

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-508357

(P2004-508357A)

(43) 公表日 平成16年3月18日(2004.3.18)

(51) Int.Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

C O 7 D 215/42

C O 7 D 215/42

4 C O 3 1

A 6 1 K 31/365

A 6 1 K 31/365

4 C O 6 3

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 K 31/4709

4 C O 8 4

A 6 1 K 31/4725

A 6 1 K 31/4725

4 C O 8 6

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/506

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 110 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-525110 (P2002-525110)

(86) (22) 出願日 平成13年8月30日 (2001.8.30)

(85) 翻訳文提出日 平成15年3月6日 (2003.3.6)

(86) 国際出願番号 PCT/EP2001/010014

(87) 国際公開番号 W02002/020488

(87) 国際公開日 平成14年3月14日 (2002.3.14)

(31) 優先権主張番号 00119262.4

(32) 優先日 平成12年9月6日 (2000.9.6)

(33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 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-4070バーゼル・
グレンツアーヘルストラッセ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 ブロイ, フォルカー

ドイツ国、79418 シュリーニング、
レオンハルト-ミュラー-シュトラッセ
9ア

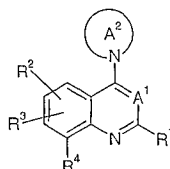
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キノリンおよびキナゾリン誘導体

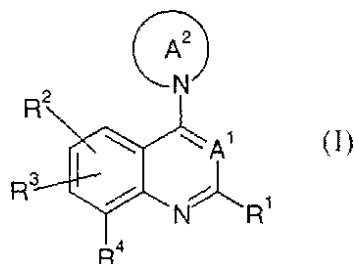
(57) 【要約】

式 I :

【化 2 2】



I



(I)

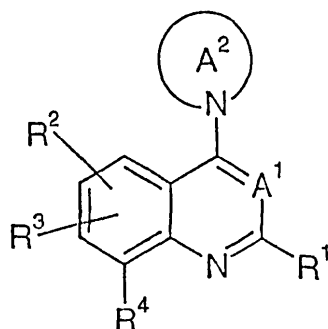
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 A^1 および A^2 は請求項1に記載のとおりである)で示される化合物、ならびにそれらの薬学的に使用できる塩、溶媒和物およびエステルを、関節炎、心血管疾患、糖尿病、腎不全、摂食障害および肥満の予防または治療に、医薬品の形態で使用する事ができる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



I

10

20

30

40

50

(式中、

R^1 は、アルキル、シクロアルキル、アラルキルまたはトリフルオロアルキルであり、
 R^2 は、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、トリフルオロアルキル、
 ジフルオロアルコキシまたはトリフルオロアルコキシであり、

R^3 は、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^4 は水素であり、

R^5 は、水素、アルキルまたはアラルキルであり、

R^6 および R^7 は、それぞれ独立に水素またはアルキルであり、

A^1 は、CH または N であり、

A^2 は、場合によりアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコキシアルコキシ、ヒドロシアルコキシ、 $-COOR^5$ または $-CONR^6R^7$ で置換された 4 ~ 10 員の複素環式環である) で示される化合物、あるいはそれらの薬学的に使用し得る塩、溶媒和物またはエステル。

【請求項 2】

R^2 が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 がアルキルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 がメチルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^3 が、キノリン環またはキナゾリン環の 7 位に結合している、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

A^1 が CH である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

A^1 が N である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

R^3 が、非置換のフェニル、チオフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、1H-インドリル、ベンゾフリル、ベンゾチオフェニルまたはナフチルであるか、または R^3 が、ハロゲン、トリフルオロメチル、アミノ、アルコキシ、メチレンジオキシ、アルキルカルボニル、シアノ、アルキル、ニトロ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アルキルスルファニル、アルケニル、アルコシカルボニル、アリーロキシ、アルコシカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノおよびアミノカルボニルからそれぞれ独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されたフェニル、チオフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、1H-

インドリル、ベンゾフリル、ベンゾチオフェニルまたはナフチルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

R³ が、非置換のチオフェニル、ピリジニルまたはナフチルであるか、または R³ が、ハロゲン、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルキルカルボニル、シアノおよびヒドロキシからそれぞれ独立に選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されたフェニルまたはチオフェニルである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

A² が、場合によりアルキルで置換された 4 ~ 10 員の複素環式環である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 11】

A² が、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリンまたはアゼパン環であり、これらの環が場合によりアルキルで置換されている、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

7 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン;
2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 7 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - キノリン;

1 - {4 - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - フェニル} - エタノン;

20

7 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン;

2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 7 - チオフェン - 2 - イル - キノリン;

2 - メチル - 7 - ピリジン - 3 - イル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン;

2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - 7 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - キノリン;

5 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - キノリン;

4 - アゼパン - 1 - イル - 2 - メチル - 7 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - キノリン;

2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 7 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - キナゾリン;

30

7 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キナゾリン;

4 - アゼパン - 1 - イル - 2 - メチル - 7 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - キナゾリン;

3 - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キナゾリン - 7 - イル) - ベンゾニトリル;

1 - {3 - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キナゾリン - 7 - イル) - フェニル} - エタノン;

7 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン;

1 - {5 - (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} - エタノン;

40

7 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン;

2 - メトキシ - 4 - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - フェノール;

7 - (3, 5 - ジクロロ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン及び

2 - メチル - 7 - ナфтаレン - 2 - イル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンから選択される、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

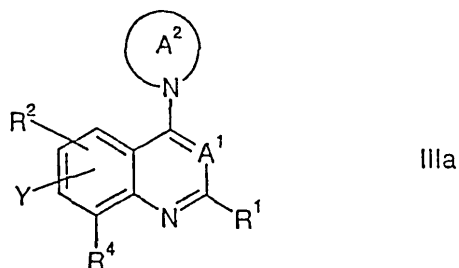
【請求項 13】

50

請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物の調製方法であって、以下の反応：

a) 式 I I I a：

【化 2】



10

の化合物を、式 I I a：

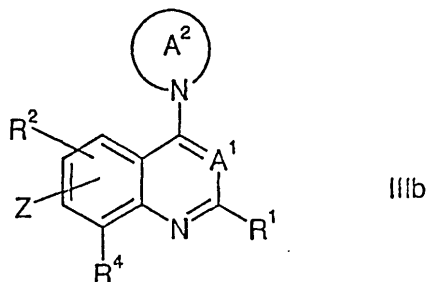
【化 3】



の化合物の存在下で反応させること、または

b) 式 I I I b：

【化 4】



20

の化合物を、式 I I b：

【化 5】



30

化合物の存在下で反応させること

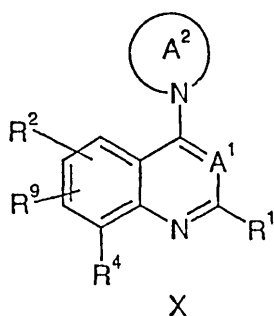
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 A^1 および A^2 は請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の通りであり、 Y および Z は遷移金属触媒クロスカップリング反応で使用するすることができる置換基である)

の 1 つを含む方法。

【請求項 14】

式 X：

【化 6】



40

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 A^1 および A^2 は、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の通りであり、 R^9 はヨウ素、臭素、塩素、メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ、フェニルスルホニルオキシまたは p - トシルスルホニルオキシである

50

）で示される化合物。

【請求項 15】

治療的に活性な物質として使用するための、請求項 1 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 16】

N P Y 受容体に関連した障害によって引き起こされる病気を予防および治療するための薬物を製造するための、請求項 1 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 17】

請求項 1 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物および治療的に不活性な担体を含有する医薬組成物。

10

【請求項 18】

関節炎、心血管疾患、糖尿病、腎不全、摂食障害および肥満を治療および予防するための薬物を製造するための、請求項 1 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 19】

請求項 13 に従って製造される、請求項 1 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 20】

関節炎、心血管疾患、糖尿病、腎不全、摂食障害および肥満を治療および予防する方法であって、請求項 1 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物の有効量を投与することを含む方法。

【請求項 21】

請求項 1 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物の治療有効量およびリパーゼインヒビターの治療有効量をヒトに投与することを含む、肥満の処置を必要としているヒトの肥満を処置する方法。

20

【請求項 22】

前記リパーゼインヒビターがオルリスタットである、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

同時投与、別々の投与または逐次投与向けの、請求項 21 または 22 に記載の方法。

【請求項 24】

リパーゼインヒビターによる処置も受けている患者の肥満を治療および予防するための医薬の製造における、請求項 1 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

30

【請求項 25】

リパーゼインヒビターがオルリスタットである、請求項 24 に記載の使用。

【請求項 26】

リパーゼインヒビターの治療有効量をさらに含む、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

リパーゼインヒビターがオルリスタットである、請求項 26 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

上文に記載の本発明。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、神経ペプチド Y (N P Y) 受容体リガンド、特に神経ペプチド Y (N P Y) 拮抗物質として有用な新規なキノリンおよびキナゾリン誘導体に関する。

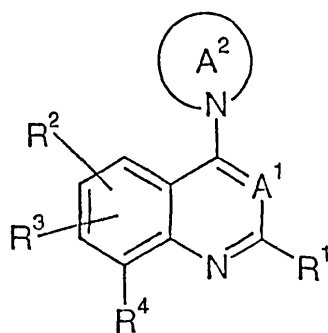
40

【0002】

本発明は、特に、式 I :

【0003】

【化 7】



I

10

【0004】

(式中、

R¹ は、アルキル、シクロアルキル、アラルキルまたはトリフルオロアルキルであり；R² は、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、トリフルオロアルキル、ジフルオロアルコキシまたはトリフルオロアルコキシであり；R³ は、アリアルまたはヘテロアリアルであり；R⁴ は水素であり；R⁵ は、水素、アルキルまたはアラルキルであり；R⁶ および R⁷ は、それぞれ独立に水素またはアルキルであり；A¹ は、CHまたはNであり；A² は、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、-COOR⁵ または -CONR⁶R⁷ で場合により置換された4～10員の複素環式環ある)で示される化合物、ならびにそれらの薬学的に使用できる塩、溶媒和物、およびエステルに関する。

20

【0005】

式Iの化合物およびそれらの薬学的に使用できる塩類は新規であり、且つ有益な薬理学的特性を有する。これらは、神経ペプチドリガンド、たとえば神経ペプチド受容体拮抗物質であり、特に、それらは選択的神経ペプチドYY5受容体拮抗物質である。

30

【0006】

神経ペプチドYは、中枢神経系および末梢神経系に広く分布する36個のアミノ酸のペプチドである。このペプチドは、その様々な受容体サブタイプを介して、多数の生理学的作用を仲介する。動物における研究で、神経ペプチドYは、食物摂取の強力な刺激物質であることが分かっており、また、神経ペプチドYY5受容体の活性化は、結果として食欲亢進および熱発生低下を招くことが証明されている。従って、YY5受容体サブタイプにて神経ペプチドYと拮抗する化合物は、肥満および食欲亢進等の摂食障害を処置する方法の代表である。

【0007】

現行の方法は、減量または体重増加防止を誘導するための医学的介入を目指している。これは、食物摂取を調節することが証明されている重要な脳の領域である、視床下部が仲介する食欲調節を妨害することによって達成される。これに関して、神経ペプチドY(NPY)は、食物摂取の最強の中枢性メディエーターの一つであることが、幾つかの動物種で証明されている。NPYレベルの増加は、深刻な食物摂取を来す。神経ペプチドY(NPY)の様々な受容体が、食欲調節および体重増加において、ある一定の役割を果たすと記載されてきた。こうした受容体の妨害は、食欲を、従って体重増加を低減させるようである。体重の減少および長期間の維持は、関節炎、心血管疾患、糖尿病および腎不全等の共に関連した危険因子に有益な影響を及ぼすことができる。

40

【0008】

従って、式Iの化合物を、関節炎、心血管疾患、糖尿病、腎不全、および特に摂食障害お

50

よび肥満の予防または治療に使用することができる。

【0009】

本発明の目的は、式 I の化合物およびそれらの上記の塩それ自体；治療上有効な物質としてのそれらの使用；上記化合物、中間生成物および医薬組成物の製造方法；上記化合物、それらの薬学的に使用できる塩および溶媒和物を含有する薬物の製造方法；病気の予防および/または治療のための、とりわけ、関節炎、心血管疾患、糖尿病、腎不全ならびに特に食欲亢進および特に肥満等の摂食障害の治療または予防における、上記化合物、溶媒和物および塩の使用；および関節炎、心血管疾患、糖尿病、腎不全ならびに特に摂食障害および肥満の治療または予防用の薬物を製造するための上記化合物および塩の使用である。

【0010】

本説明で、用語「アルキル」は、単独でまたは組み合わせて、1～8個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基、好ましくは、1～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基、特に好ましくは、1～4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基を示す。直鎖および分枝状の $C_1 \sim C_8$ 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、異性体のペンチル類、異性体のヘキシル類、異性体のヘプチル類、および異性体のオクチル類であり、好ましくはメチルおよびエチルであり、メチルが最も好ましい。

【0011】

用語「シクロアルキル」は、単独でまたは組み合わせて、3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル環、好ましくは、3～6個の炭素原子を有するシクロアルキル環を示す。 $C_3 \sim C_8$ 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、シクロヘプチルおよびシクロオクチルであり、好ましくはシクロプロピルであり、シクロペンチルが特に好ましい。

【0012】

用語「アルコキシ」は、単独でまたは組み合わせて、式：アルキル-O-（ここで、用語「アルキル」は、先に示した意味を有する）の基、たとえば、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、tert-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およびエトキシを示し、メトキシが最も好ましい。

【0013】

用語「アルコキシアルコキシ」は、単独でまたは組み合わせて、式：アルキル-O-アルキル-O-（ここで、用語「アルキル」は、先に示した意味を有する）の基を示す。好ましい例は、2-メトキシエトキシである。

【0014】

用語「ヒドロキシアルコキシ」は、単独でまたは組み合わせて、水素原子1個がヒドロキシ基で置換されている、前述のアルコキシ基を示す。例は、ヒドロキシメトキシであり、好ましくは2-ヒドロキシエトキシである。

【0015】

用語「アリール」は、単独でまたは組み合わせて、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、ヒドロキシおよびニトロ等からそれぞれ独立に選択される1つ以上の、特に1～3個の置換基を場合により担持する、フェニル基またはナフチル基、例えば、フェニル、クロロフェニル、トリフルオロメチルフェニル、クロロフルオロフェニル、アミノフェニル、メチルカルボニルフェニル、メトキシフェニル、メチレンジオキシフェニル、1-ナフチルおよび2-ナフチルを示す。フェニルが好ましい。フェニルおよびナフチルの好ましい置換基は、ハロゲン、トリフルオロメチル、アミノ、アルコキシ、メチレンジオキシ、アルキルカルボ

10

20

30

40

50

ニル、シアノ、アルキル、ニトロ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アルキルスルファニル、アルケニル、アルコキシカルボニル、アリールオキシ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノおよびアミノカルボニルである。

【0016】

用語「アラルキル」は、単独でまたは組み合わせて、水素原子1個が前述のアリール基で置換されている、前述のアルキル基またはシクロアルキル基を示す。ベンジル、ならびにヒドロキシ、アルコキシまたはハロゲン、好ましくはフッ素で置換されたベンジルが好ましい。ベンジルが特に好ましい。

【0017】

用語「ヘテロシクリル(heterocyclyl)」は、単独でまたは組み合わせて、窒素、酸素およびイオウから選択される1個以上の、好ましくは1個または2個のヘテロ原子を含有する、飽和、部分的に不飽和、または芳香族の、4~10員の複素環を示し、酸素および特に窒素が好ましい。所望であれば、1個以上の炭素原子上で、ハロゲン、アルキル、アルコキシもしくはオキソ等により置換されることができ、ならびに/あるいは二級窒素原子(すなわち-NH-)上で、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置換されることができ、または三級窒素原子(すなわち=N-)上で、オキシドにより置換されることができ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキルおよびアルコキシが好ましい。このようなヘテロシクリル基の例は、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-1H-イソキノリニルまたはアゼパニルであり、これらの各環は、アルキルで置換されることができる。特に好ましいのは、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、4-メチル-ピペラジニル、3、4-ジヒドロ-1H-イソキノリニルまたはアゼパニルである。

【0018】

用語「ヘテロアリール」は、単独でまたは組み合わせて、窒素、酸素およびイオウから選択される1個以上の、好ましくは1~2個のヘテロ原子を含有する5~10員の芳香族複素環を示し、窒素または酸素が好ましい。所望であれば、1個以上の、好ましくは1~3個の炭素原子上で、たとえば、ハロゲン、トリフルオロメチル、アミノ、アルコキシ、メチレンジオキシ、アルキルカルボニル、シアノ、アルキル、ニトロ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アルキルスルファニル、アルケニル、アルコキシカルボニル、アリールオキシ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノまたはアミノカルボニルにより置換されることができる。こうしたヘテロアリール基の例は、チオフェニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ベンゾフリル、1H-インドリル、ベンゾチオフェニルおよびベンゾチオフラニルである。チオフェニル、ピリジニル、ピリミジニルおよび1H-インドリルが好ましい。

【0019】

用語「アミノ」は、単独でまたは組み合わせて、窒素原子を介して結合された一級、二級または三級アミノ基を示し、二級アミノ基はアルキル置換基またはシクロアルキル置換基を担持し、三級アミノ基は、2個の類似したまたは異なるアルキル置換基またはシクロアルキル置換基を担持するか、またはその2個の窒素置換基と一緒に環を形成し、そしてたとえば、-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、ピロリジン-1-イルまたはピペリジノ等であり、好ましくはアミノ、ジメチルアミノおよびジエチルアミノであり、特に一級アミノが好ましい。

【0020】

用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を示し、好ましくはフッ素、塩素または臭素であり、特にフッ素または塩素が好ましい。

【0021】

用語「カルボキシ」は、単独でまたは組み合わせて、-COOH基を示す。

【0022】

用語「シアノ」は、単独でまたは組み合わせて、-CN基を示す。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 3 】

用語「ニトロ」は、単独でまたは組み合わせて、 $-NO_2$ 基を示す。

【 0 0 2 4 】

用語「カルボキシアルキル」は、単独でまたは組み合わせて、水素原子 1 個がカルボキシ基で置換されている前述のアルキル基を示す。カルボキシメチルが好ましく、カルボキシエチルが特に好ましい。

【 0 0 2 5 】

用語「トリフルオロアルキル」は、単独でまたは組み合わせて、水素原子 3 個がフッ素原子 3 個で置換されている前述のアルキル基を示す。好ましい例はトリフルオロメチルである。

10

【 0 0 2 6 】

用語「ジフルオロアルコキシ」は、単独でまたは組み合わせて、水素原子 2 個がフッ素原子 2 個で置換されている前述のアルコキシ基を示す。例は、 $-O-CHF_2$ および $-O-CH_2CHF_2$ である。

【 0 0 2 7 】

用語「トリフルオロアルコキシ」は、単独でまたは組み合わせて、水素原子 3 個がフッ素原子 3 個で置換されている前述のアルコキシ基を示す。例は、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CH_2CF_3$ である。好ましくは $-O-CF_3$ である。

【 0 0 2 8 】

式 I の化合物の薬学的に使用できる塩の例は、生理学的に適合する鉱酸、たとえば、塩酸、硫酸またはリン酸との塩；またはメタンスルホン酸、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、コハク酸またはサリチル酸等の有機酸との塩である。ギ酸が好ましい。遊離カルボキシ基を有する式 I の化合物も、生理学的に適合する塩基と塩を形成することができる。このような塩類の例は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウムおよびアルキルアンモニウム塩、たとえば、Na 塩、K 塩、Ca 塩またはテトラメチルアンモニウム塩である。式 I の化合物は、双性イオンの形で存在することもできる。

20

【 0 0 2 9 】

式 I の化合物は、溶媒和、たとえば水和されることができる。溶媒和は、製造工程の間に行うこともでき、また、たとえば、最初は無水の式 I の化合物の吸湿性特性の結果として起こることもある（水和）。用語薬学的に使用できる塩は、薬学的に使用できる溶媒和物も含む。

30

【 0 0 3 0 】

用語式 I の化合物の薬学的に使用できるエステルは、*in vivo* で親化合物に転換し戻すことができる誘導体を提供するように、一般式 (I) の化合物が官能基で誘導体化されていてよいことを意味する。このような化合物の例としては、生理学的に許容でき、代謝的に不安定なエステル誘導体、たとえば、メトキシメチルエステル、メチルチオメチルエステルおよびピバロイルオキシメチルエステルなどが挙げられる。さらに、代謝的に不安定なエステル類に類似し、そして一般式 (I) の親化合物を *in vivo* で生成することができる、一般式 (I) で示される化合物の生理学的に許容できる等価物は、本発明の範囲内である。

40

【 0 0 3 1 】

さらに詳細には、たとえば、式 I による化合物の $COOH$ 基がエステル化されることができる。アルキルエステルおよびアラルキルエステルは、好適なエステルの例である。メチル、エチル、プロピル、ブチルおよびベンジルエステルは好ましいエステルである。メチルエステルおよびエチルエステルが特に好ましい。薬学的に使用できる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ることができる式 I の化合物である。このようなエステルの例は、ホルメート、アセテート、プロピオネート、ブチレート、イソブチレート、バレレート、2-メチルブチレート、イソバレレートおよび N, N-ジメチルアミノアセテートである。好ましいエステルは、アセテートおよび N, N-ジメチルアミノアセ

50

テートである。

【0032】

用語「リパーゼインヒビター」は、リパーゼ、たとえば胃リパーゼおよび膵臓リパーゼの作用を阻害することができる化合物を指す。たとえば米国特許第4,598,089号に記載のオルリスタット(*orlistat*)およびリプスタチン(*lipstatin*)は、リパーゼの強力なインヒビターである。リプスタチンは、微生物起源の天然産物であり、オルリスタットは、リプスタチンを水素化した結果として得られる。他のリパーゼインヒビターとしては、一般にパンクリシン類(*panclicins*)と呼ばれるクラスの化合物などがある。パンクリシンは、オルリスタットの類縁体である(Mutohら、1994)。用語「リパーゼインヒビター」は、たとえば、国際特許出願W0 99/34786(*Geltex Pharmaceuticals Inc.*)に記載のリパーゼインヒビターを結合させたポリマーも指す。これらのポリマーは、リパーゼを阻害する1つ以上の基で置換されていることを特徴とする。用語「リパーゼインヒビター」は、これらの化合物の薬学的に許容できる塩類も含む。用語「リパーゼインヒビター」は、好ましくは、オルリスタットを指す。

10

【0033】

オルリスタットは、肥満および高脂血症を管理または予防するのに有用な既知の化合物である。オルリスタットの製造方法も開示している、1986年7月1日に発行された米国特許第4,598,089号、および適切な医薬組成物を開示している米国特許第6,004,996号を参照されたい。さらなる適当な医薬組成物は、たとえば、国際特許出願W0 00/09122号およびW0 00/09123号に記載されている。オルリスタットのさらなる調製方法は、欧州特許出願公告第185,359号、第189,577号、第443,449号および第524,495号に開示されている。

20

【0034】

オルリスタットは、1日に60~720mgを、1日に2~3回に分割した用量で経口投与されることが好ましい。好ましくは180~360mg/日、最も好ましくは360mg/日のリパーゼインヒビターが、好ましくは1日に2回、または、特に3回に分割した用量で、対象に投与される。対象は、好ましくは、肥満体または体重超過のヒト、すなわち25以上の体格指数を有するヒトである。一般に、リパーゼインヒビターは、脂肪を含有する食事の摂取後約1時間または2時間以内に投与されることが好ましい。一般に、上述のリパーゼインヒビターを投与することに関して、肥満の強い家族歴を有し、且つ25以上の体格指数を有するヒトに処置を施与することが好ましい。

30

【0035】

オルリスタットは、錠剤、被覆錠剤、硬ゼラチンカプセル剤、軟ゼラチンカプセル剤、乳剤または懸濁剤等の従来の経口組成物で、ヒトに投与することができる。錠剤、被覆錠剤、糖衣錠および硬ゼラチンカプセル剤に使用することができる担体の例は、乳糖、他の糖類およびソルビトール、マンニトール、マルトデキストリンのような糖アルコール類、または他の賦形剤；ラウリル硫酸ナトリウム、*Brij* 96、または*Tween* 80のような界面活性剤；ナトリウムスターチグリコレート、トウモロコシデンプンまた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ポリマー類；タルク；ステアリン酸またはその塩類等である。軟ゼラチンカプセルに好適な担体は、たとえば、植物油、ワックス類、脂肪類、ならびに半固体および液体ポリオール類等である。さらに、医薬品は、保存剤、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、香料、浸透圧を変えるための塩類、緩衝液、被覆剤および酸化防止剤を含有することができる。医薬品は、さらに他の治療上有益な物質も含むこともできる。製剤は、単位剤形で便利よく存在してもよく、薬学の技術で周知の任意の方法で調製してもよい。オルリスタットは、実施例および米国特許第6,004,996号にそれぞれ示されている処方に従って投与されることが好ましい。

40

【0036】

式Iの化合物は、数個の不斉中心を含有することができ、光学的に純粋な鏡像異性体、鏡

50

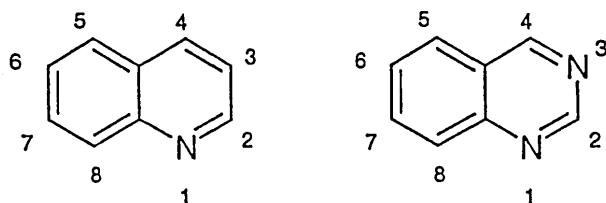
像異性体の混合物（たとえばラセミ化合物等）、光学的に純粋なジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の混合物、ジアステレオ異性体のラセミ化合物またはジアステレオ異性体のラセミ化合物の混合物の形で存在することができる。

【 0 0 3 7 】

本出願で使用される命名法では、以下の通りに、キノリン環およびキナゾリン環の環原子に番号が付される：

【 0 0 3 8 】

【 化 8 】



10

【 0 0 3 9 】

（式中、 R^4 は、8 位で結び付いている）。本発明の好ましい実施形態では、 R^3 は 5 位または 6 位で結び付いている。本発明の特に好ましい実施形態では、 R^3 は、キノリン環またはキナゾリン環の 7 位で結び付いている。

【 0 0 4 0 】

発明の別の好ましい実施形態では、 R^2 は 7 位で結び付いており、5 位または 6 位が特に好ましい。

20

【 0 0 4 1 】

好ましいのは、式 I による化合物およびその薬学的に使用できる塩および溶媒和物である。

【 0 0 4 2 】

R^2 が、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロアルキル、ジフルオロアルコキシまたはトリフルオロアルコキシである、式 I の化合物も好ましい。特に好ましい式 I の化合物は、 R^2 が水素、メチル、メトキシ、エトキシ、フルオロ、クロロ、 $-O-CHF_2$ または $-O-CF_3$ であるものである。最も好ましいのは水素である。

30

【 0 0 4 3 】

本発明の別の好ましい態様は、 R^1 がアルキルである、式 I による化合物である。特に好ましいのはエチルであり、最も好ましいのはメチルである。

【 0 0 4 4 】

同様に好ましいのは、 A^1 が CH である、式 I の化合物である。

【 0 0 4 5 】

他の好ましい式 I の化合物は、 A^1 が N であるものである。

【 0 0 4 6 】

さらに好ましいのは、 R^3 が未置換のフェニル、チオフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、1H-インドリル、ベンゾフリル、ベンゾチオフェニルまたはナフチルであるか、または R^3 がハロゲン、トリフルオロメチル、アミノ、アルコキシ、メチレンジオキシ、アルキルカルボニル、シアノ、アルキル、ニトロ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アルキルスルファニル、アルケニル、アルコキシカルボニル、アリーロキシ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノおよびアミノカルボニルからそれぞれ独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されたフェニル、チオフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、1H-インドリル、ベンゾフリル、ベンゾチオフェニルまたはナフチルである、式 I による化合物である。

40

【 0 0 4 7 】

さらに好ましいのは、 R^3 が未置換のチオフェニル、ピリジニルまたはナフチルであるか、または R^3 がハロゲン、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルキルカルボニル、シア

50

ノおよびヒドロキシからそれぞれ独立に選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されたフェニルまたはチオフェニルである式 I による化合物である。

【0048】

特に好ましいのは、 R^3 が未置換のチオフェニル、ピリジニルまたはナフチルであるか、または R^3 がフルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、メチルカルボニル、シアノおよびヒドロキシからそれぞれ独立に選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されたフェニルまたはチオフェニルである、式 I による化合物である。

【0049】

R^3 がフェニルか、またはハロゲン、トリフルオロメチル、アミノ、アルコキシ、メチレンジオキシ、アルキルカルボニルおよびシアノからそれぞれ独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基、好ましくは 1 個の置換基で置換されたフェニルであるか、または R^3 がチオフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、1 H - インドリルまたはベンゾフリルである、式 I による化合物も好ましい。特に好ましいのは、 R^3 がフェニルか、またはフルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、一級アミノ、メトキシ、エトキシ、メチルカルボニルおよびノまたはエチルカルボニルで置換されたフェニルであるか、あるいは R^3 がチオフェニル、ピリジニル、ピリミジニルまたは 1 H - インドリルであるこれらの化合物である。最も好ましいのは、 R^3 がフェニルか、またはクロロ、トリフルオロメチル、一級アミノ、メトキシ、エトキシおよびノまたはメチルカルボニルで置換されたフェニルであるか、または R^3 がチオフェニル、ピリジニル、ピリミジニルまたは 1 H - インドリルであるこれらの化合物である。

【0050】

また、式 I による好ましい化合物は、 A^2 が、アルキルで場合により置換された 4 ~ 10 員の複素環式環であるものである。特に好ましいのは、 A^2 が、アルキルで場合により置換された、5 ~ 7 員の単環式または 10 員の二環式の、複素環式環である化合物である。

【0051】

さらに好ましいのは、 A^2 がピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリンまたはアゼパン環であるこれらの化合物であり、これらの環はアルキルで場合により置換されている。最も好ましいのは、 A^2 がピロリジン、ピペリジン、モルホリン、4 - メチル - ピペラジン、3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリンまたはアゼパン環であるこれらの化合物である。

【0052】

R^5 が、水素、メチル、エチルまたはベンジルである、式 I による化合物も好ましい。

【0053】

さらに好ましいのは、 R^6 および R^7 が、水素、メチルまたはエチルである、式 I の化合物である。

【0054】

好ましい式 I の化合物の例を以下に挙げる：

- 7 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン；
- 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 7 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - キノリン；
- 3 - (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；
- 1 - [4 - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - フェニル] - エタノン；
- 2 - メチル - 7 - フェニル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン；
- 7 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン；
- 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 7 - チオフェン - 2 - イル - キノリン；
- 2 - メチル - 7 - ピリジン - 3 - イル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン；
- 2 - メチル - 7 - ピリミジン - 5 - イル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン；
- 2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - 7 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) -

キノリン；
 7 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - キノリン；
 1 - [4 - (2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - フェニル] - エタノン；
 3 - (2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - フェニルアミン；
 7 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - キノリン；
 2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - 7 - チオフェン - 2 - イル - キノリン；
 2 - メチル - 7 - フェニル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - キノリン；
 7 - (1 H - インドール - 5 - イル) - 2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - キノリン； 10
 2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - 7 - ピリジン - 3 - イル - キノリン；
 2 - メチル - 4 - モルホリン - 4 - イル - 7 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - キノリン；
 1 - [4 - (2 - メチル - 4 - モルホリン - 4 - イル - キノリン - 7 - イル) - フェニル] - エタノン；
 2 - メチル - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - キノリン；
 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - 2 - メチル - 7 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - キノリン； 20
 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - キノリン；
 2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - 5 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - キノリン；
 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン；
 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - モルホリン - 4 - イル - キノリン；
 4 - アゼパン - 1 - イル - 2 - メチル - 7 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - キノリン；
 6 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン；
 7 - (3 - クロロ - フェニル) - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン；
 2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - 7 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - キナゾリン； 30
 7 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - キナゾリン；
 3 - (2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - キナゾリン - 7 - イル) - フェニルアミン；
 2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - 7 - ピリジン - 3 - イル - キナゾリン；
 2 - メチル - 7 - ピリミジン - 5 - イル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キナゾリン；
 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 7 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - キナゾリン；
 7 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キナゾリン； 40
 7 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - キナゾリン；
 4 - アゼパン - 1 - イル - 2 - メチル - 7 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - キナゾリン；
 7 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キナゾリン；
 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 7 - チオフェン - 3 - イル - キナゾリン；
 [4 - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キナゾリン - 7 - イル) - フェニル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル；
 3 - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キナゾリン - 7 - イル) - ベンゾニトリル； 50

- 7 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キナゾリン ;
- 1 - { 3 - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キナゾリン - 7 - イル) - フェニル } - エタノン ;
- 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 7 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - キナゾリン ;
- 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 7 - チオフェン - 2 - イル - キナゾリン ;
- 1 - { 5 - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キナゾリン - 7 - イル) - チオフェン - 2 - イル } - エタノン ;
- 7 - (1 H - インドール - 5 - イル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キナゾリン ; 10
- N - { 2 - メチル - 4 - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キナゾリン - 7 - イル) - フェニル } - アセトアミド ;
- 2 - メチル - 7 - (3 - ニトロ - フェニル) - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キナゾリン ;
- 3 - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キナゾリン - 7 - イル) - フェニルアミン ;
- 3 - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キナゾリン - 7 - イル) - フェノール ;
- 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 7 - (3 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - キナゾリン ;
- 2 - メチル - 7 - フェニル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン ; 20
- 7 - (4 - エチル - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン ;
- 7 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン ;
- 7 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン ;
- 7 - (2 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン ;
- 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 7 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - キノリン ;
- 2 - メチル - 7 - (4 - メチルスルファニル - フェニル) - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン ; 30
- 7 - (2 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン ;
- 7 - (3 - エトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン ;
- N - { 3 - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - フェニル } - アセトアミド ;
- 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 7 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - キノリン ;
- 7 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン ;
- 7 - ベンゾフラン - 2 - イル - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン ; 40
- 7 - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン ;
- 7 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン ;
- 1 - { 5 - (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 } - エタノン ;
- 7 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン ;
- 7 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン ;
- 2 - メチル - 7 - ナフタレン - 1 - イル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン ; 50

- 7 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン ;
 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 7 - (4 - ビニル - フェニル) - キノリン ;
 7 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン -
 1 - イル - キノリン ;
 7 - (3 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン ;
 3 - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - 安息香酸エチル
 エステル ;
 4 - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - 安息香酸エチル
 エステル ;
 2 - メトキシ - 4 - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - 10
 フェノール ;
 N - [4 - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - フェニル
] - アセトアミド ;
 ジメチル - [4 - (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 ;
 7 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリ
 ン ;
 2 - メチル - 7 - ナフタレン - 2 - イル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン ;
 N - メチル - 4 - (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 ;
 3 - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - フェノール ;
 2 - メトキシ - 5 - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) -
 フェノール ;
 7 - (2 , 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 -
 イル - キノリン ;
 2 - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - フェノール ;
 2 - メチル - 7 - (4 - フェノキシ - フェニル) - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン
 ;
 7 - (2 , 6 - ジクロロ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリ
 ン ;
 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 7 - (3 - トリフルオロメトキシ - フェニル)
 - キノリン及び
 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 7 - (2 - トリフルオロメトキシ - フェニル)
 - キノリン。
 【 0 0 5 5 】
 式 I の特に好ましい化合物の例を以下に挙げる :
 7 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン ;
 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 7 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) -
 キノリン ;
 1 - [4 - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - フェニル 40
] - エタノン ;
 7 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン ;
 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 7 - チオフェン - 2 - イル - キノリン ;
 2 - メチル - 7 - ピリジン - 3 - イル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン ;
 2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - 7 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) -
 キノリン ;
 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - キノリン ;
 4 - アゼパン - 1 - イル - 2 - メチル - 7 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - キ
 ノリン ;
 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 7 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 50

キナゾリン；

7 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キナゾリン；
4 - アゼパン - 1 - イル - 2 - メチル - 7 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - キ
ナゾリン；

3 - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キナゾリン - 7 - イル) - ベンゾニトリ
ル；

1 - { 3 - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キナゾリン - 7 - イル) - フェニ
ル } - エタノン；

7 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル
- キノリン；

1 - { 5 - (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 } - エタノン；

7 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリ
ン；

2 - メトキシ - 4 - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) -
フェノール；

7 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリ
ン及び

2 - メチル - 7 - ナフタレン - 2 - イル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 6 】

本発明のさらなる好ましい化合物を以下に挙げる：

ジエチル - { 2 - メチル - 7 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - キノリン - 4 -
イル } - アミン；

{ 7 - (3 - アミノ - フェニル) - 2 - メチル - キノリン - 4 - イル } - ジエチル - アミ
ン；

1 - { 4 - (4 - ジエチルアミノ - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル) - フェニル } - エ
タノン；

ならびにそれらの薬学的に使用できる塩、溶媒和物およびエステル。

【 0 0 5 7 】

式 I の化合物を製造する方法は、本発明の目的である。

【 0 0 5 8 】

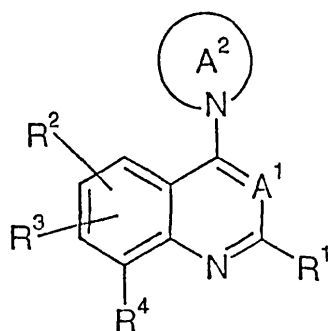
以下の方法の説明で使用される置換基および指数は、そうではないという表示がない限り
、上述の意味を有する。

【 0 0 5 9 】

式 I：

【 0 0 6 0 】

【 化 9 】



I

【 0 0 6 1 】

(式中、 $R^1 \sim R^4$ 、 A^1 および A^2 は、前述の通りである)で示される化合物は、以下の通りに調製することができる：

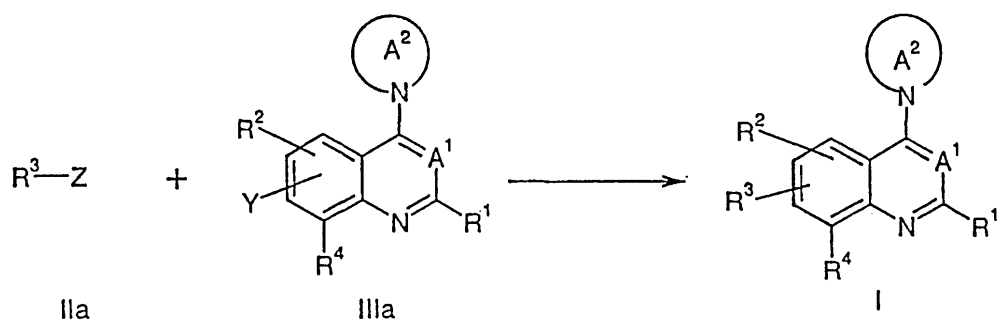
【0062】

スキーム A に従って、一般式 III a の化合物と式 II a の化合物とを反応させることにより、式 I の化合物を得ることができる。あるいは、スキーム B に示す通りに、式 II b の化合物の存在下で、式 III b の化合物を反応させることにより、式 I の化合物を調製することができる。

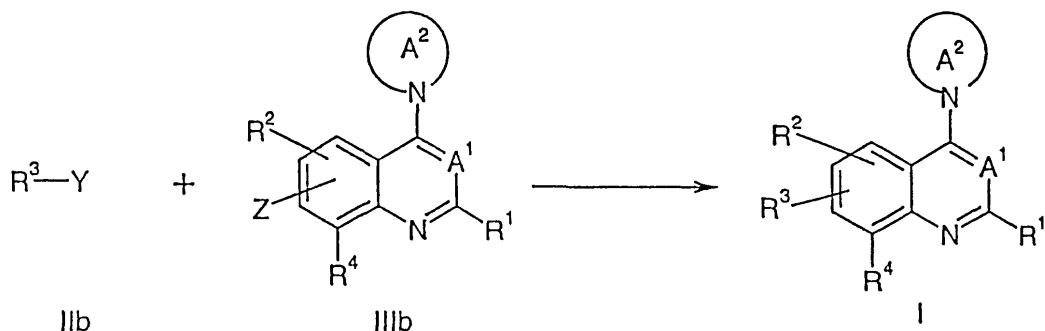
【0063】

【化10】

スキーム A



スキーム B



【0064】

両スキームで、 A および B 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 A^1 および A^2 は前述の通りであり、 Y および Z は遷移金属触媒クロスカップリング反応で使用するすることができる置換基または基である。たとえば Y は、ヨウ素、臭素、塩素、メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ、フェニルスルホニルオキシまたは p -トシルスルホニルオキシであり、 Z は、たとえば、 $(OH)_2B$ -または $(RO)_2B$ - (R はメチル、エチル、イソプロピルであるか、または2つの R が一緒になって、1,3-プロピルジオキシ-または2,3-ジメチル-2,3-ブタンジオキシ-等の環状ジエステルを形成する)である (W. Thompson, J. Gaudino, J. Org. Chem. 1984, 49, 5237-5243; T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaoura, J. Org. Chem. 1995, 60, 7508-7510)。「Suzukiカップリング」(N. Miyaoura and A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483)としても知られるこの反応は、好ましくは、たとえばジメトキシエタン、ジオキサン、ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン等の不活性な有機溶媒中で、約20 から反応混合

10

20

30

40

50

物の沸点までの温度で行われる。好ましくは、さらなる溶媒または補助溶媒が反応混合物に加えられる。アルカリ金属炭酸塩、たとえば炭酸ナトリウム、水酸化バリウム、リン酸カリウムまたはフッ化カリウム等の塩基を、好ましくは固体または水溶液として、反応混合物に加えることが好ましい。好ましくは、この反応は、遷移金属錯体、たとえば、ニッケル金属錯体またはパラジウム金属錯体、好ましくは、テトラキス - トリフェニルホスフィン - パラジウムまたはジクロロ [1 , 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - フェロセン] - パラジウム (I I) ジクロロメタン等のパラジウム錯体の存在下で実施される。

【 0 0 6 5 】

あるいは、スキーム A または B の置換基 Z は、

$\text{Sn}(\text{アルキル})_3$ 、たとえば $-\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$ または $-\text{Sn}(\text{n-ブチル})_3$ (「Stille 反応」、J. K. Stille, Angew. Chem. 1986, 98, 504-519; S. P. Stanford, Tetrahedron, 1998, 54, 263-303); または、

MgHal または Li (「Kharasch」反応、D. A. Widdowson, Y. - Z. Zhang, Tetrahedron, 1986, 42, 211-2116); または、

ZnHal (式中、Hal は臭素、ヨウ素または塩素である); (「Negishi」反応、E. I. Negishi, Acc. Chem. Res. 1982, 15, 340-348)

であってもよい。

20

【 0 0 6 6 】

この反応は、塩基の非存在下、たとえばジメトキシエタン、ジオキサンまたはテトラヒドロフラン等の不活性な溶媒中で、約 - 20 から反応混合物の沸点までの温度で行われる。不活性な塩、特に塩化リチウムを加えることが有利なこともある。ニッケルまたはパラジウム金属錯体等の遷移金属錯体、好ましくは、パラジウム金属錯体が反応混合物中に存在してもよい。好ましいパラジウム金属錯体は、テトラキス - トリフェニルホスフィン - パラジウムである。

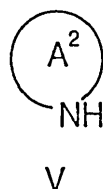
【 0 0 6 7 】

式 I I I で示される出発原料の製造は、本質的に既知の方法で、たとえば、極性溶媒中、プロトン結合性試薬の存在下で、20 から反応混合物の沸点までの温度で、I V 型の 4 - クロロキノリンまたは I V 型の 4 - クロロ - キナゾリンを、式 V :

30

【 0 0 6 8 】

【 化 1 1 】



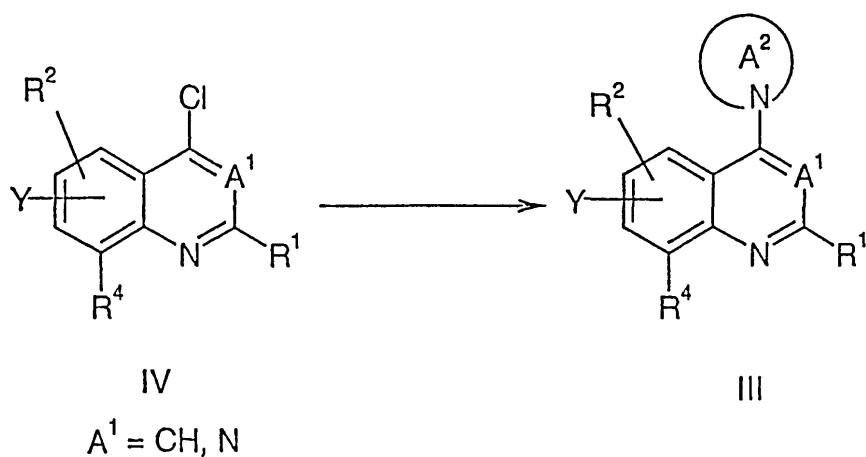
【 0 0 6 9 】

で示される対応するアミンと反応させることによって、便利に行うことができる。触媒量のヨウ化塩、好ましくはヨウ化カリウムを、反応混合物に加えることが有利なこともある。好ましくは、使用される溶媒は、メタノールまたはエタノール、イソプロパノールまたは n - ブタノール等の低級アルカノールである。好ましくは、プロトン結合性試薬は、反応に使用される過剰のアミンまたはトリエチルアミンもしくはピリジン等の有機塩基またはアルカリ金属炭酸塩等の無機塩基である。

40

【 0 0 7 0 】

【 化 1 2 】



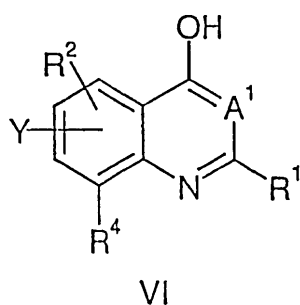
10

【 0 0 7 1 】

式 I V の化合物 (R^1 、 R^2 、 R^4 、 A^1 および Y は上述の意味を有する) は、一般式 V I :

【 0 0 7 2 】

【 化 1 3 】



20

【 0 0 7 3 】

の化合物を、ハロゲン化剤、好ましくは反応用の溶媒として過剰に使用することが可能なオキシ塩化リンと反応させることによって調製することができる。芳香族ジアルキルアミンを補助溶媒として使用することもできる。この反応は、20 から反応混合物の沸点まで、好ましくは50 から110 までの温度で行われる。芳香族ジアルキルアミンは、好ましくはN,N-ジメチルアニリンである。

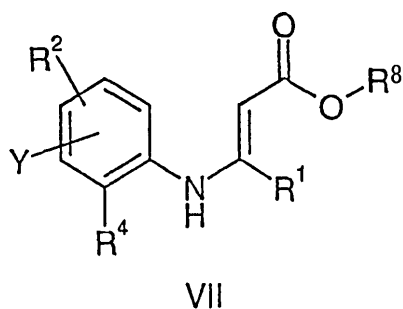
30

【 0 0 7 4 】

式 V I の化合物 (A^1 はCHであり、 Y 、 R^1 および R^2 は上述の意味を有する) は、一般式 V I I :

【 0 0 7 5 】

【 化 1 4 】



40

【 0 0 7 6 】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 および Y は前述の通りであり、 R^8 はアルキル基、好ましくはメチルまたはエチルである) の化合物を反応させることによって製造することができる。

50

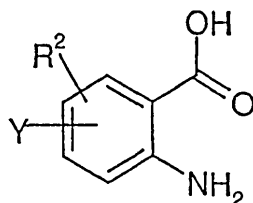
この環化反応は、好ましくは、ジフェニルエーテルまたは Dowtherm[®] A (ジフェニル 26.5% およびジフェニルエーテル 73.5% の共晶) 等の不活性な有機溶媒中で、約 150 から反応混合物の沸点までの温度にて、反応中に生じるアルコールを反応混合物から蒸留することができる方法で行われる。

【0077】

式 V I の化合物 (A^1 は N であり、Y、 R^1 、 R^2 および R^4 は上述の意味を有する) は、一般式 V I I I :

【0078】

【化 15】



VIII

10

【0079】

(式中、 R^2 、 R^4 および Y は前述の通りである) の化合物を反応させることによって調製することができる。この環化反応は、好ましくは、たとえば有機塩基、好ましくはトリエチルアミンの存在下、無水ジメチルホルムアミド等の不活性な有機溶媒中で、0 から 20 までの温度にて、短時間、たとえば 20 分間、中間生成物 V I I I を塩化アシル、好ましくは塩化アセチル (R^1 が CH_3 である場合) で処理し、続いて 90 で数時間加熱し、続いて 20 ~ 100 までの温度で、反応混合物にアンモニウム塩、好ましくは炭酸アンモニウムで処理することにより行われる。アントラニル酸 V I I I の環化は、J. Med. Chem. 1993, 36, 733-746 に記載の通りに、酸無水物中、好ましくはアセチル無水物 (R^1 が CH_3 の場合) 中、20 から反応混合物の沸騰温度までの温度で、V I I I を処理し、続いて沈澱した中間生成物を、-50 から -25 までの温度の無水アンモニアで処理することによって行うことができる。

20

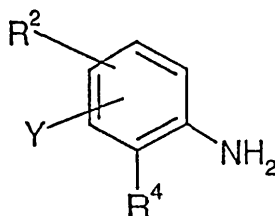
【0080】

式 V I I の化合物 (R^1 、 R^2 、 R^4 、Y および R^8 は上述の意味を有する) は、一般式 I X :

30

【0081】

【化 16】



IX

40

【0082】

(式中、 R^2 、 R^4 および Y は上述の意味を有する) の化合物を、適切な置換 - ケトエステルと反応させることによって調製することができる。この反応は、好ましくは、不活性な溶媒、たとえばベンゼン、トルエンまたはシクロヘキサン中で、反応混合物の沸騰温度で行われる。有機酸、たとえば p - トルエンスルホン酸、または無機酸、たとえば塩酸を、触媒として使用することができる。反応中に生じる水は、たとえば Dean - Stark 水分離器を用いて、共沸蒸留により反応混合物から分離できることが好ましい。

50

この反応の別の变法では、好ましくは、不活性な溶媒、たとえばベンゼン、トルエンまたはシクロヘキサン中で、室温で行われる。有機酸、たとえばp-トルエンスルホン酸、または無機酸、たとえば塩酸を触媒として使用することができる。反応中に生じる水は、反応混合物を水捕獲試薬、たとえばモレキュラーシーブで処理することによって、反応混合物から除去することができる。

【0083】

式VIIの化合物(式中、 R^2 およびYは、上述の意味を有する)は、S. E. Webber et al. J. Med. Chem. 1993, 36, 733-746に従って調製することができる。

【0084】

式Iの化合物の、薬学的に使用できる塩への変換は、このような化合物を、無機酸、たとえば、塩酸もしくは臭化水素酸等のハロゲン化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等、または、たとえば酢酸、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等の有機酸で処理することによって実行することができる。対応するカルボン酸塩は、生理学的に適合する塩基で処理することによって、式Iの化合物から調製することもできる。

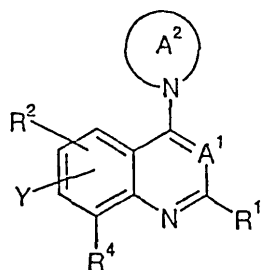
【0085】

式Iの化合物の好ましい調製方法は、以下の反応の1つを含む：

a) 式IIa :

【0086】

【化17】



IIIa

【0087】

の化合物を、式IIa :

【0088】

【化18】



IIa

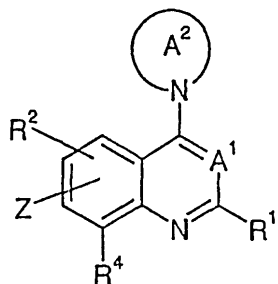
【0089】

の化合物存在下で反応させること

b) 式IIb :

【0090】

【化19】



IIIb

【0091】

の化合物を、式IIb :

10

20

30

40

50

【 0 0 9 2 】

【 化 2 0 】



【 0 0 9 3 】

の化合物の存在下で反応させること（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 A^1 および A^2 は前述の通りであり、 Y および Z は、遷移金属触媒クロスカップリング反応で使用する事ができる置換基）。好ましい態様では、反応 a) および b) は、たとえば、ニッケル金属錯体またはパラジウム金属錯体、好ましくはパラジウム金属錯体、特に好ましいテトラキス - トリフェニルホスフィン - パラジウム等の遷移金属錯体の存在下で実施される。

10

【 0 0 9 4 】

反応 a) および b) のさらなる好ましい実施形態では、 Y はヨウ素、臭素、塩素、メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ、フェニルスルホニルオキシまたは p - トシルスルホニルオキシであり、 Z は、 $(OH)_2B -$ または $(RO)_2B -$ （式中、 R はメチル、エチル、イソプロピルであるか、または 2 個の R は、ホウ素原子に結合した酸素原子と一緒にあって、環状ジエステル、好ましくは 1, 3 - プロピルジオキシ - または 2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ブタンジオキシを形成する）であるか、または Z は、 $-Sn(アルキル)_3$ 、好ましくは $-Sn(CH_3)_3$ または $-Sn(n\text{-ブチル})_3$ 、または $MgHal$ または Li または $ZnHal$ （式中、 Hal は臭素、ヨウ素または塩素である）である。特に好ましいのは、 Y が臭素である上記反応 a) および b) である。 Z が $(OH)_2B -$ または $-Sn(Me)_3$ である反応 a) および b) も特に好ましい。

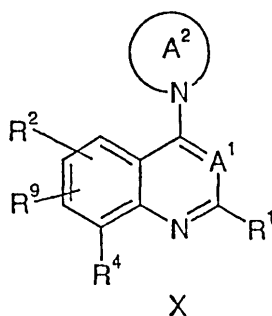
20

【 0 0 9 5 】

本発明は、式 X :

【 0 0 9 6 】

【 化 2 1 】



30

【 0 0 9 7 】

（式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 A^1 および A^2 は前述の通りであり、また、 R^9 はヨウ素、臭素、塩素、メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ、フェニルスルホニルオキシまたは p - トシルスルホニルオキシである）で示される中間生成物も含む。特に好ましいのは、 R^9 がヨウ素または臭素である式 X で示される化合物である。

40

【 0 0 9 8 】

式 X で示される特に好ましい中間生成物を以下に挙げる：

7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン；

7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - キノリン；

ジエチル - (7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン - 4 - イル) - アミン；

7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - モルホリン - 4 - イル - キノリン；

7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - キノリン；

4 - (3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル) - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリンヒドロクロリド；

5 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - キノリン；

50

5 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン ;
 5 - ヨード - 2 - メチル - 4 - モルホリン - 4 - イル - キノリン ;
 4 - アゼパン - 1 - イル - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン ;
 6 - プロモ - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン ;
 7 - プロモ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン ;
 7 - プロモ - 2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - キナゾリン ;
 7 - プロモ - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キナゾリン ;
 4 - アゼパン - 1 - イル - 7 - プロモ - 2 - メチル - キナゾリン ;
 4 - アゼチジン - 1 - イル - 7 - プロモ - 2 - メチル - キナゾリン ;
 7 - プロモ - 4 - クロロ - 2 - メチル - キナゾリン ;
 4 - クロロ - 5 - ヨード - 2 - メチル - キノリン ;
 6 - プロモ - 4 - クロロ - 2 - メチル - キノリン ;
 7 - プロモ - 2 - メチル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;
 3 - (3 - ヨード - フェニルアミノ) - ブタ - 2 - エン酸エチルエステル。

10

【 0 0 9 9 】

本発明のさらに好ましい中間生成物を以下に挙げる：

(7 - プロモ - 2 - メチル - キナゾリン - 4 - イル) - ジメチル - アミン ;
 (7 - プロモ - 2 - メチル - キナゾリン - 4 - イル) - ブチル - アミン。

【 0 1 0 0 】

治療上有効な物質として使用するための上述の式 I の化合物は、本発明のさらなる目的である。

20

【 0 1 0 1 】

N P Y 受容体に関連した障害によって引き起こされる病気を予防および治療するための薬物を製造するため、特に、関節炎、心血管疾患、糖尿病、腎不全、ならびに特に摂食障害および肥満を予防および治療するための薬物を製造するための、上述の化合物も本発明の目的である。

【 0 1 0 2 】

同様に、上述の式 I の化合物および治療的に不活性な担体を含有する医薬組成物は、本発明の目的である。好ましいのは、治療有効量のリパーゼインヒビターをさらに含むこの組成物である。特に好ましいのは、リパーゼインヒビターがオルリスタットである上記組成物である。

30

【 0 1 0 3 】

特に、関節炎、心血管疾患、糖尿病、腎不全、ならびに特に摂食障害および肥満を、治療および予防するための、薬物を製造するための上述の化合物の使用も本発明の目的である。

【 0 1 0 4 】

本発明のさらなる目的は、上記の方法の 1 つに従って製造される化合物を含む。

【 0 1 0 5 】

本発明のさらなる目的は、上述の化合物の有効量が投与される、関節炎、心血管疾患、糖尿病、腎不全、ならびに特に摂食障害および肥満を治療および予防する方法である。

40

【 0 1 0 6 】

本発明のさらなる態様によれば、式 I による化合物の治療有効量およびリパーゼインヒビターの治療有効量をヒトに投与することを含む、肥満の処置を必要としているヒトの肥満を処置する方法であって、特に好ましくは、リパーゼインヒビターがオルリスタットである方法が提供される。投与が同時、別々または逐次的である、該記載の方法も、本発明の目的である。

【 0 1 0 7 】

本発明のさらなる好ましい実施形態は、リパーゼインヒビターによる処置、特に好ましくはリパーゼインヒビターがオルリスタットである処置も受けている患者の肥満を治療および予防するための、医薬の製造における式 I の化合物の使用である。

50

【0108】

アッセイ手順

マウスNPY5受容体cDNAのクローニング：

公表されている配列に基づいてデザインされた特異的プライマーおよびPfu DNA-Polymerase (Stratagene) を使用して、マウスNPY5 (mNPY5) 受容体をコードする全長cDNAを、マウス脳cDNAから増幅させた。EcoRIおよびXhoI制限部位を使用して、この増幅生成物を哺乳動物発現ベクターpcDNA3にサブクローニングした。陽性クローンを配列決定し、安定した細胞クローンを作製するために、公表されている配列をコードするクローン1個を選択した。

【0109】

安定したトランスフェクション：

製造業者の説明書に従ってリポフェクトアミン試薬 (Gibco BRL) を使用し、mNPY5 DNA 10 µg をヒト胚性腎293 (HEK293) 細胞に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、安定したクローン数個を単離した。さらに、クローン1個を薬理学的特性評価に使用した。

10

【0110】

放射性リガンド競合結合：

組換えマウスNPY5受容体 (mNPY5) を発現するヒト胚性腎293細胞 (HEK293) を、低張Tris緩衝液 (5 mM、pH 7.4、1 mM MgCl₂) 中で3サイクルの凍結/解凍で破壊し、ホモジナイズし、72,000 × g にて15分間遠心分離した。ペレットを、25 mM MgCl₂ および250 mM スクロース、0.1 mM フェニルメチルスルホニルフルオリドおよび0.1 mM 1,10-フェナントリンを含有する、75 mM Tris緩衝液、pH 7.4で2回洗浄し、同一緩衝液中に再懸濁し、-80℃にてアリコートで保存した。Lowryの方法に従い、ウシ血清アルブミン (BSA) を標準として使用して、タンパク質を定量した。

20

【0111】

タンパク質5 µg、100 pM [¹²⁵I] 標識ペプチドYY (PEPY)、および漸増量の非標識被験化合物を含有するDMSO 10 µl を含有する25 mM HEPES緩衝液 (pH 7.4、2.5 mM CaCl₂、1 mM MgCl₂、1% ウシ血清アルブミン、および0.01% NaN₃) 250 µl で、放射性リガンド競合結合アッセイを実施した。22℃で1時間インキュベートした後、結合リガンドと遊離リガンドを、ガラス線維フィルターによる濾過で分離した。1 µM 非標識PEPYの存在下で、非特異的結合を評価した。特異的結合は、総結合と非特異的結合との間の差であると定義される。IC₅₀値は、[¹²⁵I] 標識神経ペプチドYの結合の50%に取って代わる拮抗物質の濃度であると定義される。これは、結合データのロジット (logit) / 対数変換後、直線回帰分析で決定される。

30

【0112】

本発明の代表的な化合物を被験化合物として使用して、前述のテストで得られた結果を下表に示す：

40

【0113】

【表1】

化合物	IC ₅₀
7-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒ°ロリジン-1-イル-キノリン (実施例 1.6)	0.06 μ M
7-(1H-インドール-5-イル)-2-メチル-4-ヒ°ペロリジン-1-イル-キノリン (実施例 1.17)	0.10 μ M

【0114】

10

上述の好ましい化合物は、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。これらの結果は、前述のテストを使用することによって得られた。

【0115】

式Iの化合物およびそれらの薬学的に使用できる塩、溶媒和物およびエステルを薬物として（たとえば医薬品の形態で）使用することができる。この医薬品は、たとえば、経口的に（たとえば錠剤、被覆錠剤、糖衣錠、硬ゼラチンカプセル剤、軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤または懸濁剤の形態で）、経鼻的に（たとえば点鼻薬の形態で）または直腸から（たとえば坐剤の形態で）体内に投与することができる。しかし、投与は、非経口的に、たとえば筋内にまたは静脈内に（たとえば注射用溶液の形態で）行うこともできる。

20

【0116】

式Iの化合物およびそれらの薬学的に使用できる塩、溶媒和物およびエステルは、錠剤、被覆錠剤、糖衣錠、および硬ゼラチンカプセル剤を製造するための、薬学的に不活性な、無機または有機の添加剤と一緒に調製することができる。乳糖、トウモロコシデンプンまたはそれらの誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩等を、たとえば、錠剤、糖衣錠および硬ゼラチンカプセル剤用の添加剤として、使用することができる。

【0117】

軟ゼラチンカプセルに好適な添加剤は、たとえば、植物油、ワックス類、脂肪類、半固体物質および液体ポリオール類等である。

30

【0118】

液剤およびシロップ製剤に好適な添加剤は、たとえば、水、ポリオール類、サッカロース、転化糖、グルコース等である。

【0119】

注射用液剤に好適な添加剤は、たとえば、水、アルコール類、ポリオール類、グリセロール、植物油等である。

【0120】

坐剤に好適な添加剤は、たとえば、天然油または硬化油、ワックス類、脂肪類、半固体または液体のポリオール類等である。

【0121】

40

さらに、本医薬品は、保存剤、可溶化剤、増粘物質、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、香味料、浸透圧を変えるための塩類、緩衝液、マスキング剤または酸化防止剤を含有してもよい。また、本医薬品は他の治療上有効な物質をさらに含有することができる。

【0122】

本発明に従えば、式Iの化合物およびそれらの薬学的に使用できる塩、溶媒和物およびエステルを、関節炎、心血管疾患、糖尿病、腎不全および特に摂食障害および肥満の予防および治療に使用することができる。投与量は、広範囲にわたって異なってもよく、もちろん、それぞれの症例の個々の必要量に合わせることができる。概して、経口投与の場合、約0.1 mg ~ 20 mg / kg 体重、好ましくは約0.5 mg ~ 4 mg / kg 体重（たと

50

えば、一人当たり約 300 mg) の一日用量を、好ましくは、たとえば、同量からなってもよい、1 ~ 3 分割量で、投与することが適当である。しかし、指示されたときには、上述の上限を超えてもよいことが明らかである。

【0123】

制限する性質を有さない実施例により、以下に例を挙げて本発明を説明する。

【0124】

実施例 1. 1 :

7 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの調製 :

7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン (実施例 3. 1) 1. 5 g、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム 256 mg およびジメトキシエタン 30 ml の混合物を、アルゴン下で 15 分間攪拌した。3 - クロロフェニルボロン酸 1. 04 g およびエタノール 7 ml を加えた。結果として生じた赤色溶液を、室温でさらに 10 分間攪拌し、その後、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 19 ml を加えた。この混合物を、激しく攪拌しながら、1. 5 時間還流させた。反応が完了した後、回転式蒸発器で、反応混合物を濃縮した。残留物を水 50 ml に溶解し、酢酸エチル 50 ml で 2 回抽出した。併せた有機相を塩化ナトリウム飽和水溶液 50 ml で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させ、残留物を、シリカゲルを用いたクロマトグラフィで分離した (溶離剤 : ジクロロメタン / メタノール 19 : 1、次いで 4 : 1)。純粋な分画を併せ、蒸発させた。7 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン 1. 235 g が無色の油として得られた。MS (ISP) : 323. 3 (M + H) ⁺。

【0125】

以下の化合物を、実施例 1. 1 と同様に調製した :

【0126】

実施例 1. 2 :

実施例 1. 1) と同様にして、3 - トリフルオロメチルフェニルボロン酸を用いて、2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 7 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - キノリンを黄色を帯びた泡状物として得た。MS (ISP) : 357. 3 (M + H) ⁺。

【0127】

実施例 1. 3 :

実施例 1. 1) と同様にして、3 - アミノフェニルボロン酸を用いて、3 - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - フェニルアミンをベージュ色の泡状物として得た。MS (EI) : m / e におけるピーク : 303 (M ⁺ , 100 %)、274 (14 %)、260 (9 %)。

【0128】

実施例 1. 4 :

実施例 1. 1) と同様にして、4 - アセチルフェニルボロン酸を用いて、1 - [4 - (2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン - 7 - イル) - フェニル] - エタノンを僅かに褐色の泡状物として得た。MS (ISP) : 331. 3 (M + H) ⁺。

【0129】

実施例 1. 5 :

実施例 1. 1) と同様にして、フェニルボロン酸を用いて、2 - メチル - 7 - フェニル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンを黄色を帯びた泡状物として得た。MS (ISP) : 289. 3 (M + H) ⁺。

【0130】

実施例 1. 6 :

実施例 1. 1) と同様にして、4 - メトキシフェニルボロン酸を用いて、7 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンを白色の泡状物として得た。MS (ISP) : 319. 4 (M + H) ⁺。

【0131】

実施例 1.7:

実施例 1.1)と同様にして、2-チオフェンボロン酸を用いて、2-メチル-4-ピロリジン-1-イル-7-チオフェン-2-イル-キノリンをベージュ色の泡状物として得た。MS (ISP): 295.3 (M+H)⁺。

【0132】

実施例 1.8:

実施例 1.1)と同様にして、ピリジン-3-ボロン酸 1,3-プロパン-ジオール環状エステルを用いて、2-メチル-7-ピリジン-3-イル-4-ピロリジン-1-イル-キノリンを黄色を帯びた泡状物として得た。MS (ISP): 290.3 (M+H)⁺。

10

【0133】

実施例 1.9:

実施例 1.1)と同様にして、5-ピリミジニルボロン酸 (Chem. Scr. 1986, 26, 305-309)を用いて、2-メチル-7-ピリミジン-5-イル-4-ピロリジン-1-イル-キノリンを明黄色の固体として得た。MS (ISP): 290.3 (M+H)⁺。

【0134】

実施例 1.10:

実施例 1.1)と同様にして、3-トリフルオロメチルフェニルボロン酸及び7-ヨード-2-メチル-4-ピペリジン-1-イル-キノリン (実施例 3.2)を用いて、2-メチル-4-ピペリジン-1-イル-7-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-キノリンを黄色の泡状物として得た。MS (ISP): 371.3 (M+H)⁺。

20

【0135】

実施例 1.11:

実施例 1.1)と同様にして、3-クロロ-フェニルボロン酸及び7-ヨード-2-メチル-4-ピペリジン-1-イル-キノリン (実施例 3.2)を用いて、7-(3-クロロ-フェニル)-2-メチル-4-ピペリジン-1-イル-キノリンを黄色の泡状物として得た。MS (EI): m/eにおけるピーク: 337 (M⁺, 45%), 335 (100%), 279 (9%)。

30

【0136】

実施例 1.12:

実施例 1.1)と同様にして、4-アセチルフェニルボロン酸及び7-ヨード-2-メチル-4-ピペリジン-1-イル-キノリン (実施例 3.2)を用いて、1-[4-(2-メチル-4-ピペリジン-1-イル-キノリン-7-イル)-フェニル]-エタノンを黄色の泡状物として得た。MS (ISP): 345.4 (M+H)⁺。

【0137】

実施例 1.13:

実施例 1.1)と同様にして、3-アミノフェニルボロン酸及び7-ヨード-2-メチル-4-ピペリジン-1-イル-キノリン (実施例 3.2)を用いて、3-(2-メチル-4-ピペリジン-1-イル-キノリン-7-イル)-フェニルアミンを僅かに褐色の固体として得た。MS (EI): m/eにおけるピーク: 317 (M⁺, 100%), 260 (8%), 234 (9%)。

40

【0138】

実施例 1.14:

実施例 1.1)と同様にして、4-メトキシフェニルボロン酸及び7-ヨード-2-メチル-4-ピペリジン-1-イル-キノリン (実施例 3.2)を用いて、7-(4-メトキシ-フェニル)-2-メチル-4-ピペリジン-1-イル-キノリンを僅かに橙色の泡状物として得た。MS (ISP): 333.3 (M+H)⁺。

【0139】

実施例 1.15:

50

実施例 1 . 1) と同様にして、2 - チオフェンボロン酸及び 7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - キノリン (実施例 3 . 2) を用いて、2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - 7 - チオフェン - 2 - イル - キノリンを黄色の固体として得た。融点 122 - 123 。MS (ISP) : 309 . 2 (M + H) ⁺ 。

【 0 1 4 0 】

実施例 1 . 1 6 :

実施例 1 . 1) と同様にして、フェニルボロン酸及び 7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - キノリン (実施例 3 . 2) を用いて、2 - メチル - 7 - フェニル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - キノリンを黄色の固体として得た。融点 111 - 112 。MS (EI) : m / e におけるピーク : 302 (M ⁺ , 100 %)、245 (12 %)、219 (10 %) 。

10

【 0 1 4 1 】

実施例 1 . 1 7 :

実施例 1 . 1) と同様にして、1H - インドール - 5 - イルボロン酸 (H e t e r o c y c l e s , 1992 , 34 , 1169 - 1175) 及び 7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - キノリン (実施例 3 . 2) を用いて、7 - (1H - インドール - 5 - イル) - 2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - キノリンを僅かに褐色の固体として得た。MS (ISP) : 342 . 3 (M + H) ⁺ 。

【 0 1 4 2 】

実施例 1 . 1 8 :

実施例 1 . 1) と同様にして、ピリジン - 3 - ボロン酸 1 , 3 - プロパンジオール環状エステル及び 7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - キノリン (実施例 3 . 2) を用いて、2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - 7 - ピリジン - 3 - イル - キノリンを黄色の泡状物として得た。MS (ISP) : 304 . 3 (M + H) ⁺ 。

20

【 0 1 4 3 】

実施例 1 . 1 9 :

実施例 1 . 1) と同様にして、3 - トリフルオロメチルフェニルボロン酸及びジエチル - (7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン - 4 - イル) - アミン (実施例 3 . 3) を用いて、ジエチル - [2 - メチル - 7 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - キノリン - 4 - イル] - アミンを無色の油状物として得た。MS (ISP) : 359 . 2 (M + H) ⁺ 。

30

【 0 1 4 4 】

実施例 1 . 2 0 :

実施例 1 . 1) と同様にして、3 - アミノフェニルボロン酸及びジエチル - (7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン - 4 - イル) - アミン (実施例 3 . 3) を用いて、[7 - (3 - アミノ - フェニル) - 2 - メチル - キノリン - 4 - イル] - ジエチルアミンを僅かに橙色の油状物として得た。MS (ISP) : 306 . 3 (M + H) ⁺ 。

【 0 1 4 5 】

実施例 1 . 2 1 :

実施例 1 . 1) と同様にして、4 - アセチルフェニルボロン酸及びジエチル - (7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン - 4 - イル) - アミン (実施例 3 . 3) を用いて、1 - [4 - (4 - ジエチルアミノ - 2 - メチル - キノリン - 7 - イル) - フェニル] - エタノンを僅かに橙色の油状物として得た。MS (ISP) : 333 . 3 (M + H) ⁺ 。

40

【 0 1 4 6 】

実施例 1 . 2 2 :

実施例 1 . 1) と同様にして、3 - トリフルオロメチルフェニルボロン酸及び 7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - モルホリン - 4 - イル - キノリン (実施例 3 . 4) を用いて、2 - メチル - 4 - モルホリン - 4 - イル - 7 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - キノリンを黄色の泡状物として得た。MS (EI) : m / e におけるピーク : 372 (M ⁺ , 100 %)、314 (67 %)、169 (19 %) 。

【 0 1 4 7 】

50

実施例 1 . 2 3 :

実施例 1 . 1)と同様に、4 - アセチルフェニルボロン酸及び7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - モルホリン - 4 - イル - キノリン (実施例 3 . 4)を用いて、1 - [4 - (2 - メチル - 4 - モルホリン - 4 - イル - キノリン - 7 - イル) - フェニル] - エタノンを僅かに赤色の泡状物として得た。MS (I S P) : 3 4 7 . 3 (M + H) ⁺ 。

【 0 1 4 8 】

実施例 1 . 2 4 :

実施例 1 . 1)と同様に、3 - トリフルオロメチルフェニルボロン酸及び7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - キノリン (実施例 3 . 5)を用いて、2 - メチル - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - キノリンを橙色の泡状物として得た。MS (E I) : m / e におけるピーク : 3 8 5 (M ⁺ , 5 7 %)、3 7 0 (1 9 %)、4 2 (1 0 0 %)。

【 0 1 4 9 】

実施例 1 . 2 5 : 実施例 1 . 1)と同様に、3 - トリフルオロメチルフェニルボロン酸及び4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリンヒドロクロリド (実施例 3 . 6)を用いて、4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - 2 - メチル - 7 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - キノリンを明黄色の泡状物として得た。MS (I S P) : 4 1 9 . 3 (M + H) ⁺ 。

【 0 1 5 0 】

実施例 1 . 2 6 :

実施例 1 . 1)と同様に、3 - クロロフェニルボロン酸及び5 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - キノリン (実施例 3 . 7)を用いて5 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - キノリンを無色の粘性の油状物として得た。MS (E I) : m / e におけるピーク : 3 3 6 (M ⁺ , 1 0 0 %)、3 0 7 (1 7 %)、2 7 7 (3 2 %)、2 2 5 (4 9 %)。

【 0 1 5 1 】

実施例 1 . 2 7 :

実施例 1 . 1)と同様に、3 - トリフルオロメチルフェニルボロン酸及び5 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - キノリン (実施例 3 . 7)を用いて、2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - 5 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - キノリンを黄色の泡状物として得た。MS (I S P) : 3 7 1 . 4 (M + H) ⁺ 。

【 0 1 5 2 】

実施例 1 . 2 8 :

実施例 1 . 1)と同様に、3 - クロロフェニルボロン酸及び5 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン (実施例 3 . 8)を用いて、5 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンを明黄色で無定形の固体として得た。MS (I S P) : 3 2 3 . 3 (M + H) ⁺ 。

【 0 1 5 3 】

実施例 1 . 2 9 :

実施例 1 . 1)と同様に、3 - クロロフェニルボロン酸及び5 - ヨード - 2 - メチル - 4 - モルホリン - 1 - イル - キノリン (実施例 3 . 9)を用いて、5 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - モルホリン - 4 - イル - キノリンを無色の粘性の油状物として得た。MS (E I) : m / e におけるピーク : 3 3 8 (M ⁺ , 8 7 %)、2 7 7 (1 0 0 %)、2 4 5 (3 7 %)。

【 0 1 5 4 】

実施例 1 . 3 0 :

実施例 1 . 1)と同様に、3 - トリフルオロメチルフェニルボロン酸及び4 - アゼパン - 1 - イル - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン (実施例 3 . 1 0)を用いて、4 - アゼパン - 1 - イル - 2 - メチル - 7 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - キノリン

を黄色を帯びた泡状物として得た。MS (ISP) : 385 . 3 (M + H)⁺。

【0155】

実施例 1 . 3 1 :

実施例 1 . 1) と同様にして、3 - クロロフェニルボロン酸及び 6 - ブロモ - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン (実施例 3 . 1 1) を用いて、6 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンを黄色を帯びたガムとして得た。MS (ISP) : 323 . 3 (M + H)⁺。

【0156】

実施例 1 . 3 2 :

実施例 1 . 1) と同様にして、3 - クロロフェニルボロン酸及び 7 - ブロモ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン (実施例 3 . 1 2) を用いて、7 - (3 - クロロ - フェニル) - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンをベージュ色で無定形の固体として得た。MS (ISP) : 309 . 2 (M + H)⁺。

【0157】

実施例 2 . 1 :

2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - 7 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - キナゾリンの調製 :

実施例 1 . 1) と同様にして、3 - トリフルオロメチルフェニルボロン酸及び 7 - ブロモ - 2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - キナゾリン (実施例 4 . 1) を用いて、2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - 7 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - キナゾリンを明黄色の固体として得た。MS (EI) : m / e におけるピーク : 371 (M⁺, 76%), 342 (100%), 288 (57%)。

【0158】

実施例 2 . 2 :

実施例 1 . 1) と同様にして、4 - メトキシフェニルボロン酸及び 7 - ブロモ - 2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - キナゾリン (実施例 4 . 1) を用いて、7 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - キナゾリンを明黄色の油状物として得た。MS (ISP) : 434 . 3 (M + H)⁺。

【0159】

実施例 2 . 3 :

実施例 1 . 1) と同様にして、3 - アミノフェニルボロン酸及び 7 - ブロモ - 2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - キナゾリン (実施例 4 . 1) を用いて、3 - (2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - キナゾリン - 7 - イル) - フェニルアミンを明黄色の固体として得た。MS (ISP) : 319 . 4 (M + H)⁺。

【0160】

実施例 2 . 4 :

実施例 1 . 1) と同様にして、ピリジン - 3 - ボロン酸 1, 3 - プロパンジオール環状エステル及び 7 - ブロモ - 2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - キナゾリン (実施例 4 . 1) を用いて、2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - 7 - ピリジン - 3 - イル - キナゾリンを明黄色の固体として得た。MS (ISP) : 305 . 3 (M + H)⁺。

【0161】

実施例 2 . 5 :

実施例 1 . 1) と同様にして、5 - プリミジニルボロン酸 (Chem. Scr. 1986, 26, 305 - 309) 及び 7 - ブロモ - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キナゾリン (実施例 4 . 2) を用いて、2 - メチル - 7 - プリミジン - 5 - イル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キナゾリンを明黄色の固体として得た。MS (ISP) : 292 . 3 (M + H)⁺。

【0162】

実施例 2 . 6 :

実施例 1 . 1) と同様にして、3 - トリフルオロメチルフェニルボロン酸及び 7 - ブロモ 50

- 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キナゾリン (実施例 4 . 2) を用いて、2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 7 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - キナゾリンを明黄色の泡状物として得た。MS (I S P) : 3 5 8 . 2 (M + H) ⁺。

【 0 1 6 3 】

実施例 2 . 7 :

実施例 1 . 1) と同様にして、3 - クロロフェニルボロン酸及び 7 - ブロモ - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キナゾリン (実施例 4 . 2) を用いて、7 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キナゾリンを白色の固体として得た。MS (I S P) : 3 2 4 . 3 (M + H) ⁺。

【 0 1 6 4 】

実施例 2 . 8 : 実施例 1 . 1) と同様にして、3 - クロロフェニルボロン酸及び 7 - ブロモ - 2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - キナゾリン (実施例 4 . 1) を用いて 7 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - キナゾリンを明黄色の固体として得た。MS (I S P) : 3 3 8 . 2 (M + H) ⁺。

【 0 1 6 5 】

実施例 2 . 9 :

実施例 1 . 1) と同様にして、3 - トリフルオロメチルフェニルボロン酸及び 4 - アゼパン - 1 - イル - 7 - ブロモ - 2 - メチル - キナゾリン (実施例 4 . 3) を用いて、4 - アゼパン - 1 - イル - 2 - メチル - 7 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - キナゾリンをオフホワイト色で無定形の固体として得た。MS (I S P) : 3 8 6 . 3 (M + H) ⁺。

【 0 1 6 6 】

実施例 3 . 1 :

7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリンの調製 :

アルゴン下で、無水エタノール 2 0 m l 中に 4 - クロロ - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン (欧州特許出願 E P 0 4 9 7 3 7 1 号、C A 1 4 3 9 4 6 - 4 7 - 8) 2 g を含む懸濁液に、ピロリジン 1 . 0 9 m l、ピリジン 0 . 2 m l およびヨウ化カリウム 5 0 m g を逐次的に加えた。結果として得られた混合物を 2 4 時間還流させた。次いで溶媒を蒸留除去した。残留物を水 5 0 m l にとり、2 N 水酸化ナトリウム溶液で、p H 1 2 に塩基性化した。沈澱したとき、固体を濾過し、水 2 0 m l およびジエチルエーテル 2 0 m l で洗淨した。最終生成物を真空下で乾燥させ、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン 1 . 9 5 g (8 7 %) をオフホワイトの固体として得た。融点 : 9 9 ~ 1 0 2 。MS (E I) : m / e におけるピーク : 3 3 8 (M + 、1 0 0 %)、2 9 6 (5 %)、1 8 3 (9 %)。

【 0 1 6 7 】

実施例 3 . 2 :

実施例 3 . 1) と同様にして、4 - クロロ - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン及びピペリジンを用いて、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - キノリンを明黄色を帯びた固体として得た。融点 1 2 4 - 1 2 6 。MS (E I) : m / e におけるピーク : 3 5 2 (M ⁺ , 1 0 0 %)、2 9 6 (4 %)、2 6 9 (5 %)。

【 0 1 6 8 】

実施例 3 . 3 : 実施例 3 . 1) と同様にして、1 5 0 で 1 2 0 時間のオートクレーブ中の 4 - クロロ - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン及びジエチルアミンを用いて、ジエチル - (7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン - 4 - イル) - アミンを赤色を帯びた油状物として得た。MS (E I) : m / e におけるピーク : 3 3 9 (M ⁺ , 1 0 0 %)、3 2 5 (7 3 %)、1 9 8 (4 3 %)。

【 0 1 6 9 】

実施例 3 . 4 :

実施例 3 . 1) と同様にして、4 - クロロ - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン及びモルホリンを用いて、7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - モルホリン - 4 - イル - キノリンをオフ

10

20

30

40

50

ホワイト色の固体として得た。融点 103 - 105 。MS (EI) : m/e におけるピーク : 354 (M^+ , 100%), 296 (73%), 169 (13%)。

【0170】

実施例 3.5 :

実施例 3.1)と同様にして、4-クロロ-7-ヨード-2-メチル-キノリン及びN-メチルピペラジンを用いて、7-ヨード-2-メチル-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-キノリンを明褐色を帯びた固体として得た。融点 92 - 94 。MS (EI) : m/e におけるピーク : 367 (M^+ , 100%), 352 (38%), 310 (11%)。

【0171】

実施例 3.6 :

実施例 3.1)と同様にして、4-クロロ-7-ヨード-2-メチル-キノリン及びテトラヒドロイソキノリンを用いて、4-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-7-ヨード-2-メチル-キノリンヒドロクロリドをベージュ色の固体として得た。融点 > 230 。MS (ISP) : 401.3 ($M+H$)⁺。

【0172】

実施例 3.7 :

実施例 3.1)と同様にして、4-クロロ-5-ヨード-2-メチル-キノリン(実施例 5.2)及びピペリジンを用いて、5-ヨード-2-メチル-4-ピペリジン-1-イル-キノリンを橙色の油状物として得た。MS (ISP) : 353.2 ($M+H$)⁺。

【0173】

実施例 3.8 :

実施例 3.1)と同様にして、4-クロロ-5-ヨード-2-メチル-キノリン及びピロリジンを用いて、5-ヨード-2-メチル-4-ピロリジン-1-イル-キノリンを明黄色の固体として得た。融点 97 - 99 。MS (ISP) : 339.1 ($M+H$)⁺。

【0174】

実施例 3.9 :

実施例 3.1)と同様にして、4-クロロ-5-ヨード-2-メチル-キノリン及びモルホリンを用いて、5-ヨード-2-メチル-4-モルホリン-4-イル-キノリンを黄色の固体として得た。融点 144 - 145 。MS (ISP) : 355.1 ($M+H$)⁺。

【0175】

実施例 3.10 :

実施例 3.1)と同様にして、4-クロロ-7-ヨード-2-メチル-キノリン及びアゼピンを用いて4-アゼパン-1-イル-7-ヨード-2-メチル-キノリンをベージュ色の固体として得た。融点 > 90 - 93 。MS (ISP) : 367.1 ($M+H$)⁺。

【0176】

実施例 3.11 :

実施例 3.1)と同様にして、6-ブromo-4-クロロ-2-メチル-キノリン(実施例 5.3)及びピロリジンを用いて、6-ブromo-2-メチル-4-ピロリジン-1-イル-キノリンをベージュ色の固体として得た。MS (ISP) : 291.2 ($M+H$)⁺。

【0177】

実施例 3.12 :

実施例 3.1)と同様にして、7-ブromo-4-クロロ-キノリン(J. Amer. Chem. Soc., 1946, 68, 113-116)及びピロリジンを用いて、7-ブromo-4-ピロリジン-1-イル-キノリンをベージュ色の固体として得た。MS (ISP) : 277.2 ($M+H$)⁺。

【0178】

実施例 4.1 :

7-ブromo-2-メチル-4-ピペリジン-1-イル-キナゾリンの調製 :

実施例 3.1)と同様にして、7-ブromo-4-クロロ-2-メチル-キナゾリン(実施

10

20

30

40

50

例 5 . 1) 及びピペリジンを用いて、7 - ブロモ - 2 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - キナゾリンを無定形の黄色の固体として得た。MS (I S P) : 3 0 6 . 2 (M + H) ⁺。

【 0 1 7 9 】

実施例 4 . 2 : 実施例 3 . 1) と同様にして、7 - ブロモ - 4 - クロロ - 2 - メチル - キナゾリン (実施例 5 . 1) 及びピロリジンを用いて、7 - ブロモ - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キナゾリンを黄色の固体として得た。融点 1 2 0 - 1 2 2 。MS (I S P) : 2 9 2 . 2 (M + H) ⁺。

【 0 1 8 0 】

実施例 4 . 3 :

実施例 3 . 1) と同様にして、7 - ブロモ - 4 - クロロ - 2 - メチル - キナゾリン (実施例 5 . 1) 及びアゼピンを用いて、4 - アゼパン - 1 - イル - 7 - ブロモ - 2 - メチル - キナゾリンを橙色の油状物として得た。MS (I S P) : 3 2 0 . 3 (M + H) ⁺。

【 0 1 8 1 】

実施例 4 . 4 :

実施例 3 . 1) と同様にして、7 - ブロモ - 4 - クロロ - 2 - メチル - キナゾリン (実施例 5 . 1) 及びアゼチジンを用いて、4 - アゼチジン - 1 - イル - 7 - ブロモ - 2 - メチル - キナゾリンを明褐色の固体として得た。融点 1 2 9 - 1 3 1 。MS (I S P) : 2 7 8 . 1 (M + H) ⁺。

【 0 1 8 2 】

実施例 4 . 5 :

実施例 3 . 1) と同様にして、7 - ブロモ - 4 - クロロ - 2 - メチル - キナゾリン (実施例 5 . 1) 及びジメチルアミンを用いて、(7 - ブロモ - 2 - メチル - キナゾリン - 4 - イル) - ジメチル - アミンを褐色の固体として得た。融点 5 5 - 5 7 。MS (I S P) : 2 6 6 . 2 (M + H) ⁺。

【 0 1 8 3 】

実施例 4 . 6 :

実施例 3 . 1) と同様にして、7 - ブロモ - 4 - クロロ - 2 - メチル - キナゾリン (実施例 5 . 1) 及び n - ブチルアミンを用いて、(7 - ブロモ - 2 - メチル - キナゾリン - 4 - イル) - ブチル - アミンをベージュ色の固体として得た。融点 1 3 3 - 1 3 5 。MS (I S P) : 2 9 4 . 2 (M + H) ⁺。

【 0 1 8 4 】

実施例 5 . 1 :

7 - ブロモ - 4 - クロロ - 2 - メチル - キナゾリンの調製 :

N , N - ジメチルアニリン 0 . 4 8 m l 中に 7 - ブロモ - 2 - メチル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン 0 . 4 5 g を含む懸濁液に、オキシ塩化リン 1 . 4 1 m l を加え、6 0 で 2 時間加熱した。この反応混合物を真空で蒸発させ、残留物を水 2 0 m l にとり、重炭酸ナトリウム飽和水溶液 1 0 m l で中和し、ジクロロメタン 2 5 m l で 2 回抽出した。有機層を水 2 5 m l 、ブライン 2 5 m l で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空で蒸発させた。残留物を、シリカゲル上のクロマトグラフィでヘプタン / 酢酸エチル 2 : 1 を用いて精製した。7 - ブロモ - 4 - クロロ - 2 - メチル - キナゾリン 0 . 2 8 8 g (5 9 %) がオレンジ色の固体として得られた。融点 > 8 2 (分解)。MS (E I) : m / e におけるピーク : 2 5 8 (M + , 3 7 %)、2 2 1 (1 0 0 %)、1 7 9 (9 %)。

【 0 1 8 5 】

実施例 5 . 2 :

4 - クロロ - 5 - ヨード - 2 - メチル - キノリンの調製

未精製の 3 - (3 - ヨード - フェニルアミノ) - プタ - 2 - エン酸エチルエステル (実施例 7 . 1) 2 5 g を、沸騰している D o w t h e r m A 2 5 m l に、内部温度を 2 5 0 以上に維持しながら、すばやく加えた。1 . 5 時間反応させた後、この混合物を室温で冷却させた。分離した固体を濾過し、ジクロロメタン 5 0 m l で洗浄し、真空で乾燥さ

10

20

30

40

50

せて、7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン - 4 - オールと5 - ヨード - 2 - メチル - キノリン - 4 - オールとの混合物17.27 g (83.6%) が得られた。

【0186】

上記生成物17.27 gに、オキシ塩化リン20 mlを加えた。結果として生じた懸濁液を室温で2時間攪拌した。結晶質生成物を、乾燥ジエチルエーテル50 mlで粉末にし、濾過した。濾塊を氷水50 mlに懸濁し、結果として得られる懸濁液が不変的に塩基性になるまで濃水酸化アンモニウムを加えた。この精製物を濾過し、水50 mlで洗浄し、真空中で乾燥させた。この粗生成物を、シリカゲル上のクロマトグラフィでヘプタン/酢酸エチル2:1を用いて精製し、4 - クロロ - 7 - ヨード - 2 - メチル - キノリン7.1 g (41%) および4 - クロロ - 5 - ヨード - 2 - メチル - キノリン4.26 g (23%) をベージュ色の固体として得た。融点98 ~ 100。MS (EI): m/eにおけるピーク: 303 (M+, 100%), 176 (100%), 140 (21%)。

10

【0187】

実施例5.3:

実施例5.1)と同様にして、6 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - キノリン (Synthesis, 1987, 482-483)を用いて、6 - ブロモ - 4 - クロロ - 2 - メチル - キノリンを明紫色の固体として得た。MS (EI): m/eにおけるピーク: 256 (M+, 100%), 220 (13%), 141 (20%)。

【0188】

実施例6.1:

7 - ブロモ - 2 - メチル - 3H - キナゾリン - 4 - オンの調製:

アルゴン下、氷 - 水浴中で、乾燥ジメチルホルムアミド中に4 - ブロモアントラニル酸 (J. Org. Chem. 1997, 62, 1240-1256) 0.81 g、4 - (ジメチルアミノ)ピリジン39 mg およびトリエチルアミン2.09 mlを含む溶液に、塩化アセチ0.69 mlを、3で20分間滴加した。次いで、この反応混合物を90で3時間加熱し、炭酸アンモニウム1.08 gを、10分にわたって何回かに分けて加え、この混合物を同じ温度で1時間攪拌した。冷却後、混合物を水20 mlの上に注ぎ、沈澱物を濾過し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、未精製の7 - ブロモ - 2 - メチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン0.46 g (51%) を薄褐色の固体として得た。融点 > 191 (分解)。MS (EI): m/eにおけるピーク: 240 (M+, 100%), 223 (14%), 197 (18%)。

20

30

【0189】

実施例7.1:

3 - (3 - ヨード - フェニルアミノ) - ブタ - 2 - エン酸エチルエステルの調製:

水分離器を取り付けた還流冷却器下で、ベンゼン65 ml中に3 - ヨードアニリン47.79 g、アセト酢酸エチル27.7 ml および37%塩酸0.13 mlを含む混合物を、沸騰させた。4時間後、水4 mlが回収されていた。減圧下で溶媒を除去し、残留油を真空中で乾燥させた。3 - (3 - ヨード - フェニルアミノ) - ブタ - 2 - エン酸エチルエステルが薄褐色油として得られた。MS (ISP): 332.1 (M+H)⁺。

【0190】

実施例8.1

7 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キナゾリン; ギ酸との化合物の調製:

ジオキサン/ジメトキシエタン1:1 1.2 ml中に7 - ブロモ - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キナゾリン44 mg (0.15 mmol)を含む溶液に、エタノール0.4 ml中の4 - メトキシ - フェニル - ボロン酸57 mg (0.375 mmol)、ジクロロ[1,1 - ビス(ジフェニルホスフィノ) - フェロセン] - パラジウム (II) ジクロロメタン付加物7 mg (0.007 mmol) および2 M Na₂CO₃水溶液0.6 mlを加え、この混合物を85に12時間加熱した。濾過後、この混合物を、アセトニトリル/水(ギ酸)勾配で溶離する逆相カラムクロマトグラフィで精製し、標題の

40

50

化合物 17 mg (35 %) を得た。MS m/e (%) : 320 . 4 ($M + H^+$ 、 100) 。

【 0 1 9 1 】

実施例 8 . 1 に従って、さらなるキナゾリン誘導体が合成された。結果を実施例 8 . 2 ~ 実施例 8 . 15 を含む以下のリストにまとめる。

【 0 1 9 2 】

単離された各ギ酸化合物 8 . 1 ~ 8 . 15 は、塩基で処理することにより、それぞれの親化合物に変換することができる。

【 0 1 9 3 】

各実施例 8 . 2 ~ 8 . 15 は、7 - ブロモ - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キナゾリンおよびそれぞれのボロン酸または下表に記載されているそれらの 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル - 誘導体から合成された： 10

【 0 1 9 4 】

【 表 2 】

実施例	ボロン酸又はその 4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル誘導体	生成物	MH ⁺ 実測値
8. 2	4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-チオフェン-3-イル- [1, 3, 2]ジオキサボロラン (Lit.: WO 0027853A1)	2-メチル-4-ビロリジン-1- イル-7-チオフェン-3-イル- キノザリン; ギ酸との 化合物	296. 4
8. 3	[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]- ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]- カルバミン酸 tert-ブチルエステル (Lit.: WO 0119829A2, CSIRO, Molecular Science, Clayton South VIC 3169, Australia)	[4-(2-メチル-4- ビロリジン-1-イル- キノザリン-7-イル)-フェニル]- カルバミン酸 tert- ブチルエステル; ギ酸との 化合物	405. 5
8. 4	3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]- ジオキサボロラン-2-イル)-ベンゾニトリル (Lit.: WO 9845265A1)	3-(2-メチル-4- ビロリジン-1-イル- キノザリン-7-イル)- ベンゾニトリル; ギ酸との 化合物	315. 4
8. 5	3, 5-ジクロロベンゼンボロン酸 (市販)	7-(3, 5-ジクロロ- フェニル)-2-メチル-4- ビロリジン-1-イル-キノザリン; ギ酸との化合物	359. 3
8. 6	3-アセチルフェニルボロン酸 (市販)	1-[3-(2-メチル-4- ビロリジン-1-イル- キノザリン-7-イル)-フェニル]- エタノン; ギ酸との化 合物	332. 4
8. 7	4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸 (市販)	2-メチル-4-ビロリジン-1- イル-7-(4-トリフルオロメチル- フェニル)-キノザリン; ギ酸 との化合物	358. 4
8. 8	チオフェン-2-ボロン酸 (市販)	2-メチル-4-ビロリジン-1- イル-7-チオフェン-2-イル- キノザリン; ギ酸との 化合物	296. 4
8. 9	5-アセチル-2-チオフェンボロン酸 (市販)	1-[5-(2-メチル-4- ビロリジン-1-イル- キノザリン-7-イル)- チオフェン-2-イル]-エタノン; ギ酸との化合物	338. 4

10

20

30

40

8. 10	5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドル (Lit.: WO 0027853A1)	7-(1H-インドル-5-イル)-2-メチル-4-ピロリジン-1-イル-キノリン	329. 4
8. 11	N-[2-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]-ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-アセトアミド (Lit.: WO 0027853A1)	N-[2-メチル-4-(2-メチル-4-ピロリジン-1-イル-キノリン-7-イル)-フェニル]-アセトアミド; ギ酸との化合物	361. 5
8. 12	3-ニトロフェニルボロン酸 (市販)	ギ酸; 2-メチル-7-(3-ニトロフェニル)-4-ピロリジン-1-イル-キノリン	335. 4
8. 13	3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]-ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルアミン (WO 9831688A1)	3-(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; ギ酸との化合物	305. 4
8. 14	3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]-ジオキサボロラン-2-イル)-フェノール (市販)	3-(2-メチル-4-ピロリジン-1-イル-キノリン-7-イル)-フェノール; ギ酸との化合物	306. 4
8. 15	(3-トリフルオロメチル)-ベンゼンボロン酸 (市販)	2-メチル-4-ピロリジン-1-イル-7-(3-トリフルオロメチルフェニル)-キノリン; ギ酸との化合物	374. 4

10

20

【 0 1 9 5 】

実施例 9 . 1

2 - メチル - 7 - フェニル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン ; ギ酸との化合物 :
 ジオキサン / ジメトキシエタン (1 : 1) 1 . 2 m l 中に、 7 - ヨード - 2 - メチル - 4
 - ピロリジン - 1 - イル - キノリン 4 3 m g (0 . 1 3 m m o l) を含む溶液に、 フェニ
 ル - ボロン酸 3 9 . 6 m g (0 . 3 2 5 m m o l) 、 ジクロロ [1 , 1 - ビス (ジフェ
 ニルホスフィノ) - フェロセン] パラジウム (I I) ジクロロメタン付加物 6 m g (0 .
 0 0 7 m m o l) 、 および 2 M Na_2CO_3 水溶液 0 . 5 5 m l を加え。この混合物を
 8 5 に 1 2 時間加熱した。濾過後、この混合物を、アセトニトリル / 水 (ギ酸) 勾配で
 溶離する逆相カラムクロマトグラフィで精製し、標題の化合物 2 5 m g (5 7 %) を得た。
 $\text{MS m/e (%) : 289 . 4 (MH^+ , 100)}$ 。

30

40

【 0 1 9 6 】

実施例 9 . 1 に従って、さらなるキノリン誘導体が合成された。結果を、実施例 9 . 2 ~
 実施例 9 . 3 9 を含む以下の表 No . 2 にまとめる。

【 0 1 9 7 】

単離された各ギ酸化合物 9 . 1 ~ 9 . 3 9 は、塩基で処理することにより、それぞれの親
 化合物に転換することができる。

【 0 1 9 8 】

実施例 9 . 2 ~ 9 . 3 9 は、それぞれ、 7 - ヨード - 2 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 -
 イル - キノリンおよびそれぞれのボロン酸または以下の出発原料リストに記載されている
 それらの 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル - 誘
 導体から合成された。

【 0 1 9 9 】

【 表 3 】

50

実施例	ボロン酸又はその 4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサホロラン-2-イル誘導体	生成物	MH ⁺ 実測値
9. 2	4-エチルフェニルボロン酸 (市販)	7-(4-エチルフェニル)-2-メチル-4-ヒ°ロリジン-1-イルキノリン; キ°酸との化合物	317. 4
9. 3	3, 4-ジ°メトキシフェニルボロン酸 (市販)	7-(3, 4-ジ°メトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒ°ロリジン-1-イルキノリン; キ°酸との化合物	349. 4
9. 4	2, 6-ジ°フルオロフェニルボロン酸 (市販)	7-(2, 6-ジ°フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒ°ロリジン-1-イルキノリン; キ°酸との化合物	325. 4
9. 5	2, 4-ジ°メトキシフェニルボロン酸 (市販)	7-(2, 4-ジ°メトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒ°ロリジン-1-イルキノリン; キ°酸との化合物	349. 4
9. 6	4-トリフルオロメチルボロン酸 (市販)	2-メチル-4-ヒ°ロリジン-1-イル-7-(4-トリフルオロメチルフェニル)キノリン; キ°酸との化合物	357. 4
9. 7	4-(メチルチオ)フェニルボロン酸 (市販)	2-メチル-7-(4-メチルスルファニルフェニル)-4-ヒ°ロリジン-1-イルキノリン; キ°酸との化合物	335. 5
9. 8	2-メトキシフェニルボロン酸 (市販)	7-(2-メトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒ°ロリジン-1-イルキノリン; キ°酸との化合物	319. 4
9. 9	3-エトキシフェニルボロン酸 (市販)	7-(3-エトキシフェニル)-2-メチル-4-ヒ°ロリジン-1-イルキノリン; キ°酸との化合物	333. 4
9. 10	3-アセトアミト°フェニルボロン酸 (市販)	N-[3-(2-メチル-4-ヒ°ロリジン-1-イルキノリン-7-イル)-フェニル]-アセトアミト°; キ°酸との化合物	346. 4

10

20

30

40

9. 11	4-トリフルオロメトキシベンズ酸 (市販)	2-メチル-4-ヒドロキシ-1-イル-7-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-キノリン; キ酸との化合物	373. 4
9. 12	(3, 4-メチレンジオキシフェニル)ベンズ酸 (市販)	7-ベンゾ[1, 3]-ジオキソル-5-イル-2-メチル-4-ヒドロキシ-1-イル-キノリン; キ酸との化合物	333. 4
9. 13	ベンゾ[B]フラン-2-ベンズ酸 (市販)	7-ベンゾフラン-2-イル-2-メチル-4-ヒドロキシ-1-イル-キノリン; キ酸との化合物	329. 4
9. 14	ベンゾ[B]チオフェン-2-ベンズ酸 (市販)	7-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-2-メチル-4-ヒドロキシ-1-イル-キノリン; キ酸との化合物	345. 5
9. 15	3-クロロ-4-フルオロフェニルベンズ酸 (市販)	7-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-1-イル-キノリン; キ酸との化合物	341. 8
9. 16	5-アセチルチオフェンベンズ酸 (市販)	1-[5-(2-メチル-4-ヒドロキシ-1-イル-キノリン-7-イル)-チオフェン-2-イル]-エタン; キ酸との化合物	337. 5
9. 17	3, 4-ジクロロフェニルベンズ酸 (市販)	7-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-1-イル-キノリン; キ酸との化合物	358. 3
9. 18	2-フルオロフェニルベンズ酸 (市販)	7-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-1-イル-キノリン; キ酸との化合物	307. 4
9. 19	1-ナフタレンベンズ酸 (市販)	2-メチル-7-ナフタレン-1-イル-4-ヒドロキシ-1-イル-キノリン; キ酸との化合物	339. 5
9. 20	2-クロロフェニルベンズ酸 (市販)	7-(2-クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-1-イル-キノリン; キ酸との化合物	323. 8

10

20

30

40

9. 21	4-ヒニルフェニルホロン酸 (市販)	2-メチル-4-ヒロリジン-1-イル-7-(4-ヒニル-フェニル)-キノリン; キ酸との化合物	315. 4
9. 22	3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルホロン酸 (市販)	7-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-2-メチル-4-ヒロリジン-1-イル-キノリン; キ酸との化合物	425. 4
9. 23	3-メトキシフェニルホロン酸 (市販)	7-(3-メトキシ-フェニル)-2-メチル-4-ヒロリジン-1-イル-キノリン; キ酸との化合物	319. 4
9. 24	3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]-ジオキサボロラン-2-イル)-安息香酸エチルエステル (Lit.: WO 0027853A1)	3-(2-メチル-4-ヒロリジン-1-イル-キノリン-7-イル)-安息香酸エチルエステル; キ酸との化合物	361. 5
9. 25	4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]-ジオキサボロラン-2-イル)-安息香酸エチルエステル (市販)	4-(2-メチル-4-ヒロリジン-1-イル-キノリン-7-イル)-安息香酸エチルエステル; キ酸との化合物	361. 5
9. 26	2-メトキシ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]-ジオキサボロラン-2-イル)-フェノール (Lit.: WO 0027853A1)	2-メトキシ-4-(2-メチル-4-ヒロリジン-1-イル-キノリン-7-イル)-フェノール; キ酸との化合物	335. 4
9. 27	N-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]-ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-アセトアミド (市販)	N-[4-(2-メチル-4-ヒロリジン-1-イル-キノリン-7-イル)-フェニル]-アセトアミド; キ酸との化合物	346. 4
9. 28	ジメチル-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]-ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-アミン (Lit.: J. Org. Chem. 2000, 65, 164-168)	ジメチル-[4-(2-メチル-4-ヒロリジン-1-イル-キノリン-7-イル)-フェニル]-アミン; キ酸との化合物	332. 5
9. 29	3, 5-ジクロロフェニルホロン酸 (市販)	7-(3, 5-ジクロロ-フェニル)-2-メチル-4-ヒロリジン-1-イル-キノリン; キ酸との化合物	358. 3
9. 30	2-ナフタレンホロン酸 (市販)	2-メチル-7-ナフタレン-2-イル-4-ヒロリジン-1-イル-キノリン; キ酸との化合物	339. 5

10

20

30

40

9.31	N-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサホロラン-2-イル)-ベンズアミド (Lit.: WO 9845265A1)	N-メチル-4-(2-メチル-4-ヒ°ロジシン-1-イル-キノリン-7-イル)-ベンズアミド; キ`酸との化合物	346.4
9.32	3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサホロラン-2-イル)-フェノール (市販)	3-(2-メチル-4-ヒ°ロジシン-1-イル-キノリン-7-イル)-フェノール; キ`酸との化合物	305.4
9.33	2-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサホロラン-2-イル)-フェノール (Lit.: WO 0027853A1)	2-メトキシ-5-(2-メチル-4-ヒ°ロジシン-1-イル-キノリン-7-イル)-フェノール; キ`酸との化合物	335.4
9.34	2,6-ジ°メトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサホロラン-2-イル)-ヒ°ロジシン (Lit.: WO 9845265A1)	7-(2,6-ジ°メトキシ-ヒ°ロジシン-3-イル)-2-メチル-4-ヒ°ロジシン-1-イル-キノリン; キ`酸との化合物	350.4
9.35	2-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]-ジ°オキサホロラン-2-イル)-フェノール (Lit.: WO 0027853A1)	2-(2-メチル-4-ヒ°ロジシン-1-イル-キノリン-7-イル)-フェノール; キ`酸との化合物	305.4
9.36	4,4,5,5-テトラメチル-2-(4-フェノキシフェニル)-[1,3,2]ジ°オキサホロラン (Lit.: WO 0027853A1)	2-メチル-7-(4-フェノキシフェニル)-4-ヒ°ロジシン-1-イル-キノリン; キ`酸との化合物	381.5
9.37	2-(2,6-ジ°クロロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジ°オキサホロラン (Lit.: J. Chromatogr. 1979, 186, 307-316)	7-(2,6-ジ°クロロフェニル)-2-メチル-4-ヒ°ロジシン-1-イル-キノリン; キ`酸との化合物	358.3
9.38	3-トリフルオロメトキシホ°ロン酸 (市販)	2-メチル-4-ヒ°ロジシン-1-イル-7-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-キノリン; キ`酸との化合物	373.4
9.39	2-トリフルオロメトキシホ°ロン酸 (市販)	2-メチル-4-ヒ°ロジシン-1-イル-7-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-キノリン; キ`酸との化合物	373.4

10

20

30

40

【0200】

実施例 A

それ自体が既知の方法で以下の組成の錠剤を製造するために、式 I の化合物を有効成分として使用することができた：

【0201】

【表 4】

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

10

【0202】

実施例 B

それ自体が既知の方法で以下の組成のカプセル剤を製造するために、式 I の化合物を有効成分として使用することができた：

【0203】

【表 5】

	<u>1カプセル当たり</u>
活性成分	100.0 mg
トウモロコシデンプン	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
	<hr/> 220.0 mg

20

30

【0204】

実施例 C

以下の成分を含有する錠剤を、従来の方法で製造することができた：

【0205】

【表 6】

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

40

【0206】

実施例 D

50

以下の成分を含有するカプセル剤を、従来の方法で製造することができた：

【 0 2 0 7 】

【表 7】

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

10

【 0 2 0 8 】

実施例 E

注射用液剤は以下の組成を有することができた：

【 0 2 0 9 】

【表 8】

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 になる量

20

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
14 March 2002 (14.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/20488 A2

(51) International Patent Classification: C07D 215/00

(21) International Application Number: PCT/EP01/10014

(22) International Filing Date: 30 August 2001 (30.08.2001)

(25) Filing Language: English

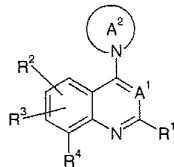
(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 00119262.4 6 September 2000 (06.09.2000) EP

(71) Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).(72) Inventors: BREU, Volker; 9a Leonhard-Mueller-Strasse,
79418 Schliengen (DE). DAUTZENBERG, Frank;
75 Vogesenstrasse, 79379 Muelheim (DE). GUERRY,
Philippe; In den Holsenmatten 2, CH-4102 Binningen
(CH). NETTEKOVEN, Matthias, Heinrich; Bandweg
10, 79639 Grenzach-Wyllen (DE). PFLIEGER, Philippe;
1, rue du Vignoble, F-68130 Schwoben (FR).(74) Agent: WITTE, Hubert; 124 Grenzacherstrasse,
CH-4070 Basle (CH).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).Published:
— without international search report and to be republished
upon receipt of that reportFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: QUINOLINE AND QUINAZOLINE DERIVATIVES

WO 02/20488 A2



(I)

(57) Abstract: Compounds of formula (I) as well as pharmaceutically usable
salts, solvates and esters thereof, wherein R¹, R², R³, R⁴, A¹ and A² have the sig-
nificance given in claim 1, can be used in the form of pharmaceutical preparations
for the treatment or prevention of arthritis, cardiovascular diseases, diabetes, re-
nal failure, eating disorders and obesity.

WO 02/20488

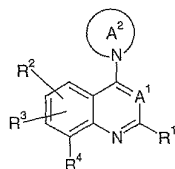
- 1 -

PCT/EP01/10014

Quinoline and quinazoline derivatives

The present invention is concerned with novel quinoline and quinazoline derivatives useful as neuropeptide Y (NPY) receptor ligands, particularly neuropeptide Y (NPY) antagonists.

5 The invention is concerned especially with compounds of formula I



I

wherein

R¹ is alkyl, cycloalkyl, aralkyl or trifluoroalkyl;

10 R² is hydrogen, alkyl, alkoxy, hydroxy, halogen, trifluoroalkyl, difluoroalkoxy or trifluoroalkoxy;

R³ is aryl or heteroaryl;

R⁴ is hydrogen;

R⁵ is hydrogen, alkyl or aralkyl;

15 R⁶ and R⁷ are each independently hydrogen or alkyl;

Wb/12.07.01

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 2 -

A¹ is CH or N;

A² is a 4- to 10- membered heterocyclic ring optionally substituted with alkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, hydroxyalkoxy, -COOR⁵ or -CONR⁶R⁷;

and pharmaceutically usable salts, solvates and esters thereof.

5 The compounds of formula I and their pharmaceutically usable salts and are novel and have valuable pharmacological properties. They are neuropeptide ligands, for example neuropeptide receptor antagonists and in particular, they are selective neuropeptides Y Y5 receptor antagonists.

10 Neuropeptide Y is a 36 amino acid peptide that is widely distributed in the central and peripheral nervous systems. This peptide mediates a number of physiological effects through its various receptor subtypes. Studies in animals have shown that neuropeptide Y is a powerful stimulus of food intake, and it has been demonstrated that activation of neuropeptide Y Y5 receptors results in hyperphagia and decreased thermogenesis. Therefore compounds that antagonise neuropeptide Y at the Y5 receptor subtype represent
15 an approach to the treatment of eating disorders such as obesity and hyperphagia.

 The current approach is aiming at medical intervention to induce weight loss or prevention of weight gain. This is achieved by interfering with appetite control, which is mediated by the Hypothalamus, an important brain region proven to control food intake. Herein, neuropeptide Y (NPY) has been proven to be one of the strongest central
20 mediators of food intake in several animal species. Increased NPY levels result in profound food intake. Various receptors of neuropeptide Y (NPY) have been described to play a role in appetite control and weight gain. Interference with these receptors is likely to reduce appetite and consequently weight gain. Reduction and long-term maintenance of body weight can also have beneficial consequences on con associated risk factors such as
25 arthritis, cardiovascular diseases, diabetes and renal failure.

 Accordingly, the compounds of formula I can be used in the prophylaxis or treatment of of arthritis, cardiovascular diseases, diabetes, renal failure and particularly eating disorders and obesity.

30 Objects of the present invention are the compounds of formula I and their aforementioned salts per se and their use as therapeutically active substances, a process for the manufacture of the said compounds, intermediates, pharmaceutical compositions, medicaments containing the said compounds, their pharmaceutically usable salts and

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 3 -

solvates, the use of the said compounds, solvates and salts for the prophylaxis and/or therapy of illnesses, especially in the treatment or prophylaxis of arthritis, cardiovascular diseases, diabetes, renal failure and particularly eating disorders such as hyperphagia and particularly obesity, and the use of the said compounds and salts for the production of medicaments for the treatment or prophylaxis of arthritis, cardiovascular diseases, diabetes, renal failure and particularly eating disorders and obesity.

In the present description the term "alkyl", alone or in combination, signifies a straight-chain or branched-chain alkyl group with 1 to 8 carbon atoms, preferably a straight or branched-chain alkyl group with 1 to 6 carbon atoms and particularly preferred a straight or branched-chain alkyl group with 1 to 4 carbon atoms. Examples of straight-chain and branched C₁-C₈ alkyl groups are methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert.-butyl, the isomeric pentyls, the isomeric hexyls, the isomeric heptyls and the isomeric octyls, preferably methyl and ethyl and most preferred methyl.

The term "cycloalkyl", alone or in combination, signifies a cycloalkyl ring with 3 to 8 carbon atoms and preferably a cycloalkyl ring with 3 to 6 carbon atoms. Examples of C₃-C₈ cycloalkyl are cyclopropyl, methyl-cyclopropyl, dimethylcyclopropyl, cyclobutyl, methyl-cyclobutyl, cyclopentyl, methyl-cyclopentyl, cyclohexyl, methyl-cyclohexyl, dimethyl-cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl, preferably cyclopropyl and particularly cyclopentyl.

The term "alkoxy", alone or in combination, signifies a group of the formula alkyl-O- in which the term "alkyl" has the previously given significance, such as methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec. butoxy and tert.butoxy, 2-hydroxyethoxy, 2-methoxyethoxy preferably methoxy and ethoxy and most preferred methoxy.

The term "alkoxyalkoxy", alone or in combination, signifies a group of the formula alkyl-O-alkyl-O- in which the term "alkyl" has the previously given significance. A preferred example is 2-methoxyethoxy.

The term "hydroxyalkoxy", alone or in combination, signifies alkoxy group as previously described in which one hydrogen atom has been replaced by a hydroxy group. Examples are hydroxymethoxy and preferably 2-hydroxyethoxy.

The term "aryl", alone or in combination, signifies a phenyl or naphthyl group which optionally carries one or more, particularly one to three substituents each independently selected from halogen, trifluoromethyl, amino, alkyl, alkoxy, aryloxy, alkylcarbonyl, cyano, carbamoyl, alkoxy-carbamoyl, methylenedioxy, carboxy, alkoxy-carbonyl, aminocarbonyl,

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 4 -

alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, hydroxy, nitro and the like, such as phenyl, chlorophenyl, trifluoromethylphenyl, chlorofluorophenyl, aminophenyl, methylcarbonylphenyl, methoxyphenyl, methylenedioxyphenyl, 1-naphthyl and 2-naphthyl. Preferred is phenyl. Preferred substituents of phenyl and naphthyl are halogen, trifluoromethyl, amino, alkoxy, methylenedioxy, alkylcarbonyl, cyano, alkyl, nitro, hydroxy, trifluoromethoxy, alkylsulfanyl, alkenyl, alkoxycarbonyl, aryloxy, alkoxycarbonylamino, alkylcarbonylamino and aminocarbonyl.

The term "aralkyl", alone or in combination, signifies an alkyl or cycloalkyl group as previously defined in which one hydrogen atom has been replaced by an aryl group as previously defined. Preferred are benzyl, benzyl substituted with hydroxy, alkoxy or halogen, preferably fluorine. Particularly preferred is benzyl.

The term "heterocyclyl", alone or in combination, signifies a saturated, partially unsaturated or aromatic 4- to 10-membered heterocycle which contains one or more, preferably one or two hetero atoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur, wherein oxygen and particularly nitrogen are preferred. If desired, it can be substituted on one or more carbon atoms by halogen, alkyl, alkoxy, oxo etc. and/or on a secondary nitrogen atom (i.e. -NH-) by alkyl, cycloalkyl, aralkoxycarbonyl, alkanoyl, phenyl or phenylalkyl or on a tertiary nitrogen atom (i.e. =N-) by oxido, with halogen, alkyl, cycloalkyl and alkoxy being preferred. Examples of such heterocyclyl groups are pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, 3,4-dihydro-1H-isoquinolinyl or azepanyl, wherein each of these rings can be substituted with alkyl. Particularly preferred are pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, 4-methyl-piperazinyl, 3,4-dihydro-1H-isoquinolinyl or azepanyl.

The term "heteroaryl", alone or in combination, signifies aromatic 5- to 10-membered heterocycle which contains one or more, preferably one or two hetero atoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur, wherein nitrogen or oxygen are preferred. If desired, it can be substituted on one or more, preferably on one to three carbon atoms e.g. by halogen, trifluoromethyl, amino, alkoxy, methylenedioxy, alkylcarbonyl, cyano, alkyl, nitro, hydroxy, trifluoromethoxy, alkylsulfanyl, alkenyl, alkoxycarbonyl, aryloxy, alkoxycarbonylamino, alkylcarbonylamino or aminocarbonyl. Examples of such heteroaryl groups are thiophenyl, pyridinyl, pyrazinyl and pyrimidinyl, benzofuryl, 1H-indolyl, benzothiophenyl, and benzothiofuranyl. Preferred are thiophenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, 1H-indolyl.

The term "amino", alone or in combination, signifies a primary, secondary or tertiary amino group bonded via the nitrogen atom, with the secondary amino group

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 5 -

carrying an alkyl or cycloalkyl substituent and the tertiary amino group carrying two similar or different alkyl or cycloalkyl substituents or the two nitrogen substituents together forming a ring, such as, for example, -NH₂, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, methyl-ethylamino, pyrrolidin-1-yl or piperidino etc.,
 5 preferably amino, dimethylamino and diethylamino and particularly primary amino.

The term "halogen" signifies fluorine, chlorine, bromine or iodine and preferably fluorine, chlorine or bromine and particularly fluorine or chlorine.

The term "carboxy", alone or in combination, signifies a -COOH group.

The term "cyano", alone or in combination, signifies a -CN group.

10 The term "nitro", alone or in combination, signifies a -NO₂ group.

The term "carboxyalkyl" alone or in combination, signifies an alkyl group as previously described in which one hydrogen atom has been replaced by a carboxy group. The carboxymethyl group is preferred and particularly carboxyethyl.

15 The term "trifluoroalkyl" alone or in combination, signifies an alkyl group as previously described in which three hydrogen atoms have been replaced by three fluorine atoms. A preferred example is trifluoromethyl.

The term "difluoroalkoxy" alone or in combination, signifies an alkoxy group as previously described in which two hydrogen atoms have been replaced by two fluorine atoms. Examples are -O-CHF₂ and -O-CH₂CHF₂.

20 The term "trifluoroalkoxy" alone or in combination, signifies an alkoxy group as previously described in which three hydrogen atoms have been replaced by three fluorine atoms. Examples are -O-CF₃, -O-CH₂CF₃. Preferred is -O-CF₃.

Examples of pharmaceutically usable salts of the compounds of formula I are salts with physiologically compatible mineral acids such hydrochloric acid, sulfuric acid or
 25 phosphoric acid; or with organic acids such as methanesulfonic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, citric acid, fumaric acid, maleic acid, tartaric acid, succinic acid or salicylic acid. Preferred is formic acid. The compounds of formula I with free carboxy groups can also form salts with physiologically compatible bases. Examples of such salts are alkali metal, alkali earth metal, ammonium and alkylammonium salts such as the Na,
 30 K, Ca or tetramethylammonium salt. The compound of formula I can also be present in the form of zwitterions.

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 6 -

The compounds of formula I can also be solvated, e.g. hydrated. The solvation can be effected in the course of the manufacturing process or can take place e.g. as a consequence of hygroscopic properties of an initially anhydrous compound of formula I (hydration). The term pharmaceutically usable salts also includes pharmaceutically usable
5 solvates.

The term pharmaceutically usable esters of the compounds of formula I means that compounds of general formula (I) may be derivatised at functional groups to provide derivatives which are capable of conversion back to the parent compounds in vivo. Examples of such compounds include physiologically acceptable and metabolically labile
10 ester derivatives, such as methoxymethyl esters, methylthiomethyl esters and pivaloyloxymethyl esters. Additionally, any physiologically acceptable equivalents of the compounds of general formula (I), similar to the metabolically labile esters, which are capable of producing the parent compounds of general formula (I) in vivo, are within the scope of this invention.

15 In more detail, for example, the COOH groups of compounds according to formula I can be esterified. The alkyl and aralkyl esters are examples of suitable esters. The methyl, ethyl, propyl, butyl and benzyl esters are preferred esters. The methyl and ethyl esters are especially preferred. Further examples of pharmaceutically usable esters are compounds of formula I, wherein the hydroxy groups can be esterified. Examples of such esters are
20 formate, acetate, propionate, butyrate, isobutyrate, valerate, 2-methylbutyrate, isovalerate and N,N-dimethylaminoacetate. Preferred esters are acetate and N,N-dimethylaminoacetate.

The term "lipase inhibitor" refers to compounds which are capable of inhibiting the action of lipases, for example gastric and pancreatic lipases. For example orlistat and
25 lipstatin as described in U.S. Patent No. 4,598,089 are potent inhibitor of lipases. Lipstatin is a natural product of microbial origin, and orlistat is the result of a hydrogenation of lipstatin. Other lipase inhibitors include a class of compound commonly referred to as panclicins. Panclicins are analogues of orlistat (Mutoh et al, 1994). The term "lipase inhibitor" refers also to polymer bound lipase inhibitors for example described in
30 International Patent Application WO99/34786 (Geltex Pharmaceuticals Inc.). These polymers are characterized in that they have been substituted with one or more groups that inhibit lipases. The term "lipase inhibitor" also comprises pharmaceutically acceptable salts of these compounds. The term "lipase inhibitor" preferably refers to orlistat.

Orlistat is a known compound useful for the control or prevention of obesity and
35 hyperlipidemia. See, U.S. Patent No. 4,598,089, issued July 1, 1986, which also discloses

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 7 -

processes for making orlistat and U.S. Patent No. 6,004,996, which discloses appropriate pharmaceutical compositions. Further suitable pharmaceutical compositions are described for example in International Patent Applications WO 00/09122 and WO 00/09123.

Additional processes for the preparation of orlistat are disclosed in European Patent
5 Applications Publication Nos. 185,359, 189,577, 443,449, and 524,495.

Orlistat is preferably orally administered from 60 to 720 mg per day in divided doses two to three times per day. Preferred is wherein from 180 to 360 mg, most preferably 360 mg per day of a lipase inhibitor is administered to a subject, preferably in divided doses two or, particularly, three times per day. The subject is preferably an obese or overweight
10 human, i.e. a human with a body mass index of 25 or greater. Generally, it is preferred that the lipase inhibitor be administered within about one or two hours of ingestion of a meal containing fat. Generally, for administering a lipase inhibitor as defined above it is preferred that treatment be administered to a human who has a strong family history of obesity and has obtained a body mass index of 25 or greater.

Orlistat can be administered to humans in conventional oral compositions, such as, tablets, coated tablets, hard and soft gelatin capsules, emulsions or suspensions. Examples of carriers which can be used for tablets, coated tablets, dragées and hard gelatin capsules are lactose, other sugars and sugar alcohols like sorbitol, mannitol, maltodextrin, or other fillers; surfactants like sodium lauryl sulfate, Brij 96, or Tween 80; disintegrants
20 like sodium starch glycolate, maize starch or derivatives thereof; polymers like povidone, croscopovidone; talc; stearic acid or its salts and the like. Suitable carriers for soft gelatin capsules are, for example, vegetable oils, waxes, fats, semi-solid and liquid polyols and the like. Moreover, the pharmaceutical preparations can contain preserving agents, solubilizers, stabilizing agents, wetting agents, emulsifying agents, sweetening agents,
25 coloring agents, flavoring agents, salts for varying the osmotic pressure, buffers, coating agents and antioxidants. They can also contain still other therapeutically valuable substances. The formulations may conveniently be presented in unit dosage form and may be prepared by any methods known in the pharmaceutical art. Preferably, orlistat is administered according to the formulation shown in the Examples and in U.S. Patent No.
30 6,004,996, respectively.

The compounds of formula I can contain several asymmetric centers and can be present in the form of optically pure enantiomers, mixtures of enantiomers such as, for

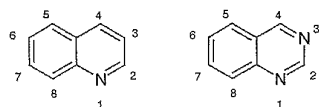
WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 8 -

example, racemates, optically pure diastereoisomers, mixtures of diastereoisomers, diastereoisomeric racemates or mixtures of diastereoisomeric racemates.

In the nomenclature used in the present application the ring atoms of the quinoline and the quinazoline rings are numbered as follows:



wherein, R^4 is attached at the 8-position. In a preferred embodiment of the present invention R^3 is attached at the 5- or 6-position. In a particularly preferred embodiment of the present invention R^3 is attached at the 7-position of the quinoline or quinazoline ring.

In another preferred embodiment of the invention R^2 is attached at the 7-position and particularly preferred at the 5- or 6-position.

Preferred are compounds according to formula I and pharmaceutically usable salts and solvates thereof.

Also preferred are compounds of formula I, wherein R^2 is hydrogen, alkyl, alkoxy, hydroxy, trifluoroalkyl, difluoroalkoxy or trifluoroalkoxy. Particularly preferred compounds of formula I are those, wherein R^2 is hydrogen, methyl, methoxy, ethoxy, fluoro, chloro, $-O-CHF_2$ or $-O-CF_3$. Most preferred is hydrogen.

Another preferred aspect of the present invention are compounds according to formula I, wherein R^1 is alkyl. Particularly preferred is ethyl and most preferred is methyl.

Likewise preferred are compounds of formula I, wherein A^1 is CH.

Other preferred compounds of formula I are those, wherein A^1 is N.

Further preferred are compounds according to formula I, wherein R^3 is unsubstituted phenyl, thiophenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, 1H-indolyl, benzofuryl, benzothiophenyl or naphthyl or R^3 is phenyl, thiophenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, 1H-indolyl, benzofuryl, benzothiophenyl or naphthyl, substituted with one to three substituents each independently selected from halogen, trifluoromethyl, amino, alkoxy, methylenedioxy, alkylcarbonyl, cyano, alkyl, nitro, hydroxy, trifluoromethoxy,

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 9 -

alkylsulfanyl, alkenyl, alkoxycarbonyl, aryloxy, alkoxycarbonylamino, alkylcarbonylamino and aminocarbonyl.

Further preferred are compounds according to formula I, wherein R^3 is unsubstituted thiophenyl, pyridinyl or naphthyl or R^3 is phenyl or thiophenyl substituted with one or two substituents each independently selected from halogen, trifluoromethyl, alkoxy, alkylcarbonyl, cyano and hydroxy.

Particularly preferred are compounds according to formula I, wherein R^3 is unsubstituted thiophenyl, pyridinyl or naphthyl or R^3 is phenyl or thiophenyl substituted with one or two substituents each independently selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, methoxy, methylcarbonyl, cyano and hydroxy.

Also preferred are compounds according to formula I, wherein R^3 is phenyl or phenyl substituted with one to three substituents, preferably one, each independently selected from halogen, trifluoromethyl, amino, alkoxy, methylenedioxy, alkylcarbonyl and cyano or R^3 is thiophenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, 1H-indolyl or benzofuryl. Particularly preferred are these compounds, wherein R^3 is phenyl or phenyl substituted with fluoro, chloro, trifluoromethyl, primary amino, methoxy, ethoxy, methylcarbonyl and/or ethylcarbonyl or R^3 is thiophenyl, pyridinyl, pyrimidinyl or 1H-indolyl. Most preferred are these compounds, wherein R^3 is phenyl or phenyl substituted with chloro, trifluoromethyl, primary amino, methoxy, ethoxy and/or methylcarbonyl or R^3 is thiophenyl, pyridinyl, pyrimidinyl or 1H-indolyl.

Also preferred compounds according to formula I are those, wherein A^2 is a 4- to 10-membered heterocyclic ring optionally substituted with alkyl. Particularly preferred are those compounds, wherein A^2 is a 5- to 7- membered monocyclic or a 10-membered bicyclic heterocyclic ring optionally substituted with alkyl.

Further preferred are these compounds, wherein A^2 is a pyrrolidine, piperidine, morpholine, piperazine, 3,4-dihydro-1H-isoquinoline or azepane ring, wherein these rings are optionally substituted with alkyl. Most preferred are these compounds, wherein A^2 is a pyrrolidine, piperidine, morpholine, 4-methyl-piperazine, 3,4-dihydro-1H-isoquinoline or azepane ring.

Also preferred are compounds according to formula I, wherein R^5 is hydrogen, methyl, ethyl or benzyl.

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 10 -

Further preferred are compounds of formula I, wherein R⁶ and R⁷ are hydrogen, methyl or ethyl.

Examples of preferred compounds of formula I are:

- 7-(3-Chloro-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
- 5 2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-quinoline;
- 3-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinolin-7-yl)-phenylamine;
- 1-[4-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinolin-7-yl)-phenyl]-ethanone;
- 2-methyl-7-phenyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
- 7-(4-methoxy-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
- 10 2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-7-thiophen-2-yl-quinoline;
- 2-methyl-7-pyridin-3-yl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
- 2-methyl-7-pyrimidin-5-yl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
- 2-methyl-4-piperidin-1-yl-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-quinoline;
- 7-(3-chloro-phenyl)-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinoline;
- 15 1-[4-(2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinolin-7-yl)-phenyl]-ethanone;
- 3-(2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinolin-7-yl)-phenylamine;
- 7-(4-methoxy-phenyl)-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinoline;
- 2-methyl-4-piperidin-1-yl-7-thiophen-2-yl-quinoline;
- 2-methyl-7-phenyl-4-piperidin-1-yl-quinoline;
- 20 7-(1H-indol-5-yl)-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinoline;
- 2-methyl-4-piperidin-1-yl-7-pyridin-3-yl-quinoline;
- 2-methyl-4-morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-quinoline;
- 1-[4-(2-methyl-4-morpholin-4-yl-quinolin-7-yl)-phenyl]-ethanone;
- 2-methyl-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-quinoline;

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 11 -

- 4-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-2-methyl-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-quinoline;
- 5-(3-chloro-phenyl)-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinoline;
- 2-methyl-4-piperidin-1-yl-5-(3-trifluoromethyl-phenyl)-quinoline;
- 5 5-(3-chloro-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
- 5-(3-chloro-phenyl)-2-methyl-4-morpholin-4-yl-quinoline;
- 4-azepan-1-yl-2-methyl-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-quinoline;
- 6-(3-chloro-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
- 7-(3-chloro-phenyl)-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
- 10 2-methyl-4-piperidin-1-yl-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-quinazoline;
- 7-(4-methoxy-phenyl)-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinazoline;
- 3-(2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinazolin-7-yl)-phenylamine;
- 2-methyl-4-piperidin-1-yl-7-pyridin-3-yl-quinazoline;
- 2-methyl-7-pyrimidin-5-yl-4-pyrrolidin-1-yl-quinazoline;
- 15 2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-quinazoline;
- 7-(3-chloro-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinazoline;
- 7-(3-chloro-phenyl)-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinazoline;
- 4-azepan-1-yl-2-methyl-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-quinazoline;
- 7-(4-methoxy-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinazoline;
- 20 2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-7-thiophen-3-yl-quinazoline;
- [4-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinazolin-7-yl)-phenyl]-carbamic acid tert-butyl ester;
- 3-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinazolin-7-yl)-benzonitrile;
- 7-(3,5-dichloro-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinazoline;

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 12 -

- 1-[3-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinazolin-7-yl)-phenyl]-ethanone;
2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-7-(4-trifluoromethyl-phenyl)-quinazoline;
2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-7-thiophen-2-yl-quinazoline;
1-[5-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinazolin-7-yl)-thiophen-2-yl]-ethanone;
5 7-(1H-indol-5-yl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinazoline;
N-[2-methyl-4-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinazolin-7-yl)-phenyl]-acetamide;
2-methyl-7-(3-nitro-phenyl)-4-pyrrolidin-1-yl-quinazoline;
3-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinazolin-7-yl)-phenylamine;
3-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinazolin-7-yl)-phenol;
10 2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-7-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-quinazoline;
2-methyl-7-phenyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
7-(4-ethyl-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
7-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
7-(2,6-difluoro-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
15 7-(2,4-dimethoxy-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-7-(4-trifluoromethyl-phenyl)-quinoline;
2-methyl-7-(4-methylsulfonyl-phenyl)-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
7-(2-methoxy-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
7-(3-ethoxy-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
20 N-[3-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinolin-7-yl)-phenyl]-acetamide;
2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-7-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-quinoline;
7-benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
7-benzofuran-2-yl-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 13 -

- 7-benzo[b]thiophen-2-yl-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
7-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
1-[5-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinolin-7-yl)-thiophen-2-yl]-ethanone;
7-(3,4-dichloro-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
5 7-(2-fluoro-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
2-methyl-7-naphthalen-1-yl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
7-(2-chloro-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-7-(4-vinyl-phenyl)-quinoline;
7-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
10 7-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
3-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinolin-7-yl)-benzoic acid ethyl ester;
4-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinolin-7-yl)-benzoic acid ethyl ester;
2-methoxy-4-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinolin-7-yl)-phenol;
N-[4-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinolin-7-yl)-phenyl]-acetamide;
15 dimethyl-[4-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinolin-7-yl)-phenyl]-amine;
7-(3,5-dichloro-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
2-methyl-7-naphthalen-2-yl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
N-methyl-4-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinolin-7-yl)-benzamide;
3-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinolin-7-yl)-phenol;
20 2-methoxy-5-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinolin-7-yl)-phenol;
7-(2,6-dimethoxy-pyridin-3-yl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
2-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinolin-7-yl)-phenol;
2-methyl-7-(4-phenoxy-phenyl)-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 14 -

7-(2,6-dichloro-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-7-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-quinoline and
2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-7-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-quinoline.

5 Examples of particularly preferred compounds of formula I are:

7-(3-Chloro-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-quinoline;
1-[4-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinolin-7-yl)-phenyl]-ethanone;
7-(4-methoxy-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;

10 2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-7-thiophen-2-yl-quinoline;

2-methyl-7-pyridin-3-yl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
2-methyl-4-piperidin-1-yl-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-quinoline;
5-(3-chloro-phenyl)-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinoline;
4-azepan-1-yl-2-methyl-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-quinoline;

15 2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-quinazoline;

7-(3-chloro-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinazoline;
4-azepan-1-yl-2-methyl-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-quinazoline;
3-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinazolin-7-yl)-benzonitrile;
1-[3-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinazolin-7-yl)-phenyl]-ethanone;

20 7-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
1-[5-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinolin-7-yl)-thiophen-2-yl]-ethanone;
7-(3,4-dichloro-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
2-methoxy-4-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinolin-7-yl)-phenol;

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 15 -

7-(3,5-dichloro-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline and
2-methyl-7-naphthalen-2-yl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline.

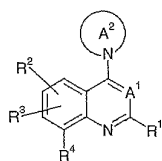
Further preferred compounds of the present invention are:

- 5 diethyl-[2-methyl-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-quinolin-4-yl]-amine;
[7-(3-amino-phenyl)-2-methyl-quinolin-4-yl]-diethyl-amine;
1-[4-(4-diethylamino-2-methyl-quinolin-7-yl)-phenyl]-ethanone;
and pharmaceutically usable salts, solvates and esters thereof.

- 10 Processes for the manufacture of compounds of formula I are an object of the invention.

The substituents and indices used in the following description of the processes have the significance given above unless indicated to the contrary.

Compounds of formula I



15

wherein R¹ to R⁴, A¹ and A² are defined as before can be prepared as follows:

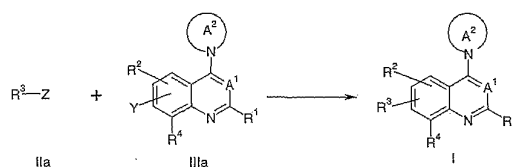
- According to scheme A compounds of formula I can be obtained by the reaction of a compound of the general formula IIIa with a compound of formula IIa. Alternatively, compounds of formula I can be prepared as shown in scheme B, wherein a compound of
20 formula IIIb is reacted in the presence of a compound of the formula IIb.

WO 02/20488

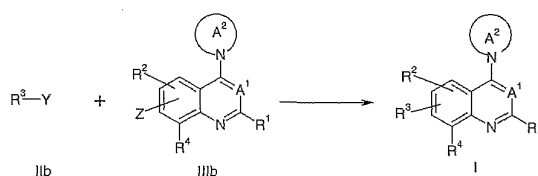
PCT/EP01/10014

- 16 -

Scheme A



Scheme B



5

In both schemes, A and B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A^1 and A^2 are defined as before and Y and Z are substituents or groups which can be used in transition metal catalyzed cross coupling reactions. For example Y can be iodine, bromine, chlorine, methylsulfonyloxy, trifluoromethylsulfonyloxy, phenylsulfonyloxy or p-tosylsulfonyloxy and Z is for example (OH) $_2$ B- or (R'O) $_2$ B-, wherein R' is methyl, ethyl, isopropyl or the two R' form together a cyclic diester such as 1,3-propyldioxy- or 2,3-dimethyl-2,3-butanedioxy-). (W. Thompson, J. Gaudino, J. Org. Chem. 1984, 49, 5237-5243; T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, J. Org. Chem. 1995, 60, 7508-7510). This reaction, also known as a "Suzuki coupling" (N. Miyaura and A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483), is preferably effected in an inert organic solvent such as e.g. dimethoxyethane, dioxan, dimethylformamide or tetrahydrofuran at a temperature between about 20°C and the boiling point of the reaction mixture. A further solvent or cosolvent is preferably added to the reaction mixture. Preferably, a base such as an alkali metal carbonate, e.g. sodium carbonate, barium

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 17 -

hydroxide, potassium phosphate or potassium fluoride is preferably added as a solid or as an aqueous solution to the reaction mixture. Preferably, the reaction is performed in the presence of a transition metal complex such as a nickel or palladium metal complex, preferably a palladium complex such as tetrakis-triphenylphosphine-palladium or
 5 dichloro[1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocene]-palladium (II) dichloromethane.

Alternatively, substituent Z in scheme A or B can be

Sn(alkyl)₃, e.g. -Sn(CH₃)₃ or -Sn(n-butyl)₃ ("Stille reaction", J. K. Stille, Angew. Chem. 1986, 98, 504-519; S. P. Stanford, Tetrahedron, 1998, 54, 263-303); or

MgHal or Li("Kharasch" reaction, D. A. Widdowson, Y.-Z. Zhang, Tetrahedron,
 10 1986, 42, 211-2116); or

ZnHal, wherein Hal is bromine, iodine or chlorine; ("Negishi" reaction, E. I. Negishi, Acc. Chem. Res. 1982, 15, 340-348).

The reactions can be effected in the absence of a base in an inert solvent such as e.g. dimethoxyethane, dioxan or tetrahydrofuran at a temperature between about -20°C and
 15 the boiling point of the reaction mixture. It can also be advantageous to add an inert salt, especially lithium chloride. A transition metal complex such as a nickel or palladium metal complex, preferably a palladium metal complex can be present in the reaction mixture. A preferred palladium metal complex is tetrakis-triphenylphosphine-palladium.

The manufacture of the starting materials of formula III can be effected in a manner
 20 known per se, e.g. by reacting a 4-chloroquinoline of type IV or a 4-chloro-quinazoline of type IV with the corresponding amine of formula V



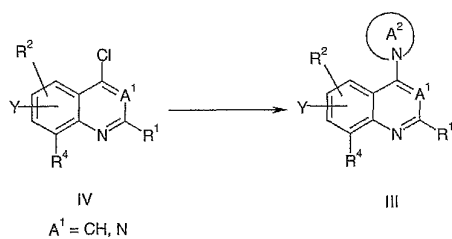
25 conveniently in a polar solvent in the presence of a proton binding reagent at a temperature between 20°C and the boiling point of the reaction mixture. It can be advantageous to add catalytic amounts of an iodide salt, preferably potassium iodide to the reaction mixture. Preferably used solvents are lower alkanol such as methanol or ethanol, isopropanol or n-butanol. Preferably, proton binding reagents are in excess of the amine

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 18 -

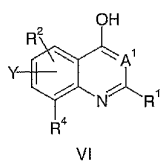
used in the reaction or an organic base such as triethylamin or pyridine or an inorganic base such as alkalimetal carbonates.



5

Compounds of formula IV in which R^1 , R^2 , R^4 , A^1 and Y have the above significance and can be prepared by reacting a compound of the general formula

10



with a halogenating agent, preferably phosphorous oxychloride, which may be used in excess as a solvent for the reaction. An aromatic dialkyl amine can also be used as a cosolvent. The reaction is effected at a temperature between 20°C and the boiling point of the reaction mixture, preferably between 50°C and 110°C. The aromatic dialkylamine is preferably N,N-dimethylaniline.

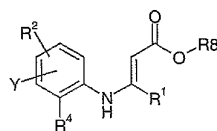
Compounds of formula VI, in which A^1 is CH, and Y, R^1 and R^2 have the above significance can be manufactured by reacting a compound of the general formula

20

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

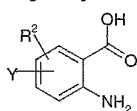
- 19 -



VII

wherein R^1 , R^2 , R^4 and Y are defined as before and R^8 represents an alkyl group, preferably methyl or ethyl. This cyclisation reaction is preferably effected in an inert organic solvent such as diphenylether or Dowtherm[®] A (Eutetic mixture of 26.5% of diphenyl and 73.5% of diphenylether) at a temperature between about 150°C and the boiling point of the reaction mixture in such a way that the alcohol formed during the reaction can be distilled out of the reaction mixture.

Compounds of formula VI, wherein A^1 is N, and Y, R^1 , R^2 and R^4 have the above significance can be prepared by reacting a compound of the general formula VIII



VIII

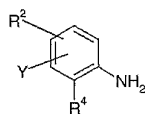
wherein R^2 , R^4 and Y are defined as before. This cyclisation reaction is preferably effected in an inert organic solvent such as absolute dimethylformamide by treating an intermediate VIII with an acylchlorid, preferably acetylchlorid (in the case of R^1 is CH_3) e.g. in the presence of an organic base, preferably triethylamine at a temperature between 0°C and 20°C for a short time, e.g. 20 minutes, followed by heating at 90°C for some hours, followed by treatment of the reaction mixture with an ammonium salt, preferably ammonium carbonate at a temperature between 20°C and 100°C. The cyclisation of the anthranilic acid VIII can also be effected by treating VIII in an acid anhydride, preferably acetyl anhydride in the case where R^1 is CH_3 , at a temperature between 20°C and boiling temperature of the reaction mixture, followed by treatment of the precipitated intermediate with anhydrous ammonia at temperature between -50°C and -25°C as described in J. Med. Chem. 1993, 36, 733-746.

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 20 -

Compounds of formula VII, in which R^1 , R^2 , R^4 , Y and R^8 have the above significance can be prepared by reacting a compound of general formula IX



IX

- 5 in which R^2 , R^4 and Y have the above significance with an appropriate substituted beta-ketoester. The reaction is preferably effected in an inert solvent, e.g. benzene, toluene or cyclohexane at boiling temperature of the reaction mixture. An organic acid, e.g. p-toluenesulfonic acid or an inorganic acid, e.g. hydrochloric acid can be used as a catalyst. The water which is formed during the reaction can be preferably separated from the
- 10 reaction mixture through azeotropic distillation with e.g. a Dean-Stark water separator. In another variant of the reaction, it is preferably effected in an inert solvent, e.g. benzene, toluene or cyclohexane at room temperature. An organic acid, e.g. p-toluenesulfonic acid or an inorganic acid, e.g. hydrochloric acid can be used as a catalyst. The water which is formed during the reaction can be removed from the reaction mixture by treating the
- 15 reaction mixture with a water-trapping reagent, e.g. molecular sieve.

Compounds of formula VIII, in which R^2 and Y have the above significance can be prepared according to S. E. Webber et al. J. Med. Chem. 1993, 36, 733-746.

- The conversion of a compound of formula I into a pharmaceutically usable salt can
- 20 be carried out by treatment of such a compound with an inorganic acid, for example a hydrohalic acid, such as, for example, hydrochloric acid or hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid etc., or with an organic acid, such as, for example, acetic acid, citric acid, maleic acid, fumaric acid, tartaric acid, methanesulfonic acid or p-toluenesulfonic acid. The corresponding carboxylate salts can also be prepared from the
- 25 compounds of formula I by treatment with physiologically compatible bases.

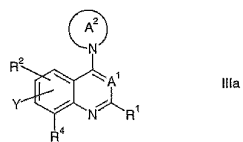
A preferred process for the preparation of a compound of formula I comprises one of the following reactions:

- a) the reaction of a compound of formula

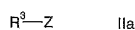
WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 21 -

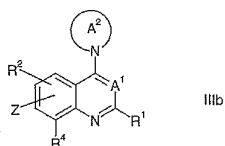


in the presence of a compound of formula



5 or

b) the reaction of a compound of formula



in the presence of a compound of formula



wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A^1 and A^2 are defined as before and Y and Z are substituents which can be used in transition metal catalyzed cross coupling reactions. In a preferred aspect the reactions a) and b) are performed in the presence of a transition metal complex such as for example a nickel or palladium metal complex, preferably a palladium metal complex, particularly preferred tetrakis-triphenylphosphine-palladium.

In a further preferred embodiment of the reactions a) and b) Y is iodine, bromine, chlorine, methylsulfonyloxy, trifluoromethylsulfonyloxy, phenylsulfonyloxy or p-tosylsulfonyloxy and Z is $(OH)_2B-$ or $(R'O)_2B-$, wherein R' is methyl, ethyl, isopropyl or the two R' form together with the oxygen atoms attached to the boron atom a cyclic diester, preferably 1,3-propyldioxy- or 2,3-dimethyl-2,3-butanedioxy, or Z is $-Sn(alkyl)_3$,

WO 02/20488

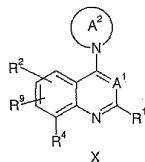
PCT/EP01/10014

- 22 -

preferably $-\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$ or $-\text{Sn}(\text{n-butyl})_3$, or MgHal or Li or ZnHal , wherein Hal is bromine, iodine or chlorine. Particularly preferred are the above reactions a) and b), wherein Y is bromine. Also particularly preferred are the reactions a) and b), wherein Z is $(\text{OH})_2\text{B}-$ or $-\text{Sn}(\text{Me})_3$.

5

The invention also includes intermediates of formula X



wherein R^1 , R^2 , R^4 , A^1 and A^2 are defined as before and, wherein R^3 is iodine, bromine, chlorine, methylsulfonyloxy, trifluoromethylsulfonyloxy, phenylsulfonyloxy or p-tosylsulfonyloxy. Particularly preferred are the compounds of formula X, wherein R^3 is iodine or bromine.

10

Especially preferred intermediates of formula X are:

7-iodo-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;

7-iodo-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinoline;

15

diethyl-(7-iodo-2-methyl-quinolin-4-yl)-amine;

7-iodo-2-methyl-4-morpholin-4-yl-quinoline;

7-iodo-2-methyl-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-quinoline;

4-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-7-iodo-2-methyl-quinoline hydrochloride;

5-iodo-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinoline;

20

5-iodo-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;

5-iodo-2-methyl-4-morpholin-4-yl-quinoline;

4-azepan-1-yl-7-iodo-2-methyl-quinoline;

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 23 -

- 6-bromo-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
7-bromo-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
7-bromo-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinazoline;
7-bromo-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinazoline;
5 4-azepan-1-yl-7-bromo-2-methyl-quinazoline;
4-azetidin-1-yl-7-bromo-2-methyl-quinazoline;
7-bromo-4-chloro-2-methyl-quinazoline;
4-chloro-5-iodo-2-methyl-quinoline;
6-bromo-4-chloro-2-methyl-quinoline;
10 7-bromo-2-methyl-3H-quinazolin-4-one;
3-(3-iodo-phenylamino)-but-2-enoic acid ethyl ester.

Further preferred intermediates of the present invention are:

- (7-bromo-2-methyl-quinazolin-4-yl)-dimethyl-amine;
15 (7-bromo-2-methyl-quinazolin-4-yl)-butyl-amine.

The compounds of formula I described above for use as therapeutically active substances are a further object of the invention.

- Also an object of the invention are compounds described above for the production
20 of medicaments for the prophylaxis and therapy of illnesses which are caused by disorders associated with the NPY receptor, particularly for the production of medicaments for the prophylaxis and therapy of arthritis, cardiovascular diseases, diabetes, renal failure and particularly eating disorders and obesity.

- Likewise an object of the invention is a pharmaceutical composition containing a
25 compound of formula I described above and a therapeutically inert carrier. Preferred is this composition comprising further a therapeutically effective amount of a lipase

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 24 -

inhibitor. Particularly preferred is the above composition, wherein the lipase inhibitor is orlistat.

An object of the invention is also the use of the compounds described above for the production of medicaments, particularly for the treatment and prophylaxis of arthritis, cardiovascular diseases, diabetes, renal failure and particularly eating disorders and obesity.

A further object of the invention comprises compounds which are manufactured according to one of the described processes.

A further object of the invention is a method for the treatment and prophylaxis of arthritis, cardiovascular diseases, diabetes, renal failure and particularly eating disorders and obesity whereby an effective amount of a compound described above is administered.

According to a further aspect of the invention there is provided a method of treatment of obesity in a human in need of such treatment which comprises administration to the human a therapeutically effective amount of a compound according to formula I and a therapeutically effective amount of a lipase inhibitor, particularly preferred, wherein the lipase inhibitor is orlistat. Also subject of the present invention is the mentioned method, wherein the administration is simultaneous, separate or sequential.

A further preferred embodiment of the present invention is the use of a compound of the formula I in the manufacture of a medicament for the treatment and prevention of obesity in a patient who is also receiving treatment with a lipase inhibitor, particularly preferred, wherein the lipase inhibitor is orlistat.

Assay Procedures

25

Cloning of mouse NPY5 receptor cDNAs:

The full-length cDNA encoding the mouse NPY5 (mNPY5) receptor was amplified from mouse brain cDNA using specific primers, designed based on the published sequence, and Pfu DNA-Polymerase (Stratagene). The amplification product was subcloned into the mammalian expression vector pcDNA3 using Eco RI and XhoI

5

Human embryonic kidney 293 (HEK293) cells were transfected with 10 μ g mNPY5 DNA using the lipofectamine reagent (Gibco BRL) according to the manufacturer's instruction. Two days after transfection, geneticin selection (1 mg/ml) was initiated and several stable clones were isolated. One clone was further used for pharmacological characterization.

Human embryonic kidney 293 cells (HEK293), expressing recombinant mouse NPY5-receptor (mNPY5) were broken by three freeze/thawing cycles in hypotonic Tris buffer (5 mM, pH 7.4, 1 mM $MgCl_2$), homogenized and centrifuged at 72,000 x g for 15 min. The pellet was washed twice with 75 mM Tris buffer, pH 7.4, containing 25 mM $MgCl_2$ and 250 mM sucrose, 0.1 mM phenylmethylsulfonylfluoride and 0.1 mM 1,10-phenanthroline, resuspended in the same buffer and stored in aliquots at -80°C. Protein was determined according to the method of Lowry using bovine serum albumine (BSA) as a standard.

Radioligand competition binding assays were performed in 250 μ l 25 mM HEPES buffer (pH 7.4, 2.5 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 , 1 % bovine serum albumine, and 0.01 % NaN_3 containing 5 μ g protein, 100 pM [125 I]labelled peptide YY (PYY) and 10 μ l DMSO containing increasing amounts of unlabelled test compounds. After incubation for 1 h at 22°C, bound and free ligand are separated by filtration over glass fibre filters. Non specific binding is assessed in the presence of 1 μ M unlabelled PYY. Specific binding is defined as the difference between total binding and non specific binding. IC_{50} values are defined as the concentration of antagonist that displaces 50 % of the binding of [125 I]labelled neuropeptide Y. It is determined by linear regression analysis after logit/log transformation of the binding data.

Results obtained in the foregoing test using representative compounds of the invention as the test compounds are shown in the following table:

Compound	IC ₅₀
7-(4-methoxy-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline (example 1.6)	0.06 micro Molar
7-(1H-indol-5-yl)-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinoline (example 1.17)	0.10 micro Molar

5

Preferred compounds as described above have IC₅₀ values below 1000 nM; more preferred compounds have IC₅₀ values below 100 nM, particularly below 10 nM. Most preferred compounds have IC₅₀ values below 1 nM. These results have been obtained by using the foregoing test.

10 The compounds of formula I and their pharmaceutically usable salts, solvates and esters can be used as medicaments (e.g. in the form of pharmaceutical preparations). The pharmaceutical preparations can be administered internally, such as orally (e.g. in the form of tablets, coated tablets, dragées, hard and soft gelatin capsules, solutions, emulsions or suspensions), nasally (e.g. in the form of nasal sprays) or rectally (e.g. in the form of
15 suppositories). However, the administration can also be effected parentally, such as intramuscularly or intravenously (e.g. in the form of injection solutions).

The compounds of formula I and their pharmaceutically usable salts, solvates and esters can be processed with pharmaceutically inert, inorganic or organic adjuvants for the production of tablets, coated tablets, dragées and hard gelatin capsules. Lactose, corn
20 starch or derivatives thereof, talc, stearic acid or its salts etc. can be used, for example, as such adjuvants for tablets, dragées and hard gelatin capsules.

Suitable adjuvants for soft gelatin capsules, are, for example, vegetable oils, waxes, fats, semi-solid substances and liquid polyols, etc.

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 27 -

Suitable adjuvants for the production of solutions and syrups are, for example, water, polyols, saccharose, invert sugar, glucose, etc.

Suitable adjuvants for injection solutions are, for example, water, alcohols, polyols, glycerol, vegetable oils, etc.

5 Suitable adjuvants for suppositories are, for example, natural or hardened oils, waxes, fats, semi-solid or liquid polyols, etc.

Moreover, the pharmaceutical preparations can contain preservatives, solubilizers, viscosity-increasing substances, stabilizers, wetting agents, emulsifiers, sweeteners, colorants, flavorants, salts for varying the osmotic pressure, buffers, masking agents or
10 antioxidants. They can also contain still other therapeutically valuable substances.

In accordance with the invention the compounds of formula I and their pharmaceutically usable salts, solvates and esters can be used for the prophylaxis and treatment of arthritis, cardiovascular diseases, diabetes, renal failure and particularly eating disorders and obesity. The dosage can vary in wide limits and will, of course, be
15 fitted to the individual requirements in each particular case. In general, in the case of oral administration a daily dosage of about 0.1 mg to 20 mg per kg body weight, preferably about 0.5 mg to 4 mg per kg body weight (e.g. about 300 mg per person), divided into preferably 1-3 individual doses, which can consist, for example, of the same amounts, should be appropriate. It will, however, be clear that the upper limit given above can be
20 exceeded when this is shown to be indicated.

The invention is illustrated hereinafter by Examples, which have no limiting character.

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 28 -

ExamplesExample 1.1:

Preparation of 7-(3-chloro-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline:

- 5 A mixture of 1.5 g 7-iodo-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline (Example 3.1), 256 mg tetrakis(triphenylphosphine) palladium and 30 ml Dimethoxyethane is stirred under argon for 15 min. 1.04 g 3-Chlorophenylboronic acid and 7 ml Ethanol are added. The resulting red solution is stirred for another 10 min. at room temperature and treated afterwards with 19 ml of a 2M aqueous solution of sodium carbonate. The mixture is
- 10 refluxed for 1.5 h under vigorous stirring. After the reaction is complete, the reaction mixture is concentrated on a rotary evaporator. The residue is taken up in 50 ml water and extracted twice with 50 ml ethyl acetate. The combined organic phases are washed with 50 ml saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over magnesium sulfate and filtered. The filtrate is evaporated and the residue is chromatographed on silica gel
- 15 (eluent: Dichloromethane/Methanol 19:1 then 4:1). The pure fractions are combined and evaporated. 1.235g of 7-(3-Chloro-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline are obtained as a colorless oil. MS (ISP): 323.3 (M+H)⁺.

The following compounds were prepared in analogy to Example 1.1.:

20

Example 1.2:

In analogy with Example 1.1) with 3-trifluoromethylphenylboronic acid there is obtained 2-Methyl-4-pyrrolidin-1-yl-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-quinoline as a yellowish foam. MS (ISP): 357.3 (M+H)⁺.

25

Example 1.3 :

In analogy with Example 1.1) with 3-aminophenylboronic acid there is obtained 3-(2-Methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinolin-7-yl)-phenylamine as a beige foam. MS (EI): peaks at m/e: 303 (M+, 100%), 274 (14%), 260 (9%).

30

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 29 -

Example 1.4:

In analogy with Example 1.1) with 4-acetylphenylboronic acid there is obtained 1-[4-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinolin-7-yl)-phenyl]-ethanone as a slightly brown foam. MS (ISP): 331.3 (M+H)⁺.

5

Example 1.5:

In analogy with Example 1.1) with phenylboronic acid there is obtained 2-methyl-7-phenyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline as a yellowish foam. MS (ISP): 289.3 (M+H)⁺.

10

Example 1.6:

In analogy with Example 1.1) with 4-methoxyphenylboronic acid there is obtained 7-(4-methoxy-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline as a white foam. MS (ISP): 319.4 (M+H)⁺.

15

Example 1.7:

In analogy with Example 1.1) with 2-thiopheneboronic acid there is obtained 2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-7-thiophen-2-yl-quinoline as a beige foam. MS (ISP): 295.3 (M+H)⁺.

20

Example 1.8:

In analogy with Example 1.1) with pyridine-3-boronic acid 1,3-propane-diol cyclic ester there is obtained 2-Methyl-7-pyridin-3-yl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline as a yellowish foam. MS (ISP): 290.3 (M+H)⁺.

25

Example 1.9:

In analogy with Example 1.1) with 5-pyrimidinylboronic acid (Chem. Scr. 1986, 26, 305-309) there is obtained 2-methyl-7-pyrimidin-5-yl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline as a light yellow solid. MS (ISP): 290.3 (M+H)⁺.

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 30 -

Example 1.10:

In analogy with Example 1.1) with 3-trifluoromethylphenylboronic acid and 7-iodo-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinoline (Example 3.2) there is obtained 2-methyl-4-piperidin-1-yl-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-quinoline as a yellow foam. MS (ISP): 371.3 (M+H)⁺.

Example 1.11:

In analogy with Example 1.1) with 3-chlorophenylboronic acid and 7-iodo-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinoline (Example 3.2) there is obtained 7-(3-chloro-phenyl)-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinoline as a yellow foam. MS (EI): peaks at m/e: 337 (M⁺, 45%), 335(100%), 279 (9%).

Example 1.12:

In analogy with Example 1.1) with 4-acetylphenylboronic acid and 7-Iodo-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinoline (Example 3.2) there is obtained 1-[4-(2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinolin-7-yl)-phenyl]-ethanone as a yellow foam. MS (ISP): 345.4 (M+H)⁺.

Example 1.13:

In analogy with Example 1.1) with 3-aminophenylboronic acid and 7-iodo-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinoline (Example 3.2) there is obtained 3-(2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinolin-7-yl)-phenylamine as a slightly brown solid. MS (EI): peaks at m/e: 317 (M⁺, 100%), 260 (8%), 234 (9%).

Example 1.14:

In analogy with Example 1.1) with 4-methoxyphenylboronic acid and 7-iodo-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinoline (Example 3.2) there is obtained 7-(4-methoxy-phenyl)-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinoline as a slightly orange foam. MS (ISP): 333.3(M+H)⁺.

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 31 -

Example 1.15:

In analogy with Example 1.1) with 2-thiophenboronic acid and 7-iodo-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinoline (Example 3.2) there is obtained 2-methyl-4-piperidin-1-yl-7-thiophen-2-yl-quinoline as a yellow solid. Mp. 122-123°C. MS (ISP): 309.2(M+H)⁺.

Example 1.16:

In analogy with Example 1.1) with phenylboronic acid and 7-iodo-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinoline (Example 3.2) there is obtained 2-methyl-7-phenyl-4-piperidin-1-yl-quinoline as a yellow solid. Mp. 111-112°C. MS (EI): peaks at m/e: 302 (M⁺, 100%), 245 (12%), 219(10%).

Example 1.17:

In analogy with Example 1.1) with 1H-indol-5-ylboronic acid (Heterocycles, 1992, 34, 1169-1175) and 7-iodo-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinoline (Example 3.2) there is obtained 7-(1H-Indol-5-yl)-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinoline as a slightly brown solid. MS (ISP): 342.3(M+H)⁺.

Example 1.18:

In analogy with Example 1.1) with pyridine-3-boronic acid 1,3-propanediol cyclic ester and 7-iodo-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinoline (Example 3.2) there is obtained 2-methyl-4-piperidin-1-yl-7-pyridin-3-yl-quinoline as a yellow foam. MS (ISP): 304.3(M+H)⁺.

Example 1.19:

In analogy with Example 1.1) with 3-trifluoromethylphenylboronic acid and diethyl-(7-iodo-2-methyl-quinolin-4-yl)-amine (Example 3.3) there is obtained diethyl-[2-methyl-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-quinolin-4-yl]-amine as a colorless oil. MS (ISP): 359.2(M+H)⁺.

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 32 -

Example 1.20:

In analogy with Example 1.1) with 3-aminophenylboronic acid and diethyl-(7-iodo-2-methyl-quinolin-4-yl)-amine (Example 3.3) there is obtained [7-(3-amino-phenyl)-2-methyl-quinolin-4-yl]-diethyl-amine as a slightly orange oil. MS (ISP): 306.3(M+H)⁺.

Example 1.21:

In analogy with Example 1.1) with 4-acetylphenylboronic acid and diethyl-(7-iodo-2-methyl-quinolin-4-yl)-amine (Example 3.3) there is obtained 1-[4-(4-diethylamino-2-methyl-quinolin-7-yl)-phenyl]-ethanone as a slightly orange oil. MS (ISP): 333.3(M+H)⁺.

Example 1.22:

In analogy with Example 1.1) with 3-trifluoromethylphenylboronic acid and 7-Iodo-2-methyl-4-morpholin-4-yl-quinoline (Example 3.4) there is obtained 2-methyl-4-morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-quinoline as a yellow foam. MS (EI): peaks at m/e: 372 (M+, 100%), 314 (67%), 169(19%).

Example 1.23:

In analogy with Example 1.1) with 4-acetylphenylboronic acid and 7-iodo-2-methyl-4-morpholin-4-yl-quinoline (Example 3.4) there is obtained 1-[4-(2-methyl-4-morpholin-4-yl-quinolin-7-yl)-phenyl]-ethanone as a slightly red foam. MS (ISP): 347.3(M+H)⁺.

Example 1.24:

In analogy with Example 1.1) with 3-trifluoromethylphenylboronic acid and 7-iodo-2-methyl-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-quinoline (Example 3.5) there is obtained 2-methyl-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-quinoline as an orange foam. MS (EI): peaks at m/e: 385(M+, 57%), 370 (19%), 42(100%).

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 33 -

Example 1.25:

In analogy with Example 1.1) with 3-trifluoromethylphenylboronic acid and 4-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-7-iodo-2-methyl-quinoline hydrochloride (Example 3.6) there is obtained 4-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-2-methyl-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-quinoline as a light-yellow foam. MS (ISP): 419.3(M+H)⁺.

Example 1.26:

In analogy with Example 1.1) with 3-chlorophenylboronic acid and 5-iodo-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinoline (Example 3.7) there is obtained 5-(3-chloro-phenyl)-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinoline as a colourless viscous oil. MS (EI): peaks at m/e: 336(M+, 100%), 307 (17%), 277(32%), 225 (49%).

Example 1.27:

In analogy with Example 1.1) with 3-trifluoromethylphenylboronic acid and 5-iodo-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinoline (Example 3.7) there is obtained 2-methyl-4-piperidin-1-yl-5-(3-trifluoromethyl-phenyl)-quinoline as a yellow foam. MS (ISP): 371.4(M+H)⁺.

Example 1.28:

In analogy with Example 1.1) with 3-chlorophenylboronic acid and 5-iodo-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline (Example 3.8) there is obtained 5-(3-chloro-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline as a light-yellow amorphous solid. MS (ISP): 323.3(M+H)⁺.

Example 1.29:

In analogy with Example 1.1) with 3-chlorophenylboronic acid and 5-Iodo-2-methyl-4-morpholin-1-yl-quinoline (Example 3.9) there is obtained 5-(3-chloro-phenyl)-2-methyl-4-morpholin-4-yl-quinoline as a colorless viscous oil. MS (EI): peaks at m/e: 338(M+, 87%), 277(100%), 245 (37%).

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 34 -

Example 1.30:

In analogy with Example 1.1) with 3-trifluoromethylphenylboronic acid and 4-azepan-1-yl-7-iodo-2-methyl-quinoline (Example 3.10) there is obtained 4-azepan-1-yl-2-methyl-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-quinoline as a yellowish foam. MS (ISP): 385.3 (M+H)⁺.

Example 1.31:

In analogy with Example 1.1) with 3-chlorophenylboronic acid and 6-bromo-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline (Example 3.11) there is obtained 6-(3-chloro-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline as a yellowish gum. MS (ISP): 323.3 (M+H)⁺.

Example 1.32:

In analogy with Example 1.1) with 3-chlorophenylboronic acid and 7-bromo-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline (Example 3.12) there is obtained 7-(3-chloro-phenyl)-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline as a beige amorphous solid. MS (ISP): 309.2 (M+H)⁺.

Example 2.1:

Preparation of 2-Methyl-4-piperidin-1-yl-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-quinazoline:

In analogy with Example 1.1) with 3-trifluoromethylphenylboronic acid and 7-bromo-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinazoline (Example 4.1) there is obtained 2-methyl-4-piperidin-1-yl-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-quinazoline as a light-yellow solid. MS (EI): peaks at m/e: 371 (M+, 76%), 342 (100%), 288 (57%).

Example 2.2:

In analogy with Example 1.1) with 4-methoxyphenylboronic acid and 7-bromo-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinazoline (Example 4.1) there is obtained 7-(4-methoxy-phenyl)-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinazoline as a light-yellow oil. MS (ISP): 434.3 (M+H)⁺.

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 35 -

Example 2.3:

In analogy with Example 1.1) with 3-aminophenylboronic acid and 7-bromo-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinazoline (Example 4.1) there is obtained 3-(2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinazolin-7-yl)-phenylamine as a light-yellow solid. MS (ISP): 319.4(M+H)⁺.

Example 2.4:

In analogy with Example 1.1) with pyridine-3-boronic acid 1,3-propanediol cyclic ester and 7-bromo-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinazoline (Example 4.1) there is obtained 2-methyl-4-piperidin-1-yl-7-pyridin-3-yl-quinazoline as a light-yellow solid. MS (ISP): 305.3(M+H)⁺.

Example 2.5:

In analogy with Example 1.1) with 5-Pyrimidinylboronic acid (Chem. Scr. 1986, 26, 305-309) and 7-bromo-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinazoline (Example 4.2) there is obtained 2-methyl-7-pyrimidin-5-yl-4-pyrrolidin-1-yl-quinazoline as a light-yellow solid. MS (ISP): 292.3(M+H)⁺.

Example 2.6:

In analogy with example 1.1) with 3-trifluoromethylphenylboronic acid and 7-bromo-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinazoline (Example 4.2) there is obtained 2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-quinazoline as a light-yellow foam. MS (ISP): 358.2(M+H)⁺.

Example 2.7:

In analogy with example 1.1) with 3-chlorophenyl boronic acid and 7-bromo-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinazoline (Example 4.2) there is obtained 7-(3-chlorophenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinazoline as a white solid. MS (ISP): 324.3(M+H)⁺.

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 36 -

Example 2.8:

In analogy with example 1.1) with 3-chlorophenyl boronic acid and 7-bromo-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinazoline (Example 4.1) there is obtained 7-(3-chloro-phenyl)-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinazoline as a light-yellow solid. MS (ISP): 338.2(M+H)⁺.

Example 2.9:

In analogy with example 1.1) with 3-trifluoromethylphenylboronic acid and 4-azepan-1-yl-7-bromo-2-methyl-quinazoline (Example 4.3) there is obtained 4-azepan-1-yl-2-methyl-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-quinazoline as an off-white amorphous solid. MS (ISP): 386.3(M+H)⁺.

Example 3.1:

Preparation of 7-iodo-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline:

A suspension of 2g of 4-chloro-7-iodo-2-methyl-quinoline (European patent application EP 0497371, CA 143946-47-8) in 20 ml absolute ethanol is treated successively with 1.09 ml pyrrolidine, 0.2 ml pyridine and 50 mg potassium iodide under argon. The resulting mixture is refluxed for 24 h. The solvent is then distilled off. The residue is taken up in 50 ml water and basified to pH 12 with a 2N solution of sodium hydroxyde. The solid is filtered upon precipitation and washed with 20 ml of water and 20 ml of diethylether. The final product is dried under vacuum yielding 1.95 g (87%) of 7-iodo-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline as an off-white solid. Mp: 99-102°C. MS (EI): peaks at m/e: 338(M⁺, 100%), 296 (5%), 183(9%).

Example 3.2:

In analogy with Example 3.1) with 4-chloro-7-iodo-2-methyl-quinoline and piperidine there is obtained 7-iodo-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinoline as a light-yellowish solid. Mp. 124-126°C. MS (EI): peaks at m/e: 352(M⁺, 100%), 296 (4%), 269(5%).

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 37 -

Example 3.3:

In analogy with Example 3.1) with 4-chloro-7-iodo-2-methyl-quinoline and diethylamine in an autoclave for 120h at 150°C there is obtained diethyl-(7-iodo-2-methyl-quinolin-4-yl)-amine as a reddish oil. MS (EI): peaks at m/e: 339(M+, 100%), 325 (73%), 198(43%).

Example 3.4:

In analogy with Example 3.1) with 4-chloro-7-iodo-2-methyl-quinoline and morpholine there is obtained 7-iodo-2-methyl-4-morpholin-4-yl-quinoline as an off-white solid. Mp. 103-105°C. MS (EI): peaks at m/e: 354(M+, 100%), 296 (73%), 169(13%).

Example 3.5:

In analogy with Example 3.1) with 4-chloro-7-iodo-2-methyl-quinoline and N-methylpiperazine there is obtained 7-iodo-2-methyl-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-quinoline as a light-brownish solid. Mp. 92-94°C. MS (EI): peaks at m/e: 367(M+, 100%), 352 (38%), 310(11%).

Example 3.6:

In analogy with Example 3.1) with 4-chloro-7-iodo-2-methyl-quinoline and tetrahydroisoquinoline there is obtained 4-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-7-iodo-2-methyl-quinoline hydrochloride as a beige solid. Mp. > 230°C. MS (ISP): 401.3(M+H)⁺.

Example 3.7:

In analogy with Example 3.1) with 4-chloro-5-iodo-2-methyl-quinoline (Example 5.2) and piperidine there is obtained 5-iodo-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinoline as an orange oil. MS (ISP): 353.2(M+H)⁺.

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 38 -

Example 3.8:

In analogy to Example 3.1) with 4-chloro-5-iodo-2-methyl-quinoline and pyrrolidine there is obtained 5-iodo-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline as a light-yellow solid. Mp. 97-99°C. MS (ISP): 339.1(M+H)⁺.

5

Example 3.9:

In analogy to Example 3.1) with 4-chloro-5-iodo-2-methyl-quinoline and morpholine there is obtained 5-iodo-2-methyl-4-morpholin-4-yl-quinoline as a yellow solid. Mp. 144-145°C. MS (ISP): 355.1(M+H)⁺.

10

Example 3.10:

In analogy with Example 3.1) with 4-chloro-7-iodo-2-methyl-quinoline and azepine there is obtained 4-azepan-1-yl-7-iodo-2-methyl-quinoline as a beige solid. Mp. > 90-93°C. MS (ISP): 367.1(M+H)⁺.

15

Example 3.11:

In analogy with Example 3.1) with 6-bromo-4-chloro-2-methyl-quinoline (Example 5.3) and pyrrolidine there is obtained 6-bromo-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline as a beige solid. MS (ISP): 291.2(M+H)⁺.

20

Example 3.12:

In analogy with Example 3.1) with 7-bromo-4-chloro-quinoline (J. Amer. Chem. Soc. 1946, 68, 113-116) and pyrrolidine there is obtained 7-bromo-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline as a beige solid. MS (ISP): 277.2(M+H)⁺.

25

Example 4.1:

Preparation of 7-bromo-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinazoline:

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 39 -

In analogy to Example 3.1) with 7-bromo-4-chloro-2-methyl-quinazoline (Example 5.1) and piperidine there is obtained 7-bromo-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinazoline as an amorphous yellow solid. MS (ISP): 306.2(M+H)⁺.

5

Example 4.2:

In analogy to Example 3.1) with 7-bromo-4-chloro-2-methyl-quinazoline (Example 5.1) and pyrrolidine there is obtained 7-bromo-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinazoline as a yellow solid. Mp. 120-122°C. MS (ISP): 292.2(M+H)⁺.

10

Example 4.3:

In analogy to Example 3.1) with 7-bromo-4-chloro-2-methyl-quinazoline (Example 5.1) and azepine there is obtained 4-azepan-1-yl-7-bromo-2-methyl-quinazoline as an orange oil. MS (ISP): 320.3(M+H)⁺.

15

Example 4.4:

In analogy to Example 3.1) with 7-bromo-4-chloro-2-methyl-quinazoline (Example 5.1) and azetidine there is obtained 4-azetidin-1-yl-7-bromo-2-methyl-quinazoline as a light-brown solid. Mp. 129-131°C. MS (ISP): 278.1(M+H)⁺.

20

Example 4.5:

In analogy to Example 3.1) with 7-bromo-4-chloro-2-methyl-quinazoline (Example 5.1) and dimethylamine there is obtained (7-bromo-2-methyl-quinazolin-4-yl)-dimethyl-amine as a brown solid. Mp. 55-57°C. MS (ISP): 266.2(M+H)⁺.

25

Example 4.6:

In analogy to Example 3.1) with 7-bromo-4-chloro-2-methyl-quinazoline (Example 5.1) and n-butylamine there is obtained (7-bromo-2-methyl-quinazolin-4-yl)-butyl-amine as a beige solid. Mp. 133-135°C. MS (ISP): 294.2(M+H)⁺.

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 40 -

Example 5.1:

Preparation of 7-bromo-4-chloro-2-methyl-quinazoline:

A suspension of 0.45 g 7-bromo-2-methyl-3H-quinazolin-4-one in 0.48 ml N,N-dimethylaniline is treated with 1.41 ml phosphorous oxychloride and heated at 60°C for 2 h. The reaction mixture is evaporated in vacuo and the residue is taken up with 20 ml water, neutralized with 10 ml saturated aqueous sodium bicarbonate and extracted with 25 ml dichloromethane twice. The organic layer is washed with 25 ml water, 25 ml brine, dried over magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue is purified by chromatography on silica gel with Heptane/ethylacetate 2:1. 0.288 g (59%) of 7-bromo-4-chloro-2-methyl-quinazoline are obtained as an orange solid. Mp. >82°C (dec). MS (EI): peaks at m/e: 258(M+, 37%), 221 (100%), 179(9%).

Example 5.2:

15 Preparation of 4-chloro-5-iodo-2-methyl-quinoline

25 g of crude 3-(3-Iodo-phenylamino)-but-2-enoic acid ethyl ester (Example 7.1) is added rapidly to 25 ml boiling Dowtherm A, keeping the internal temperature above 250°C. After 1.5h of reaction time, the mixture is cooled at room temperature. The solid which separates is filtered, washed with 50 ml dichloromethane and dried in vacuo to obtain 17.27 g (83.6%) of a mixture of 7-iodo-2-methyl-quinolin-4-ol and 5-iodo-2-methyl-quinolin-4-ol.

To 17.27 g of the above product is added 20 ml phosphorous oxychloride. The resulting suspension is stirred at room temperature for 2 h. The crystalline product is triturated with 50 ml dry diethylether and filtered. The cake is suspended in 50 ml ice water and concentrated ammonium hydroxide is added until the resulting suspension is permanently basic. The product is filtered, washed with 50 ml water and dried in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica gel with Heptane/ethylacetate 2:1 gives 7.1 g (41%) of 4-chloro-7-iodo-2-methyl-quinoline and 4.26 g (23%) of 4-chloro-5-iodo-2-methyl-quinoline as a beige solid. Mp. 98-100°C. MS (EI): peaks at m/e: 303 (M+, 100%), 176 (100%), 140(21%).

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 41 -

Example 5.3:

In analogy with Example 5.1) with 6-bromo-4-hydroxy-2-methyl-quinoline (Synthesis, 1987, 482-483) there is obtained 6-Bromo-4-chloro-2-methyl-quinoline as a light-purple solid. MS (EI): peaks at m/e: 256(M+, 100%), 220 (13%), 141(20%).

5

Example 6.1:

Preparation of 7-bromo-2-methyl-3H-quinazolin-4-one:

To a solution of 0.81g 4-bromoanthranilic acid (J. Org. Chem. 1997, 62, 1240-1256), 39 mg 4-(dimethylamino)pyridine and 2.09 ml triethylamine in dry dimethylformamide is added dropwise 0.69 ml acetylchloride at 3°C for 20 min. in an ice-water bath under argon. The reaction mixture is then heated at 90°C for 3 h. and 1.08 g ammonium carbonate is added portionwise over 10 min., and the mixture is stirred at the same temperature for 1 h. After cooling, the mixture is poured onto 20 ml water and the precipitate is filtered, washed with water and dried in vacuo to give 0.46 g (51%) of crude 7-Bromo-2-methyl-3H-quinazolin-4-one as a light-brown solid. Mp. >191°C (dec.). MS (EI): peaks at m/e: 240(M+, 100%), 223 (14%), 197(18%).

10
15Example 7.1:

Preparation of 3-(3-iodo-phenylamino)-but-2-enoic acid ethyl ester:

A mixture of 47.79 g 3-iodoaniline, 27.7 ml ethyl acetoacetate and 0.13 ml 37% hydrochloric acid in 65 ml benzene is boiled under a reflux condenser fitted with a water separator. After 4 h. 4 ml of water have been collected. The solvent is removed at reduced pressure and the residual oil dried in vacuo. 3-(3-iodo-phenylamino)-but-2-enoic acid ethyl ester is obtained as a light brown oil. MS (ISP): 332.1 (M+H)+.

20
25Example 8.1

Preparation of 7-(4-Methoxy-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinazoline; compound with formic acid:

To a solution of 44 mg (0.15 mmol) 7-Bromo-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinazoline in 1.2 ml dioxane / dimethoxyethane 1:1 was added 57 mg (0.375 mmol) 4-methoxy-phenyl-

30

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 42 -

boronic acid in 0.4 ml ethanol, 7 mg (0.007 mmol) Dichloro[1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocene]-palladium (II) dichloromethane adduct, and 0.6 ml 2 M Na₂CO₃aq. and the mixture was heated to 85°C for 12 h. After filtration, the mixture was purified by reversed phase column chromatography eluting with an acetonitrile /
 5 water (formic acid) gradient yielding 17 mg (35%) of the title compound. MS m/e (%): 320.4 (M+H⁺, 100)

According to example 8.1 further quinazoline derivatives have been synthesised. The results are compiled in the following list comprising example 8.2 to example 8.15.

The isolated formiates 8.1-8.15 can each be transferred to the respective parent compound
 10 by treatment with base.

The examples 8.2-8.15 have each been synthesised from 7-Bromo-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinazoline and the respective boronic acid or the 4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl-derivative thereof comprised in the following table:

Ex.	Boronic acid or the 4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl-derivative thereof	Product Name	MH ⁺ found
8.2	4,4,5,5-Tetramethyl-2-thiophen-3-yl-[1,3,2]dioxaborolane (Lit.: WO 0027853A1)	2-Methyl-4-pyrrolidin-1-yl-7-thiophen-3-yl-quinazoline; compound with formic acid	296.4
8.3	[4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-carbamic acid tert-butyl ester (Lit.: WO 0119829A2, CSIRO, Molecular Science, Clayton South VIC 3169, Australia)	[4-(2-Methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinazolin-7-yl)-phenyl]-carbamic acid tert-butyl ester; compound with formic acid	405.5

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 43 -

8.4	3-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzonitrile (Lit.: WO 9845265A1)	3-(2-Methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinazolin-7-yl)-benzonitrile; compound with formic acid	315.4
8.5	3,5-Dichloro-benzeneboronic acid (commercially available)	7-(3,5-Dichloro-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinazoline; compound with formic acid	359.3
8.6	3-Acetylphenylboronic acid (commercially available)	1-[3-(2-Methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinazolin-7-yl)-phenyl]-ethanone; compound with formic acid	332.4
8.7	4-Trifluoromethylphenyl-boronic acid (commercially available)	2-Methyl-4-pyrrolidin-1-yl-7-(4-trifluoromethyl-phenyl)-quinazoline; compound with formic acid	358.4
8.8	Thiophene-2-boronic acid (commercially available)	2-Methyl-4-pyrrolidin-1-yl-7-thiophen-2-yl-quinazoline; compound with formic acid	296.4

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 44 -

8.9	5-Acetyl-2-thiopheneboronic acid (commercially available)	1-[5-(2-Methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinazolin-7-yl)-thiophen-2-yl]-ethanone; compound with formic acid	338.4
8.10	5-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-indole (Lit.: WO 0027853A1)	7-(1H-Indol-5-yl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinazoline	329.4
8.11	N-[2-Methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-acetamide (Lit.: WO 0027853A1)	N-[2-Methyl-4-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinazolin-7-yl)-phenyl]-acetamide; compound with formic acid	361.5
8.12	3-Nitrophenylboronic acid (commercially available)	Formic acid; 2-methyl-7-(3-nitro-phenyl)-4-pyrrolidin-1-yl-quinazoline	335.4
8.13	3-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenylamine (WO 9831688A1)	3-(2-Methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinazolin-7-yl)-phenylamine; compound with formic acid	305.4
8.14	3-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenol (commercially available)	3-(2-Methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinazolin-7-yl)-phenol; compound with formic acid	306.4

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 45 -

8.15	(3-Trifluoromethoxy)-benzeneboronic acid (commercially available)	2-Methyl-4-pyrrolidin-1-yl-7-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-quinazoline; compound with formic acid	374.4
------	--	--	-------

Example 9.1

2-Methyl-7-phenyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline; compound with formic acid:

To a solution of 43 mg (0.13 mmol) 7-Iodo-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline in 1.2 ml dioxane / dimethoxyethane 1:1 was added 39.6 mg (0.325 mmol) phenyl-boronic acid, 6 mg (0.007 mmol) Dichloro[1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocene]palladium (II) dichloromethane adduct, and 0.55 ml 2M Na₂CO₃aq. and the mixture was heated to 85°C for 12 h. After filtration the mixture was purified by reversed phase column chromatography eluting with an acetonitrile/water (formic acid) gradient yielding 25 mg (57 %) of the title compound. MS m/e (%): 289.4 (MH⁺, 100)

According to example 9.1 further quinoline derivatives have been synthesised. The results are compiled in the following table No 2 comprising example 9.2 to example 9.39.

The isolated formates 9.1-9.39 can each be transferred to the respective parent compound by treatment with base.

The examples 9.2-9.39 have each been synthesised from 7-Iodo-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline and the respective boronic acid or the 4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl-derivative thereof comprised in the following starting material list.

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 46 -

Ex.	Boronic acid or the 4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl-derivative thereof	Product Name	MH ⁺ found
9.2	4-Ethylphenylboronic acid (commercially available)	7-(4-Ethyl-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline; compound with formic acid	317.4
9.3	3,4-Dimethoxyphenylboronic acid (commercially available)	7-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline; compound with formic acid	349.4
9.4	2,6-Difluorophenylboronic acid (commercially available)	7-(2,6-Difluoro-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline; compound with formic acid	325.4
9.5	2,4-Dimethoxyphenylboronic acid (commercially available)	7-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline; compound with formic acid	349.4
9.6	4-Trifluoromethylboronic acid (commercially available)	2-Methyl-4-pyrrolidin-1-yl-7-(4-trifluoromethyl-phenyl)-quinoline; compound with formic acid	357.4

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 47 -

9.7	4-(Methylthio)-phenylboronic acid (commercially available)	2-Methyl-7-(4-methylsulfanyl-phenyl)-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline; compound with formic acid	335.5
9.8	2-Methoxyphenylboronic acid (commercially available)	7-(2-Methoxy-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline; compound with formic acid	319.4
9.9	3-Ethoxyphenylboronic acid (commercially available)	7-(3-Ethoxy-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline; compound with formic acid	333.4
9.10	3-Acetamidophenylboronic acid (commercially available)	N-[3-(2-Methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinolin-7-yl)-phenyl]-acetamide; compound with formic acid	346.4
9.11	4-Trifluoromethoxyboronic acid (commercially available)	2-Methyl-4-pyrrolidin-1-yl-7-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-quinoline; compound with formic acid	373.4

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 48 -

9.12	(3,4-Methylenedioxyphenyl)boronic acid (commercially available)	7-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline; compound with formic acid	333.4
9.13	Benzo[B]furan-2-boronic acid (commercially available)	7-Benzofuran-2-yl-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline; compound with formic acid	329.4
9.14	Benzo[B]thiophene-2-boronic acid (commercially available)	7-Benzo[b]thiophen-2-yl-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline; compound with formic acid	345.5
9.15	3-Chloro-4-fluorophenylboronic acid (commercially available)	7-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline; compound with formic acid	341.8
9.16	5-Acetyl-thiopheneboronic acid (commercially available)	1-[5-(2-Methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinolin-7-yl)-thiophen-2-yl]-ethanone; compound with formic acid	337.5

9.17	3,4-Dichlorophenylboronic acid (commercially available)	7-(3,4-Dichloro-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline; compound with formic acid	358.3
9.18	2-Fluorophenylboronic acid (commercially available)	7-(2-Fluoro-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline; compound with formic acid	307.4
9.19	1-Naphthaleneboronic acid (commercially available)	2-Methyl-7-naphthalen-1-yl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline; compound with formic acid	339.5
9.20	2-Chlorophenylboronic acid (commercially available)	7-(2-Chloro-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline; compound with formic acid	323.8
9.21	4-Vinylphenylboronic acid (commercially available)	2-Methyl-4-pyrrolidin-1-yl-7-(4-vinyl-phenyl)-quinoline; compound with formic acid	315.4

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 50 -

9.22	3,5-Bis(trifluoromethyl)phenylboronic acid (commercially available)	7-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline; compound with formic acid	425.4
9.23	3-Methoxyphenylboronic acid (commercially available)	7-(3-Methoxy-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline; compound with formic acid	319.4
9.24	3-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzoic acid ethyl ester (Lit.: WO 0027853A1)	3-(2-Methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinolin-7-yl)-benzoic acid ethyl ester; compound with formic acid	361.5
9.25	4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzoic acid ethyl ester (commercially available)	4-(2-Methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinolin-7-yl)-benzoic acid ethyl ester; compound with formic acid	361.5

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 51 -

9.26	2-Methoxy-4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenol (Lit.: WO 0027853A1)	2-Methoxy-4-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinolin-7-yl)-phenol; compound with formic acid	335.4
9.27	N-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-acetamide (commercially available)	N-[4-(2-Methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinolin-7-yl)-phenyl]-acetamide; compound with formic acid	346.4
9.28	Dimethyl-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-amine (Lit.: J. Org. Chem. 2000, 65, 164-168)	Dimethyl-[4-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinolin-7-yl)-phenyl]-amine; compound with formic acid	332.5
9.29	3,5-Dichlorophenylboronic acid (commercially available)	7-(3,5-Dichlorophenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline; compound with formic acid	358.3
9.30	2-Naphtaleneboronic acid (commercially available)	2-Methyl-7-naphthalen-2-yl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline; compound with formic acid	339.5

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 52 -

9.31	N-Methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzamide (Lit.: WO 9845265A1)	N-Methyl-4-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinolin-7-yl)-benzamide; compound with formic acid	346.4
9.32	3-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenol (commercially available)	3-(2-Methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinolin-7-yl)-phenol; compound with formic acid	305.4
9.33	2-Methoxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenol (Lit.: WO 0027853A1)	2-Methoxy-5-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinolin-7-yl)-phenol; compound with formic acid	335.4
9.34	2,6-Dimethoxy-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridine (Lit.: WO 9845265A1)	7-(2,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline; compound with formic acid	350.4

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 53 -

9.35	2-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenol (Lit.: WO 0027853A1)	2-(2-Methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinolin-7-yl)-phenol; compound with formic acid	305.4
9.36	4,4,5,5-Tetramethyl-2-(4-phenoxy-phenyl)-[1,3,2]dioxaborolane (Lit.: WO 0027853A1)	2-Methyl-7-(4-phenoxy-phenyl)-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline; compound with formic acid	381.5
9.37	2-(2,6-Dichloro-phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane (Lit.: J. Chromatogr. 1979, 186, 307-316)	7-(2,6-Dichloro-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline; compound with formic acid	358.3
9.38	3-Trifluoromethoxyboronic acid (commercially available)	2-Methyl-4-pyrrolidin-1-yl-7-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-quinoline; compound with formic acid	373.4
9.39	2-Trifluoromethoxyboronic acid (commercially available)	2-Methyl-4-pyrrolidin-1-yl-7-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-quinoline; compound with formic acid	373.4

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 54 -

Example A

A compound of formula I can be used in a manner known per se as the active ingredient for the production of tablets of the following composition:

	<u>Per tablet</u>
5 Active ingredient	200 mg
Microcrystalline cellulose	155 mg
Corn starch	25 mg
Talc	25 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	<u>20 mg</u>
10	425 mg

Example B

15 A compound of formula I can be used in a manner known per se as the active ingredient for the production of capsules of the following composition:

	<u>Per capsule</u>
Active ingredient	100.0 mg
Corn starch	20.0 mg
20 Lactose	95.0 mg
Talc	4.5 mg
Magnesium stearate	<u>0.5 mg</u>
	220.0 mg

25

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 55 -

EXAMPLE C

Tablets containing the following ingredients can be manufactured in a conventional manner:

<u>Ingredients</u>	<u>Per tablet</u>
Compound of formula I	10.0 - 100.0 mg
Lactose	125.0 mg
Maize starch	75.0 mg
Talc	4.0 mg
Magnesium stearate	1.0 mg

5

EXAMPLE D

Capsules containing the following ingredients can be manufactured in a conventional manner:

<u>Ingredients</u>	<u>Per capsule</u>
Compound of formula I	25.0 mg
Lactose	150.0 mg
Maize starch	20.0 mg
Talc	5.0 mg

10

15

EXAMPLE E

Injection solutions can have the following composition:

Compound of formula I	3.0 mg
Gelatine	150.0 mg
Phenol	4.7 mg
Water for injection solutions	ad 1.0 ml

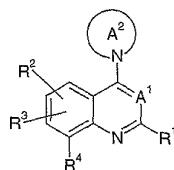
WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 57 -

Claims

1. Compounds of formula I



I

5 wherein

R¹ is alkyl, cycloalkyl, aralkyl or trifluoroalkyl;R² is hydrogen, alkyl, alkoxy, hydroxy, halogen, trifluoroalkyl, difluoroalkoxy or trifluoroalkoxy;R³ is aryl or heteroaryl;10 R⁴ is hydrogen;R⁵ is hydrogen, alkyl or aralkyl;R⁶ and R⁷ are each independently hydrogen or alkyl;A¹ is CH or N;A² is a 4- to 10- membered heterocyclic ring optionally substituted with alkyl, hydroxy,15 alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, hydroxyalkoxy, -COOR⁵ or -CONR⁶R⁷;

and pharmaceutically usable salts, solvates and esters thereof.

2. Compounds according to claim 1, wherein R² is hydrogen.3. Compounds according to claim 1 or 2, wherein R¹ is alkyl.4. Compounds according to claim 3, wherein R¹ is methyl.

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 58 -

5. Compounds according to any one of claims 1 to 4, wherein R³ is attached at the 7-position of the quinoline or quinazoline ring.
6. Compounds according to any one of claims 1 to 5, wherein A¹ is CH.
7. Compounds according to any one of claims 1 to 5, wherein A¹ is N.
8. Compounds according to any one of claims 1 to 7, wherein R³ is unsubstituted phenyl, thiophenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, 1H-indolyl, benzofuryl, benzothiophenyl or naphthyl or R³ is phenyl, thiophenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, 1H-indolyl, benzofuryl, benzothiophenyl or naphthyl, substituted with one to three substituents each independently selected from halogen, trifluoromethyl, amino, alkoxy, methylenedioxy, alkylcarbonyl, cyano, alkyl, nitro, hydroxy, trifluoromethoxy, alkylsulfanyl, alkenyl, alkoxycarbonyl, aryloxy, alkoxycarbonylamino, alkylcarbonylamino and aminocarbonyl.
9. Compounds according to claim 8, wherein R³ is unsubstituted thiophenyl, pyridinyl or naphthyl or R³ is phenyl or thiophenyl substituted with one or two substituents each independently selected from halogen, trifluoromethyl, alkoxy, alkylcarbonyl, cyano and hydroxy.
10. Compounds according to any one of claims 1 to 9, wherein A² is a 4- to 10-membered heterocyclic ring optionally substituted with alkyl.
11. Compounds according to claim 10, wherein A² is a pyrrolidine, piperidine, morpholine, piperazine, 3,4-dihydro-1H-isoquinoline or azepane ring, wherein these rings are optionally substituted with alkyl.
12. Compounds in accordance with any one of claims 1 to 11, selected from
- 7-(3-chloro-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
- 2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-quinoline;
- 1-[4-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinolin-7-yl)-phenyl]-ethanone;
- 7-(4-methoxy-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
- 2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-7-thiophen-2-yl-quinoline;
- 2-methyl-7-pyridin-3-yl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
- 2-methyl-4-piperidin-1-yl-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-quinoline;

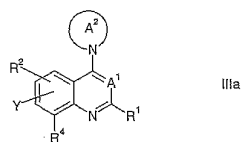
WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 59 -

- 5-(3-chloro-phenyl)-2-methyl-4-piperidin-1-yl-quinoline;
 4-azepan-1-yl-2-methyl-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-quinoline;
 2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-quinazoline;
 7-(3-chloro-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinazoline;
 5 4-azepan-1-yl-2-methyl-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-quinazoline;
 3-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinazolin-7-yl)-benzonitrile;
 1-[3-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinazolin-7-yl)-phenyl]-ethanone;
 7-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
 1-[5-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinolin-7-yl)-thiophen-2-yl]-ethanone;
 10 7-(3,4-dichloro-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline;
 2-methoxy-4-(2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinolin-7-yl)-phenol;
 7-(3,5-dichloro-phenyl)-2-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline and
 2-methyl-7-naphthalen-2-yl-4-pyrrolidin-1-yl-quinoline.
 13. A process for the preparation of a compound according to any one of claims 1 to
 15 12, comprising one of the following reactions:

a) the reaction of a compound of formula



in the presence of a compound of formula



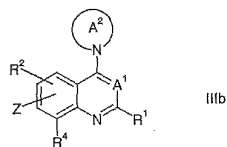
or

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 60 -

b) the reaction of a compound of formula

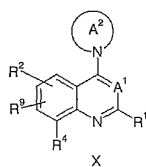


in the presence of a compound of formula



wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A^1 and A^2 are defined as in any one of claims 1 to 11 and Y and Z are substituents which can be used in transition metal catalysed cross coupling reactions.

14. Compounds of the formula X



- 10 wherein R^1 , R^2 , R^4 , A^1 and A^2 are defined as in any of claims 1 to 11 and, wherein R^9 is iodine, bromine, chlorine, methylsulfonyloxy, trifluoromethylsulfonyloxy, phenylsulfonyloxy or p-tosylsulfonyloxy.

15. Compounds in accordance with any one of claims 1 to 12 for use as therapeutically active substances.

- 15 16. Compounds in accordance with any one of claims 1 to 12 for the production of medicaments for the prophylaxis and therapy of illnesses which are caused by disorders associated with the NPY receptor.

17. A pharmaceutical composition containing a compound in accordance with any one of claims 1 to 12 and a therapeutically inert carrier.

WO 02/20488

PCT/EP01/10014

- 61 -

18. The use of compounds in accordance with any one of claims 1 to 12 for the production of medicaments for the treatment and prophylaxis of arthritis, cardiovascular diseases, diabetes, renal failure, eating disorders and obesity.

19. Compounds in accordance with any one of claims 1 to 12, when manufactured
5 according to claim 13.

20. A method for the treatment and prophylaxis of arthritis, cardiovascular diseases, diabetes, renal failure, eating disorders and obesity, which method comprises administering an effective amount of a compound in accordance with any one of claims 1 to 12.

10 21. A method of treatment of obesity in a human in need of such treatment which comprises administration to the human a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 12 and a therapeutically effective amount of a lipase inhibitor.

22. The method according to claim 21, wherein the lipase inhibitor is orlistat.

15 23. The method according to claims 21 and 22 for the simultaneous, separate or sequential administration.

24. The use of a compound according to any one of claims 1 to 12 in the manufacture of a medicament for the treatment and prevention of obesity in a patient who is also receiving treatment with a lipase inhibitor.

20 25. The use according to claim 24, wherein the lipase inhibitor is orlistat.

26. The pharmaceutical composition according to claim 17 comprising further a therapeutically effective amount of a lipase inhibitor.

27. The pharmaceutical composition according to claim 26, wherein the lipase inhibitor is orlistat.

25 28. The invention as hereinbefore described.

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
14 March 2002 (14.03.2002)

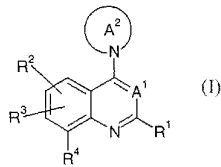
PCT

(10) International Publication Number
WO 02/20488 A3

- (51) International Patent Classification: C07D 215/42, 409/04, 401/04, 239/84, A61P 3/00, A61K 31/517, 31/4706
- (21) International Application Number: PCT/EP01/10014
- (22) International Filing Date: 30 August 2001 (30.08.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 00119262.4 6 September 2000 (06.09.2000) EP
- (71) Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).
- (72) Inventors: BREU, Volker; 9a Leonhard-Mueller-Strasse, 79418 Schliengen (DE); DAUTZENBERG, Frank; 75 Vogesenstrasse, 79379 Muelheim (DE); GUERRY, Philippe; In den Holsenmaten 2, CH-4102 Binningen (CH); NETTEKOVEN, Matthias, Heinrich; Bandweg 10, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE); PFLIEGER, Philippe; 1, rue du Vignoble, F-68130 Schwoben (FR).
- (74) Agent: WITTE, Hubert; 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published: — with international search report
- (88) Date of publication of the international search report: 16 May 2002

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: QUINOLINE AND QUINAZOLINE DERIVATIVES AS LIGANDS FOR THE NEUROPEPTIDE Y RECEPTOR



(57) Abstract: Compounds of formula (I) as well as pharmaceutically usable salts, solvates and esters thereof, wherein R¹, R², R³, R⁴, A¹ and A² have the significance given in claim 1, can be used in the form of pharmaceutical preparations for the treatment or prevention of arthritis, cardiovascular diseases, diabetes, renal failure, eating disorders and obesity.

WO 02/20488 A3

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 01/10014
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D215/42 C07D409/04 C07D401/04 C07D239/84 A61P3/00 A61K31/517 A61K31/4706		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 86 06721 A (ALKALOIDA VEGYESZETI GYAR) 20 November 1986 (1986-11-20) claim 2; example 1; table V	14
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; KORODI, FERENC: "Nucleophilic substitution reaction of chloroquinolines with 1,2,4-triazole. I. Synthesis of 4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)quinolines" retrieved from STN Database accession no. 122:132333 XP002190201 compound with RN=160981-78-2 & HETEROCYCL. COMMUN. (1994), 1(1), 59-68	14
--- -/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "C" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "S" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 February 2002		Date of mailing of the international search report 01/03/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2380 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer De Jong, B

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 01/10014

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SAVINI, LUISA ET AL: "New 1-'quinolyl(4)-1,2,3-triazoles: synthesis and evaluation of antiinflammatory and analgesic properties. II" retrieved from STN Database accession no. 122:71356 XP002190202 compounds with RN=160321-49-3; 160321-54-0; 160321-59-5; 160321-65-3; 160321-76-6; 160321-85-7 & FARMACO (1994), 49(10), 633-9 ,</p>	14
X	<p>--- DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SATHI, GARIMA ET AL: "New quinolines as potential CNS agents" retrieved from STN Database accession no. 99:175562 XP002190203 compounds with RN=87602-57-1; 87602-58-2; 87602-59-3 & ARCH. PHARM. (WEINHEIM, GER.) (1983), 316(9), 767-72 ,</p>	14
X	<p>--- DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; YAKHONTOV, L. N. ET AL: "Synthesis and study of the biological activity of substituted 4-amino-2-styrylquinazolines" retrieved from STN Database accession no. 84:43974 XP002190204 compounds with RN=57942-28-6; 57942-29-7; 57942-47-9; 57942-48-0 & KHIM.-FARM. ZH. (1975), 9(11), 12-18 ,</p>	14
A	<p>--- WO 97 09308 A (LILLY CO ELI) 13 March 1997 (1997-03-13) abstract</p>	1,15,16
P,X	<p>--- WO 01 02385 A (EMERIC GILBERT ;GARY STEPHANIE (FR); GERUSZ VINCENT (FR); HARTMANN) 11 January 2001 (2001-01-11) claims 1-5; examples</p>	14

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 01/10014

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 8606721 A	20-11-1986	DD 245870 A5	20-05-1987
		HU 43838 A2	28-12-1987
		BG 47648 A3	15-08-1990
		BR 8606663 A	11-08-1987
		DK 4187 A	06-01-1987
		EP 0221947 A1	20-05-1987
		FI 870028 A ,B,	05-01-1987
		FI 91065 B	31-01-1994
		WO 8606721 A1	20-11-1986
		JP 6008292 B	02-02-1994
		JP 62503030 T	03-12-1987
		SU 1477247 A3	30-04-1989
		US 5104884 A	14-04-1992
		AT 58731 T	15-12-1990
		DE 3675889 D1	10-01-1991
WO 9709308 A	13-03-1997	AU 717422 B2	23-03-2000
		AU 6965096 A	27-03-1997
		BR 9606619 A	23-12-1997
		CA 2203912 A1	13-03-1997
		CN 1173867 A	18-02-1998
		CZ 9701328 A3	12-11-1997
		EP 0789688 A1	20-08-1997
		HU 9701714 A2	28-06-1999
		JP 10508321 T	18-08-1998
		NO 972016 A	17-06-1997
		NZ 318228 A	29-07-1999
		PL 320010 A1	01-09-1997
		TR 9700334 T1	21-08-1997
		WO 9709308 A1	13-03-1997
		US 6245761 B1	12-06-2001
WO 0102385 A	11-01-2001	FR 2795726 A1	05-01-2001
		AU 6288400 A	22-01-2001
		WO 0102385 A1	11-01-2001

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/517	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/5377	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/55	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 1/14	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 3/04	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 239/94	A 6 1 P 43/00	1 2 1
C 0 7 D 401/04	C 0 7 D 239/94	
C 0 7 D 409/04	C 0 7 D 401/04	
	C 0 7 D 409/04	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 ダウツェンベルク, フランク
ドイツ国、7 9 3 7 9 ミュルハイム、フォゲーゼンシュトラッセ 7 5
(72)発明者 ギュリー, フィリップ
スイス国、ツェーハー - 4 1 0 2 ビニンゲン、イン・デン・ホレーマッテン 2
(72)発明者 ネットコフェン, マットヒアス・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 プフリーガー, 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

F ターム(参考) 4C031 LA01

4C063 AA01 BB01 CC14 CC92 DD12 DD14 EE01
4C084 AA19 MA02 NA05 NA14 ZA701 ZA702 ZC022 ZC202 ZC751
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BA17 BC28 BC30 BC31 BC42 BC46
BC73 GA07 GA12 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA36 ZA66
ZA70 ZA81 ZA96 ZB11 ZC02 ZC20 ZC35 ZC42 ZC75