

發明專利說明書 200400032

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92102218 ※IPC分類：A61K31/4709
C07D217/02
※申請日期：92.1.30

壹、發明名稱

(中文) 作為 NPY 拮抗劑之喹啉衍生物
(英文) QUINOLINE DERIVATIVES (N) AS NPY ANTAGONISTS

貳、發明人 (共 5 人)

發明人 1 (如發明人超過一人，請填說明書發明人續頁)

姓名：(中文) 帕崔席歐 馬泰

(英文) PATRIZIO MATTEI

住居所地址：(中文) 瑞士里恩市登恩里路 33 號

(英文) DOERNLIWEG 33, CH-4125 RIEHEN, SWITZERLAND

國籍：(中文) 瑞士 (英文) SWITZERLAND

參、申請人 (共 1 人)

申請人 1 (如申請人超過一人，請填說明書申請人續頁)

姓名或名稱：(中文) 瑞士商赫孚孟拉羅股份公司

(英文) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

住居所或營業所地址：(中文) 瑞士貝士勞市格蘭山查街 124 號

(英文) 124 GRENZACHERSTRASSE, CH-4070 BASLE, SWITZERLAND

國籍：(中文) 瑞士 (英文) SWITZERLAND

代表人：(中文) 1. 菲杜林 克勞士納 2. 丹尼斯 史崔柏

(英文) 1. FRIDOLIN KLAUSNER 2. DENISE STREBEL

發明人 2

姓名：(中文) 偉納 謬勒

(英文) WERNER MUELLER

住居所地址：(中文) 瑞士艾許市奧加頓 10 號

(英文) IM AUGARTEN 10, CH-4147, AESCH, SWITZERLAND

國籍：(中文) 瑞士

(英文) SWITZERLAND

發明人 3

姓名：(中文) 偉納 奈德哈特

(英文) WERNER NEIDHART

住居所地址：(中文) 法國哈根塔巴斯市史丹勒路 9 號

(英文) 9 RUE DU STEINLER, F-68220 HAGENTHAL LE BAS,
FRANCE

國籍：(中文) 德國

(英文) GERMANY

發明人 4

姓名：(中文) 馬提阿斯 漢理許 奈特高芬

(英文) MATTHIAS HEINRICH NETTEKOVEN

住居所地址：(中文) 德國格蘭薩偉倫市班德路 10 號

(英文) BANDWEG 10, D-79639 GRENZACH-WYHLEN,
GERMANY

國籍：(中文) 德國

(英文) GERMANY

發明人 5

姓名：(中文) 菲利浦 富利格

(英文) PHILIPPE PFLIEGER

住居所地址：(中文) 法國許沃班市維諾博路 1 號

(英文) 1 RUE DU VIGNOBLE, F-68130, SCHWOBEN, FRANCE

國籍：(中文) 法國

(英文) FRANCE

捌、聲明事項

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為：_____

☒ 本案已向下列國家（地區）申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家（地區）；申請日期；申請案號 順序註記】

1. 歐洲專利機構； 2002 年 02 月 04 日； 02001967.5

2. _____

3. _____

☒ 主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1. 歐洲專利機構； 2002 年 02 月 04 日； 02001967.5

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

6. _____

7. _____

8. _____

9. _____

10. _____

☐ 主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

(1)

玖、發明說明

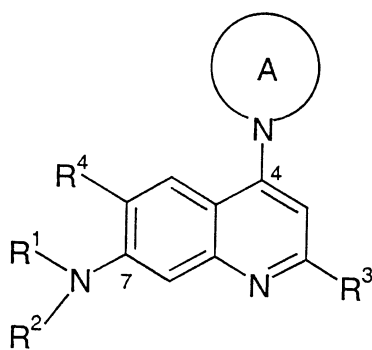
(發明說明應敘明：發明所屬之技術領域、先前技術、內容、實施方式及圖式簡單說明)

技術領域

本發明係有關用為神經肽 Y(NPY) 受體配位體，特別是神經肽 Y(NPY) 拮抗劑之新穎喹啉衍生物。

先前技術

本發明尤其有關下式化合物及其醫藥上可接受之鹽及酯：



(I)

式中

R^1 與 R^2 分別選自 H、烷基、環烷基、環烷烷基、烷羰基、環烷羰基、環烷烷羰基、芳基、芳烷基、芳羰基、芳烷羰基、烷氧烷基、羥烷基、雜環基、雜環烷基、雜環羰基、雜環烷羰基、碳環基、碳環烷基、胺基、烷基-SO₂-、芳基-SO₂-、雜環基-SO₂-或胺基-SO₂-或 R^1 與 R^2 與彼等所連接之 N 原子一起形成 5-至 10-員雜環視情況含選自 N 或 O 之第二個雜原子，其中雜環視情況以一個以上之分別選自烷基與烷氧基之取代基取代；
 R^3 為 H、烷基、胺基或鹵素；

R^4 為 H、鹵素、雜環基、胺基或烷基；

A 為含 N 原子之 5 至 7 員飽和雜環，其連接於喹啉環且視情況之第二個雜原子係選自 O、S 或 N，其中 A 環視情況由 1 至 3 個分別選自烷基、烷氧基、羥基、胺基、乙醯胺基、氰基、羧烷基、烷氧烷基、環烷烷氧基及環烷烷氧烷基之取代基取代。

式 I 化合物及其醫藥上可接受之鹽及酯為新穎的且具有價值之藥理性質。彼等為神經肽配位體，例如神經肽受體拮抗劑，特定言之，彼等為選擇性神經肽 Y₅ 受體拮抗劑。

神經肽 Y 為 36 個胺基酸之肽，廣分佈於中樞與周圍神經系統。此肽透過其各種受體亞型媒介，許多生理作用。於動物中之研究顯示神經肽 Y 很有效地刺激食物攝食，且已證明神經肽 Y₅ 受體之活化致成攝食過度及降低熱之產生。因此，於 Y₅ 受體亞型拮抗神經肽 Y 之化合物，代表治療飲食失常如肥胖及攝食過度之方法。

本方法係針對醫藥干涉引發體重減輕或防止體重增加。此藉由干擾由已證明控制食物攝食之重要大腦區之下視丘所媒介之食慾控制而達成。於此，已證明神經肽 Y (NPY) 為於數種動物物種中攝食食物之最後之中樞介體中之一。增加 NPY 含量造成相當大之食物攝食。已描述各種神經肽 Y (NPY) 受體於食慾控制及體重增加上扮演重要角色。干擾此等受體可能降低食慾，結果使體重增加。體重之降低及長期維持亦對反面有關之危險因子如關節炎、心

血管病、糖尿病及腎衰竭具有利之結果。

於是，式 I 化合物、其鹽及酯，可用於預防或治療關節炎、心血管病、糖尿病、腎衰竭，且尤其是飲食失常及肥胖。

發明內容

本發明之目的為式 I 化合物及其前述之鹽及酯本身；彼等之用為治療上具活性之物質；製造該化合物、中間物、醫藥組合物、含該化合物、其醫藥上可接受之鹽與酯之藥劑之藥劑；該等化合物、鹽及酯供預防及/或治療疾病，尤其是治療或預防關節炎、心血管病、糖尿病、腎衰竭且尤其是飲食失常及肥胖之用途。

於本說明書中，用詞"烷基"單用或併用，意指具 1 至 8 個 C 原子之直鏈或支鏈烷基，較佳地為具 1 至 6 個 C 原子之直鏈或支鏈烷基，且特佳地為具 1 至 4 個 C 原子之直鏈或支鏈烷基。直鏈及分支之 C_1 - C_8 烷基之實例為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、異構戊基、異構己基、異構庚基及異構辛基，較佳為甲基及乙基，最佳為甲基。

用詞"環烷基"單用或併用，意即具 3 至 8 個 C 原子之環烷基，較佳為具 3 至 6 個 C 原子之環烷基。 C_3 - C_8 環烷基之實例為環丙基、甲基-環丙基、二甲基環丙基、環丁基、甲基-環丁基、環戊基、甲基-環戊基、環己基、甲基-環己基、二甲基環己基、環庚基及環辛基，較佳為環丙基，尤其是環戊基。

用詞"烷氧基"單用或併用，意即式烷基-O-之基，其中之用詞"烷基"具前所指定之意義，如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基、2-羥基乙氧基、2-甲氧基乙氧基，較好為甲氧基及乙氧基，最佳為甲氧基。

用詞"芳基"單用或併用，意指苯基或萘基，較佳為苯基視情況帶有一個以上，尤其1至3個取代基，各分別選自鹵素、三氟甲基、胺基、烷基、烷氧基、芳氧基、烷羰基、氰基、胺甲鹽基、烷氧胺甲鹽基、亞甲二氧基、羧基、烷氧羰基、胺羰基、烷胺羰基、二烷胺羰基、羥基、硝基等。芳基較好為苯基之較佳取代基分別選自鹵素、三氟甲基、烷基、烷氧基、氰基及硝基。芳基之實例為苯基、氰苯基、甲氧苯基、氰苯基及甲苯基。

用詞"芳烷基"單用或併用，意指如前所定義之烷基或環烷基，其以1個以上，較好1或2個，尤佳為1個芳基取代，其中之用詞芳基如前所定義。實例為-苄基、以羥基、烷氧基或鹵素，較好為氟取代之-苄基。

用詞"雜環基"單用或併用，意即飽和、部份不飽和或芳族之4-至10-員雜環，其含1個以上，較好為1或2個選自N、O及S之雜原子，其中O尤其是N為佳。若須要，其可於1個以上之C原子上，由鹵素、烷基、烷氧基、酮基、烷氧烷基、羥烷基等取代，及/或於二級N原子(亦即-NH-)上，由烷基、環烷基、芳烷氧羰基、烷鹽基、苯基或苯烷基取代，或於三級N原子(亦即=N-)上，由氧陰離子、鹵素、烷

基、環烷基取代，且以烷氧基為佳。此等雜環等之實例為吡啶基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基、哌嗪基、3,4-二氫-1H-異喹啉基、噻吩基及氮雜莖基(azepanyl)，其中此等環各可視情況由1個以上，較好1個分別選自烷基及鹵素之取代基取代。特佳為吡咯啶基、吡啶基、呋喃基、噻吩基及氮吡啶基。

用詞"碳環基"單用或併用，意指部分不飽和之4至10員碳環，其中視情況地，1個以上之C原子由鹵素、烷基、環烷基、烷氧基、酮基、芳基取代，以烷基為佳。碳環基之實例為氫茛基。

用詞"胺基"單用或併用，意即經由N原子鍵結於一級、二級或三級胺基，而二級胺基帶一烷基或環烷基取代基及三級胺基帶2個類似或不同烷基或環烷基取代基，或2個N取代基一起形成一環，如-NH₂、甲胺基、乙胺基、二甲胺基、二乙胺基、甲基-乙胺基、吡咯啶基及N-六氫吡啶基。尤佳為一級胺基。

用詞"環烷烷基"單用或併用，意即以一個以上，較佳地一個環烷基取代之烷基，其中之用詞烷基及環烷基具前面所指定之意義。

用詞"環烷烷羰基"單用或併用，意即環烷烷基-C(O)-基，其中之環烷烷基定義如前。

用詞"環烷烷氧基"單用或併用，意即以一個以上，較好為一個環烷基取代之烷氧基，其中之用詞烷氧基及環烷基具前面所指定之意義。

用詞"環烷烷氧烷基"單用或併用，意即以一個以上，較好為一個環烷烷氧基取代之烷基，其中之用詞烷基及環烷烷氧基具以前所指定之意義。

用詞"雜環烷羰基"單用或併用，意即雜環烷基-C(O)-基，其中之雜環烷基之定義如前。

用詞"芳烷羰基"單用或併用，意即芳烷基-C(O)-基，其中之芳烷基定義如前。

用詞"烷羰基"單用或併用，意即烷基-C(O)-基，其中用詞烷基具前面所指定之意義。

用詞"環烷羰基"單用或併用，意即環烷基-C(O)-基，其中用詞環烷基具前面所指定之意義。

用詞"芳羰基"單用或併用，意即芳基-(CO)-基，其中用詞具前面指定之意義。

用詞"烷氧烷基"單用或併用，意即以一個以上，較佳地一個烷氧基取代之烷基，其中用詞烷基及烷氧基具前面所指定之意義。

用詞"羧烷基"單用或併用，意即以一個以上，較佳地一個羧基取代之烷基，其中用詞烷基及羧基具前面所指定之意義。

用詞"雜環烷基"單用或併用，意即以一個以上，較佳地一個雜環基取代之烷基，其中用詞烷基及雜環基具前面指定之意義。

用詞"雜環羰基"單用或併用，意即雜環基-(CO)-基，其中用詞雜環基具前面指定之意義。

用詞"碳環烷基"單用或併用，意即以一個以上，較佳地一個碳環基取代之烷基，其中用詞烷基及碳環基具前面指定之意義。

用詞"鹵素"意即F、Cl、Br或I，且較佳地為F、Cl或Br，尤其是Cl。

用詞"氰基"單用或併用，意即-CN基。

用詞"硝基"單用或併用，意即-NO₂基。

用詞"羥基"單用或併用，意即-OH基。

用詞"羰基"單用或併用，意即-C(O)-基。

式I化合物之醫藥上可接受之鹽之實例為與生理上可相容之礦酸如鹽酸、硫酸或磷酸之鹽；或與有機酸如甲磺酸、甲酸、乙酸、三氟乙酸、檸檬酸、富馬酸、馬來酸、酒石酸、琥珀酸、水楊酸及草酸之鹽。較佳為鹽酸鹽。具自由態羧基之式I化合物亦可與生理上可相容之鹼形成鹽。此等鹽之實例為鹼金屬、鹼土金屬、銨與烷銨鹽如Na、K、Ca或四甲銨鹽。式I化合物亦可以兩性離子存在。

式I化合物亦可媒合，例如水合。媒合可於製造過程中產生，或可發生，例如由於最初之無水式I化合物之吸濕性質(水合)之結果。用詞醫藥上可接受之鹽，亦包括醫藥上可使用之媒合物。

用詞式I化合物之醫藥上可接受之酯，意即通式(I)化合物可於官能基上衍生化，提供活體內可轉化成親代化合物之衍生物。此等化合物之實例包括生理上可接受且代謝上不穩定之酯衍生物，如甲氧甲基酯、甲硫甲基酯及三甲基

乙醯氧甲基酯。另外地，通式(I)化合物之任何生理上可接受之同等物，類似於可於活體內產生通式(I)之親代化合物之代謝上不穩定之酯，皆於本發明之範圍內。

更詳細言之，例如，可將根據式I化合物之COOH基酯化。合宜之酯之實例為烷基及芳烷基酯。甲基、乙基、丙基、丁基及-苄基酯為較佳之酯。甲基及乙基酯尤佳。醫藥上可用之酯之另外實例為式I化合物，可將其中之羥基酯化。此等酯之實例為甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、異丁酸酯、戊酸酯、2-甲基丁酸酯、異戊酸酯及N,N-二甲胺基乙酸酯。較佳之酯為乙酸酯及N,N-二甲胺基乙酸酯。

用詞"脂肪酶抑制劑"係指能抑制脂肪酶之作用之化合物，例如胃及胰脂酶。例如述於美國專利第4,598,089號之奧列司他(Orlistat)及利普斯汀(lipstatin)為脂肪酶之強力抑制劑。利普斯汀為微生物源之天然產物，而奧列司他為利普斯汀氫化之結果。其他脂肪酶抑制劑包括通常稱為胖克力辛(panclicins)之一類化合物。胖克利辛為奧列司他之類似物(Mutoh et al, 1994)。用詞"脂肪酶抑制劑"意指聚合物結合之脂肪酶抑制劑例如述於國際專利申請案WO 99/34786節鐵製藥(Geltex Pharmaceuticals)公司)。此等聚合物之特徵在於彼等以一個以上之抑制脂肪酶之基取代。用詞"脂肪酶抑制劑"亦包含此等化合物之醫藥上可接受之鹽。用詞"脂肪酶抑制劑"較好指奧列司他。

奧列司他為已知用於控制或預防肥胖及高脂血症之化合物。參見美國專利第4,598,089號(1986年7月1日公告)，

其亦揭示製造奧列司他之方法，及美國專利第6,004,996號，其揭示適當之醫藥組合物。另外，合宜之醫藥組合物述於例如國際專利申請案WO 00/09122及WO 00/09123。製備奧列司他之另外方法揭示於歐洲專利申請案公告第185,359、189,577、443,449及524,495號。

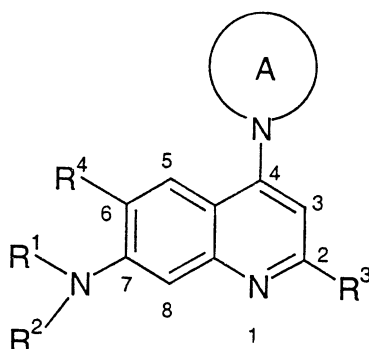
奧列司他較好每天口服60至720毫克，分成2至3次劑量。較佳地，其中投與患者每天180至360毫克，最佳360毫克之脂肪酶抑制劑，較好分成每天2，或特別地3次之劑量。患者較好為肥胖或超重之人，亦即具體重指數25以上之人。一般，較好於攝食含脂肪之餐約1或2小時內，投與脂肪酶抑制劑。一般，對於投與如上所定義之脂肪酶抑制劑，較好投與具強的肥胖家族史且體重指數為25以上之人。

奧列司他可以習用口服組合物投與人，如錠劑、塗膜錠、硬及軟明膠膠囊、乳液或懸浮液。可用於錠劑、塗膜錠、糖球及硬明膠膠囊之載劑實例為乳糖、其他之糖及糖醇如山梨醇、甘露醇、麥芽糊精或其他充填劑；界面活性劑如十二硫酸鈉、Brij 96或吐恩(Tween)80；崩散劑如乙醇酸澱粉鈉、玉米澱粉或其衍生物；聚合物如普維酮(povidone)、克羅斯普維酮(crospovidone)；滑石；硬脂酸或其鹽及類似物。供軟明膠膠囊用之合宜載劑為例如植物油、蠟、脂肪、半固體及液體多元醇及類似物。而且，醫藥製劑可含防腐劑、增溶劑、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、甘味劑、著色劑、矯味劑、變化滲透壓之鹽、緩衝劑、塗

布劑及抗氧化劑。彼等亦可含其他治療上有用之物質。調配物可以方便地以單位劑量型式存在，且可由任何已知於製藥技藝之方法製備。較佳地，奧列司他依照分別示於實例及美國專利第 6,004,996 號中之調配物投與。

式 I 化合物可含數個不對稱中心，且可以光學上為純的對掌異構物、對掌異構物之混合物如外消旋物、光學上為純的非對掌異構物、非對掌異構物之混合物、非對掌異構物之外消旋物或非對掌異構物之外消旋物之混合物之形式存在。

於本申請案中所用之命名中，喹啉環之環原子編號如下：



式中， R^3 連接於 2 位， R^4 連接於 6 位。

較佳的為式 I 化合物及醫藥上可接受之鹽。尤佳為式 I 化合物。

另外較佳為式 I 化合物，其中
 R^1 與 R^2 分別選自 H、烷基、環烷基、環烷烷基、烷羰基、
 環烷羰基、芳基、芳烷基、芳羰基、烷氧烷基、羧烷
 基、雜環基、雜環烷基、雜環羰基、碳環基、碳環烷

基、胺基、烷基-SO₂-、芳基-SO₂-、雜環基-SO₂-或胺基-SO₂-或R¹與R²與N彼等所連接之N原子一起形成5-至10-員雜環，其視情況含有選自N或O之第二個雜原子，其中之雜環視情況以一個以上分別選自烷基及烷氧基之取代基取代；及

A為5-至7-員飽和雜環，含連接於喹啉環之N原子及視情況含選自O、S或N之第二雜原子，其中A環視情況由1至3個分別選自烷基、烷氧基、羥基、胺基、乙醯胺基、氰基、羥烷基及烷氧烷基之取代基取代。

較佳為根據式I中R³為H或烷基之化合物。較佳為式I化合物中R³為H者。另外較佳化合物為其中之R³為烷基者。尤佳為式I中R³為甲基者。

亦佳之式I化合物為其中R⁴為H或烷基。另外較佳為式I化合物中R⁴為H或甲基。尤佳者為根據式I化合物，其中R⁴為H。

本發明之另外較佳方面，為根據式I化合物，其中之R⁴為胺基，尤其是吡咯啉基。

亦佳者為根據式I化合物，其中A為吡咯啉或氮雜莖(azepane)視情況以烷基、烷氧烷基或羥烷基取代。特佳為式I化合物，其中A為視情況以羥甲基或甲氧甲基取代之吡咯啉。

較佳為式I化合物，其中A為吡咯啉或氮雜莖，視情況以烷基、烷氧烷基、羥烷基或烷氧基取代。

另外較佳為根據式I化合物，其中之A為吡咯啉或氮雜

草，視情況以烷基、烷氧基、烷氧烷基或羥烷基取代。特佳為式I化合物，其中A為視情況以羥甲基、甲氧甲基、甲氧基或乙氧基取代之吡咯啉。

本發明之另外較佳方面為根據式I化合物，其中 R^1 與 R^2 中之一為H或烷基，而另一者分別選自烷基、環烷基、環烷烷基、烷羰基、環烷羰基、苯基、萘基、苯烷基、萘烷基、苯羰基、烷氧烷基、羥烷基、噻吩基、吡啶基、呋喃基、噻吩烷基、吡啶烷基、呋喃烷基、噻吩羰基、吡啶羰基、呋喃烷基、氫茛基、碳環烷基、胺基、烷基-SO₂-、芳基-SO₂-、噻吩基-SO₂-、吡啶基-SO₂-、呋喃基-SO₂-、或胺基-SO₂-，及其中苯基及萘基視情況以1至3個分別選自烷基、氰基、鹵基、烷氧基及三氟甲基之取代基取代，或 R^1 及 R^2 與彼等所連接之N原子一起形成氮雜草-、3,4-二氫-1H-異喹啉-、哌啶-、吡咯啉-或嗎啉環，視情況以1至3個分別選自烷基及烷氧基之取代基取代。

較佳為式I化合物，其中 R^1 與 R^2 中之一為H或甲基，另一者分別選自烷羰基、環烷羰基、氰苯基、烷氧苯基、氰苯羰基、氟苯羰基、噻吩烷基、吡啶羰基、呋喃羰基、烷基-SO₂-、吡啶基-SO₂-、吡啶基及環烷羰基。

本發明之特佳方面為式I化合物，其中 R^1 與 R^2 中之一為H或甲基，而另一者分別選自烷羰基、環烷羰基、氰苯基、烷氧苯基、氰苯羰基、氟苯羰基、噻吩烷基、噻吩羰基、呋喃羰基、烷基-SO₂-及吡啶基-SO₂-。

較佳為式I化合物，其中 R^1 與 R^2 中之一為H。特佳為其中

之 R^1 與 R^2 中之一為 H，而另一者不為 H。

較佳之式 I 化合物實例為：

1. (R)-N-[4-(2-甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-丙醯胺；
2. (2-甲氧-乙基)-甲基-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-醯胺；
3. (R)-環丙基甲基-[4-(2-甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-醯胺；
4. (R,S)-環丙基甲基-[2-甲基-4-(2-甲基-吡咯啉-1-基)-喹啉-7-基]-醯胺；
5. (S)-N-[4-(2-羥甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-2,2-二甲基-丙醯胺；
6. 環丙羧酸(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-醯胺；
7. 環丙基甲基-(4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-醯胺；
8. 2,2-二甲基-N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-丙醯胺；
9. 環丁羧酸(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-醯胺；
10. (2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-吡啶-3-基-醯胺；
11. (2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-苯-胺；
12. 4-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基胺基)-苄腈；
13. N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-丙醯胺；
14. 3-甲基-N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-丁醯胺；
15. (2-甲氧基乙基)-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-

胺；

16. 異丁基-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺；

17. 呋喃-2-羧酸(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-醯胺；

18. N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-煙醯胺；

19. (2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-(2-三氟甲-苄基)-胺；

20. (2,3-二甲基-苄基)-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺；

21. [2-(2-氯苄基)-乙基]-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺；

22. 環丙基甲基-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺；

23. (2,2-二甲基-丙基)-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺；

24. 氫茛-1-基-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺；

25. 甲基-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-苯胺；

26. 4-[(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基胺基)-甲基]-苄腈；

27. (4-氟-苄基)-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺；

28. 4-氟基-N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-苯醯胺；

29. (2-甲氧-苄基)-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺；

30. (2,6-二氟-苄基)-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-

胺；

31. 二苯甲基-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺；
32. 乙基-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-吡啶-4-基甲-胺；
33. 呋喃-2-基甲基-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺；
34. (2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-噻吩-2-基甲-胺；
35. 7-氮雜草-1-基-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉；
36. 2-氟-N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-苯醯胺；
37. 4-甲氧基-N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-苯醯胺；
38. 4-氟-N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-苯醯胺；
39. N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-異煙醯胺；
40. (4-氮雜草-1-基-2-甲基-喹啉-7-基)-(4-三氟甲基-苄基)-胺；
41. (2-甲基-苄基)-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺；
42. (3,5-二甲基-苄基)-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺；
43. (4-氮雜草-1-基-2-甲基-喹啉-7-基)-吡啶-3-基甲胺；
44. (2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-茶-1-基甲胺；
45. [1-(4-氯-苯基)-乙基]-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺；
46. N-(2-甲基-4,6-二-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-乙醯胺鹽酸鹽；

47. 2-甲基-4,6-二-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基胺；鹽酸鹽；
48. (4-甲-苄基)-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺；
49. 甲基-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-吡啶-3-基甲胺；
50. (3-甲氧-苄基)-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺；
51. (2,4-二氟-苄基)-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺；
52. (4-甲氧-苄基)-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺；
53. (2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-吡啶-4-基甲胺；
54. 7-(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉；
55. (2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-(4-三氟甲-苄基)-胺；
56. (2-氯-苄基)-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺；
57. (2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-吡啶-3-基甲胺；
58. (4-氯-苄基)-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺；
59. 2-甲基-7-哌啶-1-基-4-吡咯啉-1-基-喹啉；
60. 2-甲基-4,7-二-吡咯啉-1-基-喹啉；
61. 2-甲基-7-嗎啉-4-基-4-吡咯啉-1-基-喹啉；
62. (2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-(3-甲基-噻吩-2-基甲基)-胺；
63. (S)-N-[4-(2-羥甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-

基]-煙醯胺；

64. N-甲基-N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-煙醯胺；
65. (S)-呋喃-2-羧酸-[4-(2-羥甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-醯胺；
66. N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-甲磺醯胺；
67. 4-甲基-N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-苯磺醯胺；
68. 吡啶-3-磺酸(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-醯胺；
69. 5-氯-噻吩-2-磺酸(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-醯胺及
70. N-甲基-N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-苯磺醯胺；
71. (2-氯-吡啶-3-基)-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺；
72. (R)-4-[4-(2-甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基胺基]-苄腈；
73. (R)-4-氰基-N-[4-(2-甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基胺基]-苯醯胺；
74. (R)-N-[4-(2-甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-乙醯胺；
75. (R)-4-氟-N-[4-(2-甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-苯醯胺；

76. (S)-4-[4-(2-羥甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基胺基]-苄腈；
77. (S)-{1-[2-甲基-7-(吡啶-3-基胺基)-喹啉-4-基]-吡咯啉-2-基}-甲醇；
78. (S)-呋喃-2-羧酸-[4-(2-羧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-醯胺；
79. (S)-{1-[7-(2-氯-吡啶-3-基胺基)-2-甲基-喹啉-4-基]-吡咯啉-2-基}-甲醇；
80. (S)-環丙羧酸-[4-(2-羥甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-醯胺；
81. (S)-4-氟基-N-[4-(2-羥甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-苯醯胺；
82. (S)-4-氟-N-[4-(2-羥甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-苯醯胺；
83. (S)-[4-(3-甲氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-吡啶-3-基-胺；
84. (S)-N-[4-(3-甲氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-煙醯胺；
85. (S)-N-[4-(3-甲氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-丙醯胺；
86. (S)-4-氟基-N-[4-(3-甲氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-苯醯胺；
87. (S)-環丙羧酸-[4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-醯胺；

88. (S)-呋喃-2-羧酸-[4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-醯胺；
89. (S)-4-[4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基胺基]-苄腈；
90. (S)-N-[4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-煙醯胺；
91. (S)-N-[4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-吡啉-3-基-胺；
92. (S)-N-[4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-丙醯胺；
93. (S)-N-[4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-4-氟-苯醯胺；
94. (S)-4-氟基-N-[4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-苯醯胺；
95. (S)-N-[4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-2,2-二甲基-丙醯胺；
96. (S)-2-(4-氟-苯基)-N-[4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-乙醯胺；
97. (S)-N-[4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-2-吡啉-2-基-乙醯胺；
98. (S)-N-[4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-2-(4-甲氧-苯基)-乙醯胺；
99. (S)-N-[4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-2-(3-三氟甲苯基)-乙醯胺；

100. (S)-4-[4-(3-甲氧基-甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氨基]-苄腈；
101. (S)-(4-氟-苯基)-[4-(2-甲氧基-甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-胺；
102. (S)-[4-(2-甲氧基-甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-吡啶-3-基-胺；
103. (S)-環丙羧酸-[4-(2-甲氧基-甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-醯胺；
104. (S)-N-[4-(2-甲氧基-甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-2,2-二甲基-丙醯胺；
105. (S)-環丙基甲基-[4-(2-甲氧基-甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-胺；
106. (S)-N-[4-(2-甲氧基-甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-丙醯胺；
107. (S)-4-氟基-N-[4-(2-甲氧基-甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-苯醯胺；
108. (S)-[4-(2-乙氧基-甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-(4-氟-苯基)-胺；
109. (S)-[4-(2-乙氧基-甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-吡啶-3-基-胺；
110. (S)-呋喃-2-羧酸-[4-(2-乙氧基-甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-醯胺；
111. (R/S)-4-[4-(2-甲基-吡咯啉-1-基)-喹啉-7-基氨基]-苄腈；

112. (S)-4-[4-(2-環丙基甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基胺基]-苄腈；

113. (S)-4-[4-(2-環丙基甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-吡啉-3-基-胺；

114. (R)-4-氰基-N-[4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-苯醯胺；

115. (S)-N-[4-(3-環丙基甲氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-煙醯胺；

116. 呋喃-2-羧酸(2,6-二甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-醯胺；及

117. N-(2,6-二甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-丙醯胺。

特佳之式I化合物之實例為：

環丙羧酸-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-醯胺；

2,2-二甲基-N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-丙醯胺；

4-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基胺基)-苄腈；

3-甲基-N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-丁醯胺；

異丁基-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺；

N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-煙醯胺；

(2,2-二甲基-丙基)-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺；

4-氰基-N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-苯醯胺；

(2-甲氧-苄基)-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺；

(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-噻吩-2-基甲胺；

4-氟-N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-苯醯胺；
N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-異煙醯胺；
(S)-N-[4-(2-羥甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-煙醯胺；
N-甲基-N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-煙醯胺；
(S)-呋喃-2-羧酸-[4-(2-羥甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-醯胺；
N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-甲磺醯胺；
吡啶-3-磺酸-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-醯胺；
(R)-4-[4-(2-甲氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基胺基]-苄腈；
(S)-4-[4-(2-羥甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基胺基]-苄腈；
(S)-[4-(3-甲氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-吡啶-3-基-胺；
(S)-環丙羧酸[4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-醯胺；
(S)-4-[4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基胺基]-苄腈；
(S)-[4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-吡啶-3-基-胺；
(S)-N-[4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-丙醯胺；
(S)-環丙羧酸[4-(2-甲氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹

啉-7-基]-丙醯胺；

呋喃-2-羧酸(2,6-二甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-醯胺；及

N-(2,6-二甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-丙醯胺。

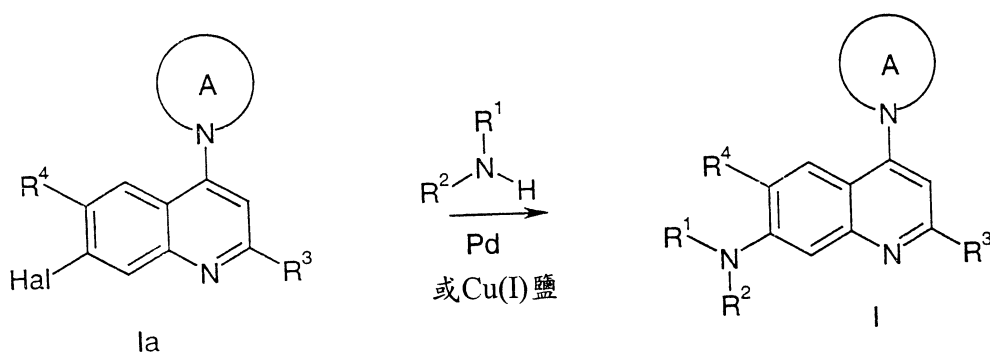
製造式I化合物之方法為本發明之目的。

用於下面製程說明中之取代基及指標，除非另有指示，具上面指定之意義。

通式I化合物之製得可依圖式1，自式Ia化合物(Hal意即Cl，Br或I)(含有依上面定義之R³與R⁴取代基及A)藉由Pd催化之偶聯反應，於布氏(Buchwald)條件下，自對應之胺或醯胺磺醯胺以例如Pd(OAc)₂為觸媒，BINAP(2,2-雙(二苯膦基)-1,1-二萘基)或咕膦(Xanthphos)為螯合膦配位子，或以其他之鈀觸媒如SK-CC01-A(商業上得自索維亞(Solvias)，及以NaOtBu或碳酸鈣為鹼，於溶媒如甲苯或二噁烷中，及於提高溫度下反應(S.L. Buchwald in: J. Am. Chem. Soc. 1996, p. 10333, Acc. Chem Res. 1998, p 805, Org Lett., 2000, 2, 1104)。

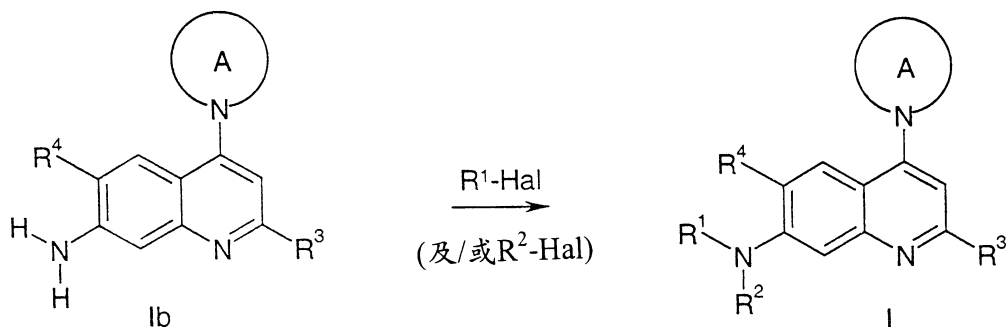
替代地，偶聯可經由烏爾曼(Ullman)-型反應達成，例如以氯化亞銅或碘化亞銅於如二噁烷或DMF之溶媒中，於類似於由J.A. Ragan所述之方法(Synthesis 1998, p 1599)及最近由S. L. Buchwald(J. Am. Chem. Soc., 2001, 7727)所述之方法。

圖式 1



替代地，式 I 化合物可自 Ib 製得，依照圖式 2 藉由適當之烷基化反應順序，以對應之烷基鹵化物，於鹼如 NaH 之存在下，於 THF 或 DMSO 中，或藉使用布氏型 Pd 催化之 C/N 鍵形成反應或烏爾曼型偶聯，對於其中 R^1 ， R^2 等於芳基及雜芳基之情形，以上述之芳基及雜芳基胺)。 R^1 ， R^2 等於烷基、芳基、雜環基、芳基-、雜芳基-或磺基之化合物，可自 Ib 製備，經由自對應之鹵基鹵化物或磺基鹵化物於鹼如 DMAP 三乙胺之存在下，於溶媒如 THF 或 DMF 或 CH_2Cl_2 中之鹵化(或磺化)反應。圖式 2 中之 Hal 意即 Cl、Br 或 I。

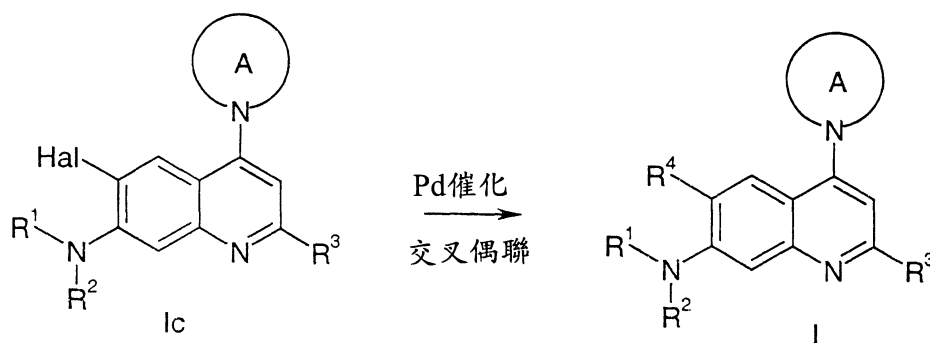
圖式 2



另外之替代法由具有已併入於支架中之對應取代基用於根據下示之圖式製備式I化合物所組成。

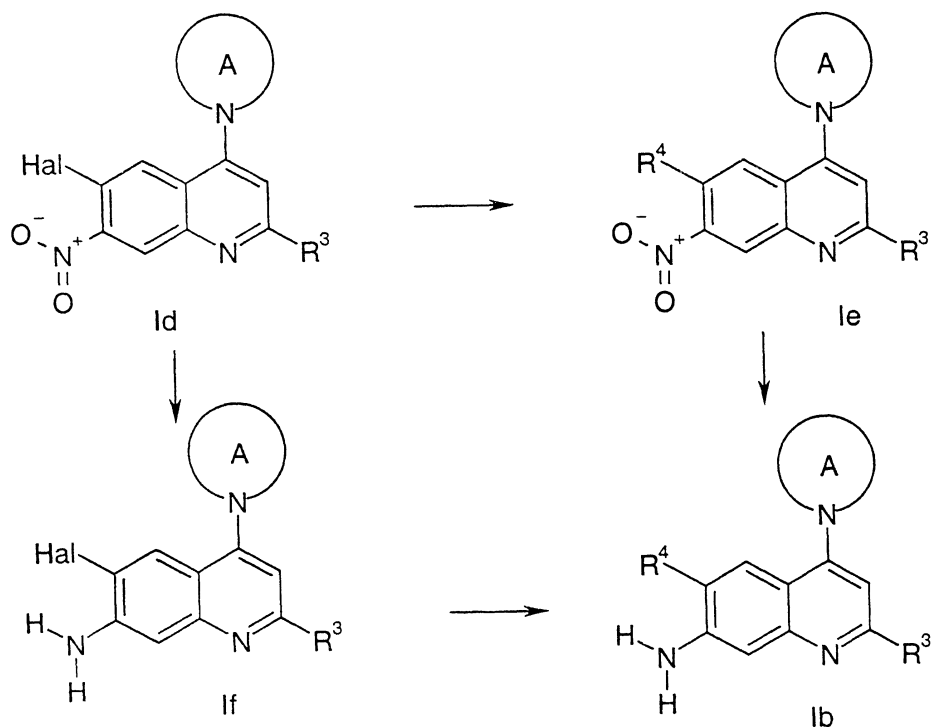
以 R^4 具定義於上之意義之化合物，可自 1c(圖式3)於Pd催化之布氏偶聯反應(自對應之胺或N-雜環)製備，或自 R^4-M (M意即 $Sn(Bu)_3$ 或 $B(OH)_2$ 或 Li 及 Mg 鹽)於基本上已知於文獻之史替耳(Stille)-、佐佐木(Suzuki)-或尼紀須(Negishi)-型交叉偶聯反應中，或 R^4 已併入於支架中根據下示之反應順序製備。

圖式3



替代地，根據圖式4於式1d化合物與對應之胺或N-雜環及於合宜之溶媒如THF或DMSO中之反應(Hal意即F、Cl、Br或I)，或經由如上述之Pd催化之鍵形成反應(Hal意即Cl、Br或I)，可將取代基如 R^4 (雜環基、胺基)引入。1e之轉化成1b藉由以例如 $SnCl_2$ 為還原劑，基本上已知於文獻之還原反應完成。替代之順序由Id之轉化成If藉由例如 $SnCl_2$ 還原反應接著Pd催化之交叉偶聯反應(如上述)所組成。

圖式 4

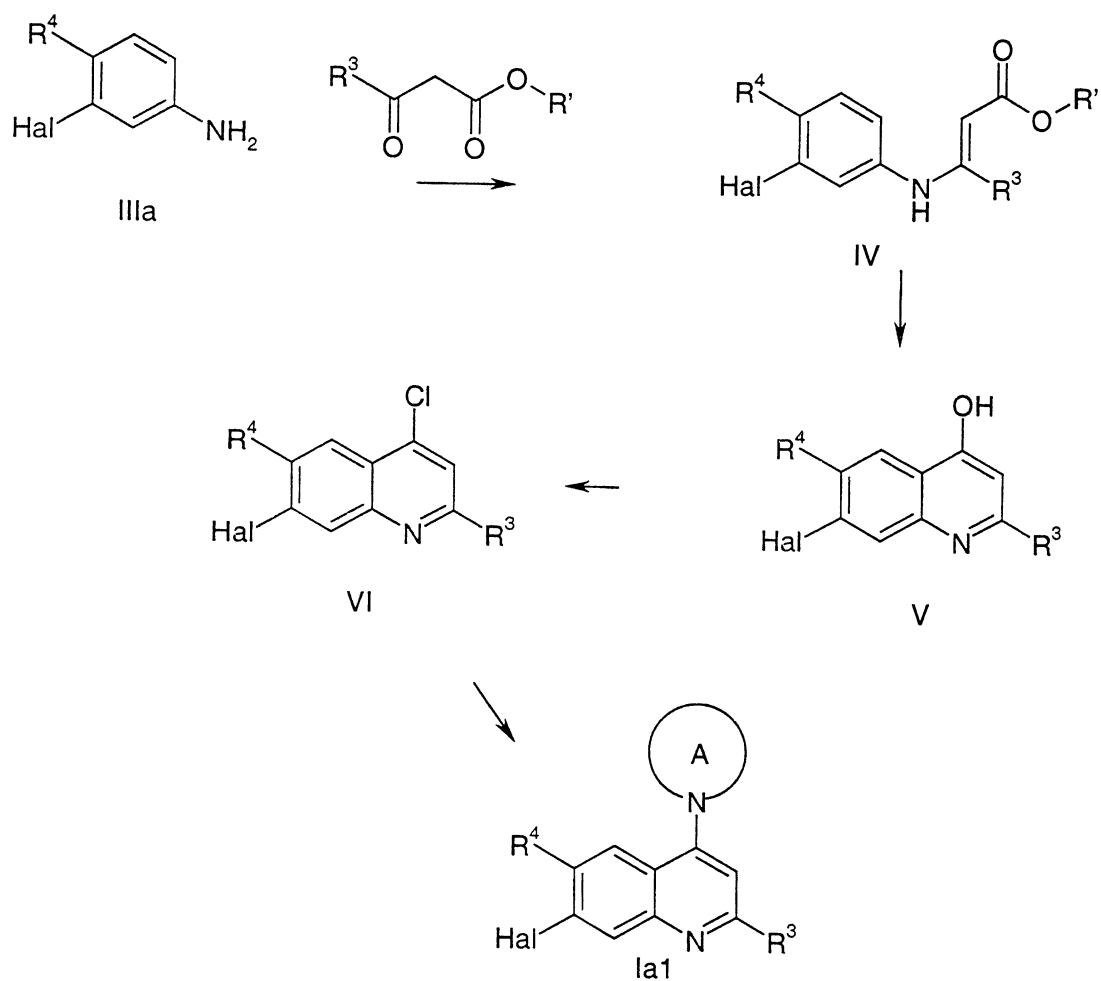


通式 Ia-f 之化合物可如下製備：

根據式 Ia1 中 R³ 為 H 或烷基之化合物之製備，依圖式 5 完成，自文獻中已知或可藉由已知於技藝之標準方法製備之適當之苯胺 IIIa 開始。因此，以對應之烷氧羰基酮或醛，於對甲苯磺酸存在下，於迴流之環己烷中及於捕捉反應中所產生之水之下縮合，得通式 IV 之烯胺。於高沸點溶媒如陶氏導熱劑 A 中於 250°C 下加熱，達成後續之閉環，得通式 V 化合物。轉化成對應之式 VI 之氯喹啉衍生物之進行，係以已知於文獻之標準方法，以 POCl₃ 於迴流下處理。後續與定義於上之對應之胺反應，或使用大量過量之胺而

無溶媒下反應，或與2倍過量而於合宜溶媒如N-甲基-吡咯啉酮、混合二甲苯、乙醇或THF中，視情況於催化量之NaI存在下及以吡啶為鹼反應，得式Ia1之化合物。

圖式 5

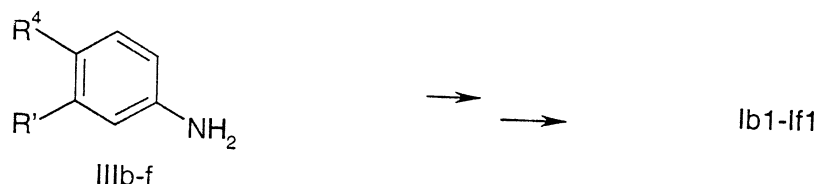


R³為H或烷基；

R'為甲基或乙基。

化合物 Ib1-If1 亦可依圖式 6 製備，自經適當取代之式 IIIb-f 之苯胺與應用如圖式 5 中所概要之對應之轉化開始。

圖式 6



IIIb : R' 意即 NH_2 ; R^4 如前所定義 ;

IIIc : R' 意即 NR^1R^2 , R^4 意即 Hal ;

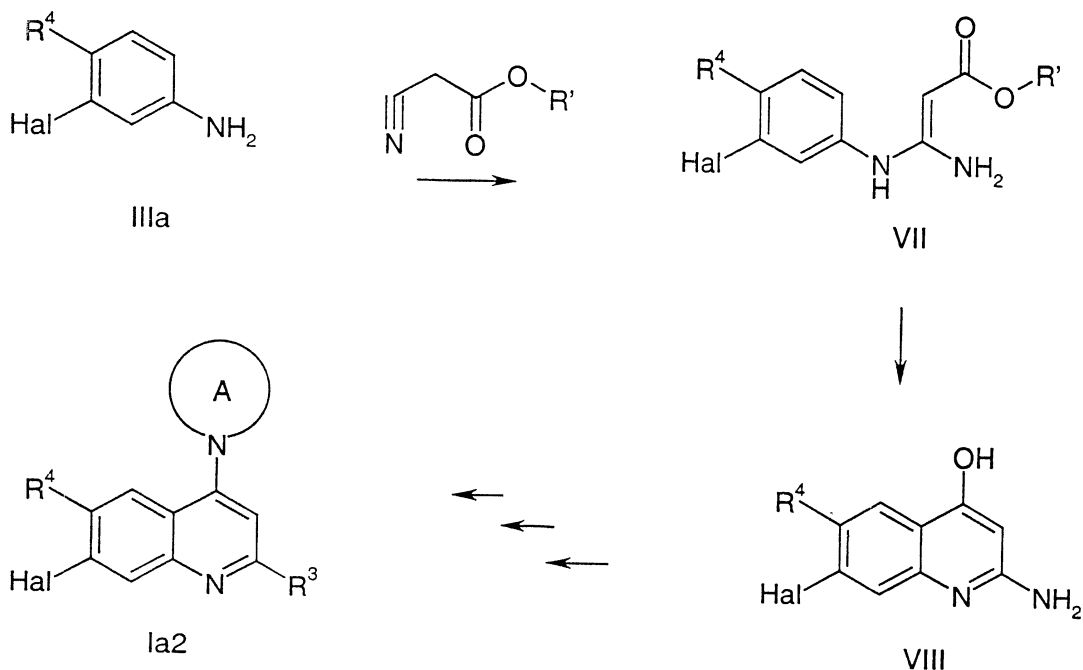
IIId : R' 意即 NO_2 , R^4 意即 Hal ;

IIIe : R' 意即 NO_2 , R^4 如前所定義 ;

III f : R' 意即 NH_2 , R^4 意即 Hal ;

式 Ia2 之 R^3 等於 NH_2 、烷胺基、二烷胺基或氯之化合物，可依圖式 7 自式 IIIa 之苯胺製備，藉由與氰基乙酸烷基酯縮合，閉環及後續如上述之官能基轉化。具烷胺基或二烷胺基為 R^3 之對應化合物，可自例如中間物 VIII 或 Ia2 (R^3 意即 NH_2) 藉由選擇性 N-烷基化製得。具 R^3 意即 Cl 之化合物，可自 Ia2 (R^3 意即 NH_2) 經由重氮化及與 CuCl_2 之山德美爾 (Sandmeyer) 反應製得。

圖式 7



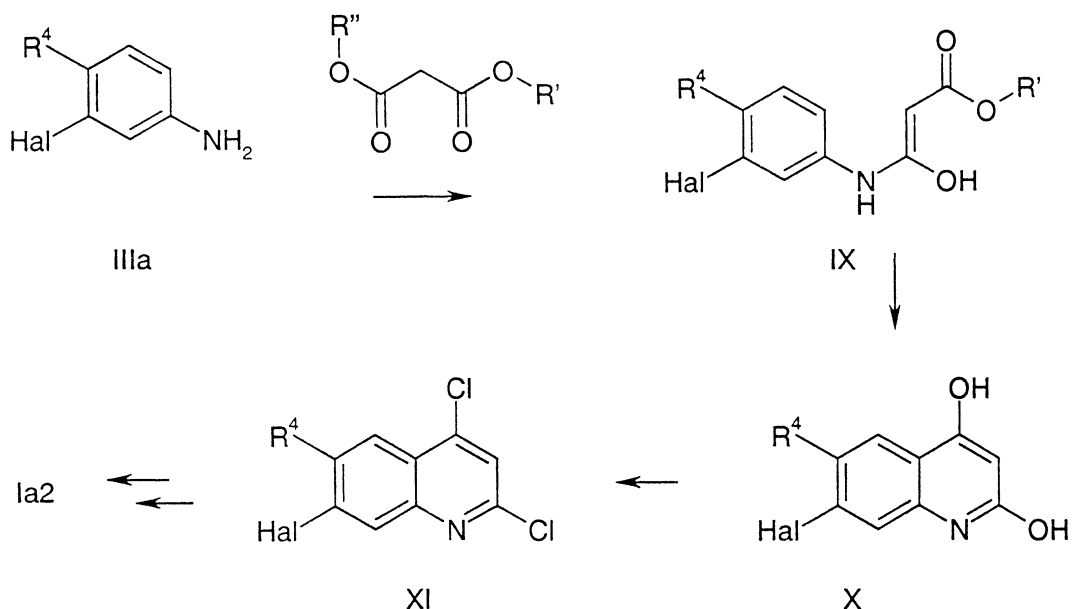
R^3 為 NH_2 、烷胺基或二烷胺基；

R' 為甲基或乙基。

以類似於圖式 7 中所述順序及自適當之式 IIIb-f 之苯胺開始，可得式 Ib2-If2 化合物 (R^3 等於 NH_2 -或烷胺基或二烷胺基或氯)。

製備通式 Ia2 化合物之另外方法，包括式 IIIa 之苯胺與丙二酸酯縮合，得式 IX 化合物。後續之閉環提供通式 X 之 2,4-二羥基-喹啉。後續以 $POCl_3$ 氯化則得式 XI 之 2,4-二氯喹啉，其可藉由類似於已知於文獻之反應，依次與對應之胺之取代反應，選擇性地轉化成 Ia2 型化合物。於是，可如上面之概要，自 IIIb-f 製備化合物 Ib2-If2。

圖式 8



R^3 為 NH_2 、烷胺基、二烷胺基或氯；

R' 、 R'' 為甲基或乙基。

較佳之方法為根據圖式 1、2、3 及 5 者。

式 I 化合物之轉化成醫藥上可接受之鹽，可藉由以無機酸例如氫鹵酸如 HCl 或 HBr 、 H_2SO_4 、 HNO_3 、 H_3PO_4 等，或以有機酸例如乙酸、檸檬酸、馬來酸、富馬酸、酒石酸、甲磺酸或對甲苯磺酸處理此化合物而進行。

式 I 化合物之轉化成醫藥上可使用之酯或醯胺，可例如藉由以羧酸如乙酸，以縮合劑如六氟磷酸苯併三唑-1-基氧三(二甲胺基)磷(BOP)或 N,N -二環己基碳化二亞胺(DCC)處理存在於分子中之適宜之胺基或羥基而進行，產生羧酸酯或羧醯胺。

較佳之中間物為：

- a) 7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉
- b) (R)-7-碘-4-(2-甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉
- c) 7-碘-4-吡咯啉-1-基-喹啉
- d) 4-氮雜莖-1-基-7-碘-2-甲基-喹啉
- e) (S)-[1-(7-碘-2-甲基-喹啉-4-基)-吡咯啉-2-基]-甲醇
- f) 鹽酸(S)-4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-7-碘-2-甲基-喹啉
- g) (S)-7-碘-4-(2-甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉
- h) 鹽酸(S)-4-(2-乙氧甲基-吡咯啉-1-基)-7-碘-2-甲基-喹啉
- i) 鹽酸(S)-4-(2-環丙基甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-7-碘-2-甲基-喹啉
- j) (R)-1-(7-碘-2-甲基-喹啉-4-基)-吡咯啉-3-醇
- k) 鹽酸(R)-4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-7-碘-2-甲基-喹啉
- l) (S)-1-(7-碘-2-甲基-喹啉-4-基)-吡咯啉-3-醇
- m) (S)-4-(3-環丙基甲氧基-吡咯啉-1-基)-7-碘-2-甲基-喹啉
- n) 7-碘-2,6-二甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉

上述式I化合物用為治療活性物質，為本發明之另外目的。

上述化合物供製造預防及治療藉由與NPY受體有關之紊亂所引起之病之藥劑，尤其供製造預防及治療關節炎、心血管病、糖尿病、腎衰竭及尤其是飲食失常及肥胖之藥

劑亦為本發明之目的。

同樣為本發明目的者為含有上述式I化合物及治療上之惰性載劑之醫藥組合物。

上述化合物供製造藥劑，尤其供治療及預防關節炎、心血管病、糖尿病、腎衰竭及尤其是飲食失常及肥胖之用途，亦為本發明目的。

本發明之另外目的，包括依所述方法之一製造之化合物。

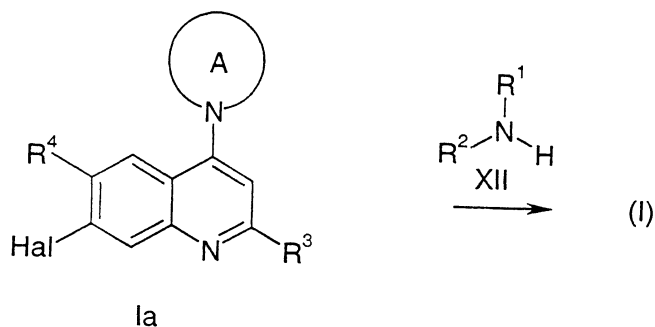
本發明之另外目的為治療及預防關節炎、心血管病、糖尿病、腎衰竭及尤其是飲食失常與肥胖之方法，藉以將有效量之上述化合物投與。

根據本發明之另外方面，提供治療須其治療之人之肥胖之方法，其包括投與人一治療上有效量之根據式I化合物，及治療上有效量之脂肪酶抑制劑，其中以奧列司他尤佳。亦為本發明目的者為所提之方法，其中之投與為同時、分開或依次。

本發明之另外較佳實施例為式I化合物之用於製造供治療及預防亦接受脂肪酶抑制劑(其中尤以奧列司他為佳)之患者之肥胖之藥劑。

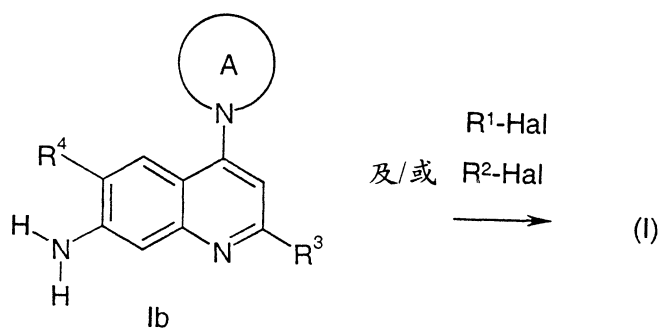
製備根據式I化合物之較佳方法，包括下列反應中之一：

a)根據式Ia化合物於式XII化合物存在下反應，以得式I化合物，



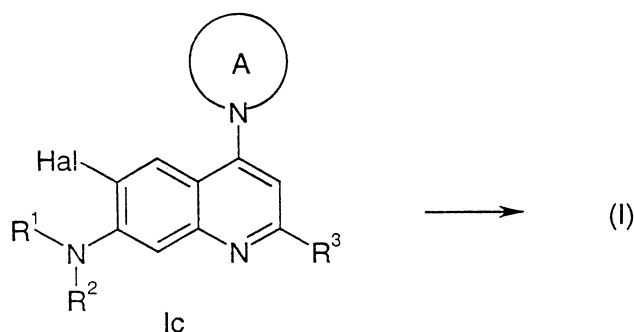
式中 R^1 至 R^4 及 A 如前所定義，Hal 意即 C、Br 或 I。於較佳方面，此反應藉由 Pd 催化之偶聯反應於布氏條件下進行。替代地，較佳者為上述反應於 Cu(I) 鹽，較好 CuCl 或 CuI 存在下反應。

b) 根據式 Ib 化合物於式 R^1 -Hal 及 R^2 -Hal 化合物中之一或兩者存在下，以得式 I 化合物，



式中 R^1 至 R^4 及 A 如前所定義，及 Hal 意即 Cl、Br 或 I。

c) 根據式 Ic 化合物於至少一種之下列選自 R^4 -Hal、 R^4 Sn(Bu)₃、 R^4 B(OH)₂、LiR⁴ 及 HalMgR⁴，較好 R^4 -Hal、 R^4 Sn(Bu)₃、 R^4 B(OH)₂ 之化合物存在下反應，以得式 I 化合物，



式中 R^1 至 R^4 及 A 如申請專利範圍第 1 項中所定義，及 Hal 意即 Cl、Br 或 I。

上述式 I 化合物，供用為治療上活性之物質，為本發明之另外目的。

上述化合物，供製造預防及治療藉由與 NPY 受體有關之失常所引起之疾病之藥劑，尤其供製造預防及治療關節炎、心血管病、糖尿病、腎衰竭及尤其是飲食失常及肥胖之藥劑，亦為本發明之目的。

同樣地，本發明之目的為含有上述式 I 化合物及治療上為惰性之載劑之醫藥組合物。較佳地，此組合物另含有治療上有效量之脂肪酶抑制劑。尤佳者為其中之脂肪酶抑制劑為奧列司他之上述組合物。

本發明之目的亦為上述化合物供製造藥劑，尤其供治療及預防關節炎、心血管病、糖尿病、腎衰竭及尤其是飲食失常與肥胖之用途。

本發明之另外目的包括依所述方法之一製造之化合物。

本發明之另外目的為供治療及預防關節炎、心血管病、糖尿病、腎衰竭及尤其是飲食失常與肥胖之方法，藉以將

有效量之上述化合物投與。

根據本發明之另外方面，提供治療須此治療之人之肥胖之方法，包括投與人治療上有效量之根據式I化合物，及治療上有效量之脂肪酶抑制劑，尤佳者為其中之脂肪酶抑制劑為奧列司他。亦為本發明之目的者為所提之方法，其中之投藥為同時、分開或依次。

本發明之另外較佳實施例為式I化合物於製造供治療及預防亦正接受脂肪酶抑制劑(其中奧列司他尤佳)之患者之肥胖之藥劑之用途。

測定方法

小鼠 NPY5 受體 cDNAs 之選殖：

使用特異性引物，基於已公告之序列及 Pfu DNA-聚合酶(史翠塔基因(Stratagene)，自小鼠大腦 cDNA 將編碼小鼠 NPY5(mNPY5)受體之全長 cDNA 擴增。使用 Eco RI 及 XhoI 限制部位，將擴增產物亞選殖於哺乳類表現載體 pcDNA3。將陽性純系排序並選擇編碼該公告序列之一純系供產生穩定之細胞純系。

穩定之轉染：

使用脂染胺(lipofectamine)試劑(紀布可(Gibco)BRL)，依製造廠之說明書，以 10 微克 mNPY5 DNA 將人胚腎 293 (HEK 293)(ATCC No.CRL-1573)細胞轉染。轉染後 2 天，開始選擇試劑(geneticin selection)(1 毫克/毫升)分離數個穩定之純系。另用一個純系供藥理學之特性化。

放射性配位體競爭性結合：

藉由於低張之 Tris 緩衝液 (5 mM, pH 7.4, 1mM MgCl_2) 中 3 次冷凍 / 解凍循環, 將表現重組體小鼠 NPY5- 受體 (mNPY5) 之人胚腎 293 細胞 (HEK 293) 破壞, 使成勻漿並於 72,000 xg 下離心 15 分。以 75 mM Tris 緩衝液 (pH 7.4, 含 25 mM MgCl_2 及 250 mM 蔗糖、0.1 mM 苯甲磺醯氟及 0.1 mM 1,10-菲繞啉) 洗球粒 2 次, 再懸浮於同一緩衝液中, 並分成部分貯於 -80°C 。依勞利 (Lowry) 之方法, 使用牛血清白蛋白 (BSA) 為標準品, 測定蛋白質。

於 250 微升 25 mM Hepes 緩衝液 (pH 7.4, 2.5 mM CaCl_2 、1 mM MgCl_2 、1% 牛血清白蛋白及含 5 微克蛋白質之 0.01% NaN_3 、100 pM [^{125}I] 標記之肽 YY(PYY) 及含增加量之未經標記之試驗化合物之 10 微升 DMSO 中進行放射性配位體競爭結合測定。於 22°C 培養 1 小時後, 於玻璃纖維濾器上過濾分離結合態與自由態配位體。於 1 μM 未經標記之 PYY 存在下評估非特異性結合。特異性結合定義為總結合與非特異性結合之間之差異。IC₅₀ 值定義為取代 [^{125}I] 經標記神經肽 Y 之 50% 結合之拮抗劑濃度。藉由線性回歸分析, 於結合數據之邏輯 / 對數 (logit/log) 轉化後, 將其定量。

使用本發明之代表性化合物作為試驗化合物之前述試驗中所得結果示於下表中:

化合物	IC ₅₀
實例 2	0.7 nM
實例 54	0.3 nM

如上述之較佳化合物具低於 1000 nM 之 IC₅₀ 值; 更佳之化

合物具低於 100 nM 之 IC_{50} 值，尤其低於 10 nM。最佳化合物具低於 1 nM 之 IC_{50} 值。藉使用前述試驗已得此等之結果。

式 I 化合物及彼等之醫藥上可使用之鹽、媒合物及酯，可用為藥劑(例如以醫藥製劑之形式)。醫藥製劑可以內部投藥，如口服(例如以錠劑、塗膜錠、糖球、硬及軟明膠膠囊、溶液、乳液或懸浮液之形式)、經鼻(例如以鼻噴霧之形式)或經直腸(例如以栓劑形式)。然而，投藥可以腸外進行，如肌肉內或靜脈內(例如以注射溶液形式)。

式 I 化合物及彼等之醫藥上可使用之鹽、媒合物及酯，可以醫藥上惰性、無機或有機溶劑處理供製造錠劑、塗膜錠、糖球及硬明膠膠囊。可使用乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽等，例如供錠劑、糖球及硬明膠膠囊用之佐劑。

供軟明膠膠囊用之合宜佐劑為例如植物油、蠟、脂、半固體物質及液體多元醇等。

供製造溶液及糖漿用之合宜佐劑為例如水、多元醇、蔗糖、軟化糖、葡萄糖等。

供注射溶液用之合宜佐劑為例如水、多元醇、甘油、植物油等。

供栓劑用之合宜佐劑為例如天然或硬化油、蠟、脂、半固體或液體多元醇等。

而且，醫藥製劑可含防腐劑、增溶劑、增黏劑、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、甘味劑、著色劑、矯味劑、供變化滲透壓之鹽緩衝劑、遮蔽劑或抗氧化劑。彼等亦可含其他治療

上有用之物質。

根據本發明，可使用式I化合物及彼等之醫藥上可用之鹽、媒合物及酯，供預防及治療關節炎、心血管病、糖尿病、腎衰竭，且尤其是飲食失常及肥胖。劑量可以廣範圍變化，當然適合各特殊情況之個人須求。一般，於口服之情形，每日劑量為每公斤體重約0.1毫克至20毫克，較好每公斤體重約0.5毫克至4毫克(例如約每人300毫克)，分成較好1-3個劑量，其可由例如相同量組成為恰當。然而，顯然地，若另有指示，上述指定之上限可以超過。

實施方式

本發明藉由下面實例說明，但並非限制於此。

實例

實例 1

a) 1.01克(3毫莫耳)7-碘-2-甲基-4-吡咯啶-1-基-喹啉、0.186克(0.3毫莫耳)rac BINAP、33.7毫克(0.15毫莫耳)之乙酸鈮(II)及0.87克(9毫莫耳)第三-丁酸鈉於甲苯(25毫升)中之懸浮液，於室溫下以0.427克(6毫莫耳)胺甲基環丙烷處理，再於Ar大氣下加熱至迴流20小時。再藉由抽氣於纖維玻璃濾紙上過濾反應混合物，濾液於EtOAc與水之間分配。分離水層，有機層於Na₂SO₄上乾燥，於真空下濃縮，將殘留物施加於矽膠管柱上，以CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH(15:1:0.2)為溶離劑。合併純化部分，真空濃縮得253毫克(30%)之所須之環丙甲基-(2-甲基-4-吡咯啶-1-基-喹啉-7-基)-胺，為淡黃色泡沫。ISP質譜，m/e: 282.2(C₁₈H₂₃N₃O之M+1

計算值：282)。

起始物之製備：

b) 2克(6.59毫莫耳)4-氯-7-碘-2-甲基-喹啉(EP497371)於乙醇(20毫升)中之懸浮液，連續以1.28克(18.0毫莫耳)吡咯啉、吡啉(0.2毫升)及50毫克(0.3毫莫耳)KI處理，所得混合物迴流24小時。真空濃縮後，殘留物溶於水(50毫升)，加2 M NaOH水溶液鹼化至pH 12。過濾收集沉澱，以水(20毫升)及乙醚(20毫升)洗，高真空下乾燥，得1.95克(87%)7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉為非純白色固體，m.p.(熔點)：99-102°C。

實例 2

類似於實例1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與異丁胺反應，得異丁基-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺，為非純白色固體。ISP質譜，m/e：284.2(C₁₈H₂₅N₃之M+1計算值：284)。

實例 3

類似於實例1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與2,2-二甲基丙胺反應，得(2,2-二甲基-丙基)-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺，為棕色泡沫。ISP質譜，m/e：298.4(C₁₉H₂₇N₃之M+1計算值：298)。

實例 4

類似於實例1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與2-甲氧乙胺反應，得(2-甲氧-乙基)-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺，為棕色泡沫。ISP質譜，m/e：286.2(C₁₇H₂₃N₃O

之 $M+1$ 計算值：286)。

實例 5

類似於實例 1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與 N-(2-甲氧乙基)甲胺反應，得 (2-甲氧-乙基)-甲基-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺，為無定形棕色固體。ISP 質譜， m/e ：300.4 ($C_{18}H_{25}N_3O$ 之 $M+1$ 計算值：300)。

實例 6

類似於實例 1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與哌啶反應，得 2-甲基-7-哌啶-1-基-4-吡咯啉-1-基-喹啉，為棕色黏性油。ISP 質譜， m/e ：296.4 ($C_{19}H_{25}N_3$ 之 $M+1$ 計算值：296)。

實例 7

類似於實例 1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與吡咯啉反應，得 2-甲基-4,7-二-吡咯啉-1-基-喹啉，為棕色黏性油。ISP 質譜， m/e ：282.2 ($C_{18}H_{23}N_3$ 之 $M+1$ 計算值：282)。

實例 8

類似於實例 1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與嗎啉反應，得 2-甲基-7-嗎啉-4-基-4-吡咯啉-1-基-喹啉，為棕色黏性油。ISP 質譜， m/e ：298.4 ($C_{18}H_{23}N_3O$ 之 $M+1$ 計算值：298)。

實例 9

類似於實例 1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與六亞甲亞胺反應，得 7-氮雜草-1-基-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉，為棕色黏性油。ISP 質譜， m/e ：310.3 ($C_{20}H_{27}N_3$ 之 $M+1$

計算值：310)。

實例 10

a) 類似於實例 1a)，(R)-7-碘-4-(2-甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-甲基-喹啉與環丙基甲胺反應，得(R)-環丙基甲基-[4-(2-甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-胺，為無定形棕色固體。ISP質譜， m/e ：326.4($C_{20}H_{27}N_3O$ 之 $M+1$ 計算值：326)。

起始物之製備：

b) 類似於實例 1b)，4-氯-7-碘-2-甲基-喹啉與(R)-2-(甲氧甲基)吡咯啉(可購得)，得(R)-7-碘-4-(2-甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉，為非純白色固體， $m.p.$ 61-64°C。

實例 11

a) 類似於實例 1a)，(R,S)-7-碘-2-甲基-4-(2-甲基-吡咯啉-1-基)-喹啉與環丙基甲胺反應，得(R,S)-環丙基甲基-[2-甲基-4-(2-甲基-吡咯啉-1-基)-喹啉-7-基]-胺，為無定形棕色固體。ISP質譜， m/e ：396.4($C_{19}H_{25}N_3$ 之 $M+1$ 計算值：296)。

起始物之製備：

b) 類似於實例 1b)，4-氯-7-碘-2-甲基-喹啉與(R,S)-(2-甲基)吡咯啉(可購得)反應，得(R,S)-7-碘-2-甲基-4-(2-甲基-吡咯啉-1-基)-喹啉，為淡棕色固體， $m.p.$ 36-40°C。

實例 12

a) 類似於實例 1a)，7-碘-4-吡咯啉-1-基-喹啉與環丙基甲胺反應，得環丙基甲基-(4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-

胺，為黏性油。ISP質譜， m/e ：268.4($C_{17}H_{21}N_3$ 之 $M+1$ 計算值：268)。

起始物之製備：

b)類似於實例 1b)，4-氯-7-碘-喹啉(製備：Surrey et al., JACS, 68, p113, 1946)與吡咯啉反應，得7-碘-4-吡咯啉-1-基-喹啉，為淡棕色固體。ISP質譜， m/e ：325.2($C_{13}H_{13}N_2$ 之 $M+1$ 計算值：325)。

實例 13

類似於實例 1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與3-胺基吡啉反應，得(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-吡啉-3-基胺，為棕色固體。ISP質譜， m/e ：305.3($C_{19}H_{20}N_4$ 之 $M+1$ 計算值：305)。

實例 14

類似於實例 1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與苯胺反應，得(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-苯基-3-基胺，為棕色固體。ISP質譜， m/e ：304.3($C_{20}H_{21}N_3$ 之 $M+1$ 計算值：304)。

實例 15

類似於實例 1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與4-胺基-苄腈反應，得4-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基胺基)-苄腈，為淡棕色固體。ISP質譜， m/e ：329.4($C_{21}H_{20}N_4$ 之 $M+1$ 計算值：329)。

實例 16

類似於實例 1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與2-三

氟甲基-苄胺反應，得(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-(2-三氟甲-苄基)-胺，為淡棕色泡沫。ISP質譜， m/e ：386.3($C_{22}H_{22}F_3N_3$ 之 $M+1$ 計算值：386)。

實例 17

類似於實例 1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與2,3-二甲基-苄胺反應，得(2,3-二甲-苄基)-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺，為淡棕色泡沫。ISP質譜， m/e ：346.4($C_{23}H_{27}F_3N_3$ 之 $M+1$ 計算值：346)。

實例 18

類似於實例 1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與4-氟基-苄胺反應，得4-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基胺基)-甲基]-苄腈，為淡棕色無定形固體。ISP質譜， m/e ：343.3($C_{22}H_{22}N_4$ 之 $M+1$ 計算值：343)。

實例 19

類似於實例 1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與4-氟-苄胺反應，得(4-氟-苄基)-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺，為淡棕色固體。ISP質譜， m/e ：336.2($C_{21}H_{22}F_4N_3$ 之 $M+1$ 計算值：335)。

實例 20

類似於實例 1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與2-甲氧基-苄胺反應，得(2-甲氧-苄基)-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺，為棕色固體。ISP質譜， m/e ：348.5($C_{22}H_{25}N_3O$ 之 $M+1$ 計算值：348)。

實例 21

類似於實例 1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與 2,2-二氟苄胺反應，得(2,6-二氟-苄基)-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺，為淡棕色固體。ISP質譜， m/e ：354.3 ($C_{21}H_{21}F_2N_3$ 之 $M+1$ 計算值：354)。

實例 22

類似於實例 1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與二苯甲基胺反應，得二苯甲基-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺，為黃色油。ISP質譜， m/e ：394.4 ($C_{27}H_{27}N_3$ 之 $M+1$ 計算值：394)。

實例 23

類似於實例 1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與糠胺反應，得呋喃-2-基甲基-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺，為棕色油。ISP質譜， m/e ：308.3 ($C_{19}H_{21}N_3O$ 之 $M+1$ 計算值：308)。

實例 24

類似於實例 1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與 2-噻吩甲胺反應，得(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-噻吩-2-基甲胺，為棕色油。ISP質譜， m/e ：324.3 ($C_{19}H_{21}N_3S$ 之 $M+1$ 計算值：324)。

實例 25

a) 類似於實例 1a)，4-氮雜莖-1-基-7-碘-2-甲基-喹啉與 4-三氟甲基苄胺反應，得(4-氮雜莖-1-基-2-甲基-喹啉-7-基)-(4-三氟甲基-苄基)-胺，為淡棕色固體。ISP質譜， m/e ：414.3 ($C_{24}H_{26}F_3N_3$ 之 $M+1$ 計算值：414)。

起始物之製備：

b) 類似實例 1b)，4-氯-7-碘-2-甲基-喹啉與六亞甲亞胺反應，得4-氮雜草-1-基-7-碘-2-甲基-喹啉，為非純白色固體，m.p. 90-93℃。

實例 26

類似於實例 1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與2-甲基-苄胺反應，得(2-甲-苄基)-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺，為黃色固體。ISP質譜，m/e：332.3(C₂₂H₂₅N₃之 M+1 計算值：332)。

實例 27

類似於實例 1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與3,5-二甲基-苄胺反應，得(3,5-二甲-苄基)-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺，為黃色固體。ISP質譜，m/e：346.4(C₂₃H₂₇N₃之 M+1 計算值：346)。

實例 28

類似於實例 1，4-氮雜草-1-基-7-碘-2-甲基-喹啉(實例 25b 產物)與3-(胺甲基)吡啉反應，得(4-氮雜草-1-基-2-甲基-喹啉-7-基)-吡啉-3-基甲胺，為棕色黏性油。ISP質譜，m/e：347.5(C₂₂H₂₆N₄之 M+1 計算值：347)。

實例 29

類似於實例 1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與1-萘甲胺反應，得(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-萘-1-基甲胺，為黃色固體。ISP質譜，m/e：368.3(C₂₅H₂₅N₃之 M+1 計算值：368)。

實例 30

類似於實例 1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與 (R,S)-1-(4-氯苯基)-乙胺反應，得 (R,S)-[1-(4-氯苯基)-乙基]-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺，為黃色固體。ISP 質譜， m/e ：366.2($C_{22}H_{24}ClN_3$ 之 $M+1$ 計算值：366)。

實例 31

類似於實例 1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與 4-甲基-苄胺反應，得 (4-甲-苄基)-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺，為淡棕色固體。ISP 質譜， m/e ：332.3($C_{22}H_{25}N_3$ 之 $M+1$ 計算值：332)。

實例 32

類似於實例 1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與 3-甲氧基-苄胺反應，得 (3-甲氧基-苄基)-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺，為淡棕色固體。ISP 質譜， m/e ：348.4($C_{22}H_{25}N_3O$ 之 $M+1$ 計算值：348)。

實例 33

類似於實例 1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與 2,4-二氟-苄胺反應，得 (2,4-二氟-苄基)-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺，為棕色固體。ISP 質譜， m/e ：354.3($C_{21}H_{21}F_2N_3$ 之 $M+1$ 計算值：354)。

實例 34

類似於實例 1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與 4-甲氧基-苄胺反應，得 (4-甲氧基-苄基)-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺，為黃色固體。ISP 質譜， m/e ：348.4

($C_{22}H_{25}N_3O$ 之 $M+1$ 計算值：348)。

實例 35

類似於實例 1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與4-(胺甲基)-吡啶反應，得(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-吡啶-4-基甲胺，為淡棕色固體。ISP質譜， m/e ：319.4 ($C_{20}H_{22}N_4$ 之 $M+1$ 計算值：319)。

實例 36

類似於實例 1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與4-(三氟甲基)-苄胺反應，得(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-(4-三氟甲-苄基)-胺，為黃色固體。ISP質譜， m/e ：386.3 ($C_{22}H_{22}F_3N_3$ 之 $M+1$ 計算值：386)。

實例 37

類似於實例 1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與2-氯-苄胺反應，得(2-氯-苄基)-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺，為淡棕色固體。ISP質譜， m/e ：352.3 ($C_{21}H_{22}ClN_3$ 之 $M+1$ 計算值：352)。

實例 38

類似於實例 1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與3-(胺甲基)-吡啶反應，得(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-吡啶-3-基甲胺，為淡棕色固體。ISP質譜， m/e ：319.4 ($C_{20}H_{22}N_4$ 之 $M+1$ 計算值：319)。

實例 39

類似於實例 1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與4-氯-苄胺反應，得(4-氯-苄基)-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-

(48)

基)-胺，為淡棕色固體。ISP質譜， m/e ：352.3($C_{21}H_{22}ClN_3$ 之 $M+1$ 計算值：352)。

實例 40

類似於實例 1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與 1-胺基氫茛反應，得氫茛-1-基-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺，為棕色泡沫。ISP質譜， m/e ：344.4($C_{23}H_{25}N_3$ 之 $M+1$ 計算值：344)。

實例 41

類似於實例 1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與 N-甲基苯胺反應，得甲基-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-苯胺，為淡棕色泡沫。ISP質譜， m/e ：318.3($C_{21}H_{23}N_3$ 之 $M+1$ 計算值：318)。

實例 42

類似於實例 1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與 4-(乙胺甲基)-吡啉反應，得乙基-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-吡啉-4-基甲胺，為棕色黏性油。ISP質譜， m/e ：347.4($C_{22}H_{26}N_4$ 之 $M+1$ 計算值：347)。

實例 43

類似於實例 1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與 3-(甲胺甲基)吡啉反應，得甲基-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-吡啉-3-基甲胺，為淡棕色黏性油。ISP質譜， m/e ：333.3($C_{21}H_{24}N_4$ 之 $M+1$ 計算值：333)。

實例 44

類似於實例 1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與

1,2,3,4-四氫異喹啉反應，得7-(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-，為淡棕色黏性油。ISP質譜， m/e ：344.4($C_{23}H_{25}N_3$ 之M+1計算值：344)。

實例 45

類似於實例1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與2-(2-氯苯基)乙胺反應，得[2-(2-氯苯基)-乙基]-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺，為淡棕色泡沫。ISP質譜， m/e ：366.2($C_{22}H_{24}ClN_3$ 之M+1計算值：366)。

實例 46

類似於實例1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與3-甲基噻吩-2-甲胺反應，得(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-(3-甲基噻吩-2-基甲基)-胺，為黃色泡沫。ISP質譜， m/e ：338.3($C_{20}H_{23}N_3S$ 之M+1計算值：338)。

實例 47

0.338毫克(1毫莫耳)7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉、0.81克(8毫莫耳)三甲基乙醯胺、0.414克(3毫莫耳) K_2CO_3 (無水)及20毫克(0.1毫莫耳)CuI於DMF(10毫升)中、於 $150^\circ C$ (油浴溫度)、Ar大氣下加熱20小時。反應混合物於EtOAc與水之間分配，分離兩層，有機層以水洗2次，於 Na_2CO_3 上乾燥、真空濃縮。殘留物施加於矽膠管柱，以 CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH (20：1：0.2)為溶離劑。合併純化部分，真空濃縮，得175毫克(50.4%)所須之2,2-二甲基-N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-丙醯胺，為淡棕色固體。ISP質譜， m/e ：312.3($C_{19}H_{25}N_3O$ 之M+1計算值：312)。

實例 48

類似於實例 47，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與環丁羧醯胺反應，得環丁羧酸(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-醯胺，為淡黃色固體。ISP質譜， m/e : 310.3 ($C_{19}H_{23}N_3O$ 之 $M+1$ 計算值: 310)。

實例 49

類似於實例 47，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與環丙羧醯胺反應，得環丙羧酸(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-醯胺，為淡黃色固體。ISP質譜， m/e : 296.4 ($C_{18}H_{21}N_3O$ 之 $M+1$ 計算值: 296)。

實例 50

類似於實例 47，(R)-7-碘-4-(2-甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉(實例 10b 產物)反應，得(R)-N-[4-(2-甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-丙醯胺，為棕色固體。ISP質譜， m/e : 328.4 ($C_{19}H_{25}N_3O_2$ 之 $M+1$ 計算值: 328)。

實例 51

類似於實例 47，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與丙醯胺反應，得N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-丙醯胺，為棕色黏性油。ISP質譜， m/e : 284.2 ($C_{17}H_{21}N_3O$ 之 $M+1$ 計算值: 284)。

實例 52

類似於實例 47，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與異戊醯胺反應，得3-甲基-N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-丁醯胺，為結晶性白黃色固體。ISP質譜， m/e : 312.3

($C_{19}H_{25}N_3O$ 之 $M+1$ 計算值：312)。

實例 53

a) 類似於實例 47，(S)-[1-(7-碘-2-甲基-喹啉-4-基)-吡咯啉-2-基]甲醇與三甲基乙醯胺反應，得(S)-N-[4-(2-羥甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-2,2-二甲基-丙醯胺，為無定形白黃色固體。ISP質譜， m/e ：342.3($C_{20}H_{27}N_3O_2$ 之 $M+1$ 計算值：342)。

起始物之製備：

b) 3.5 克 (11.5 毫莫耳) 4-氯-7-碘-2-甲基-喹啉及 2.92 克 (28.8 毫莫耳) 之 (S)-2-(羥甲基)吡咯啉於 1-甲基-2-吡咯啉酮 (50 毫升) 之溶液於 $100^{\circ}C$ (油浴溫度)、Ar 大氣下加熱 24 小時。為完成反應，加 2.2 毫升 (S)-2-(羥甲基)吡咯啉，溶液於 $100^{\circ}C$ 、Ar 大氣下加熱另 24 小時。溶液再於真空 (4 毫巴) 下、 $100^{\circ}C$ 濃縮。殘留物施加於矽膠管柱，以 CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH (95：5：0.2) 為溶離劑。合併純化部分，真空濃縮，得 2.7 克 (64%) 所須之 (S)-[1-(7-碘-2-甲基-喹啉-4-基)-吡咯啉-2-基]-甲醇為淡棕色固體。ISP質譜， m/e ：369.1 ($C_{15}H_{17}IN_2O$ 之 $M+1$ 計算值：369)。

實例 54

類似於實例 47，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與 2-呋喃醯胺反應，得呋喃-2-羧酸-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-醯胺，為淡黃色固體。ISP質譜， m/e ：322.3 ($C_{19}H_{19}N_3O_2$ 之 $M+1$ 計算值：322)。

實例 55

類似於實例 47，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與煙醯胺反應，得 N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-煙醯胺，為淡黃色固體。ISP 質譜， m/e ：333.3 ($C_{20}H_{20}N_4O$ 之 $M+1$ 計算值：333)。

實例 56

類似於實例 47，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與 4-氟基苯醯胺反應，得 4-氟基-N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-苯醯胺，為淡棕色固體。ISP 質譜， m/e ：357.3 ($C_{22}H_{20}N_4O$ 之 $M+1$ 計算值：357)。

實例 57

類似於實例 47，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與 2-氟基苯醯胺反應，得 2-氟-N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-苯醯胺，為淡黃色固體。ISP 質譜， m/e ：350.3 ($C_{21}H_{20}FN_3O$ 之 $M+1$ 計算值：350)。

實例 58

類似於實例 47，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與 4-甲氧基苯醯胺反應，得 4-甲氧基-N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-苯醯胺，為淡棕色固體。ISP 質譜， m/e ：362.4 ($C_{22}H_{23}N_3O_2$ 之 $M+1$ 計算值：362)。

實例 59

類似於實例 47，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與 4-氟基苯醯胺反應，得 4-氟-N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-苯醯胺，為淡棕色固體。ISP 質譜， m/e ：350.3 ($C_{21}H_{20}FN_3O$ 之 $M+1$ 計算值：350)。

實例 60

類似於實例 47，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與異煙醯胺反應，得 N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-煙醯胺，為淡棕色固體。ISP 質譜， m/e ：333.3($C_{20}H_{20}N_4O$ 之 $M+1$ 計算值：333)。

實例 61

類似於實例 47，(S)-[1-(7-碘-2-甲基-喹啉-4-基)-吡咯啉-2-基]-甲醇(實例 53b)產物)，與煙醯胺反應，得 (S)-N-[4-(2-羥甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-煙醯胺，為非純白色固體。ISP 質譜， m/e ：363.3($C_{21}H_{22}N_4O_2$ 之 $M+1$ 計算值：363)。

實例 62

類似於實例 1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與 N-甲基煙醯胺，以咕膦為膦(代替 rac BINAP)、碳酸鉀為鹼(代替第三丁酸鈉)，於 1,4-二噁烷為溶媒(一般方法：Buchwald et al: Org. Lett., 2000, 2, 1104)中反應，得 N-甲基-N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-煙醯胺，為黃色固體。ISP 質譜， m/e ：347.4($C_{21}H_{22}N_4O$ 之 $M+1$ 計算值：347)。

實例 63

類似於實例 47，(S)-[1-(7-碘-2-甲基-喹啉-4-基)-吡咯啉-2-基]-甲醇(實例 53b)產物)，與呋喃醯胺反應，得 (S)-呋喃-2-羧酸[4-(2-羥甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-醯胺，為淡黃色。ISP 質譜， m/e ：352.4($C_{20}H_{21}N_3O_3$ 之 $M+1$ 計算值：352)。

實例 64

b) 於以 Ar 沖洗之乾反應瓶中，將 169 毫克 (0.5 毫莫耳) 7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與 57 毫克 (0.6 毫莫耳) 甲磺醯胺、325 毫克 (1 毫莫耳) 碳酸鉀、1.9 毫克 (0.01 毫莫耳) CuI 於 1,4-二噁烷中之懸浮液，於 RT 下以 5.7 毫克 (0.05 毫莫耳) 反-二胺基環己烷處理，混合物於 110°C (油浴溫度)、Ar 大氣下加熱 48 小時 (一般方法：Buchwald: J. Am. Chem. Soc., p7727, 2001)。反應混合物再冷卻至 RT，以 CH₂Cl₂ 稀釋、過濾。濾液真空濃縮，殘留物施加至矽膠管柱，以 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (9 : 1 : 0.5) 為溶離劑。合併純化部分，真空濃縮得 29 毫克 (25.5%) 所須之 N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-甲磺醯胺，其自 CH₂Cl₂ 中重結晶，得淡棕色固體。ISP 質譜，m/e : 306.3 (C₁₅H₁₉IN₃O₂S 之 M+1 計算值 : 306)。

實例 65

類似於實例 64，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與 (4-甲苯基)-磺醯胺反應，得 4-甲基-N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-苯磺醯胺，為非純白色固體。ISP 質譜，m/e : 382.4 (C₂₁H₂₃N₃O₃S 之 M+1 計算值 : 382)。

實例 66

類似於實例 64，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與吡啶基-3-磺醯胺反應，得吡啶-3-磺酸 (2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-醯胺，為非純白色固體。ISN 質譜，m/e : 367.1 (C₁₉H₂₀N₄O₂S 之 M-1 計算值 : 367)。

實例 67

類似於實例 64，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與2-氯-噻吩-2-磺醯胺反應，得5-氯-噻吩-2-磺酸(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-醯胺，為非純白色固體。ISP質譜， m/e ：406.3($C_{18}H_{18}ClN_3O_2S_2$ 之M-1計算值：406)。

實例 68

類似於實例 64，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與N-甲基苯磺醯胺反應，得N-甲基-N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-苯磺醯胺，為非純白色固體。ISP質譜， m/e ：382.4($C_{21}H_{23}N_3O_2S$ 之M+1計算值：382)。

實例 69

0.1克(0.27毫莫耳)之鹽酸2-甲基-4,6-二-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基胺($\times 1.58$ HCl)(實例 70產物)於乙酸中(0.22毫升)之溶液，以0.1毫升(1.08毫莫耳)乙酸酐處理，再於RT下攪拌19小時。反應混合物真空濃縮，以濃氨使成pH 9，再以 CH_2Cl_2 抽2次。有機相以鹽水飽和之水洗於 $MgSO_4$ 上乾燥。真空除去溶媒，殘留物以醚(10毫升)研磨，以0.3毫升3 N HCl(於MeOH中)滴加處理。所得棕色結晶性固體，以抽氣過濾並於高度真空下乾燥，得58.7毫克(89%)鹽酸N-(2-甲基-2,6-二-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-乙醯胺，為棕色固體。ISP質譜， m/e ：339.3($C_{20}H_{27}N_4O$ 之M+1計算值：339)。

實例 70

a) 0.28克(0.86毫莫耳)2-甲基-7-硝基-4,6-二-吡咯啉-1-基-喹啉於MeOH(10毫升)中之懸浮液，以60毫克Pd/C(10%)處理，再於 H_2 大氣、RT下氫化2小時至反應完全。濾除觸

媒，濾液真空濃縮。殘留物以乙醚(15毫升)研磨，以1毫升3 N HCl(於MeOH中)滴加處理，得209毫克(97.4%)鹽酸2-甲基-4,6-二-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基胺(x1.58 HCl)，為淡棕色固體。ISP質譜， m/e ：297.4($C_{18}H_{24}N_4$ 之M+1計算值：297)。

起始物之製備：

b) 20克(156毫莫耳)4-氟-3-硝基-苯胺、18.9毫升(134毫莫耳)乙醯乙酸乙酯於環己烯(35毫升)中，以一水合對甲苯磺酸(0.24克)處理，並於迴流、水分液漏斗下加熱9小時。真空除去溶媒，殘留物施加於矽膠管柱，以AcOEt/正己烷(1：1)為溶離劑。合併純化部分，真空濃縮得4.3克(12.5%)3-(4-氟-3-硝基-苯胺基)-丁-2-丙烯酸乙酯，為黃色結晶。ISN質譜， m/e ：267.2($C_{12}H_{13}FN_2O_4$ 之M-1計算值：267)。

c) 3.6克(13.42毫莫耳)3-(4-氟-3-硝基-苯胺基)-丁-2-烯酸乙酯於陶氏導熱劑A(10毫升)中之溶液，滴加至於250°C下加熱之56毫升陶氏導熱劑A。繼續加熱15分，將懸浮液冷卻至RT，加庚烷，以過濾收集沉澱，以庚烷及乙醚洗，再高真空下乾燥，得1.9克閉環之物質，為淡棕色固體，為含1.26克所須之6-氟-2-甲基-7-硝基-喹啉-4-醇之兩位向異構物之混合物。EI質譜， m/e ：222.2($C_{10}H_7N_2O_3$ 之M計算值：222)。此物質用於下一步驟而無再純化。

d) 上述物質(2.05克)於9.1毫升POCl₃中加熱1.5小時。除去溶媒後，殘留物施加於矽膠管柱，以AcOEt/正己烷(3：7)為溶離劑。合併純化部分，真空濃縮，得0.31克(13.8%)4-氟-6-氟-2-甲基-7-硝基-喹啉，為棕色固體。EI質譜， m/e ：

240.1($C_{10}H_6FN_2O_2$ 之M計算值：240)。

e) 0.29克(1.21毫莫耳) 4-氯-6-氟-2-甲基-7-硝基-喹啉於吡咯啉(2毫升，24毫莫耳)中之溶液，於 $80^{\circ}C$ (浴溫)加熱18小時。真空除去過量之吡咯啉，殘留物溶於 CH_2Cl_2 ，其以水、鹽水洗，於 $MgSO_4$ 上乾燥。真空除去溶媒，得0.34克(79%)所須之2-甲基-7-硝基-4,6-二-吡咯啉-1-基-喹啉，為暗紅色固體。ISP質譜， m/e ：327.3($C_{18}H_{22}N_4O_2$ 之M+1計算值：327)。

實例 71

類似於實例1，7-碘-2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與3-胺基-2-氯吡啉反應，得(2-氯-吡啉-3-基)-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺，為棕色泡沫。ISP質譜， m/e ：339.3($C_{22}H_{24}ClN_3$ 之M+1計算值：339)。

實例 72

類似於實例1，(R)-7-碘-4-(2-甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉(實例10b)產物)，與4-胺基-苄腈反應，得(R)-4-[4-(2-甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基胺基]-苄腈，為淡棕色固體。ISP質譜， m/e ：373.4($C_{23}H_{24}N_4O$ 之M+1計算值：373)。

實例 73

類似於實例64，(R)-7-碘-4-(2-甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉(實例10b)產物)，與4-氰基苯醯胺反應，得(R)-4-氰基-N-[4-(2-甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-苯醯胺，為淡棕色固體。ISP質譜， m/e ：401.5

($C_{24}H_{24}N_4O_2$ 之 $M+1$ 計算值：401)。

實例 74

類似於實例 64，(R)-7-碘-4-(2-甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉(實例 10b)產物)，與乙醯胺反應，得(R)-N-[4-(2-甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-乙醯胺，為淡棕色固體。ISP質譜， m/e ：314.4($C_{18}H_{23}N_3O_2$ 之 $M+1$ 計算值：314)。

實例 75

類似於實例 64，(R)-7-碘-4-(2-甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉(實例 10b)產物)，與 4-氟苯醯胺反應，再將自由態鹼轉化成鹽酸鹽，得鹽酸(R)-4-氟-N-[4-(2-甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-苯醯胺，為非純白色固體。ISP質譜， m/e ：394.4($C_{23}H_{24}FN_3O_2$ 之 $M+1$ 計算值：394)。

實例 76

類似於實例 1，(S)-[1-(7-碘-2-甲基-喹啉-4-基)-吡咯啉-2-基]-甲醇(實例 53b)產物)與 4-胺基-苄腈反應，得(S)-4-[4-(2-羥甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基胺基]-苄腈，為黃色固體。ISP質譜， m/e ：359.3($C_{22}H_{22}N_4O$ 之 $M+1$ 計算值：359)。

實例 77

類似於實例 1，(S)-[1-(7-碘-2-甲基-喹啉-4-基)-吡咯啉-2-基]-甲醇(實例 53b)產物)與 3-胺基吡啉反應，得(S)-{1-[2-甲基-7-(吡啉-3-基胺基)-喹啉-4-基]-吡咯啉-2-

基}-甲醇，為淡棕色固體。ISP質譜， m/e ：335.3($C_{20}H_{22}N_4O$ 之 $M+1$ 計算值：335)。

實例 78

類似於實例 47，(S)-[1-(7-碘-2-甲基-喹啉-4-基)-吡咯啉-2-基]-甲醇(實例 53b)產物)與 2-呋喃醯胺反應，得(S)-呋喃-2-羧酸-[4-(2-羥甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-醯胺，為淡黃色固體。ISP質譜， m/e ：352.4($C_{20}H_{21}N_3O_3$ 之 $M+1$ 計算值：352)。

實例 79

類似於實例 1，(S)-[1-(7-碘-2-甲基-喹啉-4-基)-吡咯啉-2-基]-甲醇(實例 53b)產物)與 3-胺基-2-氯吡啶反應，得(S)-{1-[7-(2-氯-吡啶-3-基胺基)-2-甲基-喹啉-4-基]-吡咯啉-2-基}-甲醇，為無定形棕色固體。ISP質譜， m/e ：369.3($C_{20}H_{21}ClN_4O$ 之 $M+1$ 計算值：369)。

實例 80

類似於實例 64，(S)-[1-(7-碘-2-甲基-喹啉-4-基)-吡咯啉-2-基]-甲醇(實例 53b)產物)與環丙基羧醯胺反應，得(S)-環丙羧酸[4-(2-羥甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-醯胺，為無定形淡棕色固體。ISP質譜， m/e ：326.3($C_{19}H_{23}N_3O_2$ 之 $M+1$ 計算值：326)。

實例 81

類似於實例 64，(S)-[1-(7-碘-2-甲基-喹啉-4-基)-吡咯啉-2-基]-甲醇(實例 53b)產物)與 4-氰基苯醯胺反應，得(S)-4-氰基-N-[4-(2-羥甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-

基]-苯醯胺，為淡黃色固體。ISP質譜， m/e : 387.3($C_{23}H_{22}N_4O_2$ 之M+1計算值: 387)。

實例 82

類似於實例 64，(S)-[1-(7-碘-2-甲基-喹啉-4-基)-吡咯啉-2-基]-甲醇(實例 53b)產物)與4-氟苯醯胺反應，得(S)-4-氟-N-[4-(2-羥甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-苯醯胺，為淡棕色固體。ISP質譜， m/e : 380.4($C_{22}H_{22}FN_3O_2$ 之M+1計算值: 380)。

實例 83

a) 類似於實例 1，鹽酸(S)-7-碘-4-(3-甲氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉與3-胺基吡啶反應，得(S)-[4-(3-甲氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-吡啶-3-基胺，為棕色泡沫。ISP質譜， m/e : 335.4($C_{29}H_{22}N_4O$ 之M+1計算值: 335)。

起始物之製備

b) 類似於實例 1b)，4-氯-7-碘-2-甲基-喹啉與(S)-3-甲氧基-吡咯啉(2莫耳當量)於1-甲基-2-吡咯啉酮中作為溶媒，於140°C反應，自由態鹼再轉化成鹽酸鹽，得鹽酸(S)-7-碘基-4-(3-甲氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉，為非純白色固體。ISP質譜， m/e : 369.2($C_{15}H_{17}IN_2O$ 之M+1計算值: 369)。

實例 84

類似於實例 64，鹽酸(S)-7-碘-4-(3-甲氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉(實例 83b)產物)，與煙醯胺反應，得(S)-N-[4-(3-甲氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-煙

醯胺，為淡棕色固體。ISP質譜， m/e ：365.2($C_{21}H_{22}N_4O_2$ 之 $M+1$ 計算值：365)。

實例 85

類似於實例 64，鹽酸(S)-7-碘-4-(3-甲氧基-吡咯啶-1-基)-2-甲基-喹啉(實例 83b)產物)，與丙醯胺反應，得(S)-N-[4-(3-甲氧基-吡咯啶-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-丙醯胺，為淡黃色固體。ISP質譜， m/e ：314.4($C_{18}H_{23}N_3O_2$ 之 $M+1$ 計算值：314)。

實例 86

類似於實例 64，鹽酸(S)-7-碘-4-(3-甲氧基-吡咯啶-1-基)-2-甲基-喹啉(實例 83b)產物)，與4-氰基苯醯胺反應，得(S)-4-氰基-N-[4-(3-甲氧基-吡咯啶-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-苯醯胺，為棕色固體。ISP質譜， m/e ：387.3($C_{23}H_{22}N_4O_2$ 之 $M+1$ 計算值：387)。

實例 87

a)類似於實例 64，鹽酸(S)-4-(3-乙氧基-吡咯啶-1-基)-7-碘-2-甲基-喹啉與環丙羧醯胺反應，得(S)-環丙羧酸[4-(3-乙氧基-吡咯啶-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-醯胺，為淡棕色固體。ISP質譜， m/e ：340.4($C_{20}H_{25}N_3O_2$ 之 $M+1$ 計算值：340)。

起始物之製備

b)類似於實例 1b)，4-氯-7-碘-2-甲基-喹啉與(S)-3-乙氧基-吡咯啶(2莫耳當量)於1-甲基-2-吡咯啶酮中(為溶媒)，於140℃下反應，自由態鹼轉化成鹽酸鹽，得鹽酸(S)-4-(3-乙氧基-吡咯啶-1-基)-7-碘-2-甲基-喹啉，為淡棕

色固體。ISP質譜， m/e ：383.2($C_{16}H_{19}IN_2O$ 之 $M+1$ 計算值：383)。

實例 88

類似於實例 64，鹽酸(S)-4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-7-碘-2-甲基-喹啉(實例 87b)產物)，與 2-呋喃醯胺反應，得(S)-呋喃-2-羧酸[4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-醯胺，白色固體。ISP質譜， m/e ：366.3($C_{21}H_{23}N_3O_2$ 之 $M+1$ 計算值：366)。

實例 89

類似於實例 1，鹽酸(S)-4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-7-碘-2-甲基-喹啉(實例 87b)產物)，與 4-胺基-苄腈反應，得(S)-4-[4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基胺基]-苄腈，為淡黃色固體。ISP質譜， m/e ：373.5($C_{23}H_{24}N_4O$ 之 $M+1$ 計算值：373)。

實例 90

類似於實例 64，鹽酸(S)-4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-7-碘-2-甲基-喹啉(實例 87b)產物)，與煙醯胺反應，得(S)-N-[4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-煙醯胺，為淡棕色固體。ISP質譜， m/e ：377.4($C_{22}H_{24}N_4O_2$ 之 $M+1$ 計算值：377)。

實例 91

類似於實例 1，鹽酸(S)-4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-7-碘-2-甲基-喹啉(實例 87b)產物)，與 4-胺基吡啶反應，得(S)-[4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-吡啶

-3-基胺，為淡棕色固體。ISP質譜， m/e ：349.5($C_{21}H_{24}N_4O$ 之 $M+1$ 計算值：349)。

實例 92

類似於實例 64，鹽酸(S)-4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-7-碘-2-甲基-喹啉(實例 87b)產物)，與丙醯胺反應，得(S)-N-[4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-丙醯胺，為淡棕色固體。ISP質譜， m/e ：328.4($C_{19}H_{25}N_3O_2$ 之 $M+1$ 計算值：328)。

實例 93

類似於實例 64，鹽酸(S)-4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-7-碘-2-甲基-喹啉(實例 87b)產物)，與2-氟苯醯胺反應，得(S)-N-[4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-4-氟苯醯胺，為淡棕色固體。ISP質譜， m/e ：394.4($C_{23}H_{24}FN_3O_2$ 之 $M+1$ 計算值：394)。

實例 94

類似於實例 64，鹽酸(S)-4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-7-碘-2-甲基-喹啉(實例 87b)產物)，與4-氰基苯醯胺反應，及將自由態鹼轉化成鹽酸鹽，得鹽酸(S)-4-氰基-N-[4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-苯醯胺，為淡棕色固體。ISP質譜， m/e ：401.5($C_{24}H_{24}N_4O_2$ 之 $M+1$ 計算值：401)。

實例 95

類似於實例 64，鹽酸(S)-4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-7-碘-2-甲基-喹啉(實例 87b)產物)，與4-三甲基乙醯胺反

應，並轉化成自由態鹼成鹽酸鹽，得鹽酸(S)-N-[4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺，為淡棕色固體。ISP質譜， m/e ：356.4($C_{21}H_{29}N_3O_2$ 之M+1計算值：356)。

實例 96

類似於實例 64，鹽酸(S)-4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-7-碘-2-甲基-喹啉(實例 87b)產物)，與(4-氯苯基)乙醯胺反應，得(S)-2-(4-氯苯基)-N-[4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-乙醯胺，為淡棕色固體。ISP質譜， m/e ：424.5($C_{24}H_{26}N_3O_2Cl$ 之M+1計算值：424)。

實例 97

類似於實例 64，鹽酸(S)-4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-7-碘-2-甲基-喹啉(實例 87b)產物)，與(3-吡啶基)乙醯胺反應，得(S)-N-[4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-2-吡啶-2-基-乙醯胺，為淡棕色固體。ISP質譜， m/e ：391.2($C_{23}H_{26}N_4O_2$ 之M+1計算值：391)。

實例 98

類似於實例 64，鹽酸(S)-4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-7-碘-2-甲基-喹啉(實例 87b)產物)，與(4-甲氧苯基)乙醯胺反應，得(S)-N-[4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-2-(4-甲氧-苯基)-乙醯胺，為淡棕色固體。ISP質譜， m/e ：420.4($C_{25}H_{29}N_3O_3$ 之M+1計算值：420)。

實例 99

類似於實例 64，鹽酸(S)-4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-7-

碘-2-甲基-喹啉(實例 87b)產物), 與(3-三氟甲基)乙醯胺反應, 得(S)-N-[4-(3-乙氧基-吡咯啶-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-2-(3-三氟-甲基)乙醯胺, 為淡棕色固體。ISP質譜, m/e : 458.5($C_{25}H_{26}F_3N_3O_2$ 之 $M+1$ 計算值: 458)。

實例 100

a) 類似於實例 1, (S)-7-碘-4-(2-甲氧甲基-吡咯啶-1-基)-2-甲基-喹啉與4-胺基-苄腈反應, 得(S)-4-[4-(2-甲氧甲基-吡咯啶-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基胺基]-苄腈, 為淡棕色固體。ISP質譜, m/e : 373.4($C_{23}H_{24}N_4O$ 之 $M+1$ 計算值: 373)。

起始物之製備

b) 類似於實例 1b), 4-氯-7-碘-2-甲基-喹啉與(S)-2-(甲氧甲基)吡咯啶反應, 得(S)-7-碘-4-(2-甲氧甲基-吡咯啶-1-基)-2-甲基-喹啉, 為灰黃色固體。ISP質譜, m/e : 383.1($C_{16}H_{19}IN_2O$ 之 $M+1$ 計算值: 383)。

實例 101

類似於實例 1, (S)-7-碘-4-(2-甲氧甲基-吡咯啶-1-基)-2-甲基-喹啉(實例 100b)產物)與4-氟苯胺反應, 得(S)-(4-氟-苯基)-[4-(2-甲氧甲基-吡咯啶-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-胺, 為無定形棕色固體。ISP質譜, m/e : 366.3($C_{22}H_{24}FN_3O$ 之 $M+1$ 計算值: 366)。

實例 102

類似於實例 1, (S)-7-碘-4-(2-甲氧甲基-吡咯啶-1-基)-2-甲基-喹啉(實例 100b)產物), 與3-胺基吡啶反應, 得(S)-[4-

(2-甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-吡啶-3-基胺，為淡黃色固體。ISP質譜， m/e ：349.5($C_{21}H_{24}N_4O$ 之 $M+1$ 計算值：349)。

實例 103

類似於實例 64，(S)-7-碘-4-(2-甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉(實例 100b)產物)，與環丙羧醯胺反應，得(S)-環丙羧酸-[4-(2-甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-醯胺，為無定形棕色固體。ISP質譜， m/e ：340.3($C_{20}H_{25}N_3O_2$ 之 $M+1$ 計算值：340)。

實例 104

類似於實例 64，(S)-7-碘-4-(2-甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉(實例 100b)產物)，與三甲基乙醯胺反應，得(S)-N-[4-(2-甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-2,2-二甲基-丙醯胺，為淡棕色固體。ISP質譜， m/e ：356.3($C_{21}H_{29}N_3O_2$ 之 $M+1$ 計算值：356)。

實例 105

類似於實例 1，(S)-7-碘-4-(2-甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉(實例 100b)產物)，與環丙基甲胺反應，得(S)-環丙基甲基-[4-(2-甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-胺，為黃泡沫。ISP質譜， m/e ：326.5($C_{20}H_{27}N_3O$ 之 $M+1$ 計算值：326)。

實例 106

類似於實例 64，(S)-7-碘-4-(2-甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉(實例 100b)產物)，與丙醯胺反應，得

(S)-N-[4-(2-甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-丙醯胺，為非純白色固體。ISP質譜， m/e ：328.4($C_{19}H_{25}N_3O_2$ 之M+1計算值：328)。

實例 107

類似於實例 64，(S)-7-碘-4-(2-甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉(實例 100b)產物)，與 4-氰基苯醯胺反應，得(S)-4-氰基-N-[4-(2-甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-苯醯胺，為淡棕色無定形固體。ISP質譜， m/e ：401.5($C_{24}H_{24}N_4O_2$ 之M+1計算值：401)。

實例 108

a) 類似於實例 1，鹽酸(S)-4-(2-乙氧甲基-吡咯啉-1-基)-7-碘-2-甲基-喹啉與 4-氟苯胺反應，並將自由態鹼轉化成鹽酸鹽，得鹽酸(S)-[4-(2-乙氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-(4-氟-苯基)-胺，為非純白色固體。ISP質譜， m/e ：380.3($C_{23}H_{26}FN_3O$ 之M+1計算值：380)。

起始物之製備：

b) 1.29 克(3.5 毫莫耳)(S)-[1-(7-碘-2-甲基-喹啉-4-基)-吡咯啉-2-基]-甲醇(實例 53b)產物)於 THF(40 毫升)中之溶液，於 RT 下以 0.89 克(7.88 毫莫耳)第三丁酸鉀處理，攪拌 30 分，滴加 0.636 毫升(7.88 毫莫耳)乙基碘。加 0.25 毫升乙基碘 2.5 小時後，反應混合物於 RT 下攪拌 12 小時。混合物於 EtOAc 與水間分配，分離兩層，有機層於 Na_2SO_4 上乾燥、真空濃縮。殘留物以快速層析法於矽膠管柱上純化，以 3-5% MeOH(於 CH_2Cl_2 中)為溶離劑。合併純化部分、真空

濃縮及轉化自由態鹼成鹽酸鹽(以 1.25 M HCl(於 MeOH 中)處理後)，得 910 毫克(60%)所須之鹽酸(S)-4-(2-乙氧甲基-吡咯啶-1-基)-7-碘-2-甲基-喹啉，為淡黃色固體。ISP 質譜， m/e ：397.3($C_{17}H_{21}IN_2O$ 之 $M+1$ 計算值：397)。

實例 109

類似於實例 1，鹽酸(S)-4-(2-乙氧甲基-吡咯啶-1-基)-7-碘-2-甲基-喹啉(實例 108b)產物)，與 3-胺基吡啶反應，製備鹽酸鹽，得鹽酸(S)-[4-(2-乙氧甲基-吡咯啶-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-吡啶-3-基胺，為淡棕色無定形泡沫。ISP 質譜， m/e ：363.1($C_{22}H_{26}N_4O$ 之 $M+1$ 計算值：363)。

實例 110

類似於實例 64，鹽酸(S)-4-(2-乙氧甲基-吡咯啶-1-基)-7-碘-2-甲基-喹啉(實例 108b)產物)，與 2-呋喃鹽胺反應及製備鹽酸鹽後，得鹽酸(S)-呋喃-2-羧酸[4-(2-乙氧甲基-吡咯啶-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-鹽胺，為非純白色固體。ISP 質譜， m/e ：380.3($C_{22}H_{25}N_3O_3$ 之 $M+1$ 計算值：380)。

實例 111

類似於實例 1，(R/S)-7-氯-4-(2-甲基-1-吡咯啶基)-喹啉(合成：1995, p147)與 4-胺基-苄腈反應，以鈀複合物 SK-CC01-A(索維亞(Solvias)AG，巴塞(Basel)代替 $Pd(OAc)_2/BINAP$ 系統，得(R/S)-4-[4-(2-甲基-吡咯啶-1-基)-喹啉-7-基胺基]-苄腈，為淡棕色固體。ISP 質譜， m/e ：329.3($C_{21}H_{20}N_4$ 之 $M+1$ 計算值：329)。

實例 112

a) 類似於實例 1，鹽酸 (S)-4-(2-環丙基甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-7-碘-2-甲基-喹啉與 4-胺基-苄腈反應，及自由態鹼轉化成鹽酸鹽，得鹽酸 (S)-4-[4-(2-環丙基甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基胺基]-苄腈，為非純白色固體。ISP 質譜， m/e ：413.5 ($C_{26}H_{28}N_4O$ 之 $M+1$ 計算值：413)。

起始物之製備

b) 類似於實例 108b)，(S)-[1-(7-碘-2-甲基-喹啉-4-基)-吡咯啉-2-基]-甲醇 (實例 53b) 產物) 以 (溴甲基)-環丙烷烷基化，及轉化自由態鹼成鹽酸鹽，得鹽酸 (S)-4-(2-環丙基甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-7-碘-2-甲基-喹啉，為淡黃色固體。ISP 質譜， m/e ：423.3 ($C_{19}H_{23}IN_2O$ 之 $M+1$ 計算值：423)。

實例 113

a) 類似於實例 1，鹽酸 (S)-4-(2-環丙基甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-7-碘-2-甲基-喹啉 (實例 112b) 產物)，與 3-胺基吡啶反應，轉化自由態鹼成鹽酸鹽，得鹽酸 (S)-[4-(2-環丙基甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-吡啶-3-基胺，為棕色泡沫。ISP 質譜， m/e ：389.2 ($C_{24}H_{28}N_4O$ 之 $M+1$ 計算值：389)。

實例 114

a) 類似於實例 64，鹽酸 (R)-4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-7-碘-2-甲基-喹啉與 4-氰基苯醯胺反應，得 (R)-4-氰基-N-[4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-苯醯胺，為黃色固體。ISP 質譜， m/e ：401.4 ($C_{24}H_{24}N_4O_2$ 之 $M+1$ 計算值：401)。

起始物之製備

b) 類似於實例 1b), 4-氯-7-碘-2-甲基-喹啉與(R)-3-羥基-吡咯啉(2.5莫耳當量)於1-甲基-2-吡咯啉酮(為溶媒)、140℃下反應,得(R)-1-(7-碘-2-甲基-喹啉-4-基)-吡咯啉-3-醇,為非純白色固體。ISP質譜, m/e : 355.2($C_{14}H_{15}IN_2O$ 之M+1計算值: 355)。

c) 類似於實例 108b), (R)-1-(7-碘-2-甲基-喹啉-4-基)-吡咯啉-3-醇以乙基碘烷基化,轉化自由態鹼成鹽酸鹽,得鹽酸(R)-4-(2-乙氧基-吡咯啉-1-基)-7-碘-2-甲基-喹啉,為淡棕色固體。ISP質譜, m/e : 383.2($C_{16}H_{19}N_2O$ 之M+1計算值: 383)。

實例 115

a) 類似於實例 64, (S)-4-(3-環丙基甲氧基-吡咯啉-1-基)-7-碘-2-甲基-喹啉與煙醯胺反應,得(S)-N-[4-(3-環丙基甲氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-煙醯胺,為淡黃色固體。ISP質譜, m/e : 403.5($C_{24}H_{26}N_4O_2$ 之M+1計算值: 403)。

起始物之製備

b) 類似於實例 1b), 4-氯-7-碘-2-甲基-喹啉與(S)-3-羥基-吡咯啉(2.5莫耳當量)於1-甲基-2-吡咯啉酮(為溶媒)中、140℃下反應,得(S)-1-(7-碘-2-甲基-喹啉-4-基)-吡咯啉-3-醇,為淡棕色固體。ISP質譜, m/e : 355.2($C_{14}H_{15}IN_2O$ 之M+1計算值: 355)。

c) 類似於實例 108b), (S)-1-(7-碘-2-甲基-喹啉-4-基)-

吡咯啉-3-醇以(溴甲基)環丙烷烷基化後，得(S)-4-(3-環丙基甲氧基-吡咯啉-1-基)-7-碘-2-甲基-喹啉，為橙色油。ISP質譜， m/e ：409.2($C_{18}H_{21}IN_2O$ 之 $M+1$ 計算值：409)。

實例 116

a)類似於實例 64，7-碘-2,6-二甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉與呋喃-2-羧醯胺反應，得呋喃-2-羧酸(2,6-二甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)醯胺，為白泡沫。ISP-MS： $m/e=336.3$ ($[M+H]^+$)。

中間物：

b) 4-氯-7-碘-2,6-二甲基-喹啉

3-碘-4-甲基苯胺(50.0克，215毫莫耳)，乙醯乙酸乙酯(30.7克，236毫莫耳)及一水合甲苯-4-磺酸(430毫克，2.15毫莫耳)之懸浮液於環己烷(100毫升)中迴流2小時，令形成之水收集於丁恩-斯塔克(Dean-Stark)捕捉器中，再於冷卻後，過濾除去不溶性物，蒸發濾液。殘留物溶於陶氏導熱劑[®]A(25毫升)中，並滴加至熱(約250℃)陶氏導熱劑[®]A。15分後，令反應混合物達室溫，再加庚烷(150毫升)，過濾收集沉澱。此物於乙酸乙酯中研磨，得7-碘-2,6-甲基-1H-喹啉-4-酮及5-碘-2,6-二甲基-1H-喹啉-4-酮之1:1混合物(46.4克)，其以磷醯氯(130毫升)及N,N-二甲基甲醯胺(0.6毫升)處理。所得溶液於50℃攪拌20分，再小心倒於冰上，以25% NaOH水溶液使至pH 7以乙酸乙酯抽提後，有機層以鹽水洗、乾燥($MgSO_4$)、蒸發。如此產生之(4-氯-7-碘-2,6-二甲基-喹啉及4-氯-5-碘-2,6-二甲基-喹啉)之產物

混合物，於己烷/乙酸乙酯 9:1 (150 毫升) 中重結晶後，得標題化合物 (7.55 克，11%)。淡棕色固體，ISP-MS: $m/e=318.1$ ($[M+H]^+$)。

c) 7-碘-2,6-二甲基-4-吡咯啶-1-基-喹啉

4-氯-7-碘-2,6-二甲基-喹啉 (200 毫克，0.63 毫莫耳) 於吡咯啶 (1.5 毫升) 中之溶液迴流 3 小時。蒸發過量之吡咯啶後，殘留物溶於乙酸乙酯，以 2 M NaOH 水溶液洗。有機層以鹽水洗，乾燥 ($MgSO_4$)、蒸發。層析 (SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ 95:5:0.25) 得標題化合物 (193 毫克，87%)。淡棕色固體。ISP-MS: $m/e=353.2$ ($[M+H]^+$)。

實例 117

類似於實例 64，7-碘-2,6-二甲基-4-吡咯啶-1-基-喹啉與丙醯胺反應後，得 N-(2,6-二甲基-4-吡咯啶-1-基-喹啉-7-基)-丙醯胺，為淡黃泡沫。ISP-MS: $m/e=298.4$ ($[M+H]^+$)。

實例 A

式 I 化合物可以本身已知之方法用為活性成分，供製造下列組合物之錠劑：

	每錠
活性成分	200 毫克
微晶纖維素	155 毫克
玉米澱粉	25 毫克
滑石	25 毫克
羥丙基甲基纖維素	20 毫克
	425 毫克

實例 B

式 I 化合物可以本身已知之方法用為活性成分，供製造下列組合物之膠囊：

	<u>每膠囊</u>
活性成分	100.0 毫克
玉米澱粉	20.0 毫克
乳糖	95.0 毫克
滑石	4.5 毫克
硬脂酸鎂	<u>0.5 毫克</u>
	220.0 毫克

實例 C

含下面成分之錠劑，可以習用方法製造：

<u>成分</u>	<u>每錠</u>
式 I 化合物	10.0-100.0 毫克
乳糖	125.0 毫克
玉米澱粉	75.0 毫克
滑石	4.0 毫克
硬脂酸鎂	1.0 毫克

實例 D

含下面成分之膠囊，可以習用方法製造：

<u>成分</u>	<u>每膠囊</u>
式 I 化合物	25.0 毫克
乳糖	150.0 毫克
玉米澱粉	20.0 毫克
滑石	5.0 毫克

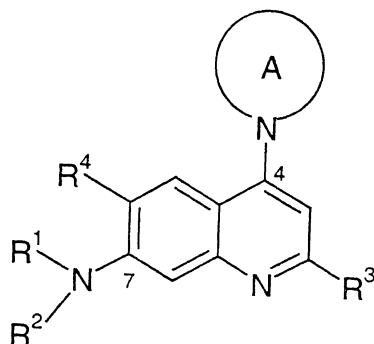
實 例 E

注 射 溶 液 可 具 下 面 組 成：

式I化合物	3.0毫克
明膠	150.0毫克
酚	4.7毫克
注射溶液用水	至1.0毫升

肆、中文發明摘要

本案係有關式 I 化合物及其醫藥可接受之鹽與酯，



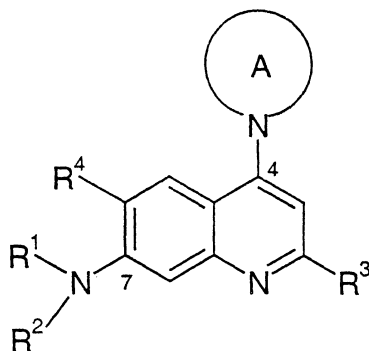
(I)

其中

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 A 具申請專利範圍第 1 項中之意義，其可以醫藥製劑之形式使用，供治療或預防關節炎、心血管病、糖尿病、腎衰竭、飲食失常及肥胖。

伍、英文發明摘要

Compounds of formula I

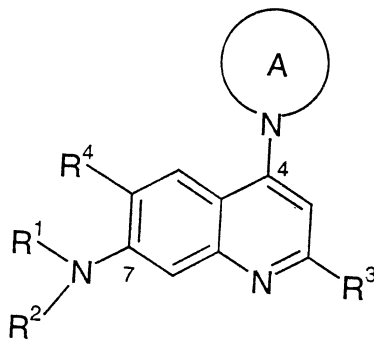


(I)

as well as pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and A have the significance given in claim 1, can be used in the form of pharmaceutical preparations for the treatment or prevention of arthritis, cardiovascular diseases, diabetes, renal failure, eating disorders and obesity.

拾、申請專利範圍

1. 一種式 I 化合物及其醫藥上可接受之鹽及酯：



I

其中，

R^1 及 R^2 係獨立選自 H、烷基、環烷基、環烷烷基、烷羰基、環烷羰基、環烷烷羰基、芳基、芳烷基、芳羰基、芳烷羰基、烷氧烷基、羥烷基、雜環基、雜環烷基、雜環羰基、雜環烷羰基、碳環基、碳環烷基、胺基、烷基-SO₂-、芳基-SO₂-、雜環基-SO₂-或胺基-SO₂-或 R^1 及 R^2 與彼等所連接之 N 原子一起形成 5-至 10-員雜環，其視情況含選自 N 或 O 之第二個雜原子，及其中之雜環視情況以獨立選自烷基及烷氧基之 1 個以上之取代基取代；

R^3 為 H、烷基、胺基或鹵素；

R^4 為 H、鹵素、雜環基、胺基或烷基；

A 為 5-至 7-員飽和雜環，其含連接於喹啉環之 N 原子及視情況含第二個選自 O、S 或 N 之雜原子，及其中 A

環視情況由1至3個獨立選自烷基、烷氧基、羥基、胺基、乙醯胺基、氰基、羥烷基、烷氧烷基、環烷烷氧基及環烷烷氧烷基之取代基取代。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中

R^1 及 R^2 係獨立選自H、烷基、環烷基、環烷烷基、烷羰基、環烷羰基、芳基、芳烷基、芳羰基、烷氧烷基、羥烷基、雜環基、雜環烷基、雜環羰基、碳環基、碳環烷基、胺基、烷基-SO₂-、芳基-SO₂-、雜環基-SO₂-或胺基-SO₂-或 R^1 與 R^2 與彼等所連接之N原子一起形成5-至10-員雜環，其視情況含第二個選自N或O之雜原子，及其中之雜環視情況以獨立選自烷基及烷氧基之1個以上之取代基取代；及

A為5-至7-員飽和雜環，其含連接於喹啉環之N原子及視情況含第二個選自O、S或N之雜原子，及其中之A環視情況由1至3個獨立選自烷基、烷氧基、羥基、胺基、乙醯胺基、氰基、羥烷基及烷氧烷基之取代基取代。

3. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中 R^3 為H或烷基。

4. 根據申請專利範圍第3項之化合物，其中 R^3 為甲基。

5. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中 R^4 為H。

6. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中 R^4 為胺基。

7. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中 R^4 為吡咯

啖基。

8. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中A為吡咯啖或氮雜草，視情況以烷基、烷氧烷基、羥烷基或烷氧基取代。
9. 根據申請專利範圍第8項之化合物，其中之A環為吡咯啖，視情況以羥甲基或甲氧甲基取代。
10. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中 R^1 與 R^2 中之一為H或烷基，而另一者為獨立選自烷基、環烷基、環烷烷基、烷羰基、環烷羰基、苯基、萘基、苯烷基、萘烷基、苯羰基、烷氧烷基、羥烷基、噻吩基、吡啖基、呋喃基、噻吩烷基、吡啖烷基、呋喃烷基、噻吩羰基、吡啖羰基、呋喃烷基、氮茛基、碳環烷基、胺基、烷基-SO₂-、芳基-SO₂-、噻吩基-SO₂-、吡啖基-SO₂-、呋喃基-SO₂-或胺基-SO₂-，及其中該苯基與萘基視情況由1至3個獨立選自烷基、氟基、鹵素、烷氧基及三氟甲基之取代基取代，或 R^1 及 R^2 與彼等所連接之N原子一起形成氮雜草-、3,4-二氮-1H-異喹啉-、哌啖-、吡咯啖-或嗎啉環，其視情況以1至3個獨立選自烷基及烷氧基之取代基取代。
11. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中 R^1 及 R^2 中之一為H或甲基，而另一者為獨立選自烷羰基、環烷羰基、氟苯基、烷氧苯基、氟苯羰基、氟苯羰基、噻吩烷基、吡啖羰基、呋喃羰基、烷基-SO₂-、吡啖基-SO₂-、吡啖基及環烷羰基。

12. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中 R^1 及 R^2 中之一為H。

13. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其係選自下列：

環丙羧酸(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-鹽胺；

2,2-二甲基-N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-丙鹽胺；

4-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基胺基)-苄腈；

3-甲基-N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-丁鹽胺；

異丁基-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺；

N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-煙鹽胺；

(2,2-二甲基-丙基)-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺；

4-氰基-N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-苯鹽胺；

(2-甲氧-苄基)-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-胺；

(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-噻吩-2-基甲胺；

4-氟-N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-苯鹽胺；

N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-異煙鹽胺；

(S)-N-[4-(2-羥甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-煙鹽胺；

N-甲基-N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-煙鹽胺；

(S)-呋喃-2-羧酸-[4-(2-羥甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-醯胺；

N-(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-甲磺醯胺；

吡啶-3-磺酸(2-甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-醯胺；

(R)-4-[4-(2-甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基胺基]-苄腈；

(S)-4-[4-(2-羥甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基胺基]-苄腈；

(S)-[4-(3-甲氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-吡啶-3-基-胺；

(S)-環丙羧酸[4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-醯胺；

(S)-4-[4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基胺基]-苄腈；

(S)-N-[4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-吡啶-3-基-胺；

(S)-N-[4-(3-乙氧基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-丙醯胺；

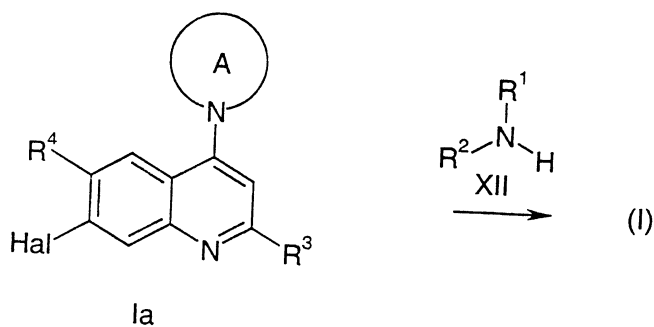
(S)-環丙羧酸[4-(2-甲氧甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-醯胺；

呋喃-2-羧酸(2,6-二甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-醯胺；及

N-(2,6-二甲基-4-吡咯啉-1-基-喹啉-7-基)-丙醯胺。

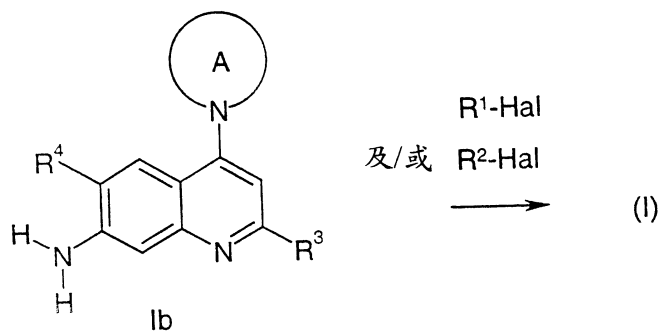
14. 一種製備如申請專利範圍第1或2項化合物之方法，其係包含下列反應中之一：

a) 根據式 Ia 化合物於式 XII 化合物存在下反應，以得式 I 化合物，



式中 R^1 至 R^4 及 A 如申請專利範圍第1項中所定義及 Hal 表示 Cl、Br 或 I；

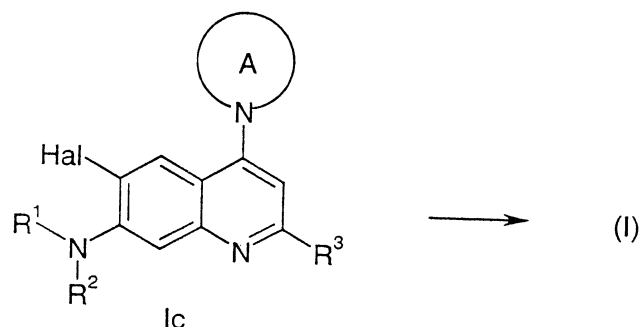
b) 根據式 Ib 化合物於式 R^1 -Hal 及 R^2 -Hal 化合物中之一者或兩者存在下反應，以得式 I 化合物，



式中 R^1 至 R^4 及 A 如申請專利範圍第1項中所定義及 Hal 表示 Cl、Br 或 I；

c) 根據式 Ic 化合物於下列至少一種選自 R^4 -Hal、 R^4 Sn(Bu)₃、 R^4 B(OH)₂、LiR⁴ 及 HalMgR⁴ 之化合物存在下反

應，以得式 I 化合物，



式中 R^1 至 R^4 及 A 如申請專利範圍第 1 項中所定義及 Hal 表示 Cl、Br 或 I。

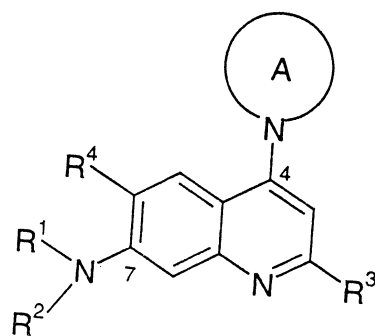
15. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其係用為治療活性物質。
16. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其係供製造預防及治療藉由與 NPY 受體有關之失常所引起之疾病用之藥劑。
17. 一種醫藥組合物，其係含有如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物及治療上為惰性之載劑。
18. 一種如申請專利範圍第 1 或 2 項化合物之用途，其係供製造治療及預防關節炎、心血管病、糖尿病、腎衰竭、飲食失常及肥胖用之藥劑。
19. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其係依申請專利範圍第 14 項製造。
20. 一種醫藥組合物，其係用於治療及預防關節炎、心血管病、糖尿病、腎衰竭、飲食失常及肥胖，其包含有效量之如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物。

21. 一種醫藥組合物，其係用於治療須此治療之人之肥胖，其包含治療上有效量之如申請專利範圍第1或2項之化合物及治療上有效量之脂肪酶抑制劑。
22. 根據申請專利範圍第21項之醫藥組合物，其中該脂肪酶抑制劑為奧列司他(orlistat)。
23. 根據申請專利範圍第21項之醫藥組合物，其係同時、分開或依次投藥。
24. 一種申請專利範圍第1或2項化合物之用途，其係供製造治療及預防亦正接受脂肪酶抑制劑治療之患者之肥胖用之藥劑。
25. 根據申請專利範圍第24項之用途，其中該脂肪酶抑制劑為奧列司他。
26. 根據申請專利範圍第17項之醫藥組合物，其另含治療上有效量之脂肪酶抑制劑。
27. 根據申請專利範圍第26項之醫藥組合物，其中該脂肪酶抑制劑為奧列司他。

陸、(一)、本案指定代表圖為：第_____圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)