

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02810401.3

[51] Int. Cl.

C07D 215/42 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

A61K 31/4706 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 3 月 26 日

[11] 授权公告号 CN 100376557C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 491/10 (2006.01)

[22] 申请日 2002.5.8 [21] 申请号 02810401.3

[30] 优先权

[32] 2001.5.21 [33] EP [31] 01112370.0

[86] 国际申请 PCT/EP2002/005120 2002.5.8

[87] 国际公布 WO2002/094789 英 2002.11.28

[85] 进入国家阶段日期 2003.11.21

[73] 专利权人 霍夫曼 - 拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 维尔纳·米勒 维尔纳·奈德哈特
菲利普·普夫利格
让 - 马克·普朗谢

[56] 参考文献

US4035367A 1977.7.12

US3272824A 1966.9.13

CN1444563A 2003.9.24

CN1208404A 1999.2.17

US3812127A 1974.5.21

GB991838A 1965.5.12

审查员 张 锐

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公
司

代理人 程金山

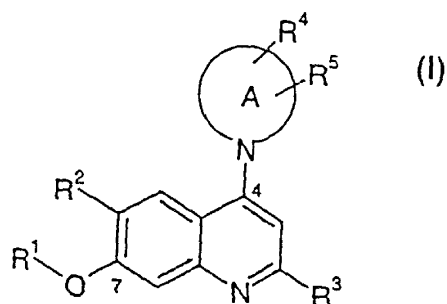
权利要求书 6 页 说明书 69 页

[54] 发明名称

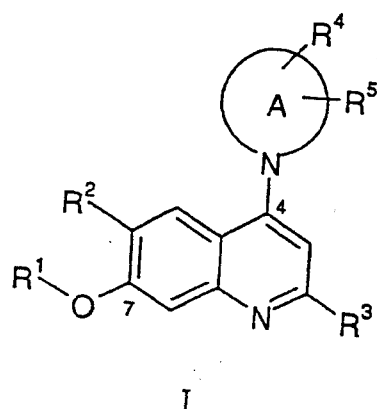
作为神经肽 Y 受体的配体的喹啉衍生物

[57] 摘要

可以将式 I 化合物及其药用盐和酯, 其中 R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 和 A 具有权利要求 1 所给出的含义, 以药剂的形式用于治疗或预防关节炎、心血管疾病、糖尿病、肾衰竭、饮食紊乱症和肥胖症。



1.式 I 的化合物:



其中:

R^1 是氢, 烷基, 烷氧基烷基, 链烯基, 链炔基, 羟烷基, 芳烷基, 杂环烷基, $\text{NH}_2\text{-SO}_2\text{-}$, 单烷基氨基- $\text{SO}_2\text{-}$, 二烷基氨基- $\text{SO}_2\text{-}$, 烷基- $\text{SO}_2\text{-}$, 芳基, $\text{NH}_2\text{-}$ 烷基, 单烷基氨基烷基, 二烷基氨基烷基, 烷氧基羰基烷基, 羧基烷基, 芳基- $\text{SO}_2\text{-O-}$ 烷基, 环烷基或环烷基烷基;

R^2 是氢, 卤素, 烷基, 链烯基, 链炔基, 芳烷基, 杂芳烷基, 羟烷基, 烷氧基, 烷氧基烷氧基, 羟烷氧基烷基, 芳氧基, 芳氨基, 杂芳氨基, $\text{NH}_2\text{-}$, 单烷基氨基, 二烷基氨基, 芳烷基氨基, 杂芳烷基氨基, 芳基, 芳基烷氧基或杂芳基烷氧基;

R^3 是烷基;

R^4 是氢, 烷基, 环烷基, 烷氧基, 羟基, $\text{NH}_2\text{-}$, 单烷基氨基, 二烷基氨基, 乙酰氨基, 氰基, 羟烷基, 烷氧基烷基, 环烷氧基, 烷氧基烷氧基, 环烷基烷氧基, 杂环基氧基, 杂环基氧基烷氧基, 羟基烷氧基, 烷氧基羰基, 羧基, 杂环烷基, 烷基- $\text{SO}_2\text{-}$ 或芳基- $\text{SO}_2\text{-}$;

R^5 是氢, 烷基, 环烷基, 烷氧基, 羟基, $\text{NH}_2\text{-}$, 单烷基氨基, 二烷基氨基, 乙酰氨基, 氰基, 羟烷基, 烷氧基烷基, 环烷氧基,

烷氧基烷氧基, 环烷基烷氧基, 杂环基氧基, 杂环基氧基烷氧基, 羟基烷氧基, 烷氧基羰基, 羧基, 杂环烷基, 烷基-SO₂-或芳基-SO₂-;

A 是吡咯烷基, 氮杂环庚烷基, 吗啉基, 1,4-二氧杂-8-氮杂-螺(4.5)癸-8-基或哌啶基;

其中:

“烷基”, 单独或组合表示含有 1 至 8 个碳原子的直链或支链烷基;

“链烯基”, 单独或组合表示直链或支链包括烯键和高达 8 个碳原子的烃残基;

“链炔基”, 单独或组合表示直链或支链包括碳碳三键和高达 8 个碳原子的烃残基;

“环烷基”, 单独或组合表示含有 3 至 8 个碳原子的环烷基环;

“芳基”, 单独或组合表示苯基或萘;

“芳烷基”, 单独或组合表示如前所定义的烷基或环烷基, 其中一个氢原子已被如前所定义的芳基所替代;

“杂环基”, 单独或组合表示饱和、部分饱和或芳族 4-至 10-元杂环, 其含有一个或两个选自氮、氧和硫的杂原子;

及其药用盐和酯。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中

R¹ 是氢, 烷基, 烷氧基烷基, 链烯基, 链炔基, 羟烷基, 芳烷基, 杂环烷基, 环烷基烷基, NH₂-SO₂-, 单烷基氨基-SO₂-, 二烷基氨基-SO₂-或烷基-SO₂-;

R⁴ 是氢, 烷基, 烷氧基, 羟基, NH₂-, 单烷基氨基, 二烷基氨基, 乙酰氨基或氰基;

R⁵ 是氢; 和

A 是由与喹啉环连接的氮原子和-(CH₂)_n-部分组成的饱和环, 其中 n 为 4, 5 或 6,

其中“烷基”, “链烯基”, “链炔基”, “环烷基”, “芳基”, “芳烷基”和“杂环基”如权利要求 1 所定义。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 R^1 是氢, 环烷基烷基, 芳烷基或杂芳烷基, 其中“芳烷基”和“杂芳基”如权利要求 1 所定义。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 R^1 是氢, 芳烷基或杂芳烷基, 其中“芳烷基”和“杂芳基”如权利要求 1 所定义。

5. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 R^1 是氢, 苯基烷基或吡啶基烷基, 其中所述的苯基-和吡啶基环任选被 1 至 3 个独立地选自烷氧基, 氰基和卤素的取代基所取代, 其中“烷基”如权利要求 1 所定义。

6. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 R^1 是氢, 环丙基甲基, (甲氧苯基)甲基, (氰基苯基)甲基, (氯苯基)甲基, 吡啶基甲基, 氯吡啶基甲基或氟吡啶基甲基。

7. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 R^2 是氢, 烷基或卤素, 其中“烷基”如权利要求 1 所定义。

8. 根据权利要求 7 所述的化合物, 其中 R^2 是氢。

9. 根据权利要求 7 所述的化合物, 其中 R^2 是烷基, 所述“烷基”如权利要求 1 所定义。

10. 根据权利要求 7 所述的化合物, 其中 R^2 是氢, 丁基, 氟, 氯或溴。

11. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^3 是甲基。

12. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 R^4 是氢, 烷氧基, 烷氧基烷基, 羟烷基或羟基, 其中“烷基”如权利要求 1 所定义。

13. 根据权利要求 12 所述的化合物, 其中 R^4 是氢。

14. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 A 是吡咯烷基或氮杂环庚烷基环。

15. 根据权利要求 14 所述的化合物, 其中 A 是吡咯烷基环。

16. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 R^5 是氢。

17. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其选自

2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇;

7-(3-甲氧基-苄氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;

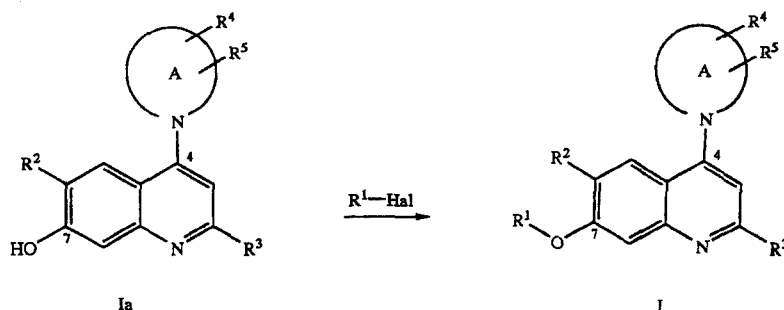
2-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈;

4-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈;

- 7-(3-氯-苄氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
7-(4-氯-苄氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
(S)-4-[4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈;
6-丁基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇;
4-(6-丁基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈;
4-氮杂环庚烷-1-基-2-甲基-7-(吡啶-4-基甲氧基)-喹啉;
4-(4-氮杂环庚烷-1-基-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈;
3-(4-氮杂环庚烷-1-基-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈;
7-(2-氯-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
(S)-4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-7-(2-氟-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-喹啉;
(S)-7-(2-氯-吡啶-3-基甲氧基)-4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉;
(S)-7-(2-氯-吡啶-3-基甲氧基)-4-(2-甲氧基甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉;
(S)-7-(2-氟-吡啶-3-基甲氧基)-4-(2-甲氧基甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉;
(S)-{1-[7-(2-氟-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-喹啉-4-基]-吡咯烷-2-基}-甲醇;
(S)-{1-[7-(2-氯-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-喹啉-4-基]-吡咯烷-2-基}-甲醇;
4-(6-氟-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈;
6-氟-7-(2-氟-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
7-(2-氯-吡啶-3-基甲氧基)-6-氟-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
(S)-4-[4-(3-甲氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈;
(S)-4-[6-氟-4-(2-羟甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈;
(S)-4-[4-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈;
(R)-4-[4-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈;
(S)-4-[4-(2-羟甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈和
(R)-4-[4-(2-羟甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈。
18. 一种根据权利要求 1 至 17 任何一项所述的化合物的制备方法,

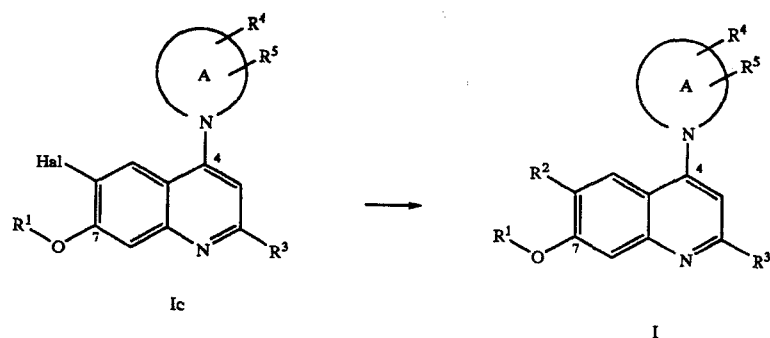
该方法包括下列反应中的一种：

a) 式 Ia 的化合物在式 $R^1\text{-Hal}$ 的化合物存在下的反应：



其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 和 A 如权利要求 1 所定义, 并且 Hal 是卤素; 或

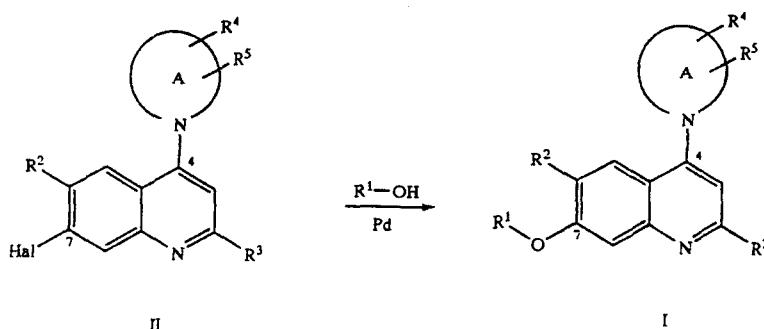
b) 为了得到式 I 的化合物, 式 Ic 化合物的 Pd 催化的 C/O, C/N 或 C/C 键形成反应:



其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 和 A 如权利要求 1 所定义, 并且 Hal 是卤素; 或

c) 如在步骤 b)中所定义的式 Ic 化合物的卤素/金属交换反应和随后与式 $R^2\text{-Hal}$ 的卤化物的 Pd 催化的缩合反应, 得到式 I 的化合物, 其中 R^1 , R^3 , R^4 , R^5 和 A 如权利要求 1 所定义, Hal 是卤素并且 R^2 是链烯基, 链炔基, 烷氧基, 烷氧基烷氧基, 芳氧基, 芳氨基, 杂芳氨基, $\text{NH}_2\text{-}$, 单烷基氨基, 二烷基氨基, 芳烷基氨基, 杂芳烷基氨基, 芳基, 芳基烷氧基或杂芳基烷氧基; 或

d) 为了得到式 I 的化合物，式 II 的化合物在式 R^1-OH 的醇和钯催化剂的存在下的反应：



其中 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 和 A 如权利要求 1 所定义, Hal 是卤素并且 R^1 是氢, 烷基, 烷氧基烷基, 链烯基, 链炔基, 羟烷基, 芳烷基, 杂环烷基, 环烷基烷基, NH_2-SO_2- , 单烷基氨基- SO_2- , 二烷基氨基- SO_2- , 烷基- SO_2- , 芳基, NH_2 -烷基, 单烷基氨基烷基, 二烷基氨基烷基, 烷氧基羰基烷基, 羧基烷基, 芳基- SO_2-O -烷基, 环烷基或环烷基烷基;

其中“烷基”, “链烯基”, “链炔基”, “环烷基”, “芳基”, “芳烷基”和“杂环基”如权利要求 1 所定义。

19. 根据权利要求 1 至 17 任何一项所述的化合物用于制备治疗和预防由与 NPY 受体有关的紊乱所引起的疾病的药物的应用。

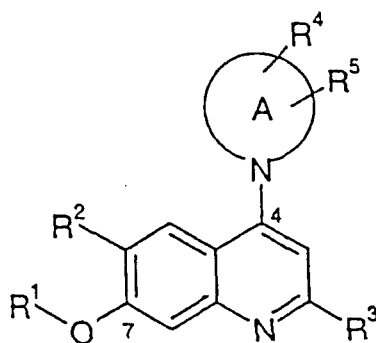
20. 一种药物组合物, 其包含根据权利要求 1 至 17 任何一项所述的化合物和治疗上惰性的载体。

21. 根据权利要求 1 至 17 任何一项所述的化合物用于制备治疗和预防关节炎, 糖尿病, 饮食紊乱症和肥胖症的药物的应用。

作为神经肽 Y 受体的配体的喹啉衍生物

本发明涉及用作神经肽 Y(NPY)受体的配体，特别是神经肽 Y(NPY)拮抗剂的新型喹啉衍生物。

本发明特别涉及式 I 的化合物；



I

及其药用盐和酯，其中

R^1 是氢，烷基，烷氧基烷基，链烯基，链炔基，羟烷基，芳烷基，杂环烷基，环烷基烷基， NH_2-SO_2- ，单烷基氨基- SO_2- ，二烷基氨基- SO_2- ，烷基- SO_2- ，芳基， NH_2 -烷基，单烷基氨基烷基，二烷基氨基烷基，烷氧基烷基，羧基烷基，芳基- SO_2-O -烷基，环烷基或环烷基烷基；

R^2 是氢，卤素，烷基，链烯基，链炔基，芳烷基，杂芳烷基，羟烷基，烷氧基，烷氧基烷氧基，羟烷氧基烷基，芳氧基，芳氨基，杂芳氨基， NH_2- ，单烷基氨基，二烷基氨基，杂环基，芳烷基氨基，杂芳烷基氨基，芳基，芳基烷氧基或杂芳基烷氧基；

R^3 是氢，烷基， NH_2- ，单烷基氨基，二烷基氨基或烷氧基；

R^4 是氢, 烷基, 环烷基, 烷氧基, 羟基, NH_2- , 单烷基氨基, 二烷基氨基, 乙酰氨基, 氰基, 羟烷基, 烷氧基烷基, 环烷氧基, 烷氧基烷氧基, 环烷基烷氧基, 杂环基, 杂环基氧基, 杂环基氧基烷氧基, 羟基烷氧基, 烷氧基羰基, 羧基, 杂环烷基, 烷基- SO_2 -或芳基- SO_2- ;

R^5 是氢, 烷基, 环烷基, 烷氧基, 羟基, NH_2- , 单烷基氨基, 二烷基氨基, 乙酰氨基, 氰基, 羟烷基, 烷氧基烷基, 环烷氧基, 烷氧基烷氧基, 环烷基烷氧基, 杂环基, 杂环基氧基, 杂环基氧基烷氧基, 羟基烷氧基, 烷氧基羰基, 羧基, 杂环烷基, 烷基- SO_2 -或芳基- SO_2- ; 和

A 是 5-至 10-元单-或双环饱和的杂环, 其包含与喹啉环连接的氮原子和任选的一个或两个另外的杂原子, 所述的杂原子独立地选自氧, 硫和氮。

式 I 化合物及其药用盐是新型的并且具有有价值的药理学性质。它们是神经肽的配体, 例如神经肽受体的拮抗剂, 并且特别是, 它们的选择性的神经肽 Y Y5 受体的拮抗剂。

神经肽 Y 是一种在中枢和周围神经系统中广泛分布的 36 氨基酸肽。这种肽通过其各种受体的亚型调节许多生理效应。对动物的研究表明神经肽 Y 是一种食物摄取的强烈刺激物, 并且已经证明神经肽 Y Y5 受体的激活导致食欲过盛和减少热产生。因此拮抗在 Y5 受体亚型中的神经肽 Y 的化合物代表一种治疗饮食紊乱症如肥胖症和食欲过盛症的方法。

目前的方法集中于医学干预, 以促进体重减轻或防止体重增加。这通过干扰由下丘脑调节的食欲控制而达到, 已经证明下丘脑对于控制食物摄入是非常重要的大脑区域。这里, 已经证明神经肽 Y(NPY)对于几种动物种的食物摄取是最强烈中枢调节剂之一。增加 NPY 水平导致过度的食物摄取。已经描述了神经肽 Y(NPY)的不同受体扮演食欲控制和体重增加的角色。干扰这些受体可能减小食欲, 从而减小体重增加。体重的减少和长期保持也可以有利于反对危险因素如关节炎、心血管疾病、糖尿病和肾衰竭相关的后果。

因此, 可以将式 I 的化合物用于对关节炎、心血管疾病、糖尿病、

肾衰竭，特别是饮食紊乱和肥胖症的预防和治疗。

本发明的目的是式 I 化合物和它们前面所述的盐和酯本身，它们作为治疗活性物质的用途，用于制备所述的化合物、中间体、药物组合物、含有所述化合物、它们的药用盐和酯的药物的制备方法。所述化合物、其酯和盐用于预防和/或治疗疾病的用途，特别是在治疗或预防关节炎、心血管疾病、糖尿病、肾衰竭，尤其是饮食紊乱如食欲过盛并且尤其是肥胖症中的应用，和所述的化合物、盐和酯在制备用于治疗或预防关节炎、心血管疾病、糖尿病、肾衰竭，特别是饮食紊乱和肥胖症的药物中的应用。

在本说明书中，术语“烷基”，单独或组合表示含有 1 至 8 碳原子的直链或支链烷基，优选含有 1 至 6 碳原子的直链或支链烷基，并且特别优选含有 1 至 4 碳原子的直链或支链烷基。直链或支链 C_1 - C_8 烷基的实例为甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，异丁基，叔-丁基，异构的戊基，异构的己基，异构的庚基和异构的辛基，优选甲基和乙基，并且最优选甲基。

术语“环烷基”，单独或组合表示含有 3 至 8 碳原子的环烷基环，优选含有 3 至 6 碳原子的环烷基环。 C_3 - C_8 环烷基的实例是环丙基，甲基-环丙基，二甲基环丙基，环丁基，甲基-环丁基，环戊基，甲基-环戊基，环己基，甲基-环己基，二甲基-环己基，环庚基和环辛基，优选环丙基。

术语“烷氧基”，单独或组合表示式烷基-O-的基团，其中术语“烷基”具有前面所给出的含义，如甲氧基，乙氧基，正-丙氧基，异丙氧基，正-丁氧基，异丁氧基，仲丁氧基和叔丁氧基，2-羟基乙氧基，2-甲氧基乙氧基，优选甲氧基和乙氧基，并且最优选甲氧基。

术语“芳氧基”，单独或组合表示式芳基-O-的基团，其中芳基具有前面所给出的含义，如苯氧基。

术语“芳基”，单独或组合表示苯基或萘基，优选任选带有一个或多个取代基的苯基，所述取代基独立地选自卤素，三氟甲基，氨基，烷基，烷氧基，烷基羰基，氰基，氨基甲酰基，烷氧基氨基甲酰基，亚甲二氧基，羧基，烷氧基羰基，氨羰基，烷基氨羰基，二烷基氨羰基，羟基，硝基，如苯基，氯苯基，三氟甲基苯基，氯氟苯基，氨基苯基，甲基羰

基苯基，甲氧苯基，亚甲二氧苯基，1-萘基和2-萘基。优选的是苯基，3-氯苯基，3-三氟甲基苯基，3-氨基苯基，4-甲基羰基苯基，4-甲氧苯基，并且特别优选是苯基。

术语“芳烷基”，单独或组合表示如前所定义的烷基或环烷基，其中一个氢原子已被如前所定义的芳基所替代。优选的是苄基，被羟基、烷氧基或卤素优选氟取代的苄基。特别优选的是苄基。

术语“杂环基”，单独或组合表示饱和、部分饱和或芳族4-至10-元杂环，其含有一个或多个、优选一个或两个选自氮、氧和硫的杂原子，其中优选氧和特别是氮。如果需要，可以用卤素，烷基，烷氧基，氧代基团，氰基，卤代烷基，优选三氟甲基和杂环基，优选吗啉基和吡咯烷基在它的一个或多个碳原子上取代，和/或用烷基，环烷基，芳烷氧基羰基，烷酰基，苯基或苯基烷基在仲氮原子(即-NH-)上取代，或用卤素，烷基，环烷基和优选烷氧基通过氧化在叔氮原子(即=N-)上取代。术语“杂环基”也包括术语杂芳基。杂环基的实例是：吡啶基，吡咯烷基，哌啶基，吗啉基，哌嗪基，3,4-二氢-1H-异喹啉基，氮杂环庚烷基(azepanyl)，四氢呋喃基和噻吩基，其中这些环中的每一个可以被一个或多个、优选一个或两个取代基取代，所述取代基独立选自烷基，烷氧基，卤素，三氟甲基，氰基，吗啉基和吡咯烷基。特别优选的杂环实例为吡啶基，吡咯烷基，哌啶基，吗啉基，噻吩基，四氢呋喃基和呋喃基，其中这些环中的每一个任选被一个或多个、优选一个或两个取代基取代，所述取代基选自烷基，烷氧基，卤素，三氟甲基，氰基，吗啉基和吡咯烷基。

术语“杂芳基”，单独或组合表示芳族5-至10-元杂环，其含有一个或多个，优选一个或两个选自氮、氧和硫的杂原子，其中优选的是氧或氮。如果需要，可以用卤素，烷基，烷氧基，氰基，卤代烷基，杂环基，优选三氟甲基在一个或多个碳原子上取代。优选的杂芳环是吡啶基或噻吩基，所述的吡啶基或噻吩基任选被一个或多个、优选一个或两个取代基所取代，所述取代基独立地选自卤素，烷基，烷氧基，氰基，卤代烷基，优选三氟甲基，和杂环基，优选吗啉基或吡咯烷基。

术语“氨基”，单独或组合表示通过氮原子连接的伯、仲或叔氨基，其中仲氨基带有烷基或环烷基取代基，并且叔氨基带有两个相似或不同

的烷基或环烷基取代基，或两个氮的取代基一起形成环，如例如， $-\text{NH}_2$ ，甲氨基，乙氨基，二甲氨基，二乙氨基，甲基-乙氨基，吡咯烷-1-基或哌啶子基等，优选氨基，二甲氨基和二乙氨基，特别优选伯氨基。

术语“卤素”表示氟，氯，溴或碘，并且优选氟，氯或溴。

术语“链烯基”，单独或组合表示直链或支链烃残基，该烃残基包括烯键和高达 8 个，优选高达 6 个，特别优选高达 4 个的碳原子。链烯基的实例为：乙烯基，1-丙烯基，2-丙烯基，异丙烯基，1-丁烯基，2-丁烯基，3-丁烯基和异丁烯基。

术语“链炔基”，单独或组合表示直链或支链烃残基，该烃残基包括碳碳三键和高达 8 个，优选高达 6 个，特别优选高达 4 个的碳原子。链炔基的实例为：乙炔基，1-丙炔基，2-丙炔基，1-丁炔基，2-丁炔基和 3-丁炔基。

术语“羧基”，单独或组合表示 $-\text{COOH}$ 基。

术语“羧基烷基”，单独或组合表示如前所定义的烷基，其中一个或多个，优选一个氢原子被羧基所取代。其实例是羧甲基。

术语“羟烷基”，单独或组合表示如前所定义的烷基，其中一个或多个，优选一个氢原子被羟基所取代。

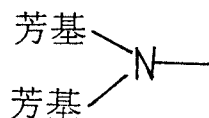
术语“芳氧基”，单独或组合表示芳基-O-，其中术语芳基如前所定义。

术语“氰基”，单独或组合表示-CN 基。

术语“杂环氧基”，单独或组合表示杂环基-O-，其中术语杂环基如前所定义。

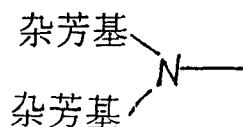
术语“乙酰氨基”，单独或组合表示 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$ 基。

术语“芳氨基”，单独或组合表示芳基-NH-基团或



其中术语“芳基”如前所定义，并且其中两个芳基相同或不同。

术语“杂芳氨基”，单独或组合表示杂芳基-NH-基团或



其中术语杂芳基如前所定义，并且其中两个杂芳基是相同的或是不同的。

术语“药用盐”是指保持游离碱或游离酸的生物有效性和性质的那些盐，其不是生物学上的，否则是不理想的。用无机酸如盐酸，氢溴酸，硫酸，硝酸，磷酸等，优选盐酸和有机酸如乙酸，丙酸，乙醇酸，丙酮酸，肉铁质酸 (oxylic acid)，马来酸，丙二酸，琥珀酸，富马酸，酒石酸，柠檬酸，安息香酸，肉桂酸，扁桃酸，甲磺酸，乙磺酸，对-甲苯磺酸，水杨酸，N-乙酰半胱氨酸等形成所述的盐。此外，可以从向所述的游离酸中加入有机碱或无机碱制备这些盐。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠，钾，锂，铵，钙，镁盐等。衍生自有机碱的盐包括但不限于下述的盐：伯，仲和叔胺，包括天然取代胺的取代胺、环胺和碱性离子交换树脂，如异丙胺，三甲胺，二乙胺，三乙胺，三丙胺，乙醇胺，赖氨酸，精氨酸，N-乙基哌啶，哌啶，聚乙烯亚胺树脂等。式 I 的化合物也可以以两性离子的形式存在。特别优选式 I 化合物的药用盐是盐酸盐。

式 I 化合物也可以是溶剂化物，例如水合物。在制备工艺的过程中可以进行溶剂化或溶剂化可以发生在例如作为初始无水的式 I 化合物吸湿性能的结果(水合作用)。术语“药用盐”也包括生理用溶剂化物。

“药用酯”是指：可以在官能团处衍生的通式(I)的化合物，以提供可以在活体内转变回母体化合物的衍生物。这类化合物的实例包括：生理用和新成代谢不稳定的酯衍生物，如甲氧基甲基酯，甲硫基甲基酯和新戊酰氧基甲基酯。此外，任何生理上可接受当量的通式(I)的化合物，类似于新成代谢不稳定的酯衍生物，其可以在活体内制备通式(I)的母体化合物，是在本发明的范围之内。

术语“脂肪酶抑制剂”是指可以抑制脂肪酶例如胃的和胰腺的脂肪酶作用的化合物。例如如在美国专利 4,598,089 所述的奥利司他和 lipstatin 是有效的脂肪酶抑制剂。Lipstatin 是微生物起源的天然产品，并且奥利司他是 lipstatin 氢化的产物。其它脂肪酶抑制剂包括：通常称之为

panclitics 的一类化合物。Panclitics 是奥利司他的类似物(Mutoh 等, 1994)。术语“脂肪酶抑制剂”也是指例如在国际专利申请 WO99/34786 (Geltex Pharmaceuticals Inc.)所述的聚合物连接的脂肪酶抑制剂。这些聚合物的特征在于, 它们被一个或多个抑制脂肪酶的基团所取代。术语“脂肪酶抑制剂”也包括这些化合物的药用盐。优选术语“脂肪酶抑制剂”指奥利司他。

奥利司他是一种用于控制或防止肥胖症和血脂过多的已知化合物。参见于 1986 年 7 月 1 日公布的美国专利 4,598,089, 它也公开了一种制备奥利司他的方法, 和美国专利 6,004,996, 它公开了适宜的药物组合物。在国际专利申请 WO 00/09122 和 WO 00/09123 中公布了更适宜的药物组合物。在欧洲专利申请公开 185,359, 189,577, 443,449 和 524,495 中公布了奥利司他的其它制备方法。

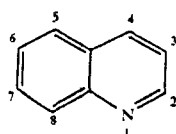
优选奥利司他是以分开剂量每天两至三次, 每天 60 至 720 mg 口服给药。优选的是其中每天 180 至 360 mg, 最优选 360 mg 的脂肪酶抑制剂给被试者服用, 优选以分开剂量每天两次或特别三次。优选被试者是肥胖者或超重者, 即身体质量指数为 25 或更大的人。通常, 优选在摄取含有脂肪的膳食约 1 或 2 小时之内给药脂肪酶抑制剂。通常, 对于给药如前所定义的脂肪酶抑制剂, 优选对具有重肥胖症家族史并且身体质量指数为 25 或更大的人进行给药治疗。

可以以常规口服组合物如片剂, 包衣片剂, 硬和软的明胶胶囊, 乳剂或混悬剂给人服药。可以用于片剂, 包衣片剂, 糖衣丸和硬明胶胶囊的载体实例是乳糖, 其它糖类和糖醇如山梨糖醇, 甘露糖醇, 麦芽糖糊精或其它填充剂; 表面活性剂如月桂基硫酸钠, Brij 96, 或吐温 80; 崩解剂如淀粉乙醇酸钠, 玉米淀粉或它们的衍生物; 聚合物如聚乙烯吡咯烷酮, 交联聚乙烯吡咯烷酮; 滑石; 硬脂酸或其盐等。软明胶胶囊的适宜载体是例如植物油, 蜡, 脂肪, 半-固体和液体多元醇等。此外, 药剂可以含有防腐剂, 增溶剂, 稳定剂, 湿润剂, 乳化剂, 甜味剂, 着色剂, 调味剂, 改变渗透压的盐, 缓冲剂, 包衣剂和抗氧化剂。它们也可以再含有其它的有治疗价值的物质。制剂可以合宜地由单位剂量形式表示并且可以通过在医药领域已知的任何方法制备。优选地, 分别按照实施例

和美国专利 6,004,996 所示的配方给药奥利司他。

式 I 化合物可以含有几个不对称中心并且可以以光学纯的对映体、对映体的混合物的形式存在，例如外消旋化合物，光学纯的非对映异构体，非对映异构体的混合物，非对映异构的外消旋化合物或非对映异构的外消旋化合物的混合物。

在本说明书所用的命名中，将喹啉环的环原子编号如下：



优选的是式 I 的化合物，其中

R^1 是氢，烷基，烷氧基烷基，链烯基，链炔基，羟烷基，芳烷基，杂环烷基，环烷基烷基， NH_2-SO_2- ，单烷基氨基- SO_2- ，二烷基氨基- SO_2- 或烷基- SO_2- ；

R^2 是氢，卤素，烷基，链烯基，炔基，芳烷基，杂芳烷基，羟烷基，烷氧基，烷氧基烷氧基，羟烷氧基烷基，芳氧基，芳氨基，杂芳氨基， NH_2- ，单-或二烷基氨基，杂环基，芳烷基氨基，杂芳烷基氨基，芳基，杂芳基，芳基烷氧基或杂芳基烷氧基；

R^3 是氢，烷基， NH_2- ，单烷基氨基，二烷基氨基或烷氧基；

R^4 是氢，烷基，烷氧基，羟基， NH_2- ，单烷基氨基，二烷基氨基，乙酰氨基或氰基；

R^5 是氢；

A 是由与喹啉环连接的氮原子和 $-(CH_2)_n-$ 部分组成的饱和环，其中 n 为 4, 5 或 6；

和其药用盐和酯。

优选式 I 化合物是那些，其中 R^1 是氢，烷基，链烯基，羟烷基，芳烷基，杂环烷基，环烷基烷基，二烷基氨基- SO_2- ，烷基- SO_2- ，二烷基氨基烷基，烷氧基羰基烷基，芳基- SO_2-O- 烷基或环烷基烷基。

在本发明一个进一步优选的实施方案中， R^1 是氢，烷基，烷氧基烷

基, 链烯基, 链炔基, 羟烷基, 芳烷基, 杂环烷基, 环烷基烷基, NH_2 -, 单-或二烷基氨基- SO_2 -或烷基- SO_2 -. 本发明一个进一步优选的实施方案, R^1 是氢, 环烷基烷基, 芳烷基, 或杂芳烷基。进一步优选的是根据式(I)的化合物, 其中 R^1 是氢, 芳烷基或杂芳烷基。特别优选的是式(I)的化合物, 其中 R^1 是氢, 苯基烷基或吡啶基烷基, 其中苯基-和吡啶基环是用一至三个独立选自下列的取代基所任选取代的: 烷基, 烷氧基, 氰基, 或卤素, 优选甲基, 烷氧基, 氰基, 或卤素。进一步特别优选的是化合物, 其中 R^1 是氢, 环丙基甲基, (甲氧苯基)甲基, (氰基苯基)甲基, (氯苯基)甲基, 吡啶基甲基, (氟吡啶基)甲基, (氯吡啶基)甲基或(甲基吡啶基)甲基。非常优选的是化合物, 其中 R^1 是氢, 环丙基甲基, (甲氧苯基)甲基, (氰基苯基)甲基, (氯苯基)甲基或吡啶基甲基。特别优选的是式 I 的化合物, 其中 R^1 是氢, 环丙基甲基, (甲氧苯基)甲基, (氰基苯基)甲基, (氯苯基)甲基, 吡啶基甲基, 氯吡啶基甲基或氟吡啶基甲基。

在本发明一个优选的实施方案中, R^2 是氢, 卤素, 烷基, 链烯基, 链炔基, 芳烷基, 杂芳烷基, 羟烷基, 烷氧基, 烷氧基烷氧基, 羟烷氧基烷基, 芳氧基, 芳氨基, 杂芳氨基, NH_2 -, 单-或二烷基氨基或芳基(烷基)氨基。在本发明另一个优选的实施方案中, R^2 是氢, 烷基或卤素。特别优选的是式(I)的化合物, 其中 R^2 是氢。同样优选的是根据式(I)的化合物, 其中 R^2 烷基。其它优选的式(I)的化合物是那些, 其中 R^2 氢, 丁基, 氟, 氯或溴。特别优选的是氢, 丁基, 氟或溴。

本发明一个优选的方面是根据式 I 的化合物, 其中 R^3 是氢, 烷基, 芳烷氧基, 杂芳基烷氧基, NH_2 -, 单-或二-烷基氨基。进一步优选的式(I)化合物是那些, 其中 R^3 是氢, 烷基或 NH_2 -. 优选的化合物是那些, 其中 R^3 是烷基, 特别是甲基。

优选的是式 I 化合物, 其中 R^4 是氢, 烷基, 环烷基, 烷氧基, 羟基, 单烷基氨基, 二烷基氨基, 羟烷基, 烷氧基烷基, 环烷氧基, 烷氧基烷氧基, 环烷基烷氧基, 杂环基, 杂环基氧基烷氧基, 羟基烷氧基, 烷氧基羰基, 杂环基烷基或烷基- SO_2 -。

在本发明一个优选的实施方案中, R^4 是氢, 烷基或烷氧基。本发明另一个优选的方面是式(I)的化合物, 其中 R^4 是氢或烷氧基。特别优选式

I 化合物是那些, 其中 R^4 是氢, 烷氧基, 烷氧基烷基, 羟烷基或羟基。
非常优选的是氢。

进一步优选的是那些式 I 化合物, 其中 A 是 5-至 10-元单-或双环的饱和杂环, 其包含与喹啉环连接的氮原子和任选的一或二个另外的氧原子。优选根据式 I 的化合物是那些, 其中 A 是吡咯烷基, 氮杂环庚烷基, 吗啉基, 1,4-二氧杂-8-氮杂-螺(4.5)癸-8-基或哌啶基。

其它优选的式(I)的化合物是那些, 其中 A 是吡咯烷基或氮杂环庚烷基环。特别优选是吡咯烷基环。

优选的式 I 化合物是那些, 其中 R^5 是氢。

优选的式(I)化合物是:

1. 7-苄氧基-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
2. 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇;
3. 二甲基-氨基磺酸 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基酯;
4. 甲磺酸 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基酯;
5. 7-环丙基烷氧基-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
6. 7-(3-甲氧基-苄氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
7. 7-甲氧基-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
8. 2-甲基-7-(吡啶-2-基甲氧基)-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
9. 7-烯丙氧基-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
10. 7-异丁氧基-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
11. 7-(2-甲氧基-苄氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
12. 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-(四氢-呋喃-2-基甲氧基)-喹啉;
13. 7-(4-甲氧基-苄氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
14. 2-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈;
15. 4-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈;
16. 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-(2-三氟甲基-苄氧基)-喹啉;
17. 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-(3-三氟甲基-苄氧基)-喹啉;
18. 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-喹啉;
19. 7-(2-氯-苄氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
20. 7-(3-氯-苄氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;

21. 7-(4-氯-苄氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
22. 2-甲基-7-(吡啶-3-基甲氧基)-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
23. 3-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈;
24. 7-异丙氧基-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
25. 7-(2-甲氧基-乙氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
26. 2-甲基-7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
27. 2-甲基-7-(吡啶-4-基甲氧基)-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
28. (S)-7-苄氧基-4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉;
29. (S)-4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-醇;
30. (S)-4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-7-(3-甲氧基-苄氧基)-2-甲基-喹啉;
31. (S)-4-[4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈;
32. (S)-2-[4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈;
33. 7-苄氧基-6-丁基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
34. 6-丁基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇;
35. 6-丁基-7-甲氧基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
36. 6-丁基-7-乙氧基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
37. 6-丁基-7-环丙基甲氧基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
38. 4-(6-丁基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈;
39. 4-氮杂环庚烷-1-基-7-苄氧基-2-甲基-喹啉;
40. 4-氮杂环庚烷-1-基-2-甲基-喹啉-7-醇;
41. 4-氮杂环庚烷-1-基-2-甲基-7-(吡啶-4-基甲氧基)-喹啉;
42. 4-(4-氮杂环庚烷-1-基-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈;
43. 3-(4-氮杂环庚烷-1-基-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈;
44. 4-氮杂环庚烷-1-基-2-甲基-7-(吡啶-2-基甲氧基)-喹啉;
45. 6-溴-7-甲氧基-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
46. 6-溴-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇;
47. 4-(6-溴-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈;
48. 7-甲氧基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-2-基胺;
49. 7-甲氧基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
50. 4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇;

51. 7-(3,5-二甲氧基-苄氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
52. 7-(3,4-二甲氧基-苄氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
53. 7-乙氧基-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
54. 2-甲基-7-(6-甲基-吡啶-3-基甲氧基)-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
55. 2-甲基-7-(2-甲基-吡啶-3-基甲氧基)-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
56. 7-(6-氯-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
57. 7-(2-氯-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
58. 7-(2-氟-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
59. 7-(2-氯-6-甲基-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
60. 7-(2-氯-6-三氟甲基-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
61. 5-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧甲基)-吡啶-2-腈;
62. 7-(5-氯-噻吩-2-基甲氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
63. 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-(噻吩-3-基甲氧基)-喹啉;
64. 4-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧基)-苄腈;
65. (S)4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-7-(2-氟-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-喹啉;
66. (S)7-(2-氯-吡啶-3-基甲氧基)-4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉;
67. (S)4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-7-(吡啶-3-基甲氧基)-喹啉;
68. (S)5-[4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-吡啶-2-腈;
69. 4-氮杂环庚烷-1-基-7-(3-甲氧基-苄氧基)-2-甲基-喹啉;
70. 2-(4-氮杂环庚烷-1-基-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈;
71. 4-氮杂环庚烷-1-基-7-(3-氯-苄氧基)-2-甲基-喹啉;
72. 4-氮杂环庚烷-1-基-7-(4-氯-苄氧基)-2-甲基-喹啉;
73. 2-甲基-7-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基甲氧基)-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
74. 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-(6-吡咯烷-1-基-吡啶-3-基甲氧基)-喹啉;
75. [2,2-二甲基-3-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧基)-丙基]-二甲基-胺;

76. 2-甲基-7-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
77. 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-(四氢-呋喃-3-基氧基)-喹啉;
78. 2-甲基-7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
79. 2-甲基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
80. (2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧基)-乙酸乙酯;
81. 2-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧基)-乙醇;
82. 甲苯-4-磺酸 2-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧基)-乙酯;
83. 2-甲基-7-(3-吡啶-2-基-丙氧基)-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
84. 7-苄氧基-2-甲基-4-吗啉-4-基-喹啉;
85. (S)-1-(7-苄氧基-2-甲基-喹啉-4-基)-吡咯烷-3-醇;
86. (R)-1-(7-苄氧基-2-甲基-喹啉-4-基)-吡咯烷-3-醇;
87. (S)-[1-(7-苄氧基-2-甲基-喹啉-4-基)-吡咯烷-2-基]-甲醇;
88. (S)-7-苄氧基-4-(2-甲氧基甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉;
89. (S)-4-(2-甲氧基甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-醇;
90. (S)-7-(2-氯-吡啶-3-基甲氧基)-4-(2-甲氧基甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉;
91. (S)-7-(2-氟-吡啶-3-基甲氧基)-4-(2-甲氧基甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉;
92. (S)-7-环丙基甲氧基-4-(2-甲氧基甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉;
93. (S)-4-(2-羟甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-醇;
94. (S)-{1-[7-(2-氟-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-喹啉-4-基]-吡咯烷-2-基}-甲醇;
95. (S)-{1-[7-(2-氯-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-喹啉-4-基]-吡咯烷-2-基}-甲醇;
96. (S)-2-[4-(2-羟甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈;
97. (S)-{1-[2-甲基-7-(吡啶-3-基甲氧基)-喹啉-4-基]-吡咯烷-2-基}-甲醇;
98. (S)-5-[4-(2-羟甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-吡啶-2-腈;
99. 7-苄氧基-6-氟-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;

100. 6-氟-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇;
101. 4-(6-氟-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈;
102. 6-氟-2-甲基-7-(吡啶-3-基甲氧基)-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
103. 6-氟-7-(2-氟-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
104. 7-(2-氯-吡啶-3-基甲氧基)-6-氟-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
105. 6-氟-2-甲基-7-(2-甲基-吡啶-3-基甲氧基)-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
106. 3-(6-氟-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈;
107. 2-(6-氟-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈;
108. 7-环丙基甲氧基-6-氟-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
109. 5-(6-氟-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧甲基)-吡啶-2-腈;
110. (R)-7-苄氧基-4-(3-甲氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉;
111. (S)-7-苄氧基-4-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-吡咯烷-1-基]-2-甲基-喹啉;
112. (S)-7-苄氧基-4-(3-甲氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉;
113. (S)-7-苄氧基-4-(3-环丙基甲氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉;
114. (S)-7-苄氧基-4-[3-(3-甲氧基-丙氧基)-吡咯烷-1-基]-2-甲基-喹啉;
115. 7-苄氧基-2-甲基-4-[(3S)-3-[2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-吡咯烷-1-基]-喹啉;
116. (S)-4-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-吡咯烷-1-基]-2-甲基-喹啉-7-醇;
117. (S)-4-(3-甲氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-醇;
118. (S)-4-(3-环丙基甲氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-醇;
119. (S)-4-[3-(3-甲氧基-丙氧基)-吡咯烷-1-基]-2-甲基-喹啉-7-醇;
120. 2-甲基-4-[(3S)-3-[2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-吡咯烷-1-基]-喹啉-7-醇;
121. (S)-4-{4-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-吡咯烷-1-基]-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基}-苄腈;
122. (S)-4-[4-(3-甲氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈;
123. (S)-4-[4-(3-环丙基甲氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈;

124. (S)-4-{4-[3-(3-甲氧基-丙氧基)-吡咯烷-1-基]-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基}-苄腈;

125. (S)-4-{4-[3-(2-羟基-乙氧基)-吡咯烷-1-基]-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基}-苄腈;

126. (S)-[1-(7-苄氧基-6-氟-2-甲基-喹啉-4-基)-吡咯烷-2-基]-甲醇;

127. (S)-6-氟-4-(2-羟甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-醇;

128. (S)-4-[6-氟-4-(2-羟甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈;

129. (S)-5-[6-氟-4-(2-羟甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-吡啶-2-腈;

130. (S)-4-[4-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈;

131. (R)-4-[4-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈;

132. (R,S)-4-[2-甲基-4-(2-甲基-吡咯烷-1-基)-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈;

133. (S)-4-[4-(2-羟甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈;

134. (R)-4-[4-(2-羟甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈;

135. (R)-4-[4-(3-二甲氨基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈;

136. (S)-4-[4-(3-二甲氨基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈;

137. (R)-4-[4-(2-甲氧基甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈;

138. (S)-4-[4-(2-甲氧基甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈;

139. (R,S)-4-[4-(2-异丙基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈;

140. (S)-1-[7-(4-氰基-苄氧基)-2-甲基-喹啉-4-基]-吡咯烷-2-羧酸甲酯;

141. (R)-4-[2-甲基-4-(3-甲氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-7-基氧甲基]-苄

腈;

142. (S)-4-[2-甲基-4-(3-甲氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈;

腈;

143. 4-(2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈;

144. 4-(2-甲基-4-吗啉-4-基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈;

145. (R,S)-4-[4-(3-二乙氨基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈;

腈;

146. (R,S)-4-[2-甲基-4-(3-吡啶-2-基-吡咯烷-1-基)-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈;

腈;

147. (R,S)-4-[2-甲基-4-(3-吡啶-4-基-吡咯烷-1-基)-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈;

腈;

148. (S)-4-[2-甲基-4-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈;

149. (R,S)-4-[4-(3-甲基磺酰基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈;

150. (R,S)-4-[2-甲基-4-(3-甲基-哌啶-1-基)-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈;

151. 4-[4-(1, 4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈; 和

152. (R,S)-4-[4-(3-羟甲基-哌啶-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈。

特别优选的式(I)化合物的实例是

2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇;

7-(3-甲氧基-苄氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;

2-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈;

4-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈;

7-(3-氯-苄氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;

7-(4-氯-苄氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;

(S)-4-[4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈;

6-丁基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇;

4-(6-丁基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈;

4-氮杂环庚烷-1-基-2-甲基-7-(吡啶-4-基甲氧基)-喹啉;

4-(4-氮杂环庚烷-1-基-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈;
3-(4-氮杂环庚烷-1-基-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈;
7-(2-氯-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
(S)4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-7-(2-氟-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-喹啉;
(S)7-(2-氯-吡啶-3-基甲氧基)-4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉;
(S)-7-(2-氯-吡啶-3-基甲氧基)-4-(2-甲氧基甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉;

(S)-7-(2-氟-吡啶-3-基甲氧基)-4-(2-甲氧基甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉;

(S)-{1-[7-(2-氟-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-喹啉-4-基]-吡咯烷-2-基}-甲醇;

(S)-{1-[7-(2-氯-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-喹啉-4-基]-吡咯烷-2-基}-甲醇;

4-(6-氟-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈;
6-氟-7-(2-氟-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
7-(2-氯-吡啶-3-基甲氧基)-6-氟-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
(S)-4-[4-(3-甲氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈;
(S)-4-[6-氟-4-(2-羟甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈;

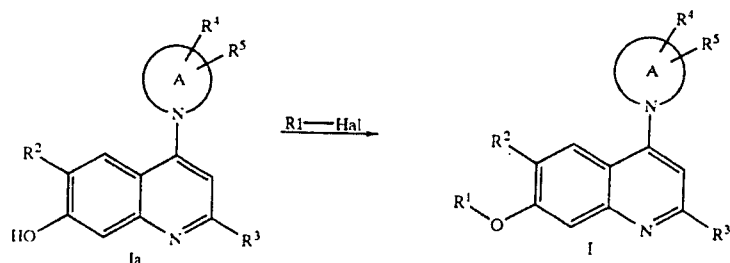
(S)-4-[4-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈;
(R)-4-[4-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈;
(S)-4-[4-(2-羟甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈和
(R)-4-[4-(2-羟甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈。

式 I 化合物的制备方法是本发明的一个目的。

在下面的方法说明中，取代基和符号具有与上面所给出的含义，除非相反地指示。

可以按照反应路线 1，从包含根据上述所定义的 R^2 取代基的式 Ia 化合物起，通过与例如 K_2CO_3 作为碱并且在适宜的溶剂如 DMF 中的烷基化反应，得到通式 I 的化合物。在通过转化反应步骤进行 4-喹啉位的取代之之前，也可以在下面所述的中间体上进行引入 R^1 基的烷基化反应。

反应路线 1



备选地，可以按照反应路线 2，从 Ib 起，通过如上所述的烷基化反应得到式 Ic 的化合物，接着以类似于已知的方法，进行 Pd 催化的 C/O，C/N 或 C/C 键形成反应，得到式 I 的化合物。因此，可以通过在 Buchwald 条件下，用例如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 作为催化剂，BINAP(2,2-二(二苯基膦基)-1,1-联萘)作为螯合的膦配体和用 NaOtBu 作为碱-在溶剂如甲苯和高温下，从相应的醇和胺起，通过 C/O，C/N 键形成反应，引入取代的烷氧基和氨基(S. L. Buchwald in: J Am. Chem. Soc. 1996, 第 10333 页和 Acc. Chem Res. 1998, 第 805 页，对于通用的方法)。

关于引入上面所定义的取代烷基和(杂)芳基的 Pd 催化的 C/C 键形成方法：这可以通过 Suzuki-型偶合反应(对于芳基，杂芳基取代基)而实现，该反应开始于充分描述的或商用的芳基或杂芳基硼酸，用例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 作为催化剂， Na_2CO_3 作为碱，在 DMF 中于高温下(通用方法：Synth. Commun. 1991, 第 513 页)。一个备选的方案在于：在 Stille-型偶合反应中使用相应的芳基或杂芳基锡烷(对于通用的方法：Ang. Chem IE, 1986, 508)。

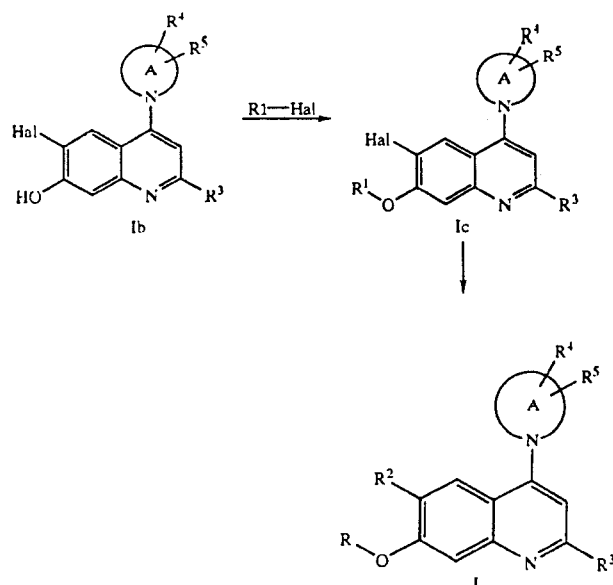
引入芳烷基、杂芳烷基的方法包括：采用上面所讨论的反应或在 Negishi 条件下使用 Pd 催化的 C/C 键形成反应，该反应开始于已知的芳烷基，杂芳烷基 Li 或 Mg 盐，用 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 作为催化剂，在 ZnCl_2 的存在下和在作为溶剂的 THF 中(通用方法：Acc. Chem. Res. 1982, 第 340 页)。其它方法(例如对于芳基乙基，杂芳基乙基的引入)包括：进行 Heck-型偶

合反应，该反应开始于相应的(杂)芳基烯炔和 Ic，用 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 作为催化剂， $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ 作为膦配体， CsCO_3 作为碱，在作为溶剂的 DMF 中，于高温下(G. C. Fu in: J. Org. Chem. 1999, 第 10 页，对于反应的新应用)。然后可以通过氢化进一步还原(杂)芳基烯炔缩合产品。

一种引入链炔基的方法包括：在 Sonogashira 条件下(综述：Org. Prep. Proceed. Int. 1995, 第 127 页)，用 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 作为催化剂，在 CuI 的存在下和用三乙胺作为碱，使炔烃与 Ic 反应。可以通过上面所指出的 Heck 偶合反应从链烯得到链烯基衍生物，并且通过氢化从相应的链烯得到作为 R^2 取代基的烷基。

进行上面所讨论的 Stille-, Negishi 和 Suzuki-型缩合的备选顺序包括：从 Ic 起进行卤素/金属交换反应，得到相应的锡烷、Li 或 Mg 盐或硼酸。然后，它接着根据上面所给出的方法，进行与适宜的卤化物(R^2Hal)的 Pd 催化的缩合反应。

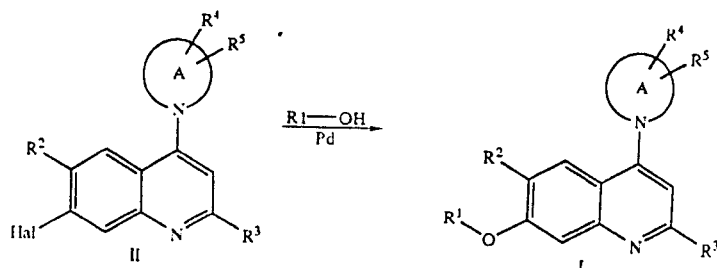
反应路线 2



R² 是卤素，烷基，链烯基，链炔基，芳烷基，杂芳烷基，羟烷基，烷氧基，烷氧基烷氧基，羟烷氧基烷基，芳氧基，芳氨基，杂芳氨基，NH₂-，单-或二烷基氨基，杂环基，芳烷基氨基，杂芳烷基氨基，芳基，杂芳基，芳基烷氧基或杂芳基烷氧基。

可以按照反应路线 3，在如上所讨论的 Buchwald 条件下的 Pd 催化的 C/O 键形成反应中，或通过用例如 CuCl，在溶剂如 DMF 中，以类似于由 J. A. Ragan: Synthesis 1998，第 1599 页所述的方法，通过 Ullman-型反应，由式 II 化合物与适宜的醇(R¹OH)制备式 I 化合物。

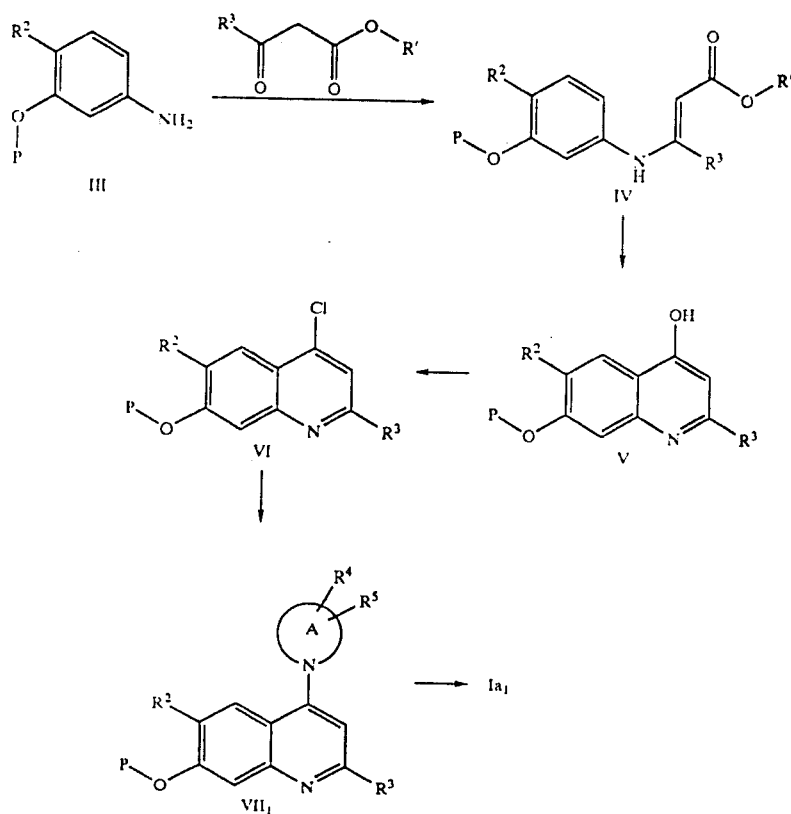
反应路线 3



可以如下述制备通式 Ia、b 和 II 的化合物：

根据反应路线 4，实现根据式 Ia₁ 的化合物的制备，其中 R³ 不是 -NH₂-，烷基氨基，二烷基氨基或烷氧基，该制备开始于适宜的苯胺，它可以是文献中已知的或是可以通过本领域已知的标准方法制备的。由此，在对-甲苯磺酸的存在下，在回流的环己烷中和在俘获在反应期间产生的水的条件下，进行与相应的烷氧基羰基酮或醛的缩合反应，得到通式 IV 的烯胺衍生物。在高沸点溶剂如道氏热载体 A (Dowtherm A) 中，于 250°C 加热实现随后的环闭合，得到通式 V 化合物。式 VI 相应的氯代喹啉衍生物的转化是在回流的条件下，通过 POCl₃ 的处理而进行的，这是文献中已知的标准方法。随后与如上面所定义的相应胺反应，在没有溶剂的条件下使用大量过量的胺，或者在适宜的溶剂如乙醇或 THF 中通过 2 倍过量的反应，和在催化量的 NaI 存在下，用吡啶作为碱，得到式 VII₁ 化合物。所用的胺可以用如所定义的 R⁴，R⁵ 或可以通过如本领域已知的官能团转换而引入的基团所取代。P 是保护基如苄基，烯丙基或叔丁基。在本领域已知的标准条件下，脱保护得到 Ia₁。也可以在作为溶剂的 CH₂Cl₂ 中，从相应的甲氧基衍生物(P=Me，式 VII₁)起，通过与 BBr₃ 的甲基醚断裂而得到式 Ia₁ 化合物。

反应路线 4



R^3 是氢或烷基；

P 是保护基如例如苄基，烯丙基或叔丁基；

R' 是甲基或乙基。

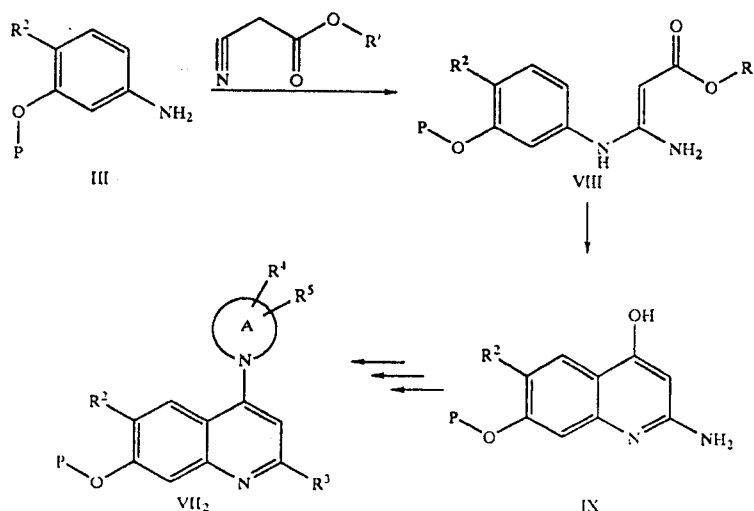
按照反应路线 4，从适当取代的苯胺起，如上所述制备通式 Ib_1 和 II_1 的化合物(R^3 不是 NH_2 -，烷基氨基，二烷基氨基或烷氧基)。

可以从式 III 的苯胺起，通过如上所述的与氰基乙酸烷基酯的缩合，环闭合和随后的官能团转化而得到式 Ia_2 的化合物，其中 R^3 等于 NH_2 -，烷基氨基，二烷基氨基。可以从例如中间体 IX 或 $VII_2(R^3=NH_2)$ ，通过选择性的 N-烷基化而得到相应的化合物，其中烷基氨基或二烷基氨基作为

R^3 的取代基。

以类似于反应路线 5 所述的顺序, 并且从适宜的苯胺开始, 可以得到式 Ib_2 和 II_2 的化合物(R^3 等于 NH_2 -或烷基氨基或二烷基氨基)。

反应路线 5



R^3 是 NH_2 -, 烷基氨基或二烷基氨基;

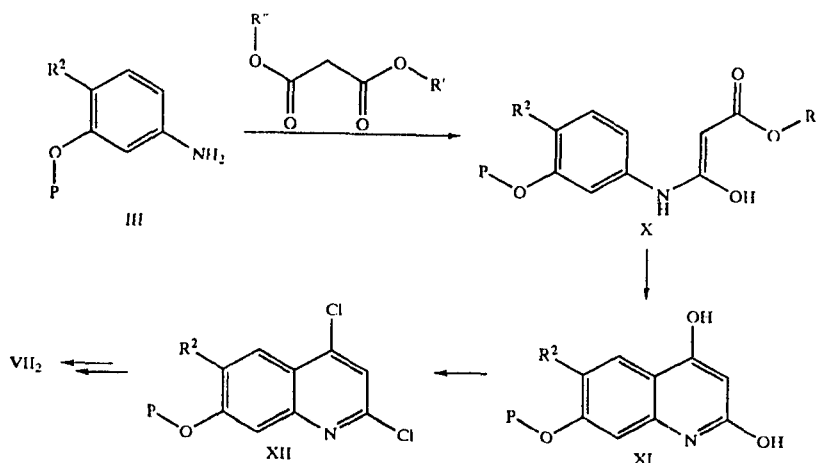
R' 是甲基或乙基;

P 是保护基如苄基, 烯丙基或叔丁基。

再一种制备通式 Ia_2 , Ib_2 和 II_2 化合物的方法包括: 式 III 的苯胺与丙二酸酯缩合, 得到式 X 的化合物。随后环闭合, 得到通式 XI 的 2,4-二羟基喹啉。随后用 $POCl_3$ 氯化, 然后得到式 XII 的 2,4-二氯-喹啉, 它可以通过随后与相应胺的取代反应-以类似于文献中已知的反应, 而选择性地转变为类型 VII_2 的化合物。通过此方法, 也可以通过随后处理 XII 与相应的胺和醇而得到式 VII_2 的化合物(R^3 是烷氧基)。可以以类似于按照反应路线 6 的方法制备化合物 Ib_2 , II_2 。

优选的方法是按照反应路线 1, 2 和 5 的方法。

反应路线 6



R 是 NH_2 -，烷基氨基，二烷基氨基或烷氧基；

R' 是甲基或乙基；

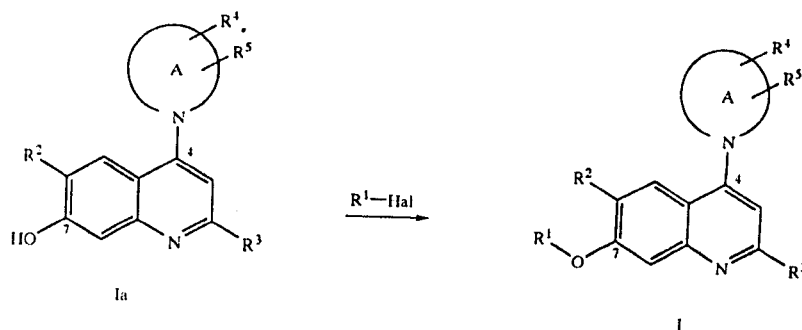
R'' 是甲基或乙基。

可以通过下面的方法将式 I 的化合物转变为药用盐：用无机酸如氢卤酸例如盐酸或氢溴酸，硫酸，硝酸，磷酸等，或用有机酸如乙酸、柠檬酸、马来酸、富马酸、酒石酸、甲磺酸或对-甲苯磺酸处理该化合物。可以从式 I 化合物通过用生理学上相容的碱处理而制备相应的羧酸盐。

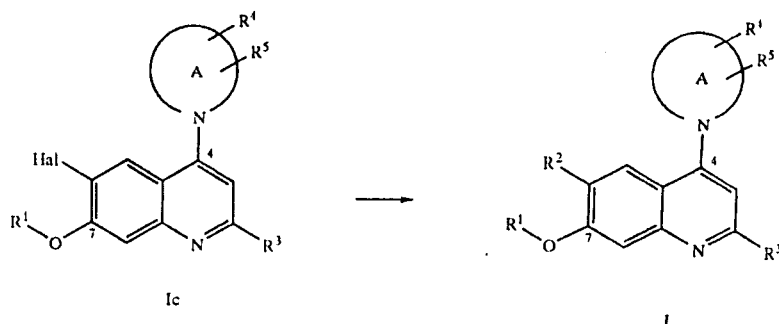
可以通过下面的方法将式 I 的化合物转变为药用酯或酰胺：例如通过用羧酸如乙酸处理存在于分子中的适宜的氨基或羟基，用缩合剂如苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)六氟代磷酸磷(BOP)或 N,N -二环己基碳二亚胺(DCCI)，制备羧酸酯或羧酸酰胺。

一种制备式 I 化合物的优选方法包括下列反应之一：

a) 式 Ia 的化合物在式 $\text{R}^1\text{-Hal}$ 的化合物存在下的反应：



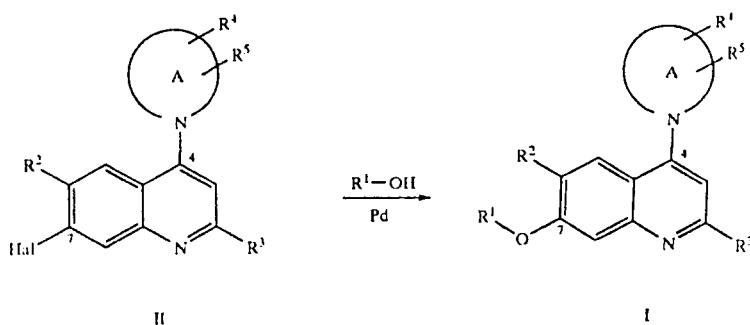
其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 和 A 如前所定义, 并且 Hal 是卤素; 或
b) 为了得到式 I 的化合物, 式 Ic 化合物的 Pd 催化的 C/O, C/N 或 C/C 键形成反应:



其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 和 A 如前所定义, 并且 Hal 是卤素, 优选为氯, 溴或碘。为了形成式 I 的化合物, 其中 R^2 指烷氧基或氨基, 优选的是根据式 Ic 的化合物在 Buchwald 条件下的反应(S. L. Buchwald in: J Am. Chem. Soc. 1996, 第 10333 页和 Acc. Chem Res. 1998, 第 805 页, 对于通用的方法), 特别是在 $Pd(OAc)_2$, BINAP 和碱如 NaOtBu 的存在下与相应的醇或胺的反应。为了形成式 I 的化合物, 其中 R^2 指芳基或杂芳基, 进一步优选的是式 Ic 的化合物在 Suzuki-型偶合条件下(通用方法: Synth. Commun. 1991, 第 513 页), 在相应的芳基硼酸或杂芳基硼酸的存在下的反应。为

了形成式 I 的化合物, 其中 R^2 指芳基或杂芳基, 也优选的是式 Ic 的化合物在 Stille 偶合条件下(通用方法: Ang. Chem IE, 1986, 508), 在相应的芳基锡烷或杂芳基锡烷的存在下的反应。为了形成式 I 的化合物, 其中 R^2 指链炔基, 进一步优选的是式 Ic 的化合物在 Sonogashira 条件下 (综述: Org. Prep. Proceed. Int. 1995, 第 127 页), 特别是在 CuI 和碱如三乙胺的存在下, 在相应的链炔烃存在下的反应; 或

- c) 如在步骤 b)中所定义的式 Ic 化合物的卤素/金属交换反应和随后与式 R^1 -Hal 的卤化物的 Pd 催化缩合反应, 得到式 I 的化合物, 其中 R^1 , R^3 , R^4 , R^5 和 A 如前所定义, Hal 是卤素并且 R^2 是链烯基, 链炔基, 烷氧基, 烷氧基烷氧基, 芳氧基, 芳氨基, 杂芳氨基, NH_2 -, 单烷基氨基, 二烷基氨基, 芳烷基氨基, 杂芳烷基氨基, 芳基, 芳基烷氧基或杂芳基烷氧基; 或
- d) 式 II 的化合物在式 R^1 -OH 的醇和钯催化剂的存在下的反应, 以便得到式 I 的化合物:



其中 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 和 A 如前所定义, Hal 是卤素并且 R^1 是氢, 烷基, 烷氧基烷基, 链烯基, 链炔基, 羟烷基, 芳烷基, 杂环烷基, 环烷基烷基, NH_2 - SO_2 -, 单烷基氨基- SO_2 -, 二烷基氨基- SO_2 -, 烷基- SO_2 -, 芳基, NH_2 -烷基, 单烷基氨基烷基, 二烷基氨基烷基, 烷氧基羰基烷基, 羧基烷基, 芳基- SO_2 -O-烷基, 环烷基或环烷基烷基。

制备式 I 的化合物的特别优选的方法包括: 如前面所提到的反应 a), c)或 d)中的一种方法。

优选的中间体是：

7-苄氧基-4-氯-2-甲基-喹啉；

7-苄氧基-6-丁基-4-氯-喹啉盐酸盐；

6-溴-4-氯-7-甲氧基-2-甲基-喹啉。

上面所述的式 I 化合物作为治疗活性物质的应用是本发明的再一个目的。

此外，本发明的一个目的是：上面所述的化合物用于制备预防和治疗疾病的药物，所述的疾病是由与 NPY 受体有关的紊乱所引起的，特别是用于制备预防和治疗关节炎，心血管疾病，糖尿病，肾衰竭和特别是饮食紊乱症和肥胖症的药物。

本发明的又一个目的是：含有上面所述的式 I 化合物和治疗惰性的载体的药物组合物。

本发明的再一个目的是上面所述的化合物用于制备药物，特别是用于治疗 and 预防关节炎，心血管疾病，糖尿病，肾衰竭，特别是饮食紊乱症和肥胖症的药物中的应用。

本发明的再一个目的包括：根据所述的方法之一制备的化合物。

本发明的再一个目的是通过给药有效量的上述化合物，治疗和预防关节炎，心血管疾病，糖尿病，肾衰竭，特别是饮食紊乱症和肥胖症的方法。

根据本发明的再一个方面，提供一种对需要这种治疗的肥胖症患者的治疗方法，该方法包括给患者给药治疗有效量的根据式 I 的化合物和治疗有效量的脂肪酶抑制剂，特别优选其中脂肪酶抑制剂是奥利司他。本发明的又一个目的是所提及的方法，其中给药是同时的，分开的或连续的。

本发明一个进一步优选的实施方案是式 I 的化合物在制备用于治疗 and 预防患者肥胖症的药物中的应用，所述的患者也接受用脂肪酶抑制剂的治疗，特别优选其中脂肪酶抑制剂是奥利司他。

测定程序

小鼠 NPY5 受体 cDNAs 的克隆

使用按照公开的序列设计的特异引物和 Pfu DNA-聚合酶 (Stratagene), 从小鼠大脑 cDNA 扩增编码小鼠 NPY5(mNPY5)受体的全长 cDNA。使用 Eco RI 和 XhoI 限制位点, 将扩增的产物亚克隆为哺乳动物的表达载体 pcDNA3。将阳性克隆排序和将编码公开序列的一个克隆选择作为稳定细胞克隆的世代。

稳定的转染

用 10 μ g mNPY5 DNA, 使用脂转染胺试剂(Gibco BRL), 根据生产商的说明, 转染人类胚肾 293(HEK293)细胞。转染两天后, 开始遗传霉素选择(1 mg/ml)并且离析出来几个稳定的克隆。将一个克隆进一步用作药理学表征。

放射性配体竞争结合

通过在低渗的三羟甲基氨基甲烷缓冲液(5 mM, pH 7.4, 1 mM $MgCl_2$)中三次冷冻/解冻循环, 于 72,000 $\times$ g 均质化和离心 15 分钟, 将表达重组体小鼠 NPY5-受体(mNPY5)的人类胚肾 293 细胞(HEK293)破裂。用 pH 7.4 的 75 mM 的三羟甲基氨基甲烷缓冲液洗涤小丸两次, 该缓冲液含有 25 mM $MgCl_2$ 和 250 mM 蔗糖, 0.1 mM 苯基甲基磺酰氟和 0.1 mM 1,10-phenanthroline, 在相同的缓冲液重悬浮并且以等份试样于 -80°C 贮藏。按照 Lowry 方法, 使用牛血清清蛋白(BSA)作为标准, 测定蛋白。

在 250 μ l 的 25 mM Hepes 缓冲液(pH 7.4, 2.5 mM $CaCl_2$, 1 mM $MgCl_2$, 1%牛血清清蛋白, 和 0.01% NaN_3)中进行放射性配体竞争结合测定, 该缓冲液含有 5 μ g 蛋白, 100 pM [125 I]标记的肽 YY(PYY)和含有渐增量的未标记的测试化合物的 10 μ L DMSO。在于 22°C 温育 1 小时后, 通过用玻璃纤维过滤器的过滤而将结合的和游离的配体分开。在 1 μ M 未标记的 PYY 存在下, 评估非特异结合。将特异结合定义为总的结合与非特异结合之差。将 IC_{50} 值定义为代替 50%的 [125 I]标记的神经肽 Y 结合的拮抗剂浓度。其是在结合数据的分对数/对数变换之后, 由线性回归分析所确定的。

在前面的测试中, 使用本发明代表性的化合物作为测试化合物得到

的结果示于下表中:

化合物	NPY5-R(小鼠) IC ₅₀ (nM)
7-环丙基甲氧基-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉(实施例 5)	27
6-丁基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇(实施例 34)	9.9

如上所述优选的化合物具有的 IC₅₀ 值低于 1000 nM; 更优选的化合物具有的 IC₅₀ 值低于 100 nM, 特别低于 10 nM。最优选的化合物具有的 IC₅₀ 值低于 2 nM。通过使用前面所述的测试得到这些结果。

式 I 的化合物及其药用盐和酯可以用作药物(例如以药剂的形式)。可以体内给药药剂, 如经口(例如以片剂, 包衣片剂, 糖丸, 硬和软的明胶胶囊, 溶液, 乳剂或混悬剂的形式), 经鼻(例如以鼻喷雾剂的形式)或经直肠(例如以栓剂的形式)。但是, 也可以胃肠外(parentally)进行给药, 如经肌肉或经静脉(例如以注射液的形式)给药。

式 I 化合物及其药用盐和酯可以与药学惰性的, 无机的或有机的佐剂一起加工, 用于制备片剂, 包衣片剂, 糖丸和硬明胶胶囊。例如可以使用乳糖, 玉米淀粉或其衍生物, 滑石, 硬脂酸或其盐等作为片剂, 糖丸和硬明胶胶囊用的佐剂。

软明胶胶囊的适宜佐剂是例如植物油, 蜡, 脂肪, 半-固体物质和液体多元醇等。

生产溶液和糖浆的适宜佐剂是例如水, 多元醇, 蔗糖, 转化糖, 葡萄糖等。

注射液用的适宜佐剂是例如水, 醇, 多元醇, 甘油, 植物油等。

栓剂用的适宜佐剂是例如天然或硬化的油, 蜡, 脂肪, 半-固体或液

体多元醇等。

此外，药剂可以含有防腐剂，增溶剂，增粘物质，稳定剂，湿润剂，乳化剂，甜味剂，着色剂，调味剂，改变渗透压的盐，缓冲剂，掩蔽剂和抗氧化剂。它们也可以再含有一种其它的有治疗价值的物质。

根据本发明，式 I 化合物及其药用盐可以用于预防和治疗关节炎，心血管疾病，糖尿病，肾衰竭，特别是饮食紊乱症和肥胖症。剂量可以在宽的范围内变化并且当然将针对每一个特殊的案例，使其适合于个体的要求。一般而言，对于口服给药的情况，应当适宜的是每天的剂量为每公斤体重约 0.1 mg 至 20 mg，优选为每公斤体重约 0.5 mg 至 4 mg(例如每人约 300 mg)，分成优选 1-3 单份剂量，其可以例如包含相同的量。但是，清楚的是：当显示有必要时，可以超过上面所给出的上限。

以下通过具有非限制性特征的实施例解释本发明。

实施例

实施例 1

a) 在氩气气氛下，于 80°C(油浴温度)加热 534 mg(1.8 mmol)的 7-苄氧基-4-氯-2-甲基-喹啉和 3.77 ml(45 mmol)的吡咯烷的混合物 23 小时，根据 HPLC 分析显示，在该段时间之后反应已经完成为止。在 EtOAc 和水之间分配反应物，用 EtOAc 萃取水层一次，用水然后用饱和的 NaCl 溶液洗涤合并的有机层，用硫酸镁干燥并且于真空浓缩。将剩余物施加到 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (19:1:0.05)作为洗脱液的硅胶柱上。合并纯化的部份并且在真空下浓缩，得到为褐色固体的 430 mg(74.5%)的 7-苄氧基-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉。ISP 质谱，m/e: 319.4(C₂₁H₂₂N₂O 的 M+1 计算值: 319)。

原料的制备:

b) 在分水漏斗存在下，于回流下加热在 32 ml 的环己烷中的 20 g(98.4 mmol)的 3-苄氧基苯胺，12.6 ml(0.984 mmol)的乙酰乙酸乙酯和 0.189 g(1 mmol)的对-甲苯磺酸一水合物 5.5 小时。冷却反应混合物至室温，通过抽吸滤出一些固体物质，并且于真空下浓缩滤出液，得到为黄色油状物

的 30.6 g(99%)所期望的 3-(3-苄氧基-苯基氨基)-丁-2-烯酸乙基酯。在没有进一步纯化的条件下,在下一反应步骤中使用它。

c) 在 20 分钟内,向于 250°C(金属浴温度)加热的 5.5 ml 的道氏热载体 A 中逐滴加入 3.67 g(11.8 mmol)的 3-(3-苄氧基-苯基氨基)-丁-2-烯酸乙基酯。于 250°C(浴温)进一步搅拌该溶液 10 分钟,冷却至室温,然后用 20 ml 的庚烷处理。离析已经形成的褐色粘性油,并且与 45 ml 的 AcOEt 一起研磨。通过抽吸滤出得到的褐色固体,用 AcOEt 洗涤并且于高真空干燥,得到: 1.19 g(35%)的 7-苄氧基-2-甲基-喹啉-4-醇。ISP 质谱, m/e : 266.3($C_{17}H_{15}NO_2$ 的 $M+1$ 计算值: 266)。

d) 于 130°C(油浴温度)加热在 7.46 ml(79.8 mmol) $POCl_3$ 中的 1.15 g(3.99 mmol) 7-苄氧基-2-甲基-喹啉-4-醇 1 小时 40 分钟,直到根据 TLC 分析显示反应完成为止。冷却反应混合物至室温,并且于真空除去溶剂。将剩余物取出放入冰水中并且搅拌 2 小时。用浓 NH_4Cl 将 pH 调节至介于 pH 9-10 的值,通过抽吸滤出沉淀的褐色固体,用水洗涤,接着于高真空干燥。得到为褐色固体的 1 g(84.5%)的 7-苄氧基-4-氯-2-甲基-喹啉。EI 质谱, m/e : 283.1($C_{17}H_{14}ClNO$ 的 $M+1$ 计算值: 283)。

实施例 2

用 4g 在活性炭上的钯处理溶解于 750 ml 的 MeOH 中的 13 g 实施例 1 的产品 7-苄氧基-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉溶液,然后于室温氢化 1.5 小时,直到 HPLC 分析显示反应已经完成为止。过滤掉催化剂,用水洗涤并且于真空浓缩溶液。通过过滤收集沉淀的固体和于高真空干燥,得到为无定形黄色固体的 8.9 g(96.2%)的 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇。ISP 质谱, m/e : 229.2($C_{14}H_{16}N_2O$ 的 $M+1$ 计算值: 229)。

实施例 3

在氩气氛下,在 20 ml 的 DMF 中悬浮 229.4 mg(1 mmol)的实施例 2 的产品 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇,加入 0.6 g(1.2 mmol)的分子筛(4 nm),接着加入 138 mg(1.2 mmol)的叔丁醇钾,并且于室温搅拌混合物 1 小时。然后将其冷却至 0°C,用 0.13 ml(1.2 mmol) N,N -二甲基氨基磺酰氯

处理，并且于 0°C 搅拌 3 小时。在 EtOAc 和水之间分配反应混合物，用 EtOAc 萃取水层两次，用水然后用饱和的 NaCl 溶液洗涤合并的有机层，用硫酸镁干燥并且在真空下浓缩。将剩余物与乙醚一起研磨；通过抽吸滤出得到的粘性油，并于高真空下干燥。当进一步与庚烷一起研磨时，得到固体材料，其于高真空下干燥得到：为灰白色固体的 100 mg(29.3%)的二甲基-氨基磺酸 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基酯。ISP 质谱， m/e : 336.2($C_{16}H_{21}N_3O_3S$ 的 $M+1$ 计算值: 336)。

实施例 4

类似于实施例 3，从实施例 2 的产品 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇和甲磺酰氯起，得到为灰白色固体的甲磺酸 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基酯。ISP 质谱， m/e : 307.3($C_{15}H_{18}N_3O_3S$ 的 $M+1$ 计算值: 307)。

实施例 5

类似于实施例 3，从实施例 2 的产品 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇和环丙基甲基溴起-其中反应时间为 19 小时(0°C)，并且离析出来作为盐酸盐的产品，通过用 HCl-饱和的乙醚处理反应产物-得到为白色固体的 7-环丙基甲氧基-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱， m/e : 283.2($C_{18}H_{22}N_2O$ 的 $M+1$ 计算值: 283)。

实施例 6

在氩气气氛下，于 80°C 加热在 8 ml 的 DMF 中的 114 mg(0.5 mmol) 实施例 2 的产品 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇、166 mg(0.6 mmol)的碳酸钾和 84 μ l(0.6 mmol)的 3-甲氧基苄基氯 23 小时。冷却混合物至室温并且在 EtOAc 和水之间分配。分开有机层，用水然后用饱和的 NaCl 溶液洗涤，用硫酸镁干燥并且在真空下浓缩。将剩余物取出放入乙醚中，并且通过过滤除去一些未溶解物质。在搅拌下用 0.25 ml 的在 MeOH 中的 3N HCL 处理滤出液，并且继续搅拌 1 小时。通过抽吸滤出沉淀的固体并且于高真空下干燥，得到为淡黄色固体的 138 mg(69.7%)的 7-(3-甲氧基-苄氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱， m/e :

349.4($C_{22}H_{24}N_2O_2$ 的 M+1 计算值: 349)。

实施例 7

类似于实施例 6, 通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与甲基碘反应, 制备为灰白色固体的 7-甲氧基-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱, m/e: 243.3($C_{15}H_{18}N_2O$ 的 M+1 计算值: 243)。

实施例 8

类似于实施例 6, 通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 2-吡啶甲基氯的反应, 制备由此离析出来作为游离碱的产品, 为淡褐色固体的 2-甲基-7-(吡啶-2-基甲氧基)-4-吡咯烷-1-基-喹啉。ISP 质谱, m/e: 320.4($C_{20}H_{21}N_3O$ 的 M+1 计算值: 320)。

实施例 9

类似于实施例 6, 通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与烯丙基溴的反应, 制备由此离析出来作为游离碱的产品, 为淡黄色固体的 7-烯丙氧基-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉。EI 质谱, m/e: 268.2($C_{17}H_{20}N_2OM$ 计算值: 268)。

实施例 10

类似于实施例 6, 通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与异丁基溴的反应, 制备为白色固体的 7-异丁氧基-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱, m/e: 285.3($C_{18}H_{24}N_2O$ 的 M+1 计算值: 285)。

实施例 11

类似于实施例 6, 通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 2-甲氧基苄基氯的反应, 制备为灰白色固体的 7-(2-甲氧基-苄氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱, m/e: 349.4($C_{22}H_{24}N_2O_2$ 的 M+1 计算值: 349)。

实施例 12

类似于实施例 6，通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与四氢-糠基溴的反应，制备由此离析出来作为游离碱的产品，为黄-褐色蜡状固体的 (rac)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-(四氢-呋喃-2-基甲氧基)-喹啉。ISP 质谱， m/e : 313.2($C_{19}H_{24}N_2O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 313)。

实施例 13

类似于实施例 6，通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 4-甲氧基苄基氯的反应，制备为淡-黄色固体的 7-(4-甲氧基-苄氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱， m/e : 349.4($C_{22}H_{24}N_2O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 349)。

实施例 14

类似于实施例 6，通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 2-溴甲基苄腈的反应，制备由此离析出来作为游离碱的产品，为褐色固体的 2-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈。ISP 质谱， m/e : 344.4($C_{22}H_{21}N_3O$ 的 $M+1$ 计算值: 344)。

实施例 15

类似于实施例 6，通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 4-溴甲基苄腈的反应，制备由此离析出来作为游离碱的产品，为褐色固体的 4-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈。ISP 质谱， m/e : 344.4($C_{22}H_{21}N_3O$ 的 $M+1$ 计算值: 344)。

实施例 16

类似于实施例 6，通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 2-(三氟甲基)-苄基氯的反应，制备为白色固体的 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-(2-三氟甲基-苄氧基)-喹啉盐酸盐。ISP 质谱， m/e : 387.4($C_{22}H_{21}F_3N_2O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 387)。

实施例 17

类似于实施例 6，通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 3-(三氟甲

基)-苄基氯的反应, 制备为灰白色固体的 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-(3-三氟甲基-苄氧基)-喹啉盐酸盐。ISP 质谱, m/e : 387.4($C_{22}H_{21}F_3N_2O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 387)。

实施例 18

类似于实施例 6, 通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 4-(三氟甲基)-苄基氯的反应, 制备为灰白色固体的 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-喹啉盐酸盐。ISP 质谱, m/e : 387.4($C_{22}H_{21}F_3N_2O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 387)。

实施例 19

类似于实施例 6, 通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 2-氯苄基氯的反应, 制备为白色固体的 7-(2-氯-苄氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱, m/e : 353.3($C_{21}H_{21}ClN_2O$ 的 $M+1$ 计算值: 353)。

实施例 20

类似于实施例 6, 通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 3-氯苄基氯的反应, 制备为淡-黄色固体的 7-(3-氯-苄氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱, m/e : 353.3($C_{21}H_{21}ClN_2O$ 的 $M+1$ 计算值: 353)。

实施例 21

类似于实施例 6, 通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 4-氯苄基氯的反应, 制备为灰白色固体的 7-(4-氯-苄氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱, m/e : 353.3($C_{21}H_{21}ClN_2O$ 的 $M+1$ 计算值: 353)。

实施例 22

类似于实施例 6, 通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 3-(氯甲基)吡啶盐酸盐的反应, 制备由此离析出来作为游离碱的产品, 为红色固体的 2-甲基-7-(吡啶-3-基甲氧基)-4-吡咯烷-1-基-喹啉。ISP 质谱, m/e : 320.4($C_{22}H_{21}N_3O$ 的 $M+1$ 计算值: 320)。

实施例 23

类似于实施例 6, 通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 3-溴甲基苄腈的反应, 制备由此离析出来作为游离碱的产品, 为黄色固体的 3-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈。ISP 质谱, m/e : 344.4($C_{22}H_{21}N_3O$ 的 $M+1$ 计算值: 344)。

实施例 24

类似于实施例 6, 通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 2-溴丙烷的反应, 制备为淡-黄色固体的 7-异丙氧基-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱, m/e : 271.4($C_{17}H_{22}N_2O$ 的 $M+1$ 计算值: 271)。

实施例 25

类似于实施例 6, 通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 1-溴-2-甲氧基乙烷的反应, 制备为淡-褐色固体的 7-(2-甲氧基-乙氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱, m/e : 287.2($C_{17}H_{22}N_2O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 287)。

实施例 26

类似于实施例 6, 通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 4-(2-氯乙基)-吗啉盐酸盐的反应, 制备由此离析出来作为游离碱的产品, 为褐色固体的 2-甲基-7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-4-吡咯烷-1-基-喹啉。ISP 质谱, m/e : 342.3($C_{20}H_{27}N_3O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 342)。

实施例 27

类似于实施例 6, 通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 4-(氯甲基)吡啶盐酸盐的反应, 制备为淡-黄色固体的 2-甲基-7-(吡啶-4-基甲氧基)-4-吡咯烷-1-基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱, m/e : 320.4($C_{20}H_{21}N_3O$ 的 $M+1$ 计算值: 320)。

实施例 28

a) 在氩气气氛下, 于 80°C(油浴温度)将 436 mg(1.5 mmol)的实施例 1d) 的产品 7-苄氧基-4-氯-2-甲基-喹啉和按照 Tetrahedron Lett., 1995, 2745 制备的 1.75 g(15 mmol)的(S)-3-乙氧基吡咯烷的混合物加热 18 小时, 根据 HPLC 分析显示, 在该段时间之后反应已经完成。蒸馏掉过量的(S)-3-乙氧基-吡咯烷, 并且在 EtOAc 和水之间分配剩余物。分开层, 用水然后用饱和 NaCl 溶液洗涤有机层, 用硫酸镁干燥并且在真空下浓缩。将剩余物取出放入用乙醚(30 ml)稀释的 MeOH(1 ml)中, 然后于搅拌下, 在室温用 0.7 ml 在 MeOH 中的 3N HCL 滴加处理。将溶剂除去, 并且将留下的盐与乙醚一起研磨, 然后通过抽吸过滤, 并且于高真空干燥, 得到为淡黄色固体的 425 mg(69.7%)的(S)-7-苄氧基-4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱, m/e: 363.2(C₂₃H₂₆N₂O₂ 的 M+1 计算值: 363)。

实施例 29

用 48 mg 的在活性炭上的钯(10%)处理在 7 ml 的 MeOH 中溶解的 93 mg(0.23 mmol)的实施例 28 的产品(S)-7-苄氧基-4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉盐酸盐溶液, 然后于室温氢化 1.5 小时, 直到 HPLC 分析显示反应完成为止。将催化剂过滤掉, 用水洗涤并且于真空浓缩溶液。将剩余物与正己烷/乙醚一起研磨, 通过抽吸滤出得到的固体并且于高真空干燥, 得到为灰白色固体的 67 mg(90%)的(S)-4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-醇盐酸盐。ISP 质谱, m/e: 273.3(C₁₆H₂₀N₂O₂ 的 M+1 计算值: 273)。

实施例 30

类似于实施例 6, 通过实施例 29 的产品(S)-4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-醇盐酸盐与 3-甲氧基苄基氯的反应, 得到为白色固体的(S)-4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-7-(3-甲氧基-苄氧基)-2-甲基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱, m/e: 393.3(C₂₄H₂₈N₂O₃ 的 M+1 计算值: 393)。

实施例 31

类似于实施例 6，通过实施例 29 的产品(S)-4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-醇盐酸盐与 4-溴甲基苄腈的反应，得到为黄色固体的(S)-4-[4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈盐酸盐。ISP 质谱， m/e : 388.3($C_{24}H_{25}N_3O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 388)。

实施例 32

类似于实施例 6，通过实施例 29 的产品(S)-4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-醇盐酸盐与 2-溴甲基苄腈的反应，得到为淡-橙色固体的(S)-2-[4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈盐酸盐。ISP 质谱， m/e : 388.3($C_{24}H_{25}N_3O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 388)。

实施例 33

a) 在氩气气氛下，在搅拌下于 60°C 加热在 2.5 ml(30.7 mmol)吡咯烷中的 1 g(3.07 mmol)7-苄氧基-6-丁基-4-氯-喹啉盐酸盐溶液 24 小时，根据 HPLC 分析显示，在该段时间之后反应已经完成时间。将过量的吡咯烷蒸发掉，并且在 EtOAc 和水之间分配剩余物。分开层，并且用 AcOEt 萃取水层一次。用水然后用饱和的 NaCl 溶液洗涤合并的有机层，用硫酸镁干燥并且于真空浓缩，得到为褐色油的 1.12 g(97.4%)的 7-苄氧基-6-丁基-4-吡咯烷-1-基-喹啉。ISP 质谱， m/e : 361.3($C_{24}H_{28}N_2O$ 的 $M+1$ 计算值: 361)。

原料的制备:

b) 用 57 mg(0.9 mmol)的 Cu 粉处理在 9 ml 喹啉中的 1.75 g(5 mmol)的 7-苄氧基-6-丁基-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸(通过在 EtOH- H_2O 中用 KOH 酯水解苄氧喹甲酯(methyl benzoquate)而制备)的悬浮液，并且于 200°C 加热 1 小时。将黑色的反应混合物冷却至室温，加入 80 ml 乙醚并且通过抽吸滤出沉淀的固体。然后将其取出放入 100 ml 的 MeOH 中，加热至回流并且热过滤。然后于真空下浓缩滤出液。将剩余物与乙醚一起研磨，通过抽吸滤出并于高真空干燥，得到为淡-黄色固体的 966 mg(63%)的 7-苄氧基-6-丁基-1H-喹啉-4-酮。ISP 质谱， m/e : 308.3($C_{20}H_{21}NO_2$ 的 $M+1$ 计算值: 308)。

c) 用 0.074 ml 的 N,N-二甲基苯胺处理在 1.44 ml 的 POCl_3 (15.8 mmol) 中的 900 mg (2.93 mmol) 的 7-苄氧基-6-丁基-1H-喹啉-4-酮悬浮液, 并且在搅拌下于 60°C 加热 3 小时。然后向冰水中倒入该反应混合物, 并且搅拌 0.5 小时。用水洗涤通过抽吸滤出的沉淀的固体, 并且于高真空下干燥, 得到为淡灰色固体的 1.05 g (99%) 的 7-苄氧基-6-丁基-4-氯-喹啉盐酸盐。ISP 质谱, m/e : $\text{XX}(\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClNO}$ 的 $M+1$ 计算值: 325.84)。

实施例 34

用 0.33 g 在活性炭上的钨(10%)处理溶解于 50 ml 的 MeOH 中的 1.02 g (2.83 mmol) 实施例 33 的产品 7-苄氧基-6-丁基-4-吡咯烷-1-基-喹啉溶液, 然后于室温氢化 2 小时, 直到 TLC 分析显示反应完成为止。滤掉催化剂, 于真空浓缩溶液, 并且于高真空干燥剩余物, 得到为淡黄色固体的 0.65 g (82%) 的 6-丁基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇。ISP 质谱, m/e : 271.3 ($\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ 的 $M+1$ 计算值: 271)。

实施例 35

类似于实施例 6, 通过实施例 34 的产品 6-丁基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与甲基碘氯化物的反应, 得到为蜡状褐色固体的 6-丁基-7-甲氧基-4-吡咯烷-1-基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱, m/e : 285.3 ($\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ 的 $M+1$ 计算值: 285)。

实施例 36

类似于实施例 6, 通过实施例 34 的产品 6-丁基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与乙基碘氯化物的反应, 得到为无定形黄色固体的 6-丁基-7-乙氧基-4-吡咯烷-1-基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱, m/e : 299.4 ($\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ 的 $M+1$ 计算值: 299)。

实施例 37

类似于实施例 6, 通过实施例 34 的产品 6-丁基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与溴甲基环丙烷的反应, 得到为灰白色固体的 6-丁基-7-环丙基烷氧

基-4-吡咯烷-1-基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱, m/e : 325.3($C_{21}H_{28}N_2O$ 的 $M+1$ 计算值: 325)。

实施例 38

类似于实施例 6, 通过实施例 34 的产品 6-丁基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 4-溴甲基苄腈的反应, 得到为淡黄色固体的 4-(6-丁基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈。ISP 质谱, m/e : 386.4($C_{25}H_{27}N_3O$ 的 $M+1$ 计算值: 386)。

实施例 39

在氩气气氛下, 于搅拌下将在 15.5 ml(0.137 mol)六亚甲基亚胺中的 2 g(6.9 mmol)的实施例 1d)的产品 7-苄氧基-4-氯-2-甲基-喹啉溶液于 120°C (油浴温度)加热 100 小时, 根据 HPLC 分析显示, 在该段时间之后反应已经完成。冷却反应混合物至室温, 然后在 EtOAc 和水之间分配。分开层, 用 AcOEt 萃取水层一次。用水然后用饱和的 NaCl 溶液洗涤合并的有机层, 用硫酸镁干燥并且于真空浓缩。在少量的 MeOH 中溶解油状的剩余物, 并且在搅拌下用 4 ml 在 MeOH 中的 3N HCl 处理。真空下除去溶剂, 于搅拌下将剩余物与乙醚一起研磨 1.5 小时, 通过抽吸滤出得到的固体, 并且于高真空干燥。(经过如上所述对滤出液的蒸发和对剩余物的处理得到进一步的物质)。由此得到所需的为淡褐色固体的 1.46 g(55.2%)4-氮杂环庚烷-1-基-7-苄氧基-2-甲基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱, m/e : 347.4($C_{23}H_{26}N_2O$ 的 $M+1$ 计算值: 347)。

实施例 40

用 700 mg 的在活性炭上的钨(10%)处理溶解于 120 ml 的 MeOH 中 1.45 g(3.78 mmol)实施例 39 的产品 4-氮杂环庚烷-1-基-7-苄氧基-2-甲基-喹啉盐酸盐溶液, 然后于室温氢化 2 小时, 直到 HPLC 分析显示反应完成为止。将催化剂滤掉, 用水洗涤并且于真空浓缩溶液。将剩余物与乙醚一直研磨, 通过抽吸滤出得到的固体, 并且于高真空下干燥, 得到为淡灰色固体的 1 g(90.4%)4-氮杂环庚烷-1-基-2-甲基-喹啉-7-醇盐酸盐。ISP 质

谱, m/e : 257.2($C_{16}H_{20}N_2O$ 的 $M+1$ 计算值: 257)。

实施例 41

类似于实施例 6, 通过实施例 40 的产品 4-氮杂环庚烷-1-基-2-甲基-喹啉-7-醇盐酸盐与 4-(氯甲基)吡啶盐酸盐的反应, 得到为淡黄色固体的 4-氮杂环庚烷-1-基-2-甲基-7-(吡啶-4-基甲氧基)-喹啉盐酸盐。ISP 质谱, m/e : 348.4($C_{22}H_{25}N_3O$ 的 $M+1$ 计算值: 348)。

实施例 42

类似于实施例 6, 通过实施例 40 的产品 4-氮杂环庚烷-1-基-2-甲基-喹啉-7-醇盐酸盐与 4-溴甲基苄腈的反应, 得到为淡黄色固体的 4-(4-氮杂环庚烷-1-基-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈盐酸盐。ISP 质谱, m/e : 372.3($C_{24}H_{25}N_3O$ 的 $M+1$ 计算值: 373)。

实施例 43

类似于实施例 6, 通过实施例 40 的产品 4-氮杂环庚烷-1-基-2-甲基-喹啉-7-醇盐酸盐与 3-溴甲基苄腈的反应, 得到为淡黄色固体的 3-(4-氮杂环庚烷-1-基-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈盐酸盐。ISP 质谱, m/e : 372.3($C_{24}H_{25}N_3O$ 的 $M+1$ 计算值: 373)。

实施例 44

类似于实施例 6, 通过实施例 40 的产品 4-氮杂环庚烷-1-基-2-甲基-喹啉-7-醇盐酸盐与 2-(氯甲基)吡啶盐酸盐的反应, 得到为淡黄色固体的 4-氮杂环庚烷-1-基-2-甲基-7-(吡啶-2-基氧甲基)-喹啉盐酸盐。ISP 质谱, m/e : 348.5($C_{22}H_{25}N_3O$ 的 $M+1$ 计算值: 348)。

实施例 45

a) 于室温并且在搅拌下, 相继用 0.49 g (7 mmol) 的吡咯烷, 0.137 g (1.4 mmol) 的吡啶和催化量 NaI 处理在 20 ml 的 EtOH 中的 1 g (3.5 mmol) 的 6-溴-4-氯-7-甲氧基-2-甲基-喹啉悬浮液。然后将混合物加热回流 20 小时,

冷却至室温并且于真空浓缩。将剩余物施加到用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}(7:1)$ 作为洗脱液的硅胶柱上。合并纯化的部份，并且于真空浓缩，得到为淡褐色固体的 0.85 g(68.2%)的 6-溴-7-甲氧基-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱， m/e : 323.3($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}$ 的 $M+1$ 计算值: 323)。

原料的制备:

b)于 70°C 在 80 ml 的环己烷中溶解 7.66 g(37.9 mmol)的 4-溴-3-甲氧基-苯胺(在 Tetrahedron Lett., 1995, 7583 中所述的制备)，并且在搅拌下相继用 72 mg(0.38 mmol)的对-甲苯磺酸一水合物和 4.93 g(37.9 mmol)的乙酰乙酸乙酯处理。然后通过连接的分水漏斗，于回流下加热该溶液 3.5 小时。然后将其冷却至室温并且在真空下浓缩。将剩余物施加至用己烷/乙醚(3:1)作为洗脱液的硅胶柱上。合并纯化的部份，并且于真空浓缩，得到为黄色固体的 8.2 g(68.8%)的(Z)-3-(4-溴-3-甲氧基-苯基氨基)-丁-2-烯酸乙基酯。ISP 质谱， m/e : 316.2($\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3$ 的 $M+1$ 计算值: 316)。

c) 在搅拌下，于 220°C 加热在 40 ml 的道氏热载体 A 中的 6.6 g(21 mmol)的(Z)-3-(4-溴-3-甲氧基-苯基氨基)-丁-2-烯酸乙基酯的悬浮液 7.5 小时，TLC 分析显示，在该段时间之后反应已经完成。于搅拌下冷却混合物至室温，并且蒸馏析出溶剂。将留下的固体剩余物与己烷一起研磨，通过抽吸滤出并且于高真空干燥，得到为暗褐色固体的 4.7 g(84%)的 6-溴-7-甲氧基-2-甲基-喹啉-4-醇。EI 质谱， m/e : 269($\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$ 的 M 计算值: 269)。

d)在搅拌下，于 60°C 加热在 14.8 ml(158 mmol) POCl_3 中的 4.6 g(17.5 mmol)的 6-溴-7-甲氧基-2-甲基-喹啉-4-醇悬浮液 20 小时。然后将其冷却至室温，并且加入 50 ml 的乙醚。通过抽吸滤出沉淀的固体，并且于高真空干燥，得到为暗褐色固体的 3.85 g 的 6-溴-4-氯-7-甲氧基-2-甲基-喹啉。EI 质谱， m/e : 287($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrClNO}$ 的 M 计算值: 287)。

实施例 46

在氩气气氛下，于 5 ml 干燥的 CH_2Cl_2 中溶解 115 mg(0.32 mmol)实施例 45 a)的化合物 6-溴-7-甲氧基-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉盐酸盐溶液，并且在冰冷却下，用 0.16 g(0.64 mmol)在 CH_2Cl_2 中的 1M BBr_3 滴加

处理。0.5 小时后，除去冰浴，于室温搅拌溶液 2 小时，然后加热回流 12 小时。冷却反应混合物至室温，并且在冰水和 CH_2Cl_2 之间分配。分开层，用 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 混合物(8:1)进一步萃取水层。

用硫酸镁干燥合并的有机层，并且在真空下浓缩。将剩余物施加到用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (15:1)作为洗脱液的硅胶柱上。合并纯化的部份，并且于真空浓缩，得到为淡褐色固体的 39 mg(35%)的 6-溴-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇盐酸盐。ISP 质谱， m/e : 307.2($\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}$ 的 $M+1$ 计算值: 307)。

实施例 47

类似于实施例 6，通过实施例 46 的产品 6-溴-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇盐酸盐与 4-溴甲基苄腈的反应，得到为淡黄色固体的 4-(6-溴-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈。ISP 质谱， m/e : 424.3($\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}$ 的 $M+1$ 计算值: 424)。

实施例 48

a) 用 130 mg(1.83 mmol)的吡咯烷处理在 20 ml 异丙醇中的 319 mg(0.92 mmol)的 4-氯-7-甲氧基-喹啉-2-基胺的溶液，并且于 60°C 加热 6 小时。将反应混合物冷却至室温，于真空浓缩。将剩余物施加到用己烷/ AcOEt (1:1)作为洗脱液的硅胶柱上。合并纯化的部份，并且于真空浓缩到所期望的产品结晶出来。滤出晶体并于高真空干燥，得到为淡褐色固体的 48 mg(21%)的 7-甲氧基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-2-基胺盐酸盐。EI 质谱， m/e : 243.2($\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ 的 M 计算值: 243)。

b) 从商购的 1-(4-氯-7-甲氧基-2-喹啉基)-3-苯脲(500 mg, 1.53 mmol)起，通过在异丙醇/ $\text{THF}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30 ml:20 ml:20 ml)的溶液中并且在 217 mg(3 mmol)的吡咯烷存在下于 60°C 加热 12 小时，得到上面所使用的原料。当浓缩反应混合物时，所期望的产品结晶出来。将其抽吸滤出并于高真空干燥，得到为淡褐色固体的 250 mg(78%)的 4-氯-7-甲氧基-喹啉-2-基胺。ISP 质谱， m/e : 208.1($\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$ 的 M 计算值: 208)。

实施例 49

类似于实施例 45 a), 从 4-氯-7-甲氧基喹啉(于 J. Med. Chem., 1998, 4918 中描述的合成)和吡咯烷起, 得到为黄色固体的 7-甲氧基-4-吡咯烷-1-基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱, m/e: 229.2(C₁₄H₁₆N₂O 的 M+1 计算值: 229)。

实施例 50

类似于实施例 46, 从 7-甲氧基-4-吡咯烷-1-基-喹啉盐酸盐起, 于回流下通过用在甲苯中的 BBr₃ 处理, 得到为褐色固体的 4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇。ISP 质谱, m/e: 215.3(C₁₃H₁₄N₂O 的 M+1 计算值: 215)。

实施例 51

类似于实施例 6, 通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 3,5-二甲氧基苄基氯的反应, 制备为淡黄色固体的 7-(3,5-二甲氧基-苄氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱, m/e: 379.4(C₂₃H₂₆N₂O₃ 的 M+1 计算值: 379)。

实施例 52

类似于实施例 6, 通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 3,4-二甲氧基苄基氯的反应, 制备由此离析出来为游离碱的产品: 为淡黄色固体的 7-(3, 4-二甲氧基-苄氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉。ISP 质谱, m/e: 379.4(C₂₃H₂₆N₂O₃ 的 M+1 计算值: 379)。

实施例 53

类似于实施例 6, 通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与乙基碘的反应, 制备由此离析出来作为游离碱的产品: 为褐色固体的 7-乙氧基-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉。ISP 质谱, m/e: 257.1(C₁₆H₂₀N₂O 的 M+1 计算值: 257)。

实施例 54

类似于实施例 6, 通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 6-甲基-2-

氯甲基-吡啶的反应，制备为灰白色固体的 2-甲基-7-(6-甲基-吡啶-3-基甲氧基)-4-吡咯烷-1-基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱， m/e : 334.3($C_{21}H_{23}N_3O$ 的 $M+1$ 计算值: 334)。

实施例 55

类似于实施例 6，通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 2-甲基-3-氯甲基-吡啶的反应，制备为淡黄色固体的 2-甲基-7-(2-甲基-吡啶-3-基甲氧基)-4-吡咯烷-1-基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱， m/e : 334.3($C_{21}H_{23}N_3O$ 的 $M+1$ 计算值: 334)。

实施例 56

类似于实施例 6，通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 6-氯-3-氯甲基-吡啶的反应，制备为白色固体的 7-(6-氯-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱， m/e : 354.2($C_{20}H_{20}ClN_3O$ 的 $M+1$ 计算值: 354)。

实施例 57

类似于实施例 6，通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 2-氯-3-氯甲基-吡啶的反应，制备为白色固体的 7-(2-氯-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱， m/e : 354.3($C_{20}H_{20}ClN_3O$ 的 $M+1$ 计算值: 354)。

实施例 58

类似于实施例 6，通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 3-氯甲基-2-氟-吡啶的反应，制备为白色固体的 7-(2-氟-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱， m/e : 338.2($C_{20}H_{20}FN_3O$ 的 $M+1$ 计算值: 338)。

实施例 59

类似于实施例 6，通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 2-氯-3-氯

甲基-6-甲基-吡啶的反应，制备为淡黄色固体的 7-(2-氯-6-甲基-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱， m/e ：368.2($C_{21}H_{22}ClN_3O$ 的 $M+1$ 计算值：368)。

实施例 60

类似于实施例 6，通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 3-溴甲基-2-氯-6-三氟甲基-吡啶的反应，制备由此离析出来作为游离碱的产品：为白色固体的 7-(2-氯-6-三氟甲基-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉。ISP 质谱， m/e ：422.2($C_{21}H_{19}ClF_3N_3O$ 的 $M+1$ 计算值：422)。

实施例 61

类似于实施例 6，通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 5-氯甲基-吡啶-2-腈的反应，制备为淡黄色固体的 5-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧甲基)-吡啶-2-腈盐酸盐。ISP 质谱， m/e ：345.4($C_{21}H_{20}N_4O$ 的 $M+1$ 计算值：345)。

实施例 62

类似于实施例 6，通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 2-氯-5-氯甲基-噻吩的反应，制备为白色固体的 7-(5-氯-噻吩-2-基甲氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱， m/e ：359.2($C_{19}H_{19}ClN_2OS$ 的 $M+1$ 计算值：359)。

实施例 63

类似于实施例 6，通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 3-氯甲基-噻吩的反应，制备为白色固体的 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-(噻吩-3-基甲氧基)-喹啉盐酸盐。ISP 质谱， m/e ：325.4($C_{19}H_{20}N_2OS$ 的 $M+1$ 计算值：325)。

实施例 64

类似于实施例 6，通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 4-溴苄腈的反应，制备由此离析出来作为游离碱的产品：为白色固体的 4-(2-甲基-4-

吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧基)-苄腈。ISP 质谱, m/e 330.5($C_{21}H_{19}N_3O$ 的 $M+1$ 计算值: 330)。

实施例 65

类似于实施例 6, 通过实施例 29 的产品(S)-4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-醇盐酸盐与 3-氯甲基-2-氟-吡啶盐酸盐的反应, 得到为白色固体的(S)-4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-7-(2-氟-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱, m/e : 382.4($C_{22}H_{24}FN_3O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 382)。

实施例 66

类似于实施例 6, 通过实施例 29 的产品(S)-4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-醇盐酸盐与 2-氯-3-氯甲基-吡啶盐酸盐的反应, 得到为淡黄色固体的(S)-7-(2-氯-吡啶-3-基甲氧基)-4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱, m/e : 398.4($C_{22}H_{24}ClN_3O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 398)。

实施例 67

类似于实施例 6, 通过实施例 29 的产品(S)-4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-醇盐酸盐与 3-氯甲基-吡啶盐酸盐的反应, 得到为淡褐色固体的(S)-4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-7-(吡啶-3-基甲氧基)-喹啉盐酸盐。ISP 质谱, m/e : 364.3($C_{22}H_{25}N_3O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 364)。

实施例 68

类似于实施例 6, 通过实施例 29 的产品(S)-4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-醇盐酸盐与 5-氯甲基-吡啶-2-腈的反应, 得到为灰白色固体的(S)-5-[4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-吡啶-2-腈盐酸盐。ISP 质谱, m/e : 389.3($C_{23}H_{24}N_2O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 389)。

实施例 69

类似于实施例 6, 通过实施例 40 的产品 4-氮杂环庚烷-1-基-2-甲基-喹啉-7-醇盐酸盐与 3-甲氧基苄基氯化物的反应, 得到为淡黄色固体的 4-

氮杂环庚烷-1-基-7-(3-甲氧基-苄氧基)-2-甲基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱, m/e : 377.4($C_{24}H_{28}N_2O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 377)。

实施例 70

类似于实施例 6, 通过实施例 40 的产品 4-氮杂环庚烷-1-基-2-甲基-喹啉-7-醇盐酸盐与 2-溴甲基-苄腈的反应, 得到为灰白色固体的 2-(4-氮杂环庚烷-1-基-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈盐酸盐。ISP 质谱, m/e : 372.3($C_{24}H_{25}N_3O$ 的 $M+1$ 计算值: 372)。

实施例 71

类似于实施例 6, 通过实施例 40 的产品 4-氮杂环庚烷-1-基-2-甲基-喹啉-7-醇盐酸盐与 3-氯苄基氯的反应, 得到为淡黄色固体的 4-氮杂环庚烷-1-基-7-(3-氯-苄氧基)-2-甲基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱, m/e : 381.3($C_{23}H_{25}ClN_2O$ 的 $M+1$ 计算值: 381)。

实施例 72

类似于实施例 6, 通过实施例 40 的产品 4-氮杂环庚烷-1-基-2-甲基-喹啉-7-醇盐酸盐与 4-氯苄基氯的反应, 得到为淡黄色固体的 4-氮杂环庚烷-1-基-7-(4-氯-苄氧基)-2-甲基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱, m/e : 381.3($C_{23}H_{25}ClN_2O$ 的 $M+1$ 计算值: 381)。

实施例 73

在氮气下, 于 60°C (油浴温度)加热在 0.44 ml(5 mmol)吗啉中 98.5 mg(0.25 mmol)实施例 56 的产品 7-(6-氯-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉盐酸盐的悬浮液 23 小时, 并且进一步于 100°C 加热 72 小时。冷却混合物至室温并且在 EtOAc 和水之间分配。分开有机层, 用水洗涤, 用乙酸镁干燥并且在真空下浓缩。将剩余物取出放入醚(20 ml)中, 通过过滤除去不溶性的物质, 并且用 0.1 ml 在 MeOH 中的 3 N HCl 处理滤出液。收集沉淀的固体, 与乙醚(5 ml)一起研磨, 通过抽吸滤出, 于高真空干燥, 然后施加到用 $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH(19:1:0.05)$ 作为洗脱液的硅胶

柱上。合并纯化的部份，并且于真空浓缩至少量的体积，然后通过加入几滴在 MeOH 中的 3 N HCl 而酸化。于真空将溶剂除去，得到为淡黄色固体的 23 mg(18%)所期望的 2-甲基-7-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基甲氧基)-4-吡咯烷-1-基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱， m/e : 405.5($C_{24}H_{28}N_4O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 405)。

实施例 74

于室温，用 36 mg(0.5 mmol)的吡咯烷处理在甲苯(4.5 ml)中的 98.5 mg(0.25 mmol)实施例 56 的产品 7-(6-氯-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉盐酸盐，16 mg(0.03 mmol)的 BINAP，2.8 mg(0.01 mmol)乙酸 Pd(II)和 99 mg(1 mmol)叔丁醇钠悬浮液，然后在氩气氛下，于回流下加热 4 小时。冷却反应混合物至室温，用二氯甲烷(10 ml)稀释，然后过滤。于真空浓缩滤出液，将剩余物与醚一起研磨，通过抽吸滤出，并且于高真空干燥，得到为白色固体的 88 mg(84%)的 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-(6-吡咯烷-1-基-吡啶-3-基甲氧基)-喹啉。ISP 质谱， m/e : 389.3($C_{24}H_{28}N_4O$ 的 $M+1$ 计算值: 389)。

实施例 75

于室温，用 123 μ l(0.75 mmol)的偶氮二羧酸二乙酯处理在 THF(4 ml)中的 114 mg(0.5 mmol)实施例 2 的产品 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇，71 mg(0.53 mmol)的 3-二甲氨基-2,2-二甲基-1-丙醇，196.7 mg(0.75 mmol)的三苯膦悬浮液，并且于室温搅拌 48 小时。通过过滤除去形成的沉淀物，于真空浓缩滤出液，并且将得到的油状剩余物施加到用 CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH (90:10:1)作为洗脱液的硅胶柱上。合并纯化的部份，并且在真空下浓缩。将剩余物取出放入醚中，通过抽吸滤出形成的结晶固体，并且于高真空干燥，得到为灰白色固体的 24 mg(23%)所期望的[2, 2-二甲基-3-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧基)-丙基]-二甲胺。ISP 质谱， m/e : 342.4($C_{21}H_{31}N_3O$ 的 $M+1$ 计算值: 342)。(通过浓缩母液并且收集为盐酸盐的产品得到进一步的物质，30 mg, 29%)。

实施例 76

类似于实施例 75, 通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 4-羟基-1-甲基哌啶的反应, 得到为黄色固体的 2-甲基-7-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-4-吡咯烷-1-基-喹啉。ISP 质谱, m/e : 326.5($C_{20}H_{27}N_3O$ 的 $M+1$ 计算值: 326)。

实施例 77

类似于实施例 75, 通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 3-羟基-四氢呋喃的反应, 得到为淡黄色固体的 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-7-(四氢呋喃-3-基氧基)-喹啉。ISP 质谱, m/e : 299.4($C_{18}H_{22}N_2O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 299)。

实施例 78

类似于实施例 75, 通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与(1-甲基-哌啶-4-基)-甲醇的反应, 并且通过对作为盐酸盐的产品的离析, 得到为白色固体的 2-甲基-7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-4-吡咯烷-1-基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱, m/e : 340.3($C_{21}H_{29}N_3O$ 的 $M+1$ 计算值: 340)。

实施例 79

类似于实施例 75, 通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 3-吗啉-4-基-丙-1-醇的反应, 并且通过对作为盐酸盐的产品的离析, 得到为灰白色固体的 2-甲基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-4-吡咯烷-1-基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱, m/e : 356.4($C_{21}H_{29}N_3O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 356)。

实施例 80

向 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇(797 mg, 3.49 mmol)在二甲基甲酰胺(13 mL)中的冷却的($0^{\circ}C$)溶液中加入氢化钠(在油中 ca. 60%, 168 mg, 4.19 mmol)。于 $0^{\circ}C$ 放置 30 分钟之后, 注入溴乙酸乙酯(0.5 mL, 4.50 mmol)。2 小时 30 分钟之后, 加入 $NaHCO_3$ 水溶液, 并且用二氯甲烷萃取水层。用盐水和水洗涤合并的有机层, 然后用硫酸钠干燥。过滤后, 于高真空除去溶剂。将褐色的油与乙醚一起研磨。过滤后, 于高真空干燥固体, 得到为淡褐色固体的 660 g(60.2%)的(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉

-7-基氧基)-乙酸乙酯。ISP 质谱, m/e : 315.4($C_{18}H_{22}N_2O_3$ 的 $M+1$ 计算值: 315.4)。

实施例 81

向在乙醇(10 mL)中的(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧基)-乙酸乙酯(613 mg, 1.95 mmol)冷(0°C)溶液中加入硼氢化钠(506 mg, 12.84 mmol)。于室温搅拌混合物 7 小时。小心地加入盐酸水溶液(12M, 1 mL)。过滤悬浮液, 并且用 MeOH 洗涤固体。用硫酸钠干燥溶液, 过滤并且于高真空除去溶剂, 得到为褐色油的 425 mg(80.0%)的 2-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧基)-乙醇。ISP 质谱, m/e : 273.4($C_{16}H_{20}N_2O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 273.4)。

实施例 82

向在二氯甲烷(20 mL)中的 2-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧基)-乙醇(425 mg, 1.56 mmol)的冷(0°C)溶液中加入三乙胺(0.9 mL, 6.49 mmol)和甲苯磺酰氯(1115 mg, 5.85 mmol)。于室温搅拌反应混合物 22 小时。加入 NaHCO_3 水溶液。分开后, 用盐水洗涤有机层。将褐色胶与乙醚一起研磨。过滤后, 于高真空干燥固体, 得到: 为淡黄色固体的 520 mg(78.1%)的甲苯-4-磺酸 2-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧基)-乙基酯。ISP 质谱, m/e : 427.5($C_{23}H_{26}N_2O_4S$ 的 $M+1$ 计算值: 427.5)。

实施例 83

类似于实施例 6, 通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 1-(2-吡啶基)-3-氯丙烷的反应, 制备得到为黄色粘性油的 2-甲基-7-(3-吡啶-2-基-丙氧基)-4-吡咯烷-1-基-喹啉。ISP 质谱, m/e : 348.5($C_{22}H_{25}N_3O$ 的 $M+1$ 计算值: 348.5)。

实施例 84

类似于实施例 1, 通过 7-苄氧基-4-氯-2-甲基-喹啉与吗啉的反应, 得到为蜡状黄色固体的 7-苄氧基-2-甲基-4-吗啉-4-基-喹啉。ISP 质谱, m/e :

335.3($C_{21}H_{22}N_2O_2$ 的 M+1 计算值: 335)。

实施例 85

类似于实施例 1, 通过 7-苄氧基-4-氯-2-甲基-喹啉与过量的(S)-3 羟基吡咯烷(2.5 摩尔-当量)在作为溶剂的 1-甲基-2-吡咯烷酮中于 100°C 的反应, 得到为淡褐色固体的(S)-1-(7-苄氧基-2-甲基-喹啉-4-基)-吡咯烷-3-醇。ISP 质谱, m/e: 335.4($C_{21}H_{22}N_2O_2$ 的 M+1 计算值: 335)。

实施例 86

类似于实施例 1, 通过 7-苄氧基-4-氯-2-甲基-喹啉与过量的(R)-3 羟基吡咯烷(2.5 摩尔-当量)在作为溶剂的 1-甲基-2-吡咯烷酮中于 100°C 的反应, 得到为淡褐色固体的(R)-1-(7-苄氧基-2-甲基-喹啉-4-基)-吡咯烷-3-醇。ISP 质谱, m/e: 335.3($C_{21}H_{22}N_2O_2$ 的 M+1 计算值: 335)。

实施例 87

类似于实施例 1, 通过 7-苄氧基-4-氯-2-甲基-喹啉与过量的(S)-2-(羟甲基)吡咯烷(2.5 摩尔-当量)在作为溶剂的 1-甲基-2-吡咯烷酮中于 100°C 的反应, 得到为灰白色固体的(S)-[1-(7-苄氧基-2-甲基-喹啉-4-基)-吡咯烷-2-基]-甲醇。ISP 质谱, m/e: 349.5($C_{22}H_{24}N_2O_2$ 的 M+1 计算值: 349)。

实施例 88

类似于实施例 1, 通过 7-苄氧基-4-氯-2-甲基-喹啉与过量的(S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷(2.5 摩尔-当量)在作为溶剂的 1-甲基-2-吡咯烷酮中于 100°C 的反应, 得到为橙色粘性油的(S)-7-苄氧基-4-(2-甲氧基甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉。ISP 质谱, m/e: 363.2($C_{23}H_{26}N_2O_2$ 的 M+1 计算值: 363)。

实施例 89

类似于实施例 2, 通过用在 MeOH 中的在活性炭上的 Pd(10%)氢化实施例 88 的产品(S)-7-苄氧基-4-(2-甲氧基甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹

啉，得到为黄色固体的(S)-4-(2-甲氧基甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-醇。ISP 质谱， m/e : 273.2($C_{16}H_{20}N_2O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 273)。

实施例 90

类似于实施例 6，通过实施例 89 的产品(S)-4-(2-甲氧基甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-醇与 2-氯-3-氯甲基-吡啶盐酸盐的反应，得到为淡黄色固体的(S)-7-(2-氯-吡啶-3-基甲氧基)-4-(2-甲氧基甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱， m/e : 398.4($C_{22}H_{24}ClN_3O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 398)。

实施例 91

类似于实施例 6，通过实施例 89 的产品(S)-4-(2-甲氧基甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-醇与 2-氟-3-氯甲基-吡啶盐酸盐的反应，得到为淡黄色固体的(S)-7-(2-氟-吡啶-3-基甲氧基)-4-(2-甲氧基甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱， m/e : 382.4($C_{22}H_{24}FN_3O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 382)。

实施例 92

类似于实施例 6，通过实施例 89 的产品(S)-4-(2-甲氧基甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-醇与环丙基甲基溴盐酸盐的反应，得到为淡黄色固体的(S)-7-环丙基甲氧基-4-(2-甲氧基甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱， m/e : 327.4($C_{22}H_{26}N_2O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 327)。

实施例 93

类似于实施例 2，通过用在 MeOH 中的在活性炭上的 Pd (10%)氢化实施例 87 的产品(S)-[1-(7-苄氧基-2-甲基-喹啉-4-基)-吡咯烷-2-基]-甲醇，得到为黄色固体的(S)-4-(2-羟甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-醇。ISP 质谱， m/e : 259.3($C_{15}H_{18}N_2O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 259)。

实施例 94

类似于实施例 6，通过实施例 93 的产品(S)-4-(2-羟甲基-吡咯烷-1-

基)-2-甲基-喹啉-7-醇与 2-氟-3-氯甲基-吡啶盐酸盐的反应, 得到为淡黄色固体的(S)-{1-[7-(2-氟-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-喹啉-4-基]-吡咯烷-2-基}-甲醇。ISP 质谱, m/e : 368.4($C_{21}H_{22}FN_3O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 368)。

实施例 95

类似于实施例 6, 通过实施例 93 的产品(S)-4-(2-羟甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-醇与 2-氯-3-氯甲基-吡啶盐酸盐的反应, 得到为淡黄色固体的(S)-{1-[7-(2-氯-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-喹啉-4-基]-吡咯烷-2-基}-甲醇。ISP 质谱, m/e : 384.3($C_{21}H_{22}ClN_3O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 384)。

实施例 96

类似于实施例 6, 通过实施例 93 的产品(S)-4-(2-羟甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-醇与 2-溴甲基-苄腈的反应, 得到为灰白色固体的(S)-2-[4-(2-羟甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈。ISP 质谱, m/e : 374.5($C_{23}H_{23}N_3O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 374)。

实施例 97

类似于实施例 6, 通过实施例 93 的产品(S)-4-(2-羟甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-醇与 3-氯甲基-吡啶的反应, 得到为淡黄色固体的(S)-{1-[2-甲基-7-(吡啶-3-基甲氧基)-喹啉-4-基]-吡咯烷-2-基}-甲醇。ISP 质谱, m/e : 350.5($C_{21}H_{23}N_3O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 350)。

实施例 98

类似于实施例 6, 通过实施例 93 的产品(S)-4-(2-羟甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-醇与 5-氯甲基-吡啶-2-腈反应, 得到为淡黄色固体的(S)-5-[4-(2-羟甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-吡啶-2-腈。ISP 质谱, m/e : 375.3($C_{22}H_{22}N_4O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 375)。

实施例 99

a) 在氩气气氛下, 于 80°C (油浴温度)加热 3.1 g(10.9 mmol)的 7-苄氧

基-4-氯-6-氟-2-甲基-喹啉和 18.1 ml(21.8 mmol)的吡咯烷的混合物 6 小时。于真空浓缩反应混合物，将剩余物取出放入二氯甲烷中，将其用水、饱和 NaCl 溶液洗涤，然后用硫酸镁干燥。于真空除去溶剂，通过用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100:0 至 90:10，超过 1 小时)作为洗脱液的硅胶快速色谱法纯化剩余物。合并纯化的部份并且于真空浓缩，得到为褐色晶体的 1.7 g(46.2%)的 7-苄氧基-6-氟-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉。ISP 质谱， m/e : 337.4($\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}$ 的 $M+1$ 计算值: 337)。

原料的制备:

b) 在氩气气氛下，用 163.2 g(0.44 mol)的碘化四丁铵处理溶解在二氯甲烷(1800 ml)中的 50 g(0.354 mol)的 4-氟-3-甲氧基-苯胺溶液，冷却至 -75°C ，用 860 ml 在二氯甲烷中的 1M BCl_3 处理超过 25 分钟的时间，同时保持反应溶液在 -75°C 和 -64°C 之间。搅拌溶液 15 分钟之后，将冷却浴除去，并且在氩气气氛下继续搅拌 24 小时。向在搅拌下的冰水(6 l)中倒入反应溶液，分开层，水层用二氯甲烷萃取两次(每次 1.5 l)。用水洗涤合并的有机层两层(每次 2 l)，并且丢弃。用固体 NaHCO_3 使合并的水层成碱性，用 NaCl 饱和，用 2.5 l 的乙醚萃取三次并且用 1.5 l 的 AcOEt 萃取两次。用硫酸镁干燥合并的有机层，并且于真空浓缩，得到为淡褐色晶体的 43.9 g(87.8%)的 4-氟-3-羟基-苯胺。熔点: $156-157^\circ\text{C}$

c)于氩气气氛下，用 76.7 g(0.68 mol)的叔丁醇钾分批处理在 DMF(1.3 l)中的 79 g(0.62 mol)的 4-氟-3-羟基-苯胺超过 15 分钟的时间，而将反应溶液的温度保持在室温和 28°C 之间。继续搅拌 15 分钟，然后滴加 79 ml(0.68 mol)的氯化苄，同时保持反应溶液的温度在室温和 30°C 之间。于室温搅拌 2 小时之后，向冰水(6 l)中倒入反应溶液，然后用醚(每次约 3 l)萃取三次。用盐水(1.5 l)洗涤合并的有机层，用硫酸镁干燥并且于真空除去溶剂。通过用二氯甲烷作为洗脱液的短硅胶柱色谱法纯化剩余物。合并纯化的部份并且于真空浓缩，得到为淡黄色晶体的 92.7 g(68.6%)所期望的 3-苄氧基-4-氟-苯胺。ISP 质谱， m/e : 218.2($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{FNO}$ 的 $M+1$ 计算值: 218.2)。

c)在分水漏斗的存在下，于回流下加热在 370 ml 的环己烷中的 92.7 g(0.43 mol)的 3-苄氧基-4-氟-苯胺，57 ml(0.45 mol)的乙酰乙酸乙酯和 0.81

g(4 mmol)的对-甲苯磺酸一水合物 3 小时。冷却反应混合物至室温，加入 AcOEt(1 l)和饱和 NaHCO_3 水溶液(0.5 l)，分开层，并且用 AcOEt(0.3 l)萃取有机层一次。用硫酸镁干燥合并的有机层，并且于真空浓缩，得到为黄-橙色晶体的 140 g(100%)所期望的 3-(3-苄氧基-4-氟-苯基氨基)-丁-2-烯酸乙酯。熔点：79°C-80°C。

d) 在氩气气氛下，向 400 ml 的于 250°C (金属浴温度)加热的道氏热载体 A 中滴加在道氏热载体 A(220 ml)中的 70.35 g(0.21 mol)的 3-(3-苄氧基-4-氟-苯基氨基)-丁-2-烯酸乙酯。于 250°C(浴温)进一步搅拌溶液 15 分钟，冷却至室温，并且在搅拌下加入正己烷，由此形成淡褐色固体，其通过过滤收集，并且用正己烷洗涤 4 次。然后与乙醚一起研磨固体，通过抽吸收集，用乙醚洗涤三次，然后于高真空干燥，得到为淡褐色固体的 33.9 g(57%)所期望的 7-苄氧基-6-氟-2-甲基-1H-喹啉-4-酮。ISP 质谱， m/e : 284.1($\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FNO}_2$ 的 $M+1$ 计算值: 284)。

e) 于回流下加热在 220 ml(2.39 mol)的 POCl_3 中的 67.8 g(0.239 mol)7-苄氧基-6-氟-2-甲基-1H-喹啉-4-酮 90 分钟。冷却反应混合物至室温，并且于真空除去溶剂。在冰水(1.5 l)和二氯甲烷 (1 l) 之间分配剩余物，并且在搅拌下缓慢地加入 250 ml 的浓氨以调节水层至 pH 9。分开层，用二氯甲烷萃取水层两次(每次 500 ml)，用盐水洗涤合并的有机层，用硫酸镁干燥，然后于真空浓缩，得到为灰白色固体的 71.5 g(86.83%)所期望的 7-苄氧基-4-氯-6-氟-2-甲基-喹啉。熔点：110°C-111°C。

实施例 100

用 0.375 g 在活性炭上的钨(10%)处理溶解在 40 ml 的 MeOH 中的 1.5 g(4.46 mmol)实施例 99 的产品 7-苄氧基-6-氟-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉溶液，然后于室温氢化 1.5 小时，直到 HPLC 分析显示反应完成为止。将催化剂滤掉，并且于真空下浓缩溶液。将剩余物与 AcOEt 一起研磨，通过过滤收集，并且于高真空干燥，得到为黄色固体的 1.02 g(92.8%)6-氟-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇。ISP 质谱， m/e : 247.3($\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}$ 的 $M+1$ 计算值: 247)。

实施例 101

类似于实施例 6，通过实施例 100 的产品 6-氟-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 4-溴甲基苄腈的反应，制备由此离析出来作为游离碱的产品：为灰白色固体的 4-(6-氟-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈。ISP 质谱， m/e : 362.2($C_{22}H_{20}FN_3O$ 的 $M+1$ 计算值: 362)。

实施例 102

类似于实施例 6，通过实施例 100 的产品 6-氟-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 3-溴甲基吡啶盐酸盐的反应，制备由此离析出来作为游离碱的产品：为褐色固体的 6-氟-2-甲基-7-(吡啶-3-基甲氧基)-4-吡咯烷-1-基-喹啉。ISP 质谱， m/e : 338.2($C_{20}H_{20}FN_3O$ 的 $M+1$ 计算值: 338)。

实施例 103

类似于实施例 6，通过实施例 100 的产品 6-氟-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 3-氯甲基 2-氟-吡啶盐酸盐的反应，制备由此离析出来作为游离碱的产品：为褐色固体的 6-氟-7-(2-氟-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉。ISP 质谱， m/e : 356.4($C_{20}H_{19}F_2N_3O$ 的 $M+1$ 计算值: 356)。

实施例 104

类似于实施例 6，通过实施例 100 的产品 6-氟-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 2-氯-3-氯甲基-吡啶盐酸盐的反应，制备由此离析出来作为游离碱的产品：为淡褐色固体的 7-(2-氯-吡啶-3-基甲氧基)-6-氟-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉。ISP 质谱， m/e : 372.3($C_{20}H_{19}ClFN_3O$ 的 $M+1$ 计算值: 372)。

实施例 105

类似于实施例 6，通过实施例 100 的产品 6-氟-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 3-氯甲基-2-甲基-吡啶盐酸盐的反应，制备由此离析出来作为游离碱的产品：为淡黄色固体的 6-氟-2-甲基-7-(2-甲基-吡啶-3-基甲氧基)-4-吡咯烷-1-基-喹啉。ISP 质谱， m/e : 352.4($C_{21}H_{22}FN_3O$ 的 $M+1$ 计算

值: 352)。

实施例 106

类似于实施例 6, 通过实施例 100 的产品 6-氟-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 3-氯甲基苄腈的反应, 制备由此离析出来作为游离碱的产品: 为灰白色固体的 3-(6-氟-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈。ISP 质谱, m/e : 362.2($C_{22}H_{20}FN_3O$ 的 $M+1$ 计算值: 362)。

实施例 107

类似于实施例 6, 通过实施例 100 的产品 6-氟-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 2-溴甲基苄腈的反应, 制备由此离析出来作为游离碱的产品: 为淡褐色固体的 2-(6-氟-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈。ISP 质谱, m/e : 362.2($C_{22}H_{20}FN_3O$ 的 $M+1$ 计算值: 362)。

实施例 108

类似于实施例 6, 通过实施例 100 的产品 6-氟-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与环丙基甲基溴的反应, 制备为黄色固体的 7-环丙基甲氧基-6-氟-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉盐酸盐。ISP 质谱, m/e : 301.3($C_{18}H_{21}FN_2O$ 的 $M+1$ 计算值: 301)。

实施例 109

类似于实施例 6, 通过实施例 100 的产品 6-氟-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-醇与 5-氯甲基-吡啶-2-腈的反应, 制备由此离析出来作为游离碱的产品: 为淡灰色固体的 5-(6-氟-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧甲基)-吡啶-2-腈。ISP 质谱, m/e : 363.2($C_{21}H_{19}FN_4O$ 的 $M+1$ 计算值: 363)。

实施例 110

在氮气气氛下, 于室温用 1.42 g(12.4 mmol)的叔丁醇钾处理在 THF(275 ml)中的 3.2 g(9.5 mmol)实施例 86 的产品(R)-1-(7-苄氧基-2-甲基-喹啉-4-基)-吡咯烷-3-醇悬浮液。于室温搅拌悬浮液 20 分钟, 然后加入 0.72

ml(11.4 mmol)的甲基碘。进一步搅拌 25 分钟之后,加入 0.284 g(2.48 mmol)的叔丁醇钾,接着加入 0.144 ml(2.28 mol)的甲基碘(10 分钟之后)以完成反应。继续搅拌 20 分钟,然后于真空浓缩反应混合物,并且在水和 AcOEt 之间分配剩余物。分开层,用 AcOEt 萃取水层一次,用盐水洗涤合并的有机层,用硫酸镁干燥,并且于真空浓缩,得到为橙色粘性油的 3.33 g(94.5%)(R)-7-苄氧基-4-(3-甲氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉。ISP 质谱, m/e : 349.5($C_{22}H_{24}FN_2O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 349)。

实施例 111

类似于实施例 110,通过实施例 85 的产品(S)-1-(7-苄氧基-2-甲基-喹啉-4-基)-吡咯烷-3-醇与 2-溴乙基甲基醚的反应,制备为橙色粘性油的(S)-7-苄氧基-4-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-吡咯烷-1-基]-2-甲基-喹啉。ISP 质谱, m/e : 393.4($C_{24}H_{28}N_2O_3$ 的 $M+1$ 计算值: 393)。

实施例 112

类似于实施例 110,通过实施例 85 的产品(S)-1-(7-苄氧基-2-甲基-喹啉-4-基)-吡咯烷-3-醇与甲基碘的反应,制备为黄色粘性油的(S)-7-苄氧基-4-(3-甲氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉。ISP 质谱, m/e : 349.3($C_{22}H_{24}N_2O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 349)。

实施例 113

类似于实施例 110,通过实施例 85 的产品(S)-1-(7-苄氧基-2-甲基-喹啉-4-基)-吡咯烷-3-醇与环丙基溴的反应,制备为橙色粘性油的(S)-7-苄氧基-4-(3-环丙基甲氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉。ISP 质谱, m/e : 389.2($C_{25}H_{28}N_2O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 389)。

实施例 114

类似于实施例 110,通过实施例 85 的产品(S)-1-(7-苄氧基-2-甲基-喹啉-4-基)-吡咯烷-3-醇与甲苯-4-磺酸 3-甲氧基-丙基酯的反应,制备为黄色粘性油的(S)-7-苄氧基-4-[3-(3-甲氧基-丙氧基)-吡咯烷-1-基]-2-甲基-喹

啉。ISP 质谱, m/e : 407.3($C_{25}H_{30}N_2O_3$ 的 $M+1$ 计算值: 407)。

实施例 115

类似于实施例 110, 通过实施例 85 的产品(S)-1-(7-苄氧基-2-甲基-喹啉-4-基)-吡咯烷-3-醇与 2-(2-溴-乙氧基)-四氢-吡喃的反应, 制备为黄色粘性油的 7-苄氧基-2-甲基-4-[(3S)-3-[2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-吡咯烷-1-基]-喹啉。ISP 质谱, m/e : 363.4($C_{28}H_{34}N_2O_4$ 的 $M+1$ 计算值: 463)。

实施例 116

类似于实施例 2, 通过用在 MeOH 中的在活性炭上的 Pd(10%)氢化实施例 111 的产品(S)-7-苄氧基-4-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-吡咯烷-1-基]-2-甲基-喹啉, 得到为黄色固体的(S)-4-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-吡咯烷-1-基]-2-甲基-喹啉-7-醇。ISP 质谱, m/e : 303.4($C_{17}H_{22}N_2O_3$ 的 $M+1$ 计算值: 303)。

实施例 117

类似于实施例 2, 通过用在 MeOH 中的在活性炭上的 Pd(10%)氢化实施例 112 的产品(S)-7-苄氧基-4-(3-甲氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉, 得到为黄色固体的(S)-4-(3-甲氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-醇。ISP 质谱, m/e : 259.2($C_{15}H_{18}N_2O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 259)。

实施例 118

类似于实施例 2, 通过用在 MeOH 中的在活性炭上的 Pd(10%)氢化实施例 113 的产品(S)-7-苄氧基-4-(3-环丙基甲氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉, 得到为黄色固体的(S)-4-(3-环丙基甲氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-醇。ISP 质谱, m/e : 299.3($C_{18}H_{22}N_2O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 299)。

实施例 119

类似于实施例 2, 通过用在 MeOH 中的在活性炭上的 Pd(10%)氢化实施例 114 的产品(S)-7-苄氧基-4-[3-(3-甲氧基-丙氧基)-吡咯烷-1-基]-2-甲基-喹啉, 得到为黄色固体的(S)-4-[3-(3-甲氧基-丙氧基)-吡咯烷-1-基]-2-

甲基-喹啉-7-醇。ISP 质谱, m/e : 317($C_{18}H_{24}N_2O_3$ 的 $M+1$ 计算值: 317)。

实施例 120

类似于实施例 2, 通过用在 MeOH 中的在活性炭上的 Pd(10%)氢化实施例 115 的产品 7-苄氧基-2-甲基-4-[(3S)-3-[2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-吡咯烷-1-基]-喹啉, 得到为黄色固体的 2-甲基-4-[(3S)-3-[2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-吡咯烷-1-基]-喹啉-7-醇。ISP 质谱, m/e : 373.43($C_{21}H_{28}N_2O_4$ 的 $M+1$ 计算值: 373)。

实施例 121

类似于实施例 6, 通过实施例 116 的产品(S)-4-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-吡咯烷-1-基]-2-甲基-喹啉-7-醇与 4-溴甲基苄腈的反应, 得到为淡黄色固体的(S)-4-{4-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-吡咯烷-1-基]-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基}-苄腈盐酸盐。ISP 质谱, m/e : 418.4($C_{25}H_{27}N_3O_3$ 的 $M+1$ 计算值: 418.4)。

实施例 122

类似于实施例 6, 通过实施例 117 的产品(S)-4-(3-甲氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-醇与 4-溴甲基苄腈的反应, 得到为淡黄色固体的(S)-4-[4-(3-甲氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈盐酸盐。ISP 质谱, m/e : 374.4($C_{23}H_{23}N_3O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 374)。

实施例 123

类似于实施例 6, 通过实施例 118 的产品(S)-4-(3-环丙基甲氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-醇与 4-溴甲基苄腈的反应, 得到为灰白色固体的(S)-4-[4-(3-环丙基甲氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈盐酸盐。ISP 质谱, m/e : 414.4($C_{26}H_{27}N_3O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 414)。

实施例 124

类似于实施例 6, 通过实施例 119 的产品(S)-4-[3-(3-甲氧基-丙氧基)-吡咯烷-1-基]-2-甲基-喹啉-7-醇与 4-溴甲基苄腈的反应, 得到为灰白色固

体的(S)-4-{4-[3-(3-甲氧基-丙氧基)-吡咯烷-1-基]-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基}-苄腈盐酸盐。ISP 质谱, m/e : 432.5($C_{26}H_{29}N_3O_3$ 的 $M+1$ 计算值: 432)。

实施例 125

类似于实施例 6, 通过实施例 120 的产品 2-甲基-4-[(3S)-3-[2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-吡咯烷-1-基]-喹啉-7-醇与 4-溴甲基苄腈的反应, 并且接着断裂 THP 醚保护基, 由此离析出来作为游离碱的产品, 得到为白黄色固体的(S)-4-{4-[3-(2-羟基-乙氧基)-吡咯烷-1-基]-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基}-苄腈。ISP 质谱, m/e : 405.3($C_{24}H_{25}N_3O_3$ 的 $M+1$ 计算值: 403)。

实施例 126

类似于实施例 99, 通过 7-苄氧基-4-氯-6-氟-2-甲基-喹啉与过量的(S)-2-(羟甲基)吡咯烷(2.5 摩尔-当量)在作为溶剂的 1-甲基-2-吡咯烷酮中于 100°C 的反应, 得到为淡褐色固体的(S)-[1-(7-苄氧基-6-氟-2-甲基-喹啉-4-基)-吡咯烷-2-基]-甲醇。ISP 质谱, m/e : 367.3($C_{22}H_{23}FN_2O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 367)。

实施例 127

类似于实施例 100, 通过用在 MeOH 中的在活性炭上的 Pd(10%)氢化实施例 126 的产品(S)-[1-(7-苄氧基-6-氟-2-甲基-喹啉-4-基)-吡咯烷-2-基]-甲醇, 得到为淡褐色固体的(S)-6-氟-4-(2-羟甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-醇。ISP 质谱, m/e : 277.3($C_{15}H_{17}FN_2O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 277)。

实施例 128

类似于实施例 6, 通过实施例 127 的产品(S)-6-氟-4-(2-羟甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-醇与 4-溴甲基苄腈的反应, 由此离析出来作为游离碱的产品, 得到为淡灰色固体的(S)-4-[6-氟-4-(2-羟甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈。ISP 质谱, m/e : 392.3($C_{23}H_{22}FN_3O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 392)。

实施例 129

类似于实施例 6，通过实施例 127 的产品(S)-6-氟-4-(2-羟甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-醇与 5-氯甲基-吡啶-2-腈的反应，由此离析出来作为游离碱的产品，得到为灰色固体的(S)-5-[6-氟-4-(2-羟甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-吡啶-2-腈。ISP 质谱， m/e : 393.3($C_{22}H_{21}FN_4O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 393)。

实施例 130

在氮气气氛下，于 100°C(油浴温度)加热在 1-甲基-2-吡咯烷(25 ml)中的 1.42 g(4.6 mmol)的 4-(4-氯-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈和 1.11 g(12.5 mmol)的(S)-3-羟基吡咯烷的溶液 23 小时。于高真空浓缩反应混合物，将剩余物取出放入二氯甲烷中，将其用水、饱和 NaCl 溶液洗涤，然后用硫酸镁干燥。于真空除去溶剂，将剩余物与 MeOH 一起研磨，通过抽吸滤出，相继用 MeOH 和乙醚洗涤，然后于高真空干燥，得到为褐色固体的 1.45 g(83.86%)的(S)-4-[4-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈。ISP 质谱， m/e : 360.2($C_{22}H_{21}N_3O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 360.2)。

原料的制备:

b) 用 1 g 在活性炭上的钯(10%)处理溶解于 270 ml 的 MeOH 中的 3 g(10.5 mmol)实施例 1 c)的产品 7-苄氧基-2-甲基-喹啉-4-醇溶液，然后于室温下氢化 1 小时，直到 HPLC 分析显示反应完成为止。将催化剂滤掉，用 MeOH 洗涤，并于真空浓缩溶液。将剩余物与乙醚一起研磨，通过过滤收集，并且于高真空干燥，得到为灰白色固体的 2.05 g(98.6%)2-甲基-喹啉-4,7-二醇。ISP 质谱， m/e : 176.2($C_{10}H_9NO_2$ 的 $M+1$ 计算值: 176)。

c) 在氮气气氛下，于室温搅拌在 100 ml 的 DMF 中的 2.05 g(10.4 mmol)的 2-甲基-喹啉-4,7-二醇，1.72 g(12.5 mmol)的碳酸钾和 2.1 g(12.5 mmol)的 4-(溴甲基)-苄腈混合物 4 小时，直到根据 HPLC 分析显示反应完成为止。将反应混合物冷却至室温，并且倒入 EtOAc/水(300 ml/400 ml)中。通过抽吸滤出沉淀的产品，用水、AcOEt 和乙醚洗涤，并且于高真空干燥，得到为白色固体的 2.23 g(73%)的 4-(4-羟基-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈。ISP 质谱， m/e : 291.4($C_{18}H_{14}N_2O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 291)。

d) 于 130°C (油浴温度)加热在 14.2 ml(151.7 mmol)的 POCl_3 中的 2.22 g(7.6 mmol)的 4-(4-羟基-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈 1 小时 50 分钟,直到根据 TLC 分析显示反应完成为止。将反应混合物冷却至室温,并且于真空除去溶剂。将剩余物取出放入冰水中,并且搅拌 15 分钟。用浓 NH_4OH 调节 pH 至 pH 9-10 之间的值,并且继续搅拌 2 小时。通过抽吸滤出沉淀的褐色固体,用水洗涤,并且接着于高真空干燥。得到为黄色固体的 2.38 g(100%)的 4-(4-氯-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈。ISP 质谱, m/e : 209($\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$ 的 $M+1$ 计算值: 309)。

实施例 131

类似于实施例 130, 通过实施例 130 d)的产品 4-(4-氯-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈与(R)-3-羟基吡咯烷的反应, 得到为褐色固体的(R)-4-[4-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈。ISP 质谱, m/e : 360.3($\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ 的 $M+1$ 计算值: 360)。

实施例 132

类似于实施例 130, 通过实施例 130 d)的产品 4-(4-氯-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈与(R,S)-2-甲基吡咯烷的反应, 得到为米色固体的(R,S)-4-[2-甲基-4-(2-甲基-吡咯烷-1-基)-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈。ISP 质谱, m/e : 358.2($\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$ 的 $M+1$ 计算值: 358)。

实施例 133

类似于实施例 130, 通过实施例 130 d)的产品 4-(4-氯-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈与(S)-2-(羟甲基)吡咯烷的反应, 得到为淡黄色固体的(S)-4-[4-(2-羟甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈。ISP 质谱, m/e : 374.4($\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ 的 $M+1$ 计算值: 374)。

实施例 134

类似于实施例 130, 通过实施例 130 d)的产品 4-(4-氯-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈与(R)-2-(羟甲基)吡咯烷的反应, 得到: 为淡黄色固体的

(R)-4-[4-(2-羟甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈。ISP 质谱, m/e : 374.4($C_{23}H_{23}N_3O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 374)。

实施例 135

类似于实施例 130, 通过实施例 130 d)的产品 4-(4-氯-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈与(R)-3-(二甲氨基)吡咯烷的反应, 得到为淡褐色固体的(R)-4-[4-(3-二甲氨基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈。ISP 质谱, m/e : 387.3($C_{24}H_{26}N_4O$ 的 $M+1$ 计算值: 387)。

实施例 136

类似于实施例 130, 通过实施例 130 d)的产品 4-(4-氯-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈与(S)-3-(二甲氨基)吡咯烷的反应, 得到为淡褐色固体的(S)-4-[4-(3-二甲氨基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈。ISP 质谱, m/e : 387.3($C_{24}H_{26}N_4O$ 的 $M+1$ 计算值: 387)。

实施例 137

类似于实施例 130, 通过实施例 130 d)的产品 4-(4-氯-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈与(R)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷的反应, 得到为淡褐色固体的(R)-4-[4-(2-甲氧基甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈。ISP 质谱, m/e : 388.3($C_{24}H_{25}N_3O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 388)。

实施例 138

类似于实施例 130, 通过实施例 130 d)的产品 4-(4-氯-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈与(S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷的反应, 得到为淡褐色固体的(S)-4-[4-(2-甲氧基甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈。ISP 质谱, m/e : 388.3($C_{24}H_{25}N_3O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 388)。

实施例 139

类似于实施例 130, 通过实施例 130 d)的产品 4-(4-氯-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈与(R,S)-2-异丙基-吡咯烷的反应, 得到为淡黄色固体的

(R,S)-4-[4-(2-异丙基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈盐酸盐。ISP 质谱, m/e : 386.4($C_{25}H_{27}N_3O$ 的 $M+1$ 计算值: 386)。

实施例 140

类似于实施例 130, 通过实施例 130 d)的产品 4-(4-氯-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈与(S)-脯氨酸甲酯的反应, 得到为白色固体的(S)-1-[7-(4-氰基-苄氧基)-2-甲基-喹啉-4-基]-吡咯烷-2-羧酸甲酯。ISP 质谱, m/e : 402.5($C_{24}H_{23}N_3O_3$ 的 $M+1$ 计算值: 402)。

实施例 141

类似于实施例 130, 通过实施例 130 d)的产品 4-(4-氯-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈与(R)-3-(甲氨基)吡咯烷的反应, 得到为黄色泡沫的(R)-4-[2-甲基-4-(3-甲氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈。ISP 质谱, m/e : 373.4($C_{23}H_{24}N_4O$ 的 $M+1$ 计算值: 373)。

实施例 142

类似于实施例 130, 通过实施例 130 d)的产品 4-(4-氯-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈与(S)-3-(甲氨基)吡咯烷的反应, 得到为褐色泡沫的(S)-4-[2-甲基-4-(3-甲氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈。ISP 质谱, m/e : 373.4($C_{23}H_{24}N_4O$ 的 $M+1$ 计算值: 373)。

实施例 143

类似于实施例 130, 通过实施例 130 d)的产品 4-(4-氯-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈与哌啶的反应, 得到为黄色固体的 4-(2-甲基-4-哌啶-1-基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈盐酸盐。ISP 质谱, m/e : 358.3($C_{23}H_{23}N_3O$ 的 $M+1$ 计算值: 358)。

实施例 144

类似于实施例 130, 通过实施例 130 d)的产品 4-(4-氯-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈与吗啉的反应, 得到为淡黄色固体的 4-(2-甲基-4-吗啉-4-

基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈盐酸盐。ISP 质谱, m/e : 360.3($C_{22}H_{21}N_3O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 360)。

实施例 145

类似于实施例 130, 通过实施例 130 d)的产品 4-(4-氯-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈与(R,S)-3-(二乙氨基)吡咯烷的反应, 得到为淡褐色固体的(R,S)-4-[4-(3-二乙氨基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈盐酸盐。ISP 质谱, m/e : 415.4($C_{22}H_{21}N_3O_2$ 的 $M+1$ 计算值: 415)。

实施例 146

类似于实施例 130, 通过实施例 130 d)的产品 4-(4-氯-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈与(R,S)-2-(吡咯烷-3-基)-吡啶的反应, 得到为褐色固体的(R,S)-4-[2-甲基-4-(3-吡啶-2-基-吡咯烷-1-基)-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈盐酸盐。ISP 质谱, m/e : 421.4($C_{27}H_{24}N_4O$ 的 $M+1$ 计算值: 421)。

实施例 147

类似于实施例 130, 通过实施例 130 d)的产品 4-(4-氯-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈与(R,S)-4-(吡咯烷-3-基)-吡啶的反应, 得到为白色固体的(R,S)-4-[2-甲基-4-(3-吡啶-4-基-吡咯烷-1-基)-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈。ISP 质谱, m/e : 421.4($C_{27}H_{24}N_4O$ 的 $M+1$ 计算值: 421)。

实施例 148

类似于实施例 130, 通过实施例 130 d)的产品 4-(4-氯-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈与(S)-1-(2-吡咯烷基甲基)吡咯烷的反应, 得到为褐色固体的(S)-4-[2-甲基-4-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈盐酸盐。ISP 质谱, m/e : 427.6($C_{27}H_{30}N_4O$ 的 $M+1$ 计算值: 427)。

实施例 149

类似于实施例 130, 通过实施例 130 d)的产品 4-(4-氯-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈与(R,S)-3-(甲基磺酰基)-吡咯烷的反应, 得到: 为淡褐色

固体的(R,S)-4-[4-(3-甲基磺酰基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈盐酸盐。ISP 质谱, m/e: 422.4(C₂₃H₂₃N₃O₃S 的 M+1 计算值: 422)。

实施例 150

类似于实施例 130, 通过实施例 130 d)的产品 4-(4-氯-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈与(R,S)-3-甲基-哌啶的反应, 得到为淡黄色固体的(R,S)-4-[2-甲基-4-(3-甲基-哌啶-1-基)-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈盐酸盐。ISP 质谱, m/e: 372.4(C₂₄H₂₅N₃O 的 M+1 计算值: 372)。

实施例 151

类似于实施例 130, 通过实施例 130 d)的产品 4-(4-氯-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈与 1,4-二氧杂-8-氮杂螺{4.5}癸烷的反应, 得到为淡黄色固体的 4-[4-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈。ISP 质谱, m/e: 416.4(C₂₅H₂₅N₃O₃ 的 M+1 计算值: 416)。

实施例 152

类似于实施例 130, 通过实施例 130 d)的产品 4-(4-氯-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基)-苄腈与(R,S)-3-(羟甲基)哌啶的反应, 得到为淡黄色固体的(R,S)-4-[4-(3-羟甲基-哌啶-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧甲基]-苄腈。ISP 质谱, m/e: 388.3(C₂₄H₂₅N₃O₂ 的 M+1 计算值: 388)。

实施例 A

可以以已知的方法将式 I 化合物本身作为生产下面组成的片剂的活性成分使用:

每片片剂

活性成分	200mg
微晶纤维素	155mg
玉米淀粉	25mg

滑石	25mg
羟丙基甲基纤维素	<u>20mg</u>
	<u>425mg</u>

实施例 B

可以以已知的方法将式 I 化合物本身作为生产下面组成的胶囊的活性成分使用：

	<u>每粒胶囊</u>
活性成分	100.0mg
玉米淀粉	20.0mg
乳糖	95.0mg
滑石	4.5mg
硬脂酸镁	<u>0.5mg</u>
	<u>220.0mg</u>