



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I461426 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 11 月 21 日

(21)申請案號：099114528

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 06 日

(51)Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/4738 (2006.01)

A61P15/08 (2006.01)

(30)優先權：2009/05/27

歐洲專利局

09161274.7

(71)申請人：默沙東公司 (荷蘭) MERCK SHARP & DOHME B. V. (NL)

荷蘭

(72)發明人：盧琛 賀伯特 LOOZEN, HUBERT JAN JOZEF (NL)；提瑪 柯尼里斯 TIMMERS, CORNELIS MARIUS (NL)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

US 2004/0259792A1

WO 00/08015A2

WO 03/004028A1

審查人員：謝敏哲

申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 170 頁

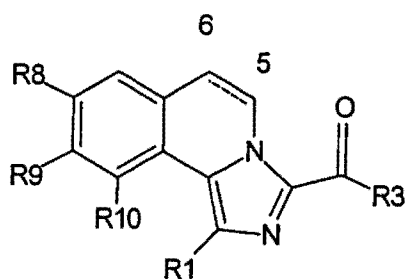
(54)名稱

(二氫)咪唑並異〔5，1-a〕喹啉類

(DIHYDRO)IMIDAZOISO[5,1-A]QUINOLINES

(57)摘要

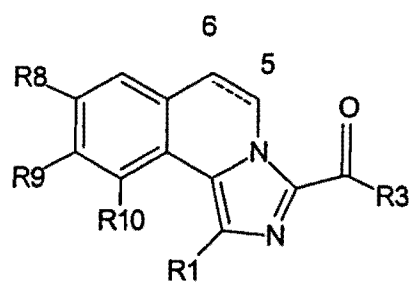
本發明係有關根據通式 I 之咪唑並異[5,1-a]喹啉和 5,6-二氫-咪唑並異[5,1-a]喹啉衍生物，



式 I

或其醫藥上可接受的鹽。該等化合物可用於治療不孕症。

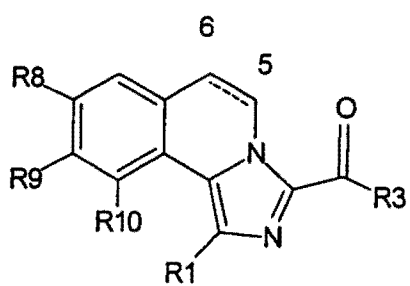
The invention relates to imidazoiso[5,1-a]quinoline and 5,6-dihydro-imidazoiso[5,1-a]quinoline derivatives according to general Formula I



式 I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The compounds can be used for the treatment of infertility.

式：式 I



式 I

發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：099114528

※申請日：099年05月06日

※IPC分類：

C07D471/64 (2006.01)

一、發明名稱：(中文／英文)

(二氫)咪唑並異[5,1-a]喹啉類

(Dihydro)imidazoiso[5,1-a]quinolines

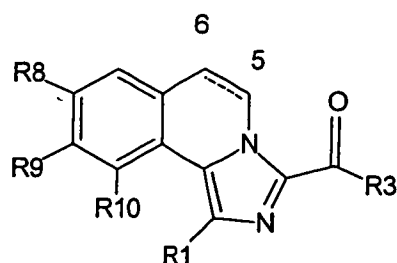
A61K31/437 (2006.01)

A61K31/4738 (2006.01)

A61P15/08 (2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明係有關根據通式I之咪唑並異[5,1-a]喹啉和5,6-二氫-咪唑並異[5,1-a]喹啉衍生物，

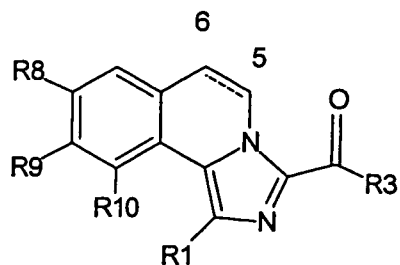


式I

或其醫藥上可接受的鹽。該等化合物可用於治療不孕症。

三、英文發明摘要：

The invention relates to imidazoiso[5,1-*a*]quinoline and 5,6-dihydro-imidazoiso[5,1-*a*]quinoline derivatives according to general Formula I



式 I

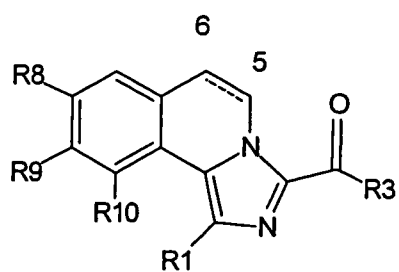
or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The compounds can be used for the treatment of infertility.

四、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：式 I



式 I

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關咪唑並異[5,1-a]喹啉和5,6-二氫-咪唑並異[5,1-a]喹啉衍生物、包含彼等之醫藥組成物和該等化合物用於製造供治療不孕症的藥物之用途。

【先前技術】

促性腺激素在多種包括代謝、溫度調節及生殖過程之身體功能中擔任重要的功能。促性腺激素作用在特定的性腺細胞類型而引發卵巢及睪丸分化及類固醇生成。垂體促性腺激素FSH(促卵泡激素)例如在刺激卵泡發育及成熟中發揮關鍵作用而LH(排卵素)誘發排卵[Sharp, R. M. Clin Endocrinol. 33, 787-807, 1990 ; Dorrington and Armstrong, Recent Prog. Horm. Res. 35, 301-342(1979)]。目前，FSH臨床應用於卵巢刺激，也就是控制用於體外受精(IVF)之卵巢刺激及在不孕排卵障礙婦女中誘發排卵[Insler, V., Int. J. Fertility 33, 85-97, 1988, Navot and Rosenwaks, J. Vitro Fert. Embryo Transfer 5, 3-13(1988)]，以及用於男性低性腺功能症及男性不孕症。

促性腺激素FSH係在促性腺激素釋放激素及雌激素影響下從垂體前葉釋出及在懷孕期間從胎盤釋出。在女性中，FSH作用在卵巢刺激卵泡發育且為調節雌激素分泌之主要激素。在男性中，FSH是負責細精管之完整性且作用在Sertoli細胞以支持配子形成。純化的FSH在臨床上用於治

療女性之不孕症及男性一些類型之精子形成失敗。預定供醫療目的之促性腺激素可從人尿來源分離且具有低純度(Morse 等人, Amer. J. Reproduct. Immunol. and Microbiology 17, 143, (1988))。或者, 它們可被製備成重組促性腺激素。重組人類FSH可商業上獲得且用於幫助生育[Olijve等人, Mol. Humm. Reprod. 2, 371-381(1996); Devroey 等人, Lancet 339, 1170-1171(1992)]。

FSH激素之作用係藉由特定膜受體(其為G-蛋白偶合的受體之大家族中的一員)媒介。這些受體由一種具有七個跨膜區之單一多肽組成且可與Gs蛋白相互作用, 導致腺苷酸環化酶之活化。

FSH受體(FSHR)在卵巢卵泡生長過程中是一種高度專一性之標的且只在卵巢中表現。低分子量FSHR促效劑可用於與天然FSH相同的臨床目的, 亦即用於治療不孕症和用於控制進行體外受精之卵巢刺激。

某些四氫喹啉衍生物最近已揭示於國際申請案WO 2003/004028(AKZO NOBEL N.V.)中作為FSHR調整物質, 具有促效或拮抗性質。

具有促效性質之低分子量FSH類似物係揭示於國際申請案WO 2000/08015(Applied Research Systems ARS Holding N.V.); WO 2004/031182(Applied Research Systems ARS Holding N.V.); WO 2002/09706(Affymax Research Institute); WO 2005/087765(Arena Pharmaceuticals, Inc); WO 2006/117368(AKZO NOBEL

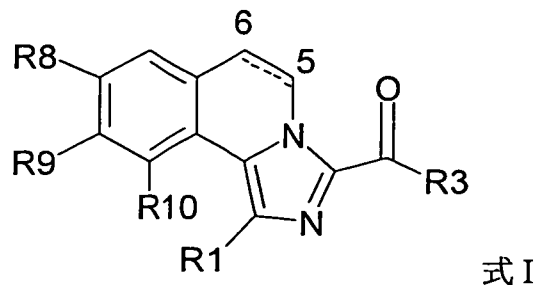
N.V.) ; WO 2006/117370(AKZO NOBEL N.V.) ; WO 2006/117371(AKZO NOBEL N.V.)和 WO 2006/117023(AKZO NOBEL N.V.)中。

顯然需要選擇性活化FSH受體之低分子量激素類似物。

【發明內容】

爲了達到這個目的，本發明提供咪唑並異[5,1-a]喹啉和5,6-二氫-咪唑並異[5,1-a]喹啉衍生物。

更具體地說，本發明提供根據式I之二氫咪唑並異[5,1-a]喹啉和咪唑並異[5,1-a]喹啉化合物



或其醫藥上可接受的鹽，其中C5-C6鍵可爲飽和或不飽和。

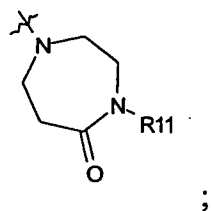
在此式中 R^1 至 R^{10} 具有下列定義

R^1 爲苯基或(2-5C)雜芳基。這些基團二者可隨意經一或多個選自 R^{13} 之取代基取代。

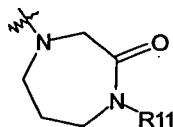
除此之外 R^1 可爲(1-6C)烷基、鹵素、氰基、(2-6C)烯基、(2-6C)炔基、(3-6C)環烷基、(5-6C)環烯基、(2-5C)雜環烷基或(2-5C)-雜環烯基。

R^3 爲 (二) [(1-6C) 烷基] 胺基，隨意經經基取代或

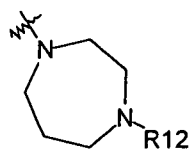
R^3 爲選自下列之基



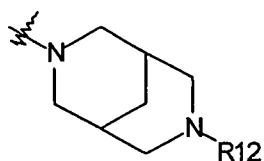
;



;



; 或



或

R^3 爲 (1-6C) 烷基、(3-6C) 環烷基、(二) [(1-4C) 烷基] 胺基 (1-4C) 烷基或

R^3 爲 (2-6C) 雜環烷基；(2-6C) 雜環烷基 (1-4C) 烷基，其之 (2-6C) 雜環烷基部分可隨意經 (1-4C) 烷羰基或 (3-6C) 環烷羰基取代，

R^3 爲吡咯啉-1-基、氮呋-1-基、1,4-氧氮呋-1-基，全部隨意經一或多個 (1-4C) 烷基取代基取代。

R^8 爲 H、(1-4C) 烷基、(1-4C) 烷氧基、(1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基、羥基或 (2-4C) 烯基。

R^9 爲 H、鹵素、羥基、胺基、(2-6C)炔基、(2-5C)雜環烷基、(3-6C)環烷氧基、(2-5C)雜環烷氧基、(二)[(1-4C)烷基]胺羰基、(2-5C)雜環烷羰基、(2-5C)雜芳胺羰基、(2-5C)雜環烷羰胺基、(2-5C)雜芳羰胺基、甲醯基、氰基、硝基、(二)[(1-4C)烷基]胺基羧基、(1-6C)烷羰基、(1-4C)烷氧羰基、(二)[(1-4C)烷基]胺基、(二)[(1-4C)烷基]胺羰胺基、(1-4C)烷氧羰胺基、(二)[(1-4C)烷基]胺磺醯胺基、(1-6C)烷硫基或(1-4C)烷磺醯胺基或

R^9 爲 (1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基或(2-6C)烯基。此後三個基團可全部隨意經一或多個選自鹵素、羥基、胺、疊氮、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧羰胺基或(1-4C)烷羰胺基之取代基取代或

R^9 爲 (1-5C)雜芳基、苯基、(2-5C)雜芳氧基或苯氧基，全部隨意經一或多個選自 R^{14} 之取代基取代或

R^9 爲 (1-6C)烷羰胺基，隨意經羥基、胺基、(2-5C)雜環烷基或(二)[(1-4C)烷基]胺基取代或

R^9 爲在二個一起表示稠合 $O-(CH_2)_m-O$ 環之相鄰位置經取代之苯基，其中 m 爲 1 或 2。

R^{10} 爲 H、甲氧基、鹵素或甲基。

R^{11} 爲 H、(1-4C)烷基或(2-4C)烯基。

R^{12} 爲 (1-4C)烷羰基或(3-6C)環烷羰基，二者隨意經一或多個選自 R^{15} 之取代基取代。

R^{13} 爲羥基、胺基、鹵素、硝基、三氟甲基、氰基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷硫基或(二)[(1-4C)烷

基]胺基。

R^{14} 為羥基、胺基、鹵素、硝基、三氟甲基、氰基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷硫基、(二)[(1-4C)烷基]胺基、(2-5C)雜芳基、(二)[(1-4C)烷基]胺羰基、(1-4C)烷羰胺基或(1-4C)烷磺醯基或

R^{14} 為隨意經(1-4C)烷基或(1-4C)烷氧羰基取代之(2-5C)雜環烷基。

R^{15} 在上述化合物中為羥基、胺基、鹵素、硝基、三氟甲基、氰基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷硫基或(二)[(1-4C)烷基]胺基。

根據本發明之(二氫)咪唑並異[5,1-a]喹啉衍生物為有效的FSH受體活化劑且因其性質像促效劑故可用於與天然FSH相同之臨床目的，具有可合成地製備、可顯示經改變之安定性質以及可以不同方式給藥。

因此，本發明之FSH-受體促效劑可用於治療生育失調，例如，控制性卵巢刺激和IVF過程。

術語(1-4C)烷基如使用於定義中表示具有1-4個碳原子之支鏈或非支鏈烷基，其為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二-丁基與第三-丁基。

術語(1-6C)烷基表示具有1-6個碳原子之支鏈或非支鏈烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三-丁基、正戊基和正己基。(1-5C)烷基基團為較佳，(1-4C)烷基為最佳。

術語(1-4C)烷羰基表示烷羰基基團，其之烷基基團包

含 1-4 個碳原子與如前述所定義之相同意義。

術語 (1-6C) 烷羰基表示烷羰基基團，其之烷基基團包含 1-6 個碳原子與如前述所定義之相同意義。

術語 (1-4C) 烷磺醯基表示烷磺醯基基團，其之烷基基團包含 1-4 個碳原子與如前述所定義之相同意義。

術語 (1-4C) 烷硫基表示具有 1-4 個碳原子之烷硫基基團，其之烷基基團包含 1-4 個碳原子與如前述所定義之相同意義。

術語 (1-6C) 烷硫基表示具有 1-6 個碳原子之烷硫基基團，其之烷基基團包含 1-4 個碳原子與如前述所定義之相同意義。(1-5C) 烷硫基基團為較佳，(1-4C) 烷硫基為最佳。

術語 (1-4C) 烷磺醯胺基表示烷磺醯胺基基團，其之烷基基團包含 1-4 個碳原子與如前述所定義之相同意義。

術語 (1-4C) 烷羰胺基表示烷羰胺基基團，其之烷基基團包含 1-4 個碳原子與如前述所定義之相同意義。

術語 (1-6C) 烷羰胺基表示烷羰胺基基團，其之烷基基團包含 1-6 個碳原子與如前述所定義之相同意義。

術語 (2-4C) 烯基表示具有 2-4 個碳原子之支鏈或非支鏈烯基基團，諸如乙烯基和丁烯基。

術語 (2-6C) 烯基表示具有 2-6 個碳原子之支鏈或非支鏈烯基基團，諸如乙烯基、2-丁烯基，和正戊烯基。

術語 (2-6C) 炔基表示具有 2-6 個碳原子之支鏈或非支鏈炔基基團，諸如乙炔基、丙炔基和正戊炔基。

術語 (3-6C) 環烷基表示具有 3-6 個碳原子之環烷基基團

，諸如環丙基、乙基環丙基、環丙基甲基、環丁基、甲基環丁基、環戊基和環己基。

術語(3-6C)環烷羰基表示環烷羰基基團，其之環烷基基團包含3-6個碳原子與如前述所定義之相同意義。

術語(3-6C)環烷氧基表示具有3-6個碳原子之環烷基基團與如前述所定義之相同意義，經碳原子連接至環外氧原子。

術語(5-6C)環烯基表示具有5-6個碳原子之環烯基基團，諸如環戊烯基、甲基環戊烯基、環戊烯基甲基及環己烯基。

術語(2-5C)雜環烷基表示具有2-5個碳原子，較佳地3-4個碳原子，包括1-3個選自N、O及/或S之雜原子的雜環烷基基團，其可經由氮，若可行或碳原子連接。較佳雜原子數目為1或2。較佳者為哌啶-1-基、1,4-二吡環庚-1-基、嗎福啉-4-基、四氫-2H-硫哌喃-4-基、四氫-2H-哌喃-4-基和吡咯啉-1-基。最佳雜原子為N或O。最佳者為哌啶-1-基、1,4-二吡環庚-1-基、嗎福啉-4-基、四氫-2H-哌喃-4-基、吡咯啉-1-基和哌咭-1-基。甚至更佳者為哌啶-1-基、1,4-二吡環庚-1-基、嗎福啉-4-基和吡咯啉-1-基及哌咭-1-基。最佳者為哌啶-1-基、1,4-二吡環庚-1-基、嗎福啉-4-基和吡咯啉-1-基。

術語(2-6C)雜環烷基表示具有2-6個碳原子，較佳地3-5個碳原子，包括1-3個選自N、O及/或S之雜原子的雜環烷基基團，其可經由氮，若可行或碳原子連接。較佳雜原子

為 N 或 O。較佳雜原子數目為一或二。最佳者為哌啶-1-基、1,4-二吡環庚-1-基、嗎福啉-4-基、吡咯啉-1-基和哌啉-1-基。

術語 (2-5C) 雜環烯基表示具有 2-5 個碳原子，較佳地 3-4 個碳原子，包括 1-3 個選自 N、O 及 / 或 S 之雜原子的雜環烯基基團，其可經由氮，若可行或碳原子連接。較佳雜原子數目為一或二。最佳者為 3,6-二氫-2H-哌喃-4-基和 (3,6-二氫-2H-硫哌喃-4-基。

術語 (2-5C) 雜環烷氧基表示雜環烷基基團，其包含 2-5 個碳原子與如前述所定義之相同意義，經碳原子連接至環外氧原子。

術語 (2-6C) 雜環烷基 (1-4C) 烷基表示雜環烷基烷基基團，其之雜環烷基基團包含 2-6 個碳原子，較佳地 3-5 個碳原子，與如前述所定義之相同意義且其之烷基基團包含 1-4 個碳原子與如前述所定義之相同意義。

術語 (2-5C) 雜環烷羰基表示雜環烷羰基基團，其之雜環烷基基團包含 2-5 個碳原子，較佳地 3-5 個碳原子，與如前述所定義之相同意義。

術語 (2-5C) 雜環烷羰胺基表示雜環烷羰胺基基團，其之雜環烷基基團包含 2-5 個碳原子，較佳地 3-5 個碳原子，與如前述所定義之相同意義。

術語 (1-5C) 雜芳基表示具有 1-5 個碳原子及 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的芳基基團，如咪唑基、噻二唑基、吡啶基、噻吩基、四唑基、噁唑基、咪唑基、吡唑基或呋喃基

。較佳雜原子數目爲一或二。較佳雜芳基基團爲噻吩基、噻二唑基、噁唑基、咪唑基、四唑基、吡唑基、嘧啶基、吡嗪基、呋喃基和吡啶基。最佳者爲噻吩基、噁唑基、四唑基、吡嗪基和吡啶基。(1-5C)雜芳基基團若可行可經由碳原子或氮連接。

術語(2-5C)雜芳基表示具有2-5個碳原子和1-3個選自N、O和S之雜原子的雜芳族基團，如咪唑基、噻二唑基、吡啶基、噻吩基或呋喃基。較佳雜原子數目爲一或二。較佳雜芳基基團爲噻吩基、噻二唑基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、噁唑基、呋喃基和吡啶基。(2-5C)雜芳基基團若可行可經由碳原子或氮連接。

術語(2-5C)雜芳胺羰基表示雜芳胺羰基基團，其之雜芳基基團包含2-5個碳原子與如前述所定義之相同意義和較佳選擇。

術語(2-5C)雜芳羰胺基表示雜芳羰胺基基團，其之雜芳基基團包含2-5個碳原子與如前述所定義之相同意義和較佳選擇。

術語(2-5C)雜芳氧基表示雜芳氧基基團，其之雜芳基基團包含2-5個碳原子與如前述所定義之相同意義和較佳選擇，經由碳原子連接至環外氧原子。

術語(1-4C)烷氧基表示具有1-4個碳原子之烷氧基基團，烷基部分具有如前述所定義之相同意義。(1-3C)烷氧基基團爲較佳。

術語(1-6C)烷氧基表示具有1-6個碳原子之烷氧基基團

，烷基部分具有如前述所定義之相同意義。(1-4C)烷氧基基團為較佳。

術語(1-4C)烷氧羰基表示烷氧羰基基團，其之烷氧基基團包含1-4個碳原子與如前述所定義之相同意義。(1-2C)烷氧羰基基團為較佳。

術語(1-4C)烷氧羰胺基表示烷氧羰胺基基團，其之烷氧基基團包含1-4個碳原子與如前述所定義之相同意義。

術語(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基表示烷氧基烷基基團，其之烷氧基基團包含1-4個碳原子與如前述所定義之相同意義，其連接至包含1-4個碳原子與如前述所定義之相同意義的烷基基團。

術語(二)[(1-4C)烷基]胺基如使用在本文中表示胺基基團，經各自包含1-4個碳原子且具有如前述所定義之相同意義的烷基基團單取代或二取代。

術語(二)[(1-4C)烷基]胺羰基表示(二)烷基胺羰基基團，其之烷基基團(等)各自包含1-4個碳原子與如前述所定義之相同意義。

術語(二)[(1-4C)烷基]胺基羧基表示(二)烷基胺基羧基基團，其之烷基基團(等)各自包含1-4個碳原子與如前述所定義之相同意義。

術語(二)[(1-4C)烷基]胺羰胺基表示(二)烷基胺羰胺基基團，其之烷基基團(等)各自包含1-4個碳原子與如前述所定義之相同意義。

術語(二)(1-4C)烷基胺基(1-4C)烷基如使用在本文中

表示(二)烷基胺基基團，其之烷基基團(等)各自包含1-4個碳原子與如前述所定義之相同意義，經由胺基基團連接至包含1-4個碳原子與如前述所定義之相同意義的烷基基團。

術語(二)[(1-4C)烷基]胺磺醯胺基表示(二)烷基胺磺醯胺基基團，其之烷基基團(等)各自包含1-4個碳原子與如前述所定義之相同意義。

術語鹵素表示氟、氯、溴或碘。

術語“經取代”表示在指定原子上的一或多個氫被選自指定之基團置換，其條件為不超過在已存在的環境下所指定之原子的正常原子價，且該取代產生穩定化合物。取代基及/或變數之組合只有當如果該等組合產生穩定化合物時可被允許。“穩定化合物”或“穩定結構”表示足夠穩健以在從反應混合物分離至有效純度和調配成有效治療劑後繼續存在之化合物。

術語“隨意經取代”表示被所述基團、基團(radicals)或部分隨意取代。

在上述具有多官能基之定義中，連接點係在最後一個基團。

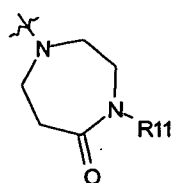
術語醫藥上可接受的鹽表示該等在醫療判斷範圍內合適用於與人類及低等動物之組織接觸而沒有不適當的毒性、刺激、過敏反應等等，且有相當合理的利益/風險比之鹽類。醫藥上可接受的鹽類為此項技藝中所熟知的。其可在本發明化合物之最後分離及純化期間獲得，或分開地藉

由使游離鹼官能與合適的無機酸諸如氫氯酸、磷酸或硫酸，或與有機酸諸如例如抗壞血酸、檸檬酸、酒石酸、乳酸、馬來酸、丙二酸、富馬酸、乙醇酸、琥珀酸、丙酸、乙酸、甲磺酸等等反應而獲得。酸官能可與有機或無機鹼例如氫氧化鈉、氫氧化鉀或氫氧化鋰反應。

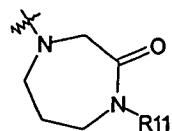
在一方面本發明係有關式 I 之化合物，其中 R^1 為苯基或 (2-5C) 雜芳基。這些基團二者可隨意經一或多個選自 R^{13} 之取代基取代。此外 R^1 可為 (1-6C) 烷基、鹵素、氰基、(2-6C) 烯基、(2-6C) 炔基、(3-6C) 環烷基或 (5-6C) 環烯基。

在另一方面本發明係有關式 I 之化合物，其中 R^3 為 (二)[(1-6C) 烷基] 胺基，隨意經羥基取代或

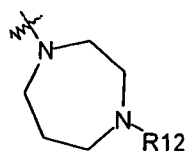
R^3 為選自下列之基



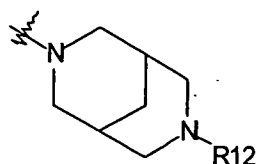
;



;



; 或



或

R^3 爲 (1-6C) 烷基、(3-6C) 環烷基、(二)[(1-4C) 烷基] 胺基 (1-4C) 烷基 或

R^3 爲 (2-6C) 雜環烷基 (1-4C) 烷基，其之 (2-6C) 雜環烷基部分可隨意經 (1-4C) 烷羰基或 (3-6C) 環烷羰基取代，或

R^3 爲 吡咯啉-1-基、氮呋-1-基、1,4-氧氮呋-1-基，全部隨意經一或多個 (1-4C) 烷基取代基取代。

在另一方面本發明係有關式 I 之化合物，其中在 R^9 中之苯基取代在二個相鄰位置係具有亞甲二氧基 (dioxomethylene)。

在另一方面本發明係有關式 I 之化合物，其中 R^9 爲 H、鹵素、羥基、胺基、(2-6C) 炔基、(2-5C) 雜環烷基、(3-6C) 環烷氧基、(2-5C) 雜環烷氧基、(二)[(1-4C) 烷基] 胺羰基、(2-5C) 雜環烷羰基、(2-5C) 雜芳胺羰基、(2-5C) 雜環烷羰胺基、(2-5C) 雜芳羰胺基、甲醯基、氰基、硝基、(二)[(1-4C) 烷基] 胺基羧基、(1-6C) 烷羰基、(1-4C) 烷氧羰基、(二)[(1-4C) 烷基] 胺基、(二)[(1-4C) 烷基] 胺羰胺基、(1-4C) 烷氧羰胺基、(二)[(1-4C) 烷基] 胺磺醯胺基、(1-6C) 烷硫基或 (1-4C) 烷磺醯胺基 或

R^9 爲 (1-6C) 烷基、(1-6C) 烷氧基或 (2-6C) 烯基。此後三個基團全部可隨意經一或多個選自鹵素、羥基、胺、疊氮、(1-4C) 烷氧基、(1-4C) 烷氧羰胺基或 (1-4C) 烷羰胺基之取代基取代 或

R^9 爲 (1-5C) 雜芳基、苯基、(2-5C) 雜芳氧基或苯氧基

、全部隨意經一或多個選自 R^{14} 之取代基取代或

R^9 為 (1-6C) 烷羰胺基，隨意經羥基、胺基、(2-5C) 雜環烷基或 (二)[(1-4C) 烷基]胺基取代。

在一方面本發明係有關式 I 之化合物，其中 C5-C6 鍵不為飽和。

在另一方面本發明係有關式 I 之化合物，其中 C5-C6 鍵為飽和。

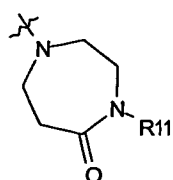
本發明也有關根據式 I 之化合物，其中

R^1 為苯基或 (2-5C) 雜芳基，二者隨意經一或多個選自 R^{13} 之取代基取代或

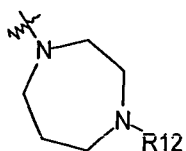
R^1 為 (1-6C) 烷基；

R^3 為 (二)[(1-6C) 烷基]胺基，隨意經羥基取代或

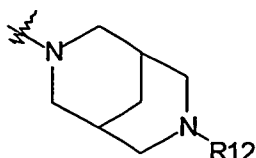
R^3 為選自下列之基



；



；或



或

R^3 為吡咯啉-1-基，隨意經一或多個 (1-4C) 烷基取代基

取代；

R^8 為 H、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基或(2-4C)烯基；

R^9 為 H、鹵素、羥基、胺基、(2-6C)炔基、(2-5C)雜環烷基、(3-6C)環烷氧基、(2-5C)雜環烷氧基、(二)[(1-4C)烷基]胺羰基、(2-5C)雜環烷羰基、(2-5C)雜芳胺羰基、(2-5C)雜環烷羰胺基、(2-5C)雜芳基-羰胺基或(1-6C)烷硫基或

R^9 為(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基或(2-6C)烯基，全部隨意經一或多個選自鹵素、羥基、胺、疊氮、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧羰胺基或(1-4C)烷羰胺基之取代基取代或

R^9 為(1-5C)雜芳基或苯基，二者隨意經一或多個選自 R^{14} 之取代基取代或

R^9 為(1-6C)烷羰胺基，隨意經羥基、胺基、(2-5C)雜環烷基或(二)[(1-4C)烷基]胺基取代及

R^{10} 為 H或鹵素；

R^{11} 為(1-4C)烷基或(2-4C)烯基；

R^{13} 為鹵素；及

R^{14} 為胺基、鹵素、三氟甲基、氰基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(二)[(1-4C)烷基]胺基、(2-5C)雜芳基、(二)[(1-4C)烷基]胺羰基、(1-4C)烷羰胺基或(1-4C)烷磺醯基或

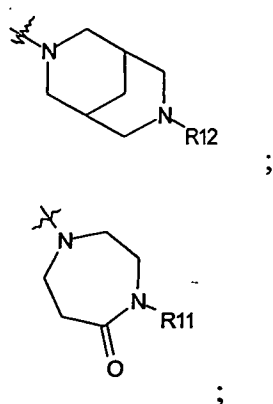
R^{14} 為隨意經(1-4C)烷氧羰基取代之(2-5C)雜環烷基。

仍在另一方面本發明係有關式 I 之化合物，其中 R^1 為(2-5C)雜芳基。

在另一方面本發明係有關式 I 之化合物，其中 R^1 為噻吩-2-基或噻唑-5-基。

仍在另一方面本發明係有關式 I 之化合物，其中 R^1 為噻吩-2-基。

仍在另一方面本發明係有關式 I 之化合物，其中 R^3 為 (二)[(1-6C)烷基]胺基、



或吡咯啉-1-基，隨意經一或多個 (1-4C) 烷基取代基取代。

在另一方面本發明係有關式 I 之化合物，其中 R^{12} 為 (3-6C) 環烷羰基。

在另一方面本發明係有關式 I 之化合物，其中 R^8 為 (1-4C) 烷氧基。

仍在另一方面本發明係有關式 I 之化合物，其中 R^9 為 (1-6C) 烷氧基，隨意經羥基取代；或

R^9 為 (1-6C) 烷基；(2-4C) 烯基；(2-5C) 雜芳胺羰基；或

R^9 為 (1-6C) 烷羰胺基，隨意經 (2-5C) 雜環烷基取代；

或

R^9 為 (1-5C) 雜芳基或苯基、二者隨意經一或多個選自 R^{14} 之取代基取代。

在另一方面本發明係有關式 I 之化合物，其中 R^{14} 為胺基、鹵素、氰基、(1-4C) 烷基、(二)[(1-4C) 烷基]胺基、(2-5C) 雜芳基、(1-4C) 烷羰胺基或 (2-5C) 雜環烷基。

仍在另一方面本發明係有關式 I 之化合物，其中 R^{10} 為 H。

仍在另一方面本發明係有關式 I 之化合物，其中 R^{14} 為胺基、鹵素、氰基、(1-4C) 烷基、(二)[(1-4C) 烷基]胺基、(2-5C) 雜芳基、(1-4C) 烷羰胺基或 (2-5C) 雜環烷基。

在另一方面本發明係有關式 I 之化合物，其中 R^1 為噻吩-2-基， R^3 為 (二)[(1-6C) 烷基]胺基和 R^8 為 (1-4C) 烷氧基。

仍在另一方面本發明係有關式 I 之化合物，其中 R^8 為甲氧基。

本發明也有關該等其中在如上述定義之本發明的各種方面中 R^1 至 R^{15} 之所有特殊定義以在式 I 之 (二氫) 咪唑並異 [5,1-a] 喹啉化合物之定義範圍內的任何組合發生之化合物。

本發明之化合物全部具有至少 $10\mu\text{M}$ 之 EC_{50} 。

在另一方面本發明係有關具有小於 100 nM 的 EC_{50} 之式 I 化合物。仍在另一方面本發明係有關具有小於 10nM 的 EC_{50} 之式 I 化合物。

術語 EC_{50} 表示相較於化合物之最大可達到的效果，測試化合物誘出半最大 (50%) 的刺激之濃度。此值可例如在用 FSH 受體基因轉染和用指導報導基因的表現之 cAMP 反應元素 / 啟動子共轉染之細胞株中測定。該等值可使用軟體程式諸如 MathIQ (第 2.0 版，ID Business Solutions Limited) 測定。

製備咪唑並異 [5,1-a] 喹啉和 5,6-二氫-咪唑並異 [5,1-a] 喹啉化合物的適當方法係描述於下：

5,6-二氫-咪唑並 [5,1-a]-異喹啉架構之合成已描述在文獻中：

特定類似物之化學方法包括適當管能化之二醯胺類在酸性介質中之雙重環化以提供 5,6-二氫-咪唑並 [5,1-a]-異喹啉類。因此，N-{[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基胺甲醯基]-甲基}-苯甲醯胺用氧氯化磷之處理，產生 3-苯基-8,9-二甲氧基-二氫咪唑並 [5,1-a] 異喹啉 [Child 等人，J. Chem. Soc., 36(1931)]。在一相似方法中，係描述 1-甲基-3-苯基-5,6-二氫-咪唑並 [5,1-a]-異喹啉之製備 [Elliott, J. Org. Chem. 27, 3302(1962)]，和 1-(3,4-甲氧基苯基)-5,6-二氫-8,9-二甲氧基-咪唑並 [4,5-a] 異喹啉 [Baxter 等人 J. Chem. Soc. 3645(1965)]。

此方式被利用來合成例如 3-硝基苯基-5-烷基-5,6-二氫-咪唑並 [5,1-a]-異喹啉類和 3-呋喃基-和 3-呋喃基甲基-5,6-二氫-咪唑並 [5,1-a]-異喹啉類 [Kametani 等人，Yakugaku Zasshi 71, 325(1951)；Iida, Yakugaku Zasshi

80, 1127(1960)]和用於製備 1-苯甲基-3-苯基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]-異喹啉[Nagarajan 等人, J. Chem. Res.(S) 336(1993)]。上述方法係用於合成特定 1-胺羰基-3-甲基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]-異喹啉類[EP0198227A2 (Boehringer Ingelheim KG)]。

或者, 5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]-異喹啉骨架之建構係以逐步合成該環實現, 例如首先形成 3,4-二氫異喹啉, 接著咪唑並碎片之環的形成。在此方式中 3-胺基-取代之 5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]-異喹啉類[DE2742433A1(1976)(Sandoz GmbH); WO0021961(The Procter & Gamble Company)]和 1-氰基-3-烷基/苯基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]-異喹啉類[DE 2821226A (1978) (Chinoin Gyogyszer es Vegyeszeti Termemek Gyara RT)]被合成。

另一方法包括首先產生經適當取代之 5-苯基咪唑, 接著親核性閉環成 5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]-異喹啉, 導致 3-苯基磺醯基衍生物且因此 3-胺基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]-異喹啉類, 如已經描述的[WO0069860; WO0069857(The Procter & Gamble Company)]。同樣地, Heck-型閉環係用於此目的; 1-烯丙基-5-(2-溴苯基)咪唑類可因此被轉化而提供 1-苯基-6-烯基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]-異喹啉類[Beebe等人, Tetrahedron Letters 47, 3225(2006)]。

已發現自由基(Radical)方法爲了獲得 5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]-異喹啉類之有限用途; 1-(2-溴苯基)咪唑-4-羧酸酯可轉化成 5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]-異喹啉-1-羧酸酯

[Allin等人, Tetrahedron 61, 2689(2005)]。相同的方法被使用於從1-苯乙基-5-溴-咪唑獲得3-苯基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]-異喹啉類[Aldabbagh 等人, Letters Org. Chem. 3, 510(2006)]。

不飽和咪唑並異[5,1-a]喹啉架構在文獻中為已知的：

例如，合成3-(3,4-二甲氧基苯基)-5-甲基-8,9-亞甲二氧基-咪唑並-異[5,1-a]喹啉類[Kametani 等人 Yakugaku Zasshi 71, 325(1951)]，其係藉由適當二醯胺前驅物之雙重環化-脫水，順著上述路徑[Iida, Yakugaku Zasshi 80, 1127(1960)]。相關化合物之進一步合成步驟以包含1-胺基甲基官能之異喹啉類的合成開始，其一旦醯化和接著脫水，可被轉化成咪唑並異[5,1-a]喹啉類。3-烷基和3-芳基-咪唑並異[5,1-a]喹啉類[Reimlinger 等人, Chem. Ber. 108, 3771(1975)]、1,3-二(氟)烷基[Zimmer 等人 Tetrahedron Lett. 2805(1968)]以及6-烷氧基-3-(雜)芳基咪唑並異[5,1-a]喹啉類[WO0192258A1(Neurogen Corp)]之合成已經以該方式達成。另一方法使用銅(II)催化之氧化組合，從胺基甲基異喹啉類和醛類，產生1-苯基-3-(2-吡啶基)-咪唑並異[5,1-a]喹啉之構造[Doering 等人, Angew. Chem. Int. Eng Ed. 41,(16)2962(2002)]。

在此我們描述式I之化合物，且更明確地說，5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲醯胺類以及其不飽和類似物咪唑並異[5,1-a]喹啉-3-甲醯胺類(II)。咪唑並[5,1-a]異喹啉類以及其在C3經甲醯胺類取代之5,6-二氫-衍生物沒有報

—

•

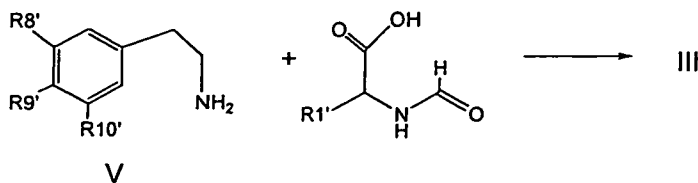


•

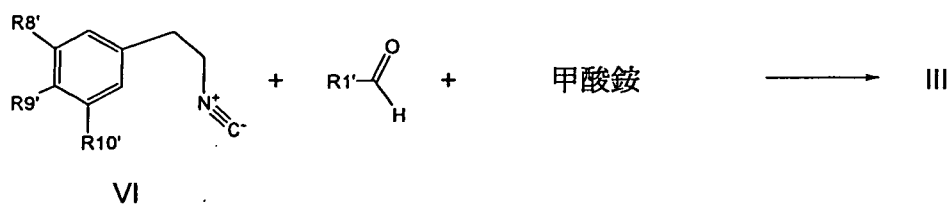


所要胺類。所使用的經取代之甘胺酸類為商業上可得者或可經由廣為人知的 Strecker 反應合成。

方法 A



至二醯胺類 III 之互補替代方法使用苯乙基異腈類 (VI)、醛類和甲酸銨之多成分反應 (在文獻中已知為 Ugi 反應) (方法 B)。適當異腈類可根據標準文獻步驟藉由對應 N-甲醯基苯乙胺類 (從前述通式 V 之苯乙胺類製得) 之脫水作用容易地獲得。



爲了在 C3 引入醯胺官能性，實施化合物與通式 IV 之區域選擇性鋰化，接著就地羧化和胺之偶合，導致一般結構 II 之 5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲醯胺類。在架構之 C3 位置的選擇性鋰化在可藉由烷基鋰試劑如 BuLi 達成。在一些情況下視架構中的其他取代基對反應條件的敏感性而定，使用可供選擇的鹼 (如苯基鋰或胺化鋰類如 LDA、

LTMP或LiHMDS)。一相似的步驟可用於在C3位置引入酮類。鋰化反應之後，接著用例如醛類處理和隨後氧化作用，獲得所要酮類。

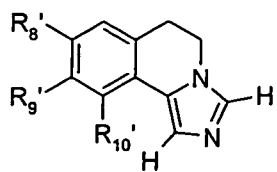
結構I之個別取代基，即，R1、R8、R9、R10可在合成的開始已經存在或可在藉由典型官能基轉化的合成步驟期間估計為更適當的任何階段中形成，其允許R1'、R8'、R9'和R10'被分開地轉化成所要R1、R8、R9和R10。

為了操作在C1、C8、C9和C10位置之取代基，可使用鹵素原子如溴、碘或三氟甲磺酸鹽。它們們經由眾所周知的有機金屬反應如Ullmann-、Suzuki-、Stille-、Sonogashira-、Heck-和Buchwald-方案轉化成包含碳-碳單、雙和參鍵、碳氮鍵之取代基(苯胺類和醯胺類)以及腈類。特別有用者為該等將雜環結構連接至架構之特定位置的方法，例如藉由製作者製造雜環結構(如硼酸酯類(boronates)或錫烷類)之偶合。

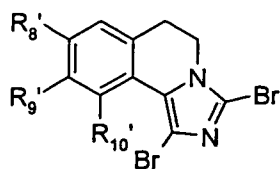
或者，上述官能性如腈類和碳-碳參鍵藉由環加合反應被進一步轉化成雜環類以分別地提供四唑類和三唑類 [Suzuki Chem. Comm. 4759(2005); Bach 等人，Tetrahedron 61, 2245(2005); Rossi 等人，Synthesis, 2419(2004); Muci和Buchwald，Practical Palladium Catalysts for C-N and C-O bond formation, in Topics in current Chemistry-Cross coupling Reactions，第219冊，N. Miyaura編輯，Springer Verlag，Heidelberg，131-209，(2002); Hartwig，Palladium-catalyzed Amination of

Aryl Halides and Related Reactions, in Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, 第1冊, 1051-1096(2002) E. Negishi編輯, J. Wiley & Sons: 紐約; Schlummer 等人, Advanced Synthesis and Catalysis, 346, (13-15) 1599(2004); Transition Metals for Organic Synthesis; M. Beller, C. Bolm編輯, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, Weinheim, 德國]。碳-碳雙鍵可經由二羥基化/氧化作用轉化成甲酸類, 其可進一步反應以產生甲醯胺類。烷氧基基團(如甲氧基和異丙氧基)可被裂解和反應以產生可選擇的醚類或反應性取代基如三氟甲磺酸鹽(見上)。烷氧基基團(如甲氧基和異丙氧基)可藉由眾所周知的親電子試劑(BBr_3 、 BCl_3 、 AlCl_3 等等)或在用甲磺酸之環化條件間期相伴地(III至IV, 尤其當 $\text{R}9'$ 為異丙氧基時)去烷基化。在此最後情形下, 產物通常包含 $\text{R}9'$ -甲磺酸根。甲磺酸根部分之皂化提供游離酚, 其可容易地反應以產生反應性中間物(如三氟甲磺酸酯, 見上)或可在銅鹽類存在下用例如硼酸處理以產生二芳基醚鍵。

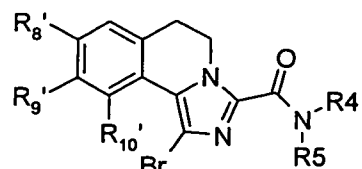
上述方法之改良由下列組成: 合成結構IVa, 其中 R_1' 為H。這些類似物IVa可藉由與溴化劑諸如溴或NBS之反應而被容易地轉化成1,3-二溴衍生物。這些1,3-二溴化合物可進行區域選擇性鹵素-鋰交換以提供1-溴-3-鋰基(lithio)化合物, 其進行羧化/醯胺化以提供通式IIa之結構($\text{R}_1'=\text{Br}$)。殘留溴原子可順著上述原則進一步操作。



IVa

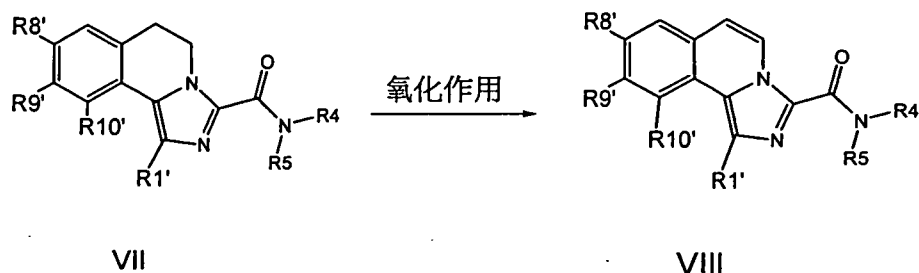


IVb



IIa

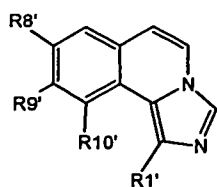
一般結構 VIII 之不飽和咪唑並異 [5,1-a] 喹啉 -3-甲醯胺類可藉由其根據上述方法製備之 5,6-二氫類似物 (VII) 之脫氫作用，利用與 DDQ 在適當溶劑中之氧化作用而到達。



VII

VIII

此方法通常不可應用在全部所要衍生物。有效率的替代方案需要適當官能化之咪唑並異 [5,1-a] 喹啉類 (IX) 產生，其在選擇性鋰化和羧化 (見上) 之後可轉化成咪唑並異 [5,1-a] 異喹啉 -3-甲醯胺類 VIII。

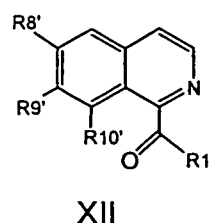
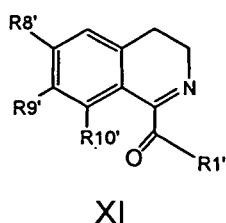
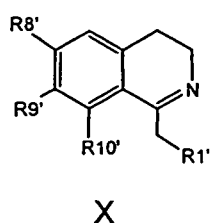


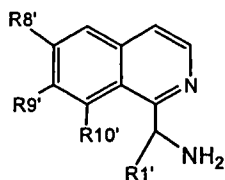
IX

咪唑並異 [5,1-a] 喹啉類 (IX) 可根據上述方法合成：
3,4-二氫-異喹啉類 (X)，可藉由 Bischler-Napieralsky 型反

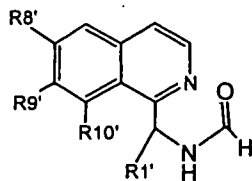
應得到 [Orito 等人, J. Org. Chem. 64, 6583(1962); Bermejo 等人, J. Med. Chem. 45, 5058,(2002)], 係在 α -亞胺位置被氧化而產生酮類 XI。許多的方法已經描述相關系統, 諸如鹼催化 [Bermejo 等人, J. Med. Chem. 45, 5058,(2002); Cho 等人, J. Het. Chem., 36, 1151(1999)] 或鈀催化之空氣氧化 [Andreu 等人, Tetrahedron Lett. 43, 757(2002)], 重鉻酸鹽之使用 [Weisbach 等人 Med. Chem., 11, 752(1968)] 或單線態氧 [Martin 等人, Helv. Chim. Acta., 64, 2189(1981)]。接著, 至 XII 之脫氫作用係藉由在 Pd/碳存在下在高沸點溶劑中加熱實施。化合物 XII 轉化成肟類接著還原作用以產生所要胺甲基衍生物 XIII。該等官能基轉化成胺基衍生物為熟習該項技術者眾所周知的。此還原作用可使用與 RaNi 之催化還原作用 [Reimlinger 等人, Chem. Ber. 108, 3771(1975)] 或使用與 Zn 之溶解金屬還原作用 [Niemers 等人合成 593(1976)] 完成。化合物與通式 XIII 之甲醯基化作用以產生 XIV, 接著脫水以提供所要之式 IX 衍生物。

所要取代基可藉由依照與本文上示相關 5,6-二氫類似物相同之策略引入。

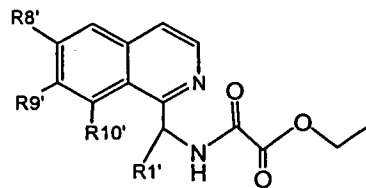




XIII

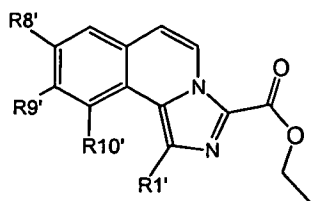


XIV



XV

另一種方法為咪唑並異[5,1-a]喹啉-3-羧酸酯 XVI 之構造直接藉由適當官能化之 N-草酸酯 (XV) 取代 N-甲酸酯 XIV 之閉環作用。這些可在所要之一般結構 II 和 I 衍生物中藉由與適當醯胺化試劑之反應直接地轉化。



XVI

本發明化合物可形成水合物或溶劑化物。熟習該項技術者已知帶電荷的化合物當用水凍乾時形成水合物，或當在溶液中用適當有機溶劑濃縮時形成溶劑化物。本發明之化合物包括所列化合物之前驅藥、水合物或溶劑化物。

前驅藥之討論係由 T. Higuchi 和 V. Stella 提供於 Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987)，第 14 版 A.C.S. Symposium Series 及 Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche 編輯，American Pharmaceutical Association and Pergamon Press。術語“前驅藥”表示在活體內轉化而產生式 (I) 化合物或化合物的醫藥上可接受之鹽

、水合物或溶劑化物之化合物(例如藥物前驅物)。轉化可藉由各種機制(例如藉由代謝或化學方法)發生，諸如，例如，透過在血中之水解作用。前驅藥之討論係由 T. Higuchi 和 V. Stella 提供，第 14 版 “Pro-drugs as Novel Delivery Systems” A.C.S. Symposium Series 及 Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche 編輯，American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987。

一或多個本發明之化合物可以未溶劑化以及與醫藥上可接受之溶劑諸如水、乙醇，等等之溶劑化形式存在，和意欲本發明包含溶劑化和未溶劑化形式二者。“溶劑化物”表示本發明化合物與一或多個溶劑分子之物理結合。此物理結合包括改變離子和共價鍵結(包括氫鍵結)的程度。在某些例證中，溶劑化物將能夠分離，例如當一或多個溶劑分子係併入結晶固體之晶格時。“溶劑化物”包含溶液相和可分離溶劑化物二者。適當溶劑化物之非限制例包括乙醇化物、甲醇化物、等等。“水合物”為其中溶劑分子為 H_2O 之溶劑化物。

式 I 之化合物可形成鹽類，其也在本發明之範圍內。本文中所指式 I 之化合物應了解包括其鹽類，除非另有指示。術語“鹽(類)”，如用於本文中，表示與無機及/或有機酸類形成之酸性鹽類，以及與無機及/或有機鹼類形成之鹼性鹽類。此外，當式 I 之化合物包含鹼性部分(諸如但不限制於吡啶或咪唑)酸，和鹼性部分(諸如但不限制甲酸)二

者時，可形成兩性離子(“內鹽類”)且如使用在本文中包括在術語“鹽(類)”範圍內。醫藥上可接受(亦即，無毒，生理上可接受)之鹽類為較佳，雖然也可使用其他鹽類。可形成式I化合物之鹽類，例如，藉由使式I之化合物與某量(諸如一當量)之酸或鹼在介質(諸如鹽其中沈澱者)中或在水性介質中反應，接著凍乾。

式(I)之化合物可包含不對稱或掌性中心，且，因此，以不同立體異構物形式存在。意欲所有式(I)化合物之立體異構物形式以及其混合物，包括消旋混合物，形成本發的部份。此外，本發明包含所有幾何和位置異構物。例如，如果(I)化合物合併雙鍵或稠合環，順式-和反式-形式二者，以及混合物，包含在本發明之範圍內。

非鏡像異構物混合物可藉由熟習該項技術者眾所周知的方法根據物理化學差異而分離成其個別非鏡像異構物，諸如，例如藉由層析及/或分結晶。鏡像異構物可藉由與適當光學活性化合物(例如掌性助劑諸如掌性醇或 Mosher's 鹽氮)之反應、分離非鏡像異構物和將個別非鏡像異構物轉化(例如水解)成對應純鏡像異構物而將鏡像異構物混合物轉化成非鏡像異構物混合物。且，一些式(I)之化合物可為阻轉異構物(例如經取代之二芳基類)且被認為是本發明之部分。鏡像異構物也可藉由使用掌性 HPLC 管柱分離。

式(I)之化合物也可能以不同互變異構物形式存在，和所有該等形式包含在本發明之範圍內。且，例如，化合物的所有酮基-烯醇和亞胺-烯胺形式被包含在本發明中。



本發明化合物(包括該等化合物之鹽類、溶劑化物、酯類和前驅藥以及前驅藥之鹽類、溶劑化物和酯類)之所有立體異構物(例如，幾何異構物、光學異構物等等)，諸如該等由於各種取代基上的不對稱碳而存在者，包括鏡像異構物形式(其甚至可在沒有不對稱碳下存在)、旋轉異構形式、阻轉異構物和非鏡像異構物形式，被預期在本發明範圍內，如位置異構物。本發明化合物之個別立體異構物可例如實質上沒有其他異構物，或可混合例如成消旋物或與所有其他，或其他選擇之立體異構物混合。本發明之掌性中心可具有如 IUPAC 1974 推薦所定義之 S 或 R 組態。術語“鹽”、“溶劑化物”、“酯”、“前驅藥”等等之使用意欲同樣適用於本發明化合物之鏡像異構物、立體異構物、旋轉異構物、互變異構物、位置異構物、消旋物或前驅藥的鹽、溶劑化物、酯和前驅藥。

本發明亦包括同位素標記之本發明化合物，其與文中所揭示的化合物相同，惟一或多個原子被原子量或質量數不同於天然發現的原子量或質量數之原子所取代。可併入本發明化合物之同位素的例子包含氫、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素，分別諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、和 ^{36}Cl 。

某些經同位素標記之式 I 化合物(例如經 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{18}F 和 ^{11}C 標記者)係可用於化合物及/或受質組織分佈分析中。氚化(即 ^3H)和碳-14(即 ^{14}C)同位素因其容易製備及可偵測性而為特佳。再者，經較重之同位素(諸如氘(即 ^2H))取代

由於較大代謝安定性而可提供某些治療上優勢(例如增加之活體內半衰期或減少所需之劑量)且因此在某些情況下可能為較佳的。通常藉由依循類似於上述反應流程及/或下述實例所揭示之步驟並使用適當同位素標記的試劑以替代未經同位素標記的試劑，可製備經同位素標記之式(I)化合物。

發現本發明之(二氫)咪唑並異[5,1-a]喹啉化合物刺激FSH受體。測定促性腺激素受體結合之方法，以及測定生物活性之試管內及活體內分析為眾所周知的。通常，表現受體與要測試的化合物一起培養並測量結合或功能反應之刺激或抑制。

為了測量功能反應，將經分離的編碼FSH受體基因之DNA(較佳地人類受體)表現於合適宿主細胞。此種細胞可為中國倉鼠卵巢細胞，但是其他細胞也適合。較佳地細胞為哺乳動物源的細胞(Jia等人，Mol. Endocrin., 5: 759-776, 1991)。

建構表現細胞株的重組FSH受體之方法為此項技藝中所熟知的(Sambrook等人，Molecular Cloning: a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor)。受體的表現係藉著表現編碼所需蛋白質之DNA達到。現在，針對突變的位置、額外序列的接合、PCR及適當表現系統之建構的技術全部為此項技藝中所熟知的。編碼所需蛋白質之部份或全部的DNA可使用標準固相技術來合成性地建構，較佳地包括供容易接合之限

制位置。可對該DNA編碼序列提供適於所含編碼序列之轉錄及轉譯的控制元素。如同所熟知的，現可得許多表現系統，其可與許多宿主相容，包括原核宿主如細菌及真核宿主如酵母菌、植物細胞、昆蟲細胞、哺乳動物細胞、鳥類細胞等等。

表現受體的細胞然後用測試化合物培養以觀察測試化合物的結合或功能反應的刺激。

或者，分離之含有表現受體之細胞膜可用來測量測試化合物的結合。

爲了測量結合，可使用放射性或螢光化合物。該等化合物也爲本發明之部分。

在替代方案中，也可進行競爭性結合分析。

另一種分析法包括藉由測量受體媒介的cAMP累積之刺激而篩選FSH受體促效化合物。因此，該類方法包括在受體在宿主細胞中的表現，並將細胞暴露在測試化合物。然後測量cAMP之量。cAMP之含量將根據測試化合物結合至受體時之刺激效應而增加。

爲了測量內在活性，可使用人類重組FSH做爲參考化合物。

除了直接測量例如暴露細胞中的cAMP含量之外，可使用細胞株，其除了轉染編碼FSH受體之DNA外，也轉染其之表現反應cAMP含量的編碼報導基因之第二種DNA。該等報導基因可爲cAMP可誘發的或可以它們連接至新穎的cAMP反應元素的方式建構。通常，報導基因表現可經

由任何對改變 cAMP 之含量有反應之反應元素控制。適當報導基因例如 LacZ、鹼性磷酸酶、螢火蟲螢光素酶及綠螢光蛋白質。該等轉活化分析的原則為該技藝所周知的且被描述(例如)於 Stratowa, Ch., Himmler, A. 和 Czernilofsky, A.P., Curr. Opin. Biotechnol., 6, 574-581(1995)。

本發明亦關於醫藥組成物，其包括具有通式 I 之(二氫)咪唑並異[5,1-a]喹啉衍生物或其醫藥上可接受的鹽類，與藥學上可接受的助劑或隨意地其它治療劑摻合。助劑必須為“可接受的”，其意義上是與組成物之其它成分相容且對其接受者無害。

組成物包括，例如，該等適合於口服、舌下、皮下、靜脈內、肌肉內、經鼻、經肺、局部、或直腸給藥者，等等，全部於供給藥之單位劑型。

對於口服給藥，活性成份可以個別單位存在，例如錠劑、膠囊、粉劑、粒劑、溶液、懸浮液等等。

對於胃腸外給藥，本發明之醫藥組成物可存在於單位劑量或多重劑量之容器中，例如於密封小瓶或安瓿中的例如預定量之注射液體，且亦可儲存於冷凍乾燥(凍乾)之條件下，僅需要在使用前添加無菌液體載體(例如水)。

與該等醫藥上可接受之輔助劑(例如標準參考資料 Gennaro, A.R. 等人，Remington: The Science and Practice of Pharmacy(第 20 版，Lippincott Williams & Wilkins，2000，特別是參見 Part 5: Pharmaceutical Manufacturing)中所描述者)混合，活性劑可被壓縮成固體劑量單位(諸如

丸劑、錠劑)或被加工成膠囊或栓劑。利用醫藥上可接受之液體，該活性劑可以流體組成物例如呈溶液、懸浮液、乳液之型式的注射製劑或呈噴霧(例如鼻噴霧)施用。

對於製造固體劑量單位，預期使用習知添加劑，例如填料、著色劑、聚合物黏合劑等等。通常可使用不會干擾活性化合物的功能之任何醫藥上可接受的添加劑。藉其本發明活性劑可以固體組成物投給藥之適當載劑包含乳糖、澱粉、纖維素衍生物等等，或其混合物，其係以適當量使用。對於胃腸外給藥，可使用水性懸浮液、等滲食鹽溶液和無菌注射液，其含有醫藥上可接受的分散劑及/或潤濕劑，例如丙二醇或丁二醇。

本發明還包括如上所述醫藥組成物結合適合該組成物的包裝材料，該包裝材料包括為供上述用途之該組成物的使用說明。

該等活性成份或其醫藥組成物的精確劑量及給藥計劃可隨特定化合物、給藥路徑、藥物投與之患者個人的年齡及狀況而改變。

通常，腸胃外給藥需要低於其它更依賴吸收的給藥方法之劑量。然而，人類用的適當劑量可為每公斤體重0.05-25毫克。所需劑量可由一次劑量或以多次劑量在一天內以適當間隔時間給藥提供，或者於女性服用者之情形中，劑量可於月經週期中以適當的間隔日數給藥來提供。該劑量及給藥計劃在女性及男性服藥者間可能有所不同。

根據本發明之化合物可用於治療。它們可用於與天然

FSH相同之臨床目的。

本發明之另一方面屬於具有通式I之(二氫)咪唑並異[5,1-a]喹啉化合物供製造用於治療對FSH受體媒介的路徑有反應的病症(較佳地用於治療生育失調)之藥物的用途。因此，可將合適量之根據本發明化合物給藥至對其有需要之病人。

仍在另一方面本發明屬於具有通式I之(二氫)咪唑並異[5,1-a]喹啉化合物供製造用於治療不孕症之藥物的用途。尤其該等化合物可用以引起排卵(OI)或用於控制卵巢的刺激(COS)醫療方案。

以下列實例說明本發明。

【實施方式】

實例

一般註釋：

下列縮寫使用於實施例中：DIPEA=N,N-二異丙基乙胺、TFA=三氟乙酸、HATU=O-(7-氮苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽、DMF=N,N-二甲基甲酰胺、DME=1,2-二甲氧基乙烷、DMSO=二甲亞砜、DCC=二環己基碳化二亞胺、LiHMDS=六甲基二矽氮烷鋰、MOMCl=甲氧基甲基氯、THF=四氫呋喃、NMP=N-甲基吡咯啉酮、TBTU=O-苯並三唑-1-基-N,N,N,N'-四甲基脲四氟硼酸鹽、BOP(苯並三唑-1-基氧基)參-(二甲胺基)磷六氟磷酸鹽、HOBt=1-羥基苯並三唑水合物、DMAP=4-(二甲胺基)吡啶

、PS-PPh₃=固相-三苯基膦、BuLi=丁基鋰。

除非另有說明，所有下述實施例之最終產物從水/1,4-二噁烷、水/第三-丁醇或水/乙腈混合物凍乾。如果化合物製備成TFA鹽，在凍乾之前將酸以適當量加至溶劑混合物中。

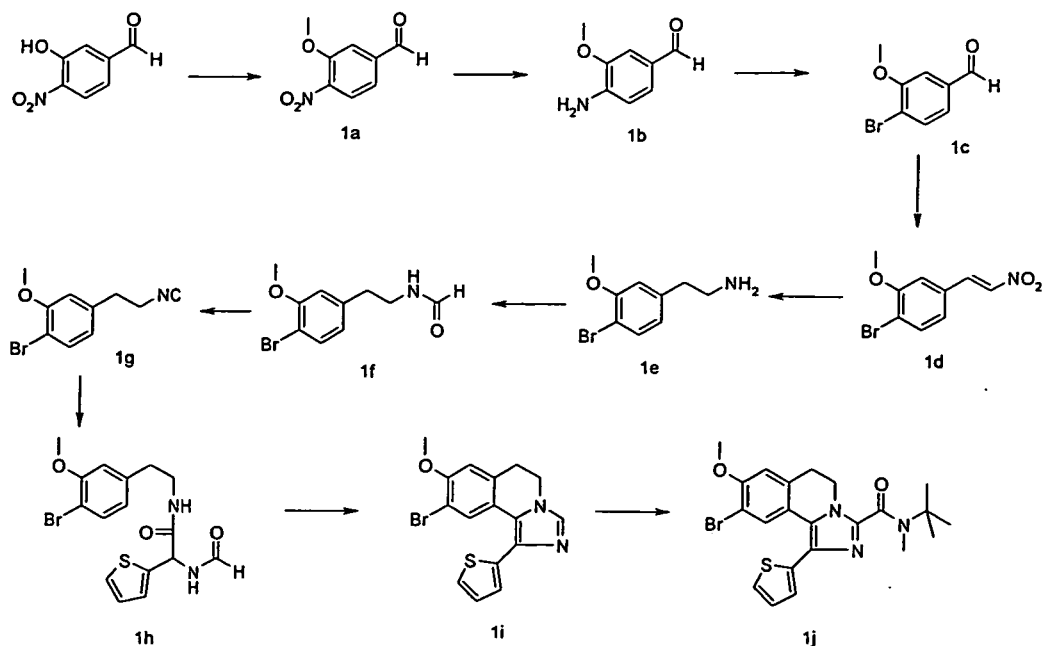
實施例中所述之最終產物名稱係使用 Beilstein Autonom 程式(版本：2.02.304)產生。

下列製備型 HPLC 系統係使用於純化：

5 μm Luna C18(2) 150×21.2毫米管柱與水/乙腈混合物，隨意地存在0.1%TFA水溶液，使用所指示之梯度。流速：20毫升/分鐘：偵測：210奈米：運轉時間：30分鐘。

微波反應係用 Biotage(型號：Initiator)微波爐與自動進樣器進行。

薄層層析法(TLC)係用 Merck TLC板(5×10公分矽凝膠 60 F₂₅₄進行。



實例 1

9-溴-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉
 喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-鹽胺

(a). 3-甲氧基-4-硝基-苯甲醛

在 60°C 下將 3-羥基-4-硝基苯甲醛 (51.3 克)、碘甲烷 (38.3 毫升) 和 K_2CO_3 (85 克) 在 DMF 中 (250 毫升) 的混合物攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫並倒進水 (600 毫升) 中。藉由過濾收集固體並在真空中乾燥 (50°C)。

產量：49.7 克。 1H -NMR($CDCl_3$) δ 4.04(s, 3H, OCH_3), 7.55, 7.6, 7.9(m, 3H, ArH), 10.08(s, 1H, CHO)。

(b). 4-胺基-3-甲氧基-苯甲醛

將鐵粉 (112 克) 加至實例 1a 之產物 (49.7 克) 和氯化銨 (103 克) 在水性乙醇 (1000 毫升 50%) 中的混合物。用機械攪拌器在 78°C 下攪拌 2 小時之後，將反應混合物冷卻至室溫並用乙醚萃取 (3×500 毫升)。將合併之有機層在真空中濃縮且將水 (400 毫升) 加至殘餘物。藉由過濾收集固體並在真空中乾燥 (50°C)。

產量：38.3 克。 1H -NMR($CDCl_3$) δ 3.9(s, 3H, OCH_3), 4.5(br. s, 2H, NH_2), 6.75-7.3(m, 3H, ArH), 9.75(s, 1H, CHO)。

(c). 4-溴-3-甲氧基-苯甲醛



將實例 1b 之產物 (38.3 克) 在乙腈 (600 毫升) 中的溶液逐滴加至正丁腈 (43.1 毫升) 和溴化銅 (I) (63.6 克) 在乙腈 (1.3 升) 中的混合物。在室溫下攪拌 18 小時之後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋並用 HCl 水溶液 (1N) 洗滌。將有機層分離並用鹽水洗滌，乾燥 (MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以庚烷/乙酸乙酯 [1 : 1 (v/v)] 純化殘餘物。

產量：27.4 克。LC/MS-ESI：[M+H]⁺ = 215.1/217.0；¹H-NMR (CDCl_3) δ 3.98 (s, 3H, OMe), 7.32, 7.4, 7.75 (m, 3H, ArH), 9.95 (s, 1H, CHO)。

(d). 1-溴-2-甲氧基-4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯

將實例 1c 之產物 (27.4 克)、乙酸鉍 (10.8 克) 和硝基甲烷 (35 毫升) 在乙酸 (125 毫升) 中的混合物在 80°C 下攪拌 18 小時。將反應混合物冷卻至室溫和倒進水 (1 升) 中。藉由過濾收集固體且溶解在二氯甲烷 (2 升) 中。將有機層用鹽水洗滌，乾燥 (MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。

產量：29.8 克。¹H-NMR (CDCl_3)： δ 3.95 (s, 3H, OCH₃), 7.0-7.95 (m, 5H, ArH+CH=CH)。

(e). 2-(4-溴-3-甲氧基-苯基)-乙胺

在 0°C 下和在氮氛圍下，將硼烷-THF 錯合物的溶液 (262 毫升 1M) 逐滴加至實例 1d 之產物 (15 克) 在 THF (250 毫升) 中的溶液。添加之後，移除冰浴。添加硼氫化鈉 (0.11 克

)(輕微發熱反應發生)。在 65°C (N₂) 下攪拌 18 小時之後，將反應混合物冷卻至室溫並倒在 HCl 溶液 (250 毫升 2N) 中。在 70°C 下攪拌 1.5 小時之後，將反應混合物冷卻至室溫及用乙醚萃取二次。用固體 NaOH 使水層成鹼性直到 pH=10 及用乙酸乙酯萃取三次。將合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。

產量：13.5 克。LC/MS-ESI：[M+H]⁺=230.1/232.1；¹H-NMR(CDCl₃)：δ 2.92(t, 2H, -CH₂), 2.97(q, 2H, -CH₂N), 3.9(s, 3H, OCH₃), 6.68, 6.72, 7.43(m, 3H, ArH)。

(f). N-[2-(4-溴-3-甲氧基-苯基)-乙基]-甲醯胺

將實例 1e 之產物 (21.0 克) 在甲酸乙酯 (150 毫升) 中在 70°C 下加熱 5 小時。將反應混合物在真空中濃縮，提供粗製產物，其如此使用於下個步驟中。

產量：21.2 克。¹H-NMR(CDCl₃)：δ 2.82(t, 2H, -CH₂), 3.58(q, 2H, -CH₂N), 3.9(s, 3H, OCH₃), 5.6(br.s, 1H, -NH), 6.69, 6.75, 7.45(m, 3H, ArH), 8.15(s, 1H, CHO)。

(g). 1-溴-4-(2-異氰基-乙基)-2-甲氧基-苯

將三乙胺 (13.5 毫升) 加至實例 1f 之產物 (5.0 克) 在無水 THF (35 毫升) 中的溶液。將溶液冷卻至 -10°C。在 10 分鐘內逐滴添加 POCl₃ (1.8 毫升) 在無水 THF (6 毫升) 的溶液。在 -10°C 下攪拌 1 小時之後，加冰水 (100 毫升)。將混合物在室溫下攪拌 1.5 小時。將反應混合物用乙酸乙酯萃取二次。

將有機層用鹽水洗滌，乾燥(MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上用庚烷/乙酸乙酯[2:1(v/v)]作為溶析液純化殘餘物。

產量：4.06克。MS-ESI： $[\text{M}+\text{H}]^+=240.1/242.1$ ；TLC $R_f=0.50$ (庚烷/乙酸乙酯，1/1)； $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 2.95(t, 2H, $-\text{CH}_2$), 3.6(t, 2H, $-\text{CH}_2\text{N}$), 3.9(s, 3H, OCH_3), 6.7, 6.78, 7.5(m, 3H, ArH)。

(h). N-[2-(4-溴-3-甲氧基-苯基)-乙基]-2-甲醯胺基-2-噻吩-2-基-乙醯胺

將實例1g之產物(4.0克)、噻吩-2-甲醛(1.8克)和甲酸鉍(2.22克)在甲醇(40毫升)中的混合物回流4小時。在室溫下，將混合物濃縮到小體積。加水(100毫升)和溫乙酸乙酯(200毫升)。將產物用溫乙酸乙酯(100毫升)萃取二次。將有機層用水、鹽水洗滌，乾燥(MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。將粗製產物從冷乙酸乙酯結晶並在真空中乾燥(50°C)。

產量：3.43克。MS-ESI： $[\text{M}+\text{H}]^+=397.1/399.1$ ；TLC $R_f=0.66$ (二氯甲烷/丙酮1:1)；Mp：153-154 $^\circ\text{C}$ ； $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 2.7(t, 2H, $-\text{CH}_2$), 3.32(m, 2H, $-\text{CH}_2\text{N}$), 3.79(s, 3H, OCH_3), 5.7-8.86(m, 10H, ArH+NH+CHO)。

(i). 9-溴-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉

將 P_2O_5 (10.0 克) 加至三氟甲磺酸 (50 毫升) 並攪拌。將混合物在 75°C 下攪拌直到大部分 P_2O_5 已經溶解 (30 分鐘)。以粉末一整部分添加實例 1h 之產物 (5.8 克)。將反應混合物在 75°C 下攪拌 1.5 小時。暗綠色溶液出現。在室溫下，將反應混合物倒在固體 $NaHCO_3$ (150 克) 上，用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，乾燥 ($MgSO_4$)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以甲苯/丙酮作為溶析液純化殘餘物。收集包含產物之部分，在真空中濃縮且溶解在熱乙醇 (60 毫升) 中。添加 Norit (350 毫克)，過濾之後，在真空中濃縮濾液和與乙醚一起研磨。收集固體並在真空中乾燥 (50°C)。

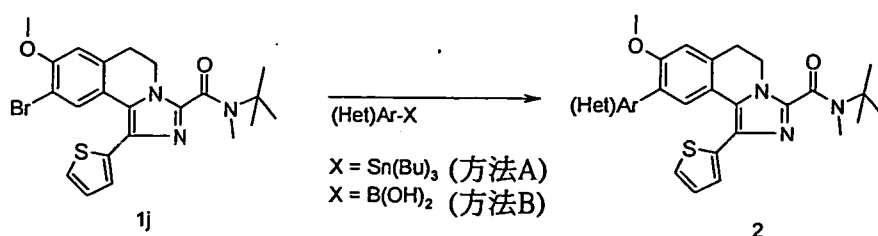
產量：3.9 克。Mp： $170-173^\circ\text{C}$ ； $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 3.05 (t, 2H, C(6)H₂), 3.9 (s, 3H, OCH₃), 4.1 (t, 2H, C(5)H₂), 6.8 (s, 1H, ArH7), 7.1, 7.35 (m, 3H, 噻吩), 7.52 (s, 1H, ArH10), 8.05 (s, 1H, -NCHN-)。

(j). 9-溴-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

將二異丙胺 (0.67 克) 在新蒸餾 THF (5 毫升) 中的溶液冷卻至 -60°C 。逐滴添加 n-BuLi 溶液 (3.81 毫升，在己烷中之 1.6 M)。將混合物在 -60°C 下攪拌 15 分鐘。在 -78°C 下逐滴添加實例 1i 之產物 (1.0 克) 在新蒸餾 THF (10 毫升) 中的溶液。使混合物加熱至 0°C 。在 0°C 下攪拌 30 分鐘之後，再次將反應混合物冷卻至 -60°C 並倒在 CO_2 粒上。將混合物攪拌另 15

分鐘及在真空中濃縮。將剩下的固體溶解在無水 DMF (15 毫升) 中。連續地添加 N-甲基-第三-丁胺 (0.48 克)、N-乙基嗎福啉 (0.96 克)、1-羥基苯并三唑 (0.22 克) 和 TBTU (1.33 克)。將反應混合物在室溫下攪拌 4 小時。將混合物倒進 NH₄Cl 水溶液 (5%) 中並用乙酸乙酯 (80 毫升) 萃取。將合併之有機層用水 (100 毫升)、鹽水 (100 毫升) 洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以庚烷/乙酸乙酯 [1 : 1 (v/v)] 作為溶析液純化殘餘物。將包含產物之部分合併且在真空中濃縮。粗製產物與異丙醚/庚烷 [1 : 1 (v/v)] 一起研磨。

產量 : 0.9 克。UPLC/MS : [M+H]⁺ = 474.3/476.3 ; Mp : 160-161 °C ; TLC R_f = 0.65 (甲苯/乙酸乙酯 1 : 1) ; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.5 (s, 9H, 第三-丁基), 3.0 (t, 2H, C(6)H₂), 3.25 (s, 3H, NCH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 4.4 (t, 2H, C(5)H₂), 6.8 (s, 1H, ArH7), 7.1, 7.3, 7.35 (m, 3 x 1H, 噻吩), 7.92 (s, 1H, Ar H10) ; hFSHRago (CHO luc) EC₅₀ = 36 nM



實例 2

8-甲氧基-9-吡啶-3-基-1-噻吩-2-基-5,6,6a,10a-四氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺、8-甲氧基-

9-吡啶-2-基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺、9-(6-氟-吡啶-2-基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺、8-甲氧基-9-(6-嗎福啉-4-基-吡啶-2-基)-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺、8-乙氧基-1-噻吩-2-基-9-(3-三氟甲基-苯基)-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺、9-(3-乙醯胺基-苯基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺、8-甲氧基-9-(3-吡啶-1-基-苯基)-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺、8-甲氧基-9-(3-嗎福啉-4-基-苯基)-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-二氫咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺、9-(3-氟-苯基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺、9-(2-氰基-苯基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺、9-(3-胺基-苯基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺、9-(3-二甲胺基-苯基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-1-甲基-醯胺、9-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺、9-(3-二甲基胺甲醯基-苯基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲

基-醯胺、4-{3-[3-(第三-丁基-甲基-胺甲醯基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-9-基]-苯基}-哌啶-1-甲酸第三-丁基酯、9-(3-甲磺醯基-苯基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺、8-甲氧基-9-(2-甲氧基-苯基)-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺和9-苯並[1,3]二噁茂-5-基-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

a). 8-甲氧基-9-吡啶-3-基-1-噻吩-2-基-5,6,6a,10a-四氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

一般方法 A：

將實例 1j 之產物 (0.5 克) 和 3-(三丁基錫烷基)-吡啶 (116 毫克) 的混合物溶解在無水脫氣 (N₂ 噴射) 甲苯 (2 毫升) 中。添加 Pd(PPh₃)₄ (12.2 毫克) 和將反應混合物在氮氛圍下 100℃ 攪拌 18 小時。將反應混合物冷卻至室溫並用乙酸乙酯稀釋。將有機層用水、鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上純化殘餘物 (甲苯/乙酸乙酯作為溶析液)。將包含產物之部分合併，在真空中濃縮和從乙醚結晶。

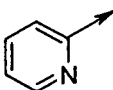
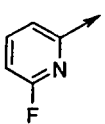
產量：30 毫克。UPLC/MS：[M+H]⁺=473.3；Mp：241℃；¹H-NMR(DMSO-d₆)δ 1.48(s, 9H, 第三-丁基), 3.08(s, 3H, NCH₃), 3.15(t, 2H, C(6)H₂), 3.84(s, 3H, OCH₃), 4.23(t, 2H, C(5)H₂), 7.1-8.5(m, 9H, 噻吩+吡啶)；hFSHRago(CHO luc) EC₅₀=1 nM。

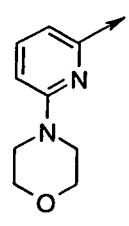
(b). 8-甲氧基-9-吡啶-2-基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

(c). 9-(6-氟-吡啶-2-基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

(d). 8-甲氧基-9-(6-嗎福啉-4-基-吡啶-2-基)-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

實例 2b-2d 係以如實例 2a 中所述之相同方法從實例 1j 之產物開始製備。

實例	方法	Mp (°C)	[M+H] ⁺	hFSHRago (CHO luc) EC ₅₀ (nM)	NMR δ (ppm)
 2b	A	176- 177	473.3	13	1.55 (s, 3H, 第三-丁基), 3.18 (t, 2H, C(6)H ₂), 3.26 (s, 3H, NMe), 3.89 (s, 3H, OCH ₃), 4.43 (t, 2H, C(5)H ₂), 6.68–8.0 (m, 9H, Ar-H)
 2c	A	161- 162	491.1	3	1.55 (s, 3H, 第三-丁基), 3.12 (t, 2H, C(6)H ₂), 3.26 (s, 3H, NMe), 3.89 (s, 3H, OCH ₃), 4.43 (t, 2H, C(5)H ₂), 6.68–8.3 (m, 9H, Ar-H)



實例	方法	Mp (°C)	[M+H] ⁺	hFSHRago (CHO luc) EC ₅₀ (nM)	NMR δ (ppm)
2d	A		558.3	100	1.48 (s, 9H, 第三-丁基), 3.07 (s, 3H, CH ₃ N), 3.15 (t, 2H, H ₆), 4.23 (t, 2H, H ₅), 3.35 (bm, 4H, 嗎福啉 CH ₂ N), 3.69 (m, 4H, 嗎福啉 CH ₂ O), 3.90 (s, 3H, OCH ₃), 7.08, 7.38, 7.59 (3 x m, 3H, 噻吩), 6.82 (s, 1H, pyrH ₅), 7.25 (m, 1H, H ₇), 7.28 s, 1H, pyrH ₃), 7.63 (s, 1H, pyrH ₄), 8.25 (s, 1H, H ₁₀)

(e). 8-甲氧基-1-噻吩-2-基-9-(3-三氟甲基-苯基)-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

一般方法 B

實例 1j 之產物 (50 毫克)、3-(三氟甲基)苯基硼酸 (40 毫克) 和 K₂CO₃ (44 毫克) 在 4 毫升脫氣 (N₂-噴射) DME 水溶液 (10%) 的混合物。添加 Pd(PPh₃)₄ (12.2 毫克)。將反應混合物在 N₂ 下於 90°C 攪拌 4.5 小時。在室溫下，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋。將有機層用 NaOH 水溶液 (1M)、水、鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。藉由製備型 HPLC (20 → 100% 乙腈；具有 2% TFA) 純化殘餘物。將包含產物之部分合併並用二氯甲烷萃取 (2 × 50 毫升)。將有機層用 NaHCO₃ 飽和溶液、水和鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。從異丙醚結晶剩下的產物。

產量：27.5 毫克。UPLC/MS： $[M+H]^+=540.3$ 。Mp：
 185-186℃； $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 1.48(s, 9H, 第三-丁基),
 3.09(s, 3H, NCH_3), 3.25(t, 2H, $\text{C}(6)\text{H}_2$), 3.85(s, 3H,
 OCH_3), 4.23(t, 2H, $\text{C}(5)\text{H}_2$), 7.09, 7.41, 7.55(m, 3 x 1H,
 噻吩), 7.25-7.7(m, 6 x 1H, ArH).；hFSHRago(CHO
 luc)EC₅₀=65 nM。

(f). 9-(3-乙醯胺基-苯基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-
 二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

(g). 8-甲氧基-9-(3-吡啶-1-基-苯基)-1-噻吩-2-基-5,6-
 二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

(h). 8-甲氧基-9-(3-嗎福啉-4-基-苯基)-1-噻吩-2-基-
 5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯
 胺

(i). 9-(3-氟-苯基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪
 唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

(j). 9-(2-氟基-苯基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-
 咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

(k). 9-(3-胺基-苯基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-
 咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

(l). 9-(3-二甲胺基-苯基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-
 二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

(m). 9-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-
 基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-

醯胺

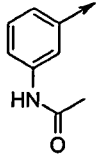
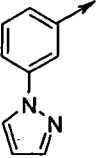
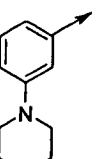
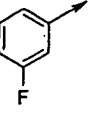
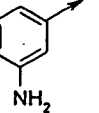
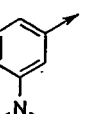
(n). 9-(3-二甲基胺甲醯基-苯基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

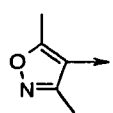
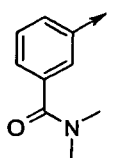
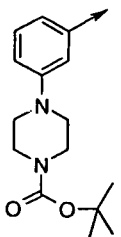
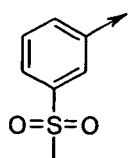
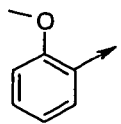
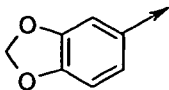
(o). 4-{3-[3-(第三-丁基-甲基-胺甲醯基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-9-基]-苯基}-哌咭-1-甲酸第三-丁基酯

(p). 9-(3-甲磺醯基-苯基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

(q). 8-甲氧基-9-(2-甲氧基-苯基)-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

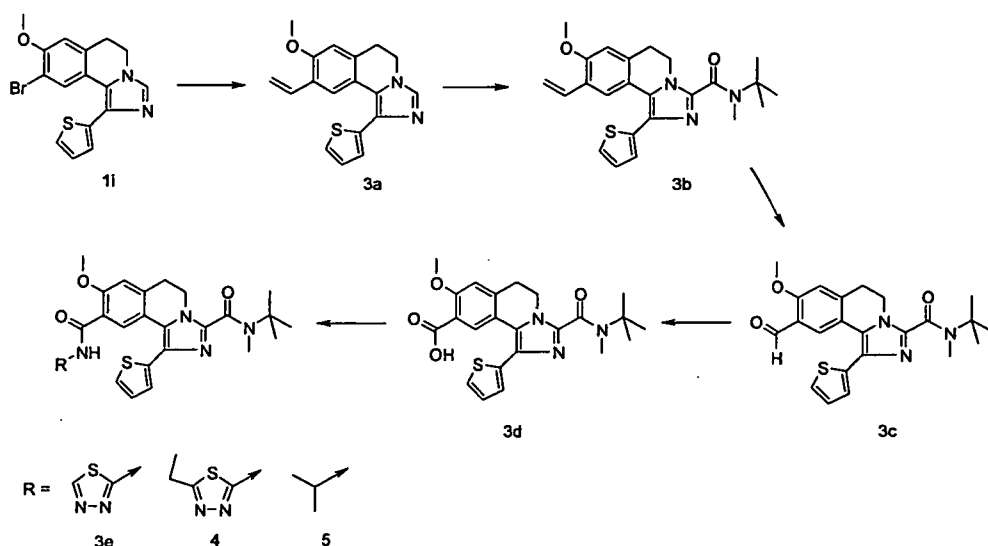
(r). 9-苯並[1,3]二噁茂-5-基-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

	實例	方法	Mp (°C)	[M+H] ⁺	hFSHRago (CHO luc) EC ₅₀ (nM)	NMR δ (ppm)
	2f	B	123	529.2	1	1.55 (s, 3H, 第三-丁基), 2.2 (s, 3H, Me), 3.1 (t, 2H, C(6)H ₂), 3.26 (s, 3H, NCH ₃), 3.85 (s, 3H, OCH ₃), 4.43 (t, 2H, C(5)H ₂), 6.68 – 7.7 (m, 9H, Ar-H)
	2g	B	180	538.2	2	1.52 (s, 9H, 第三-丁基), 3.12 (t, 2H, C(6)H ₂), 3.28 (s, 3H, NCH ₃), 3.87 (s, 3H, OCH ₃), 4.45 (t, 2H, C(5)H ₂), 6.5 – 7.9 (m, 12H, Ar- H)
	2h	B	85- 90	557.2	2	1.55 (s, 9H, 第三-丁基), 3.15 (m, 3 x 2H, C(6)H ₂ , NCH ₂), 3.25 (s, 3H, NCH ₃), 3.82 (s, 3H, OCH ₃), 3.9 (m, 2 x 2H, NCH ₂), 4.43 (t, 2H, C(5)H ₂), 6.85 – 7.72 (m, 9H, Ar-H)
	2i	B	165	490.5	3	1.55 (s, 9H, 第三-丁基), 3.14 (t, 2H, C(6)H ₂), 3.28 (s, 3H, NCH ₃), 3.85 (s, 3H, OCH ₃), 4.45 (t, 2H, C(5)H ₂), 6.9 – 7.7 (m, 9H, Ar-H)
	2j	B	-	497.2	5	1.55 (s, 9H, 第三-丁基), 3.15 (t, 2H, C(5)H ₂), 3.25 (s, 3H, NCH ₃), 3.87 (s, 3H, OCH ₃), 4.45 (br.s, 2H, C(6)H ₂), 6.92 – 7.7 (m, 9H, Ar-H)
	2k	B	213	487.2	8	1.52 (s, 9H, 第三-丁基), 3.1 (t, 2H, C(6)H ₂), 3.25 (s, 3H, NCH ₃), 3.64 (br.s, 2H, NH ₂), 3.83 (s, 3H, OCH ₃), 4.43 (t, 2H, C(5)H ₂), 6.62 – 7.7 (m, 9H, Ar- H)
	2l	B	149	515.2	9	1.52 (s, 3H, 第三-丁基), 2.0, 2.2 (s, 2 x 3H, Me), 3.05 (s, 6H, NCH ₃), 3.08 (t, 2H, C(6)H ₂), 3.83 (s, 3H, OCH ₃), 4.23 (t, 2H, C(5)H ₂), 7.1 – 7.6 (m,

	實例	方法	Mp (°C)	[M+H] ⁺	hFSHRago (CHO luc) EC ₅₀ (nM)	NMR δ (ppm) 9H, Ar-H)
	2m	B	183-184	491.3	9	1.52 (s, 3H, 第三-丁基), 2.95 (s, 6H, NCH ₃), 3.1 (t, 2H, C(6)H ₂), 3.25 (s, 3H, NCH ₃), 3.83 (s, 3H, OCH ₃), 4.43 (t, 2H, C(5)H ₂), 6.7 – 7.77 (m, 9H, Ar-H)
	2n	B	151	543.4	11	1.55 (s, 9H, 第三-丁基), 2.96 (br.s, 3H, NCH ₃), 3.14 (m, 5H, NCH ₃ , C(6)H ₂), 3.25 (s, 3H, NCH ₃), 3.84 (s, 3H, OCH ₃), 4.45 (t, 2H, C(5)H ₂), 6.9 – 7.7 (m, 9H, Ar-H)
	2o	B	-	656.4	14	1.5 (d, 18H, 第三-丁基), 3.1 (t, 3 x 2H, C(6)H ₂ , NCH ₂), 3.25 (s, 3H, NCH ₃), 3.6 (t, 2 x 2H, NCH ₂), 3.83 (s, 3H, OCH ₃), 4.43 (t, 2H, C(5)H ₂), 6.85 – 7.7 (m, 9H, Ar-H)
	2p	B	216	550.4	15	1.52 (s, 9H, 第三-丁基), 3.05 (s, 3H, NCH ₃), 3.15 (t, 2H, C(6)H ₂), 3.28 (s, 3H, -SO ₂ CH ₃), 3.86 (s, 3H, OCH ₃), 4.45 (t, 2H, C(5)H ₂), 6.9 – 8.0 (m, 9H, Ar-H)
	2q	B	188-189	502.3	50	1.48 (s, 9H, 第三-丁基), 3.05 (s, 3H, NCH ₃), 3.1 (t, 2H, C(6)H ₂), 3.75 (d, 2 x 3H, 2 x OCH ₃), 4.2 (t, 2H, C(5)H ₂), 6.9 – 7.55 (m, 9H, Ar-H)
	2r	B	162	516.3	167	1.48 (s, 9H, 第三-丁基), 3.05 (s, 3H, NCH ₃), 3.1 (t, 2H, C(6)H ₂), 3.8 (s, 3H, OCH ₃), 4.2 (t, 2H, C(5)H ₂), 6.02 (s, 2H, -OCH ₂), 6.8 – 7.6 (m, 8H, Ar-H)

方法 A=Stille反應；方法 B=Suzuki反應

實例 2f-2r係以如實例 2e中所述之相同方法從實例 1j之產物開始製備。



實例 3

8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3,9-二甲酸 3-(第三-丁基-甲基-醯胺) 9-[1,3,4]噻二唑-2-基醯胺 (a). 8-甲氧基-1-噻吩-2-基-9-乙炔基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉

將實例 1i之產物 (2.7 克)、2,4,6-三乙炔基-環三硼氧烷吡啶 (3 克)、 K_2CO_3 (3 克) 和 $Pd(PPh_3)_4$ (150 毫克) 在 DME 脫氣水溶液 (80 毫升 90%) 中的混合物在 N_2 下於 $90^\circ C$ 攪拌 24 小時。在室溫下，將反應混合物倒進 NH_4Cl 水溶液 (5%) 中並用乙酸乙酯萃取。將有機層乾燥 ($MgSO_4$)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以甲苯/二噁烷 [1 : 1 (v/v)] 作為溶析液純化殘餘物。將具有產物的部分合併且在真空中

濃縮。殘餘物與乙醚一起研磨以產生灰白色結晶產物。

產量：650毫克。LC/MS-ESI： $[M+H]^+=309.1$ ；Mp：195℃； $R_f=0.20$ (甲苯/乙酸乙酯1:1)； $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 3.05(t, 2H, C(6)H₂), 3.84(s, 3H, OCH₃), 4.15(t, 2H, C(5)H₂), 5.18, 5.4(dd, 2H, =CH₂), 6.9(m, 1H, =CH), 7.05(s, 1H, ArH7), 7.12, 7.3, 7.52(m, 3H, 噻吩), 7.78(s, 1H, ArH10), 7.85(s, 1H, -NCHN-)。

(b). 8-甲氧基-1-噻吩-2-基-9-乙烯基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

在-40℃下將n-BuLi溶液(1.4毫升，在庚烷中之1.6 M)加至實例3a之產物(650毫克)在無水THF(10毫升)中的懸浮液。在-40℃下攪拌10分鐘之後，將反應混合物倒在CO₂粒上，攪拌15分鐘及在35℃下在真空中濃縮。將N-甲基-第三-丁胺(300微升)和TBTU(800毫克)加至殘餘物在DMF(7毫升)和N-乙基嗎福啉(300微升)中的溶液。在室溫下攪拌2小時之後，將反應混合物倒進NH₄Cl水溶液(5%)中並用乙酸乙酯萃取。將有機層乾燥(MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以甲苯/乙酸乙酯[1:1(v/v)]作為溶析液純化殘餘物。合併具有產物的部分並在真空中濃縮。殘餘物與乙醚一起研磨且在真空中乾燥(50℃)固體。

產量：290毫克。LC/MS-ESI： $[M+H]^+=422.1$ ； $R_f=0.73$ (甲苯/乙酸乙酯1:1)；Mp：154-155℃； $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 1.48(s, 9H, 第三-丁基), 3.05(t, 2H, C(6)H₂),

3.33(s, 3H, NCH₃), 3.85(s, 3H, OCH₃), 4.2(t, 2H, C(5)H₂), 5.2-5.4(dd, 2H, =CH₂), 6.9(m, 1H, =CH), 7.08(s, 1H, ArH7), 7.15, 7.32, 7.6(m, 3H, 噻吩), 7.81(s, 1H, ArH10); hFSHRago(CHO luc)EC₅₀=28nM。

(c). 9-甲醯基-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

將四氧化鐵之水溶液(300微升 4%)加至實例3b之產物(270毫克)在THF(10毫升)中的溶液，接著添加過碘酸鈉(600毫克)在水(2毫升)中的溶液。在55℃下攪拌30分鐘之後，將反應倒進水中，用飽和Na₂S₂O₃水溶液處理並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上(甲苯/乙酸乙酯)作為溶析液純化殘餘物。

產量：160毫克。LC/MS-ESI：[M+H]⁺=424.1；R_f=0.5(甲苯/乙酸乙酯1:1)；Mp：108-110℃；¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 1.48(s, 9H, 第三-丁基), 3.17(t, 2H, C(6)H₂), 3.33(s, 3H, NCH₃), 3.97(s, 3H, OCH₃), 4.2(t, 2H, C(5)H₂), 7.12, 7.3, 7.59(m, 3H, 噻吩), 7.34(s, 1H, ArH7), 8.12(s, 1H, ArH10), 10.28(s, 1H, -CHO)。

(d). 3-(第三-丁基-甲基-胺甲醯基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-9-甲酸

將實例3c之產物(150毫克)、2-甲基-丁-2-烯(0.5毫升)

和 NaH_2PO_4 (270 毫克) 在水 (5 毫升) 和第三-丁醇 (12 毫升) 的混合物用 NaClO_2 水溶液 (270 毫克在 3 毫升水中) 處理。將反應混合物在室溫下攪拌 1.5 小時，在真空中濃縮到小體積並用水 (15 毫升) 稀釋。用 HCl 水溶液 (1N) 將水層調整至 $\text{pH}=5$ 並用乙酸乙酯萃取。將有機層乾燥 (MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上 [甲苯/丙酮 (v/v)] 作為溶析液純化殘餘物。

產量：130 毫克。LC/MS-ESI： $[\text{M}+\text{H}]^+=440.1$ ；TLC $R_f=0.20$ (甲苯/丙酮 1:1)； Mp ：125-128 °C； $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)： δ 1.48 (s, 9H, 第三-丁基), 3.10 (t, 2H, C(6) H_2), 3.33 (s, 3H, NCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 4.2 (t, 2H, C(5) H_2), 7.10, 7.3, 7.55 (m, 3H, 噻吩), 7.2 (s, 1H, ArH7), 8.12 (s, 1H, ArH10), 12.55 (br.s., 1H, COOH)。

(e). 8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並 [5,1-a] 異喹啉-3,9-二甲酸 3-(第三-丁基-甲基-醯胺) 9-[1,3,4] 噻二唑-2-基醯胺

將實例 3d 之產物 (40 毫克)、[1,3,4] 噻二唑-2-基胺 (20 毫克)、TBTU (40 毫克) 和 N-乙基嗎福啉 (20 微升) 在 DMF (0.6 毫升) 中的混合物在室溫下攪拌 5 小時。將反應混合物用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，乾燥 (MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以甲苯/丙酮 [1:1 (v/v)] 作為溶析液純化殘餘物。將具有產物的部分合併，在真空中濃縮。將分離之產物用乙醚處理

。收集固體並在真空中乾燥(50℃)。

產量：22毫克。LC/MS-ESI： $[M+H]^+=523.1$ ；TLC $R_f=0.40$ (甲苯/丙酮1:1)； M_p ：154-156℃； 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 1.48(s, 9H, 第三-丁基), 3.08(s, 3H, NCH_3), 3.18(t, 2H, $C(6)H_2$), 4.0(s, 3H, OCH_3), 4.22(t, 2H, $C(5)H_2$), 7.12, 7.35, 7.55(m, 3 x 1H, 噻吩), 7.31(s, 1H, H7-Ar), 8.15(s, 1H, H10-Ar), 9.2(s, 1H, 噻二唑-H), δ 12.2(br s, 1H, NH)；hFSHRago(CHO luc) $EC_{50}=3nM$ 。

實例 4

8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3,9-二甲酸3-(第三-丁基-甲基-醯胺)9-[(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-醯胺

根據實例3e所述之方法實施實例3d之產物(40毫克)與5-乙基-2-胺基噻二唑(20毫克)之偶合。

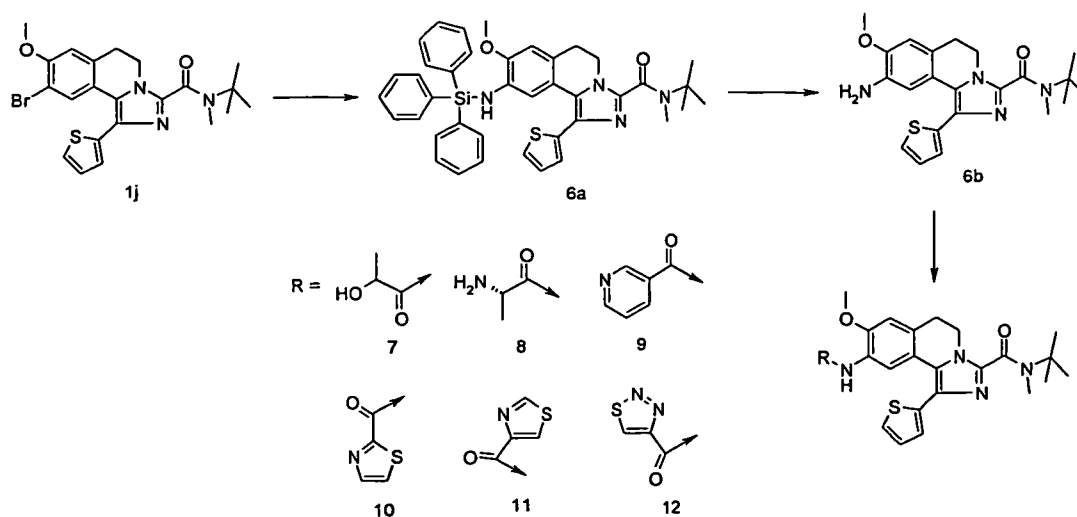
產量：24毫克。LC/MS-ESI： $[M+H]^+=551.1$ ；TLC $R_f=0.40$ (甲苯/丙酮1:1)； M_p ：238-240℃； 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 1.3(m, 3H, CH_3), 1.48(s, 9H, 第三-丁基), 3.0(q, 2H, CH_2), 3.08(s, 3H, NCH_3), 3.18(t, 2H, $C(6)H_2$), 3.9(s, 3H, OCH_3), 4.22(t, 2H, $C(5)H_2$), 7.12, 7.35, 7.55(m, 3 x 1H, 噻吩), 7.31(s, 1H, H7-Ar), 8.14(s, 1H, H10-Ar), 12.2(br s, 1H, NH)；hFSHRago(CHO luc) $EC_{50}=58nM$ 。

實例 5

8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3,9-二甲酸3-(第三-丁基-甲基-醯胺)9-異丙基醯胺

根據實例3e所述之方法實施實例3d之產物(40毫克)與異丙胺(20微升)之偶合。

產量：25毫克。LC/MS-ESI： $[M+H]^+=481.2$ ；TLC $R_f=0.64$ (甲苯/丙酮1:1)；Mp：197-198℃； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.13(d, 6H, CH_2), 1.48(s, 9H, 第三-丁基), 3.08(s, 3H, NCH_3), 3.18(t, 2H, $\text{C}(6)\text{H}_2$), 3.92(s, 3H, OCH_3), 4.0(m, 1H, CH), 4.19(t, 2H, $\text{C}(5)\text{H}_2$), 7.1, 7.34, 7.5(m, 3 x 1H, 噻吩), 7.2(s, 1H, H7-Ar), 8.21(s, 1H, H10-Ar), 7.88(d, 1H, NH)；hFSHRago(CHO luc) $\text{EC}_{50}=18\text{nM}$ 。



實例 6

9-胺基-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺：鹽酸鹽

(a). 8-甲氧基-1-噻吩-2-基-9-(三苯基矽烷基-胺基)-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

將實例 1j 之產物 (560 毫克)、二苯基矽胺 (370 毫克)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (26 毫克)、2-(二環己基膦基)聯苯 (26 毫克) 和 LiHMDS 溶液 (1.2 毫升在 THF 中之 1M 溶液)) 在無水甲苯 (10 毫升) 中的脫氣溶液在氮氛圍下於 100°C 攪拌 2 小時。在室溫下，將混合物用 NH_4Cl 飽和水溶液稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，乾燥 (MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以庚烷/乙酸乙酯 [1 : 1 (v/v)] 作為溶析液純化殘餘物。將具有產物的部分合併且在真空中濃縮。將剩下的殘餘物用乙醚/異丙醚處理和收集固體並在真空中乾燥 (50°C)。

產量：420 毫克。TLC $R_f=0.40$ (庚烷/乙酸乙酯 1 : 1) ;
 Mp : 210°C ; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.41 (s, 9H, 第三-丁基), 2.9 (t, 2H, C(6) H_2), 2.85 (s, 3H, N CH_3), 3.88 (s, 3H, O CH_3), 4.0 (t, 2H, C(5) H_2), 4.84 (s, 1H, NH), 5.9, 6.59, 7.17 (m, 3H, 噻吩), 6.96, 7.01 (s, 2H, ArH7+ArH10), 7.35-7.5 (m, 15H, ArH)。

(b). 9-胺基-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並 [5,1-a] 異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺：鹽酸鹽

將 HCl 在二噁烷 (900 微升 0.4M) 和甲醇 (900 微升) 中的溶液加至實例 6a 之產物 (130 毫克)。在室溫下攪拌 10 分鐘之後，添加乙醚 (5 毫升)。收集剩下的固體並在真空中乾燥 (50°C)。

產量：87 毫克。TLC $R_f=0.30$ (庚烷/乙酸乙酯 1 : 1) ;

Mp : 182-184°C ; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 1.47(s, 9H, 第三-丁基), 3.1(t, 2H, C(6)H₂), 3.05(s, 3H, N CH₃), 3.92(s, 3H, O CH₃), 4.19(t, 2H, C(5)H₂), 7.1, 7.34, 7.6(3xm, 3H, 噻吩), 7.28(s, 1H, ArH7), 7.76(s, 1H, ArH10); hFSHRago(CHO luc)EC₅₀=740nM。

實例 7

9-(2-羥基-丙醯胺基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

將實例 6b 之產物 (21.9 毫克)、DIPEA(85 微升)、TBTU(78.0 毫克)和 2-羥基-丙酸(18 微升)在二氯甲烷(4 毫升)中的混合物在室溫下攪拌 2 小時。將反應混合物用二氯甲烷稀釋。將有機層用水、鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。藉由製備型 HPLC(10→90%乙腈)純化殘餘物並從乙腈/水冷凍乾燥。

產量 : 14 毫克。LC/MS-ESI : [M+H]⁺=483.2 ; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.45(d, 3H, CH₃), 1.53(s, 9H, 第三-丁基), 3.0(t, 2H, C(6)H₂), 3.22(s, 3H, N CH₃), 3.55(br.s, 1H, OH), 3.85(s, 3H, O CH₃), 4.3(m, 3H, C(5)H₂及 CH(OH)), 6.7(s, 1H, H7-Ar), 8.7(s, 1H, H10-Ar), 7.1, 7.32, 7.43(3xm, 3H, 噻吩); hFSHRago(CHO luc)EC₅₀=35nM。

實例 8

9-((S)-2-胺基-丙醯胺基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-

咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

將實例 6b 之產物 (50 毫克)、DIPEA(100 微升)、TBTU(120 毫克)和 (S)-2-(9H-芴-9-基甲氧羰胺基)-丙酸 (150 毫克)在二氯甲烷(4 毫升)中的混合物在室溫下攪拌 4 小時。將反應混合物用二氯甲烷稀釋。將有機層用水、鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。將哌啶 (120 微升)加至殘餘物在 DMF(3 毫升)中的溶液。將混合物在室溫下攪拌 10 分鐘並在真空中濃縮。藉由製備型 HPLC(10→90% 乙腈)純化殘餘物。

產量：8 毫克。LC/MS-ESI： $[M+H]^+ = 482.2$ ；¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.39(d, 3H, CH₃), 1.53(s, 9H, 第三-丁基), 3.03(t, 2H, C(6)H₂), 3.22(s, 3H, N-CH₃), 3.6(q, 1H, CHNH₂), 3.91(s, 3H, O-CH₃), 4.32, 4.42(2xm, 2H, C(5)H₂), 6.78, 8.82(s, 2 x 1H, Ar-H), 7.14, 7.32, 7.5(3xm, 3H, 嚙吩), 9.68(s, 1H, MH)；hFSHRago(CHO luc)EC₅₀=49 nM。

實例 9

8-甲氧基-9-[(吡啶-3-羰基)-胺基]-1-嚙吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

將實例 6b 之產物 (35 毫克)、TBTU(50 毫克)和菸鹼酸 (35 毫克)在吡啶(2 毫升)中的混合物在室溫下攪拌 1 小時。將反應混合物倒進水中且用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析

法在矽凝膠上以甲苯/丙酮[0→40%(v/v)]作為溶析液純化殘餘物。合併具有產物的部分並在真空中濃縮。從乙腈結晶殘餘物並在真空中乾燥(50℃)。

產量：29毫克。LC/MS-ESI： $[M+H]^+=516.3$ ；Mp：159-161℃； $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.52(s, 9H, 第三-丁基), 3.05(t, 2H, C(6)H₂), 3.26(s, 3H, N-CH₃), 3.96(s, 3H, O-CH₃), 4.42(t, 2H, C(5)H₂), 6.83(s, 1H, H7-Ar), 8.9(s, 1H, H10-Ar), 7.18, 7.37, 7.52(3xm, 3H, 噻吩), 7.43, 8.19, 8.75, 9.05(4xm, 4H, 吡啶), 8.35(br.s, 1H, NH)；hFSHR ago(CHO luc)EC₅₀=224nM。

實例 10

8-甲氧基-9-[(噻唑-2-羰基)-胺基]-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

在-60℃下將n-BuLi溶液(在己烷中之1.6 M；100微升)加至噻唑(30微升)在無水THF(1毫升)中的冷卻溶液。在-60℃攪拌10分鐘之後下，藉由添加CO₂粒將混合物停止反應和接著在真空中於35℃下濃縮。將N-乙基嗎福啉(40微升)和實例6b之產物(60毫克)加至殘餘物在DMF(1毫升)和TBTU(50毫克)中的溶液。攪拌2小時之後，加水並用乙酸乙酯萃取混合物。將有機層用水、鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以二氯甲烷/乙酸乙酯[1：1(v/v)]作為溶析液純化殘餘物，接著與乙醚一起研磨。

產量：65毫克。LC/MS-ESI： $[M+H]^+=522.1$ ；Mp：185-186℃；TLC $R_f=0.15$ (庚烷/乙酸乙酯1:1)； $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.5(s, 3H, 第三-丁基), 3.03(t, 2H, C(6)H₂), 3.32(s, 3H, NCH₃), 3.97(s, 3H, OCH₃), 4.18(t, 2H, C(5)H₂), 7.1, 7.45和7.51(3xm, 3H, 噻吩), 7.23(s, 1H, ArH7), 8.1, 8.17(2xdd, 2H, 噻唑), 8.7(s, 1H, ArH10), 9.71(s, 1H, NH)；hFSHRago(CHO luc)EC₅₀=12nM。

實例 11

8-甲氧基-9-[(噻唑-4-羰基)-胺基]-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

將實例 6b 之產物(60毫克)、噻唑-4-甲酸(25毫克)、N-乙基嗎福啉(40微升)和TBTU(50毫克)在DMF(1毫升)中的混合物在室溫下攪拌2小時。將反應混合物倒進NaHCO₃水溶液(5%)中。將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以二氯甲烷/乙酸乙酯作為溶析液純化殘餘物。將具有產物的部分合併且在真空中濃縮。將殘餘物用乙醚處理並在真空中乾燥(50℃)。

產量：45毫克。LC/MS-ESI： $[M+H]^+=522.1$ ；TLC $R_f=0.16$ (庚烷/乙酸乙酯1:1)；Mp：240-242℃； $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 1.48(s, 9H, 第三-丁基), 3.05(m, 3H+2H, NCH₃+C(6)H₂), 3.97(s, 3H, OCH₃), 4.18(t, 2H, C(5)H₂), 7.1, 7.48和7.51(3xm, 3H, 噻吩), 7.21(s, 1H, H7-Ar), 8.90

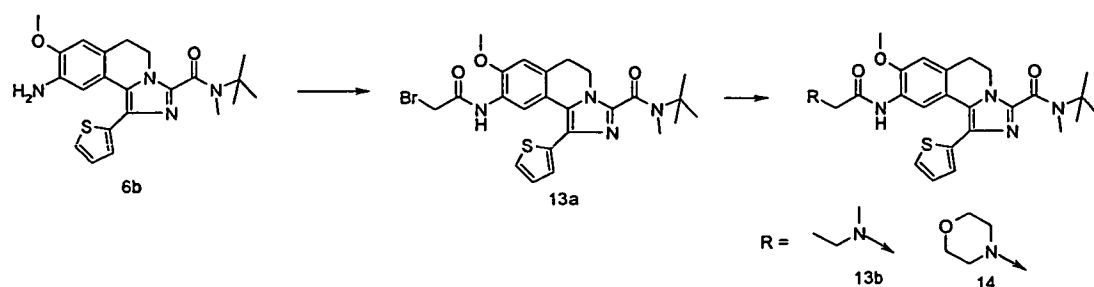
(s, 1H, H10-Ar), 8.52, 9.25(2xd, H₂和 H5-thiaz), 9.78(s, 1H, NH); hFSHRago(CHO luc) EC₅₀=13 nM。

實例 12

8-甲氧基-9-[[[1,2,3]噻二唑-4-羰基]-胺基]-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

根據實例 11 所述之方法實施實例 6b 之產物 (80 毫克) 與 [1,2,3]噻二唑-4-甲酸 (30 毫克) 之偶合。

產量：55 毫克。LC/MS-ESI：[M+H]⁺=523.0；Mp：210-212℃；TLC R_f=0.18(庚烷/乙酸乙酯 1：1)；¹H-NMR(DMSO-d₆)δ 1.5(s, 9H, 第三-丁基), 3.08(t, 2H, C(6)H₂), 3.32(s, 3H, NCH₃), 3.98(s, 3H, OCH₃), 4.2(t, 2H, C(5)H₂), 7.1, 7.48, 7.52(3xm, 3H, 噻吩), 7.21(s, 1H, ArH7), 8.90(s, 1H, ArH10), 8.52 和 9.25(2xd, 2H, 噻二唑), 10.0(br.s, 1H, NH)；hFSHRago(CHO luc) EC₅₀=15 nM。



實例 13

9-[2-(乙基-甲基-胺基)-乙醯胺基]-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

胺

(a). 9-(2-溴-乙醯胺基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

將溴乙醯溴(48微升)加至實例6b之產物(75毫克)和DIPEA(0.16毫升)在二氯甲烷中(8毫升)的溶液。在室溫下攪拌15小時之後，將反應混合物在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以甲苯/丙酮[0→50%(v/v)]作為溶析液純化殘餘物。

產量：52毫克。LC/MS-ESI： $[M+H]^+=533.11$ 。

(b). 9-[2-(乙基-甲基-胺基)-乙醯胺基]-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

將實例13a之產物(19毫克)、DIPEA(19微升)和N-乙基胺(6.4微升)在二氯甲烷中的溶液在室溫下攪拌2小時。將反應混合物在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以甲苯/乙酸乙酯[0→80%(v/v)]作為溶析液純化殘餘物。

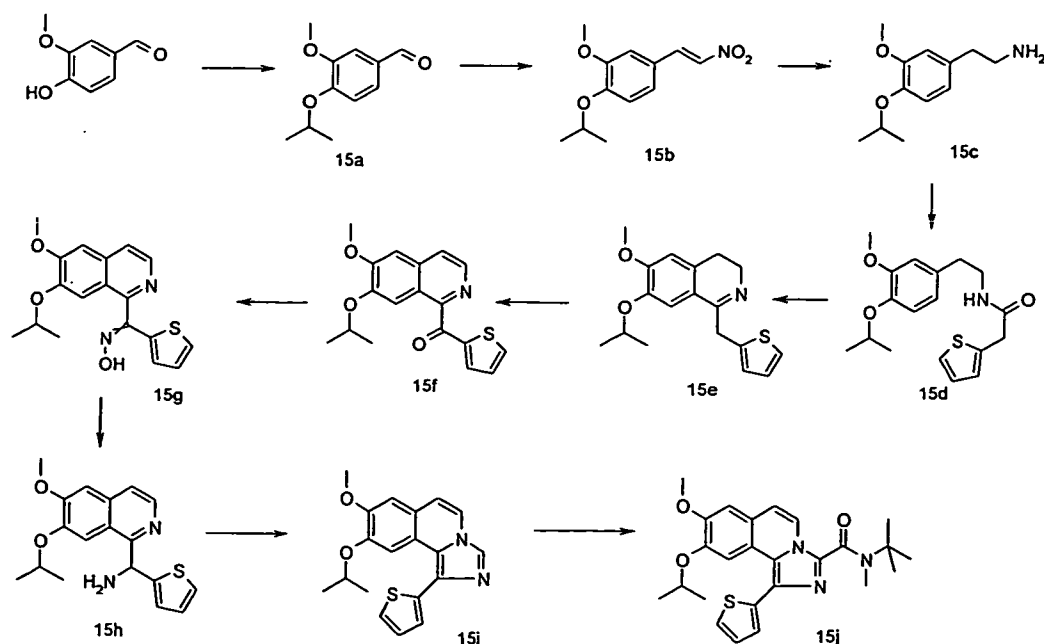
產量：8毫克。LC/MS-ESI： $[M+H]^+=510.3$ ； $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.1(t, 3H, CH_3), δ 1.52(s, 9H, 第三-丁基), 2.35(s, 3H, NCH_3), 2.51(q, 2H, NCH_2), 3.03(t, 2H, $\text{C}(6)\text{H}_2$), 3.09(s, 2H, NCH_2), 3.25(s, 3H, NCH_3), 3.9(s, 3H, OCH_3), 4.4(t, 2H, $\text{C}(5)\text{H}_2$), 6.78(s, 1H, H7-Ar), 8.75(s, 1H, H10-Ar), 7.15, 7.35, 7.5(m, 3 x 1H, 噻吩), 9.65(br s, 1H, NH)；hFSHRago(CHO luc) $\text{EC}_{50}=26$ nM。

實例 14

8-甲氧基-9-(2-嗎福啉-4-基-乙醯胺基)-1-嗎福啉-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

將實例 13a 之產物 (25 毫克)、DIPEA (49 微升) 和嗎福啉 (25 微升) 在二氯甲烷中的溶液在室溫下攪拌 72 小時。將反應混合物在真空中濃縮。藉由製備型 HPLC (20→100% 乙腈) 純化殘餘物並從乙腈/水冷凍乾燥。

產量：24 毫克。¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.53 (s, 9H, 第三-丁基), 2.6 (t, 4H, CH₂N 嗎福啉), 3.03 (t, 2H, C(6)H₂), 3.1 (s, 2H, CH₂N), 3.24 (s, 3H, N CH₃), 3.78 (t, 4H, CH₂O 嗎福啉), 3.92 (s, 3H, O CH₃), 4.38 (m, 2H, C(5)H₂), 6.80 (s, 1H, H7-Ar), 8.75 (s, 1H, H10-Ar), 7.15, 7.35, 7.48 (m, 3 x 1H, 噻吩), 9.65 (br s, 1H, NH); hFSHRago (CHO luc) EC₅₀ = 10 nM。



實例 15

9-異丙氧基-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

(a). 4-異丙氧基-3-甲氧基-苯甲醛

將 4-羥基-3-甲氧基苯甲醛 (100 克)、無水碳酸鉀 (182 克) 和 2-溴丙烷 (81 毫升) 在 DMF (500 毫升) 中的混合物在 65°C 下攪拌 2 小時。將反應混合物倒進水中並用乙酸乙酯萃取。用水和鹽水洗滌有機層。將有機層乾燥 (MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。

產量：124 克。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.40(s, 6H), 3.95(s, 3H), 4.7(m, 1H), 6.98(d, 1H), 7.43(m, 2H), 9.85(s, 1H)。

(b). 1-異丙氧基-2-甲氧基-4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯

將實例 15a 之產物 (16.1 克)、硝基甲烷 (120 毫升) 和乙酸鉍 (6.1 克) 的混合物在 70°C 下攪拌 18 小時。在室溫下過濾沈澱物且用水和冷乙醇洗滌。將固體溶解在二氯甲烷中並用鹽水洗滌。將有機層乾燥 (MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。

產量：13.54 克。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.40(s, 6H), 3.9(s, 3H), 4.65(m, 1H), 6.9(d, 1H), 7.0(d, 1H), 7.15(dd, 1H), 7.52(d, 1H), 7.95(d, 1H)。

(c). 2-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)-乙基胺



將實例 15b 之產物 (20 克) 在 THF 中 (80 毫升) 的溶液逐滴加至氫化鋰鋁 (12.8 克) 在無水乙醚 (70 毫升) 和無水 THF (70 毫升) 中的混合物。將反應混合物在回流下加熱 2 小時。藉由加在 THF 中 (50 毫升) 之水 (15 毫升) 接著加 NaOH 水溶液 (18 毫升, 4N) 和 H₂O (40 毫升) 將反應混合物停止反應。過濾所得混合物。在真空中濃縮濾液。將殘餘物溶解在乙酸乙酯中和用 HCl 水溶液 (2N) 洗滌。將固體 NaOH 加至水層直到 pH=10。用乙酸乙酯萃取水層。將有機層用鹽水洗滌, 乾燥 (MgSO₄), 過濾及在真空中濃縮。

產量: 13.8 克。LC/MS-ESI: $[M+H]^+ = 210.1$

(d). N-[2-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)-乙基]-2-噻吩-2-基-乙醯胺

在 0℃ 下將 2-噻吩乙醯氯 (13.0 毫升) 慢慢地加至實例 15c 之產物 (20.0 克) 和 DIPEA (30 毫升) 在二氯甲烷中 (200 毫升) 的混合物。在室溫下攪拌 18 小時之後, 將反應混合物在真空中濃縮且接著溶解在甲苯中。藉由過濾除去固體。在真空中濃縮濾液。藉由層析法在矽凝膠上以庚烷/乙酸乙酯 [0→90% (v/v)] 作為溶析液純化殘餘物。將具有產物的部分合併, 在真空中濃縮和從乙醚再結晶產物。收集固體並在真空中乾燥 (50℃)。

產量: 7.6 克。LC/MS-ESI: $[M+H]^+ = 334.6$

(e). 7-異丙氧基-6-甲氧基-1-噻吩-2-基甲基-3,4-二氫-異喹

啉

將磷醯氯(8.5毫升)慢慢地加至實例 15d 之產物(7.6克)在乙腈(75毫升)中的溶液。將反應混合物在 50℃ 下攪拌 4 小時。在冰浴中將混合物冷卻和小心地倒進水中。將混合物用 NaOH 水溶液(2M)處理直到 pH ≥ 10。用二氯甲烷萃取水層。將有機層乾燥(MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以二氯甲烷/甲醇[0→20%(v/v)]作為溶析液純化殘餘物。

產量：7.2克。LC/MS-ESI：[M+H]⁺=316.2

(f).(7-異丙氧基-6-甲氧基-異喹啉-1-基)-噻吩-2-基-甲酮

將 Pd/C(10%；2.7克)加至實例 15e 之產物(7.2克)在乙腈(200毫升)中的懸浮液。將空氣通過懸浮液經 2 小時。將懸浮液攪拌 18 小時。將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物溶解在二甲苯(250毫升)中和添加另外的 Pd/C(4.1克 10%)。在 140℃ 下攪拌 18 小時之後，將反應混合物過濾，用乙酸乙酯和二氯甲烷洗滌。在真空中濃縮濾液和藉由層析法在矽凝膠上以庚烷/乙酸乙酯[0→60%(v/v)]作為溶析液純化殘餘物。

產量：2.5克。LC/MS-ESI：[M+H]⁺=330.1

(g).(7-異丙氧基-6-甲氧基-異喹啉-1-基)-噻吩-2-基-甲酮肟

將脛胺.HCl(1.17克)加至實例 15f 之產物(2.5克)在吡啶(75毫升)中的溶液。將反應混合物在 80℃ 下攪拌 18 小時。

將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物懸浮在水中。將固體過濾，用水和冷丙酮洗滌，並在真空中乾燥(50℃)以產生灰白色固體。

產量：2.3克。LC/MS-ESI： $[M+H]^+=343.1$

(h). C-(7-異丙氧基-6-甲氧基-異喹啉-1-基)-C-噻吩-2-基-甲胺

將鋅粉(2.2克)以數部分加至實例15g之產物(2.25克)、氨(60毫升)，和氯化銨(0.3克)在乙醇(60毫升)中的混合物。在60℃下攪拌30分鐘之後(氣體釋出)，過濾反應混合物。將固體用乙醇洗滌。在真空中濃縮濾液且與乙醇共蒸發三次。

產量：3.2克。LC/MS-ESI： $[M+H]^+=329.4$

(i) 9-異丙氧基-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-咪唑並[5,1-a]異喹啉

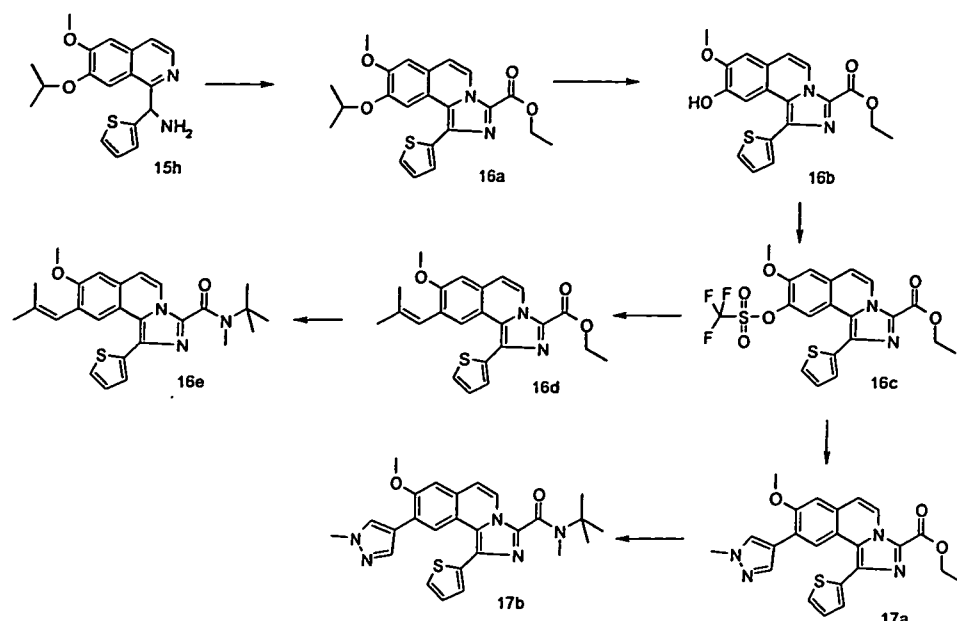
將實例15h之產物(2.2克)和乙酸二乙氧基甲基酯(1.8毫升)在甲苯(200毫升)中的混合物在110℃下攪拌4小時。將反應混合物在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以二氯甲烷/乙酸乙酯[0→25%(v/v)]作為溶析液純化殘餘物。

產量：630毫克。LC/MS-ESI： $[M+H]^+=339.1$

(j). 9-異丙氧基-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-鹽胺

在 -40°C 下將 $n\text{-BuLi}$ (0.7 毫升在庚烷中之 1.6 M) 添加至實例 15i 之產物 (348 毫克) 在無水 THF (6 毫升) 中的懸浮液。在 -40°C 下攪拌 10 分鐘之後，將反應混合物倒在上 CO_2 粒。將混合物攪拌 15 分鐘且在真空中、 35°C 下濃縮。將 N -甲基-第三-丁胺 (247 微升) 和 TBTU (528 毫克) 加至殘餘物在 DMF (5 毫升) 和 N -乙基嗎福啉 (340 微升) 中的溶液。在室溫下攪拌 2 小時之後，將反應混合物倒進 NH_4Cl 水溶液 (5%) 中。用乙酸乙酯萃取混合物。將有機層乾燥 (MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以甲苯 / 乙酸乙酯 [0 $\rightarrow$ 50%] 作為溶析液純化殘餘物。合併具有產物的部分並在真空中濃縮且殘餘物與乙醚一起研磨並在真空中乾燥 (50°C)。

產量：145 毫克。MS-ESI： $[\text{M}+\text{H}]^+=452.3$ ； M_p ：163-164 $^{\circ}\text{C}$ ； $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.29(d, 6H, 異丙氧基 CH_3), 1.58(s, 9H, 第三-丁基), 3.31(s, 3H, N CH_3), 3.95(s, 3H, O CH_3), 4.23(m, 1H, $-\text{CH}$), 6.85(d, 1H, H6), 7.03(s, 1 H7), 7.18, 7.33, 7.47(3xm, 3H, 噻吩), 7.52(s, 1H, H10-Ar), 8.62(d, 1, H5)。



實例 16

8-甲氧基-9-(2-甲基-甲氧基)-1-噻吩-2-基-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

(a). 9-異丙氧基-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸乙基酯

將乙基草醯氯(6.81毫升)逐滴加至實例 15h 之產物(5.0 克)和吡啶(38 毫升)在二氯甲烷(180 毫升)中的混合物。在室溫下攪拌 4 小時之後，將反應混合物倒進水中並用二氯甲烷萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以甲苯/乙酸乙酯[0→90%(v/v)]作為溶析液純化殘餘物。將具有產物的部分合併，在真空中濃縮和從庚烷/乙酸乙酯再結晶。收集固體並在真空中乾燥(50℃)。

產量：907 毫克。LC/MS-ESI：[M+H]⁺=411.2；Mp：157℃。

(b). 9-羥基-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸乙基酯

將三氟甲磺酸(12.0毫升)加至實例16a之產物(4.7克)在二氯甲烷(70毫升)中的溶液。將黃色溶液在室溫下攪拌48小時。將反應混合物倒在NaHCO₃飽和水溶液中。將固體過濾並用水洗滌。將固體溶解在二氯甲烷/甲醇中。將溶液乾燥(MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以二氯甲烷/甲醇[0→3%(v/v)]作為溶析液純化殘餘物。

產量：3.85克。LC/MS-ESI：[M+H]⁺=369.1

(c). 8-甲氧基-1-噻吩-2-基-9-三氟甲磺醯氧基-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸乙基酯

將三氟甲磺酸酐(1.43毫升)加至實例16b之產物(1.04克)在吡啶(14毫升)中的懸浮液。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。加水之後，用二氯甲烷萃取混合物。將有機層用水、鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以甲苯/乙酸乙酯[0→80%(v/v)]作為溶析液純化殘餘物。

產量：850毫克。LC/MS-ESI：[M+H]⁺=501.1；TLC R_f=0.27(庚烷/乙酸乙酯1：1)。

(d). 8-甲氧基-9-(2-甲基-甲氧基)-1-噻吩-2-基-咪唑並[5,1-

a] 異喹啉-3-甲酸乙基酯

藉由噴射 N_2 將實例 16c 之產物 (400 毫克)、18a (389 毫克) 和 K_2CO_3 (168 毫克) 在 DME (5 毫升) 和水 (1 毫升) 中的懸浮液脫氧幾分鐘。添加 $Pd(PPh_3)_4$ (92 毫克) 並將混合物在 $90^\circ C$ 下攪拌 3 小時。將反應混合物冷卻，倒進水中並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，乾燥 ($MgSO_4$)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以甲苯 / 乙酸乙酯 [0 → 50% (v/v)] 作為溶析液純化殘餘物。

產量：260 毫克。LC/MS-ESI：[M+H]⁺ = 407.1；TLC R_f = 0.48 (甲苯 / 乙酸乙酯 3 : 2)；

(e). 8-甲氧基-9-(2-甲基-丙烯基)-1-噻吩-2-基-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

將 N-甲基-第三-丁胺 (147 微升) 加至氫化鈉 (在油中之 60% 分散液；22.1 毫克) 在 DMSO (2 毫升) 中的懸浮液 (氣體釋出)。在室溫下攪拌 10 分鐘之後，添加實例 16d 之產物 (250 毫克) 在 DMSO/DMF [4 毫升 1 : 1 (v/v)] 中的溶液。將混合物在 $70^\circ C$ 下攪拌 72 小時。添加 DIPEA (250 微升) 和 TBTU (400 毫克)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。將混合物慢慢地倒入水中並用乙酸乙酯萃取。將有機層用 NH_4Cl 飽和水溶液、鹽水洗滌，乾燥 ($MgSO_4$)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以庚烷 / 乙酸乙酯 [0 → 40% (v/v)] 作為溶析液純化殘餘物。將具有產物的部分合併，在真空中濃縮和從乙醇 / 水再結晶。收集固體並在真空中乾燥 ($50^\circ C$)。

產量：70 毫克。LC/MS-ESI： $[M+H]^+=448.2$ ；Mp：
121-123℃； $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.55(m, 9H, 第三-丁基),
1.63, 1.9(2 x d, 6H, 2 x-CH₃), 3.3(s, 3H, N CH₃), 3.93(s,
3H, O CH₃), 6.3-8.65(m, 8H, Ar-H)；hFSHRago(CHO luc)
EC₅₀=9 nM。

實例 17

8-甲氧基-9-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-噻吩-2-基-咪唑並
[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-鹽胺

(a). 8-甲氧基-9-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-噻吩-2-基-咪唑
並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸乙基酯

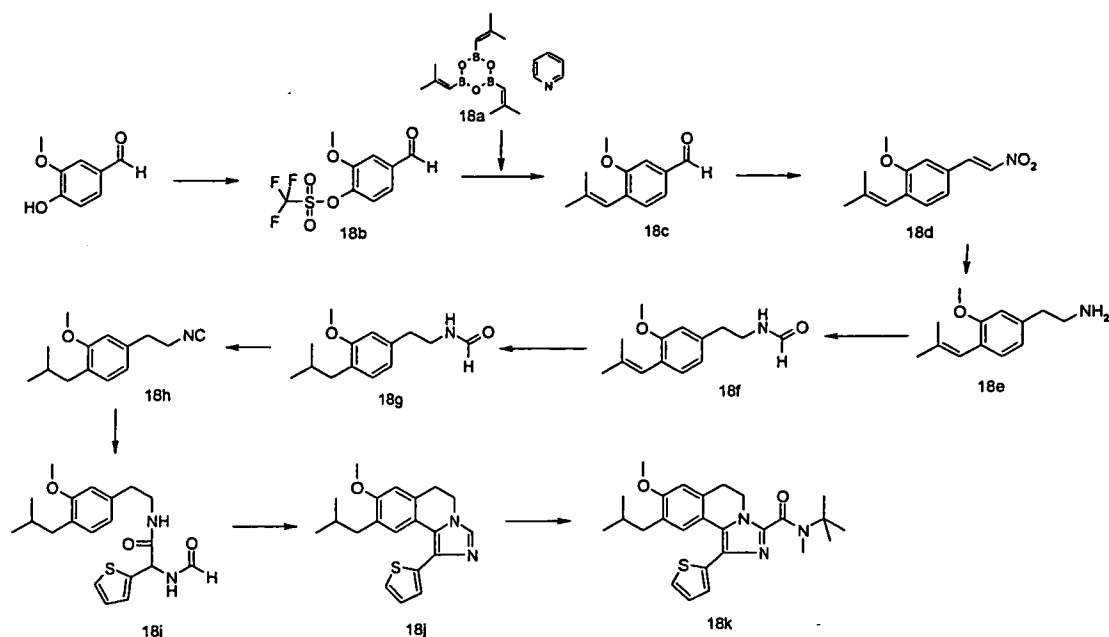
藉由噴射 N₂ 將實例 16c 之產物 (140 毫克)、K₂CO₃ (100
毫克) 和 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-
1H-吡唑 (150 毫克) 在 DME 中的混合物脫氧幾分鐘。添加
Pd(PPh₃)₄ (30 毫克)。將反應混合物在微波爐中於 120℃ 下攪
拌 15 分鐘。將反應混合物冷卻，倒進水中並用乙酸乙酯萃
取。將有機層用鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄)，過濾及在真空
中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以甲苯 / 乙酸乙酯
[0→70%(v/v)] 作為溶析液純化殘餘物。

產量：65 毫克。LC/MS-ESI： $[M+H]^+=433.1$ ；TLC
R_f=0.24 (甲苯 / 乙酸乙酯 3 : 2)。

(b). 8-甲氧基-9-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-噻吩-2-基-咪唑
並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-鹽胺

將固體 NaOH(20 毫克)加至實例 17a 之產物(60 毫克)在 NMP(3 毫升)中的溶液。在 70℃ 下攪拌 5 小時之後，將反應混合物冷卻至室溫。添加 N-甲基-第三-丁胺(50 微升)、DIPEA(121 微升)和 TBTU(89 毫克)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。將混合物倒進 NH₄Cl 飽和溶液中並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以庚烷/乙酸乙酯[0→50%(v/v)]作為溶析液純化殘餘物。將包含產物之部分合併且在真空中濃縮。從庚烷/乙酸乙酯結晶剩下的殘餘物。收集固體並在真空中乾燥(50℃)。

產量：33 毫克。LC/MS-ESI：[M+H]⁺=474.2；Mp：239-241℃；TLC R_f=0.22(庚烷/乙酸乙酯)；¹H-NMR(CDCl₃)δ 1.55(s, 9H, 第三-丁基), 3.34(s, 3H, NCH₃), 3.92, 4.02(s, 2 x 3H, OCH₃+NCH₃-吡啶), 6.89(d, 1, H6), 7.09(s, 1, H7-Ar), 7.61(s, 1, H10-Ar), 8.39(s, 1, H5), 7.62 和 7.80(2xs, 2H, 吡啶), 7.24, 7.41 和 7.52(3xm, 3, 噻吩)；hFSHRago(CHO luc) EC₅₀=23 nM。



實例 18

9-異丁基-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

(a). 2,4,6-參-(2-甲基-甲氧基)-環三硼氧烷吡啶

在 -70°C 下將在 THF 中之 2-甲基-1-丙烯基溴化鎂 (536 毫升 0.5 M) 逐滴加至硼酸三甲酯 (54 毫升) 在 THF (320 毫升) 中的溶液。將反應混合物在 -70°C 下攪拌 30 分鐘。加 HCl 水溶液 (2N)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。藉由添加 HCl 水溶液 (2N) 將 pH 調整至 4。用乙醚萃取反應混合物。將有機層用鹽水洗滌，乾燥 (MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。將殘餘物在吡啶 (80 毫升) 中的溶液在室溫下攪拌過夜。將反應混合物在真空中濃縮。藉由與甲苯共蒸發除去剩餘吡啶。將殘餘物在真空 (3 毫米) 中在室溫下乾燥 1 小時。

產量：27.5 克。Mp： $57-68^{\circ}\text{C}$ ； $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.9, 2.1 (2 x s, 2 x 3H, -CH₃), 5.22 (s, 1H, -CH), 7.2-8.7 (m, 5H,

吡啶)。

(b). 三氟-甲磺酸 4-甲醯基-2-甲氧基-苯基酯

在 -30°C 下在 10 分鐘期間將三氟甲磺酸酐 (66.8 克) 在二氯甲烷 (100 毫升) 中的溶液逐滴加至 4-羥基-3-甲氧基苯甲醛 (30.0 克) 和吡啶 (39.2 克) 在二氯甲烷 (200 毫升) 中的攪拌溶液。將溫度升到 -20°C 和在此保持 15 分鐘。將反應混合物倒在冰水 (2 升) 中並用二氯甲烷萃取。將合併之有機層用 HCl 水溶液 (2N)、水、飽和碳酸氫鈉溶液、鹽水洗滌，乾燥 (MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上用庚烷/乙酸乙酯 [1 : 1(v/v)] 作為溶析液純化殘餘物。

產量 : 54.5 克。MS-ESI : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 153.3$; TLC $R_f = 0.65$ (庚烷/乙酸乙酯 1 : 1)。

(c). 3-甲氧基-4-(2-甲基-丙烯基)-苯甲醛

藉由將 N_2 通過混合物 5 分鐘將實例 18a 之產物 (22.0 克) 和實例 18b (15.8 克) 在 DME (350 毫升) 和水 (70 毫升) 中的混合物脫氣。添加 K_2CO_3 (12.6 克) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.4 克)。將反應混合物在 90°C 下加熱 4 小時。將反應混合物在真空中濃縮並用水稀釋。用乙酸乙酯萃取水層。將合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥 (MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上用庚烷/乙酸乙酯 [9 : 1(v/v)] 作為溶析液純化殘餘物。

產量 : 15.3 克。NMR (CDCl_3) δ 1.83, 1.97 (2x s, 6,

CH₃), 3.90(s, 3, O CH₃), 6.35(br s, 1, CH=C), 9.95(s, CHO)。

(d). 2-甲氧基-1-(2-甲基-丙烯基)-4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯

此產物係以如實例 1d 所述之相同方式從實例 18c 之產物 (13.9 克) 開始製備。

產量：17.0 克。Mp 100-101°C；NMR(CDCl₃)δ 1.83, 1.96(2x s, 6, CH₃), 3.87(s, 3, O CH₃), 6.33(br s, 1, CH=), 7.58 和 7.98(2 x dd, 2, CH=CH), 6.97, 7.13, 7.25(3H, ArH), 7.58, 7.98(2 x d, 烯烴-H)。

(e). 2-[3-甲氧基-4-(2-甲基-丙烯基)-苯基]-乙胺

此產物係以如實例 1e 所述之相同方式從實例 18d 之產物 (13.0 克) 開始製備。

產量：8.5 克。NMR(CDCl₃)δ 2.73, 2.97(2x t, CH₂-CH₂), 3.82(s, 3, O CH₃), 1.80 和 1.83(2xd, 6, (CH₃)₂C=), 6.28(br s, 1, CH=), 6.68, 6.77, 7.11(3H, Ar-H)。

(f). N-{2-[3-甲氧基-4-(2-甲基-丙烯基)-苯基]-乙基}-甲醯胺

將實例 18e 之產物 (7.7 克) 在甲酸乙酯 (100 毫升) 中在 70°C 下加熱 8 小時。將反應混合物在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以二氯甲烷/乙酸乙酯 [2 : 1 → 1 : 1(v/v)] 作

為溶析液純化殘餘物。

產量：5克。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.8, 1.9(2xs, 6H, CH_3), 2.83(t, 2H, CH_2), 3.6(q, 2H, CH_2), 3.82(s, 3H, O CH_3), 5.55(br.s, 1H, NH), 6.27(s, 1H, -CH), 6.7-7.13(m, 3H, ArH), 8.15(s, 1H, CHO)。

(g). N-[2-(4-異丁基-3-甲氧基-苯基)-乙基]-甲醯胺

將 Pd/C(1克 10%)加至實例 18f 之產物 (5克) 在乙酸乙酯 (100 毫升) 中的溶液。在 Parr 裝置中將混合物氫化 18 小時。利用 decalite 過濾反應混合物並用乙酸乙酯洗滌。在真空中濃縮濾液以產生產物，其如此使用於下個反應。

產量：5克。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 0.8(d, 6H, 2 x CH_3), 1.8(m, 1H, CH), 2.39(d, 2H, ArCH_2), 2.73(t, 2H, CH_2), 3.5(q, 2H, CH_2), 3.72(s, 3H, O CH_3), 5.55(br.s, 1H, NH), 6.7-6.95(m, 3H, ArH), 8.08(s, 1H, CHO)。

(h). 1-異丁基-4-(2-四氫基-乙基)-2-甲氧基-苯

將實例 18g 之產物 (5.0 克) 溶解在無水 (100 毫升) THF 中及添加 Et_3N (14.8 毫升)。將溶液冷卻至 -20°C 。在約 10 分鐘內逐滴加入 POCl_3 (1.98 毫升)。在 -20°C 下攪拌 1 小時之後，加冰水 (200 毫升)。將混合物在室溫下攪拌 1.5 小時。用乙酸乙酯 (150 毫升) 萃取反應混合物。將有機層用鹽水洗滌，乾燥 (MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上 (庚烷/乙酸乙酯 2/1(v/v)) 作為溶析液純化殘餘物。

產量：4克。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 0.88(d, 6H, 2 x CH_3), 1.88(m, 1H, CH), 2.45(d, 2H, ArCH_2), 2.95(t, 2H, CH_2), 3.6(t, 2H, CH_2), 3.8(s, 3H, O CH_3), 6.7, 7.03(m, 3H, ArH)。

(i). 2-甲醯胺基-N-[2-(4-異丁基-3-甲氧基-苯基)-乙醯胺基]-2-噻吩-2-基-乙醯胺

將實例 18h 之產物 (4.0 克)、2-噻吩甲醛 (1.92 克) 和甲酸鉍 (2.55 克) 在甲醇 (40 毫升) 中的混合物回流 18 小時。在室溫下，將混合物濃縮到小的體積。加水 (150 毫升)。用乙酸乙酯 (100 毫升) 萃取產物。將有機層用水、鹽水洗滌，乾燥 (MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以甲苯/乙酸乙酯 [1:1(v/v)] 作為溶析液純化殘餘物。從異丙醚/庚烷結晶產物。

產量：4.0 克。Mp: 69-71 $^\circ\text{C}$ ； $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 0.88(d, 6H, 2 x CH_3), 1.88(m, 1H, CH), 2.45(d, 2H, ArCH_2), 2.75(m, 2H, CH_2), 3.48, 3.62(2 x m, 2H, CH_2), 3.75(s, 3H, O CH_3), 5.7(d, 1H, CH), 5.78(br.s, 1H, NH), 6.5-7.02(m, ArH), 8.2(s, 1H, CHO)。

(j). 9-異丁基-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉

將五氧化二磷 (7.2 克) 加至三氟甲磺酸 (76 毫升) 的攪拌混合物。將混合物在 75 $^\circ\text{C}$ 下加熱 30 分鐘 (大部份 P_2O_5 已經溶

解)。逐滴添加實例 18i 之產物 (3.8 克)。將反應混合物在 75℃ 下攪拌 2 小時。在室溫下，將反應混合物倒到 NaHCO₃/水混合物。將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以甲苯/丙酮 [3 : 1 → 1 : 1 (v/v)] 作為溶析液純化殘餘物。收集包含產物之部分並在真空中濃縮。從二異丙醚結晶殘餘物，過濾並在真空中乾燥 (50℃)。

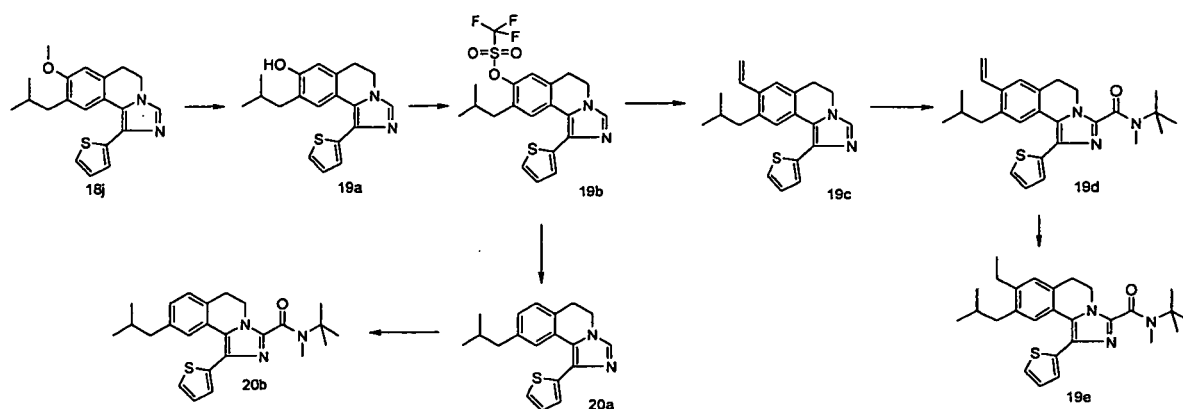
產量：1.6 克。Mp：140℃；¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.87 (d, 6H, 2 x CH₃), 1.85 (m, 1H, CH), 2.39 (d, 2H, ArCH₂), 3.05 (t, 2H, C(6)H₂), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 4.1 (t, 2H, C(5)H₂), 6.72 (s, 1H, ArH7), 7.03, 7.3, 7.37 (m, 3H, 噻吩), 7.5 (s, 1H, ArH10), 7.6 (s, 1H, -NCHN-)。

(k). 9-異丁基-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並 [5,1-a] 異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

在 -40℃ 下將 n-BuLi 溶液 (2.07 毫升，在庚烷中之 1.6 M) 加至實例 18j 之產物 (1.0 克) 在無水 THF (20 毫升) 中的懸浮液。在 -40℃ 下攪拌 10 分鐘之後，將反應混合物倒在 CO₂ 粒上，攪拌 15 分鐘且在真空中於 35℃ 濃縮。將 N-甲基-第三-丁胺 (0.7 毫升) 和 TBTU (1.52 克) 加至殘餘物在 DMF (20 毫升) 和 N-乙基嗎福啉 (0.7 毫升) 中的溶液。在室溫下攪拌 2 小時之後，將反應混合物倒進 NH₄Cl 水溶液 (5%) 中並用乙酸乙酯萃取。將有機層乾燥 (MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以庚烷/乙酸乙酯 [2 : 1 (v/v)] 作為溶析

液純化殘餘物。合併具有產物的部分並在真空中濃縮。殘餘物與庚烷一起研磨並在真空中乾燥(50℃)。

產量：890毫克。UPLC/MS： $[M+H]^+=452.5$ ；Mp：124℃； $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 0.82(d, 6H, 異丙基), 1.52(s, 9H, 第三-丁基), 1.8(m, 1H, -CH), 2.35(d, 2H, -CH₂), 3.04(t, 2H, C(6)H₂), 3.25(s, 3H, NCH₃), 3.82(s, 3H, OCH₃), 4.4(t, 2H, C(5)H₂), 6.72(s, 1H, ArH7), 7.03, 7.3(m, 3H, 噻吩), 7.42(s, 1H, ArH10)；hFSHRago(CHO luc) EC₅₀ = 8 nM。



實例 19

8-乙基-9-異丁基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

9-異丁基-1-噻吩-2-基-8-乙烯基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺鹽酸鹽

(a). 9-異丁基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-8-醇

實例 18j 之產物 (200 毫克) 在二氯甲烷 (7 毫升) 中的溶液

在 -50°C 下用 BBr_3 (0.3 毫升) 處理。在室溫下攪拌 30 分鐘之後，將反應混合物倒在冷甲醇 (-50°C ; 10 毫升) 中且接著在真空中濃縮。添加乙酸乙酯 (20 毫升) 和水 (20 毫升)。用固體 NaHCO_3 中和混合物。將有機層用水洗滌，乾燥 (MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。殘餘物與乙酸乙酯一起研磨。收集固體並在真空中乾燥 (50°C)。

產量：100 毫克。MS-ESI： $[\text{M}+\text{H}]^+=325.4$ ；TLC $R_f=0.15$ (甲苯 / 乙酸乙酯 1 : 1)； Mp ： 281°C ； $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0.82 (d, 6H, 2 x CH_3), 1.8 (m, 1H, CH), 2.3 (d, 2H, ArCH_2), 2.9 (t, 2H, $\text{C}(6)\text{H}_2$), 4.08 (t, 2H, $\text{C}(5)\text{H}_2$), 6.75 (s, 1H, $\text{ArH}7$), 7.05, 7.25, 7.48 (m, 3H, 噻吩), 7.4 (s, 1H, $\text{ArH}10$), 7.7 (s, 1H, $-\text{NCHN}-$), 9.48 (s, 1H, OH)。

(b). 三氟甲磺酸 9-異丁基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並 [5,1-a] 異喹啉-8-基酯

在 -20°C 下將吡啶 (100 微升) 接著三氟甲磺酸酐 (200 微升) 加至實例 19a 之產物 (100 毫克) 在二氯甲烷 (2 毫升) 中的懸浮液。在室溫下攪拌 1 小時之後，加水。用乙酸乙酯萃取混合物。將有機層用鹽水洗滌，乾燥 (MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以二氯甲烷 / 乙酸乙酯 [2 : 1 (v/v)] 作為溶析液純化殘餘物。在真空中濃縮合併之具有產物的部分。將產物用庚烷處理以產生白色結晶物質。

產量：105 毫克。MS-ESI： $[\text{M}+\text{H}]^+=457.0$ ； Mp ：101-

102℃ ; TLC $R_f=0.26$ (甲 苯 / 乙 酸 乙 酯 1 : 1) ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.9(d, 6H, 2 x CH_3), 1.85(m, 1H, CH), 2.48(d, 2H, ArCH_2), 3.1(t, 2H, $\text{C}(6)\text{H}_2$), 4.18(t, 2H, $\text{C}(5)\text{H}_2$), 7.15(s, 1H, $\text{ArH}7$), 7.05, 7.32, 7.38(m, 3H, 噻 吩), 7.58(s, 1H, $\text{ArH}10$), 7.72(s, 1H, -NCHN-)。

(c). 9-異丁基-1-噻吩-2-基-8-乙烯基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉

在 N_2 氛圍下於 90℃ 將實例 19b 之產物 (100 毫克)、 K_2CO_3 (70 毫克)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 毫克) 和 2,4,6-三乙烯基環三硼氧烷吡啶錯合物 (130 毫克) 在脫氣 DME 水溶液 (3 毫升 10%) 的混合物攪拌 7 小時。在室溫下，將反應混合物倒進 NH_4Cl 水溶液 (5%) 中。將混合物用乙酸乙酯萃取。藉由層析法在矽凝膠上以甲 苯 / 乙 酸 乙 酯 [1 : 1(v/v)] 作為溶析液純化殘餘物。

產量 : 60 毫克。MS-ESI : $[\text{M}+\text{H}]^+=335.0$; Mp : 118-120℃ ; TLC $R_f=0.28$ (甲 苯 / 乙 酸 乙 酯 1 : 1) ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.9(d, 6H, 2 x CH_3), 1.8(m, 1H, CH), 2.45(d, 2H, ArCH_2), 3.1(t, 2H, $\text{C}(6)\text{H}_2$), 4.13(t, 2H, $\text{C}(5)\text{H}_2$), 5.28, 5.66(2 x d, 2H, $=\text{CH}_2$), 6.95(q, 1H, $=\text{CH}$), 7.4(s, 1H, $\text{ArH}7$), 7.05, 7.32, 7.38(m, 3H, 噻 吩), 7.52(s, 1H, $\text{ArH}10$), 7.6(s, 1H, -NCHN-)。

(d). 9-異丁基-1-噻吩-2-基-8-乙烯基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-

a] 異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺，鹽酸鹽

在 -40°C 下將 $n\text{-BuLi}$ 溶液 (120 微升，在庚烷中之 1.6 M) 加至實例 19c 之產物 (55 毫克) 在無水 THF (1 毫升) 中的懸浮液。在 -40°C 下攪拌 10 分鐘之後，將反應混合物倒在 CO_2 粒上。將混合物攪拌 15 分鐘且在真空中於 35°C 濃縮。將 N-甲基-第三-丁胺 (120 微升) 和 TBTU (170 毫克) 加至殘餘物在 DMF (1 毫升) 和 N-乙基嗎福啉 (120 微升) 中的溶液。在室溫下攪拌 2 小時之後，將反應混合物倒進 NH_4Cl 水溶液 (5%) 中。將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機層乾燥 (MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以庚烷/乙酸乙酯 [4 : 1 (v/v)] 作為溶析液純化殘餘物。將具有產物的部分合併且在真空中濃縮。將殘餘物與乙醚/HCl 和接著與乙酸乙酯一起研磨，以提供白色粉末，其在真空中乾燥 (50°C)。

產量：30 毫克。LC/MS-ESI：[M+H]⁺ = 448.3；Mp：130 $^{\circ}\text{C}$ 。TLC R_f = 0.65 (庚烷/乙酸乙酯 1 : 1)； $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0.82 (d, 6H, 2 x CH_3), 1.48 (s, 9H, 第三-丁基), 1.68 (m, 1H, -CH), 2.4 (d, 2H, - CH_2), 3.08 (m, 5H, C(6) H_2 + NMe), 4.2 (t, 2H, C(5) H_2), 5.3, 5.8 (m, 3H, - $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.9 - 7.6 (m, 5H, ArH)；hFSHRago(CHO luc) EC_{50} = 76 nM。

(e). 8-乙基-9-異丁基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並 [5,1-a] 異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

利用 Pd/C (120 毫克；10%) 氫化在乙醇 (6 毫升) 中的實例 19d 之產物 (83 毫克)。在室溫下攪拌 2 小時之後，將反應混

合物過濾，用乙醇和乙酸乙酯洗滌。在真空中濃縮濾液。藉由製備型 HPLC(30→100% 乙腈)純化殘餘物。

產量：37 毫克。LC/MS-ESI： $[M+H]^+=450.3$ ； $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 0.88(d, 6H, 異丁基), 1.22(t, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.52(s, 9H, 第三-丁基), 1.74(m, 1H, $-\text{CH}$), 2.35(d, 2H, $-\text{CH}_2$), 2.6(q, 2H, $-\text{CH}_2$), 3.03(t, 2H, $\text{C}(6)\text{H}_2$), 3.23(s, 3H, NMe), 4.38(t, 2H, $\text{C}(5)\text{H}_2$), 7.08(s, 1H, ArH7), 7.44(s, 1H, ArH10), 7.05, 7.3(m, 3 x 1H, 噻吩)；hFSHRago(CHO luc) $\text{EC}_{50}=200 \text{ nM}$ 。

實例 20

9-異丁基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉啞啞啞-3-甲酸第三-丁基-甲基-鹽胺

(a). 9-異丁基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啞啞啞

在 N_2 下於 80°C 將實例 19b 之產物(450 毫克)、甲酸(400 微升)、三丁胺(3 毫升)、雙(二苯膦基)丙烷(120 毫克)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (180 毫克)在脫氣 DMF(5 毫升)中的混合物攪拌 18 小時。在室溫下，將反應混合物倒進 NaHCO_3 水溶液(5%)中。將混合物用乙酸乙酯萃取。藉由層析法在矽凝膠上以庚烷/二噁烷[1:1(v/v)]作為溶析液純化殘餘物。將具有產物的部分合併，在真空中濃縮。剩下的殘餘物與異丙醚一起研磨以在真空中乾燥之後(50°C)產生灰白色固體。

產量：260 毫克。MS-ESI： $[M+H]^+=309.1$ ；TLC $R_f=0.50$ (庚烷/二噁烷 1:1)；Mp： 136°C ； $^1\text{H-NMR}$ (

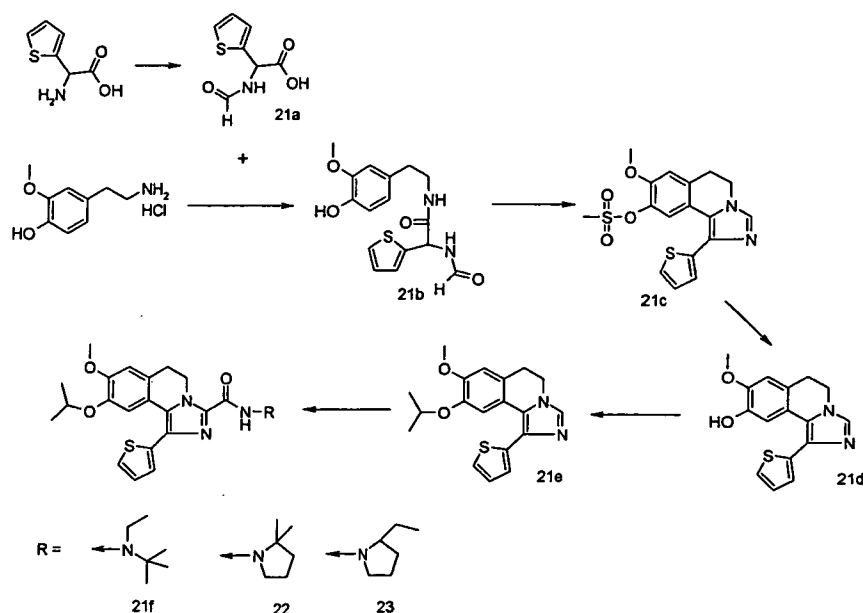
CDCl₃) δ 0.88(d, 6H, 2 x CH₃), 1.8(m, 1H, CH), 2.38(d, 2H, ArCH₂), 3.05(t, 2H, C(6)H₂), 4.13(t, 2H, C(5)H₂), 6.95-7.67(m, 7H, ArH+噻吩)。

(b). 9-異丁基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

在 -40℃ 下將 n-BuLi 溶液 (350 微升, 在庚烷中之 1.6 M) 加至實例 20a 之產物 (150 毫克) 在無水 THF (2 毫升) 中的懸浮液。在 -40℃ 下攪拌 10 分鐘之後, 將反應混合物倒在 CO₂ 粒上。將混合物攪拌 15 分鐘且在真空中於 35℃ 濃縮。將 N-甲基-第三-丁胺 (150 微升) 和 TBTU (200 毫克) 加至殘餘物在 DMF (2 毫升) 和 N-乙基嗎福啉 (150 微升) 中的溶液。在室溫下攪拌 2 小時之後, 將反應混合物倒進 NH₄Cl 水溶液 (5%) 中。將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機層乾燥 (MgSO₄), 過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以庚烷/乙酸乙酯作為溶析液純化殘餘物。合併具有產物的部分並在真空中濃縮。將殘餘物用庚烷處理以提供白色粉末並在真空中乾燥 (50℃)。

產量 : 110 毫克。MS-ESI : [M+H]⁺ = 422.1 ; TLC R_f = 0.50 (庚烷 / 乙酸乙酯 2 : 1) ; Mp : 126℃ ; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.85(d, 6H, 2 x CH₃), 1.53(s, 9H, 第三-丁基), 1.75(m, 1H, -CH), 2.35(d, 2H, ArCH₂), 3.05(t, 2H, C(6)H₂), 3.22(s, 3H, N CH₃), 4.38(t, 2H, C(5)H₂), 7.06(m, 1, 噻吩), 7.33(m, 2, 噻吩), 6.98(dd, 1, H8), 7.17(d, 1,

H7), 7.50(d, 1, H10); hFSHR_{ago}(CHO luc) EC₅₀=407 nM



實例 21

9-異丙氧基-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-乙基-鹽胺；三氟-乙酸鹽

(a). 甲鹽胺基-噻吩-2-基-乙酸

將乙酸(18毫升)加至胺基-噻吩-2-基-乙酸(5克)在甲酸(50毫升)中的溶液。在室溫下攪拌6小時之後，加水(25毫升)。將反應混合物攪拌30分鐘。將混合物在真空中濃縮並與水一起研磨。藉由過濾收集固體並在真空中乾燥(50℃)。

產量：3.0克。Mp：147-149℃；¹H-NMR(DMSO-d₆)δ 5.63(d, 1 H), 7.01, 7.11, 7.50(3 x m, 3H, 噻吩), 8.08(s, 1H, CHO), 9.02(d, 1H, NH)。

(b). 2-甲醯胺基-N-[2-(4-羥基-3-甲氧基-苯基)-乙基]-2-噻吩-2-基-乙醯胺

將實例 21a 之產物 (900 毫克)、4-(2-胺基-乙基)-2-甲氧基-酚鹽酸鹽 (1.0 克)、N-乙基嗎福啉 (2 毫升)、TBTU (2.2 克) 和 HOBT (50 毫克) 在 DMF (4 毫升) 中的混合物在室溫下攪拌 6 小時。用 HCl 水溶液 (1M) 酸化將反應混合物並用乙酸乙酯萃取。將有機層用 NaHCO₃ 水溶液、鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。殘餘物與乙酸乙酯一起研磨和在真空中乾燥 (50℃) 固體。

產量：1.3 克。ESI-MS：[M+H]⁺=335.3；TLC R_f=0.58 (二氯甲烷/丙酮 1:1)；Mp：147-149℃；¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.6 (t, 2H, CH₂), 3.25 (m, 2H, CH₂N), 3.7 (s, 3H, OCH₃), 5.73 (d, 1H, -CH), 6.50 (dd, 1H, Ar-H), 6.40 (d, 1H, Ar-H), 6.73 (d, 1H, Ar-H), 6.94 (m, 2H, 噻吩), 7.42 (m, 1H, 噻吩), 8.20 (s, 1H, CHO), 8.44 (t, 1, NH), 8.69 (s, 1H, OH), 8.85 (d, 1, NH)。

(c). 甲磺酸 8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並 [5,1-a] 異喹啉-9-基酯

將實例 21b 之產物 (1.3 克) 在三氟甲磺酸 (30 毫升) 和 P₂O₅ (3 克) 中在 75℃ 下攪拌 45 分鐘。在室溫下，將反應混合物倒在冰-水中並用固體 NaHCO₃ 中和。用乙酸乙酯萃取水層。將有機層用鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄)，過濾及在真空

中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上用甲苯/丙酮作為溶析液純化產物。分離的物質與乙酸乙酯/乙醚(1/1)一起研磨。

產量：0.9克。MS-ESI： $[M+H]^+=377.1$ ；TLC $R_f=0.45$ (二氯甲烷/甲醇 9/1)；Mp 206-208℃；NMR(DMSO- d_6) δ 3.08(t, 2, (6)CH₂), 4.18(t, 2, (5)CH₂), 3.90(s, 3, OCH₃), 3.30(s, 3, CH₃SO₂), 7.28(s, 1, H7), 7.60(s, 1, H10), 7.70(s, 1, H₃), 7.06, 7.51, 和 7.30(3xm, 3, 噻吩)。

(d). 8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-9-醇

將實例 21c 之產物 (850 毫克) 和 NaOH 的水溶液 (1.2 克在 5 毫升中) 在甲醇 (30 毫升) 中的混合物在 65℃ 下攪拌 2 小時。將反應混合物在真空中濃縮以提供 10 毫升之體積。將混合物用 HCl 水溶液 (4M) 中和至 pH=7。在室溫下攪拌 30 分鐘之後，收集固體並在真空中乾燥 (50℃)。

產量：615 毫克。MS-ESI： $[M+H]=299.3$ ；Mp：223-224℃；TLC $R_f=0.64$ (二氯甲烷/丙酮 1:1)。NMR(DMSO) δ 2.93(t, 2H, H6), 3.80(s, 1, OCH₃), 4.10(t, 2H, H5), 6.92(s, 1, H7), 7.26(s, 1, H10), 7.70(s, 1, H3), 7.10, 7.27, 和 7.47(3xm, 3, 噻吩), 9.0(s, 1, OH)。

(e). 9-異丙氧基-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉

將實例 21d 之產物 (400 毫克)、K₂CO₃ (2.0 克) 和 2-溴-丙

烷(200微升)在無水DMF(2.5毫升)中的混合物在60℃下攪拌6小時。將反應混合物用水(20毫升)和NH₄Cl飽和水溶液(10毫升)稀釋。將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。殘餘物與異丙醚一起研磨和收集固體並在真空中乾燥(50℃)。

產量：370毫克。TLC R_f=0.58(甲苯/丙酮1:1)；Mp：129-130℃；¹H-NMR(DMSO)δ 1.18(d, 6H, 2 x CH₃), 2.98(t, 2H, C(6)H₂), 3.78(s, 3H, OCH₃), 4.1(t, 2H, C(5)H₂), 4.18(m, 1H, CH), 6.98(s, 1H, ArH7), 7.2(s, 1H, ArH10), 7.1, 7.25, 7.55(m, 3H, 噻吩), 7.75(s, 1H, H₃)。

(f). 9-異丙氧基-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-乙基-醯胺：三氟-乙酸鹽

在-40℃下將n-BuLi溶液(239微升在庚烷中之1.6 M)加至實例21e之產物(100毫克)在無水THF(2毫升)中的懸浮液。在-40℃下攪拌10分鐘之後，將反應混合物倒在CO₂粒上。將混合物攪拌15分鐘且在真空中於35℃濃縮。將N-乙基-第三-丁胺(205微升)和TBTU(141毫克)加至殘餘物在DMF(1毫升)和N-乙基嗎福啉(100微升)中的溶液。在室溫下攪拌2小時之後，將反應混合物倒進NH₄Cl水溶液(5%)中並用乙酸乙酯萃取。將有機層乾燥(MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。藉由逆相製備型HPLC用水/乙腈和2% TFA作為溶析液純化殘餘物。

產量：75.1毫克。MS-ESI：[M+H]⁺=468.5；TLC

$R_f=0.55$ (庚烷/乙酸乙酯 1 : 1) ; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.2(t, 3H, CH_3), 1.25(d, 9H, 2 x CH_3), 1.58(s, 9H, 第三-丁基), 3.05(t, 2H, $\text{C}(6)\text{H}_2$), 3.75(q, 2H, CH_2), 3.89(s, 3H, O CH_3), 4.18(m, 1H, CH), 4.3(t, 2H, $\text{C}(5)\text{H}_2$), 6.77(s, 1H, ArH7), 7.15(s, 1H, ArH10), 7.1, 7.4(m, 3 x 1H, 噻吩) ;
hFSHRago(CHO luc) $\text{EC}_{50}=0.9 \text{ nM}$ 。

實例 22

(2,2-二甲基-吡咯啉-1-基)-(9-異丙氧基-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-基)-甲酮 ; 三氟-乙酸鹽

在 -40°C 下將 $n\text{-BuLi}$ 溶液 (238 微升在庚烷中之 1.6 M) 加至實例 21e 之產物 (100 毫克) 在無水 THF (2 毫升) 中的懸浮液。在 -40°C 下攪拌後 10 分鐘之，將反應混合物倒在 CO_2 粒上。將混合物攪拌 15 分鐘且在真空中於 35°C 濃縮。將 2,2-二甲基-吡咯啉 (159 毫克) 和 TBTU (141 毫克) 加至殘餘物在 DMF (1 毫升) 和 N -乙基嗎福啉 (100 微升) 中的溶液。在室溫下攪拌 2 小時之後，將反應混合物倒進 NH_4Cl 水溶液 (5%) 中並用乙酸乙酯萃取。將有機層乾燥 (MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。藉由逆相製備型 HPLC 用水/乙腈和 2% TFA 作為溶析液純化殘餘物。

產量 : 61.1 毫克。MS-ESI : $[\text{M}+\text{H}]^+=466.3$; TLC $R_f=0.44$ (庚烷/乙酸乙酯 1 : 1) ; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 1.25(d, 9H, 2 x CH_3), 1.58(s, 6H, 2 x CH_3), 1.9(m, 4H, 2 x CH_2 -吡

咯啉), 3.08(t, 2H, C(6)H₂), 3.89(s, 3H, OCH₃), 3.9(t, 2H, -NCH₂-吡咯啉), 4.18(m, 1H, CH), 4.45(t, 2H, C(5)H₂), 6.77(s, 1H, ArH7), 7.08(s, 1H, ArH10), 7.12, 7.38, 7.44(3xm, 3H, 噻吩); hFSHRago(CHO luc) EC₅₀=3 nM。

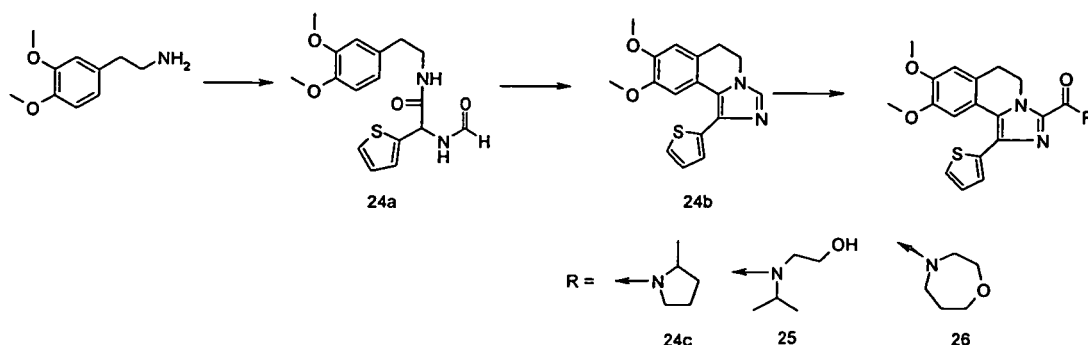
實例 23

(2-乙基-吡咯啉-1-基)-(9-異丙氧基-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-基)-甲酮; 三氟-乙酸鹽

在 -40℃ 下將 n-BuLi 溶液 (238 微升, 在庚烷中之 1.6 M) 加至實例 21e 之產物 (100 毫克) 在無水 THF (2 毫升) 中的懸浮液。在 -40℃ 下攪拌 10 分鐘之後, 將反應混合物倒在 CO₂ 粒上。將混合物攪拌 15 分鐘且在真空中於 35℃ 濃縮。將 2-乙基-吡咯啉 (146 毫克) 和 TBTU (141 毫克) 加至殘餘物在 DMF (1 毫升) 和 N-乙基嗎福啉 (100 微升) 中的溶液。在室溫下攪拌 2 小時之後, 將反應混合物倒進 NH₄Cl 水溶液 (5%) 中並用乙酸乙酯萃取。將有機層乾燥 (MgSO₄), 過濾及在真空中濃縮。藉由逆相製備型 HPLC 用水/乙腈和 2% TFA 作為溶析液純化殘餘物。

產量: 83.7 毫克。MS-ESI: TLC R_f=0.48 (庚烷/乙酸乙酯 1:1); [M+H]⁺=466.5; ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 0.82, 0.88[2 x t, 3H, 乙基(旋轉異構物)], 1.15(2 x dd, 6H, 異丙氧基), 2.96(t, 2H, H6), 3.90(t, 2H, H5), 3.78(s, 3H, OCH₃), 7.0(2 x s, 1H, H7), 7.12, 7.21(2 x s, 1H, H10), 7.12(m, 1H, H-噻吩), 7.31(ddm 1H, H-噻吩), 7.59(m, 1H,

H-噻吩) ; hFSHRago(CHO luc) $EC_{50}=63$ nM。



實例 24

(2-甲基-吡咯啉-1-基)-(9-甲氧基-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-基)-甲酮；鹽酸鹽

(a) N-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基]-2-甲醯胺基-2-噻吩-2-基-乙醯胺

將實例 21a 之產物 (900 毫克)、2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基胺 (1 毫升)、N-乙基嗎福啉 (0.75 毫升) 和 TBTU (1.7 克) 在 DMF (5 毫升) 中的混合物在室溫下攪拌 4 小時。將反應混合物倒進冰水中並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，乾燥 ($MgSO_4$)，過濾及在真空中濃縮。將殘餘物用第三-丁基-甲基醚處理以產生白色粉末。

產量：1.2 克。Mp：147-150°C；TLC $R_f=0.66$ (二氯甲烷 / 丙酮 1 : 1)； 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 2.65(t, 2H, CH_2), 3.27(m, 2H, CH_2), 3.7(2 x s, 6H, 2 x OCH_3), 5.73(d, 1H, CH), 6.65(dd, 1, Ar-H), 6.78(d, 1, Ar-H), 6.82(d, 1, Ar-H), 6.95(m, 2, 噻吩), 7.42(m, 1, 噻吩), 8.03(s, 1, CHO), 8.45(t, 1, NH), 8.85(d, 1, NH)。

(b) 8,9-二甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉

將在甲磺酸(30毫升)和 P_2O_5 (3克)中的實例24a之產物(1.2克)於75℃下攪拌45分鐘。在室溫下，將反應混合物倒進冰-水中並用固體 $NaHCO_3$ 中和。用乙酸乙酯萃取水層。將有機層用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以甲苯/丙酮[1:1(v/v)]作為溶析液純化殘餘物。

產量：680毫克。MS-ESI： $[M+H]^+=313.0$ ；Mp：146-147℃；TLC $R_f=0.50$ (甲苯/丙酮1:1)； 1H -NMR($CDCl_3$) δ 3.05(t, 2H, C(6)H₂), 3.7, 3.9(2 x s, 6H, 2 x OCH₃), 4.13(t, 2H, C(5)H₂), 6.76(s, 1H, ArH7), 7.07, 7.33, 7.38(3 x m, 3H, 噻吩), 7.39(s, 1H, ArH10), 7.52(s, 1H, NCHN)。

(c). (2-甲基-吡咯啉-1-基)-(9-甲氧基-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-基)-甲酮；鹽酸鹽

在-40℃下將n-BuLi溶液(342微升，在庚烷中之1.6 M)加實例24b之產物(171毫克)在無水THF(2毫升)中的懸浮液。在-40℃下攪拌10分鐘之後，將反應混合物倒在CO₂粒上。將混合物攪拌15分鐘且在真空中於35℃濃縮。2-methyl-吡咯啉(318微升)和TBTU(320毫克)加至殘餘物在DMF(2毫升)和N-乙基嗎福啉(214微升)中的溶液。在室溫下攪拌2小時之後，將反應混合物倒進NH₄Cl水溶液(5%)中並用乙酸

乙酯萃取。將有機層乾燥 (MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上用庚烷/乙酸乙酯作為溶析液純化殘餘物。合併具有產物的部分且在真空中濃縮。將殘餘物用庚烷處理，以提供白色粉末並在真空中乾燥 (50°C)。

產量：71.0 毫克。MS-ESI： $[\text{M}+\text{H}]^+=424.3$ ； ^1H -NMR($\text{DMSO}-d_6$)[旋轉異構物的混合物] δ 1.18, 1.24(2 x d, 3H, CH_3 吡咯啉), 1.52-2.10(m, 4H, CH_2CH_2 吡咯啉), 2.98(m, 2H, H6), 3.55, 3.57(2 x s, 3 H, OCH_3), 3.80(s, 3H, OCH_3), 3.90(m, 2H, NCH_2), 4.38, 4.46(2 x m, 2H, H5), 4.23, 4.93[2 x m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$], 7.01(2 x s, 1H, H7), 7.13(m, 1H, 噻吩基), 7.30(2 x s, 1H, H10), 7.38, 7.41(2 x d, 1H, 噻吩基), 7.57(m, 1H, 噻吩基)；hFSHRago(CHO luc) $\text{EC}_{50}=333 \text{ nM}$ 。

實例 25

8,9-二甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸(2-羥基-乙基)-異丙基-醯胺；鹽酸鹽

根據實例 24c 中所述之方法實施實例 24a 之產物 (180 毫克) 與 2-異丙胺基-乙醇 (100 毫克) 之偶合。

產量：42.0 毫克。MS-ESI： $[\text{M}+\text{H}]^+=442.5$ ； ^1H -NMR($\text{DMSO}-d_6$)[旋轉異構物的混合物] δ 1.20-1.30(m, 6H, 2 x CH_3 異丙基), 2.98, 3.06(2 x m, 2H, H6), 3.40-3.70(m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.58, 3.80(2 x s, 6H, OCH_3), 4.18, 4.58(2 x m, 2H, H5), 4.33, 4.72[2 x m, 1 H $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 7.02, 7.05

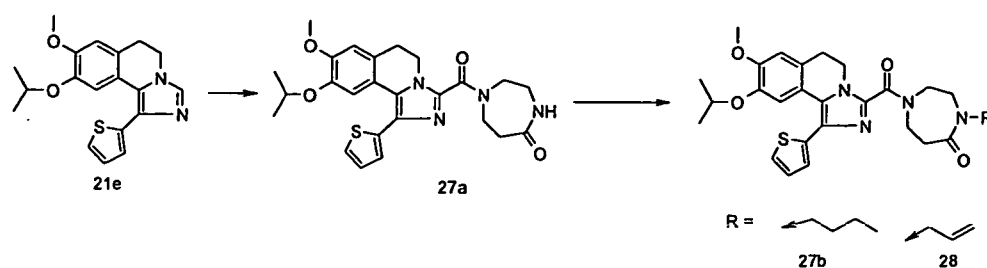
(2 x s, 1H, H7), 7.13, 7.16(2 x m, 1H, 噻吩基), 7.28(2 x s, 1H, H10), 7.40(d, 1H, 噻吩基), 7.55, 7.63(2 x d, 1H, 噻吩基); hFSHRago(CHO luc) EC₅₀=138 nM。

實例 26

(8,9-二甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-基)-[1,4]氧氮吡-4-基-1-甲酮; 鹽酸鹽

根據實例 24c 中所述之方法實施實例 24a 之產物 (150 毫克) 與 [1,4]氧氮吡鹽酸鹽 (200 毫克) 之偶合。

產量: 35 毫克。MS-ESI: [M+H]⁺=440.2; NMR(CDCl₃) δ 1.90(2xm, 4, 氧氮吡(oxazepam)), 3.00(m, 2, H6), 3.70(m, 4, 氧氮吡), 3.80(m, 2, 氧氮吡), 3.95(m, 2, 氧氮吡), 3.60, 3.80(2 x s, 6, OCH₃), 4.25(m, 2, H5), 7.01(s, 1, H7), 7.28(d, 1, H10, 旋轉異構物), 7.12, 7.40, 7.58(3 x m, 3, 噻吩); hFSHRago(CHO luc) EC₅₀=314 nM。



實例 27

4-丁基-1-(9-異丙氧基-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-羰基)-[1,4]二氮吡-5-酮; 三氟-乙酸鹽

(a). 1-(9-異丙氧基-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-羰基)-[1,4]二氮吡-5-酮

在 -40°C 下將 $n\text{-BuLi}$ 溶液 (482 微升, 在庚烷中之 1.6 M) 加至實例 21e 之產物 (250 毫克) 在無水 THF (5 毫升) 中的懸浮液。在 -40°C 下攪拌 10 分鐘之後, 將反應混合物倒在 CO_2 粒上。將混合物攪拌 15 分鐘且在真空中於 35°C 濃縮。將 [1,4] 二氮吡-5-酮 (335 毫克) 和 TBTU (353 毫克) 加至溶解在 DMF (1 毫升) 和 N -乙基嗎福啉 (252 微升) 中的殘餘物溶液。在室溫下攪拌 2 小時之後, 將反應混合物倒進 NH_4Cl 水溶液 (5%) 中並用乙酸乙酯萃取。將有機層乾燥 (MgSO_4), 過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上用二氯甲烷/甲醇 [9 : 1 (v/v)] 作為溶析液純化殘餘物。合併具有產物的部分並在真空中濃縮。將殘餘物用庚烷處理, 以提供白色粉末並在真空中乾燥 (50°C)。

產量 : 210 毫克。TLC $R_f=0.18$ (甲苯 / 丙酮 1/1)。Mp $193\text{-}195^{\circ}\text{C}$; NMR (CDCl_3) δ 1.27 (m, 6H, 異丙基旋轉異構物), 2.75, 3.42, 3.57 (3 x m, 3H, 二氮吡酮), 3.03 (t, 2H, H6), 3.88 (t, 3H, OCH_3), 4.25 (m, 2H, CH_2), 4.25 (m, 2H, CH_2), 4.30 (m, 1H, CH), 4.47 (m, 2H, CH_2), 6.15 (m, 1H, NH), 6.78 (s, 1H, H7), 6.78 (s, 1H, H7), 7.08 (m, 1H, 噻吩), 7.30 (m, 3H, 噻吩 + H10)。

(b). 4-丁基-1-(9-異丙氧基-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-羰基)-[1,4]二氮吡-5-酮 : 三氟-

乙酸鹽

將實例 27a 之產物 (70 毫克)、NaH (15 毫克，在油中之 60% 分散液) 和 1-碘-丁烷 (1 毫莫耳) 的混合物在室溫下攪拌 4 小時。將反應混合物倒進水中並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。藉由製備型 HPLC (20 → 100% 乙腈；具有 TFA) 純化殘餘物。

產量：63 毫克。MS-ESI：[M+H]⁺ = 537.5；¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.95 (br m, 6, CH₃ 丁基), 1.30 (br m, 2, CH₂-丁基), 1.40 (br m, 2, CH₂ 丁基), 1.26 (d, 6, 異丙基), 3.03 (t, 2, CH₂ C6), 4.42 (br m, 2, (C5) CH₂), 6.78 (s, 1, H7), 7.23 (br s, 1, H10), 7.28, 7.33, 7.38 (3x m, 3, 噻吩)；hFSHRago (CHO luc) EC₅₀ = 0.6 nM。

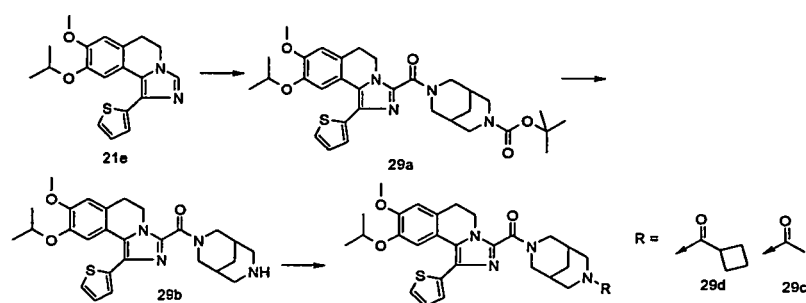
實例 28

4-烯丙基-1-(9-異丙氧基-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-羰基)-[1.4]二氮吡-5-酮；三氟-乙酸鹽

將 NaH (50 毫克在油中之 60% 分散液) 加至實例 27a 之產物 (144 毫克) 在 1 毫升 DMF (N₂) 中的溶液。將混合物在 60°C 下加熱 15 分鐘。冷卻至室溫之後，將混合物用溴丙烯 (35 微升) 處理。將混合物攪拌 1 小時。將反應倒進水中並用乙酸乙酯萃取。將有機層洗滌，乾燥 (MgSO₄) 及在真空中濃縮。藉由逆相 HPLC 用水/乙腈和 2% TFA 作為溶析液純化

殘餘物。

產量：140 毫克，Mp 115-117°C；MS-ESI： $[M+H]^+$ = 521.5； $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.28(m, 6H, 異丙氧基、旋轉異構物)，3.88(s, 3H, OCH_3)，3.04(m, 2H, H6)，4.47(m, 2H, H5)，5.20(m, 2H, 烯丙基)，5.78(m, 1H, 烯丙基)，6.78(s, 1H, H7)，7.28(br m, 1H, H10)，7.08(br m, 1H, 噻吩)，7.35(br m, 2H, 噻吩)；hFSHRago(CHO luc) $\text{EC}_{50}=3 \text{ nM}$ 。



實例 29

1-[7-(9-異丙氧基-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-羰基)-3,7-二吡-雙環[3.3.1]壬-3-基]-乙酮三氟-乙酸鹽及(7-環丁烷羰基-3,7-二吡-雙環[3.3.1]壬-3-基)-(9-異丙氧基-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-基)-甲酮三氟-乙酸鹽

(a). 7-(9-異丙氧基-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-羰基)-3,7-二吡-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸第三-丁基酯

在-40°C下將n-BuLi溶液(290微升，在庚烷中之1.6 M)加至實例21e之產物(150毫克)在無水THF(5毫升)中的懸浮

液。在 -40°C 下攪拌 10 分鐘之後，將反應混合物倒在 CO_2 粒上。將混合物攪拌 15 分鐘且在真空中於 35°C 濃縮。將 3,7-二吡 - 雙環 [3.3.1] 壬烷 -3-甲酸第三 - 丁基酯 (200 毫克) [根據 O. Huttenloch, E. Laxman, H. Waldmann, Chem. Eur. J., 8, (20), 4767 (2002 製備)] 和 TBTU (213 毫克) 加至殘餘物在 DMF (2 毫升) 和 N-乙基嗎福啉 (152 微升) 中的溶液。在室溫下攪拌 2 小時之後，將反應混合物倒進 NH_4Cl 水溶液 (5%) 中並用乙酸乙酯萃取。將有機層乾燥 (MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以甲苯 / 乙酸乙酯 [0 $\rightarrow$ 100% (v/v)] 作為溶析液純化殘餘物。

產量：158 毫克。LC/MS-ESI：[M+H]⁺ = 593.1；TLC R_f = 0.27 (甲苯 / 乙酸乙酯 1 : 1)

(b). (3,7-二吡 - 雙環 [3.3.1] 壬 -3-基) - (9-異丙氧基 -8-甲氧基 -1-噻吩 -2-基 -5,6-二氫 - 咪唑並 [5,1-a] 異喹啉 -3-基) - 甲酮；
氯化氫鹽

將實例 29a 之產物 (158 毫克) 和在乙醚中之 HCl (3 毫升，2M) 溶液在二氯甲烷 (10 毫升) 的混合物在室溫下攪拌 6 小時。將反應混合物在真空中濃縮且如此使用在下一反應中。

產量：146 毫克。LC/MS-ESI：[M+H]⁺ = 493.1；TLC R_f = 0.2 (二氯甲烷 / 甲醇)。

(c). 1-[7-(9-異丙氧基 -8-甲氧基 -1-噻吩 -2-基 -5,6-二氫 - 咪唑並 [5,1-a] 異喹啉 -3-羰基) -3,7-二吡 - 雙環 [3.3.1] 壬 -3-基] -

乙酮；三氟-乙酸鹽

將實例 29b 之產物 (65.5 毫克)、DIPEA (108 微升) 和乙醯氯 (13.3 微升) 在二氯甲烷中的混合物在室溫下攪拌 3 小時。將反應混合物用水稀釋並用二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，乾燥 (MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。藉由製備型 HPLC (20→100% 乙腈；具有 2% TFA) 純化殘餘物。

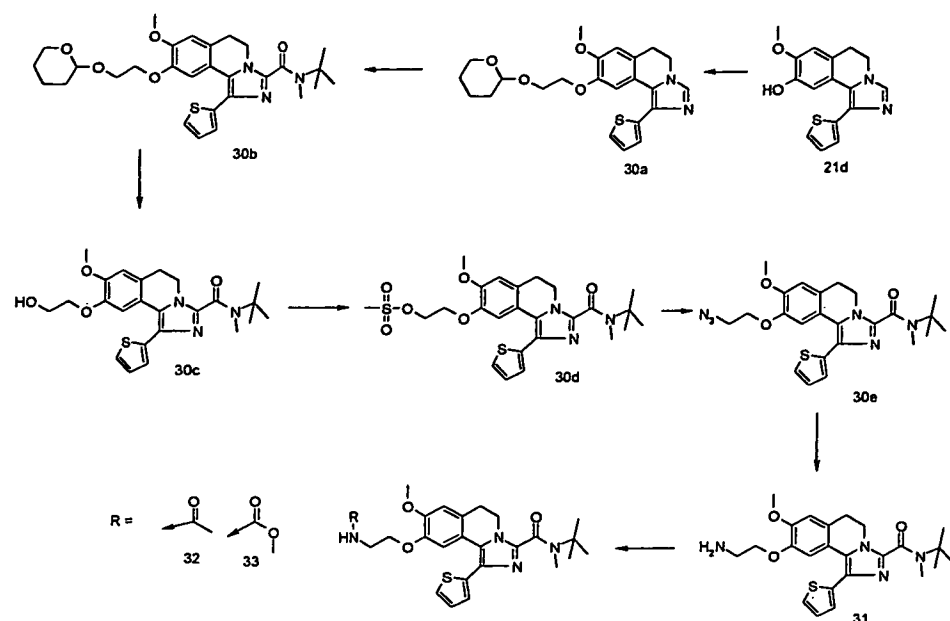
產量：44 毫克。MS-ESI： $[\text{M}+\text{H}]^+=535.5$ ；NMR (CDCl_3) δ 2.22 (s, 3H, CH_3CO), 1.23 (d, 6H, 異丙氧基), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 6.75 (s, 1H, H7), 7.10 (s+m, 2H, H10 和 噻吩), 7.34 和 7.40 (2x m, 2H, 噻吩)；hFSHRago (CHO luc) $\text{EC}_{50}=21 \text{ nM}$ 。

(d). (7-環丁烷羰基-3,7-二吡-雙環[3.3.1]壬-3-基)-(9-異丙氧基-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-基)-甲酮；三氟-乙酸鹽

根據實例 29c 中所述之方法實施實例 29b 之產物 (65.5 毫克) 與環丁烷羰基氯 (21 微升) 之偶合。

產量：50 毫克。MS-ESI： $[\text{M}+\text{H}]^+=575.5$ ； ^1H -NMR (CDCl_3) δ 1.22 (d, 6H, 異丙氧基), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 6.75 (s, 1H, H7), 7.03 (s, 1H, H10), 7.12 (7.38 和 7.45 (3 x m, 3H, 噻吩)；hFSHRago (CHO luc) $\text{EC}_{50}=5 \text{ nM}$ 。





實例 30

9-(2-疊氮基-乙氧基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺；9-(2-羥基-乙氧基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

(a). 8-甲氧基-9-[2-(四氫-呋喃-2-基氧基)-乙氧基]-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並-[5,1-a]異喹啉

將實例 21d 之產物 (2.1 克)、無水 K_2CO_3 (24.4 克) 和 2-(2-溴-乙氧基)-四氫-呋喃 (2.1 毫升) 在 DMF (40 毫升) 中的混合物在室溫下攪拌 18 小時。將反應混合物倒進水中並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌二次，乾燥 ($MgSO_4$)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以二氯甲烷/丙酮 [10/0→3:7(v/v)] 作為溶析液純化殘餘物。

產量：2.11 克。LC/MS-ESI: $[M+H]^+ = 427.1$ ；TLC $R_f = 0.72$ (二氯甲烷/丙酮 1:1)；NMR ($CDCl_3$) δ 6.77 (s, 1H H7),

7.45(s, 1H, H10), 7.50(s, 1H, H₃), 4.65(br t, 1H, CH-哌喃), 3.87(s, 3H, CH₃O)。

(b). 8-甲氧基-9-[2-(四氫-哌喃-2-基氧基)-乙氧基]-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

在 -40℃ 下將 n-BuLi 溶液 (3.71 毫升, 在庚烷中之 1.6 M) 加至實例 30a 之產物 (2.11 克) 在無水 THF (24 毫升) 中的懸浮液。在 -40℃ 下攪拌 10 分鐘之後, 將反應混合物倒在 CO₂ 粒上。將混合物攪拌 15 分鐘且在真空中於 35℃ 濃縮。將 N-甲基-第三-丁胺 (2.4 毫升) 和 TBTU (2.38 克) 加至殘餘物在 DMF (11 毫升) 和 N-乙基嗎福啉 (1.7 毫升) 中的溶液。在室溫下攪拌 2 小時之後, 將反應混合物倒進 NH₄Cl 水溶液 (5%) 中並用乙酸乙酯萃取。將有機層乾燥 (MgSO₄), 過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以庚烷 / 乙酸乙酯 [0→50% (v/v)] 作為溶析液純化殘餘物。

產量: 1.33 克。¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.52(s, 9H, 第三-丁基), 3.0(t, 2H, C(6)H₂), 3.22(s, 3H, N-CH₃), 3.87(s, 3H, OCH₃), 3.75-3.95(m, 8H, CH₂-哌喃), 4.38(t, 2H, C(5)H₂), 4.65(t, 1H, CH-哌喃), 6.75(s, 1H, ArH7), 7.08, 7.32(m, 3H, 噻吩), 7.28(s, 1H, ArH10)。

(c). 9-(2-羥基-乙氧基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

將 HCl 水溶液 (3 毫升, 6 M) 加至實例 30b 之產物 (1.3 克) 在甲醇 (100 毫升) 中的溶液。在室溫下攪拌 2 小時之後, 將反應混合物加至飽和 NaHCO₃ 水溶液並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌, 乾燥 (MgSO₄), 過濾及在真空中濃縮。

產量: 1.1 克。LC/MS-ESI: [M+H]⁺ = 456.3; hFSHRago (CHO luc) EC₅₀ = 7 nM。

(d). 甲磺酸 2-[3-(第三-丁基-甲基-胺甲醯基-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-9-基氧基)-乙基酯

將甲磺醯氯逐滴加至實例 30c 之產物 (1.09 克) 和 Et₃N (1.0 毫升) 在二氯甲烷 (50 毫升) 中的溶液。在室溫下攪拌 1 小時之後, 將混合物用水、鹽水洗滌, 乾燥 (MgSO₄), 過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以庚烷/乙酸乙酯 [0 → 100% (v/v)] 作為溶析液純化殘餘物。

產量: 1.22 克。LC/MS-ESI: [M+H]⁺ = 534.2。

(e). 9-(2-疊氮基-乙氧基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

將疊氮化鈉 (183 毫克) 加至實例 30d 之產物 (500 毫克) 在 DMF (30 毫升) 中的溶液。在 90°C 下攪拌 2 小時之後, 將反應混合物倒進水中並用二氯甲烷萃取。將有機層用水、鹽水洗滌, 乾燥 (MgSO₄), 過濾及在真空中濃縮。藉由層析法

在矽凝膠上以庚烷/乙酸乙酯[0→100%(v/v)]作為溶析液純化殘餘物。

產量：331毫克。LC/MS-ESI： $[M+H]^+=481.3$ ； $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.53(s, 9H, 第三-丁基), 3.02(t, 2H, C(6)H₂), 3.25(s, 3H, NCH₃), 3.52(t, 2H, -N₃CH₂-), 3.88(s, 3H, OCH₃), 3.93(t, 2H, -OCH₂), 4.4(t, 2H, C(5)H₂), 6.79(s, 1H, ArH7), 7.2(s, 1H, ArH10), 7.1, 7.3, 7.36(m, 3 x 1H, 噻吩)；hFSHRago(CHO luc) EC₅₀=15 nM。

實例 31

9-(2-胺基-乙氧基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉啞啞-3-甲酸第三-丁基-甲基-鹽胺

在40℃下將實例30e之產物(327毫克)、PS-PPh₃(805毫克；載入1,69毫莫耳/克樹脂)和水(2毫升)在二氯甲烷/THF(1:1(v/v)；26毫升)中的混合物攪拌18小時。將反應混合物過濾並在真空中濃縮濾液。粗製產物如此用於下一反應。藉由製備型HPLC(0→100%乙腈)純化小樣品和從乙腈/水冷凍乾燥。

產量：317毫克。LC/MS-ESI： $[M+H]^+=455.3$ ； $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.53(s, 9H, 第三-丁基), 3.0(br.s, 2H, NH₂), 3.02(t, 2H, C(6)H₂), 3.18(s, 3H, NCH₃), 3.25(br t, 2H, -OCH₂), 3.8(s, 3H, OCH₃), 3.92(br t, 2H, -NH₂CH₂), 4.32(t, 2H, C(5)H₂), 6.77(s, 1H, ArH7), 7.12(s, 1H, ArH10), 7.05, 7.3, 7.36(m, 3 x 1H, 噻吩)；hFSHRago(

CHO luc)EC₅₀=94 nM。

實例 32

9-(2-乙醯胺基-乙氧基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-羧酸第三-丁基甲醯胺

將乙醯氨(10.2微升)逐滴加至實例31之產物(50毫克)和DIPEA(55微升)在二氯甲烷(2毫升)中的混合物。在室溫下攪拌18小時之後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋並用水、鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。藉由製備型HPLC(0→100%乙腈)純化殘餘物。

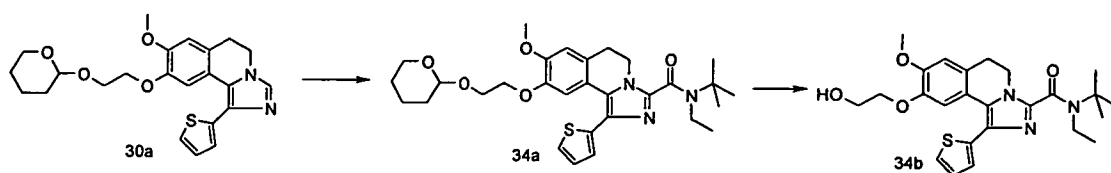
產量：34.8毫克。LC/MS-ESI：[M+H]⁺=497.3；¹H-NMR(CDCl₃)δ 1.53(s, 9H, 第三-丁基), 2.0(s, 3H, -C(O)Me), 3.0(t, 2H, C(6)H₂), 3.24(s, 3H, NCH₃), 3.55(m, 2H, -NCH₂), 3.83(t, 2H, -OCH₂), 3.9(s, 3H, OCH₃), 4.4(t, 2H, C(5)H₂), 6.1(br.s, 1H, -NH), 6.79(s, 1H, ArH7), 7.3(s, 1H, ArH10), 7.1, 7.27, 7.35(m, 3 x 1H, 噻吩)；hFSHRago(CHO luc) EC₅₀=559 nM。

實例 33

{2-[3-(第三-丁基-甲基-胺甲醯基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-9-基氧基]-乙基}-胺甲酸甲酯

根據實例32中所述之方法實施實例31之產物(50毫克)與氨甲酸甲酯(11微升)之偶合。

產量：34.3 毫克。LC/MS-ESI： $[M+H]^+=513.3$ ； ^1H -NMR(CDCl_3) δ 1.53(s, 9H, 第三-丁基), 3.0(t, 2H, C(6)H₂), 3.22(s, 3H, NCH₃), 3.5(t, 2H, -NCH₂), 3.7(s, 3H, -OCH₃), 3.83(t, 2H, -OCH₂), 3.87(s, 3H, OCH₃), 4.4(t, 2H, C(5)H₂), 5.48(br.s, 1H, -NH), 6.79(s, 1H, ArH7), 7.2(s, 1H, ArH10), 7.1, 7.3, 7.35(m, 3 x 1H, 噻吩)；hFSHRago(CHO luc) $\text{EC}_{50}=142 \text{ nM}$ 。



實例 34

9-(2-羥基-乙氧基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-乙基-醯胺

(a). 8-甲氧基-9-[2-(四氫-呋喃-2-基氧基)-乙氧基]-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-乙基-醯胺

在 -40°C 下將 $n\text{-BuLi}$ 溶液 (0.2 毫升, 在庚烷中之 1.6 M) 加至實例 30a 之產物 (120 毫克) 在無水 THF (3 毫升) 中的懸浮液。在 -40°C 下攪拌 10 分鐘之後, 將反應混合物倒在 CO_2 粒上。將混合物攪拌 15 分鐘且在真空中於 35°C 濃縮。將 N-乙基-第三-丁胺 (0.15 毫升) 和 TBTU (170 毫克) 加至殘餘物在 DMF (2 毫升) 和 N-乙基嗎福啉 (0.1 毫升) 中的溶液。在室溫下攪拌 2 小時之後, 將反應混合物倒進 NH_4Cl 水溶液 (5%) 中

並用乙酸乙酯萃取。將有機層乾燥 (MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以庚烷/乙酸乙酯 [2 : 1(v/v)] 作為溶析液純化殘餘物。

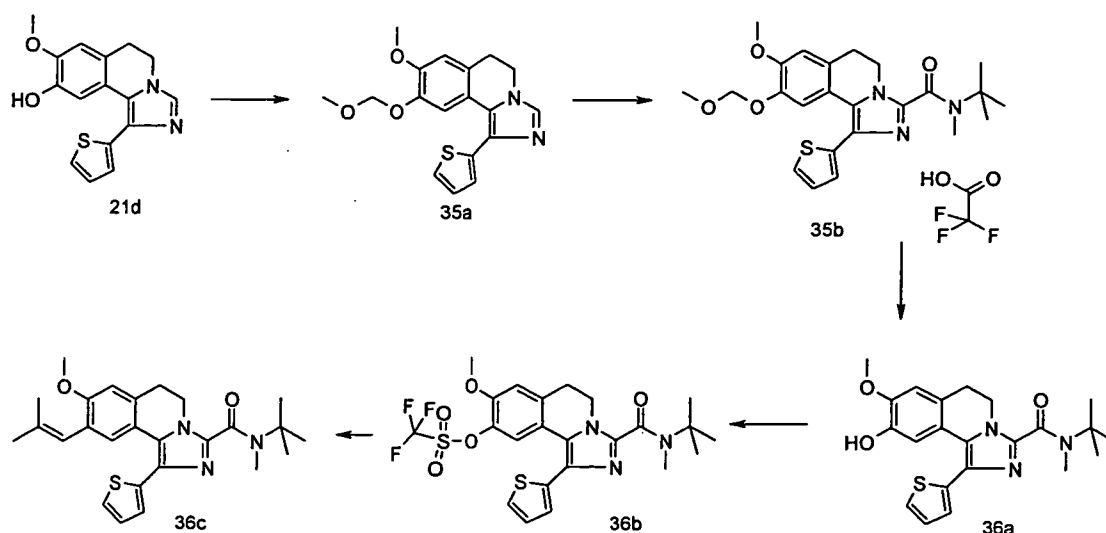
產量：90 毫克。MS-ESI： $[\text{M}+\text{H}]^+=554.3$ ；TLC $R_f=0.35$ (甲苯/乙酸乙酯 7 : 3)；NMR(CDCl_3) δ 1.25(t, 3, 乙基), 1.57(s, 9, tBu), 3.0(t, 2, $\text{CH}_2(6)$), 3.48, 3.75, 3.95, 4.0(m, 6H, 哌喃), 3.82(q, 2, CH_2N), 4.28(t, 2, $\text{CH}_2(5)$), 4.67(t, 1, $\text{CHO}(\text{THP})$), 3.87(s, 3, OCH_3), 6.76(s, 1, H7), 7.38(s, 1, H10)。

(b) 9-(2-羥基-乙氧基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-乙基-醯胺

將對-甲苯磺酸 (40 毫克) 加至實例 34a 之產物 (80 毫克) 在甲醇 (1.5 毫升) 中的溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。添加 NaHCO_3 水溶液。將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機層乾燥 (MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以庚烷/丙酮 [1 : 1(v/v)] 作為溶析液純化殘餘物。將具有產物的部分合併，在真空中濃縮。殘餘物與乙醚一起研磨以在真空中乾燥 (50°C) 之後產生白色固體。

產量：35 毫克。MS-ESI： $[\text{M}+\text{H}]^+=470.3$ ；TLC $R_f=0.35$ (庚烷/丙酮 1 : 1)；Mp：178-186 $^\circ\text{C}$ ； ^1H -NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.2(t, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.5(s, 9H, 第三-丁基), 2.98(t, 2H, $\text{C}(6)\text{H}_2$), 3.60(m, 2H, $-\text{NCH}_2-$), 3.75(t, 2H, $-\text{OCH}_2-$), 3.8(s, 3H, OCH_3), 4.1(t, 2H, $\text{C}(5)\text{H}_2$), 4.84(t, 1H, OH), 7.0(s,

1H, ArH7), 7.3(s, 1H, ArH10), 7.12, 7.38, 7.55(m, 3 x 1H, 噻吩) ; hFSHRgo(CHO luc) EC₅₀=3 nM。



實例 35

8-甲氧基-9-甲氧基甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺；三氟-乙酸鹽
(a). 8-甲氧基-9-甲氧基甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉

將 NaH(440 毫克在礦油中之 60% 分散液) 加至實例 21d 之產物 (3.3 克) 在 DMF(25 毫升) 中的溶液。攪拌 10 分鐘之後，在 0℃ 下添加 MOM-Cl(1 毫升)。將混合物攪拌另 3 小時。將產物用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水洗滌，乾燥 (MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。殘餘物與庚烷一起研磨。

產量：2.1 克。NMR (CDCl₃) δ 3.42(s, 3, OCH₃), 3.90(s, 3, OCH₃), 5.09(s, 2, O-CH₂-O), 6.78(s, 1, H7), 7.52 (s,

1, H10), 7.68(s, 1, H3)。

(b). 8-甲氧基-9-甲氧基甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺；三氟-乙酸鹽

在 -40℃ 下將 n-BuLi 溶液 (1.75 毫升，在庚烷中之 1.6 M) 加至實例 35a 之產物 (800 毫克) 在無水 THF 中 (12 毫升) 的懸浮液。在 -40℃ 下攪拌 10 分鐘之後，將反應混合物倒在 CO₂ 粒上。將混合物攪拌 15 分鐘且在真空中於 35℃ 濃縮。將 N-甲基-第三-丁胺 (1.13 毫升) 和 TBTU (1.13 克) 加至殘餘物在 DMF (5 毫升)、N-乙基嗎福啉 (0.8 毫升) 中的溶液。在室溫下攪拌 2 小時之後，將反應混合物倒進 NH₄Cl 水溶液 (5% 中) 並用乙酸乙酯萃取。將有機層乾燥 (MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以庚烷/乙酸乙酯 [0→80%(v/v)] 作為溶析液純化殘餘物。

產量：516 毫克。MS-ESI：[M+H]⁺=456.5；¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.52(s, 9H, 第三-丁基), 3.05(t, 2H, C(6)H₂), 3.22(s, 3H, NCH₃), 3.38(s, 3H, OCH₃), 3.9(s, 3H, OCH₃), 4.38(t, 2H, C(5)H₂), 5.02(s, 2H, -OCH₂O-), 6.8(s, 1H, ArH7), 7.46(s, 1H, ArH10), 7.1, 7.38(m, 3 x 1H, 噻吩)；hFSHRago(CHO luc) EC₅₀=19 nM。

實例 36

8-甲氧基-9-(2-甲基-丙烯基)-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並

[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺：三氟-乙酸鹽

(a). 9-羥基-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]

異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

將 HCl 水溶液 (50 毫升 6M) 加至實例 35b 之產物 (460 毫克) 在甲醇 (50 毫升) 和 2-丙醇 (50 毫升) 的溶液。在室溫下攪拌 3 小時之後，加水。將反應混合物用飽和 NaHCO₃ 溶液洗滌及在真空中濃縮。將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以庚烷/乙酸乙酯 [0→50% (v/v)] 作為溶析液純化殘餘物。

產量：293 毫克。LC/MS-ESI：[M+H]⁺=412.1；¹H-NMR(CDCl₃)δ 1.52(s, 9H, 第三-丁基), 3.0(t, 2H, C(6)H₂), 3.24(s, 3H, NCH₃), 3.9(s, 3H, OCH₃), 4.37(t, 2H, C(5)H₂), 5.5(s, 1H, OH), 6.75(s, 1H, ArH7), 7.08(m, 1H, 噻吩), 7.3(m, 2H, 噻吩), 7.31(s, 1, H10)。

(b). 三氟-甲磺酸 3-(第三-丁基-甲基-胺甲醯基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-9-基酯

在 0℃ 下將三氟甲烷磺酸酐 (147 微升) 逐滴加至實例 36a 之產物 (242 毫克) 在吡啶 (3 毫升) 中的溶液。在室溫下攪拌 1 小時之後，將反應混合物倒進水中並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。剩下的殘餘物與甲苯共蒸發二次。

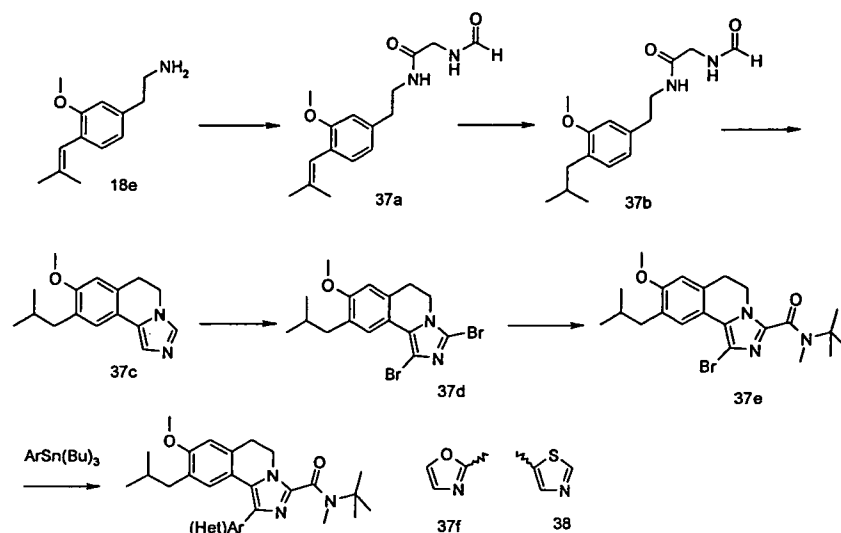
產量：343 毫克。LC/MS-ESI：[M+H]⁺=544.0；¹H-

NMR(CDCl₃) δ 1.52(s, 9H, 第三-丁基), 3.1(t, 2H, C(6)H₂), 3.25(s, 3H, NCH₃), 3.94(s, 3H, OCH₃), 4.42(t, 2H, C(5)H₂), 6.92(s, 1H, ArH7), 7.08, 7.28, 7.36(3x m, 3H, 噻吩), 7.55(s, 1H, ArH10)。

(c). 8-甲氧基-9-(2-甲基-丙烯基)-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺：三氟-乙酸鹽

藉由 N₂ 通過混合物 5 分鐘將實例 36b 之產物 (80 毫克) 和實例 18a (95 毫克) 在 DME (1 毫升) 和水 (0.3 毫升) 中的混合物脫氣。添加 K₂CO₃ (40 毫克) 和 Pd(PPh₃)₄ (11 毫克)。將反應混合物在 90℃ 下加熱 4 小時。將反應混合物在真空中濃縮並用水稀釋。將水層用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。藉由製備型 HPLC (0→100% 乙腈；具有 TFA) 純化殘餘物。

產量：52 毫克。MS-ESI：[M+H]⁺=450.3；¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.5(s, 12H, 第三-丁基+CH₃), 1.85(d, 3H, CH₃), 3.15(m, 5H, NCH₃+C(6)H₂), 3.87(s, 3H, OCH₃), 4.4(t, 2H, C(5)H₂), 6.15(s, 1H, =CH), 6.75(s, 1H, ArH7), 7.35(s, 1H, ArH10), 7.10, 7.35, 7.42(3x m, 3, 噻吩)；hFSHRago(CHO luc) EC₅₀=2 nM。



實例 37

9-異丁基-8-甲氧基-1-噁唑-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

(a). 2-甲醯胺基-N-{2-[3-甲氧基-4-(2-甲基-丙烯基)-苯基]-乙基}-乙醯胺

實例 18e 之產物 (1.5 克) 係在 90℃ 下在甲胺基-乙酸乙酯 (1.3 毫升) 中加熱。在 90℃ 下 4 小時之後，將反應混合物在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以二氯甲烷/丙酮 [1 : 1 (v/v)] 作為溶析液純化殘餘物。將具有產物的部分合併且在真空中濃縮。剩下的殘餘物與庚烷一起研磨以在真空中乾燥 (50℃) 之後產生灰白色固體。

產量：0.8 克。MS-ESI：[M+H]⁺=132.3；TLC R_f=0.4 (二氯甲烷/丙酮 1 : 1)；Mp：80-81℃。

(b). 2-甲醯胺基-N-[2-(4-異丁基-3-甲氧基-苯基)-乙基]-乙醯胺

在乙酸乙酯(10毫升)中的實例37a之產物(700毫克)利用Pd/C(10%；100毫克)氫化。30分鐘之後，利用Celite過濾反應混合物並在真空中濃縮濾液。將殘餘物與庚烷一起研磨並在真空中乾燥(50℃)。

產量：610毫克。Mp：87-90℃；¹H-NMR (DMSO-d₆)δ 0.83(d, 6H, 2 x CH₃), 1.82(m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.39(d, 2H, CH₂), 2.68(t, 2H, CH₂), 3.3(q, 2H, CH₂N), 3.7(d, 2H, -CH₂NCHO), 3.77(s, 3H, OCH₃), 6.68(d, 1, ArH), 6.77(d, 1, ArH), 6.98(d, 1, ArH), 8.0(t, 1, NH), 8.07(s, 1, CHO), 8.22(br d, 1, NH)。

(c). 9-異丁基-8-甲氧基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉

將甲磺酸(4毫升)和五氧化二磷(500毫克)的混合物在65℃下加熱20分鐘(變成均勻)。以整部分添加實例37b之產物(600毫克)。在65℃下攪拌1時之後，將反應混合物倒進冰水中並用固體Na₂CO₃中和，將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機層乾燥(MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。將POCl₃(2.5毫升)加至殘餘物在乙腈(10毫升)中的溶液。將混合物在80℃下攪拌45分鐘，倒進冰水中並用固體Na₂CO₃中和。將混合物用乙酸乙酯萃取。藉由層析法在矽凝膠上以二氯甲烷/丙酮[1：1(v/v)]作為溶析液純化殘餘物。

產量：200毫克。TLC R_f=0.45(二氯甲烷/丙酮1：1)；Mp：92-95℃；¹H-NMR(DMSO-d₆)δ 0.85(d, 6H, 2 x CH₃), 1.88(m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.42(d, 2H, -CH₂CH(CH₃)₂), 3.0(t,

2H, C(6)H₂), 3.78(s, 3H, OCH₃), 4.13(t, 2H, C(5)H₂), 6.92, 7.21, 7.32, 7.63(4xs, 4, ArH)。

(d). 1,3-二溴-9-異丁基-8-甲氧基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉

將 Br₂(90微升)在乙酸(2毫升)中之溶液加至實例37c之產物(200毫克)和乙酸鈉(700毫克)在乙酸(4毫升)中的混合物。此溶液的最後部份以可控制之方式加至當量點(以質譜+TLC追蹤)。將反應混合物用水稀釋。加入一些 Na₂S₂O₃以中和小過量之 Br₂。將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機層用水洗滌, (MgSO₄), 過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上(庚烷/乙酸乙酯作為溶析液)純化殘餘物。

產量: 210毫克。MS-ESI: [M+H]⁺=413.1/145.3/417.1; TLC R_f=0.6(庚烷/乙酸乙酯 1:1); Mp: 99-101°C; ¹H-NMR (CDCl₃)δ 0.92(d, 6H, 2 x CH₃), 1.93(m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.52(d, 2H, -CH₂CH(CH₃)₂), 3.05(t, 2H, C(6)H₂), 3.82(s, 3H, OCH₃), 4.13(t, 2H, C(5)H₂), 6.71(s, 1H, ArH7), 7.91(s, 1H, ArH10)。

(e). 1-溴-9-異丁基-8-甲氧基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

在-40°C下將 n-BuLi 溶液(0.35毫升, 在庚烷中之 1.6 M)加至實例37d之產物(210毫克)在無水 THF(3毫升)中的懸浮液。在-40°C下攪拌10分鐘之後, 將反應混合物倒在 CO₂ 粒

上。將混合物攪拌15分鐘且在真空中於35℃濃縮。將N-甲基-第三-丁胺(0.15毫升)和TBTU(0.25克)加至殘餘物在DMF(3毫升)和N-乙基嗎福啉(0.12毫升)中的溶液。在室溫下攪拌2小時之後，將反應混合物倒進NH₄Cl水溶液(5%)中。將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機層乾燥(MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以甲苯/乙酸乙酯[3:1(v/v)]作為溶析液純化殘餘物。將具有產物的部分合併且在真空中濃縮。殘餘物與冷庚烷一起研磨。

產量：120毫克。MS-ESI：[M+H]⁺=448.3/450.3；TLC R_f=0.44(甲苯/乙酸乙酯3:1)；Mp：160-161℃；¹H-NMR(CDCl₃)δ 0.92(d, 6H, 2 x CH₃), 1.5(s, 6H, 第三-丁基), 1.95(m, 1H, -CH(CH₃)₂), 2.52(d, 2H, CH₂), 3.03(t, 2H, C(6)H₂), 3.2(s, 3H, NCH₃), 3.83(s, 3H, OCH₃), 4.38(t, 2H, C(5)H₂), 6.72(s, 1H, ArH7), 7.98(s, 1H, ArH10)。

(f). 9-異丁基-8-甲氧基-1-噁唑-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

將實例37e之產物(40毫克)、2-(三丁基錫烷基)噁唑(150毫克)和Pd(PPh₃)₄(20毫克)在脫氣甲苯(2毫升)中的混合物在110℃下攪拌4小時。將反應混合物在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以甲苯/乙酸乙酯[3:1(v/v)]作為溶析液純化殘餘物。將具有產物的部分合併，在真空中濃縮。殘餘物與庚烷一起研磨以在真空中乾燥之後(50℃)產生白色固體。

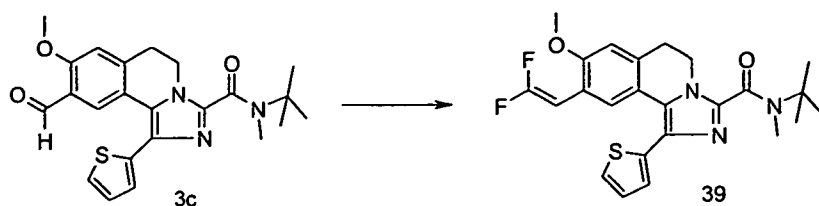
產 量 : 35 毫 克 。 MS-ESI : $[M+H]^+ = 437.5$; TLC $R_f = 0.25$ (甲 苯 / 乙 酸 乙 酯 3 : 1) ; Mp : 147-148°C ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.9(d, 6H, 2 x CH₃), 1.48(s, 9H, 第三 - 丁 基), 1.9(m, 1H, -CH), 3.05(s+t, 3H, -NCH₃+C(6)H₂), 3.83(s, 3H, OCH₃), 4.2(t, 2H, C(5)H₂), 7.0(s, 1, H7), 7.37(s, 1, H10), 8.15(s, 1, H-噁 唑), 8.6(s, 1, H-噁 唑); hFSHRago(CHO luc) EC₅₀=380 nM。

實 例 38

9-異 丁 基 -8-甲 氧 基 -1-噁 唑 -5-基 -5,6-二 氫 -咪 唑 並 [5,1-a] 異 喹 啉 -3-甲 酸 第三 - 丁 基 -甲 基 -醯 胺

根 據 實 例 37f中 所 述 之 方 法 實 施 實 例 37e之 產 物 (50毫 克)與 5-(三 丁 基 錫 烷 基)噁 唑 (150毫 克)之 偶 合 。

產 量 : 35 毫 克 。 MS-ESI : $[M+H]^+ = 453.5$; TLC $R_f = 0.3$ (甲 苯 / 乙 酸 乙 酯 3 : 1) ; Mp : 144-145°C ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.8(d, 6H, 2×CH₃), 1.5(s, 9H, 第三 - 丁 基), 1.78(m, 1H, -CH), 2.30(d, 2, CH₂Ar), 3.05(t 和 s, 3H, C(6)H₂+N-CH₃), 3.83(s, 3H, OCH₃), 4.17(t, 2H, C(5)H₂), 7.0(s 1, H7), 7.32(s, 1, H10), 8.05和 9.1(2x s, 2, H-噁 唑) ; hFSHRago(CHO luc) EC₅₀=13 nM。

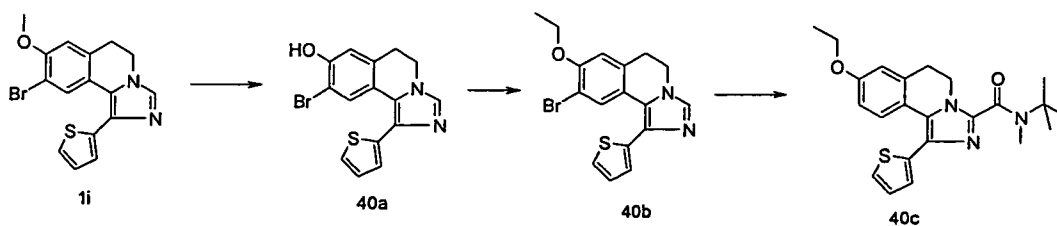


實例 39

9-(2,2-二氟-乙烯基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

在 -40°C 下將 N-BuLi (240 微升，在己烷中之 1.6 M) 逐滴加至二異丙胺 (60 微升) 在新蒸餾 THF (3 毫升) 中的溶液。將混合物在 -60°C 下攪拌 10 分鐘。添加 (二氟甲基) 二苯基氧化磷 (90 毫克) 在 THF (1 毫升) 中的溶液。將混合物在 -40°C 下攪拌另 15 分鐘。添加實例 3c 之產物 (130 毫克) 在 THF (1 毫升) 中的溶液和將反應混合物在 70°C 下攪拌 1.5 小時。在室溫下，添加 NH_4Cl 水溶液 (5%)。將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機層乾燥 (MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以甲苯/乙酸乙酯 [3 : 1 (v/v)] 作為溶析液純化殘餘物。將具有產物的部分合併，在真空中濃縮。剩下的殘餘物與冷庚烷一起研磨以在真空中乾燥之後 (50°C) 產生白色固體。

產量：65 毫克。LC/MS-ESI：[$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$ =458.3；TLC R_f =0.62 (甲苯/乙酸乙酯 1 : 1)；Mp：154-155 $^{\circ}\text{C}$ ； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.53 (s, 9H, 第三-丁基), 3.06 (t, 2H, C(6) H_2), 3.25 (s, 3H, NCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 4.4 (t, 2H, C(5) H_2), 5.55 (dd, 1H, $-\text{CH}=\text{CF}_2$), 6.77 (s, 1H, ArH7), 7.82 (s, 1H, ArH10), 7.07, 7.30, 7.34 (3xm, 3, 噻吩)；hFSHRago (CHO luc) EC_{50} =22 nM。



實例 40

8-乙氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

(a). 9-溴-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-8-醇

將三溴化硼(2.0毫升)逐滴加至實例 1i 之產物(1.2克)在二氯甲烷(40毫升)中的冷溶液(-60℃)。將反應混合物轉移至冷甲醇(-50℃; 60毫升)。將混合物加熱至室溫及在真空中濃縮。加水(40毫升)。將混合物用飽和 NaHCO_3 溶液中和並攪拌 30 分鐘。藉由過濾收集固體並在真空中乾燥(50℃)。

產量：1.15 克。MS-ESI： $[\text{M}+\text{H}]^+=347.0/349.0$ ；TLC $R_f=0.10$ (甲苯/乙酸乙酯 1:1)

(b). 9-溴-8-乙氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉

將實例 40a 之產物(1.45克)、氫化鈉(在油中之 60% 分散液; 250 毫克)、碘乙烷(0.5 毫升)在 DMF(10 毫升)中的混合物在 55℃ 下攪拌 1 小時。在室溫下，添加水及飽和 NH_4Cl 溶液。將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機層用水洗滌，乾燥(MgSO_4)，過濾和在真空中濃縮。將殘餘物用庚烷/異丙醚

處理。藉由過濾收集固體並在真空中乾燥(50℃)。

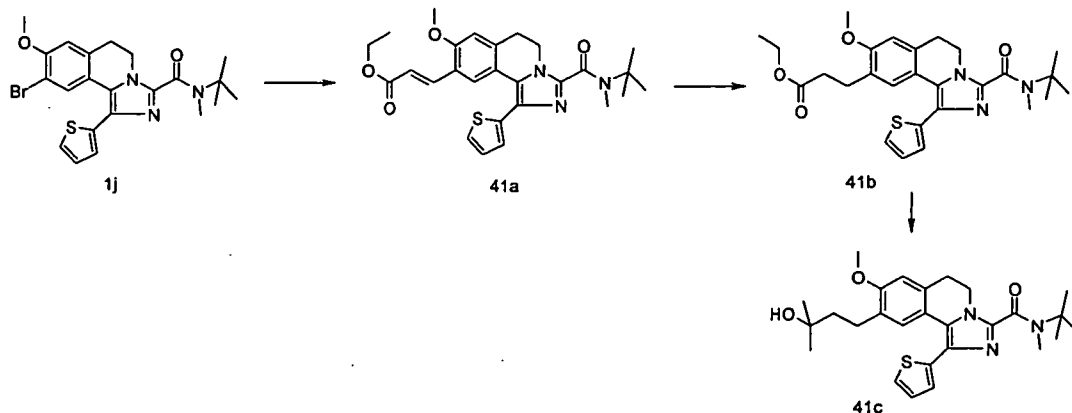
產量：1.3克。MS-ESI： $[M+H]^+=375.1/377.0$ ；TLC $R_f=0.55$ (甲苯/丙酮1:1)；Mp：159-160℃； 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 1.38(t, 3H, CH₃), 3.02(t, 2H, C(6)H₂), 4.15(m, 5H, C(5)H₂+OCH₂-), 7.12, 7.28和7.55(3x m, 3H, 嚟吩), 7.28(s, 1, H7), 7.78(s, 1, H10), 7.86(s, 1, H3)

(c). 8-乙氧基-1-嚟吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

在-60℃下將苯基鋰之溶液(500微升在丁醚中之20% w/w)加至實例40b之產物(360毫克)在無水THF中(6毫升)的溶液。在-60℃下攪拌10分鐘之後，將反應混合物倒在CO₂粒上。將反應混合物在室溫、N₂下攪拌10分鐘。將反應混合物在真空中濃縮。將N-甲基-第三-丁胺(300微升)、N-乙基嗎福啉(300微升)、1-羥基苯并三唑(40毫克)和TBTU(500毫克)加至殘餘物在無水DMF(5毫升)中的溶液。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物倒進NH₄Cl水溶液中並用乙酸乙酯萃取二次。將合併之有機層用水、鹽水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以庚烷/乙酸乙酯[1:1(v/v)]作為溶析液純化殘餘物。

產量：15毫克。MS-ESI： $[M+H]^+=410.3$ ；TLC $R_f=0.58$ (庚烷/乙酸乙酯1:1)；Mp：111-112℃； 1H -NMR(CDCl₃) δ 1.4(t, 3H, -CH₃), 1.52(s, 9H, 第三-丁基), 3.04(t, 2H, C(6)H₂), 3.25(s, 3H, NCH₃), 4.05(q, 2H, -OCH₂),

4.38(t, 2H, C(5)H₂), 6.70(dd, 1, H₉), 6.79(d, 1, H₇), 7.64(d, 1, H₁₀), 7.07, 7.29 和 7.33(3x m, 3, 噻吩);
hFSHRago(CHO luc) EC₅₀=417 nM。



實例 41

9-(3-羥基-3-甲基-丁基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

(a). (E)-3-[3-(第三-丁基-甲基-胺甲醯基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-9-基]-丙烯酸乙基酯

將實例 1j 之產物 (145 毫克)、(E)-3-三丁基 stannanyl 丙烯酸乙基酯 (230 微升) 和 Pd(PPh₃)₄ (80 毫克) 在脫氣甲苯 (3 毫升) 中的混合物攪拌且以微波在 140℃ 下加熱 1 小時。將反應混合物用乙酸乙酯和 5% NH₄Cl 水溶液稀釋。將所得混合物通過 Celite。將有機層用鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上 (甲苯/乙酸乙酯作為溶析液) 純化殘餘物。將具有產物的部分合併，在真空中濃縮。剩下的殘餘物與庚烷一起研磨以在真空中乾燥之。

後 (50℃) 產生白色固體。

產量：70 毫克。LC/MS-ESI： $[M+H]^+=494.2$ ；TLC $R_f=0.66$ (甲苯/乙酸乙酯 1:1)；Mp：125-129℃； 1H -NMR($CDCl_3$) δ 1.33(t, 3H, $-OCH_2CH_3$), 1.52(s, 9H, 第三-丁基), 3.08(t, 2H, $C(6)H_2$), 3.25(s, 3H, NCH_3), 3.91(s, 3H, OCH_3), 4.22(q, 2H, $-OCH_2$), 4.4(t, 2H, $C(5)H_2$), 6.22(d, 1H, $CH=CH$), 6.82(s, 1H, ArH7), 7.1, 7.32, 7.38(m, 3H, 噻吩), 7.89(s, 1H, ArH10), 7.82(d, 1H, $CH=CH$)。

(b). 3-[3-(第三-丁基-甲基-胺甲醯基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-9-基]-丙酸乙基酯

在 Parr 裝置中在壓力 (30 psi) 下利用 Pd/C (10%；500 毫克) 氫化實例 41a 之產物 (400 毫克) 在乙酸乙酯 (20 毫升) 和乙醇 (10 毫升) 中的混合物。72 小時之後，利用 Celite 過濾反應混合物。在真空中濃縮濾液。藉由層析法在矽凝膠上以甲苯/乙酸乙酯 [1:1(v/v)] 作為溶析液純化殘餘物。將具有產物的部分合併且在真空中濃縮。剩下的殘餘物與庚烷/異丙醚一起研磨以在真空中乾燥之後 (50℃) 產生白色固體。

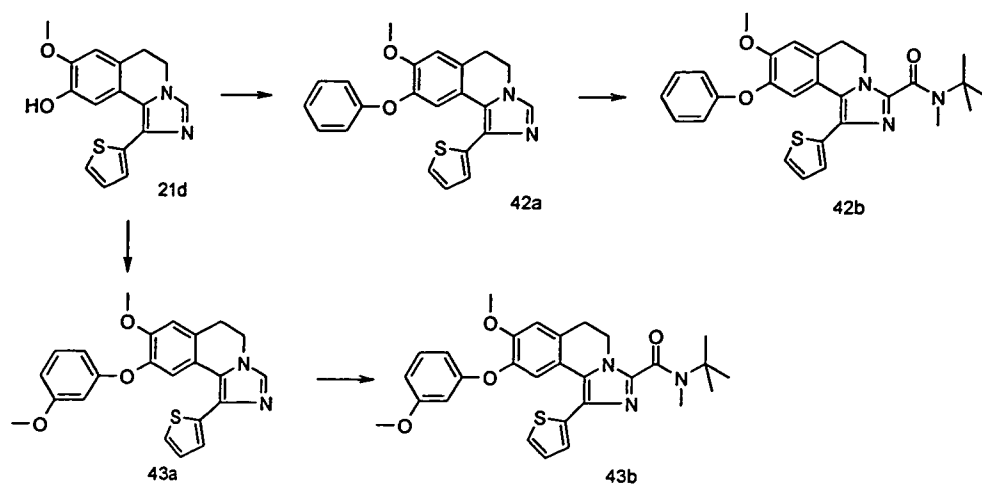
產量：170 毫克。LC/MS-ESI： $[M+H]^+=496.2$ ；TLC $R_f=0.60$ (甲苯/乙酸乙酯 1:1)；Mp：78-80℃； 1H -NMR($CDCl_3$) δ 1.22(t, 3H, $-OCH_2CH_3$), 1.52(s, 9H, 第三-丁基), 2.5, 2.8(2 x t, 4H, CH_2-CH_2), 3.05(t, 2H, $C(6)H_2$), 3.25(s, 3H, NCH_3), 3.85(s, 3H, OCH_3), 4.10(q, 2H, OCH_2), 4.38(t,

2H, C(5)H₂), 6.72(s, 1H, ArH7), 7.08(m 1H, 噻吩), 7.32(m, 2H, 噻吩), 7.52(s, 1H, ArH10)。

(c). 9-(3-羥基-3-甲基-丁基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

將甲基氯化鎂在 THF 中的溶液 (200 微升 3M) 加至實例 41b 之產物 (110 毫克) 在無水 THF (4 毫升) 中的溶液。反應的進展以 TLC 監測。在室溫下攪拌 1 小時之後，將反應混合物倒進飽和 NH₄Cl 溶液中並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以甲苯/乙酸乙酯 [1 : 1(v/v)] 作為溶析液純化殘餘物。將具有產物的部分合併且在真空中濃縮。剩下的殘餘物與乙醚/異丙醚 [1 : 3(v/v)] 一起研磨以產生白色固體。

產量：45 毫克。MS-ESI：[M+H]⁺=482.5；TLC R_f=0.40(甲苯/乙酸乙酯 1 : 1)；Mp：140-143 °C；¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.22(s, 6H, CH₃), 1.52(s, 9H, tBu), 1.63(m, 2H, -CH₂), 2.58(m, 2H, CH₂), 3.05(t, 2H, C(6)H₂), 3.25(s, 3H, NCH₃), 3.85(s, 3H, OCH₃), 4.4(t, 2H, C(5)H₂), 6.72(s, 1H, ArH7), 7.5(s, 1H, ArH10), 7.07(m, 1H, 噻吩), 7.32(m, 2H, 噻吩)；hFSHRago(CHO luc) EC₅₀=191 nM。



實例 42

8-甲氧基-9-苯氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

(a). 8-甲氧基-9-苯氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉

將實例 21d 之產物 (250 毫克)、苯基硼酸 (190 毫克)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (150 毫克)、吡啶 (400 微升) 和分子篩 (3.5 克 4A) 在二氯甲烷 (10 毫升) 中的混合物在室溫下攪拌 48 小時。利用 Celite 過濾反應混合物。將濾液用飽和 NaHCO_3 溶液、飽和 NH_4Cl 溶液和乙酸乙酯稀釋。將此混合物激烈搖動和利用 Celite 過濾。用乙酸乙酯萃取濾液。將有機層乾燥 (MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上純化殘餘物 (二氯甲烷/丙酮作為溶析液)。

產量：190 毫克。MS-ESI： $[\text{M}+\text{H}]^+=375.3$ ；TLC $R_f=0.66$ (二氯甲烷/丙酮 1:1)； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 3.08 (t, 2H, C(6)H₂), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.16 (t, 2H, C(5)H₂), 6.88-8.03 (m, 11H, ArH)。

(b). 8-甲氧基-9-苯氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

在 -40°C 下將 $n\text{-BuLi}$ (0.35 毫升，在庚烷中之 1.6M) 加至實例 42a 之產物 (190 毫克) 在無水 THF (2 毫升) 中的溶液。在 -40°C 下攪拌 10 分鐘之後，將反應混合物倒在 CO_2 粒上。將混合物攪拌 15 分鐘且在真空中於 35°C 濃縮。將 N-甲基-第三-丁胺 (0.1 毫升) 和 TBTU (0.2 克) 加至殘餘物在 DMF (3 毫升) 和 N-乙基嗎福啉 (0.15 毫升) 中的溶液。在室溫下攪拌 2 小時之後，將反應混合物倒進 NH_4Cl 水溶液 (5%) 中並用乙酸乙酯萃取。將有機層乾燥 (MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上 (甲苯 / 乙酸乙酯) 作為溶析液純化殘餘物。將具有產物的部分合併且在真空中濃縮。殘餘物與異丙醚一起研磨。

產量：125 毫克。MS-ESI： $[\text{M}+\text{H}]^+=488.3$ ；TLC $R_f=0.65$ (甲苯 / 乙酸乙酯 1 : 1)；Mp： $122\text{-}126^{\circ}\text{C}$ ； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.48 (s, 9H, 第三-丁基), 3.02 (s, 3H, NCH_3), 3.08 (t, 2H, $\text{C}(6)\text{H}_2$), 3.8 (s, 3H, OCH_3), 4.2 (t, 2H, $\text{C}(5)\text{H}_2$), 6.87 (d, 2, ArH), 7.05 (t, 1, ArH), 7.31 (t, 2, ArH), 6.91, 7.12 和 7.43 (3xm, 3, 噻吩), 7.22 (s, 1, H7), 7.26 (s, 1, H10)；hFSHRago (CHO luc) $\text{EC}_{50}=128\text{ nM}$ 。

實例 43

8-甲氧基-9-(3-甲氧基-苯氧基)-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑

並 [5,1-a] 異喹啉 -3-甲酸第三 -丁基 -甲基 -醯胺

(a). 8-甲氧基 -9-(3-甲氧基 -苯氧基) -1-噻吩 -2-基 -5,6-二氫 -咪唑並 [5,1-a] 異喹啉

根據實例 42a 中所述之方法實施實例 21d 之產物 (144 毫克) 與 3-甲氧基苯基硼酸 (100 微升) 之偶合。

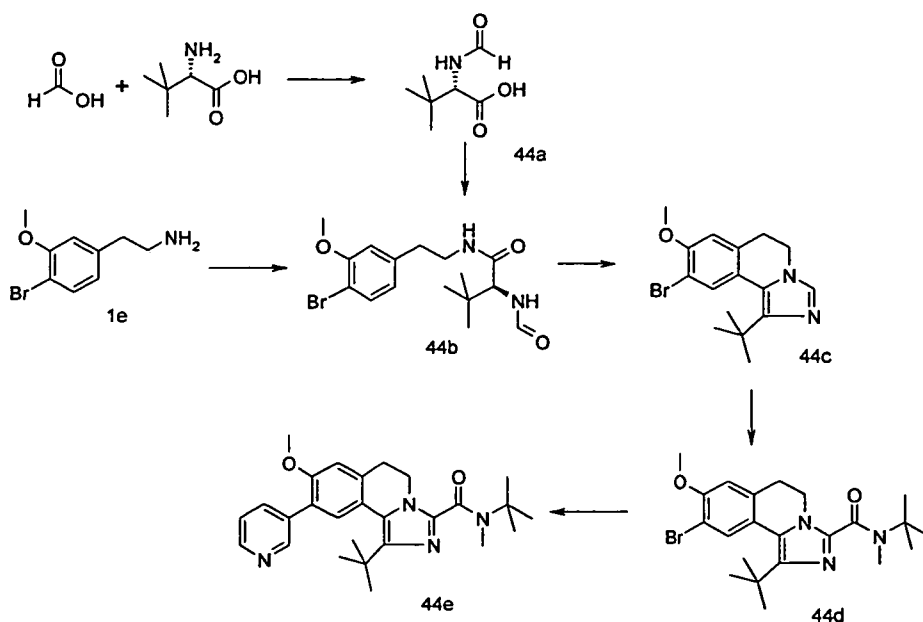
產量：110 毫克。MS-ESI： $[M+H]^+ = 405.1$ ；TLC $R_f = 0.66$ (二氯甲烷 / 丙酮 1 : 1)；Mp：147-150°C； 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 3.05 (t, 2H, C(6)H₂), 3.7, 3.8 (2 x s, 6H, 2 x OCH₃), 4.15 (t, 2H, C(5)H₂), 6.41 (m, 1, ArH), 6.48 (m, 1, ArH), 6.63 (m, 1, ArH), 6.88, 7.08 和 7.38 (3xm, 3, 噻吩) 7.21 (m 和 s, 2, ArH+H7), 7.18 (s, 1, H10), 7.77 (s, 1, H-咪唑並)。

(b). 8-甲氧基 -9-(3-甲氧基 -苯氧基) -1-噻吩 -2-基 -5,6-二氫 -咪唑並 [5,1-a] 異喹啉 -3-甲酸第三 -丁基 -甲基 -醯胺

在 -40°C 下將 n-BuLi 溶液 (0.17 毫升，在庚烷中之 1.6M) 加至實例 43a 之產物 (100 毫克) 在無水 THF (2 毫升) 中的溶液。在 -40°C 下攪拌 10 分鐘之後，將反應混合物倒在 CO₂ 粒上。將混合物攪拌 15 分鐘且在真空中於 35°C 濃縮。將 N-甲基 -第三 -丁胺 (0.1 毫升) 和 TBTU (0.13 克) 加至殘餘物溶解在 DMF (2 毫升) 和 N-乙基嗎福啉 (60 微升) 中的溶液。在室溫下攪拌 2 小時之後，將反應混合物倒進 NH₄Cl 水溶液 (5%) 中並用乙酸乙酯萃取。將有機層乾燥 (MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上純化殘餘物 (甲苯 / 乙酸乙

酯作為溶析液)。將具有產物的部分合併，在真空中濃縮和殘餘物與異丙醚一起研磨。

產量：45毫克。MS-ESI： $[M+H]^+=518.5$ ；TLC $R_f=0.25$ (庚烷/乙酸乙酯1:1)；Mp：123-124℃； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.46(s, 9H, 第三-丁基), 3.02(s, 3H, NCH_3), 3.05(t, 2H, $\text{C}(6)\text{H}_2$), 3.7, 3.8(2 x s, 6H, 2 x OCH_3), 4.2(t, 2H, $\text{C}(5)\text{H}_2$), 6.40, 6.47, 6.64, 和 7.20(4xm, 4, ArH), 7.92, 7.13, 和 7.43 93xm, 3, 噻吩), 7.22和7.27(2xs, H7和H10)；hFSHRago(CHO luc) $\text{EC}_{50}=447$ nM。



實例 44

1-第三-丁基-8-甲氧基-9-吡啶-3-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

(a). (S)-2-甲醯胺基-3,3-二甲基-丁酸

將乙酸酐(18毫升)在二氯甲烷(15毫升)中的溶液逐滴

加至 L-第三-白胺酸 (5 克) 在甲酸 (50 毫升) 中的冷 (0℃) 溶液。
 將反應混合物在 0℃ 下攪拌 1 小時及在室溫下攪拌 3 小時。
 加水 (25 毫升)。將混合物攪拌另 30 分鐘，在真空中濃縮並與甲苯共蒸發二次。剩下的殘餘物與乙醚一起研磨。收集固體並在真空中乾燥 (50℃)。

產量：5.8 克。Mp：217-219℃；¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 0.95(s, 9H, 第三-丁基), 4.12(d, 1H, CH), 8.05(s, 1H, CHO), 8.35(d, 1H, NH), 12.7(br.s, 1H, COOH)。

(b). (S)-N-[2-(4-溴-3-甲氧基-苯基)-乙基]-2-甲醯胺基-3,3-二甲基-丁醯胺

在室溫下將實例 1e 之產物 (4 克)、實例 44a 之產物 (3.11 克)、DIPEA (7.84 毫升) 和 TBTU (6.26 克) 在 NMP (75 毫升) 中的混合物攪拌 2 小時。將反應混合物倒進飽和 NH₄Cl 溶液中並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。將殘餘物溶解在熱丙酮中且加甲苯。冷卻至室溫之後，收集固體，用丙酮洗滌 (在室溫下) 並在真空中乾燥 (50℃)。

產量：2.76 克。LC/MS-ESI：[M+H]⁺=371.2/373.2；¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 0.83(s, 9H, 第三-丁基), 2.7(t, 2H, CH₂), 3.3(m, 2H, CH₂N), 3.82(s, 3H, OCH₃), 4.2(d, 1H, CH), 6.74(dd, 1, ArH), 6.97(d, 1, ArH), 7.43(d, 1, ArH), 8.01(d, 1, CHO), 8.17(t, 1, NH)。

(c). 9-溴-1-第三-丁基-8-甲氧基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉

將五氧化二磷(1.8克)加至甲磺酸(30毫升)。將混合物在80℃下攪拌30分鐘(大部分P₂O₅已溶解)。將實例44b之產物(3.2克)以固體加入。將所得混合物在80℃下攪拌30分鐘。將反應混合物倒在固體NaHCO₃上,用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌,乾燥(MgSO₄),過濾及在真空中濃縮。殘餘物與乙酸乙酯一起研磨並過濾。在真空中濃縮濾液。藉由層析法在矽凝膠上純化殘餘物(甲苯/丙酮作為溶析液)。將POCl₃(5.45毫升)加至殘餘物在乙腈(60毫升)中的溶液(加熱至溶解)。將反應混合物在80℃下攪拌2小時。將反應混合物倒在固體NaHCO₃上,用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌,乾燥(MgSO₄),過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上純化殘餘物(甲苯/丙酮作為溶析液)。將具有產物的部分合併,並在真空中濃縮。將殘餘物從庚烷/乙醚(1:1)結晶過夜。

產量: 1.47克。LC/MS-ESI: [M+H]⁺=335.1/337.1。Mp 156-157℃。NMR (CDCl₃)δ 1.48(s, 9, tBu), 2.97(t, 2, C(6)H₂), 4.03(t, 2, C(5)H₂), 3.92(s, 3, OCH₃), 6.80(s, 1H, H7), 7.42(s, 1H, H10), 7.95(s, 1, H3)。

(d). 9-溴-1-第三-丁基-8-甲氧基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-鹽胺

在0℃下將N-BuLi(在己烷中之1.6 M; 1.23毫升)的溶

液逐滴加至二異丙胺(217毫克)在新蒸餾 THF(4毫升)中的溶液。將混合物在 0℃ 下攪拌 15 分鐘。在 -78℃ 下將新製備 LDA 溶液(2.76 毫升)逐滴加至實例 44c 之產物(300 毫克)在新蒸餾 THF(2 毫升)中的溶液。使混合物加熱至 0℃。在 0℃ 下攪拌 30 分鐘之後，將反應混合物倒在 CO₂ 粒上。將混合物繼續攪拌 15 分鐘。將反應混合物在真空中濃縮。將 N-甲基-第三-丁胺(156 毫克)、N-乙基嗎福啉(309 毫克)、1-羥基苯并三唑(73 毫克)和 TBTU(431 毫克)加至剩下的固體在無水 DMF(6 毫升)中的溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 18 小時。將混合物倒進 NH₄Cl 水溶液中並用乙酸乙酯(80 毫升)萃取。將合併之有機層用水(100 毫升)、鹽水(100 毫升)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以庚烷/乙酸乙酯[1:1(v/v)]作為溶析液純化殘餘物。將包含產物之部分合併且在真空中濃縮。將產物與異丙醚一起研磨。

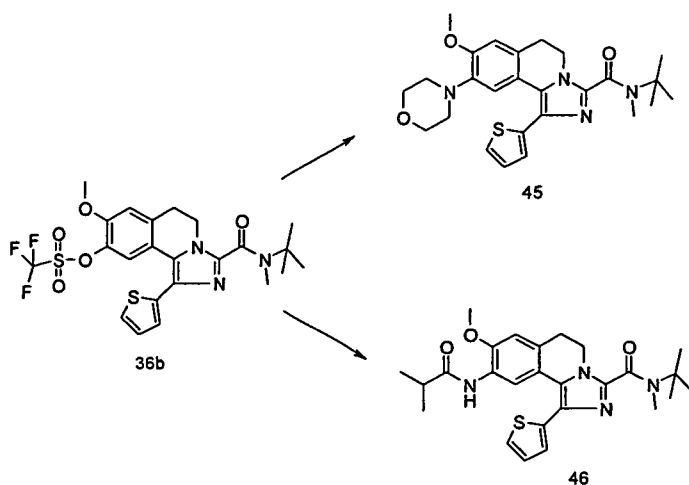
產量：230 毫克。UPLC/MS：[M+H]⁺=448.4/450.4；
¹H-NMR (CDCl₃)δ 1.45 和 1.55(2 x s, 18H, 第三-丁基),
 2.9(t, 2H, C(6)H₂), 3.24(s, 3H, NCH₃), 3.92(s, 3H, OCH₃),
 4.25(t, 2h, C(5)H₂), 6.8(s, 1H, ArH7), 7.91(s, 1H, ArH10)
 。

(e). 1-第三-丁基-8-甲氧基-9-吡啶-3-基-5,6-二氫-咪唑並
 [5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

將實例 44d 之產物(50 毫克)、3-(三丁基錫烷基)-吡啶

(123 毫克) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (25 毫克) 在脫氣甲苯 (2 毫升) 中的混合物在 140°C 下攪拌且以微波加熱 45 分鐘。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋。將有機層用水、鹽水洗滌，乾燥 (MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上純化殘餘物。將具有產物的部分合併，在真空中濃縮。殘餘物與乙醚一起研磨以產生灰白色物質。

產量：21 毫克。UPLC/MS： $[\text{M}+\text{H}]^+=447.6$ ； ^1H -NMR (CDCl_3) δ 1.47 和 1.52 (2 x s, 2 x 9H, 第三-丁基), 2.98 (t, 2H, C(6)H₂), 3.25 (s, 3H, NCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 4.3 (t, 2H, C(5)H₂), 6.9 (s, 1H, ArH7), 7.75 (s, 1H, ArH10), 7.37, 7.88, 8.58 和 8.8 (4 x m, 4, 吡啶)；hFSHRago(CHO luc)EC₅₀ = 33 nM。



實例 45

8-甲氧基-9-嗎福啉-4-基-1-噁吩-2-基-5,6-二氫咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺；三氟-乙酸鹽

將實例 36b 之產物 (100 毫克)、 K_3PO_4 (119 毫克)、

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8 毫克)、2-(二-第三-丁基-膦基)聯苯 (9 毫克)、嗎福啉 (40 微升) 在 DME (1 毫升) 中的混合物在 150°C 下攪拌且以微波加熱 1 小時。在室溫下，將反應混合物過濾及在真空中濃縮。藉由製備型 HPLC (0 $\rightarrow$ 100% 乙腈；具有 TFA) 純化殘餘物。

產量：53 毫克。MS-ESI： $[\text{M}+\text{H}]^+=481.3$ ； ^1H -NMR (CDCl_3) δ 1.52 (s, 9H, 第三-丁基), 2.9 (m, 4, CH_2 -嗎福啉), 3.1 (t, 2H, $\text{C}(6)\text{H}_2$), 3.15 (s, 3H, NCH_3), 3.85 (m, 4H, CH_2 -嗎福啉), 3.9 (s, 3H, OCH_3), 4.39 (t, 2H, $\text{C}(5)\text{H}_2$), 6.79 (s, 1H, ArH7), 7.22 (s, 1H, ArH10), 7.11, 7.38 和 7.42 (3x m, 3, 噻吩)；hFSHRago (CHO luc) $\text{EC}_{50}=113 \text{ nM}$ 。

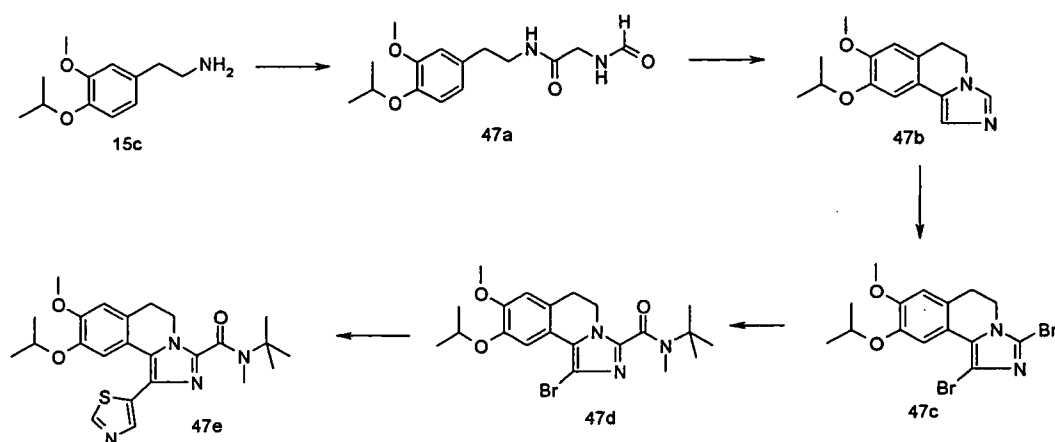
實例 46

9-異丁醯胺基-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並 [5,1-a] 異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺：三氟-乙酸鹽

將實例 36b 之產物 (120 毫克)、異丁醯胺 (38 毫克)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8 毫克)、xantphos (10 毫克)、 Cs_2CO_3 (215 毫克) 在無水二噁烷 (1 毫升) 中的混合物在 150°C 下攪拌且以微波加熱 1 小時。在室溫下，將反應混合物過濾並在真空中濃縮。藉由製備型 HPLC (0 $\rightarrow$ 100% 乙腈；具有 TFA) 純化殘餘物。

產量：50 毫克。MS-ESI： $[\text{M}+\text{H}]^+=481.3$ ； ^1H -NMR (CDCl_3) δ 1.2 (d, 6, isopr.), 1.5 (s, 9H, 第三-丁基), 2.52 (m, 1H, -CH), 3.1 (s+t, 5, $\text{NCH}_3+\text{C}(6)\text{H}_2$), 3.93 (s, 3, OCH_3),

4.38(t, 2, C(5)H₂), 6.8(s, 1H, ArH7), 7.67(s, 1, ArH10),
7.17, 7.47, 7.52(3x m, 3, 噻吩), 8.68(br.s, 1, -NH);
hFSHRago(CHO luc)EC₅₀=148nM。



實例 47

9-異丙氧基-8-甲氧基-1-噻唑-5-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]
異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

(a). 2-甲醯胺基-N-[2-(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)-乙基]-
乙醯胺

在室溫下將甲醯胺基乙酸(3.1克)、實例 15c 之產物
(6.3 克)、N-乙基嗎福啉(4 毫升)、DCC(6.6 克)和 HOBT(4.5
克)在 THF(35 毫升)中的混合物攪拌 4 小時。將反應混合物
用乙醚(30 毫升)稀釋並利用 Celite 過濾。在真空中濃縮濾
液。藉由層析法在矽凝膠上以二氯甲烷/丙酮[3/1→1:
1(v/v)]作為溶析液純化殘餘物。將包含產物之部分合併且
在真空中濃縮。殘餘物與第三-丁基-甲基醚一起研磨。收
集固體並在真空中乾燥(50℃)。

產量：8 克。TLC R_f=0.30(二氯甲烷/丙酮 1:1); Mp:

75-82℃ ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.22(d, 6, 異丙基), 2.65(t, 2H, CH_2), 3.25(t, 2H, CH_2N), 3.68(d, 2H, CH_2), 3.72(s, 3H, OCH_3), 6.67(d, 1, ArH), 6.80(br s, 1, ArH), 6.84(d, 1, ArH), 7.97(t, 1, NH), 8.07(s, 1, CHO), 8.22(br t, 1, NH)。

(b). 9-異丙氧基-8-甲氧基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉

將在 POCl_3 (20 毫升) 中的實例 47a 之產物 (2.0 克) 在 60℃ 下攪拌 2 小時。將反應混合物在真空中濃縮並與甲苯共蒸發。將殘餘物與水一起攪拌 30 分鐘。將水層用 Na_2CO_3 中和並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，乾燥 (MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上純化殘餘物 (二氯甲烷/丙酮作為溶析液)。將包含產物之部分合併且在真空中濃縮。剩下的殘餘物與第三-丁基-甲基醚一起研磨。收集固體並在真空中乾燥 (50℃)。

產量：570 毫克。MS-ESI： $[\text{M}+\text{H}]^+=259.1$ ；TLC $R_f=0.27$ (二氯甲烷/丙酮 1:1)；Mp：146-148℃； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.25(d, 6H, isopr.), 2.92(t, 2H, C(6) H_2), 3.75(s, 3H, OCH_3), 4.1(t, 2H, C(5) H_2), 4.58(m, 1H, CH), 6.92(s, 1H, ArH), 6.18(s, 1, ArH), 7.28(s, 1H, H1(咪唑)), 7.63(s, 1, H3(咪唑))。

(c). 1,3-二溴-9-異丙氧基-8-甲氧基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉

將 Br_2 (180 微升) 在乙酸 (3 毫升) 中的溶液逐滴加至實例

47b之產物(400毫克)和乙酸鈉(1.5克)在乙酸(8毫升)中的溶液。5分鐘之後，將反應混合物倒進水中。添加小量硫代硫酸鈉。將水層用 NaHCO_3 中和並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，乾燥(MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上純化殘餘物(庚烷/丙酮作為溶析液)。將包含產物之部分合併且在真空中濃縮。剩下的殘餘物與第三-丁基-甲基醚一起研磨和收集固體並在真空中乾燥(50°C)。

產量：340毫克。MS-ESI： $[\text{M}+\text{H}]^+=415.1/417.1/418.9$ ；Mp： $156-157^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ 1.28(d, 6H, isopr.), 3.0(t, 2H, C(6) H_2), 3.8(s, 3H, OCH_3), 4.07(t, 2H, C(5) H_2), 4.48(m, 1H, CH), 7.02(s, 1H, ArH7), 7.6(s, 1H, ArH10)。

(d). 1-溴-9-異丙氧基-8-甲氧基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

在 -40°C 下將 $n\text{-BuLi}$ 溶液(0.35毫升，在庚烷中之1.6 M)加至實例47c之產物(100毫克)在無水THF(3毫升)中。在 -40°C 下攪拌10分鐘之後，將反應混合物倒在 CO_2 粒上。將混合物攪拌15分鐘且在真空中於 35°C 濃縮。將N-甲基-第三-丁胺(0.15毫升)和TBTU(0.25克)加至殘餘物在DMF(3毫升)和N-乙基嗎福啉(120微升)中的溶液。在室溫下攪拌2小時之後，將反應混合物倒進 NH_4Cl 水溶液(5%)中並用乙酸乙酯萃取。將有機層乾燥(MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以甲苯/乙酸乙酯[7:3(v/v)]作為

溶析液純化殘餘物。合併具有產物的部分，在真空中濃縮。將殘餘物從冷庚烷磨碎。

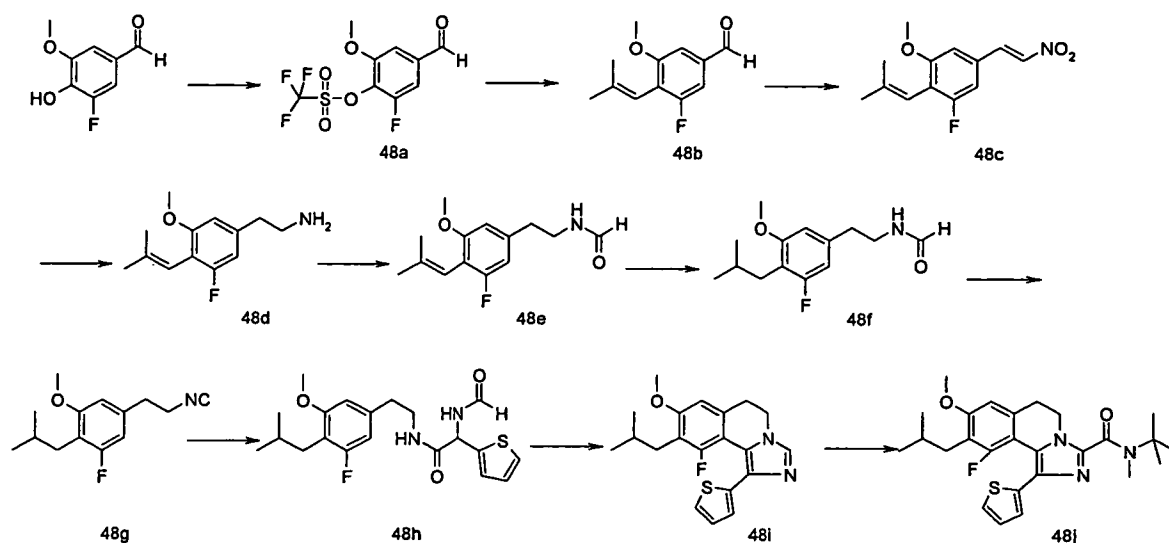
產量：180毫克。MS-ESI： $[M+H]^+=450.3/452.3$ ；TLC $R_f=0.56$ (甲苯/乙酸乙酯 7:3)；Mp：134-135℃； 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 1.3(d, 6H, isopr.), 1.45(s, 9H, 第三-丁基), 2.98(t, 2H, C(6)H₂), 3.02(s, 3H, NCH₃), 3.8(s, 3H, OCH₃), 4.2(t, 2H, C(5)H₂), 4.5(m, 1H, CH), 7.02(s, 1H, ArH7), 7.68(s, 1H, ArH10)。

(e). 9-異丙氧基-8-甲氧基-1-噻唑-5-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-鹽胺

在N₂氛圍下於110℃將實例47d之產物(75毫克)、5-(三丁基錫烷基)噻唑(200微升)和Pd(PPh₃)₄(30毫克)在脫氣無水甲苯(2毫升)中的混合物攪拌2小時。將反應混合物在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以甲苯/丙酮[3:1(v/v)]作為溶析液純化殘餘物。將包含產物之部分合併且在真空中濃縮。剩下的殘餘物與庚烷一起研磨並在真空中乾燥(50℃)。

產量：65毫克。MS-ESI： $[M+H]^+=455.5$ ；TLC $R_f=0.40$ (甲苯/丙酮 3:1)；Mp：112-114℃； 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 1.15(d, 6H, isopr.), 1.52(s, 9H, 第三-丁基), 3.0(t, 2H, C(6)H₂), 3.05(s, 3H, NCH₃), 3.8(s, 3H, OCH₃), 4.18(m, 3H, -CH+C(5)H₂), 7.03, 7.05(2x s, 2, H7+H10), 8.07和9.15(2x s, 2, 噻唑 H)；hFSHRago(CHO luc)EC₅₀=

6 nM。



實例 48

10-氟-9-異丁基-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並
[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

(a). 三氟-甲磺酸 2-氟-4-甲基-6-甲氧基-苯基酯

在 -20°C 下將三氟甲磺酸酐 (1.2 毫升) 逐滴加至 3-氟-4-
羥基-5-甲氧基苯甲醛 (1 克) 和吡啶 (1.5 毫升) 在二氯甲烷 (10
毫升) 中的溶液。攪拌之後 15 分鐘，將反應混合物倒在冰
上並用 HCl 水溶液 (2N) 酸化。將水層用乙酸乙酯萃取和將
有機層用水、鹽水洗滌，乾燥 (MgSO_4)，過濾及在真空中
濃縮。

產量：1.8 克。TLC $R_f=0.45$ (庚烷/乙酸乙酯 1:1)；Mp
： $56-57^{\circ}\text{C}$ ； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4.03 (s, 3H OCH_3), 7.38 (m,
2H, ArH), 9.95 (s, 1H, CHO)。

(b). 3-氟-5-甲氧基-4-(2-甲基-甲氧基)-苯甲醛

藉由用 N_2 沖洗將實例 48a 之產物 (1.6 克)、實例 18a (1.6 克)、 K_2CO_3 (1 克) 在 DME 中 (20 毫升) 和水 (4 毫升) 的混合物脫氣 5 分鐘。添加 $Pd(PPh_3)_4$ (100 毫克)。將反應混合物在 N_2 下於 $90^\circ C$ 加熱 6 小時。在室溫下，將混合物用乙酸乙酯稀釋。將有機層用鹽水洗滌，乾燥 ($MgSO_4$)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上純化殘餘物 (庚烷 / 乙酸乙酯作為溶析液)。

產量：1.1 克。LC/MS-ESI： $[M+H]^+ = 209.1$ ；TLC $R_f = 0.60$ (庚烷 / 乙酸乙酯 1 : 1)； 1H -NMR ($CDCl_3$) δ 1.63, 1.97 (2 x d, 6H, 伸異丁基), 3.9 (s, 3H, OCH_3), 5.96 (br s, 1H, =CH), 7.2 (m, 2H, ArH), 9.91 (s, 1H, CHO)。

(c). 1-氟-3-甲氧基-2-(2-甲基-甲氧基)-5-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯

將實例 48b 之產物 (1.1 克)、乙酸鉍 (2.5 克) 和硝基甲烷 (3 毫升) 在乙酸 (25 毫升) 中的混合物在 $85^\circ C$ 下加熱 5 小時。在室溫下，加水 (30 毫升) 且在攪拌 15 分鐘之後收集固體和在真空中乾燥。

產量：1.1 克。LC/MS-ESI： $[M+H]^+ = 252.1$ ；TLC $R_f = 0.62$ (庚烷 / 乙酸乙酯 1 : 1)；Mp：131-133 $^\circ C$ ； 1H -NMR ($CDCl_3$) δ 1.65, 1.98 (2x dd, 6H, 伸異丁基), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 5.93 (br s, 1H, =CH), 6.79 (br s, 1, ArH), 6.93 (dd, 1, ArH), 7.56 和 7.92 (2x dd, 2, $CH=CHNO_2$)。

(d). 2-[3-氟-5-甲氧基-4-(2-甲基-丙烯基)-苯基]-乙基胺

將實例 48c 之產物 (1.1 克) 在 THF 中 (15 毫升) 的溶液逐滴加至 LiAlH_4 (920 毫克) 在 THF/乙醚 (40 毫升 ; 1 : 1 (v/v)) 中的懸浮液。在 75℃ 下攪拌 1 小時之後，將反應混合物以逐滴加水 (1 毫升)、NaOH 水溶液 (1 毫升 4N) 和水 (3 毫升) 停止反應。利用 Celite 過濾所得懸浮液，在真空中濃縮。將殘餘物溶解在乙醚中，乾燥 (MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。

產量 : 1.05 克。LC/MS-ESI : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 224.2$; ^1H -NMR (CDCl_3) δ 1.62 和 1.95 (2 x dd, 6H, 伸異丁基), 2.72 (t, 2H, CH_2), 3.0 (t, 2H, CH_2N), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 5.9 (s, 1H, CH), 6.50 (br s, 1, ArH), 6.55 (dd, 1, ArH)。

(e). N-{2-[3-氟-5-甲氧基-4-(2-甲基-甲氧基)-苯基]-乙基}-甲醯胺

將實例 48d 之產物 (1.05 克) 在乙基甲酸酯 (20 毫升) 中在 80℃ 下加熱 5 小時，在真空中濃縮和藉由層析法在矽凝膠上純化殘餘物 (庚烷/丙酮作為溶析液)。

產量 : 720 毫克。LC/MS-ESI : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 252.1$; TLC $R_f = 0.45$ (庚烷/丙酮 1 : 1) ; Mp : 81-83℃ ; ^1H -NMR (CDCl_3) δ 1.62, 1.95 (dd, 6H, 2 x CH_3), 2.82 (t, 2H, CH_2), 3.58 (t, 2H, CH_2N), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 5.6 (br.s., 1H, NH), 5.9 (s, 1H, =CH), 6.50 (br s, 1, ArH), 6.55 (dd, 1, ArH), 8.17 (s, 1H, CHO)。

(f). N-[2-(3-氟-4-異丁基-5-甲氧基-苯基)-乙基]-甲醯胺

將實例 48e 之產物 (720 毫克) 在乙酸乙酯 (30 毫升) 中的溶液在 Pd/C (10% ; 100 毫克) 存在下氫化。16 小時之後，過濾觸媒。在真空中濃縮濾液。將殘餘物用庚烷處理以產生白色結晶物質。

產量：640 毫克。LC/MS-ESI : $[M+H]^+ = 254.2$; TLC $R_f = 0.43$ (庚烷/丙酮 1 : 1) ; Mp : 78-79°C ; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 0.88(d, 6H, 異丁基), 1.87(m, 1H, -CH), 2.45(dd, 2H, -CH₂, 異丁基), 2.8(t, 2H, ArCH₂), 3.58(q, 2H, CH₂N), 3.8(s, 3H, OCH₃), 5.5(br.s, 1H, NH), 6.47(br s, 1, ArH), 6.51(dd, 1, ArH), 8.16(s, 1H, CHO)。

(g). 1-氟-2-異丁基-5-(2-異氰基-乙基)-3-甲氧基-苯

在 -20°C 下將 POCl₃ (0.28 毫升) 在 THF 中 (3 毫升) 的溶液逐滴加至實例 48f 之產物 (620 毫克) 和 Et₃N (2 毫升) 在 THF 中 (6 毫升) 的溶液。在 -20°C 下攪拌 1 小時之後，加水。將混合物繼續攪拌 1.5 小時。將混合物用乙醚萃取。將有機層乾燥 (MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以庚烷/乙酸乙酯 [1 : 1(v/v)] 作為溶析液純化殘餘物。

產量：530 毫克。TLC $R_f = 0.75$ (庚烷/丙酮 1 : 1) ; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 0.82(d, 6H, 異丁基), 1.8(m, 1H, -CH), 2.41(dd, 2H, -CH₂), 2.88(t, 2H, CH₂), 3.54(t, 2H, CH₂N), 3.75(s, 3H, OCH₃), 6.45(m, 2H, ArH)。

(h). N-[2-(3-氟-4-異丁基-5-甲氧基-苯基)-乙基]-2-甲醯胺
基-2-噻吩-2-基-乙醯胺

將實例 48g 之產物 (530 毫克)、噻吩-2-甲醛 (253 毫克) 和乙酸鉍 (300 毫克) 在甲醇 (5 毫升) 中的混合物回流 6 小時。在室溫下，將反應混合物倒進水中。將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，乾燥 (MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以庚烷/丙酮 [1 : 1(v/v)] 作為溶析液純化殘餘物。將具有產物的部分合併且在真空中濃縮。將殘餘物用庚烷/異丙醚處理以產生白色結晶產物。

產量：470 毫克。LC/MS-ESI：[M+H]⁺=393.2；TLC R_f =0.43 (庚烷/丙酮 1 : 1)；Mp：131-132 °C、¹H-NMR (DMSO- d_6) δ 0.83(d, 6H, 2 x CH₃), 1.8(q, 1H, -CH), 2.4(d, 2H, CH₂), 2.7(t, 2H, CH₂), 3.3(m, 2H, CH₂N), 3.73(s, 3H, OCH₃), 5.72(d, 1H, CH), 6.58(d, 1, ArH), 6.63(br s, 1, ArH), 6.93(m, 2, 噻吩), 7.41(m, 1, 噻吩), 8.02(br s, 1, CHO), 8.47(t, 1, NH), 8.86(d, 1, NH)。

(i). 10-氟-9-異丁基-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉

將甲磺酸 (10 毫升) 和 P₂O₅ (1.5 克) 的溶液在 75 °C 下加熱 30 分鐘。添加實例 48h 之產物 (400 毫克)。將混合物在 75 °C 下攪拌 1 小時。將反應混合物倒在 NaHCO₃ (30 克) 在水 (30 毫

升)中的混合物上。將混合物攪拌5分鐘，進一步用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用NaOH(2N)水溶液、水、鹽水洗滌一次，乾燥(MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上純化殘餘物(庚烷/丙酮作為溶析液)。將具有產物的部分合併，在真空中濃縮。將殘餘物用冷乙醚處理以產生白色結晶產物。

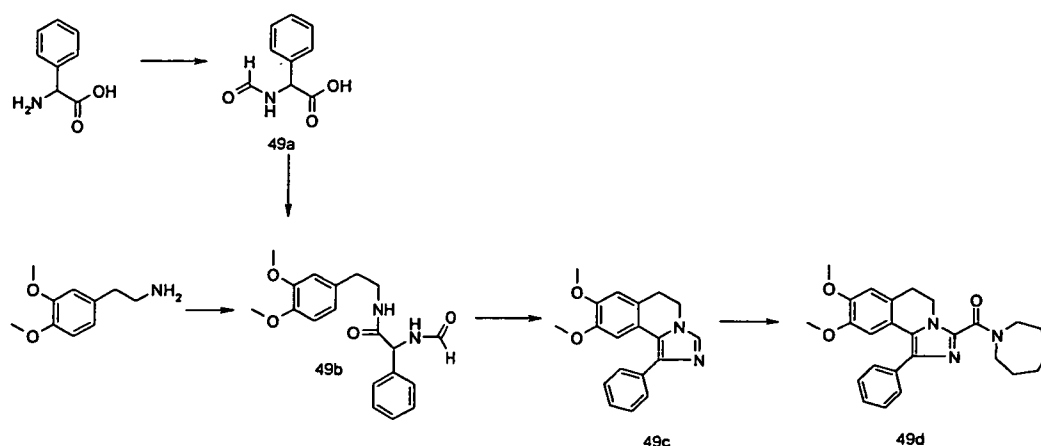
產量：280毫克。LC/MS： $[M+H]^+=357.0$ ；TLC $R_f=0.32$ (庚烷/丙酮1:1)；Mp：148-149℃；¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.85(d, 6H, 異丁基), 1.8(m, 1H, CH-異丁基), 2.4(d, 2, CH₂-異丁基), 3.02(t, 2H, C(6)H₂), 3.85(s, 3H, OCH₃), 4.1(t, 2H, C(5)H₂), 6.8, 6.99, 7.4(m, 3H, 噻吩), 6.95(s, 1H, ArH7), 7.83(s, 1, H3 咪唑)。

(j) 10-氟-9-異丁基-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-鹽胺

在-40℃下將n-BuLi溶液(0.5毫升，在庚烷中之1.6 M)加至實例48i之產物(250毫克)在無水THF(3毫升)中的懸浮液。在-40℃下攪拌10分鐘之後，將反應混合物倒在CO₂粒上。將混合物攪拌15分鐘且在真空中於35℃濃縮。將N-甲基-第三-丁胺(0.2毫升)和TBTU(0.35克)加至殘餘物在DMF(2毫升)和N-乙基嗎福啉(0.2毫升)中的溶液。在室溫下攪拌2小時之後，將反應混合物倒進NH₄Cl水溶液(5%)中並用乙酸乙酯萃取。將有機層乾燥(MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上以庚烷/丙酮[1:1(v/v)]

作為溶析液純化殘餘物。將具有產物之部分合併及在真空中濃縮。殘餘物從庚烷/10%異丙醚磨碎並在真空中乾燥(50℃)。

產量：170毫克。LC/MS-ESI： $[M+H]^+=470.2$ ；TLC $R_f=0.60$ (庚烷/丙酮1:1)；Mp：141-142℃； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.85(d, 6, 異丁基), 1.48(s, 9H, 第三-丁基), 1.8(m, 1H, -CH-異丁基), 2.4(d, 2H, CH₂-異丁基), 3.03(t, 2H, C(6)H₂), 3.08(s, 3H, NCH₃), 3.86(s, 3H, OCH₃), 4.15(t, 2H, C(5)H₂), 6.85(m, 1, H7), 6.98(m, 2, 噻吩), 7.43(m, 1, 噻吩)；hFSHRago(CHO luc) $EC_{50}=7$ nM。



實例 49

氮唑-1-基-(8,9-二甲氧基-1-苯基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-基)-甲酮；鹽酸鹽

(a). 甲醯胺基-苯基-乙酸

將乙酸酐(7毫升)、甲酸(20毫升)和苯基甘胺酸(1.8克)的混合物在60℃下攪拌4小時。在室溫下，加水(25毫升)

。將混合物在室溫下攪拌30分鐘。將混合物在真空中濃縮。從沸水(10毫升)將殘餘物結晶。收集固體並在真空中乾燥(50℃)。

產量：1.1克。Mp：173-178℃；¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 5.4(d, 1H, CH), 7.4(m, 5H, ArH), 8.05(s, 1H, CHO), 8.9(d, 1H, NH), 13.0(br.s, 1H, COOH)。

(b). N-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基]-2-甲醯胺基-2-苯基-乙醯胺

將實例49a之產物(0.9克)、2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙胺(0.9克)、TBTU(1.8克)和DIPEA(0.9毫升)在DMF(10毫升)中的混合物在室溫下攪拌16小時。將反應混合物倒進水中並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。將殘餘物用第三-丁基-甲基醚/庚烷(v/v 1:1)處理。收集固體並在真空中乾燥(50℃)。

產量：1.25克。TLC R_f=0.65(二氯甲烷/丙酮1:1)；Mp：136-137℃；NMR (CDCl₃) δ 2.65(m, 2, CH₂), 3.40和3.55(2 x m, 2, CH₂), 5.40(d, 1, CH), 8.20(s, 1, CHO), 5.65(br t, 1, NH), 7.08(bd, 1, NH), 6.49(dd, 1, ArH), 6.58(d, 1, ArH), 6.72(d, 1, ArH), 7.32(m, 5, 苯基)。

(c). 8,9-二甲氧基-1-苯基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉

將甲磺酸(6毫升)和P₂O₅(900毫克)的溶液在75℃下加熱30分鐘。添加實例49b之產物(1.0克)。將混合物在75℃

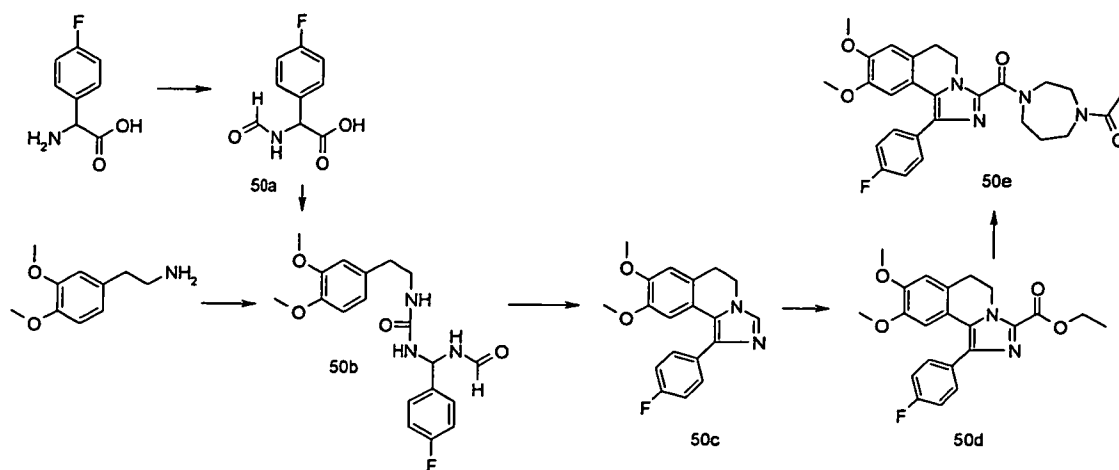
下攪拌1小時。將反應混合物倒在 NaHCO_3 /水上。將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機層用 NaOH 水溶液(2M)、水、鹽水洗滌，乾燥(MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。殘餘物與第三-丁基-甲基醚/庚烷一起研磨。

產量：0.75克。MS-ESI： $[\text{M}+\text{H}]^+=307.4$ ；TLC $R_f=0.37$ (庚烷/丙酮1:1)；Mp：130-133 $^{\circ}\text{C}$ ； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.02(t, 2H, C(6) H_2), 3.58, 3.9(2 x s, 6H, 2 x OCH_3), 4.17(t, 2H, C(5) H_2), 6.75(s, 1, H7), 7.12(s, 1, H10), 7.56(s, 1, H3 咪唑基), 7.31(m, 1, ArH), 7.40(m, 2, ArH), 7.72(m, 2, ArH)。

(d). 氮唑-1-基-(8,9-二甲氧基-1-苯基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-基)-甲酮；鹽酸鹽

在-40 $^{\circ}\text{C}$ 下將 $n\text{-BuLi}$ 溶液(0.4毫升，在庚烷中之1.6M)加至實例49c之產物(150毫克)在無水THF(4毫升)中的懸浮液。在-40 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌10分鐘之後，將反應混合物倒在 CO_2 粒上。將混合物攪拌15分鐘且在真空中於35 $^{\circ}\text{C}$ 濃縮。將氮唑(0.2毫升)和TBTU(0.25克)加至殘餘物在DMF(3毫升)和 N -乙基嗎福啉(0.1毫升)中的溶液。在室溫下攪拌2小時之後，將反應混合物倒在 NH_4Cl 水溶液(5%)中並用乙酸乙酯萃取。將有機層乾燥(MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上純化殘餘物(甲苯/丙酮作為溶析液)。將殘餘物溶解在乙醚中且用 HCl 溶液(在二噁烷中之2M)處理。

產 量 : 42 毫 克 。 MS-ESI : $[M+H]^+ = 432.4$; TLC $R_f = 0.40$ (庚 烷 / 乙 酸 乙 酯 7 : 3) ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.57 (m, 4H, 氮 吡), 1.78 (m, 4H, 氮 吡), 3.02 (m, 2H, H5), 3.60 (m, 2H, 氮 吡), 3.82 (m, 2H, 氮 吡), 3.42 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.30 (m, 2H, H6), 7.37 (m, 1H, 苯 基), 7.48 (m, 2H, 苯 基), 7.66 (m, 2H, 苯 基) ; hFSHRago (CHO luc) $\text{EC}_{50} = 630 \text{ nM}$ 。



實 例 50

1-{4-[1-(4-氟-苯基)-8,9-二甲氧基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-羰基]-[1,4]二氮吡-1-基}-乙酮 ; 鹽酸鹽

(a). (4-氟苯基)-甲醯胺基乙酸

將 乙 酸 酐 (7 毫 升) 加 至 (4-氟 苯 基) 甘 胺 酸 (1.9 克) 在 甲 酸 (20 毫 升) 中 的 溶 液 。 攪 拌 5 小 時 之 後 , 將 反 應 在 真 空 中 濃 縮 至 10 毫 升 。 加 水 (25 毫 升) 。 另 攪 拌 30 分 鐘 之 後 , 將 反 應 混 合 物 在 真 空 中 濃 縮 。 殘 餘 物 與 水 一 起 研 磨 , 過 濾 , 和 在 真 空 中 乾 燥 , 以 提 供 白 色 結 晶 。

產量：1.7克。Mp：190-203℃；¹H-NMR (DMSO-d₆)δ 5.40(d, 1, CH), 8.97(d, 1, NH), 8.08(s, 1, CHO), 7.22和 7.43(2 x m, 4, Ar(F)H), 13.10(s, 1, COOH)；¹⁹F-NMR(DMSO-d₆)δ -114.97。

(b). N-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-乙基]-2-(4-氟苯基)-2-甲醯胺基乙醯胺

將N-乙基嗎福啉(0.75毫升)和TBTU(1.6克)加至N-甲醯基-4-氟苯基甘胺酸(900毫克)和2,3-二甲氧基苯乙胺(1毫升)在DMF中(5毫升)的混合物。攪拌4小時之後，藉由加水(30毫升)停止反應。用乙酸乙酯萃取產物。將有機層用水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。殘餘物與甲基-第三丁基醚一起研磨並從甲苯再結晶。

產量：1.5克。Mp：147-150℃；NMR (DMSO-d₆)δ 3.68, 3.70(2 x s, 6, OCH₃), 2.61(t, 2, ArCH₂), 3.25(m, 2, CH₂N-), 5.48(d, 1, CH), 6.58, 6.73, 6.78(3x m, 3, ArH), 7.12和7.36(2x m, 4, F-Ar-H), 8.40(t, 1, NH), 8.04(s, 1, CHO), 8.85(d, 1, NH), 8.40(t, 1, NH)。

(c). 1-(4-氟苯基)-8,9-二甲氧基-5,6,-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉

將P₂O₅(150毫克)和三氟甲磺酸(1毫升)的混合物在90℃下加熱30分鐘。添加50b之產物(100毫克)。將反應混合物在90℃下加熱1.5小時。將反應混合物倒進冰水中中和藉

由加入 Na_2CO_3 中和。用乙酸乙酯萃取產物。將有機層乾燥 (MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。將殘餘物用乙醚/異丙醚混合物處理。

產量：55 毫克。Mp：185-188°C；NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.77(s, 1, 咪唑- H_2), 7.65和7.25(2x m, 4, F-Ar-H), 6.96和6.98(2x s, 2, H7和H10), 3.48和3.78(2x s, 6, OCH_3), 3.00(t, 2, H6), 4.13(t, 2, H5)； ^{19}F -NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ -115.7。

(d). 1-(4-氟-苯基)-8,9-二甲氧基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸，乙基酯

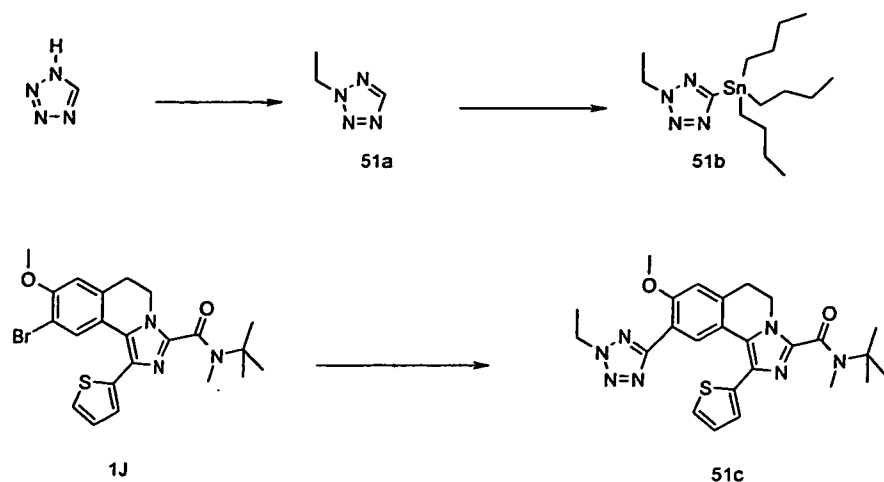
在氮下於-60°C將 $n\text{-BuLi}$ 在己烷中的溶液(0.7毫升，1.6M)加至50c之產物(300毫克)在6毫升無水THF(6毫升)中的懸浮液。攪拌30分鐘之後，添加氯甲酸乙酯(100微升)。將混合物攪拌另15分鐘和移除冷卻之後，在室溫下經15分鐘。將反應混合物藉由加水停止並用乙酸乙酯萃取。將有機層乾燥(MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上純化殘餘物(庚烷/丙酮作為溶析液)。殘餘物與異丙醚一起研磨。

產量：60 毫克。Mp：198-200 °C；NMR(CDCl_3) δ 1.48(t, 3, CH_3), 4.48(q, 2, CH_2), 3.51和3.90(2 x s, 6, OCH_3), 3.06(t, 2, H6), 4.09(t, 2, H5), 6.78和6.91(2 x s, 2, H7和H10), 7.09和7.66(2x m, 4, F-Ar-H)； ^{19}F -NMR(CDCl_3)-114.3。

(e). 1-{4-[1-(4-氟-苯基)-8,9-二甲氧基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-羰基]-[1,4]二氮吡-1-基}-乙酮：鹽酸鹽

將 50d 之產物 (60 毫克) 在二噁烷 (1 毫升) 中的溶液用 LiOH (20 毫克) 在水 (0.3 毫升) 中的溶液處理。將混合物攪拌 45 分鐘和藉由加 HCl 水溶液 (0.5 N) 中和。將水性物質冷凍乾燥並用 DMF (1 毫升) 稀釋。添加 N-乙醯基高哌啶 (30 毫克)、N-乙基嗎福啉 (30 毫升) 和 TBTU (60 毫克)。將反應混合物攪拌 4 小時，倒進水中並用乙酸乙酯萃取。將有機層乾燥 (MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上純化殘餘物 (二氯甲烷 / 丙酮作為溶析液)。將產物溶解在丙酮 / 乙醚的混合物 (v : v, 1 : 1) 中和用一當量在乙醚中的 0.4N HCl 溶液處理。

產量：10 毫克。MS-ESI：[M+H]⁺=493.4；TLC R_f=0.50 (二氯甲烷 / 丙酮 1 : 1)；NMR(DMSO-d₆) δ 2.00 (m, 3, 乙醯基 (旋轉異構物)), 3.47 和 3.80 (2x s, 6, OCH₃), 6.95 和 7.02 (2x , 2, H7 和 H10), 7.30 和 7.69 (2x m, F-Ar-H)；¹⁹F-NMR(DMSO-d₆)-114.9；hFSHRago(CHO luc)EC₅₀=315 nM。



實例 51

9-(2-乙基四唑-5-基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺。

(a) 2-乙基四唑

在 0-5℃ 下小部分將四唑 (4.4 克，62 毫莫耳) 加至 NaH (2.50 克在礦油中之 60% 分散液) 在 DMF (33 毫升) 中的懸浮液。攪拌另 20 分鐘之後，逐滴加入碘乙烷 (9.8 克) 在 DMF (5 毫升) 中的溶液。將反應混合物在室溫下保持 2 小時 (些微地放熱) 和接著攪拌 12 小時。將反應混合物倒進水中並用乙醚萃取。將有機層用鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄)，過濾及在真空中濃縮。蒸餾殘餘物以提供 2-乙基四唑 (bp 80℃，50 毫巴)。

產量：920 毫克。NMR(CDCl₃)δ 1.65(t, 3H, CH₃), 4.70(q, 2H, CH₂), 8.51(s, 1H, H4)。

(b) 2-乙基-5-三丁基 stannanyl-2H-四唑

在 N₂ 下於 -60℃ 將 BuLi 在己烷的溶液 (700 微升，1.6M)

加至實例 51a 之產物 (100 毫克) 在無水 THF (4 毫升) 中的溶液。將混合物在 -60°C 下攪拌 40 分鐘 (白色沈澱物形成)。逐滴引入在 (3 毫升) THF 中之三氯化三丁基 (360 毫克)。將反應混合物在 -60°C 下攪拌 15 分鐘，在冰浴中 30 分鐘和藉由加 NH_4Cl 水溶液 (30 毫升 5%) 加停止反應。將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，乾燥 (MgSO_4)，過濾及在真空中濃縮。藉由層析法在矽凝膠上純化殘餘物 (戊烷 / 乙醚)。

產量：400 毫克。 R_f (庚烷 / 醚 5/1) 0.30。 $\text{NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 0.88 (t, 9H, 3 x CH_3 丁基), 1.63 (t, 3H, CH_3 乙基), 1.20, 1.33, 1.58 (3 m, 18H, CH_2 丁基)。

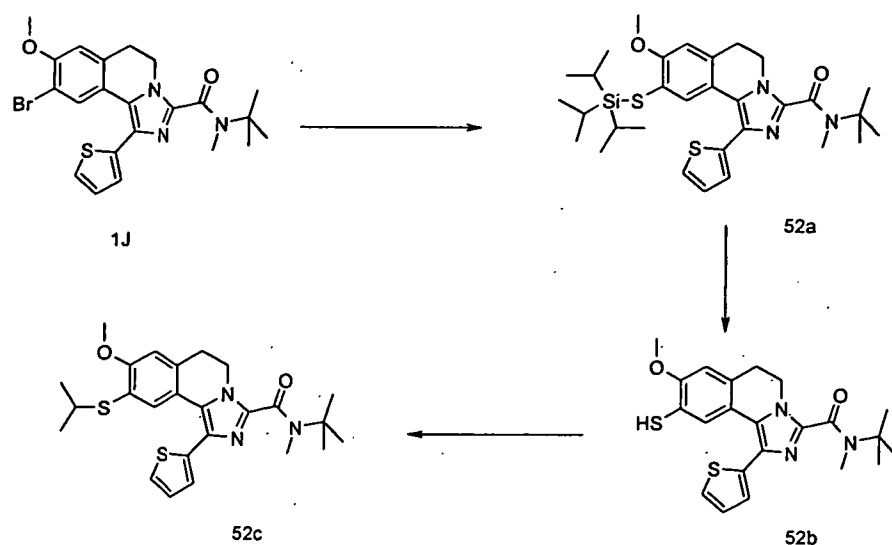
(c) 9-(2-乙基四唑-5-基)-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

將實例 1j 之產物 (300 毫克)、實例 51b 之產物 (380 毫克) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (50 毫克) 在脫氣甲苯 (6 毫升) 中的溶液，在 N_2 氛圍下於 115°C 加熱 48 小時。將反應混合物冷卻並藉由層析法在矽凝膠上用甲苯 / 乙酸乙酯純化。殘餘物與乙醚一起研磨以產生白色結晶。

產量：180 毫克。 Mp $121-123^{\circ}\text{C}$ 。 TLC R_f (甲苯 / 乙酸乙酯 1/1) 0.5； $\text{NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.49 (s, 9H, 第三-丁基), 1.64 (t, 3H, 乙基), 3.11 (t, 2H, H6), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 4.35 (t, 2H, H5), 4.65 (q, 2H, 乙基), 3.18 (s, 3H, NCH_3), 6.47 (s, 1H, H2), 6.90 (s, 1H, H7), 8.18 (s, 1H, H10), 7.04,



7.10, 7.27(3 x m, 3H, 噻吩); hFSHR_{ago}(CHO luc)EC₅₀ = 5 nM。



實例 52

9-異丙基硫烷基-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺：鹽酸鹽

(a) 8-甲氧基-1-噻吩-2-基-9-三異丙基矽烷基硫烷基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

在 N₂ 氛圍下用三異丙基矽烷硫醇 (470 微升) 逐滴處理氫化鈉 (80 毫克之 60% NaH, 用無水戊烷洗滌至無油) 在甲苯 (2 毫升) 中的懸浮液。氣體釋出消退之後將混合物攪拌另 10 分鐘。添加在甲苯 (10 毫升) 中的實例 1j 之產物 (950 毫克), 接著添加肆三苯基膦鉀 (100 毫克)。將反應混合物在 90°C 下加熱 16 小時。將混合物在真空中濃縮並藉由層析法在矽凝膠上用甲苯/乙酸乙酯之溶析液純化。

產量：370 毫克。Mp 162°C; NMR (CDCl₃) δ 1.55(s, 9,

tert.Bu), 0.98(d, 18, 異丙基), 1.12(m, 3, CH-異丙基), 3.05(t, 2, H4), 4.38(t, 2, H5), 3.88(s, 3, OCH₃), 3.25(s, 3, NCH₃), 6.72(s, 1, H7), 7.88(s, 1, H10), 7.07, 7.28, 7.33(3xm, 3, 噻吩)。

(b) 9-巰基-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺

實例 52a 之產物的去保護係藉由用 TBAF 在 THF 中的溶液 (1 毫升, 1M) 處理實例 52a 之產物 (370 毫克) 在 THF (7 毫升) 中的溶液達成。攪拌 1 小時之後, 將混合物倒進 NH₄Cl 水溶液 (5%) 中並用乙酸乙酯萃取。藉由層析法在矽凝膠上用庚烷/乙酸乙酯作為溶析液純化殘餘物。殘餘物一旦用異丙醚處理則結晶。

產量: 250 毫克。Mp 186°C; Rf(庚烷/乙酸乙酯 1/1) 0.40; NMR (CDCl₃) δ 1.55(s, 9, tert.Bu), 3.03(t, 2, H4), 4.39(t, 2, H5), 3.93(s, 3, OCH₃), 3.24(s, 3, NCH₃), 6.76(s, 1, H7), 7.63(s, 1, H10), 7.08, 7.31, 7.34(3xm, 3, 噻吩)。

(c) 9-異丙基硫烷基-8-甲氧基-1-噻吩-2-基-5,6-二氫-咪唑並[5,1-a]異喹啉-3-甲酸第三-丁基-甲基-醯胺; 鹽酸鹽

在氮氛圍下將實例 52b 之產物 (20 毫克) 在 DMF (0.5 毫升) 中的溶液用 NaH (3 毫克 60% 在礦油中之分散液) 處理。攪拌 5 分鐘之後, 添加 2-溴丙烷 (7 微升)。將反應混合物攪拌 1 小

時。將混合物用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。藉由層析法在矽凝膠上用(庚烷/乙酸乙酯作為溶析液)純化殘餘物。將分離之產物溶解在乙醚中並藉由添加HCl在乙醚中的溶液(0.2 M)直到弱酸性而轉化成鹽酸鹽。

產量：8毫克。Mp 127°C；R_f(庚烷/乙酸乙酯 1/1) 0.52(游離鹼)；NMR(CDC13)δ 1.20(dd, 6H, 異丙基), 1.60(s, 9H, 第三丁基), 3.12(m, 1H, CH 異丙基), 3.80(m, 2H, H4), 3.23(s, 3H, NCH₃), 3.93(s, 3H, OCH₃), 4.40(m, 2H, H5), 6.78(s, 1H, H7), 7.52(s, 1H, H10), 7.18, 7.41, 7.68(3 x m, 3H, 噻吩)；hFSHRago(CHO luc) EC₅₀=16 nM

實例 53

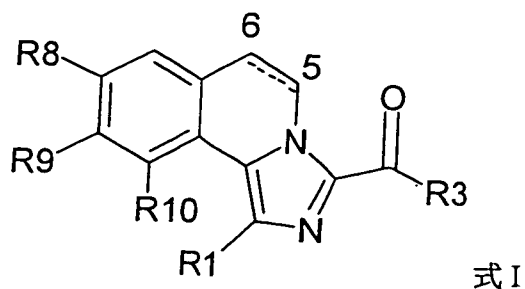
化合物在表現於CHO細胞中之人類FSH受體的促效活性

化合物在人類FSH受體的促效活性係在用人類FSH受體穩定轉染及用指導螢火蟲螢光素酶報導基因的表現之cAMP反應元素(CRE)/啟動子共轉染之中國倉鼠卵巢(CHO)細胞測定。化合物結合至Gs蛋白質-耦合的FSH受體將導致cAMP增加，其隨後將誘發增加螢光素酶報導子之轉活化。將細胞(384孔盤之7,500細胞/孔)在Dulbecco氏最小基本F12修改之培養基(Invitrogen)中培養，補充有1微克/毫升牛胰島素、5微克/毫升人類apo-運鐵蛋白、80 U/毫升青黴素G和80微克/毫升鏈黴素與測試化合物(濃度介於0.0316 nM和10.0 μM之間)在潮濕大氣(95%)，於5-7%CO₂和37°C重複兩次。DMSO的最終濃度為1%。培養4小時之後，使該

等盤調整至室溫經1時。然後，將Luciferase(PerkinElmer)溶液加至該等孔且使該等細胞在室溫下溶解至少1小時。接著，在發光計數器中測量螢光素酶活性。信號表示成每秒計數(cps)。化合物之 EC_{50} (相較於化合物之最大可達到的效果，測試化合物誘出半最大(50%)螢光素酶刺激之濃度)和效力值(測試化合物之效果，為重組人類FSH之最大效果的百分比)係使用軟體程式諸如MathIQ(第2.0版，ID Business Solutions Limited)測定。 EC_{50} 數據係指示於合成實例中。

七、申請專利範圍：

1. 一種根據式 I 之(二氫)咪唑並異[5,1-a]喹啉化合物



或其醫藥上可接受的鹽，其中

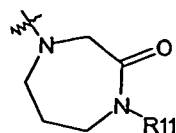
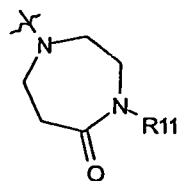
該 C5-C6 鍵可為飽和或不飽和；

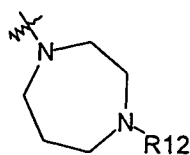
R^1 為苯基或(2-5C)雜芳基，二者隨意經一或多個選自 R^{13} 之取代基取代或

R^1 為(1-6C)烷基、鹵素、氰基、(2-6C)烯基、(2-6C)炔基、(3-6C)環烷基、(5-6C)環烯基、(2-5C)雜環烷基或(2-5C)-雜環烯基；

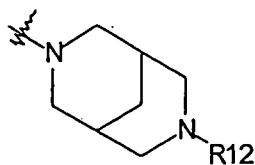
R^3 為(二)[(1-6C)烷基]胺基，隨意經羥基取代或

R^3 為選自下列之基





; 或



或

R^3 為 (1-6C) 烷基、(3-6C) 環烷基、(二)[(1-4C) 烷基] 胺基 (1-4C) 烷基 或

R^3 為 (2-6C) 雜環烷基；(2-6C) 雜環烷基 (1-4C) 烷基，其之 (2-6C) 雜環烷基部分可隨意經 (1-4C) 烷羰基 或 (3-6C) 環烷羰基 取代，

R^3 為 吡咯啉-1-基、氮呋-1-基、1,4-氧氮呋-1-基，全部隨意經一或多個 (1-4C) 烷基 取代基 取代，

R^8 為 H、(1-4C) 烷基、(1-4C) 烷氧基、(1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基、羥基 或 (2-4C) 烯基；

R^9 為 H、鹵素、羥基、胺基、(2-6C) 炔基、(2-5C) 雜環烷基、(3-6C) 環烷氧基、(2-5C) 雜環烷氧基、(二)[(1-4C) 烷基] 胺羰基、(2-5C) 雜環烷羰基、(2-5C) 雜芳胺羰基、(2-5C) 雜環烷羰胺基、(2-5C) 雜芳羰胺基、甲鹽基、氰基、硝基、(二)[(1-4C) 烷基] 胺基羧基、(1-6C) 烷羰基、(1-4C) 烷氧羰基、(二)[(1-4C) 烷基] 胺基、(二)[(1-4C) 烷基] 胺羰胺基、(1-4C) 烷氧羰胺基、(二)[(1-4C) 烷基] 胺磺鹽胺基、(1-6C) 烷硫基 或 (1-4C) 烷磺鹽胺基 或

R^9 為 (1-6C) 烷基、(1-6C) 烷氧基 或 (2-6C) 烯基，全部

隨意經一或多個選自鹵素、羥基、胺、疊氮、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧羰胺基或(1-4C)烷羰胺基之取代基取代或

R^9 為(1-5C)雜芳基、苯基、(2-5C)雜芳氧基或苯氧基，全部隨意經一或多個選自 R^{14} 之取代基取代或

R^9 為(1-6C)烷羰胺基，隨意經羥基、胺基、(2-5C)雜環烷基或(二)[(1-4C)烷基]胺基取代

或 R^9 為在二個一起表示稠合 $O-(CH_2)_m-O$ 環之相鄰位置經取代之苯基，其中 m 為 1 或 2；

R^{10} 為 H、甲氧基、鹵素或甲基；

R^{11} 為 H、(1-4C)烷基或(2-4C)烯基；

R^{12} 為(1-4C)烷羰基或(3-6C)環烷羰基，二者隨意經一或多個選自 R^{15} 之取代基取代；

R^{13} 為羥基、胺基、鹵素、硝基、三氟甲基、氰基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷硫基或(二)[(1-4C)烷基]胺基；

R^{14} 為羥基、胺基、鹵素、硝基、三氟甲基、氰基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷硫基、(二)[(1-4C)烷基]胺基、(2-5C)雜芳基、(二)[(1-4C)烷基]胺羰基、(1-4C)烷羰胺基或(1-4C)烷磺醯基或

R^{14} 為隨意經(1-4C)烷基或(1-4C)烷氧羰基取代之(2-5C)雜環烷基；及

R^{15} 為羥基、胺基、鹵素、硝基、三氟甲基、氰基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷硫基或(二)[(1-4C)烷基]胺基。

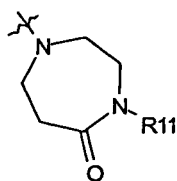
2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R^1 為苯基或 (2-5C) 雜芳基，二者隨意經一或多個選自 R^{13} 之取代基取代或

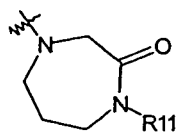
R^1 為 (1-6C) 烷基、鹵素、氰基、(2-6C) 烯基、(2-6C) 炔基、(3-6C) 環烷基、(5-6C) 環烯基；及

R^3 為 (二)[(1-6C) 烷基] 胺基，隨意經羥基取代或

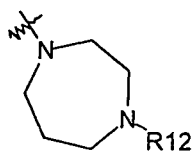
R^3 為選自下列之基



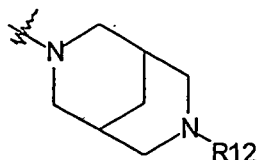
；



；



；或



或

R^3 為 (1-6C) 烷基、(3-6C) 環烷基、(二)[(1-4C) 烷基] 胺基 (1-4C) 烷基或

R^3 為 (2-6C) 雜環烷基 (1-4C) 烷基，其之 (2-6C) 雜環烷基部分可隨意經 (1-4C) 烷羰基或 (3-6C) 環烷羰基取代，或

R^3 為吡咯啉-1-基、氮呋-1-基、1,4-氧氮呋-1-基，全部隨意經一或多個(1-4C)烷基取代基取代，

R^9 為 H、鹵素、羥基、胺基、(2-6C)炔基、(2-5C)雜環烷基、(3-6C)環烷氧基、(2-5C)雜環烷氧基、(二)[(1-4C)烷基]胺羰基、(2-5C)雜環烷羰基、(2-5C)雜芳胺羰基、(2-5C)雜環烷羰胺基、(2-5C)雜芳羰胺基、甲醯基、氰基、硝基、(二)[(1-4C)烷基]胺基羧基、(1-6C)烷羰基、(1-4C)烷氧羰基、(二)[(1-4C)烷基]胺基、(二)[(1-4C)烷基]胺羰胺基、(1-4C)烷氧羰胺基、(二)[(1-4C)烷基]胺磺醯胺基、(1-6C)烷硫基或(1-4C)烷磺醯胺基或

R^9 為(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基或(2-6C)烯基，全部隨意經一或多個選自鹵素、羥基、胺、疊氮、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧羰胺基或(1-4C)烷羰胺基之取代基取代或

R^9 為(1-5C)雜芳基、苯基、(2-5C)雜芳氧基或苯氧基，全部隨意經一或多個選自 R^{14} 之取代基取代或

R^9 為(1-6C)烷羰胺基，隨意經羥基、胺基、(2-5C)雜環烷基或(二)[(1-4C)烷基]胺基取代。

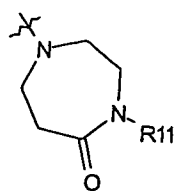
3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R^1 為苯基或(2-5C)雜芳基，二者隨意經一或多個選自 R^{13} 之取代基取代或

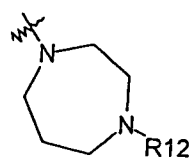
R^1 為(1-6C)烷基；

R^3 為(二)[(1-6C)烷基]胺基，隨意經羥基取代或

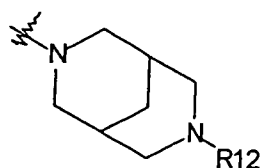
R^3 為選自下列之基



;



; 或



或

R^3 為吡咯啉-1-基，隨意經一或多個(1-4C)烷基取代基取代，

R^8 為 H、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基或(2-4C)烯基；

R^9 為 H、鹵素、羥基、胺基、(2-6C)炔基、(2-5C)雜環烷基、(3-6C)環烷氧基、(2-5C)雜環烷氧基、(二)[(1-4C)烷基]胺羰基、(2-5C)雜環烷羰基、(2-5C)雜芳胺羰基、(2-5C)雜環烷羰胺基、(2-5C)雜芳羰胺基或(1-6C)烷硫基或

R^9 為(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基或(2-6C)烯基，全部隨意經一或多個選自鹵素、羥基、胺、疊氮、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧羰胺基或(1-4C)烷羰胺基之取代基取代或

R^9 為(1-5C)雜芳基、苯基、苯氧基或(2-5C)雜芳氧基，全部隨意經一或多個選自 R^{14} 之取代基取代或

R^9 為(1-6C)烷羰胺基，隨意經羥基、胺基、(2-5C)雜

環烷基或(二)[(1-4C)烷基]胺基取代

或 R^9 為在二個一起表示亞甲二氧基(dioxomethylene)之相鄰位置經取代之苯基；

R^{10} 為 H 或鹵素；

R^{11} 為(1-4C)烷基或(2-4C)烯基；

R^{12} 為(1-4C)烷羰基或(3-6C)環烷羰基；

R^{13} 為鹵素；及

R^{14} 為胺基、鹵素、三氟甲基、氰基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(二)[(1-4C)烷基]胺基、(2-5C)雜芳基、(二)[(1-4C)烷基]胺羰基、(1-4C)烷羰胺基或(1-4C)烷磺醯基或

R^{14} 為隨意經(1-4C)烷氧羰基取代之(2-5C)雜環烷基。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R^9 為 H、鹵素、羥基、胺基、(2-6C)炔基、(2-5C)雜環烷基、(3-6C)環烷氧基、(2-5C)雜環烷氧基、(二)[(1-4C)烷基]胺羰基、(2-5C)雜環烷羰基、(2-5C)雜芳胺羰基、(2-5C)雜環烷羰胺基、(2-5C)雜芳羰胺基或(1-6C)烷硫基或

R^9 為(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基或(2-6C)烯基，全部隨意經一或多個選自鹵素、羥基、胺、疊氮、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧羰胺基或(1-4C)烷羰胺基之取代基取代或

R^9 為(1-5C)雜芳基或苯基，二者隨意經一或多個選自 R^{14} 之取代基取代或

R^9 為(1-6C)烷羰胺基，隨意經羥基、胺基、(2-5C)雜

環烷基或(二)[(1-4C)烷基]胺基取代。

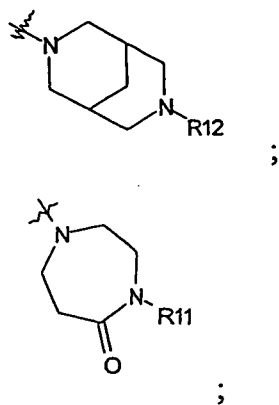
5. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該 C5-C6 鍵為飽和。

6. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 為(2-5C)雜芳基。

7. 根據申請專利範圍第 6 項之化合物，其中 R^1 為噻吩-2-基或噻唑-5-基。

8. 根據申請專利範圍第 7 項之化合物，其中 R^1 為噻吩-2-基。

9. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^3 為(二)[(1-6C)烷基]胺基、



或吡咯啉-1-基，隨意經一或多個(1-4C)烷基取代基取代。

10. 根據申請專利範圍第 9 項之化合物，其中 R^{12} 為(3-6C)環烷羰基。

11. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^8 為(1-4C)烷氧基。

12. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^9 為 (1-6C) 烷氧基，隨意經羥基取代；(1-6C) 烷基；(1-4C) 烯基；(2-5C) 雜芳胺羰基；(1-6C) 烷羰胺基，隨意經 (2-5C) 雜環烷基取代；或 (1-5C) 雜芳基，或苯基，二者隨意經一或多個選自 R^{14} 之取代基取代。

13. 根據申請專利範圍第 12 項之化合物，其中 R^{14} 為胺基、鹵素、氰基、(1-4C) 烷基、(二)[(1-4C) 烷基]胺基、(2-5C) 雜芳基、(1-4C) 烷羰胺基或 (2-5C) 雜環烷基。

14. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^{10} 為 H。

15. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^{14} 為胺基、鹵素、氰基、(1-4C) 烷基、(二)[(1-4C) 烷基]胺基、(2-5C) 雜芳基、(1-4C) 烷羰胺基或 (2-5C) 雜環烷基。

16. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 為噻吩-2-基、 R^3 為 (二)[(1-6C) 烷基]胺基和 R^8 為 (1-4C) 烷氧基。

17. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^8 為甲氧基。

18. 根據申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其係用於治療生育失調。

19. 一種醫藥組成物，其包含根據申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之式 I 化合物或其醫藥上可接受的鹽及一或多種醫藥上可接受的賦形劑。

20. 一種根據申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之

式 I 化合物或其醫藥上可接受的鹽之用途，其係供製造用於治療生育失調之藥物。