至加热下进行反应。此外，使用内鎓盐化合物(6)时，可在上述芳烃类、醚类、卤代烃类、DMF、DMA、NMP、DMSO、乙腈等溶剂中，在冷却下至加热下进行反应。

(步骤G)

该步骤是还原本发明化合物(I-f)的双键，制备本发明化合物(I-g)的步骤。

该步骤的还原反应可使用本领域普通技术人员常用的双键的还原反应。例如，可以使用披钯碳、拉尼镍、铂等作为催化剂，在常压至加压的氢气氛中，在上述芳烃类、酯类、醚类、卤代烃类、DMF、DMA、NMP、乙酸等对反应无活性的溶剂中，在室温下至加热下进行反应。因化合物的不同有时在酸(优选盐酸、乙酸等)的存在下有利于反应的顺利进行。

制法3



(式中，L^2表示卤素、-O-甲磺酰基或-O-对甲苯磺酰基等离去基团。下同。)

(步骤H)

该步骤是对化合物(7)进行亲核取代反应，制备本发明化合物(I-h)的步骤。

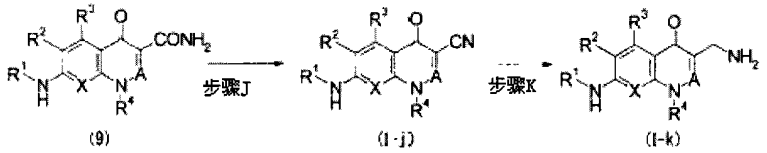
该步骤的亲核取代反应可在无溶剂条件下或在上述芳烃类、醚类、卤代烃类、DMF、DMSO、乙酸乙酯等酯类、乙腈、醇类等溶剂中，使用等摩尔至一方过量的化合物(7)和化合物(8)，在室温下至加热下进行。因化合物的不同有时在有机碱(可适当使用三乙胺、二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、吡啶、4-(N,N-二甲氨基)吡啶等)或碱金属盐(可适当使用碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、氢化钠、叔丁醇钾等)的存在下进行反应比较有利。

(步骤I)

该步骤是还原本发明化合物(I-h)，制备本发明化合物(I-i)的步骤。

该步骤的硝基的还原反应可采用本领域普通技术人员常用的方法。可以使用披钯碳、拉尼镍、铂等作为催化剂，在常压至加压的氢气氛中，在上述芳烃类、酯类、醚类、卤代烃类、DMF、DMA、NMP、乙酸等对反应无活性的溶剂中，在室温下至加热下进行反应。因化合物的不同有时在酸(优选盐酸、乙酸等)的存在下有利于反应的顺利进行。

制法4



(步骤J)

该步骤是将化合物(9)脱水，制备本发明化合物(I-j)的方法。

该步骤的脱水反应可采用本领域普通技术人员在常规的酰胺的脱水反应中使用的方法。例如，可使用五氧化二磷、磷酰氯、三氟乙酸酐等脱水剂，在无溶剂条件下或在芳烃类、卤代烃类、醚类等对反应无活性的溶剂中，在室温下至加热下进行反应。但是，作为脱水剂使用三氟乙酸酐时，有时因化合物的种类的不同喹诺酮的7位的氨基被三氟乙酰化，因此必须在

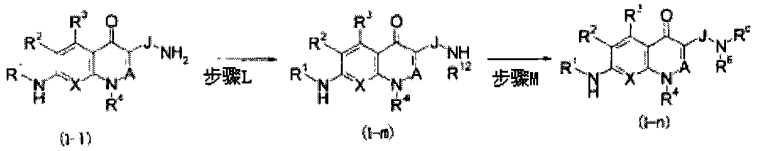
后处理中进行水解。水解可采用本领域普通技术人员常用的酰胺的水解方法。

(步骤K)

该步骤是还原本发明化合物(I-j)，制备本发明化合物(I-k)的方法。

该步骤的腈的还原反应可以使用披钯碳、拉尼镍、铂等作为催化剂，在常压至加压的氢气氛中，在上述芳烃类、酯类、醚类、卤代烃类、DMF、DMA、NMP、乙酸等对反应无活性的溶剂中，在室温下至加热下进行反应。因化合物的不同有时在酸(优选盐酸、乙酸等)的存在下有利于反应的顺利进行。

制法5



(式中，J表示单键或低级亚烷基，R^{12}表示R^6或R^c。下同。)

(步骤L)

该步骤是对本发明化合物(I-l)进行亲核取代反应或还原烷基化反应，制备化合物(I-m)的方法。

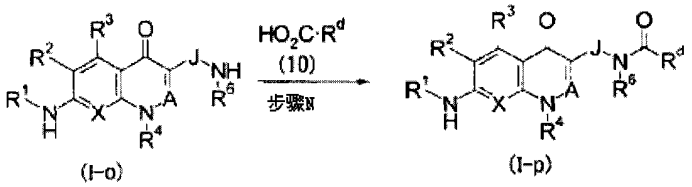
该步骤的亲核取代反应及还原烷基化反应可分别与步骤D、步骤E同样进行。

(步骤M)

该步骤是对本发明化合物(I-m)进行亲核取代反应或还原烷基化反应，制备化合物(I-n)的方法。

该步骤的亲核取代反应及还原烷基化反应可分别与步骤D、步骤E同样进行。

制法6

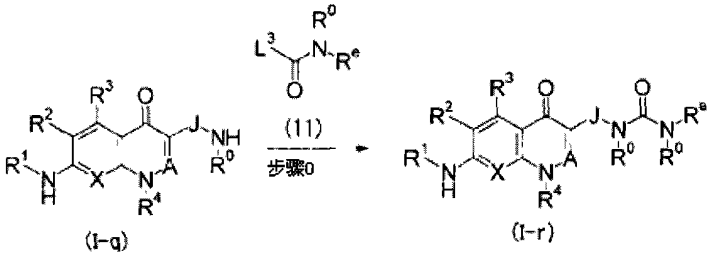


(步骤N)

该步骤是通过本发明化合物(I-o)和化合物(10)或其反应性衍生物的酰胺化反应，制备本发明化合物(I-p)的方法。

该步骤的酰胺化可采用本领域普通技术人员常用的酰胺化。特别优选使用羰基二咪唑(CDI)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺 盐酸盐(WSC・HCl)、二环己基碳二亚胺、叠氮磷酸二苯酯、氰基磷酸二乙酯等缩合剂的方法，使用氯甲酸异丁酯、氯甲酸乙酯等经由混合酸酐的方法，使用亚硫酰氯或磷酰氯等经由酰卤化物的方法。反应条件根据所用的反应性衍生物或缩合剂适当选择，通常在卤代烃类、芳烃类、醚类、DMF、DMSO等对反应无活性的溶剂中，在冷却下、冷却至室温下、室温下至加热下进行反应。基于反应，有时在有机碱(可适当使用三乙胺、二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、吡啶、4-(N,N-二甲氨基)吡啶等)或碱金属盐(可适当使用碳酸钾、碳酸铯等)的存在下进行反应比较有利。

制法7



(式中，L^3表示-O-低级烷基、-O-对硝基苯基等离去基团。)

(步骤O)

该步骤是将本发明化合物(I-q)脲化，制备本发明化合物(I-r)的步骤。

该步骤的脲化反应可使用等量至一方过量的化合物(I-q)和化合物(11)，在芳烃类、卤代烃类、醚类、DMF、DMSO等对反应无活性的溶剂中，在室温下至加热下进行。基于反应，有时在有机碱(可适当使用三乙胺、二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、吡啶、4-(N,N-二甲氨基)吡啶、1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一烯等)或碱金属盐(可适当使用碳酸钾、碳酸铯等)的存在下进行反应比较有利。

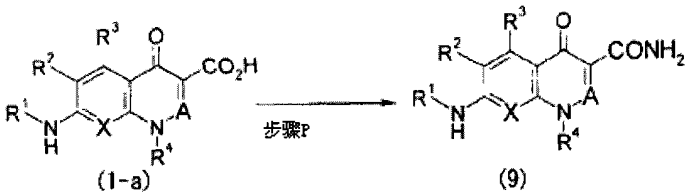
此外，式(I)表示的数种化合物也可由以上获得的化合物，通过任意组合公知的烷基化、酰基化、取代反应、氧化、还原、水解等本领域普通技术

人员常用的步骤而制得。特别是本发明化合物(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-h)、(I-i)及(I-j)也可作为本发明化合物的合成中间体使用。

(原料化合物的合成)

用于本发明化合物(I)的制备的原料化合物可采用下述方法、公知方法或由其变化而来的方法合成。

(原料合成1)



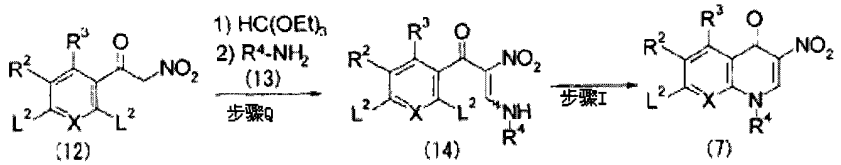
化合物(1-a)可采用专利文献7记载的方法或由其变化而来的方法制备。

(步骤P)

该步骤是将化合物(1-a)酰胺化制备化合物(9)的步骤。

该步骤的酰胺化反应例如可按照步骤N记载的方法实施。

(原料合成2)



(步骤Q)

该步骤是在化合物(12)和原甲酸酯的缩合反应后通过化合物(13)进行加成脱离反应而制备化合物(14)的步骤。

该步骤的原甲酸酯的缩合反应可将乙酸酐等捕获由原甲酸酯产生的醇类的试剂作为溶剂，或者在卤代烃类、醚类、芳烃类、DMF、DMSO、酯类、乙腈等对反应无活性的溶剂中，使捕获由原甲酸酯产生的醇类的试剂作用，在室温下至加热下进行。

上述缩合反应后的加成脱离反应可在卤代烃类、醚类、芳烃类、DMF、DMSO等对反应无活性的溶剂中，在冷却下、室温下至加热下进行。另外，采用过量的化合物(13)也可进行反应。因化合物的不同有时在有机碱(可适当使用三乙胺、二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、吡啶、4-(N,N-二甲氨基)吡啶

等)或碱金属盐(可适当使用碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、氢化钠、叔丁醇钠等)的存在下进行反应比较有利。

(步骤R)

该步骤是利用化合物(14)的氨基的分子内环化反应制备化合物(7)的步骤。

该步骤的分子内环化反应可在卤代烃类、醚类、芳烃类、DMF、DMSO等对反应无活性的溶剂中，在冷却下、室温下至加热下进行。因化合物的不同有时在有机碱(可适当使用三乙胺、二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、吡啶、4-(N,N-二甲氨基)吡啶、1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一烯等)或碱金属盐(可适当使用碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、氢化钠、叔丁醇钠等)的存在下进行反应比较有利。

以上制得的本发明化合物直接以游离的状态或者实施常规的成盐处理后以其盐的状态被分离·精制。分离·精制采用萃取、浓缩、蒸馏、结晶化、过滤、重结晶、各种色谱法等常用的化学操作来进行。

各种异构体可以利用异构体间的物理化学性质的差异通过常规方法分离。例如，外消旋混合物可以利用一般的外消旋拆分法导出光学纯的异构体，所述外消旋拆分法例如有与酒石酸等常用的光学活性酸形成非对映异构体盐后进行光学拆分的方法等。另外，非对映异构体的混合物例如可通过分步结晶化或各种色谱法等实施分离。另外，具有光学活性的化合物可通过采用合适的光学活性原料来制得。

含有1种或2种以上的本发明化合物或其盐作为有效成分的制剂使用常用的制剂用载体或赋形剂及其它添加剂进行调制。

给药可采用以片剂、丸剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、溶液剂等口服给药，或者以静注、肌注等注射剂、栓剂、经皮剂、经鼻剂或吸入剂等非口服给药的任意形式。给药量应考虑症状、给药对象的年龄及性别等根据情况适当决定。口服给药时，通常成人1天的给药量约为0.001mg/kg～100mg/kg，可1次服用或分2～4次服用。静脉输入时，通常成人1次的给药量约为0.0001mg/kg～10mg/kg，1天1次或多次给药。经鼻给药时，通常成人1次的给药量约为0.0001mg/kg～10mg/kg，1天1次或多次给药。

本发明的口服固体组合物采用片剂、散剂、颗粒剂等。在该固体组合物中，1种以上的活性物质与至少1种非活性稀释剂，例如乳糖、甘露糖醇、葡萄糖、羟丙基纤维素、微晶纤维素、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、偏硅酸铝酸镁等混合。组合物可以按照常法含有非活性稀释剂以外的添加剂，如硬脂酸镁等润滑剂、纤维素乙醇酸钙等崩解剂、稳定化剂、溶解助剂等。片剂或丸剂可以根据需要用糖衣或者胃溶性或肠溶性的薄膜包覆，所述糖衣例如有蔗糖、明胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯等。

口服液体组合物包括药剂学可接受的乳浊剂、溶液剂、悬浮剂、糖浆剂、酏剂等，含有常用的非活性稀释剂，例如精制水、乙醇(EtOH)。该组合物除了非活性稀释剂以外还可以含有润湿剂、悬浮剂等助剂、甜味剂、风味剂、芳香剂、防腐剂。

非口服注射剂包括无菌的水性或非水性的溶液剂、悬浮剂、乳浊剂。作为水性的溶液剂、悬浮剂例如包含注射用蒸馏水和生理食盐水。作为非水性的溶液剂、悬浮剂例如包含丙二醇、聚乙二醇、橄榄油等植物油、EtOH 等醇类、聚山梨醇酯 80 等。该组合物还可以含有防腐剂、润湿剂、乳化剂、分散剂、稳定剂、溶解助剂等助剂。上述注射剂例如用细菌保留过滤器进行过滤，通过掺入杀菌剂或者进行照射被无菌化。也可以被制成无菌的固体组合物，在使用前溶解于无菌水或无菌的注射用溶剂后使用。

本发明化合物的药理活性通过以下的试验确认。

试验方法(1)人血小板聚集抑制活性测定试验

用加入了1/10体积的3.8％柠檬酸钠溶液的注射器从健康常人(成年男性)抽取血液，以160×g进行10分钟的离心处理，分离获得富含血小板血浆(PRP)的上清液。以1800×g对采集了PRP的残留血液进行10分钟离心处理，分离获得低血小板含量的血浆(PPP)。用自动血细胞计数器(MEK-6258；日本光电制造)测定PRP中的血小板数后，在PRP中加入PPP，将血小板数调节到3×10^8/ml，用于以下的试验。作为血小板聚集诱发剂的ADP是MC 医学(MEDICAL)公司的产品。用血小板聚集仪(MCM Hematracer 212；MC 医学公司)测定血小板聚集。即，将80 μl 血小板数为3×10^8/ml的PRP和10 μl被验化合物溶液或溶剂(10 % DMSO或10%DMSO-9%羟丙基-β-环糊精-4.5%d-甘露

糖醇)在37℃培养1分钟后，加入10 μl ADP (50μM)，诱发血小板聚集，记录透射光在5分钟内的变化。用该血小板聚集曲线下面积作为指标计算抑制率。本发明化合物10μM(最终浓度)的结果示于表1。

REx表示参考例编号，Ex表示实施例化合物编号。此外，参考例1及2为上述专利文献7记载的实施例化合物，按照该专利文献记载的方法制得。

参考例1(专利文献7的实施例467)

4-({[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]羰基}氨基)丁酸

参考例2(专利文献7的实施例6)

({[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]羰基}氨基)乙酸

[表1]

被验化合物	抑制率%
REx1	64
REx2	79
Ex2	93
Ex76	94
Ex80	92
Ex82	89
Ex87	92
Ex114	85
Ex125	91
Ex146	83
Ex202	94
Ex261	97
Ex271	91
Ex297	89
Ex321	93
Ex354	85
Ex380	89
Ex407	84

试验方法(2)对于人P2Y12和2-甲硫基-ADP(2-MeS-ADP)的结合的置换试验

用DMEM培养基将C6-15细胞接种10cm培养皿中使其数量达到1×10^6细胞，培养1天后，8μg质粒pEF-BOS-dhfr-人P2Y12和0.8μg的pEF-BOS-neo (Nucleic Acid Res.,18,5322,1990)用转染试剂(LipofectAMINE 2000; GIBCO BRL公司制造)进行遗传引种。

上述基因引种操作开始24小时后，回收引入基因的细胞，将其悬浮在含0.6mg/ml的G418(GIBCO BRL公司制造)的DMEM培养基中，进行系列稀释后接种于10cm培养皿。2周后分别获得的群落定义为表达蛋白质P2Y12的C6-15细胞，用于以下试验(WO 02/36631，Mol. Pharmacol.，60，432,2001)。

培养表达蛋白质P2Y12的C6-15细胞后回收细胞。所述细胞用PBS漂洗后，将细胞悬浮于含有5mmol/l的EDTA和蛋白酶抑制剂cocktail set Complete™ (罗氏(Boehringer Mannheim)公司制造)的20mM Tris-HCl(pH为7.4)，然后用均化机(Polytron)均质化。超级离心后，将沉淀悬浮于含有1mM的EDTA、100mM的NaCl和Complete™的50mM Tris-HCl(pH为7.4)，将其定义为膜部分。

将1.5μl被验化合物溶液和50μl的0.75nM[^{3}H]-2-MeS-ADP(80Ci/mmol；安发玛西亚生物技术公司(Amersham Pharmacia Biotech)制)或0.75nM[^{33}P]-2-MeS-ADP(2100Ci/mmol；珀金埃尔默(PerkinElmer)公司制)加到100μl以上制得的表达P2Y12蛋白质的C6-15细胞的膜部分(100 μg/ml)中，在含有100mM NaCl和50mM $MgCl_2$的50mM Tris-HCl(pH为7.4)中于室温培养1小时后，用细胞采集器将培养的混合物收集在玻璃滤器上。在该玻璃滤器上加入微闪烁剂，用液体闪烁计数器测定放射性。此外，在上述试验中同时测定仅加入了溶剂的试样和加入了1.5μl的250μM ADP的试样的放射性，分别作为总结合量和非特定结合量。将总结合量、非特定结合量的抑制率分别定为0 %和100 %，计算被验化合物的抑制率(%)。将本发明化合物30nM (最终浓度)的结果示于表2。

[表2]

被验化合物	抑制率%
REx1	76
REx2	86
Ex2	89
Ex80	89
Ex82	65
Ex87	87
Ex114	92
Ex125	83
Ex146	92
Ex196	86
Ex202	82
Ex261	67
Ex271	80
Ex321	73
Ex324	92
Ex380	96
Ex407	72
Ex488	35

试验方法(3)大鼠血小板聚集抑制试验及血浆中被验化合物浓度的测定

在本发明化合物中添加氢氧化钠水溶液，调制出0.5%甲基纤维素水溶液或悬浮液。用探针给绝食12小时以上的雄性SD大鼠(5～7周龄)口服该调制液。给予化合物2小时后，用加入了1/10体积的3.8%柠檬酸钠溶液的注射器采血。与试验方法(1)同样，调制出PPP及血小板数3×10^8/ml的PRP。于37℃对血小板数3×10^8/ml的PRP 90μl培养1分钟后，添加ADP(50μM)10μl，诱发血小板聚集，记录透射光在5分钟内的变化。用该血小板聚集曲线下面积作为指标计算抑制率。

采用以上调制的PPP，测定血浆中浓度。为了描绘标准曲线，还分离出未给予化合物的SD大鼠的PPP，准备用该PPP依次稀释(最终浓度30μM～0.0003μM：根据化合物作适当选择)本发明化合物而得的试样。在100μl给予了本发明化合物的大鼠的PPP及含有经稀释的本发明化合物的PPP中加

入等量的蒸馏水，再添加5%三氯乙酸进行混合。在冰中静置10分钟后进行离心操作，回收上清液。在该上清液中添加3μl的2M三羟甲基氨基甲烷(Tris base)，混合，中和。混合50μl表达P2Y12蛋白质的C6-15细胞的膜部分(200μg/ml)和50μl三氯乙酸处理后的PPP(根据化合物使用经含有100mM NaCl和50mM $MgCl_2$的50mM Tris-HCl(pH为7.4)稀释的PPP)。然后，添加50μl的0.75nM[^{3}H]-2-MeS-ADP(80Ci/mmol；安发玛西亚生物技术公司(Amersham Pharmacia Biotech)制)或0.75nM [^{33}P]-2-MeS-ADP (2100Ci/mmol；珀金埃尔默(PerkinElmer)公司制)，在含有100mM NaCl和50mM $MgCl_2$的50mM Tris-HCl(pH为7.4)中于室温培养1小时后，用细胞采集器将培养的混合物收集在玻璃滤器上。在该玻璃滤器上加入微闪烁剂，用液体闪烁计数器测定放射性。将由来自含有依次稀释的本发明化合物的PPP的测定结果算出的结合抑制曲线作为标准曲线，由来自给予本发明化合物的大鼠的PPP的测定结果换算出PPP中的本发明化合物的浓度。结果示于表3。通过上述方法评价的结果表明，本发明化合物在口服时显现良好的血小板聚集抑制活性，且显现良好的体内动态。

[表3]

被验化合物	给药量mg/kg	抑制率%
REx1	30	11
REx2	30	-7
Ex82	10	75
Ex87	10	72
Ex114	3	66
Ex125	30	89
Ex146	30	72
Ex271	30	89
Ex297	30	48
Ex380	30	74
Ex407	30	54

实施例

以下，通过实施例对本发明进行更具体的说明，但本发明完全不受这些实施例限制。此外，在实施例所使用的原料化合物中也包含新的物质，将由该

原料化合物起始的制造方法作为制造例进行说明。

制造例、实施例中的符号的含义如下(下同)。

Rf：制造例编号；Ex：实施例编号；No：化合物编号；Data：物理学参数(Sal：盐(未记载表示是游离体，酸成分前面的数字表示组成比，例如记载为2HCl时，表示该化合物是二盐酸盐，Oxa：草酸盐，TFA：三氟乙酸盐。))；NMR[1]：^{1}H-NMR的δ(ppm)；EI：EI-MS(如无特别限定为M^+)；FAB：FAB-MS(Pos)(如无特别限定为M^+＋1)；ESI：ESI-MS(Pos)(如无特别限定为M^+＋1)；ACPI：ACPI-MS(Pos)(如无特别限定为M^+＋1)；ESI(Neg)：ESI-MS(Neg)(如无特别限定为M^-－1)；FAB(Neg)：FAB-MS(Neg)(如无特别限定为M^-－1)；Me：甲基；Et：乙基；nPr：正丙基；iPr：异丙基；cPr：环丙基；nBu：正丁基；iBu：异丁基；tBu：叔丁基；cBu：环丁基；cPen：环戊基；cHex：环己基；Ph：苯基；Bn：苄基；Boc：叔丁氧基羰基；Ac：乙酰基；Bz：苯甲酰基；TBDMS：叔丁基二甲基甲硅烷基。Syn：制造方法(数字表示与实施例编号为该数字的实施例化合物同样，使用对应的原料进行制备。数字前面有Rf时，表示与制造例编号为该数字的制造例化合物同样，使用对应的原料进行制备。有2个以上的数字时，表示通过实施从前1个数字开始依次对应的制造方法进行制造。)。RSyn：制造方法(数字表示与制造例编号为该数字的制造例化合物同样，使用对应的原料进行制备。数字前面有E时，表示与实施例编号为该数字的实施例化合物同样，使用对应的原料进行制备。)。

制造例1

在7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸4.0g的DMF 30ml悬浮液中加入1,1’-羰基二咪唑2.6g，于100℃搅拌13.5小时。冰冷下加入28%氨水10ml，冰冷下搅拌75分钟，再于室温下搅拌5小时。减压下蒸除溶剂后加入乙醇，加热回流。冷却至室温后滤取不溶物，干燥，获得7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酰胺3.7g。

制造例2

于0℃，在7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸1.0g的二氯甲烷20ml溶液中加入三乙胺0.87ml和氯甲酸异丁酯0.4ml，

于0℃搅拌30分钟。然后，加入N,O-二甲基羟胺 盐酸盐315mg，室温下搅拌1小时。在反应液中加入氯仿及饱和氯化铵水溶液进行分液，有机层用饱和食盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥后过滤，减压下蒸除溶剂。用硅胶柱色谱法精制所得残渣，获得7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-N-甲氧基-N-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酰胺950mg。

制造例3

使2-硝基-1-(2,4,5-三氟苯基)乙酮5g溶于乙酸酐100ml，室温下加入原甲酸三乙酯4.0ml后于130℃搅拌3小时，减压下浓缩。使所得残留物溶于二氯甲烷100ml，冰冷下加入环戊胺2.5ml的二氯甲烷50ml溶液后室温下搅拌3小时，加水，用氯仿萃取。有机层用无水硫酸钠干燥后减压下浓缩。使所得残留物溶于1,4-二噁烷80ml，室温下加入1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一烯3.6ml的二噁烷20ml溶液后，室温下搅拌3小时。将所得反应液注入冰水中，滤取不溶物，获得1-环戊基-6,7-二氟-3-硝基喹啉-4(1H)-酮1.8g。

制造例4

冰冷下，3,4,5-三氟苯胺4.0g及环戊酮3.6ml的二氯乙烷150ml及乙酸3.1ml溶液中每次少量地加入三乙酰氧基硼氢化钠11.5g，升温至室温后搅拌3.5小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液，用氯仿萃取，用无水硫酸钠干燥。过滤后减压下蒸除溶剂，所得残渣用硅胶柱色谱法精制，获得N-环戊基-3,4,5-三氟苯胺5.4g。

制造例5

在N-环戊基-3,4,5-三氟苯胺3.3g中加入(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯3.2ml，于130℃搅拌4小时。用硅胶柱色谱法精制，获得{[环戊基(3,4,5-三氟苯基)氨基]亚甲基}丙二酸二乙酯2.2g。

制造例6

在{[环戊基(3,4,5-三氟苯基)氨基]亚甲基}丙二酸二乙酯2.2g中加入多磷酸5.7g，于140℃搅拌40分钟。将反应液注入冰水，滤取不溶物。将该不溶物溶于氯仿，用水和饱和食盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥。过滤后蒸除溶剂，获得1-环戊基-5,6,7-三氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸乙酯1.4g。

制造例7

在1-环戊基-5,6,7-三氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸乙酯1.1g中加入42%氢氟硼酸，于90℃加热20小时。在反应液中加水，滤取生成的不溶物，干燥，获得硼化合物1.4g。在该硼化合物1.4g中加入DMSO 15ml及环己铵0.97ml，室温下搅拌30分钟。在反应液中加水，滤取不溶物。干燥后加入乙醇30ml及1M氢氧化钠水溶液15ml，于80℃搅拌1.5小时。反应结束后滤去不溶物，在滤液中加水和乙醚进行分液操作，在水层加入1M盐酸。滤取生成的沉淀，干燥，获得7-(环己基氨基)-1-环戊基-5,6-二氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸1.0g。

制造例8

冰冷下，在苯甲醇0.58ml的THF 2.4ml溶液中加入正丁基锂(1.60M己烷溶液)3.2ml，搅拌1小时。减压下蒸除溶剂，加入甲苯8.0ml，使其悬浮。将调制出的悬浮液加入在另一容器中准备的7-(环己基氨基)-1-环戊基-5,6-二氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸400mg的甲苯悬浮液中，室温下搅拌6小时。在反应液中加入1M盐酸，用氯仿萃取，用饱和食盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥后过滤，减压下蒸除溶剂。所得残渣用乙酸乙酯重结晶，获得5-(苯甲氧基)-7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸400mg。

制造例9

使1-环戊基-7-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸乙酯900mg溶于乙酸6.4ml，加入6M盐酸0.8ml，于120℃搅拌一晚。将所得反应液冷却至室温，滤取不溶物，水洗，获得1-环戊基-7-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸710mg。

制造例10

冰冷下，在2-(2-氯-4,5-二氟苯甲酰基)-3-乙氧基丙烯酸乙酯2.0g的THF15ml溶液中加入1-环丁基乙胺盐酸盐1.02g、三乙胺1.05ml，室温下彻夜搅拌。在所得反应液中加水，用乙醚萃取，用水和饱和食盐水洗涤。用无水硫酸镁干燥后减压下浓缩。冰冷下，在所得残渣的二噁烷30ml溶液中加入55%氢化钠315mg，于80℃彻夜搅拌。将反应液注入1M盐酸，用氯仿萃

取，用水和饱和食盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥后减压下浓缩，所得残渣用硅胶柱色谱法精制，获得1-(1-环丁基乙基)-6,7-二氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸乙酯1.13g。

与制造例1～10同样，分别用对应的原料制备表4～9所示的制造例化合物11～27。表4～9示出了制造例化合物的结构和物理化学参数。

实施例1

使3-氨基-7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟喹啉-4(1H)-酮250mg及4-乙氧基-4-氧代丁酸127mg溶于DMF 20ml，加入N-[3-(二甲基氨基)丙基]-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐170mg和1-羟基苯并三唑160mg，室温下搅拌一晚。在反应液中加水，滤取不溶物，获得4-{[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氨基}-4-氧代丁酸乙酯220mg。

实施例2

使4-{[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氨基}-4-氧代丁酸乙酯200mg溶于THF 2.0ml和乙醇2.0ml，加入1M氢氧化钠水溶液1.3ml，室温下搅拌4小时。加入1M盐酸和水后滤取不溶物，获得4-{[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氨基}-4-氧代丁酸180mg

实施例3

使{(E)-2-[7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]乙烯基}膦酸二乙酯200mg溶于氯仿2.0ml，加入溴化三甲基硅烷0.4ml后室温下搅拌一晚。在反应液中加入乙醇，减压下浓缩。在所得残渣中加入乙酸乙酯，滤取不溶物，获得{(E)-2-[7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]乙烯基}膦酸 氢溴酸盐120mg。

实施例4

在7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲醛142mg及4-氨基苯酚66mg的1,2-二氯乙烷10ml及乙酸0.05ml的混合溶液中加入三乙酰氧基硼氢化钠169mg，搅拌24小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液，用氯仿萃取。用无水硫酸钠干燥后过滤，减压下浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱

法精制后用乙酸乙酯结晶化，获得7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-3-{[(4-羟基苯基)氨基]甲基}喹啉-4(1H)-酮46mg。

实施例5

使3-(氨基甲基)-7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟-喹啉-4(1H)-酮盐酸盐250mg溶于THF 25ml，依次加入(2-氧代丙基)膦酸二乙酯0.11ml及三乙酰氧基硼氢化钠123mg、三乙胺0.16ml和乙酸1.25ml，室温下搅拌一晚。加水，滤取不溶物后用硅胶柱色谱法精制，获得[2-({[7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]甲基}氨基)丙基]膦酸二乙酯135mg。

实施例6

使4-({[7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]甲基}氨基)丁酸乙酯170mg溶于吡啶2.0ml，加入乙酸酐0.040ml，室温下搅拌一晚。减压浓缩反应液，在所得残渣中加水，用氯仿萃取后有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，减压下浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱法精制，获得4-(乙酰基{[7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]甲基}氨基)丁酸乙酯165mg。

实施例7

使氯甲酸4-硝基苯酯180mg溶于二氯甲烷3.0ml，加入3-氨基丙酸乙酯盐酸盐140mg及吡啶0.15ml，室温下搅拌一晚。在反应液中加水，用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱法精制，获得3-{[(4-硝基苯氧基)羰基]氨基}丙酸乙酯180mg。使3-{[(4-硝基苯氧基)羰基]氨基}丙酸乙酯180mg溶于二氯甲烷2.0ml，加入3-氨基-7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟喹啉-4(1H)-酮220mg及吡啶0.15ml，室温搅拌一晚。在反应液中加水，用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱法精制，获得3-[({[7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氨基}羰基)氨基]丙酸乙酯120mg。

实施例8

使[(5-氯-2-噻吩基)磺酰基]氨基甲酸乙酯287mg溶于甲苯5.0ml，加入3-氨基-7-(环己基氨基)-6-氟-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮250mg，于110℃搅拌一晚。将反应液冷却至室温，减压浓缩后加入乙酸乙酯，滤取不溶物，获得5-氯-N-({[7-(环己基氨基)-6-氟-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氨基}羰基)噻吩-2-磺酰胺280mg。

实施例9

使2-氨基-N-[7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]乙酰胺盐酸盐224mg溶于DMF 5.0ml，加入碳酸钾228mg和溴代乙酸乙酯0.18ml，于60℃搅拌一晚。将反应液冷却至室温，加水，滤取不溶物，获得2,2’-[(2-{[7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氨基}-2-氧代乙基)亚氨基]二乙酸二乙酯35mg。

实施例10

使{[7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氨基}乙酸乙酯150mg溶于THF 3.0ml，加入三乙胺0.060ml、5-氯-5-氧代戊酸乙酯0.060ml，室温下搅拌一晚。在反应液中加水，用氯仿萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥干燥后减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱法精制，获得5-[[7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基](2-乙氧基-2-氧代乙基)氨基]-5-氧代戊酸乙酯199mg。

实施例11

使(2E)-3-[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]丙烯酸乙酯200mg溶于乙醇4.0ml，加入披钯碳50mg，氢气氛下于室温搅拌一晚。用硅藻土过滤反应液后减压浓缩，获得3-[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]丙酸乙酯200mg。

实施例12

于0℃在(2R)-2-羟基-3-苯基丙酸苯甲酯263mg、三苯膦270mg的二氯甲烷溶液5.0ml中加入偶氮二甲酸二异丙酯213μl，搅拌15分钟后加入7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-3-(羟基甲基)喹啉-4(1H)-酮177mg，室温下搅拌4小时。在反应液中加水，用EtOAc萃取，用饱和食盐水洗涤。用无水硫

酸钠干燥后减压蒸除，残渣用硅胶柱色谱法精制，获得(2S)-2-{[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氧}-3-苯基丙酸苯甲酯160mg。

实施例13

在7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-3-羟基喹啉-4(1H)-酮344mg的DMF 10ml溶液中加入碳酸钾690mg及4-氟卞腈363mg，于80℃搅拌一晚。反应结束后冷却至室温，在反应液中加入饱和氯化铵水溶液，用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸钠干燥后减压蒸除，残渣用硅胶柱色谱法精制，获得4-{[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氧}卞腈100mg。

实施例14

在4-{[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氧}卞腈93mg中加入乙醇5.0ml及6M氢氧化钠水溶液1.5ml，加热回流2天。冷却后用1M盐酸中和反应系，再加水，滤取析出的固体。用乙酸乙酯－己烷将所得固体结晶化，获得4-{[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氧}苯甲酸65mg。

实施例15

使7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲醛840mg溶于氯仿40ml，冰冷下加入三甲基氰硅烷0.47ml和三乙胺0.05 ml，室温下搅拌5.5小时。然后，加入三甲基氰硅烷0.06ml，室温下搅拌1.5小时后，再次加入三甲基氰硅烷0.06ml，室温下搅拌2天。过滤所得沉淀，用氯仿洗涤，获得固体。使所得固体溶于浓盐酸13ml，于100℃搅拌2.5小时。放冷至室温后加水，用氯仿萃取，用无水硫酸钠干燥后减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱法精制，获得[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基](羟基)乙酸的粗精制物。用水：甲醇(1:2)及乙酸乙酯洗涤所得粗精制物。在所得固体中加入乙酸乙酯及饱和碳酸氢钠水溶液进行分液操作。在水层中加入1M盐酸，用乙酸乙酯萃取，减压浓缩。在所得残渣中加入THF和水的混合溶剂，滤取不溶物，获得[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基](羟基)乙酸149mg。

实施例16

使[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基](羟基)乙酸52mg溶于甲醇10ml，加入浓硫酸0.4ml，室温下搅拌1小时。在反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液，用乙酸乙酯萃取，用饱和食盐水洗涤后减压浓缩。通过用含水甲醇对所得残渣进行重结晶，获得[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基](羟基)乙酸甲酯53mg。

实施例17

使[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基](羟基)乙酸甲酯146mg溶于THF 10ml，冰冷下加入60%氢化钠46mg，室温下搅拌30分钟。在反应液中加入溴代乙酸乙酯58μl，室温下搅拌5小时。冰冷下再加入60%氢化钠46mg和THF 10ml，室温下搅拌2小时后加入溴代乙酸乙酯58μl，室温下搅拌17小时。在反应液中加入饱和氯化铵水溶液，用乙酸乙酯萃取，有机层用饱和食盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥后减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱法精制，获得[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基](2-乙氧基-2-氧代乙氧基)乙酸甲酯66mg。

实施例18

使{(E)-2-[7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]乙烯基}膦酸二乙酯13g溶于氯仿150ml，加入溴化三甲基硅烷27.2ml后，室温下搅拌一晚。在反应液中加入乙醇，减压下浓缩。在所得残渣中加入1M氢氧化钠水溶液、乙醚进行分液操作。在水层加入浓盐酸，室温下搅拌2小时后滤取不溶物，用水洗涤，获得{(E)-2-[7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]乙烯基}膦酸10.32g。

实施例19

使氯化(甲氧基甲基)三苯基鏻428mg溶于THF 5ml，在氩气氛中于冰冷下加入1.6M正丁基锂的己烷溶液1.2ml，相同温度下搅拌30分钟。冰冷下加入7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲醛178mg的THF 5ml溶液，相同温度下搅拌15分钟后室温下搅拌3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减压浓缩。将所得残渣溶于二噁烷10ml，加入4M氯化氢二噁烷溶液5ml，室温下搅拌2小时。将反应液注入冰冷的饱和碳酸氢钠水溶液中，用乙酸乙酯萃取，用无水硫酸钠干

燥后减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱法精制，获得[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]乙醛的粗精制物239mg。将所得粗精制物溶于乙醇10ml，加入硼氢化钠75mg，室温下搅拌1小时。在反应液中加水，用乙酸乙酯萃取，用无水硫酸钠干燥后减压下浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱法精制，用乙酸乙酯结晶化，获得7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-3-(2-羟基乙基)喹啉-4(1H)-酮18mg。

实施例20

使氯化(甲氧基甲基)三苯鏻856mg溶于THF 10ml，在氩气氛中于冰冷下加入1.6M正丁基锂的己烷溶液1.8ml，相同温度下搅拌30分钟。冰冷下加入7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲醛356mg的THF 10ml溶液，室温下搅拌3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减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱法精制，获得7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-3-[2-甲氧基乙烯基]喹啉-4(1H)-酮的粗精制物552mg。将所得粗精制物159mg溶于二噁烷14ml，加入4M氯化氢二噁烷溶液7ml，室温下搅拌0.5小时。减压浓缩反应液，将所得残渣溶于2-甲基-2-丙醇6ml、乙腈1ml、水2ml，冰冷下加入2-甲基-2-丁烯0.26ml、磷酸二氢钠·二水合物78mg、79%亚氯酸钠水溶液228mg，室温下搅拌14小时。在反应液中加水，用氯仿萃取，用无水硫酸钠干燥后减压浓缩。所得残渣用柱色谱法精制，用乙酸乙酯结晶化，获得[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]乙酸5mg。

实施例21

使7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟-3-(4-羟基丁基)喹啉-4(1H)-酮199mg溶于1,2-二氯乙烷11ml，室温下加入三苯膦257mg、四溴化碳405mg，搅拌15分钟。在反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液，用氯仿萃取，用饱和食盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥后减压浓缩。所得残渣用柱色谱法精制，获得3-(4-溴丁基)-7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟喹啉-4(1H)-酮78mg。

实施例22

在3-(4-溴丁基)-7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟喹啉-4(1H)-酮557mg中加入亚磷酸三乙酯5ml，于160℃搅拌4小时。减压浓缩反应液，用柱色谱法精制所得残渣，获得{4-[7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]丁基}膦酸二乙酯240mg。

实施例23

在2M氯化异丙基镁的THF溶液2ml中加入THF 2ml，于－78℃加入[溴(二氟)甲基]膦酸二乙酯0.71ml，相同温度下搅拌5分钟。在反应液中滴加7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲醛358mg的THF 10ml溶液后慢慢升温至室温，搅拌2.5小时。在反应液中加入饱和食盐水，用氯仿和乙酸乙酯萃取，有机层用无水硫酸镁干燥后减压浓缩。在残渣中加入甲醇，过滤不溶物，减压浓缩所得滤液。所得残渣用柱色谱法精制，获得{2-[7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]-1,1-二氟-2-羟基乙基}膦酸二乙酯257mg。

实施例24

使7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲醛1.0g溶于DMF 20ml，加入碳酸钾2.0g和(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯2.8ml，于60℃搅拌一晚。将所得反应液冷却至室温，加水后滤取不溶物，获得(2E)-3-[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]丙烯酸乙酯1.2g。

实施例25及实施例26

使{(E)-2-[7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]乙烯基}膦酸500mg溶于乙腈10ml，依次加入碘化钠86mg、1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一烯0.51ml、四丁基硫酸氢铵194mg、新戊酸氯甲酯0.53ml，于80℃搅拌一晚。在反应液中加入饱和氯化铵水溶液，用氯仿萃取后有机层用饱和食盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥后减压蒸除溶剂。所得残渣用硅胶柱色谱法精制，获得}{(E)-2-[7- (环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]乙烯基}膦酸双{[(2,2-二甲基丙酰基)氧]甲基}酯(实施例25) 400mg，以及新戊酸{[{(E)-2-[7-(环己基氨

基)-1-(1-乙基丙基) -6-氟-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉基]乙烯基}(羟基)磷酰基]氧}甲酯(实施例26)190mg。

实施例27

在7-(环己基氨基)-6-氟-3-羟基-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮144mg的DMF 5.0ml溶液中依次加入碳酸钾313mg、溴代乙酸乙酯100μl，室温下搅拌一晚。在反应液中加入饱和氯化铵水溶液，用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸钠干燥后减压蒸除溶剂，残渣用硅胶柱色谱法精制，获得{[7-(环己基氨基)-6-氟-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氧}乙酸乙酯159mg。

实施例28

在(2-{[7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氨基}-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯590mg的二噁烷2.9ml溶液中加入4M氯化氢二噁烷溶液3.0ml，室温下搅拌一晚后滤取不溶物，获得2-氨基-N-[7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]乙酰胺 盐酸盐550mg。

实施例29

在7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸15.0g的DMF 90ml溶液中加入1,1’-羰基二咪唑9.9g，于80℃搅拌24小时。冷却后将反应液注入冰水，滤取析出的固体。然后，于0℃在所得固体的THF 200ml及水100ml的混合溶液中加入硼氢化钠1.9g，相同温度下搅拌2小时。加水后减压下蒸除溶剂，滤取不溶物，获得7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-3-(羟基甲基)喹啉-4(1H)-酮13.8g。

实施例30

于－78℃在草酰氯0.20ml的二氯甲烷7.0ml溶液中加入DMSO 0.32ml，搅拌30分钟后，于－78℃加入N-[7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]-2-(羟基甲基)丁酰胺330mg的二氯甲烷溶液，搅拌30分钟。然后，加入三乙胺1.2ml，用2小时使温度从－78℃升至室温。在所得反应液中加入饱和食盐水，用乙酸乙酯萃取后用无水硫酸钠干燥，减压蒸除溶剂，获得N-[7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]-2-甲酰基丁酰胺的粗精制物320mg。在所得粗精

制物320mg的二氯甲烷6.4ml溶液中加入甲氧甲酰基亚甲基三苯膦(methyl (triphenyl phosphoranylidene)acetate)290mg，室温下搅拌一晚。减压蒸除反应液，所得残渣用硅胶柱色谱法精制，获得(2E)-4-({[7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氨基}羰基)己-2-烯酸甲酯220 mg。

实施例31

于0℃在3-[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]丙酸乙酯400mg的THF 8ml溶液中加入氢化铝锂40mg，搅拌2小时。在反应液中加水，用硅藻土过滤。减压蒸除后所得残渣用硅胶柱色谱法精制，获得7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-3-(3-羟基丙基)喹啉-4(1H)-酮288 mg。

实施例32

在{[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氧}乙腈300mg的1,4-二噁烷5ml溶液中加入叠氮三丁基锡0.8ml，加热回流2天。冷却至室温后加入1M氢氧化钠水溶液和醚进行分液操作。在水层加入1M盐酸，用氯仿萃取，再用饱和食盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥后减压蒸除溶剂。在所得残渣中加醚，滤取不溶物，获得7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-3-(1H-四唑-5-基甲氧基)喹啉-4(1H)-酮70mg。

实施例33

于－78℃在7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酰胺3.69g的二氯甲烷30ml悬浮液中加入三乙胺7.0ml、三氟乙酸酐4.0ml的二氯甲烷10ml溶液。慢慢升温后于室温搅拌2天。加水，用氯仿萃取后用无水硫酸钠干燥。过滤后减压下蒸除溶剂，所得残渣用硅胶柱色谱法精制。在所得固体中加入THF 30ml、甲醇30ml、水10ml的混合溶剂后冰冷下加入碳酸钾2.3g。室温下搅拌15小时后加入碳酸钾1.0g，室温下搅拌4天。减压下蒸除溶剂后加水，用氯仿萃取。用无水硫酸钠干燥后过滤，减压下蒸除溶剂。用乙酸乙酯洗涤所得残渣，获得7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲腈2.62g。

实施例34

用乙醇洗涤拉尼镍10ml 3次。加入乙醇30ml、氨水3ml、7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲腈2.5g，氢气氛下搅拌一晚。加入氯仿后用硅藻土过滤，减压下蒸除溶剂。在所得残渣中加入THF 20ml进行溶解，冰冷下加入焦碳酸二叔丁酯1.8g的THF 10ml溶液，室温下搅拌一晚。冰冷下加入焦碳酸二叔丁酯1.0g的THF 10ml溶液，室温下搅拌3天。冰冷下加入焦碳酸二叔丁酯1.0g的THF 10ml溶液，室温下搅拌一晚。减压下蒸除溶剂后用硅胶柱色谱法精制，用己烷－乙酸乙酯对所得固体进行重结晶，获得{[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯1.22g。

实施例35

在7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲腈5.50g中加入乙醇50ml、浓盐酸3.0ml、氧化铂0.60g，氢气氛下搅拌一晚。加水，用硅藻土过滤，减压下蒸除溶剂。在所得残渣中加水30ml和THF 20ml进行溶解，冰冷下加入碳酸氢钠4.0g和焦碳酸二叔丁酯4.5g，冰冷下搅拌1小时，再于室温下搅拌一晚。减压下蒸除溶剂后加水，用氯仿萃取后用无水硫酸钠干燥。过滤后减压下蒸除溶剂，所得残渣用硅胶柱色谱法精制，获得{[7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯5.72g。

实施例36

在7-(环己基氨基)-6-氟-4-氧代-1-吡咯烷-3-基-1,4-二氢喹啉-3-甲腈 盐酸盐0.31g中加入乙醇5ml、浓盐酸0.2ml、氧化铂0.10g，氢气氛下搅拌一晚。加水，用硅藻土过滤，减压下蒸除溶剂。所得残渣用ODS柱色谱法精制，获得3-(氨基甲基)-7-(环己基氨基)-6-氟-1-吡咯烷-3-基喹啉-4(1H)-酮 盐酸盐256mg。

实施例37

在1-环戊基-6,7-二氟-3-硝基喹啉-4(1H)-酮2.0g的DMSO 40ml溶液中加入环己胺2.3ml后，于90℃搅拌一晚。将反应液冷却至室温，注入冰水中后滤取不溶物，所得固体用乙醇重结晶，获得7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-3-硝基喹啉-4(1H)-酮2.5g。

实施例38

在3-氨基-7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟喹啉-4(1H)-酮220mg的乙醇4ml溶液中加入1H-1,2,3-苯并三唑-1-基甲醇105mg，室温下搅拌一晚。然后，在反应液中加入硼氢化钠48mg，室温下搅拌3小时。在所得反应液中加水，滤取不溶物，获得7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟-3-(甲基氨基)喹啉-4(1H)-酮100mg。

实施例39

室温下，在7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-3-(羟基甲基)喹啉-4(1H)-酮13.8g的二氯甲烷100ml溶液中加入二氧化锰67.0g，搅拌一晚。反应结束后用硅藻土过滤，减压蒸除滤液。所得固体用乙酸乙酯结晶化，获得7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲醛13.0g。

实施例40

室温下，在7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲醛8.0g的二氯甲烷100ml溶液中慢慢加入间氯过苯甲酸6.1g，搅拌2小时。在反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液、硫代硫酸氢钠水溶液，搅拌30分钟后用氯仿萃取。用无水硫酸钠干燥后减压蒸除，残渣用硅胶柱色谱法精制，获得7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-3-羟基喹啉-4(1H)-酮7.7g。

实施例41

在7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲醛150mg的乙酸2.0ml溶液中依次加入2-硫代-1,3-噻唑烷-4-酮60mg、乙酸钠40mg，于100℃搅拌一晚。将反应液冷却至室温，减压蒸除后加入乙酸乙酯，滤取不溶物，获得7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-3-[(Z)-(4-氧代-2-硫代-1,3-噻唑烷-5-亚基)甲基]喹啉-4(1H)-酮173mg。

实施例42

室温下，在3-(3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧}丙氧基)-7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟喹啉-4(1H)-酮762mg的THF 15ml溶液中加入1M氟化四丁基铵的THF溶液1.5ml，搅拌2小时。在反应液中加水，用乙酸乙酯萃取，用饱和食盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥后减压蒸除。残渣用硅胶柱色谱法

精制，获得7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-3-(3-羟基丙氧基)喹啉-4(1H)-酮273mg。

实施例43

在7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-N-甲氧基-N-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酰胺500mg的THF 10ml溶液中加入1M甲基锂THF溶液1.2ml，室温下搅拌3天。在反应液中加水，用硅藻土过滤。减压蒸除后所得残渣用硅胶柱色谱法精制，获得3-乙酰基-7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟喹啉-4(1H)-酮150mg。

实施例44

于－40℃在7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲醛500mg的二氯甲烷5.0ml溶液中加入亚磷酸二乙酯0.23ml、1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一烯0.22ml，室温下搅拌一晚。在反应液中加入饱和氯化铵水溶液，用氯仿萃取后用饱和食盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥后减压蒸除，所得残渣用硅胶柱色谱法精制，获得[[7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基](羟基)甲基]膦酸二乙酯400mg。

实施例45

在{[7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氨基}乙酸乙酯160mg的DMF3.2ml溶液中加入苯甲基溴0.05ml、碳酸钾75mg，室温下搅拌一晚。在反应液中加水，滤取不溶物，获得{苯甲基[7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氨基}乙酸乙酯200mg。

实施例46

在(2E)-3-{7-[(环丙基甲基)氨基]-6-氟-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基}丙烯酸210mg的THF 4.2ml溶液中加入1,1’-羰基二咪唑120mg，室温下搅拌一晚。在反应液中加水，滤取不溶物。使所得固体溶于DMF 4.2ml，加入1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一烯0.11ml、5-氯噻吩-2-磺酰胺150mg，于80℃搅拌一晚。在反应液中加水，滤取不溶物，获得(2E)-N-[(5-氯-2-

噻吩基)磺酰基]-3-{7-[(环丙基甲基)氨基]-6-氟-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基}丙烯酰胺145mg。

实施例47

冰冷下，在{[7-(环己基氨基)-6-氟-4-氧代-1-(四氢呋喃-3-基)-1,4-二氢喹啉-3-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯0.20g的二氯甲烷5ml溶液中加入三氟乙酸2.0ml。冰冷下搅拌1.5小时后于室温搅拌一晚，然后减压下蒸除溶剂。所得残渣用ODS柱色谱法精制，获得3-(氨基甲基-7-(环己基氨基)-6-氟-1-四氢呋喃-3-基)喹啉-4(1H)-酮 三氟乙酸盐184mg。

实施例48

在7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-3-(3-羟基丙基)喹啉-4(1H)-酮240mg的DMSO 4.8ml溶液中加入三氧化硫吡啶络合物300mg、三乙胺0.8ml，室温下搅拌一晚。在反应液中加水，用氯仿萃取后用饱和食盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥后减压蒸除，所得残渣用硅胶柱色谱法精制，获得醛体140mg。在醛体140mg的DMF 2.8ml溶液中加入碳酸钾141mg、(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯414mg，于60℃搅拌一晚。将反应液冷却至室温，加水，滤取不溶物。用硅胶柱色谱法精制所得不溶物，获得(2E)-5-[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]戊-2-烯酸乙酯57mg。

实施例49

在按照与实施例9同样的方法获得的({[7-(环己基氨基)-1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]甲基}氨基)乙酸乙酯0.13g中加入乙酸乙酯3ml、1M氯化氢 乙酸乙酯溶液0.35ml。减压下蒸除溶剂后加入醚，滤取不溶物，获得({[7-(环己基氨基)-1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]甲基}氨基)乙酸乙酯 盐酸盐97mg。

实施例50

在按照与实施例4同样的方法获得的({[7-(环己基氨基)-6-氟-4-氧代-1-(四氢呋喃-3-基)-1,4-二氢喹啉-3-基]甲基}氨基)乙酸乙酯440mg中加入乙酸乙酯10ml、草酸45mg、乙醇10ml。减压下蒸除溶剂后加入乙酸乙酯，滤取不溶物，获得({[7-(环己基氨基)-6-氟-4-氧代-1-(四氢呋喃-3-基)-1,4-二氢喹啉-3-基]甲基}氨基)乙酸乙酯 草酸盐349mg。

实施例51

在({[7-(环己基氨基)-6-氟-4-氧代-1-(四氢呋喃-3-基)- 1,4-二氢喹啉-3-基]甲基}氨基)乙酸乙酯 草酸盐0.25g中加入水和碳酸钾，用氯仿萃取。用无水硫酸钠干燥后过滤，减压下蒸除溶剂。冰冷下在所得残渣的乙醇10ml溶液中加入1M氢氧化钠水溶液0.60ml，冰冷下搅拌1小时，再于室温下搅拌一晚。减压下蒸除溶剂后加入水和三氟乙酸。用ODS柱色谱法精制，获得({[7-(环己基氨基)-6-氟-4-氧代-1-(四氢呋喃-3-基)- 1,4-二氢喹啉-3-基]甲基}氨基)乙酸 三氟乙酸盐251mg。

实施例52

在[2-(乙酰基{[7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]甲基}氨基)-1,1-二氟乙基]膦酸二乙酯155mg的氯仿2.0ml溶液中加入溴化三甲基硅烷0.27ml，室温下搅拌一晚。减压蒸除反应液，在所得残渣中加入1M氢氧化钠水溶液后用ODS柱色谱法精制，再用乙酸乙酯洗涤，获得[2-(乙酰基{[7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]甲基}氨基)-1,1-二氟乙基]膦酸二钠100mg。

实施例53

室温下，在(2E)-4-{[7-(环己基氨基)-6-氟-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氧}丁-2-烯酸乙酯280mg的乙醇8.0ml溶液中加入钯碳(10%)28mg，氢气氛下搅拌2小时。用硅藻土过滤后减压蒸除滤液，残渣用硅胶柱色谱法精制，获得4-{[7-(环己基氨基)-6-氟-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氧}丁酸乙酯202mg。

实施例54

在N-[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]-2-[(4R)-2,2-二甲基-5-氧代-1,3-二氧戊环-4-基]乙酰胺130mg的THF 1.0ml、甲醇1.0ml混合溶液中加入1M盐酸0.3ml，室温下搅拌一晚。然后，加入1M氢氧化钠水溶液0.8ml，室温下搅拌一晚。所得反应液用1M盐酸中和后滤取不溶物，用硅胶柱色谱法精制，获得(2R)-4-{[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氨基}-2-羟基-4-氧代丁酸11mg。

实施例55

在(2E)-3-[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]丙烯酸100mg的THF 2.0ml溶液中加入1,1'-羰基二咪唑60mg，室温下搅拌一晚。在所得反应液中加水，滤取不溶物，获得酰基咪唑体。在所得的酰基咪唑体的DMF 2.0ml溶液中加入氨水0.5ml，于60℃搅拌一晚。将所得反应液冷却至室温，加水，滤取不溶物，获得(2E)-3-[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]丙烯酰胺58mg。

实施例56

在7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲醛500mg的乙醇5.0ml溶液中加入氨基乙酸乙酯盐酸盐215mg，室温下搅拌2小时。然后，加入披钯碳50mg，氢气氛下搅拌4小时。用硅藻土过滤反应液后减压蒸除。所得残渣用硅胶柱色谱法精制。在所得化合物的二噁烷3.6ml溶液中加入4M氯化氢二噁烷溶液4.0ml，室温下搅拌一晚后滤取不溶物，获得({[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]甲基}氨基)乙酸乙酯盐酸盐320mg。

实施例57

在锌73mg中加入THF 2.0ml、氯化三甲基硅烷0.071ml，室温下搅拌15分钟后加入(2E)-4-溴丁-2-烯酸乙酯200mg，室温下搅拌30分钟。在反应液中加入7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲醛，室温下搅拌一晚。在反应液中加水，用氯仿萃取后有机层用饱和食盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥后减压蒸除。所得残渣用硅胶柱色谱法精制，获得(2E)-5-[7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]-5-羟基戊-2-烯酸乙酯30mg。

实施例58

于0℃在60%氢化钠119mg的THF 5ml溶液中加入(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯598μl，搅拌30分钟。相同温度下加入7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-3-(2-氧代丙氧基)喹啉-4(1H)-酮400mg的THF 5ml溶液，室温下搅拌2小时。在反应液中加入饱和氯化铵水溶液，用乙酸乙酯萃取，有机层用饱和食盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥后减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱法精

制，获得(2E)-4-{[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氧}-3-甲基丁-2-烯酸乙酯200mg。

实施例59

在溴化(3-苯甲氧基丙基)三苯鏻1081mg的THF 20ml悬浮液中加入叔丁醇钾258mg，搅拌1.5小时。加入7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲醛358mg的THF 10ml溶液，搅拌1小时。在反应液中加入饱和氯化铵水溶液后用乙酸乙酯萃取，用饱和食盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥后减压浓缩，残渣用硅胶柱色谱法精制，获得3-[4-(苯甲氧基)丁-1-烯-1-基]-7-(环己基氨基)-1-(1-乙基丙基)-6-氟喹啉-4(1H)-酮488mg。

实施例60

在5-氯噻吩-2-羧酸100mg的二氯甲烷2ml溶液中加入异氰酸磺酰氯0.55ml，于40℃搅拌一晚。减压下蒸除溶剂，使所得残渣溶于二氯甲烷1.5ml，加入3-氨基-7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟喹啉-4(1H)-酮150mg及三乙胺0.91ml，室温下搅拌一晚。在反应液中加水后用氯仿萃取，有机层用饱和食盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥后过滤，减压下蒸除溶剂。所得残渣用硅胶柱色谱法精制，获得5-氯-N-({[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氨基}磺酰基)噻吩-2-羧酰胺64mg。

实施例61

在60%氢化钠200mg的DMSO 6ml悬浮液中加入碘化三甲基亚砜1.1g，搅拌30分钟。在反应液中加入(2E)-3-[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]丙烯酸乙酯242mg，室温下搅拌1小时，于60℃搅拌1小时。在反应液中加水，用乙醚萃取，有机层用饱和食盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥后减压蒸除溶剂，所得残渣用硅胶柱色谱法精制，获得2-[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]环丙烷羧酸乙酯55mg。

实施例62

在{[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氧}乙腈1.5g的甲醇30ml溶液中加入三乙胺1.1ml和羟胺盐酸盐540mg，加热回

流27小时。减压蒸除溶剂，所得残渣用硅胶柱色谱法精制，获得2-{[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氧}-N’-羟基盐酸乙脒(ethanimidamide)850mg。

实施例63

冰冷下，在2-{[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氧}-N’-羟基盐酸乙脒800mg的氯仿8ml溶液中滴加双烯酮40μl，冰冷下搅拌6小时。减压下蒸除溶剂，获得N’-(乙酰乙酰氧基)-2-{[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氧}盐酸乙脒180 mg。

实施例64及实施例65

在N’-(乙酰乙酰氧基)-2-{[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]氧}盐酸乙脒180mg中加入甲苯5ml及60%氢化钠41mg，加热回流24小时。减压下蒸除溶剂，在所得残渣中加入稀盐酸，用乙酸乙酯萃取，用水及饱和食盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥后减压蒸除溶剂，所得残渣用硅胶柱色谱法精制，获得7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-3-[(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)甲氧基]喹啉-4(1H)-酮(实施例64)10 mg和7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-3-{[5-(2-氧代丙基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲氧基}喹啉-4(1H)-酮(实施例65)30mg。

实施例66

于－50℃，在7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-3-[(羟基氨基)甲基]喹啉-4(1H)-酮110mg的THF 4ml溶液中滴加N-(氯羰基)异氰酸酯0.14ml，室温下搅拌1小时。在反应液中加入1M盐酸，用氯仿萃取，用饱和食盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥后减压蒸除溶剂，所得残渣用硅胶柱色谱法精制，获得2-{[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]甲基}-1,2,4-噁二唑烷(oxadiazolidine)-3,5-二酮45mg。

实施例67

在7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-3-(4-羟基丁基)喹啉-4(1H)-酮310mg的DMSO 4ml溶液中加入三乙胺0.7ml、三氧化硫吡啶络合物620mg，室

温下搅拌24小时。加入1M盐酸、水，滤取不溶物，获得4-[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]丁醇290mg。

实施例68

在4-[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]丁醇285mg中加入甲苯9ml及甲氧甲酰基亚甲基三苯膦250mg，于80℃搅拌14小时。减压蒸除溶剂，所得残渣用硅胶柱色谱法精制，获得(2E)-6-[7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基]己-2-烯酸甲酯260mg。

实施例69

在7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲醛500mg中加入乙醇5ml、乙酸钠460mg及羟胺盐酸盐290mg，室温下搅拌15小时，于70℃搅拌12小时。减压蒸除溶剂，在所得残渣用加水，用氯仿萃取，用饱和食盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥后减压蒸除溶剂，获得7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲醛肟300mg。

实施例70

在7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲醛肟300mg中加入甲醇15ml、THF 15ml、氰基硼氢化钠250mg。冰冷下加入4M氯化氢二噁烷溶液2ml，室温下搅拌3小时。冰冷下加入1M氢氧化钠水溶液，用氯仿萃取，用饱和食盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥后减压蒸除溶剂，所得残渣用硅胶柱色谱法精制，获得7-(环己基氨基)-1-环戊基-6-氟-3-[(羟基氨基)甲基]喹啉-4(1H)-酮130mg。

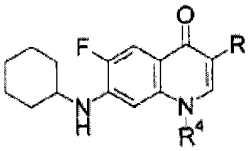
实施例71

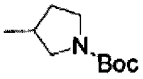
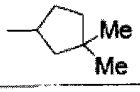
冰冷下，在9-(环己基氨基)-8-氟-6-氧代-2,3,4,6-四氢-1H-吡啶并[1,2-a]喹啉-5-羧酸1.02g的THF 50ml悬浮液中加入三乙胺0.5ml、氯甲酸异丁酯0.4ml，冰冷下搅拌1小时。于－78℃滴加硼氢化钠431mg的水溶液(4ml)，于－15℃搅拌15分钟后冰冷下搅拌30分钟。加入饱和氯化铵水溶液，用乙酸乙酯萃取，用无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂，所得残渣用硅胶柱色谱法精制，获得9-(环己基氨基)-8-氟-5-(羟基甲基)-1,2,3,4-四氢-6H-吡啶并[1,2-a]喹啉-6-酮495mg。

与上述实施例 1～71 的方法同样，使用分别对应的原料制备后述的表 10～73 所示的实施例化合物。后述的表 10～73 所示的是实施例化合物的 MS 数据，表 74～75 所示的是一些实施例化合物的 NMR 数据。

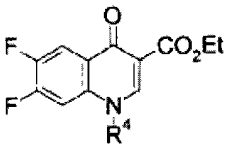
以下，表 76～83 所示为本发明的其它的化合物的结构。这些化合物可采用上述制造方法或实施例记载的方法或本领域的普通技术人员公知的方法或这些方法的变通方法容易地制得。

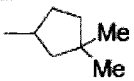
[表 4]



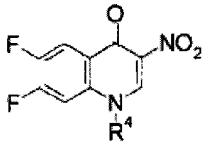
Rf	RSyn	R^4	R	数据
11	1	Et	$-C(O)NH_2$	FAB : 332
12	1	$-CH(Et)_2$	$-C(O)NH_2$	FAB : 374
1	1	cPen	$-C(O)NH_2$	FAB : 372
13	1		$-C(O)NH_2$	FAB : 374
14	1		$-C(O)NH_2$	FAB : 473
2	2	cPen	-C(O)N(Me)-OMe	FAB : 416
15	9,E37		$-CO_2H$	ESI : 387
16	E37,E2		$-CO_2H$	FAB : 401

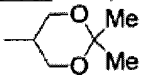
[表 5]



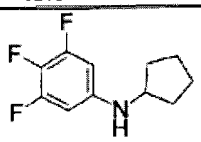
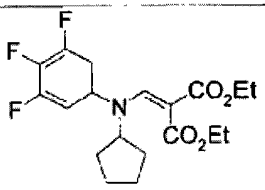
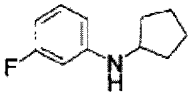
Rf	RSyn	R^4	数据
10	10		ESI : 336
17	10		FAB : 350

[表 6]

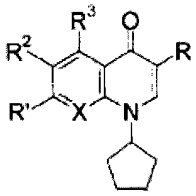


Rf	RSyn	R^4	数据
18	3	iPr	FAB : 269
19	3	$-CH(Et)_2$	ESI : 297
3	3	cPen	FAB : 295
20	3	(1RS,2RS,4SR)	FAB : 321
21	3		FAB : 341

[表 7]

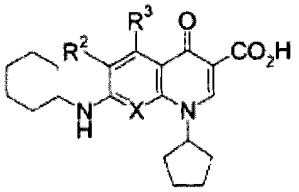
Rf	RSyn	结构	Data
4	4		EI : 215
5	5		FAB : 386
22	4		ESI : 180

[表 8]



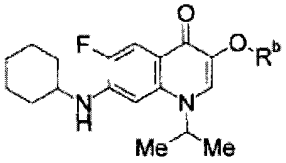
Rf	RSyn	X	R	R^2	R^3	R	数据
6	6	CH	F	F	F	$-CO_2Et$	FAB : 340
23	9	N	Cl	F	H	$-CO_2H$	FAB : 311
24	5,6	CH	F	H	H	$-CO_2Et$	FAB : 304
9	9	CH	F	H	H	$-CO_2H$	FAB : 276

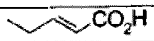
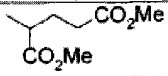
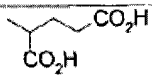
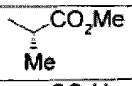
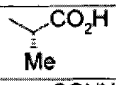
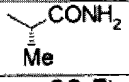
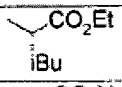
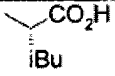
[表 9]



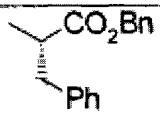
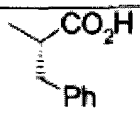
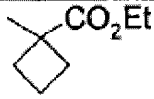
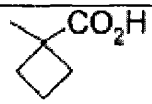
Rf	RSyn	X	R^2	R^3	数据
7	7	CH	F	F	FAB : 391
8	8	CH	F	-OBn	FAB : 479
25	E37	N	F	H	FAB : 374
26	E37	CH	H	H	FAB : 355

[表 10]

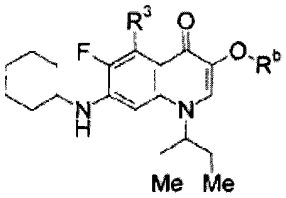


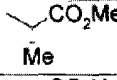
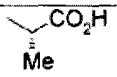
Ex	Syn	R^b	数据
72	40	H	FAB: 319
27	27	$-CH_2CO_2Et$	FAB: 405
73	2	$-CH_2CO_2H$	FAB: 377
74	27		ESI: 431
75	2		FAB: 403
53	53	$-(CH_2)_3CO_2Et$	FAB: 433
76	2	$-(CH_2)_3CO_2H$	FAB: 405
77	46	$-CH(Me)C(O)NH-S(O)_2Me$	FAB(Neg): 466
78	46	$-CH(Me)C(O)NH-S(O)_2Ph$	FAB: 530
79	12		FAB: 477
80	2		FAB: 449
81	12		FAB: 405
82	2		FAB: 391
83	RM		FAB: 390
84	12		ESI: 461
85	2		FAB: 433

[表 11]

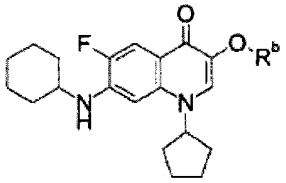
86	12		FAB: 557
87	2		ESI: 467
88	27		FAB: 445
89	2		FAB: 417

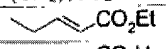
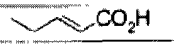
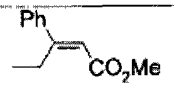
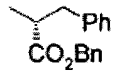
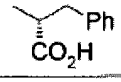
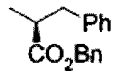
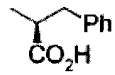
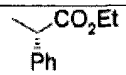
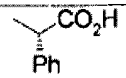
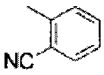
[表 12]



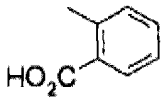
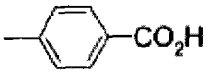
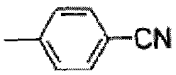
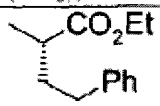
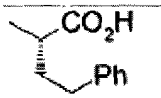
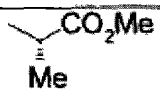
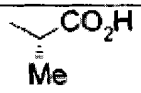
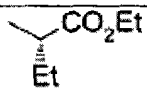
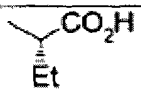
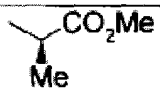
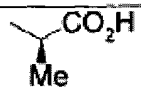
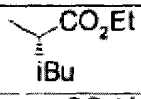
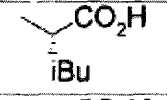
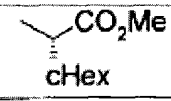
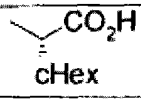
Ex	Syn	R^1	R^b	数据
90	40	F	H	FAB: 365
91	27		$-CH_2CO_2Et$	FAB: 451
92	2		$-CH_2CO_2H$	FAB: 518
93	40	H	H	FAB: 347
94	27		$-CH_2CO_2Et$	FAB: 433
95	2		$-CH_2CO_2H$	FAB: 405
96	27			FAB: 459
97	27		$-(CH_2)_3-P(O)(OEt)_2$	FAB: 525
98	18		$-(CH_2)_3-PO_3H_2$	FAB: 469
99	12			FAB: 433
100	2			FAB: 419

[表 13]

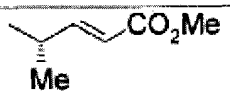
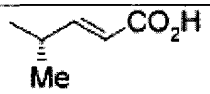
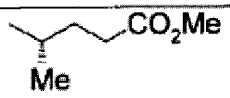
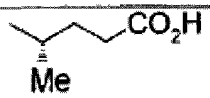
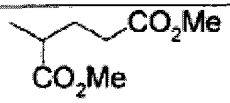
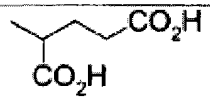
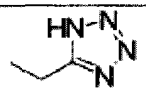
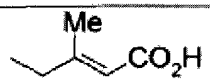
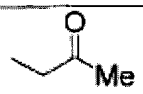
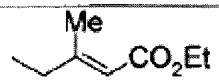
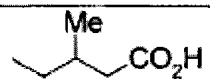
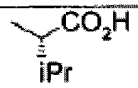
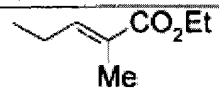
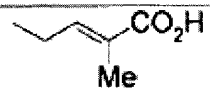
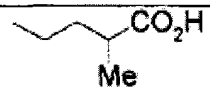


Ex	Syn	R^b	数据
40	40	H	FAB: 345
101	27	$-CH_2CO_2Et$	FAB: 431
102	2	$-CH_2CO_2H$	FAB: 403
103	27	$-C(Me)_2CO_2Et$	FAB: 459
104	2	$-C(Me)_2CO_2H$	FAB: 431
105	11	$-(CH_2)_3CO_2Et$	FAB: 459
106	2	$-(CH_2)_3CO_2H$	FAB: 431
107	27		FAB: 457
108	2		FAB: 429
109	24		FAB: 519
110	11	$-CH_2CH(Ph)CH_2CO_2Me$	FAB: 521
111	2	$-CH_2CH(Ph)CH_2CO_2H$	FAB: 507
112	12		FAB: 583
113	2		FAB: 493
12	12		FAB: 583
114	2		FAB: 493
115	12		FAB: 507
116	2		FAB: 479
117	13		FAB: 446

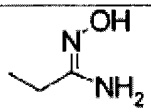
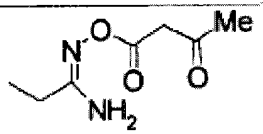
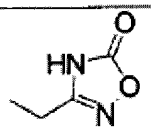
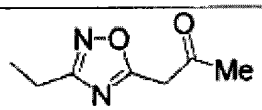
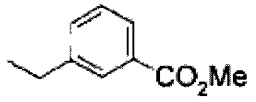
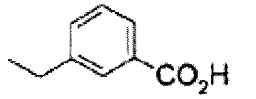
[表 14]

118	14		FAB: 465
14	14		FAB: 465
13	13		FAB: 446
119	27	$-CH_2C(O)Ph$	FAB: 463
120	12	$-(CH_2)_3$-OTBDMS	FAB: 517
121	27	$-(CH_2)_2$-OH	FAB: 389
42	42	$-(CH_2)_3$-OH	ESI: 403
122	12		FAB: 535
123	2		FAB: 507
124	12		FAB: 431
125	2		FAB: 417
126	27		FAB: 459
127	2		FAB: 431
128	12		FAB: 431
129	2		FAB: 417
130	12		FAB: 487
131	2		FAB: 459
132	12		FAB: 499
133	2		FAB: 485

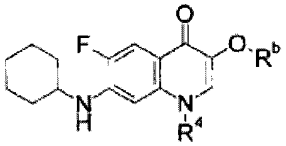
[表 15]

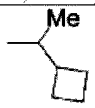
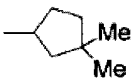
134	12		FAB: 457
135	2		ACPI: 443
136	53		FAB: 459
137	2		FAB: 445
138	12		FAB: 503
139	2		FAB: 475
140	27	$-CH_2CN$	FAB: 384
32	32		FAB: 427
141	2		FAB: 443
142	27		FAB: 401
58	58		FAB: 471
143	53		FAB: 445
144	2		FAB: 445
145	12	$-(CH_2)_4-CO_2Me$	FAB: 459
146	2	$-(CH_2)_4-CO_2H$	FAB: 445
147	12		FAB: 471
148	2		FAB: 443
149	53		FAB: 445

[表 16]

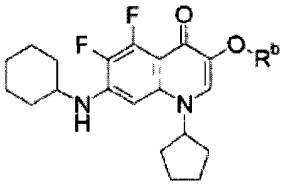
62	62		FAB: 417
63	63		FAB: 501
64	64		FAB: 443
65	65		FAB: 483
150	27		FAB: 493
151	2		FAB: 479

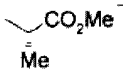
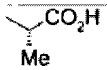
[表 17]



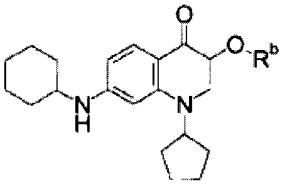
Ex	Syn	R^4	R^b	数据
152	40	(1RS,2RS,4SR)	H	FAB: 371
153	27		$-CH_2CO_2Et$	FAB: 457
154	2		$-CH_2CO_2H$	FAB: 429
155	40		H	FAB: 359
156	27		$-CH_2CO_2Et$	FAB:: 445
157	2		$-CH_2CO_2H$	FAB: 417
158	40	$-CH_2CF_3$	H	FAB: 359
159	27		$-CH_2CO_2Et$	ESI: 445
160	2		$-CH_2CO_2H$	FAB: 417
161	40		H	FAB: 373
162	27		$-CH_2CO_2Et$	FAB:: 459
163	2		$-CH_2CO_2H$	FAB: 431

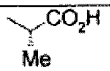
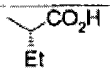
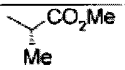
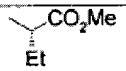
[表18]



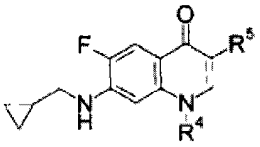
Ex	Syn	R^b	数据
164	40	H	FAB: 363
165	12		FAB: 449
166	2		FAB: 435

[表19]



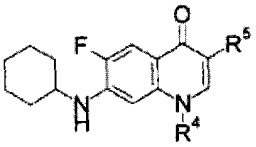
Ex	Syn	R^b	数据
167	40	H	ESI: 327
168	2		FAB: 399
169	2		FAB: 413
170	12		FAB: 413
171	12		ESI: 427

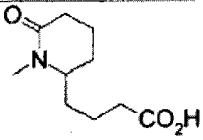
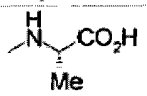
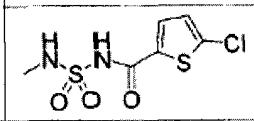
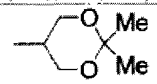
[表20]



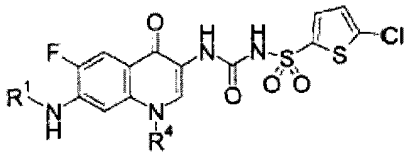
Ex	Syn	R^4	R^5	数据
172	37	iPr	$-NO_2$	ESI: 320
173	11		$-NH_2$	ESI: 290
174	37	$-CH(Et)_2$	$-NO_2$	ESI. 348
175	11		$-NH_2$	ESI: 318
176	37	cPen	$-NO_2$	FAB. 346
177	11		$-NH_2$	ESI: 316

[表21]



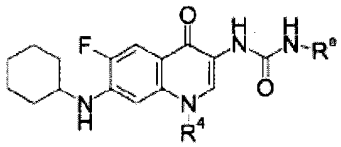
Ex	Syn	R^4	R^5	数据
178	37	iPr	$-NO_2$	ESI: 348
179	11		$-NH_2$	ESI: 318
180	37	$-CH(Et)_2$	$-NO_2$	FAB: 376
181	11		$-NH_2$	FAB: 346
38	38		-NHMe	FAB: 360
182	9		$-NHCH_2CO_2Et$	FAB: 432
183	2		$-NHCH_2CO_2H$	ESI: 404
45	45		$-N(Bn)CH_2CO_2Et$	FAB: 522
184	2		$-N(Bn)CH_2CO_2H$	ESI: 494
185	10		$-N(Bz)CH_2CO_2Et$	FAB: 536
186	2		$-N(Bz)CH_2CO_2H$	FAB: 508
187	5			ESI: 514
37	37	cPen	$-NO_2$	FAB: 374
188	11		$-NH_2$	FAB: 344
189	9.2			ESI: 416
60	60			ESI(neg): 565
190	37	(1RS,2RS,4SR)	$-NO_2$	FAB: 400
191	11		$-NH_2$	FAB: 370
192	37		$-NO_2$	FAB: 420
193	11		$-NH_2$	FAB: 390

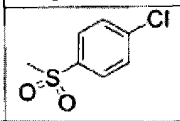
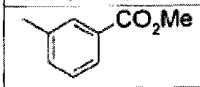
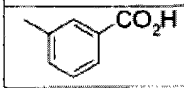
[表22]



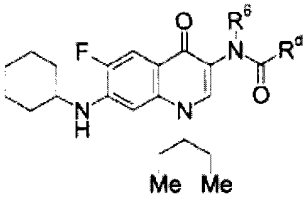
Ex	Syn	R^1	R^3	数据
194	8	cPr-CH_2-	iPr	FAB: 513
195	8		cPen	ESI: 539
8	8	cHex	iPr	ESI: 541
196	8		-$CH(Et)_2$	FAB: 569
197	8		cPen	FAB: 567

[表23]



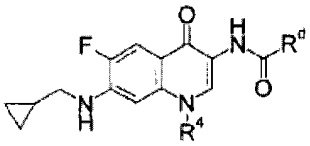
Ex	Syn	R^1	R^6	数据
198	8	iPr	-SO_2-Ph	FAB: 501
199	8		-SO_2-Me	FAB: 439
200	8			FAB: 535
7	7	-$CH(Et)_2$	-$(CH_2)_2$-CO_2Et	FAB: 489
201	2		-$(CH_2)_2$-CO_2H	ESI: 461
202	7	cPen	-$(CH_2)_2$-CO_2H	ESI: 459
203	2		-$(CH_2)_2$-CO_2Et	FAB: 487
204	7			FAB: 521
205	2			FAB: 507
206	7		-CH(Me)CH_2CO_2Et	FAB: 501
207	2		-CH(Me)CH_2CO_2H	FAB: 473

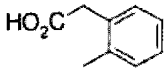
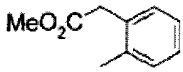
[表24]



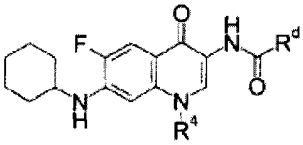
Ex	Syn	R^6	R^d	数据
208	1	Me	-$(CH_2)_2$-CO_2Et	FAB: 488
209	2		-$(CH_2)_2$-CO_2H	FAB: 460
10	10	-CH_2CO_2Et	-$(CH_2)_3$-CO_2Et	FAB: 574
210	2	-CH_2CO_2H	-$(CH_2)_3$-CO_2H	FAB: 518

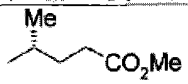
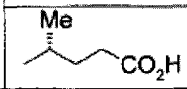
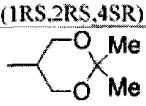
[表25]



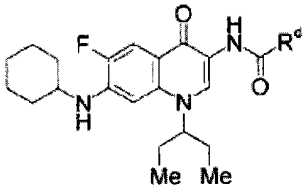
Ex	Syn	R^4	R^d	数据
211	1	iPr	$-(CH_2)_3-CO_2Et$	FAB: 432
212	2		$-(CH_2)_3-CO_2H$	FAB: 404
213	1	$-CH(Et)_2$	$-(CH_2)_3-CO_2Et$	FAB: 460
214	2		$-(CH_2)_3-CO_2H$	FAB: 432
215	1	cPen	$-(CH_2)_3-CO_2Et$	ESI: 458
216	2		$-(CH_2)_3-CO_2H$	FAB: 430
217	1			FAB: 478
218	2			FAB: 492

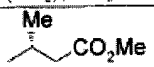
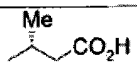
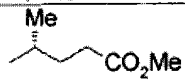
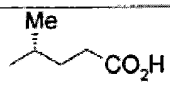
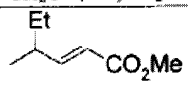
[表26]



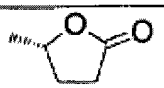
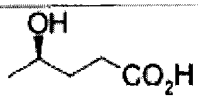
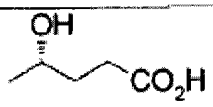
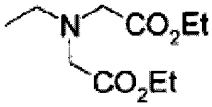
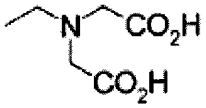
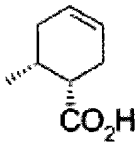
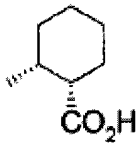
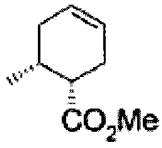
Ex	Syn	R^4	R^d	数据
219	1	iPr	$-(CH_2)_2-CO_2Et$	FAB: 446
220	2		$-(CH_2)_2-CO_2H$	FAB: 418
221	1		$-(CH_2)_3-CO_2Et$	FAB: 460
222	2		$-(CH_2)_3-CO_2H$	FAB: 432
223	1		$-(CH_2)_3-CO_2-(CH_2)_2-NMe_2$	FAB: 503
224	2			FAB: 460
225	1			FAB: 446
226	2	(1RS,2RS,4SR)	$-(CH_2)_3-CO_2Et$	FAB: 512
227	1		$-(CH_2)_3-CO_2H$	FAB: 484
228	2		$-(CH_2)_3-CO_2Et$	FAB: 532
229	1		$-(CH_2)_3-CO_2H$	FAB: 504

[表27]

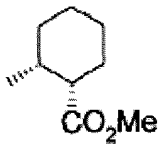
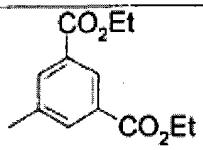
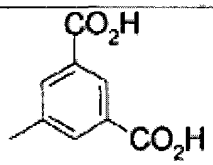


Ex	Syn	R^d	数据
230	1	$-CH_2CO_2Et$	FAB: 460
231	2	$-CH_2CO_2H$	FAB: 432
232	1	$-(CH_2)_2CO_2Et$	FAB: 474
233	2	$-(CH_2)_2CO_2H$	FAB: 446
234	1	$-(CH_2)_3CO_2Et$	FAB: 488
235	2	$-(CH_2)_3CO_2H$	FAB: 460
236	1,2	$-(CH_2)_4-CO_2H$	FAB: 474
237	2		FAB: 474
238	1		FAB: 460
239	2	$-CH(Et)CO_2Et$	FAB: 488
240	1	$-CH(Et)CO_2H$	FAB: 460
241	2	$-C(Me)_2CO_2Et$	FAB: 488
242	1	$-C(Me)_2CO_2H$	FAB: 460
243	2		FAB: 488
244	1		FAB: 474
245	2	$-CH_2CH(Me)CH_2CO_2Me$	FAB: 488
246	1	$-CH_2CH(Me)CH_2CO_2H$	FAB: 474
30	30		FAB: 500
247	11	$-CH(Et)-(CH_2)_2-CO_2Me$	FAB: 502
248	2	$-CH(Et)-(CH_2)_2-CO_2H$	FAB: 488
249	1		FAB: 458

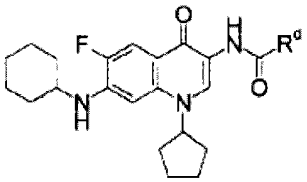
[表28]

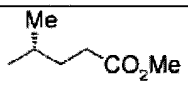
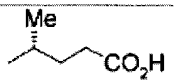
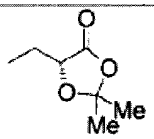
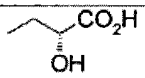
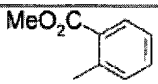
250	1		FAB: 458
251	2		FAB: 476
252	2		FAB: 476
253	1	$-(CH_2)_2-CH(Ph)CO_2Et$	ESI: 564
254	2	$-(CH_2)_2-CH(Ph)CO_2H$	ESI: 536
255	2	$-CH_2CH(Ph)CH_2CO_2H$	FAB: 536
256	1	$-CH_2CH(Ph)CH_2CO_2Et$	FAB: 564
257	1	$-CH_2OCH_2CO_2Et$	ESI: 490
258	2	$-CH_2OCH_2CO_2H$	FAB: 462
9	9		ESI: 575
259	2		ESI: 519
260	2	$-(CH_2)_2-P(O)(OEt)_2$	FAB: 538
261	52	$-(CH_2)_2-PO_3Na_2$	FAB: 482(M^+-2Na+3)
262	1	$-CH_2NHBoc$	FAB: 503
28	28	$-CH_2NH_2$	FAB: 403; Sal:2HCl
263	29	$-CH(Et)CH_2OH$	FAB: 446
264	2		ESI: 498
265	2		FAB: 500
266	1		FAB: 512

[表29]

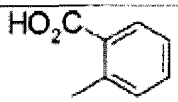
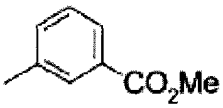
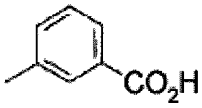
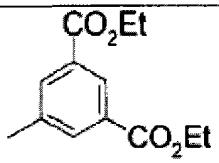
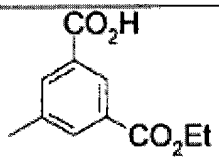
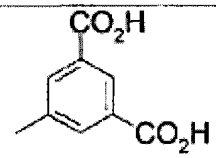
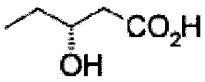
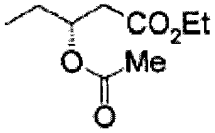
267	11		ESI: 514
268	1		FAB: 594
269	2		FAB: 538

[表30]

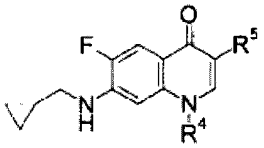


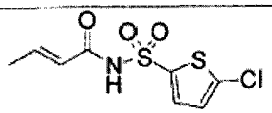
Ex	Syn	R^d	数据
1	1	$-(CH_2)_2-CO_2Et$	FAB: 472
2	2	$-(CH_2)_2-CO_2H$	FAB: 444
270	1	$-(CH_2)_3-CO_2Et$	FAB: 486
271	2	$-(CH_2)_3-CO_2H$	FAB: 458
272	1	$-(CH_2)_4-CO_2Et$	FAB: 500
273	2	$-(CH_2)_4-CO_2H$	FAB: 472
274	1		FAB: 470
275	2		FAB: 442
276	1		APCI: 486
277	2		FAB: 472
278	1		FAB: 500
54	54		FAB: 460
279	1	$-CH_2CH(Ph)CH_2CO_2Et$	FAB: 562
280	2	$-CH_2CH(Ph)CH_2CO_2H$	FAB: 534
281	1	$-(CH_2)_2-P(O)(OEt)_2$	FAB: 536
282	3	$-(CH_2)_2-PO_3H_2$	FAB: 480 Sal: HBr
283	1		FAB: 506

[表31]

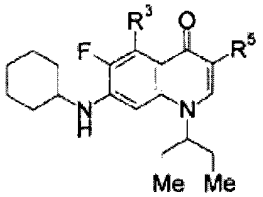
284	2		FAB: 492
285	1		FAB: 506
286	2		FAB: 492
287	1		FAB: 592
288	2		FAB: 564
289	2		FAB: 536
290	10	$-CO_2Et$	FAB: 444
291	2	$-CO_2H$	ESI: 416
292	2		FAB: 474
293	1		ESI: 544

[表32]



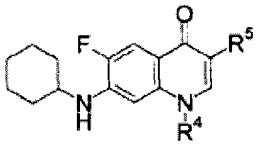
Ex	Syn	R^4	R^5	数据
294	29	cPen	$-CH_2OH$	FAB: 331
295	39		-CHO	FAB: 329
296	24			FAB: 399
297	2			ESI: 371
298	29	iPr	$-CH_2OH$	FAB: 305
299	39		-CHO	FAB: 303
300	24			FAB: 373
301	2			FAB: 345
46	46			FAB: 524

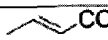
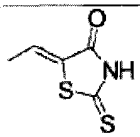
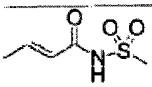
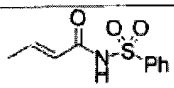
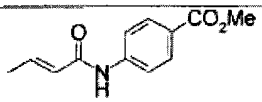
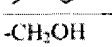
[表33]



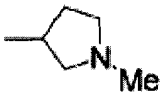
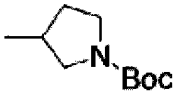
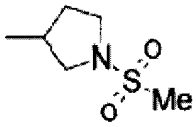
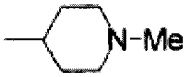
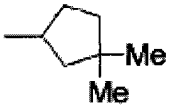
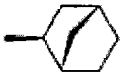
Ex	Syn	R^3	R^5	数据
302	29	F	$-CH_2OH$	FAB: 379
303	39		-CHO	FAB: 377
304	24		CO_2Et	FAB: 447
305	2		CO_2H	FAB: 419
306	29	-OBn	$-CH_2OH$	ESI: 467
307	11	-OH	$-CH_2OH$	ESI: 377
308	39		-CHO	FAB(Neg): 373
309	24		CO_2Et	FAB: 445
310	2		CO_2H	FAB: 417
311	2		O, N, CO_2H, CO_2H	ESI: 532
312	2		O, N, CO_2H, CO_2Et	FAB: 560
313	1		O, N, CO_2Et, CO_2Et	FAB: 588
314	24		$P(O)(OEt)_2$	ESI: 509
315	3		PO_3H_2	ESI: 453 Sal:HBr

[表34]

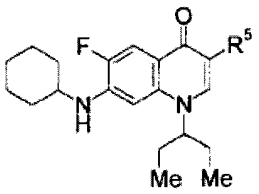


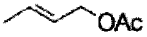
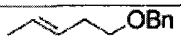
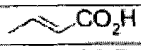
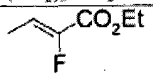
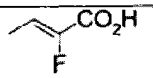
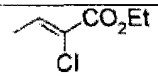
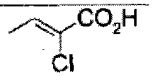
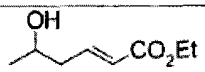
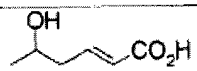
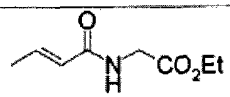
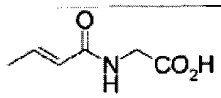
Ex	Syn	R^4	R^5	数据
316	29	Et	$-CH_2OH$	FAB: 319
317	39		-CHO	FAB: 317
318	29	iPr	$-CH_2OH$	FAB: 333
319	39		-CHO	FAB: 331
320	24			FAB: 401
321	2			ESI: 373
322	41			FAB: 446
323	46			FAB: 450
324	46			FAB: 512
325	55			ESI: 506
326	29		$-CH_2OH$	FAB: 361
327	29		$-CH_2OH$	FAB: 361
328	39		-CHO	FAB: 359
329	24			FAB: 429
330	2			FAB: 401
331	29		$-CH_2OH$	FAB: 361
332	39		-CHO	FAB: 359
333	24			FAB: 429
334	2			FAB: 401

[表35]

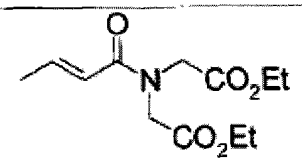
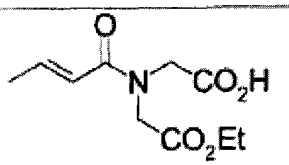
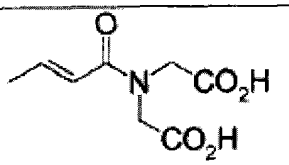
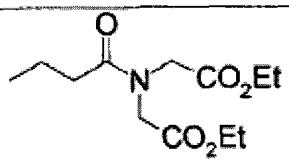
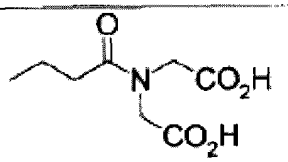
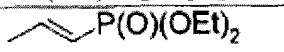
335	28		$-CH_2OH$	FAB: 360 Sal: 2HCl
336	5		$-CH_2OH$	FAB: 374
337	29		$-CH_2OH$	FAB: 460
338	29		$-CH_2OH$	FAB: 438
339	29		$-CH_2OH$	FAB: 388
340	29	$-CH(Me)(cBu)$	$-CH_2OH$	FAB: 373
341	39		-CHO	FAB: 371
342	29	$-CH_2CF_3$	$-CH_2OH$	FAB: 373
343	39		-CHO	FAB: 371
344	29		$-CH_2OH$	FAB: 387
345	39		-CHO	FAB: 385
346	29	 (1RS,2RS,4SR)	$-CH_2OH$	FAB: 385
347	39		-CHO	FAB: 383

[表36]

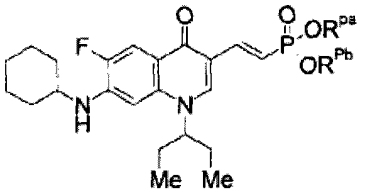


Ex	Syn	R^5	数据
348	29	$-CH_2OH$	FAB: 361
349	39	-CHO	FAB: 359
350	11	$-(CH_2)_4-OH$	FAB: 403
351	6		ESI(Neg): 427
352	29		ESI: 387
59	59		FAB: 491
353	24		FAB: 429
354	2		FAB: 401
355	11	$-(CH_2)_2-CO_2Et$	FAB: 431
356	2	$-(CH_2)_2-CO_2H$	FAB: 403
357	24		ESI(Neg): 445
358	2		FAB: 419
359	24		ESI(Neg): 461
360	2		FAB: 435
57	57		ESI: 473
361	2		FAB: 445
362	1		FAB: 486
363	2		FAB: 458

[表37]

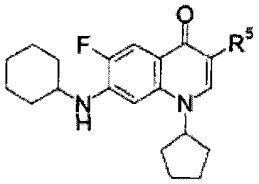
364	1		FAB: 572
365	2		ESI: 544
366	2		FAB: 516
367	11		FAB: 574
368	2		ESI(Neg): 516
369	11	$-(CH_2)_2-P(O)(OEt)_2$	FAB: 495
370	18	$-(CH_2)_2-PO_3H_2$	FAB: 439
21	21	$-(CH_2)_4-Br$	FAB: 465
22	22	$-(CH_2)_4-P(O)(OEt)_2$	FAB: 523
371	18	$-(CH_2)_4-PO_3H_2$	FAB: 467 Sal: HCl
44	44	$-CH(OH)P(O)(OEt)_2$	FAB: 497
372	18	$-CH(OH)PO_3H_2$	FAB: 441
23	23	$-CH(OH)CF_2P(O)(OEt)_2$	ESI(Neg) : 545
373	18	$-CH(OH)CF_2PO_3H_2$	FAB: 491
374	24		FAB: 493
3	3		FAB: 437 Sal: HBr
18	18		FAB: 437

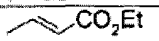
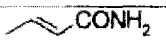
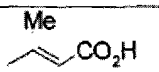
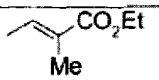
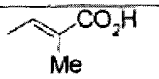
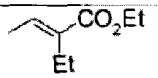
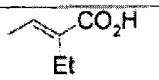
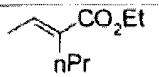
[表38]



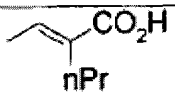
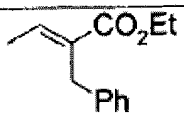
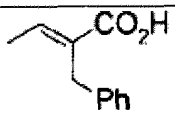
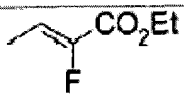
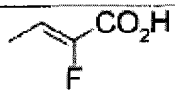
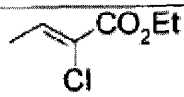
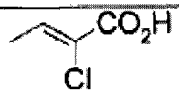
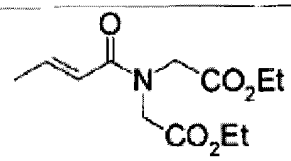
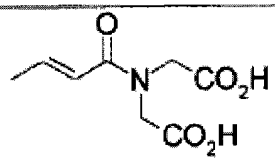
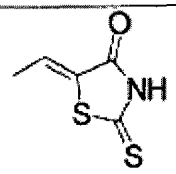
Ex	Syn	R^{pa}	R^{pb}	数据
375	26	H	$-CH_2OC(O)OiPr$	FAB: 553
26	26	H	$-CH_2OC(O)OtBu$	FAB(Neg): 549
25	25	$-CH_2OC(O)OtBu$	$-CH_2OC(O)OtBu$	FAB: 665
376	25	-CH(Me)OC(O)-cHex	-CH(Me)OC(O)-cHex	ESI: 777
377	25	-CH(Me)OC(O)-tBu	-CH(Me)OC(O)-tBu	FAB: 693

[表39]

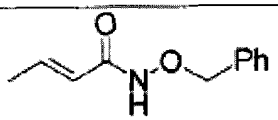
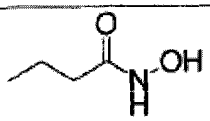
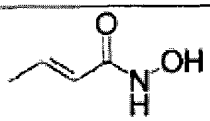
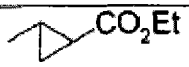
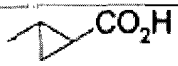
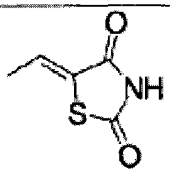
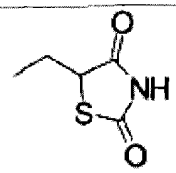
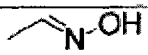
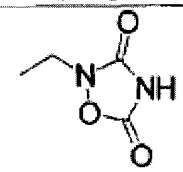
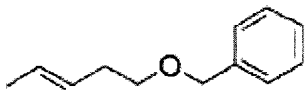
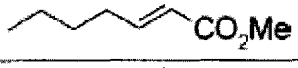


Ex	Syn	R^5	数据
29	29	$-CH_2OH$	FAB: 359
39	39	-CHO	FAB: 357
19	19	$-(CH_2)_2-OH$	FAB: 373
31	31	$-(CH_2)_3-OH$	FAB: 387
43	43	Ac	FAB: 371
378	2	$-(CH_2)_2-CO_2H$	FAB: 401
16	16	$-CH(OH)CO_2Me$	FAB: 417
15	15	$-CH(OH)CO_2H$	FAB: 403
17	17	$-CH(CO_2Me)-OCH_2CO_2Et$	FAB: 503
379	2	$-CH(CO_2H)-OCH_2CO_2H$	FAB: 461
20	20	$-CH_2CO_2H$	FAB: 387
11	11	$-(CH_2)_2-CO_2Et$	FAB: 429
24	24		FAB: 427
380	2		FAB: 399
55	55		FAB: 398
381	57.2		ESI: 413
382	24		FAB: 441
383	2		FAB: 413
384	24		FAB: 455
385	2		FAB: 427
386	24		FAB: 441

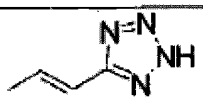
[表40]

387	2		FAB: 469
388	24		FAB: 517
389	2		FAB: 489
390	24		FAB: 445
391	2		FAB: 417
392	24		FAB: 461
393	2		ESI: 433
48	48		FAB: 455
394	2		ESI: 427
395	1		FAB: 570
396	2		ESI: 514
397	24		FAB: 491
398	3		ESI: 435 Sal: HBr
41	41		FAB: 472

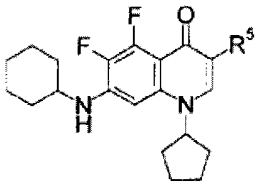
[表41]

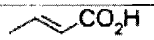
399	1		FAB: 504
400	11		FAB: 416
401	55		FAB: 414
61	61		FAB: 441
402	2		FAB: 413
403	41		ESI: 456
404	11		FAB: 458
69	69		FAB: 372
70	70	$-CH_2NH_2OH$	FAB: 374
66	66		FAB: 443
405	59		FAB: 489
406	11	$-(CH_2)_4-OH$	FAB: 401
67	67	$-(CH_2)_3-CHO$	ESI: 399
68	68		FAB: 455
407	2		ESI: 441

[表42]

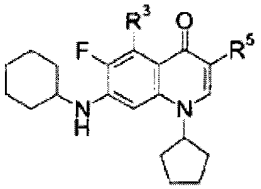
408	24		FAB: 380
409	32		FAB: 423

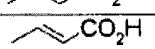
[表43]



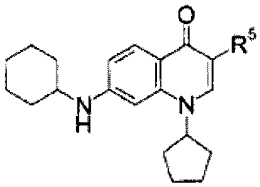
Ex	Syn	R^5	数据
410	29	$-CH_2OH$	FAB: 377
411	39	-CHO	FAB: 375
412	24		FAB: 445
413	2		FAB: 417

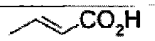
[表44]



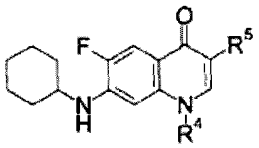
Ex	Syn	R^3	R^5	数据
414	29	-OBn	$-CH_2OH$	FAB: 465
415	11	-OH	$-CH_2OH$	FAB: 375
416	39	-OH	-CHO	FAB: 373
417	24	-OH		FAB: 443
418	2	-OH		ESI: 415

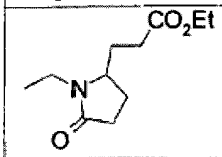
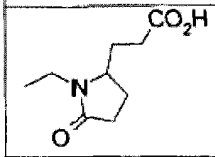
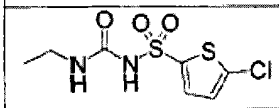
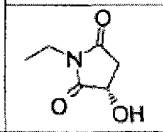
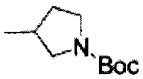
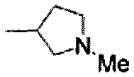
[表45]



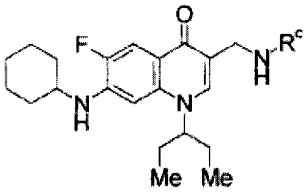
Ex	Syn	R^5	数据
419	29	$-CH_2OH$	FAB: 341
420	39	-CHO	FAB: 339
421	24		FAB: 409
422	2		FAB: 381

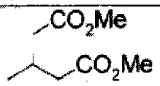
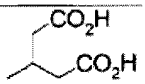
[表46]



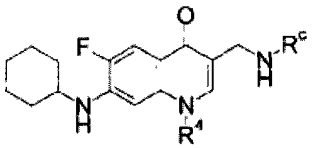
Ex	Syn	R^4	R^5	数据
423	33	Et	CN	FAB: 314
424	34		$-CH_2NHBoc$	FAB: 418
425	33	$-CH(Et)_2$	CN	FAB: 356
35	35		$-CH_2NHBoc$	FAB: 460
426	4			FAB: 528
427	2			FAB: 500
428	8			FAB: 583
33	33	cPen	CN	FAB: 354
34	34		$-CH_2NHBoc$	FAB: 458
429	1			FAB: 456
430	33		CN	FAB: 356
431	34		$-CH_2NHBoc$	FAB: 460
432	33		CN	FAB: 455
433	28		CN	FAB: 355 Sal: 2HCl
434	5		CN	FAB: 369
435	35		$-CH_2NHBoc$	FAB: 473

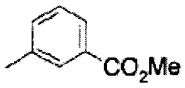
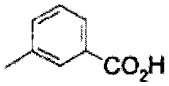
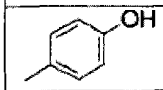
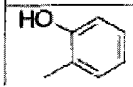
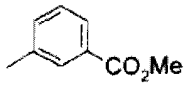
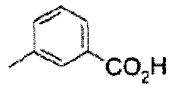
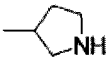
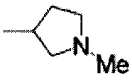
[表47]



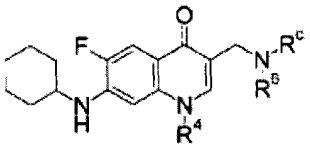
Ex	Syn	R^c	数据
436	28	H	FAB: 360; Sal: 2HCl
437	9	$-CH_2CO_2Et$	FAB: 446
438	2	$-CH_2CO_2H$	FAB: 418
439	4	$-(CH_2)_3-CO_2Et$	FAB: 474
440	2	$-(CH_2)_3-CO_2H$	ESI (Neg): 444
441	4		FAB: 518
442	2		FAB: 490; Sal: AcOH
5	5	$-CH(Me)CH_2P(O)(OEt)_2$	ESI: 538
443	3	$-CH(Me)CH_2PO_3H_2$	ESI: 482; Sal: 2HBr
444	4.49	$-CH_2CF_2P(O)(OEt)_2$	FAB: 560; Sal: HCl
445	3	$-CH_2CF_2PO_3H_2$	FAB: 504; Sal: HBr

[表48]



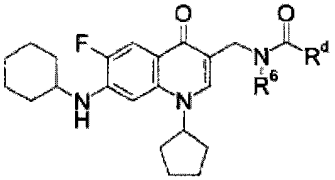
Ex	Syn	R^4	R^c	数据
446	28	Et	H	FAB: 318; Sal: 2HCl
49	9,49		$-CH_2CO_2Et$	FAB: 404; Sal: HCl
447	2		$-CH_2CO_2H$	FAB: 376; Sal: HCl
448	4	iPr		FAB: 466
449	2			FAB: 452
450	28	cPen	H	FAB: 358; Sal: 2HCl
56	56		$-CH_2CO_2Et$	FAB: 444; Sal: HCl
4	4			FAB: 450
451	4			FAB: 450
452	4			FAB: 492
453	2			FAB: 478
47	47		H	FAB: 360; Sal: TFA
454	4		$-(CH_2)_3-OH$	FAB: 418
50	4,50		$-CH_2CO_2Et$	FAB: 418; Sal: Oxa
51	51		$-CH_2CO_2H$	FAB: 418; Sal: TFA
36	36		H	ESI: 359; Sal: 2HCl
455	28		H	FAB: 373; Sal: 3HCl

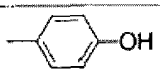
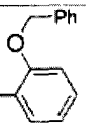
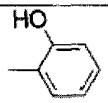
[表49]



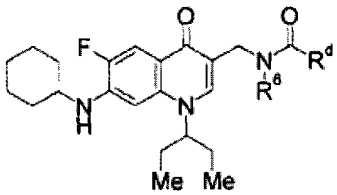
Ex	Syn	R^4	R^5	R^c	数据
456	2	Et	Me	$-CH_2CO_2H$	FAB: 390
457	4,49			$-CH_2CO_2Et$	FAB: 418 Sal: HCl
458	5,49	$-CH(Et)_2$	Me	$-CH_2CF_2P(O)(OEt)_2$	FAB: 574 Sal: HCl
459	52		Me	$-CH_2CF_2PO_3Na_2$	ESI: 518(M^+-2Na+3)
460	9,49		$-CH_2CO_2Et$	$-CH_2CO_2Et$	FAB: 532 Sal: HCl
461	2		$-CH_2CO_2H$	$-CH_2CO_2H$	FAB: 476

[表50]



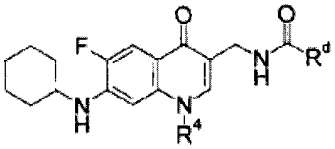
Ex	Syn	R^6	R^d	数据
462	10	$-CH_2CO_2Et$	Ph	FAB: 548
463	2	$-CH_2CO_2H$		FAB: 520
464	10	$-CH_2CO_2Et$		FAB: 564
465	2	$-CH_2CO_2H$		FAB: 536
466	1	$-CH_2CO_2Et$		FAB: 654
467	11			FAB: 564
468	2	$-CH_2CO_2H$		FAB: 536

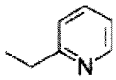
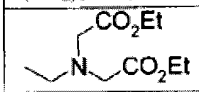
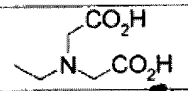
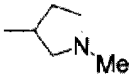
[表51]



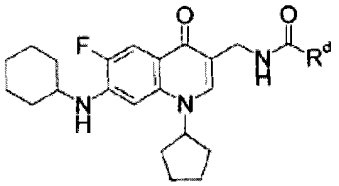
Ex	Syn	R^5	R^d	数据
52	52	$-CH_2CF_2PO_3Na_2$	Me	ESI: 546(M'-2Na+3)
469	6	$-CH_2CF_2P(O)(OEt)_2$		FAB: 602
6	6	$-(CH_2)_3-CO_2Et$		FAB: 516
470	2	$-(CH_2)_3-CO_2H$		FAB: 488
471	10	$-CH_2CO_2Et$	$-(CH_2)_2-CO_2Et$	ESI: 574
472	2	$-CH_2CO_2H$	$-(CH_2)_2-CO_2H$	FAB: 518

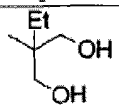
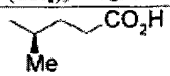
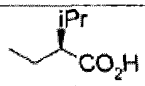
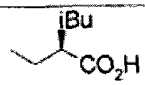
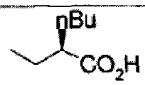
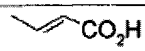
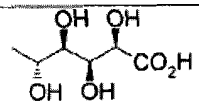
[表52]



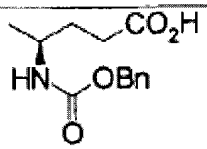
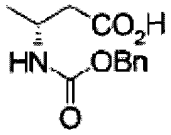
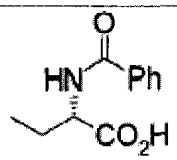
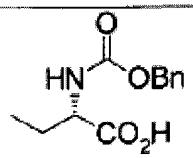
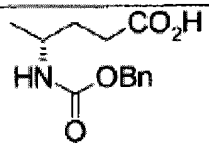
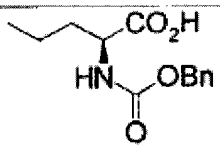
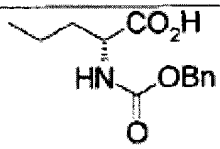
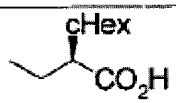
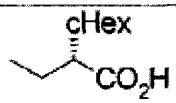
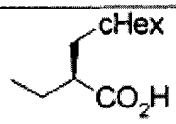
Ex	Syn	R^4	R^d	数据
473	10	Et	$-(CH_2)_2-CO_2Et$	FAB: 446
474	2		$-(CH_2)_2-CO_2H$	FAB: 418
475	1		$-CH_2P(O)(OEt)_2$	FAB: 496
476	18		$-CH_2PO_3H_2$	ESI: 440
477	1			FAB: 437
478	10	-CH(Et)$_2$	$-(CH_2)_2-CO_2Et$	FAB: 488
479	2		$-(CH_2)_2-CO_2H$	FAB: 460
480	10,9			ESI: 589
481	2			FAB(Neg): 531
482	1		$-CH_2P(O)(OEt)_2$	FAB: 538
483	18		$-CH_2PO_3H_2$	FAB: 482
484	1		$-CHFP(O)(OEt)_2$	FAB: 556
485	18		$-CHFPO_3H_2$	FAB: 500
486	10		$-CF_2P(O)(OEt)_2$	FAB: 574
487	18		$-CF_2PO_3H_2$	FAB: 518
488	1	cPen	$-CH_2OH$	FAB: 416
489	10		$-(CH_2)_2-CO_2Et$	FAB: 486
490	2		$-(CH_2)_2-CO_2H$	FAB: 458
491	1		$-CH_2P(O)(OEt)_2$	FAB: 536
492	18		$-CH_2PO_3H_2$	FAB (Neg): 478
493	10		$-(CH_2)_2-CO_2Et$	FAB: 488
494	2		$-(CH_2)_2-CO_2H$	FAB: 460
495	10		$-(CH_2)_2-CO_2Et$	FAB: 501
496	2		$-(CH_2)_2-CO_2H$	FAB: 473

[表53]

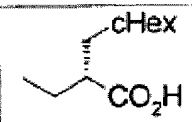
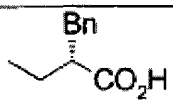
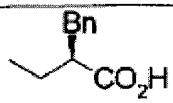
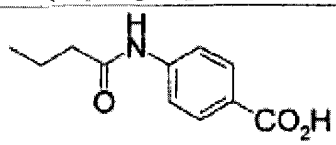
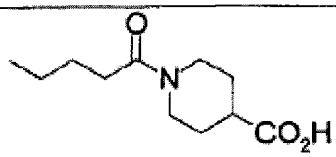
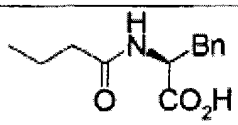
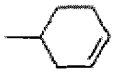
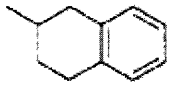
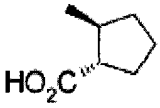


Ex	Syn	R^d	数据
497	1	-CH(Me)-nPr	ESI : 456
498	1	-C(Me)$_2$-nPr	ESI : 470
499	1	-C(Me)$_2$-nBu	ESI : 484
500	1		ESI : 426
501	1	-CH$_2$CF$_3$	ESI : 468
502	1	-CH$_2$CH(Me)CF$_3$	ESI : 496
503	1	-CH$_2$OH	ESI : 416
504	1	-CH$_2$OEt	ESI : 444
505	1	-CH$_2$CN	ESI : 425
506	1		ESI : 488
507	1,2	-(CH$_2$)$_2$-CO$_2$H	ESI : 458
508	1	-(CH$_2$)$_3$-CO$_2$Et	ESI : 500
509	1,2		ESI : 486
510	1,2		ESI : 500
511	1,2		ESI : 514
512	1,2		ESI : 514
513	1,2		ESI : 456
514	1,2		ESI : 550

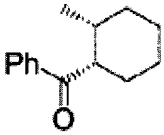
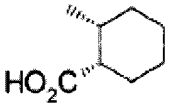
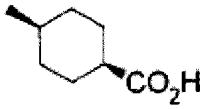
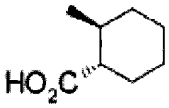
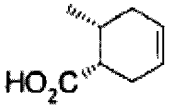
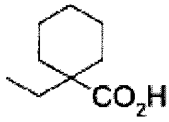
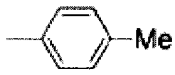
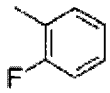
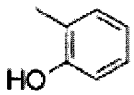
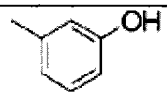
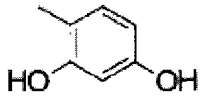
[表54]

515	1.2		ESI : 621
516	1.2		ESI : 607
517	1.2		ESI : 577
518	1.2		ESI : 607
519	1.2		ESI : 621
520	1.2		ESI : 621
521	1.2		ESI : 621
522	1.2		ESI : 540
523	1.2		ESI : 540
524	1.2		ESI : 554

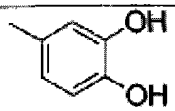
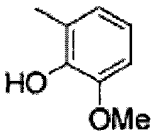
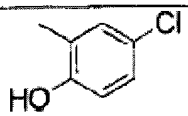
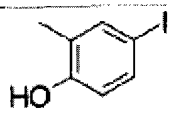
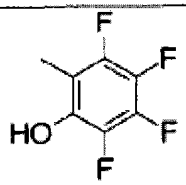
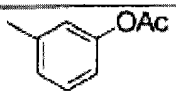
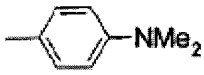
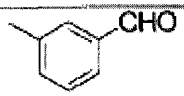
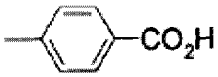
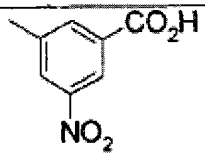
[表55]

525	1.2		ESI : 554
526	1.2		ESI : 548
527	1.2		ESI : 548
528	1.2	-CH(Ph)CH_2CO_2H	ESI : 534
529	1		ESI : 577
530	1.2		ESI : 569
531	1.2		ESI : 605
532	1		ESI : 440
533	1	cBu	ESI : 440
534	1	cPen	ESI : 454
535	1	cHex	ESI : 468
536	1		ESI : 452
537	1		ESI : 466
538	1		ESI : 516
539	1.2		ESI : 498

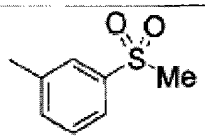
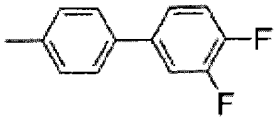
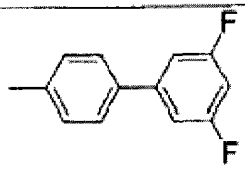
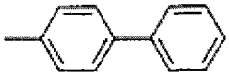
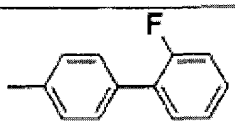
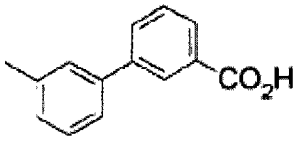
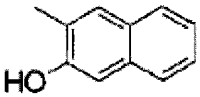
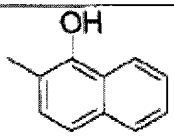
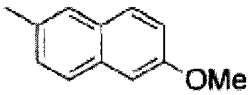
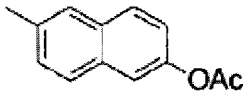
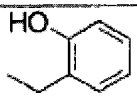
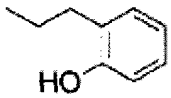
[表56]

540	1		ESI：572
541	1,2		ESI：512
542	1,2		ESI：512
543	1,2		ESI：512
544	1,2		ESI：510
545	1	$-CH_2$-cPen	ESI：468
546	1		ESI：466
547	1,2		ESI：526
548	1		ESI：476
549	1		ESI：480
550	1		ESI：480
551	1		ESI：478
552	1		ESI：478
553	1		ESI：494

[表57]

554	1		ESI：494
555	1		ESI：508
556	1		ESI：512
557	1		ESI：604
558	1		ESI：550
559	1		ESI：520
560	1		ESI：520
561	1		ESI：505
562	1		ESI：487
563	1		ESI：490
564	1,2		ESI：506
565	1,2		ESI：551

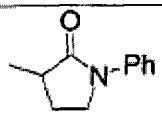
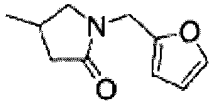
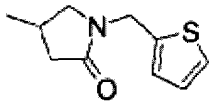
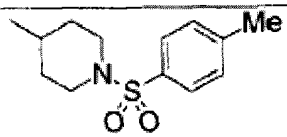
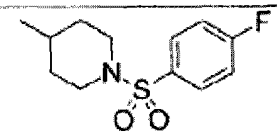
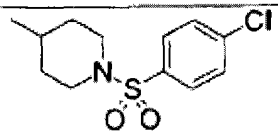
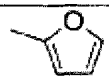
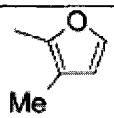
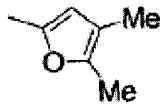
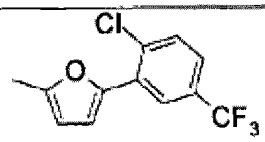
[表58]

566	1		ESI : 540
567	1		ESI : 574
568	1		ESI : 574
569	1		ESI : 538
570	1		ESI : 556
571	1,2		ESI : 582
572	1		ESI : 528
573	1		ESI : 528
574	1		ESI : 542
575	1		ESI : 570
576	1		ESI : 492
577	1		ESI : 506

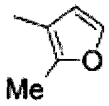
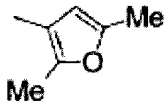
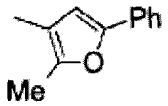
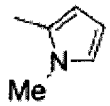
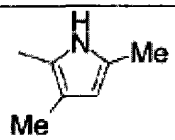
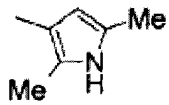
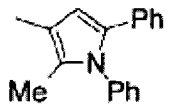
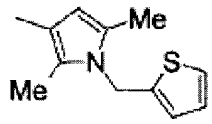
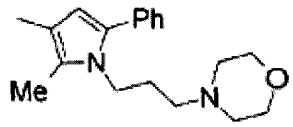
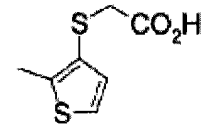
[表59]

578	1	$-(CH_2)_4-Ph$	ESI : 518
579	1		ESI : 526
580	1		ESI : 528
581	1		ESI : 548
582	1		ESI : 556
583	1		ESI : 566
584	1		ESI : 569
585	1		ESI : 542
586	1.2		ESI : 496
587	1.2		ESI : 578
588	1		ESI : 456
589	1		ESI : 469
590	1		ESI : 469

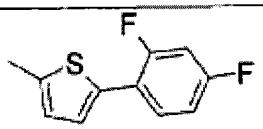
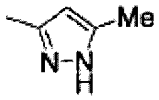
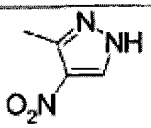
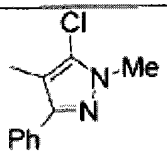
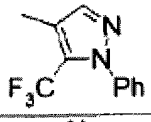
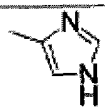
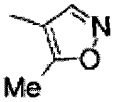
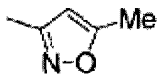
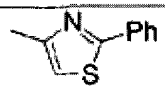
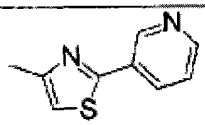
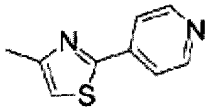
[表60]

591	1		ESI：545
592	1		ESI：549
593	1		ESI：565
594	1		ESI：569
595	1		ESI：623
596	1		ESI：627
597	1		ESI：643
598	1		ESI：452
599	1		ESI：466
600	1		ESI：480
601	1		ESI：630
602	1		ESI：452

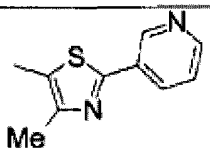
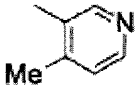
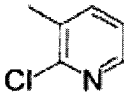
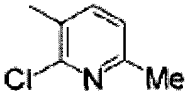
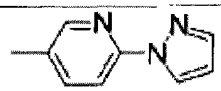
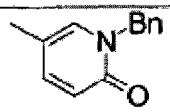
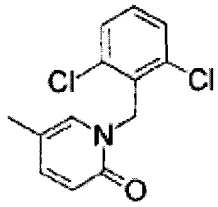
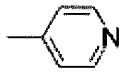
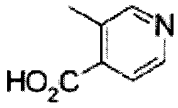
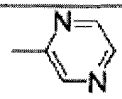
[表61]

603	1		ESI : 466
604	1		ESI : 480
605	1		ESI : 542
606	1		ESI : 451
607	1		ESI : 465
608	1		ESI : 479
609	1		ESI : 479
610	1		ESI : 617
611	1		ESI : 575
612	1		ESI : 668
613	1,2		ESI : 558

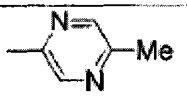
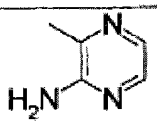
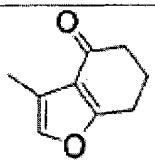
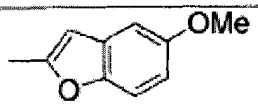
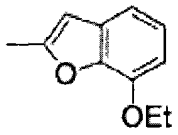
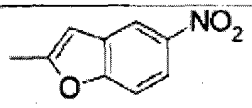
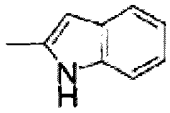
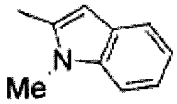
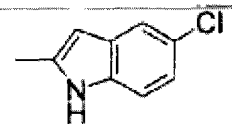
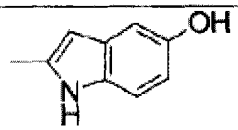
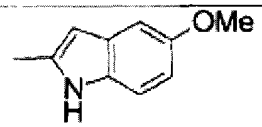
[表62]

614	1		ESI：580
615	1		ESI：466
616	1		ESI：497
617	1		ESI：576
618	1		ESI：596
619	1		ESI：452
620	1		ESI：453
621	1		ESI：467
622	1		ESI：467
623	1		ESI：545
624	1		ESI：546
625	1		ESI：546

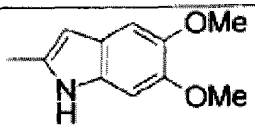
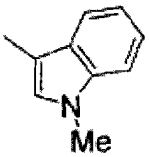
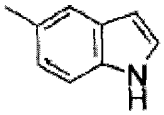
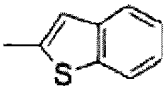
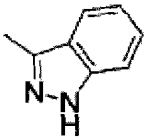
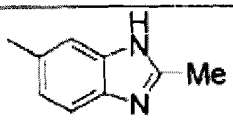
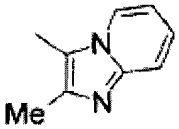
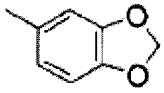
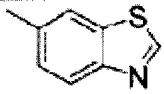
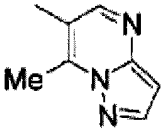
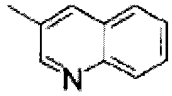
[表63]

626	1		ESI : 560
627	1		ESI : 470
628	1		ESI : 463
629	1		ESI : 477
630	1		ESI : 477
631	1		ESI : 497
632	1		ESI : 511
633	1		ESI : 529
634	1		ESI : 569
635	1		ESI : 637
636	1		ESI : 463
637	1,2		ESI : 507
638	1		ESI : 464

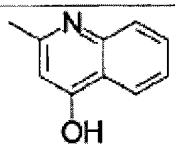
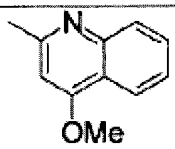
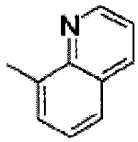
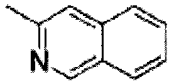
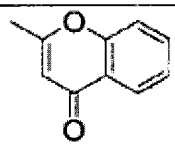
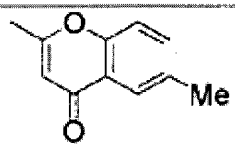
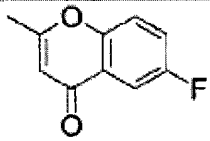
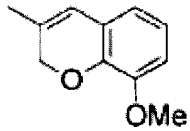
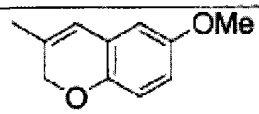
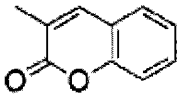
[表64]

639	1		ESI：478
640	1		ESI：479
641	1		ESI：520
642	1		ESI：532
643	1		ESI：546
644	1		ESI：547
645	1		ESI：501
646	1		ESI：515
647	1		ESI：535
648	1		ESI：517
649	1		ESI：531

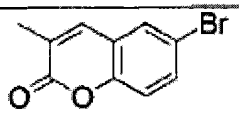
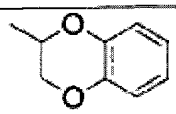
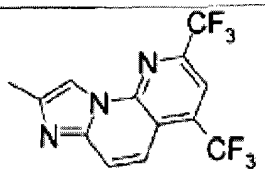
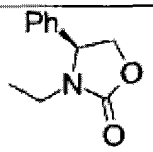
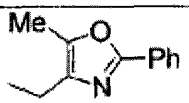
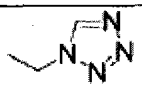
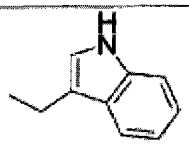
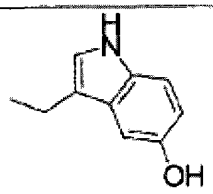
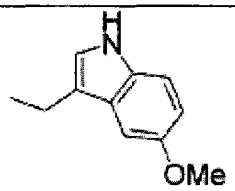
[表65]

650	1		ESI：561
651	1		ESI：515
652	1		ESI：501
653	1		ESI：518
654	1		ESI：502
655	1		ESI：516
656	1		ESI：516
657	1		ESI：506
658	1		ESI：519
659	1		ESI：531
660	1		ESI：513

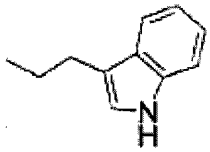
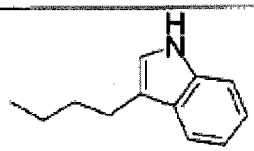
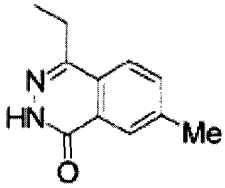
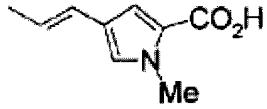
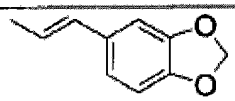
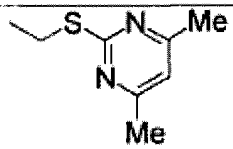
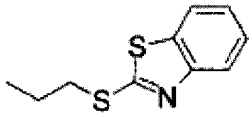
[表66]

661	1		ESI：529
662	1		ESI：543
663	1		ESI：513
664	1		ESI：513
665	1		ESI：530
666	1		ESI：544
667	1		ESI：548
668	1		ESI：546
669	1		ESI：546
670	1		ESI：530

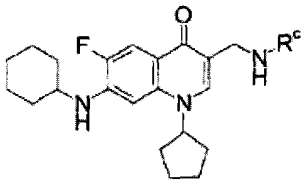
[表67]

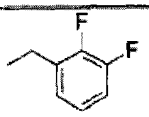
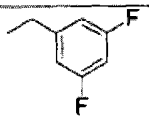
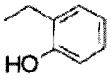
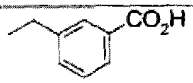
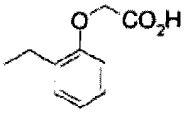
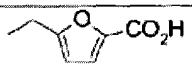
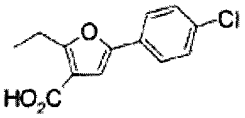
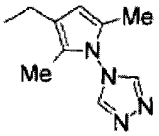
671	1		ESI：608
672	1		ESI：520
673	1		ESI：689
674	1		ESI：561
675	1		ESI：557
676	1		ESI：468
677	1		ESI：515
678	1		ESI：531
679	1		ESI：545

[表68]

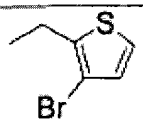
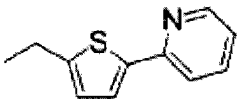
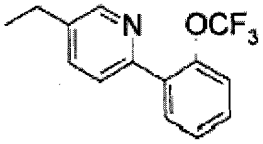
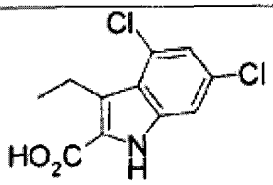
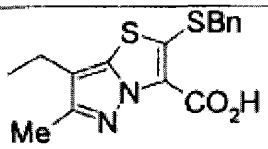
680	1		ESI：529
681	1		ESI：543
682	1		ESI：544
683	1,2		ESI：535
684	1		ESI：478
685	1		ESI：532
686	1		ESI：538
687	1		ESI：579

[表69]

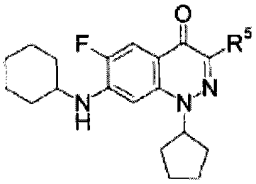


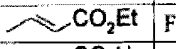
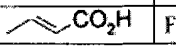
Ex	Syn	R^c	数据
688	5		ESI：484
689	5		ESI：484
690	5		ESI：464
691	5		ESI：492
692	5		ESI：522
693	5		ESI：482
694	5.2		ESI：592
695	5		ESI：532

[表70]

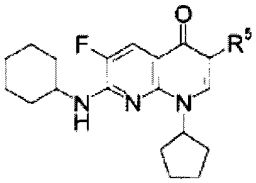
696	5		ESI：532
697	5		ESI：531
698	5		ESI：609
699	5,2		ESI：599
700	5,2		ESI：674

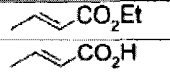
[表71]



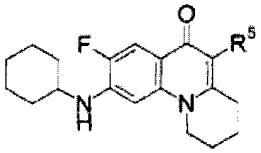
Ex	Syn	R^5	数据
701	29	$-CH_2OH$	FAB：360
702	39	-CHO	FAB：358
703	24		FAB：428
704	2		FAB：400

[表72]



Ex	Syn	R^5	数据
705	29	$-CH_2OH$	FAB：360
706	39	-CHO	FAB：358
707	24		FAB：428
708	2		FAB：400

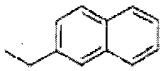
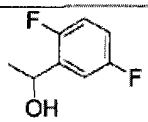
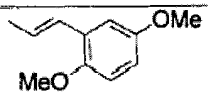
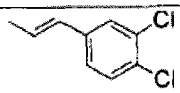
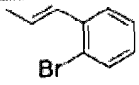
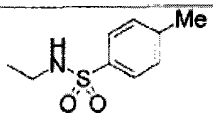
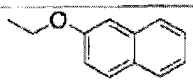
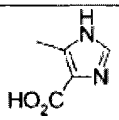
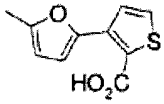
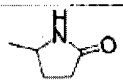
[表73]



Ex	Syn	R^5	数据
709	40	-OH	FAB: 331
710	27	$-OCH_2CO_2Et$	FAB: 417
711	2	$-OCH_2CO_2H$	FAB: 389
712	71	$-CH_2OH$	FAB: 345
713	39	-CHO	FAB: 343

[表74]

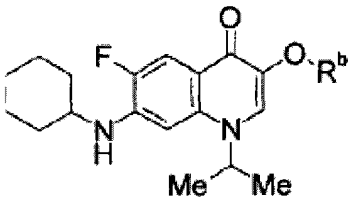
Ex	数据
32	NMR(DMSO-d_6) δ; 1.11-1.48(m,5H), 1.60-1.68(m,1H), 1.70-1.84(m,8H), 1.90-1.99(m,2H), 2.08-2.19(m,2H), 3.48-3.55(m,1H), 4.98-5.07(m,1H), 5.45(s,2H), 6.03-6.09(m,1H), 6.72(d,J=7.4Hz,1H), 7.71(d,J=12.4Hz,1H), 7.74(s,1H)
	NMR(DMSO-d_6) δ; 1.10-1.23(m,1H), 1.24-1.48(m,4H), 1.44(d,J=6.6Hz,6 Hz,2H), 1.91-2. 5.4Hz,2H), 4.89 , 7.67(d,J=12.4

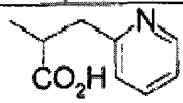
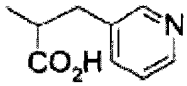
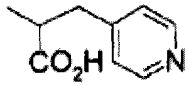
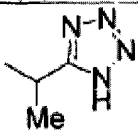
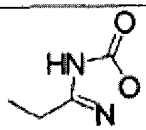
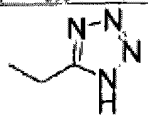
578	1	-$(CH_2)_4$-Ph	ESI : 518	
578	1	-$(CH_2)_4$-Ph	ESI : 518	
579	1		ESI : 526	1.60-1.69(m,1 2.43-2.60(m,2 m,1H), 6.23(dd,), 8.11(s,1H)
580	1		ESI : 528	44(d,J=6.7Hz,3 ,1H), 1.71-1.80 z,1H), 5.02-5.1 75(d,J=12.3Hz,
581	1		ESI : 548	1.68-1.77(m,2 4.62(brs,1H), 4. .96(m,1H), 7.19
582	1		ESI : 556	1.58-2.00(m,9 ,J=7.8Hz,1H),
583	1		ESI : 566	.60-1.68(m,1H), 3.45-3.56(m,1 2Hz,1H), 6.70 ,1H)
584	1		ESI : 569	.88-1.96(m,2H), ,1H), 4.72(dd,J z,1H), 6.71(d,J z,1H), 16.29(br
585	1		ESI : 542	.43(d,J=6.8Hz,3 3.50-3.61(m,1 d,J=2.1,8.2Hz,1 14.87(brs,1H)
586	1,2		ESI : 496	.60-2.02(m,15 3.95(s,2H), 5.0 7.3Hz,1H), 7.60
587	1,2		ESI : 578	1.24-1.36(m,2 3.53-3.66(m,1 ,1H), 7.29(d,J= 5(s,1H), 8.62(s,
588	1		ESI : 456	
589	1		ESI : 469	
590	1		ESI : 469	

[表75]

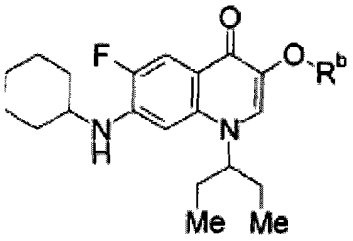
202	NMR(DMSO-d6) δ; 1.12-1.25(m,1H), 1.26-1.49(m,4H), 1.60-1.68(m,1H), 1.71-1.89(m,10H), 1.93-2.01(m,2H), 2.13-2.26(m,2H), 2.39(t,J=6.5Hz,2H), 3.47-3.56(m,1H), 5.05-5.13(m,1H), 5.93(d,J=6.2Hz,1H), 6.72(d,J=7.3Hz,1H), 7.14(t,J=5.7Hz,1H), 7.67(d,J=12.4Hz,1H), 8.07(s,1H), 8.92(s,1H), 12.19(brs,1H)
233	NMR(DMSO-d6) δ; 0.75(t,J=7.3Hz,6H), 1.11-1.51(m,5H), 1.61-1.79(m,5H), 1.81-1.99(m,4H), 2.68(t,J=6.7Hz,2H), 3.53-3.64(m,1H), 4.68-4.78(m,1H), 5.98(d,J=6.8Hz,1H), 6.82(d,J=7.2Hz,1H), 7.70(d,J=12.2Hz,1H), 8.91(s,1H), 9.15(s,1H), 12.09(brs,1H)
261	NMR(CD3OD) δ; 0.84(t,J=7.3Hz,6H), 1.26-1.41(m,3H), 1.44-1.58(m,2H), 1.66-1.76(m,1H), 1.79-2.02(m,8H), 2.04-2.13(m,2H), 2.69-2.79(m,2H), 3.46-3.58(m,1H), 4.60-4.71(m,1H), 6.80(d,J=6.8Hz,1H), 7.85(d,J=12.4Hz,1H), 9.05(s,1H)
271	NMR(DMSO-d_6) δ; 1.11-1.24(m,1H), 1.26-1.49(m,4H), 1.61-1.68(m,1H), 1.72-1.89(m,10H), 1.93-2.00(m,2H), 2.15-2.29(m,4H), 2.45(t,J=7.4Hz,2H), 3.48-3.59(m,1H), 5.06-5.14(m,1H), 6.05(dd,J=2.2,8.3Hz,1H), 6.75(d,J=7.4Hz,1H), 7.69(d,J=12.3Hz,1H), 9.03(s,1H), 9.06(s,1H), 12.05(brs,1H)
297	NMR(DMSO-d_6) δ; 0.27-0.32(m,2H), 0.47-0.54(m,2H), 1.10-1.20(m,1H), 1.68-1.80(m,2H), 1.81-1.99(m,4H), 2.13-2.25(m,2H), 3.18(t,J=6.2Hz,2H), 5.10(quintet,J=7.0Hz,1H), 6.52-6.57(m,1H), 6.85(d,J=7.3Hz,1H), 7.19(d,J=15.6Hz,1H), 7.55(d,J=15.6Hz,1H), 7.73(d,J=12.3Hz,1H), 8.24(s,1H), 11.85(brs,1H)
321	NMR(DMSO-d_6) δ; 1.11-1.47(m,5H), 1.49(d,J=6.6Hz,6H), 1.60-1.69(m,1H), 1.71-1.79(m,2H), 1.91-1.99(m,2H), 3.52-3.63(m,1H), 5.02(quintet,J=6.6Hz,1H), 6.11(dd,J=2.4,8.4Hz,1H), 6.81(d,J=7.3Hz,1H), 7.18(d,J=15.4Hz,1H), 7.55(d,J=15.6Hz,1H), 7.73(d,J=12.4Hz,1H), 8.34(s,1H), 11.84(s,1H)
324	NMR(DMSO-d_6) δ; 1.09-1.23(m,1H), 1.25-1.52(m,4H), 1.45(d,J=6.5Hz,6H), 1.59-1.68(m,1H), 1.70-1.79(m,2H), 1.89-2.00(m,2H), 3.51-3.62(m,1H), 5.01(quintet,J=6.5Hz,1H), 6.15(dd,J=2.1,8.3Hz,1H), 6.80(d,J=7.1Hz,1H), 7.45(s,2H), 7.62(t,J=7.5Hz,1H), 7.67-7.75(m,2H), 7.95(d,J=7.2Hz,1H), 8.30(s,1H), 12.04(brs,1H)
354	NMR(DMSO-d_6) δ; 0.75(t,J=7.1Hz,6H), 1.11-1.51(m,5H), 1.60-2.00(m,9H), 3.56-3.66(m,1H), 4.68-4.78(m,1H), 6.08(d,J=7.4Hz,1H), 6.87(d,J=6.8Hz,1H), 7.22(d,J=15.6Hz,1H), 7.56(d,J=15.6Hz,1H), 7.73(d,J=12.7Hz,1H), 8.28(s,1H), 11.85(brs,1H)
378	NMR(DMSO-d_6) δ; 1.11-1.24(m,1H), 1.25-1.47(m,4H), 1.60-1.68(m,1H), 1.71-1.91(m,8H), 1.92-2.00(m,2H), 2.08-2.20(m,2H), 2.46(t,J=7.2Hz,2H), 2.62(t,J=7.2Hz,2H), 3.44-3.56(m,1H), 4.99(quintet,J=6.6Hz,1H), 5.93(dd,J=2.1,8.2Hz,1H), 6.71(d,J=7.3Hz,1H), 7.64(d,J=12.5Hz,1H), 7.71(s,1H), 12.11(s,1H)
380	NMR(DMSO-d_6) δ; 1.11-1.24(m,1H), 1.27-1.48(m,4H), 1.61-1.69(m,1H), 1.69-1.80(m,4H), 1.81-1.91(m,2H), 1.92-2.02(m,4H), 2.13-2.23(m,2H), 3.49-3.62(m,1H), 5.07(quintet,J=7.1Hz,1H), 6.15(dd,J=2.3,8.2Hz,1H), 6.80(d,J=7.2Hz,1H), 7.18(d,J=15.6Hz,1H), 7.55(d,J=15.6Hz,1H), 7.72(d,J=12.3Hz,1H), 8.22(s,1H), 11.85(brs,1H)

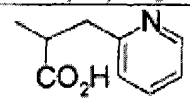
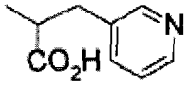
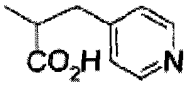
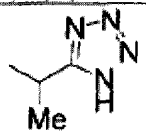
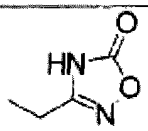
[表76]



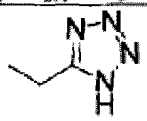
No	R^b
1	-CH(Et)CO_2H
2	-CH(nPr)CO_2H
3	-CH(iPr)CO_2H
4	
5	
6	
7	-$CH_2C(O)NH_2$
8	-$CH_2CH(OH)CH_2CO_2H$
9	-$(CH_2)_2$-CH(OH)CO_2H
10	-$CH_2CH(Me)CH_2CO_2H$
11	-$(CH_2)_2$-CH(Me)CO_2H
12	-$(CH_2)_2$-C(Me)$_2CO_2H$
13	-CH(CO_2H)-$(CH_2)_2$-CO_2Et
14	-CH(CO_2Et)-$(CH_2)_2$-CO_2H
15	-$CH_2C(O)NH$-S(O)$_2$Me
16	-$CH_2C(O)NH$-S(O)$_2$Ph
17	
18	
19	-CH(Me)-$(CH_2)_2$-CO_2H
20	-$(CH_2)_3$-PO_3H_2
21	

[表77]

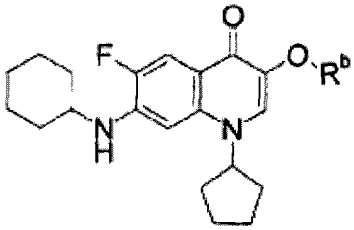


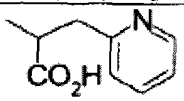
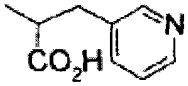
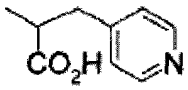
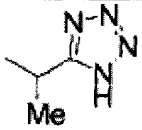
No	R^b
22	-CH(Et)CO_2H
23	-CH(nPr)CO_2H
24	-CH(iPr)CO_2H
25	
26	
27	
28	-$CH_2C(O)NH_2$
29	-CH(Me)C(O)NH_2
30	-$CH_2CH(OH)CH_2CO_2H$
31	-$(CH_2)_2$-CH(OH)CO_2H
32	-$CH_2CH(Me)CH_2CO_2H$
33	-$(CH_2)_2$-CH(Me)CO_2H
34	-$(CH_2)_2$-C(Me)$_2CO_2H$
35	-CH(CO_2H)-$(CH_2)_2$-CO_2Et
36	-CH(CO_2Et)-$(CH_2)_2$-CO_2H
37	-$CH_2C(O)NH$-S(O)$_2$Me
38	-CH(Me)C(O)NH-S(O)$_2$Me
39	-$CH_2C(O)NH$-S(O)$_2$Ph
40	-CH(Me)C(O)NH-S(O)$_2$Ph
41	
42	
43	-CH(Me)CO_2H
44	-CH(Bn)CO_2H
45	-$(CH_2)_3$-CO_2H

[表78]

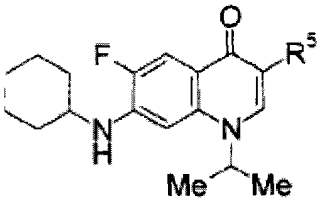
46	$-CH(CO_2H)-(CH_2)_2-CO_2H$
47	$-CH(Me)-(CH_2)_2-CO_2H$
48	$-(CH_2)_3-PO_3H_2$
49	

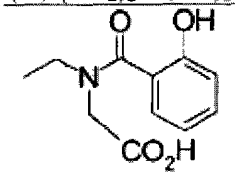
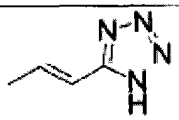
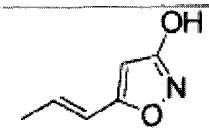
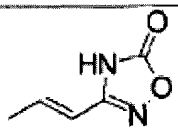
[表79]



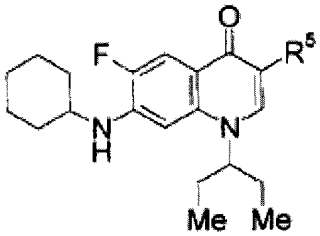
No	R^b
50	$-CH(nPr)CO_2H$
51	
52	
53	
54	$-CH_2C(O)NH_2$
55	$-CH(Me)C(O)NH_2$
56	$-CH_2CH(OH)CH_2CO_2H$
57	$-(CH_2)_2-CH(OH)CO_2H$
58	$-(CH_2)_2-C(Me)_2CO_2H$
59	$-CH(CO_2H)-(CH_2)_2-CO_2Et$
60	$-CH(CO_2Et)-(CH_2)_2-CO_2H$
61	$-CH_2C(O)NH-S(O)_2Me$
62	$-CH(Me)C(O)NH-S(O)_2Me$
63	$-CH_2C(O)NH-S(O)_2Ph$
64	$-CH(Me)C(O)NH-S(O)_2Ph$
65	

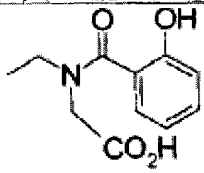
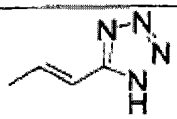
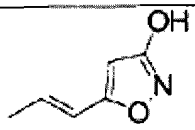
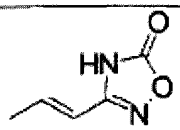
[表80]



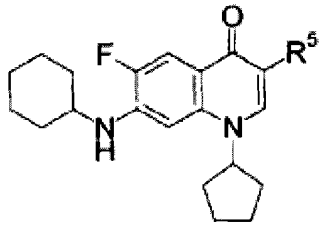
No	R^5
66	
67	$-(CH_2)_3-CO_2H$
68	$-CH_2OCH_2CO_2H$
69	
70	$-NHC(O)CH_2CH(Me)CO_2H$
71	$-NHC(O)-(CH_2)_2-CH(Me)CO_2H$
72	$-NHC(O)-(CH_2)_2-C(Me)_2CO_2H$
73	
74	
75	
76	
77	$-(CH_2)_2-CO_2H$
78	$-NHC(O)-(CH_2)_2-PO_3H_2$
79	$-NHC(O)CH(Me)CO_2H$

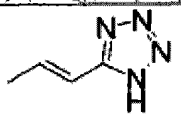
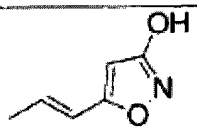
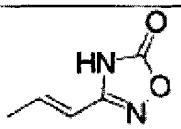
[表81]



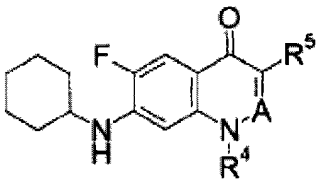
No	R^5
80	
81	$-(CH_2)_3-CO_2H$
82	$-CH_2OCH_2CO_2H$
83	
84	$-NHC(O)CH_2CH(Me)CO_2H$
85	$-NHC(O)-(CH_2)_2-CH(Me)CO_2H$
86	$-NHC(O)-(CH_2)_2-C(Me)_2CO_2H$
87	
88	
89	
90	

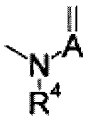
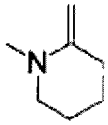
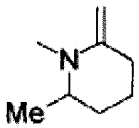
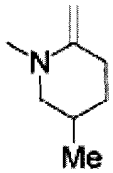
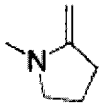
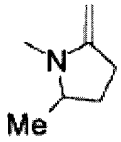
[表82]



No	R^5
91	
92	$-(CH_2)_3-CO_2H$
93	$-CH_2OCH_2CO_2H$
96	$-NHC(O)CH_2CH(Me)CO_2H$
97	$-NHC(O)-(CH_2)_2-CH(Me)CO_2H$
98	$-NHC(O)-(CH_2)_2-C(Me)_2CO_2H$
99	
100	
101	
102	$-NHC(O)CH(Me)CO_2H$

[表83]



No		R^5
103		$-OCH(CH_3)CO_2H$
104		$-OCH(CH_2Ph)CO_2H$
105		
106		$-NHC(O)-(CH_2)_3CO_2H$
107		$-NHC(O)-(CH_2)_2CO_2H$
108		$-OCH_2CO_2H$
109		$-OCH(CH_3)CO_2H$
110		$-OCH(CH_2Ph)CO_2H$
111		
112		$-NHC(O)-(CH_2)_3CO_2H$
113		$-NHC(O)-(CH_2)_2CO_2H$
114		$-OCH_2CO_2H$
115		$-OCH(CH_3)CO_2H$
116		$-OCH(CH_2Ph)CO_2H$
117		
118		$-NHC(O)-(CH_2)_3CO_2H$
119		$-NHC(O)-(CH_2)_2CO_2H$
120		$-OCH_2CO_2H$
121		$-OCH(CH_3)CO_2H$
122		$-OCH(CH_2Ph)CO_2H$
123		
124		$-NHC(O)-(CH_2)_3CO_2H$
125		$-NHC(O)-(CH_2)_2CO_2H$
126		$-OCH_2CO_2H$
127		$-OCH(CH_3)CO_2H$
128		$-OCH(CH_2Ph)CO_2H$
129		
130		$-NHC(O)-(CH_2)_3CO_2H$
131		$-NHC(O)-(CH_2)_2CO_2H$

产业上利用的可能性

本发明的喹诺酮衍生物或其盐具有良好的血小板聚集抑制作用、P2Y12抑制作用，作为医药品有用，特别是作为血小板聚集抑制剂、P2Y12抑制剂

有用。因此，本发明化合物作为与血小板聚集引起的血栓形成密切相关的循环系统疾病，例如，不稳定型心绞痛，急性心肌梗塞及其二次预防，肝动脉搭桥术后、PTCA手术或支架置留术后的再闭塞或再狭窄，肝动脉血栓溶解促进及再闭塞预防等缺血性疾病；暂时性脑缺血发作(TIA)脑梗塞或珠网膜下出血等脑血管障碍；慢性动脉闭塞症等末梢动脉性疾病等的预防及/或治疗药物以及心脏外科或血管外科手术时的辅助药物有用。