

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5647675号
(P5647675)

(45) 発行日 平成27年1月7日 (2015. 1. 7)

(24) 登録日 平成26年11月14日 (2014. 11. 14)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 O 5 Z

C O 7 D 519/00 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/4745 (2006. 01)

C O 7 D 519/00

A 6 1 K 31/551 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4745

A 6 1 P 15/08 (2006. 01)

A 6 1 K 31/551

請求項の数 21 (全 99 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-512338 (P2012-512338)
 (86) (22) 出願日 平成22年5月25日 (2010. 5. 25)
 (65) 公表番号 特表2012-528105 (P2012-528105A)
 (43) 公表日 平成24年11月12日 (2012. 11. 12)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2010/057134
 (87) 国際公開番号 W02010/136438
 (87) 国際公開日 平成22年12月2日 (2010. 12. 2)
 審査請求日 平成25年4月25日 (2013. 4. 25)
 (31) 優先権主張番号 09161274. 7
 (32) 優先日 平成21年5月27日 (2009. 5. 27)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 513156397
 メルク・シャープ・エンド・ドーム・ペー
 ・フェー
 オランダ国、エヌエール 2 0 3 1 ・ペー・
 エヌ・ハーレルレム、ワールデルウエヒ・3
 9
 (74) 代理人 100146318
 弁理士 岩瀬 吉和
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人 100119253
 弁理士 金山 賢教
 (74) 代理人 100124855
 弁理士 坪倉 道明

最終頁に続く

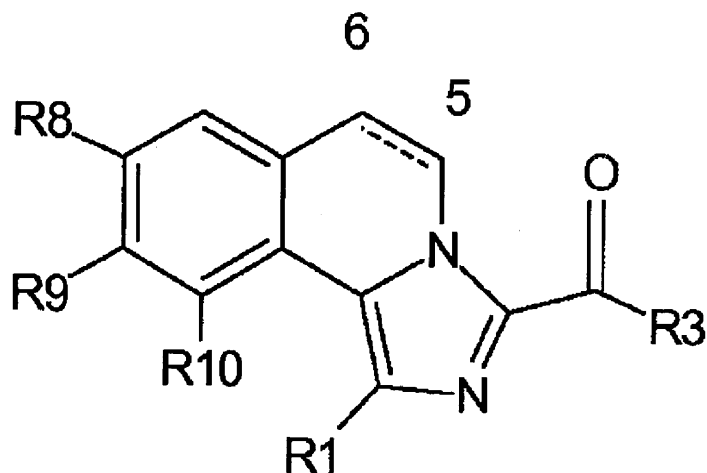
(54) 【発明の名称】 受胎障害治療用の F S H 受容体アゴニストとしての (ジヒドロ) イミダゾイソ (5, 1-A) キ
 ノリン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



式 I

(式中、

C 5 - C 6 結合は飽和もしくは不飽和のいずれかであり；

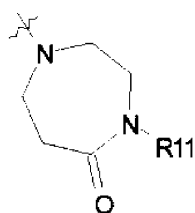
R¹ はフェニルもしくは (2 - 5 C) ヘテロアリールであり、両基は R¹ - 3 から選択さ

れる 1 以上の置換基で任意に置換され、または

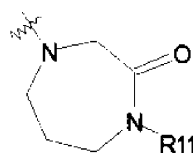
R^1 は、(1-6 C) アルキル、ハロゲン、シアノ、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(3-6 C) シクロアルキル、(5-6 C) シクロアルケニル、(2-5 C) ヘテロシクロアルキルもしくは(2-5 C) ヘテロシクロアルケニルであり；

R^3 は(ジ) [(1-6 C) アルキル] アミノであり、ヒドロキシで任意に置換され、または R^3 は、

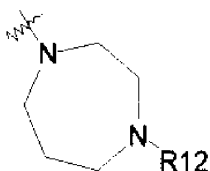
【化 2】



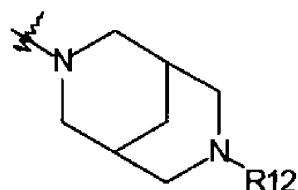
；



；



；または



から選択される基であり、または R^3 は(1-6 C) アルキル、(3-6 C) シクロアルキルもしくは(ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノ(1-4 C) アルキルであり、または

R^3 は(2-6 C) ヘテロシクロアルキルもしくは(2-6 C) ヘテロシクロアルキル(1-4 C) アルキルであり、この(2-6 C) ヘテロシクロアルキル部分は(1-4 C) アルキルカルボニルもしくは(3-6 C) シクロアルキルカルボニルで任意に置換されてもよく、または

R^3 はピロリジン-1-イル、アゼピン-1-イルもしくは1, 4-オキサゼピン-1-イルであり、全て 1 以上の(1-4 C) アルキル置換基で任意に置換され、

R^8 は、H、(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ、(1-4 C) アルコキシ(1-4 C) アルキル、ヒドロキシまたは(2-4 C) アルケニルであり；

R^9 は、H、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、(2-6 C) アルキニル、(2-5 C) ヘテロシクロアルキル、(3-6 C) シクロアルコキシ、(2-5 C) ヘテロシクロアルコキシ、(ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノカルボニル、(2-5 C) ヘテロシクロアルキルカルボニル、(2-5 C) ヘテロアリールアミノカルボニル、(2-5 C) ヘテロシクロアルキルカルボニルアミノ、(2-5 C) ヘテロアリールカルボニルアミノ、ホルミル、シアノ、ニトロ、(ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノカルボキシ、(1-6

10

20

30

40

50

C) アルキルカルボニル、(1-4 C) アルコキシカルボニル、(ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノ、(ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノカルボニルアミノ、(1-4 C) アルコキシカルボニルアミノ、(ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノスルホニルアミノ、(1-6 C) アルキルチオもしくは(1-4 C) アルキルスルホニルアミノであり、または

R⁹ は、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシもしくは(2-6 C) アルケニルであり、全てハロゲン、ヒドロキシ、アミン、アジド、(1-4 C) アルコキシ、(1-4 C) アルコキシカルボニルアミノもしくは(1-4 C) アルキルカルボニルアミノから選択される1以上の置換基で任意に置換され、または

R⁹ は、(1-5 C) ヘテロアリール、フェニル、(2-5 C) ヘテロアリールオキシもしくはフェノキシであり、全てR¹⁻⁴ から選択される1以上の置換基で任意に置換され、または

R⁹ は、(1-6 C) アルキルカルボニルアミノであり、ヒドロキシ、アミノ、(2-5 C) ヘテロシクロアルキルもしくは(ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノで任意に置換され、または

R⁹ は、2つの隣接位においていっしょになって表される縮合O-(CH₂)_m-O環で置換されたフェニルであり、式中、mは1もしくは2であり；

R¹⁰ は、H、メトキシ、ハロゲンもしくはメチルであり；

R¹¹ は、H、(1-4 C) アルキルもしくは(2-4 C) アルケニルであり；

R¹² は、(1-4 C) アルキルカルボニルまたは(3-6 C) シクロアルキルカルボニルであり、両基はR¹⁵ から選択される1以上の置換基で任意に置換され；

R¹³ は、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ、(1-4 C) アルキルチオもしくは(ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノであり；

R¹⁴ は、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ、(1-4 C) アルキルチオ、(ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノ、(2-5 C) ヘテロアリール、(ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノカルボニル、(1-4 C) アルキルカルボニルアミノもしくは(1-4 C) アルキルスルホニルであり、または

R¹⁴ は、(1-4 C) アルキルもしくは(1-4 C) アルコキシカルボニルで任意に置換される(2-5 C) ヘテロシクロアルキルであり；ならびに

R¹⁵ は、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ、(1-4 C) アルキルチオまたは(ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノである)

の(ジヒドロ)イミダゾイソ[5, 1-a]キノリン化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項2】

R¹ はフェニルまたは(2-5 C) ヘテロアリールであり、両基はR¹³ から選択される1以上の置換基で任意に置換され、または

R¹ は(1-6 C) アルキル、ハロゲン、シアノ、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(3-6 C) シクロアルキル、もしくは(5-6 C) シクロアルケニルであり；ならびに

R³ は、(ジ) [(1-6 C) アルキル] アミノであり、ヒドロキシで任意に置換され、または

R³ は、

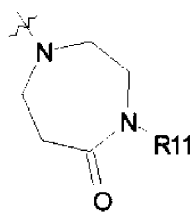
10

20

30

40

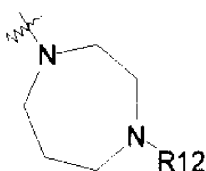
【化 3】



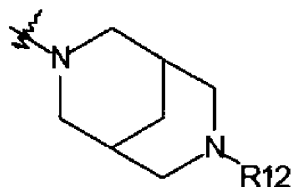
;



;



;または



から選択される基であり、または

R³ は、(1-6 C) アルキル、(3-6 C) シクロアルキル もしくは (ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノ (1-4 C) アルキルであり、または

R³ は、(2-6 C) ヘテロシクロアルキル (1-4 C) アルキルであり、この (2-6 C) ヘテロシクロアルキル部分は、(1-4 C) アルキルカルボニル もしくは (3-6 C) シクロアルキルカルボニルで任意に置換されてもよく、または

R³ は、ピロリジン-1-イル、アゼピン-1-イル もしくは 1, 4-オキサゼピン-1-イルであり、全て 1 以上の (1-4 C) アルキル置換基で任意に置換され、

R⁹ は、H、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、(2-6 C) アルキニル、(2-5 C) ヘテロシクロアルキル、(3-6 C) シクロアルコキシ、(2-5 C) ヘテロシクロアルコキシ、(ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノカルボニル、(2-5 C) ヘテロシクロアルキルカルボニル、(2-5 C) ヘテロアリールアミノカルボニル、(2-5 C) ヘテロシクロアルキルカルボニルアミノ、(2-5 C) ヘテロアリールカルボニルアミノ、ホルミル、シアノ、ニトロ、(ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノカルボキシ、(1-6 C) アルキルカルボニル、(1-4 C) アルコキシカルボニル、(ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノ、(ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノカルボニルアミノ、(1-4 C) アルコキシカルボニルアミノ、(ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノスルホニルアミノ、(1-6 C) アルキルチオ もしくは (1-4 C) アルキルスルホニルアミノであり、または

R⁹ は、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ もしくは (2-6 C) アルケニルであり、全て、ハロゲン、ヒドロキシ、アミン、アジド、(1-4 C) アルコキシ、(1-4 C) アルコキシカルボニルアミノ、もしくは (1-4 C) アルキルカルボニルアミノから選択される 1 以上の置換基で任意に置換され、または

10

20

30

40

50

R⁹は、(1-5C)ヘテロアリール、フェニル、(2-5C)ヘテロアリールオキシもしくはフェノキシであり、全てR¹⁻⁴から選択される1以上の置換基で任意に置換され、または

R⁹は、(1-6C)アルキルカルボニルアミノであり、ヒドロキシ、アミノ、(2-5C)ヘテロシクロアルキルもしくは(ジ) [(1-4C)アルキル]アミノで任意に置換される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

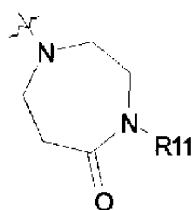
R¹はフェニルもしくは(2-5C)ヘテロアリールであり、両基はR¹⁻³から選択される1以上の置換基で任意に置換され、または

R¹は、(1-6C)アルキルであり、

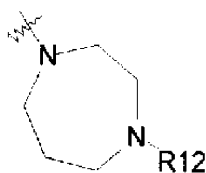
R³は、(ジ) [(1-6C)アルキル]アミノであり、ヒドロキシで任意に置換され、または

R³は、

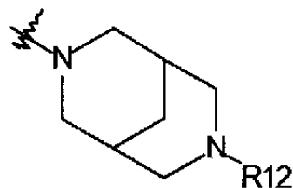
【化4】



;



;または



から選択される基であり、または

R³はピロリジン-1-イルであり、1以上の(1-4C)アルキル置換基で任意に置換され、

R⁸は、H、(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシもしくは(2-4C)アルケニルであり;

R⁹は、H、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、(2-6C)アルキニル、(2-5C)ヘテロシクロアルキル、(3-6C)シクロアルコキシ、(2-5C)ヘテロシクロアルコキシ、(ジ) [(1-4C)アルキル]アミノカルボニル、(2-5C)ヘテロシクロアルキルカルボニル、(2-5C)ヘテロアリールアミノカルボニル、(2-5C)ヘテロシクロアルキルカルボニルアミノ、(2-5C)ヘテロアリールカルボニルアミノ、もしくは(1-6C)アルキルチオであり、または

R⁹は、(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコキシもしくは(2-6C)アルケニルであり、全てハロゲン、ヒドロキシ、アミン、アジド、(1-4C)アルコキシ、(1-4C)アルコキシカルボニルアミノ、もしくは(1-4C)アルキルカルボニルアミノから選択される1以上の置換基で任意に置換され、または

R⁹は、(1-5C)ヘテロアリール、フェニル、フェニルオキシもしくは(2-5C

10

20

30

40

50

) ヘテロアリーールオキシであり、全て R^{1-4} から選択される 1 以上の置換基で任意に置換され、または

R^9 は、(1-6 C) アルキルカルボニルアミノであり、ヒドロキシ、アミノ、(2-5 C) ヘテロシクロアルキルもしくは (ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノで任意に置換され、または

R^9 は、2つの隣接位においていっしょになって表されるジオキソメチレンで置換されたフェニルであり、

R^{10} は H もしくはハロゲンであり；

R^{11} は (1-4 C) アルキルもしくは (2-4 C) アルケニルであり；

R^{12} は (1-4 C) アルキルカルボニルもしくは (3-6 C) シクロアルキルカルボニルであり；

R^{13} はハロゲンであり、ならびに

R^{14} は、アミノ、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ、(ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノ、(2-5 C) ヘテロアリーール、(ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノカルボニル、(1-4 C) アルキルカルボニルアミノ、もしくは (1-4 C) アルキルスルホニルであり、または

R^{14} は、(1-4 C) アルコキシカルボニルで任意に置換される (2-5 C) ヘテロシクロアルキルである、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^9 は、H、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、(2-6 C) アルキニル、(2-5 C) ヘテロシクロアルキル、(3-6 C) シクロアルコキシ、(2-5 C) ヘテロシクロアルコキシ、(ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノカルボニル、(2-5 C) ヘテロシクロアルキルカルボニル、(2-5 C) ヘテロアリーールアミノカルボニル、(2-5 C) ヘテロシクロアルキルカルボニルアミノ、(2-5 C) ヘテロアリーールカルボニルアミノ、もしくは (1-6 C) アルキルチオであり、または

R^9 は、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシもしくは (2-6 C) アルケニルであり、全てハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、アジド、(1-4 C) アルコキシ、(1-4 C) アルコキシカルボニルアミノ、もしくは (1-4 C) アルキルカルボニルアミノから選択される 1 以上の置換基で任意に置換され、または

R^9 は、(1-5 C) ヘテロアリーールもしくはフェニルであり、両基は R^{1-4} から選択される 1 以上の置換基で任意に置換され、または

R^9 は、(1-6 C) アルキルカルボニルアミノであり、ヒドロキシ、アミノ、(2-5 C) ヘテロシクロアルキルもしくは (ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノで任意に置換される、請求項 1 から請求項 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

C5-C6 結合が飽和である、請求項 1 から請求項 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R^1 が (2-5 C) ヘテロアリーールである、請求項 1 から請求項 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R^1 がチエン-2-イルまたはチアゾール-5-イルである、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^1 がチエン-2-イルである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^3 が、(ジ) [(1-6 C) アルキル] アミノ、

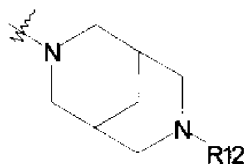
10

20

30

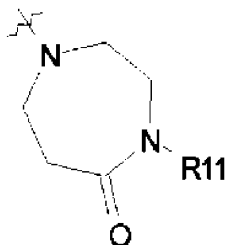
40

【化 5】



;

10



;

もしくはピロリジン-1-イルであり、1以上の(1-4C)アルキル置換基で任意に置換される、請求項1から請求項8のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項10】

R¹²が(3-6C)シクロアルキルカルボニルである、請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

R⁸が(1-4C)アルコキシである、請求項1から請求項10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

R⁹は、ヒドロキシルで任意に置換される(1-6C)アルコキシ；(1-6C)アルキル；(2-4C)アルケニル；(2-5C)ヘテロアリールアミノカルボニル；(2-5C)ヘテロシクロアルキルで任意に置換される(1-6C)アルキルカルボニルアミノ；またはR¹⁴から選択される1以上の置換基で任意に置換される(1-5C)ヘテロアリールもしくはフェニルである、請求項1から請求項11のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項13】

R¹⁴が、アミノ、ハロゲン、シアノ、(1-4C)アルキル、(ジ) [(1-4C)アルキル] アミノ、(2-5C)ヘテロアリール、(1-4C)アルキルカルボニルアミノ、もしくは(2-5C) ヘテロシクロアルキルである、請求項12に記載の化合物。

【請求項14】

R¹⁰がHである、請求項1から請求項13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項15】

R¹⁴は、アミノ、ハロゲン、シアノ、(1-4C)アルキル、(ジ) [(1-4C)アルキル] アミノ、(2-5C)ヘテロアリール、(1-4C)アルキルカルボニルアミノもしくは(2-5C)ヘテロシクロアルキルである、請求項1から請求項14のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項16】

R¹はチエン-2-イルであり、R³は(ジ) [(1-6C)アルキル] アミノであり、ならびにR⁸は(1-4C)アルコキシである、請求項1から請求項15のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項17】

R⁸がメトキシである、請求項1から請求項16のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 18】

受胎障害の治療に使用する請求項 1 から請求項 17 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 19】

請求項 1 から請求項 17 のいずれか一項に記載の式 I の化合物またはその薬学的に許容できる塩および 1 以上の薬学的に許容できる賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 20】

治療に使用する請求項 1 から請求項 17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 21】

受胎障害治療用の薬剤を製造するための請求項 1 から請求項 17 のいずれか一項に記載の式 I の化合物またはその薬学的に許容できる塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、イミダゾイン [5, 1-a] キノリンおよび 5, 6-ジヒドロイミダゾイン [5, 1-a] キノリン誘導体、上記を含む医薬組成物、ならびに不妊症治療用の薬剤を製造するための該化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

ゴナドトロピンは、代謝、体温調節、および生殖過程を含む様々な身体機能に重要な機能を果たす。ゴナドトロピンは、特定の生殖腺細胞型に作用し、卵巣および精巣の分化およびステロイド産生を開始する。下垂体ゴナドトロピン FSH（卵巣刺激ホルモン）は、例えば、卵巣の成長および成熟の刺激に中枢の役割を果たす一方、LH（黄体形成ホルモン）は排卵を誘発する [Sharp, R. M. Clin Endocrinol. 33, 787-807 (1990); Dorrington and Armstrong, Recent Prog. Horm. Res. 35, 301-342 (1979)]。現在、FSHは、臨床的に卵巣刺激に適用され、即ち、不妊無排卵女性では体外受精 (IVF) および排卵誘発のため卵巣刺激の制御 [Insler, V., Int. J. Fertility 33, 85-97 (1988), Navot and Rosenwaks, J. Vitro Fert. Embryo Transfer 5, 3-13 (1988)] ならびに男性性腺機能低下症および男性不妊に適用される。

【0003】

ゴナドトロピン FSHは、ゴナドトロピン放出ホルモンおよびエストロゲンの影響下で下垂体前葉から放出され、妊娠中は胎盤から放出される。女性では、FSHは卵巣の成長を促進する卵巣に作用し、エストロゲンの分泌を調節する主要ホルモンである。男性では、FSHは精細管の完全性に関与し、セルトリ細胞に作用し、配偶子形成を支持する。精製 FSHは、女性の不妊症および男性のある種の精子形成不全を治療するために臨床的に使用される。治療目的の対象とされるゴナドトロピンは、ヒトの尿源から単離でき、低純度である [Morse et al, Amer. J. Reproduct. Immunol. and Microbiology 17, 143 (1988)]。または、ゴナドトロピンは組み換えゴナドトロピンとして調製できる。ヒト組み換え FSHは市販されており、補助生殖に使用される [Olijve et al. Mol. Hum. Reprod. 2, 371-381 (1996); Devroey et al. Lancet 339, 1170-1171 (1992)]。

【0004】

FSHホルモンの作用は、大きなGタンパク質共役受容体ファミリーの一員である特定の膜受容体により媒介される。これらの受容体は7回膜貫通ドメインをもつ単一ポリペプチドから構成され、Gsタンパク質と相互作用でき、アデニル酸シクラーゼの活性化をもたらす。

【0005】

10

20

30

40

50

F S H受容体 (F S H R) は卵胞成長過程における非常に特異的な標的であり、卵巣でのみ発現する。低分子量F S H Rアゴニストは天然F S Hと同様な臨床目的に使用でき、即ち、不妊症の治療および体外受精に先立つ卵巣刺激の制御用に使用できる。

【0006】

最近、あるテトラヒドロキノリン誘導体がアゴニストまたはアンタゴニストのいずれかの特性を有するF S H R調節物質として国際出願WO 2003/004028 (AKZO NOBEL N. V.) で開示された。

【0007】

アゴニスト特性を備える低分子量F S H模倣剤が、国際出願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.) およびWO 2006/117023 (AKZO NOBEL N. V.) で開示された。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】 WO 2003/004028

【特許文献2】 WO 2000/08015

【特許文献3】 WO 2004/031182

【特許文献4】 WO 2002/09706

【特許文献5】 WO 2005/087765

【特許文献6】 WO 2006/117368

【特許文献7】 WO 2006/117370

【特許文献8】 WO 2006/117371

【特許文献9】 WO 2006/117023

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】 Sharp, R. M. Clin Endocrinol. 33, 787-807 (1990)

【非特許文献2】 Dorrington and Armstrong, Recent Prog. Horm. Res. 35, 301-342 (1979)

【非特許文献3】 Insler, V., Int. J. Fertility 33, 85-97 (1988)

【非特許文献4】 Navot and Rosenwaks, J. Vitro Fert. Embryo Transfer 5, 3-13 (1988)

【非特許文献5】 Morse et al, Amer. J. Reproduct. Immunol. and Microbiology 17, 143 (1988)

【非特許文献6】 Olijve et al. Mol. Hum. Reprod. 2, 371-381 (1996)

【非特許文献7】 Devroey et al. Lancet 339, 1170-1171 (1992)

【発明の概要】

【0010】

F S H受容体を選択的に活性化する低分子量ホルモン模倣剤が明らかに必要である。

【0011】

この目的に対して、本発明は、イミダゾイソ [5, 1-a] キノリンおよび5, 6-ジ

10

20

30

40

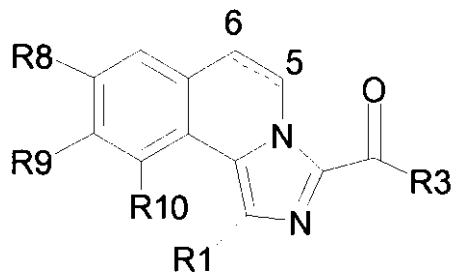
50

ヒドロイミダゾイソ〔5, 1-a〕キノリン誘導体を提供する。

【0012】

より具体的には、本発明は、ジヒドロイミダゾイソ〔5, 1-a〕キノリン、および式 I

【化1】



式 I

10

【0013】

のイミダゾイソ〔5, 1-a〕キノリン化合物、またはその薬学的に許容できる塩を提供し、式中、C 5-C 6 結合は飽和または不飽和であり得る。

【0014】

この式において R¹ から R¹⁰ は下記の定義を有する。

【0015】

R¹ はフェニルまたは (2-5 C) ヘテロアリールである。これらの両基は R¹⁰ から選択される 1 以上の置換基で任意に置換できる。

20

【0016】

さらに、R¹ は (1-6 C) アルキル、ハロゲン、シアノ、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(3-6 C) シクロアルキル、(5-6 C) シクロアルケニル、(2-5 C) ヘテロシクロアルキルまたは (2-5 C) ヘテロシクロアルケニルであり得る。

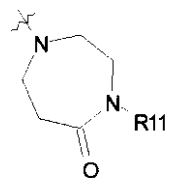
【0017】

R³ は (ジ) [(1-6 C) アルキル] アミノであり、任意にヒドロキシで置換され、または

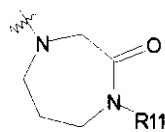
R³ は、

30

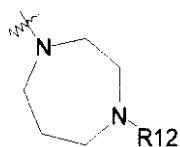
【化 2】



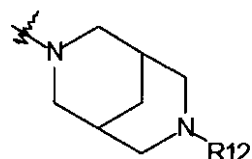
;



;



;または



【0018】

から選択される基であり、または

R^3 は (1-6 C) アルキル、(3-6 C) シクロアルキル、(ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノ (1-4 C) アルキルであり、または

R^3 は (2-6 C) ヘテロシクロアルキル、(2-6 C) ヘテロシクロアルキル (1-4 C) アルキルであり、この (2-6 C) ヘテロシクロアルキル部分は (1-4 C) アルキルカルボニルもしくは (3-6 C) シクロアルキルカルボニルで任意に置換され、

R^3 はピロリジン-1-イル、アゼピン-1-イル、1, 4-オキサゼピン-1-イルであり、全て1以上の (1-4 C) アルキル置換基で任意に置換される。

【0019】

R^8 は、H、(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ、(1-4 C) アルコキシ (1-4 C) アルキル、ヒドロキシまたは (2-4 C) アルケニルである。

【0020】

R^9 は、H、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、(2-6 C) アルキニル、(2-5 C) ヘテロシクロアルキル、(3-6 C) シクロアルコキシ、(2-5 C) ヘテロシクロアルコキシ、(ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノカルボニル、(2-5 C) ヘテロシクロアルキルカルボニル、(2-5 C) ヘテロアリールアミノカルボニル、(2-5 C) ヘテロシクロアルキルカルボニルアミノ、(2-5 C) ヘテロアリールカルボニルアミノ、ホルミル、シアノ、ニトロ、(ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノカルボキシ、(1-6 C) アルキルカルボニル、(1-4 C) アルコキシカルボニル、(ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノ、(ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノカルボニルアミノ、(1-4 C) アルコキシカルボニルアミノ、(ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノスルホニルアミノ、(1-6 C) アルキルチオもしくは (1-4 C) アルキルスルホニルアミノであり、または

R^9 は、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシもしくは (2-6 C) アルケニルである。これらの後者3基は全てハロゲン、ヒドロキシ、アミン、アジド、(1-4 C) アルコキシ、(1-4 C) アルコキシカルボニルアミノもしくは (1-4 C) アルキ

10

20

30

40

50

ルカルボニルアミノから選択される1以上の置換基で任意に置換でき、または

R⁹は、(1-5C)ヘテロアリール、フェニル、(2-5C)ヘテロアリールオキシもしくはフェノキシであり、全てR¹⁻⁴から選択される1以上の置換基で任意に置換され、または

R⁹は、ヒドロキシで任意に置換される(1-6C)アルキルカルボニルアミノ、アミノ、(2-5C)ヘテロシクロアルキルもしくは(ジ) [(1-4C)アルキル] アミノであり、または

R⁹は、2つの隣接位で共にフェニル置換され、縮合O-(CH₂)_m-O環を表し、式中、mは1もしくは2である。

【0021】

10

R¹⁰は、H、メトキシ、ハロゲンまたはメチルである。

【0022】

R¹¹は、H、(1-4C)アルキルまたは(2-4C)アルケニルである。

【0023】

R¹²は、(1-4C)アルキルカルボニルまたは(3-6C)シクロアルキルカルボニルであり、両基はR¹⁵から選択される1以上の置換基で任意に置換される。

【0024】

R¹³は、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ、(1-4C)アルキルチオ(ジ) [(1-4C)アルキル] アミノである。

20

【0025】

R¹⁴は、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ、(1-4C)アルキルチオまたは(ジ) [(1-4C)アルキル] アミノ、(2-5C)ヘテロアリール、(ジ) [(1-4C)アルキル] アミノカルボニル、(1-4C)アルキルカルボニルアミノもしくは(1-4C)アルキルスルホニルであり、または

R¹⁴は、(1-4C)アルキルもしくは(1-4C)アルコキシカルボニルで任意に置換される(2-5C)ヘテロシクロアルキルである。

【0026】

上記化合物中のR¹⁵は、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ、(1-4C)アルキルチオまたは(ジ) [(1-4C)アルキル] アミノである。

30

【0027】

本発明の(ジヒドロ)イミダゾイソ[5, 1-a]キノリン誘導体は強力なF SH受容体活性剤であり、ならびに合成調製し得る、改変された安定性特性を示し得る、および異なって投与され得るという利点とともにアゴニストのように作用するため天然F SHと同様な臨床目的で使用できる。

【0028】

従って、本発明のF SH受容体アゴニストは、例えば卵巣刺激の制御およびIVF手法などの受胎障害の治療に使用され得る。

40

【0029】

本定義で用いる(1-4C)アルキルという用語は、1-4の炭素原子を有する分岐または非分岐のアルキル基を意味し、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルおよびtert-ブチルである。

【0030】

(1-6C)アルキルという用語は、1-6の炭素原子を有する分岐または非分岐のアルキル基を意味し、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、n-ペンチルおよびn-ヘキシルである。(1-5C)アルキル基が好ましく、(1-4C)アルキルが最も好ましい。

【0031】

50

(1-4 C) アルキルカルボニルという用語はアルキルカルボニル基を意味し、このアルキル基は既定と同じ意味の1-4の炭素原子を含む。

【0032】

(1-6 C) アルキルカルボニルという用語はアルキルカルボニル基を意味し、このアルキル基は既定と同じ意味の1-6の炭素原子を含む。

【0033】

(1-4 C) アルキルスルホニルという用語はアルキルスルホニル基を意味し、このアルキル基は既定と同じ意味の1-4の炭素原子を含む。

【0034】

(1-4 C) アルキルチオという用語は1-4の炭素原子を有するアルキルチオ基を意味し、このアルキル基は既定と同じ意味の1-4の炭素原子を含む。

10

【0035】

(1-6 C) アルキルチオという用語は1-6の炭素原子を有するアルキルチオ基を意味し、このアルキル基は既定と同じ意味の1-4炭素原子を含む。(1-5 C) アルキルチオ基が好ましく、(1-4 C) アルキルチオが最も好ましい。

【0036】

(1-4 C) アルキルスルホニルアミノという用語はアルキルスルホニルアミノ基を意味し、このアルキル基は既定と同じ意味の1-4の炭素原子を含む。

【0037】

(1-4 C) アルキルカルボニルアミノという用語はアルキルカルボニルアミノ基を意味し、このアルキル基は既定と同じ意味の1-4の炭素原子を含む。

20

【0038】

(1-6 C) アルキルカルボニルアミノという用語はアルキルカルボニルアミノ基を意味し、このアルキル基は既定と同じ意味の1-6の炭素原子を含む。

【0039】

(2-4 C) アルケニルという用語は、エテニルおよびブテニルなど、2-4の炭素原子を有する分岐または非分岐のアルケニル基を意味する。

【0040】

(2-6 C) アルケニルという用語は、エテニル、2-ブテニルおよびn-ペンテニルなど、2-6の炭素原子を有する分岐または非分岐のアルケニル基を意味する。

30

【0041】

(2-6 C) アルキニルという用語は、エチニル、プロピニルおよびn-ペンチニルなど、2-6の炭素原子を有する分岐または非分岐のアルキニル基を意味する。

【0042】

(3-6 C) シクロアルキルという用語は、シクロプロピル、エチルシクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、メチルシクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなど、3-6の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味する。

【0043】

(3-6 C) シクロアルキルカルボニルという用語はシクロアルキルカルボニル基を意味し、このシクロアルキル基は既定と同じ意味の3-6の炭素原子を含む。

40

【0044】

(3-6 C) シクロアルコキシという用語は、既定と同じ意味をもち、炭素原子を介して環外酸素原子に付着する3-6の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味する。

【0045】

(5-6 C) シクロアルケニルという用語は、シクロペンテニル、メチルシクロペンテニル、シクロペンテニルメチルおよびシクロヘキセニルなど、5-6の炭素原子を有するシクロアルケニル基を意味する。

【0046】

(2-5 C) ヘテロシクロアルキルという用語は、2-5の炭素原子、好ましくは3-4の炭素原子を有するヘテロシクロアルキル基を意味し、N、Oおよび/またはSから選

50

扱される1-3ヘテロ原子を含み、これらは、可能であれば窒素を介して、または炭素原子を介して付着され得る。ヘテロ原子の好ましい数は1または2である。ピペリジン-1-イル、1, 4-ジアザシクロヘプタン-1-イル、モルホリン-4-イル、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルおよびピロリジン-1-イルが好ましい。最も好ましいヘテロ原子はNまたはOである。ピペリジン-1-イル、1, 4-ジアザシクロヘプタン-1-イル、モルホリン-4-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、ピロリジン-1-イルおよびピペラジン-1-イルが最も好ましい。ピペリジン-1-イル、1, 4-ジアザシクロヘプタン-1-イル、モルホリン-4-イル、およびピロリジン-1-イルがさらにより好ましい。ピペリジン-1-イル、1, 4-ジアザシクロヘプタン-1-イル、モルホリン-4-イル、およびピロリジン-1-イルが最も好ましい。

10

【0047】

(2-6C) ヘテロシクロアルキルという用語は、2-6の炭素原子、好ましくは3-5の炭素原子を有するヘテロシクロアルキル基を意味し、N、Oおよび/またはSから選択される1-3のヘテロ原子を含み、これらは、可能であれば窒素を介して、または炭素原子を介して付着され得る。好ましいヘテロ原子はNまたはOである。ヘテロ原子の好ましい数は1または2である。ピペリジン-1-イル、1, 4-ジアザシクロヘプタン-1-イル、モルホリン-4-イル、ピロリジン-1-イルおよびピペラジン-1-イルが最も好ましい。

【0048】

20

(2-5C) ヘテロシクロアルケニルという用語は、2-5の炭素原子、好ましくは3-4の炭素原子を有するヘテロシクロアルケニル基を意味し、N、Oおよび/またはSから選択される1-3のヘテロ原子を含み、これらは、可能であれば窒素を介して、または炭素原子を介して付着され得る。ヘテロ原子の好ましい数は1または2である。3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イルおよび(3, 6-ジヒドロ-2H-チオピラン-4-イルが最も好ましい。

【0049】

(2-5C) ヘテロシクロアルコキシという用語は、既定と同じ意味の2-5炭素原子を含み、炭素原子を介して環外酸素原子に付着するヘテロシクロアルキル基を意味する。

【0050】

30

(2-6C) ヘテロシクロアルキル(1-4C) アルキルという用語はヘテロシクロアルキルアルキル基を意味し、このヘテロシクロアルキル基は既定と同じ意味の2-6の炭素原子、好ましくは3-5の炭素原子を含み、このアルキル基は既定と同じ意味の1-4の炭素原子を含む。

【0051】

(2-5C) ヘテロシクロアルキルカルボニルという用語はヘテロシクロアルキルカルボニル基を意味し、このヘテロシクロアルキル基は既定と同じ意味の2-5の炭素原子、好ましくは3-5の炭素原子を含む。

【0052】

(2-5C) ヘテロシクロアルキルカルボニルアミノという用語はヘテロシクロアルキルカルボニルアミノ基を意味し、このヘテロシクロアルキル基は既定と同じ意味の2-5の炭素原子、好ましくは3-5の炭素原子を含む。

40

【0053】

(1-5C) ヘテロアリールという用語は、イミダゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、チエニル、テトラゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリルまたはフリルのように、1-5の炭素原子ならびにN、OおよびSから選択される1-4のヘテロ原子を有する芳香族基を意味する。ヘテロ原子の好ましい数は1または2である。好ましいヘテロアリール基は、チエニル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、フリルおよびピリジニルである。チエニル、オキサゾリル、テトラゾリル、ピラジニルおよびピリジニルが最も好ましい。(1-5

50

C) ヘテロアリール基は、可能ならば、炭素原子または窒素を介して付着し得る。

【0054】

(2-5C) ヘテロアリールという用語は、イミダゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、チエニル、またはフリルのように、2-5の炭素原子ならびにN、OおよびSから選択される1-3のヘテロ原子を有する芳香族基を意味する。好ましいヘテロ原子数は1または2である。好ましいヘテロアリール基は、チエニル、チアジアゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、オキサゾリル、フリルおよびピリジニルである。(2-5C) ヘテロアリール基は、可能ならば、炭素原子または窒素を介して付着し得る。

【0055】

(2-5C) ヘテロアリールアミノカルボニルという用語はヘテロアリールアミノカルボニル基を意味し、このヘテロアリール基は既定と同じ意味で好ましくは2-5の炭素原子を含む。

10

【0056】

(2-5C) ヘテロアリールカルボニルアミノという用語はヘテロアリールカルボニルアミノ基を意味し、このヘテロアリール基は既定と同じ意味で好ましくは2-5の炭素原子を含む。

【0057】

(2-5C) ヘテロアリールオキシという用語はヘテロアリールオキシ基を意味し、このヘテロアリール基は既定と同じ意味で好ましくは2-5の炭素原子を含み、炭素原子を介して環外酸素原子に付着し得る。

20

【0058】

(1-4C) アルコキシという用語は1-4の炭素原子を有するアルコキシ基を意味し、アルキル部分は既定と同じ意味を有する。(1-3C) アルコキシ基が好ましい。

【0059】

(1-6C) アルコキシという用語は1-6の炭素原子を有するアルコキシ基を意味し、アルキル部分は既定と同じ意味を有する。(1-4C) アルコキシ基が好ましい。

【0060】

(1-4C) アルコキシカルボニルという用語はアルコキシカルボニル基を意味し、このアルコキシ基は既定と同じ意味の1-4の炭素原子を含む。(1-2C) アルコキシカルボニル基が好ましい。

30

【0061】

(1-4C) アルコキシカルボニルアミノという用語はアルコキシカルボニルアミノ基を意味し、このアルコキシ基は既定と同じ意味の1-4の炭素原子を含む。

【0062】

(1-4C) アルコキシ(1-4C) アルキルという用語はアルコキシアルキル基を意味し、このアルコキシ基は既定と同じ意味の1-4の炭素原子を含み、既定と同じ意味の1-4の炭素原子を含むアルキル基に付着する。

【0063】

本明細書で用いる(ジ) [(1-4C) アルキル] アミノという用語は、アルキル基で一置換または二置換されたアミノ基を意味し、それぞれが1-4の炭素原子を含み且つ既定と同じ意味を有する。

40

【0064】

(ジ) [(1-4C) アルキル] アミノカルボニルという用語は(ジ) アルキルアミノカルボニル基を意味し、このアルキル基はそれぞれ既定と同じ意味の1-4の炭素原子を含む。

【0065】

(ジ) [(1-4C) アルキル] アミノカルボキシという用語は(ジ) アルキルアミノカルボキシ基を意味し、このアルキル基はそれぞれ既定と同じ意味の1-4の炭素原子を含む。

【0066】

50

(ジ) [(1-4C) アルキル] アミノカルボニルアミノという用語は(ジ) アルキルアミノカルボニルアミノ基を意味し、このアルキル基はそれぞれ既定と同じ意味の1-4の炭素原子を含む。

【0067】

本明細書で用いる(ジ) (1-4C) アルキルアミノ (1-4C) アルキルという用語は(ジ) アルキルアミノ基を意味し、このアルキル基はそれぞれ既定と同じ意味の1-4の炭素原子を含み、アミノ基を介して、既定と同じ意味の1-4の炭素原子を含むアルキル基と結合する。

【0068】

(ジ) [(1-4C) アルキル] アミノスルホニルアミノという用語は(ジ) アルキルアミノスルホニルアミノ基を意味し、このアルキル基はそれぞれ既定と同じ意味の1-4の炭素原子を含む。

10

【0069】

ハロゲンという用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。

【0070】

「置換」という用語は、存在環境下で指定原子の正常価数が超過でなく、且つ置換が安定化合物をもたらすという条件で、指定原子の1以上の水素が表示基からの選択で置換されることを意味する。置換基および／または変数の組み合わせが安定化合物をもたらす場合に限り、このような組み合わせが許容される。「安定化合物」または「安定構造」とは、反応混合物から有用な程度の純度にまでの単離および有効な治療剤への製剤に耐えるほど十分堅固な化合物を意味する。

20

【0071】

「任意に置換される」という用語は、特定の基、ラジカルまたは部分での任意の置換を意味する。

【0072】

多官能基の上記定義において、付着点は最終基である。

【0073】

薬学的に許容できる塩という用語は、医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応等なしに、ヒトおよび下等動物の組織と接触する用途に適した塩、および妥当な損益比に相応する塩を表す。薬学的に許容できる塩は当分野で周知である。これらは本発明化合物の最終の単離および精製中に得られ、または塩酸、リン酸、もしくは硫酸などの適切な鉱酸、または例えばアスコルビン酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、マレイン酸、マロン酸、フマル酸、グリコール酸、コハク酸、プロピオン酸、酢酸、メタンスルホン酸などの有機酸と遊離塩基機能とを個別に反応させることにより得られ得る。酸機能は、アミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、もしくは水酸化リチウムなどの有機または鉱物の塩基と反応できる。

30

【0074】

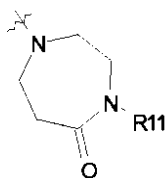
一態様において、本発明は式Iの化合物に関し、式中、 R^1 はフェニルまたは(2-5C)ヘテロアリールである。これらの両基は $R^{1,3}$ から選択される1以上の置換基で任意に置換できる。さらに、 R^1 は(1-6C)アルキル、ハロゲン、シアノ、(2-6C)アルケニル、(2-6C)アルキニル、(3-6C)シクロアルキルまたは(5-6C)シクロアルケニルであり得る。

40

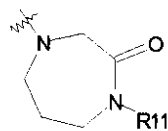
【0075】

他の態様において、本発明は式Iの化合物に関し、式中、 R^3 は、(ジ) [(1-6C) アルキル] アミノであり、ヒドロキシで任意に置換され、または
 R^3 は、

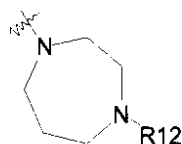
【化 3】



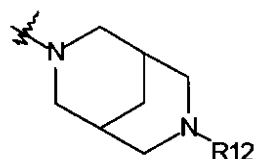
;



;



; または



【0076】

から選択される基であり、または

R³ は、(1-6 C) アルキル、(3-6 C) シクロアルキル、(ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノ (1-4 C) アルキルであり、または

R³ は、(2-6 C) ヘテロシクロアルキル (1-4 C) アルキルであり、この (2-6 C) ヘテロシクロアルキル部分は、(1-4 C) アルキルカルボニルもしくは (3-6 C) シクロアルキルカルボニルで任意に置換されてもよく、または

R³ は、ピロリジン-1-イル、アゼピン-1-イル、1, 4-オキサゼピン-1-イルであり、全て 1 以上の (1-4 C) アルキル置換基で任意に置換される。

【0077】

他の態様において、本発明は式 I の化合物に関し、式中、2 つの隣接位での R⁹ のフェニル置換はジオキソメチレンによる。

【0078】

他の態様において、本発明は式 I の化合物に関し、式中、R⁹ は、H、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、(2-6 C) アルキニル、(2-5 C) ヘテロシクロアルキル、(3-6 C) シクロアルコキシ、(2-5 C) ヘテロシクロアルコキシ、(ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノカルボニル、(2-5 C) ヘテロシクロアルキルカルボニル、(2-5 C) ヘテロアリールアミノカルボニル、(2-5 C) ヘテロシクロアルキルカルボニルアミノ、(2-5 C) ヘテロアリールカルボニルアミノ、ホルミル、シアノ、ニトロ、(ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノカルボキシ、(1-6 C) アルキルカルボニル、(1-4 C) アルコキシカルボニル、(ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノ、(ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノカルボニルアミノ、(1-4 C) アルコキシカルボニルアミノ、(ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノスルホニルアミノ、(1-6 C) アルキルチオもしくは (1-4 C) アルキルスルホニルアミノであり、または

R⁹ は、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシもしくは (2-6 C) アルケニルである。これらの後ろ 3 基は全て、ハロゲン、ヒドロキシ、アミン、アジド、(1-4 C) アルコキシ、(1-4 C) アルコキシカルボニルアミノ、もしくは (1-4 C) ア

10

20

30

40

50

ルキルカルボニルアミノから選択される 1 以上の置換基で任意に置換でき、または

R^9 は、(1-5 C) ヘテロアリール、フェニル、(2-5 C) ヘテロアリールオキシもしくはフェノキシであり、全て R^{1-4} から選択される 1 以上の置換基で任意に置換され、または

R^9 は、(1-6 C) アルキルカルボニルアミノであり、ヒドロキシ、アミノ、(2-5 C) ヘテロシクロアルキルもしくは (ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノで任意に置換される。

【0079】

一態様において、本発明は式 I の化合物に関し、式中、C 5-C 6 結合は飽和でない。

【0080】

他の態様において、本発明は式 I の化合物に関し、式中、C 5-C 6 結合は飽和である。

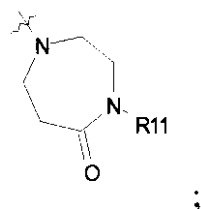
【0081】

本発明はまた式 I の化合物に関し、式中、 R^1 はフェニルもしくは (2-5 C) ヘテロアリールであり、両基は R^{1-3} から選択される 1 以上の置換基で任意に置換され、または

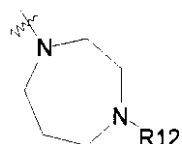
R^1 は、(1-6 C) アルキルであり、

R^3 は、(ジ) [(1-6 C) アルキル] アミノであり、ヒドロキシで任意に置換され、または

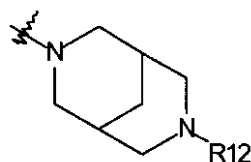
【化 4】



;



; または



【0082】

から選択される基であり、または

R^3 はピロリジン-1-イルであり、1 以上の (1-4 C) アルキル置換基で任意に置換され、

R^8 は、H、(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシもしくは (2-4 C) アルケニルであり、

R^9 は、H、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、(2-6 C) アルキニル、(2-5 C) ヘテロシクロアルキル、(3-6 C) シクロアルコキシ、(2-5 C) ヘテロシクロアルコキシ、(ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノカルボニル、(2-5 C) ヘテロシクロアルキルカルボニル、(2-5 C) ヘテロアリールアミノカルボニル、(2-5 C) ヘテロシクロアルキルカルボニルアミノ、(2-5 C) ヘテロアリールカルボニルアミノ、もしくは (1-6 C) アルキルチオであり、または

R^9 は、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシもしくは (2-6 C) アルケニルであり、ハロゲン、ヒドロキシ、アミン、アジド、(1-4 C) アルコキシ、(1-

10

20

30

40

50

4 C) アルコキシカルボニルアミノ、もしくは (1-4 C) アルキルカルボニルアミノから選択される 1 以上の置換基で全て任意に置換され、

R⁹ は、(1-5 C) ヘテロアリールもしくはフェニルであり、両基は、R¹⁻⁴ から選択される 1 以上の置換基で任意に置換され、または

R⁹ は、(1-6 C) アルキルカルボニルアミノであり、ヒドロキシ、アミノ、(2-5 C) ヘテロシクロアルキルもしくは (ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノで任意に置換され、

R¹⁰ は H もしくはハロゲンであり、

R¹¹ は (1-4 C) アルキルもしくは (2-4 C) アルケニルであり、

R¹³ はハロゲンであり、ならびに

R¹⁴ は、アミノ、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ、(ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノ、(2-5 C) ヘテロアリール、(ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノカルボニル、(1-4 C) アルキルカルボニルアミノ、もしくは (1-4 C) アルキルスルホニルであり、または

R¹⁴ は、(2-5 C) ヘテロシクロアルキルであり、(1-4 C) アルコキシカルボニルで任意に置換される。

【0083】

さらなる他の態様において、本発明は式 I の化合物に関し、式中、R¹ は (2-5 C) ヘテロアリールである。

【0084】

他の態様において、本発明は式 I の化合物に関し、式中、R¹ はチエン-2-イルまたはチアゾル-5-イルである。

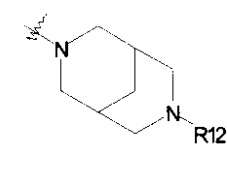
【0085】

さらなる他の態様において、本発明は式 I の化合物に関し、式中、R¹ はチエン-2-イルである。

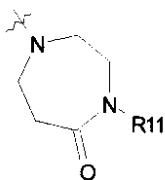
【0086】

さらなる他の態様において、本発明は式 I の化合物に関し、式中、R³ は、(ジ) [(1-6 C) アルキル] アミノ、

【化 5】



;



;

【0087】

もしくはピロリジン-1-イルであり、1 以上の (1-4 C) アルキル置換基で任意に置換される。

【0088】

他の態様において、本発明は式 I の化合物に関し、式中、R¹² は (3-6 C) シクロアルキルカルボニルである。

【0089】

他の態様において、本発明は式 I の化合物に関し、式中、R⁸ は (1-4 C) アルコキシである。

【0090】

さらなる他の態様において、本発明は式 I の化合物に関し、式中、 R^9 は (1-6 C) アルコキシであり、ヒドロキシで任意に置換され、または

R^9 は、(1-6 C) アルキル、(2-4 C) アルケニル、(2-5 C) ヘテロアリールアミノカルボニルであり、または

R^9 は (1-6 C) アルキルカルボニルアミノであり、(2-5 C) ヘテロシクロアルキルで任意に置換され、または

R^9 は (1-5 C) ヘテロアリールもしくはフェニルであり、両基は、 R^{1-4} から選択される 1 以上の置換基で任意に置換される。

【0091】

10

他の態様において、本発明は式 I の化合物に関し、式中、 R^{1-4} は、アミノ、ハロゲン、シアノ、(1-4 C) アルキル、(ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノ、(2-5 C) ヘテロアリール、(1-4 C) アルキルカルボニルアミノ、もしくは(2-5 C) ヘテロシクロアルキルである。

【0092】

さらなる他の態様において、本発明は式 I の化合物に関し、式中、 R^{10} は H である。

【0093】

さらなる他の態様において、本発明は式 I の化合物に関し、式中、 R^{1-4} は、アミノ、ハロゲン、シアノ、(1-4 C) アルキル、(ジ) [(1-4 C) アルキル] アミノ、(2-5 C) ヘテロアリール、(1-4 C) アルキルカルボニルアミノもしくは(2-5 C) ヘテロシクロアルキルである。

20

【0094】

他の態様において、本発明は式 I の化合物に関し、式中、 R^1 はチエン-2-イルであり、 R^3 は(ジ) [(1-6 C) アルキル] アミノであり、 R^8 は(1-4 C) アルコキシである。

【0095】

さらなる他の態様において、本発明は式 I の化合物に関し、式中、 R^8 はメトキシである。

【0096】

本発明は、上記に定義する本発明の様々な態様における R^1 から R^{15} に関する全ての具体的な定義が式 I の (ジヒドロ) イミダゾイソ [5, 1-a] キノリン化合物の定義内で任意の組み合わせで存在する化合物にも関する。

30

【0097】

本発明の全化合物は少なくとも 10 μ M の EC_{50} を有する。

【0098】

他の態様において、本発明は 100 nM 未満の EC_{50} を有する式 I の化合物に関する。さらなる他の態様において、本発明は 10 nM 未満の EC_{50} を有する式 I の化合物に関する。

【0099】

EC_{50} という用語は、化合物の最大限達成可能な効果と比較して半分の最大 (50%) 刺激を誘発する試験化合物の濃度を意味する。値は、例えば FSH 受容体遺伝子でトランスフェクションされ且つレポーター遺伝子の発現を指令する cAMP 応答要素/プロモーターで同時トランスフェクションされた細胞株で測定できる。値は Math IQ などのソフトウェア・プログラム (2.0 版、ID Business Solutions Limited) を用いて決定できる。

40

【0100】

イミダゾイソ [5, 1-a] キノリンおよび 5, 6-ジヒドロイミダゾイソ [5, 1-a] キノリン化合物を調製する適切な方法は以下に記載する。

【0101】

5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン骨格の合成は文献に記載され

50

ている。

【0102】

特定の類似体への化学的アプローチは、酸性媒体における適切な官能性ジアミドの二重環化を含み、5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリンを提供する。従って、オキシ塩化リンによるN- { [2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -エチルカルバモイル] -メチル} -ベンズアミドの処理は、3-フェニル-8, 9-ジメトキシジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリンを生じる [Child et al. J. Chem. Soc., 36 (1931)]。同様な方法で、1-メチル-3-フェニル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] -イソキノリン [Elliot, J. Org. Chem. 27, 3302 (1962)]、および1- (3, 4-メトキシフェニル) -5, 6-ジヒドロ-8, 9-ジメトキシイミダゾ [4, 5-a] イソキノリン [Baxter et al. J. Chem. Soc. 3645 (1965)] の調製が記載された。

10

【0103】

このアプローチは、例えば3-ニトロフェニル-5-アルキル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] -イソキノリン、および3-フリル-および3-フリルメチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] -イソキノリンを合成するために [Kametan et al. Yakugaku Zasshi 71, 325 (1951); Iida, Yakugaku Zasshi 80, 1127 (1960)]、ならびに1-ベンジル-3-フェニル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] -イソキノリンの調製 [Nagarajan et al. J. Chem. Res. (S) 336 (1993)] に利用された。上記の方法は特定の1-アミノカルボニル-3-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] -イソキノリンの合成に用いられた [EP0198227A2 (Boehringer Ingelheim KG)]。

20

【0104】

または、5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] -イソキノリン骨格の構築は、該環の段階的合成、例えば、まず3, 4-ジヒドロイソキノリンの形成、続いてイミダゾ断片の環化により実現する。この様式で、3-アミノ置換された5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] -イソキノリン [DE2742433A1 (1976) (Sandoz GmbH,) ; WO0021961 (The Procter & Gamble Company)] および1-シアノ-3-アルキル/フェニル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] -イソキノリン [DE2821226A (1978) (Chinoin Gyogyszeres Vegyeszeti Termek Gyara RT)] が合成された。

30

【0105】

他の方法は、記載したように、まず適切に置換された5-フェニルイミダゾールの生成、続いて5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] -イソキノリンへの求核閉環により、3-フェニルスルホニル誘導体、および故に3-アミノ-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] -イソキノリンをもたらす [WO0069860; WO0069857 (The Procter & Gamble Company)]。同様に、ヘック型閉環はこの目的のために用いられ、1-アリル-5- (2-ブロモフェニル) イミダゾールは、従って、1-フェニル-6-アルケニル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] -イソキノリンを得るために変換できる [Beebe, et al. Tetrahedron Letters 47, 3225 (2006)]。

40

【0106】

5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] -イソキノリンを得るための根本的なアプローチは使用が限定されていることが分かり、1- (2-ブロモフェニル) イミダゾール-4-カルボキシレートは5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] -イソキノリン-1-カルボキシレートに変換できる [Allinet et al. Tetrahedron 61, 2689 (2005)]。1-フェネチル-5-ブロモイミダゾールから3-フ

50

【 0 1 0 7 】

【 0 1 0 8 】

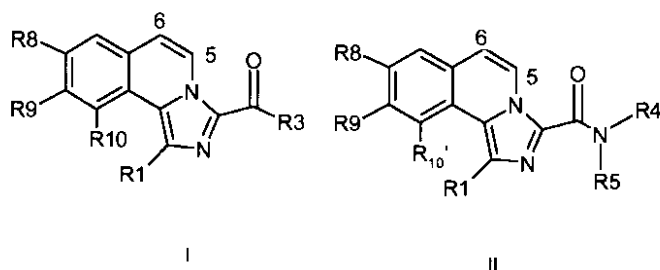
20

【 0 1 0 9 】

【 0 1 1 0 】

30

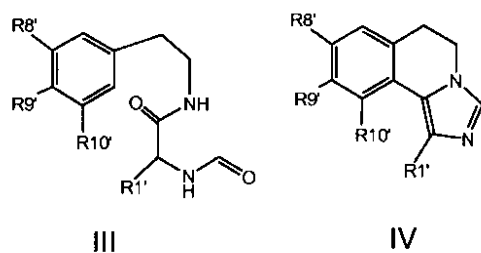
【化 6】



【 0 1 1 1 】

40

【化 7】



10

【0112】

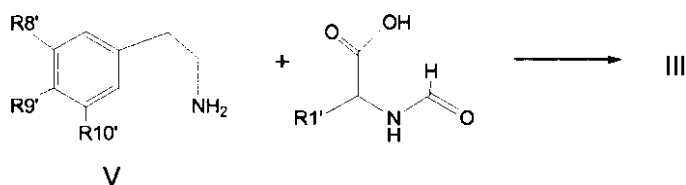
ジアミド I I I の構築は、適切に置換されたフェネチルアミン (V) と N-ホルミルグリシンの縮合により達成できる (方法 A)。一般式 V の適切なフェネチルアミンは、市販され、または例えば適切に置換されたベンゼンのクロロメチル化、続いてシアノ化および還元を経て容易に調製される。フェネチルアミンを調製する他の一般的な方法はヘンリー反応であり、これはアルデヒドをニトロスチレンに変換し、水素化物試薬で還元時に、所望のアミンを提供する。使用する置換グリシンは市販され、または周知のストレッカー反応を経て合成できる。

【0113】

方法 A

20

【化 8】



【0114】

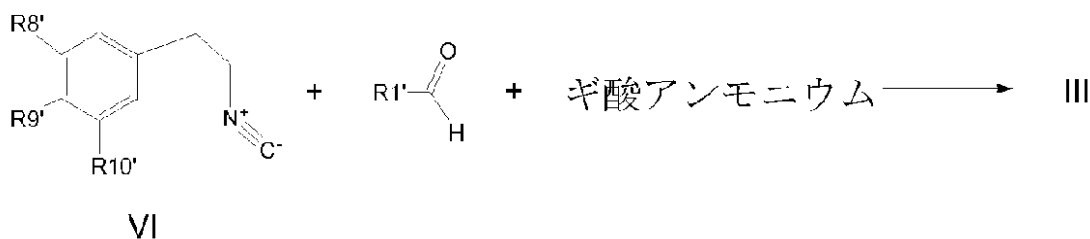
30

ジアミド I I I への補完的な代替アプローチは、フェネチルイソニトリル (V I)、アルデヒドおよびギ酸アンモニウムの多成分反応 (文献でウギ反応として知られる) を用いる (方法 B)。適切なイソニトリルは、標準的文献手法に従って、対応する N-ホルミルフェネチルアミン (上記一般式 V のフェネチルアミンから調製される) の脱水により容易に得られる。

【0115】

方法 B

【化 9】



40

【0116】

C 3 にアミド官能基を導入するために、一般式 I V の化合物の位置選択的リチオ化、続いて原位置カルボキシル化およびアミンのカップリングが実施でき、一般構造 I I の 5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボンアミドをもたらす。

50

骨格のC 3位での選択的リチオ化は、BuLiなどのアルキルリチウム試薬により達成できる。ある場合では、骨格の他の置換基の反応条件に対する感度に応じて、代替塩基（フェニルリチウム、またはLDA、LTMPもしくはLiHMDSなどのリチウムアミド）が使用される。C 3位でのケトンの導入について同様の手法が用いられ得る。リチオ化反応、続いて、例えばアルデヒドによる処理、およびその後の酸化の後、必要なケトンが得られる。

【0117】

構造Iの個々の置換基、即ちR1、R8、R9、R10は、合成の開始時に既に存在し、または典型的な官能基変換による合成手法中のより適切と推定される任意の段階で形成され、R1'、R8'、R9'およびR10'は所望のR1、R8、R9、およびR10に個別に変換できる。

10

【0118】

C1、C8、C9、およびC10位の置換基を操作するために、臭素、ヨウ素またはトリフラートなどのハロゲン原子が使用できる。これらは、ウルマン、スズキ、スティル、ソノガシラ、ヘックおよびバックウォルドのプロトコルなどの周知の有機金属反応を経て炭素-炭素の単結合、二重結合および三重結合、炭素窒素結合（アニリンおよびアミド）ならびにニトリルを含む置換基に変換できる。例えばオーダーメードの複素環構造（ボロン酸塩、もしくはスタンナンなどの）のカップリングにより、複素環構造を骨格の特定位に結合するこれらの手法はとりわけ有用である。

【0119】

20

または、ニトリルおよび炭素-炭素三重結合のような上記の官能性は、さらに付加環化反応により複素環に変換され、それぞれテトラゾールおよびトリアゾールを得る [Suzuki Chem. Comm. 4759 (2005); Bach et al. Tetrahedron 61, 2245 (2005); Rossi et al. Synthesis, 2419 (2004); Muci and Buchwald, Practical Palladium Catalysts for C-N and C-O bond formation, in Topics in current Chemistry-Cross coupling Reactions, Vol 219, N. Miyaoura., Ed., Springer Verlag, Heidelberg, 131-209, (2002); Hartwig, Palladium-catalyzed Amination of Aryl Halides and Related Reactions, in Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Vol 1, 1051-1096 (2002) E. Negishi Ed., J. Wiley & Sons: New York; Schlummer et al. Advanced Synthesis and Catalysis, 346, (13-15) 1599 (2004); Transition Metals for Organic Synthesis; M. Beller, C. Bolm Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, Weinheim, Germany]。炭素-炭素二重結合はジヒドロキシ化／酸化を経てカルボン酸に変換でき、カルボン酸はさらに反応してカルボンアミドを生じ得る。アルコキシ基（メトキシおよびイソプロポキシなど）は開裂して反応し、代替エーテルまたはトリフラートなどの反応置換基を生じ得る（上記参照）。アルコキシ基（メトキシおよびイソプロポキシなど）は、周知の求電子試薬（BBR₃、BCl₃、AlCl₃等）により、または環化条件（IIIからIV、とりわけR9'がイソプロポキシである場合）中メタンスルホン酸を併用して脱アルキル化できる。この最後の事例では、生成物は一般にR9'-メチルスルホン酸塩を含んだ。スルホン酸塩部分の鹼化は遊離フェノールを生じ、該フェノールは、容易に反応して反応性中間体（トリフラートなど、上記参照）を生じ得る、または銅塩の存在下で例えばボロン酸で処理し、ジアリールエーテル結合を生じ得る。

30

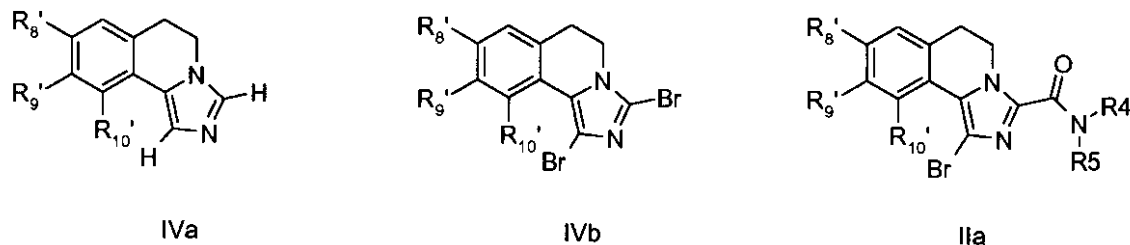
40

【0120】

50

上記アプローチの変更は、 $R_{1'}$ がHである構造IVaの合成から成る。これらの類似体IVaは、臭素またはNBSなどの臭素化剤を用いる反応により、1, 3-ジブロモ誘導体IVbに容易に変換できる。これらの1, 3-ジブロモ化合物は、位置選択的ハロゲン-リチウム交換を受け1-ブロモ-3-リチオ化合物を生じ、該化合物はカルボキシル化/アミド化を経て一般式IIa ($R_{1'} = Br$)の構造を生じる。存在する臭素原子はさらに上述した原理に沿って操作できる。

【化10】

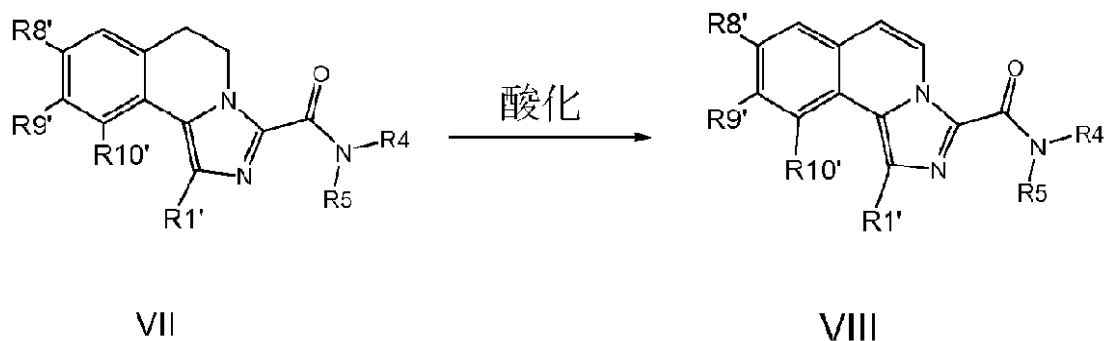


10

【0121】

一般構造VIIの不飽和イミダゾイソ[5, 1-a]キノリン-3-カルボンアミドは、これらの5, 6-ジヒドロ類似体(VII)の脱水素化により入手でき、該類似体は、上記の方法に従って、適切な溶媒中でDDQを用いた酸化により調製された。

【化11】



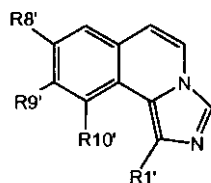
20

30

【0122】

この方法は一般に所望する全ての誘導体には適用できない。効率的な代替案は適切に官能化されたイミダゾイソ[5, 1-a]キノリン (IX) の生成を必要とし、選択的リチオ化およびカルボキシル化 (上記参照) の後により、イミダゾイソ[5, 1-a]イソキノリン-3-カルボンアミドVIIIに変換できる。

【化12】



IX

40

【0123】

イミダゾイソ[5, 1-a]キノリン (IX) は下記の方法に従って合成できる。3, 4-ジヒドロイソキノリン (X) は、Bischler-Napieralsky型反応により入手でき [Orito et al. J. Org. Chem. 64, 6583 (1962); Bermejo et al. J. Med. Chem. 45, 5058 (2

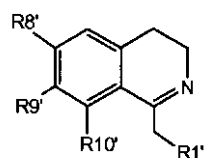
50

002)」、 α -イミン位で酸化され、ケトンX Iを生じる。塩基触媒 [Bermej o et al. J. Med. Chem. 45, 5058, (2002); Cho, et al. J. Het. Chem., 36, 1151 (1999)] もしくはパラジウム触媒の空気酸化 [Andreu et al. Tetrahedron Lett. 43, 757 (2002)]、重クロム酸塩 [Weisbach et al. Med. Chem., 11, 752 (1968)] または一重項酸素 [Martin et al. Helv. Chim. Acta., 64, 2189 (1981)] の使用など、幾つかの方法が関連系について記載されている。続いて、X I Iへの脱水素化は、高沸点溶媒においてパラジウム炭素の存在下で加熱することにより行われる。化合物X I Iのオキシムへの変換に続いて還元し、所望のアミノメチル誘導体X I I Iを生じる。アミノ誘導体へのこのような官能基変換は当業者に周知である。この還元は、 $RaNi$ を用いた触媒還元の使用 [Reimlinger et al. Chem. Ber. 108, 3771 (1975)] または Zn を用いた溶解金属還元の使用 [Niemers et al. Synthesis 593 (1976)] で達成できる。一般式X I I Iを用いた化合物のホルミル化はX I Vを生じ、続いて脱水により式I Xの所望の誘導体を得る。

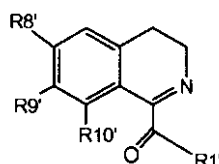
【0124】

所望の置換基は、関連する5, 6-ジヒドロ類似体について本明細書で上述するように下記の同一戦略により導入できる。

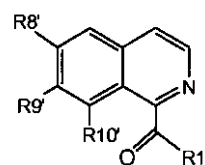
【化13】



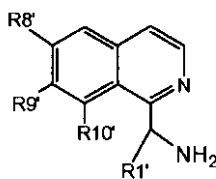
X



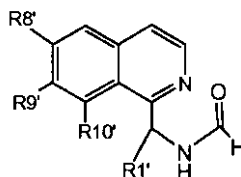
XI



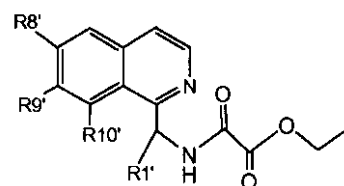
XII



XIII



XIV

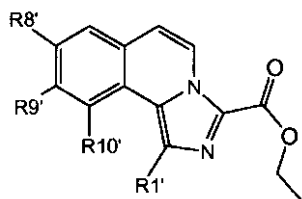


XV

【0125】

代替アプローチは、N-ギ酸塩X I Vの代わりに適切に官能化されたN-シュウ酸塩 (X V) の閉環による直接的なイミダゾイソ [5, 1-a] キノリン-3-カルボキシレートX V Iの構築である。これらは、適切なアミド化試薬を用いた反応により一般構造I IおよびIの所望の誘導体に直接変換できる。

【化14】



XVI

【0126】

本発明の化合物は水和物または溶媒和物を形成し得る。荷電化合物は、水で凍結乾燥す

10

20

30

40

50

る場合に水和種を形成すること、または適切な有機溶媒を用いて溶液で濃縮される場合に溶媒和種を形成することが当業者に知られている。本発明の化合物は、列挙する化合物のプロドラッグ、水和物または溶媒和物を含む。

【0127】

プロドラッグの論議は、T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) 14 of the A. C. S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Pressで提供される。10
「プロドラッグ」という用語は、生体内で変換される化合物（例えば、薬物前駆体）を意味し、式（I）の化合物または該化合物の薬学的に許容できる塩、水和物もしくは溶媒和物を得る。変換は、例えば血中の加水分解を通して等、種々の機構（例えば代謝過程または化学過程により）により起こり得る。プロドラッグの使用の論議は、T. Higuchi and W. Stella, 「Pro-drugs as Novel Delivery Systems,」 Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987により提供される。20

【0128】

本発明の1以上の化合物は、非溶媒和および溶媒和の形態で、水、エタノールなどの薬学的に許容できる溶媒とともに存在し、本発明は溶媒和および非溶媒和の両形態を包含することを意図する。「溶媒和」とは、本発明の化合物と1以上の溶媒分子との物理的結合を意味する。この物理的結合は、様々な程度のイオン結合および共有結合を含み、水素結合を含む。ある事例では、溶媒和物は、例えば1以上の溶媒分子が結晶固体の結晶格子に組み込まれる場合に単離できるであろう。「溶媒和物」は溶液相および単離可能な溶媒和物の両方を含む。適切な溶媒和物の非限定的例には、エタノレート、メタノレートなどを含む。「水和物」は、溶媒分子がH₂Oである場合の溶媒和物である。

【0129】

式Iの化合物は本発明の範囲内でもある塩を形成できる。本発明の式Iの化合物についての言及は、他に指示がない限り、その塩についての言及を含むと解釈される。本明細書で用いる「塩」という用語は、無機および／または有機の酸で形成される酸性塩、ならびに無機および／または有機の塩基で形成される塩基性塩を意味する。その上、式Iの化合物が、ピリジンまたはイミダゾールなどだが限定されない塩基性部分も、カルボン酸などだが限定されない酸性部分も含む場合、両性イオン（「内塩」）が形成されてもよく、本明細書で用いる「塩」という用語内に含まれる。薬学的に許容できる（即ち、非毒性、生理的に許容できる）塩が好ましいが、他の塩も有用である。式Iの化合物の塩は、塩が沈殿するような媒体で、または後に凍結乾燥される水性媒体で、例えば式Iの化合物と当量などの量の酸または塩基と反応させることにより形成され得る。30 40

【0130】

式（I）の化合物は不斉中心またはキラル中心を含み得るため、異なる立体異性型で存在する。式（I）の化合物の立体異性型全て、およびラセミ混合物を含むこれらの混合物は本発明の一部を成すことを意図する。その上、本発明は全ての幾何異性体および位置異性体を含む。例えば、式（I）の化合物が二重結合または縮合環を組み込む場合、シスおよびトランスの両形ならびに混合物は本発明の範囲内に含まれる。

【0131】

ジアステレオマー混合物は、例えばクロマトグラフィーおよび／または分別結晶などの当業者に周知の方法により、物理化学的差異に基づいて個々のジアステレオマーに分離できる。エナンチオマーは、適切な光学活性化合物（例えばキラル・アルコールまたはモシ50

ャー酸塩化物などのキラル補助基)との反応によりエナンチオマー混合物をジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離し、ならびに個々のジアステレオマーを対応する純エナンチオマーに変換(例えば加水分解)することにより分離できる。また、式(I)の化合物の幾つかはアトロプ異性体(例えば置換ビアリール)であってもよく、本発明の一部としてみなされる。エナンチオマーはキラルHPLCカラムの使用によっても分離できる。

【0132】

式(I)の化合物が異なる互変異性型で存在し得ることも可能であり、このような全ての型が本発明の範囲内に含まれる。また、例えば化合物のケト-エノール型およびイミン-エナミン型の全てが本発明に含まれる。

10

【0133】

種々の置換基上の不斉炭素に起因して存在し得るものなど、エナンチオマー型(不斉炭素の不在下でさえ存在し得る)、回転異性体、アトロプ異性体、およびジアステレオマー型を含む、本化合物(化合物の塩、溶媒和物、エステルおよびプロドラッグならびにプロドラッグの塩、溶媒和物およびエステルを含む)の全ての立体異性体(例えば、幾何異性体、光学異性体など)が、位置異性体のように、本発明の範囲内に意図される。本発明化合物の個々の立体異性体は、例えば他の異性体を実質的に含まず、または例えばラセミ化合物としてもしくは全ての他の立体異性体もしくは他の選択された立体異性体と混合され得る。本発明のキラル中心はIUPAC 1974 Recommendationsにより定義されるSまたはRの立体配置を有し得る。「塩」、「溶媒和物」、「エステル」、「プロドラッグ」などの用語の使用は、本発明化合物のエナンチオマー、立体異性体、回転異性体、互変異性体、位置異性体、ラセミ化合物またはプロドラッグの塩、溶媒和物、エステルおよびプロドラッグに等しく適用することを意図する。

20

【0134】

本発明は、天然で通常見出される原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子により1以上の原子が置換されるという事実を除いて、本明細書で列挙するものと同一な本発明の同位体標識化合物も包含する。本発明の化合物に組み込まれ得る同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、および塩素の同位体を含み、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F および ^{36}Cl などである。

30

【0135】

式(I)のある同位体標識化合物(例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{18}F および ^{11}C による標識物)は、化合物および/または基質の組織分布検定に有用である。トリチウム(即ち、 ^3H)および炭素-14(即ち ^{14}C)の同位体は調製および検出が容易なため特に好ましい。さらに、重水素(即ち ^2H)などの重同位体による置換は、より良い代謝安定性(例えば、生体内半減期の増加または必要用量の減少)に起因するある種の治療上の利点を提供し得るため、状況次第で好ましい。式(I)の同位体標識化合物は一般に、スキームおよび/または下記の実施例で開示されるものと類似する下記の手法により、非同位体標識試薬を適切な同位体標識試薬に置換することにより、調製できる。

【0136】

40

本発明の(ジヒドロ)イミダゾイソ[5, 1-a]キノリン化合物はFSH受容体を刺激することが見出された。ゴナドトロピンの受容体結合の測定方法、ならびに生体活性を測定するインビトロおよびインビボ検定は周知である。一般に、発現受容体は試験化合物とインキュベーションされ、機能的応答の結合または刺激または阻害が測定される。

【0137】

機能的応答を測定するために、FSH受容体遺伝子、好ましくはヒト受容体をコードする単離DNAは適切な宿主細胞で発現する。このような細胞はチャイニーズ・ハムスター卵巣細胞であるが、他の細胞も適切である。好ましくは、細胞は哺乳動物起源である(Jia et al, Mol. Endocrin., 5, 759-776, (1991))

50

【0138】

細胞株を発現する組み換えF S H受容体を構築する方法は当分野で周知である (Sambrook et al., Molecular Cloning: a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor)。受容体の発現は所望のタンパク質をコードするDNAの発現により実現する。部位特異的突然変異誘発、付加配列の連結、PCR、および適切な発現系の構築に関する技術は全て、今では当分野で周知である。所望のタンパク質をコードするDNAの一部または全部は、標準固相技術を用いて合成で構築でき、好ましくは連結を容易にするため制限部位を含む。含まれるコード配列の転写および翻訳に適した制御要素がDNAコード配列に提供され得る。周知のように、現在、多種多様な宿主と適合する発現系が利用でき、細菌などの原核宿主、および酵母、植物細胞、昆虫細胞、哺乳動物細胞、鳥細胞などの真核宿主を含む。

10

【0139】

受容体を発現する細胞は次いで試験化合物とインキュベーションし、試験化合物の結合または機能的応答の刺激を観察する。

【0140】

または、発現した受容体を含む単離細胞膜が試験化合物の結合を測定するために使用され得る。

【0141】

結合を測定するために、放射性化合物または蛍光化合物が使用され得る。このような化合物も本発明の一部である。

20

【0142】

代替案において、競合結合検定も実施され得る。

【0143】

他の検定は、受容体を介したcAMP蓄積の刺激を測定することによるF S H受容体アゴニスト化合物のスクリーニングを含む。従って、このような方法は、宿主細胞における受容体の発現および該細胞の試験化合物への暴露を含む。次いでcAMPの量が測定される。cAMPのレベルは、受容体との結合に及ぼす試験化合物の作用を刺激することにより、増加するであろう。

30

【0144】

内活性を測定するため、ヒト組み換えF S Hが参照化合物として使用できる。

【0145】

暴露細胞における例えばcAMPレベルの直接測定だけでなく、F S H受容体をコードするDNAのトランスフェクションに加えて、レポーター遺伝子をコードする第二DNAでもトランスフェクションされる細胞株も使用でき、該遺伝子の発現はcAMPのレベルに応答する。このようなレポーター遺伝子はcAMP誘導性であり、または新規なcAMP応答要素と連結されるような方法で構築され得る。一般に、レポーター遺伝子の発現は、cAMPのレベル変動に反応する任意の応答要素により制御され得る。適切なレポーター遺伝子は、例えばLacZ、アルカリホスファターゼ、蛍ルシフェラーゼおよび緑色蛍光タンパク質である。このようなトランス活性化検定の原理は、当分野で周知であり、例えば、Stratowa, Ch., Himmler, A. およびCzernilofsky, A. P., Curr. Opin. Biotechnol., 6, 574-581 (1995)に記載されている。

40

【0146】

本発明は、薬学的に許容できる助剤および任意の他の治療剤と混合して一般式Iを有する(ジヒドロ)イミダゾイン[5, 1-a]キノリン誘導体またはその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物にも関する。助剤は、組成物の他成分と適合でき且つその服用者に有害でないという意味で「許容できる」ものでなければならない。

【0147】

組成物は、例えば経口、舌下、皮下、静脈内、筋内、鼻、肺、局所、または直腸の投与

50

などに適した組成物を含み、全て投与用の単位用量剤形である。

【0148】

経口投与では、活性成分は、錠剤、カプセル、粉末、顆粒、溶液、懸濁液などの個別単位として提示され得る。

【0149】

非経口投与では、本発明の医薬組成物は、単位用量または複数用量の容器で、例えば密閉のバイアルおよびアンプルにおける、例えば所定量の注射液で提示され、使用前に、例えば水などの滅菌液体担体の添加のみを必要とする凍結乾燥（凍結乾燥）条件でも保存され得る。

【0150】

例えば標準参照の Gennaro, A. R. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th Edition., Lippincott Williams & Wilkins, 2000, とりわけ Part 5: Pharmaceutical Manufacturing を参照) に記載されるように、このような薬学的に許容できる助剤と混合すると、活性剤は、ピル、錠剤などの固体用量単位に圧縮され、またはカプセルもしくは座剤に加工され得る。薬学的に許容できる液体によって、活性剤は、流体組成物として、例えば注射調製物として、溶液、懸濁液、乳濁液の剤形で、またはスプレー、例えば鼻腔用スプレーとして適用できる。

【0151】

固体用量単位を製造するため、充填剤、着色剤、ポリマー結合剤などの従来の添加物の使用が検討される。一般に、活性化合物の機能を妨げない任意の薬学的に許容できる添加剤が使用できる。本発明の活性剤が固体組成物として共に投与できる適切な担体は、適量で使用されるラクトース、デンプン、セルロース誘導体など、またはこれらの混合物を含む。非経口投与では、プロピレングリコールまたはブチレングリコールなどの薬学的に許容できる分散剤および／または湿潤剤を含む水性懸濁液、等張食塩水溶液および滅菌注射溶液が使用され得る。

【0152】

本発明は、医薬組成物に適した包装材料と組み合わせて、前述したような医薬組成物をさらに含み、該包装材料は前述したような用途の組成物の使用説明書を含む。

【0153】

活性成分またはその医薬組成物の投与の正確な用量および投薬計画は、特定化合物、投与経路、および薬剤が投与されるべき各被験者の年齢および状態で変更し得る。

【0154】

一般に、非経口投与は、吸収により依存する他の投与方法より低い用量を必要とする。しかしながら、ヒトに適した用量は体重 1 kg 当たり 0.05 – 25 mg であり得る。所望の用量は、1 日を通して適切な間隔で投与される単回用量として、または複数回副用量として、または女性服用者の場合、月経周期を通して適切な日間隔で投与される用量として、提示され得る。用量および投与計画は女性および男性の服用者で異なり得る。

【0155】

本発明の化合物は治療で使用できる。これらは天然 FSH と同じ臨床目的で使用できる。

【0156】

本発明のさらなる態様は、FSH 受容体を介した経路に応答する疾患の治療、好ましくは受胎障害の治療に使用する薬剤を製造するための一般式 I を有する（ジヒドロ）イミダゾイン [5, 1-a] キノリン化合物の使用にある。従って、その必要性がある患者は適量の本発明化合物を投与され得る。

【0157】

さらなる他の態様において、本発明は、不妊症の治療に使用する薬剤を製造するための一般式 I を有する（ジヒドロ）イミダゾイン [5, 1-a] キノリン化合物の使用にある

10

20

30

40

50

。特に、該化合物は、排卵誘発（O I）または制御された卵巣刺激（C O S）プロトコルに使用できる。

【0158】

本発明は下記の実施例により説明する。

【発明を実施するための形態】

【0159】

実施例

概評

下記の略語が実施例で用いられる。D I P E A = N, N-ジイソプロピルエチルアミン、T F A = トリフルオロ酢酸、H A T U = O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N, N, N', N'-テトラメチル-ウロニウムヘキサフルオロホスフェート、D M F = N, N-ジメチルホルムアミド、D M E = 1, 2-ジメトキシエタン、D M S O = ジメチルスルホキシド、D C C = ジシクロヘキシルカルボジイミド、L i H M D S = リチウムヘキサメチルジシラジド、M O M C l = メトキシメチルクロライド、T H F = テトラヒドロフラン、N M P = N-メチルピロリドン、T B T U = O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N, N'-テトラブチルウロニウムテトラフルオロボレート、B O P = （ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ）トリス（ジメチルアミノ）-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、H O B t = 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物、D M A P = 4-（ジメチルアミノ）ピリジン、P S - P P h ₃ = 固相トリフェニルホスフィン、B u L i = ブチルリチウム。

10

20

【0160】

他に明記しない限り、以下の実施例の全最終生成物は水／1, 4-ジオキサン、水／t e r t-ブタノール、または水／アセトニトリルの混合物から凍結乾燥した。化合物がT F A 塩として調製した場合、酸は凍結乾燥前に適量で溶媒混合物に添加した。

【0161】

実施例に記載する最終生成物の名称はB e i l s t e i n A u t o n o m プログラム（2. 02. 304版）を用いて作成した。

【0162】

下記の調製H P L C システムは精製に用いた。

【0163】

任意で0. 1%水性T F A の存在下で、表示の勾配を用いた水／アセトニトリル混合物と5 μm L u n a C 18（2）150 x 21. 2 mmカラム。流量：20 ml / 分：検出：210 nm：実行時間：30分。

30

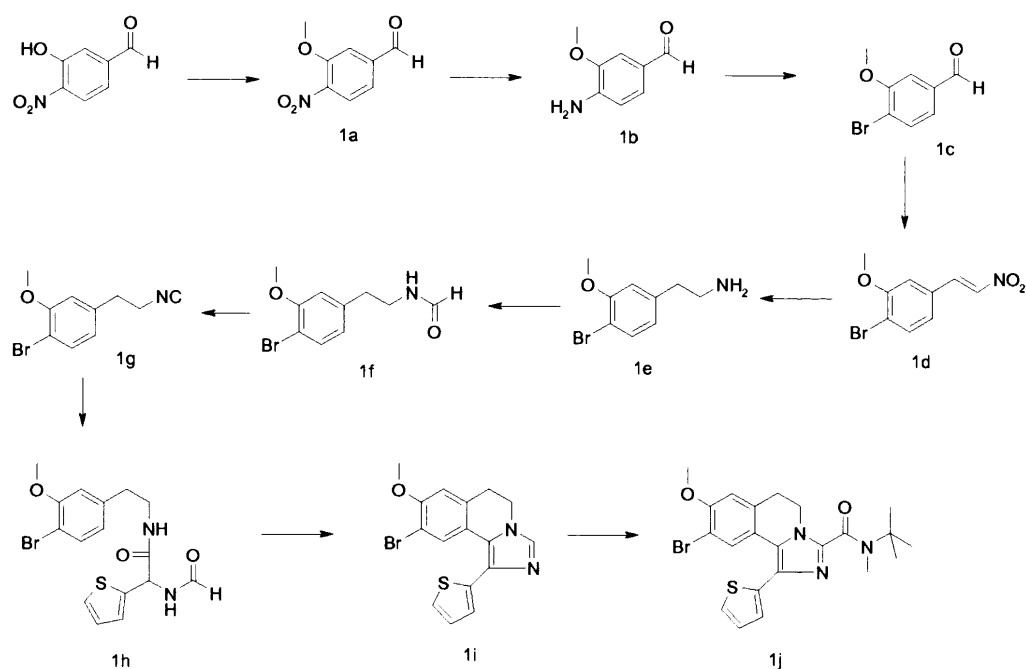
【0164】

マイクロ波反応は、自動サンプラーを備えたB i o t a g e（モデル：I n i t i a t o r）マイクロ波オーブンで実施した。

【0165】

薄層クロマトグラフィー（T L C）は、M e r c k T L C プレート（5 x 10 cm）シリカゲル60 F ₂₅₄で行った。

【化 15】



【実施例 1】

【0166】

9-ブロモ-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5,6-ジヒドロイミダゾ[5,6-a]イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

(a). 3-メトキシ-4-ニトロベンズアルデヒド

3-ヒドロキシ-4-ニトロベンズアルデヒド (51.3 g)、ヨードメタン (38.3 ml) および K_2CO_3 (85 g) を含む DMF (250 ml) の混合物は 60℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物は室温まで冷却し水 (600 ml) に注いだ。固体は濾過により回収し、真空乾燥した (50℃)。

【0167】

収率: 49.7 g. ^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-アミノ-3-メトキシベンズアルデヒド

鉄粉末 (112 g) は、実施例 1a の生成物 (49.7 g) と塩化アンモニウム (103 g) の混合物を含む水性エタノール (1000 ml 50%) に添加した。機械的攪拌で 78℃ で 2 時間攪拌した後、反応混合物は室温まで冷却し、ジエチルエーテル (3 x 500 ml) で抽出した。混合有機層は真空濃縮し、水 (400 ml) を残渣に添加した。固体は濾過により回収し、真空乾燥した (50℃)。

【0168】

収率: 38.3 g. ^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-ブロモ-3-メトキシベンズアルデヒド

実施例 1b の生成物 (38.3 g) を含むアセトニトリル (600 ml) 溶液は、n-ブチルニトリル (43.1 ml) と臭化銅 (I) (63.6 g) を含むアセトニトリル (1.3 l) の混合物に滴下した。室温で 18 時間攪拌後、反応混合物は酢酸エチルで希釈し、HCl 水溶液 (1N) 洗浄した。有機層は分離し、塩水で洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣はヘプタン/酢酸エチル [1:1 (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。

【0169】

収率：27.4 g. LC/MS-ESI: $[M+H]^+ = 215.1 / 217.0$; ^1H -NMR (CDCl₃): δ 3.98 (s, 3H, OMe)、7.32, 7.4, 7.75 (m, 3H, ArH)、9.95 (s, 1H, CHO).

(d). 1-ブロモ-2-メトキシ-4-((E)-2-ニトロビニル)-ベンゼン

実施例1cの生成物(27.4 g)、酢酸アンモニウム(10.8 g)およびニトロメタン(35 ml)を含む酢酸(125 ml)の混合物は80℃で18時間攪拌した。反応混合物は室温まで冷却し、水(1 l)に注いだ。固体は濾過により回収し、ジクロロメタン(2 l)に溶解した。有機層は塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。

【0170】

10

収率：29.8 g ^1H -NMR (CDCl₃): δ 3.95 (s, 3H, OCH₃)、7.0-7.95 (m, 5H, ArH+CH=CH).

(e). 2-(4-ブロモ-3-メトキシフェニル)-エチルアミン

0℃で窒素雰囲気下、ボラン-THF錯体(262 ml 1M)溶液は実施例1dの生成物(15 g)を含むTHF(250 ml)溶液に滴下した。添加後、氷浴は除去した。水素化ホウ素ナトリウム(0.11 g)を添加した(僅かな発熱反応が起きた)。65℃(N₂)で18時間攪拌後、反応混合物は室温まで冷却し、HCl溶液(250 ml 2N)に注いだ。70℃で1.5時間攪拌後、反応混合物は室温まで冷却し、ジエチルエーテルで2回抽出した。水性層はpH=10まで固体NaOHで塩基性にし、酢酸エチルで3回抽出した。混合有機層は塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。

20

【0171】

収率：13.5 g. 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-ブロモ-3-メトキシフェニル)-エチル]-ホルムアミド

実施例1eの生成物(21.0 g)はギ酸エチル(150 ml)中70℃で5時間加熱した。反応混合物は真空濃縮し、粗生成物を得て、それ自体次の段階で使用した。

【0172】

30

収率：21.2 g. ^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-ブロモ-4-(2-イソシアノエチル)-2-メトキシベンゼン

実施例1fの生成物(5.0 g)を含む乾燥THF(35 ml)溶液にトリエチルアミン(13.5 ml)を添加した。溶液は-10℃まで冷却した。POCl₃(1.8 ml)を含む乾燥THF(6 ml)溶液は10分で滴下した。-10℃で1時間攪拌後、氷水(100 ml)を添加した。混合物は1.5時間室温で攪拌した。反応混合物は酢酸エチルで2回抽出した。有機層は塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのヘプタン/酢酸エチル[2:1 (v/v)]を用いてシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。

40

【0173】

収率：4.06 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 240.1 / 242.1$; TLC R_f = 0.50 (ヘプタン/酢酸エチル, 1/1); ^1H -NMR (CDCl₃) δ 2.95 (t, 2H, -CH₂)、3.6 (t, 2H, -CH₂N)、3.9 (s, 3H, OCH₃)、6.7, 6.78, 7.5 (m, 3H, ArH).

(h). N-[2-(4-ブロモ-3-メトキシフェニル)-エチル]-2-ホルミルアミノ-2-チオフェン-2-イルアセトアミド

実施例1gの生成物(4.0 g)、チオフェン-2-カルバルデヒド(1.8 g)およ

50

びギ酸アンモニウム (2.22 g) を含むメタノール (40 ml) の混合物は4時間還流した。室温で、混合物は少体積まで濃縮した。水 (100 ml) および温酢酸エチル (200 ml) を添加した。生成物は温酢酸エチル (100 ml) で2回抽出した。有機層は、水、塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、ならびに真空濃縮した。粗生成物は冷酢酸エチルから結晶化し、真空乾燥した (50°C)。

【0174】

収率: 3.43 g. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 397.1/399.1$; TLC $R_f = 0.66$ (ジクロロメタン/アセトン 1:1); Mp: 153–154°C; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 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, 10 H, Ar H+NH+CHO).

10

(i). 9-ブロモ-8-メトキシ-1-チオフエン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン

P_2O_5 (10.0 g) は攪拌しながらメタンスルホン酸 (50 ml) に添加した。混合物は、大半の P_2O_5 が溶解するまで (30分)、75°Cで攪拌した。実施例1hの生成物 (5.8 g) は粉末として一部添加した。反応混合物は75°Cで1.5時間攪拌した。濃緑色の溶液が出現した。室温で、反応混合物は固体 NaHCO_3 (150 g) に注ぎ、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層は塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのトルエン/アセトン勾配を用いてシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分は回収し、真空濃縮し、高温エタノール (60 ml) に溶解した。ノリット (Norit) (350 mg) を添加した。濾過後、濾過物は真空濃縮し、ジエチルエーテルを用いて粉碎した。固体は回収し、真空乾燥した (50°C)。

20

【0175】

収率: 3.9 g. Mp: 170–173°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.05 (t, 2H, C(6) H_2), 3.9 (s, 3H, OCH_3), 4.1 (t, 2H, C(5) H_2), 6.8 (s, 1H, Ar H7), 7.1, 7.35 (m, 3H, チオフエン), 7.52 (s, 1H, Ar H10), 8.05 (s, 1H, $-\text{NCHN}-$).

(j). 9-ブロモ-8-メトキシ-1-チオフエン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

30

ジイソプロピルアミン (0.67 g) を含む新たに蒸留した THF (5 ml) 溶液は-60°Cに冷却した。n-BuLi 溶液 (3.81 ml、ヘキサン中1.6M) を滴下した。混合物は-60°Cで15分間攪拌した。実施例1iの生成物 (1.0 g) を含む新たに蒸留された THF (10 ml) 溶液は-78°Cで滴下した。混合物は0°Cに温めた。0°Cで30分攪拌後、反応混合物は再度-60°Cに冷却し、 CO_2 ペレット上に注いだ。混合物はさらに15分間攪拌し、真空濃縮した。残留固体は乾燥 DMF (15 ml) に溶解した。N-メチル-tert-ブチルアミン (0.48 g)、N-エチルモルホリン (0.96 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.22 g) および TBTU (1.33 g) は逐次添加した。反応混合物は室温で4時間攪拌した。混合物は NH_4Cl 水溶液 (5%) に注ぎ、酢酸エチル (80 ml) で抽出した。混合有機層は水 (100 ml)、塩水 (100 ml) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのヘプタン/酢酸エチル [1:1 (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分は混合し、真空濃縮した。粗生成物はジイソプロピルエーテル/ヘプタン [1:1 (v/v)] で粉碎した。

40

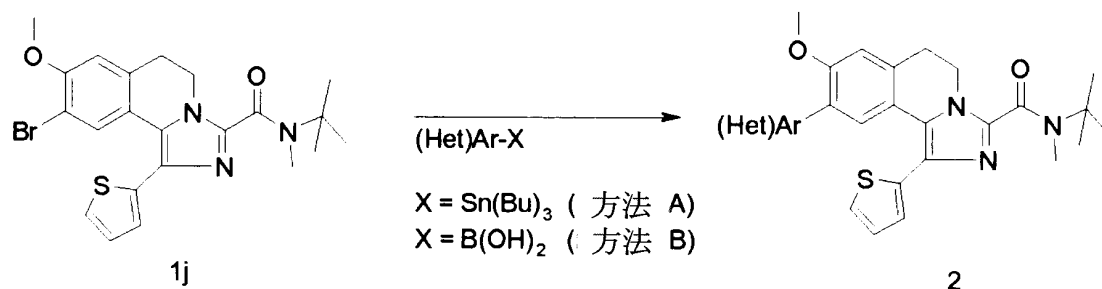
【0176】

収率: 0.9 g. UPLC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 474.3/476.3$; Mp: 160–161°C; TLC $R_f = 0.65$ (トルエン/酢酸エチル 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.5 (s, 9H, tert-ブチル), 3.0 (t, 2H, C(6) H_2), 3.25 (s, 3H, NCH_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 4.4 (t, 2H, C(5) H_2), 6.8 (s, 1H, Ar H7), 7.1, 7.3, 7.

50

3.5 (m, 3 x 1H, チオフェン)、7.92 (s, 1H, Ar-H/O); ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.6 (s, 3H, OCH₃)

【化16】



10

【実施例2】

【0177】

8-メトキシ-9-ピリジン-3-イル-1-チオフェン-2-イル-5, 6, 6a, 10a-テトラヒドロ-イミダゾ[5, 1-a]イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド、8-メトキシ-9-ピリジン-2-イル-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ[5, 1-a]イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド、9-(6-フルオロ-ピリジン-2-イル)-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ[5, 1-a]イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド、8-メトキシ-9-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-イル)-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ[5, 1-a]イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド、8-エトキシ-1-チオフェン-2-イル-9-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ[5, 1-a]イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド、9-(3-アセチルアミノ-フェニル)-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ[5, 1-a]イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド、8-メトキシ-9-(3-ピラゾル-1-イル-フェニル)-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ[5, 1-a]イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド、8-メトキシ-9-(3-モルホリン-4-イル-フェニル)-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ[5, 1-a]イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド、9-(3-フルオロ-フェニル)-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ[5, 1-a]イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド、9-(2-シアノ-フェニル)-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ[5, 1-a]イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド、9-(3-アミノ-フェニル)-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ[5, 1-a]イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド、9-(3-ジメチルアミノ-フェニル)-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ[5, 1-a]イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド、9-(3, 5-ジメチル-イソオキサゾル-4-イル)-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ[5, 1-a]イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド、9-(3-ジメチルカルバモイル-フェニル)-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ[5, 1-a]イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド、4-{3-[3-(tert-ブチル-メチル-カルバモイル)-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ[5, 1-a]イソキノリン-9-イル]-フェニル}-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-エステル、9-(3-メタンシルホニル-フェニル)-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ[

20

30

40

50

5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル-メチル-アミド、8-メトキシ-9-(2-メトキシフェニル)-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル-メチル-アミド、および 9-ベンゾ [1, 3] ジオキソル-5-イル-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル-メチル-アミド

(a). 8-メトキシ-9-ピリジン-3-イル-1-チオフェン-2-イル-5, 6, 6a, 10a-テトラヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル-メチル-アミド

一般法 A

10

実施例 1 j の生成物 (0.5 g) および 3-(トリブチルスタンニル)-ピリジン (116 mg) の混合物は乾燥脱気 (N₂ 散布) トルエン (2 ml) に溶解した。Pd (PPh₃)₄ (12.2 mg) を添加し、反応混合物は窒素雰囲気下で 100℃ で 18 時間攪拌した。反応混合物は室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機層は水、塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣はシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した (溶離液としてトルエン/酢酸エチル)。生成物を含む画分は混合し、真空濃縮し、ジエチルエーテルから結晶化した。

【0178】

収率: 30 mg. UPLC/MS: [M+H]⁺ = 473.3; Mp: 241℃; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.48 (s, 9H, *tert*-ブチル), 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, チオフェン+ピリジン); hFSHRago (CHO luc) EC₅₀ = 1 nM.

20

(b). 8-メトキシ-9-ピリジン-2-イル-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル-メチル-アミド

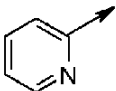
(c). 9-(6-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル-メチル-アミド

(d). 8-メトキシ-9-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-イル)-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル-メチル-アミド

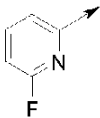
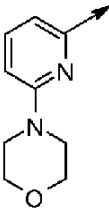
30

実施例 2 b–2 d は、実施例 1 j の生成物から出発して、実施例 2 a の記載と同様な様式で調製した。

【表 1】

実施例	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, <i>tert</i> -ブチル), 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)

40

実施例	方法	Mp (°C)	[M+H] ⁺	hFSHRago (CHO luc) EC ₅₀ (nM)	NMR δ (ppm)	
 2c	A	161-162	491.1	3	1.55 (s, 3H, <i>tert</i> -ブチル), 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)	10
 2d	A		558.3	100	1.48 (s, 9H, <i>tert</i> -ブチル), 3.07 (s, 3H, CH ₃ N), 3.15 (t, 2H, H6), 4.23 (t, 2H, H5), 3.35 (bm, 4H, モルホリンCH ₂ N), 3.69 (m, 4H, モルホリンCH ₂ O), 3.90 (s, 3H, OCH ₃), 7.08, 7.38, 7.59 (3 x m, 3H, チオフェン), 6.82 (s, 1H, pyrH5), 7.25 (m, 1H, H7), 7.28 s, 1H, pyrH3), 7.63 (s, 1H, pyrH4), 8.25 (s, 1H, H10)	20

【0179】

(e). 8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-9-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[5,1-a]イソキノリン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル-メチル-アミド

一般法B

実施例1jの生成物(50mg)、3-(トリフルオロメチル)フェニル硼酸(40mg)およびK₂CO₃(44mg)を含む4mlの脱気(N₂散布)DME水溶液(10%)の混合物。Pd(PPh₃)₄(12.2mg)を添加した。反応混合物はN₂下で90℃で4.5時間攪拌した。室温で、反応混合物は酢酸エチルで希釈した。有機層は、NaOH水溶液(1M)、水、塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は調製HPLC(20→100%アセトニトリル;2%TFA)により精製した。生成物を含む画分は混合し、ジクロロメタンで抽出した(2x50ml)。有機層は、飽和NaHCO₃溶液、水、および塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残留生成物はジイソプロピルエーテルから結晶化した。

【0180】

収率:27.5mg. UPLC/MS: [M+H]⁺=540.3. Mp:185-186℃; ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1.48(s,9H, *tert*-ブチル)、3.09(s,3H, NCH₃)、3.25(t,2H, C(6)H₂)、3.85(s,3H, OCH₃)、4.23(t,2H, C(5)H₂)、7.09,7.41,7.55(m,3x1H, チオフェン)、7.25-7.7(m,6x1H, ArH). ; hFSHRアゴ(CHOルク)EC₅₀=65nM.

(f). 9-(3-アセチルアミノフェニル)-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5,6-ジヒドロイミダゾ[5,1-a]イソキノリン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル-メチル-アミド

(g). 8-メトキシ-9-(3-ピラゾル-1-イルフェニル)-1-チオフェン-

30

40

50

2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 t e r t-ブチル-メチル-アミド

(h). 8-メトキシ-9-(3-モルホリン-4-イル-フェニル)-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 t e r t-ブチル-メチル-アミド

(i). 9-(3-フルオロ-フェニル)-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 t e r t-ブチル-メチル-アミド

(j). 9-(2-シアノ-フェニル)-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 t e r t-ブチル-メチル-アミド

10

(k). 9-(3-アミノ-フェニル)-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 t e r t-ブチル-メチル-アミド

(l). 9-(3-ジメチルアミノ-フェニル)-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 t e r t-ブチル-メチル-アミド

(m). 9-(3, 5-ジメチル-イソオキサゾル-4-イル)-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 t e r t-ブチル-メチル-アミド

20

(n). 9-(3-ジメチルカルバモイル-フェニル)-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 t e r t-ブチル-メチル-アミド

(o). 4-{3-[3-(t e r t-ブチル-メチル-カルバモイル)-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-9-イル]-フェニル}-ピペラジン-1-カルボン酸 t e r t-ブチルエステル

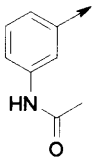
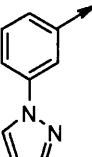
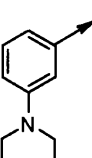
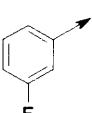
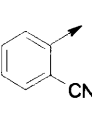
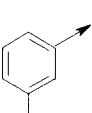
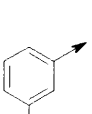
(p). 9-(3-メタンスルホニル-フェニル)-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 t e r t-ブチル-メチル-アミド

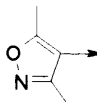
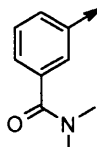
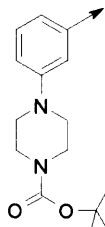
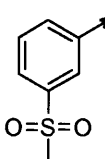
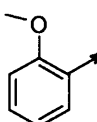
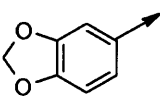
(q). 8-メトキシ-9-(2-メトキシ-フェニル)-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 t e r t-ブチル-メチル-アミド

30

(r). 9-ベンゾ [1, 3] ジオキサソル-5-イル-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 t e r t-ブチル-メチル-アミド

【表 2】

	実施例	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, <i>tert</i> -ブチル), 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)	10
	2g	B	180	538.2	2	1.52 (s, 9H, <i>tert</i> -ブチル), 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, <i>tert</i> -ブチル), 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)	20
	2i	B	165	490.5	3	1.55 (s, 9H, <i>tert</i> -ブチル), 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, <i>tert</i> -ブチル), 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)	30
	2k	B	213	487.2	8	1.52 (s, 9H, <i>tert</i> -ブチル), 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)	40
	2l	B	149	515.2	9	1.52 (s, 3H, <i>tert</i> -ブチル), 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,	

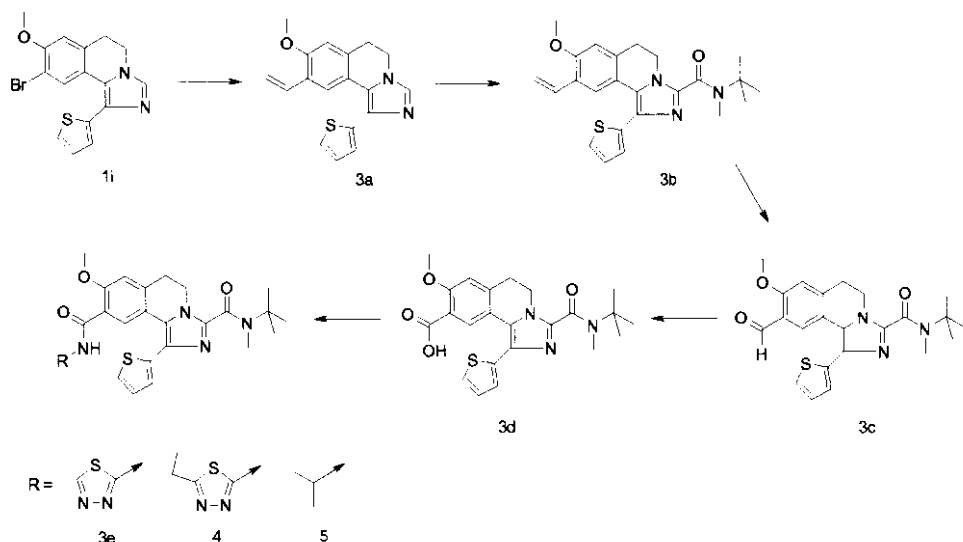
実施例	方法	Mp (°C)	[M+H] ⁺	hFSHRago (CHO luc) EC ₅₀ (nM)	NMR δ (ppm) 9H, Ar-H)		
	2m	B	183-184	491.3	9	1.52 (s, 3H, <i>tert</i> -ブチル), 2.95 (s, 6H, NCH ₃), 3.1 (t, 2H, C(6)H ₂), 3.25 (s, 3H, NCH ₃), 3.83 (s, 3H, OCH ₃), 4.43 (t, 2H, C(5)H ₂), 6.7 – 7.77 (m, 9H, Ar-H)	10
	2n	B	151	543.4	11	1.55 (s, 9H, <i>tert</i> -ブチル), 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)	20
	2o	B	-	656.4	14	1.5 (d, 18H, <i>tert</i> -ブチル), 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, <i>tert</i> -ブチル), 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)	30
	2q	B	188-189	502.3	50	1.48 (s, 9H, <i>tert</i> -ブチル), 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)	40
	2r	B	162	516.3	167	1.48 (s, 9H, <i>tert</i> -ブチル), 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)	

【 0 1 8 1 】

方法 A = スティル反応 ; 方法 B = スズキ反応

実施例 2 f-2 r は、実施例 1 j の生成物から出発して、実施例 2 e の記載と同様な様式で調製した。

【化 17】



【実施例 3】

【0182】

8-メトキシ-1-チオフエン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3, 9-ジカルボン酸 3-(tert-ブチル-メチル-アミド) 9-[1, 3, 4] チアジアゾル-2-イルアミド

(a). 8-メトキシ-1-チオフエン-2-イル-9-ビニル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン

実施例 1 i の生成物 (2.7 g)、2, 4, 6-トリビニル-シクロトリボロキサン・ピリジン (3 g)、 K_2CO_3 (3 g) および $Pd(PPh_3)_4$ (150 mg) を含む DME 脱気水溶液 (80 ml、90%) の混合物は、 N_2 下 90℃ で 24 時間攪拌した。室温で、反応混合物は NH_4Cl 水溶液 (5%) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は、乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は、溶離液としてのトルエン/ジオキサン [1:1 (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分は混合し、真空濃縮した。残渣はジエチルエーテルで粉砕し、オフホワイト色の結晶生成物を生じた。

【0183】

収率: 650 mg. LC/MS-ESI: $[M+H]^+ = 309.1$; Mp: 195℃; $R_f = 0.20$ (トルエン/酢酸エチル 1:1); ^1H-NMR ($DMSO-d_6$) δ 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, チオフエン), 7.78 (s, 1H, ArH10), 7.85 (s, 1H, -NCNH-).

(b). 8-メトキシ-1-チオフエン-2-イル-9-ビニル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

実施例 3 a の生成物 (650 mg) を含む乾燥 THF (10 ml) 懸濁液に、n-BuLi (1.4 ml; ヘプタン中 1.6 M) を -40℃ で添加した。-40℃ で 10 分間攪拌後、反応混合物は CO_2 ペレット上に注ぎ、15 分間攪拌し、35℃ で真空濃縮した。残渣を含む DMF (7 ml) および N-エチルモルホリン (300 μ l) の溶液に、N-メチル-tert-ブチルアミン (300 μ l) および TBTU (800 mg) を添加した。室温で 2 時間攪拌後、反応混合物は NH_4Cl 水溶液 (5%) に注ぎ、酢酸エチルで

抽出した。有機層は、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのトルエン／酢酸エチル [1 : 1 (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分は混合し、真空濃縮した。残渣はジエチルエーテルで粉碎し、固体は真空乾燥した (50℃)。

【0184】

収率：290mg. LC/MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 422.1$; $R_f = 0.73$ (トルエン／酢酸エチル 1 : 1); Mp: 154–155℃; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.48 (s, 9H, tert-ブチル)、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, チオフェン)、7.81 (s, 1H, ArH10); hFSHRアゴ (CHOLク) EC₅₀ = 28 nM.

(c). 9-ホルミル-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

四酸化オスミウム (300 μl 4%) 水溶液は実施例 3b の生成物 (270mg) を含む THF (10ml) 溶液に添加し、続いて過ヨウ素酸ナトリウム (600mg) を含む水 (2ml) 溶液を添加した。55℃で30分間攪拌後、反応物は水に注ぎ、飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機層は、塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのシリカゲル (トルエン／酢酸エチル) でクロマトグラフィーにより精製した。

【0185】

収率：160mg. LC/MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 424.1$; $R_f = 0.5$ (トルエン／酢酸エチル 1 : 1); Mp: 108–110℃; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.48 (s, 9H, tert-ブチル)、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, チオフェン)、7.34 (s, 1H, ArH7)、8.12 (s, 1H, ArH10)、10.28 (s, 1H, -CHO).

(d). 3-(tert-ブチル-メチル-カルバモイル)-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-9-カルボン酸

実施例 3c の生成物 (150mg)、2-メチル-but-2-エン (0.5ml) および NaH₂PO₄ (270mg) を含む水 (5ml) および t-ブタノール (12ml) の混合物は、NaClO₂ 水溶液 (3ml の水に 270mg) で処理した。反応混合物は室温で1.5時間攪拌し、少体積まで真空濃縮し、水 (15ml) で希釈した。水性層は HCl 水溶液 (1N) で pH = 5 に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層は、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのシリカゲル [トルエン／アセトン (v/v)] でクロマトグラフィーにより精製した。

【0186】

収率：130mg. LC/MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 440.1$; TLC $R_f = 0.20$ (トルエン／アセトン 1 : 1); Mp: 125–128℃; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.48 (s, 9H, tert-ブチル)、3.10 (t, 2H, C(O)H₂)、3.33 (s, 3H, NCH₃)、3.86 (s, 3H, OCH₃)、4.2 (t, 2H, C(5)H₂)、7.10, 7.3, 7.55 (m, 3H, チオフェン)、7.2 (s, 1H, ArH7)、8.12 (s, 1H, ArH10)、12.55 (br. s., 1H, COOH).

(e). 8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3, 9-ジカルボン酸 3-(tert-ブチル-メチル-アミド

） 9- [1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルアミド

実施例 3 d の生成物 (40 mg)、[1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルアミン (20 mg)、TBTU (40 mg) および N-エチルモルホリン (20 μ l) を含む DMF (0.6 ml) の混合物は室温で 5 時間攪拌した。反応混合物は水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層は、塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのトルエン/アセトン [1 : 1 (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分は混合し、真空濃縮した。単離生成物はジエチルエーテルで処理した。固体は回収し真空乾燥した (50 $^{\circ}\text{C}$)。

【0187】

収率：22 mg. LC/MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 523.1$; TLC $R_f = 0.40$ (トルエン/アセトン 1 : 1); Mp: 154–156 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.48 (s, 9H, tert-ブチル)、3.08 (s, 3H, NCH_3)、3.18 (t, 2H, $\text{C}(6)\text{H}_2$)、4.0 (s, 3H, OCH_3)、4.22 (t, 2H, $\text{C}(5)\text{H}_2$)、7.12, 7.35, 7.55 (m, 3x 1H, チオフェン)、7.31 (s, 1H, H7-Ar)、8.15 (s, 1H, H1O-Ar)、9.2 (s, 1H, チアジアズ.-H)、 δ 12.2 (br s, 1H, NH); hFSHR アゴ (CHOLク) $\text{EC}_{50} = 3 \text{ nM}$.

【実施例 4】

【0188】

8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3, 9-ジカルボン酸 3-(tert-ブチル-メチル-アミド) 9-[(5-エチル- [1, 3, 4] チアジアゾール-2-イル) -アミド

5-エチル-2-アミノチアジアゾール (20 mg) と実施例 3 d の生成物 (40 mg) のカップリングは、実施例 3 e に記載する方法に従って実施した。

【0189】

収率：24 mg. LC/MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 551.1$; TLC $R_f = 0.40$ (トルエン/アセトン 1 : 1); Mp: 238–240 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.3 (m, 3H, CH_3) 1.48 (s, 9H, tert-ブチル)、3.0 (q, 2H, CH_2)、3.08 (s, 3H, NCH_3)、3.18 (t, 2H, $\text{C}(6)\text{H}_2$)、3.9 (s, 3H, OCH_3)、4.22 (t, 2H, $\text{C}(5)\text{H}_2$)、7.12, 7.35, 7.55 (m, 3x 1H, チオフェン)、7.31 (s, 1H, H7-Ar)、8.14 (s, 1H, H1O-Ar)、12.2 (br s, 1H, NH); hFSHR アゴ (CHOLク) $\text{EC}_{50} = 58 \text{ nM}$.

【実施例 5】

【0190】

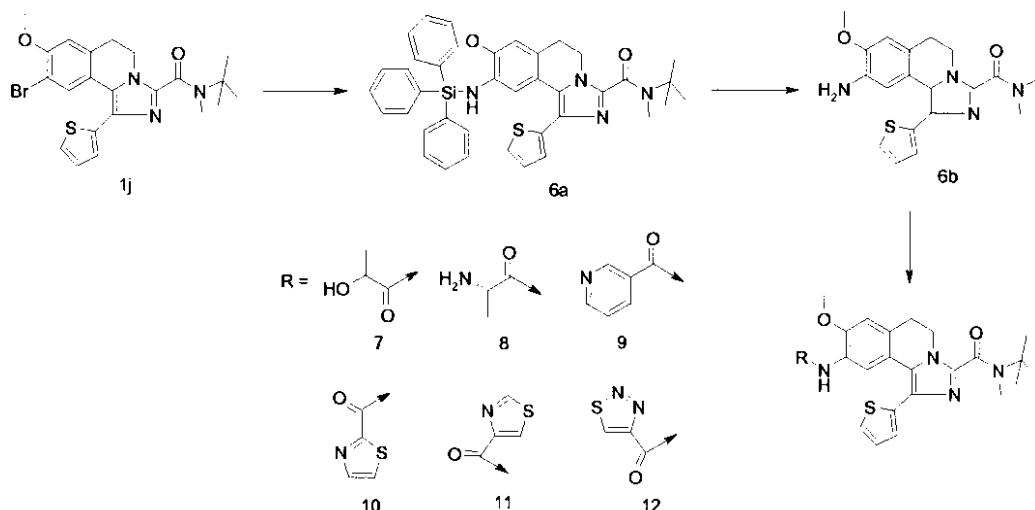
8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3, 9-ジカルボン酸 3-(tert-ブチル-メチル-アミド) 9-イソプロピルアミド

イソプロピルアミン (20 μ l) と実施例 3 d の生成物 (40 mg) のカップリングは、実施例 3 e に記載する方法に従って実施した。

【0191】

収率：25 mg. LC/MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 481.2$; TLC $R_f = 0.64$ (トルエン/アセトン 1 : 1); Mp: 197–198 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.13 (d, 6H, CH_2)、1.48 (s, 9H, tert-ブチル)、3.08 (s, 3H, NCH_3)、3.18 (t, 2H, $\text{C}(O)\text{H}_2$)、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, 3x 1H, チオフェン)、7.2 (s, 1H, H7-Ar)、8.21 (s, 1H, H1O-Ar)、7.88 (d, 1H, NH); hFSHR アゴ (CHOLク) $\text{EC}_{50} = 18 \text{ nM}$.

【化 18】



10

【実施例 6】

【0192】

9-アミノ-8-メトキシ-1-チオフエン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド; 塩酸塩 (a). 8-メトキシ-1-チオフエン-2-イル-9-(トリフェニルシリル-アミノ)-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

20

実施例 1j の生成物 (560 mg)、トリフェニルシリルアミン (370 mg)、Pd₂(dba)₃ (26 mg)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ) ビフェニル (26 mg) および LiHMDS 溶液 (1.2 ml 1M THF 溶液) を含む乾燥トルエン (10 ml) の脱気溶液は、窒素雰囲気下 100℃ で 2 時間攪拌した。室温で、混合物は飽和 NH₄Cl 水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層は、塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのヘプタン/酢酸エチル [1:1 (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分は混合し、真空濃縮した。残留する残渣はエーテル/ジイソピロピルエーテルで処理し、固体は回収し、真空乾燥した (50℃)。

30

【0193】

収率: 420 mg. TLC R_f = 0.40 (ヘプタン/酢酸エチル 1:1); Mp: 210℃; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.41 (s, 9H, tert-ブチル)、2.9 (t, 2H, C(6)H₂)、2.85 (s, 3H, N-CH₃)、3.88 (s, 3H, O-CH₃)、4.0 (t, 2H, C(5)H₂)、4.84 (s, 1H, NH)、5.9, 6.59, 7.17 (m, 3H, チオフエン)、6.96, 7.01 (s, 2H, ArH7+ArH10)、7.35-7.5 (m, 15H, ArH)。

(b). 9-アミノ-8-メトキシ-1-チオフエン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド; 塩酸塩

40

実施例 6a の生成物 (130 mg) に、HCl を含むジオキサン (900 μl 0.4 M) およびメタノール (900 μl) の溶液を添加した。室温で 10 分間攪拌後、ジエチルエーテル (5 ml) を添加した。残留固体は回収し、真空乾燥した (50℃)。

【0194】

収率: 87 mg. TLC R_f = 0.30 (ヘプタン/酢酸エチル 1:1); Mp: 182-184℃; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.47 (s, 9H, tert-ブチル)、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.

50

3.4, 7.6 (3x m, 3H, チオフェン)、7.28 (s, 1H, ArH7)、7.76 (s, 1H, ArH10); hFSHRアゴ (CHオルク) $EC_{50} = 740$ nM.

【実施例7】

【0195】

9-(2-ヒドロキシープロピオニルアミノ)-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5,6-ジヒドロ-イミダゾ [5,1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

実施例6bの生成物 (21.9 mg)、DIPEA (85 μ l)、TBTU (78.0 mg) および 2-ヒドロキシープロピオン酸 (18 μ l) を含むジクロロメタン (4 ml) の混合物は室温で2時間攪拌した。反応混合物はジクロロメタンで希釈した。有機層は、水、塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は調製 HPLC (10→90% アセトニトリル) により精製し、アセトニトリル/水から凍結乾燥した。

10

【0196】

収率: 14 mg. LC/MS-ESI: $[M+H]^+ = 483.2$; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.45 (d, 3H, CH₃)、1.53 (s, 9H, tert-ブチル)、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 および CH(OH))、6.7 (s, 1H, H7-Ar)、8.7 (s, 1H, H10-Ar)、7.1, 7.32, 7.43 (3x m, 3H, チオフェン); hFSHRアゴ (CHオルク) $EC_{50} = 35$ nM.

20

【実施例8】

【0197】

9-((S)-2-アミノ-プロピオニルアミノ)-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5,6-ジヒドロ-イミダゾ [5,1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

実施例6bの生成物 (50 mg)、DIPEA (100 μ l)、TBTU (120 mg) および (S)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-プロピオン酸 (150 mg) を含むジクロロメタン (4 ml) の混合物は室温で4時間攪拌した。反応混合物はジクロロメタンで希釈した。有機層は、水、塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣を含むDMF (3 ml) 溶液に、ピペリジン (120 μ l) を添加した。混合物は室温で10分攪拌し、真空濃縮した。残渣は調製 HPLC (10→90% アセトニトリル) により精製した。

30

【0198】

収率: 8 mg. LC/MS-ESI: $[M+H]^+ = 482.2$; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.39 (d, 3H, CH₃)、1.53 (s, 9H, tert-ブチル)、3.03 (t, 2H, C(O)H₂)、3.22 (s, 3H, N-CH₃)、3.6 (q, 1H, CHNH₂)、3.91 (s, 3H, O-CH₃)、4.32, 4.42 (2x m, 2H, C(5)H₂)、6.78, 8.82 (s, 2x 1H, Ar-H)、7.14, 7.32, 7.5 (3x m, 3H, チオフェン)、9.68 (s, 1H, NH); hFSHRアゴ (CHオルク) $EC_{50} = 49$ nM.

40

【実施例9】

【0199】

8-メトキシ-9-[(ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-1-チオフェン-2-イル-5,6-ジヒドロ-イミダゾ [5,1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

実施例6bの生成物 (35 mg)、TBTU (50 mg) およびニコチン酸 (35 mg) を含むピリジン (2 ml) の混合物は室温で1時間攪拌した。反応混合物は水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は、塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのトルエン/アセトン [0→40% (v/v)]

50

でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分は混合し、真空濃縮した。残渣はアセトニトリルから結晶化し、真空乾燥した（50℃）。

【0200】

収率：29mg. LC/MS-ESI: $[M+H]^+ = 516.3$; Mp: 159–161℃; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.52 (s, 9H, tert-ブチル)、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, チオフェン)、7.43, 8.19, 8.75, 9.05 (4xm, 4H, ピリジン)、8.35 (br. s, 1H, NH); hFSHRアゴ (CHオルク) EC₅₀ = 224nM.

【実施例10】

【0201】

8-メトキシ-9-[(チアゾール-2-カルボニル)-アミノ]-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

チアゾール (30μl) を含む -60℃ の乾燥 THF (1ml) 冷却溶液に、n-BuLi 溶液 (ヘキサン中 1.6 M; 100μl) を添加した。-60℃ で 10 分攪拌後、混合物は CO₂ ペレットの添加により急冷し、続いて 35℃ で真空濃縮した。残渣を含む DMF (1ml) および TBTU (50mg) の溶液に、N-エチルモルホリン (40μl) および実施例 6b の生成物 (60mg) を添加した。2 時間攪拌後、水を添加し、混合物は酢酸エチルで抽出した。有機層は、水、塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのジクロロメタン/酢酸エチル [1:1 (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製し、続いてジエチルエーテルで粉砕した。

【0202】

収率：65mg. LC/MS-ESI: $[M+H]^+ = 522.1$; Mp: 185–186℃; TLC R_f = 0.15 (ヘプタン/酢酸エチル 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.5 (s, 3H, tert-ブチル)、3.03 (t, 2H, C(6)H₂)、3.32 (s, 3H, N-CH₃)、3.97 (s, 3H, O-CH₃)、4.18 (t, 2H, C(5)H₂)、7.1, 7.45 および 7.51 (3xm, 3H, チオフェン)、7.23 (s, 1H, ArH7)、8.1, 8.17 (2xdd, 2H, チアゾール)、8.7 (s, 1H, ArH10)、9.71 (s, 1H, NH); hFSHRアゴ (CHオルク) EC₅₀ = 12nM.

【実施例11】

【0203】

8-メトキシ-9-[(チアゾール-4-カルボニル)-アミノ]-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

実施例 6b の生成物 (60mg)、チアゾール-4-カルボン酸 (25mg)、N-エチルモルホリン (40μl) および TBTU (50mg) を含む DMF (1ml) の混合物は室温で 2 時間攪拌した。反応混合物は NaHCO₃ 水溶液 (5%) に注いだ。混合物は酢酸エチルで抽出した。有機層は、塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのジクロロメタン/酢酸エチルでシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分は混合し、真空濃縮した。残渣はジエチルエーテルで処理し、真空乾燥した (50℃)。

【0204】

収率：45mg. LC/MS-ESI: $[M+H]^+ = 522.1$; TLC R_f = 0.16 (ヘプタン/酢酸エチル 1:1); Mp: 240–242℃; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ 1.48 (s, 9H, tert-ブチル)、3.05 (m, 3H+2H

, N-CH₃+C(6)H₂), 3.97 (s, 3H, O-CH₃), 4.18 (t, 2H, C(5)H₂), 7.1, 7.48および7.51 (3xm, 3H, チオフェン), 7.21 (s, 1H, H7-Ar), 8.90 (s, 1H, H1O-Ar), 8.52, 9.25 (2xd, H2およびH5-チアズ), 9.78 (s, 1H, NH); hFSHRアゴ (CHオルク) EC₅₀ = 13 nM.

【実施例12】

【0205】

8-メトキシ-9-[(1, 2, 3)チアジアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ[5, 1-a]イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

10

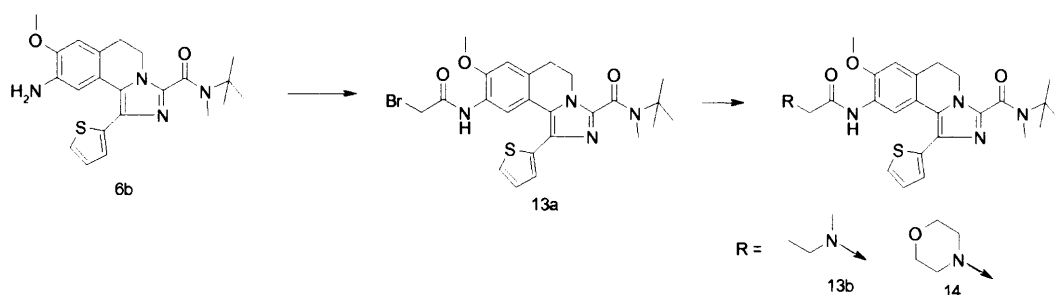
[1, 2, 3]チアジアゾール-4-カルボン酸 (30 mg) と実施例6bの生成物 (80 mg) のカップリングは、実施例11に記載する方法に従って実施した。

【0206】

収率: 55 mg. LC/MS-ESI: [M+H]⁺ = 523.0; Mp: 210-212 °C; TLC R_f = 0.18 (ヘプタン/酢酸エチル 1:1); ¹H-NMR (DM SO-d₆) δ 1.5 (s, 9H, tert-ブチル), 3.08 (t, 2H, C(O)H₂), 3.32 (s, 3H, N-CH₃), 3.98 (s, 3H, O-CH₃), 4.2 (t, 2H, C(5)H₂), 7.1, 7.48, 7.52 (3xm, 3H, チオフェン), 7.21 (s, 1H, ArH7), 8.90 (s, 1H, ArH1O), 8.52および9.25 (2xd, 2H, チアジアゾール), 10.0 (br. s, 1H, NH); hFSHRアゴ (CHオルク) EC₅₀ = 15 nM.

20

【化19】



30

【実施例13】

【0207】

9-[2-(エチル-メチル-アミノ)-アセチルアミノ]-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ[5, 1-a]イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

(a). 9-(2-ブロモ-アセチルアミノ)-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ[5, 1-a]イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

実施例6bの生成物 (75 mg) およびDIPEA (0.16 ml) を含むジクロロメタン (8 ml) 溶液に臭化ブロムアセチル (48 μl) を添加した。室温で15時間攪拌後、反応混合物は真空濃縮した。残渣は溶離液としてのトルエン/アセトン [0→50% (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。

40

【0208】

収率: 52 mg. LC/MS-ESI: [M+H]⁺ = 533.11.

【0209】

(b). 9-[2-(エチル-メチル-アミノ)-アセチルアミノ]-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ[5, 1-a]イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

実施例13aの生成物 (19 mg)、DIPEA (19 μl) およびN-エチルメチル

50

アミン (6.4 μ l) を含むジクロロメタン溶液は室温で2時間攪拌した。反応混合物は真空濃縮した。残渣は溶離液としてのトルエン/酢酸エチル [0→80% (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。

【0210】

収率: 8 mg. LC/MS-ESI: $[M+H]^+ = 510.3$; ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 1.1 (t, 3H, CH_3)、 δ 1.52 (s, 9H, tert-ブチル)、2.35 (s, 3H, NCH_3)、2.51 (q, 2H, NCH_2)、3.03 (t, 2H, C(6) H_2)、3.09 (s, 2H, NCH_2)、3.25 (s, 3H, NCH_3)、3.9 (s, 3H, OCH_3)、4.4 (t, 2H, C(5) H_2)、6.78 (s, 1H, H7-Ar)、8.75 (s, 1H, H1O-Ar)、7.15, 7.35, 7.5 (m, 3x 1H, チオフェン)、9.65 (br s, 1H, NH); hFSHRアゴ (CHOルク) $EC_{50} = 26$ nM.

【実施例14】

【0211】

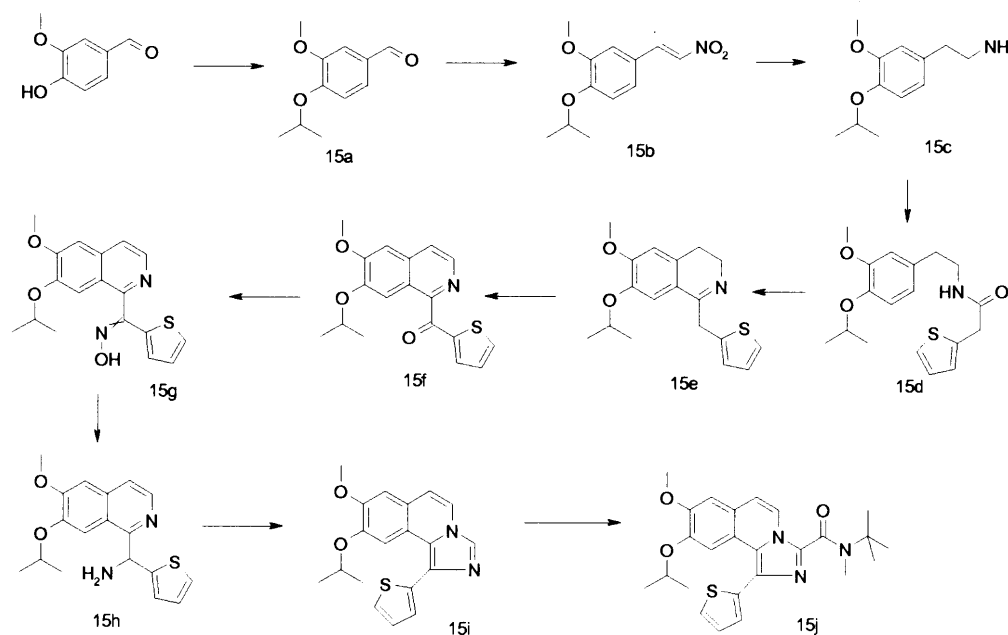
8-メトキシ-9-(2-モルホリン-4-イル-アセチルアミノ)-1-チオフェン-2-イル-5,6-ジヒドロ-イミダゾ [5,1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

実施例13aの生成物 (25 mg)、DIPEA (49 μ l) およびモルホリン (25 μ l) を含むジクロロメタン溶液は室温で72時間攪拌した。反応混合物は真空濃縮した。残渣は調製HPLC (20→100%アセトニトリル) により精製し、アセトニトリル/水から凍結乾燥した。

【0212】

収率: 24 mg. ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 1.53 (s, 9H, tert-ブチル)、2.6 (t, 4H, CH_2N モルホリン)、3.03 (t, 2H, C(6) H_2)、3.1 (s, 2H, CH_2N)、3.24 (s, 3H, NCH_3)、3.78 (t, 4H, CH_2O モルホリン)、3.92 (s, 3H, OCH_3)、4.38 (m, 2H, C(5) H_2)、6.80 (s, 1H, H7-Ar)、8.75 (s, 1H, H1O-Ar)、7.15, 7.35, 7.48 (m, 3x 1H, チオフェン)、9.65 (br s, 1H, NH); hFSHRアゴ (CHOルク) $EC_{50} = 10$ nM.

【化20】



【実施例15】

【0213】

9-イソプロポキシ-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-イミダゾ [5,1-a]

】イソキノリン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル-メチル-アミド

(a). 4-イソプロポキシ-3-メトキシ-ベンズアルデヒド

4-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒド (100 g)、無水炭酸カリウム (182 g) および 2-ブロモプロパン (81 ml) を含む DMF (500 ml) の混合物は 65 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物は水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は、水および塩水で洗浄した。有機層は、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。

【0214】

収率: 12.4 g. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.40 (s, 6H)、3.95 (s, 3H)、4.7 (m, 1H)、6.98 (d, 1H)、7.43 (m, 2H)、9.85 (s, 1H).

10

(b). 1-イソプロポキシ-2-メトキシ-4-((E)-2-ニトロ-ビニル)-ベンゼン

実施例 15a の生成物 (16.1 g)、ニトロメタン (120 ml) および酢酸アンモニウム (6.1 g) の混合物は 70 °C で 18 時間攪拌した。室温で、沈殿物は濾過し、水および冷エタノールで洗浄した。固体はジクロロメタンに溶解し、塩水で洗浄した。有機層は、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。

【0215】

収率: 13.54 g. ¹H NMR (CDCl₃) δ 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).

20

(c). 2-(4-イソプロポキシ-3-メトキシ-フェニル)-エチルアミン

実施例 15b の生成物 (20 g) を含む THF (80 ml) 溶液は、水素化リチウムアルミニウム (12.8 g) を含む乾燥エーテル (70 ml) および乾燥 THF (70 ml) の混合物に滴下した。反応混合物は 2 時間加熱還流した。反応混合物は水 (15 ml) を含む THF (50 ml) の添加により急冷し、続いて NaOH 水溶液 (18 ml、4 N) および H₂O (40 ml) を添加した。得られる混合物は濾過した。濾過物は真空濃縮した。残渣は酢酸エチルに溶解し、HCl 水溶液 (2 N) で洗浄した。固体 NaOH は pH = 10 になるまで水層に添加した。水層は酢酸エチルで抽出した。有機層は、塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。

30

【0216】

収率: 13.8 g. LC/MS-ESI: [M+H]⁺ = 210.1

(d). N-[2-(4-イソプロポキシ-3-メトキシ-フェニル)-エチル]-2-チオフェン-2-イル-アセトアミド

実施例 15c の生成物 (20.0 g) および DIPEA (30 ml) を含む 0 °C のジクロロメタン (200 ml) 混合物に塩化 2-チオフェンアセチル (13.0 ml) を徐々に添加した。室温で 18 時間攪拌後、反応混合物は真空濃縮し、続いてトルエンに溶解した。固体は濾過により取り除いた。濾過物は真空濃縮した。残渣は溶離液としてのヘプタン/酢酸エチル [0 → 90% (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分は混合し、真空濃縮し、生成物はジエチルエーテルから再結晶化した。固体は回収し真空乾燥した (50 °C)。

40

【0217】

収率: 7.6 g. LC/MS-ESI: [M+H]⁺ = 334.6

(e). 7-イソプロポキシ-6-メトキシ-1-チオフェン-2-イルメチル-3,4-ジヒドロ-イソキノリン

オキシ塩化リン (8.5 ml) は実施例 15d の生成物 (7.6 g) を含むアセトニトリル (75 ml) 溶液に徐々に添加した。反応混合物は 50 °C で 4 時間攪拌した。混合物は氷浴で冷却し、慎重に水に注いだ。混合物は pH^o ≥ 10 になるまで NaOH 水溶液 (2 M) で処理した。水性層はジクロロメタンで抽出した。有機層は乾燥し (MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのジクロロメタン/メタノール [

50

0→20% (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。

【0218】

収率：7.2 g. LC/MS-ESI: $[M+H]^+ = 316.2$

(f). (7-イソプロポキシ-6-メトキシ-イソキノリン-1-イル)-チオフェン-2-イル-メタノン

実施例15eの生成物(7.2 g)を含むアセトニトリル(200 ml)懸濁液にPd/C(10%; 2.7 g)を添加した。2時間の懸濁を通して空気を泡立てた。懸濁液は18時間攪拌した。反応混合物は真空濃縮した。残渣はキシレン(250 ml)に溶解し、さらにPd/C(4.1 g 10%)を添加した。140℃で18時間攪拌後、反応混合物は濾過し、酢酸エチルおよびジクロロメタンで洗浄した。濾過物は真空濃縮し、残渣は溶離液としてのヘプタン/酢酸エチル[0→60% (v/v)]でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。

10

【0219】

収率：2.5 g. LC/MS-ESI: $[M+H]^+ = 330.1$

(g). (7-イソプロポキシ-6-メトキシ-イソキノリン-1-イル)-チオフェン-2-イル-メタノンオキシム

ヒドロキシルアミンHCl(1.17 g)は実施例15fの生成物(2.5 g)を含むピリジン(75 ml)溶液に添加した。反応混合物は80℃で18時間攪拌した。反応混合物は真空濃縮した。残渣は水に溶解した。固体は濾過し、水および冷アセトンで洗浄し、真空乾燥し(50℃)、オフホワイト色の固体を生じた。

20

【0220】

収率：2.3 g. LC/MS-ESI: $[M+H]^+ = 343.1$

(h). C-(7-イソプロポキシ-6-メトキシ-イソキノリン-1-イル)-C-チオフェン-2-イル-メチルアミン

亜鉛粉末(2.2 g)は実施例15gの生成物(2.25 g)、アンモニア(60 ml)、および塩化アンモニウム(0.3 g)を含むエタノール(60 ml)混合物に少しずつ添加した。60℃で30分攪拌後(気体発生)、反応混合物は濾過した。固体はエタノールで洗浄した。濾過物は真空濃縮し、エタノールで3回共蒸発した。

【0221】

収率：3.2 g. LC/MS-ESI: $[M+H]^+ = 329.4$

(i). 9-イソプロポキシ-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-イミダゾ[5,1-a]イソキノリン

30

実施例15hの生成物(2.2 g)および酢酸ジエトキシメチルエステル(1.8 ml)を含むトルエン(200 ml)の混合物は110℃で4時間攪拌した。反応混合物は真空濃縮した。残渣は溶離液としてのジクロロメタン/酢酸エチル[0→25% (v/v)]でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。

【0222】

収率：630 mg. LC/MS-ESI: $[M+H]^+ = 339.1$ 。

【0223】

(j). 9-イソプロポキシ-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-イミダゾ[5,1-a]イソキノリン-3-カルボン酸tert-ブチル-メチル-アミド

40

実施例15iの生成物(348 mg)を含む乾燥THF(6 ml)懸濁液に-40℃でn-BuLi(0.7 ml ヘプタン中1.6 M)を添加した。-40℃で10分攪拌後、反応混合物はCO₂ペレットに注いだ。混合物は15分間攪拌し、35℃で真空濃縮した。残渣を含むDMF(5 ml)およびN-エチルモルホリン(340 μl)溶液に、N-メチル-tert-ブチルアミン(247 μl)およびTBTU(528 mg)を添加した。室温で2時間攪拌後、反応混合物はNH₄Cl水溶液(5%)に注いだ。混合物は酢酸エチルで抽出した。有機層は、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのトルエン/酢酸エチル[0→50%]でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分は混合し、真空濃縮し、残渣はジエチルエ

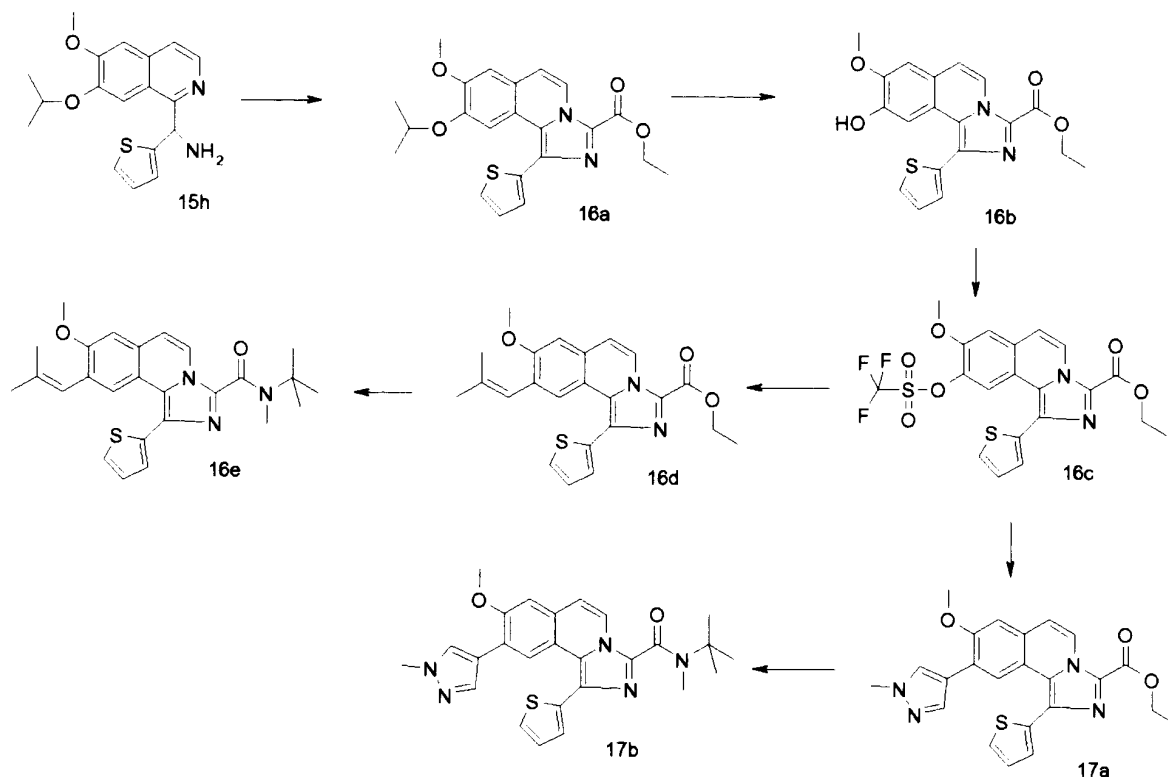
50

ーテルで粉碎し、真空乾燥した（５０℃）。

【０２２４】

収率：１４５ｍｇ．ＭＳ－ＥＳＩ：[M+H]⁺＝４５２．３；Mp：１６３－１６４℃；¹H-NMR（CDCl₃）δ １．２９（d，６H，イソプロポキシ CH₃）、１．５８（s，９H，tert-ブチル）、３．３１（s，３H，N-CH₃）、３．９５（s，３H，O-CH₃）、４．２３（m，１H，-CH）、６．８５（d，１H，H₆）、７．０３（s，１H₇）、７．１８，７．３３，７．４７（3xm，３H，チオフエン）、７．５２（s，１H，H₁₀-Ar）、８．６２（d，１，H₅）。

【化２１】



【実施例１６】

【０２２５】

８－メトキシ－９－（２－メチル－プロペニル）－１－チオフエン－２－イル－イミダゾ[５，１－a]イソキノリン－３－カルボン酸 tert-ブチル－メチル－アミド（a）． ９－イソプロポキシ－８－メトキシ－１－チオフエン－２－イル－イミダゾ[５，１－a]イソキノリン－３－カルボン酸エチルエステル

塩化エチルオキサリル（６．８１ml）は実施例１５hの生成物（５．０g）およびピリジン（３８ml）を含むジクロロメタン（１８０ml）の混合物に滴下した。室温で４時間攪拌後、反応混合物は水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層は、水、塩水で洗淨し、乾燥し（MgSO₄）、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのトルエン／酢酸エチル〔０→９０％（v/v）〕でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分は混合し、真空濃縮し、ヘプタン／酢酸エチルから再結晶化した。固体は回収し、真空乾燥した（５０℃）。

【０２２６】

収率：９０７ｍｇ．LC/MS－ESI：[M+H]⁺＝４１１．２；Mp：１５７℃．

（b）． ９－ヒドロキシ－８－メトキシ－１－チオフエン－２－イル－イミダゾ[５，１－a]イソキノリン－３－カルボン酸エチルエステル

実施例１６aの生成物（４．７g）を含むジクロロメタン（７０ml）溶液にメタンスルホン酸（１２．０ml）を添加した。黄色の溶液は室温で４８時間攪拌した。反応混合

10

20

30

40

50

物は飽和 NaHCO_3 水溶液に注いだ。固体は濾過し、水で洗浄した。固体はジクロロメタン／メタノールに溶解した。溶液は、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのジクロロメタン／メタノール [0→3% (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。

【0227】

収率：3.85 g. LC/MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 369.1$

(c). 8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-9-トリフルオロメタンスルホンオキシ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸エチルエステル
トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.43 ml) は実施例 16b の生成物 (1.04 g) を含むピリジン (14 ml) 懸濁液に添加した。反応混合物は室温で2時間攪拌した。水の添加後、混合物はジクロロメタンで抽出した。有機層は水、塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのトルエン／酢酸エチル [0→80% (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。

10

【0228】

収率：850 mg. LC/MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 501.1$; TLC $R_f = 0.27$ (ヘプタン／酢酸エチル 1:1).

(d). 8-メトキシ-9-(2-メチル-プロペニル)-1-チオフェン-2-イル-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸エチルエステル

実施例 16c (400 mg)、18a (389 mg) の生成物および K_2CO_3 (168 mg) を含む DME (5 ml) および水 (1 ml) の懸濁液は N_2 の散布により数分間脱酸素化した。Pd(PPh_3)₄ (92 mg) を添加し、混合物は90℃で3時間攪拌した。反応混合物は冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのトルエン／酢酸エチル [0→50% (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。

20

【0229】

収率：260 mg. LC/MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 407.1$; TLC $R_f = 0.48$ (トルエン／酢酸エチル 3:2);

(e). 8-メトキシ-9-(2-メチル-プロペニル)-1-チオフェン-2-イル-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

30

水素化ナトリウム (油中60%分散; 22.1 mg) を含む DMSO (2 ml) 懸濁液に N-メチル-tert-ブチルアミン (147 μl) を添加した (気体発生)。室温で10分攪拌後、実施例 16d の生成物 (250 mg) を含む DMSO/DMF [4 ml 1:1 (v/v)] 溶液を添加した。混合物は70℃で72時間攪拌した。DIPEA (250 μl) および TBTU (400 mg) を添加した。反応混合物は室温で1時間攪拌した。混合物は水に徐々に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は飽和 NH_4Cl 水溶液、塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのヘプタン／酢酸エチル [0→40% (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分は混合し、真空濃縮し、エタノール／水から再結晶した。固体は回収し、真空乾燥した (50℃)。

40

【0230】

収率：70 mg. LC/MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 448.2$; Mp: 121–123℃; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.55 (m, 9H, tert-ブチル)、1.63, 1.9 (2xd, 6H, 2 X-CH_3)、3.3 (s, 3H, N CH_3)、3.93 (s, 3H, O CH_3)、6.3–8.65 (m, 8H, Ar-H); hFSHR アゴ (CH_2O ルク) $\text{EC}_{50} = 9 \text{ nM}$.

【実施例 17】

【0231】

8-メトキシ-9-(1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-1-チオフェン-2-

50

イルーイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

(a). 8-メトキシ-9-(1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-1-チオフェン-2-イル-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸エチルエステル

実施例 16c の生成物 (140 mg)、 K_2CO_3 (100 mg) および 1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (150 mg) を含む DME の混合物は N_2 を数分間通過することにより脱酸素化した。 $Pd(PPh_3)_4$ (30 mg) を添加した。反応混合物は 120 °C のマイクロ波で 15 分攪拌した。反応混合物は冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は、塩水で洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのトルエン/酢酸エチル [0 → 70 % (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。

10

【0232】

収率: 65 mg. LC/MS-ESI: $[M+H]^+ = 433.1$; TLC $R_f = 0.24$ (トルエン/酢酸エチル 3:2)

(b). 8-メトキシ-9-(1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-1-チオフェン-2-イル-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

実施例 17a の生成物 (60 mg) を含む NMP (3 ml) 溶液に固体の NaOH (20 mg) を添加した。70 °C で 5 時間攪拌後、反応混合物は室温に冷却した。N-メチル-tert-ブチルアミン (50 μ l)、DIPEA (121 μ l) および TBTU (89 mg) を添加した。反応混合物は室温で 2 時間攪拌した。混合物は飽和 NH_4Cl 溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は、塩水で洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのヘプタン/酢酸エチル [0 → 50 % (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分は混合し、真空濃縮した。残留する残渣はヘプタン/酢酸エチルから結晶化した。固体は回収し、真空乾燥した (50 °C)。

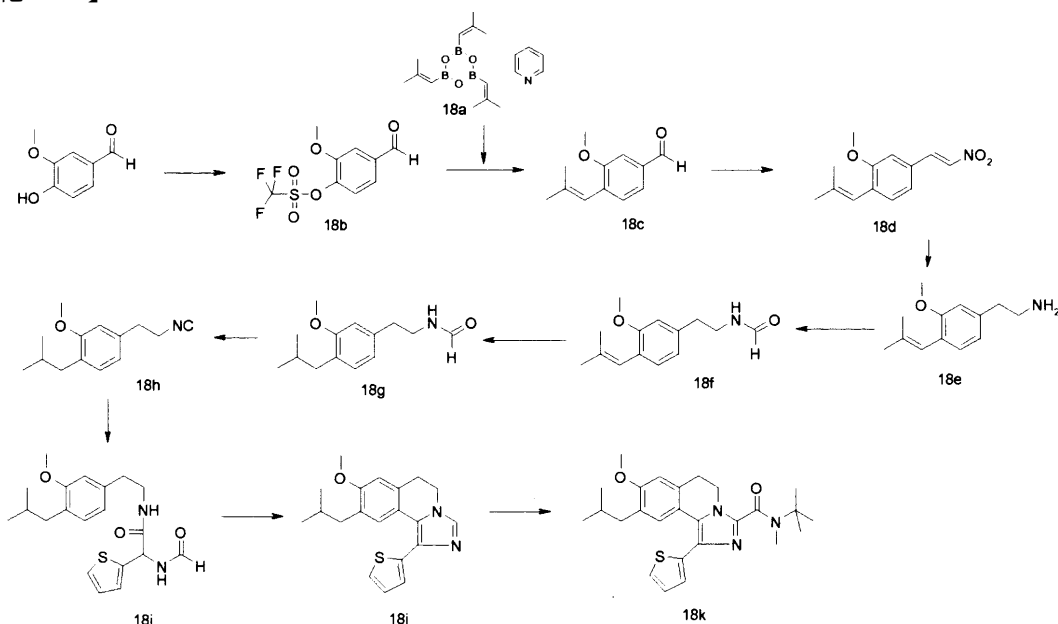
20

【0233】

収率: 33 mg. LC/MS-ESI: $[M+H]^+ = 474.2$; Mp: 239–241 °C; TLC $R_f = 0.22$ (ヘプタン/酢酸エチル); ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 1.55 (s, 9H, tert-ブチル)、3.34 (s, 3H, $N-CH_3$)、3.92, 4.02 (s, 2x3H, $O-CH_3 + NCH_3$ -ピラゾール)、6.89 (d, 1, H6)、7.09 (s, 1, H7-Ar)、7.61 (s, 1, H1O-Ar)、8.39 (s, 1, H5)、7.62 および 7.80 (2xs, 2H, ピラゾール)、7.24, 7.41 および 7.52 (3xm, 3, チオフェン); hF SHR アゴ (CHOLK) $EC_{50} = 23$ nM.

30

【化 2 2】



10

【実施例 18】

【0234】

20

9-イソブチル-8-メトキシ-1-チオフエン-2-イル-5,6-ジヒドロイミダゾ[5,1-a]イソキノリン-3-カルボン酸tert-ブチルメチルアミド

(a). 2,4,6-トリス-(2-メチルプロペニル)-シクロトリボロキサンプリジン

臭化2-メチル-1-プロペニルマグネシウムを含むTHF(536ml, 0.5M)はトリメチルボレート(54ml)を含む-70℃のTHF(320ml)溶液に滴下した。反応混合物は-70℃で30分攪拌した。HCl水溶液(2N)を添加した。反応混合物は室温で1時間攪拌した。pHは、HCl水溶液(2N)を添加することにより、4に調整した。反応混合物はエーテルで抽出した。有機層は、塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣を含むピリジン(80ml)溶液は一晩室温で攪拌した。反応混合物は真空濃縮した。残渣ピリジンはトルエンとの共蒸発により除去した。残渣は室温で1時間真空(3mm)乾燥した。

30

【0235】

収率: 27.5g. Mp: 57-68℃; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.9, 2.1(2xs, 2x3H, -CH₃), 5.22(s, 1H, -CH), 7.2-8.7(m, 5H, ピリジン).

(b). トリフルオロメタンスルホン酸4-ホルミル-2-メトキシフェニルエステル

4-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒド(30.0g)およびピリジン(39.2g)を含むジクロロメタン(200ml)攪拌溶液にトリフルオロメタンスルホン酸無水物(66.8g)を含むジクロロメタン(100ml)溶液を-30℃で10分の間にわたって滴下した。温度は-20℃に上昇し、15分維持した。反応混合物は氷水(2l)に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。混合有機層はHCl水溶液(2N)、水、飽和重炭酸ナトリウム溶液、塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのヘプタン/酢酸エチル[1:1(v/v)]でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。

40

【0236】

収率: 54.5g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 153.3; TLC R_f = 0.65 (ヘプタン/酢酸エチル 1:1)

(c). 3-メトキシ-4-(2-メチルプロペニル)ベンズアルデヒド

50

実施例 18 a (22.0 g) および実施例 18 b (15.8 g) の生成物を含む DME (350 ml) および水 (70 ml) の混合物は N_2 を混合物に通して 5 分間泡立てることにより脱気した。 K_2CO_3 (12.6 g) および $Pd(PPh_3)_4$ (2.4 g) を添加した。反応混合物は 90 °C で 4 時間加熱した。反応混合物は真空濃縮し、水で希釈した。水性層は酢酸エチルで抽出した。混合有機層は塩水で洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのヘプタン／酢酸エチル [9 : 1 (v / v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。

【0237】

収率：15.3 g. NMR ($CDCl_3$) δ 1.83, 1.97 (2x s, 6, CH_3), 3.90 (s, 3, $O-CH_3$), 6.35 (br s, 1, $CH=C$), 9.95 (s, CHO). 10

【0238】

(d). 2-メトキシ-1-(2-メチルプロペニル)-4-((E)-2-ニトロビニル)-ベンゼン

この生成物は実施例 18 c の生成物 (13.9 g) から出発して実施例 1 d の記載と同様な様式で調製した。

【0239】

収率：17.0 g. Mp 100–101 °C; NMR ($CDCl_3$) δ 1.83, 1.96 (2x s, 6, CH_3), 3.87 (s, 3, $O-CH_3$), 6.33 (br s, 1, $CH=$), 7.58 および 7.98 (2x dd, 2, $CH=CH$), 6.97, 7.13, 7.25 (3 H, ArH), 7.58, 7.98 (2x d, オレフィン-H). 20

(e). 2-[3-メトキシ-4-(2-メチルプロペニル)-フェニル]-エチルアミン

この生成物は実施例 18 d の生成物 (13.0 g) から出発して実施例 1 e の記載と同様な様式で調製した。

【0240】

収率：8.5 g. NMR ($CDCl_3$) δ 2.73, 2.97 (2x t, CH_2-CH_2), 3.82 (s, 3, $O-CH_3$), 1.80 および 1.83 (2x d, 6, $(OB)_2C=$), 6.28 (br s, 1, $CH=$), 6.68, 6.77, 7.11 (3 H, Ar-H). 30

(f). N-{2-[3-メトキシ-4-(2-メチルプロペニル)-フェニル]-エチル}-ホルムアミド

実施例 18 e の生成物 (7.7 g) はギ酸エチル (100 ml) 中 70 °C で 8 時間加熱した。反応混合物は真空濃縮した。残渣は溶離液としてのジクロロメタン／酢酸エチル [2 : 1 → 1 : 1 (v / v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。

【0241】

収率：5 g. ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 1.8, 1.9 (2x s, 6 H, CH_3), 2.83 (t, 2 H, CH_2), 3.6 (q, 2 H, CH_2), 3.82 (s, 3 H, $O-CH_3$), 5.55 (br s, 1 H, NH), 6.27 (s, 1 H, $-CH$), 6.7–7.13 (m, 3 H, ArH), 8.15 (s, 1 H, CHO). 40

(g). N-[2-(4-イソブチル-3-メトキシフェニル)-エチル]-ホルムアミド

実施例 18 f の生成物 (5 g) を含む酢酸エチル (100 ml) 溶液に Pd/C (1 g 10%) を添加した。混合物はパー装置で 18 時間水素化した。反応混合物はデカライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾過物は真空濃縮し、生成物を生じ、次の反応にそのまま使用した。

【0242】

収率：5 g. ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 0.8 (d, 6 H, 2x CH_3), 1.8 (m, 1 H, CH), 2.39 (d, 2 H, $ArCH_2$), 2.73 (t, 2 H, CH) 50

₂)、3.5 (q, 2H, CH₂)、3.72 (s, 3H, OCH₃)、5.55 (br. s, 1H, NH)、6.7–6.95 (m, 3H, ArH)、8.08 (s, 1H, CHO)。

(h). 1-イソブチル-4-(2-イソシアノエチル)-2-メトキシベンゼン

実施例18gの生成物(5.0g)は乾燥THF(100ml)に溶解し、Et₃N(14.8ml)を添加した。溶液は-20℃に冷却した。POCl₃(1.98ml)は約10分間滴下した。-20℃で1時間攪拌後、氷水(200ml)を添加した。混合物は室温で1.5時間攪拌した。反応混合物は酢酸エチル(150ml)で抽出した。有機層は塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのシリカゲル(ヘプタン/酢酸エチル2/1(v/v))でクロマトグラフィーにより精製した。

10

【0243】

収率: 4g. ¹H-NMR(CDCl₃) δ 0.88 (d, 6H, 2xCH₃)、1.88 (m, 1H, CH)、2.45 (d, 2H, ArCH₂)、2.95 (t, 2H, CH₂)、3.6 (t, 2H, CH₂)、3.8 (s, 3H, OCH₃)、6.7, 7.03 (m, 3H, ArH)。

(i). 2-ホルミルアミノ-N-[2-(4-イソブチル-3-メトキシフェニル)-エチル]-2-チオフエン-2-イル-アセトアミド

実施例18hの生成物(4.0g)、2-チオフエンカルボキサリデヒド(1.92g)、およびギ酸アンモニウム(2.55g)を含むメタノール(40ml)の混合物は18時間還流した。室温で、混合物は少体積まで濃縮した。水(150ml)を添加した。生成物は酢酸エチル(100ml)で抽出した。有機層は水、塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのトルエン/酢酸エチル[1:1(v/v)]でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。生成物はジイソプロピルエーテル/ヘプタンから結晶化した。

20

【0244】

収率: 4.0g. Mp: 69–71℃; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 0.88 (d, 6H, 2xCH₃)、1.88 (m, 1H, CH)、2.45 (d, 2H, ArCH₂)、2.75 (m, 2H, CH₂)、3.48, 3.62 (2xm, 2H, CH₂)、3.75 (s, 3H, OCH₃)、5.7 (d, 1H, CH)、5.78 (br. s, 1H, NH)、6.5–7.02 (m, ArH)、8.2 (s, 1H, CHO)。

30

(j). 9-イソブチル-8-メトキシ-1-チオフエン-2-イル-5,6-ジヒドロ-イミダゾ[5,1-a]イソキノリン

五酸化リン(7.2g)はメタンスルホン酸(76ml)の攪拌混合物に添加した。混合物は75℃で30分加熱した(大半のP₂O₅は溶解した)。実施例18iの生成物(3.8g)は滴下した。反応混合物は75℃で2時間攪拌した。室温で、反応混合物はNaHCO₃/水混合物に注いだ。混合物は酢酸エチルで抽出した。有機層は塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのトルエン/アセトン[3:1→1:1(v/v)]でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分は回収し、真空濃縮した。残渣はジイソプロピルエーテルから結晶化し、濾過し、真空乾燥した(50℃)。

40

【0245】

収率: 1.6g. Mp: 140℃; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 0.87 (d, 6H, 2xCH₃)、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, チオフエン)、7.5 (s, 1H, ArH10)、7.6 (s, 1H, -NCHN-)。

(k). 9-イソブチル-8-メトキシ-1-チオフエン-2-イル-5,6-ジヒドロ-イミダゾ[5,1-a]イソキノリン-3-カルボン酸tert-ブチル-メチル-ア

50

ミド

実施例 18 j の生成物 (1.0 g) を含む乾燥 THF (20 ml) 懸濁液に -40°C で $n\text{-BuLi}$ 溶液 (2.07 ml、ヘプタン中 1.6 M) を添加した。 -40°C で 10 分間攪拌後、反応混合物は CO_2 ペレットに注ぎ、15 分攪拌し、 35°C で真空濃縮した。残渣を含む DMF (20 ml) および N -エチルモルホリン (0.7 ml) の溶液に、 N -メチル- t ert-ブチルアミン (0.7 ml) および TBTU (1.52 g) を添加した。室温で 2 時間攪拌後、反応混合物は NH_4Cl 水溶液 (5%) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は乾燥し (MgSO_4)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのヘプタン/酢酸エチル [2:1 (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分は混合し、真空濃縮した。残渣はヘプタンで粉碎し、真空乾燥した (50°C)。

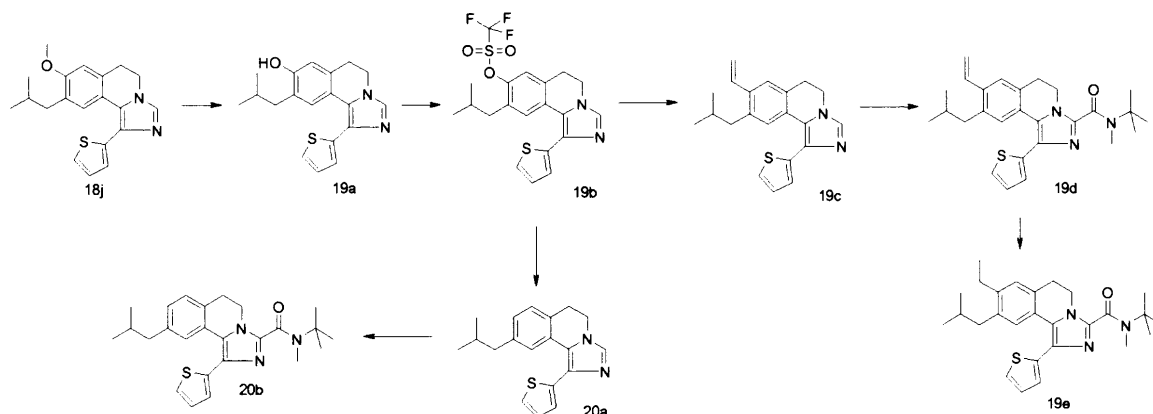
10

【0246】

収率: 890 mg. UPLC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 452.5$; $\text{Mp}: 124^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.82 (d, 6H, イソプロピル)、1.52 (s, 9H, t ert-ブチル)、1.8 (m, 1H, $-\text{CH}$)、2.35 (d, 2H, $-\text{CH}_2$)、3.04 (t, 2H, C(6) H_2)、3.25 (s, 3H, $\text{N}-\text{CH}_3$)、3.82 (s, 3H, $\text{O}-\text{CH}_3$)、4.4 (t, 2H, C(5) H_2)、6.72 (s, 1H, ArH7)、7.03, 7.3 (m, 3H, チオフェン)、7.42 (s, 1H, ArH10); hF SHR アゴ (CHOLク) $\text{EC}_{50} = 8 \text{ nM}$.

【化23】

20



30

【実施例 19】

【0247】

8-エチル-9-イソブチル-1-チオフェン-2-イル-5,6-ジヒドロイミダゾ [5,1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 t ert-ブチル-メチル-アミド
9-イソブチル-1-チオフェン-2-イル-8-ビニル-5,6-ジヒドロイミダゾ [5,1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 t ert-ブチル-メチル-アミド塩酸塩 (a). 9-イソブチル-1-チオフェン-2-イル-5,6-ジヒドロイミダゾ [5,1-a] イソキノリン-8-オール

40

実施例 18 j の生成物 (200 mg) を含むジクロロメタン (7 ml) 溶液は -50°C で BBr_3 (0.3 ml) で処理した。室温で 30 分攪拌後、反応混合物は冷メタノール (-50°C ; 10 ml) に注ぎ、続いて真空濃縮した。酢酸エチル (20 ml) および水 (20 ml) を添加した。混合物は固体 NaHCO_3 で中和した。有機層は、水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は酢酸エチルで粉碎した。固体は回収し、真空乾燥した (50°C)。

【0248】

収率: 100 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 325.4$; TLC $R_f = 0.15$ (トルエン/酢酸エチル 1:1); $\text{Mp}: 281^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

50

δ 0.82 (d, 6H, 2 x CH₃)、1.8 (m, 1H, CH)、2.3 (d, 2H, ArCH₂)、2.9 (t, 2H, C(6)H₂)、4.08 (t, 2H, C(5)H₂)、6.75 (s, 1H, ArH7)、7.05, 7.25, 7.48 (m, 3H, チオフェン)、7.4 (s, 1H, ArH1O)、7.7 (s, 1H, -NCHN-)、9.48 (s, 1H, OH)。

(b)．トリフルオロメタンスルホン酸9-イソブチル-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[5, 1-a]イソキノリン-8-イルエステル

実施例19aの生成物(100mg)を含むジクロロメタン(2ml)懸濁液に、-20℃でピリジン(100μl)、続いてトリフルオロメタンスルホン酸無水物(200μl)を添加した。室温で1時間攪拌後、水を添加した。混合物は酢酸エチルで抽出した。有機層は、塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのジクロロメタン/酢酸エチル[2:1(v/v)]でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む混合画分は真空濃縮した。生成物はヘプタンで処理し、白色の結晶物質を生じた。

【0249】

収率: 105mg. MS-E SI: [M+H]⁺ = 457.0; Mp: 101-102℃; TLC R_f = 0.26 (トルエン/酢酸エチル 1:1); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.9 (d, 6H, 2 x CH₃)、1.85 (m, 1H, CH)、2.48 (d, 2H, ArCH₂)、3.1 (t, 2H, C(O)H₂)、4.18 (t, 2H, C(5)H₂)、7.15 (s, 1H, ArH7)、7.05, 7.32, 7.38 (m, 3H, チオフェン)、7.58 (s, 1H, ArH1O)、7.72 (s, 1H, -NCHN-)。

(c)．9-イソブチル-1-チオフェン-2-イル-8-ビニル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[5, 1-a]イソキノリン

実施例19bの生成物(100mg)、K₂CO₃(70mg)、Pd(PPh₃)₄(10mg)および2, 4, 6-トリビニルシクロトリボロキサンピリジン錯体(130mg)を含む脱気DME水溶液(3ml 10%)の混合物は、N₂雰囲気下90℃で7時間攪拌した。室温で、反応混合物はNH₄Cl水溶液(5%)に注いだ。混合物は酢酸エチルで抽出した。残渣は溶離液としてのトルエン/酢酸エチル[1:1(v/v)]でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。

【0250】

収率: 60mg. MS-E SI: [M+H]⁺ = 335.0; Mp: 118-120℃; TLC R_f = 0.28 (トルエン/酢酸エチル 1:1); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.9 (d, 6H, 2 x CH₃)、1.8 (m, 1H, CH)、2.45 (d, 2H, ArCH₂)、3.1 (t, 2H, C(6)H₂)、4.13 (t, 2H, C(5)H₂)、5.28, 5.66 (2 x d, 2H, =CH₂)、6.95 (q, 1H, =CH)、7.4 (s, 1H, ArH7)、7.05, 7.32, 7.38 (m, 3H, チオフェン)、7.52 (s, 1H, ArH1O)、7.6 (s, 1H, -NCHN-)。

(d)．9-イソブチル-1-チオフェン-2-イル-8-ビニル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[5, 1-a]イソキノリン-3-カルボン酸tert-ブチル-メチル-アミド; 塩酸塩

実施例19cの生成物(55mg)を含む乾燥THF(1ml)懸濁液に、-40℃でn-BuLi(120μl ヘプタン中1.6M)を添加した。-40℃で10分間攪拌後、反応混合物はCO₂ペレットに注いだ。混合物は15分攪拌し、35℃で真空濃縮した。残渣を含むDMF(1ml)およびN-エチルモルホリン(120μl)の溶液に、N-メチル-tert-ブチルアミン(120μl)およびTBTU(170mg)を添加した。室温で2時間攪拌後、反応混合物はNH₄Cl水溶液(5%)に注いだ。混合物は酢酸エチルで抽出した。有機層は乾燥し(MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのヘプタン/酢酸エチル[4:1(v/v)]でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分は混合物し、真空濃縮した。残渣は

ジエチルエーテル／HCl、続いて酢酸エチルで粉碎し、白色粉末を生じ、真空乾燥した（50℃）。

【0251】

収率：30mg. LC/MS-ESI: $[M+H]^+ = 448.3$; Mp: 130℃. TLC $R_f = 0.65$ (ヘプタン／酢酸エチル 1:1); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 0.82 (d, 6H, 2xCH₃), 1.48 (s, 9H, tert-ブチル), 1.68 (m, 1H, -CH), 2.4 (d, 2H, -CH₂), 3.08 (m, 5H, C(6)H₂+NMe), 4.2 (t, 2H, C(5)H₂), 5.3, 5.8 (m, 3H, -CH=CH₂), 6.9-7.6 (m, 5H, ArH); hFSHRアゴ (CHオルク) $EC_{50} = 76$ nM.

(e). 8-エチル-9-イソブチル-1-チオフエン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

実施例19dの生成物 (83mg) を含むエタノール (6ml) はPd/C (120mg; 10%) で水素化した。室温で2時間攪拌後、反応混合物は濾過し、エタノールおよび酢酸エチルで洗浄した。濾過物は真空濃縮した。残渣は調製HPLC (30→100% アセトニトリル) により精製した。

【0252】

収率：37mg. LC/MS-ESI: $[M+H]^+ = 450.3$; ^1H -NMR (CDCl₃) δ 0.88 (d, 6H, isobutyl), 1.22 (t, 3H, -CH₃), 1.52 (s, 9H, tert-ブチル), 1.74 (m, 1H, -CH), 2.35 (d, 2H, -CH₂), 2.6 (q, 2H, -CH₂), 3.03 (t, 2H, C(6)H₂), 3.23 (s, 3H, NMe), 4.38 (t, 2H, C(5)H₂), 7.08 (s, 1H, ArH7), 7.44 (s, 1H, ArH10), 7.05, 7.3 (m, 3x1H, チオフエン); hFSHRアゴ (CHオルク) $EC_{50} = 200$ nM.

【実施例20】

【0253】

9-イソブチル-1-チオフエン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

(a). 9-イソブチル-1-チオフエン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン

実施例19bの生成物 (450mg)、ギ酸 (400 μ l)、トリブチルアミン (3ml)、ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン (120mg)、PdCl₂ (PPh₃)₂ (180mg) を含む脱気DMF (5ml) の混合物は、N₂ 下80℃で18時間攪拌した。室温で、反応混合物はNaHCO₃ 水溶液 (5%) に注いだ。混合物は酢酸エチルで抽出した。残渣は溶離液としてのヘプタン／ジオキサン [1:1 (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分は混合物し、真空濃縮した。残留する残渣はジイソプロピルエーテルで粉碎し、真空乾燥 (50℃) 後、オフホワイト色の固体を生じた。

【0254】

収率：260mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 309.1$; TLC $R_f = 0.50$ (ヘプタン／ジオキサン 1:1); Mp: 136℃; ^1H -NMR (CDCl₃) δ 0.88 (d, 6H, 2xCH₃), 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+チオフエン).

(b). 9-イソブチル-1-チオフエン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

実施例20aの生成物 (150mg) を含む乾燥THF (2ml) 懸濁液に、-40℃でn-BuLi 溶液 (350 μ l、ヘプタン中1.6M) を添加した。-40℃で10分間攪拌後、反応混合物はCO₂ ペレットに注いだ。混合物は15分攪拌し、35℃で真空

10

20

30

40

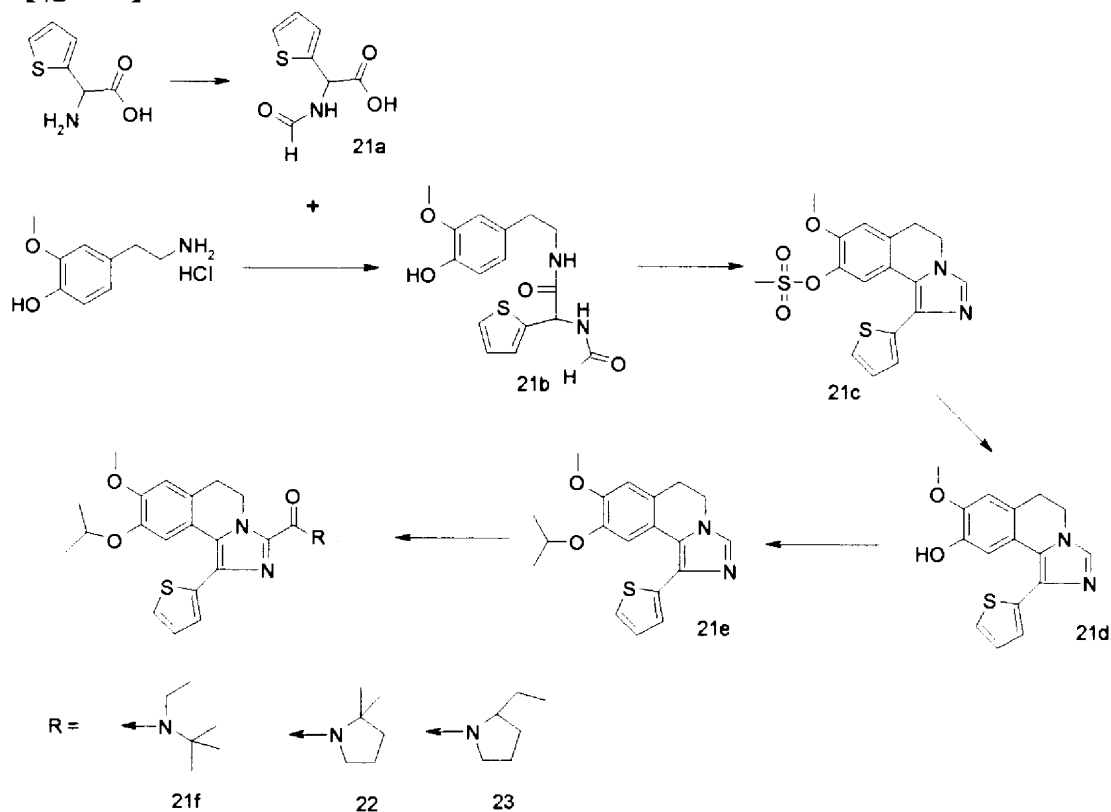
50

濃縮した。残渣を含むDMF (2 ml) およびN-エチルモルホリン (150 μ l) の溶液に、N-メチル-tert-ブチルアミン (150 μ l) およびTBTU (200 mg) を添加した。室温で2時間攪拌後、反応混合物はNH₄Cl水溶液 (5%) に注いだ。混合物は酢酸エチルで抽出した。有機層は乾燥し (MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのヘプタン/酢酸エチルでシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分は混合物し、真空濃縮した。残渣はヘプタンで処理し、白色粉末を生じ、真空乾燥した (50 $^{\circ}$ C)。

【0255】

収率: 110 mg. MS-E SI: [M+H]⁺ = 422.1; TLC R_f = 0.50 (ヘプタン/酢酸エチル 2:1); Mp: 126 $^{\circ}$ C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.85 (d, 6H, 2 x CH₃)、1.53 (s, 9H, tert-ブチル)、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, チオフェン)、7.33 (m, 2, チオフェン)、6.98 (dd, 1, H8)、7.17 (d, 1, H7)、7.50 (d, 1, H10); hFSHR アゴ (CHOLク) EC50 = 407 nM.

【化24】



【実施例21】

【実施例21】

【0256】

9-イソプロポキシ-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5,6-ジヒドロイミダゾ [5,1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-エチル-アミド; トリフルオロ酢酸塩

(a). ホルミルアミノ-チオフェン-2-イル-酢酸

アミノ-チオフェン-2-イル-酢酸 (5 g) を含むギ酸 (50 ml) 溶液に、酢酸 (18 ml) を添加した。室温で6時間攪拌後、水 (25 ml) を添加した。反応混合物は30分攪拌した。混合物は真空濃縮し、水で粉砕した。固体は濾過により回収し、真空乾燥した (50 $^{\circ}$ C)。

【0257】

収率：3.0 g. Mp：147–149℃；¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 5.63 (d, 1 H)、7.01, 7.11, 7.50 (3xm, 3H, チオフェン)、8.08 (s, 1H, CHO)、9.02 (d, 1H, NH)。

(b). 2-ホルミルアミノ-N-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-エチル]-2-チオフェン-2-イル-アセトアミド

実施例21aの生成物(900mg)、4-(2-アミノエチル)-2-メトキシフェノール塩酸塩(1.0g)、N-エチルモルホリン(2ml)、TBTU(2.2g)およびHOBt(50mg)を含むDMF(4ml)の混合物は室温で6時間攪拌した。反応混合物はHCl水溶液(1M)で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層はNaHCO₃水溶液、塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は酢酸エチルで粉碎し、固体は真空乾燥した(50℃)。

10

【0258】

収率：1.3 g. ESI-MS：[M+H]⁺=335.3；TLC R_f=0.58 (ジクロロメタン/アセトン 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, チオフェン)、7.42 (m, 1H, チオフェン)、8.20 (s, 1H, CHO)、8.44 (t, 1, NH)、8.69 (s, 1H, OH)、8.85 (d, 1, NH)。

20

(c). メタンスルホン酸8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5,6-ジヒドロイミダゾ[5,1-a]イソキノリン-9-イルエステル

実施例21bの生成物(1.3g)はメタンスルホン酸(30ml)およびP₂O₅(3g)で75℃で45分攪拌した。室温で、反応混合物は氷水に注ぎ、固体NaHCO₃で中和した。水性層は酢酸エチルで抽出した。有機層は、塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。生成物は溶離液としてのトルエン/アセトンでシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。単離物質は酢酸エチル/エーテル(1/1)で粉碎した。

【0259】

収率：0.9 g. MS-ESI：[M+H]⁺=377.1；TLC R_f=0.45 (ジクロロメタン/メタノール 9/1)；Mp 206–208℃；NMR (DMSO-d₆) 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, H1O)、7.70 (s, 1, H3)、7.06, 7.51, and 7.30 (3xm, 3, チオフェン)。

30

(d). 8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5,6-ジヒドロイミダゾ[5,1-a]イソキノリン-9-オル

実施例21cの生成物(850mg)およびNaOH水溶液(5ml中1.2g)を含むメタノール(30ml)の混合物は65℃で2時間攪拌した。反応混合物は真空濃縮し、10mlの容積を得た。混合物はHCl水溶液(4M)でpH=7に中和した。室温で30分攪拌後、固体は回収し真空乾燥した(50℃)。

40

【0260】

収率：615mg. MS-ESI：[M+H]⁺=299.3；Mp：223–224℃；TLC R_f=0.64 (ジクロロメタン/アセトン 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, H1O)、7.70 (s, 1, H3)、7.10, 7.27, and 7.47 (3xm, 3, チオフェン)、9.0 (s, 1, OH)。

(e). 9-イソプロポキシ-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5,6-ジヒドロイミダゾ[5,1-a]イソキノリン

50

実施例 21 d の生成物 (400 mg)、 K_2CO_3 (2.0 g) および 2-ブロモ-プロパン (200 μ l) を含む乾燥 DMF (2.5 ml) の混合物は 60 °C で 6 時間攪拌した。反応混合物は水 (20 ml) および飽和 NH_4Cl 水溶液 (10 ml) で希釈した。混合物は酢酸エチルで抽出した。有機層は水、塩水で洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣はイソプロピルエーテルで粉碎し、固体は回収し、真空乾燥した (50 °C)。

【0261】

収率: 370 mg. TLC $R_f = 0.58$ (トルエン/アセトン 1:1); Mp: 129–130 °C; ^1H -NMR (DMSO) δ 1.18 (d, 6H, 2x CH_3)、2.98 (t, 2H, C(6) H_2)、3.78 (s, 3H, OCH_3)、4.1 (t, 2H, C(5) H_2)、4.18 (m, 1H, CH)、6.98 (s, 1H, ArH7)、7.2 (s, 1H, ArH1O)、7.1, 7.25, 7.55 (m, 3H, チオフェン)、7.75 (s, 1H, H3).

(f). 9-イソプロポキシ-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-エチル-アミド; トリフルオロ-酢酸塩

実施例 21 e の生成物 (100 mg) を含む乾燥 THF (2 ml) 懸濁液に、-40 °C で n-BuLi 溶液 (239 μ l、ヘプタン中 1.6 M) を添加した。-40 °C で 10 分間攪拌後、反応混合物は CO_2 ペレットに注いだ。混合物は 15 分攪拌し、35 °C で真空濃縮した。残渣を含む DMF (1 ml) および N-エチルモルホリン (100 μ l) の溶液に、N-エチル-tert-ブチルアミン (205 μ l) および TBTU (141 mg) を添加した。室温で 2 時間攪拌後、反応混合物は NH_4Cl 水溶液 (5%) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としての水/アセトニトリルおよび 2% TFA を用いて逆相調製 HPLC により精製した。

【0262】

収率: 75.1 mg. MS-E SI: $[M+H]^+ = 468.5$; TLC $R_f = 0.55$ (ヘプタン/酢酸エチル 1:1); ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 1.2 (t, 3H, CH_3)、1.25 (d, 9H, 2x CH_3)、1.58 (s, 9H, tert-ブチル)、3.05 (t, 2H, C(6) H_2)、3.75 (q, 2H, CH_2)、3.89 (s, 3H, OCH_3)、4.18 (m, 1H, CH)、4.3 (t, 2H, C(5) H_2)、6.77 (s, 1H, ArH7)、7.15 (s, 1H, ArH1O)、7.1, 7.4 (m, 3x 1H, チオフェン); hFSHR アゴ ($CHOL$ ク) $EC_{50} = 0.9$ nM.

【実施例 22】

【0263】

(2, 2-ジメチル-ピロリジン-1-イル) - (9-イソプロポキシ-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-イル) -メタノン; トリフルオロ-酢酸塩

実施例 21 e の生成物 (100 mg) を含む乾燥 THF (2 ml) 懸濁液に、-40 °C で n-BuLi 溶液 (238 μ l、ヘプタン中 1.6 M) を添加した。-40 °C で 10 分間攪拌後、反応混合物は CO_2 ペレットに注いだ。混合物は 15 分攪拌し、35 °C で真空濃縮した。残渣を含む DMF (1 ml) および N-エチルモルホリン (100 μ l) の溶液に、2, 2-ジメチル-ピロリジン (159 mg) および TBTU (141 mg) を添加した。室温で 2 時間攪拌後、反応混合物は NH_4Cl 水溶液 (5%) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としての水/アセトニトリルおよび 2% TFA を用いて逆相調製 HPLC により精製した。

【0264】

収率: 61.1 mg. MS-E SI: $[M+H]^+ = 466.3$; TLC $R_f = 0.4$

4 (ヘプタン／酢酸エチル 1 : 1) ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.25 (d, 9H, 2 x CH_3)、1.58 (s, 6H, 2 x CH_3)、1.9 (m, 4H, 2 x CH_2 . ピロリジン)、3.08 (t, 2H, C(6) H_2)、3.89 (s, 3H, O CH_3)、3.9 (t, 2H, $-\text{NCH}_2$. ピロリジン)、4.18 (m, 1H, CH)、4.45 (t, 2H, C(5) H_2)、6.77 (s, 1H, ArH7)、7.08 (s, 1H, ArH10)、7.12, 7.38, 7.44 (3 x m, 3 H, チオフェン) ; $^1\text{HFSHR}$ アゴ (CHOLK) $\text{EC}_{50} = 3 \text{ nM}$.

【実施例 23】

【0265】

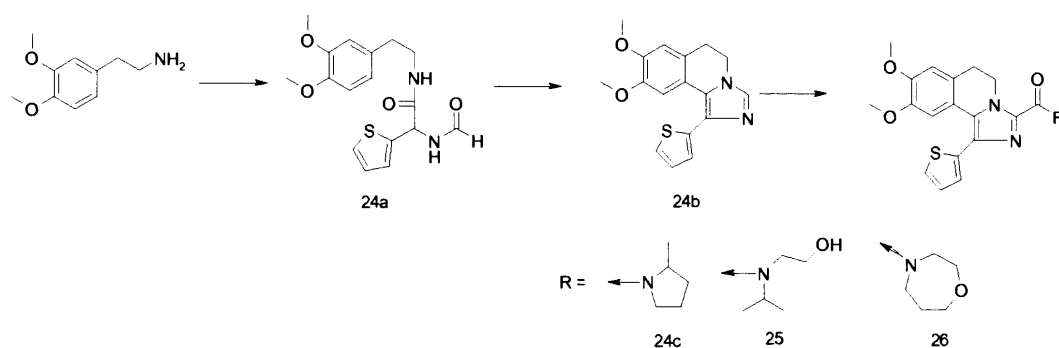
(2-エチルーピロリジン-1-イル) - (9-イソプロポキシ-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-イル) - メタノン ; トリフルオロ酢酸塩

実施例 21 e の生成物 (100 mg) を含む乾燥 THF (2 ml) 懸濁液に、 -40°C で $n\text{-BuLi}$ 溶液 (238 μl 、ヘプタン中 1.6 M) を添加した。 -40°C で 10 分間攪拌後、反応混合物は CO_2 ペレットに注いだ。混合物は 15 分攪拌し、 35°C で真空濃縮した。残渣を含む DMF (1 ml) および N-エチルモルホリン (100 μl) の溶液に、2-エチルーピロリジン (146 mg) および TBTU (141 mg) を添加した。室温で 2 時間攪拌後、反応混合物は NH_4Cl 水溶液 (5%) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は乾燥し (MgSO_4)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としての水／アセトニトリルおよび 2% TFA を用いて逆相調製 HPLC により精製した。

【0266】

収率 : 83.7 mg. MS-E SI : TLC $R_f = 0.48$ (ヘプタン／酢酸エチル 1 : 1) ; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 466.5$; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0.82, 0.88 [2 x t, 3H, エチル (回転異性体)] , 1.15 (2 x dd, 6H, イソプロポキシ)、2.96 (t, 2H, H6)、3.90 (t, 2H, H5)、3.78 (s, 3H, OCH_3)、7.0 (2 x s, 1 H, H7)、7.12, 7.21 (2 x s, 1H, H10)、7.12 (m, 1H, H-チオフェン)、7.31 (ddm 1H, H-チオフェン)、7.59 (m, 1H, H-チオフェン) ; $^1\text{HFSHR}$ アゴ (CHOLK) $\text{EC}_{50} = 63 \text{ nM}$.

【化 25】



【実施例 24】

【0267】

(2-メチルーピロリジン-1-イル) - (9-メトキシ-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-イル) - メタノン ; 塩酸塩

(a). N-[2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-エチル]-2-ホルミルアミノ-2-チオフェン-2-イル-アセトアミド

実施例 21 a の生成物 (900 mg)、2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-エチルアミン (1 ml)、N-エチルモルホリン (0.75 ml) および TBTU (1.7 g

を含むDMF (5 ml) の混合物は室温で4時間攪拌した。反応混合物は氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は水、塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣はtert-ブチルメチルエーテルで処理し、白色粉末を生じた。

【0268】

収率: 1.2 g. Mp: 147–150°C; TLC R_f = 0.66 (ジクロロメタン/アセトン 1:1); ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.65 (t, 2H, CH₂)、3.27 (m, 2H, CH₂)、3.7 (2xs, 6H, 2xOCH₃)、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, チオフェン)、7.42 (m, 1, チオフェン)、8.03 (s, 1, CHO)、8.45 (t, 1, NH)、8.85 (d, 1, NH).

10

(b). 8, 9-ジメトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[5, 1-a]イソキノリン

実施例24aの生成物 (1.2 g) はメタンスルホン酸 (30 ml) およびP₂O₅ (3 g) 中75°Cで45分間攪拌した。室温で、反応混合物は氷水に注ぎ、固体NaHCO₃で中和した。水性層は酢酸エチルで抽出した。有機層は、塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのトルエン/アセトン [1:1 (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。

【0269】

20

収率: 680 mg. MS-E SI: [M+H]⁺ = 313.0; Mp: 146–147°C; TLC R_f = 0.50 (トルエン/アセトン 1:1); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.05 (t, 2H, C(6)H₂)、3.7, 3.9 (2xs, 6H, 2xOCH₃)、4.13 (t, 2H, C(5)H₂)、6.76 (s, 1H, ArH7)、7.07, 7.33, 7.38 (3xm, 3H, チオフェン)、7.39 (s, 1H, ArH10)、7.52 (s, 1H, NCHN).

(c). (2-メチル-ピロリジン-1-イル) - (9-メトキシ-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[5, 1-a]イソキノリン-3-イル) -メタノン; 塩酸塩

実施例24bの生成物 (171 mg) を含む乾燥THF (2 ml) 懸濁液に、-40°Cでn-BuLi溶液 (342 μl、ヘプタン中1.6 M) を添加した。-40°Cで10分間攪拌後、反応混合物はCO₂ペレットに注いだ。混合物は15分攪拌し、35°Cで真空濃縮した。残渣を含むDMF (2 ml) およびN-エチルモルホリン (214 μl) の溶液に、2-メチル-ピロリジン (318 μl) およびTBTU (320 mg) を添加した。室温で2時間攪拌後、反応混合物はNH₄Cl水溶液 (5%) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は乾燥し (MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのヘプタン/酢酸エチルでシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分は混合物し、真空濃縮した。残渣はヘプタンで処理し、白色粉末を生じ、真空乾燥した (50°C)。

30

【0270】

40

収率: 71.0 mg. MS-E SI: [M+H]⁺ = 424.3; ¹H-NMR (DMSO-d₆) [回転異性体の混合物] δ 1.18, 1.24 (2xd, 3H, CH₃ピロリジン)、1.52–2.10 (m, 4H, CH₂CH₂ピロリジン)、2.98 (m, 2H, H6)、3.55, 3.57 (2xs, 3H, OCH₃)、3.80 (s, 3H, OCH₃)、3.90 (m, 2H, NCH₂)、4.38, 4.46 (2xm, 2H, H5)、4.23, 4.93 [2xm, 1H, CH(CH₃)], 7.01 (2xs, 1H, H7)、7.13 (m, 1H, チエニル)、7.30 (2xs, 1H, H10)、7.38, 7.41 (2xd, 1H, チエニル)、7.57 (m, 1H, チエニル); hFSHRアゴ (CHOルク) EC₅₀ = 333 nM.

【実施例25】

50

【0271】

8, 9-ジメトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 (2-ヒドロキシエチル) -イソプロピルアミド; 塩酸塩

2-イソプロピルアミノエタノール (100 mg) と実施例 24 a の生成物 (180 mg) のカップリングは実施例 24 c に記載の方法に従って実施した。

【0272】

収率: 42.0 mg. MS-E SI: $[M+H]^+ = 442.5$; ^1H -NMR (DMSO- d_6) [回転異性体の混合物] δ 1.20-1.30 (m, 6 H, 2 x CH₃ イソプロピル)、2.98, 3.06 (2 x m, 2 H, H6)、3.40-3.70 (m, 2 H, CH₂CH₂OH)、3.58, 3.80 (2 x s, 6 H, OCH₃)、4.18, 4.58 (2 x m, 2 H, H5)、4.33, 4.72 [2 x m, 1 H CH(CH₃)₂]、7.02, 7.05 (2 x s, 1 H, H7)、7.13, 7.16 (2 x m, 1 H, チェニル)、7.28 (2 x s, 1 H, H1O)、7.40 (d, 1 H, チェニル)、7.55, 7.63 (2 x d, 1 H, チェニル); h F S H R アゴ (CHOLク) EC₅₀ = 138 nM.

【実施例 26】

【0273】

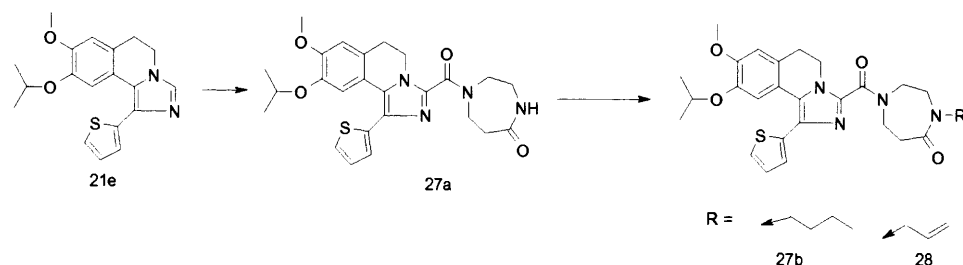
(8, 9-ジメトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-イル) - [1, 4] オキサゼパン-4-イル-メタノン; 塩酸塩

[1, 4] オキサゼパン塩酸塩 (200 mg) と実施例 24 a の生成物 (150 mg) のカップリングは実施例 24 c に記載の方法に従って実施した。

【0274】

収率: 35 mg. MS-E SI: $[M+H]^+ = 440.2$; NMR (CDCl₃) δ 1.90 (2 x m, 4, オキサゼパム)、3.00 (m, 2, H6)、3.70 (m, 4, オキサゼパム)、3.80 (m, 2, オキサゼパム)、3.95 (m, 2, オキサゼパム)、3.60, 3.80 (2 x s, 6, OCH₃)、4.25 (m, 2, H5)、7.01 (s, 1, H7)、7.28 (d, 1, H1O, 回転異性体)、7.12, 7.40, 7.58 (3 x m, 3, チオフェン); h F S H R アゴ (CHOLク) EC₅₀ = 314 nM.

【化 26】



【実施例 27】

【0275】

4-ブチル-1-(9-イソプロポキシ-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボニル) - [1, 4] ジアゼパン-5-オン; トリフルオロ酢酸塩

(a). 1-(9-イソプロポキシ-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボニル) - [1, 4] ジアゼパン-5-オン

実施例 21 e の生成物 (250 mg) を含む乾燥 THF (5 ml) 懸濁液に、-40°C で n-BuLi 溶液 (482 μ l、ヘプタン中 1.6 M) を添加した。-40°C で 10 分

10

20

30

40

50

間攪拌後、反応混合物は CO_2 ペレットに注いだ。混合物は15分攪拌し、35℃で真空濃縮した。DMF (1 ml) およびN-エチルモルホリン (252 μ l) に溶解した残渣の溶液に、[1, 4] ジアゼパネー5-オン (335 mg) およびTBTU (353 mg) を添加した。室温で2時間攪拌後、反応混合物は NH_4Cl 水溶液 (5%) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は乾燥し (MgSO_4)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのジクロロメタン/メタノール [9:1 (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分は混合物し、真空濃縮した。残渣はヘプタンで処理し、白色粉末を生じ、真空乾燥した (50℃)。

【0276】

収率: 210 mg. TLC $R_f = 0.18$ (トルエン/アセトン 1/1). Mp 193–195℃; NMR (CDCl_3) δ 1.27 (m, 6H, イソプロピル回転異性体)、2.75, 3.42, 3.57 (3xm, 3H, ジアゼパノン)、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, チオフェン)、7.30 (m, 3H, チオフェン+H10)。

(b). 4-ブチル-1-(9-イソプロポキシ-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボニル) - [1, 4] ジアゼパネー5-オン; トリフルオロ酢酸塩

実施例27aの生成物 (70 mg)、NaH (15 mg、油中60%分散) および1-ヨードブタン (1 mmol) の混合物は室温で4時間攪拌した。反応混合物は水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は水、塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は調製HPLC (20→100% アセトニトリル; TFA) により精製した。

【0277】

収率: 63 mg. MS-E SI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 537.5$; ^1H -NMR (CDCl_3) δ 0.95 (br m, 6, CH_3 ブチル)、1.30 (br m, 2, CH_2 ブチル)、1.40 (br m, 2, CH_2 ブチル)、1.26 (d, 6, イソプロピル)、3.03 (t, 2, CH_2 C6)、4.42 (br m, 2, (C5) CH_2)、6.78 (s, 1, H7)、7.23 (br s, 1, H10)、7.28, 7.33, 7.38 (3xm, 3, チオフェン); h FSHR アゴ (CHOL ク) $\text{EC}_{50} = 0.6$ nM.

【実施例28】

【0278】

4-アリル-1-(9-イソプロポキシ-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボニル) - [1, 4] ジアゼパネー5-オン; トリフルオロ酢酸塩

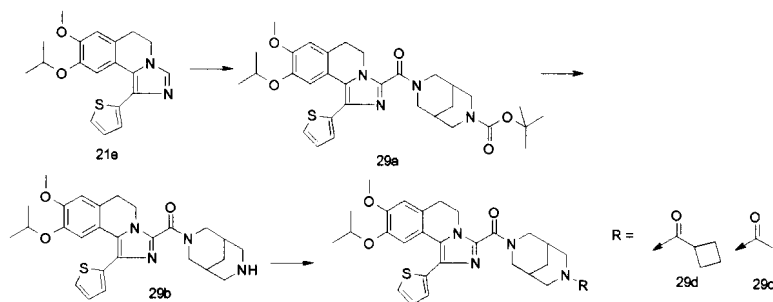
実施例27aの生成物 (144 mg) を含む1 ml のDMF (N_2) 溶液に、NaH (50 mg、油中60%分散) を添加した。混合物は60℃で15分間加熱した。室温に冷却後、混合物は臭化アリル (35 μ l) で処理した。混合物は1時間攪拌した。反応物は水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としての水/アセトニトリルおよび2% TFAを用いて逆相HPLCにより精製した。

【0279】

収率: 140 mg, Mp 115–117℃; MS-E SI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 521.5$; ^1H -NMR (CDCl_3) δ 1.28 (m, 6H, イソプロポキシ, 回転異性体)、3.88 (s, 3H, OCH_3)、3.04 (m, 2H, H6)、4.47 (m, 2H, H5)、5.20 (m, 2H, アリル)、5.78 (m, 1H, アリル)、6.78 (s, 1H, H7)、7.28 (br m, 1H, H10)、7.08 (br m, 1H,

チオフェン)、7.35 (br m, 2H, チオフェン); ^1H NMR (CDCl₃) δ 5.0 = 3.0 ppm.

【化27】



10

【実施例29】

【0280】

1- [7- (9-イソプロポキシ-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボニル) -3, 7-ジアザ-ビシクロ [3, 3, 1] ノン-3-イル] -エタノン; トリフルオロ酢酸塩および (7-シクロブタンカルボニル-3, 7-ジアザ-ビシクロ [3, 3, 1] ノン-3-イル) - (9-イソプロポキシ-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-イル) -メタノン; トリフルオロ酢酸塩 (a). 7- (9-イソプロポキシ-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボニル) -3, 7-ジアザ-ビシクロ [3, 3, 1] ノナン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル

20

実施例21eの生成物 (150 mg) を含む乾燥 THF (5 ml) 懸濁液に、 -40°C で $n\text{-BuLi}$ 溶液 (290 μl 、ヘプタン中 1.6 M) を添加した。 -40°C で 10 分間攪拌後、反応混合物は CO_2 ペレットに注いだ。混合物は 15 分攪拌し、 35°C で真空濃縮した。残渣を含む DMF (2 ml) および N-エチルモルホリン (152 μl) の溶液に、3, 7-ジアザ-ビシクロ [3, 3, 1] ノナン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル (200 mg) [O. Huttenlocher, E. Laxman, H. Walldmann, Chem. Eur. J., 8, (20), 4767 (2002) に従って調製] および TBTU (213 mg) を添加した。室温で 2 時間攪拌後、反応混合物は NH_4Cl 水溶液 (5%) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は乾燥し (MgSO_4)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのトルエン/酢酸エチル [0 $\rightarrow$ 100% (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。

30

【0281】

収率: 158 mg. LC/MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 593.1$; TLC $R_f = 0.27$ (トルエン/酢酸エチル 1:1)

(b). (3, 7-ジアザ-ビシクロ [3, 3, 1] ノン-3-イル) - (9-イソプロポキシ-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-イル) -メタノン; 塩化水素塩

40

実施例29aの生成物 (158 mg) と HCl を含むジエチルエーテル (3 ml、2 M) を含むジクロロメタン (10 ml) の溶液との混合物は室温で 6 時間攪拌した。反応混合物は真空濃縮し、次の反応にそのまま使用した。

【0282】

収率: 146 mg. LC/MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 493.1$; TLC $R_f = 0.2$ (ジクロロメタン/メタノール).

(c). 1- [7- (9-イソプロポキシ-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボニル) -3, 7-ジアザ-ビシクロ [3, 3, 1] ノン-3-イル] エタノン; トリフルオロ酢酸塩

50

実施例 29b の生成物 (65.5 mg)、DIPEA (108 μ l) および塩化アセチル (13.3 μ l) を含むジクロロメタンの混合物は室温で 3 時間攪拌した。反応混合物は水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層は塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は調製 HPLC (20→100% アセトニトリル; 2% TFA) により精製した。

【0283】

収率: 44 mg. MS-E SI: [M+H]⁺ = 535.5; NMR (CDCl₃) δ 2.22 (s, 3H, CH₃CO)、1.23 (d, 6H, イソプロポキシ)、3.88 (s, 3H, OCH₃)、6.75 (s, 1H, H7)、7.10 (s+m, 2H, H1O および チオフェン)、7.34 および 7.40 (2x m, 2H, チオフェン); h F S H R アゴ (CHOルク) EC₅₀ = 21 nM.

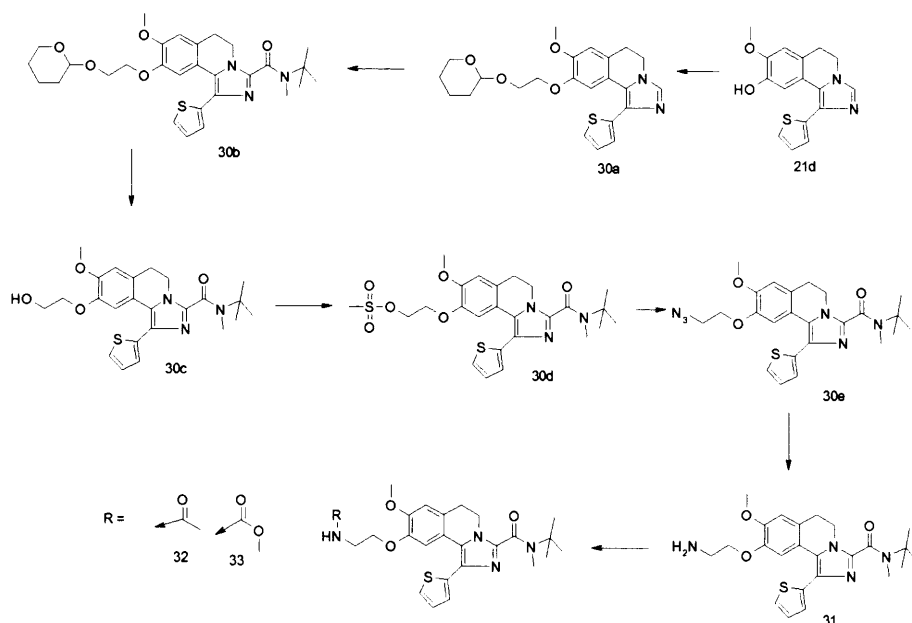
(d). (7-シクロブタンカルボニル-3, 7-ジアザ-ビシクロ [3.3.1] ノン-3-イル) - (9-イソプロポキシ-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-イル) -メタノン; トリフルオロ酢酸塩

塩化シクロブタンカルボニル (21 μ l) と実施例 29b の生成物 (65.5 mg) とのカップリングは、実施例 29c に記載の方法に従って実施した。

【0284】

収率: 50 mg. MS-E SI: [M+H]⁺ = 575.5; ¹H-NMR (CDCl₃) 1.22 (d, 6H, イソプロポキシ)、3.88 (s, 3H, OCH₃)、6.75 (s, 1H, H7)、7.03 (s, 1H, H1O)、7.12 (7.38 および 7.45 (3x m, 3H, チオフェン); h F S H R アゴ (CHOルク) EC₅₀ = 5 nM.

【化28】



【実施例 30】

【0285】

9- (2-アジド-エトキシ) -8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド; 9- (2-ヒドロキシ-エトキシ) -8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

(a). 8-メトキシ-9- [2- (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) -エトキシ] -1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン

実施例 21 d の生成物 (2.1 g)、無水 K_2CO_3 (24.4 g) および 2-(2-ブロモエトキシ)-テトラヒドロピラン (2.1 ml) を含む DMF (40 ml) 混合物は室温で 18 時間攪拌した。反応混合物は水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は水、塩水で 2 回洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのジクロロメタン/アセトン [10/0→3:7 (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。

【0286】

収率: 2.11 g. LC/MS-ESI: $[M+H]^+ = 427.1$; TLC $R_f = 0.72$ (ジクロロメタン/アセトン 1:1); NMR ($CDCl_3$) δ 6.77 (s, 1H, H7)、7.45 (s, 1H, H1O)、7.50 (s, 1H, H3)、4.65 (br t, 1H, CH-ピラン)、3.87 (s, 3H, CH_3O) .

(b). 8-メトキシ-9-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

実施例 30 a の生成物 (2.11 g) を含む乾燥 THF (24 ml) 懸濁液に、-40 °C で n-BuLi 溶液 (3.71 ml、ヘプタン中 1.6 M) を添加した。-40 °C で 10 分間攪拌後、反応混合物は CO_2 ペレットに注いだ。混合物は 15 分攪拌し、35 °C で真空濃縮した。残渣を含む DMF (11 ml) および N-エチルモルホリン (1.7 ml) の溶液に、N-メチル-tert-ブチルアミン (2.4 ml) および TBTU (2.38 g) を添加した。室温で 2 時間攪拌後、反応混合物は NH_4Cl 水溶液 (5%) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのヘプタン/酢酸エチル [0→50% (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。

【0287】

収率: 1.33 g. ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 1.52 (s, 9H, tert-ブチル)、3.0 (t, 2H, C(6) H_2)、3.22 (s, 3H, $N-CH_3$)、3.87 (s, 3H, OCH_3)、3.75-3.95 (m, 8H, CH_2 -ピラン)、4.38 (t, 2H, C(5) H_2)、4.65 (t, 1H, CH-ピラン)、6.75 (s, 1H, ArH7)、7.08, 7.32 (m, 3H, チオフェン)、7.28 (s, 1H, ArH1O) .

(c). 9-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

実施例 30 b の生成物 (1.3 g) を含むメタノール (100 ml) 溶液に、HCl 水溶液 (3 ml、6 M) を添加した。室温で 2 時間攪拌後、反応混合物は飽和 $NaHCO_3$ 水溶液に添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層は塩水で洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、ならびに真空濃縮した。

【0288】

収率: 1.1 g. LC/MS-ESI: $[M+H]^+ = 456.3$; hFSHR アゴ ($CHOL$ ク) $EC_{50} = 7$ nM.

【0289】

(d). メタンスルホン酸 2-[3-(tert-ブチル-メチル-カルバモイル)-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-9-イルオキシ]-エチル-エステル

塩化メタンスルホン酸は、実施例 30 c の生成物 (1.09 g) および Et_3N (1.0 ml) を含むジクロロメタン (50 ml) 溶液に滴下した。室温で 1 時間攪拌後、混合物は水、塩水で洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのヘプタン/酢酸エチル [0→100% (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。

【0290】

収率：1.22 g. LC/MS-ESI: $[M+H]^+ = 534.2$.

【0291】

(e). 9-(2-アジド-エトキシ)-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5,6-ジヒドロ-イミダゾ[5,1-a]イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

実施例30dの生成物(500mg)を含むDMF(30ml)溶液にアジ化ナトリウム(183mg)を添加した。90℃で2時間攪拌後、反応混合物は水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層は水、塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのヘプタン/酢酸エチル[0→100%(v/v)]でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。

10

【0292】

収率：331mg. LC/MS-ESI: $[M+H]^+ = 481.3$; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.53(s, 9H, tert-ブチル)、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, 3x1H, チオフェン); hFSHRアゴ(CHOルク) EC₅₀ = 15 nM.

【実施例31】

【0293】

9-(2-アミノ-エトキシ)-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5,6-ジヒドロ-イミダゾ[5,1-a]イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

実施例30eの生成物(327mg)、Ps-PPh₃(805mg; 1.69mmol/g樹脂充填)および水(2ml)を含むジクロロメタン/THF(1:1(v/v); 26ml)の混合物は40℃で18時間攪拌した。反応混合物は濾過し、濾過物は真空濃縮した。粗生成物は次の反応にそのまま使用した。少量の試料は調製HPLC(0→100%アセトニトリル)により精製し、アセトニトリル/水から凍結乾燥した。

【0294】

収率：317mg. LC/MS-ESI: $[M+H]^+ = 455.3$; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.53(s, 9H, tert-ブチル)、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, 3x1H, チオフェン); hFSHRアゴ(CHOルク) EC₅₀ = 94 nM.

30

【実施例32】

【0295】

9-(2-アセチルアミノ-エトキシ)-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5,6-ジヒドロ-イミダゾ[5,1-a]イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

塩化セチル(10.2μl)は、実施例31の生成物(50mg)およびDIPEA(55μl)を含むジクロロメタン(2ml)の混合物に滴下した。室温で18時間攪拌後、反応混合物はジクロロメタンで希釈し、水、塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は調製HPLC(0→100%アセトニトリル)により精製した。

【0296】

収率：34.8mg. LC/MS-ESI: $[M+H]^+ = 497.3$; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.53(s, 9H, tert-ブチル)、2.0(s, 3H, -C(O)Me)、3.0(t, 2H, C(O)H₂)、3.24(s, 3H, NCH₃)、3

40

50

． 5 5 (m, 2 H, $-\text{NCH}_2$)、3. 8 3 (t, 2 H, $-\text{OCH}_2$)、3. 9 (s, 3 H, OCH_3)、4. 4 (t, 2 H, $\text{C}(5)\text{H}_2$)、6. 1 (br. s, 1 H, $-\text{NH}$)、6. 7 9 (s, 1 H, $\text{ArH}7$)、7. 3 (s, 1 H, $\text{ArH}10$)、7. 1, 7. 2 7, 7. 3 5 (m, 3 x 1 H, チオフエン)；h F S H R アゴ (CHO ルク) $\text{EC}_{50} = 559 \text{ nM}$.

【実施例 3 3】

【0 2 9 7】

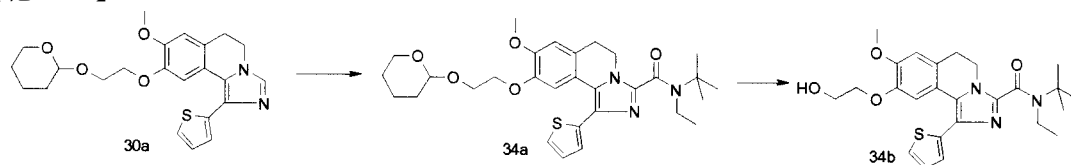
{2-[3-(tert-ブチル-メチル-カルバモイル)-8-メトキシ-1-チオフエン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-9-イルオキシ]-エチル}-カルバミン酸メチルエステル

クロロギ酸メチル (11 μl) と実施例 3 1 の生成物 (50 mg) とのカップリングは実施例 3 2 に記載の方法に従って実施した。

【0 2 9 8】

収率：34. 3 mg. LC/MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 513. 3$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1. 5 3 (s, 9 H, tert-ブチル)、3. 0 (t, 2 H, $\text{C}(6)\text{H}_2$)、3. 2 2 (s, 3 H, NCH_3)、3. 5 (t, 2 H, $-\text{NCH}_2$)、3. 7 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$)、3. 8 3 (t, 2 H, $-\text{OCH}_2$)、3. 8 7 (s, 3 H, OCH_3)、4. 4 (t, 2 H, $\text{C}(5)\text{H}_2$)、5. 4 8 (br. s, 1 H, $-\text{NH}$)、6. 7 9 (s, 1 H, $\text{ArH}7$)、7. 2 (s, 1 H, $\text{ArH}10$)、7. 1, 7. 3 , 7. 3 5 (m, 3 x 1 H, チオフエン)；h F S H R アゴ (CHO ルク) $\text{EC}_{50} = 142 \text{ nM}$.

【化 2 9】



【実施例 3 4】

【0 2 9 9】

9-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-8-メトキシ-1-チオフエン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

(a). 8-メトキシ-9-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-1-チオフエン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-エチル-アミド

実施例 3 0 a の生成物 (120 mg) を含む乾燥 THF (3 ml) 懸濁液に、 -40°C で $n\text{-BuLi}$ 溶液 (0. 2 ml、ヘプタン中 1. 6 M) を添加した。 -40°C で 10 分間攪拌後、反応混合物は CO_2 ペレットに注いだ。混合物は 15 分攪拌し、 35°C で真空濃縮した。残渣を含む DMF (2 ml) および N -エチルモルホリン (0. 1 ml) の溶液に、 N -エチル-tert-ブチルアミン (0. 15 ml) および TBTU (170 mg) を添加した。室温で 2 時間攪拌後、反応混合物は NH_4Cl 水溶液 (5%) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は乾燥し (MgSO_4)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのヘプタン/酢酸エチル [2: 1 (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。

【0 3 0 0】

収率：90 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 554. 3$; TLC $R_f = 0. 35$ (トルエン/酢酸エチル 7: 3); NMR (CDCl_3) δ 1. 2 5 (t, 3, エチル)、1. 5 7 (s, 9, tBu)、3. 0 (t, 2, $\text{CH}_2(6)$)、3. 4 8, 3. 7 5, 3. 9 5, 4. 0 (m, 6 H, ピラン)、3. 8 2 (q, 2, CH_2N)、4. 2 8 (t, 2, $\text{CH}_2(5)$)、4. 6 7 (t, 1, $\text{CHO}(\text{THP})$)、3. 8 7 (s, 3

, OCH_3)、6.76 (s, 1, H7)、7.38 (s, 1, H1O)。

(b). 9-(2-ヒドロキシエトキシ)-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5,6-ジヒドロイミダゾ[5,1-a]イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

実施例34aの生成物(80mg)を含むメタノール(1.5ml)溶液に、p-トルエンスルホン酸(40mg)を添加した。反応混合物は室温で2時間攪拌した。 NaHCO_3 水溶液を添加した。混合物は酢酸エチルで抽出した。有機層は乾燥し(MgSO_4)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのヘプタン/アセトン[1:1(v/v)]でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分は混合し、真空濃縮した。残渣はジエチルエーテルで粉碎し、真空乾燥(50℃)後に白色固体を生じた。

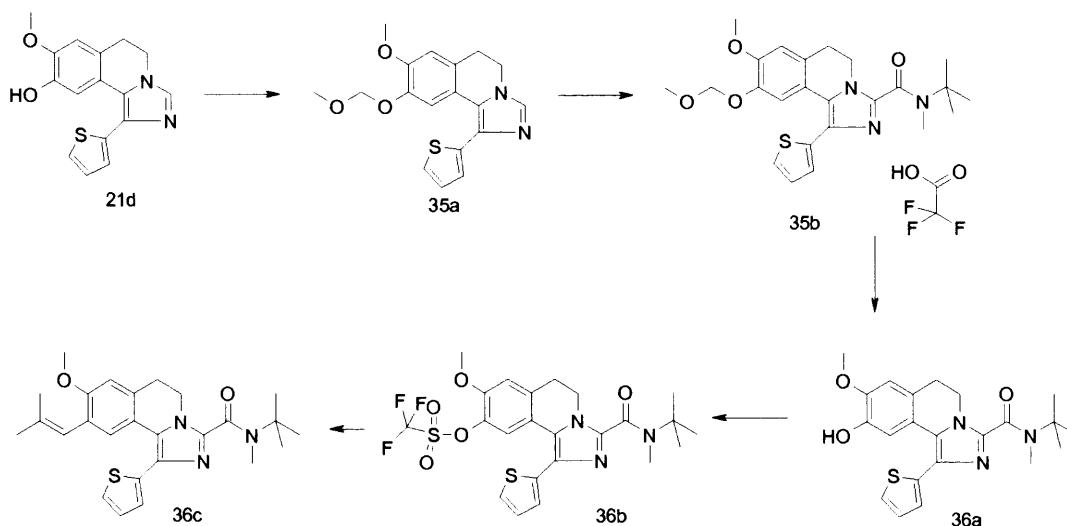
10

【0301】

収率: 35mg. MS-EI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 470.3$; TLC $R_f = 0.35$ (ヘプタン/アセトン 1:1); Mp: 178–186℃; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.2 (t, 3H, $-\text{CH}_3$)、1.5 (s, 9H, tert-ブチル)、2.98 (t, 2H, C(6) 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, C(5) H_2)、4.84 (t, 1H, OH)、7.0 (s, 1H, ArH7)、7.3 (s, 1H, ArH1O)、7.12, 7.38, 7.55 (m, 3x1H, チオフェン); $^{\text{h}}\text{F}$ SHR アゴ (CHO ルク) $\text{EC}_{50} = 3\text{ nM}$.

20

【化30】



30

【実施例35】

【0302】

8-メトキシ-9-メトキシメトキシ-1-チオフェン-2-イル-5,6-ジヒドロイミダゾ[5,1-a]イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド; トリフルオロ酢酸塩

40

(a). 8-メトキシ-9-メトキシメトキシ-1-チオフェン-2-イル-5,6-ジヒドロイミダゾ[5,1-a]イソキノリン

実施例21dの生成物(3.3g)を含むDMF(25ml)溶液に、 NaH (440mg 鉱油中60%分散)を添加した。10分間攪拌後、 MOM-Cl (1ml)を0℃で添加した。混合物はさらに3時間攪拌した。生成物は水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層は水で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣はヘプタンで粉碎した。

【0303】

収率: 2.1g. NMR (CDCl_3) δ 3.42 (s, 3, OCH_3)、3.90 (

50

s, 3, OCH₃)、5.09 (s, 2, O-CH₂-O)、6.78 (s, 1, H7)、7.52 (s, 1, H1O)、7.68 (s, 1, H3)。

(b). 8-メトキシ-9-メトキシメトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド; トリフルオロ酢酸塩

実施例 35 a の生成物 (800 mg) を含む乾燥 THF (12 ml) 懸濁液に、-40 °C で n-BuLi 溶液 (1.75 ml、ヘプタン中 1.6 M) を添加した。-40 °C で 10 分間攪拌後、反応混合物は CO₂ ペレットに注いだ。混合物は 15 分攪拌し、35 °C で真空濃縮した。残渣を含む DMF (5 ml)、N-エチルモルホリン (0.8 ml) の溶液に、N-メチル-tert-ブチルアミン (1.13 ml) および TBTU (1.13 g) を添加した。室温で 2 時間攪拌後、反応混合物は NH₄Cl 水溶液 (5%) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は乾燥し (MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのヘプタン/酢酸エチル [0→80% (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。

【0304】

収率: 516 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 456.5; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.52 (s, 9H, tert-ブチル)、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, ArH1O)、7.1, 7.38 (m, 3x 1H, チオフェン); hF SHR アゴ (CHOLK) EC₅₀ = 19 nM.

【実施例 36】

【0305】

8-メトキシ-9-(2-メチル-プロペニル)-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド; トリフルオロ酢酸塩

(a). 9-ヒドロキシ-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

HCl 水溶液 (50 ml 6 M) は、実施例 35 b の生成物 (460 mg) を含むメタノール (50 ml) および 2-プロパノール (50 ml) の溶液に添加した。室温で 3 時間攪拌後、水を添加した。反応混合物は飽和 NaHCO₃ で洗浄し、真空濃縮した。混合物は酢酸エチルで抽出した。有機層は塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのヘプタン/酢酸エチル [0→50% (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。

【0306】

収率: 293 mg. LC/MS-ESI: [M+H]⁺ = 412.1; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.52 (s, 9H, tert-ブチル)、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, チオフェン)、7.3 (m, 2H, チオフェン)、7.31 (s, 1, H1O)。

(b). トリフルオロ-メタンスルホン酸 3-(tert-ブチル-メチル-カルバモイル)-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-9-イルエステル

実施例 36 a の生成物 (242 mg) を含む 0 °C のピリジン (3 ml) 溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (147 μl) を滴下した。室温で 1 時間攪拌後、反応混合物は水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は水、塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残留する残渣はトルエンで 2 回共蒸発した。

【0307】

収率：343mg. LC/MS-ESI: $[M+H]^+ = 544.0$; ^1H -NMR (CDCl₃) δ 1.52 (s, 9H, tert-ブチル)、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, チオフェン)、7.55 (s, 1H, ArH10).

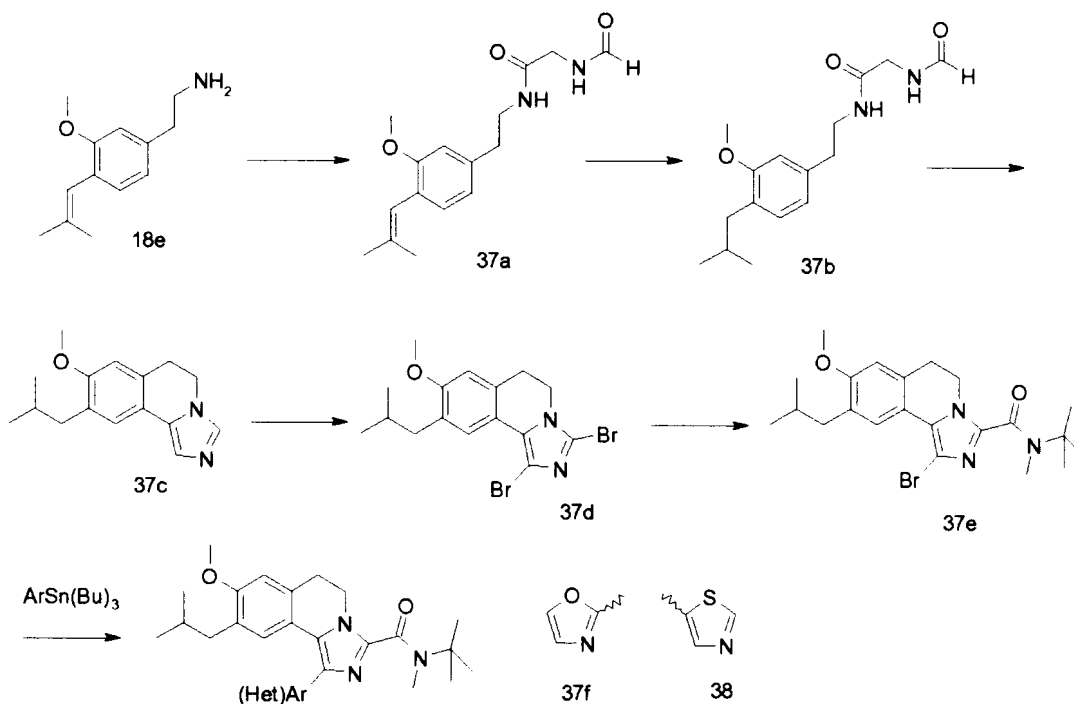
(c). 8-メトキシ-9-(2-メチルプロペニル)-1-チオフェン-2-イル-5,6-ジヒドロイミダゾ[5,1-a]イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド; トリフルオロ酢酸塩

実施例36b (80mg) および実施例18a (95mg) の生成物を含むDME (1ml) および水 (0.3ml) の混合物は、5分間混合物中でN₂を泡立てることにより脱気した。K₂CO₃ (40mg) およびPd(PPh₃)₄ (11mg) を添加した。反応混合物は90℃で4時間加熱した。反応混合物は真空濃縮し、水で希釈した。水層は酢酸エチルで抽出した。混合有機層は塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は調製HPLC (0→100%アセトニトリル; TFA) により精製した。

【0308】

収率：52mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 450.3$; ^1H -NMR (CDCl₃) δ 1.5 (s, 12H, tert-ブチル+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, チオフェン); hFSHRアゴ (CHOLク) EC₅₀ = 2nM.

【化31】



【実施例37】

【0309】

9-イソブチル-8-メトキシ-1-オキサゾル-2-イル-5,6-ジヒドロイミダゾ[5,1-a]イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

(a). 2-ホルミルアミノ-N-{2-[3-メトキシ-4-(2-メチルプロペニル)-フェニル]-エチル}-アセトアミド

実施例 18 e の生成物 (1.5 g) はホルミルアミノ-酢酸エチルエステル (1.3 ml) 中 90 °C で加熱した。90 °C で 4 時間後、反応混合物は真空濃縮した。残渣は溶離液としてのジクロロメタン/アセトン [1 : 1 (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分は混合し、真空濃縮した。残留する残渣はヘプタンで粉砕し、真空乾燥 (50 °C) 後にオフホワイト色の固体を生じた。

【0310】

収率 : 0.8 g. MS-E SI : $[M+H]^+ = 132.3$; TLC $R_f = 0.4$ (ジクロロメタン/アセトン 1 : 1) ; Mp : 80–81 °C.

(b). 2-ホルミルアミノ-N-[2-(4-イソブチル-3-メトキシフェニル)-エチル]-アセトアミド

10

実施例 37 a の生成物 (700 mg) を含む酢酸エチル (10 ml) は Pd/C (10 % ; 100 mg) で水素化した。30 分後、反応混合物はセライトで濾過し、濾過物は真空濃縮した。残渣はヘプタンで粉砕し、真空乾燥した (50 °C)。

【0311】

収率 : 610 mg. Mp : 87–90 °C ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 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).

20

(c). 9-イソブチル-8-メトキシ-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン

メタンスルホン酸 (4 ml) および五酸化リン (500 mg) の混合物は 65 °C で 20 分間 (均一になるまで) 加熱した。実施例 37 b の生成物 (600 mg) は少しずつ添加した。65 °C で 1 時間攪拌後、反応混合物は氷水に注ぎ、固体 Na₂CO₃ で中和し、混合物は酢酸エチルで抽出した。有機層は、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣を含むアセトニトリル (10 ml) 溶液に、POCl₃ (2.5 ml) を添加した。混合物は 80 °C で 45 分間攪拌し、氷水に注ぎ、固体 Na₂CO₃ で中和した。混合物は酢酸エチルで抽出した。残渣は溶離液としてのジクロロメタン/アセトン [1 : 1 (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。

30

【0312】

収率 : 200 mg. TLC $R_f = 0.45$ (ジクロロメタン/アセトン 1 : 1) ; Mp : 92–95 °C ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 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 (4 x s, 4, ArH).

(d). 1, 3-ジブromo-9-イソブチル-8-メトキシ-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン

Br₂ (90 μ l) を含む酢酸 (2 ml) 溶液は、実施例 37 c の生成物 (200 mg) および酢酸ナトリウム (700 mg) を含む酢酸 (4 ml) の混合物に添加した。この溶液の最後の部分は制御された方法で当量点まで添加した (続いて質量分析 + TLC)。反応混合物は水で希釈した。少し過剰な Br₂ を中和するため Na₂S₂O₃ をいくらか添加した。混合物は酢酸エチルで抽出した。有機層は、水で洗浄し、(MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣はシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した (溶離液としてヘプタン/酢酸エチル)。

40

【0313】

収率 : 210 mg. MS-E SI : $[M+H]^+ = 413.1 / 415.3 / 417.1$; TLC $R_f = 0.6$ (ヘプタン/酢酸エチル 1 : 1) ; Mp : 99–101 °C ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 0.92 (d, 6H, 2 x CH₃)、1.93 (m, 1H

50

, 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-ブromo-9-イソブチル-8-メトキシ-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

実施例 37 d の生成物 (210 mg) を含む乾燥 THF (3 ml) 懸濁液に、-40 °C で n-BuLi 溶液 (0.35 ml、ヘプタン中 1.6 M) を添加した。-40 °C で 10 分間攪拌後、反応混合物は CO₂ ペレットに注いだ。混合物は 15 分攪拌し、35 °C で真空濃縮した。残渣を含む DMF (3 ml) および N-エチルモルホリン (0.12 ml) の溶液に、N-メチル-tert-ブチルアミン (0.15 ml) および TBTU (0.25 g) を添加した。室温で 2 時間攪拌後、反応混合物は NH₄Cl 水溶液 (5%) に注いだ。混合物は酢酸エチルで抽出した。有機層は乾燥し (MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのトルエン/酢酸エチル [3:1 (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分は混合し、真空濃縮した。残渣は冷ヘプタンで粉碎した。

【0314】

収率: 120 mg. MS-E SI: [M+H]⁺ = 448.3 / 450.3; TLC R_f = 0.44 (トルエン/酢酸エチル 3:1); Mp: 160-161 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.92 (d, 6H, 2xCH₃), 1.5 (s, 6H, tert-ブチル), 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-イソブチル-8-メトキシ-1-オキサゾール-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

実施例 37 e の生成物 (40 mg)、2-(トリブチルスタンニル) オキサゾール (150 mg) および Pd(PPh₃)₄ (20 mg) を含む脱気トルエン (2 ml) 混合物は 110 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物は真空濃縮した。残渣は溶離液としてのトルエン/酢酸エチル [3:1 (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分は混合し、真空濃縮した。残渣はヘプタンで粉碎し、真空乾燥 (50 °C) 後にオフホワイト色の固体を生じた。

【0315】

収率: 35 mg. MS-E SI: [M+H]⁺ = 437.5; TLC R_f = 0.25 (トルエン/酢酸エチル 3:1); Mp: 147-148 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.9 (d, 6H, 2xCH₃), 1.48 (s, 9H, tert-ブチル), 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-オキサゾール), 8.6 (s, 1, H-オキサゾール); hFSHR アゴ (CHOLK) EC₅₀ = 380 nM.

【実施例 38】

【0316】

9-イソブチル-8-メトキシ-1-チアゾール-5-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

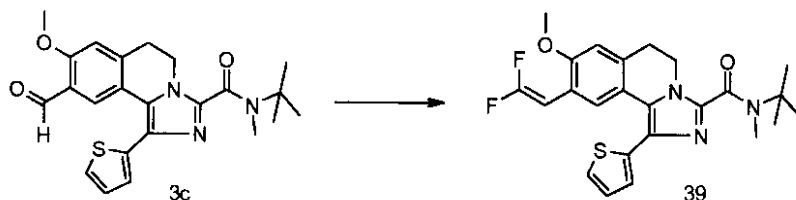
5-(トリブチルスタンニル) チアゾール (150 mg) と実施例 37 e の生成物 (50 mg) のカップリングは実施例 37 f に記載の方法に従って実施した。

【0317】

収率: 35 mg. MS-E SI: [M+H]⁺ = 453.5; TLC R_f = 0.3 (トルエン/酢酸エチル 3:1); Mp: 144-145 °C; ¹H-NMR (DMSO-d

δ 0.8 (d, 6H, 2 x CH₃)、1.5 (s, 9H, tert-ブチル)、1.78 (m, 1H, -CH)、2.30 (d, 2, CH₂Ar)、3.05 (t および s, 3H, C(O)H₂ + N-CH₃)、3.83 (s, 3H, OCH₃)、4.17 (t, 2H, C(5)H₂)、7.0 (s, 1, H7)、7.32 (s, 1, H1O)、8.05 および 9.1 (2 x s, 2, H-チアゾール) ; h F S H R アゴ (C H O ルク) E C₅₀ = 13 nM.

【化 3 2】



10

【実施例 39】

【0318】

9-(2,2-ジフルオロビニル)-8-メトキシ-1-チオフエン-2-イル-5,6-ジヒドロイミダゾ [5,1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

ジイソプロピルアミン (60 μ l) を含む -40°C の新たに蒸留した THF (3 ml) 溶液に、N-BuLi (240 μ l、ヘプタン中 1.6 M) を滴下した。混合物は -60°C で 10 分間攪拌した。(ジフルオロメチル) ジフェニルホスフィンオキシド (90 mg) を含む THF (1 ml) 溶液を添加した。混合物は -40°C でさらに 15 分間攪拌した。実施例 3c の生成物 (130 mg) を含む THF (1 ml) 溶液を添加し、反応混合物は 70°C で 1.5 時間攪拌した。室温で、NH₄Cl 水溶液 (5%) を添加した。混合物は酢酸エチルで抽出した。有機層は乾燥し (MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのトルエン/酢酸エチル [3:1 (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分は混合し、真空濃縮した。残留する残渣は冷ヘプタンで粉碎し、真空乾燥 (50°C) 後に白色固体を生じた。

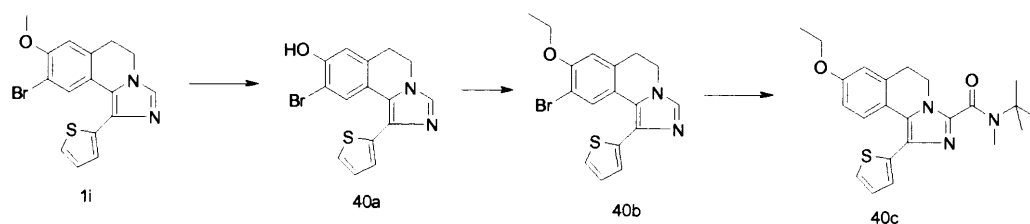
20

【0319】

収率: 65 mg. LC/MS-ESI: [M+H]⁺ = 458.3; TLC R_f = 0.62 (トルエン/酢酸エチル 1:1); Mp: 154-155°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.53 (s, 9H, tert-ブチル)、3.06 (t, 2H, C(6)H₂)、3.25 (s, 3H, NCH₃)、3.86 (s, 3H, OCH₃)、4.4 (t, 2H, C(5)H₂)、5.55 (dd, 1H, -CH=CF₂)、6.77 (s, 1H, ArH7)、7.82 (s, 1H, ArH1O)、7.07, 7.30, 7.34 (3 x m, 3, チオフエン); h F S H R アゴ (C H O ルク) E C₅₀ = 22 nM.

30

【化 3 3】



40

【実施例 40】

【0320】

8-エトキシ-1-チオフエン-2-イル-5,6-ジヒドロイミダゾ [5,1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

(a). 9-ブロモ-1-チオフエン-2-イル-5,6-ジヒドロイミダゾ [5,1

50

－a] イソキノリン－8－オル

三臭化ホウ素（2.0 ml）は、実施例 1 i の生成物（1.2 g）を含むジクロロメタン（40 ml）の冷溶液（－60℃）に滴下した。反応混合物は冷メタノール（－50℃；60 ml）に移した。混合物は室温に温め、真空濃縮した。水（40 ml）を添加した。混合物は飽和 NaHCO₃ 溶液で中和し、30 分間攪拌した。固体は濾過により回収し、真空乾燥した（50℃）。

【0321】

収率：1.15 g. MS－ESI：[M+H]⁺ = 347.0 / 349.0；TLC R_f = 0.10（トルエン／酢酸エチル 1：1）

（b）. 9－ブロモ－8－エトキシ－1－チオフエン－2－イル－5, 6－ジヒドロイミダゾ [5, 1－a] イソキノリン 10

実施例 40 a（1.45 g）、水素化ナトリウム（油中 60% 分散；250 mg）、ヨウ化エチル（0.5 ml）を含む DME（10 ml）混合物は、55℃で 1 時間攪拌した。室温で、水および飽和 NH₄Cl 溶液を添加した。混合物は酢酸エチルで抽出した。有機層は水で洗浄し、乾燥し（MgSO₄）、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣はヘプタン／ジイソプロピルエーテルで処理した。固体は濾過により回収し、真空乾燥した（50℃）。

【0322】

収率：1.3 g. MS－ESI：[M+H]⁺ = 375.1 / 377.0；TLC R_f = 0.55（トルエン／アセトン 1：1）；Mp：159－160℃；¹H－NMR（DMSO－d₆）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 および 7.55（3x m, 3H, チオフエン）、7.28（s, 1, H7）、7.78（s, 1, H1O）、7.86（s, 1, H3） 20

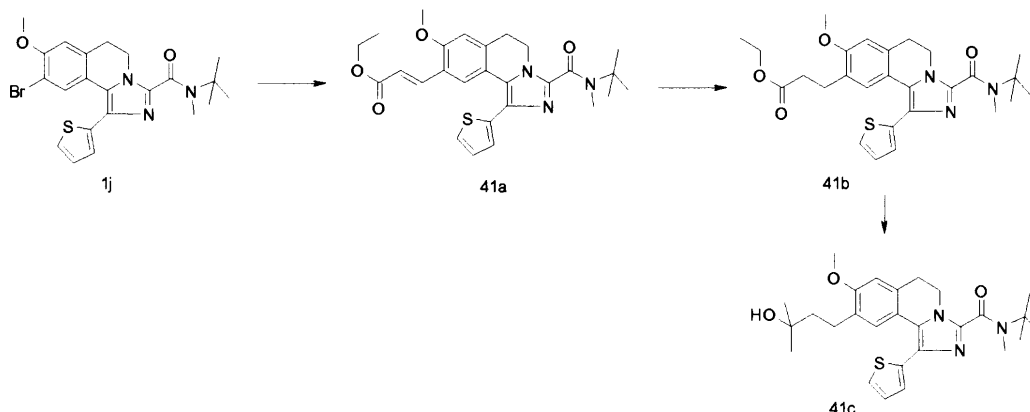
（c）. 8－エトキシ－1－チオフエン－2－イル－5, 6－ジヒドロイミダゾ [5, 1－a] イソキノリン－3－カルボン酸 tert－ブチル－メチル－アミド

実施例 40 b の生成物（360 mg）を含む乾燥 THF（6 ml）溶液に、－60℃でフェニルリチウム溶液（500 μl ジブチルエーテル中 20% w/w）を添加した。－60℃で 10 分間攪拌後、反応混合物は CO₂ ペレットに注いだ。反応混合物は室温で N₂ 下 10 分間攪拌した。反応混合物は真空濃縮した。残渣を含む乾燥 DMF（5 ml）および N－メチル－tert－ブチルアミン（300 μl）の溶液に、N－エチルモルホリン（300 μl）、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール（40 mg）および TBTU（500 mg）を添加した。反応混合物は室温で 2 時間攪拌した。混合物は NH₄Cl 水溶液に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。混合有機層は水、塩水で洗浄し、乾燥し（Na₂SO₄）、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのヘプタン／酢酸エチル [1：1（v/v）] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。 30

【0323】

収率：15 mg. MS－ESI：[M+H]⁺ = 410.3；TLC R_f = 0.58（ヘプタン／酢酸エチル 1：1）；Mp：111－112℃；¹H－NMR（CDCl₃）δ 1.4（t, 3H, －CH₃）、1.52（s, 9H, tert－ブチル）、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, H1O）、7.07, 7.29 および 7.33（3x m, 3, チオフエン）；h FSHR アゴ（CHO ルク）EC₅₀ = 417 nM. 40

【化 3 4】



10

【実施例 4 1】

【0 3 2 4】

9- (3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

(a). (E)-3-[3-(tert-ブチル-メチル-カルバモイル)-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-9-イル]-アクリル酸エチルエステル

20

実施例 1 j の生成物 (145 mg)、(E)-3-トリブチルスタンニルアクリル酸エチルエステル (230 μ l) および Pd (PPh₃)₄ (80 mg) を含む脱気トルエン (3 ml) 混合物は攪拌し、140℃で1時間マイクロ波で加熱した。反応混合物は酢酸エチルおよび 5% NH₄Cl 水溶液で希釈した。得られる混合物はセライトを通過した。有機層は、塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣はシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した (溶離液としてトルエン/酢酸エチル)。生成物を含む画分は混合し、真空濃縮した。残留する残渣はヘプタンで粉砕し、真空乾燥 (50℃) 後に白色固体を生じた。

【0 3 2 5】

30

収率: 70 mg. LC/MS-ESI: [M+H]⁺ = 494. 2; TLC R_f = 0.66 (トルエン/酢酸エチル 1:1); Mp: 125-129℃; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.33 (t, 3H, -OCH₂CH₃), 1.52 (s, 9H, tert-ブチル), 3.08 (t, 2H, C(6)H₂), 3.25 (s, 3H, NCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 4.22 (q, 2H, -OCH₂), 4.4 (t, 2H, C(5)H₂), 6.22 (d, 1H, CH=CH), 6.82 (s, 1H, ArH7), 7.1, 7.32, 7.38 (m, 3H, チオフェン), 7.89 (s, 1H, ArH10), 7.82 (d, 1H, CH=CH).

(b). 3-[3-(tert-ブチル-メチル-カルバモイル)-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-9-イル]-プロピオン酸エチルエステル

40

実施例 4 1 a の生成物 (400 mg) を含む酢酸エチル (20 ml) およびエタノール (10 ml) の混合物は、パー装置で加圧下 (30 psi) Pd/C (10%; 500 mg) で水素化した。72時間後、反応混合物はセライトで濾過した。濾過物は真空濃縮した。残渣は溶離液としてのトルエン/酢酸エチル [1:1 (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分は混合し、真空濃縮した。残留する残渣はヘプタン/ジイソプロピルエーテルで粉砕し、真空乾燥 (50℃) 後に白色固体を生じた。

【0 3 2 6】

収率: 170 mg. LC/MS-ESI: [M+H]⁺ = 496. 2; TLC R_f = 0

50

． 60 (トルエン／酢酸エチル 1：1)；Mp：78－80℃；¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.22 (t, 3H, -OCH₂CH₃)、1.52 (s, 9H, tert-ブチル)、2.5, 2.8 (2xt, 4H, CH₂-CH₂)、3.05 (t, 2H, C(6)H₂)、3.25 (s, 3H, NCH₃)、3.85 (s, 3H, OCH₃)、4.10 (q, 2H, OCH₂)、4.38 (t, 2H, C(5)H₂)、6.72 (s, 1H, ArH7)、7.08 (m 1H, チオフェン)、7.32, (m, 2H, チオフェン)、7.52 (s, 1H, ArH10)。

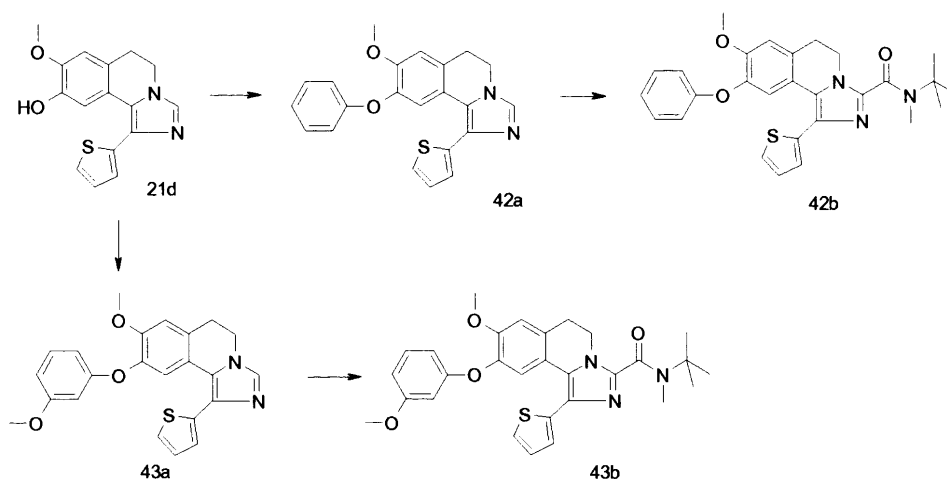
(c)．9-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブチル)-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

実施例 41b の生成物 (110mg) を含む乾燥 THF (4ml) 溶液に、塩化メチルマグネシウムを含む THF (200μl 3M) 溶液を添加した。反応の進行は TLC により監視した。室温で 1 時間攪拌後、反応混合物は飽和 NH₄Cl 溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は、塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのトルエン／酢酸エチル [1：1 (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分は混合し、真空濃縮した。残留する残渣はジエチルエーテル／ジイソプロピルエーテル [1：3 (v/v)] で粉碎し、白色固体を生じた。

【0327】

収率：45mg。MS-ESI：[M+H]⁺=482.5；TLC R_f=0.40 (トルエン／酢酸エチル 1：1)；Mp：140－143℃；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)、54.4 (t, 2H, C(5)H₂)、6.72 (s, 1H, ArH7)、7.5 (s, 1H, ArH10)、7.07 (m, 1H, チオフェン)、7.32 (m, 2H, チオフェン)；hF SHR アゴ (CHOLク) EC₅₀=191nM。

【化35】



【実施例 42】

【0328】

8-メトキシ-9-フェノキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

(a)．8-メトキシ-9-フェノキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン

実施例 21d の生成物 (250mg)、フェニルボロン酸 (190mg)、Cu(OAc)₂ (150mg)、ピリジン (400μl) およびモル篩 (3.5g 4A) を含むジクロロメタン (10ml) 混合物は室温で 48 時間攪拌した。反応混合物はセライトで

濾過した。濾過物は、飽和 NaHCO_3 溶液、飽和 NH_4Cl 溶液および酢酸エチルで希釈した。この混合物は激しく振動し、セライトで濾過した。濾過物は酢酸エチルで抽出した。有機層は、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣はシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した (溶離液としてジクロロメタン／アセトン)。

【0329】

収率：190 mg. MS-E SI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 375.3$; TLC $R_f = 0.66$ (ジクロロメタン／アセトン 1:1); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) 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, HH, ArH).

(b). 8-メトキシ-9-フェノキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

10

実施例 42a の生成物 (190 mg) を含む乾燥 THF (2 ml) 溶液に、 $n\text{-BuLi}$ (0.35 ml、ヘプタン中 1.6 M) を添加した。 -40°C で 10 分間攪拌後、反応混合物は CO_2 ペレットに注いだ。混合物は 15 分間攪拌し、 35°C で真空濃縮した。残渣を含む DMF (3 ml) および N-メチルモルホリン (0.15 ml) の溶液に、N-メチル-tert-ブチルアミン (0.1 ml) および TBTU (0.2 g) を添加した。室温で 2 時間攪拌後、反応混合物は NH_4Cl 水溶液 (5%) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は乾燥し (MgSO_4)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのシリカゲル (トルエン／酢酸エチル) でクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分は混合し、真空濃縮した。残渣はジイソプロピルエーテルで粉砕した。

20

【0330】

収率：125 mg. MS-E SI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 488.3$; TLC $R_f = 0.65$ (トルエン／酢酸エチル 1:1); Mp: $122-126^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.48 (s, 9H, tert-ブチル)、3.02 (s, 3H, NCH₃)、3.08 (t, 2H, C(6)H₂)、3.8 (s, 3H, OCH₃)、4.2 (t, 2H, C(5)H₂)、6.87 (d, 2, ArH)、7.05 (t, 1, ArH)、7.31 (t, 2, ArH)、6.91, 7.12 および 7.43 (3xm, 3, チオフェン)、7.22 (s, 1, H7)、7.26 (s, 1, H1O); hFSHR アゴ (CH₅O ルク) $\text{EC}_{50} = 128 \text{ nM}$.

30

【実施例 43】

【0331】

8-メトキシ-9-(3-メトキシフェノキシ)-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

(a). 8-メトキシ-9-(3-メトキシフェノキシ)-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン

3-メトキシフェニルボロン酸 ($100 \mu\text{l}$) と実施例 21d の生成物 (144 mg) とのカップリングは実施例 42a に記載の方法に従って実施した。

40

【0332】

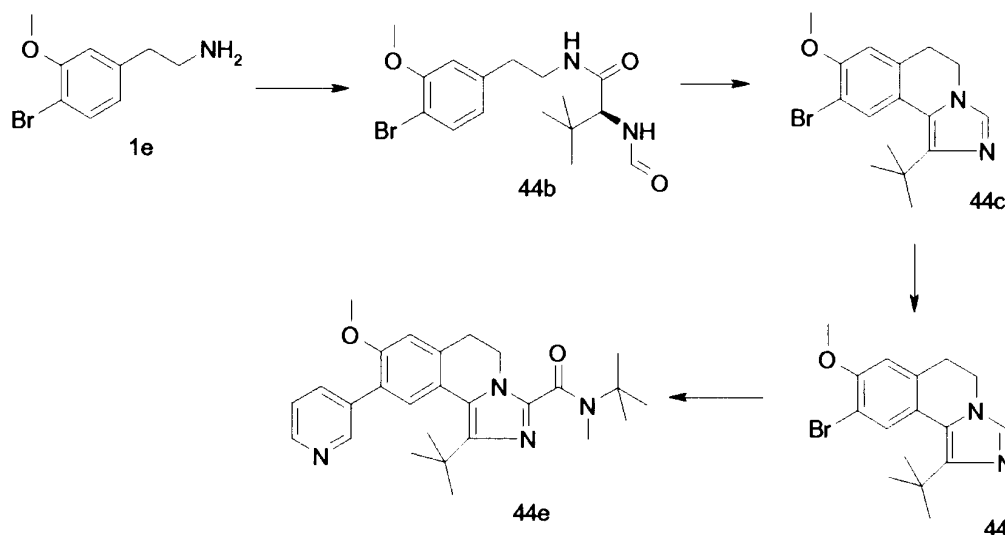
収率：110 mg. MS-E SI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 405.1$; TLC $R_f = 0.66$ (ジクロロメタン／アセトン 1:1); Mp: $147-150^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.05 (t, 2H, C(6)H₂)、3.7, 3.8 (2xs, 6H, 2xOCH₃)、4.15 (t, 2H, C(5)H₂)、6.41 (m, 1, ArH)、6.48 (m, 1, ArH)、6.63 (m, 1, ArH)、6.88, 7.08 および 7.38 (3xm, 3, チオフェン) 7.21 (m および s, 2, ArH+H7)、7.18 (s, 1, H1O)、7.77 (s, 1, H-イミダゾ).

(b). 8-メトキシ-9-(3-メトキシフェノキシ)-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-

50

実施例 43 a の生成物 (100 mg) を含む乾燥 THF (2 ml) 溶液に、 -40°C で $n\text{-BuLi}$ (0.17 ml、ヘプタン中 1.6 M) を添加した。 -40°C で 10 分間攪拌後、反応混合物は CO_2 ペレットに注いだ。混合物は 15 分間攪拌し、 35°C で真空濃縮した。DMF (2 ml) および N -エチルモルホリン (60 μl) に溶解した残渣の溶液に、 N -メチル-*tert*-ブチルアミン (0.1 ml) および TBTU (0.13 g) を添加した。室温で 2 時間攪拌後、反応混合物は NH_4Cl 水溶液 (5%) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は乾燥し (MgSO_4)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣はシリカゲル (溶離液としてトルエン/酢酸エチル) クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分は混合し、真空濃縮し、残渣はジイソプロピルエーテルで粉碎した。

収率：45 mg. MS-E SI: $[M+H]^+ = 518.5$; TLC $R_f = 0.25$ (ヘプタン/酢酸エチル 1:1); Mp: 123–124°C; ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 1.46 (s, 9H, tert-ブチル)、3.02 (s, 3H, NCH₃)、3.05 (t, 2H, C(6)H₂)、3.7, 3.8 (2xs, 6H, 2xOCH₃)、4.2 (t, 2H, C(5)H₂)、6.40, 6.47, 6.64, and 7.20 (4xm, 4, ArH)、7.92, 7.13, and 7.43–9.3xm, 3, チオフェン)、7.22および7.27 (2xs, H7およびH1O); hFSHRアゴ (CHOLク) EC₅₀ = 447 nM.



1-tert-ブチル-8-メトキシ-9-ピリジン-3-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド (a), (S)-2-ホルミルアミノ-3, 3-ジメチル-ブチル酸

無水酢酸（１８ｍｌ）を含むジクロロメタン（１５ｍｌ）溶液は、L-tert-ロイシン（５ｇ）を含むギ酸（５０ｍｌ）の冷却（０℃）溶液に滴下した。反応混合物は０℃で１時間および室温で３時間攪拌した。水（２５ｍｌ）を添加した。混合物はさらに３０

40

分間攪拌し、真空濃縮し、トルエンで2回共蒸発した。残留する残渣はジエチルエーテルで粉碎した。固体は回収し、真空乾燥した(50℃)。

【0335】

収率: 5.8 g. Mp: 217–219℃; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.95 (s, 9H, tert-ブチル)、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-ブロモ-3-メトキシフェニル)-エチル]-2-ホルミルアミノ-3,3-ジメチル-ブチルアミド

実施例1eの生成物(4g)、実施例44aの生成物(3.11g)、DIPEA(7.84ml)およびTBTU(6.26g)を含むNMP(75ml)の混合物は室温で2時間攪拌した。反応混合物は飽和NH₄Cl溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は高温アセトンに溶解し、トルエンを添加した。室温に冷却後、固体は回収し、アセトンで(室温で)洗浄し、真空乾燥した(50℃)。

【0336】

収率: 2.76 g. LC/MS-ESI: [M+H]⁺ = 371.2/373.2; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.83 (s, 9H, tert-ブチル)、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-ブロモ-1-tert-ブチル-8-メトキシ-5,6-ジヒドロイミダゾ[5,1-a]イソキノリン

五酸化リン(1.8g)はメタンスルホン酸(30ml)に添加した。混合物は80℃で30分攪拌した(大半のP₂O₅は溶解した)。実施例44bの生成物(3.2g)は固体として添加した。得られる混合物は80℃で30分間攪拌した。反応混合物は固体のNaHCO₃に注ぎ、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層は塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は酢酸エチルで粉碎し、濾過した。濾過物は真空濃縮した。残渣はシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した(溶離液としてトルエン/アセトン)。残渣を含むアセトニトリル(60ml)溶液(溶解するまで加熱)に、POCl₃(5.45ml)を添加した。反応混合物は80℃で2時間攪拌した。反応混合物は固体NaHCO₃に注ぎ、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層は塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣はシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した(溶離液としてトルエン/アセトン)。生成物を含む画分は混合し、真空濃縮した。残渣はヘプタン/ジエチルエーテル(1:1)から一晩結晶化した。

【0337】

収率: 1.47 g. 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, 1, H7)、7.42 (s, 1, H1O)、7.95 (s, 1, H3)。

(d). 9-ブロモ-1-tert-ブチル-8-メトキシ-5,6-ジヒドロイミダゾ[5,1-a]イソキノリン-3-カルボン酸tert-ブチル-メチル-アミド

ジイソプロピルアミン(217mg)を含む新たに蒸留した0℃のTHF(4ml)溶液に、N-BuLi(ヘキサン中1.6M 1.23ml)溶液を滴下した。混合物は0℃で15分間攪拌した。実施例44cの生成物(300mg)を含む新たに蒸留した-78℃のTHF(2ml)溶液に、新たに調製したLDA溶液(2.76ml)を滴下した。混合物は0℃に温めた。0℃で30分間攪拌後、反応混合物はCO₂ペレットに注いだ。混合物は15分間攪拌し続けた。反応混合物は真空濃縮した。残留固体を含む乾燥DM

10

20

30

40

50

F (6 ml) 溶液に、N-メチル-tert-ブチルアミン (156 mg)、N-エチルモルホリン (309 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (73 mg) および TBTU (431 mg) を添加した。反応混合物は室温で18時間攪拌した。混合物はNH₄Cl水溶液に注ぎ、酢酸エチル (80 ml) で抽出した。混合有機層は水 (100 ml)、塩水 (100 ml) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのヘプタン/酢酸エチル [1 : 1 (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分は混合し、真空濃縮した。生成物はジイソプロピルエーテルで粉碎した。

【0338】

収率：230 mg. UPLC/MS: [M+H]⁺ = 448.4 / 450.4; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.45 および 1.55 (2xs, 18H, tert-ブチル)、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).

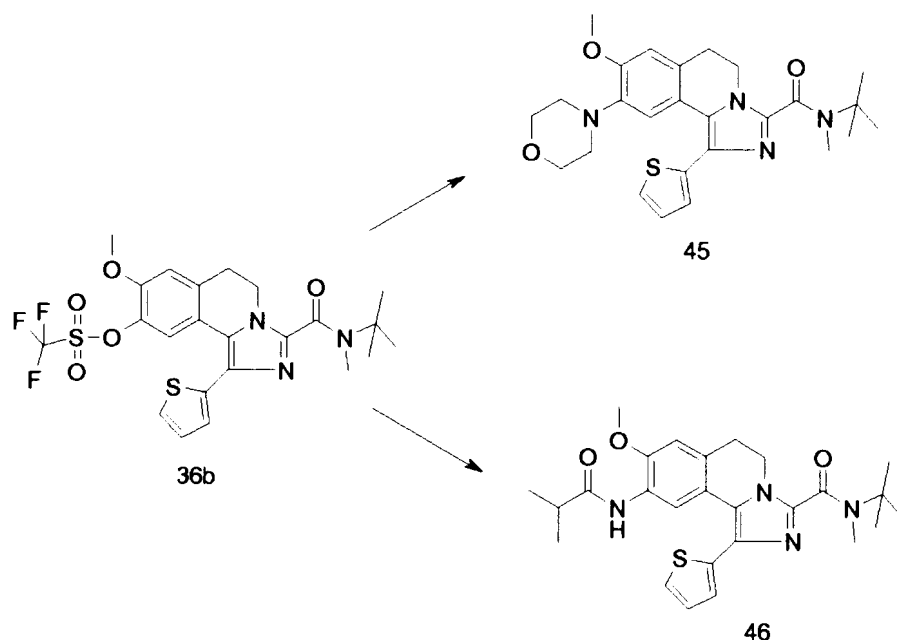
(e). 1-tert-ブチル-8-メトキシ-9-ピリジン-3-イル-5,6-ジヒドロイミダゾ [5,1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

実施例44dの生成物 (50 mg)、3-(トリブチルスタンニル)-ピリジン (123 mg) および Pd(PPh₃)₄ (25 mg) を含む脱気トルエン (2 ml) の混合物は、攪拌し、140℃のマイクロ波で45分間加熱した。反応混合物は酢酸エチルで希釈した。有機層は水、塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣はシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分は混合し、真空濃縮した。残渣はジエチルエーテルで粉碎し、オフホワイト色の物質を生じた。

【0339】

収率：21 mg. UPLC/MS: [M+H]⁺ = 447.6; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.47 および 1.52 (2xs, 2x9H, tert-ブチル)、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 および 8.8 (4xm, 4, ピリジン); hFSHRアゴ (CHOルク) EC₅₀ = 33 nM.

【化37】



【実施例 45】

【0340】

8-メトキシ-9-モルホリン-4-イル-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド; トリフルオロ酢酸塩

実施例 36b の生成物 (100 mg)、 K_3PO_4 (119 mg)、 $Pd_2(dba)_3$ (8 mg)、2-(tert-ブチル-ホスフィノ) ビフェニル (9 mg)、モルホリン (40 μ l) を含む DME (1 ml) の混合物は、攪拌し、150℃のマイクロ波で1時間加熱した。室温で、反応混合物は濾過し、真空濃縮した。残渣は調製 HPLC により精製した (0→100% アセトニトリル; TFA)。

10

【0341】

収率: 53 mg. MS-E SI: $[M+H]^+ = 481.3$; ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 1.52 (s, 9H, tert-ブチル)、2.9 (m, 4, CH_2 -モルホリン)、3.1 (t, 2H, C(6) H_2)、3.15 (s, 3H, NCH_3)、3.85 (m, 4H, CH_2 -モルホリン)、3.9 (s, 3H, OCH_3)、4.39 (t, 2H, C(5) H_2)、6.79 (s, 1H, ArH7)、7.22 (s, 1H, ArH10)、7.11, 7.38 および 7.42 (3x m, 3, チオフェン); h FSHR アゴ (CHOLク) $EC_{50} = 113$ nM.

【実施例 46】

【0342】

9-イソブチルアミノ-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド; トリフルオロ酢酸塩

実施例 36b の生成物 (120 mg)、イソブチルアミド (38 mg)、 $Pd_2(dba)_3$ (8 mg)、キサントホス (10 mg)、 Cs_2CO_3 (215 mg) を含む乾燥ジオキサン (1 ml) の混合物は、攪拌し、150℃のマイクロ波で1時間加熱した。室温で、反応混合物は濾過し、真空濃縮した。残渣は調製 HPLC により精製した (0→100% アセトニトリル; TFA)。

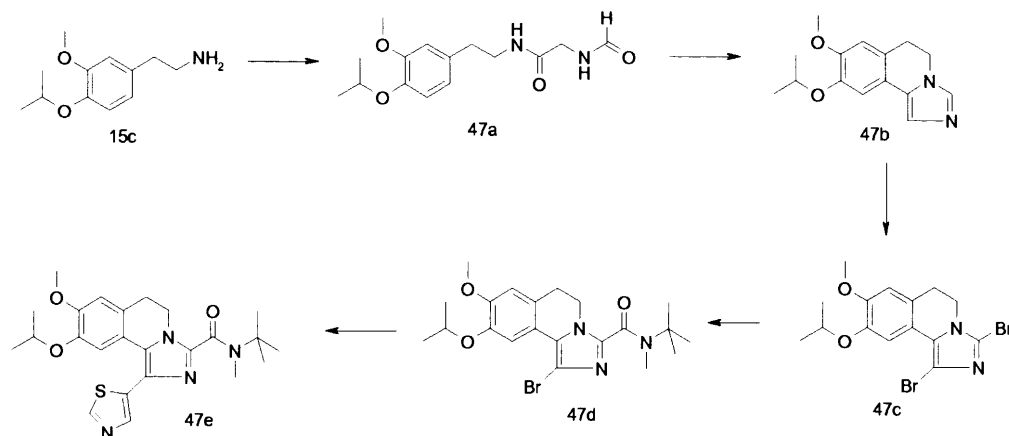
20

【0343】

収率: 50 mg. MS-E SI: $[M+H]^+ = 481.3$; ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 1.2 (d, 6, イソプロ)、1.5 (s, 9H, tert-ブチル)、2.52 (m, 1H, -CH)、3.1 (s+t, 5, NCH_3 + C(6) H_2)、3.93 (s, 3, OCH_3)、4.38 (t, 2, C(5) H_2)、6.8 (s, 1H, ArH7)、7.67 (s, 1, ArH10)、7.17, 7.47, 7.52 (3x m, 3, チオフェン)、8.68 (br. s, 1, -NH); h FSHR アゴ (CHOLク) $EC_{50} = 148$ nM.

30

【化 38】



40

50

【実施例 47】

【0344】

9-イソプロポキシ-8-メトキシ-1-チアゾル-5-イル-5,6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド (a). 2-ホルミルアミノ-N-[2-(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)-エチル]-アセトアミド

ホルミルアミノ酢酸 (3.1 g)、実施例 15c の生成物 (6.3 g)、N-エチルモルホリン (4 ml)、DCC (6.6 g) および HOBt (4.5 g) を含む THF (35 ml) の混合物は、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物はジエチルエーテル (30 ml) で希釈し、セライトで濾過した。濾過物は真空濃縮した。残渣は溶離液としてのジクロロメタン/アセトン [3/1→1:1 (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分は混合し、真空濃縮した。残渣は tert-ブチル-メチルエーテルで粉碎した。固体は回収し、真空乾燥した (50℃)。

【0345】

収率: 8 g. TLC $R_f = 0.30$ (ジクロロメタン/アセトン 1:1); Mp: 75-82℃; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ 1.22 (d, 6H, イソプロプ.), 2.65 (t, 2H, CH₂), 3.25 (t, 2H, CH₂N), 3.68 (d, 2H, CH₂), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 6.67 (d, 1H, ArH), 6.80 (br s, 1H, ArH), 6.84 (d, 1H, ArH), 7.97 (t, 1H, NH), 8.07 (s, 1H, CHO), 8.22 (br t, 1H, NH).

(b). 9-イソプロポキシ-8-メトキシ-5,6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン

実施例 47a の生成物 (2.0 g) を含む POCl₃ (20 ml) は 60℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物は真空濃縮し、トルエンと共蒸発した。残渣は水と 30 分間攪拌した。水性層は Na₂CO₃ で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層は塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣はシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した (溶離液としてジクロロメタン/アセトン)。生成物を含む画分は混合し、真空濃縮した。残留する残渣は tert-ブチル-メチルエーテルで粉碎した。固体は回収し、真空乾燥した (50℃)。

【0346】

収率: 570 mg. MS-E SI: $[M+H]^+ = 259.1$; TLC $R_f = 0.27$ (ジクロロメタン/アセトン 1:1); Mp: 146-148℃; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ 1.25 (d, 6H, イソプロ), 2.92 (t, 2H, C(6)H₂), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 4.1 (t, 2H, C(5)H₂), 4.58 (m, 1H, CH), 6.92 (s, 1H, ArH), 6.18 (s, 1H, ArH), 7.28 (s, 1H, H1 (イミダゾ)), 7.63 (s, 1H, H3 (イミダゾ)).

(c). 1,3-ジブromo-9-イソプロポキシ-8-メトキシ-5,6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン

Br₂ (180 μ l) を含む酢酸 (3 ml) 溶液は、実施例 47b の生成物 (400 mg) および酢酸ナトリウム (1.5 g) を含む酢酸 (8 ml) 溶液に滴下した。5 分後、反応混合物は水に注いだ。少量のチオ硫酸ナトリウムを添加した。水性層は NaHCO₃ で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層は、塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣はシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した (溶離液としてヘプタン/アセトン)。生成物を含む画分は混合し、真空濃縮した。残留する残渣は、tert-ブチル-メチルエーテルで粉碎し、固体は回収し、真空乾燥した (50℃)。

【0347】

収率: 340 mg. MS-E SI: $[M+H]^+ = 415.1/417.1/418.9$; Mp: 156-157℃. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ 1.28 (d, 6H, イソプロ), 3.0 (t, 2H, C(6)H₂), 3.8 (s, 3H, OCH₃), 4.07 (

t, 2H, C(5)H₂), 4.48 (m, 1H, CH), 7.02 (s, 1H, ArH7), 7.6 (s, 1H, ArH1O).

(d). 1-ブロモ-9-イソプロポキシ-8-メトキシ-5, 6-ジヒドロイミダゾ[5, 1-a]イソキノリン-3-カルボン酸tert-ブチル-メチル-アミド

実施例47cの生成物(100mg)を含む乾燥THF(3ml)溶液に、-40℃でn-BuLi溶液(0.35ml、ヘプタン中1.6M)を添加した。-40℃で10分間攪拌後、反応混合物はCO₂ペレットに注いだ。混合物は15分間攪拌し、35℃で真空濃縮した。残渣を含む乾燥DMF(3ml)およびN-エチルモルホリン(120μl)の溶液に、N-メチル-tert-ブチルアミン(0.15ml)およびTBTU(0.25g)を添加した。室温で2時間攪拌後、反応混合物はNH₄Cl水溶液(5%)に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は乾燥し(MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのトルエン/酢酸エチル[7:3(v/v)]でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分は混合し、真空濃縮した。残渣は冷ヘプタンから粉碎した。

【0348】

収率: 180mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 450.3/452.3; TLC R_f = 0.56 (トルエン/酢酸エチル 7:3); Mp: 134-135℃; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.3 (d, 6H, イソプロ), 1.45 (s, 9H, tert-ブチル), 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, ArH1O).

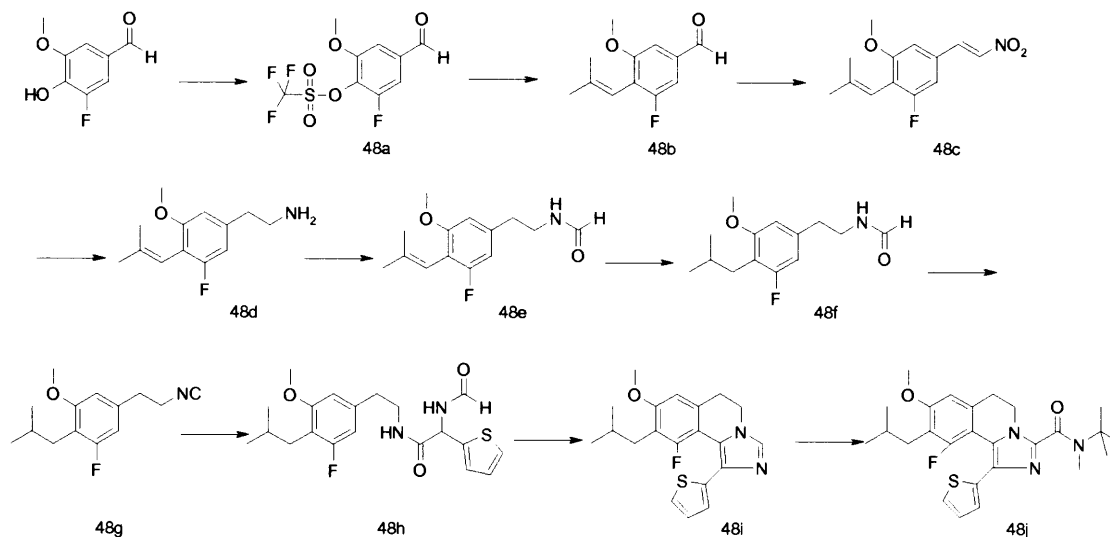
(e). 9-イソプロポキシ-8-メトキシ-1-チアゾル-5-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[5, 1-a]イソキノリン-3-カルボン酸tert-ブチル-メチル-アミド

実施例47dの生成物(75mg)、5-(トリブチルスタンニル)チアゾール(200μl)およびPd(PPh₃)₄(30mg)を含む脱気乾燥トルエン(2ml)の混合物は、N₂雰囲気下110℃で2時間攪拌した。反応混合物は真空濃縮した。残渣は溶離液としてのトルエン/アセトン[3:1(v/v)]でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分は混合し、真空濃縮した。残留する残渣はヘプタンで粉碎し、真空乾燥した(50℃)。

【0349】

収率: 65mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 455.5; TLC R_f = 0.40 (トルエン/アセトン 3:1); Mp: 112-114℃; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.15 (d, 6H, イソプロ), 1.52 (s, 9H, tert-ブチル), 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+H1O), 8.07および9.15 (2x s, 2, チアゾールH); hFSHRアゴ(CHOルク) EC₅₀ = 6nM.

【化 3 9】



10

【実施例 4 8】

【0 3 5 0】

10-フルオロ-9-イソブチル-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

20

(a). トリフルオロメタンスルホン酸 2-フルオロ-4-ホルミル-6-メトキシフェニルエステル

トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.2 ml) は、3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアルデヒド (1 g) およびピリジン (1.5 ml) を含むジクロロメタン (10 ml) の溶液に -20℃ で滴下した。15 分間攪拌後、反応混合物は水に注ぎ、HCl 水溶液 (2 N) で酸性化した。水性層は酢酸エチルで抽出し、有機層は水、塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。

【0 3 5 1】

30

収率: 1.8 g. TLC R_f = 0.45 (ヘプタン/酢酸エチル 1:1); Mp: 56-57℃; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.03 (s, 3H, OCH₃), 7.38 (m, 2H, ArH), 9.95 (s, 1H, CHO).

(b). 3-フルオロ-5-メトキシ-4-(2-メチルプロペニル)-ベンズアルデヒド

実施例 48a (1.6 g)、実施例 18a (1.6 g) の生成物、K₂CO₃ (1 g) を含む DME (20 ml) および水 (4 ml) の混合物は、N₂ で 5 分間洗い流すことにより脱気した。Pd(PPh₃)₄ (100 mg) を添加した。反応混合物は N₂ 下 6 時間 90℃ で加熱した。室温で、混合物は酢酸エチルで希釈した。有機層は、塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣はシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した (溶離液としてヘプタン/酢酸エチル)。

40

【0 3 5 2】

収率: 1.1 g. LC/MS-ESI: [M+H]⁺ = 209.1; TLC R_f = 0.60 (ヘプタン/酢酸エチル 1:1); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.63, 1.97 (2x d, 6H, イソブチレン), 3.9 (s, 3H, OCH₃), 5.96 (br s, 1H, =CH), 7.2 (m, 2H, ArH), 9.91 (s, 1H, CHO).

(c). 1-フルオロ-3-メトキシ-2-(2-メチルプロペニル)-5-((E)-2-ニトロビニル)-ベンゼン

実施例 48b の生成物 (1.1 g)、酢酸アンモニウム (2.5 g) およびニトロメタ

50

ン (3 ml) を含む酢酸 (25 ml) の混合物は 85 °C で 5 分間加熱した。室温で、水 (30 ml) を添加し、15 分間攪拌後、固体は回収し、真空乾燥した。

【0353】

収率: 1.1 g. LC/MS-ESI: $[M+H]^+ = 252.1$; TLC $R_f = 0.62$ (ヘプタン/酢酸エチル 1:1); Mp: 131–133 °C, ^1H -NMR (CDCl₃) δ 1.65, 1.98 (2x dd, 6H, イソブチレン)、3.88 (s, 3H, OCH₃)、5.93 (br s, 1H, =CH)、6.79 (br s, 1, ArH)、6.93 (dd, 1, ArH)、7.56 および 7.92 (2x dd, 2, CH=CHNO₂) .

(d). 2-[3-フルオロ-5-メトキシ-4-(2-メチルプロペニル)-フェニル]-エチルアミン

10

実施例 48c の生成物 (1.1 g) を含む THF (15 ml) 溶液は、LiAlH₄ (920 mg) を含む THF/ジエチルエーテル (40 ml; 1:1 (v/v)) 懸濁液に滴下した。75 °C で 1 時間攪拌後、反応混合物は、水 (1 ml)、NaOH 水溶液 (1 ml 4N) および水 (3 ml) の滴下により急冷した。得られる懸濁液はセライトで濾過し、真空濃縮した。残渣はジエチルエーテルに溶解し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。

【0354】

収率: 1.05 g. LC/MS-ESI: $[M+H]^+ = 224.2$; ^1H -NMR (CDCl₃) δ 1.62 および 1.95 (2x dd, 6H, イソブチレン)、2.72 (t, 2H, CH₂)、3.0 (t, 2H, CH₂N)、3.82 (s, 3H, OCH₃)、5.9 (s, 1H, CH)、6.50 (br s, 1, ArH)、6.55 (dd, 1, ArH) .

20

(e). N-{2-[3-フルオロ-5-メトキシ-4-(2-メチルプロペニル)-フェニル]-エチル}-ホルムアミド

実施例 48d の生成物 (1.05 g) を含むギ酸エチル (20 ml) は、80 °C で 5 分間加熱し、真空濃縮し、残渣はシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した (溶離液としてヘプタン/アセトン)。

【0355】

収率: 720 mg. LC/MS-ESI: $[M+H]^+ = 252.1$; TLC $R_f = 0.45$ (ヘプタン/アセトン 1:1); Mp: 81–83 °C; ^1H -NMR (CDCl₃) δ 1.62, 1.95 (dd, 6H, 2xCH₃)、2.82 (t, 2H, CH₂)、3.58 (t, 2H, CH₂N)、3.82 (s, 3H, OCH₃)、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) .

30

(f). N-[2-(3-フルオロ-4-イソブチル-5-メトキシフェニル)-エチル]-ホルムアミド

実施例 48e の生成物 (720 mg) を含む酢酸エチル (30 ml) 溶液は、Pd/C (10%; 100 mg) の存在下で水素化した。16 時間後、触媒は濾過した。濾過物は真空濃縮した。残渣はヘプタンで処理し、白色の結晶物質を得た。

40

【0356】

収率: 640 mg. LC/MS-ESI: $[M+H]^+ = 254.2$; TLC $R_f = 0.43$ (ヘプタン/アセトン 1:1); Mp: 78–79 °C; ^1H -NMR (CDCl₃) δ 0.88 (d, 6H, イソブチル)、1.87 (m, 1H, -CH)、2.45 (dd, 2H, -CH₂, イソブチル)、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-フルオロ-2-イソブチル-5-(2-イソシアノエチル)-3-メトキシベンゼン

50

POCl₃ (0.28 ml) を含む THF (3 ml) 溶液は、実施例 48 f の生成物 (620 mg) および Et₃N (2 ml) を含む THF (6 ml) 溶液に -20 °C で滴下した。-20 °C で 1 時間攪拌後、水を添加した。混合物は 1.5 時間攪拌し続けた。混合物はジエチルエーテルで抽出した。有機層は、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのヘプタン／酢酸エチル [1 : 1 (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。

【0357】

収率：530 mg. TLC R_f = 0.75 (ヘプタン／アセトン 1 : 1) ; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.82 (d, 6H, イソブチル)、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)

10

(h). N-[2-(3-フルオロ-4-イソブチル-5-メトキシフェニル)-エチル]-2-ホルミルアミノ-2-チオフエン-2-イルアセトアミド

実施例 48 g の生成物 (530 mg)、チオフエン-2-カルボキサリデヒド (253 mg) および酢酸アンモニウム (300 mg) を含むメタノール (5 ml) 混合物は 6 時間還流した。室温で、反応混合物は水に注いだ。混合物は酢酸エチルで抽出した。有機層は、塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのヘプタン／アセトン [1 : 1 (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分は混合し、真空濃縮した。残渣は、ヘプタン／ジイソプロピルエーテルで処理し、白色の結晶生成物を得た。

20

【0358】

収率：470 mg. LC/MS-ESI: [M+H]⁺ = 393.2 ; TLC R_f = 0.43 (ヘプタン／アセトン 1 : 1) ; Mp: 131-132 °C ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.83 (d, 6H, 2xCH₃)、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, チオフエン)、7.41 (m, 1, チオフエン)、8.02 (br s, 1, CHO)、8.47 (t, 1, NH)、8.86 (d, 1, NH) .

30

(i). 10-フルオロ-9-イソブチル-8-メトキシ-1-チオフエン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン

メタンスルホン酸 (10 ml) および P₂O₅ (1.5 g) の溶液は 75 °C で 30 分間加熱した。実施例 48 h の生成物 (400 mg) を添加した。混合物は 75 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物は NaHCO₃ (30 g) を含む水 (30 ml) 混合物に注いだ。混合物は 5 分間攪拌し、さらに水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層は NaOH (2 N) 水溶液、水、塩水で 1 回洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣はシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した (溶離液としてヘプタン／アセトン)。生成物を含む画分は混合し、真空濃縮した。残渣は、冷ジエチルエーテルで処理し、白色の結晶生成物を得た。

40

【0359】

収率：280 mg. LC/MS: [M+H]⁺ = 357.0 ; TLC R_f = 0.32 (ヘプタン／アセトン 1 : 1) ; Mp: 148-149 °C ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.85 (d, 6H, イソブチル)、1.8 (m, 1H, CH-イソブチル)、2.4 (d, 2, CH₂. isobutyli)、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, チオフエン)、6.95 (s, 1H, ArH7)、7.83 (s, 1, H3 イミダゾ) .

(j). 10-フルオロ-9-イソブチル-8-メトキシ-1-チオフエン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブ

50

実施例 48 i の生成物 (250 mg) を含む -40℃ の乾燥 THF (3 ml) 懸濁液に、n-BuLi 溶液 (0.5 ml、ヘプタン中 1.6 M) を添加した。-40℃ で 10 分間攪拌後、反応混合物は CO₂ ペレットに注いだ。混合物は 15 分間攪拌し、35℃ で真空濃縮した。残渣を含む DMF (2 ml) および N-エチルモルホリン (0.2 ml) の溶液に、N-メチル-tert-ブチルアミン (0.2 ml) および TBTU (0.35 g) を添加した。室温で 2 時間攪拌後、反応混合物は NH₄Cl 水溶液 (5%) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は乾燥し (MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は溶離液としてのヘプタン/アセトン [1:1 (v/v)] でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分は混合し、真空濃縮した。残渣はヘプタン/10% ジイソプロピルエーテルから粉碎し、真空乾燥した (50℃)。

収率：170mg. LC/MS-ESI: $[M+H]^+ = 470.2$; TLC $R_f = 0.60$ (ヘプタン/アセトン 1:1); Mp: 141–142°C; ^1H -NMR (DMF- d_6) δ 0.85 (d, 6, イソブチル)、1.48 (s, 9H, tert-ブチル)、1.8 (m, 1H, -CH-イソブチル)、2.4 (d, 2H, CH₂-イソブチル)、3.03 (t, 2H, C(O)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, チオフエン)、7.43 (m, 1, チオフエン); hFSS HRアゴ (CHOLク) EC₅₀ = 7 nM.

The reaction scheme illustrates the synthesis of compounds 49c and 49d. It begins with phenylglyoxal, which is converted to intermediate 49a. Intermediate 49a then reacts with 3,4-dimethoxybenzylamine to form 49b. Compound 49b undergoes cyclization to form 49c, which is subsequently modified to yield the final product 49d.

アゼパン-1-イル-(8, 9-ジメトキシ-1-フェニル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[5, 1-a]イソキノリン-3-イル)-メタノン; 塩酸塩 (a), ホルミルアミノ-フェニル-酢酸

無水酢酸（7 ml）、ギ酸（20 ml）およびフェニルグリシン（1.8 g）の混合物は60℃で4時間攪拌した。室温で、水（25 ml）を添加した。混合物は室温で30分間攪拌した。混合物は真空濃縮した。残渣は沸騰水（10 ml）から結晶化した。固体は回収し、真空乾燥した（50℃）。

收率：1.1 g. Mp: 173–178 °C; 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).

実施例 49 a の生成物 (0.9 g)、2-(3,4-ジメトキシフェニル)-エチル
アミン (0.9 g)、TBTU (1.8 g) および DIPEA (0.9 ml) を含む DM

50

F (10 ml) の混合物は室温で16時間攪拌した。反応混合物は水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣はtert-ブチル-メチルエーテル/ヘプタン (v/v 1:1) で処理した。固体は回収し、真空乾燥した (50°C)。

【0363】

収率: 1.25 g. TLC $R_f = 0.65$ (ジクロロメタン/アセトン 1:1); Mp: 136–137°C; NMR (CDCl_3) δ 2.65 (m, 2, CH_2)、3.40 および 3.55 (2xm, 2, CH_2)、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, フェニル)。

10

(c). 8,9-ジメトキシ-1-フェニル-5,6-ジヒドロ-イミダゾ [5,1-a] イソキノリン

メタンスルホン酸 (6 ml) および P_2O_5 (900 mg) の溶液は75°Cで30分間加熱した。実施例49bの生成物 (1.0 g) を添加した。混合物は75°Cで1時間攪拌した。反応混合物は NaHCO_3 /水に注いだ。混合物は酢酸エチルで抽出した。有機層は NaOH 水溶液 (2 M)、水、塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣はtert-ブチル-メチルエーテル/ヘプタンで粉碎した。

【0364】

収率: 0.75 g. MS-E SI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 307.4$; TLC $R_f = 0.37$ (ヘプタン/アセトン 1:1); Mp: 130–133°C; ^1H -NMR (CDCl_3) δ 3.02 (t, 2H, $\text{C}(6)\text{H}_2$)、3.58, 3.9 (2xs, 6H, 2x OCH_3)、4.17 (t, 2H, $\text{C}(5)\text{H}_2$)、6.75 (s, 1, H7)、7.12 (s, 1, H1O)、7.56 (s, 1, H3-イミダゾ)、7.31 (m, 1, ArH)、7.40 (m, 2, ArH)、7.72 (m, 2, ArH)。

20

(d). アゼパン-1-イル- (8,9-ジメトキシ-1-フェニル-5,6-ジヒドロ-イミダゾ [5,1-a] イソキノリン-3-イル) -メタノン; 塩酸塩

実施例49cの生成物 (150 mg) を含む-40°Cの乾燥THF (4 ml) 懸濁液に、n-BuLi 溶液 (0.4 ml、ヘプタン中1.6 M) を添加した。-40°Cで10分間攪拌後、反応混合物は CO_2 ペレットに注いだ。混合物は15分間攪拌し、35°Cで真空濃縮した。残渣を含むDMF (3 ml) およびN-エチルモルホリン (0.1 ml) の溶液に、アゼパン (0.2 ml) およびTBTU (0.25 g) を添加した。室温で2時間攪拌後、反応混合物は NH_4Cl 水溶液 (5%) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は乾燥し (MgSO_4)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣はシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した (溶離液としてトルエン/アセトン)。残渣はジエチルエーテルに溶解し、 HCl 溶液 (ジオキサン中2 M) で処理した。

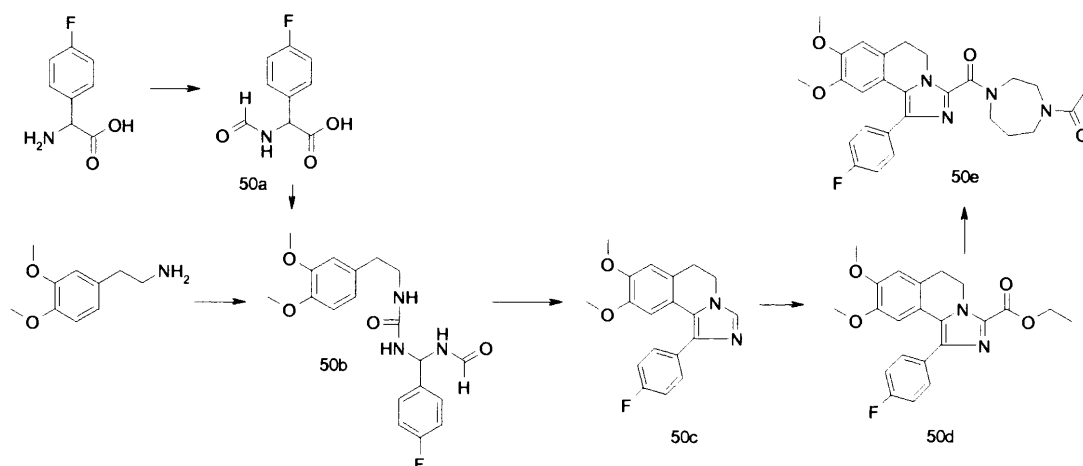
30

【0365】

収率: 42 mg. MS-E SI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 432.4$; TLC $R_f = 0.40$ (ヘプタン/酢酸エチル 7:3); ^1H -NMR (DMSO-d_6) δ 1.57 (m, 4H, アゼパン)、1.78 (m, 4H, アゼパン)、3.02 (m, 2H, H5)、3.60 (m, 2H, アゼパン)、3.82 (m, 2H, アゼパン)、3.42 (s, 3H, OCH_3)、3.80 (s, 3H, OCH_3)、4.30 (m, 2H, H6)、7.37 (m, 1H, フェニル)、7.48 (m, 2H, フェニル)、7.66 (m, 2H, フェニル); hFSHRアゴ (CHO ルク) $\text{EC}_{50} = 630 \text{ nM}$ 。

40

【化 4 1】



10

【実施例 50】

【0366】

1- {4- [1- (4-フルオロフェニル) - 8, 9-ジメトキシ-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボニル] - [1, 4] ジアゼパン-1-イル} -エタノン; 塩酸塩

20

(a). (4-フルオロフェニル) -ホルミルアミノ酢酸

(4-フルオロフェニル) グリシン (1.9 g) を含むギ酸 (20 ml) 溶液に、無水酢酸 (7 ml) を添加した。5時間攪拌後、反応物は 10 ml に真空濃縮した。水 (25 ml) を添加した。さらに 30 分間攪拌後、反応混合物は真空濃縮した。残渣は水で粉碎し、濾過し、ならびに真空乾燥し、白色結晶を生じた。

【0367】

収率: 1.7 g. Mp: 190-203°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 5.40 (d, 1, CH)、8.97 (d, 1, NH)、8.08 (s, 1, CHO)、7.22 および 7.43 (2xm, 4, Ar(F)H)、13.10 (s, 1, COOH); $^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- d_6) δ -114.97.

30

(b). N- [2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -エチル] -2- (4-フルオロフェニル) -2-ホルミルアミノアセトアミド

N-ホルミル-4-フルオロフェニルグリシン (900 mg) および 2, 3-ジメトキシフェネチルアミン (1 ml) を含む DMF (5 ml) 混合物に、N-エチルモルホリン (0.75 ml) および TBTU (1.6 g) を添加した。4時間攪拌後、反応物は水 (30 ml) の添加により急冷した。生成物は酢酸エチルで抽出した。有機層は、水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣はメチル-tertブチルエーテルで粉碎し、トルエンから再結晶化した。

【0368】

収率: 1.5 g. Mp: 147-150°C; NMR (DMSO- d_6) δ 3.68, 3.70 (2xs, 6, OCH_3)、2.61 (t, 2, ArCH_2)、3.25 (m, 2, CH_2N)、5.48 (d, 1, CH)、6.58, 6.73, 6.78 (3xm, 3, ArH)、7.12 および 7.36 (2xm, 4, F-Ar-H)、8.40 (t, 1, NH)、8.04 (s, 1, CHO)、8.85 (d, 1, NH)、8.40 (t, 1, NH).

40

(c). 1- (4-フルオロフェニル) -8, 9-ジメトキシ-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン

P_2O_5 (150 mg) およびメタンスルホン酸 (1 ml) の混合物は 90°C で 30 分間加熱した。50b の生成物 (100 mg) を添加した。反応混合物は 90°C で 1.5 時間加熱した。反応混合物は氷水に注ぎ、 Na_2CO_3 の添加により中和した。生成物は酢

50

酸エチルで抽出した。有機層は、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は、エーテル/ジイソプロピルエーテル混合物で処理した。

【0369】

収率: 55 mg. Mp: 185–188°C; NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.77 (s, 1, イミダゾール-H2)、7.65 および 7.25 (2x m, 4, F-Ar-H)、6.96 および 6.98 (2x s, 2, H7 および H1O)、3.48 および 3.78 (2x s, 6, OCH_3)、3.00 (t, 2, H6)、4.13 (t, 2, H5); ^{19}F -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) -115.7.

(d). 1-(4-フルオロフェニル)-8,9-ジメトキシ-5,6-ジヒドロイミダゾ [5,1-a] イソキノリン-3-カルボン酸-エチルエステル

10

50cの生成物 (300 mg) を含む 6 ml の乾燥 THF (6 ml) 懸濁液に、-60°C で窒素下、 $n\text{-BuLi}$ を含むヘキサン溶液 (0.7 ml、1.6 M) を添加した。30 分間攪拌後、クロロギ酸エチル (100 μl) を添加した。混合物は、さらに 15 分間、冷却の停止後、周辺温度で 15 分間攪拌した。反応混合物は水の添加により急冷し、酢酸エチルで抽出した。有機層は乾燥し (MgSO_4)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣はシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した (溶離液としてヘプタン/アセトン)。残渣はジイソプロピルエーテルで粉碎した。

【0370】

収率: 60 mg. Mp: 198–200°C; NMR (CDCl_3) δ 1.48 (t, 3, CH_3)、4.48 (q, 2, CH_2)、3.51 および 3.90 (2x s, 6, OCH_3)、3.06 (t, 2, H6)、4.09 (t, 2, H5)、6.78 および 6.91 (2x s, 2, H7 および H1O)、7.09 および 7.66 (2x m, 4, F-Ar-H); ^{19}F -NMR (CDCl_3) -114.3.

20

(e). 1-{4-[1-(4-フルオロフェニル)-8,9-ジメトキシ-5,6-ジヒドロイミダゾ [5,1-a] イソキノリン-3-カルボニル]-[1,4] ジアゼパン-1-イル}-エタノン; 塩酸塩

50dの生成物 (60 mg) を含むジオキサン (1 ml) 溶液は LiOH (20 mg) を含む水 (0.3 ml) 溶液で処理した。混合物は 45 分間攪拌し、 HCl 水溶液 (0.5 N) の添加により中和した。水性物質は凍結乾燥し、DMF (1 ml) で希釈した。N-アセチルホモピペリジン (30 mg)、N-エチルモルホリン (30 ml) および TB TU (60 mg) を添加した。反応混合物は 4 時間攪拌し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は乾燥し (MgSO_4)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣はシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した (溶離液としてジクロロメタン/アセトン)。生成物はアセトン/エーテルの混合物 (v:v, 1:1) に溶解し、1 当量の 0.4 N HCl 溶液を含むエーテルで処理した。

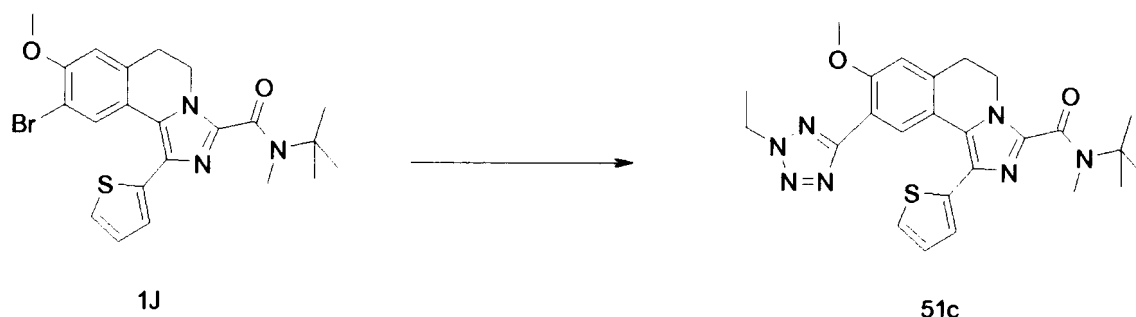
30

【0371】

収率: 10 mg. MS-E SI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 493.4$; TLC $R_f = 0.50$ (ジクロロメタン/アセトン 1:1); NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.00 (m, 3, acetyl (回転異性体))、3.47 および 3.80 (2x s, 6, OCH_3)、6.95 および 7.02 (2x s, 2, H7 および H1O)、7.30 および 7.69 (2x m, F-Ar-H); ^{19}F -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) -114.9; ^1H FSHR アゴ (CHOL ク) $\text{EC}_{50} = 315 \text{ nM}$.

40

【实施例 5 1】



(a) 2-エチルテトラゾール

NaH (2.50 g 鈷物油中60%分散)を含むDMF (33 ml)懸濁液に、0-5℃のテトラゾール (4.4 g、62 mmol)を少しずつ添加した。さらに20分攪拌後、ヨードエタン (9.8 g)を含むDMF (5 ml)溶液を滴下した。反応混合物は室温で2時間 (僅かに発熱) 保持し、続いて12時間攪拌した。反応混合物は水に注ぎ、エーテルで抽出した。有機層は塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣は蒸留し、2-エチルテトラゾール (bp 80℃、50 mbar)を得た。

收率：920mg NMR (CDCl₃) δ 1.65 (t, 3H, CH₃)、4.70 (q, 2H, CH₂)、8.51 (s, 1H, H4).

(b). 2-エチル-5-トリブチルスタンナニル-2H-テトラゾール

実施例 51a の生成物 (100mg) を含む -60°C の乾燥 THF (4ml) 溶液に、窒素下、BuLi を含むヘキサン溶液 (700 μl 、1.6M) を添加した。混合物は 40 分間 -60°C で攪拌した (白色沈殿物を形成した)。塩化トリブチルスズ (360mg) を含む THF (3ml) は滴下した。反応混合物は、 -60°C で 15 分間、氷浴で 30 分間攪拌し、 NH_4Cl 水溶液 (30ml 5%) の添加により急冷した。混合物は酢酸エチルで抽出した。有機層は塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣はシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した (ペンタン/エーテル勾配)。

収率：400mg. R_f (ヘプタン／エーテル 5／1) 0.30. NMR (CDCl₃) δ 0.88 (t, 9 H, 3xCH₃ ブチル)、1.63 (t, 3H, CH₃ エチル)、1.20, 1.33, 1.58 (3 m, 18 H, CH₂ ブチル).

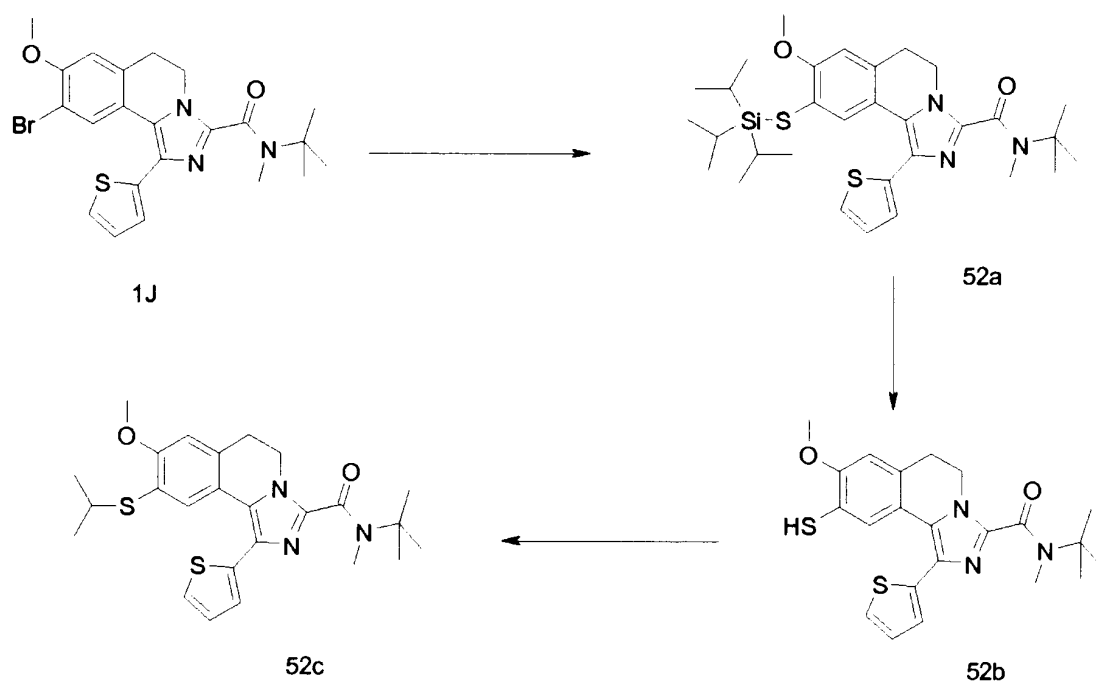
(c). 9-(2-エチルテトラゾル-5-イル)-8-メトキシ-1-チオフエン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

実施例 1 j の生成物 (300 mg)、実施例 51 b の生成物 (380 mg) および Pd (PPh₃)₄ (50 mg) を含む脱気トルエン (6 ml) 溶液は、N₂ 雰囲気下 48 時間 115℃ で加熱した。反応混合物は冷却し、トルエン/酢酸エチルの勾配でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。残渣はジエチルエーテルで粉碎し、白色結晶を生じた。

【0375】

収率: 180 mg. Mp 121–123℃. TLC R_f (トルエン/酢酸エチル 1/1) 0.5; NMR (CDCl₃) δ 1.49 (s, 9H, t ブチル)、1.64 (t, 3H, エチル)、3.11 (t, 2H, H6)、3.95 (s, 3H, OCH₃)、4.35 (t, 2H, H5)、4.65 (q, 2H, エチル)、3.18 (s, 3H, NCH₃)、6.47 (s, 1H, H2)、6.90 (s, 1H, H7)、8.18 (s, 1H, H10)、7.04, 7.10, 7.27 (3xm, 3H, チオフェン); h¹F¹SHR アゴ (CHOLク) EC₅₀ = 5 nM.

【化 43】



【実施例 52】

【0376】

9-イソプロピルスルファニル-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド; 塩酸塩

(a). 8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-9-トリイソプロピルシラニルスルファニル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

水素化ナトリウム (80 mg の 60% NaH、乾燥ペンタンで油分を使わず洗浄) を含むトルエン (2 ml) 懸濁液は、窒素雰囲気下、トリイソプロピルシランチオール (470 μl) で滴下処理した。気体の発生が消失した後、混合物はさらに 10 分間攪拌した。実施例 1 j の生成物 (950 mg) を含むトルエン (10 ml) を添加し、続いてパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (100 mg) を添加した。反応混合物は 90℃ で 16 時間加熱した。混合物は真空濃縮し、トルエン/酢酸エチルの溶離液でシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。

【0377】

収率: 370 mg. Mp 162℃; NMR (CDCl₃) δ 1.55 (s, 9, t e

r tブ)、0.98 (d, 18, イソプロブ)、1.12 (m, 3, CH-イソブ)、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, H1O)、7.07, 7.28, 7.33 (3xm, 3, チオフェン)。

(b). 9-メルカプト-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド

実施例52aの生成物の脱保護は、実施例52aの生成物(370mg)を含むTHF(7ml)溶液をTBAFを含むTHF(1ml、1M)溶液で処理することにより達成した。1時間攪拌後、混合物はNH₄Cl水溶液(5%)に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。残渣は溶離液としてのヘプタン/酢酸エチルを用いてシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した。残渣はジイソプロピルエーテルによる処理で結晶化した。

【0378】

収率: 250mg. Mp 186°C; Rf (ヘプタン/酢酸エチル 1/1) 0.40; NMR (CDCl₃) δ 1.55 (s, 9, tertブ)、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, H1O)、7.08, 7.31, 7.34 (3xm, 3, チオフェン)。

(c). 9-イソプロピルスルファニル-8-メトキシ-1-チオフェン-2-イル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチル-メチル-アミド; 塩酸塩

実施例52bの生成物(20mg)を含むDMF(0.5ml)溶液は、窒素雰囲気下、NaH(3mg、鉱物油中60%分散)で処理した。5分間攪拌後、2-ブロモプロパン(7μl)を添加した。反応混合物は1時間攪拌した。混合物は水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。残渣はシリカゲル・クロマトグラフィーにより精製した(溶離液としてヘプタン/酢酸エチル)。単離生成物はエーテルに溶解し、弱酸性になるまで、HClを含むエーテル(0.2M)溶液を添加することにより、塩酸塩に変換した。

【0379】

収率: 8mg. Mp 127°C; Rf (ヘプタン/酢酸エチル 1/1) 0.52 (遊離塩基); NMR (CDCl₃) δ 1.20 (dd, 6H, イソプロピル)、1.60 (s, 9H, tブチル)、3.12 (m, 1H, CH イソプロピル)、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, H1O)、7.18, 7.41, 7.68 (3xm, 3H, チオフェン); hFSHRアゴ(CHオルク) EC₅₀ = 16nM

【実施例53】

【0380】

CHO細胞で発現したヒトFSH受容体での化合物のアゴニスト活性

ヒトFSH受容体での化合物のアゴニスト活性は、ヒトFSH受容体で安定にトランスフェクションされ、且つ蛍光シフェラーゼ・レポーター遺伝子の発現を指令するcAMP応答要素(CRE)/プロモーターで同時トランスフェクションされたチャイニーズ・ハムスター卵巣(CHO)細胞で測定した。Gsタンパク質共役FSH受容体への化合物の結合はcAMPの増加をもたらし、今度はルシフェラーゼ・レポーターのトランス活性化の増大を誘導するであろう。細胞(384穴プレートの7, 500細胞/ウェル)は、加湿雰囲気(95%)下の再現にて、5-7%CO₂および37°Cで試験化合物(0.0316nMから10.0μMの濃度)と共に、1μg/mlのウシ・インスリン、5μg/mlのヒト・アポトランスフェリン、80U/mlのペニシリンGおよび80μg/mlのストレプトマイシンを追加したDulbecco最小必須F12改変培地(Invitrogen)で2回インキュベーションした。DMSOの最終濃度は1%であった。4時間のインキュベーション後、プレートは1時間室温に調整した。次いで、LucLite

10

20

30

40

50

(PerkinElmer) 溶液をウェルに添加し、細胞は少なくとも1時間室温で溶解させた。続いて、ルシフェラーゼ活性を発光計数器で測定した。シグナルは秒当たりカウント (cps) として表示する。化合物の EC_{50} (化合物の最大達成効果と比較した半最大 (50%) ルシフェラーゼ刺激を誘発する試験化合物の濃度) および効力値 (組み換えヒトFSHの最大効果の百分率としての試験化合物の最大効果) は、MathIQソフトウェア・プログラム (2.0版、ID Business Solutions Limited) を用いて決定した。 EC_{50} データは合成実施例で示す。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 15/08

(74)代理人 100129713
弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213
弁理士 安藤 健司

(74)代理人 230105223
弁護士 城山 康文

(72)発明者 ローゼン, ヒュベルト・ヤン・ヨゼフ
オランダ国、エン・エルー5340・ペー・ハー・オツス、ペー・オー・ボツクス・20、ナーム
ローゼ・フエンノートチャツプ・オルガノン

(72)発明者 テイメルス, コルネリス・マリウス
オランダ国、エン・エルー5340・ペー・ハー・オツス、ペー・オー・ボツクス・20、ナーム
ローゼ・フエンノートチャツプ・オルガノン

審査官 増山 慎也

(56)参考文献 国際公開第2003/004028 (WO, A1)
国際公開第2000/008015 (WO, A2)
特開昭54-044032 (JP, A)
特表2009-513494 (JP, A)
特開昭50-035195 (JP, A)
国際公開第2009/098283 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D 4 7 1 / 0 4
C 0 7 D 5 1 9 / 0 0
A 6 1 K 3 1 / 4 7 4 5
A 6 1 K 3 1 / 5 5 1
A 6 1 P 1 5 / 0 8
CAplus/REGISTRY (STN)