

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4216196号
(P4216196)

(45) 発行日 平成21年1月28日 (2009. 1. 28)

(24) 登録日 平成20年11月14日 (2008. 11. 14)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 215/42 (2006. 01)

C O 7 D 215/42 C S P

A 6 1 K 31/365 (2006. 01)

A 6 1 K 31/365

A 6 1 K 31/4709 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 K 31/4725 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4725

A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5377

請求項の数 25 (全 53 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-565479 (P2003-565479)
 (86) (22) 出願日 平成15年1月27日 (2003. 1. 27)
 (65) 公表番号 特表2005-523901 (P2005-523901A)
 (43) 公表日 平成17年8月11日 (2005. 8. 11)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2003/000777
 (87) 国際公開番号 W02003/066055
 (87) 国際公開日 平成15年8月14日 (2003. 8. 14)
 審査請求日 平成16年9月22日 (2004. 9. 22)
 (31) 優先権主張番号 02001967.5
 (32) 優先日 平成14年2月4日 (2002. 2. 4)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチー４０７０バーゼル・
 グレンツアーヘルストラツセ１２４
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100075225
 弁理士 篠田 文雄
 (72) 発明者 マタイ, パトリツィオ
 スイス国、ツェーハー４１２５ リーエ
 ン、デルンリヴェーク ３３

最終頁に続く

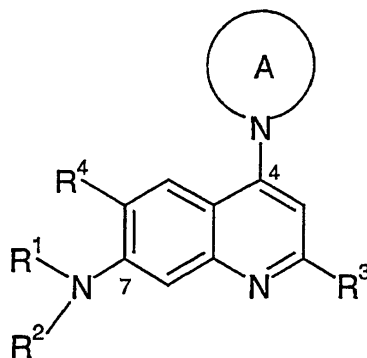
(54) 【発明の名称】 NPYアンタゴニストとしてのキノリン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式

【化 1】



I

〔式中、

R¹ 及び R² は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロアルキルアルキルカルボニル、アリール、

アラルキル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アミノ、アルキル - SO_2 - 、アリール - SO_2 - 、ヘテロシクリル - SO_2 - もしくはアミノ - SO_2 - より独立に選択されるか、又は R^1 及び R^2 は、それらが結合している N 原子と一緒に、アルキル及びアルコキシより独立に選択される置換基 1 個以上で場合により置換されている、窒素もしくは酸素より選択される第二のヘテロ原子を場合により含んでいる 5 ~ 10 員複素環を形成しており；

R^3 は、水素、アルキル、アミノ又はハロゲンであり；

R^4 は、水素、ハロゲン、ヘテロシクリル、アミノ又はアルキルであり；

A は、キノリン環に結合している窒素原子を含み、酸素、硫黄又は窒素より選択される第二のヘテロ原子を場合により含んでいる 5 ~ 7 員飽和複素環であり、環 A は、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アセチルアミノ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルコキシ及びシクロアルキルアルコキシアルキルより独立に選択される置換基 1 ~ 3 個で場合により置換されている）の化合物、又は医薬的に許容されるそれらの塩もしくはエステル（該エステルは、メトキシメチルエステル、メチルチオメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、アルキルエステル、アラルキルエステル、ギ酸エステル、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、酪酸エステル、イソ酪酸エステル、吉草酸エステル、2 - メチル酪酸エステル、イソ吉草酸エステル、及び N , N - ジメチルアミノ酢酸エステルから選択される）。

【請求項 2】

R^1 及び R^2 が、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリール、アラルキル、アリールカルボニル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アミノ、アルキル - SO_2 - 、アリール - SO_2 - 、ヘテロシクリル - SO_2 - もしくはアミノ - SO_2 - より独立に選択されるか、又は R^1 及び R^2 が、それらが結合している N 原子と一緒に、アルキル及びアルコキシより独立に選択される置換基 1 個以上で場合により置換されている、窒素もしくは酸素より選択される第二のヘテロ原子を場合により含んでいる 5 ~ 10 員複素環を形成しており；そして

A が、キノリン環に結合している窒素原子を含み、酸素、硫黄又は窒素より選択される第二のヘテロ原子を場合により含んでいる 5 ~ 7 員飽和複素環であり、環 A が、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アセチルアミノ、シアノ、ヒドロキシアルキル及びアルコキシアルキルより独立に選択される置換基 1 ~ 3 個で場合により置換されている、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R^3 が水素又はアルキルである、請求項 1 又は 2 記載の化合物。

【請求項 4】

R^3 がメチルである、請求項 3 記載の化合物。

【請求項 5】

R^4 が水素である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

R^4 がアミノである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

R^4 がピロリジニルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

A が、アルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル又はアルコキシで場合により置換されていてもよいピロリジン又はアゼパンである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

A が、ヒドロキシメチル又はメトキシメチルで場合により置換されているピロリジンである、請求項 8 記載の化合物。

【請求項 10】

R¹ 及び R² の一方が、水素もしくはアルキルであり、かつ他方が、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、フェニル、ナフチル、フェニルアルキル、ナフチルアルキル、フェニルカルボニル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、チオフェニル、ピリジニル、フリル、チオフェニルアルキル、ピリジニルアルキル、フリルアルキル、チオフェニルカルボニル、ピリジニルカルボニル、フリルアルキル、インダニル、カルボシクリルアルキル、アミノ、アルキル - SO₂ - 、アリール - SO₂ - 、チオフェニル - SO₂ - 、ピリジニル - SO₂ - 、フリル - SO₂ - もしくはアミノ - SO₂ - より独立に選択されるか〔ここで、フェニル基及びナフチル基は、アルキル、シアノ、ハロゲン、アルコキシ及びトリフルオロメチルより独立に選択される置換基 1 ~ 3 個で場合により置換されている〕、又は R¹ 及び R² が、それらが結合している N 原子と一緒に、アルキル及びアルコキシより独立に選択される置換基 1 ~ 3 個で場合により置換されている、アゼパン環、3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン環、ピペリジン環、ピロリジン環もしくはモルホリン環を形成している、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 11】

R¹ 及び R² の一方が、水素又はメチルであり、かつ他方が、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シアノフェニル、アルコキシベンジル、シアノフェニルカルボニル、フルオロフェニルカルボニル、チオフェニルアルキル、ピリジニルカルボニル、フリルカルボニル、アルキル - SO₂ - 、ピリジニル - SO₂ - 、ピリジニル及びシクロアルキルカルボニルより独立に選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 12】

R¹ 及び R² の一方が水素である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

シクロプロパンカルボン酸 (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミド ;
 2, 2 - ジメチル - N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - プロピオンアミド ;
 4 - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イルアミノ) - ベンゾニトリル ;
 3 - メチル - N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ブチルアミド ;
 イソブチル - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミン ;
 N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ニコチンアミド ;
 (2, 2 - ジメチル - プロピル) - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミン ;
 4 - シアノ - N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ベンズアミド ;
 (2 - メトキシ - ベンジル) - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミン ;
 (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - チオフェン - 2 - イルメチル - アミン ;
 4 - フルオロ - N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ベンズアミド ;
 N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - イソニコチンアミド ;

30

40

50

(S) - N - { 4 - (2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル } - ニコチンアミド ;

N - メチル - N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ニコチンアミド ;

(S) - フラン - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - アミド ;

N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - メタンスルホンアミド ;

ピリジン - 3 - スルホン酸 (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミド ;

10

(R) - 4 - { 4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イルアミノ } - ベンゾニトリル ;

(S) - 4 - { 4 - (2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イルアミノ } - ベンゾニトリル ;

(S) - { 4 - (3 - メトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル } - ピリジン - 3 - イル - アミン ;

(S) - シクロプロパンカルボン酸 [4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - アミド ;

(S) - 4 - { 4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イルアミノ } - ベンゾニトリル ;

20

(S) - { 4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル } - ピリジン - 3 - イル - アミン ;

(S) - N - { 4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル } - プロピオンアミド ;

(S) - シクロプロパンカルボン酸 [4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - アミド ;

フラン - 2 - カルボン酸 (2 , 6 - ジメチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミド ; 及び

N - (2 , 6 - ジメチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - プロピオンアミド

30

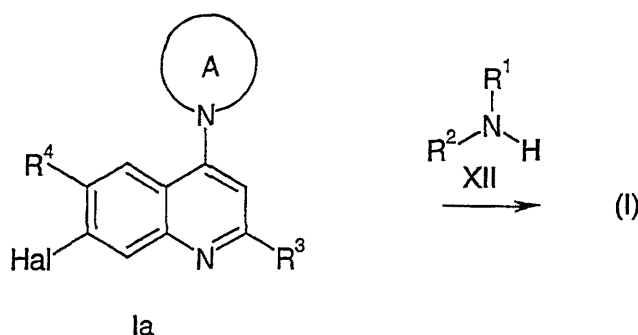
より選択される、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物の調製のための方法であって、

a) 式 XII の化合物の存在下で、式 Ia による化合物を反応させて、式 I の化合物を得る反応

【化 2】



40

〔式中、 $R^1 \sim R^4$ 及びAは請求項 1 と同義であり、かつHalはクロロ、ブロモ又はヨードを意味する〕を含む方法。

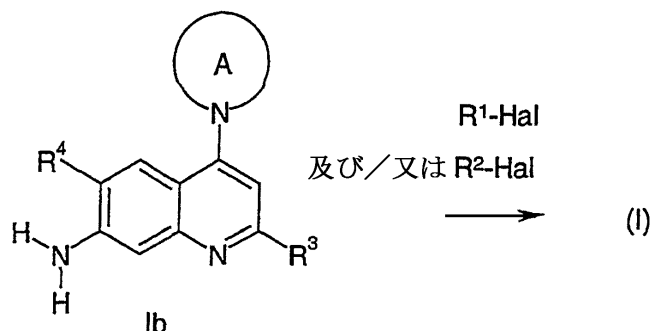
【請求項 15】

請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物の調製のための方法であって、

50

b) 式 $R^1 - Hal$ 及び $R^2 - Hal$ の化合物の一方又は両方の存在下で、式 I b による化合物を反応させて、式 I の化合物を得る反応

【化 3】



10

〔式中、 $R^1 \sim R^4$ 及び A は請求項 1 と同義であり、かつ Hal はクロロ、ブromo又はヨードを意味する〕を含む方法。

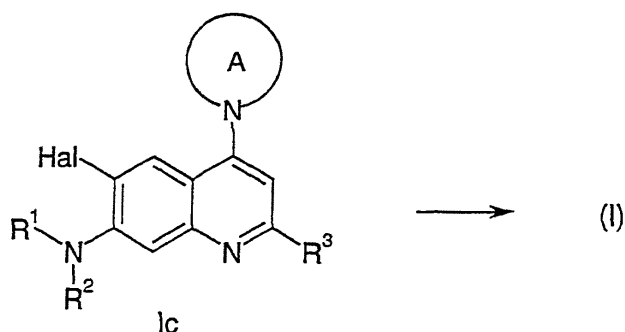
【請求項 16】

請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物の調製のための方法であって、

c) $R^4 - Hal$ 、 $R^4 Sn(Bu)_3$ 、 $R^4 B(OH)_2$ 、 LiR^4 及び $HalMgR^4$ より選択される化合物のうちの少なくとも一つの存在下で、式 Ic による式を反応させて、式 I の化合物を得る反応

20

【化 4】



30

〔式中、 $R^1 \sim R^4$ 及び A は請求項 1 と同義であり、かつ Hal はクロロ、ブromo又はヨードを意味する〕を含む方法。

【請求項 17】

治療的に活性な物質として使用するための、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 18】

NPY 受容体に関連した障害により引き起こされる疾病の予防及び治療のための薬剤の製造のための、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 19】

40

請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物と治療的に不活性な担体とを含む医薬組成物。

【請求項 20】

関節炎、心血管疾患、糖尿病、腎不全、摂食障害及び肥満の処置及び予防のための薬剤の製造のための、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 21】

請求項 14 ~ 16 のいずれか 1 項記載の方法により製造された、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 22】

リパーゼ阻害剤による処置も受けている患者における肥満の処置及び予防のための薬剤

50

の製造における、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 23】

リパーゼ阻害剤がオルリスタットである、請求項 22 記載の使用。

【請求項 24】

治療的に有効な量のリパーゼ阻害剤をさらに含む、請求項 19 記載の医薬組成物。

【請求項 25】

リパーゼ阻害剤がオルリスタットである、請求項 24 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

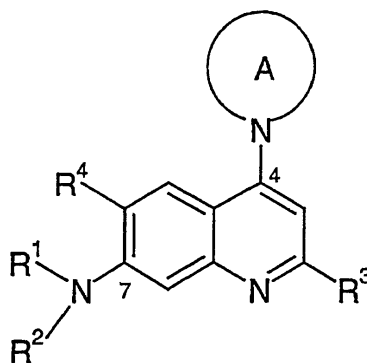
【0001】

本発明は、ニューロペプチド Y (NPY) 受容体リガンド、特にニューロペプチド Y (NPY) アンタゴニストとして有用な新規のキノリン誘導体に関する。

【0002】

本発明は、特に、式

【化 5】



I

〔式中、

R^1 及び R^2 は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロアルキルアルキルカルボニル、アリール、アラルキル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アミノ、アルキル - SO_2 - 、アリール - SO_2 - 、ヘテロシクリル - SO_2 - もしくはアミノ - SO_2 - より独立に選択されるか、又は R^1 及び R^2 は、それらが結合している N 原子と一緒に、アルキル及びアルコキシより独立に選択される置換基 1 個以上で場合により置換されている、窒素もしくは酸素より選択される第二のヘテロ原子を場合により含んでいる 5 ~ 10 員複素環を形成しており；

R^3 は、水素、アルキル、アミノ又はハロゲンであり；

R^4 は、水素、ハロゲン、ヘテロシクリル、アミノ又はアルキルであり；

A は、キノリン環に結合している窒素原子を含み、酸素、硫黄又は窒素より選択される第二のヘテロ原子を場合により含んでいる 5 ~ 7 員飽和複素環であり、環 A は、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アセチルアミノ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルコキシ及びシクロアルキルアルコキシアルキルより独立に選択される置換基 1 ~ 3 個で場合により置換されている〕の化合物、並びに医薬的に許容されるそれらの塩及びエステルに関する。

【0003】

式 I の化合物、並びに医薬的に許容されるそれらの塩及びエステルは、新規であり、か

つ貴重な薬理学的特性を有する。それらは、ニューロペプチドリガンド、例えばニューロペプチド受容体アンタゴニストであり、特に、それらは、選択的なニューロペプチド Y₅ 受容体アンタゴニストである。

【0004】

ニューロペプチド Y は、中枢及び末梢神経系に広く分布している 36 アミノ酸ペプチドである。このペプチドは、様々な受容体サブタイプを通して多数の生理学的効果を媒介する。動物における研究により、ニューロペプチド Y が食物摂取の強力な刺激物質であることが示され、ニューロペプチド Y₅ 受容体の活性化が過食症及び熱産生減少をもたらすことが証明されている。従って、Y₅ 受容体サブタイプにおいてニューロペプチド Y に拮抗する化合物は、肥満及び過食症のような摂食障害の処置のためのアプローチとなる。

10

【0005】

現在のアプローチは、体重減少又は体重増加の防止を誘導するための医学的介入を目標としている。これは、食物摂取を調節することが立証されている重要な脳領域である視床下部によって媒介される食欲調節に干渉することにより達成される。ここで、ニューロペプチド Y (NPY) は、いくつかの動物種において最も強力な中心的な食物摂取のメディエーターの一つであることが立証されている。NPY レベルの上昇は、大きな食物摂取をもたらす。様々なニューロペプチド Y (NPY) の受容体が、食欲調節及び体重増加において役割を果たしていると記載されている。これらの受容体への干渉は、食欲を低下させ、結果的に体重増加を低下させる可能性が高い。体重の低下及び長期維持は、関節炎、心血管疾患、糖尿病及び腎不全のような相互に関連している危険因子に対しても有益な結果を及ぼし得る。

20

【0006】

従って、式 I の化合物、それらの塩及びエステルは、関節炎、心血管疾患、糖尿病、腎不全、特に摂食障害及び肥満の予防又は処置において使用され得る。

【0007】

本発明の目的は、式 I の化合物並びに前記のそれらの塩及びエステル自体、並びに治療的に活性な物質としてのそれらの使用、該化合物の製造方法、中間体、該化合物、それらの医薬的に許容される塩及びエステルを含む医薬組成物、薬剤、疾病の予防及び / 又は治療のための、特に、関節炎、心血管疾患、糖尿病、腎不全、特に過食症及び特に肥満のような摂食障害の予防及び / 又は治療のための該化合物、塩及びエステルの使用、並びに関節炎、心血管疾患、糖尿病、腎不全、特に摂食障害及び肥満の処置又は予防のための薬剤の製造のための該化合物、塩及びエステルの使用である。

30

【0008】

本明細書において、単独の、又は組み合わせられた「アルキル」という用語は、炭素原子 1 ~ 8 個を含む直鎖型又は分岐型のアルキル基、好ましくは炭素原子 1 ~ 6 個を含む直鎖型又は分岐型のアルキル基、特に好ましくは炭素原子 1 ~ 4 個を含む直鎖型又は分岐型のアルキル基を意味する。直鎖型又は分岐型の C₁ ~ C₈ アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert - ブチル、ペンチルの異性体、ヘキシルの異性体、ヘプチルの異性体及びオクチルの異性体、好ましくはメチル及びエチル、最も好ましくはメチルである。

40

【0009】

単独の、又は組み合わせられた「シクロアルキル」という用語は、炭素原子 3 ~ 8 個を含むシクロアルキル環、好ましくは炭素原子 3 ~ 6 個を含むシクロアルキル環を表す。C₃ ~ C₈ シクロアルキルの例は、シクロプロピル、メチル - シクロプロピル、ジメチルシクロプロピル、シクロブチル、メチル - シクロブチル、シクロペンチル、メチル - シクロペンチル、シクロヘキシル、メチル - シクロヘキシル、ジメチル - シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチル、好ましくはシクロプロピル、特にシクロペンチルである。

【0010】

単独の、又は組み合わせられた「アルコキシ」という用語は、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、イソブトキシ、sec - ブトキシ及び t

50

ert - ブトキシ、2 - ヒドロキシエトキシ、2 - メトキシエトキシ、好ましくはメトキシ及びエトキシ、最も好ましくはメトキシのような、式アルキル - O - [式中、「アルキル」という用語は、先に与えられた趣旨を有する] の基を表す。

【 0 0 1 1 】

単独の、又は組み合わせられた「アリール」という用語は、ハロゲン、トリフルオロメチル、アミノ、アルキル、アルコキシ、アリーロキシ、アルキルカルボニル、シアノ、カルバモイル、アルコキシカルバモイル、メチレンジオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシ、ニトロール (nitrool) 等より各々独立に選択される置換基 1 個以上、特に 1 ~ 3 個の場合により保持している、フェニル基又はナフチル基、好ましくはフェニル基を意味する。アリール、好ましくはフェニルの好ましい置換基は、ハロゲン、トリフルオロメチル、アルキル、アルコキシ、シアノ及びニトロから独立に選択される。アリールの例は、フェニル、シアノフェニル、メトキシフェニル、フルオロフェニル及びメチルフェニルである。

【 0 0 1 2 】

単独の、又は組み合わせられた「アラルキル」という用語は、アリール基 [アリールという用語は、前記と同義である] 1 個以上、好ましくは 1 又は 2 個、特に好ましくは 1 個で置換された、前記定義のようなアルキル基又はシクロアルキル基を意味する。例は、ベンジル、ヒドロキシ、アルコキシ又はハロゲン、好ましくはフッ素で置換されたベンジルである。

【 0 0 1 3 】

単独の、又は組み合わせられた「ヘテロシクリル」という用語は、窒素、酸素及び硫黄 [酸素、特に窒素が好ましい] より選択されたヘテロ原子 1 個以上、好ましくは 1 又は 2 個を含有している、飽和、部分不飽和又は芳香族性の 4 ~ 10 員複素環を意味する。所望により、それは、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、オキソ、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル等により炭素原子 1 個以上において置換されていてもよく、かつ / 又はアルキル、シクロアルキル、アラルコキシカルボニル、アルカノイル、フェニルもしくはフェニルアルキルにより第二級窒素原子 (即ち、 - NH -) において、又はオキシドによって第三級窒素原子 (即ち、 = N -) において置換されていてもよい [ハロゲン、アルキル、シクロアルキル及びアルコキシが好ましい]。そのようなヘテロシクリル基の例は、ピリジニル、フリル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリニル、チオフェニル及びアゼパニルであり、これらの環は、各々、アルキル及びハロゲンより独立に選択される置換基 1 個以上、好ましくは 1 個の場合により置換されていてもよい。特に好ましいのは、ピロリジニル、ピリジニル、フリル、チオフェニル及びクロロ - ピリジニルである。

【 0 0 1 4 】

単独の、又は組み合わせられた「カルボシクリル」という用語は、炭素原子 1 個以上が、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、オキソ、アリール [アルキルが好ましい] で場合により置換されている、部分不飽和 4 ~ 10 員炭素環を表す。カルボシクリルの例は、インダニルである。

【 0 0 1 5 】

単独の、又は組み合わせられた「アミノ」という用語は、窒素原子を介して結合した第一級、第二級又は第三級のアミノ基を表し、第二級アミノ基はアルキル又はシクロアルキル置換基を保持しており、第三級アミノ基は 2 個の同様のもしくは異なるアルキルもしくはシクロアルキル置換基を保持しているか、又は 2 個の窒素置換基と一緒に、例えば - NH₂、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチル - エチルアミノ、ピロリジニル及びピペリジノのような環を形成している。特に好ましいのは、第一級アミノである。

【 0 0 1 6 】

単独の、又は組み合わせられた「シクロアルキルアルキル」という用語は、シクロアル

10

20

30

40

50

キル基 1 個以上、好ましくは 1 個で置換されているアルキル基を表す〔ここで、アルキル及びシクロアルキルという用語は、先に与えられた趣旨を有する〕。

【 0 0 1 7 】

単独の、又は組み合わせられた「シクロアルキルアルキルカルボニル」という用語は、シクロアルキルアルキル - (C) O - 基を表す〔ここで、シクロアルキルアルキルとは、前記と同義である〕。

【 0 0 1 8 】

単独の、又は組み合わせられた「シクロアルキルアルコキシ」という用語は、シクロアルキル基 1 個以上、好ましくは 1 個で置換されているアルコキシ基を表す〔ここで、アルコキシ及びシクロアルキルという用語は、先に与えられた趣旨を有する〕。

10

【 0 0 1 9 】

単独の、又は組み合わせられた「シクロアルキルアルコキシアルキル」という用語は、シクロアルキルアルコキシ基 1 個以上、好ましくは 1 個で置換されているアルキル基を表す〔ここで、アルキル及びシクロアルキルアルコキシという用語は、先に与えられた趣旨を有する〕。

【 0 0 2 0 】

単独の、又は組み合わせられた「ヘテロシクリルアルキルカルボニル」という用語は、ヘテロシクリルアルキル - (C) O - 基を表す〔ここで、ヘテロシクリルアルキルとは、前記と同義である〕。

【 0 0 2 1 】

20

単独の、又は組み合わせられた「アラルキルカルボニル」という用語は、アラルキル - (C) O - 基を表す〔ここで、アラルキルとは、前記と同義である〕。

【 0 0 2 2 】

単独の、又は組み合わせられた「アルキルカルボニル」という用語は、アルキル - (C) O - 基を表す〔ここで、アルキルという用語は、先に与えられた趣旨を有する〕。

【 0 0 2 3 】

単独の、又は組み合わせられた「シクロアルキルカルボニル」という用語は、シクロアルキル - (C) O - 基を意味する〔ここで、シクロアルキルという用語は、先に与えられた趣旨を有する〕。

【 0 0 2 4 】

30

単独の、又は組み合わせられた「アリールカルボニル」という用語は、アリール - (C) O - 基を表す〔ここで、アリールという用語は、先に与えられた趣旨を有する〕。

【 0 0 2 5 】

単独の、又は組み合わせられた「アルコキシアルキル」という用語は、アルコキシ基 1 個以上、好ましくは 1 個で置換されているアルキル基を表す〔ここで、アルキル及びアルコキシという用語は、先に与えられた趣旨を有する〕。

【 0 0 2 6 】

単独の、又は組み合わせられた「ヒドロキシアルキル」という用語は、ヒドロキシ基 1 個以上、好ましくは 1 個で置換されているアルキル基を表す〔ここで、アルキル及びヒドロキシという用語は、先に与えられた趣旨を有する〕。

40

【 0 0 2 7 】

単独の、又は組み合わせられた「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、ヘテロシクリル基 1 個以上、好ましくは 1 個で置換されているアルキル基を表す〔ここで、アルキル及びヘテロシクリルという用語は、先に与えられた趣旨を有する〕。

【 0 0 2 8 】

単独の、又は組み合わせられた「ヘテロシクリルカルボニル」という用語は、ヘテロシクリル - (C O) - 基を表す〔ここで、ヘテロシクリルという用語は、先に与えられた趣旨を有する〕。

【 0 0 2 9 】

単独の、又は組み合わせられた「カルボシクリルアルキル」という用語は、カルボシク

50

リル基 1 個以上、好ましくは 1 個で置換されているアルキル基を表す〔ここで、アルキル及びカルボシクリルという用語は、先に与えられた趣旨を有する〕。

【 0 0 3 0 】

「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素、好ましくはフッ素、塩素又は臭素、特に塩素を表す。

【 0 0 3 1 】

単独の、又は組み合わせられた「シアノ」という用語は、 $-CN$ 基を表す。

【 0 0 3 2 】

単独の、又は組み合わせられた「ニトロ」という用語は、 $-NO_2$ 基を表す。

【 0 0 3 3 】

単独の、又は組み合わせられた「ヒドロキシ」という用語は、 $-OH$ 基を表す。

【 0 0 3 4 】

「カルボニル」という用語は、式 $-C(O)-$ の基をさす。

【 0 0 3 5 】

式 I の化合物の医薬的に許容される塩の例は、塩酸、硫酸もしくはリン酸のような生理学的に適合性の鉱酸；又はメタンスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、サリチル酸及びシュウ酸のような有機酸との塩である。好ましいのは、塩酸塩である。遊離のカルボキシ基を含む式 I の化合物は、生理学的に適合性の塩基との塩を形成することもできる。そのような塩の例は、Na 塩、K 塩、Ca 塩又はテトラメチルアンモニウム塩のような、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩及びアルキルアンモニウム塩である。式 I の化合物は、双性イオンの形態でも存在し得る。

【 0 0 3 6 】

式 I の化合物は、溶媒和、例えば水和していてもよい。溶媒和は、製造の過程で達成されてもよいし、又は、例えば、最初は無水であった式 I の化合物の吸湿特性の結果（水和）として起こってもよい。医薬的に許容される塩という用語は、医薬的に使用可能な溶媒和物も含む。

【 0 0 3 7 】

式 I の化合物の医薬的に許容されるエステルという用語は、一般式 (I) の化合物が *in vivo* で親化合物へと変換され得る誘導体を提供する官能基において誘導体化され得ることを意味する。そのような化合物の例は、メトキシメチルエステル、メチルチオメチルエステル及びピバロイルオキシメチルエステルのような、生理学的に許容されかつ代謝的に不安定なエステル誘導体を含む。さらに、*in vivo* で一般式 (I) の親化合物を生成させ得る、代謝的に不安定なエステルに類似した一般式 (I) の化合物の生理学的に許容される等価物が、本発明の範囲に含まれる。

【 0 0 3 8 】

より詳細には、例えば、一般式 (I) による化合物の $COOH$ 基がエステル化され得る。アルキルエステル及びアラルキルエステルが、適当なエステルの例である。メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、ブチルエステル及びベンジルエステルが、好ましいエステルである。メチルエステル及びエチルエステルが特に好ましい。医薬的に使用可能なエステルのさらなる例は、ヒドロキシ基がエステル化され得る式 I の化合物である。そのようなエステルの例は、ギ酸エステル、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、酪酸エステル、イソ酪酸エステル、吉草酸エステル、2 - メチル酪酸エステル、イソ吉草酸エステル及び N, N - ジメチルアミノ酢酸エステルである。好ましいエステルは、酢酸エステル及び N, N - ジメチルアミノ酢酸エステルである。

【 0 0 3 9 】

「リパーゼ阻害剤」という用語は、リパーゼ、例えば胃リパーゼ及び膵リパーゼの作用を阻害し得る化合物をさす。例えば、米国特許第 4, 598, 089 号に記載されたようなオルリスタット及びリプスタチンは、強力なリパーゼの阻害剤である。リプスタチンは、微生物由来の天然生成物であり、オルリスタットはリプスタチンの水素化の所産である

10

20

30

40

50

。その他のリパーゼ阻害剤は、パンクリシン (panclicins) と一般的に呼ばれている化合物のクラスを含む。パンクリシンはオルリスタットの類似体である (Mutohら、1994)。「リパーゼ阻害剤」という用語は、例えば国際特許出願WO99/34786 (Geltex Pharmaceuticals Inc.) に記載された重合体結合リパーゼ阻害剤もさす。これらの重合体は、リパーゼを阻害する基1個以上で置換されていることを特徴とする。「リパーゼ阻害剤」という用語は、これらの化合物の医薬的に許容される塩も含む。「リパーゼ阻害剤」という用語は、好ましくは、オルリスタットをさす。

【0040】

オルリスタットは、肥満及び高脂血症の調節又は防止に有用な既知の化合物である。例えば、オルリスタットの作成法も開示している1986年7月1日発行の米国特許第4,598,089号、及び適切な医薬組成物を開示している米国特許第6,004,996号を参照のこと。さらなる適当な医薬組成物が、例えば国際特許出願WO00/09122及びWO00/09123に記載されている。オルリスタットの調製のためのさらなる方法は、欧州特許出願公開第185,359号、第189,577号、第443,449号及び第524,495号に開示されている。

【0041】

オルリスタットは、好ましくは、1日当たり60~720mg、1日に2~3回に分割された用量で経口投与される。好ましくは、1日当たり180~360mg、最も好ましくは360mgのリパーゼ阻害剤を、好ましくは1日に2回、特には1日に3回に分割された用量で対象に投与される。対象は、好ましくは、肥満又は過体重のヒト、即ち25以上のボディマスインデックスを有するヒトである。一般に、リパーゼ阻害剤は、脂肪を含有している食事の摂食の約1又は2時間以内に投与されることが好ましい。一般に、前記定義のようなリパーゼ阻害剤の投与に関しては、強い肥満の家族歴を有し、かつ25以上のボディマスインデックスを得たヒトへ処置が投与されるのが好ましい。

【0042】

オルリスタットは、錠剤、コーティング錠、硬ゼラチンカプセル剤、軟ゼラチンカプセル剤、乳剤又は懸濁剤のような従来の経口組成物としてヒトへ投与され得る。錠剤、コーティング錠、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤のために使用され得る担体の例は、ソルビトール、マンニトール、マルトデキストリンのような乳糖、その他の糖及び糖アルコール、又はその他の増量剤；ラウリル硫酸ナトリウム、ブリジ (Brij) 96又はトゥイーン (Tween) 80のような界面活性剤；デンプングリコール酸ナトリウム、トウモロコシデンプン又はそれらの誘導体のような崩壊剤；ポビドン、クロスポビドンのような重合体；タルク；ステアリン酸又はその塩等である。軟ゼラチンカプセル剤のための適当な担体は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、半固体及び液体のポリオール等である。さらに、医薬製剤は、保存剤、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、風味剤、浸透圧を変動させるための塩、緩衝剤、コーティング剤及び抗酸化剤を含有していてもよい。それらは、さらに他の治療的に有用な物質を含有していてもよい。製剤は、便利には、単位剤形で提示され得、医薬分野において既知の任意の方法により調製され得る。好ましくは、オルリスタットは、実施例及び米国特許第6,004,996号にそれぞれ示された製剤化に従い投与される。

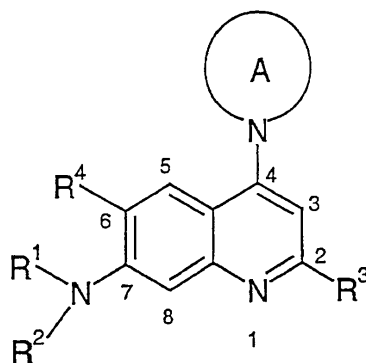
【0043】

式Iの化合物は、いくつかの非対称中心を含有していることができ、光学的に純粋なエナンチオマー、例えばラセミ体のようなエナンチオマーの混合物、光学的に純粋なジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の混合物、ジアステレオ異性体のラセミ体又はジアステレオ異性体のラセミ体の混合物の形態で存在し得る。

【0044】

本願において使用される命名法において、キノリン環の環原子は以下のように番号付けされる。

【化 6】



10

〔式中、 R^3 は2位に結合しており、そして R^4 は6位に結合している〕

【0045】

好ましいのは、式 I の化合物及び医薬的に許容される塩である。特に好ましいのは、式 I の化合物である。

【0046】

さらに好ましいのは、

R^1 及び R^2 が、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリール、アラルキル、アリールカルボニル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アミノ、アルキル - SO_2 - 、アリール - SO_2 - 、ヘテロシクリル - SO_2 - もしくはアミノ - SO_2 - より独立に選択されるか、又は R^1 及び R^2 が、それらが結合しているN原子と一緒に、アルキル及びアルコキシより独立に選択される置換基1個以上で場合により置換されている、窒素もしくは酸素より選択される第二のヘテロ原子を場合により含んでいる5～10員複素環を形成しており；そして

20

Aが、キノリン環に結合している窒素原子を含み、酸素、硫黄又は窒素より選択される第二のヘテロ原子を場合により含んでいる5～7員飽和複素環式環であり、環Aが、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アセチルアミノ、シアノ、ヒドロキシアルキル及びアルコキシアルキルより独立に選択される置換基1～3個で場合により置換されている、式 I の化合物である。

30

【0047】

好ましいのは、 R^3 が水素又はアルキルである式 I による化合物である。好ましいのは、 R^3 が水素である式 I の化合物である。さらなる好ましい化合物は、 R^3 がアルキルであるものである。特に好ましいのは、 R^3 がメチルである式 I の化合物である。

【0048】

R^4 が水素又はアルキルである式 I の化合物も好ましい。 R^4 が水素又はメチルである式 I の化合物も、さらに好ましい。特に好ましいのは、 R^4 が水素である式 I による化合物である。

40

【0049】

本発明のもう一つの好ましい面は、 R^4 がアミノ、特にピロリジニルである式 I による化合物である。

【0050】

Aが、アルキル、アルコキシアルキル又はヒドロキシアルキルで場合により置換されている、ピロリジン又はアゼパンである式 I による化合物も、好ましい。特に好ましいのは、Aが、ヒドロキシメチル又はメトキシメチルで場合により置換されているピロリジンである式 I の化合物である。

【0051】

好ましいのは、Aが、アルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル又はアルコ

50

キシで場合により置換されている、ピロリジン又はアゼパンである式 I の化合物である。

【 0 0 5 2 】

さらに好ましいのは、A が、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル又はヒドロキシアルキルで場合により置換されている、ピロリジン又はアゼパンである式 I による化合物である。特に好ましいのは、A が、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、メトキシ又はエトキシで場合により置換されているピロリジンである式 I の化合物である。

【 0 0 5 3 】

本発明のもう一つの好ましい面は、 R^1 及び R^2 の一方が、水素もしくはアルキルであり、かつ他方が、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、フェニル、ナフチル、フェニルアルキル、ナフチルアルキル、フェニルカルボニル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、チオフェニル、ピリジニル、フリル、チオフェニルアルキル、ピリジニルアルキル、フリルアルキル、チオフェニルカルボニル、ピリジニルカルボニル、フリルアルキル、インダニル、カルボシクリルアルキル、アミノ、アルキル - SO_2 - 、アリール - SO_2 - 、チオフェニル - SO_2 - 、ピリジニル - SO_2 - 、フリル - SO_2 - もしくはアミノ - SO_2 - より独立に選択されるか〔ここで、フェニル基及びナフチル基は、アルキル、シアノ、ハロゲノ(halogeno)、アルコキシ及びトリフルオロメチルより独立に選択される置換基 1 ~ 3 個で場合により置換されている〕、又は R^1 及び R^2 が、それらが結合している N 原子と一緒に、アルキル及びアルコキシより独立に選択される置換基 1 ~ 3 個で場合により置換されている、アゼパン環、3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン環、ピペリジン環、ピロリジン環もしくはモルホリン環を形成している、式 I による化合物である。

【 0 0 5 4 】

好ましいのは、 R^1 及び R^2 の一方が、水素又はメチルであり、かつ他方が、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シアノフェニル、アルコキシベンジル、シアノフェニルカルボニル、フルオロフェニルカルボニル、チオフェニルアルキル、ピリジニルカルボニル、フリルカルボニル、アルキル - SO_2 - 、ピリジニル - SO_2 - 、ピリジニル及びシクロアルキルカルボニルより独立に選択される、式 I の化合物である。

【 0 0 5 5 】

本発明の特に好ましい面は、 R^1 及び R^2 の一方が、水素又はメチルであり、かつ他方が、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シアノフェニル、アルコキシフェニル、シアノフェニルカルボニル、フルオロフェニルカルボニル、チオフェニルアルキル、ピリジニルカルボニル、フリルカルボニル、アルキル - SO_2 - 及びピリジニル - SO_2 - より独立に選択される、式 I の化合物である。

【 0 0 5 6 】

好ましいのは、 R^1 及び R^2 の一方が水素である式 I の化合物である。特に好ましいのは、 R^1 及び R^2 の一方が水素であり、かつ他方が水素ではないものである。

【 0 0 5 7 】

好ましい式 I の化合物の例は、

- 1 . (R) - N - [4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - プロピオンアミド ;
- 2 . (2 - メトキシ - エチル) - メチル - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミン ;
- 3 . (R) - シクロプロピルメチル - [4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - アミン ;
- 4 . (R , S) - シクロプロピルメチル - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピロリジン - 1 - イル) - キノリン - 7 - イル] - アミン ;
- 5 . (S) - N - [4 - (2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミド ;
- 6 . シクロプロパンカルボン酸 (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミド ;

- 7 . シクロプロピルメチル - (4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミン ;
- 8 . 2 , 2 - ジメチル - N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - プロピオンアミド ;
- 9 . シクロブタンカルボン酸 (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミド ;
- 10 . (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ピリジン - 3 - イル - アミン ;
- 11 . (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - フェニル - アミン ;
- 12 . 4 - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イルアミノ) - ベンゾニトリル ;
- 13 . N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - プロピオンアミド ;
- 14 . 3 - メチル - N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ブチルアミド ;
- 15 . (2 - メトキシ - エチル) - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミン ;
- 16 . イソブチル - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミン ;
- 17 . フラン - 2 - カルボン酸 (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミド ;
- 18 . N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ニコチンアミド ;
- 19 . (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミン ;
- 20 . (2 , 3 - ジメチル - ベンジル) - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミン ;
- 21 . [2 - (2 - クロロ - フェニル) - エチル] - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミン ;
- 22 . シクロプロピルメチル - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミン ;
- 23 . (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミン ;
- 24 . インダン - 1 - イル - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミン ;
- 25 . メチル - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - フェニル - アミン ;
- 26 . 4 - [(2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イルアミノ) - メチル] - ベンゾニトリル ;
- 27 . (4 - フルオロ - ベンジル) - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミン ;
- 28 . 4 - シアノ - N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ベンズアミド ;
- 29 . (2 - メトキシ - ベンジル) - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミン ;
- 30 . (2 , 6 - ジフルオロ - ベンジル) - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミン ;
- 31 . ベンズヒドリル - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミン ;

10

20

30

40

50

32. エチル - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ピリジン - 4 - イルメチル - アミン ;
33. フラン - 2 - イルメチル - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミン ;
34. (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - チオフェン - 2 - イルメチル - アミン ;
35. 7 - アゼパン - 1 - イル - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン ;
36. 2 - フルオロ - N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ベンズアミド ;
37. 4 - メトキシ - N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ベンズアミド ; 10
38. 4 - フルオロ - N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ベンズアミド ;
39. N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - イソニコチンアミド ;
40. (4 - アゼパン - 1 - イル - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル) - (4 - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミン ;
41. (2 - メチル - ベンジル) - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミン ;
42. (3, 5 - ジメチル - ベンジル) - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミン ; 20
43. (4 - アゼパン - 1 - イル - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル) - ピリジン - 3 - イルメチル - アミン ;
44. (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ナフタレン - 1 - イルメチル - アミン ;
45. [1 - (4 - クロロ - フェニル) - エチル] - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミン ;
46. N - (2 - メチル - 4, 6 - ジ - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アセトアミドヒドロクロリド ;
47. 2 - メチル - 4, 6 - ジ - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イルアミド ; ヒドロクロリド ; 30
48. (4 - メチル - ベンジル) - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミン ;
49. メチル - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ピリジン - 3 - イルメチル - アミン ;
50. (3 - メトキシ - ベンジル) - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミン ;
51. (2, 4 - ジフルオロ - ベンジル) - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミン ;
52. (4 - メトキシ - ベンジル) - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミン ; 40
53. (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ピリジン - 4 - イルメチル - アミン ;
54. 7 - (3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン ;
55. (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - (4 - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミン ;
56. (2 - クロロ - ベンジル) - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミン ;
57. (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ピリジン - 3 50

- イルメチル - アミン ;
- 58 . (4 - クロロ - ベンジル) - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミン ;
- 59 . 2 - メチル - 7 - ピペリジン - 1 - イル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン ;
- 60 . 2 - メチル - 4 , 7 - ジ - ピロリジン - 1 - イル - キノリン ;
- 61 . 2 - メチル - 7 - モルホリン - 4 - イル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン ;
- 62 . (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - (3 - メチル - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミン ;
- 63 . (S) - N - [4 - (2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - ニコチンアミド ;
- 64 . N - メチル - N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ニコチンアミド ;
- 65 . (S) - フラン - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - アミド ;
- 66 . N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - メタンスルホンアミド ;
- 67 . 4 - メチル - N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ベンゼンスルホンアミド ;
- 68 . ピリジン - 3 - スルホン酸 (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミド ;
- 69 . 5 - クロロ - チオフェン - 2 - スルホン酸 (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミド、及び
- 70 . N - メチル - N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ベンゼンスルホンアミド。
- 71 . (2 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミン ;
- 72 . (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イルアミノ] - ベンゾニトリル ;
- 73 . (R) - 4 - シアノ - N - [4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - ベンズアミド ;
- 74 . (R) - N - [4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - アセトアミド ;
- 75 . (R) - 4 - フルオロ - N - [4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - ベンズアミド ;
- 76 . (S) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イルアミノ] - ベンゾニトリル ;
- 77 . (S) - { 1 - [2 - メチル - 7 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - キノリン - 4 - イル] - ピロリジン - 2 - イル } - メタノール ;
- 78 . (S) - フラン - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - アミド ;
- 79 . (S) - { 1 - [7 - (2 - クロロ - ピリジン - 3 - イルアミノ) - 2 - メチル - キノリン - 4 - イル] - ピロリジン - 2 - イル } - メタノール ;
- 80 . (S) - シクロプロパンカルボン酸 [4 - (2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - アミド ;
- 81 . (S) - 4 - シアノ - N - [4 - (2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - ベンズアミド ;
- 82 . (S) - 4 - フルオロ - N - [4 - (2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - ベンズアミド ;
- 83 . (S) - [4 - (3 - メトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - ピリジン - 3 - イル - アミン ;

10

20

30

40

50

84. (S) - N - [4 - (3 - メトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - ニコチンアミド ;
85. (S) - N - [4 - (3 - メトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - プロピオンアミド ;
86. (S) - 4 - シアノ - N - [4 - (3 - メトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - ベンズアミド ;
87. (S) - シクロプロパンカルボン酸 [4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - アミド ;
88. (S) - フラン - 2 - カルボン酸 [4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - アミド ; 10
89. (S) - 4 - [4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イルアミノ] - ベンゾニトリル ;
90. (S) - N - [4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - ニコチンアミド ;
91. (S) - [4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - ピリジン - 3 - イル - アミン ;
92. (S) - N - [4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - プロピオンアミド ;
93. (S) - N - [4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - 4 - フルオロ - ベンズアミド ; 20
94. (S) - 4 - シアノ - N - [4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - ベンズアミド ;
95. (S) - N - [4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミド ;
96. (S) - 2 - (4 - クロロ - フェニル) - N - [4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - アセトアミド ;
97. (S) - N - [4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - 2 - ピリジン - 2 - イル - アセトアミド ;
98. (S) - N - [4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - アセトアミド ; 30
99. (S) - N - [4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - 2 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド ;
100. (S) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - メチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イルアミノ] - ベンゾニトリル ;
101. (S) - (4 - フルオロ - フェニル) - [4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - アミン ;
102. (S) - 4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - ピリジン - 3 - イル - アミン ;
103. (S) - シクロプロパンカルボン酸 [4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - アミド ; 40
104. (S) - N - [4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミド ;
105. (S) - シクロプロピルメチル - [4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - アミン ;
106. (S) - N - [4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - プロピオンアミド ;
107. (S) - 4 - シアノ - N - [4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - ベンズアミド ;
108. (S) - [4 - (2 - エトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - (4 - フルオロ - フェニル) - アミド ; 50

109. (S) - [4 - (2 - エトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - ピリジン - 3 - イル - アミン；
 110. (S) - フラン - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - エトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - アミド；
 111. (R/S) - 4 - [4 - (2 - メチル - ピロリジン - 1 - イル) - キノリン - 7 - イルアミノ] - ベンゾニトリル；
 112. (S) - 4 - [4 - (2 - シクロプロピルメトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イルアミノ] - ベンゾニトリル；
 113. (S) - [4 - (2 - シクロプロピルメトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - ピリジン - 3 - イル - アミン；
 114. (R) - 4 - シアノ - N - [4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - ベンズアミド；
 115. (S) - N - [4 - (3 - シクロプロピルメトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - ニコチンアミド；
 116. フラン - 2 - カルボン酸 (2, 6 - ジメチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミド；及び
 117. N - (2, 6 - ジメチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - プロピオンアミドである。

【0058】

特に好ましい式 I の化合物の例は、
 シクロプロパンカルボン酸 (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミド；
 2, 2 - ジメチル - N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - プロピオンアミド；
 4 - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イルアミノ) - ベンゾニトリル；
 3 - メチル - N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ブチルアミド；
 イソブチル - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミン；
 N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ニコチンアミド；
 (2, 2 - ジメチル - プロピル) - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミン；
 4 - シアノ - N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ベンズアミド；
 (2 - メトキシ - ベンジル) - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミン；
 (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - チオフェン - 2 - イルメチル - アミン；
 4 - フルオロ - N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ベンズアミド；
 N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - イソニコチンアミド；
 (S) - N - [4 - (2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - ニコチンアミド；
 N - メチル - N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ニコチンアミド；
 (S) - フラン - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - アミド；

N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - メタンスルホンアミド ;

ピリジン - 3 - スルホン酸 (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミド ;

(R) - 4 - [4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イルアミノ] - ベンゾニトリル ;

(S) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イルアミノ] - ベンゾニトリル ;

(S) - [4 - (3 - メトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - ピリジン - 3 - イル - アミン ;

(S) - シクロプロパンカルボン酸 [4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - アミド ;

(S) - 4 - [4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イルアミノ] - ベンゾニトリル ;

(S) - [4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - ピリジン - 3 - イル - アミン ;

(S) - N - [4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - プロピオンアミド ;

(S) - シクロプロパンカルボン酸 [4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - アミド ;

フラン - 2 - カルボン酸 (2 , 6 - ジメチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミド ; 及び

N - (2 , 6 - ジメチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - プロピオンアミドである。

【 0 0 5 9 】

式 I の化合物の製造方法は、本発明の目的である。

【 0 0 6 0 】

以下の方法の説明において使用される置換基及び記号は、特に断りない限り先に与えられた趣旨を有する。

【 0 0 6 1 】

一般式 I の化合物は、トルエン又はジオキサンのような溶媒の中で、高温で、例えば $Pd(OAc)_2$ を触媒として、BINAP (2 , 2 ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1 - ビナフチル) もしくはキサントホス (Xanthophos) をキレート化ホスフィン配位子として用いて、又は SK - CC01 - A (Solvias より市販されている) のような他のパラジウム触媒を用いて、そして NaOtBu もしくは炭酸セシウムを塩基として用いて、対応するアミン又はアミドスルホンアミドから、バックフォールド (Buchwald) 条件下での Pd 触媒カップリング反応により、前記定義の R^3 及び R^4 置換基及び A を含む式 I a の化合物 (Hal は Cl、Br 又は I を意味する) から、スキーム 1 に従い、入手され得る (S . L . Buchwald : J . Am . Chem . Soc . 1996 年、10333 頁、Acc . Chem Res . 1998、805 頁、Org Lett . , 2000 , 2 , 1104) 。

【 0 0 6 2 】

別法として、カップリングは、J . A . Ragan (Synthesis 1998、1599 頁)、さらに最近では S . L . Buchwald (J . Am . Chem . Soc . , 2001 , 7727) により記載された方法と同様にして、ジオキサン又は DMF のような溶媒の中で、例えば塩化 Cu (I) 又はヨウ化 Cu (I) を用いたウルマン (Ullman) 型反応を介して達成され得る。

【 0 0 6 3 】

10

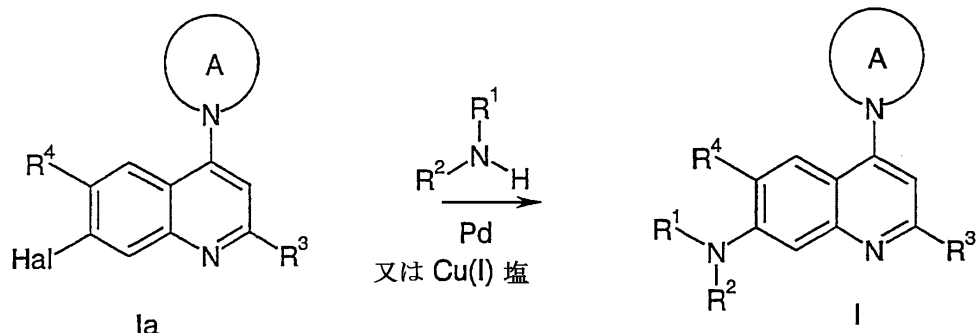
20

30

40

【化7】

スキーム1



10

【0064】

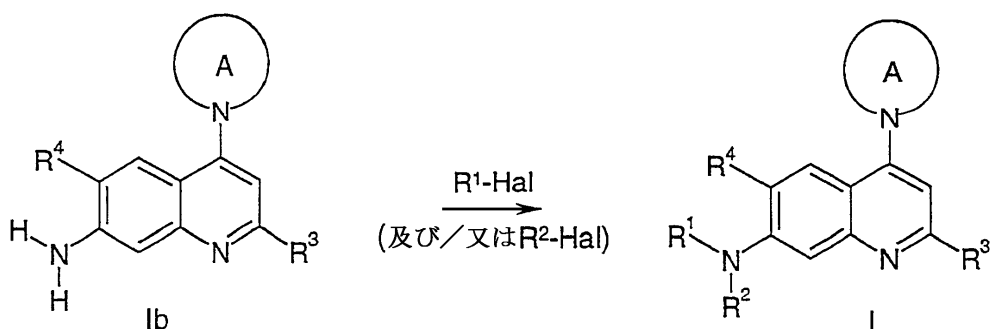
別法として、式 I の化合物は、THF もしくは DMSO 中で、水素化ナトリウムのような塩基の存在下で、対応するハロゲン化アルキルを用いた適切なアルキル化反応の系列により、又は R^1 、 R^2 がアリール及びヘテロアリールに等しい場合には、前述のようなアリールアミン及びヘテロアリールアミンを用いたバックフォールド (Buchwald) 型 Pd 触媒 C/N ボンド形成反応もしくはウラマン (Ullmann) 型カップリングを使用することにより、スキーム 2 に従い、Ib から入手され得る。アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロシクリルカルボニルアリール -、ヘテロアリール -、又はアルキルスルホニルに等しい R^1 、 R^2 を含む化合物は、DMAPTリエチルアミンのような塩基の存在下で、THF 又は DMF 又は塩化メチレンのような溶媒の中で、対応するハロゲン化アシル又は塩化スルホニルから、アシル化 (又はスルホン化) 反応を介して、Ib から調製され得る。スキーム 2 中の Hal は、クロロ、ブロモ又はヨードを意味する。

20

【0065】

【化8】

スキーム2



30

【0066】

さらなる別法は、以下に示されるスキームによる式 I の化合物の調製に関し、対応する置換基を既に骨格に取り込ませることからなる。

40

【0067】

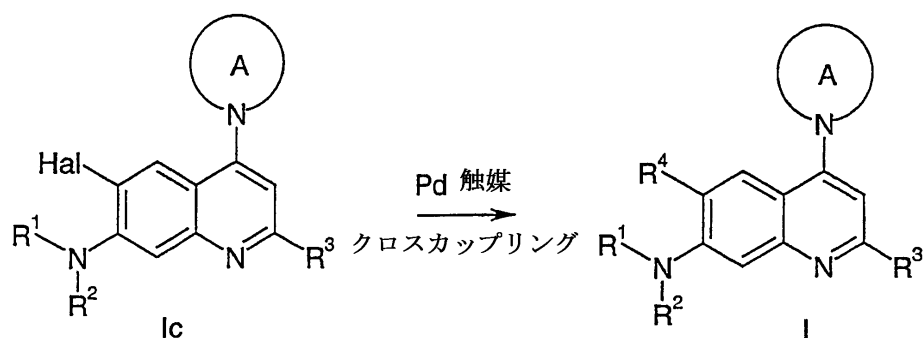
前記定義のような意味を有する R^4 を含む化合物は、(対応するアミンもしくは N - ヘテロ環から) Pd 触媒バックフォールド (Buchwald) カップリングにおいて Ic から (スキーム 3)、又は本質的に文献より既知であるようなスティル (Stillle) 型、スズキ (Suzuki) 型もしくはネギシ (Negishi) 型のクロスカップリングにおいて、 $R^4 - M$ (M は $Sn(Bu)_3$ もしくは $B(OH)_2$ もしくは Li 塩及び Mg 塩を意味する) から、調製され得るか、又は R^4 は以下に示される反応系列により既に骨格に取り込まれている。

50

【 0 0 6 8 】

【 化 9 】

スキーム 3



10

【 0 0 6 9 】

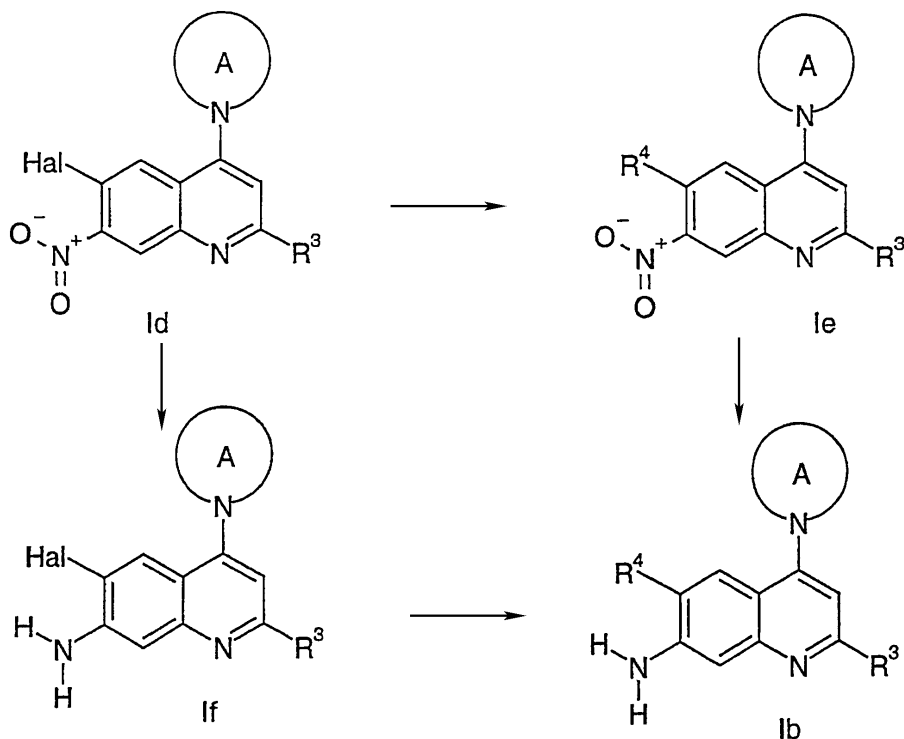
別法として、 R^4 としての置換基（ヘテロシクリル、アミノ）は、THF又はDMSOのような適当な溶媒の中での、式1dの化合物の対応するアミンもしくはN-ヘテロ環との反応により（HalはF、Cl、BrもしくはIを意味する）、又はIeを得るための前記のようなPd触媒結合形成反応を介して（HalはCl、BrもしくはIを意味する）、スキーム4に従い、導入され得る。1eの1bへの変換は、本質的に文献より既知であるような、例えば $SnCl_2$ を還元剤として用いた還元により達成される。別法としての系列は、例えば $SnCl_2$ 還元によるIdのIfへの転換、それに続く前述のようなパラジウム触媒クロスカップリング反応からなる。

20

【 0 0 7 0 】

【 化 1 0 】

スキーム 4



30

40

【 0 0 7 1 】

一般式I a ~ f の化合物は以下のようにして調製され得る： R^3 が水素又はアルキルで

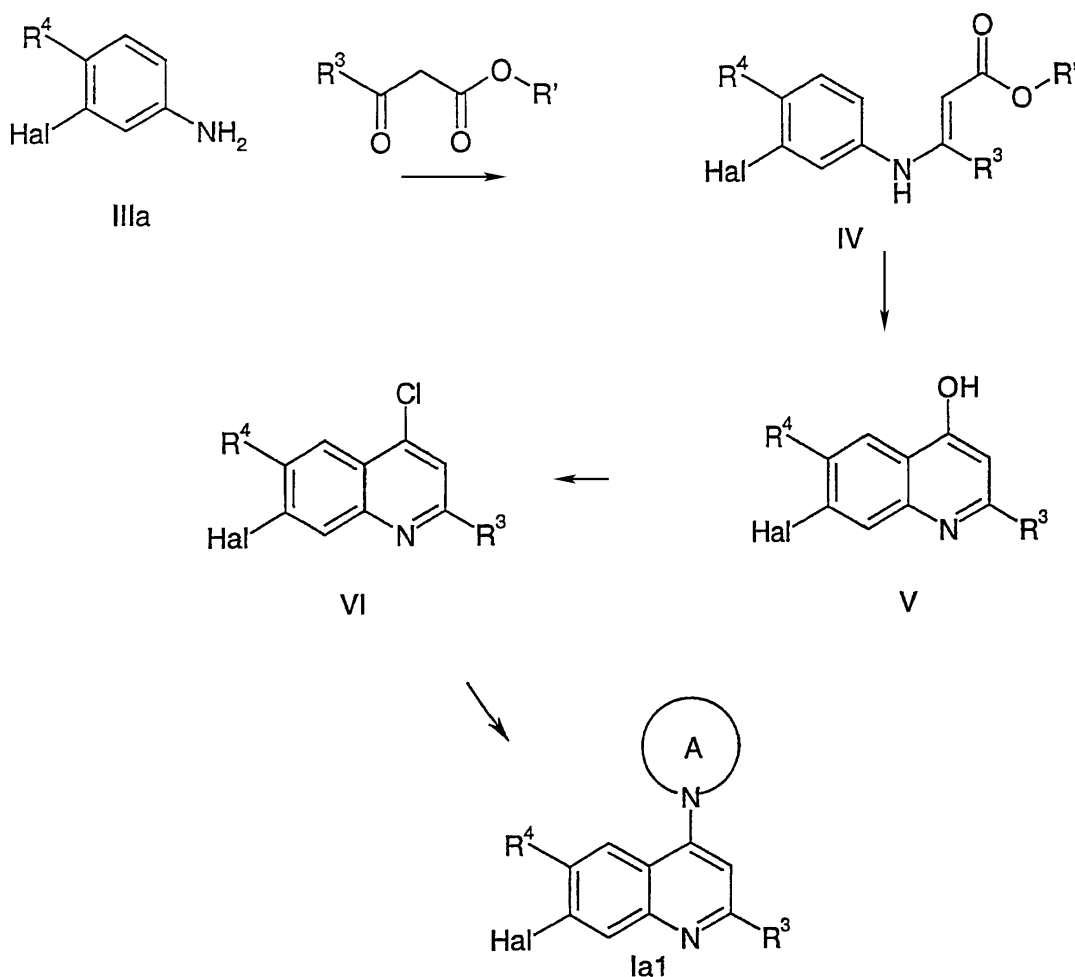
50

ある式 I a 1 による化合物の調製は、文献より既知であるか、又は当分野において既知の標準的な手順により調製され得る適切なアニリン I I I a から出発して、スキーム 5 に従い達成され得る。従って、p - トルエンスルホン酸の存在下での、還流シクロヘキサン中での、反応途中に生成した水の捕捉下での、対応するアルコキシカルボニルケトン又はアルデヒドとの縮合、一般式 I V のエナミン誘導体が得られる。その後の閉環は、ダウサム (Dowtherm) A のような高沸点溶媒の中での 250 °C での加熱により達成され、一般式 V の化合物が得られる。式 V I の対応するクロロキノリン誘導体への転換は、文献より既知の標準的な方法である、還流下での POCl_3 による処理により達成される。場合により触媒量の NaI 及び塩基としてのピリジンの存在下で、溶媒なしで大過剰のアミンを使用した、又は N - メチルピロリドン、キシロール、エタノールもしくは THF のような好適な溶媒の中で 2 倍過剰を用いた反応による、前記定義のような対応するアミンとのその後の反応により、式 I a 1 の化合物が得られる。

【 0 0 7 2 】

【 化 1 1 】

スキーム 5



R^3 は水素又はアルキルである；

R' はメチル又はエチルである

【 0 0 7 3 】

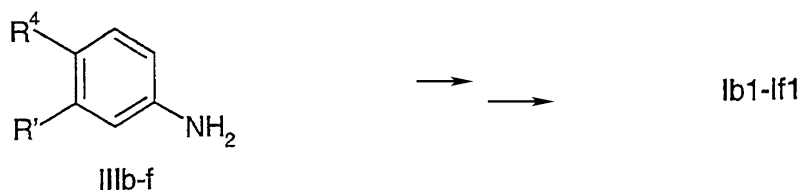
化合物 I b 1 ~ I f 1 も、スキーム 5 に概説されるようにして適用される対応する転換により、適切に置換された式 I I I b ~ f のアニリンから出発して、スキーム 6 に従い調

製され得る。

【 0 0 7 4 】

【 化 1 2 】

スキーム 6



10

【 0 0 7 5 】

III b : R は NH_2 を意味し ; R^4 は前記と同義であり ;

III c : R は NR^1R^2 を意味し、 R^4 は Hal を意味する ;

III d : R は NO_2 を意味し、 R^4 は Hal を意味する ;

III e : R は NO_2 を意味し、 R^4 は前記と同義である ;

III f : R は NH_2 を意味し、 R^4 は Hal を意味する ;

【 0 0 7 6 】

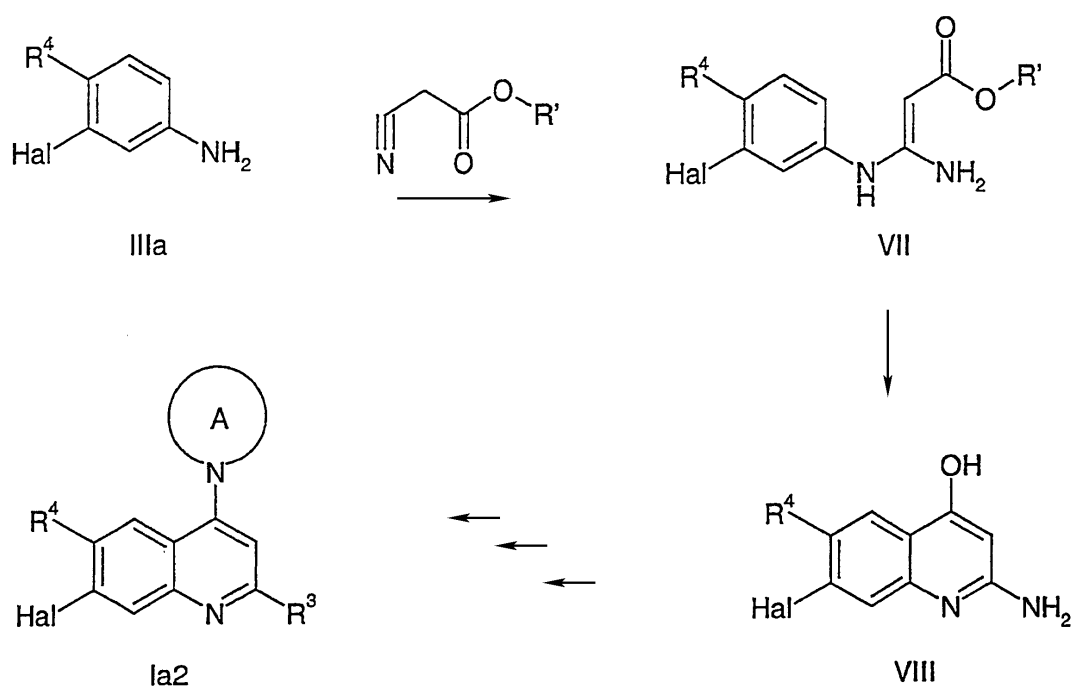
NH_2 、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はクロロに等しい R^3 を含む式 Ia 2 の化合物は、前記のようなシアノ酢酸アルキルとの縮合、閉環、及びその後の官能基転換により、式 III a のアニリンから、スキーム 7 に従い、調製され得る。 R^3 としてアルキルアミノ又はジアルキルアミノを含む対応する化合物は、例えば、選択的 N - アルキル化により、中間体 V I I I 又は Ia 2 (R^3 は NH_2 を意味する) から入手され得る。 R^3 が Cl を意味する化合物は、ジアゾ化及び CuCl_2 を用いたサンドマイヤー (Sandmeyer) 反応により、Ia 2 (R^3 は NH_2 を意味する) から入手され得る。

20

【 0 0 7 7 】

【 化 1 3 】

スキーム 7



30

40

【 0 0 7 8 】

R^3 は、 NH_2 、アルキルアミノ又はジアルキルアミノである ;

50

R は、メチル又はエチルである；

【 0 0 7 9 】

スキーム 7 に記載された系列と同様にして、式 I I I b ~ f の適切なアニリンから出発して、式 I b 2 ~ I f 2 (R^3 は NH_2 - 又はアルキルアミノ又はジアルキルアミノ又はクロロに等しい) の化合物が入手され得る。

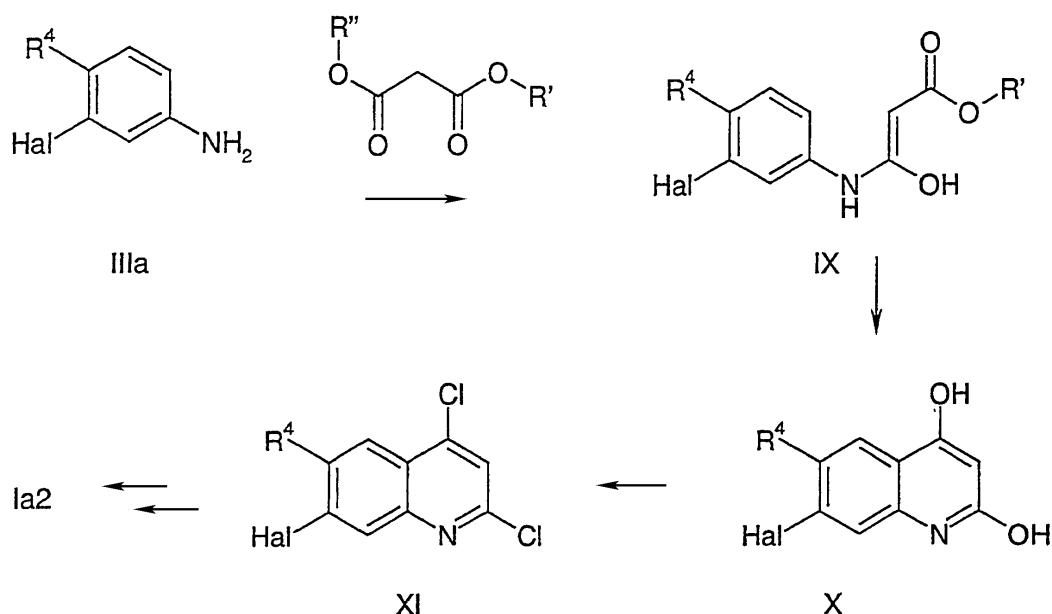
【 0 0 8 0 】

一般式 I a 2 の化合物を調製するためのさらなる方法は、式 I I I a のアニリンをマロン酸エステルと縮合させて式 I X の化合物を得ることを含む。その後の閉環は、一般式 X の 2 , 4 - ジヒドロキシキノリンを提供する。次いで、その後の $POCl_3$ による塩素化は、式 X I の 2 , 4 - ジクロロ - キノリンを与え、それは、文献より既知の反応と同様に 10
して、対応するアミンによる連続的な置換反応により、I a 2 型の化合物へと選択的に転換され得る。化合物 I b 2 ~ I f 2 は、先に概説されたようにして、I I I b ~ f から相応じて調製され得る。

【 0 0 8 1 】

【 化 1 4 】

スキーム 8



【 0 0 8 2 】

R^3 は、 NH_2 、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はクロロである

R 、 R' は、メチル又はエチルである

【 0 0 8 3 】

好ましい手順は、スキーム 1、2、3 及び 5 によるものである。

【 0 0 8 4 】

式 I の化合物の医薬的に許容される塩への変換は、無機酸、例えば、例えば塩酸又は臭化水素酸のようなハロゲン化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等、又は例えば酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、メタンスルホン酸もしくは p - トルエンスルホン酸のような有機酸との、そのような化合物の処理により実施され得る。

【 0 0 8 5 】

式 I の化合物の医薬的に使用可能なエステル又はアミドへの変換は、例えば、カルボン酸エステル又はカルボン酸アミドを生成させるための、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (BOP) 又は N , N - ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) のような縮合試薬を用いた、分子内に存在する好適なアミノ基又はヒドロキシル基の、酢酸のようなカルボン酸による処理に 50

より、実施され得る。

【 0 0 8 6 】

好ましい中間体は、

- a) 7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン
- b) (R) - 7 - ヨード - 4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン
- c) 7 - ヨード - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン
- d) 4 - アゼパン - 1 - イル - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン
- e) (S) - [1 - (7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン - 4 - イル) - ピロリジン - 2 - イル] - メタノール
- f) (S) - 4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン塩酸塩
- g) (S) - 7 - ヨード - 4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン
- h) (S) - 4 - (2 - エトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン塩酸塩
- i) (S) - 4 - (2 - シクロプロピルメトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン塩酸塩
- j) (R) - 1 - (7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン - 4 - イル) - ピロリジン - 3 - オール
- k) (R) - 4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン塩酸塩
- l) (S) - 1 - (7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン - 4 - イル) - ピロリジン - 3 - オール
- m) (S) - 4 - (3 - シクロプロピルメトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン
- n) 7 - ヨード - 2 , 6 - ジメチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンである。

【 0 0 8 7 】

治療的に活性な物質として使用するための前記の式 I の化合物は、本発明のさらなる目的である。

【 0 0 8 8 】

N P Y 受容体に関連した障害により引き起こされる疾病の予防及び治療のための薬剤の製造のための、特に、関節炎、心血管疾患、糖尿病、腎不全、特に摂食障害及び肥満の予防及び治療のための薬剤の製造のための前記化合物も、本発明の目的である。

【 0 0 8 9 】

同様に、前記の式 I の化合物と治療的に不活性な担体とを含む医薬組成物が、本発明の目的である。

【 0 0 9 0 】

特に、関節炎、心血管疾患、糖尿病、腎不全、特に摂食障害及び肥満の処置及び予防のための薬剤の製造のための前記化合物の使用も、本発明の目的である。

【 0 0 9 1 】

本発明のさらなる目的は、記載された方法のうちの一つに従い製造された化合物を含む。

【 0 0 9 2 】

本発明のさらなる目的は、有効量の前記化合物が投与される、関節炎、心血管疾患、糖尿病、腎不全、特に摂食障害及び肥満の処置及び予防のための方法である。

【 0 0 9 3 】

本発明のさらなる面によると、治療的に有効な量の式 I による化合物及び治療的に有効な量のリパーゼ阻害剤（特に好ましくは、リパーゼ阻害剤はオルリスタットである）のヒトへの投与を含む、そのような処置を必要とするヒトにおける肥満の処置方法が提供され

10

20

30

40

50

る。投与が、同時、別々、又は連続的である、前記方法も、本発明の主題である。

【 0 0 9 4 】

本発明のさらなる好ましい態様は、リパーゼ阻害剤（特に好ましくは、リパーゼ阻害剤はオルリスタットである）による処置も受けている患者における肥満の処置及び予防のための薬剤の製造における式 I の化合物の使用である。

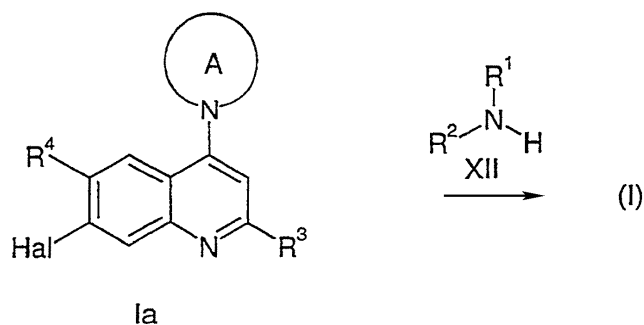
【 0 0 9 5 】

式 I による化合物の調製のための好ましい方法は、以下の反応のうちの一つを含む：

a) 式 I の化合物を得るための、式 X I I の化合物の存在下での、化合物 I a による化合物の反応

【 0 0 9 6 】

【 化 1 5 】

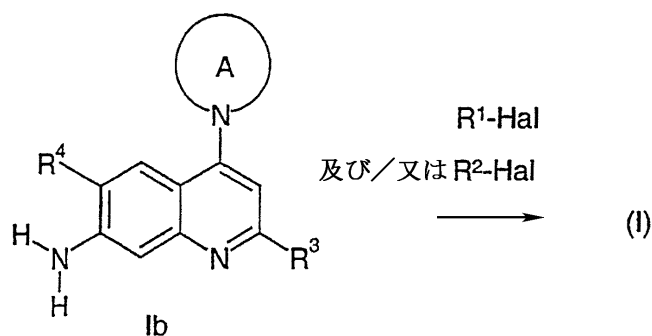


【 0 0 9 7 】

〔式中、 $R^1 \sim R^4$ 及びAは前記と同義であり、かつHalはクロロ、ブロモ又はヨードを意味する。好ましい面において、この反応は、バックフォールド（B u c h w a l d）条件下でのPd触媒カップリング反応により実施される。別法として、好ましいのは、Cu（I）塩、好ましくは塩化Cu（I）又はヨウ化Cu（I）の存在下での上記反応である〕
b) 式 I の化合物を得るための、式 $R^1 - Hal$ 及び $R^2 - Hal$ の化合物の一方又は両方の存在下での、式 I b による化合物の反応

【 0 0 9 8 】

【 化 1 6 】



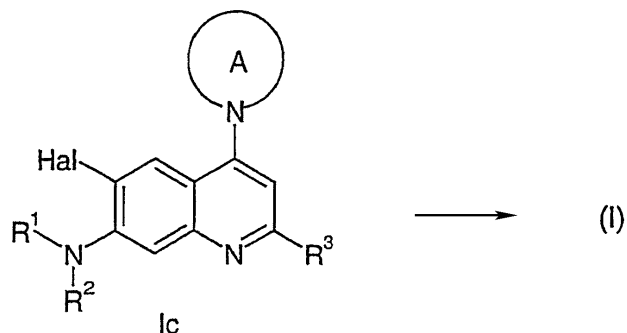
【 0 0 9 9 】

〔式中、 $R^1 \sim R^4$ 及びAは前記と同義であり、かつHalはクロロ、ブロモ又はヨードを意味する〕

c) 式 I の化合物を得るための、 $R^4 - Hal$ 、 $R^4 Sn (Bu)_3$ 、 $R^4 B (OH)_2$ 、 $Li R^4$ 及び $Hal Mg R^4$ 、好ましくは $R^4 - Hal$ 、 $R^4 Sn (Bu)_3$ 、 $R^4 B (OH)_2$ より選択される以下の化合物のうちの少なくとも一つの存在下での、式 I c による化合物の反応

【 0 1 0 0 】

【化 17】



10

【0101】

〔式中、 $R^1 \sim R^4$ 及びAは請求項1と同義であり、かつHalはクロロ、ブromo又はヨードを意味する〕。

【0102】

治療的に活性な物質として使用するための前記の式Iの化合物は、本発明のさらなる目的である。

【0103】

NPY受容体に関連した障害により引き起こされる疾病の予防及び治療のための薬剤の製造のための、特に、関節炎、心血管疾患、糖尿病、腎不全、特に摂食障害及び肥満の予防及び治療のための薬剤の製造のための前記化合物も、本発明の目的である。

20

【0104】

同様に、前記の式Iの化合物と治療的に不活性な担体とを含む医薬組成物が、本発明の目的である。好ましいのは、治療的に有効な量のリパーゼ阻害剤をさらに含むこの組成物である。特に好ましいのは、リパーゼ阻害剤がオルリスタットである前記組成物である。

【0105】

特に、関節炎、心血管疾患、糖尿病、腎不全、特に摂食障害及び肥満の処置及び予防のための薬剤の製造のための前記化合物の使用も、本発明の目的である。

【0106】

本発明のさらなる目的は、記載された方法のうちの一つに従い製造された化合物を含む。

30

【0107】

本発明のさらなる目的は、有効量の前記化合物が投与される、関節炎、心血管疾患、糖尿病、腎不全、特に摂食障害及び肥満の処置及び予防のための方法である。

【0108】

本発明のさらなる面によると、治療的に有効な量の式Iによる化合物及び治療的に有効な量のリパーゼ阻害剤（特に好ましくは、リパーゼ阻害剤はオルリスタットである）のヒトへの投与を含む、そのような処置を必要とするヒトにおける肥満の処置の方法が提供される。投与が、同時、別々、又は連続的である前記方法も、本発明の主題である。

【0109】

本発明のさらなる好ましい態様は、リパーゼ阻害剤（特に好ましくは、リパーゼ阻害剤はオルリスタットである）による処置も受けている患者における肥満の処置及び予防のための薬剤の製造における式Iの化合物の使用である。

40

【0110】

アッセイ手順

マウスNPY5受容体cDNAのクローニング：

マウスNPY5 (mNPY5) 受容体をコードする全長cDNAを、発表されている配列に基づき設計された特定のプライマー及びPfu DNA-ポリメラーゼ (Stratagene) を使用して、マウス脳cDNAより増幅した。増幅産物を、EcoRI及びXhoI制限部位を使用して哺乳動物発現ベクターp cDNA 3へとサブクローニングし

50

た。陽性クローンを配列決定し、発表されている配列をコードしているクローン1個を、安定的な細胞クローンの作出のため選択した。

【0111】

安定的トランスフェクション：

ヒト胎児腎293 (HEK293) (ATCC No. CRL-1573) 細胞を、製造業者の指示に従い、リポフェクタミン試薬 (Gibco BRL) を使用して、mNPY5 DNA 10 µgでトランスフェクトした。トランスフェクションの2日後、ジェネテシン選択 (1 mg/ml) を開始し、数個の安定的クローンを単離した。1個のクローンを、薬理学的特徴決定のため、さらに使用した。

【0112】

放射性リガンド競合結合：

組換えマウスNPY5受容体 (mNPY5) を発現しているヒト胎児腎293 (HEK293) 細胞を、低張トリスバッファー (5 mM、pH 7.4、1 mM MgCl₂) での3回の凍結/解凍サイクルにより破壊し、ホモジナイズし、72,000 × gで15分間遠心分離した。ペレットを、25 mM MgCl₂及び250 mMショ糖、0.1 mMフェニルメチルスルホニルフルオリド及び0.1 mM 1,10-フェネアントロリン (phenanthroline) を含有している75 mMトリスバッファー (pH 7.4) で2回洗浄し、同バッファーに懸濁させ、等分して-80℃で保存した。ウシ血清アルブミン (BSA) を標準として使用したローリー (Lowry) の方法に従い、タンパク質を決定した。

【0113】

放射性リガンド競合結合アッセイを、タンパク質5 µg、100 pM [¹²⁵I] 標識ペプチドYY (PY Y)、及び増加する量の未標識テスト化合物を含有しているDMSO 10 µLを含有している、25 mMヘペス (He pes) バッファー (pH 7.4、2.5 mM CaCl₂、1 mM MgCl₂、1%ウシ血清アルブミン及び0.01% NaN₃) 250 µlの中で実施した。22℃における1時間のインキュベーションの後、ガラス繊維フィルターでの濾過により、結合リガンドと遊離リガンドとを分離した。非特異的結合は、1 µM未標識 PY Yの存在下で査定した。特異的結合は、全結合と非特異的結合との差と定義した。IC₅₀値は、[¹²⁵I] 標識ニューロペプチドYの結合の50%を交換するアンタゴニストの濃度と定義した。それを、結合データのlogit/log変換の後、線形回帰分析により決定した。

【0114】

本発明の代表的な化合物をテスト化合物として使用した上記テストにおいて得られた結果を、以下の表に示す。

【0115】

【表1】

化合物	IC ₅₀
実施例 2	0.7 nM
実施例 54	0.3 nM

【0116】

前記のような好ましい化合物は、1000 nM未満のIC₅₀値を有し；より好ましい化合物は、100 nM未満、特に10 nM未満のIC₅₀値を有する。最も好ましい化合物は、1 nM未満のIC₅₀値を有する。これらの結果が上記テストを使用することにより得られた。

【0117】

式Iの化合物、並びにそれらの医薬的に使用可能な塩、溶媒和物及びエステルは、薬剤として（例えば、医薬調製物の形態で）使用され得る。医薬調製物は、経口的に（例えば

10

20

30

40

50

、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬ゼラチンカプセル剤及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤又は懸濁剤の形態で)、鼻から(例えば、鼻スプレーの形態で)、又は直腸から(例えば、坐剤の形態で)体内に投与され得る。しかしながら、投与は、筋肉内又は静脈内のように非経口的に(例えば、注射液剤の形態で)なされてもよい。

【0118】

式Iの化合物、並びにそれらの医薬的に使用可能な塩、溶媒和物及びエステルは、錠剤、コーティング錠、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤の製造のための医薬的に不活性な無機又は有機補助剤を用いて加工され得る。乳糖、トウモロコシデンプン又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩等が、例えば、錠剤、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤のためのそのような補助剤として使用され得る。

10

【0119】

軟ゼラチンカプセル剤に適している補助剤は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、半固形及び液状のポリオール等である。

【0120】

液剤及びシロップ剤の製造に適している補助剤は、例えば、水、ポリオール、ショ糖、転化糖、グルコース等である。

【0121】

注射液剤に適している補助剤は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油等である。

【0122】

坐剤に適している補助剤は、例えば、天然油又は硬化油、ロウ、脂肪、半液状又は液状のポリオール等である。

20

【0123】

さらに、医薬調製物は、保存剤、可溶化剤、粘性増加物質、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、芳香剤、浸透圧を変動させるための塩、緩衝剤、矯味剤又は抗酸化剤を含有していてもよい。それらは、他の治療的に貴重な物質をさらに含有していてもよい。

【0124】

本発明に従い、式Iの化合物、並びにそれらの医薬的に使用可能な塩、溶媒和物及びエステルは、関節炎、心血管疾患、糖尿病、腎不全、特に摂食障害及び肥満の予防又は処置のため使用され得る。投薬量は、広い範囲内で変動することができ、当然、特定の各症例において個々の要件に適合させられなければならないであろう。一般に、経口投与の場合、好ましくは、例えば同量からなってもよい1~3つの個別用量に分割された、体重1kg当たり約0.1~20mg、好ましくは体重1kg当たり約0.5~4mg(例えば、1人当たり約300mg)の1日投薬量が、適切であろう。しかしながら、必要であると認められた場合には、先に与えられた上限を超過してもよいことは、明らかであろう。

30

【0125】

以下、非制限的な実施例により本発明を例示する。

【0126】

実施例

実施例1

40

a) 7-ヨード-2-メチル-4-ピロリジン-1-イル-キノリン1.01g(3mmol)、racBINAP 0.186g(0.3mmol)、酢酸パラジウム(II)33.7mg(0.15mmol)及びナトリウムtert-ブチレート0.87g(9mmol)をトルエン(25ml)に含む懸濁液を、室温で、アミノメチルシクロプロパン0.427g(6mmol)で処理し、次いでアルゴン雰囲気下で20時間加熱還流した。次いで、その反応混合物をガラス繊維フィルターペーパーで吸引濾過し、濾液をEtOAcと水とに分配させた。相を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残さを、CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH(15:1:0.2)を溶出剤として用いたシリカゲルカラムに付した。精製した画分を合わせ、真空濃縮することにより、所望のシクロプロピルメチル-(2-メチル-4-ピロリジン-1-イル-キノリン-7-イル)-アミン253mg(

50

30%)を薄黄色の泡状物質として得た。ISP質量スペクトル、 m/e : 282.2 ($C_{18}H_{23}N_3O$ の $M+1$ 計算値: 282)。

【0127】

出発材料の調製: b) 4-クロロ-7-ヨード-2-メチルキノリン (EP 497371) 2g (6.59 mmol) をエタノール (20 ml) に含む懸濁液を、ピロリジン 1.28 g (18.0 mmol)、ピリジン (0.2 ml) 及びヨウ化カリウム 50 mg (0.3 mmol) により連続的に処理し、生じた混合物を24時間還流した。真空濃縮後、残さを水 (50 ml) に採取し、2M水酸化ナトリウム水溶液の添加によりpH 12へと塩基性化した。沈殿物を濾過により収集し、水 (20 ml) 及びエーテル (20 ml) で洗浄し、高真空で乾燥させ、7-ヨード-2-メチル-4-ピロリジン-1-イル-キノリン 1.95 g (87%) をオフホワイトの固体として得た (融点 99 ~ 102)。

10

【0128】

実施例 2

実施例 1 と同様にして、7-ヨード-2-メチル-4-ピロリジン-1-イル-キノリンのイソブチルアミンとの反応により、イソブチル-(2-メチル-4-ピロリジン-1-イル-キノリン-7-イル)-アミンをオフホワイトの固体として得た。ISP質量スペクトル、 m/e : 284.2 ($C_{18}H_{25}N_3$ の $M+1$ 計算値: 284)。

【0129】

実施例 3

実施例 1 と同様にして、7-ヨード-2-メチル-4-ピロリジン-1-イル-キノリンの2,2-ジメチルプロピルアミンとの反応により、(2,2-ジメチル-プロピル)-(2-メチル-4-ピロリジン-1-イル-キノリン-7-イル)-アミンを茶色の泡状物質として得た。ISP質量スペクトル、 m/e : 298.4 ($C_{19}H_{27}N_3$ の $M+1$ 計算値: 298)。

20

【0130】

実施例 4

実施例 1 と同様にして、7-ヨード-2-メチル-4-ピロリジン-1-イル-キノリンの2-メトキシエチルアミンとの反応により、(2-メトキシ-エチル)-(2-メチル-4-ピロリジン-1-イル-キノリン-7-イル)-アミンを茶色の泡状物質として得た。ISP質量スペクトル、 m/e : 286.2 ($C_{17}H_{23}N_3O$ の $M+1$ 計算値: 286)。

30

【0131】

実施例 5

実施例 1 と同様にして、7-ヨード-2-メチル-4-ピロリジン-1-イル-キノリンのN-(2-メトキシエチル)メチルアミンとの反応により、(2-メトキシ-エチル)-メチル-(2-メチル-4-ピロリジン-1-イル-キノリン-7-イル)-アミンを非晶質の茶色の固体として得た。ISP質量スペクトル、 m/e : 300.4 ($C_{18}H_{25}N_3O$ の $M+1$ 計算値: 300)。

【0132】

実施例 6

実施例 1 と同様にして、7-ヨード-2-メチル-4-ピロリジン-1-イル-キノリンのピペリジンとの反応により、2-メチル-7-ピペリジン-1-イル-4-ピロリジン-1-イル-キノリンを茶色の粘性の油状物質として得た。ISP質量スペクトル、 m/e : 296.4 ($C_{19}H_{25}N_3$ の $M+1$ 計算値: 296)。

40

【0133】

実施例 7

実施例 1 と同様にして、7-ヨード-2-メチル-4-ピロリジン-1-イル-キノリンのピロリジンとの反応により、2-メチル-4,7-ジ-ピロリジン-1-イル-キノリンを茶色の粘性の油状物質として得た。ISP質量スペクトル、 m/e : 282.2 ($C_{18}H_{23}N_3$ の $M+1$ 計算値: 282)。

50

【 0 1 3 4 】

実施例 8

実施例 1 と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンのモルホリンとの反応により、2 - メチル - 7 - モルホリン - 4 - イル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンを茶色の粘性の油状物質として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 298 . 4 ($C_{18}H_{23}N_3O$ の $M + 1$ 計算値 : 298) 。

【 0 1 3 5 】

実施例 9

実施例 1 と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンのヘキサメチレンイミンとの反応により、7 - アゼパン - 1 - イル - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンを茶色の粘性の油状物質として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 310 . 3 ($C_{20}H_{27}N_3$ の $M + 1$ 計算値 : 310) 。

【 0 1 3 6 】

実施例 10

a) 実施例 1 a) と同様にして、(R) - 7 - ヨード - 4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリンのシクロプロピルメチルアミンとの反応により、(R) - シクロプロピルメチル - [4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - アミンを非晶質の茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 326 . 4 ($C_{20}H_{27}N_3O$ の $M + 1$ 計算値 : 326) 。

【 0 1 3 7 】

出発材料の調製 : b) 実施例 1 b) と同様にして、4 - クロロ - 7 - ヨード - 2 - メチルキノリンの (R) - 2 - (メトキシメチル) ピロリジン (商業的に入手可能) との反応により、(R) - 7 - ヨード - 4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリンをオフホワイトの固体として得た (融点 61 ~ 64) 。

【 0 1 3 8 】

実施例 11

a) 実施例 1 a) と同様にして、(R , S) - 7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピロリジン - 1 - イル) - キノリンのシクロプロピルメチルアミンとの反応により、(R , S) - シクロプロピルメチル - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピロリジン - 1 - イル) - キノリン - 7 - イル] - アミンを非晶質の茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 396 . 4 ($C_{19}H_{25}N_3$ の $M + 1$ 計算値 : 296) 。

【 0 1 3 9 】

出発材料の調製 : b) 実施例 1 b) と同様にして、4 - クロロ - 7 - ヨード - 2 - メチルキノリンの (R , S) - (2 - メチル) ピロリジン (商業的に入手可能) との反応により、(R , S) - 7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - (2 - メチル - ピロリジン - 1 - イル) - キノリンを薄茶色の固体として得た (融点 36 ~ 40) 。

【 0 1 4 0 】

実施例 12

a) 実施例 1 a) と同様にして、7 - ヨード - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンのシクロプロピルメチルアミンとの反応により、シクロプロピルメチル - (4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミンを粘性の油状物質として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 268 . 4 ($C_{17}H_{21}N_3$ の $M + 1$ 計算値 : 268) 。

【 0 1 4 1 】

出発材料の調製

b) 実施例 1 b) と同様にして、4 - クロロ - 7 - ヨード - キノリン (調製 : S u r r e y ら、J A C S , 68 , 113 頁 , 1946) のピロリジンとの反応により、7 - ヨード - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンを薄茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 325 . 2 ($C_{13}H_{13}N_2$ の $M + 1$ 計算値 : 325) 。

【 0 1 4 2 】

実施例 13

実施例 1 と同様に、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの 3 - アミノピリジンとの反応により、(2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ピリジン - 3 - イル - アミンを茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 305 . 3 ($C_{19}H_{20}N_4$ の $M + 1$ 計算値 : 305)。

【 0 1 4 3 】

実施例 14

実施例 1 と同様に、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンのアニンとの反応により、(2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - フェニル - 3 - イル - アミンを茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 304 . 3 ($C_{20}H_{21}N_3$ の $M + 1$ 計算値 : 304)。

【 0 1 4 4 】

実施例 15

実施例 1 と同様に、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの 4 - アミノベンゾニトリルとの反応により、4 - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イルアミノ) - ベンゾニトリルを薄茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 329 . 4 ($C_{21}H_{20}N_4$ の $M + 1$ 計算値 : 329)。

【 0 1 4 5 】

実施例 16

実施例 1 と同様に、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの 2 - トリフルオロメチル - ベンジルアミンとの反応により、(2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミンを薄茶色の泡状物質として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 386 . 3 ($C_{22}H_{22}F_3N_3$ の $M + 1$ 計算値 : 386)。

【 0 1 4 6 】

実施例 17

実施例 1 と同様に、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの 2 , 3 - ジメチルベンジルアミンとの反応により、(2 , 3 - ジメチル - ベンジル) - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミンを薄茶色の泡状物質として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 346 . 4 ($C_{23}H_{27}F_3N_3$ の $M + 1$ 計算値 : 346)。

【 0 1 4 7 】

実施例 18

実施例 1 と同様に、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの 4 - シアノ - ベンジルアミンとの反応により、4 - [(2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イルアミノ) - メチル] - ベンゾニトリルを薄茶色の非晶質の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 343 . 3 ($C_{22}H_{22}N_4$ の $M + 1$ 計算値 : 343)。

【 0 1 4 8 】

実施例 19

実施例 1 と同様に、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの 4 - フルオロ - ベンジルアミンとの反応により、(4 - フルオロ - ベンジル) - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミンを薄茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 336 . 2 ($C_{21}H_{22}F_4N_3$ の $M + 1$ 計算値 : 335)。

【 0 1 4 9 】

実施例 20

実施例 1 と同様に、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの 2 - メトキシ - ベンジルアミンとの反応により、(2 - メトキシ - ベンジル) - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミンを茶色の固体とし

10

20

30

40

50

て得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 348 . 5 ($C_{22}H_{25}N_3O$ の $M + 1$ 計算値 : 348)。

【0150】

実施例 2 1

実施例 1 と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの 2 , 2 - ジフルオロベンジルアミンとの反応により、(2 , 6 - ジフルオロ - ベンジル) - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミンを薄茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 354 . 3 ($C_{21}H_{21}F_2N_3$ の $M + 1$ 計算値 : 354)。

【0151】

10

実施例 2 2

実施例 1 と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンのベンズヒドリルアミンとの反応により、ベンズヒドリル - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミンを黄色の油状物質として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 394 . 4 ($C_{27}H_{27}N_3$ の $M + 1$ 計算値 : 394)。

【0152】

実施例 2 3

実施例 1 と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンのフルフリルアミンとの反応により、フラン - 2 - イルメチル - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミンを茶色の油状物質として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 308 . 3 ($C_{19}H_{21}N_3O$ の $M + 1$ 計算値 : 308)。

20

【0153】

実施例 2 4

実施例 1 と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの 2 - チオフェンメチルアミンとの反応により、(2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - チオフェン - 2 - イルメチル - アミンを茶色の油状物質として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 324 . 3 ($C_{19}H_{21}N_3S$ の $M + 1$ 計算値 : 324)。

【0154】

実施例 2 5

30

a) 実施例 1 a) と同様にして、4 - アゼパン - 1 - イル - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリンの 4 - トリフルオロメチルベンジルアミンとの反応により、(4 - アゼパン - 1 - イル - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル) - (4 - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミンを薄茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 414 . 3 ($C_{24}H_{26}F_3N_3$ の $M + 1$ 計算値 : 414)。

【0155】

出発材料の調製 : b) 実施例 1 b) と同様にして、4 - クロロ - 7 - ヨード - 2 - メチルキノリンのヘキサメチレンイミンとの反応により、4 - アゼパン - 1 - イル - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリンをオフホワイトの固体として得た (融点 90 ~ 93)。

【0156】

40

実施例 2 6

実施例 1 と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの 2 - メチルベンジルアミンとの反応により、(2 - メチル - ベンジル) - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミンを黄色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 332 . 3 ($C_{22}H_{25}N_3$ の $M + 1$ 計算値 : 332)。

【0157】

実施例 2 7

実施例 1 と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの 3 , 5 - ジメチルベンジルアミンとの反応により、(3 , 5 - ジメチル - ベンジル)

50

- (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミンを黄色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 346 . 4 ($C_{23}H_{27}N_3$ の $M + 1$ 計算値 : 346)。

【0158】

実施例 28

実施例 1 と同様にして、実施例 25b) の生成物 4 - アゼパン - 1 - イル - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリンの 3 - (アミノメチル) ピリジンとの反応により、(4 - アゼパン - 1 - イル - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル) - ピリジン - 3 - イルメチル - アミンを茶色の粘性の油状物質として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 347 . 5 ($C_{22}H_{26}N_4$ の $M + 1$ 計算値 : 347)。

【0159】

実施例 29

実施例 1 と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの 1 - ナフタレンメチルアミンとの反応により、(2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ナフタレン - 1 - イルメチル - アミンを黄色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 368 . 3 ($C_{25}H_{25}N_3$ の $M + 1$ 計算値 : 368)。

【0160】

実施例 30

実施例 1 と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの (R, S) - 1 - (4 - クロロフェニル) - エチルアミンとの反応により、(R, S) - [1 - (4 - クロロ - フェニル) - エチル] - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミンを黄色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 366 . 2 ($C_{22}H_{24}ClN_3$ の $M + 1$ 計算値 : 366)。

【0161】

実施例 31

実施例 1 と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの 4 - メチルベンジルアミンとの反応により、(4 - メチル - ベンジル) - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミンを薄茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 332 . 3 ($C_{22}H_{25}N_3$ の $M + 1$ 計算値 : 332)。

【0162】

実施例 32

実施例 1 と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの 3 - メトキシベンジルアミンとの反応により、(3 - メトキシ - ベンジル) - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミンを薄茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 348 . 4 ($C_{22}H_{25}N_3O$ の $M + 1$ 計算値 : 348)。

【0163】

実施例 33

実施例 1 と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの 2, 4 - ジフルオロ - ベンジルアミンとの反応により、(2, 4 - ジフルオロ - ベンジル) - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミンを茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 354 . 3 ($C_{21}H_{21}F_2N_3$ の $M + 1$ 計算値 : 354)。

【0164】

実施例 34

実施例 1 と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの 4 - メトキシ - ベンジルアミンとの反応により、(4 - メトキシ - ベンジル) - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミンを黄色の固体とし

10

20

30

40

50

て得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 348 . 4 ($C_{22}H_{25}N_3O$ の $M+1$ 計算値 : 348)。

【0165】

実施例 35

実施例 1 と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの 4 - (アミノメチル) - ピリジンとの反応により、(2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ピリジン - 4 - イルメチル - アミンを薄茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 319 . 4 ($C_{20}H_{22}N_4$ の $M+1$ 計算値 : 319)。

【0166】

10

実施例 36

実施例 1 と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの 4 - (トリフルオロメチル) - ベンジルアミンとの反応により、(2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - (4 - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミンを黄色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 386 . 3 ($C_{22}H_{22}F_3N_3$ の $M+1$ 計算値 : 386)。

【0167】

実施例 37

実施例 1 と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの 2 - クロロ - ベンジルアミンとの反応により、(2 - クロロ - ベンジル) - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミンを薄茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 352 . 3 ($C_{21}H_{22}ClN_3$ の $M+1$ 計算値 : 352)。

20

【0168】

実施例 38

実施例 1 と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの 3 - (アミノメチル) - ピリジンとの反応により、(2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ピリジン - 3 - イルメチル - アミンを薄茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 319 . 4 ($C_{20}H_{22}N_4$ の $M+1$ 計算値 : 319)。

30

【0169】

実施例 39

実施例 1 と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの 4 - クロロ - ベンジルアミンとの反応により、(4 - クロロ - ベンジル) - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミンを薄茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 352 . 3 ($C_{21}H_{22}ClN_3$ の $M+1$ 計算値 : 352)。

【0170】

実施例 40

実施例 1 と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの 1 - アミノインダンとの反応により、インダン - 1 - イル - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミンを茶色の泡状物質として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 344 . 4 ($C_{23}H_{25}N_3$ の $M+1$ 計算値 : 344)。

40

【0171】

実施例 41

実施例 1 と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの N - メチルアニリンとの反応により、メチル - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - フェニル - アミンを薄茶色の泡状物質として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 318 . 3 ($C_{21}H_{23}N_3$ の $M+1$ 計算値 : 318)。

【0172】

50

実施例 4 2

実施例 1 と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの 4 - (エチルアミノメチル) - ピリジンとの反応により、エチル - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ピリジン - 4 - イルメチル - アミンを茶色の粘性の油状物質として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 347 . 4 ($C_{22}H_{26}N_4$ の $M + 1$ 計算値 : 347)。

【0173】

実施例 4 3

実施例 1 と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの 3 - (メチルアミノメチル) - ピリジンとの反応により、メチル - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ピリジン - 3 - イルメチル - アミンを薄茶色の粘性の油状物質として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 333 . 3 ($C_{21}H_{24}N_4$ の $M + 1$ 計算値 : 333)。

【0174】

実施例 4 4

実施例 1 と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリンとの反応により、7 - (3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンを薄茶色の粘性の油状物質として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 344 . 4 ($C_{23}H_{25}N_3$ の $M + 1$ 計算値 : 344)。

【0175】

実施例 4 5

実施例 1 と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの 2 - (2 - クロロフェニル) - エチルアミンとの反応により、〔2 - (2 - クロロ - フェニル) - エチル〕 - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミンを薄茶色の泡状物質として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 366 . 2 ($C_{22}H_{24}ClN_3$ の $M + 1$ 計算値 : 366)。

【0176】

実施例 4 6

実施例 1 と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの 3 - メチルチオフェン - 2 - メチルアミンとの反応により、(2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - (3 - メチル - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミンを黄色の泡状物質として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 338 . 3 ($C_{20}H_{23}N_3S$ の $M + 1$ 計算値 : 338)。

【0177】

実施例 4 7

7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン 0 . 338 mg (1 mmol)、トリメチルアセトアミド 0 . 81 g (8 mmol)、炭酸カリウム 0 . 414 g (3 mmol) (無水) 及びヨウ化銅 (I) 20 mg (0 . 1 mmol) を DMF (10 ml) に含む懸濁液を、窒素雰囲気下で 150 (油浴温度) で 20 時間加熱した。その反応混合物を EtOAc と水とに分配させ、層を分離し、有機層を水で 2 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH (20 : 1 : 0 . 2) を溶出剤として用いたシリカゲルカラムに残さを付した。精製された画分を合わせ、真空濃縮することにより、所望の 2 , 2 - ジメチル - N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - プロピオンアミド 175 mg (50 . 4 %) を薄茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 312 . 3 ($C_{19}H_{25}N_3O$ の $M + 1$ 計算値 : 312)。

【0178】

実施例 4 8

実施例 4 7 と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノ

10

20

30

40

50

リンのシクロブタンカルボキサミドとの反応により、シクロブタンカルボン酸(2-メチル-4-ピロリジン-1-イル-キノリン-7-イル)-アミドを薄黄色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 310.3 ($C_{19}H_{23}N_3O$ の $M+1$ 計算値: 310)。

【0179】

実施例49

実施例47と同様にして、7-ヨード-2-メチル-4-ピロリジン-1-イル-キノリンのシクロプロパンカルボキサミドとの反応により、シクロプロパンカルボン酸(2-メチル-4-ピロリジン-1-イル-キノリン-7-イル)-アミドを薄黄色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 296.4 ($C_{18}H_{21}N_3O$ の $M+1$ 計算値: 296)。

【0180】

実施例50

実施例47と同様にして、実施例10b)の生成物(R)-7-ヨード-4-(2-メトキシメチル-ピロリジン-1-イル)-2-メチル-キノリンのプロピオンアミドとの反応により、(R)-N-[4-(2-メトキシメチル-ピロリジン-1-イル)-2-メチル-キノリン-7-イル]-プロピオンアミドを茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 328.4 ($C_{19}H_{25}N_3O_2$ の $M+1$ 計算値: 328)。

【0181】

実施例51

実施例47と同様にして、7-ヨード-2-メチル-4-ピロリジン-1-イル-キノリンのプロピオンアミドとの反応により、N-(2-メチル-4-ピロリジン-1-イル-キノリン-7-イル)-プロピオンアミドを茶色の粘性の油状物質として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 284.2 ($C_{17}H_{21}N_3O$ の $M+1$ 計算値: 284)。

【0182】

実施例52

実施例47と同様にして、7-ヨード-2-メチル-4-ピロリジン-1-イル-キノリンのイソバレルアミドとの反応により、3-メチル-N-(2-メチル-4-ピロリジン-1-イル-キノリン-7-イル)-ブチルアミドを結晶状の白黄色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 312.3 ($C_{19}H_{25}N_3O$ の $M+1$ 計算値: 312)。

【0183】

実施例53

a) 実施例47と同様にして、(S)-[1-(7-ヨード-2-メチル-キノリン-4-イル)-ピロリジン-2-イル]-メタノールのトリメチルアセトアミドとの反応により、(S)-N-[4-(2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)-2-メチル-キノリン-7-イル]-2,2-ジメチル-プロピオンアミドを非晶質の白黄色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 342.3 ($C_{20}H_{27}N_3O_2$ の $M+1$ 計算値: 342)。

【0184】

出発材料の調製

b) 4-クロロ-7-ヨード-2-メチルキノリン3.5g(11.5mmol)及び(S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン2.92g(28.8mmol)を1-メチル-2-ピロリドン(50ml)に含む溶液を、アルゴン雰囲気下で100(油浴温度)で24時間加熱した。反応を完了させるため、(S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン2.2mlを添加し、その溶液をアルゴン下で100でさらに24時間加熱した。次いで、溶液を100で真空(4mbar)で濃縮した。 CH_2Cl_2 /MeOH/NH₄OH(95:5:0.2)を溶出剤として用いたシリカゲルカラムに残さを付した。精製された画分を合わせ、真空濃縮することにより、所望の(S)-[1-(7-ヨード-2-メチル-キノリン-4-イル)-ピロリジン-2-イル]-メタノール2.7g(64%)を薄茶

10

20

30

40

50

色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 $m/e : 369.1$ ($C_{15}H_{17}IN_2O$ の $M+1$ 計算値 : 369)。

【0185】

実施例 54

実施例 47 と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの 2 - フルアミドとの反応により、フラン - 2 - カルボン酸 (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミドを薄黄色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 $m/e : 322.3$ ($C_{19}H_{19}N_3O_2$ の $M+1$ 計算値 : 322)。

【0186】

実施例 55

実施例 47 と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンのニコチンアミドとの反応により、N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ニコチンアミドを薄黄色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 $m/e : 333.3$ ($C_{20}H_{20}N_4O$ の $M+1$ 計算値 : 333)。

【0187】

実施例 56

実施例 47 と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの 4 - シアノベンズアミドとの反応により、4 - シアノ - N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ベンズアミドを薄茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 $m/e : 357.3$ ($C_{22}H_{20}N_4O$ の $M+1$ 計算値 : 357)。

【0188】

実施例 57

実施例 47 と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの 2 - フルオロベンズアミドとの反応により、2 - フルオロ - N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ベンズアミドを薄黄色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 $m/e : 350.3$ ($C_{21}H_{20}FN_3O$ の $M+1$ 計算値 : 350)。

【0189】

実施例 58

実施例 47 と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの 4 - メトキシベンズアミドとの反応により、4 - メトキシ - N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ベンズアミドを薄茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 $m/e : 362.4$ ($C_{22}H_{23}N_3O_2$ の $M+1$ 計算値 : 362)。

【0190】

実施例 59

実施例 47 と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの 4 - フルオロベンズアミドとの反応により、4 - フルオロ - N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ベンズアミドを薄黄色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 $m/e : 350.3$ ($C_{21}H_{20}FN_3O$ の $M+1$ 計算値 : 350)。

【0191】

実施例 60

実施例 47 と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンのイソニコチンアミドとの反応により、N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - イソニコチンアミドを薄茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 $m/e : 333.3$ ($C_{20}H_{20}N_4O$ の $M+1$ 計算値 : 333)。

【0192】

実施例 61

10

20

30

40

50

実施例 47 と同様にして、実施例 53b) の生成物 (S) - [1 - (7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン - 4 - イル) - ピロリジン - 2 - イル] - メタノールのニコチンアミドとの反応により、(S) - N - [4 - (2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - ニコチンアミドをオフホワイトの固体として得た。ISP 質量スペクトル、 m/e : 363.3 ($C_{21}H_{22}N_4O_2$ の $M+1$ 計算値 : 363)。

【0193】

実施例 62

実施例 1 と同様にして、溶媒としての 1, 4 - ジオキサンの中での、キサントホス (Xantphos) をホスフィンとして (racBINAP の代わり)、炭酸セシウムを塩基として (ナトリウム tert - ブチラートの代わり) 用いた、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの N - メチルニコチンアミドとの反応 (一般的手順: Buchwald: Org Lett, 2000, 2, 1104) により、N - メチル - N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ニコチンアミドを黄色の固体として得た。ISP 質量スペクトル、 m/e : 347.4 ($C_{21}H_{22}N_4O$ の $M+1$ 計算値 : 347)。

【0194】

実施例 63

実施例 47 と同様にして、実施例 53b) の生成物 (S) - [1 - (7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン - 4 - イル) - ピロリジン - 2 - イル] - メタノールのフルアミドとの反応により、(S) - フラン - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - アミドを薄黄色の物質として得た。ISP 質量スペクトル、 m/e : 352.4 ($C_{20}H_{21}N_3O_3$ の $M+1$ 計算値 : 352)。

【0195】

実施例 64

b) アルゴンでフラッシュされた乾燥した反応フラスコ内で、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン 169 mg (0.5 mmol) 及びメタンスルホンアミド 57 mg (0.6 mmol)、炭酸セシウム 325 mg (1 mmol)、ヨウ化銅 (I) 1.9 mg (0.01 mmol) を 1, 4 - ジオキサンに含む懸濁液を、室温で、トランス - ジアミノシクロヘキサン 5.7 mg (0.05 mmol) で処理し、その混合物をアルゴン雰囲気下で 110 (油浴温度) で 48 時間加熱した (一般的方法については: Buchwald: J. Am. Chem. Soc., 7727 頁, 2001)。次いで、その反応混合物を室温に冷却し、塩化メチレンで希釈し、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH (9 : 1 : 0.5) を溶出剤として用いたシリカゲルカラムに残さを付した。精製された画分を合わせ、真空濃縮することにより、所望の N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - メタンスルホンアミド 29 mg (25.5%) を得、それを塩化メチレンから再結晶させた (薄茶色の固体)。ISP 質量スペクトル、 m/e : 306.3 ($C_{15}H_{19}IN_3O_2S$ の $M+1$ 計算値 : 306)。

【0196】

実施例 65

実施例 64 と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの (4 - メチルフェニル) - スルホンアミドとの反応により、4 - メチル - N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ベンゼンスルホンアミドをオフホワイトの固体として得た。ISP 質量スペクトル、 m/e : 382.4 ($C_{21}H_{23}N_3O_3S$ の $M+1$ 計算値 : 382)。

【0197】

実施例 66

実施例 64 と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンのピリジル - 3 - スルホンアミドとの反応により、ピリジン - 3 - スルホン酸 (2 -

10

20

30

40

50

メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミドをオフホワイトの固体として得た。I S N質量スペクトル、 m/e : 367.1 ($C_{19}H_{20}N_4O_2S$ のM - 1計算値 : 367)。

【0198】

実施例67

実施例64と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの2 - クロロ - チオフェン - 2 - スルホンアミドとの反応により、5 - クロロ - チオフェン - 2 - スルホン酸 (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミドをオフホワイトの固体として得た。I S N質量スペクトル、 m/e : 406.3 ($C_{18}H_{18}ClN_3O_2S_2$ のM - 1計算値 : 406)。

10

【0199】

実施例68

実施例64と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンのN - メチルベンゼンスルホンアミドとの反応により、N - メチル - N - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - ベンゼンスルホンアミドをオフホワイトの固体として得た。I S P質量スペクトル、 m/e : 382.4 ($C_{21}H_{23}N_3O_2S$ のM + 1計算値 : 382)。

【0200】

実施例69

実施例70の生成物2 - メチル - 4 , 6 - ジ - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イルアミン塩酸塩 ($\times 1.58HCl$) 0.1g (0.27mmol) を酢酸 (0.22ml) に含む溶液を、無水酢酸0.1ml (1.08mmol) で処理し、次いで室温で19時間攪拌した。その反応混合物を真空濃縮し、濃アンモニアでpH9にし、次いで CH_2Cl_2 で2回抽出した。有機層を塩水飽和水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を真空除去し、残さをエーテル (10ml) で粉砕し、3N HClを含むMeOH 0.3mlで滴下にて処理した。得られた茶色の結晶性の固体を吸引濾過し、高真空で乾燥させ、N - (2 - メチル - 4 , 6 - ジ - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アセトアミド塩酸塩 58.7mg (89%) を茶色の固体として得た。I S P質量スペクトル、 m/e : 339.3 ($C_{20}H_{27}N_4O$ のM + 1計算値 : 339)。

20

【0201】

30

実施例70

a) 2 - メチル - 7 - ニトロ - 4 , 6 - ジ - ピロリジン - 1 - イル - キノリン 0.28g (0.86mmol) をMeOH (10ml) に含む懸濁液を、Pd/C (10%) 60mgで処理し、次いで、反応の完了まで、室温で H_2 雰囲気下で2時間水素化した。触媒を濾過にて除去し、濾液を真空濃縮した。残さをエーテル (10ml) で粉砕し、3N HClを含むMeOH 1mlで滴下にて処理し、2 - メチル - 4 , 6 - ジ - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イルアミン塩酸塩 ($\times 1.58HCl$) 209mg (97.4%) を薄茶色の固体として得た。I S P質量スペクトル、 m/e : 297.4 ($C_{18}H_{24}N_4$ のM + 1計算値 : 297)。

【0202】

40

出発材料の調製:

b) 4 - フルオロ - 3 - ニトロ - アニリン 20g (156mmol)、アセト酢酸エチル 18.9ml (134mmol) を含むシクロヘキサン (35ml) を、p - トルエンスルホン酸 - 水和物 (0.24g) で処理し、水分離漏斗下で9時間加熱還流した。溶媒を真空除去し、AcOEt/n - ヘキサン (1:1) を溶出剤として用いたシリカゲルカラムに付した。精製された画分を合わせ、真空濃縮することにより、3 - (4 - フルオロ - 3 - ニトロ - フェニルアミノ) - プタ - 2 - エン酸エチルエステル 4.3g (12.5%) を黄色の結晶として得た。I S N質量スペクトル、 m/e : 267.2 ($C_{12}H_{13}FN_2O_4$ のM - 1計算値 : 267)。

【0203】

50

c) 3 - (4 - フルオロ - 3 - ニトロ - フェニルアミノ) - ブタ - 2 - エン酸エチルエステル 3.6 g (13.42 mmol) をダウサム (Dowtherm) A (10 ml) に含む溶液を、250 で加熱されたダウサム A 56 ml へと滴下にて添加した。加熱を15分間続行し、次いで、懸濁液を室温に冷却し、ヘプタンを添加し、沈殿物を濾過により収集し、ヘプタン及びエーテルで洗浄し、次いで高真空で乾燥させ、閉環した物質、薄茶色の固体 1.9 g を、所望の 6 - フルオロ - 2 - メチル - 7 - ニトロ - キノリン - 4 - オール 1.26 g を含有している、2 個の位置異性体の混合物として得た。EI 質量スペクトル、 m/e : 222.2 ($C_{10}H_7N_2O_3$ の M 計算値: 222)。材料をさらに精製することなく次の工程において使用した。

【0204】

d) 上記材料 (2.05 g) を $POCl_3$ 9.1 ml 中で 1.5 時間加熱した。溶媒の除去後、AcOEt / n - ヘキサン (3 : 7) を溶出剤として用いたシリカゲルカラムに残さを付した。精製された画分を合わせ、真空濃縮することにより、4 - クロロ - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 7 - ニトロ - キノリン 0.31 g (13.8 %) を茶色の固体として得た。EI 質量スペクトル、 m/e : 240.1 ($C_{10}H_6FN_2O_2$ の M 計算値: 240)。

【0205】

e) 4 - クロロ - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 7 - ニトロ - キノリン 0.29 g (1.21 mmol) をピロリジン (2 ml、2.4 mmol) に含む溶液を 80 (浴温) で 18 時間加熱した。過剰のピロリジンを真空除去し、残さを塩化メチレンに採取し、それを水、塩水で洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を真空除去し、所望の 2 - メチル - 7 - ニトロ - 4 , 6 - ジ - ピロリジン - 1 - イル - 7 - キノリン 0.34 g (79 %) を暗赤色の固体として得た。ISP 質量スペクトル、 m/e : 327.3 ($C_{18}H_{22}N_4O_2$ の $M+1$ 計算値: 327)。

【0206】

実施例 7 1

実施例 1 と同様にして、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの 3 - アミノ - 2 - クロロピリジンとの反応により、(2 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミンを茶色の泡状物質として得た。ISP 質量スペクトル、 m/e : 339.3 ($C_{22}H_{24}ClN_3$ の $M+1$ 計算値: 339)。

【0207】

実施例 7 2

実施例 1 と同様にして、実施例 10 b) の生成物 (R) - 7 - ヨード - 4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリンの 4 - アミノベンゾニトリルとの反応により、(R) - 4 - [4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イルアミノ] - ベンゾニトリルを薄茶色の固体として得た。ISP 質量スペクトル、 m/e : 373.4 ($C_{23}H_{24}N_4O$ の $M+1$ 計算値: 373)。

【0208】

実施例 7 3

実施例 6 4 と同様にして、実施例 10 b) の生成物 (R) - 7 - ヨード - 4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリンの 4 - シアノベンズアミドとの反応により、(R) - 4 - シアノ - N - [4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - ベンズアミドを薄茶色の固体として得た。ISP 質量スペクトル、 m/e : 401.5 ($C_{24}H_{24}N_4O_2$ の $M+1$ 計算値: 401)。

【0209】

実施例 7 4

実施例 6 4 と同様にして、実施例 10 b) の生成物 (R) - 7 - ヨード - 4 - (2 - メ

10

20

30

40

50

トキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリンのアセトアミドとの反応により、(R) - N - [4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - アセトアミドを薄茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 314 . 4 ($C_{18}H_{23}N_3O_2$ の $M + 1$ 計算値 : 314)。

【0210】

実施例 7 5

実施例 6 4 と同様にして、実施例 1 0 b) の生成物 (R) - 7 - ヨード - 4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリンの 4 - フルオロベンズアミドとの反応、及び遊離塩基の塩酸塩への変換により、(R) - 4 - フルオロ - N - [4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - ベンズアミド塩酸塩をオフホワイトの固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 394 . 4 ($C_{23}H_{24}FN_3O_2$ の $M + 1$ 計算値 : 394)。

【0211】

実施例 7 6

実施例 1 と同様にして、実施例 5 3 b) の生成物 (S) - [1 - (7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン - 4 - イル) - ピロリジン - 2 - イル] - メタノールの 4 - アミノベンゾニトリルとの反応により、(S) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イルアミノ] - ベンゾニトリルを黄色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 359 . 3 ($C_{22}H_{22}N_4O$ の $M + 1$ 計算値 : 359)。

【0212】

実施例 7 7

実施例 1 と同様にして、実施例 5 3 b) の生成物 (S) - [1 - (7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン - 4 - イル) - ピロリジン - 2 - イル] - メタノールの 3 - アミノピリジンとの反応により、(S) - {1 - [2 - メチル - 7 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - キノリン - 4 - イル] - ピロリジン - 2 - イル} - メタノールを薄茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 335 . 3 ($C_{20}H_{22}N_4O$ の $M + 1$ 計算値 : 335)。

【0213】

実施例 7 8

実施例 4 7 と同様にして、実施例 5 3 b) の生成物 (S) - [1 - (7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン - 4 - イル) - ピロリジン - 2 - イル] - メタノールの 2 - フルアミドとの反応により、(S) - フラン - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - アミドを薄黄色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 352 . 4 ($C_{20}H_{21}N_3O_3$ の $M + 1$ 計算値 : 352)。

【0214】

実施例 7 9

実施例 1 と同様にして、実施例 5 3 b) の生成物 (S) - [1 - (7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン - 4 - イル) - ピロリジン - 2 - イル] - メタノールの 3 - アミノ - 2 - クロロピリジンとの反応により、(S) - {1 - [7 - (2 - クロロ - ピリジン - 3 - イルアミノ) - 2 - メチル - キノリン - 4 - イル] - ピロリジン - 2 - イル} - メタノールを非晶質の茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 369 . 3 ($C_{20}H_{22}ClN_4O$ の $M + 1$ 計算値 : 369)。

【0215】

実施例 8 0

実施例 6 4 と同様にして、実施例 5 3 b) の生成物 (S) - [1 - (7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン - 4 - イル) - ピロリジン - 2 - イル] - メタノールのシクロプロピルカルボキサミドとの反応により、(S) - シクロプロパンカルボン酸 [4 - (2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - アミドを非

10

20

30

40

50

晶質の薄茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 $m/e : 326.3$ ($C_{19}H_{23}N_3O_2$ の $M + 1$ 計算値 : 326)。

【0216】

実施例 8 1

実施例 6 4 と同様にして、実施例 5 3 b) の生成物 (S) - [1 - (7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン - 4 - イル) - ピロリジン - 2 - イル] - メタノールの 4 - シアノベンズアミドとの反応により、(S) - 4 - シアノ - N - [4 - (2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - ベンズアミドを薄黄色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 $m/e : 387.3$ ($C_{23}H_{22}N_4O_2$ の $M + 1$ 計算値 : 387)。

【0217】

実施例 8 2

実施例 6 4 と同様にして、実施例 5 3 b) の生成物 (S) - [1 - (7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン - 4 - イル) - ピロリジン - 2 - イル] - メタノールの 4 - フルオロベンズアミドとの反応により、(S) - 4 - フルオロ - N - [4 - (2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - ベンズアミドを薄茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 $m/e : 380.4$ ($C_{22}H_{22}FN_3O_2$ の $M + 1$ 計算値 : 380)。

【0218】

実施例 8 3

a) 実施例 1 と同様にして、(S) - 7 - ヨード - 4 - (3 - メトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン塩酸塩の 3 - アミノピリジンとの反応により、(S) - [4 - (3 - メトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - ピリジン - 3 - イル - アミンを茶色の泡状物質として得た。I S P 質量スペクトル、 $m/e : 335.4$ ($C_{29}H_{22}N_4O$ の $M + 1$ 計算値 : 335)。

【0219】

出発材料の調製：

b) 実施例 1 b) と同様にして、140 における、溶媒としての 1 - メチル - 2 - ピロリジンの中での、4 - クロロ - 7 - ヨード - 2 - メチルキノリンの (S) - 3 - メトキシ - ピロリジン (2 モル当量) との反応、及び遊離塩基の塩酸塩への変換により、(S) - 7 - ヨード - 4 - (3 - メトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン塩酸塩をオフホワイトの固体として得た。I S P 質量スペクトル、 $m/e : 369.2$ ($C_{15}H_{17}IN_2O$ の $M + 1$ 計算値 : 369)。

【0220】

実施例 8 4

実施例 6 4 と同様にして、実施例 8 3 b) の生成物 (S) - 7 - ヨード - 4 - (3 - メトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン塩酸塩のニコチンアミドとの反応により、(S) - N - [4 - (3 - メトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - ニコチンアミドを薄茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 $m/e : 365.2$ ($C_{21}H_{22}N_4O_2$ の $M + 1$ 計算値 : 365)。

【0221】

実施例 8 5

実施例 6 4 と同様にして、実施例 8 3 b) の生成物 (S) - 7 - ヨード - 4 - (3 - メトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン塩酸塩のプロピオンアミドとの反応により、(S) - N - [4 - (3 - メトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - プロピオンアミドを薄黄色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 $m/e : 314.4$ ($C_{18}H_{23}N_3O_2$ の $M + 1$ 計算値 : 314)。

【0222】

実施例 8 6

実施例 6 4 と同様にして、実施例 8 3 b) の生成物 (S) - 7 - ヨード - 4 - (3 - メ

10

20

30

40

50

トキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン塩酸塩の 4 - シアノベンズアミドとの反応により、(S) - 4 - シアノ - N - [4 - (3 - メトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - ベンズアミドを茶色の固体として得た。ISP 質量スペクトル、 m/e : 387 . 3 ($C_{23}H_{22}N_4O_2$ の $M + 1$ 計算値 : 387)。

【0223】

実施例 87

a) 実施例 64 と同様にして、(S) - 4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン塩酸塩のシクロプロピルカルボキサミドとの反応により、(S) - シクロプロパンカルボン酸 [4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - アミドを薄茶色の固体として得た。ISP 質量スペクトル、 m/e : 340 . 4 ($C_{20}H_{25}N_3O_2$ の $M + 1$ 計算値 : 340)。

【0224】

出発材料の調製

b) 実施例 1 b) と同様にして、140 における、溶媒としての 1 - メチル - 2 - ピロリドンの中での、4 - クロロ - 7 - ヨード - 2 - メチルキノリンの (S) - 3 - エトキシ - ピロリジン (2 モル当量) との反応と、遊離塩基の塩酸塩への変換とにより、(S) - 4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン塩酸塩を薄茶色の固体として得た。ISP 質量スペクトル、 m/e : 383 . 2 ($C_{16}H_{19}IN_2O$ の $M + 1$ 計算値 : 383)。

【0225】

実施例 88

実施例 64 と同様にして、実施例 87 b) の生成物 (S) - 4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン塩酸塩の 2 - フルアミドとの反応により、(S) - フラン - 2 - カルボン酸 [4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - アミドを白色の固体として得た。ISP 質量スペクトル、 m/e : 366 . 3 ($C_{21}H_{23}N_3O_2$ の $M + 1$ 計算値 : 366)。

【0226】

実施例 89

実施例 1 と同様にして、実施例 87 b) の生成物 (S) - 4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン塩酸塩の 4 - アミノベンズニトリルとの反応により、(S) - 4 - [4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イルアミノ] - ベンズニトリルを薄黄色の固体として得た。ISP 質量スペクトル、 m/e : 373 . 5 ($C_{23}H_{24}N_4O$ の $M + 1$ 計算値 : 373)。

【0227】

実施例 90

実施例 64 と同様にして、実施例 87 b) の生成物 (S) - 4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン塩酸塩のニコチンアミドとの反応により、(S) - N - [4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - ニコチンアミドを薄茶色の固体として得た。ISP 質量スペクトル、 m/e : 377 . 4 ($C_{22}H_{24}N_4O_2$ の $M + 1$ 計算値 : 377)。

【0228】

実施例 91

実施例 1 と同様にして、実施例 87 b) の生成物 (S) - 4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン塩酸塩の 4 - アミノピリジンとの反応により、(S) - [4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - ピリジン - 3 - イル - アミンを薄茶色の固体として得た。ISP 質量スペクトル、 m/e : 349 . 5 ($C_{21}H_{24}N_4O$ の $M + 1$ 計算値 : 349)。

【0229】

実施例 92

実施例 64 と同様にして、実施例 87 b) の生成物 (S) - 4 - (3 - エトキシ - ピロ

10

20

30

40

50

リジン - 1 - イル) - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン塩酸塩のプロピオンアミドとの反応により、(S) - N - [4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - プロピオンアミドを薄茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 328.4 ($C_{19}H_{25}N_3O_2$ の $M + 1$ 計算値 : 328)。

【0230】

実施例 9 3

実施例 6 4 と同様にして、実施例 8 7 b) の生成物 (S) - 4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン塩酸塩の 2 - フルオロベンズアミドとの反応により、(S) - N - [4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - 4 - フルオロ - ベンズアミドを薄茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 394.4 ($C_{23}H_{24}FN_3O_2$ の $M + 1$ 計算値 : 394)。

10

【0231】

実施例 9 4

実施例 6 4 と同様にして、実施例 8 7 b) の生成物 (S) - 4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン塩酸塩の 4 - シアノベンズアミドとの反応、及び遊離塩基の塩酸塩への変換により、(S) - 4 - シアノ - N - [4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - ベンズアミド塩酸塩を薄茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 401.5 ($C_{24}H_{24}N_4O_2$ の $M + 1$ 計算値 : 401)。

20

【0232】

実施例 9 5

実施例 6 4 と同様にして、実施例 8 7 b) の生成物 (S) - 4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン塩酸塩の 4 - トリメチルアセトアミドとの反応、及び遊離塩基の塩酸塩への変換により、(S) - N - [4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミド塩酸塩を薄茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 356.4 ($C_{21}H_{29}N_3O_2$ の $M + 1$ 計算値 : 356)。

【0233】

実施例 9 6

実施例 6 4 と同様にして、実施例 8 7 b) の生成物 (S) - 4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン塩酸塩の (4 - クロロフェニル) - アセトアミドとの反応により、(S) - 2 - (4 - クロロ - フェニル) - N - [4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - アセトアミドを薄茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 424.5 ($C_{24}H_{26}N_3O_2Cl$ の $M + 1$ 計算値 : 424)。

30

【0234】

実施例 9 7

実施例 6 4 と同様にして、実施例 8 7 b) の生成物 (S) - 4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン塩酸塩の (3 - プリジル) アセトアミドとの反応により、(S) - N - [4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - 2 - プリジン - 2 - イル - アセトアミドを薄茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 391.2 ($C_{23}H_{26}N_4O_2$ の $M + 1$ 計算値 : 391)。

40

【0235】

実施例 9 8

実施例 6 4 と同様にして、実施例 8 7 b) の生成物 (S) - 4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン塩酸塩の (4 - メトキシフェニル) - アセトアミドとの反応により、(S) - N - [4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ア

50

セトアミドを薄茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 420 . 4 ($C_{25}H_{29}N_3O_3$ の $M + 1$ 計算値 : 420)。

【0236】

実施例 99

実施例 64 と同様にして、実施例 87b) の生成物 (S) - 4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン塩酸塩の (3 - トリフルオロメチル - フェニル) アセトアミドとの反応により、(S) - N - [4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - 2 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミドを薄茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 458 . 5 ($C_{25}H_{26}F_3N_3O_2$ の $M + 1$ 計算値 : 458)。

【0237】

実施例 100

a) 実施例 1 と同様にして、(S) - 7 - ヨード - 4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリンの 4 - アミノベンゾニトリルとの反応により、(S) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - メチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イルアミノ] - ベンゾニトリルを茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 373 . 4 ($C_{23}H_{24}N_4O$ の $M + 1$ 計算値 : 373)。

【0238】

出発材料の調製

b) 実施例 1b) と同様にして、4 - クロロ - 7 - ヨード - 2 - メチルキノリンの (S) - 2 - (メトキシメチル) ピロリジンとの反応により、(S) - 7 - ヨード - 4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリンをベージュ色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 383 . 1 ($C_{16}H_{19}IN_2O$ の $M + 1$ 計算値 : 383)。

【0239】

実施例 101

実施例 1 と同様にして、実施例 100b) の生成物 (S) - 7 - ヨード - 4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリンの 4 - フルオロアニリンとの反応により、(S) - (4 - フルオロ - フェニル) - [4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - アミンを非晶質の茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 366 . 3 ($C_{22}H_{24}FN_3O$ の $M + 1$ 計算値 : 366)。

【0240】

実施例 102

実施例 1 と同様にして、実施例 100b) の生成物 (S) - 7 - ヨード - 4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリンの 3 - アミノピリジンとの反応により、(S) - 4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - ピリジン - 3 - イル - アミンを薄黄色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 349 . 5 ($C_{21}H_{24}N_4O$ の $M + 1$ 計算値 : 349)。

【0241】

実施例 103

実施例 64 と同様にして、実施例 100b) の生成物 (S) - 7 - ヨード - 4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリンのシクロプロピルカルボキサミドとの反応により、(S) - シクロプロパンカルボン酸 [4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - アミドを非晶質の茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 340 . 3 ($C_{20}H_{25}N_3O_2$ の $M + 1$ 計算値 : 340)。

【0242】

実施例 104

実施例 64 と同様にして、実施例 100b) の生成物 (S) - 7 - ヨード - 4 - (2 -

10

20

30

40

50

メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリンのトリメチルアセトアミドとの反応により、(S) - N - [4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミドを薄茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 356 . 3 ($C_{21}H_{29}N_3O_2$ の $M + 1$ 計算値 : 356)。

【0243】

実施例 105

実施例 1 と同様にして、実施例 100b) の生成物 (S) - 7 - ヨード - 4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリンのシクロプロピルメチルアミンとの反応により、(S) - シクロプロピルメチル - [4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - アミンを黄色の泡状物質として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 326 . 5 ($C_{20}H_{27}N_3O$ の $M + 1$ 計算値 : 326)。

【0244】

実施例 106

実施例 64 と同様にして、実施例 100b) の生成物 (S) - 7 - ヨード - 4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリンのプロピオンアミドとの反応により、(S) - N - [4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - プロピオンアミドをオフホワイトの固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 328 . 4 ($C_{19}H_{25}N_3O_2$ の $M + 1$ 計算値 : 328)。

【0245】

実施例 107

実施例 64 と同様にして、実施例 100b) の生成物 (S) - 7 - ヨード - 4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリンの 4 - シアノベンズアミドとの反応により、(S) - 4 - シアノ - N - [4 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - ベンズアミドを薄茶色の非晶質の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 401 . 5 ($C_{24}H_{24}N_4O_2$ の $M + 1$ 計算値 : 401)。

【0246】

実施例 108

a) 実施例 1 と同様にして、(S) - 4 - (2 - エトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン塩酸塩の 4 - フルオロアニリンとの反応、及び遊離塩基の塩酸塩への変換により、(S) - [4 - (2 - エトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - (4 - フルオロ - フェニル) - アミン塩酸塩をオフホワイトの固体として得た。I S P 質量スペクトル、 m/e : 380 . 3 ($C_{23}H_{26}FN_3O$ の $M + 1$ 計算値 : 380)。

【0247】

出発材料の調製 :

b) 実施例 53b) の生成物 (S) - [1 - (7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン - 4 - イル) - ピロリジン - 2 - イル] - メタノール 1 . 29g (3 . 5 mmol) を THF (40 ml) に含む溶液を、室温で、カリウム *t* - ブチレート 0 . 89g (7 . 88 mmol) で処理し、30 分間攪拌し、ヨウ化エチル 0 . 636 ml (7 . 88 mmol) を滴下にて添加した。2 . 5 時間後、ヨウ化エチル 0 . 25 ml を添加し、反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。混合物を EtOAc と水とに分配させ、層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。3 ~ 5 % MeOH を含む CH_2Cl_2 を溶出剤として用いたシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィにより残さを精製した。精製された画分を合わせ、真空濃縮し、(1 . 25 M HCl を含む MeOH による処理により) 遊離塩基を塩酸塩へと変換することにより、所望の (S) - 4 - (2 - エトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン塩酸塩 910 mg (60 %) を薄黄色の固

10

20

30

40

50

体として得た。I S P 質量スペクトル、 $m/e : 397.3$ ($C_{17}H_{21}IN_2O$ の $M+1$ 計算値 : 397)。

【0248】

実施例 109

実施例 1 と同様に、実施例 108b) の生成物 (S) - 4 - (2 - エトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン塩酸塩の 3 - アミノピリジンとの反応、及び塩酸塩の調製により、(S) - [4 - (2 - エトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - ピリジン - 3 - イル - アミン塩酸塩を薄茶色の非晶質の泡状物質として得た。I S P 質量スペクトル、 $m/e : 363.1$ ($C_{22}H_{26}N_4O$ の $M+1$ 計算値 : 363)。

10

【0249】

実施例 110

実施例 64 と同様に、実施例 108b) の生成物 (S) - 4 - (2 - エトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン塩酸塩の 2 - フルアミドとの反応、及び塩酸塩の調製により、(S) - フラン - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - エトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - アミド塩酸塩をオフホワイトの固体として得た。I S P 質量スペクトル、 $m/e : 380.3$ ($C_{22}H_{26}N_3O_3$ の $M+1$ 計算値 : 380)。

【0250】

実施例 111

実施例 1 と同様に、 $Pd(OAc)_2 / BINAP$ 系の代わりにパラジウム錯体 $S K - CC01 - A (Solvias AG, Base1)$ を用いた、(R/S) - 7 - クロロ - 4 - (2 - メチル - 1 - ピロリジニル) - キノリン (合成 : 1995, 147 頁) の 4 - アミノベンゾニトリルとの反応により、(R/S) - 4 - [4 - (2 - メチル - ピロリジン - 1 - イル) - キノリン - 7 - イルアミノ] - ベンゾニトリルを薄茶色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 $m/e : 329.3$ ($C_{21}H_{20}N_4$ の $M+1$ 計算値 : 329)。

20

【0251】

実施例 112

a) 実施例 1 と同様に、(S) - 4 - (2 - シクロプロピルメトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン塩酸塩の 4 - アミノベンゾニトリルとの反応、及び遊離塩基の塩酸塩への変換により、(S) - 4 - [4 - (2 - シクロプロピルメトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イルアミノ] - ベンゾニトリル塩酸塩をオフホワイトの固体として得た。I S P 質量スペクトル、 $m/e : 413.5$ ($C_{26}H_{28}N_4O$ の $M+1$ 計算値 : 413)。

30

【0252】

出発材料の調製 :

b) 実施例 108b) と同様に、実施例 53b) の生成物 (S) - [1 - (7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン - 4 - イル) - ピロリジン - 2 - イル] - メタノールの (ブromoメチル) - シクロプロパンとの反応、及び遊離塩基の塩酸塩への変換により、(S) - 4 - (2 - シクロプロピルメトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン塩酸塩を薄黄色の固体として得た。I S P 質量スペクトル、 $m/e : 423.3$ ($C_{19}H_{23}IN_2O$ の $M+1$ 計算値 : 423)。

40

【0253】

実施例 113

a) 実施例 1 と同様に、実施例 112b) の生成物 (S) - 4 - (2 - シクロプロピルメトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン塩酸塩の 3 - アミノピリジンとの反応、及び遊離塩基の塩酸塩への変換により、(S) - [4 - (2 - シクロプロピルメトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - ピリジン - 3 - イル - アミン塩酸塩を茶色の泡状物質として得た。I S

50

P 質量スペクトル、 m/e : 389 . 2 ($C_{24}H_{28}N_4O$ の $M + 1$ 計算値 : 389)。

【0254】

実施例 114

a) 実施例 64 と同様にして、(R) - 4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン塩酸塩の 4 - シアノベンズアミドとの反応により、(R) - 4 - シアノ - N - [4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - ベンズアミドを黄色の固体として得た。ISP 質量スペクトル、 m/e : 401 . 4 ($C_{24}H_{24}N_4O_2$ の $M + 1$ 計算値 : 401)。

【0255】

出発材料の調製 :

b) 実施例 1b) と同様にして、140 における、溶媒としての 1 - メチル - 2 - ピロリドン中での、4 - クロロ - 7 - ヨード - 2 - メチルキノリンの (R) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン (2.5 モル当量) との反応により、(R) - 1 - (7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン - 4 - イル) - ピロリジン - 3 - オールをオフホワイトの固体として得た。ISP 質量スペクトル、 m/e : 355 . 2 ($C_{14}H_{15}IN_2O$ の $M + 1$ 計算値 : 355)。

【0256】

c) 実施例 108b) と同様にして、(R) - 1 - (7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン - 4 - イル) - ピロリジン - 3 - オールのヨウ化エチルによるアルキル化、及び遊離塩基の塩酸塩への変換により、(R) - 4 - (3 - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン塩酸塩を薄茶色の固体として得た。ISP 質量スペクトル、 m/e : 383 . 2 ($C_{16}H_{19}N_2O$ の $M + 1$ 計算値 : 383)。

【0257】

実施例 115

a) 実施例 64 と同様にして、(S) - 4 - (3 - シクロプロピルメトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリンのニコチンアミドとの反応により、(S) - N - [4 - (3 - シクロプロピルメトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル] - ニコチンアミドを薄黄色の固体として得た。ISP 質量スペクトル、 m/e : 403 . 5 ($C_{24}H_{26}N_4O_2$ の $M + 1$ 計算値 : 403)。

【0258】

出発材料の調製

b) 実施例 1b) と同様にして、140 における、溶媒としての 1 - メチル - 2 - ピロリドン中での、4 - クロロ - 7 - ヨード - 2 - メチルキノリンの (S) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン (2.5 モル当量) との反応により、(S) - 1 - (7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン - 4 - イル) - ピロリジン - 3 - オールを薄茶色の固体として得た。ISP 質量スペクトル、 m/e : 355 . 2 ($C_{14}H_{15}IN_2O$ の $M + 1$ 計算値 : 355)。

【0259】

c) 実施例 108b) と同様にして、(S) - 1 - (7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン - 4 - イル) - ピロリジン - 3 - オールの (プロモメチル) シクロプロパンによるアルキル化により、(S) - 4 - (3 - シクロプロピルメトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリンを橙色の油状物質として得た。ISP 質量スペクトル、 m/e : 409 . 2 ($C_{18}H_{21}IN_2O$ の $M + 1$ 計算値 : 409)。

【0260】

実施例 116

a) 実施例 64 と同様にして、7 - ヨード - 2 , 6 - ジメチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンのフラン - 2 - カルボキサミドとの反応により、フラン - 2 - カルボン酸 (2 , 6 - ジメチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - アミドを白色の泡状物質として得た。ISP - MS : m/e = 336 . 3 ([$M + H$] $^+$)。

【0261】

中間体 :

10

20

30

40

50

b) 4 - クロロ - 7 - ヨード - 2 , 6 - ジメチル - キノリン

3 - ヨード - 4 - メチルアニリン (50 . 0g、215mmol)、アセト酢酸エチル (30 . 7g、236mmol) 及びトルエン - 4 - スルホン酸一水和物 (430mg、2 . 15mmol) の懸濁液を、シクロヘキサン (100mL) 中で2時間還流し、形成された水をディーンスターク (Dean - Stark) トラップに収集し、次いで、冷却後、不溶性材料を濾過により除去し、濾液を蒸発させた。残さをダウサム (登録商標) A (25mL) に溶解させ、熱い (およそ250 °C) のダウサム (登録商標) A へと滴下にて添加した。15分後、反応混合物を室温に戻し、次いでヘプタン (150mL) を添加し、沈殿物を濾過により収集した。この材料を酢酸エチルで粉碎し、7 - ヨード - 2 , 6 - メチル - 1H - キノリン - 4 - オン及び5 - ヨード - 2 , 6 - ジメチル - 1H - キノリン - 4 - オンの1 : 1 10
混合物 (46 . 4g) を得、それをオキシ塩化リン (phosphorus oxide chloride) (130mL) 及びN , N - ジメチルホルムアミド (0 . 6mL) で処理した。得られた溶液を50 °C で20分間攪拌し、次いで氷上に注意深く注入し、25% 水酸化アンモニウム水溶液でpH7にした。酢酸エチルでの抽出の後、有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、蒸発させた。このようにして生成した生成物の混合物 (4 - クロロ - 7 - ヨード - 2 , 6 - ジメチル - キノリン及び4 - クロロ - 5 - ヨード - 2 , 6 - ジメチル - キノリン) のヘキサン / 酢酸エチル9 : 1 (150mL) での再結晶により、標記化合物 (7 . 55g、11%) を得た。薄茶色の固体、ISP - MS : m / e = 318 . 1 ([M + H] ⁺) 。

【0262】

c) 7 - ヨード - 2 , 6 - ジメチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン

4 - クロロ - 7 - ヨード - 2 , 6 - ジメチル - キノリン (200mg、0 . 63mmol) の溶液をピロリジン (1 . 5mL) 中で3時間還流した。過剰のピロリジンの蒸発の後、残さを酢酸エチルに採取し、2M水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、蒸発させた。クロマトグラフィ (SiO_2 、 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH 95 : 5 : 0 . 25) により、標記化合物 (193mg、87%) を得た。薄茶色の固体、ISP - MS : m / e = 353 . 2 ([M + H] ⁺) 。

【0263】

実施例117

実施例64と同様にして、7 - ヨード - 2 , 6 - ジメチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンのプロピオンアミドとの反応により、N - (2 , 6 - ジメチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - プロピオンアミドを薄黄色の泡状物質として得た。ISP - MS : m / e = 298 . 4 ([M + H] ⁺) 。

【0264】

実施例A

式Iの化合物は、以下の組成の錠剤の調製のための活性成分として自体既知の様式で使用する事ができる。

	1錠当たり
活性成分	200mg
微晶質セルロース	155mg
トウモロコシデンプン	25mg
タルク	25mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	20mg
	425mg

【0265】

実施例B

式Iの化合物は、以下の組成のカプセル剤の調製のための活性成分として自体既知の様式で使用する事ができる。

	1カプセル当たり
活性成分	100 . 0mg

10

20

30

40

50

トウモロコシデンブン	20.0 mg
乳糖	95.0 mg
タルク	4.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
	220.0 mg

【0266】

実施例 C

以下の組成を含む錠剤を、従来の様式で製造することができる。

【0267】

【表 2】

成 分	1 錠当たり
式 I の化合物	10.0-100.0 mg
乳糖	125.0 mg
トウモロコシデンブン	75.0 mg
タルク	4.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0 mg

10

【0268】

実施例 D

以下の組成を含むカプセル剤を、従来の様式で製造することができる。

【0269】

【表 3】

成 分	1 カプセル当たり
式 I の化合物	25.0 mg
乳糖	150.0 mg
トウモロコシデンブン	20.0 mg
タルク	5.0 mg

20

30

【0270】

実施例 E

注射液剤は、以下の組成を有することができる。

【0271】

【表 4】

式 I の化合物	3.0 mg
ゼラチン	150.0 mg
フェノール	4.7 mg
注射用水	加えて 1.0 ml とする

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 1/14 (2006.01)	A 6 1 P 1/14
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	C 0 7 D 409/12

- (72)発明者 ミュラー、ヴェルナー
スイス国、ツェーハー - 4 1 4 7 エッシュ、イム・アウガルテン 1 0
- (72)発明者 ニダール、ヴェルナー
フランス国、エフ - 6 8 2 2 0 アーゼンタール・ル・バ、リュ・デュ・シュタインレール 9
- (72)発明者 ネットコフェン、マサイアス・ハインリヒ
ドイツ国、7 9 6 3 9 グレンツァハ・ヴィーレン、バントヴェーク 1 0
- (72)発明者 ブフリーガー、フィリップ
フランス国、エフ - 6 8 1 3 0 シュヴォーベン、リュ・デュ・ヴィニョーブル 1

審査官 榎本 佳予子

- (56)参考文献 国際公開第 0 1 / 0 2 3 3 8 9 (WO, A 1)
国際公開第 0 1 / 0 8 5 7 3 0 (WO, A 1)
国際公開第 9 6 / 0 3 7 4 7 4 (WO, A 1)
米国特許第 0 4 0 3 5 3 6 7 (US, A)
国際公開第 0 2 / 0 9 4 7 8 9 (WO, A 1)
国際公開第 0 2 / 0 2 0 4 8 8 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D 215/42
A61K 31/365
A61K 31/4709
A61K 31/4725
A61K 31/5377
A61K 31/55
A61K 45/00
A61P 1/14
A61P 3/04
A61P 3/10
A61P 9/00
A61P 13/12
A61P 19/02
A61P 43/00

C07D 401/04
C07D 401/12
C07D 405/14
C07D 409/12
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)