

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01813461.0

[51] Int. Cl.

C07D 215/42 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 239/84 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 9 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1274676C

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/4706 (2006.01)

[22] 申请日 2001.8.30 [21] 申请号 01813461.0

[30] 优先权

[32] 2000. 9. 6 [33] EP [31] 00119262.4

[86] 国际申请 PCT/EP2001/010014 2001.8.30

[87] 国际公布 WO2002/020488 英 2002.3.14

[85] 进入国家阶段日期 2003.3.6

[71] 专利权人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 福克尔·布罗伊 弗朗克·道岑贝格

菲利普·盖里

马蒂亚斯·海因里希·内特科文

菲利普·普天利格纳

审查员 周子文

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

代理人 程金山

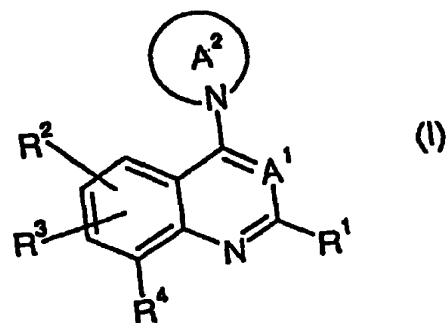
权利要求书 4 页 说明书 42 页

[54] 发明名称

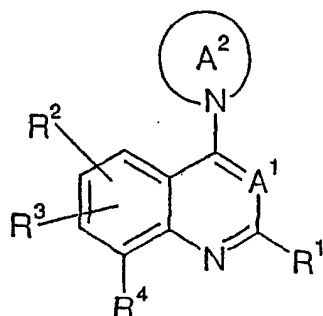
喹啉和喹唑啉衍生物

[57] 摘要

式(I)的化合物以及它们的药用盐, 溶剂合物和酯, 其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A^1 和 A^2 具有权利要求 1 给出的含义, 可以以药物制剂的形式使用用于治疗或预防关节炎, 心血管疾病, 糖尿病, 肾衰竭, 饮食紊乱和肥胖。



1. 式I的化合物、或它们的药用盐、溶剂合物或酯，



I

其中

R¹是烷基，环烷基，芳烷基或三氟烷基；

R²是氢，烷基，烷氧基，羟基，卤素，三氟烷基，二氟烷氧基或三氟烷氧基；

R³是芳基或杂芳基；

R⁴是氢；

A¹是CH或N；

A²是4-至10-元杂环，该杂环任选被烷基，羟基，烷氧基，烷氧基烷基，烷氧基烷氧基，羟基烷氧基，-COOR⁵或-CONR⁶R⁷取代；

R⁵是氢，烷基或芳烷基；

R⁶和R⁷每个独立地是氢或烷基。

2. 按照权利要求1的化合物，其中R²是氢。

3. 按照权利要求1或2的化合物，其中R¹是烷基。

4. 按照权利要求3的化合物，其中R¹是甲基。

5. 按照权利要求1化合物，其中R³连在喹啉或喹唑啉环的第7位。

6. 按照权利要求1的化合物，其中A¹是CH。

7. 按照权利要求1化合物，其中A¹是N。

8. 按照权利要求1的化合物，其中R³是未取代的苯基，噻吩基，吡啶基，嘧啶基，1H-吡咯基，苯并呋喃基，苯并噻吩基或萘基，或R³是被一至三

个取代基所取代的苯基，噻吩基，吡啶基，嘧啶基，1H-吡咯基，苯并呋喃基，苯并噻吩基或萘基，所述取代基每个独立地选自卤素，三氟甲基，氨基，烷氧基，亚甲二氧基，烷基羰基，氰基，烷基，硝基，羟基，三氟甲氧基，烷基硫烷基，烯基，烷氧基羰基，芳氧基，烷氧基羰基氨基，烷基羰基氨基和氨基羰基。

9. 按照权利要求8的化合物，其中R³是未取代的噻吩基，吡啶基或萘基，或R³是被一个或两个取代基取代的苯基或噻吩基，所述取代基每个独立地选自卤素，三氟甲基，烷氧基，烷基羰基，氰基和羟基。

10. 按照权利要求1的化合物，其中A²是任选被烷基取代的4-至10-元杂环。

11. 按照权利要求1的化合物，其中A²是吡咯烷，哌啶，吗啉，哌嗪，3,4-二氢-1H-异喹啉或氮杂环庚烷环，其中这些环任选被烷基取代。

12. 按照权利要求1的化合物，其选自

- 7-(3-氯-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
- 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-(3-三氟甲基-苯基)-喹啉;
- 1-[4-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)-苯基]-乙酮
- 7-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
- 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-噻吩-2-基-喹啉;
- 2-甲基-7-吡啶-3-基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
- 2-甲基-4-哌啶-1-基-7-(3-三氟甲基-苯基)-喹啉;
- 5-(3-氯-苯基)-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉;
- 4-氮杂环庚烷-1-基-2-甲基-7-(3-三氟甲基-苯基)-喹啉;
- 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-(3-三氟甲基-苯基)-喹啉;
- 7-(3-氯-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
- 4-氮杂环庚烷-1-基-2-甲基-7-(3-三氟甲基-苯基)-喹啉;
- 3-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)-苄腈;
- 1-[3-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)-苯基]-乙酮;
- 7-(3-氯-4-氟-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
- 1-[5-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)-噻吩-2-基]-乙酮;
- 7-(3,4-二氯-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
- 2-甲氧基-4-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)-苯酚;

7-(3,5-二氯-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉和

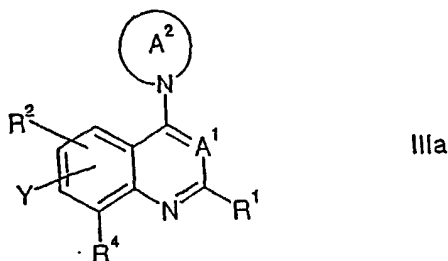
2-甲基-7-萘-2-基-4-吡咯烷-1-基-喹啉。

13. 一种制备按照权利要求1-12任一项的化合物的方法，其包含下述反应之一：

a) 在存在下式的化合物的条件下，



下式的化合物的反应

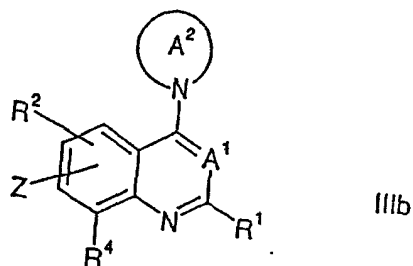


或

b) 在存在下式的化合物的条件下，



下式的化合物的反应



其中， R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A^1 和 A^2 如权利要求1-11任一项中所定义，Y是碘，溴，氯，甲磺酰氧基，三氟甲磺酰氧基，苯磺酰氧基，或对-甲苯磺酰基磺酰氧基，Z是 $(OH)_2B-$ 或 $(R'O)_2B-$ ，其中 R' 是甲基，乙基，异丙基或两个 R' 与连接在硼原子上的氧原子一起形成环二酯。

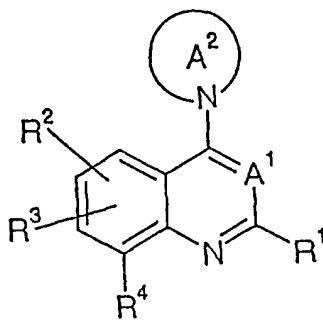
14. 一种包含权利要求1-12任一项的化合物和一种治疗上惰性的载体的药物组合物。

15. 按照权利要求1-12任一项的化合物用于制备治疗和预防关节炎，心血管疾病，糖尿病，肾衰竭，饮食紊乱和肥胖的药物的用途。

喹啉和喹啉衍生物

本发明涉及新喹啉和喹啉衍生物，其可用作神经肽 Y (NPY) 受体配体，特别是神经肽 Y (NPY) 拮抗剂。

本发明特别涉及式 I 的化合物



I

其中

R¹ 是烷基，环烷基，芳烷基或三氟烷基；

R² 是氢，烷基，烷氧基，羟基，卤素，三氟烷基，二氟烷氧基或三氟烷氧基；

R³ 是芳基或杂芳基；

R⁴ 是氢；

R⁵ 是氢，烷基或芳烷基；

R⁶ 和 R⁷ 每个独立地是氢或烷基；

A¹ 是 CH 或 N；

A² 是 4-至 10-元杂环，其任选被烷基，羟基，烷氧基，烷氧基烷基，烷氧基烷氧基，羟基烷氧基，-COOR⁵ 或-CONR⁶R⁷ 取代；

和药用盐，溶剂合物和它们的酯。

式 I 的化合物和它们的药用盐是新的，并且具有有价值的药理特性。它们是神经肽配体，例如神经肽受体拮抗剂，特别是，它们是选择性神经肽 YY5 受体拮抗剂。

神经肽 Y 是一段 36 个氨基酸的肽，其广泛分布在中枢和周围神经系统中。通过它的不同受体亚型，该肽介导许多生理效应。动物研究已表明神经肽 Y 是食物摄取的有效刺激物，并且已证实神经肽 YY5 的活化导致饮食亢进和生热作用降低。因此，在 Y5 受体亚型拮抗神经肽 Y 的化合物代表了一种治疗饮食紊乱例如肥胖和饮食亢进的方法。

当前的方法是针对药物干预来促使体重减轻或防止体重增加。这是通过干预食欲控制来实现，所述食欲控制是由下丘脑介导的，下丘脑是已证实为控制食物摄取的一个重要的脑部区域。于此，神经肽 (NPY) 已被证实是几种动物中食物摄取的最强的中枢递质之一。NPY 水平增加导致极度的食物摄取。已报道神经肽 Y (NPY) 的各种受体在饮食控制和体重增加中起一定的作用。干扰这些受体很可能降低食欲并且降低体重增加。体重的减轻和长期的保持对共相关的 (con associated) 风险因子例如关节炎，心血管疾病，糖尿病和肾衰竭具有有益的作用。

因此，式 I 的化合物可被用于预防或治疗关节炎，心血管疾病，糖尿病，肾衰竭，和尤其是饮食紊乱和肥胖。

本发明的目的是式 I 的化合物，它们的前述盐本身和它们的作为治疗活性物质的应用，一种制备所述化合物的方法，中间体，药物组合物，包含所述化合物的药物，它们的药用盐和方法，溶剂化物，所述化合物、溶剂化物和盐用于预防和/或治疗疾病，尤其是在治疗或预防关节炎，心血管疾病，糖尿病，肾衰竭和特别是饮食紊乱例如饮食亢进和特别是肥胖的应用，和所述化合物和盐用于制备药物的应用，所述药物用于治疗或预防关节炎，心血管疾病，糖尿病，肾衰竭和特别是饮食紊乱和肥胖。

在本发明中，术语“烷基”，单独或联合使用，表示直链或支链的具有 1-8 个碳原子的烷基，优选直链或支链的具有 1-6 个碳原子的烷基，特别优选直链或支链的具有 1-4 个碳原子的烷基。直链或支化的 C₁-C₈ 烷基的实例是甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，异丁基，叔-丁基，异构的戊基，异构的己基，异构的庚基，和异构的辛基，优选甲基和乙基，最优选甲基。

术语“环烷基”，单独或联合使用，表示具有 3-8 个碳原子的环烷基，

优选具有3-6个碳原子的环烷基。C₃-C₈环烷基的实例是环丙基，甲基-环丙基，二甲基环丙基，环丁基，甲基-环丁基，环戊基，甲基-环戊基，环己基，甲基-环己基，二甲基环己基，环庚基，和环辛基，优选环丙基和特别是环戊基。

术语“烷氧基”，单独或联合使用，表示式烷基-O-的基团，其中术语“烷基”具有前述含义，例如甲氧基，乙氧基，正-丙氧基，异丙氧基，正-丁氧基，异丁氧基，仲丁氧基，和叔丁氧基，2-羟基乙氧基，2-甲氧基乙氧基，优选甲氧基和乙氧基，最优选甲氧基。

术语“烷氧基烷氧基”，单独或联合使用，表示式烷基-O-烷基-O-基团，其中术语“烷基”具有前述含义。优选的实例是2-甲氧基乙氧基。

术语“羟基烷氧基”，单独或联合使用，表示如前所述的烷氧基，其中一个氢原子已被羟基代替。实例有羟基甲氧基和优选的2-羟基乙氧基。

术语“芳基”，单独或联合使用，表示苯基或萘基，其任选携带一个或多个，特别是1-3个取代基，所述取代基每个独立地选自卤素，三氟甲基，氨基，烷基，烷氧基，芳氧基，烷基羰基，氰基，氨基甲酰基，烷氧基氨基甲酰基，亚甲二氧基，羧基，烷氧羰基，氨基羰基，烷基氨基羰基，二烷基氨基羰基，羟基，硝基等，例如苯基，氯苯基，三氟甲基苯基，氯氟苯基，氨基苯基，甲基羰基苯基，甲氧基苯基，亚甲二氧基苯基，1-萘基和2-萘基。优选的是苯基。苯基和萘基的优选取代基是卤素，三氟甲基，氨基，烷氧基，亚甲二氧基，烷基羰基，氰基，烷基，硝基，羟基，三氟甲氧基，烷基硫烷基，烯基，烷氧羰基，芳氧基，烷氧羰基氨基，烷基羰基氨基和氨基羰基。

术语“芳烷基”，单独或联合使用，表示如前所定义的烷基或环烷基，其中一个氢原子已被如前所定义的芳基代替。优选的是苄基，用羟基，烷氧基或卤素，优选氟所取代的苄基。特别优选苄基。

术语“杂环”，单独或联合使用，表示一种饱和的，部分不饱和的或芳香族的4-10元杂环，其包含一个或多个，优选一个或两个选自氮，氧和硫的杂原子，其中优选氧和特别是氮。必要时，它可在一个或多个碳原子上被卤素，烷基，烷氧基，氧代等和/或在仲氮原子上（即-NH-）

被烷基，环烷基，芳烷氧羰基，烷酰基，苯基或苯基烷基，或在叔氮原子（即=N-）上被氧桥取代，优选卤素，烷基，环烷基和烷氧基。这类杂环基团的实例是吡咯烷基，哌啶基，吗啉基，哌嗪基，3,4-二氢-1H-异喹啉基或氮杂环庚烷(azepanyl)，其中这些环的每一个可被烷基取代。特别优选的是吡咯烷基，哌啶基，吗啉基，4-甲基-哌嗪基，3,4-二氢-1H-异喹啉基或氮杂环庚烷。

术语“杂芳基”，单独或联合使用，表示芳香族的5-10元杂环，其包含一个或多个，优选一个或两个选自氮，氧和硫的杂原子，其中优选氮和氧。必要时，它可在一个或多个，优选一个或三个碳原子上例如被卤素，三氟甲基，氨基，烷氧基，亚甲二氧基，烷基羰基，氰基，烷基，硝基，羟基，三氟甲氧基，烷基硫烷基，烯基，烷氧羰基，芳氧基，烷氧羰基氨基，烷基羰基氨基或氨基羰基取代。这类杂芳基基团的实例是噻吩基，吡啶基，吡嗪基，和嘧啶基，苯并呋喃基，1H-吲哚基，苯并噻吩基，和苯并硫代呋喃基(benzothiofuranyl)。优选噻吩基，吡啶基，嘧啶基，1H-吲哚基。

术语“氨基”，单独或联合使用，表示通过氮原子连接的伯，仲，或叔氨基，仲氨基携带烷基或环烷基取代基，叔氨基携带两个相似的或不同的烷基或环烷基取代基或两个氮原子取代基一起形成一个环，例如-NH₂，甲基氨基，乙基氨基，二甲基氨基，二乙基氨基，甲基-乙基氨基，吡咯烷-1-基或哌啶子基等，优选氨基，二甲基氨基和二乙基氨基和特别是伯氨基。

术语“卤素”表示氟，氯，溴或碘，优选氟，氯或溴，特别是氟或氯。

术语“羧基”单独或联合使用，表示-COOH。

术语“氰基”，单独或联合使用，表示-CN。

术语“硝基”，单独或联合使用，表示-NO₂。

术语“羧基烷基”，单独或联合使用，表示如前所述的烷基，其中一个氢原子已被羧基代替。优选羧基甲基，和特别是羧基乙基。

术语“三氟烷基”，单独或联合使用，表示如前所述的烷基，其中三个氢原子已被三个氟原子代替。优选的实例是三氟甲基。

术语“二氟烷氧基”，单独或联合使用，表示如前所述的烷氧基，其中两个氢原子已被两个氟原子代替。实例是 $-O-CHF_2$ ， $-O-CH_2CF_2$ 。

术语“三氟烷氧基”，单独或联合使用，表示如前所述的烷氧基，其中三个氢原子已被三个氟原子代替。实例是优选 $-O-CF_3$ 。 $-O-CF_3$ ， $-O-CH_2CF_3$ 。优选 $-O-CF_3$ 。

式I的化合物的药用盐的实例是与生理上相容的无机酸的盐或有机酸的盐，所述无机酸例如盐酸，硫酸或磷酸；所述有机酸例如甲磺酸，乙酸，三氟乙酸，柠檬酸，富马酸，马来酸，酒石酸，琥珀酸或水杨酸。优选甲酸。具有游离羧基的式I的化合物也可与生理上相容的碱形成盐。这类盐的实例是碱金属，碱土金属，铵和烷基铵盐例如Na，K，Ca或四甲基铵盐。式I的化合物也可以两性离子的形式存在。

式I的化合物也可被溶剂化，如水化。溶剂化作用在制造过程中进行，或可例如作为最初的无水的式I化合物的吸湿性（水合）的结果发生。术语药用盐也包括药用溶剂合物。

术语式I的化合物的药用酯表示通式（I）的化合物在功能基团可被衍生（derivatised）以提供能在体内变回成母体化合物的衍生物。这类化合物的实例包括生理上可接受的和在代谢上不稳定的酯衍生物，例如甲氧基甲基酯，甲基硫甲基酯和新戊酰氧甲基酯。此外，任何类似于在代谢上不稳定的酯，在体内能产生通式（I）的母体化合物的通式（I）的化合物的生理上可接受的等价物也在本发明的范围内。

更详细地，例如，按照式I的化合物的COOH基团可被酯化。烷基和芳烷基酯是合适的酯的实例。甲基，乙基，丙基，丁基和苄基酯是优选的酯。尤其优选甲基和乙基酯。药用酯的另外的实例是式I的化合物，其中羟基可被酯化。这类酯的实例是甲酸酯，乙酸酯，丙酸酯，丁酸酯，异丁酸酯，戊酸酯，2-甲基丁酸酯，异戊酸酯和N,N-二甲基氨基乙酸酯。优选的酯是乙酸酯和N,N-二甲基氨基乙酸酯。

术语“脂酶抑制剂”表示能抑制脂酶例如胃和胰脂酶作用的化合物。例如，如在美国专利号4,598,089中所述的orlistat和lipstatin是脂酶的强力抑制剂。Lipstatin是微生物源的天然产物，orlistat是lipstatin氢化的产物。其它脂酶抑制剂包括一类通常称作panclicins的化合物。Panclicins是orlistat

的类似物 (Mutoh等1994)。术语“脂酶抑制剂”也指聚合物结合的脂酶抑制剂，例如在国际专利申请W099/34786 (Geltex 药物有限公司(Geltex Pharmaceuticals Inc.))中所述。这些聚合物特征在于它们已被抑制脂酶的一个或多个基团取代。术语“脂酶抑制剂”也包含这些化合物的药用盐。术语“脂酶抑制剂”优选指orlistat。

Orlistat是已知用于控制或预防肥胖和高血脂的化合物。参见1986年7月1日颁布的美国专利号4,598,089，其也公开了制备orlistat的方法，和美国专利号6,004,996，该专利公开了合适的药物组合物。在例如国际专利申请WO 00/09122和WO 00/09123中描述了其它的合适药物组合物。在欧洲专利申请公开号185,359, 189,577, 443,449, 和524,495中公开了orlistat的另外的制备方法。

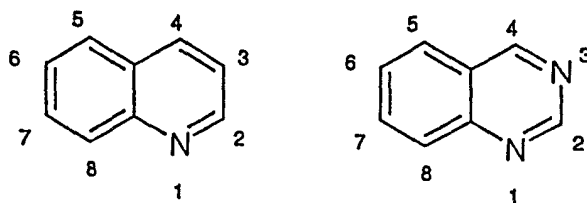
优选Orlistat以每天60-720毫克分两到三次口服。优选的是其中脂酶抑制剂每天180-360毫克，最优选360毫克给受治者给药，优选每天分两次或尤其三次给药。受治者优选是肥胖或超重的人，即体重指数是25或更大的人。通常，优选在摄入含有脂肪的膳食约1到2小时内服用脂酶抑制剂。通常，对于如上所述给药脂酶抑制剂，优选对有严重家族肥胖史和体重指数是25或更大的人进行用药治疗。

Orlistat可以以常规的口服组合物形式如片剂，包衣片剂，硬或软的明胶胶囊，乳液或混悬液对人给药。例如可用于片剂，包衣片剂，糖衣丸和硬明胶胶囊的载体是乳糖，其它糖和糖醇如山梨醇，甘露醇，麦芽糖糊精或其它填充剂；表面活性剂如十二烷基硫酸钠，Brij96或吐温80；崩解剂如淀粉甘醇酸钠，玉米淀粉或它们的衍生物；聚合物如聚乙烯吡咯烷酮，聚乙烯聚吡咯烷酮，滑石，硬脂酸或它的盐等。例如，适合于软明胶胶囊的载体是例如植物油，蜡，脂肪，半-固体和液体多元醇等。而且，药物制剂可包含防腐剂，增溶剂，稳定剂，润湿剂，乳化剂，甜味剂，着色剂，调味剂，改变渗透压的盐，缓冲剂，包衣剂和抗氧化剂。它们也可以包含其它有治疗价值的物质。该制剂可以方便地以单位剂型形式存在，并且可通过制药领域中已知的任何方法来制备。优选地，orlistat可分别依照实施例和美国专利第6,004,996中的剂型给药。

式I化合物可以含有几个不对称中心，并可以以旋光纯对映体，对映

体的混合物，例如外消旋体，旋光纯的非对映体，非对映体混合物，非对映体外消旋体，或非对映体外消旋体的混合物的形式存在。

在本申请中使用的命名法中，喹啉和喹啉环的环原子如下编号：



其中 R^4 是连接在第8位。在本发明的一个优选实施方案中， R^3 连接在第5或6位。在本发明的一个特别优选的实施方案中， R^3 连接在喹啉或喹啉环的第7位上。

在本发明的另一个优选是实施方案中， R^2 连接在第7位和特别是连接在第5或第6位上。

优选的是按照式I的化合物和它们的药用盐和溶剂合物。

同样优选的是式I的化合物，其中 R^2 是氢，烷基，烷氧基，羟基，三氟烷基，二氟烷氧基或三氟烷氧基。特别优选的式I的化合物是其中 R^2 是氢，甲基，甲氧基，乙氧基，氟，氯， $-O-CHF_2$ 或 $-O-CHF_3$ 的化合物。最优选的是氢。

本发明另一个优选的方面是按照式I的化合物，其中 R^1 是烷基。特别优选乙基，最优选甲基。

另外优选的是式I的化合物，其中 A^1 是CH。

其它优选的式I的化合物是其中 A^1 是N的那些化合物。

另外优选的是按照式I的化合物，其中 R^3 是未被取代的苯基，噻吩基，吡啶基，嘧啶基，1H-吡咯基，苯并呋喃基，苯并噻吩基或萘基，或者 R^3 是被1-3个取代基所取代的苯基，噻吩基，吡啶基，嘧啶基，1H-吡咯基，苯并呋喃基，苯并噻吩基或萘基，每个取代基独立地选自卤素，三氟甲基，氨基，烷氧基，亚甲二氧基，烷基羰基，氰基，烷基，硝基，羟基，三氟甲氧基，烷基硫烷基，烯基，烷氧羰基，芳氧基，烷氧羰基氨基，烷基羰基氨基和氨基羰基。

还优选的是按照式I的化合物，其中 R^3 是未被取代的噻吩基，吡啶基

或萘基，或 R^3 是被一个或两个取代基所取代的苯基或噻吩基，所述取代基每个独立地选自卤素，三氟甲基，烷氧基，烷基羰基，氰基，和羟基。

特别优选的是按照式I的化合物，其中 R^3 是未被取代的噻吩基，吡啶基或萘基，或 R^3 是被一个或两个取代基所取代的苯基或噻吩基，所述取代基每个独立地选自氟，氯，三氟甲基，甲氧基，甲基羰基，氰基和羟基。

还优选的是按照式I的化合物，其中 R^3 是苯基，或被一个或三个取代基，优选一个取代基所取代，所述取代基每个独立地选自卤素，三氟甲基，氨基，烷氧基，亚甲二氧基，烷基羰基和氰基，或 R^3 是噻吩基，吡啶基，嘧啶基，1H-吡啶基或苯并呋喃基。特别优选的是这些化合物，其中 R^3 是苯基或是被氟、氯、三氟甲基、伯氨基、甲氧基、乙氧基、甲基羰基和或乙基羰基取代的苯基，或 R^3 是噻吩基，吡啶基，嘧啶基或1H-吡啶基。最优选的是这些化合物，其中 R^3 是苯基或被氯、三氟甲基、伯氨基、甲氧基、乙氧基和/或甲基羰基取代的苯基，或 R^3 是噻吩基，吡啶基，嘧啶基或1H-吡啶基。

还优选的按照式I的化合物是那些化合物，其中 A^2 是任选被烷基取代的4-至10-元杂环。特别优选的是那些化合物，其中 A^2 是任选被烷基取代的5-至7-元单环的或10-元双环的杂环。

还优选的是这些化合物，其中 A^2 是吡咯烷，哌啶，吗啉，哌嗪，3,4-二氢-1H-异喹啉或氮杂环庚烷环，其中这些环任选被烷基取代。最优选的是这些化合物，其中 A^2 是吡咯烷，哌啶，吗啉，4-甲基-哌嗪，3,4-二氢-1H-异喹啉或氮杂环庚烷环。

还优选的是按照式I的化合物，其中 R^5 是氢，甲基，乙基或苄基。

还优选的是式I的化合物，其中 R^6 和 R^7 是氢，甲基或乙基。

优选的式I的实例是：

- 7-(3-氯-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉；
- 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-(3-三氟甲基-苯基)-喹啉；
- 3-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)-苯胺；
- 1-[4-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)-苄基]-乙酮；
- 2-甲基-7-苄基-4-吡咯烷-1-基-喹啉；

7-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-噻吩-2-基-喹啉;
2-甲基-7-吡啶-3-基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
2-甲基-7-嘧啶-5-基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
2-甲基-4-哌啶-1-基-7-(3-三氟甲基-苯基)-喹啉;
7-(3-氯-苯基)-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉;
1-[4-(2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉-7-基)-苯基]-乙酮;
3-(2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉-7-基)-苯胺;
7-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉;
2-甲基-4-哌啶-1-基-7-噻吩-2-基-喹啉;
2-甲基-7-苯基-4-哌啶-1-基-喹啉;
7-(1H-吡咯-5-基)-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉;
2-甲基-4-哌啶-1-基-7-吡啶-3-基-喹啉;
2-甲基-4-吗啉-4-基-7-(3-三氟甲基-苯基)-喹啉;
1-[4-(2-甲基-4-吗啉-4-基-喹啉-7-基)-苯基]-乙酮;
2-甲基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-7-(3-三氟甲基-苯基)-喹啉;
4-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-2-甲基-7-(3-三氟甲基-苯基)-喹啉;
5-(3-氯-苯基)-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉;
2-甲基-4-哌啶-1-基-5-(3-三氟甲基-苯基)-喹啉;
5-(3-氯-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
5-(3-氯-苯基)-2-甲基-4-吗啉-4-基-喹啉;
4-氮杂环庚烷-1-基-2-甲基-7-(3-三氟甲基-苯基)-喹啉;
6-(3-氯-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
7-(3-氯-苯基)-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
2-甲基-4-哌啶-1-基-7-(3-三氟甲基-苯基)-喹啉;
7-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉;
3-(2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉-7-基)-苯胺;
2-甲基-4-哌啶-1-基-7-吡啶-3-基-喹啉;
2-甲基-7-嘧啶-5-基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-(3-三氟甲基-苯基)-喹啉;

7-(3-氯-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉;
7-(3-氯-苯基)-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹唑啉;
4-氮杂环庚烷-1-基-2-甲基-7-(3-三氟甲基-苯基)-喹唑啉;
7-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉;
2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-苯硫-3-基-喹唑啉;
[4-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基)-苯基]-氨基甲酸叔-丁基酯;
3-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基)-苄腈;
7-(3,5-二氯-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉;
1-[3-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基)-苯基]-乙酮;
2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-(4-三氟甲基-苯基)-喹唑啉;
2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-噻吩-2-基-喹唑啉;
1-[5-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基)-噻吩-2-基]-乙酮;
7-(1H-吡啶-5-基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉;
N-[2-甲基-4-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基)-苯基]-乙酰胺;
2-甲基-7-(3-硝基-苯基)-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉;
3-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基)-苯胺;
3-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基)-苯酚;
2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-(3-三氟甲氧基-苯基)-喹唑啉;
2-甲基-7-苯基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
7-(4-乙基-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
7-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
7-(2,6-二氟-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
7-(2,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-(4-三氟甲基-苯基)-喹啉;
2-甲基-7-(4-甲基硫烷基-苯基)-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
7-(2-甲氧基-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
7-(3-乙氧基-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
N-[3-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)-苯基]-乙酰胺;
2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-(4-三氟甲氧基-苯基)-喹啉;
7-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;

7-苯并呋喃-2-基-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
7-苯并[b]噻吩-2-基-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
7-(3-氯-4-氟-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
1-[5-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)-噻吩-2-基]-乙酮;
7-(3,4-二氯-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
7-(2-氟-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
2-甲基-7-萘-1-基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
7-(2-氯-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-(4-乙烯基-苯基)-喹啉;
7-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
7-(3-甲氧基-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
3-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)-安息香酸乙酯;
4-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)-安息香酸乙酯;
2-甲氧基-4-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)-苯酚;
N-[4-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)-苯基]-乙酰胺;
二甲基-[4-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)-苯基]-胺;
7-(3,5-二氯-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
2-甲基-7-萘-2-基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
N-甲基-4-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)-苯甲酰胺;
3-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)-苯酚;
2-甲氧基-5-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)-苯酚;
7-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
2-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)-苯酚;
2-甲基-7-(4-苯氧基-苯基)-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
7-(2,6-二氯-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-(3-三氟甲氧基-苯基)-喹啉和
2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-(2-三氟甲氧基-苯基)-喹啉。

特别优选的式I的化合物的实例是:

7-(3-氯-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-(3-三氟甲基-苯基)-喹啉;

1- [4-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)-苯基]-乙酮;
7-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-噁吩-2-基-喹啉;
2-甲基-7-吡啶-3-基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
2-甲基-4-哌啶-1-基-7-(3-三氟甲基-苯基)-喹啉;
5-(3-氯-苯基)-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉;
4-氮杂环庚烷-1-基-2-甲基-7-(3-三氟甲基-苯基)-喹啉;
2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-(3-三氟甲基-苯基)-喹啉;
7-(3-氯-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
4-氮杂环庚烷-1-基-2-甲基-7-(3-三氟甲基-苯基)-喹啉;
3-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)-苄腈;
1-[3-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)-苯基]-乙酮;
7-(3-氯-4-氟-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
1-[5-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)-噁吩-2-基]-乙酮;
7-(3,4-二氯-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
2-甲氧基-4-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)-苯酚;
7-(3,5-二氯-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉 和
2-甲基-7-萘-2-基-4-吡咯烷-1-基-喹啉。

本发明的另外优选的化合物是:

二乙基-[2-甲基-7-(3-三氟甲基-苯基)-喹啉-4-基]-胺;

[7-(3-氨基-苯基)-2-甲基-喹啉-4-基]-二乙基-胺;

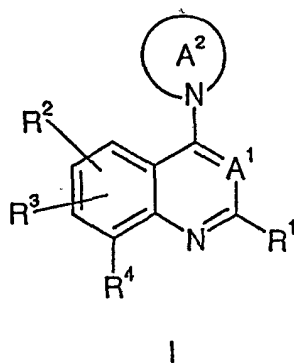
1-[4-(4-二乙胺-2-甲基-喹啉-7-基)-苯基]-乙酮;

和它们的药用盐, 溶剂合物和酯。

制备式I的化合物的方法是本发明的一个目的。

除非相反地指出, 在所述方法的下述描述中所使用的取代基和符号具有上述给出的含义。

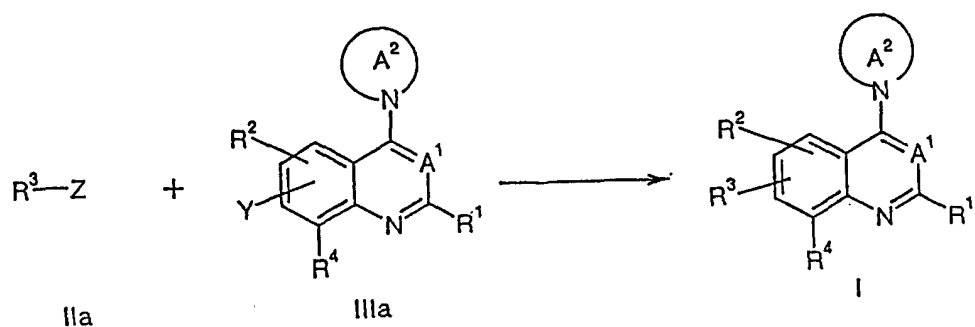
式I的化合物



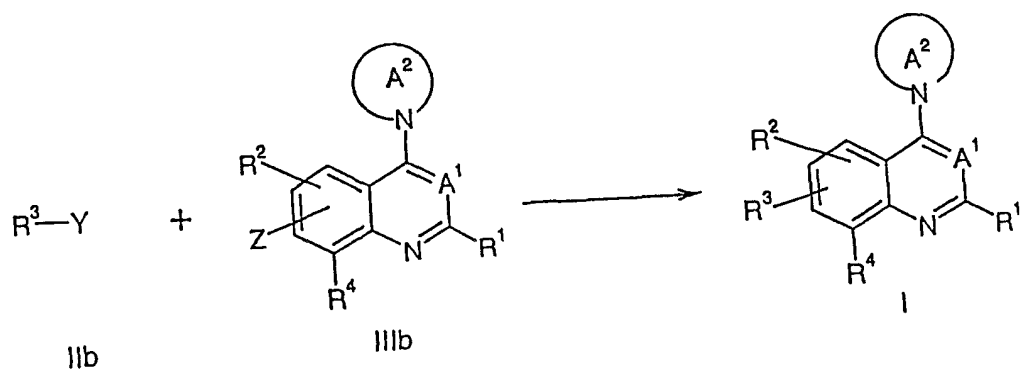
其中 R^1 - R^4 , A^1 和 A^2 如前所定义, 可如下制备:

按照反应流程A, 式I的化合物可通过使通式IIIa的化合物与式IIa的化合物反应获得。备选地, 式I的化合物可如反应流程B所示制得, 其中式IIIb的化合物在式IIb存在的条件下反应。

反应流程A



反应流程B



在两个反应流程A和B中， R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 ， A^1 和 A^2 如前所定义，Y和Z是可在过渡金属催化的交叉偶联反应中使用的取代基或基团。例如Y可以是碘，溴，氯，甲磺酰氧基，三氟甲磺酰氧基，苯磺酰氧基或对-甲磺酰基磺酰氧基和Z是例如 $(OH)_2B$ -或 $(R'O)_2B$ -，其中 R' 是甲基，乙基，异丙基或两个 R' 一起形成环二酯例如1,3-丙二氧基-或2,3-二甲基-2,3-丁二氧基(W. Thompson, J. Gaudino, J. Org. Chem. 1984, 49, 5237-5243; T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, J. Org. Chem. 1995, 60, 7508-7510)。该反应，也称为“Suzuki偶合”(N. Miyaura和A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483)，优选在惰性有机溶剂例如二甲氧基乙烷，二噁烷，二甲基甲酰胺或四氢呋喃中，在约20℃和反应混合物的沸点之间的温度下进行。优选将另外的溶剂或共溶剂添加到反应混合物中。优选地，一种碱例如碱金属碳酸盐如碳酸钠，氢氧化钡，磷酸钾或氟化钾被优选以固体或水溶液的形式添加到反应混合物中。优选地，该反应在存在过渡金属元素络合物例如镍或钯金属络合物，优选钯络合物例如四-三苯基膦-钯或二氯[1,1-双(二苯基膦基)-二茂铁]-钯(II)二氯甲烷存在下进行。

备选地，在反应流程A或B中的取代基Z可以是

$Sn(烷基)_3$ ，如 $-Sn(CH_3)_3$ 或 $-Sn(正-丁基)_3$ (“Stille reaction”, J. K. Stille, Angew. Chem. 1986, 98, 504-519; S. P. Stanford, Tetrahedron, 1998, 54, 263-303); 或

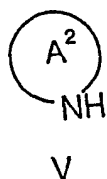
$MgHal$ 或 Li (“Kharasch” reaction, D. A. Widdowson, Y.-Z. Zhang, Tetrahedron, 1986, 42, 211-2116); 或

$ZnHal$ ，其中 Hal 是溴，碘或氯; (“Negishi” reaction, E. I. Negishi, Acc. Chem Res. 1982, 15, 340-348)。

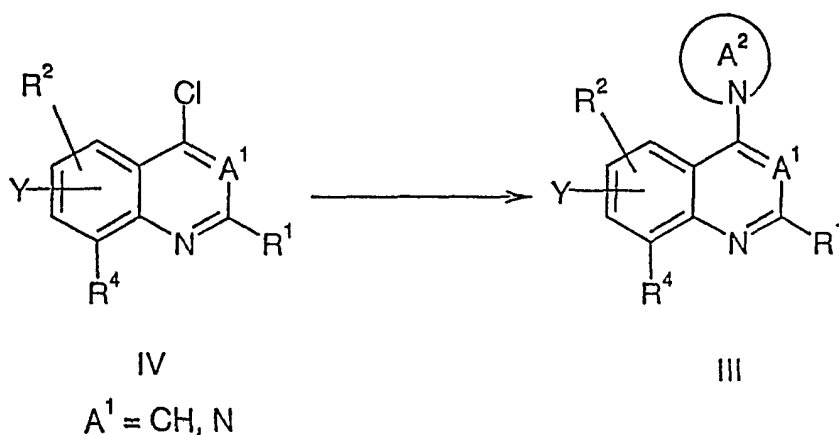
该反应可以在缺少碱的惰性溶剂例如二甲氧基乙烷，二噁烷或四氢呋喃中，在约-20℃和反应混合物的沸点之间的温度下进行。添加惰性盐尤其是氯化锂也是有利的。过渡金属元素络合物例如镍或钯金属络合物，优选钯金属络合物可存在于反应混合物中。优选的钯金属络合物是四-三苯基膦-钯。

式III的原材料的制造可以本身已知的方式进行，如在存在质子结合试剂的极性溶剂中，在20℃和反应混合物的沸点之间的温度下，通过使IV

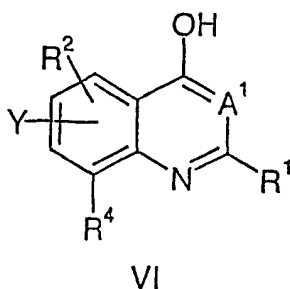
型4-氯喹啉或IV型4-氯-喹啉与式V的相应胺反应便利地实现。



向反应混合物中添加催化剂量的碘盐，优选碘化钾是有利的。优选使用的溶剂是低级烷醇如甲醇或乙醇，异丙醇或正-丁醇。优选地，质子结合试剂是在反应中使用的过量的胺，或是有机碱例如三乙胺或吡啶，或是无机碱例如碱金属碳酸盐。



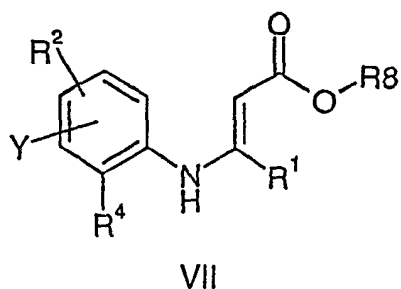
式IV的化合物，其中 R^1 ， R^2 ， R^4 ， A^1 和Y具有上述含义，并且可通过使下述通式的化合物与卤化试剂，优选氯氧化磷反应来制得，对于该反应而言，所述卤化试剂可作为溶剂以过量的形式使用。



芳香族的二烷基胺也可用作共溶剂。反应在20℃和反应混合物的沸点之间的温度下，优选在50℃-110℃的温度下进行。芳香族二烷基胺优选是N,N-二甲基苯胺。

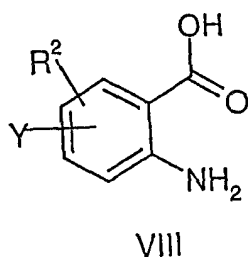
式VI的化合物，其中 A^1 是CH，和Y， R^1 和 R^2 具有上述含义，该化合

物可通过反应下述通式的化合物来制得，



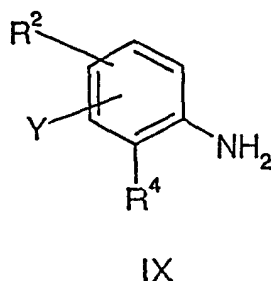
其中 R^1 , R^2 , R^4 和Y如前所定义, 和 R^8 表示烷基, 优选甲基或乙基。该环化反应优选在惰性有机溶剂例如二苯醚或Dowtherm[®]A(26.5%的联苯和73.5%的二苯醚低共熔混合物)中, 在约150°C和反应混合物的沸点之间的温度下, 以这种方式进行, 即在反应过程中形成的醇可从反应混合物中蒸馏出来。

式VI的化合物, 其中 A^1 是N, 和Y, R^1 , R^2 , 和 R^4 具有上述含义, 该化合物可通过反应通式VIII的化合物来制得, 其中 R^2 , R^4 和Y如前所定义。



该环化反应优选在惰性有机溶剂例如纯净的二甲基甲酰胺中如下进行: 例如在存在有机碱, 优选三乙胺的情况下, 在0°C-20°C的温度下, 用酰氯, 优选乙酰氯(在 R^1 是 CH_3 的情况下)处理中间体VIII一段短的时间如20分钟, 接着90°C加热若干小时, 用铵盐, 优选碳酸铵在20°C-100°C的温度下处理该反应混合物。邻氨基苯甲酸VIII的环化也可如下进行: 在酸酐, R^1 是 CH_3 时优选乙酰酐中, 在20°C和反应混合物沸点之间的温度下处理VIII, 接着在-50°C至-25°C的温度下用无水氨处理沉淀的中间体, 如J. Med. Chem. 1993, 36, 733-746所述。

式VII的化合物，其中 R^1 ， R^2 ， R^4 ，Y和 R^8 具有上述含义，该化合物可通过使通式IX的化合物与适当的被取代的 β -酮酸酯反应来制得，其中 R^2 ， R^4 和Y具有上述含义。



该反应优选在惰性有机溶剂如苯，甲苯或环己烷中，在反应混合物的沸点温度下进行。有机酸如对-甲苯磺酸或无机酸如盐酸可用作催化剂。在反应过程中形成的水优选通过用如迪安-斯达克水分离器共沸蒸馏从反应混合物中分离。在该反应的另一个变化形式中，优选在惰性溶剂如苯，甲苯或环己烷中在室温下进行。有机酸如，对-甲苯磺酸或无机酸，如盐酸可用作催化剂。在反应过程中形成的水可通过用水-捕集试剂，如分子筛处理反应混合物来从反应混合物中去除。

式VIII的化合物，其中 R^2 和Y具有上述含义，该化合物可按照S. F. Webber 等. *J. Med. Chem.* 1993, 36, 733-746来制备。

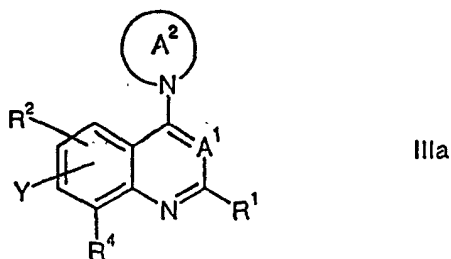
式I的化合物转换成药用盐可通过用无机酸或有机酸处理这种化合物来进行，所述无机酸例如氢卤酸如盐酸或氢溴酸，硫酸，硝酸，磷酸等，所述有机酸例如乙酸，柠檬酸，马来酸，富马酸，酒石酸，甲磺酸或对-甲苯磺酸。相应的羧酸盐也可通过用生理上相容的碱处理从式I的化合物制备。

制备式I的化合物的优选的方法包含下述反应之一：

a) 在存在下述式的化合物



的情况下反应下述式的化合物

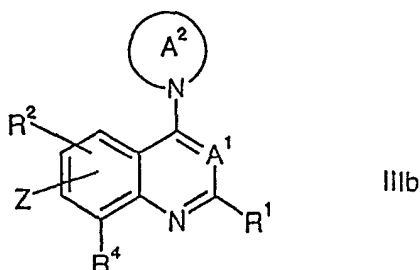


或

b) 在存在下述式的化合物



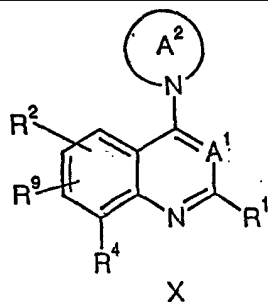
的情况下反应下述式的化合物



其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A^1 和 A^2 如前所定义, Y 和 Z 是可在过渡金属元素催化的交叉偶联反应中使用的取代基。在一个优选的方面, 反应a)和b)在存在过渡金属元素络合物例如镍或钯金属络合物, 优选钯金属络合物, 特别优选四-三苯基膦-钯的条件下进行。

在反应a)和b)的另一个优选的实施方案中, Y 是碘, 溴, 氯, 甲磺酰氧基, 三氟甲磺酰氧基, 苯磺酰氧基, 或对-甲苯磺酰基磺酰氧基, Z 是 $(OH)_2B-$ 或 $(R'O)_2B-$, 其中 R' 是甲基, 乙基, 异丙基或两个 R' 与连接在硼原子上的氧原子一起形成环二酯, 优选1,3-丙二氧基-或2,3-二甲基-2,3-丁二氧基, 或 Z 是 $-Sn(烷基)_3$, 优选 $-Sn(CH_3)_3$ 或 $-Sn(正-丁基)_3$, 或 $MgHal$ 或 Li 或 $ZnHal$, 其中 Hal 是溴, 碘或氯。特别优选的是上述反应a)和b), 其中 Y 是溴。同样特别优选的是反应a)和b), 其中 Z 是 $(OH)_2B-$ 或 $-Sn(Me)_3$ 。

本发明还包括式X的中间体,



其中 R^1 , R^2 , R^4 , A^1 和 A^2 如前所定义, 和其中 R^9 是碘, 溴, 氯, 甲磺酰氧基, 三氟甲磺酰氧基, 苯磺酰氧基, 或对-甲苯磺酰基磺酰氧基。特别优选的是式X的化合物, 其中 R^9 是碘或溴。

尤其优选的式X的中间体是:

- 7-碘-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
- 7-碘-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉;
- 二乙基-(7-碘-2-甲基-喹啉-4-基)-胺;
- 7-碘-2-甲基-4-吗啉-4-基-喹啉;
- 7-碘-2-甲基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-喹啉;
- 4-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-7-碘-2-甲基-喹啉氢氯化物;
- 5-碘-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉;
- 5-碘-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
- 5-碘-2-甲基-4-吗啉-4-基-喹啉;
- 4-氮杂环庚烷-1-基-7-碘-2-甲基-喹啉;
- 6-溴-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
- 7-溴-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
- 7-溴-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉;
- 7-溴-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
- 4-氮杂环庚烷-1-基-7-溴-2-甲基-喹啉;
- 4-氮杂环丁烷-1-基-7-溴-2-甲基-喹啉;
- 7-溴-4-氯-2-甲基-喹啉;
- 4-氯-5-碘-2-甲基-喹啉;
- 6-溴-4-氯-2-甲基-喹啉;
- 7-溴-2-甲基-3H-喹啉-4-酮;
- 3-(3-碘-苯基氨)-丁-2-烯酸乙酯。

本发明另外优选的中间体是：

(7-溴-2-甲基-喹唑啉-4-基)-二甲基-胺；

(7-溴-2-甲基-喹唑啉-4-基)-丁基-胺。

上述用作治疗活性物质的式I的化合物是本发明的另一个目的。

本发明的另一个目的是上述化合物，该化合物用于生产预防和治疗疾病的药物，所述疾病是由与NPY受体相关的紊乱引起的，该化合物特别用于生产预防和治疗关节炎，心血管疾病，糖尿病，肾衰竭和特别是饮食紊乱和肥胖的药物。

本发明的另一个目的是包含上述式I的化合物和治疗惰性载体的药物组合物。优选的是这种组合物，其另外包含治疗有效量的脂酶抑制剂。特别优选的是上述组合物，其中脂酶抑制剂是orlistat。

本发明的一个目的也是应用上述化合物来生产药物，特别是用来治疗和预防关节炎，心血管疾病，糖尿病，肾衰竭和特别是饮食紊乱和肥胖的药物的用途。

本发明的另一个目的包含按照所述方法之一制造的化合物。

本发明的另一个目的是一种治疗和预防关节炎，心血管疾病，糖尿病，肾衰竭，和特别是饮食紊乱和肥胖的方法，在该方法中给药治疗有效量的上述化合物。

按照本发明的另一个方面，提供了一种在需要这种治疗人中治疗肥胖的方法，该方法包含对人给药治疗有效量的按照式I的化合物和治疗有效量的脂酶抑制剂，特别优选地，其中所述脂酶抑制剂是orlistat。本发明的另一个主题是所提及的方法，其中所述给药是同时，分开或连续地给药。

本发明的另一个优选的实施方案是式I的化合物在制备用于治疗 and 预防患者肥胖的药物中的应用，所述患者也接受脂酶抑制剂的治疗，特别优选地，其中所述脂酶抑制剂是orlistat。

检测程序

小鼠NPY5受体cDNA的克隆：

使用特异引物和Pfu DNA聚合酶(Stratagene)，从小鼠脑cDNA扩增编

码小鼠NPY5(mNPY5)受体的全长cDNA，所述引物的设计是基于公开的序列。利用Eco RI和XhoI限制位点将扩增产物克隆到哺乳动物表达载体pcDNA3中。测序阳性克隆，并选择编码公开序列的一个克隆来产生稳定的细胞克隆。

稳定的转染

按照制造商的用法说明书，使用脂转染胺试剂(Gibco BRL)用10 μ g的mNPY5 DNA转染人胚肾293(HEK293)细胞。转染后两天，进行遗传霉素选择(1 mg/ml)，并分离了几个稳定的克隆。将一个克隆另外用于药理表征。

放射性配体竞争结合：

通过三次冷冻/解冻循环，在低渗Tris缓冲液(5 mM, pH 7.4, 1 mM MgCl₂)中裂解表达重组小鼠NPY5-受体(mNPY5)的人胚肾293细胞(HEK293)，然后搅匀并在72,000 $\times$ g离心15分钟。用包含25 mM MgCl₂和250 mM蔗糖的75 mM Tris缓冲液(pH 7.4)，0.1 mM苯基甲基磺酰氟和0.1 mM 1,10-邻二氮杂菲(phenanthroline)洗涤沉淀两次，然后重悬于相同的缓冲液中，以等份的形式保存于-80 $^{\circ}$ C。使用牛血清白蛋白(BSA)作为标准物，按照Lowry的方法鉴定蛋白质。

放射性配体竞争结合分析在250 μ l 25 mM Hepes缓冲液(pH 7.4, 2.5 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂)，和0.01%含5 μ g蛋白质的NaN₃，100 pM [¹²⁵I]标记的肽YY (PYY)和10 μ l包含增加量的未标记的测试蛋白质的DMSO中进行。在22 $^{\circ}$ C孵育1小时后，通过用玻璃纤维过滤器过滤来分离结合的和游离的配体。在1 μ M未标记的PYY存在的条件下，评估非特异性结合。特异性结合定义为总结合和非特异性结合之间的差异。IC₅₀值定义为取代50%结合[¹²⁵I]标记的神经肽Y的拮抗剂的浓度。结合数据logit/log转化后，通过直线回归分析确定IC₅₀值。

在使用本发明的代表性化合物作为测试化合物进行的前述检验中获得的结果示于下表中：

化合物	IC ₅₀
7-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉(实施例1.6)	0.06微摩尔
7-(1H-吡啶-5-基)-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉(实施例1.17)	0.10微摩尔

优选的上述化合物具有低于1000 nM的IC₅₀值；更优选的化合物具有低于100 nM、特别是低于10 nM的IC₅₀值。最优选的化合物具有低于1 nM的IC₅₀值。已通过利用前述试验获得了这些结果。

式I的化合物和它们的药用盐，溶剂合物和酯可用作药物（如以药物制剂的形式）。该药物制剂可体内给药，例如口服给药（如以片剂，包衣片剂，糖衣丸，硬或软的明胶胶囊，溶液，乳液或混悬液的形式），鼻腔内给药（如以鼻喷雾的形式）或直肠内给药（如以栓剂的形式给药）。然而，也可进行胃肠外给药，例如肌肉内或静脉内给药（如以注射溶液的形式）。

式I的化合物和它们的药用盐，溶剂合物和酯可用制药上惰性的，无机的或有机的辅剂加工处理来生产片剂，包衣片剂，糖衣丸和硬明胶胶囊。乳糖，玉米淀粉或它们的衍生物，滑石，硬脂酸或它的盐等可被用作例如片剂，糖衣丸和硬明胶胶囊的辅剂。

软明胶胶囊的合适的辅剂是例如植物油，蜡，脂肪，半-固体物质和液态多元醇等。

生产溶液和糖浆的合适的辅剂是例如水，多元醇，蔗糖，转化糖，葡萄糖等。

对于注射溶液而言合适的辅剂是例如水，醇，多元醇，甘油，植物油等。

对于栓剂而言合适的辅剂是例如天然的或硬化油，蜡，脂肪，半-固体或液态多元醇等。

而且，药物制剂可包含防腐剂，加溶剂，增加粘度的物质，稳定剂，湿润剂，乳化剂，增甜剂，着色剂，食用香料，用于改变渗透压的盐，

缓冲剂，掩蔽剂或抗氧化剂。它们也可包含其它治疗上有价值的物质。

依照本发明，式I的化合物和它们的药用盐，溶剂合物和酯可用于预防和治疗关节炎，心血管疾病，糖尿病，肾衰竭和特别是饮食紊乱和肥胖。剂量可在一个宽的界限内变化，当然在每一个具体的病例中应适于个体的需要。通常，在口服给药的情况下，日剂量约0.1mg-20 mg/kg体重的情况下，优选约0.5mg-4mg/kg体重（如约300mg/人）是合适的，该剂量可分成优选1-3个单独的剂量，其可由例如相同的量组成。然而，显然当显示需要时，上述提供的上限可被超越。

通过实施例将在下文举例说明本发明，所述实施例不具有限制特性。

实施例

实施例1.1

制备7-(3-氯-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉:

在氩气氛下，搅拌1.5g 7-碘-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉（实施例3.1），256 mg四(三苯基磷)钨和30 ml二甲氧基乙烷的混合物15分钟。加入1.04 g 3-氯苯基硼酸和7 ml乙醇。将得到的红色溶液室温下另搅拌10分钟，然后用19 ml 2M碳酸钠的水溶液处理。在剧烈搅拌下回流该混合物1.5小时。反应完成后，在旋转式蒸发器上浓缩反应混合物。剩余物用50 ml水吸收，并用50 ml乙酸乙酯萃取两次。用50 ml饱和的氯化钠水溶液洗涤合并的有机相，硫酸镁干燥并过滤。蒸发滤液并将剩余物在硅胶上进行色谱分析（洗脱液：二氯甲烷/甲醇19:1，然后4:1）。合并纯的级分并蒸发干燥。获得无色油状的1.235克7-(3-氯-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉。MS(ISP): 323.3 (M+H)⁺。

下述化合物类似于实施例1.1来制备。

实施例1.2

类似于实施例1.1，用3-三氟甲基苯基硼酸，获得了黄色泡沫状的2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-(3-三氟甲基-苯基)-喹啉。MS (ISP): 357.3 (M+H)⁺。

实施例1.3

类似于实施例1.1，用3-氨基苯基硼酸，获得了米色泡沫状的3-(2-甲

基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)-苯胺。MS (EI): 峰值位于 m/e : 303 (M^+ , 100%), 274 (14%), 260 (9%)。

实施例1.4

类似于实施例1.1, 用4-乙酰基苯基硼酸, 获得了浅褐色泡沫状的1-[4-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)-苯基]-乙酮。MS (ISP): 331.3 ($M+H$)⁺。

实施例1.5

类似于实施例1.1, 用苯基硼酸, 获得了微黄色泡沫状的2-甲基-7-苯基-4-吡咯烷-1-基-喹啉。MS (ISP): 289.3 ($M+H$)⁺。

实施例1.6

类似于实施例1.1, 用4-甲氧基苯基硼酸, 获得了白色泡沫状的7-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉。MS (ISP): 319.4 ($M+H$)⁺。

实施例1.7

类似于实施例1.1, 用2-噻吩硼酸, 获得了米色泡沫状的2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-噻吩-2-基-喹啉。MS (ISP): 295.3 ($M+H$)⁺。

实施例1.8

类似于实施例1.1, 用吡啶-3-硼酸1,3-丙烷-二醇环酯, 获得了微黄色泡沫状的2-甲基-7-吡啶-3-基-4-吡咯烷-1-基-喹啉。MS (ISP): 290.3 ($M+H$)⁺。

实施例1.9

类似于实施例1.1, 用5-嘧啶基硼酸(Chem. Scr. 1986, 26, 305-309), 获得了浅黄色固体状的2-甲基-7-嘧啶-5-基-4-吡咯烷-1-基-喹啉。MS (ISP): 290.3 ($M+H$)⁺。

实施例1.10

类似于实施例1.1, 用3-三氟甲基苯基硼酸和7-碘-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉 (实施例3.2), 获得了黄色泡沫状的2-甲基-4-哌啶-1-基-7-(3-三氟甲基-苯基)-喹啉。MS (ISP): 371.3 ($M+H$)⁺。

实施例1.11

类似于实施例1.1, 用3-氯苯基硼酸和7-碘-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉 (实施例3.2), 获得了黄色泡沫状的7-(3-三氯-苯基)-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉。MS (EI): 峰值位于 m/e : 337 (M^+ , 45%), 335(100%), 279(9%)。

实施例1.12

类似于实施例1.1, 用4-乙酰基苯基硼酸和7-碘-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉 (实施例3.2), 获得了黄色泡沫状的1-[4-(2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉-7-基)-苯基]-乙酮。MS (ISP): 345.4 (M+H)⁺。

实施例1.13

类似于实施例1.1, 用3-氨基苯基硼酸和7-碘-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉 (实施例3.2), 获得了浅褐色固体状的3-(2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉-7-基)苯胺。MS (EI): 峰值位于m/e: 317(M+,100%), 260(8%), 234(9%)。

实施例1.14

类似于实施例1.1, 用4-甲氧基苯基硼酸和7-碘-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉 (实施例3.2), 获得了浅橙色泡沫状的7-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉。MS (ISP): 333.3 (M+H)⁺。

实施例1.15

类似于实施例1.1, 用2-噻吩硼酸和7-碘-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉 (实施例3.2), 获得了黄色固体状的2-甲基-4-哌啶-1-基-7-噻吩-2-基-喹啉。Mp.122-123°C。MS(ISP): 309.2 (M+H)⁺。

实施例1.16

类似于实施例1.1, 用苯基硼酸和7-碘-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉 (实施例3.2), 获得了黄色固体状的2-甲基-7-苯基-4-哌啶-1-基-喹啉。Mp.111-112°C。MS (EI): 峰值位于m/e: 302 (M+,100%), 245(12%), 219(10%)。

实施例1.17

类似于实施例1.1, 用1H-吡啶-5-基硼酸(Heterocycles, 1992, 34, 1169-1175)和7-碘-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉 (实施例3.2), 获得了浅褐色固体状的7-(1H-吡啶-5-基)-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉。MS (ISP): 342.3 (M+H)⁺。

实施例1.18

类似于实施例1.1, 用吡啶-3-硼酸1,3-丙二醇环酯和7-碘-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉 (实施例3.2), 获得了黄色泡沫状的2-甲基-4-哌啶-1-基-7-吡啶-3-基-喹啉。MS (ISP): 304.3 (M+H)⁺。

实施例1.19

类似于实施例1.1, 用3-三氟甲基苯基硼酸和二乙基-(7-碘-2-甲基-喹

啉-4-基)-胺 (实施例3.3), 获得了无色油状的二乙基-[2-甲基-7-(3-三氟甲基-苯基)-喹啉-4-基]-胺。MS (ISP): 359.2 (M+H)⁺。

实施例1.20

类似于实施例1.1, 用3-氨基苯基硼酸和二乙基-(7-碘-2-甲基-喹啉-4-基)-胺 (实施例3.3), 获得了浅橙色油状的[7-(3-氨基-苯基)-2-甲基-喹啉-4-基]-二乙基-胺。MS (ISP): 306.3 (M+H)⁺。

实施例1.21

类似于实施例1.1, 用4-乙酰基苯基硼酸和二乙基-(7-碘-2-甲基-喹啉-4-基)-胺 (实施例3.3), 获得了浅橙色油状的1-[4-(4-二乙基胺-2-甲基-喹啉-7-基)-苯基]-乙酮。MS (ISP): 333.3 (M+H)⁺。

实施例1.22

类似于实施例1.1, 用3-三氟甲基苯基硼酸和7-碘-2-甲基-4-吗啉-4-基-喹啉(实施例3.4), 获得了黄色泡沫状的2-甲基-4-吗啉-4-基-7-(3-三氟甲基-苯基)-喹啉。MS (EI): 峰值位于m/e: 372(M⁺, 100%), 314(67%), 169(19%)。

实施例1.23

类似于实施例1.1, 用4-乙酰基苯基硼酸和7-碘-2-甲基-4-吗啉-4-基-喹啉(实施例3.4), 获得了浅红色泡沫状的1-[4-(2-甲基-4-吗啉-4-基-喹啉-7-基)-苯基]-乙酮。MS (ISP): 347.3 (M+H)⁺。

实施例1.24

类似于实施例1.1, 用3-三氟甲基苯基硼酸和7-碘-2-甲基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-喹啉(实施例3.5), 获得了橙色泡沫状的2-甲基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-7-(3-三氟甲基-苯基)-喹啉。MS (EI): 峰值位于m/e: 385(M⁺, 57%), 370(19%), 42(100%)。

实施例1.25

类似于实施例1.1, 用3-三氟甲基苯基硼酸和4-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-7-碘-2-甲基-喹啉氢氯化物(实施例3.6), 获得了浅黄色泡沫状的4-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-2-甲基-7-(3-三氟甲基-苯基)-喹啉。MS (ISP): 419.3 (M+H)⁺。

实施例1.26

类似于实施例1.1, 用3-氯苯基硼酸和5-碘-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉(实

施例3.7), 获得了无色粘油状的5-(3-氯-苯基)-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉。
MS (EI): 峰值位于m/e: 336 (M⁺, 100%), 307 (17%), 277 (32%), 225 (49%)。

实施例1.27

类似于实施例1.1, 用3-三氟甲基苯基硼酸和5-碘-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉(实施例3.7), 获得了黄色泡沫状的2-甲基-4-哌啶-1-基-5-(3-三氟甲基-苯基)-喹啉。MS (ISP): 371.4 (M+H)⁺。

实施例1.28

类似于实施例1.1, 用3-氯苯基硼酸和5-碘-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉(实施例3.8), 获得了浅黄色非晶形固体状的5-(3-氯-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉。MS (ISP): 323.3 (M+H)⁺。

实施例1.29

类似于实施例1.1, 用3-氯苯基硼酸和5-碘-2-甲基-4-吗啉-1-基-喹啉(实施例3.9), 获得了无色粘油状的5-(3-氯-苯基)-2-甲基-4-吗啉-1-基-喹啉。
MS (EI): 峰值位于m/e: 338 (M⁺, 87%), 277 (100%), 245 (37%)。

实施例1.30

类似于实施例1.1, 用3-三氟甲基苯基硼酸和4-氮杂环庚烷-1-基-7-碘-2-甲基-喹啉(实施例3.10), 获得了黄色泡沫状的4-氮杂环庚烷-1-基-2-甲基-7-(3-三氟甲基-苯基)-喹啉。MS (ISP): 385.3 (M+H)⁺。

实施例1.31

类似于实施例1.1, 用3-氯苯基硼酸和6-溴-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉(实施例3.11), 获得了微黄色树胶状的6-(3-氯-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉。MS (ISP): 323.3 (M+H)⁺。

实施例1.32

类似于实施例1.1, 用3-氯苯基硼酸和7-溴-4-吡咯烷-1-基-喹啉(实施例3.12), 获得了米色非晶形固体状的7-(3-氯-苯基)-4-吡咯烷-1-基-喹啉。
MS (ISP): 309.2 (M+H)⁺。

实施例2.1

制备2-甲基-4-哌啶-1-基-7-(3-三氟甲基-苯基)-喹啉:

类似于实施例1.1, 用3-三氟甲基苯基硼酸和7-溴-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉(实施例4.1), 获得了微黄色固体状的2-甲基-4-哌啶-1-基-7-(3-三氟

甲基-苯基)-喹唑啉。MS (EI): 峰值位于m/e: 371 (M⁺,76%), 342 (100%), 288(57%)。

实施例2.2

类似于实施例1.1, 用4-甲氧基苯基硼酸和7-溴-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹唑啉(实施例4.1), 获得了浅黄色油状的7-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹唑啉。MS (ISP):434.3(M+H)⁺。

实施例2.3

类似于实施例1.1, 用3-氨基苯基硼酸和7-溴-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹唑啉(实施例4.1), 获得了微黄色固体状的3-(2-甲基-4-哌啶-1-基-喹唑啉-7-基)-苯胺。MS (ISP): 319.4(M+H)⁺。

实施例2.4

类似于实施例1.1, 用吡啶-3-硼酸1,3-丙二醇环酯和7-溴-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹唑啉(实施例4.1), 获得了微黄色固体状的2-甲基-4-哌啶-1-基-7-吡啶-3-基-喹唑啉。MS (ISP):305.3(M+H)⁺。

实施例2.5

类似于实施例1.1, 用5-嘧啶基硼酸(Chem.Scr.1986,26,305-309)和7-溴-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉(实施例4.2), 获得了微黄色固体状的2-甲基-7-嘧啶-5-基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉。MS (ISP): 292.3 (M+H)⁺。

实施例2.6

类似于实施例1.1, 用3-三氟甲基苯基硼酸和7-溴-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉(实施例4.2), 获得了微黄色泡沫状的2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-(3-三氟甲基-苯基)-喹唑啉。MS (ISP): 358.2 (M+H)⁺。

实施例2.7

类似于实施例1.1, 用3-氯苯基硼酸和7-溴-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉(实施例4.2), 获得了白色固体状的7-(3-氯-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉。MS (ISP): 324.3 (M+H)⁺。

实施例2.8

类似于实施例1.1, 用3-氯苯基硼酸和7-溴-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹唑啉(实施例4.1), 获得了微黄色固体状的7-(3-氯-苯基)-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹唑啉。MS (ISP):338.2(M+H)⁺。

实施例2.9

类似于实施例1.1, 用3-三氟甲基苯基硼酸和4-氮杂环庚烷-1-基-7-溴-2-甲基-喹啉(实施例4.3), 获得了灰白色的非晶形固体状的4-氮杂环庚烷-1-基-2-甲基-7-(3-三氟甲基-苯基)-喹啉。MS (ISP): 386.3 (M+H)⁺。

实施例3.1

制备7-碘-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉:

将含于20 ml无水乙醇中的2 g 4-氯-7-碘-2-甲基-喹啉(欧洲专利申请 EP 0497371, CA 143946-47-8)的混悬液用1.09 ml吡咯烷, 0.2 ml 吡啶和50 mg碘化钾在氩气气氛下相继地处理。将得到的混合物回流24小时。然后馏出溶剂。用50 ml水溶解残余物并用2 N的氢氧化钠碱化至pH12。沉淀后过滤固体并用20 ml水和20 ml乙醚洗涤。真空下干燥终产品, 得到1.95g (87%)的灰白色固体状的7-碘-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉。Mp:99-102 °C。MS(EI):峰值位于m/e:338(M+,100%), 296(5%), 183(9%)。

实施例3.2

类似于实施例3.1, 用4-氯-7-碘-2-甲基-喹啉和哌啶获得了微黄色固体状的7-碘-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉。Mp:124-126°C。MS(EI):峰值位于m/e:352(M+,100%), 296(4%), 269(5%)。

实施例3.3

类似于实施例3.1, 用4-氯-7-碘-2-甲基-喹啉和二乙胺在高压釜中150 °C下120小时, 获得了红色油状的二乙基-(7-碘-2-甲基-喹啉-4-基)-胺。MS(EI):峰值位于m/e:339(M+,100%), 325(73%), 198(43%)。

实施例3.4

类似于实施例3.1, 用4-氯-7-碘-2-甲基-喹啉和吗啉, 获得了灰白色固体状的7-碘-2-甲基-4-吗啉-4-基-喹啉。Mp:103-105°C。MS(EI):峰值位于m/e:354(M+,100%), 296(73%), 169(13%)。

实施例3.5

类似于实施例3.1, 用4-氯-7-碘-2-甲基-喹啉和N-甲基哌嗪, 获得了浅棕色固体状的7-碘-2-甲基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-喹啉。Mp:92-94°C。MS(EI):峰值位于m/e:367(M+,100%), 352(38%), 310(11%)。

实施例3.6

类似于实施例3.1，用4-氯-7-碘-2-甲基-喹啉和四氢异喹啉，获得了米色固体状的4-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-7-碘-2-甲基-喹啉氢氯化物。Mp>230℃。MS(ISP):401.3(M+H)⁺。

实施例3.7

类似于实施例3.1，用4-氯-5-碘-2-甲基-喹啉(实施例5.2)和哌啶，获得了橙色油状的5-碘-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉。MS(ISP): 353.2 (M+H)⁺。

实施例3.8

类似于实施例3.1，用4-氯-5-碘-2-甲基-喹啉和吡咯烷，获得了浅黄色固体状的5-碘-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉。Mp:97-99℃。MS(ISP): 339.1 (M+H)⁺。

实施例3.9

类似于实施例3.1，用4-氯-5-碘-2-甲基-喹啉和吗啉，获得了黄色固体状的5-碘-2-甲基-4-吗啉-4-基-喹啉。Mp:144-145℃。MS(ISP): 355.1 (M+H)⁺。

实施例3.10

类似于实施例3.1，用4-氯-7-碘-2-甲基-喹啉和吡啶，获得了米色固体状的4-氮杂环庚烷-1-基-7-碘-2-甲基-喹啉。Mp:>90-93℃。MS(ISP): 367.1 (M+H)⁺。

实施例3.11

类似于实施例3.1，用6-溴-4-氯-2-甲基-喹啉(实施例5.3)和吡咯烷，获得了米色固体状的6-溴-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉。MS (ISP): 291.2 (M+H)⁺。

实施例3.12

类似于实施例3.1，用7-溴-4-氯-喹啉(J. Amer. Chem. Soc. 1946, 68, 113-116)和吡咯烷，获得了米色固体状的7-溴-4-吡咯烷-1-基-喹啉。MS(ISP): 277.2 (M+H)⁺。

实施例4.1

制备7-溴-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉：

类似于实施例3.1，用7-溴-4-氯-2-甲基-喹啉(实施例5.1)和哌啶，获得了非晶形黄色固体状的7-溴-2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉。MS(ISP): 306.2

(M+H)⁺。

实施例4.2

类似于实施例3.1，用7-溴-4-氯-2-甲基-喹唑啉(实施例5.1)和吡咯烷，获得了黄色固体状的7-溴-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉。Mp. 120-122°C。MS(ISP): 292.2 (M+H)⁺。

实施例4.3

类似于实施例3.1，用7-溴-4-氯-2-甲基-喹唑啉(实施例5.1)和吡啶，获得了橙色油状的4-氮杂环庚烷-1-基-7-溴-2-甲基-喹唑啉。MS (ISP): 320.3 (M+H)⁺。

实施例4.4

类似于实施例3.1，用7-溴-4-氯-2-甲基-喹唑啉(实施例5.1)和氮杂环丁烷，获得了浅棕色固体状的4-氮杂环丁烷-1-基-7-溴-2-甲基-喹唑啉。Mp. 129-131°C。MS(ISP): 278.1 (M+H)⁺。

实施例4.5

类似于实施例3.1，用7-溴-4-氯-2-甲基-喹唑啉(实施例5.1)和二甲胺，获得了棕色固体状的(7-溴-2-甲基-喹唑啉-4-基)-二甲基-胺。Mp. 55-57°C。MS(ISP): 266.2 (M+H)⁺。

实施例4.6

类似于实施例3.1，用7-溴-4-氯-2-甲基-喹唑啉(实施例5.1)和正-丁胺，获得了米黄色固体状的(7-溴-2-甲基-喹唑啉-4-基)-丁基-胺。Mp. 133-135°C。MS(ISP): 294.2 (M+H)⁺。

实施例5.1

制备7-溴-4-氯-2-甲基-喹唑啉：

将含于0.48 ml N,N-二甲基苯胺的0.45 g的7-溴-2-甲基-3H-喹唑啉-4-酮的混悬液用1.41ml氯氧化磷(phosphorous oxychloride)处理，并在60°C下加热2小时。真空中蒸发反应混合物，用20 ml水吸收残余物，用10 ml饱和的含水碳酸氢钠中和，并用25 ml二氯甲烷萃取两次。用25ml水，25 ml盐水洗涤有机层，硫酸镁干燥并在真空中蒸发。通过在硅胶上用庚烷/乙酸乙酯2:1层析纯化残余物。获得了橙色固体状的0.288 g(59%)7-溴-4-氯-2-甲基-喹唑啉。Mp.>82 °C (dec)。MS(EI): 峰值位于 m/e:258(M+,37%),

221(100%), 179(9%)。

实施例5.2

制备4-氯-5-碘-2-甲基-喹啉

将25 g粗3-(3-碘-苯基氨基)-丁-2-烯酸乙酯(实施例7.1)迅速加入到25 ml沸腾的道氏热载体A中, 保持其内部温度在250℃以上。反应1.5小时后, 将混合物室温下冷却。过滤分离的固体, 并用50 ml二氯甲烷洗涤, 在真空中干燥以获得17.27 g(83.6%)7-碘-2-甲基-喹啉-4-醇和5-碘-2-甲基-喹啉-4-醇的混合物。

向17.27 g的上述产物中加入20 ml氯氧化磷。在室温下搅拌得到的混悬液2小时。将结晶的产物与50 ml无水的乙醚一起研磨并过滤。将滤饼悬浮于50 ml冰水中并浓缩, 加入氢氧化铵直至得到的混悬液永久地呈碱性。过滤产物, 用50 ml水洗涤, 并在真空中干燥。粗产品经在硅胶上用庚烷/乙酸乙酯2:1层析纯化后提供了米黄色固体状的7.1 g(41%)4-氯-7-碘-2-甲基-喹啉和4.26 g(23%)4-氯-5-碘-2-甲基-喹啉。Mp.98-100℃. MS(EI):峰值位于m/e:303(M⁺,100%), 176(100%), 140(21%)。

实施例5.3

类似于实施例5.1, 用6-溴-4-羟基-2-甲基-喹啉(Synthesis, 1987, 482-483), 获得了浅紫色固体状的6-溴-4-氯-2-甲基-喹啉。MS(EI):峰值位于m/e:256(M⁺,100%),220(13%),141(20%)。

实施例6.1

制备7-溴-2-甲基-3H-喹啉-4-酮:

在氩气气氛下, 在冰浴中, 向在无水的二甲基甲酰胺中0.81g 4-溴代邻氨基苯甲酸(J. Org. Chem. 1997, 62,1240-1256), 39 mg 4-(二甲氨基)吡啶和2.09 ml三乙胺的溶液在3℃下20分钟内逐滴加入0.69 ml乙酰氯。然后将反应混合物在90℃加热3小时, 在10分钟内分批添加1.08g碳酸铵, 在相同的温度下搅拌混合物1小时。冷却后, 将混合物倾倒在20ml水上, 并过滤沉淀, 用水洗涤, 并在真空中干燥以获得微棕色固体状的0.46 g(51%)粗7-溴-2-甲基-3H-喹啉-4-酮。Mp.>191℃(dec)。MS(EI):峰值位于m/e:240(M⁺,100%),223(14%), 197(18%)。

实施例7.1

制备3-(3-碘-苯基氨基)-丁-2-烯酸乙酯:

在安装以水分离器的回流冷凝器下沸腾含于65 ml苯中47.79 g 3-碘代苯胺, 27.7 ml乙酰乙酸乙酯和0.13 ml 37%盐酸的混合物。4小时后, 收集了4 ml水。在减压下去除溶剂并在真空中干燥残留的油。获得了浅棕色油状的3-(3-碘-苯基氨基)-丁-2-烯酸乙酯。MS(ISP): 332.1(M+H)⁺。

实施例8.1

用甲酸制备7-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉化合物:

向在1.2 ml二噁烷/二甲氧基乙烷1:1中的44 mg(0.15 mmol)7-溴-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉的溶液中加入在0.4 ml乙醇中的57 mg (0.375 mmol) 4-甲氧基-苯基-硼酸, 7 mg(0.007 mmol)二氯[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]-钯(II) 二氯甲烷加合物和0.6 ml 2M NaCO₃aq., 然后将混合物加热到85°C 12小时。过滤后, 用乙腈/水(甲酸)梯度洗脱的反向柱层析纯化混合物, 产生17 mg(35%)的标题化合物。MS m/e(%):320.4(M+H⁺,100)。

按照实施例8.1, 合成了其它的喹唑啉衍生物。结果汇于包含实施例8.2到实施例8.15的下述列表中。

分离的甲酸盐8.1-8.15每个可通过用碱处理转变成各自母体化合物。

实施例8.2-8.15每个已从7-溴-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉合成, 和包含在下表中的它们的各自硼酸或4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(dioxaborolan)-2-基-衍生物合成:

实施例	它们的硼酸或4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基-衍生物	产品名	MH ⁺ 实测值
8.2	4,4,5,5-四甲基-2-噻吩-3-基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷 (Lit.:WO 0027853A1)	2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-噻吩-3-基-喹唑啉; 与甲酸的化合物	296.4
8.3	[4(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二	[4-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基	405.5

	氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-氨基甲酸叔-丁酯 (Lit.:WO0119829A2, CSIRO, 分子科学, Clayton South VIC 3169, 澳大利亚)	-喹唑啉-7-基)-苯基]-氨基甲酸叔-丁酯; 与甲酸的化合物	
8.4	3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苄腈 (Lit.:WO9845265A1)	3-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基)-苄腈; 与甲酸的化合物	315.4
8.5	3,5-二氯-苯硼酸(市售)	7-(3,5-二氯-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基喹唑啉; 与甲酸的化合物	359.3
8.6	3-乙酰基苯基硼酸(市售)	1-[3-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基)-苯基]-乙酮; 与甲酸的化合物	332.4
8.7	4-三氟甲基苯基-硼酸(市售)	2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-(4-三氟甲基-苯基)-喹唑啉; 与甲酸的化合物	358.4
8.8	噻吩-2-硼酸(市售)	2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-噻吩-2-基-喹唑啉; 与甲酸的化合物	296.4
8.9	5-乙酰-2-噻吩硼酸(市售)	1-[5-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基)-噻吩-2-基]-乙酮; 与甲酸的化合物	338.4
8.10	5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶(Lit.:WO0027853A1)	7-(1H-吡啶-5-基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉	329.4
8.11	N-[2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-乙酰胺	N-[2-甲基-4-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基)-苯基]-乙酰胺; 与甲酸的	361.5

	(Lit.:WO0027853A1)	化合物	
8.12	3-硝基苯基硼酸(市售)	甲酸; 2-甲基-7-(3-硝基-苯基)-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉	335.4
8.13	3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯胺(WO9831688A1)	3-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基)-苯胺; 与甲酸的化合物	305.4
8.14	3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯酚(市售)	3-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基)-苯酚; 与甲酸的化合物	306.4
8.15	(3-三氟甲氧基)-苯硼酸(市售)	2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-(3-三氟甲氧基-苯基)喹唑啉; 与甲酸的化合物	374.4

实施例9.1

2- 甲基-7-苯基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉; 与甲酸的化合物:

向在1.2 ml二噁烷/二甲氧基乙烷1:1中的43 mg(0.13 mmol) 7-碘-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉溶液中加入39.6 mg(0.325 mmol)苯基硼酸, 6 mg(0.007 mmol)二氯[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]钯(II)二氯甲烷加合物和0.55 ml 2M Na₂CO₃aq., 将混合物加热至85°C 12小时。过滤后, 通过用乙腈/水(甲酸)梯度洗脱的反向柱层析纯化混合物, 产生25 mg(57%)的标题化合物。

MS m/e (%): 289.4 (MH⁺, 100)

按照实施例9.1, 合成了另外的喹唑啉衍生物。结果汇于包含实施例9.2-实施例9.39的下表2中。

用碱处理, 可将每种分离的甲酸酯9.1-9.39转变成各自的母体化合物。

从7-碘-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉和包含于下述原材料列表的它们各自的硼酸或4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基-衍生物合成实施例9.2-9.39。

实施例	它们的硼酸或4,,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基-衍生物	产品名	MH ⁺ 实测 值
9.2	4-乙基苯基硼酸(市售)	7-(4-乙基-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉; 与甲酸的化合物	317.4
9.3	3,4-二甲氧基苯基硼酸(市售)	7-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉; 与甲酸的化合物	349.4
9.4	2,6-二氟苯基硼酸(市售)	7-(2,6-二氟-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉; 与甲酸的化合物	325.4
9.5	2,4-二甲氧基苯基硼酸(市售)	7-(2,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉; 与甲酸的化合物	349.4
9.6	4-三氟甲基硼酸(市售)	2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-(4-三氟甲基-苯基)--喹啉; 与甲酸的化合物	357.4
9.7	4-(甲硫基)-苯基硼酸(市售)	2-甲基-7-(4-甲基硫烷基-苯基)-4-吡咯烷-1-基-喹啉; 与甲酸的化合物	335.5
9.8	2-甲氧基苯基硼酸(市售)	7-(2-甲氧基-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉; 与甲酸的化合物	319.4
9.9	3-乙氧基苯基硼酸(市售)	7-(3-乙氧基-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉; 与甲酸的化合物	333.4

9.10	3-乙酰氨基苯基硼酸(市售)	N-[3-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)-苯基]-乙酰胺; 与甲酸的化合物	346.4
9.11	4-三氟甲氧基硼酸(市售)	2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-(4-三氟甲氧基-苯基)-喹啉; 与甲酸的化合物	373.4
9.12	(3,4-亚甲二氧苯基)硼酸(市售)	7-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉; 与甲酸的化合物	333.4
9.13	苯并[B]呋喃-2-硼酸(市售)	7-苯并呋喃-2-基-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉; 与甲酸的化合物	329.4
9.14	苯并[B]噻吩-2-硼酸(市售)	7-苯并[b]噻吩-2-基-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉; 与甲酸的化合物	345.5
9.15	3-氯-4-氟苯基硼酸(市售)	7-(3-氯-4-氟-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉; 与甲酸的化合物	341.8
9.16	5-乙酰基-噻吩硼酸(市售)	1-[5-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)-噻吩-2-基]-乙酮; 与甲酸的化合物	337.5
9.17	3,4-二氯苯基硼酸(市售)	7-(3,4-二氯-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉; 与甲酸的化合物	358.3
9.18	2-氟苯基硼酸(市售)	7-(2-氟-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉; 与甲酸的化合物	307.4

9.19	1-萘硼酸(市售)	2-甲基-7-萘-1-基-4-吡咯烷-1-基-喹啉; 与甲酸的化合物	339.5
9.20	2-氯苯基硼酸(市售)	7-(2-氯-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉; 与甲酸的化合物	323.8
9.21	4-乙烯基苯基硼酸(市售)	2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-(4-乙烯基-苯基)-喹啉; 与甲酸的化合物	315.4
9.22	3,5-双(三氟甲基)苯基硼酸(市售)	7-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉; 与甲酸的化合物	425.4
9.23	3-甲氧基苯基硼酸(市售)	7-(3-甲氧基-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉; 与甲酸的化合物	319.4
9.24	3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯甲酸乙酯 (Lit.:WO0027853A1)	3-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)-苯甲酸乙酯; 与甲酸的化合物	361.5
9.25	4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯甲酸乙酯(市售)	4-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)苯甲酸乙酯; 与甲酸的化合物	361.5
9.26	2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯酚 (Lit.:WO0027853A1)	2-甲氧基-4-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)苯酚; 与甲酸的化合物	335.4
9.27	N-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-乙酰胺(市售)	N-[4-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)-苯基]-乙酰胺; 与甲酸的化合物	346.4

9.28	二甲基-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-胺 (Lit.:J.Org.Chem.2000,65,164-168)	二甲基-[4-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)-苯基]-胺; 与甲酸的化合物	332.5
9.29	3,5-二氯苯基硼酸(市售)	7-(3,5-二氯-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉; 与甲酸的化合物	358.3
9.30	2-萘硼酸(市售)	2-甲基-7-萘-2-基-4-吡咯烷-1-基-喹啉; 与甲酸的化合物	339.5
9.31	N-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯甲酰胺 (Lit.:WO9845265A1)	N-甲基-4-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)-苯甲酰胺; 与甲酸的化合物	346.4
9.32	3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯酚(市售)	3-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)-苯酚; 与甲酸的化合物	305.4
9.33	2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯酚 (Lit.:WO0027853A1)	2-甲氧基-5-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)-苯酚; 与甲酸的化合物	335.4
9.34	2,6-二甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-吡啶 (Lit.:WO9845265A1)	7-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉; 与甲酸的化合物	350.4
9.35	2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯酚(Lit.:WO0027853A1)	2-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)-苯酚; 与甲酸的化合物	305.4

9.36	4,4,5,5-四甲基-2-(4-苯氧基-苯基)-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷 (Lit.:WO0027853A1)	2-甲基-7-(4-苯氧基-苯基)-4-吡咯烷-1-基-喹啉; 与甲酸的化合物	381.5
9.37	2-(2,6-二氯-苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧杂硼杂环戊烷 (Lit.:J.Chromatogr.1979,186,307-316)	7-(2,6-二氯-苯基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉; 与甲酸的化合物	358.3
9.38	3-三氟甲氧基硼酸(市售)	2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-(3-三氟甲氧基-苯基)-喹啉; 与甲酸的化合物	373.4
9.39	2-三氟甲氧基硼酸(市售)	2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-(2-三氟甲氧基-苯基)-喹啉; 具有甲酸的化合物	373.4

实施例A

式I的化合物可以以本身已知的方式用作生产下述组分的片剂的活性成分:

	每片
活性成分	200 mg
微晶纤维素	155 mg
玉米淀粉	25 mg
滑石	25 mg
羟基丙基甲基纤维素	<u>20 mg</u>
	425 mg

实施例B

式I的化合物可以以本身已知的方式用作生产下述组分的胶囊的活性成分：

	每胶囊
活性成分	100.0 mg
玉米淀粉	20.0 mg
乳糖	95.0 mg
滑石	4.5 mg
硬脂酸镁	0.5 mg
	220.0 mg

实施例C

可以常规方式制造包含下述成分的片剂：

成分	每片
式I的化合物	10.0-100.0 mg
乳糖	125.0 mg
玉米淀粉	75.0 mg
滑石	4.0 mg
硬脂酸镁	1.0 mg

实施例D

可以常规方式制造包含下述成分的胶囊：

成分	每胶囊
式I的化合物	25.0 mg
乳糖	150.0 mg
玉米淀粉	20.0 mg
滑石	5.0 mg

实施例E

注射溶液可具有下述组分：

式I的化合物	3.0 mg
明胶	150.0 mg
苯酚	4.7 mg
注射用水	加1.0 ml