

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96149802

A61K 31/4725 (2006.01),

※ 申請日期：96.12.25

※IPC 分類：A61K 31/46 (2006.01),

一、發明名稱：(中文/英文)

C07D 401/12 (2006.01),

新穎經取代的異喹啉及異喹啉酮衍生物

C07D 405/14 (2006.01),

NEW SUBSTITUTED ISOQUINOLINE AND ISOQUINOLINONE
DERIVATIVES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

賽諾菲阿凡提斯公司

SANOFI-AVENTIS

☐ 指定

為應受送達人

代表人：(中文/英文)(簽章)

桑瑞德/THOURET-LEMAITRE, ELISABETH

住居所或營業所地址：(中文/英文)

法國巴黎市法國大道 174 號

174, AVENUE DE FRANCE, F-75013 PARIS, FRANCE

國 籍：(中文/英文)

法國/FRANCE

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 帕騰格/PLETTENBURG, OLIVER

2. 羅倫茲/LORENZ, KATRIN

3. 古利勒/GOERLITZER, JOCHEN

4. 羅瑪斯/LOEHN, MATTHIAS

國 籍：(中文/英文)

1.-4.均為德國/GERMANY

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

歐洲專利公約；西元 2006 年 12 月 27 日；06026892.7

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

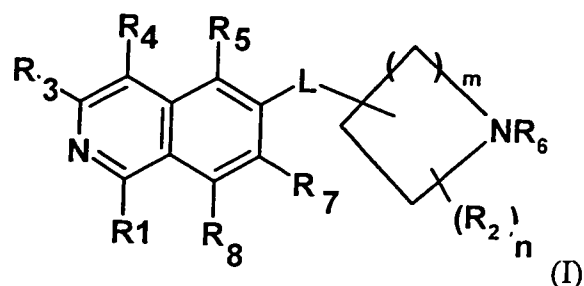
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

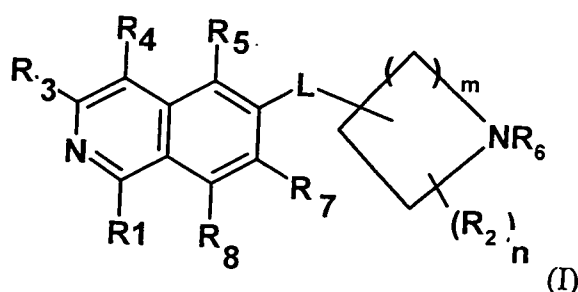
本發明係關於式(I)之 6-經取代之異喹啉及異喹啉酮衍生物



，其用於治療及/或預防與 ρ -激酶相關的疾病及/或 ρ -激酶居間影響的肌球蛋白輕鏈磷酸酶之磷酸化作用，以及含此化合物之組成物。

六、英文發明摘要：

The invention relates to 6-substituted isoquinoline and isochinolone derivatives of the formula (I)



useful for the treatment and/or prevention of diseases associated with Rho-kinase and/or Rho-kinase mediated phosphorylation of myosin light chain phosphatase, and compositions containing such compounds.

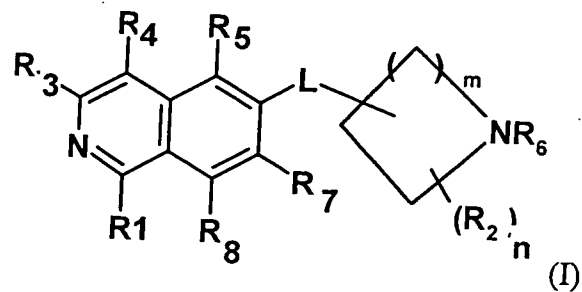
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（無）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於根據申請專利範圍所敘述之新穎的異喹啉及異喹啉酮衍生物，其製備及其在治療及/或預防與抑制 ρ -激酶相關的疾病及/或 ρ -激酶居間影響的肌球蛋白輕鏈磷酸酶之磷酸化作用之用途。

【先前技術】

小 GTP 酶 ρ A 經激動劑刺激之活化作用導致將 ρ A 從非活化的 GDP-鍵結形式轉化成活化的 GTP-鍵結形式，隨後結合至 ρ -激酶並活化。已知有 ρ -激酶 1 及 ρ -激酶 2 之兩種異構物。 ρ -激酶 2 是表達在血管平滑肌細胞及內皮細胞。 ρ -激酶 2 經活化的 GTP-鍵結之 ρ A 活化後，導致平滑肌細胞經由肌球蛋白輕鏈磷酸酶活性之磷酸化作用居間影響的抑制作用而鈣敏化，並因而向上調整肌球蛋白調節的輕鏈之活性(Uehata et al., Nature 1997, 389, 990-994)。

已知 ρ -激酶涉及血管收縮，包括肌原性緊張及平滑肌過度收縮(Gokina et al. J. Appl. Physiol. 2005, 98, 1940-1948)、支氣管平滑肌收縮(Yoshii et al. Am. J. Resp. Cell Mol. Biol. 20, 1190-1200)、氣喘(Setoguchi et al. Br J. Pharmacol. 2001, 132, 111-118; Nakahara, et al. Eur J 2000, 389, 103)及慢性阻塞性肺病(COPD, Maruoka, Nippon Rinsho, 1999, 57, 1982-1987)、高血壓、肺動脈高血壓(Fukumoto et al. Heart, 91, 391-392, 2005; Mukai et al.

Nature 1997, 389, 990-994)及眼內高壓與眼內壓力之調節
 (Honjo et al. Invest. Ophthalmol. Visual Sci. 2001, 42,
 137-144)、內皮功能障礙(Steioff et al. Eur. J. Pharmacol.
 2005, 512, 247-249)、心絞痛(Masumoto et al. Circ 2002, 105,
 1545-1547; Shimokawa et al. JCP, 2002, 40, 751-761)、包括
 5 高血壓誘發及非高血壓誘發的腎病變及糖尿病性腎病變、
 腎衰竭及末梢動脈閉合症(PAOD) (Wakino et al. Drug News
 Perspect. 2005, 18, 639-643)、心肌梗塞(Demiryurek et al. Eur
 J Pharmacol. 2005, 527, 129-140; Hattori et al. Circulation,
 10 2004, 109, 2234-2239)、心臟肥大及衰竭(Yamakawa, et al.
 Hypertension 2000, 35, 313-318; Liao et al. Am J Physiol Cell
 Physiol. 2006, 290, C661-668; Kishi et al. Circ 2005, 111,
 2741-2747)、冠狀動脈心臟病、動脈粥樣硬化症、再狹窄症
 (Pacaud et al. Arch. Mal. Coeur 2005, 98, 249-254; Retzer, et
 15 al. FEBS Lett 2000, 466, 70; Negoro, et al. Biochem Biophys
 Res Commun 1999, 262, 211)、糖尿病、糖尿病併發症、葡
 萄糖利用及代謝徵候群(Sandu et al. Diabetes 2000, 49, 2178;
 Maeda et al. Cell Metab. 2005, 2, 119-129)、性功能障礙例如
 陰莖勃起障礙(Chitale et al. Nature Medicine 2001, 7,
 20 119-122)、視網膜病變、發炎、免疫病、AIDS、骨質疏鬆症、
 內分泌功能障礙例如醛固酮增多症、中樞神經系統障礙例
 如神經元退化及脊髓傷害(Hara et al. J Neurosurg 2000, 93,
 94)、大腦缺血(Uehata et al. Nature 1997, 389, 990; Satoh et al.
 Life Sci. 2001, 69, 1441-53; Hitomi et al. Life Sci 2000, 67,

1929; Yamamoto et al. J Cardiovasc. Pharmacol. 2000, 35, 203-211)、大腦血管痙攣(Sato et al. Circ Res 2000, 87, 195; Kim et al. Neurosurgery 2000, 46, 440)、疼痛例如神經痛(Tatsumi et al. Neuroscience 2005, 131, 491; Inoue et al. Nature Medicine 2004, 10, 712)、消化道細菌感染(WO 98/06433)、癌症發生及進展、 ρ -激酶之抑制作用經證明可以抑制腫瘤細胞成長之瘤形成及轉移(Itoh et al. Nature Medicine 1999, 5, 221; Somlyo, et al. Res Commun 2000, 269, 652)、血管生成(Uchida et al. Biochem Biophys Res 2000, 269, 633-640; Gingras et al. Biochem J 2000, 348, 273)、血管平滑肌細胞增生及能動性(Tammy et al. Circ. Res. 1999, 84, 1186-1193; Tangkijvanich et al. Atherosclerosis 2001, 155, 321-327)、內皮細胞增生、內皮細胞收縮及能動性(Oikawa et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 269, 633-640)、應力纖維形成(Kimura et al. Science 1997, 275, 1308-1311; Yamashiro et al. J. Cell Biol. 2000, 150, 797-806)、血栓形成障礙(Kikkawa et al. FEBS Lett. 2000, 466, 70-74; Bauer et al. Blood 1999, 94, 1665-1672; Klages et al. J Cell Biol 1999, 144, 745; Retzer et al. Cell Signal 2000, 12, 645)及白血球聚集(Kawaguchi et al. Eur J Pharmacol. 2000, 403, 203-208; Sanchez-Madrid et al. J Immunol. 2003, 171, 1023-1034; Sanchez-Madrid et al. J Immunol. 2002, 168, 400-410)、及骨吸收(Chellaiah et al. J Biol Chem. 2003, 278, 29086-29097)、Na/H 交換輸送系統活化作用(Kawaguchi et al. Eur J

Pharmacol. 2000, 403, 203-208)、阿茲海默氏症(Zhou et al. Science 2003, 302, 1215-1217)、內收蛋白活化作用(Fukata et al. J. Biol. Chem. 1998, 273, 5542-5548)及在 SREB (固醇反應結合元素)傳訊及其在脂質代謝之效應(Lin et al. Circ. Res. 2003, 92, 1296-304, 2003)。

因此，對於具有 ρ -激酶及/或對於 ρ -激酶居間影響的肌球蛋白輕鏈磷酸酶之磷酸化作用具有抑制效應的化合物可以用於治療及/或預防牽涉 ρ -激酶作為主要或次要疾病原因之心血管疾病及非新血管疾病，例如高血壓、肺動脈高血壓、眼內高壓、腎病變、及青光眼、末梢循環障礙、末梢動脈閉合症(PAOD)、冠狀動脈心臟病、心絞痛、心臟肥大、心臟衰竭、缺血症、缺血性器官衰竭(末端器官傷害)、纖維肺、纖維肝、肝臟衰竭、包括高血壓誘發及非高血壓誘發的腎病變及糖尿病性腎病變、腎衰竭、纖維腎、腎小球硬化症、器官肥大、氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、成人呼吸窘迫徵候群、血栓形成障礙、中風、大腦血管痙攣、大腦缺血、疼痛例如神經痛、神經元退化、脊髓傷害、阿茲海默氏症、早產、勃起功能障礙、內分泌功能障礙、動脈硬化症、前列腺肥大、糖尿病及糖尿病的併發症、代謝徵候群、血管再狹窄症、動脈粥樣硬化症、發炎、自發免疫症、AIDS、骨病例如骨質疏鬆症、消化道的細菌感染、敗血症、癌症發生及進展例如乳房、結腸、前列腺、卵巢、腦及肺的癌症及其轉移。

WO 01/64238 揭示隨意地經 $-(CH_2)_{1-6}-O-(CH_2)_{0-6}-$ 、

-(CH₂)₀₋₆-S-(CH₂)₀₋₆-或-(CH₂)₀₋₆-連接的雜環基取代之異喹啉-5-磺醯胺衍生物作為神經保護劑使用。

WO 2004/106325 (Schering AG)揭示在異喹啉環的 1-位置帶有一個醚或酯基的 ρ -激酶抑制劑費蘇地(fasudil)之前驅藥。

WO 2001/039726 一般性地揭示-O-(C₀-C₁₀)烷基-雜芳基取代之環己基衍生物作為微生物感染之治療使用。

JP 10087629 A 揭示異喹啉衍生物用於治療經由幽門螺旋桿菌造成的疾病例如胃炎癌或潰瘍。該異喹啉衍生物在 1-位置可以經由 OH 取代且較宜經 X-[(C₁-C₆)伸烷基]₀₋₁-Y 在 5-取代，其中 X 可以是氧且 Y 可以是芳基或雜環基。

Hagihara et al. (Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 2647-2666) 揭示 6-苄氧基-異喹啉用於治療幽門螺旋桿菌造成的感染。

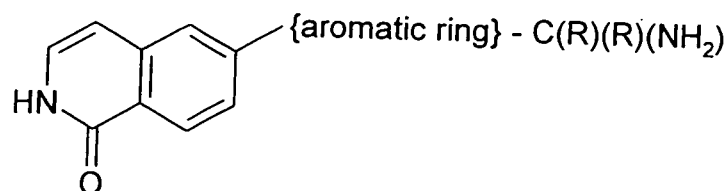
US 5,480,883 一般性地揭示式“Ar I-X-Ar II”化合物作為 EGF 及/或 PDGF 受體抑制劑用於抑制細胞增生，其中 X 可以是(CHR₁)_m-Z-(CHR₁)_n，例如 Z-CH₂，其中 Z 可以是 O，R₁ 是氫或烷基，Ar I 可以尤其是隨意地經取代之異喹啉酮且 Ar II 可以尤其是隨意地經取代之 C₃₋₇ 單環飽和雜環系統。

WO 2005/030791 (Merck & Co.)一般性地揭示異喹啉酮衍生物作為鉀通道抑制劑用於治療心律不整、中風、充血性心臟衰竭等，其在 6-位置隨意地經(CR^eR^f)_pOR⁴³ 基取代，其中 p 可以是 0 且 R⁴³ 是例如隨意地經 NR⁵¹R⁵² 取代之(C₃-C₁₀)環烷基，其中 R⁵¹ 及 R⁵² 可以是氫、(C₁-C₆)烷基等；

或 R^{43} 是定義為含有 1、2、3 或 4 個雜原子之 4-6 員不飽和或飽和的單環雜環之 R^{81} 基；且在 4-位置經由直接鍵結的隨意地經取代之芳基或雜芳基環取代。

WO 2005/030130 (Merck & Co.)一般性地揭示異喹啉衍生物作為鉀通道抑制劑用於治療心律不整、中風、充血性心臟衰竭等，其在 1-位置可經羥基取代且在 6-位置隨意地經 $(CR^eR^f)_pOR^{43}$ 基取代，其中 p 可以是 0 且 R^{43} 是例如隨意地經 $NR^{51}R^{52}$ 取代之 (C_3-C_{10}) 環烷基，其中 R^{51} 及 R^{52} 可以是氫、 (C_1-C_6) 烷基等；或 R^{43} 是定義為含有 1、2、3 或 4 個雜原子之 4-6 員不飽和或飽和的單環雜環之 R^{81} 基；且在 4-位置經由直接鍵結的隨意地經取代之芳基或雜芳基環取代。

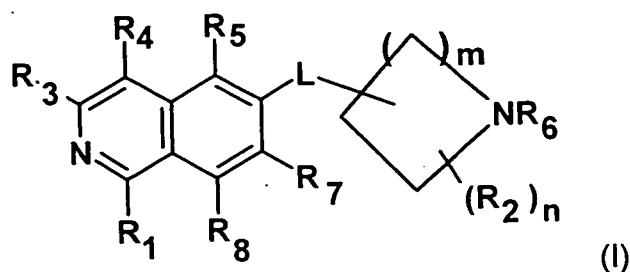
WO 03/053330 (Ube)一般性地揭示下式之異喹啉酮衍生物



作為 ρ -激酶抑制劑。

【發明內容】

本發明之一個具體實施例是式(I)之化合物



其中

R_1 是 H、OH 或 NH_2 ；

R_2 是 R' 、 (C_7-C_8) 烷基、 (C_1-C_6) 伸烷基- R' 、 (C_2-C_6) 烯基、
 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 伸烷基-O- (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 伸
 5 烷基-O- R' 、 (C_1-C_6) 伸烷基- $CH[R']_2$ 、 (C_1-C_6) 伸烷基
 -C(O)- R' 、 (C_1-C_6) 伸烷基-C(O) NH_2 、 (C_1-C_6) 伸烷基
 -C(O) $NH-R'$ 、 (C_1-C_6) 伸烷基-C(O) $NH-(C_1-C_6)$ 烷基、
 (C_1-C_6) 伸烷基-C(O) $N[(C_1-C_6)$ 烷基] $_2$ 、 (C_1-C_6) 伸烷基
 -C(O) $N[R']_2$ 、 (C_1-C_6) 伸烷基-C(O)O- (C_1-C_6) 烷基、
 10 C(O)O- (C_1-C_6) 烷基、C(O)OR'、C(O) (C_1-C_6) 烷基、
 C(O) R' 、C(O) $NH-(C_1-C_6)$ 烷基、C(O) NHR' 、
 C(O)- $NH(C_2-C_6)$ 烯基、C(O)- $NH(C_2-C_6)$ 炔基、
 C(O)- $NH(C_1-C_6)$ 伸烷基- R' 、C(O) $N[(C_1-C_6)$ 烷基] R' 、
 C(O) $N[(C_1-C_6)$ 烷基] $_2$ 、C(O)- (C_1-C_6) 伸烷基- R' 、
 15 C(O)O (C_1-C_6) 伸烷基- R' ；

或 R_2 是 (C_1-C_6) 烷基，先決條件是該烷基至少一個氫是經
 OH、 OCH_3 、 $COOH$ 、 $COOCH_3$ 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、
 $CONH_2$ 、 $CONHCH_3$ 或 $CON(CH_3)_2$ 取代；

或 R_2 是連接至環狀胺的 (C_1-C_4) 伸烷基，其中 (C_1-C_4) 伸烷基
 20 形成第二個鍵至環狀胺的不同碳原子並與環狀胺的碳
 原子一起形成第二個 4-8 員環；

R_3 是 H、鹵基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 伸烷基- R' 、OH、
 O- R'' 、 NH_2 、 NHR'' 、 $NR''R''$ 或 $NH-C(O)-R''$ ；

R_4 是 H、鹵基、羥基、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 R' 、 (C_1-C_6) 伸

烷基-R' ;

R₅ 是 H、鹵基、CN、NO₂、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、R'、
 (C₁-C₆)伸烷基-(C₆-C₁₀)芳基、(C₂-C₆)伸烯基-(C₆-C₁₀)芳
 基、(C₁-C₆)伸烷基-(C₅-C₁₀)雜環基、CH(OH)-(C₁-C₆)烷
 基、NH₂、NH-R'、NH-SO₂H、NH-SO₂-(C₁-C₆)烷基、
 NH-SO₂-R'、NH-C(O)-(C₁-C₆)烷基、NH-C(O)-R'、
 C(O)N[(C₁-C₆)烷基]₂、C(O)OH 或 C(O)O-(C₁-C₆)烷基 ;

R₆ 是 H、R'、(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₆)伸烷基-R'、(C₁-C₆)
 伸烷基-O-(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)伸烷基-O-R'、(C₁-C₆)
 伸烷基-CH[R']₂、(C₁-C₆)伸烷基-C(O)-R'、(C₁-C₆)伸烷
 基-C(O)NH₂、(C₁-C₆)伸烷基-C(O)NH-R'、(C₁-C₆)伸烷
 基-C(O)NH-(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)伸烷基-C(O)N[(C₁-C₆)
 烷基]₂、(C₁-C₆)伸烷基-C(O)N[R']₂、(C₁-C₆)伸烷基
 -C(O)O-(C₁-C₆)烷基、C(O)O-(C₁-C₆)烷基、C(O)OR'、
 C(O)(C₁-C₆)烷基、C(O)R'、C(O)NH-(C₁-C₆)烷基、
 C(O)NHR'、C(O)N[(C₁-C₆)烷基]R'、C(O)N[(C₁-C₆)烷
 基]₂、C(O)-(C₁-C₆)伸烷基-R' 或 C(O)O(C₁-C₆)伸烷基
 -R' ;

R₇ 是 H、鹵基、CN、NO₂、(C₁-C₆)烷基、O-(C₁-C₆)烷基、
 (C₂-C₆)烯基、R'、(C₂-C₆)伸烯基-(C₆-C₁₀)芳基、(C₁-C₆)
 伸烷基-R'、CH(OH)-(C₁-C₆)烷基、NH₂、NH-R'、
 NH-SO₂H、NH-SO₂-(C₁-C₆)烷基、NH-SO₂-R'、
 SO₂-NH₂、SO₂-NHR'、NH-C(O)-(C₁-C₆)烷基、
 NH-C(O)-R'、C(O)N[(C₁-C₆)烷基]₂、C(O)OH 或

C(O)O-(C₁-C₆)烷基；

R₈ 是 H、鹵基或(C₁-C₆)烷基；

n 是 1、2、3 或 4；

m 是 1、2、3、4 或 5；且

L 是 O(CH₂)_p、S(CH₂)_p、S(O)(CH₂)_p、SO₂(CH₂)_p、
NH(CH₂)_p、N-(C₁-C₆)烷基-(CH₂)_p、N(C₃-C₆)環烷基
-(CH₂)_p、N[CO(C₁-C₆)烷基]-(CH₂)_p 或 N[(C₁-C₃)伸烷基
-R']-(CH₂)_p；

P 是 0、1、2、3 或 4；

其中

R' 是(C₃-C₈)環烷基、(C₅-C₁₀)雜環基、(C₆-C₁₀)芳基；且

R'' 是(C₃-C₈)環烷基、(C₅-C₁₀)雜環基、(C₆-C₁₀)芳基、(C₁-C₆)
烷基、(C₁-C₆)伸烷基-R'、(C₁-C₆)伸烷基-O-(C₁-C₆)烷
基、(C₁-C₆)伸烷基-O-R' 或(C₁-C₆)伸烷基-NR_xR_y；且

其中 R_x 及 R_y 彼此獨立地是(C₁-C₆)烷基、(C₅-C₁₀)雜環基、
(C₆-C₁₀)芳基、(C₁-C₄)伸烷基-(C₅-C₁₀)雜環基、(C₁-C₄)
伸烷基-(C₆-C₁₀)芳基、(C₁-C₄)伸烷基-NH(C₁-C₆)烷基、
(C₁-C₄)伸烷基-[(C₁-C₆)烷基]₂、(C₁-C₄)伸烷基-[(C₆-C₁₀)
芳基]₂、或(C₁-C₄)伸烷基-[(C₅-C₁₀)雜環基]₂；

其中在 R₄、R₅、R₆、R₇ 及 R₈ 中，烷基、伸烷基或環烷基可
以隨意地經 OH、OCH₃、COOH、COOCH₃、NH₂、NHCH₃、
N(CH₃)₂、CONH₂、CONHCH₃ 或 CON(CH₃)₂ 取代一或
多次；

其中在 R₂ 至 R₈ 中，烷基或伸烷基可以經鹵基取代一或多次；

其中在 R_2 至 R_8 中， (C_6-C_{10}) 芳基及 (C_5-C_{10}) 雜環基是未經取代或經獨立地選自鹵基、OH、 NO_2 、 N_3 、CN、 $C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)-(C_6-C_{10})$ 芳基、COOH、 $COO(C_1-C_6)$ 烷基、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_1-C_6)$ 烷基、 $CON[(C_1-C_6) \text{ 烷基}]_2$ 、 (C_3-C_8) 環烷基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 伸烷基-OH、 (C_1-C_6) 伸烷基- NH_2 、 (C_1-C_6) 伸烷基- $NH(C_1-C_6)$ 烷基、 (C_1-C_6) 伸烷基- $N[(C_1-C_6) \text{ 烷基}]_2$ 、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 $O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $O-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基、 PO_3H_2 、 SO_3H 、 SO_2-NH_2 、 $SO_2NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $SO_2N[(C_1-C_6) \text{ 烷基}]_2$ 、 $S-(C_1-C_6)$ 烷基、 $SO-(C_1-C_6)$ 烷基、 $SO_2-(C_1-C_6)$ 烷基、 $SO_2-N=CH-N[(C_1-C_6) \text{ 烷基}]_2$ 、 $C(NH)(NH_2)$ 、 NH_2 、 $NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 $N[(C_1-C_6) \text{ 烷基}]_2$ 、 $NH-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基、 $NH-C(O)O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $NH-SO_2-(C_1-C_6)$ 烷基、 $NH-SO_2-(C_6-C_{10})$ 芳基、 $NH-SO_2-(C_5-C_{10})$ 雜環基、 $N(C_1-C_6) \text{ 烷基}-C(O)-(C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $N(C_1-C_6) \text{ 烷基}-C(O)O-(C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $N(C_1-C_6) \text{ 烷基}-C(O)-NH-(C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_1-C_6) 伸烷基- (C_6-C_{10}) 芳基、 $O-(C_6-C_{10})$ 芳基、 $O-(C_1-C_6)$ 伸烷基- (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_5-C_{10}) 雜環基、 (C_1-C_6) 伸烷基- (C_5-C_{10}) 雜環基或 $O-(C_1-C_6)$ 伸烷基- (C_5-C_{10}) 雜環基之合適基取代一或多次，其中 (C_6-C_{10}) 芳基或 (C_5-C_{10}) 雜環基可經獨立地選自 OH、 NO_2 、CN、 $O-(C_1-C_6)$ 烷基、 (C_1-C_6) 烷基、 NH_2 、 $NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $N[(C_1-C_6) \text{ 烷基}]_2$ 、 SO_2CH_3 、COOH、 $C(O)O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $CONH_2$ 、 (C_1-C_6) 伸烷基- $O-(C_1-C_6)$ 烷基、 (C_1-C_6)

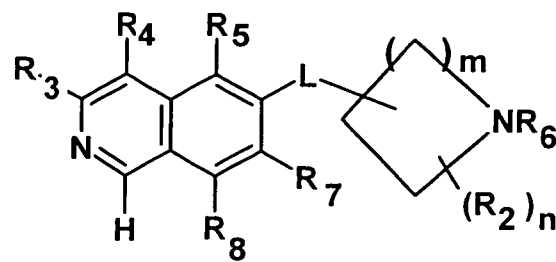
伸烷基-O-(C₆-C₁₀)芳基或 O-(C₁-C₆)伸烷基-(C₆-C₁₀)芳基之基取代一至三次；

或其中(C₆-C₁₀)芳基經由 O-(C₁-C₄)伸烷基-O 鄰接地取代因而與連接氧原子之碳原子一起形成 5-8 員環；

且其中(C₆-C₁₀)芳基及(C₅-C₁₀)雜環基之芳基或雜環基取代基可以不再經含芳基或雜環基的基團取代；

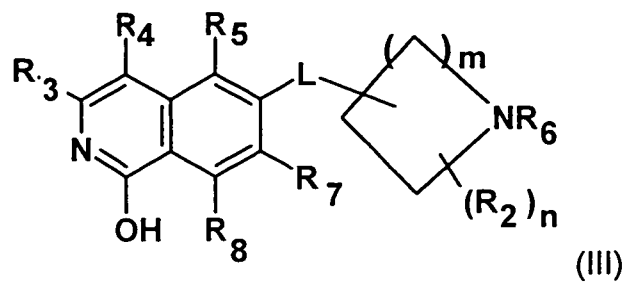
或其立體異構物及/或互變異構物形式及/或其藥學上可接受的鹽。

在本發明之一個具體實施例中，R₁ 是 H，該化合物之特徵據此是式(II)化合物



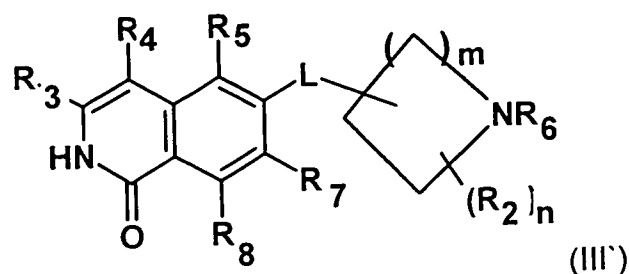
(II)

在另一個具體實施例中，R₁ 是 OH，該化合物之特徵據此是式(III)化合物



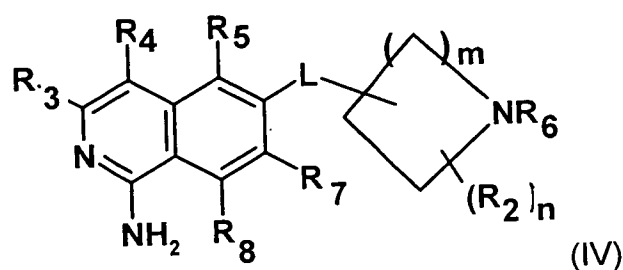
(III)

式(III)化合物具有式(III')之互變異構物形式。



該互變異構物形式也是本發明之一個具體實施例。

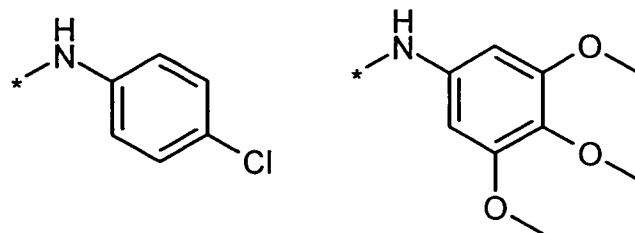
在另一個具體實施例中， R_1 是 NH_2 且該化合物具有式 (IV)

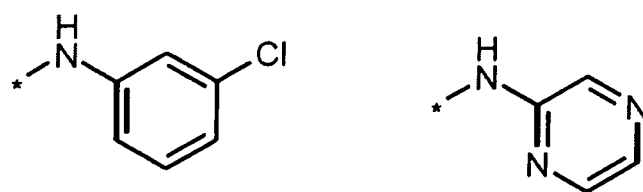


R_1 較宜是 H 或 OH。

R_3 較宜是 H、鹵基、 (C_1-C_4) 伸烷基- R' 、 $O-R''$ 或 NHR'' 。 R_3 更宜是 H 或 NHR'' 。 R_3 最宜是 H、 $NH-(C_5-C_6)$ 雜環基或 NH -苯基，尤其較宜是 H、含一或多個 N 原子之 $NH-(C_5-C_6)$ 雜芳基或 NH -苯基。 R_3 最尤其較宜是 H。

R_3 取代基之實例是





R_4 較宜是 H、鹵基或 (C_1-C_6) 烷基。 R_4 更宜是 H、鹵基或 (C_1-C_4) 烷基。 R_4 最宜是 H。

R_5 較宜是 H、鹵基、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 R' 、NH- (C_6-C_{10}) 芳基或 (C_1-C_6) 伸烷基- R' 。 R_5 更宜是 H、鹵基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 R' 、NH- (C_6-C_{10}) 芳基或 (C_1-C_6) 伸烷基- R' 。 R_5 最宜是 H、鹵基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_6-C_{10}) 芳基、NH- (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_1-C_2) 烷基- (C_6-C_{10}) 芳基或 (C_5-C_{10}) 雜芳基。 R_5 尤其較宜是 H、鹵基、苯基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_6-C_{10}) 芳基或 (C_5-C_6) 雜芳基。 R_5 最尤其較宜是 H、鹵基、甲基、乙基、乙烯基、苯基、噻噁基或吡啶基。

R_5 之實例是氫、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、乙烯基、苯基、噻噁基或吡啶基、腈基、硝基、(對-甲氧基)-苯基、N-苯胺基、苄基、2-丙烯基、第二丁烯基、環丙基、四唑基、胺基、4-甲氧基-苯胺基或 N-乙醯基，較宜是氫、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、乙烯基、苯基、噻噁基或吡啶基。 R_5 最宜是 H、鹵基、甲基或乙基， R_5 最宜是 H。

R_6 較宜是 H、 (C_1-C_6) 烷基、 R' 、 (C_1-C_4) 伸烷基- (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_1-C_4) 伸烷基- (C_3-C_8) 環烷基、 (C_1-C_4) 伸烷基- (C_5-C_{10}) 雜環基、 (C_1-C_6) 伸烷基-O- (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_4) 伸烷基-C(O)- (C_5-C_{10}) 雜環基、 (C_1-C_4) 伸烷基-C(O)- (C_6-C_{10}) 芳基、

(C₁-C₆) 伸烷基 -C(O)N[(C₁-C₆) 烷基]₂、(C₁-C₆) 伸烷基 -C(O)NH-(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 伸烷基 -C(O)O-(C₁-C₆) 烷基、C(O)O-(C₁-C₆) 烷基、C(O)(C₁-C₆) 烷基、C(O)R'、C(O)NH-(C₁-C₆) 烷基、C(O)N[(C₁-C₆) 烷基]₂ 或 C(O)(C₁-C₆) 伸烷基-R'。

在另一個較佳的具體實施例中，R₆ 是 H、(C₁-C₆) 烷基、(C₅-C₁₀) 雜環基、(C₃-C₈) 環烷基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 伸烷基-(C₃-C₈) 環烷基、(C₁-C₄) 伸烷基-(C₅-C₁₀) 雜環基、(C₁-C₄) 伸烷基-(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₆) 伸烷基-O-(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 伸烷基 -C(O)N[(C₁-C₆) 烷基]₂、(C₁-C₆) 伸烷基 -C(O)NH-(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 伸烷基 -C(O)O-(C₁-C₆) 烷基、C(O)O-(C₁-C₆) 烷基、C(O)(C₁-C₆) 烷基、C(O)-(C₅-C₁₀) 雜環基、C(O)(C₃-C₈) 環烷基、C(O)NH-(C₁-C₆) 烷基、C(O)N[(C₁-C₆) 烷基]₂、C(O)(C₁-C₆) 伸烷基-(C₃-C₈) 環烷基、C(O)(C₁-C₆) 伸烷基-(C₅-C₁₀) 雜環基或 C(O)(C₁-C₆) 伸烷基-(C₆-C₁₀) 芳基。

在另一個更佳的具體實施例中，R₆ 是 H、(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₈) 環烷基、(C₅-C₁₀) 雜環基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 伸烷基-(C₃-C₈) 環烷基、(C₁-C₄) 伸烷基-(C₅-C₁₀) 雜環基、(C₁-C₄) 伸烷基-(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₆) 伸烷基-O-(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 伸烷基 -C(O)NH-(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 伸烷基 -C(O)N[(C₁-C₆) 烷基]₂、C(O)O-(C₁-C₆) 烷基、C(O)(C₁-C₆) 烷基、C(O)(C₃-C₈) 環烷基、C(O)-(C₅-C₁₀) 雜環基、C(O)NH-(C₁-C₆) 烷基、C(O)N[(C₁-C₆) 烷基]₂、C(O)(C₁-C₆) 伸烷基-(C₃-C₈) 環烷基、C(O)(C₁-C₆) 伸烷基-(C₅-C₁₀) 雜環基或 C(O)(C₁-C₆) 伸烷基

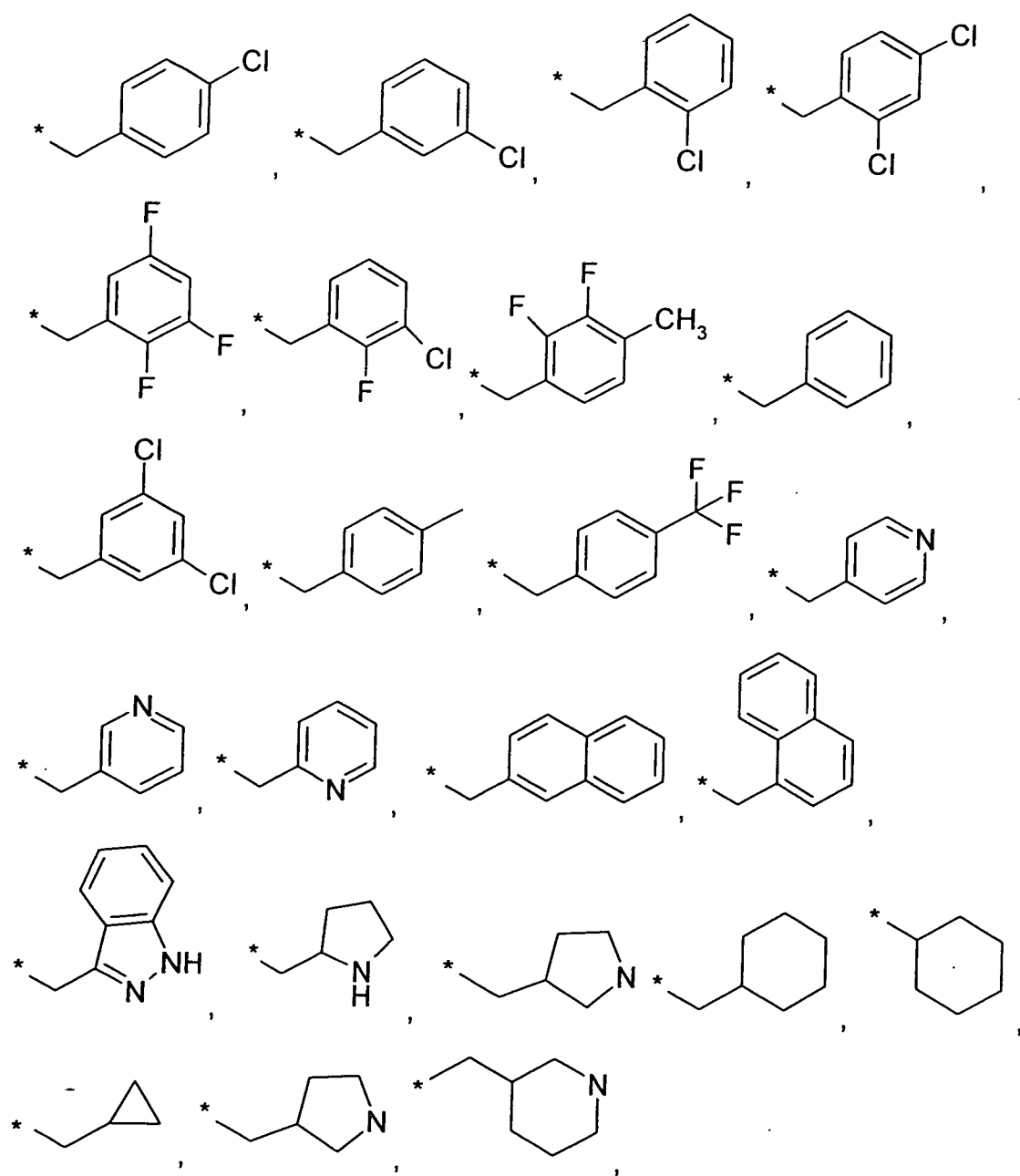
-(C₆-C₁₀)芳基。

在一個再更佳的具體實施例中，R₆ 是 H、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₈)環烷基、(C₆-C₁₀)芳基、(C₁-C₄)伸烷基-(C₃-C₈)環烷基、(C₁-C₄)伸烷基-(C₅-C₁₀)雜環基、(C₁-C₄)伸烷基-(C₆-C₁₀)芳基、(C₁-C₆)伸烷基-O-(C₁-C₄)烷基、C(O)(C₁-C₆)烷基、C(O)(C₃-C₈)環烷基、C(O)-(C₅-C₁₀)雜環基、C(O)(C₁-C₄)伸烷基-(C₅-C₁₀)雜環基或 C(O)(C₁-C₄)伸烷基-(C₆-C₁₀)芳基。

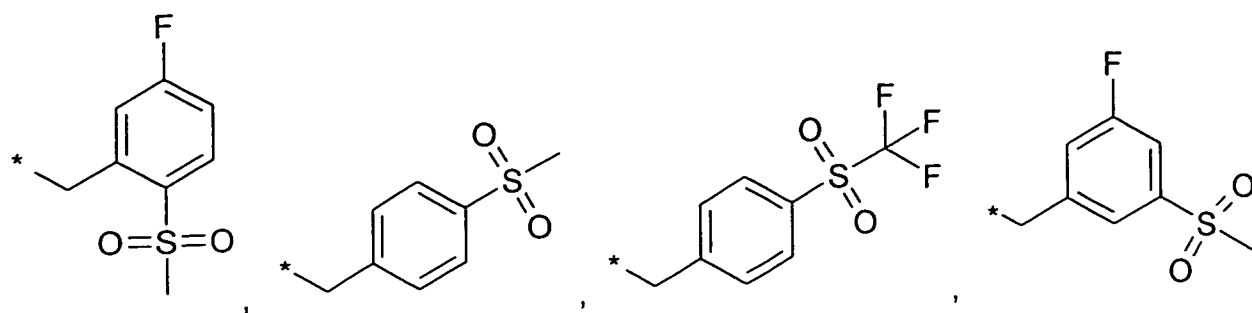
在一個又再更佳的具體實施例中，R₆ 是 H、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₈)環烷基、(C₁-C₄)伸烷基-(C₃-C₈)環烷基、(C₁-C₄)伸烷基-(C₅-C₁₀)雜環基，其中雜環基是未經取代或經(C₁-C₄)烷基取代一或多次，較宜一或二次；(C₁-C₄)伸烷基-(C₆-C₁₀)芳基其中芳基是未經取代或經鹵基、(C₁-C₄)烷基尤其宜是 CH₃ 或 CF₃、O(C₁-C₄)烷基尤其是 OCH₃、SO₂-(C₁-C₄)烷基尤其是 SO₂CH₃ 或 SO₂CF₃、或 SO₂-N=CH-N[(C₁-C₄)烷基]₂ 尤其是 SO₂-N=N-N(CH₃)₂ 取代一或多次，較宜一至三次。

R₆ 尤其較宜是 H、(C₁-C₆)烷基或(C₃-C₈)環烷基。在一個更尤其較宜的具體實施例中，R₆ 是 H、較宜是未經取代的(C₁-C₆)烷基或較宜是未經取代的(C₃-C₈)環烷基。R₆ 最宜是 H。

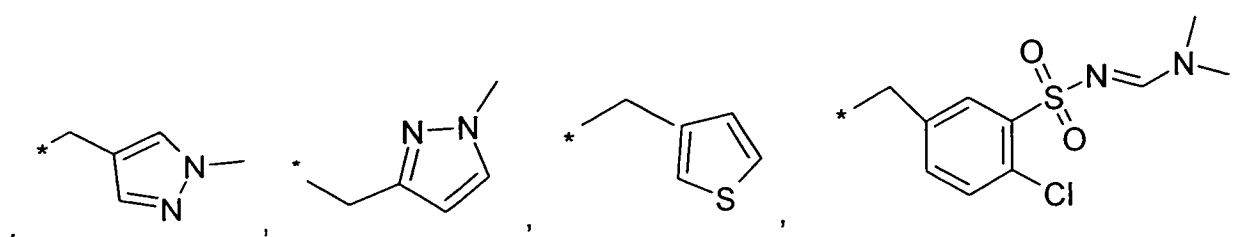
作為這些具體實施例之實例，R₆ 是氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、3-甲基-丁基、2-甲基-丙基、1-乙基-丙基、丁基、戊基、3,3,3-三氟丙基、4,4,4-三氟丁基或選自包括下面的取代基



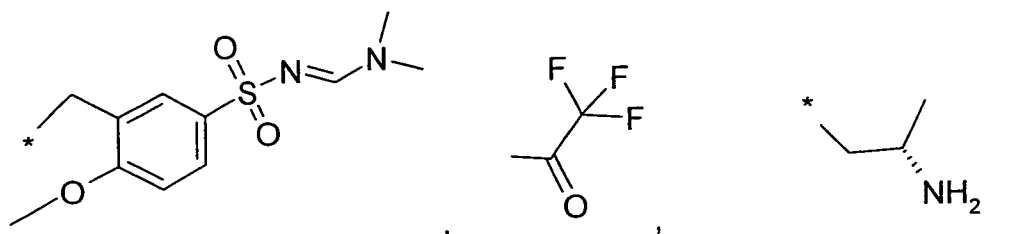
5



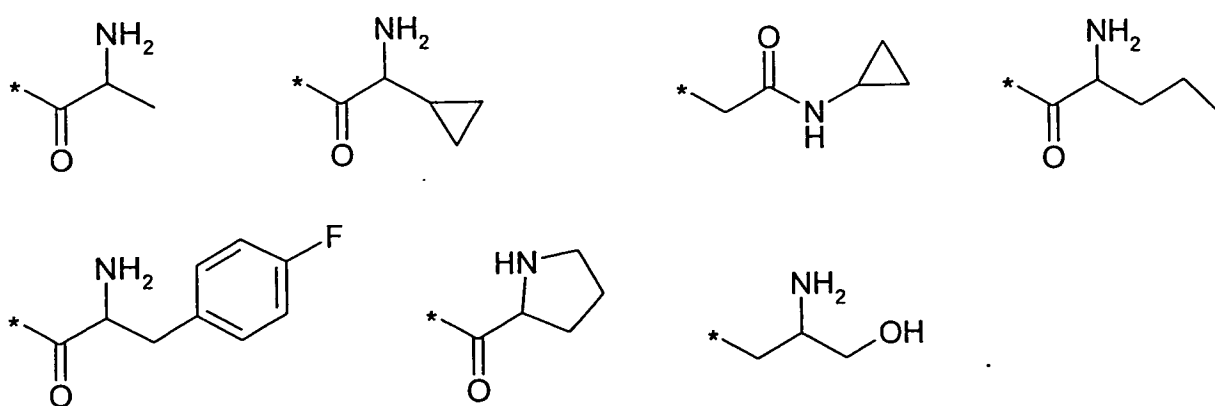
10



15



20



星號(*)係指鍵在此連接至環的 N-原子。

R_7 較宜是 H、鹵基、CN、 (C_1-C_6) 烷基、O- (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 R' 或 (C_1-C_6) 伸烷基- (C_3-C_8) 環烷基。 R_7 更宜是 H、鹵基、CN、 (C_1-C_4) 烷基、O- (C_1-C_4) 烷基、 (C_2-C_4) 烯基、苯基、環丙基或 (C_5-C_6) 雜芳基。 R_7 最宜是 H、氟、氯、溴、甲基、乙基、甲氧基、丙氧基、苯基、腈基、環丙基、噻嗯基或乙烯基。 R_7 最尤其較宜是 H、氟、氯、溴、甲基、丙基或甲氧基。 R_7 最宜是 H。

R_8 較宜是 H、鹵基或 (C_1-C_4) 烷基。 R_8 更宜是 H、Cl、F、甲基或乙基。 R_8 最宜是 H。

R_2 較宜是 R' 、 (C_7-C_8) 烷基、 (C_1-C_6) 伸烷基- R' 、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 伸烷基-C(O)NH₂、 (C_1-C_6) 伸烷基-C(O)NH- R' 、 (C_1-C_6) 伸烷基-C(O)NH- (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 伸烷基-C(O)N[(C_1-C_6) 烷基]₂、 (C_1-C_6) 伸烷基-C(O)N[R']₂、 (C_1-C_6) 伸烷基-C(O)O- (C_1-C_6) 烷基、C(O)NH- (C_1-C_6) 烷基、C(O)NHR'、C(O)-NH (C_2-C_6) 烯基、C(O)-NH (C_2-C_6) 炔基、C(O)-NH (C_1-C_6) 伸烷基- R' 、C(O)N[(C_1-C_6) 烷基] R' 、C(O)N[(C_1-C_6) 烷基]₂、C(O)- (C_1-C_6) 伸烷基- R' 、C(O)O (C_1-C_6) 伸烷基- R' ；

或 R_2 是 (C_1-C_6) 烷基，先決條件是該烷基至少一個氫是經 OH、OCH₃、COOH、COOCH₃、NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、CONH₂、CONHCH₃ 或 CON(CH₃)₂ 取代；

或 R_2 是連接至環狀胺的 (C_1-C_4) 伸烷基，其中 (C_1-C_4) 伸烷基形成第二個鍵至環狀胺的不同碳原子並與環狀胺的碳原子一起形成第二個 4-8 員環。

R_2 更宜是 R' 、 (C_1-C_6) 伸烷基- R' 、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 伸烷基- $C(O)NH_2$ 、 (C_1-C_6) 伸烷基- $C(O)NH-R'$ 、 (C_1-C_6) 伸烷基- $C(O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)NHR'$ 、 $C(O)-NH(C_2-C_6)$ 炔基、 $C(O)-NH(C_1-C_6)$ 伸烷基- R' ；

或 R_2 是 (C_1-C_3) 烷基，先決條件是該烷基至少一個氫是經 OH 、 OCH_3 、 $COOH$ 、 $COOCH_3$ 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHCH_3$ 或 $CON(CH_3)_2$ 取代；

或 R_2 是連接至環狀胺的 (C_1-C_4) 伸烷基，其中 (C_1-C_4) 伸烷基形成第二個鍵至環狀胺的不同碳原子並與環狀胺的碳原子一起形成第二個 4-8 員環。

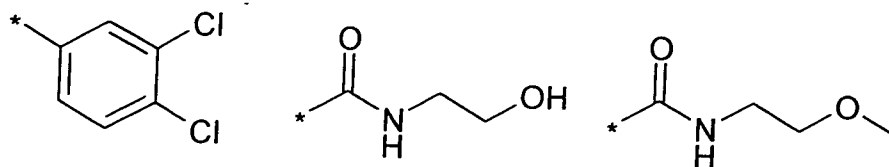
R_2 最宜是 R' 、 (C_1-C_6) 伸烷基- R' 、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 伸烷基- $C(O)NH-R'$ 、 (C_1-C_6) 伸烷基- $C(O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)NHR'$ 、 $C(O)-NH(C_2-C_6)$ 炔基、 $C(O)-NH(C_1-C_6)$ 伸烷基- R' ；

或 R_2 是連接至環狀胺的 (C_1-C_2) 伸烷基，其中 (C_1-C_2) 伸烷基形成第二個鍵至環狀胺的不同碳原子並與環狀胺的碳原子一起形成第二個 4-8 員環。

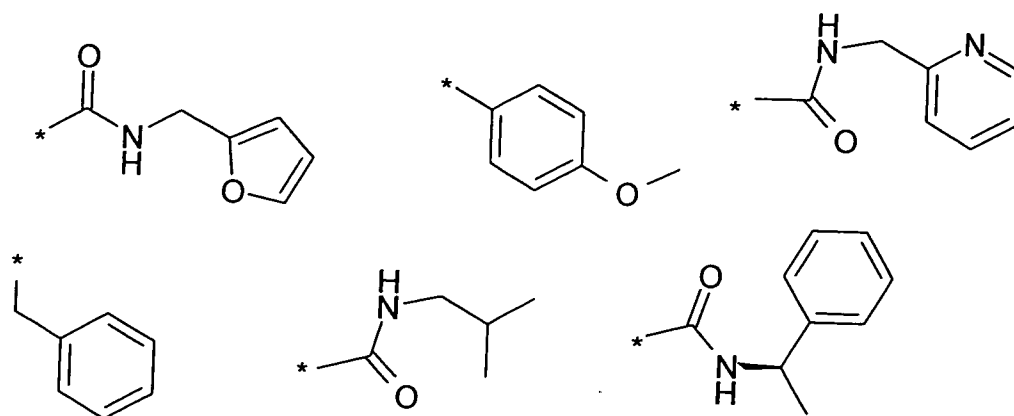
R_2 可以鍵結至環的任何位置，包括鍵結連接基 L 的位置。

作為這些具體實施例之實例， R_2 是

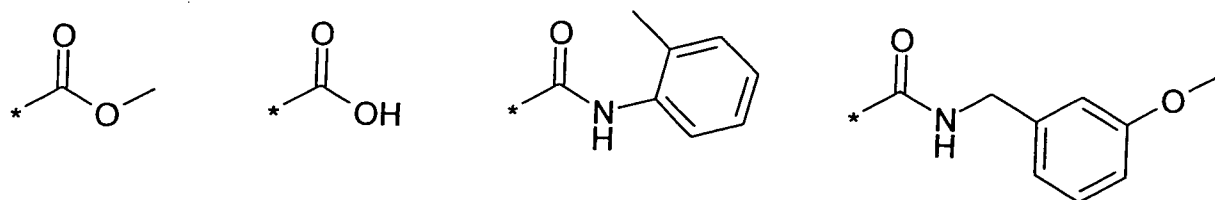
5



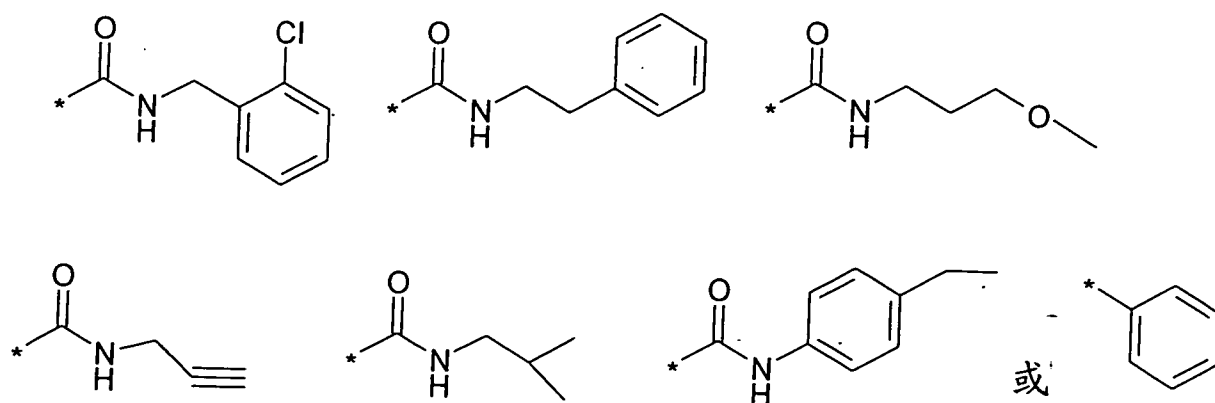
10



15



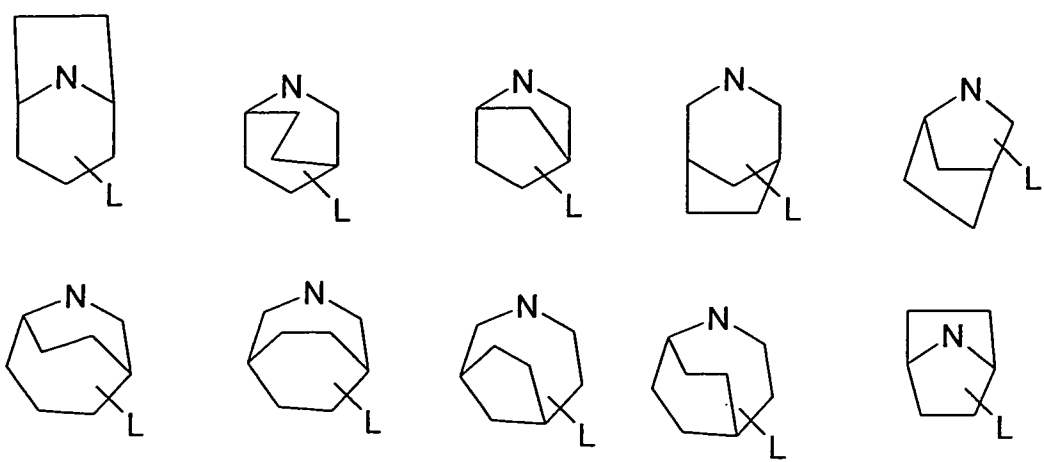
20



星號(*)係指鍵在此連接至環的 C-原子。

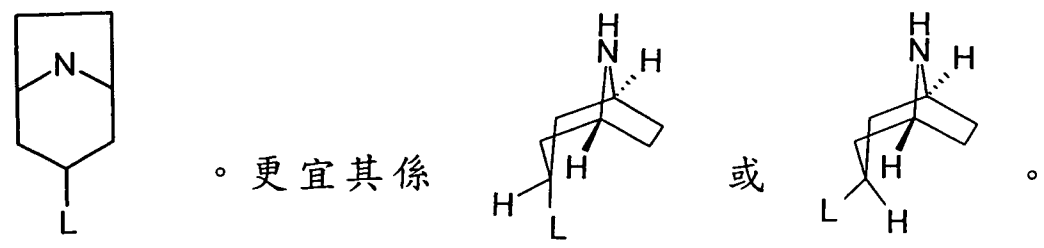
對於其中 R_2 是 C_1 - C_4 伸烷基的具體實施例之實例，其與環狀胺產生第二個環系統，包括

5



10

在一個較佳的具體實施例中，產生的環狀環系統是選自

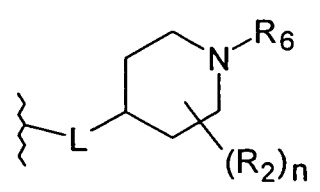


15

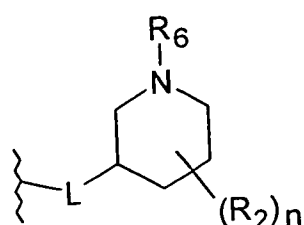
n 較宜是 1、2 或 3。 n 更宜是 1 或 2。 n 最宜是 1。
 m 較宜是 2、3 或 4。 m 更宜是 3。

20

連接基 L 可以經由環碳原子鍵結至環中的任何位置。
在一個較佳的具體實施例中，在全部其立體化學形式中， m 是 3 且 L 是連接至六氫吡啶環之 4-位置，



或 L 是連接至六氫吡啶環之 3-位置，



5 在一個尤其較佳的具體實施例中，L 是連接至六氫吡啶環之 4-位置。

在另一個具體實施例中，L 是 $O(CH_2)_p$ 。在 L 之另一個具體實施例中，L 是 $S(CH_2)_p$ 、 $S(O)(CH_2)_p$ 或 $SO_2(CH_2)_p$ 。在另一個具體實施例中，L 是 $NH(CH_2)_p$ 、 $N(C_1-C_6)$ 烷基- $(CH_2)_p$ 、 $N(C_3-C_6)$ 環烷基- $(CH_2)_p$ 、 $N[CO(C_1-C_6)$ 烷基]- $(CH_2)_p$ 、 $N[(C_1-C_3)$ 伸烷基-芳基]- $(CH_2)_p$ 或 $N[(C_1-C_3)$ 伸烷基- (C_5-C_6) 雜環基]- $(CH_2)_p$ ，較宜是 $NH(CH_2)_p$ 、 $N(C_1-C_6)$ 烷基- $(CH_2)_p$ 。較佳的 $N(C_1-C_6)$ 烷基是 $N(C_1-C_4)$ 烷基，更宜是 NCH_3 或 NCH_2CH_3 以 NCH_3 更佳。在更佳的 L 是 $O(CH_2)_p$ 、 $S(CH_2)_p$ 或 $NH(CH_2)_p$ 。最佳的 L 是 O、S 或 NH 以 O 尤其較佳。

p 較宜是 0、1、2 或 3，更宜是 0 或 1，最宜是 0。

更宜 m 是 3 且 L 是 O、S 或 NH 且連接至六氫吡啶環之 4-位置。

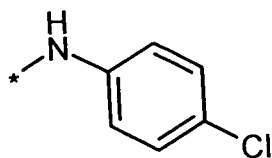
20 在 R_2 至 R_8 基中，烷基或伸烷基可以隨意地經鹵基取代一或多次。較宜烷基或伸烷基是經選自氯或溴的鹵基取代一至三次，但是可以經氟取代一或多次，例如全氟化。較佳的鹵基是氟。更宜烷基或伸烷基是未經鹵化。

在 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及 R_8 基中，烷基、伸烷基或環烷基可以隨意地經獨立地選自 OH 、 OCH_3 、 $COOH$ 、

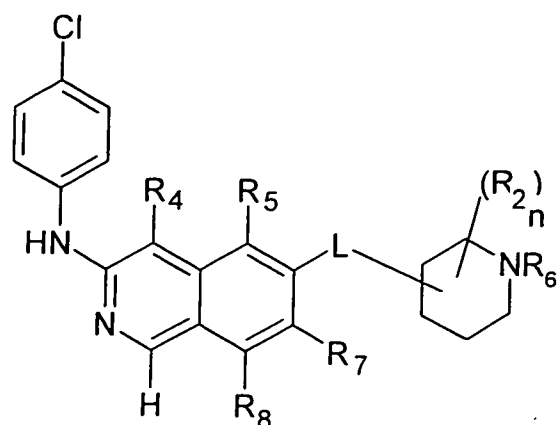
COOCH₃、NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、CONH₂、CONHCH₃ 或 CON(CH₃)₂ 之基取代一或多次。如果經取代，取代基之數量較宜是 1、2、3 或 4，更宜是 1 或 2，再更宜是 1。伸烷基或環烷基較宜是未經取代。烷基、伸烷基或環烷基更宜是未經取代。較宜在 R₄、R₅、R₇ 及 R₈ 中的烷基、伸烷基或環烷基是未經取代。更宜在 R₄、R₅、R₆、R₇ 及 R₈ 中的烷基、伸烷基或環烷基是未經取代。

在本發明之較佳具體實施例中，在式(I)化合物中所含的一或多個或全部的基可以彼此獨立地具有上述指出的基之任何較佳、更佳或最佳的定義或上述基的定義、較佳定義之組合、更佳或最佳及/或本發明主題之特地表示之任何一個或部份的特定表示。關於全部較佳的具體實施例，本發明也包括全部立體異構物形式及在全部比例的立體異構物形式之混合物之式(I)化合物，及其藥學上可接受的鹽。

在舉例的取代基中的「*__」是標示取代基連接的點，其係指例如對於 R₃ 取代基



且 m 是 3 及 R₁ 是 H 的下式化合物



較佳的具體實施例是式(I)化合物其中

R_1 是 H、OH 或 NH_2 ；

R_2 是 R' 、 (C_7-C_8) 烷基、 (C_1-C_6) 伸烷基- R' 、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 伸烷基- $C(O)NH_2$ 、 (C_1-C_6) 伸烷基- $C(O)NH-R'$ 、 (C_1-C_6) 伸烷基- $C(O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 (C_1-C_6) 伸烷基- $C(O)N[(C_1-C_6) 烷基]_2$ 、 (C_1-C_6) 伸烷基- $C(O)N[R']_2$ 、 (C_1-C_6) 伸烷基- $C(O)O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)NHR'$ 、 $C(O)-NH(C_2-C_6)$ 烯基、 $C(O)-NH(C_2-C_6)$ 炔基、 $C(O)-NH(C_1-C_6)$ 伸烷基- R' 、 $C(O)N[(C_1-C_6) 烷基]R'$ 、 $C(O)N[(C_1-C_6) 烷基]_2$ 、 $C(O)-(C_1-C_6)$ 伸烷基- R' 、 $C(O)O(C_1-C_6)$ 伸烷基- R' ；

或 R_2 是 (C_1-C_6) 烷基，先決條件是該烷基至少一個氫是經 OH、 OCH_3 、 $COOH$ 、 $COOCH_3$ 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHCH_3$ 或 $CON(CH_3)_2$ 取代；

或 R_2 是連接至環狀胺的 (C_1-C_4) 伸烷基，其中 (C_1-C_4) 伸烷基形成第二個鍵至環狀胺的不同碳原子並與環狀胺的碳原子一起形成第二個 4-8 員環；

R_3 是 H、鹵基、 (C_1-C_4) 伸烷基- R' 、 $O-R''$ 或 NHR'' ；

R_4 是 H、鹵基或 (C_1-C_6) 烷基；

R_5 是 H、 (C_1-C_6) 烷基、鹵基、CN、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_6-C_{10}) 芳基、NH- (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_1-C_6) 伸烷基- (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_5-C_{10}) 雜環基或 (C_1-C_6) 伸烷基- (C_5-C_{10}) 雜環基；

R_6 是 H、 R' 、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_6) 伸烷基- R' 、 (C_1-C_6) 伸烷基-O- (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 伸烷基-O- R' 、 (C_1-C_6) 伸烷基-CH[R']₂、 (C_1-C_6) 伸烷基-C(O)NH₂、 (C_1-C_6) 伸烷基-C(O)NHR'、 (C_1-C_6) 伸烷基-C(O)N[(C_1-C_4) 烷基]₂、C(O)(C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_6) 伸烷基-C(O)N[R']₂、C(O)O- (C_1-C_6) 烷基、C(O)(C_1-C_6) 烷基、C(O)(C_3-C_8) 環烷基、C(O)NH- (C_1-C_6) 烷基、C(O)N[(C_1-C_6) 烷基]₂、C(O)(C_1-C_6) 伸烷基- (C_3-C_8) 環烷基、C(O)(C_1-C_6) 伸烷基- (C_5-C_{10}) 雜環基或 C(O)(C_1-C_6) 伸烷基- (C_6-C_{10}) 芳基；

R_7 是 H、鹵基、CN、 (C_1-C_6) 烷基、O- (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基或 R' ；

R_8 是 H、鹵基或 (C_1-C_6) 烷基；

m 是 2、3 或 4；

n 是 1、2 或 3，

L 是 $S(CH_2)_p$ 、 $NH(CH_2)_p$ 或 $N(C_1-C_6)$ 烷基- $(CH_2)_p$ ，且

p 是 0、1 或 2；

及其立體異構物及/或互變異構物形式及/或其藥學上可接受的鹽。

更佳的具體實施例是式(I)化合物其中

R_1 是 H 或 OH；

R_2 是 R' 、 (C_1-C_6) 伸烷基- R' 、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 伸烷基- $C(O)NH_2$ 、 (C_1-C_6) 伸烷基- $C(O)NH-R'$ 、 (C_1-C_6) 伸烷基- $C(O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)NHR'$ 、 $C(O)-NH(C_1-C_6)$ 伸烷基- R' 、 $C(O)-NH(C_2-C_6)$ 烯基、 $C(O)-NH(C_2-C_6)$ 炔基；

或 R_2 是 (C_1-C_4) 烷基，先決條件是該烷基至少一個氫是經 OH 、 OCH_3 、 $COOH$ 、 $COOCH_3$ 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHCH_3$ 或 $CON(CH_3)_2$ 取代；

或 R_2 是連接至環狀胺的 (C_1-C_4) 伸烷基，其中 (C_1-C_4) 伸烷基形成第二個鍵至環狀胺的不同碳原子並與環狀胺的碳原子一起形成第二個 4-8 員環；

R_3 是 H 、鹵基或 NHR'' ，其中 R'' 是根據上述之定義；

R_4 是 H 、鹵基或 (C_1-C_4) 烷基；

R_5 是 H 、 (C_1-C_6) 烷基、鹵基、 (C_2-C_4) 烯基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_1-C_6) 伸烷基- (C_6-C_{10}) 芳基或 (C_5-C_{10}) 雜環基；

R_6 是 H 、 (C_3-C_8) 環烷基、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_6) 伸烷基- $O-(C_1-C_6)$ 烷基、 (C_1-C_3) 伸烷基- R' 、 $C(O)O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)(C_3-C_8)$ 環烷基、 $C(O)-(C_5-C_{10})$ 雜環基、 $C(O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)N[(C_1-C_6)烷基]_2$ 、 $C(O)(C_1-C_3)$ 伸烷基- (C_3-C_8) 環烷基、 $C(O)(C_1-C_3)$ 伸烷基- (C_5-C_{10}) 雜環基或 $C(O)(C_1-C_3)$ 伸烷基- (C_6-C_{10}) 芳基；

R_7 是 H 、鹵基、 CN 、 (C_1-C_6) 烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、 (C_2-C_6) 烯基或 R' ；

R_8 是 H 、鹵基或 (C_1-C_6) 烷基；

m 是 2、3 或 4；

n 是 1、2 或 3，且

L 是 $O(CH_2)_p$ 、 $S(CH_2)_p$ 或 $NH(CH_2)_p$ ，且

p 是 0 或 1；

及其立體異構物及/或互變異構物形式及/或其藥學上可接受的鹽。

尤其較佳的具體實施例是式(I)化合物其中

R_1 是 H 或 OH；

R_2 是 (C_1-C_6) 伸烷基- R' 、 C_2 烯基、 (C_1-C_6) 伸烷基- $C(O)NH-R'$ 、 (C_1-C_6) 伸烷基- $C(O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)-NH(C_2-C_6)$ 炔基、 $C(O)NHR'$ 、 $C(O)-NH(C_1-C_6)$ 伸烷基- R' ；

或 R_2 是連接至環狀胺的 (C_1-C_2) 伸烷基，其中 (C_1-C_4) 伸烷基形成第二個鍵至環狀胺的不同碳原子並與環狀胺的碳原子一起形成第二個 4-8 員環；

R_3 是 H、 $NH-(C_5-C_6)$ 雜芳基或 NH -苯基；

R_4 是 H、鹵基或 (C_1-C_4) 烷基；

R_5 是 H、 (C_1-C_4) 烷基、鹵基、 (C_2-C_4) 烯基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_1-C_2) 烷基- (C_6-C_{10}) 芳基或 (C_5-C_6) 雜芳基；

R_6 是 H、 (C_3-C_8) 環烷基、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_3) 伸烷基- R' 、 $C(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)(C_3-C_8)$ 環烷基、 $C(O)-(C_5-C_{10})$ 雜環基、 $C(O)(C_1-C_3)$ 伸烷基- (C_5-C_6) 雜環基或 $C(O)(C_1-C_3)$ 伸烷基- (C_6-C_{10}) 芳基；

R_7 是 H、鹵基、CN、 (C_1-C_4) 烷基、 $O(C_1-C_4)$ 烷基、 (C_2-C_4)

烯基、苯基、環丙基、(C₅-C₆)雜芳基；

R₈ 是 H、鹵基或(C₁-C₄)烷基；

m 是 3；

n 是 1，且

L 是 O、S 或 NH；

及其立體異構物及/或互變異構物形式及/或其藥學上可接受的鹽。

本發明之一個具體實施例是關於獨立地選自下面的式

(I)化合物

4. (2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-1,2-二羧酸
1-第三丁酯 2-甲酯，
8. (2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-2-鄰-甲基苯基胺基甲酯
基-六氫吡啶-1-羧酸 1-第三丁酯，
9. (2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-2-羧酸鄰-甲
苯基酯胺，
10. (2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-2-羧酸異丁
基-酯胺，
11. (2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-2-羧酸 3-甲
氧基苄基酯胺，
12. (2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-2-羧酸 2-氯
苄基酯胺，
13. (2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-2-羧酸苯乙
基-酯胺，
14. (2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-2-羧酸(3-甲

氧基-丙基)-醯胺，

15. (2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-2-羧酸(2-羥基-乙基)-醯胺，

16. (2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-2-羧酸(呋喃-2-基甲基)-醯胺，

17. (2S,4S)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-2-羧酸(呋喃-2-基甲基)-醯胺，

18. (2S,4S)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-2-羧酸(3-甲氧基-丙基)-醯胺，

19. (2S,4S)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-2-羧酸(吡啶-2-基甲基)-醯胺，

20. (2S,4S)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-2-羧酸丙-2-炔基醯胺，

21. (2S,4S)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-2-羧酸苯乙基-醯胺，

22. (2S,4S)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-2-羧酸 2-氯-苄基醯胺，

23. (2S,4S)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-2-羧酸異丁基-醯胺，

24. (2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡咯啶-2-羧酸(4-乙基-苯基)-醯胺，

25. (2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡咯啶-2-羧酸((R)-1-苯基-乙基)-醯胺，

26. (2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡咯啶-2-羧酸(呋喃

- 2-基甲基)-醯胺，
27. (2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡咯啉-2-羧酸(2-羥基-乙基)-醯胺，
28. (2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡咯啉-2-羧酸(2-甲氧基-乙基)-醯胺，
29. (2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡咯啉-2-羧酸(3-甲氧基-丙基)-醯胺，
30. (2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡咯啉-2-羧酸(吡啶-2-基甲基)-醯胺，
31. (2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡咯啉-2-羧酸丙-2-炔基醯胺，
32. (2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三丁酯 2-甲酯，
34. (2S,4R)-2-(4-乙基-苯基胺基甲醯基)-4-(異喹啉-6-基胺基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯，
35. (2S,4R)-4-(異喹啉-6-基胺基)-吡咯啉-2-羧酸(4-乙基-苯基)-醯胺，
38. (2S,4R)-4-(異喹啉-6-基胺基)-吡咯啉-2-羧酸(呋喃-2-基甲基)-醯胺，
39. (2S,4R)-4-(異喹啉-6-基胺基)-吡咯啉-2-羧酸(2-甲氧基-乙基)-醯胺，
40. (2S,4R)-4-(異喹啉-6-基胺基)-吡咯啉-2-羧酸(3-甲氧基-丙基)-醯胺，
41. (2S,4S)-4-(異喹啉-6-基胺基)-吡咯啉-2-羧酸(呋喃-2-

基甲基)-醯胺，

42. (2S,4S)-4-(異喹啉-6-基胺基)-吡咯啉-2-羧酸(3-甲氧基-丙基)-醯胺，

43. (2S,4S)-4-(異喹啉-6-基胺基)-吡咯啉-2-羧酸(吡啶-2-基甲基)-醯胺，

44. (2S,4S)-4-(異喹啉-6-基胺基)-吡咯啉-2-羧酸(4-乙基-苯基)-醯胺，

45. (2S,4S)-4-(異喹啉-6-基胺基)-吡咯啉-2-羧酸苯乙基-醯胺，

46. (2S,4S)-4-(異喹啉-6-基胺基)-吡咯啉-2-羧酸 2-氯-苄基醯胺，

47. (2S,4S)-4-(異喹啉-6-基胺基)-吡咯啉-2-羧酸異丁基-醯胺，

48. (3S,4R)-4-(異喹啉-6-基胺基)-吡咯啉-3-羧酸 3-甲氧基-苄基醯胺，

49. (3S,4R)-4-(異喹啉-6-基胺基)-吡咯啉-3-羧酸(2-甲氧基-乙基)-醯胺，

50. (3S,4R)-4-(異喹啉-6-基胺基)-吡咯啉-3-羧酸鄰-甲苯基醯胺，

51. (3S,4R)-4-(異喹啉-6-基胺基)-吡咯啉-3-羧酸異丁基-醯胺，

52. 6-(8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基氧基)-異喹啉，
或

69. 6-(1-苄基-4-苯基-六氫吡啶-4-基氧基)-7-氯-異喹啉，

或其立體異構物及/或互變異構物形式及/或其藥學上可接受的鹽。(提供化合物編號供參考)

本發明之另一個具體實施例是關於獨立地選自下面的式(I)化合物

53. 6-(8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮，

72/73. 6-(8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基氧基)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，

74. 6-(8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮，

75. 7-氯-6-(8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮，

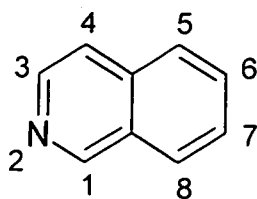
76. 7-甲基-6-(8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮，或

77. N6-(4-胺基-4-苯基-環己基)-異喹啉-1,6-二胺，

或其立體異構物及/或互變異構物形式及/或其藥學上可接受的鹽。

如同在本發明之任何具體實施例中，在有根據本發明化合物之較佳、更佳、最佳或舉例的定義之下述具體實施例中，一或多個或全部的基團可以有上述指出的其較佳、更佳、最佳的定義或經由其定義所包括且在上述指出的任何一個或部份的特定表示。

異喹啉取代模式是根據 IUPAC 規則編號：



以下提到的全部「式(I)化合物」係指上述的式(I)化合物，及其藥學上可接受的鹽，及/或其立體異構物形式，多晶型物及溶劑化物。也包括本文敘述的生理功能性衍生物。

式(I)化合物之藥學上可接受的鹽係指在 Remington's Pharmaceutical Sciences (17th edition, page 1418 (1985))所敘述的其有機及無機鹽。因為其物理及化學的安定性及溶解度，較宜是酸性基團尤其是鈉、鉀、鈣及銨鹽；較宜是鹼性基團尤其是馬來酸、富馬酸、琥珀酸、蘋果酸、酒石酸、甲基磺酸、氫氯酸、硫酸、磷酸或羧酸或磺酸之鹽類，例如鹽酸鹽、溴酸鹽、磷酸鹽、硫酸鹽、甲磺酸鹽、醋酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、蘋果酸鹽、葡糖酸鹽及胺基酸、天然鹼或羧酸之鹽類。從可以形成鹽的式(I)化合物，包括其立體異構物形式，製備藥學上可接受的鹽，是在本身已知的方法進行。式(I)化合物與鹼性試劑例如氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽、醇鹽及氨或有機鹼例如三甲胺或三乙胺、乙醇胺、二乙醇胺或三乙醇胺、胺基丁三醇或鹼性胺基酸例如賴胺酸、鳥胺酸或精胺酸，形成安定的鹼金屬、鹼土金屬或遂異地經取代之銨鹽。當式(I)化合物含鹼性基團時，也可以與強酸形成安定的酸加成鹽。本發明化合物之合適的藥學上可接受的酸加成鹽是無機酸例如氫氯酸、氫溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸及硫酸之鹽類，及有機酸例

如醋酸、苯磺酸、苯甲酸、檸檬酸、乙磺酸、富馬酸、葡萄糖酸、乙醇酸、羥乙基磺酸、乳酸、乳糖醛酸、馬來酸、蘋果酸、甲磺酸、琥珀酸、對甲苯磺酸及酒石酸之鹽類。

含有藥學上不可接受的陰離子之鹽類例如三氟醋酸鹽也屬於本發明之架構內，可作為中間物用於製備或純化藥學上可接受的鹽及/或用在非醫療性例如試管內的應用。

在本文中使用的「生理功能性衍生物」一詞係指本發明式(I)化合物之任何生理上可耐受的衍生物，例如 N-氧化物，其投藥至哺乳類例如人類時，可以形成(直接或間接)式(I)化合物或其活性代謝物。

生理功能性衍生物包括本發明化合物之前藥，例如揭示在 H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61。此前藥可以在活體內代謝成本發明化合物。這些前藥本身可以有或無活性。

本發明係關於在其立體異構物形式之式(I)、(II)、(III)、(III')或(VI)化合物，其包括外消旋物、外消旋性混合物、純的對掌異構物及非對掌異構物及其混合物。

本發明化合物也可以存在不同的多晶型物形式，例如無定形及結晶的多晶型物形式。本發明化合物之全部多晶型物形式屬於本發明之架構內且是本發明之另一個方面。

如果基團或取代基在式(I)化合物中出現一次以上，其可以全部彼此獨立地具有所述之定義且是相同或不同。

(C₁-C₂)烷基、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₈)烷基及對應的伸烷基取代基係指直線也就是直鏈或支鏈的烴

基，且分別含有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 個碳原子。此也應用在如果烷基出現為在另一個基上的取代基，例如在烷氧基(O-烷基)、S-烷基或-O(C₁-C₆)伸烷基-O-、烷氧羰基或芳烷基。烷基之實例是甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基、全部這些基的正異構物、異丙基、異丁基、1-甲基丁基、異戊基、新戊基、2,2-二甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、異己基、第二丁基、第三丁基或第三戊基。如果沒有另外註明，烷基或伸烷基可以鹵化一或多次，例如烷基可以氟化例如全氟化。鹵化的烷基之實例是 CF₃ 及 CH₂CF₃、OCF₃、SCF₃ 或-O-(CF₂)₂-O-。

(C₂-C₆)-烯基一詞係指其碳鏈是直鏈或支鏈且含有 2 至 6 個碳原子且取決於鏈的長度有 1、2 或 3 個雙鍵之烴基，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(=烯丙基)、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、5-己烯基或 1,3-戊二烯基。雙鍵可能有 E 或 Z 定向。該雙鍵可以都是內部或末端。

(C₂-C₆)-炔基是其碳鏈是直鏈或支鏈且含有 2 至 6 個碳原子且取決於鏈的長度有 1 或 2 個參鍵之烴基，例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基(=炔丙基)或 2-丁炔基。該參鍵可以都是內部或末端。

鹵基係指氟、氯、溴或碘。

(C₃-C₈)環烷基是含有 3、4、5、6、7 或 8 個環碳原子之環狀烷基，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環辛基，其也可以經取代及/或含有 1 或 2 個雙鍵(不飽和的環

(C₆-C₁₀)芳基係指芳族環或環系統其含有稠合或連接的兩個芳族環，例如苯基、萘基、聯苯基、四氫萘基、α-或β-萘滿基、茛滿基或茛滿-1-酮基。較佳的(C₆-C₁₀)芳基是苯基。

10

15

𠵿二唑基、1,2,3-𠵿二唑基、1,2,4-𠵿二唑基、1,2,5-𠵿二唑
 基、1,3,4-𠵿二唑基、𠵿唑啉基、𠵿唑基、𠵿唑啉基、嘧啶
 基、菲啉基、菲繞啉基、菲吡基、吩噻吡基、吩𠵿噻基、
 吩𠵿吡基、酞吡基、六氫吡吡基、六氫吡啉基、脯胺醯胺
 基、喋啉基、嘌呤基、吡喃基、吡吡基、吡唑啉基、吡唑
 啉基、吡唑基、嗒吡基、吡啉酮基、吡啉並𠵿唑基、吡啉
 並咪唑基、吡啉並噻唑基、吡啉基(pyridinyl)、吡啉基
 (pyridyl)、嘧啶基、吡咯啉基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡
 咯基、四氫呋喃基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、6H-1,2,5-
 噻吡基、噻唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-
 噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻噁基、三唑基、四唑基及咕
 𠵿基。吡啉基代表 2-、3-及 4-吡啉基。噻噁基代表 2-及 3-
 噻噁基。呋喃基代表 2-及 3-呋喃基。也包括這些化合物之
 N-氧化物，例如 1-氧基-2-、3-或 4-吡啉基。在(C₅-C₁₀)雜環
 基中的取代可以出現在自由碳原子或氮原子上。

(C₅-C₁₀)雜環基之較佳實例是吡吡基、吡啉基、嘧啶基、
 吡唑基、嗎福啉基、吡咯啉基、六氫吡吡基、六氫吡啉基、
 噻噁基、苯並呋喃基、喹啉基、四唑基及三唑基。

(C₆-C₁₀)芳基及(C₅-C₁₀)雜環基可以是未經取代，或如果
 沒有另外說明，可經獨立地選自鹵基、OH、NO₂、N₃、CN、
 C(O)-(C₁-C₆)烷基、C(O)-(C₆-C₁₀)芳基、COOH、COO(C₁-C₆)
 烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆)烷基、CON[(C₁-C₆)烷基]₂、
 (C₃-C₈)環烷基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)伸烷基-OH、(C₁-C₆)
 伸烷基-NH₂、(C₁-C₆)伸烷基-NH(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)伸烷基

$-N[(C_1-C_6)\text{烷基}]_2$ 、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 $O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $O-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基、 PO_3H_2 、 SO_3H 、 SO_2-NH_2 、 $SO_2NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $SO_2N[(C_1-C_6)\text{烷基}]_2$ 、 $S-(C_1-C_6)$ 烷基、 $SO-(C_1-C_6)$ 烷基、 $SO_2-(C_1-C_6)$ 烷基、 $SO_2-N=CH-N[(C_1-C_6)\text{烷基}]_2$ 、 $C(NH)(NH_2)$ 、 NH_2 、 $NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 $N[(C_1-C_6)\text{烷基}]_2$ 、 $NH-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基、 $NH-C(O)O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $NH-SO_2-(C_1-C_6)$ 烷基、 $NH-SO_2-(C_6-C_{10})$ 芳基、 $NH-SO_2-(C_5-C_{10})$ 雜環基、 $N(C_1-C_6)\text{烷基}-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基、 $N(C_1-C_6)\text{烷基}-C(O)O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $N(C_1-C_6)\text{烷基}-C(O)-NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_1-C_6) 伸烷基- (C_6-C_{10}) 芳基、 $O-(C_6-C_{10})$ 芳基、 $O-(C_1-C_6)$ 伸烷基- (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_5-C_{10}) 雜環基、 (C_1-C_6) 伸烷基- (C_5-C_{10}) 雜環基或 $O-(C_1-C_6)$ 伸烷基- (C_5-C_{10}) 雜環基之合適基取代一或多次，較宜一至三次；或其中 (C_6-C_{10}) 芳基是經 $O-(C_1-C_4)$ 伸烷基-O基鄰接取代因而與連接氧原子之碳原子一起形成5-8員環。 (C_6-C_{10}) 芳基及 (C_5-C_{10}) 雜環基之芳基或雜環基取代基可以不經含芳基或雜環基的基團再取代。

(C_6-C_{10}) 芳基的較佳取代基是 (C_1-C_4) 烷基、 $O-(C_1-C_4)$ 烷基、 O -苯基、苯基、 $C(O)O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)OH$ 、 $C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、鹵基、 NO_2 、 SO_2NH_2 、 CN 、 $SO_2-(C_1-C_4)$ 烷基、 $SO_2-N=CH-N[(C_1-C_6)\text{烷基}]_2$ 、 $NH-SO_2-(C_1-C_4)$ 烷基、 NH_2 、 $NH-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、 (C_3-C_8) 環烷基、 (C_1-C_4) 烷基-OH、 $C(O)N[(C_1-C_4)\text{烷基}]_2$ 、 $C(O)NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)NH_2$ 、 $N[(C_1-C_4)\text{烷基}]_2$ 、 (C_1-C_4) 伸烷基- (C_6-C_{10}) 芳基，其中 (C_6-C_{10})

芳基可經(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)伸烷基-O-(C₁-C₆)烷基、
 (C₆-C₁₀)芳基、O-(C₁-C₆)烷基-(C₆-C₁₀)芳基取代一至三次，
 較宜一次，或可經 O-(C₁-C₄)伸烷基-O 基鄰接取代因而與連
 接氧原子之碳原子一起形成 5-8 員環。(C₆-C₁₀)芳基的更佳
 取代基是鹵基、CN、苯基、O-苯基、NH-C(O)-(C₁-C₄)烷基
 尤其是 NH-C(O)-CH₃、C(O)-(C₁-C₄)烷基尤其是 C(O)-CH₃、
 C(O)-O(C₁-C₄)烷基尤其是 C(O)-OCH₃、(C₁-C₄)烷基尤其是
 CH₃ 或 CF₃、O-(C₁-C₄)烷基尤其是 O-CH₃、SO₂-NH₂、
 SO₂-(C₁-C₄) 烷基 尤其是 SO₂-CH₃ 或 SO₂-CF₃、或
 SO₂-N=CH-N[(C₁-C₄)烷基]₂ 尤其是 SO₂-N=CH-N[(CH₃)]₂。

在單取代的苯基中，取代基可以位在 2-位置、3-位置
 或 4-位置，較宜是 3-位置及 4-位置。如果苯基帶有兩個取
 代基，其可以位在 2,3-位置、2,4-位置、2,5-位置、2,6-位置、
 3,4-位置或 3,5-位置。在苯基帶有三個取代基中，取代基可
 以位在 2,3,4-位置、2,3,5-位置、2,3,6-位置、2,4,5-位置、2,4,6-
 位置或 3,4,5-位置。

關於苯基之上述說明對應地適用於從苯基衍生的二價
 基團，也就是伸苯基其可以是未經取代或經取代之 1,2-伸苯
 基、1,3-伸苯基或 1,4-伸苯基。上述說明也對應地適用於在
 芳基伸烷基中的芳基次基團。也可以是未經取代或在芳基
 次基團以及在伸烷基次基團經取代的芳基伸烷基之實例是
 苄基、1-苯基伸乙基、2-苯基伸乙基、3-苯基伸丙基、4-苯
 基伸丁基、1-甲基-3-苯基-伸丙基。

(C₅-C₁₀)雜環基之較佳取代基是(C₁-C₄)烷基、O-(C₁-C₄)

烷基、(C₁-C₄)伸烷基-苯基、鹵基、(C₁-C₄)伸烷基-O-(C₁-C₄)
 烷基、(C₅-C₁₀)雜環基、(C₁-C₄)伸烷基-N[(C₁-C₄)烷基]₂ 或
 (C₆-C₁₀)芳基，其中(C₆-C₁₀)芳基可經鹵基、(C₁-C₄)烷基、
 O(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)伸烷基-O-(C₁-C₆)烷基、O-(C₁-C₆)烷
 基-(C₆-C₁₀)芳基再取代，或可經 O-(C₁-C₄)伸烷基-O 基鄰接
 取代因而與連接氧原子之碳原子一起形成 5-8 員環。(C₅-C₁₀)
 雜環基之更佳取代基是(C₁-C₄)烷基、O(C₁-C₄)烷基、鹵基或
 苯基，其中苯基可經(C₁-C₄)烷基或 O(C₁-C₄)烷基再取代一
 至三次，較宜一次。

(C₆-C₁₀)芳基及(C₅-C₁₀)雜環基之一般及較佳取代基可
 以與上述 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、n、m 及 L 之
 一般及較佳的定義結合。

本發明因此也關於式(I)化合物及/或其藥學上可接受的
 的鹽及/或其前藥作為藥劑(或藥物)使用、式(I)化合物及/
 或其藥學上可接受的鹽及/或其前藥生產藥劑用於治療及/
 或預防與 ρ -激酶相關的疾病及/或 ρ -激酶居間影響的肌球
 蛋白輕鏈磷酸酶之磷酸化作用之用途，也就是治療及/或預
 防高血壓、肺動脈高血壓、眼內高壓、腎病變、及青光眼、
 末梢循環障礙、末梢動脈閉合症(PAOD)、冠狀動脈心臟病、
 心絞痛、心臟肥大、心臟衰竭、缺血症、缺血性器官衰竭(末
 端器官傷害)、纖維肺、纖維肝、肝臟衰竭、包括高血壓誘
 發及非高血壓誘發的腎病變及糖尿病性腎病變、腎衰竭、
 纖維腎、腎小球硬化症、器官肥大、氣喘、慢性阻塞性肺
 病(COPD)、成人呼吸窘迫徵候群、血栓形成障礙、中風、

大腦血管痙攣、大腦缺血、疼痛例如神經痛、神經元退化、
脊髓傷害、阿茲海默氏症、早產、勃起功能障礙、內分泌
功能障礙、動脈硬化症、前列腺肥大、糖尿病及糖尿病的
併發症、代謝徵候群、血管再狹窄症、動脈粥樣硬化症、
5 發炎、自發免疫症、AIDS、骨病例如骨質疏鬆症、消化道
的細菌感染、敗血症、癌症發生及進展例如乳房、結腸、
前列腺、卵巢、腦及肺的癌症及其轉移。

本發明還關於醫藥製劑(或醫藥組成物)其含有效量至
少一種式(I)化合物及/或其藥學上可接受的鹽及藥學上可接
10 受的載劑，也就是一或多種藥學上可接受的載體物質(或媒
劑)及/或添加劑(或賦形劑)。

該藥劑可以口服投藥，例如在丸劑、片劑、上漆片劑、
包衣片劑、粒劑、硬及軟質明膠膠囊劑、溶液、漿劑、乳
液、懸浮液或氣溶膠混合物之形式。但是也可例如在栓劑
15 之形式經由直腸投藥，或在注射溶液或輸注溶液、微膠囊、
植入物或桿劑之形式不經腸道例如靜脈內、肌肉內或皮下
投藥，或例如在軟膏、溶液或酊劑之形式經由皮膚或局部
進行投藥，或在其他方式例如在氣溶膠或噴鼻劑之形式投
藥。

根據本發明之醫藥製劑是在本身已知且為從事此項技
藝者熟悉的方式下製備，除了式(I)化合物及/或其藥學上可
20 接受的鹽及/或其前藥之外，使用藥學上可接受的惰性無機
及/或有機載體物質及/或添加劑。對於丸劑、片劑、包衣片
劑及硬質明膠膠囊劑之生產，可以使用例如乳糖、玉米澱

粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽類等。用於軟質明膠膠囊劑及栓劑之載體物質是例如脂肪、蠟、半固體及液體多元膠、天然或硬化的油等。用於生產溶液例如注射溶液或之乳液或漿劑合適載體物質是例如水、鹽水、醇、甘油、多元醇、蔗糖、反轉糖、葡萄糖、蔬菜油等。用於微膠囊劑、植入物或桿劑的合適載體物質是例如乙醇酸與乳酸之共聚物。醫藥製劑通常含有約 0.5 至約 90 重量%的式(I)或(I')化合物及/或其藥學上可接受的鹽及/或其前藥。式(I)或(I')化合物及/或其藥學上可接受的鹽及/或其前藥在醫藥製劑中的活性成份之量通常是從約 0.5 至約 1000 毫克，較宜從約 1 至約 500 毫克。

除了式(I)化合物及/或其藥學上可接受的鹽之活性成份以及載體物質之外，該醫藥製劑可以含有一或多種添加劑，例如填充劑、分解劑、黏著劑、潤滑劑、溼化劑、安定劑、乳化劑、防腐劑、甜化劑、染劑、調味劑、芳香劑、稠化劑、稀釋劑、緩衝物質、溶劑、溶解劑、用於達到儲積效應之試劑、用於改變等滲壓力的鹽類、包衣劑或抗氧化劑。其也可以含有二或多種式(I)化合物及/或其藥學上可接受的鹽。在醫藥製劑含有二或多種式(I)化合物及/或其藥學上可接受的鹽之情形中，個別化合物之選擇可以針對醫藥製劑之特定整體藥理情形。例如，具有較短作用期間的高效化合物可以結合較低效應的長效性化合物。關於在式(I)化合物中取代基選擇所容許的彈性，使得可以大幅控制化合物之整體生物及生理-化學性質且據此容許選擇此所要

的化合物。而且，除了至少一種式(I)化合物及/或其藥學上可接受的鹽之外，該醫藥製劑也可以含有一或多種其他醫療或預防性的活性成份。

當使用式(I)化合物時，劑量可以在大範圍內變化，慣用且為醫生所熟知，是在各獨立的情形下合適個別的病情。其取決於例如使用的特定化合物、被治療的疾病之本質及嚴重度、投藥之模式及時刻表、或是否治療急性或慢性的病情或是否進行預防。合適的劑量可以使用熟知於醫學技藝之臨床趨近法建立。通常，在體重約 75 公斤的成人達到所要的結果知每日劑量是從約 0.01 至約 100 毫克/公斤，較宜從約 0.1 至約 50 毫克/公斤，特別是從約 0.1 至約 10 毫克/公斤，(在各情形下在每公斤體重之毫克數)。每日劑量可以分成數份，特別是在投藥相對大量之情形，例如 2、3 或 4 份投藥。照例，取決於個別的行為，可能需要向上或向下偏離所述的每日劑量。

而且，式(I)化合物可以作為合成中間物使用供製備其他化合物，特別是其他藥學活性成份，其可以從式 I 化合物獲得，例如經由引入取代基或修改官能基。

通常，可能仍然存在得自偶合反應的產物中的保護基可隨後經由標準步驟移除。例如，第三丁基保護基，特別是胺基的保護形式之第三丁氧羰基，可以經由用三氟醋酸處理而去除保護也就是轉化成胺基。已經解釋過，偶合反應後，官能基也可以從合適的前驅基產生。此外，隨後可以經由已知的方法轉化成式(I)化合物之藥學上可接受的鹽

或前驅藥。

通常，處理含有式(I)最終化合物或中間物的反應混合物，且如果需要時，隨後經由從事此項技藝者已知的慣用方法將產物純化。例如，合成的化合物可以使用熟知的方法例如結晶法、層析法或逆相、-高效能液體層析法(RP-HPLC)或以例如化合物的大小、電荷或疏水性為基準的其他分離方法純化。類似地，熟知的方法例如胺基酸序列分析、NMR、IR 及質譜法(MS)可以用於鑑定本發明化合物。

據此，下面的實例是本發明之一部份且是打算用於說明而不是要限制本發明。

不會實質上影響本發明不同具體實施例的活性之修改，當然包括在本文揭示的本發明之範圍內。

方法 A：

固定相： Col YMC Jsphere 33x2
梯度： ACN+0.05% TFA: H₂O+0.05% TFA
5:95 (0 分鐘)至 95:5 (3.4 分鐘)至 95:5 (4.4 分鐘)
流速 1 毫升/分鐘

方法 B：

固定相： Col YMC Jsphere 33x2
梯度： ACN+0.05% TFA: 水+0.05% TFA
5:95 (0 分鐘)至 95:5 (2.5 分鐘)至 95:5 (3.0 分鐘)
流速 1 毫升/分鐘

方法 C：

固定相： Col YMC Jsphere ODS H80 20x2

梯度： ACN: 水+0.05% TFA
4.96 (0 分鐘)至 95:5 (2.0 分鐘)至 95:5 (2.4 分鐘)

流速 1 毫升/分鐘

方法 D：

固定相： Col YMC Jsphere 33x2.1

梯度： 梯度 ACN+0.08% FA: 水+0.05% FA (甲酸)
5:95 (0 分鐘)至 95:5 (2.5 分鐘)至 95:5 (3 分鐘)

流速 1.3 毫升/分鐘

5

方法 E：

固定相： Col YMC Jsphere 33x2

梯度： ACN+0.05% TFA: 水+0.05% TFA
5:95 (0 分鐘)至 95:5 (2.5 分鐘)至 95:5 (3.2 分鐘)

流速 1.3 毫升/分鐘

方法 F：

固定相： Col YMC-Pack Pro C18 RS 33x2.1

梯度： 梯度 ACN+0.1% FA: 水+0.1% FA (甲酸)
5:95 (0 分鐘)至 95:5 (2.5 分鐘)至 95:5 (3 分鐘)

流速 1.3 毫升/分鐘

方法 G：

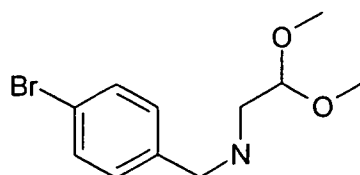
固定相： Waters Xbridge 4

梯度： 梯度水+0.1% FA:ACN+0.08% FA (甲酸)
97:3 (0 分鐘)至 40:60 (3.5 分鐘)至 2:98(5 分鐘)

流速 1.3 毫升/分鐘

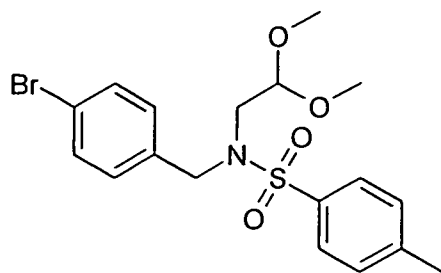
【實施方式】

(4-溴-苄基)-(2,2-二甲氧基-乙基)-胺(1)



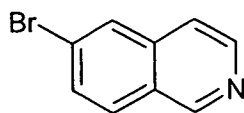
將 50 克(270.2 毫莫耳)的 4-溴苯甲醛溶解在 200 毫升甲
 苯中並加入 28.4 克(270.2 毫莫耳)的胺基乙醛二甲基乙縮
 醛。加入 5.1 克(27.0 毫莫耳)的對甲苯磺酸單水合物後，將
 反應混合物在 Dean Stark 裝置內在迴流下加熱。經 4 小時
 後，使反應冷卻至室溫並用飽和的 NaHCO_3 溶液(2x)及 H_2O
 清洗。將合併的水層用甲苯萃取並將合併的有機層經由
 MgSO_4 乾燥並蒸乾。將殘留物溶解在 200 毫升乙醇中並在
 少量下加入 5.11 克(135.1 毫莫耳)的硼氫化鈉。在室溫攪拌
 2 小時並放置過夜，加入 5.0 毫升醋酸並在真空將溶劑移
 除。將殘留物溶解在二氯甲烷中並用 H_2O 清洗兩次。經由
 MgSO_4 乾燥並蒸發，得到 60.5 克的標題化合物，其不再純
 化而使用。 $R_t=0.80$ 分鐘(方法 C)。偵測的質量：274.1/276.1
 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

N-(4-溴-苄基)-N-(2,2-二甲氧基-乙基)-4-甲基-苯-磺醯胺(2)



將 60.5 克的(2,2-二甲氧基-乙基)-(4-氟-苄基)-胺(1，粗產物)溶解在 270 毫升二氯甲烷/吡啶(8:1)中。在 0°C 加入 76.0 克(386.4 毫莫耳)的對甲苯磺醯氯在 100 毫升二氯甲烷中的溶液並將溶液在室溫下攪拌。經 3 小時後，將反應用 2N HCl 及飽和的 NaHCO₃ 溶液清洗兩次。將有機層用 MgSO₄ 乾燥並蒸發。最後矽膠層析(庚烷/醋酸乙酯 4:1)後得到 59.9 克的標題化合物。R_t=1.82 分鐘(方法 C)。偵測的質量：396.1/398.1 (M-OMe⁻)。

6-溴-異喹啉(3)

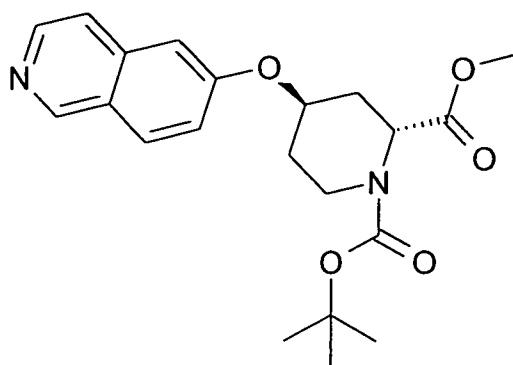


在 95.2 克(699.5 毫莫耳)的 AlCl₃ 於 400 毫升二氯甲烷的機械攪拌懸浮液中加入 59.9 克(139.8 毫莫耳)的 N-(4-溴-苄基)-N-(2,2-二甲氧基-乙基)-4-甲基-苯-磺醯胺(2)於 400 毫升二氯甲烷的溶液並將反應在室溫攪拌 4 小時。放置過夜後，將反應混合物倒在冰上，將有機層分離並將水層用二氯甲烷萃取兩次。將合併的二氯甲烷溶液用 1N NaOH (2x)

及飽和的 NaHCO_3 溶液(2x)清洗。用 MgSO_4 乾燥並將溶劑蒸發後，將粗產物經由矽膠層析法(庚烷/醋酸乙酯 1:1)純化後得到 17.5 克的標題化合物。 $R_f=0.68$ 分鐘(方法 C)。偵測的質量：208.1/210.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

5

(2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-1,2-二羧酸 1-第三丁酯 2-甲酯(4)



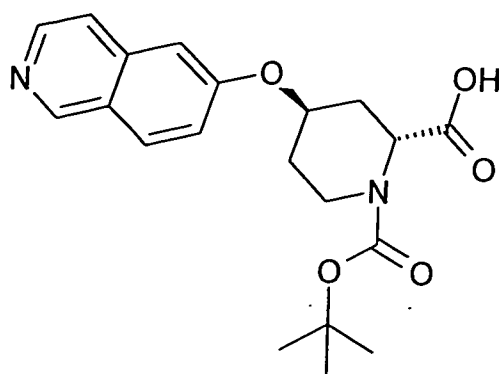
10

15

20

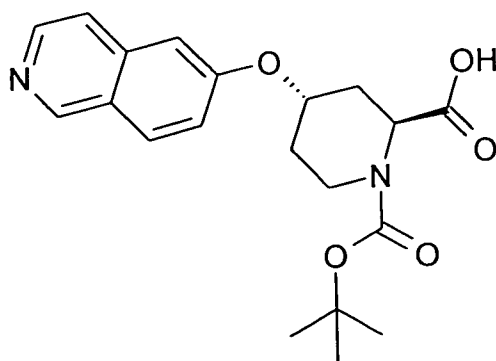
將 145 毫克的 6-羥基異喹啉及 311 毫克的(2R,4S)-4-羥基-六氫吡啶-1,2-二羧酸 1-第三丁酯 2-甲酯及 341 毫克的三苯基磷懸浮在 3.5 毫升 THF 中並加入 171 毫克的 DIPEA。在 0°C 緩慢加入 261 毫克的 DEAD 並使混合物溫熱至室溫並攪拌直到沒有偵測的產物增加。蒸發後將混合物在矽膠上進行層析(50 至 80%在庚烷中的醋酸乙酯)，得到(2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-1,2-二羧酸 1-第三丁酯 2-甲酯之無色油。

(2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-1,2-二羧酸 1-第三丁酯(5)



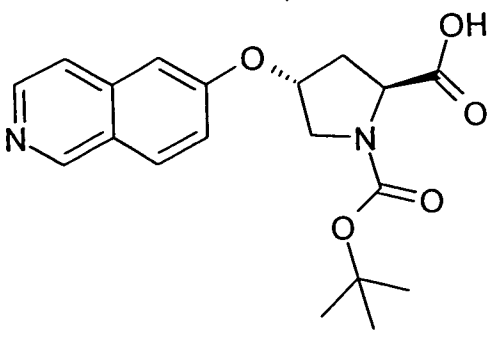
將 6.9 克的粗(2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-1,2-二羧酸 1-第三丁酯 2-甲酯(4)在 100 毫升甲醇中用 10 毫升 2N NaOH 處理並攪拌過夜。蒸發後將混合物進行製備級 HPLC。冷凍乾燥後得到(2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-1,2-二羧酸 1-第三丁酯之三氟醋酸鹽之白色固體。

(2S,4S)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-1,2-二羧酸 1-第三丁酯(6)



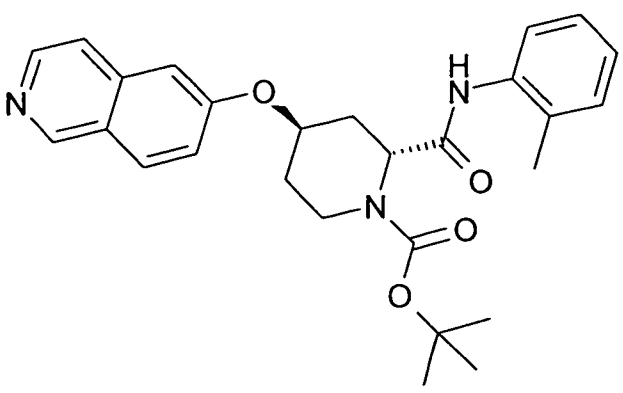
使用用於合成(5)所敘述之類似方法，從 6-羥基異喹啉及(2S,4R)-4-羥基-六氫吡啶-1,2-二羧酸 1-第三丁酯 2-甲酯開始，可以得到(2S,4S)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-1,2-二羧酸 1-第三丁酯之三氟醋酸鹽。

(2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三丁酯(7)



從 6-羥基異喹啉及(2R,4S)-4-羥基-吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三丁酯 2-甲酯開始，可以得到(2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三丁酯之三氟醋酸鹽。

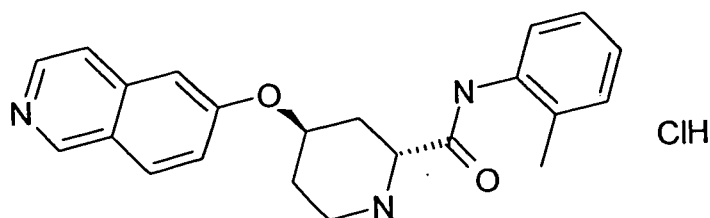
(2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-2-鄰-甲基苯基氨基甲酰基-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(8)



將 28 毫克的 2-甲基苯胺及 98 毫克的(2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-1,2-二羧酸 1-第三丁酯(5)溶解在 0.5 毫升 DMF 中。加入 32 毫克的 HOBt 及 88.0 微升的 N-甲基嗎福啉，隨後加入在 2 毫升二氯甲烷中的 44 毫克 EDC (自由態鹼)。攪拌過夜後將全部揮發物移除並將混合物進行製

備級 HPLC。冷凍乾燥後得到(2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-2-鄰-甲基胺基甲鹽基-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯之三氟醋酸鹽。

5 (2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-2-羧酸鄰-甲基鹽胺(9)



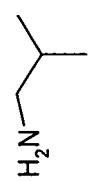
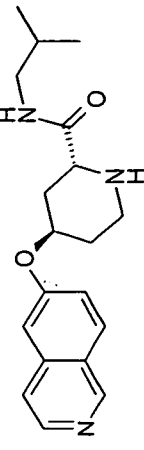
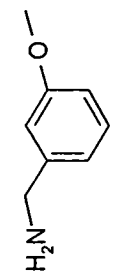
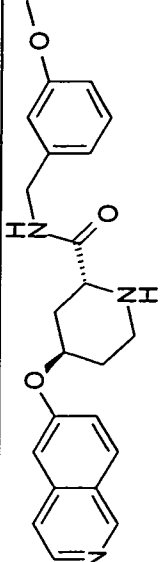
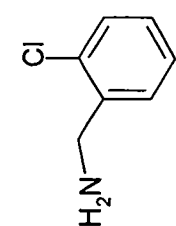
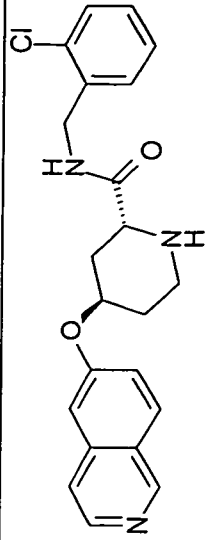
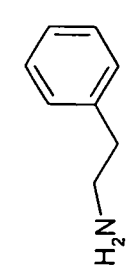
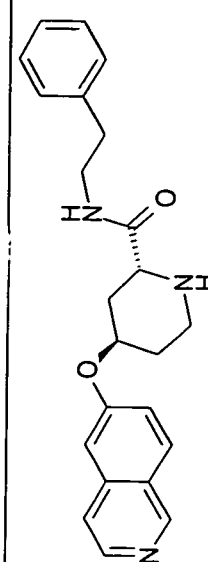
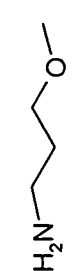
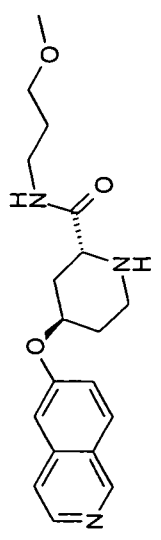
10

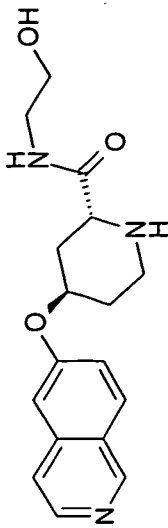
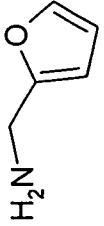
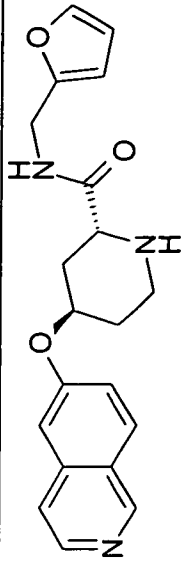
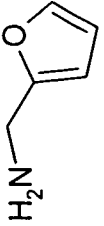
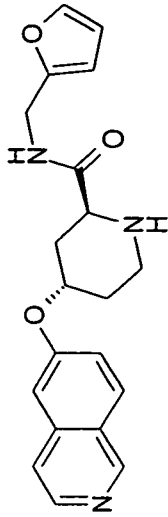
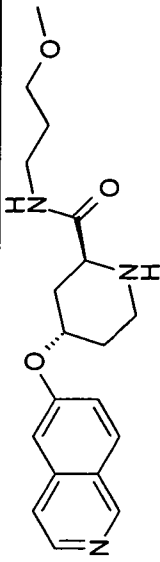
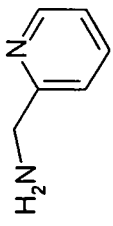
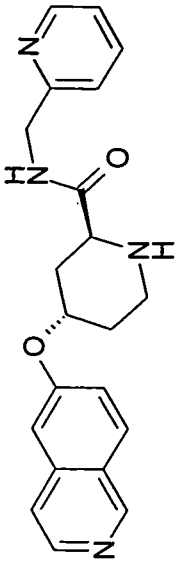
將(2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-2-鄰-甲基胺基甲鹽基-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(8)溶解在二噁烷中的 4N HCl 並在室溫攪拌 2 小時。蒸發後得到(2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-2-羧酸鄰-甲基鹽胺之鹽酸鹽。 $R_t=0.77$ 分鐘(方法 B)。偵測的質量： $362.2 (M+H^+)$ 。

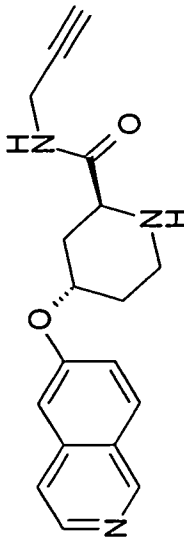
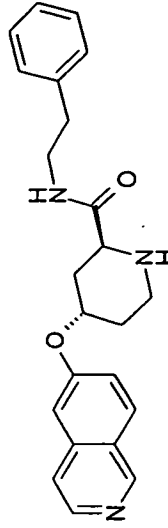
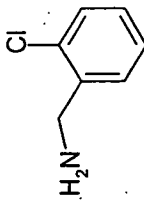
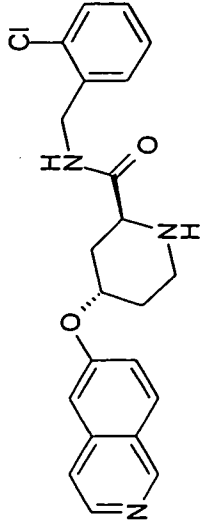
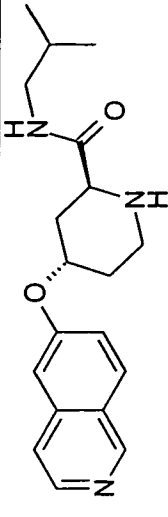
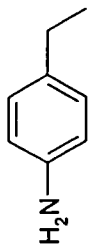
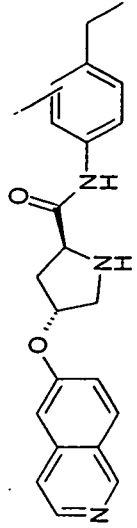
15

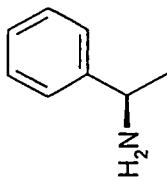
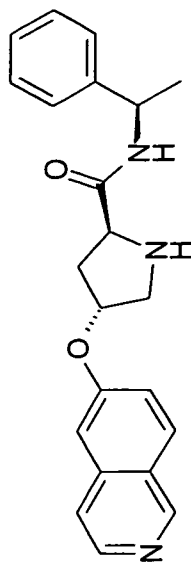
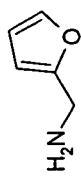
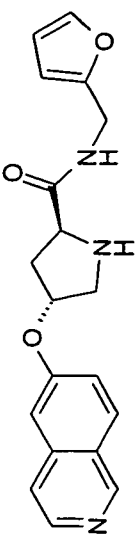
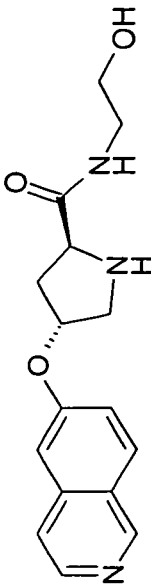
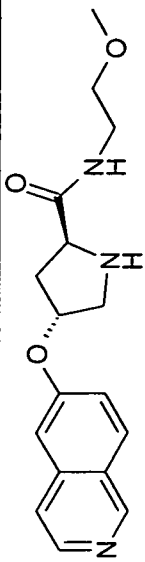
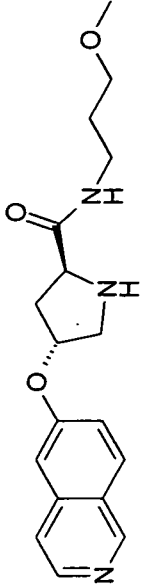
在下面表中所揭示的化合物是分別根據用於化合物 8 及 9 所敘述的類似方式獲得。全部化合物是使用方法 A 測量(表 1)。

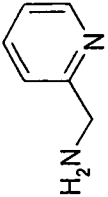
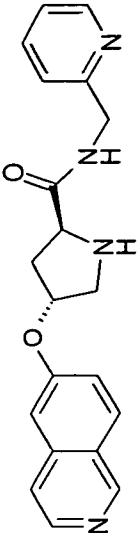
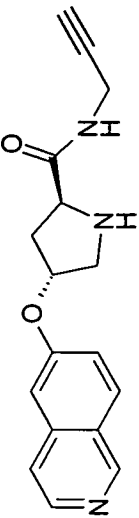
表1

化合物 編號	化 學 名	胺	產 物	R _t [分鐘]	質量 [M+H ⁺]
10	(2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)- 六氫吡啶-2-羧酸異丁基-醯胺			0.74	328.2
11	(2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)- 六氫吡啶-2-羧酸3-甲氧基-苄基 醯胺			0.79	392.2
12	(2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)- 六氫吡啶-2-羧酸2-氯-苄基醯胺			0.87	396.2
13	(2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)- 六氫吡啶-2-羧酸苯乙基-醯胺			0.84	376.2
14	(2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)- 六氫吡啶-2-羧酸(3-甲氧基-丙 基)-醯胺			0.48	344.3

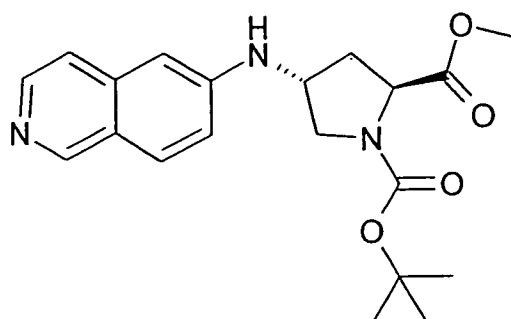
化合物 編號	化 學 名	胺	產 物	R _t [分鐘]	質量 [M+H ⁺]
15	(2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)- 六氫吡啶-2-羧酸(2-羥基-乙基)- 鹽胺			0.16	316.3
16	(2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)- 六氫吡啶-2-羧酸(呋喃-2-基甲 基)鹽胺			0.64	352.3
17	(2S,4S)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六 氫吡啶-2-羧酸(呋喃-2-基甲 基)鹽胺			0.57	352.2
18	(2S,4S)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六 氫吡啶-2-羧酸(3-甲氧基-丙基)- 鹽胺			0.49	344.3
19	(2S,4S)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六 氫吡啶-2-羧酸(吡啶-2-基甲 基)鹽胺			0.42	363.2

化合物 編號	化 學 名	胺	產 物	R _t [分鐘]	質量 [M+H] ⁺
20	(2S,4S)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六 氫吡啶-2-羧酸丙-2-炔基醯胺			0.42	310.2
21	(2S,4S)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六 氫吡啶-2-羧酸苄基-醯胺			0.84	376.3
22	(2S,4S)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六 氫吡啶-2-羧酸2-氯-苄基-醯胺			0.87	396.2
23	(2S,4S)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六 氫吡啶-2-羧酸異丁基-醯胺			0.74	328.3
24	(2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡 咯啶-2-羧酸(4-乙基-苯基)-醯胺			1.01	362.2

化合物 編號	化 學 名	胺	產 物	R _t [分鐘]	質量 [M+H ⁺]
25	(2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡 咯啉-2-羧酸((R)-1-苯基-乙基)- 鹽胺			0.81	362.2
26	(2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡 咯啉-2-羧酸(呋喃-2-基甲基)-鹽 胺			0.58	338.2
27	(2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡 咯啉-2-羧酸(2-羥基-乙基)-鹽胺			0.17	302.2
28	(2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡 咯啉-2-羧酸(2-甲氧基-乙基)-鹽 胺			0.39	316.2
29	(2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡 咯啉-2-羧酸(3-甲氧基-丙基)-鹽 胺			0.44	330.2

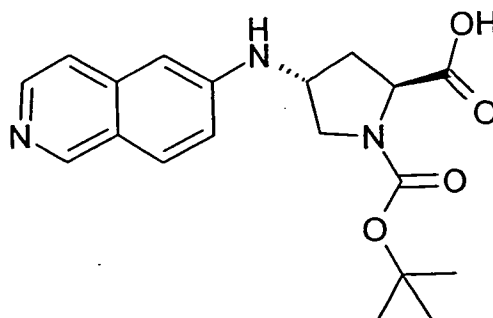
化合物 編號	化 學 名	胺	產 物	R _t [分鐘]	質量 [M+H ⁺]
30	(2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡 咯啉-2-羧酸(吡啶-2-基 甲 基)-鹽 胺			0.21	349.2
31	(2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡 咯啉-2-羧酸丙-2-炔基鹽胺			0.40	296.2

(2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三丁酯 2-甲酯(32)



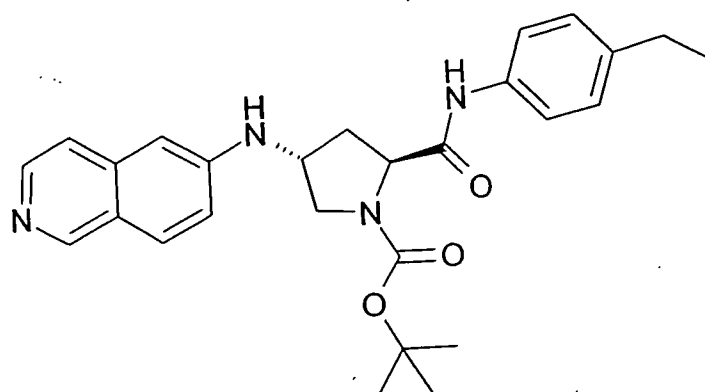
將 124 毫克的 6-溴異喹啉(3)、488 毫克的碳酸鉀及 202 毫克的(2S,4R)-4-胺基-吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三丁酯 2-甲酯鹽酸鹽溶解在 6 毫升 DMF 中並脫氣。加入 46 毫克的醋酸鉀及 132 毫克的 Xanthphos 並將混合物在 100°C 攪拌 5 小時。冷卻至室溫後將混合物過濾，蒸發並將殘留物在矽膠上經由層析法(50%在庚烷中的醋酸乙酯至 100%醋酸乙酯)純化。得到(2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三丁酯 2-甲酯之無色油。

(2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三丁酯(33)



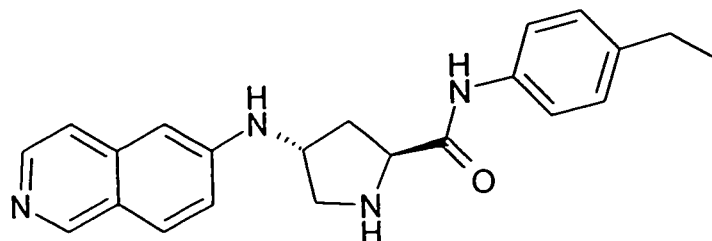
將 1.4 克的(2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三丁酯 2-甲酯(32)溶解在 15 毫升甲醇中並在室溫用 3.4 毫升的 2N NaOH 處理直到完成皂化。蒸發後將殘留物進行製備級 HPLC 並冷凍乾燥後得到(2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三丁酯之三氟醋酸鹽。

(2S,4R)-2-(4-乙基-苯基胺基甲醯基)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸 1-第三丁酯(34)



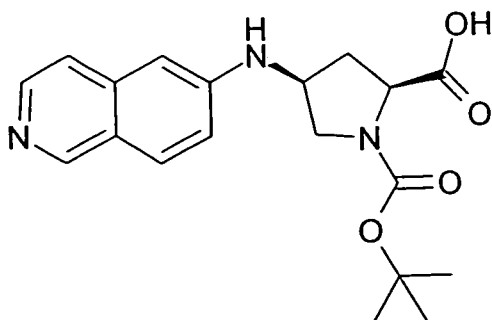
將 94 毫克的(2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三丁酯(33)及 32 毫克的 4-乙基苯胺溶解在 0.5 毫升 DMF 並加入 33 毫克 HOAT 在 0.5 毫升 DMF 中的溶液及 100 μ l DIPEA，隨後加入在 2 毫升二氯甲烷中的 112 毫克 PyBroP。攪拌過夜後將全部的揮發物蒸發並將混合物經由製備級 HPLC 純化，得到(2S,4R)-2-(4-乙基-苯基胺基甲醯基)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸 1-第三丁酯之三氟醋酸鹽。

(2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡咯啉-2-羧酸(4-乙基-苯基)-
 醯胺(35)



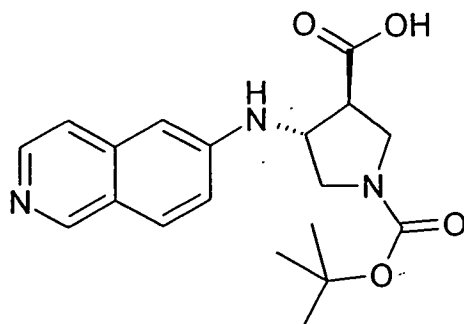
將(2S,4R)-2-(4-乙基-苯基胺基甲醯基)-4-(異喹啉-6-基
 氧基)-吡咯啉-1-羧酸 1-第三丁酯三氟醋酸鹽溶解在二噁烷
 中的 4N HCl 並在室溫攪拌 2 小時。蒸發後得到(2S,4R)-4-(異
 喹啉-6-基氧基)-吡咯啉-2-羧酸(4-乙基-苯基)-醯胺之鹽酸
 鹽。R_t=1.05 分鐘(方法 A)。偵測的質量：361.2 (M+H⁺)。

(2S,4S)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三丁
 酯(36)



類似於(33)之至製備，從 6-溴異喹啉(3)及(2S,4S)-4-胺
 基-吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三丁酯 2-甲酯鹽酸鹽製備
 (2S,4S)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三丁
 酯之鹽酸鹽。

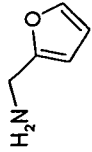
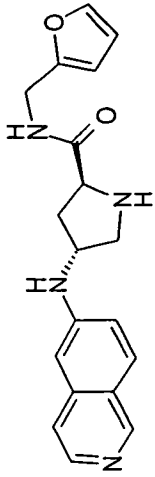
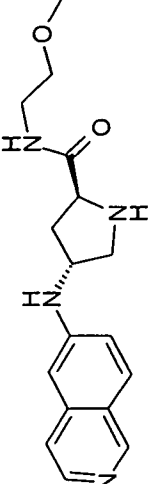
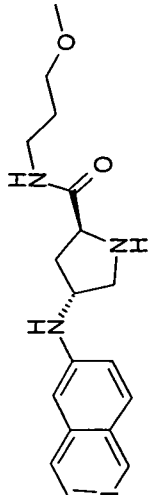
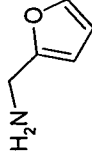
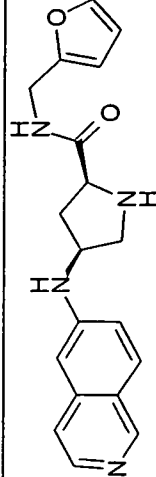
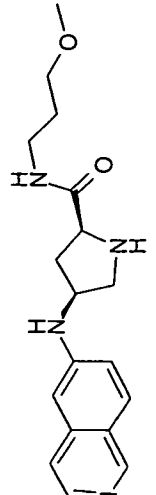
(3S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡咯啉-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 (37)

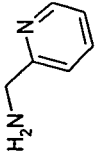
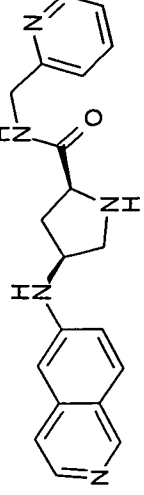
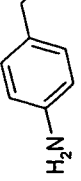
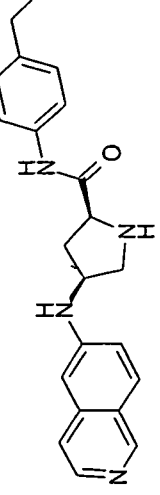
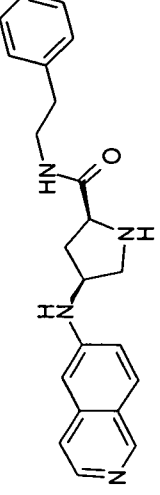
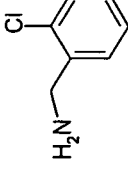
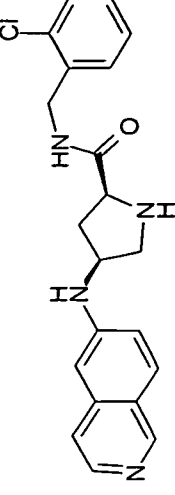
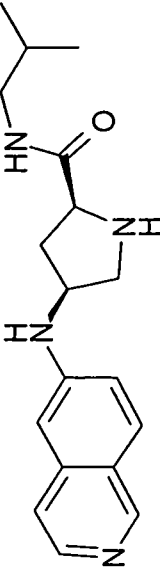


類似於(33)之至製備，從 6-溴異喹啉(3)及(3S,4R)-4-胺基-吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯製備(3S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡咯啉-1,3-二羧酸 1-第三丁酯之三氟醋酸鹽。

在下面表 2 中所揭示的化合物是根據用於化合物 34 及 35 所敘述的類似方式獲得。全部化合物是使用方法 A 測量。

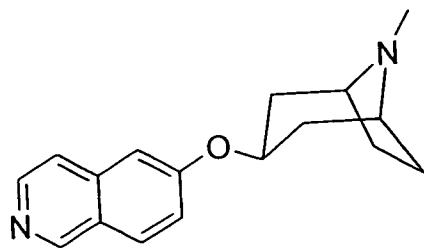
表 2

化合物 編號	化 學 名	胺	產 物	R _t [分鐘]	質量 [M+H ⁺]
38	(2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)- 吡咯啉-2-羧酸(呋喃-2-基甲基)-鹽胺			0.67	337.2
39	(2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)- 吡咯啉-2-羧酸(2-甲氧基-乙基)-鹽胺			0.46	315.2
40	(2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)- 吡咯啉-2-羧酸(3-甲氧基-丙基)-鹽胺			0.60	329.3
41	(2S,4S)-4-(異喹啉-6-基氧基)- 吡咯啉-2-羧酸(呋喃-2-基甲基)-鹽胺			0.60	337.2
42	(2S,4S)-4-(異喹啉-6-基氧基)- 吡咯啉-2-羧酸(3-甲氧基-丙基)-鹽胺			0.55	329.2

化合物 編號	化 學 名	胺	產 物	R _t [分鐘]	質量 [M+H ⁺]
43	(2S,4S)-4-(異喹啉-6-基氧基)- 吡咯啉-2-羧酸(吡啶-2-基甲基)-醯胺			0.16	348.2
44	(2S,4S)-4-(異喹啉-6-基氧基)- 吡咯啉-2-羧酸(4-乙基-苯基)- 醯胺			0.96	361.3
45	(2S,4S)-4-(異喹啉-6-基氧基)- 吡咯啉-2-羧酸苯乙基-醯胺			0.82	361.3
46	(2S,4S)-4-(異喹啉-6-基氧基)- 吡咯啉-2-羧酸2-氯-苄基醯胺			0.84	381.2
47	(2S,4S)-4-(異喹啉-6-基氧基)- 吡咯啉-2-羧酸異丁基-醯胺			0.67	313.3

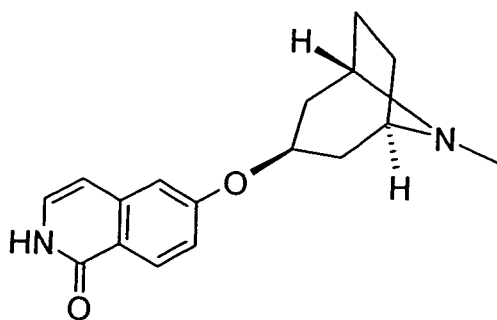
化合物 編號	化 學 名	胺	產 物	R _t [分鐘]	質量 [M+H ⁺]
48	(3S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)- 吡咯啉-3-羧酸3-甲氧基-苄基 鹽胺			0.83	377.2
49	(3S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)- 吡咯啉-3-羧酸(2-甲氧基-乙基)-鹽胺			0.68	315.1
50	(3S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)- 吡咯啉-3-羧酸鄰-甲基苯基鹽胺			0.86	347.1
51	(3S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)- 吡咯啉-3-羧酸異丁基-鹽胺			0.75	313.2

6-(8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基氧基)-異喹啉(52)



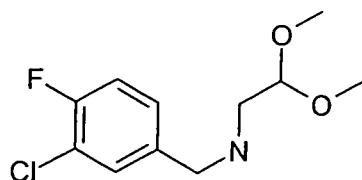
將625毫克的三苯基膦溶解在20毫升無水二氯甲烷中，加入0.095毫升的偶氮二羧酸二乙酯並將溶液搖動20分鐘。加入69微升的三乙胺、72.6毫克的6-羥基異喹啉及67.1毫克的托品並將混合物搖動過夜。將反應混合物過濾，將殘留物用二氯甲烷充分清洗並將合併的有機層用1N氫氧化鈉及水分別清洗兩次。將有機層乾燥，蒸乾並將粗物質經由HPLC純化。將產物溶解在2N HCl並冷凍乾燥後得到23毫克的6-(8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基氧基)-異喹啉(52)之鹽酸鹽。R_t=0.52分鐘(方法A)。偵測的質量：269.2 (M+H⁺)。

6-(8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮(53)



將8毫升無水二氯甲烷添加至814毫克(1.73毫莫耳)的結合聚苯乙烯之三苯基膦。在0°C加入234微升(1.48毫莫耳)的偶氮二羧酸二乙酯。加入200毫克(1.24毫莫耳)的6-羥基-2H-異喹啉酮(66)、210毫克(1.49毫莫耳)的托品及261微升的三乙胺並使反應混合物溫熱至室溫並攪拌過夜。再度加入279毫克的PS-三苯基膦、43毫克的托品、26微升的偶氮二羧酸二乙酯及2毫升的無水二氯甲烷並持續攪拌過夜。將固體過濾並用THF清洗。將混合物蒸發並經由快速層析法純化後得到158毫克的6-(8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮(53)。R_t=0.79分鐘(方法B)。偵測的質量：279.2 (M+H⁺)。

(3-氯-4-氟-苄基)-(2,2-二甲氧基-乙基)-胺(54)

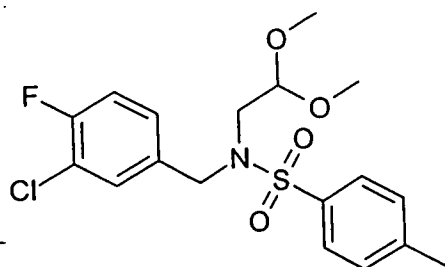


將100克(0.63莫耳)的3-氯-4-氟-苯甲醛溶解在300毫升甲苯中並在室溫加入66.3克(0.63莫耳)的胺基乙醛-二甲基乙縮醛。加入12.0克(0.06莫耳)的對甲苯磺酸單水合物後，將反應在Dean-Stark裝置內加熱3小時。然後使溶液冷卻至室溫並用飽和的NaHCO₃溶液及水清洗兩次。將水溶液用甲苯萃取。將合併的有機層經由MgSO₄乾燥並蒸發。將所得的亞胺中間物直接溶解在300毫升乙醇中並在少量下加入

11.93克(0.32莫耳)的硼氫化鈉。攪拌過夜後，加入10毫升醋酸並在真空將溶劑移除。將殘留物溶解在二氯甲烷並用水清洗兩次。用MgSO₄乾燥並將溶劑蒸發後，得到147.0克的粗產物之黃色油，其不再純化而使用。 $R_f=0.81$ 分鐘(方法C)。

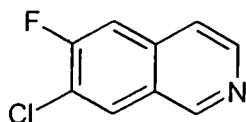
偵測的質量：248.2 ($M+H^+$)。

N-(3-氯-4-氟-苄基)-N-(2,2-二甲氧基-乙基)-4-甲基-苯磺醯胺(55)



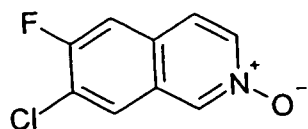
將147.0克的(3-氯-4-氟-苄基)-(2,2-二甲氧基-乙基)-胺(54，粗產物)溶解在540毫升二氯甲烷/吡啶(8:1)中。在0°C，加入145.8克(1.04莫耳)的對甲苯磺醯氯在200毫升二氯甲烷中的溶液。在室溫經5小時後，另外加入20毫升吡啶、29.16克(0.15莫耳)的對甲苯磺醯氯及觸媒量的DMAP。將溶液在室溫攪拌7小時後再迴流4小時。再度加入29.16克(0.15莫耳)的對甲苯磺醯氯及觸媒量的DMAP並將混合物攪拌過夜。處理時，將溶液用2N HCl清洗兩次及用飽和的NaHCO₃溶液清洗兩次。將有機層用MgSO₄乾燥並蒸發。最後矽膠層析(庚烷/醋酸乙酯4:1)後得到155克的標題化合物之黃色油。 $R_f=1.80$ 分鐘(方法B)。偵測的質量：370.2 ($M-OMe^-$)。

7-氯-6-氟-異喹啉(56)



將343.6克(2.54莫耳)的 AlCl_3 懸浮在1.1升的二氯甲烷中並用機械攪拌器攪拌30分鐘。在這懸浮液中，加入204克(0.51莫耳)的N-(3-氯-4-氟-苄基)-N-(2,2-二甲氧基-乙基)-4-甲基-苯磺醯胺(55)的溶液並將混合物在室溫攪拌5小時。放置過夜後，將反應懸浮液倒在冰上，將有機層分離並將水層用二氯甲烷萃取兩次。將合併的有機層用1N NaOH 及飽和的 NaHCO_3 溶液清洗兩次，用 MgSO_4 乾燥並蒸發。得到的粗產物經由矽膠層析(庚烷/醋酸乙酯1:1)純化後得到61.3克的標題化合物。 $R_t=0.73$ 分鐘(方法B)。偵測的質量：182.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

7-氯-6-氟-異喹啉2-氧化物(57)

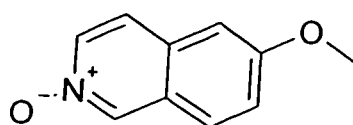


將25克(137.7毫莫耳)的7-氯-6-氟-異喹啉(56)溶解在500毫升二氯甲烷中。在室溫下加入50.9克(206.5毫莫耳)的3-氯-過氧苯甲酸(70%)並將混合物在室溫攪拌至達到完全轉化。處理時，將沈澱物過濾並用二氯甲烷清洗。將過濾

液用NaHCO₃溶液清洗兩次。將液層分離並將水層用二氯甲烷清洗兩次。將有機層用MgSO₄乾燥並蒸發。得到的固體物質(18.4克)不再純化而使用。R_t=0.87分鐘(方法C)。偵測的質量：198.1/200.1 (M+H⁺)。

5

6-甲氧基-異喹啉2-氧化物(58)

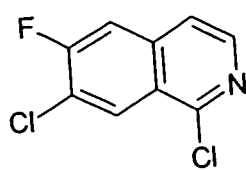


10

根據用於7-氯-6-氟-異喹啉2-氧化物(57)所述的類似途徑，從4-甲氧基-苯甲醛開始，製備6-甲氧基-異喹啉2-氧化物(58)。R_t=0.70分鐘(方法C)。偵測的質量：176.1 (M+H⁺)。

15

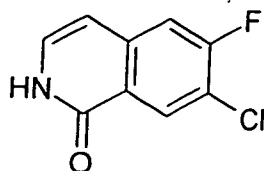
1,7-二氯-6-氟-異喹啉(59)



20

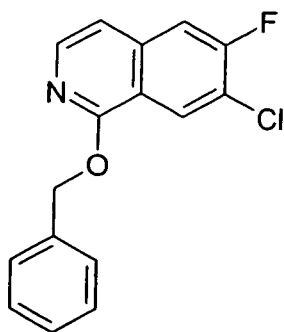
將2.6克(12.0毫莫耳)的7-氯-6-氟-異喹啉2-氧化物(57)在40毫升POCl₃中在迴流下加熱4小時。混合物冷卻至室溫後，將其倒在冰上。將水溶液用二氯甲烷萃取三次。將合併的有機層用MgSO₄乾燥並蒸發，得到2.91克的標題化合物，其不再純化而使用。R_t=2.34分鐘(方法A)。偵測的質量：216.0/218.0 (M+H⁺)。

7-氯-6-氟-2H-異喹啉-1-酮(60)



將41.1克的1,7-二氯-6-氟-異喹啉(59)溶解在670毫升醋酸中。加入148.8克的醋酸銨後，將溶液在100℃攪拌。經3小時後，在減壓下將溶劑移除並將殘留物倒入水中。將水層用二氯甲烷萃取三次，將合併的有機層用飽和的碳酸氫鈉溶液及鹽水清洗，經由硫酸鈉乾燥並蒸乾。將粗產物從醋酸乙酯:庚烷中結晶，得到14.85克所要的產物。另4.5克可以得自蒸發並矽膠層析母液。將沈澱物過濾並乾燥後得到9.91克(83%)的標題化合物。 $R_t=1.33$ 分鐘(方法B)。偵測的質量：198.0 ($M+H^+$)。

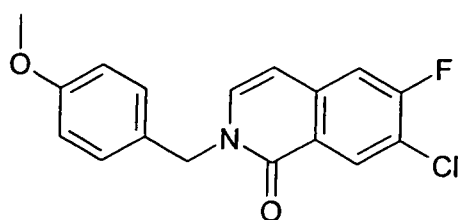
1-苄基氧基-7-氯-6-氟-異喹啉(61)



將14.74克(74.6毫莫耳)的7-氯-6-氟-2H-異喹啉-1-酮(60)溶解在150毫升甲苯中。加入30.86克(111.9毫莫耳)的碳

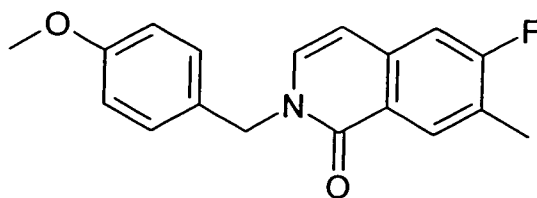
酸銀及15.31克(89.5毫莫耳)的苄基溴後，將混合物在80℃攪拌3小時。冷卻至室溫後，將反應混合物過濾並將過濾液蒸發。將殘留物溶解在二氯甲烷並用水清洗，用硫酸鎂乾燥並蒸發。最後經HPLC純化後得到11.63克的標題化合物。
 $R_t=2.51$ 分鐘(方法B)。偵測的質量：288.1/290.1 ($M+H^+$)。

7-氯-6-氟-2-(4-甲氧基-苄基)-2H-異喹啉-1-酮(62)



將10克的7-氯-6-氟-2H-異喹啉-1-酮(60)懸浮在100毫升DMF中。依序加入19.75克的碳酸鉀及7.55毫升的對甲氧基苄基氯並將混合物攪拌2小時。將混合物倒在冰/水上並將形成的沈澱物過濾，用水清洗並在真空乾燥後得到13.67克的標題化合物。 $R_t=1.96$ 分鐘(方法B)。偵測的質量：318.1 ($M+H^+$)。

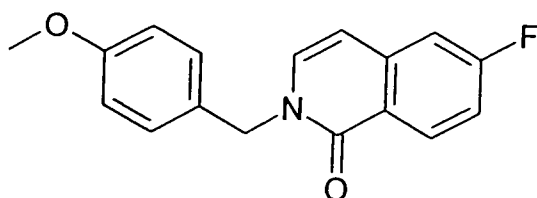
6-氟-2-(4-甲氧基-苄基)-7-甲基-2H-異喹啉-1-酮(63)



根據用於7-氯-6-氟-2-(4-甲氧基-苄基)-2H-異喹啉-1-酮

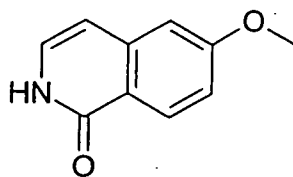
(62)所述的類似步驟，從3-甲基-4-氟苯甲醛開始，製備標題化合物。R_t=1.83分鐘(方法B)。偵測的質量：298.1 (M+H⁺)。

6-氟-2-(4-甲氧基-苄基)-2H-異喹啉-1-酮(64)



根據用於7-氯-6-氟-2-(4-甲氧基-苄基)-2H-異喹啉-1-酮(62)所述的類似步驟，從4-氟苯甲醛開始，製備標題化合物。R_t=1.72分鐘(方法B)。偵測的質量：284.1 (M+H⁺)。

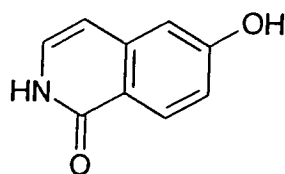
6-甲氧基-2H-異喹啉-1-酮(65)



將5.2克的6-甲氧基-異喹啉2-氧化物(58)在120毫升的醋酸酐中在100°C加熱3小時。將反應混合物蒸發並將殘留物溶解在2M NaOH中並在100°C加熱1小時。使混合物冷卻至室溫並經由加入2N HCl將pH調整至6。將水層用甲基第三丁基醚萃取數次，將合併的有機層經由硫酸鈉乾燥並蒸發。將粗產物經由矽膠層析法純化後得到3.26克所要的產物。

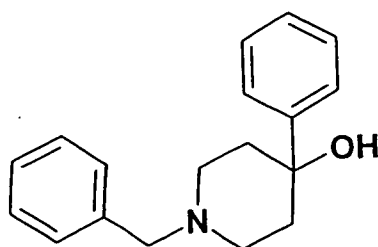
$R_t=0.93$ 分鐘(方法C)。偵測的質量：176.1 ($M+H^+$)。

6-羥基-2H-異喹啉-1-酮(66)



將2.54克的6-甲氧基-2H-異喹啉-1-酮(65)溶解在50毫升無水二氯甲烷中並在 0°C 小心加入2.74毫升的三溴化硼。將混合物在室溫攪拌18小時後倒在冰/水上。將有機層分離，用鹽水清洗，經由硫酸鈉乾燥並蒸乾。將粗物質經由矽膠層析法純化後得到1.96克所要的產物。 $R_t=0.64$ 分鐘(方法C)。偵測的質量：162.2 ($M+H^+$)。

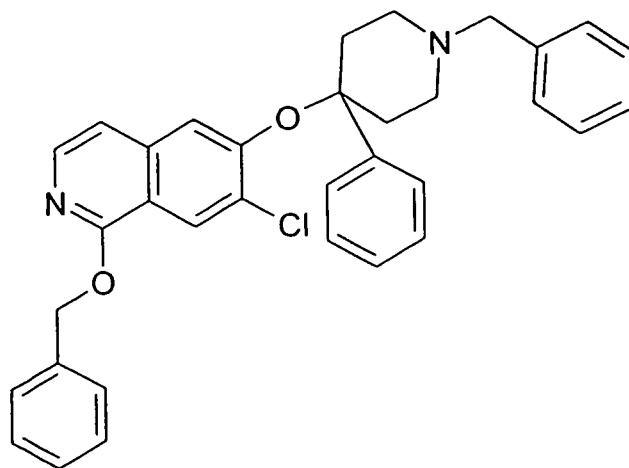
1-苄基-4-苯基-六氫吡啶-4-醇(67)



將苯基氯化鎂在THF中的溶液(25%，33毫升)在 -10°C 添加至1-苄基六氫吡啶酮之溶液(10克，溶解在THF中)。使混合物溫熱至室溫，攪拌4小時並經由加入20%氯化銨溶液淬滅。將混合物用甲基第三丁基醚萃取三次並將合併的有

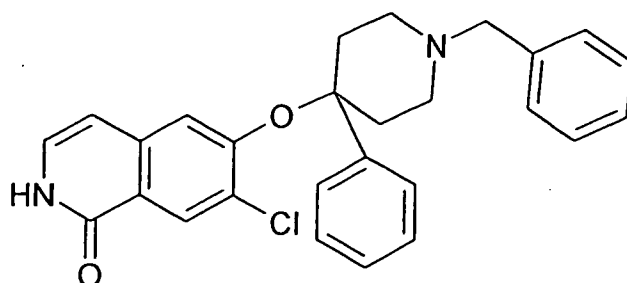
機層經由硫酸鈉乾燥並蒸乾。將粗產物經由矽膠層析法純化後得到14.3克所要的產物之橙色油。R_t=1.09分鐘(方法B)。偵測的質量：268.1 (M+H⁺)。

1-苄基氧基-6-(1-苄基-4-苯基-六氫吡啶-4-基氧基)-7-氯-異喹啉(68)



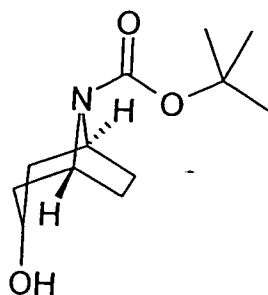
將566毫克的1-苄基-4-苯基-六氫吡啶-4-醇(67)溶解在6毫升無水二甲基乙醯胺中。加入48毫克的氫化鈉(95%)並攪拌1小時後，加入溶解在6毫升無水二甲基乙醯胺中的580毫克1-苄基氧基-7-氯-6-氯-異喹啉(61)。經由LCMS監視反應進行並加入50毫克氫化鈉數次直到沒有再觀察到轉化。加入10毫升水。將所得的沈澱物經由矽膠層析法純化後得到930毫克所要的產物，有足夠的純度用於進一步的轉化。R_t=1.62分鐘(方法C)。偵測的質量：536.2 (M+H⁺)。

6-(1-苄基-4-苯基-六氫吡啶-4-基氧基)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮(69)



將920毫克的1-苄基氧基-6-(1-苄基-4-苯基-六氫吡啶-4-基氧基)-7-氯-異喹啉(68)懸浮在1M HCl中並經由加入甲醇溶解。攪拌過夜後，將溶液用水稀釋，用甲基第三丁基醚萃取並將水層冷凍乾燥。將產物經由結晶作用純化後得到98毫克所要的產物之白色固體之鹽酸鹽油。 $R_t=1.46$ 分鐘(方法A)。偵測的質量：445.3 ($M+H^+$)。

3-羥基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯(70)

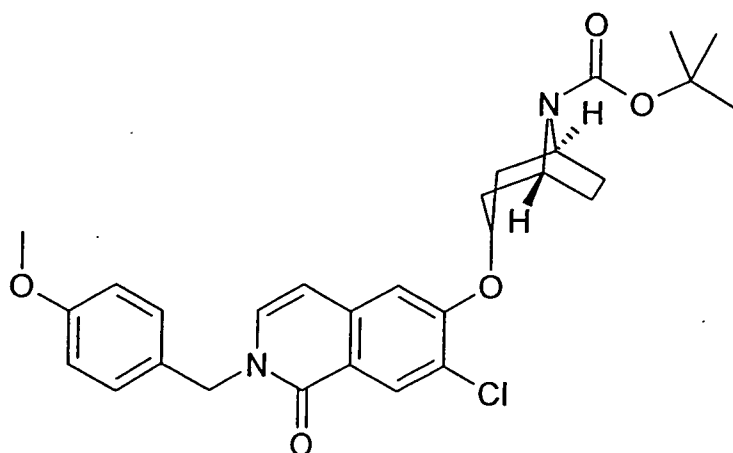


在2.00克的N-Boc-正托品酮於50毫升甲醇的0°C冷卻溶液中逐份加入672毫克的硼氫化鈉。將反應混合物在0°C攪拌1小時。將溶劑蒸發，將粗產物溶解在二氯甲烷中並用飽和的碳酸氫鈉溶液處理。將液層分離並將水層用二氯甲烷

萃取兩次。將有機層合併，經由硫酸鎂乾燥並濃縮後得到3-羥基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯(70)之非對掌異構物混合物。 $R_t=1.11$ 分鐘， 1.17 分鐘(方法C)。偵測的質量： $128.0 (M-Boc+H^+)$ 。

5

3-[7-氯-2-(4-甲氧基-苄基)-1-酮基-1,2-二氫-異喹啉-6-基氧基]-8-氮雜-二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯(71)



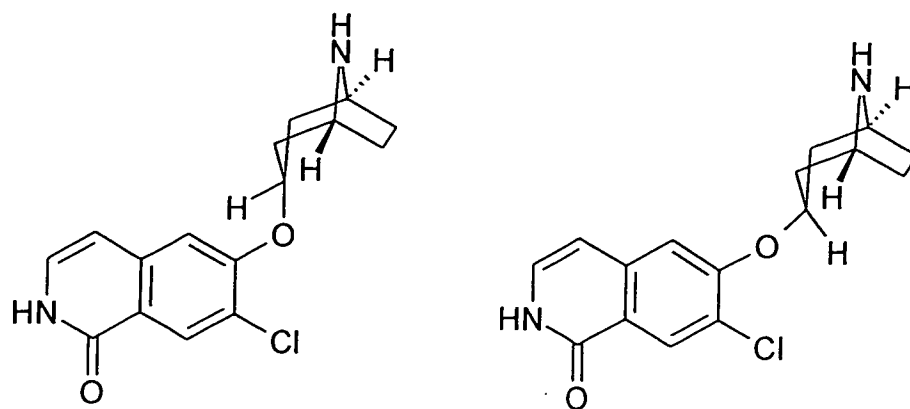
10

將528毫克的氫化鈉(60%)懸浮在8毫升二甲基乙醯胺中並逐滴加入溶解在4毫升二甲基乙醯胺中的1.00克的3-羥基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯(70)。經1小時後，加入溶解在另8毫升二甲基乙醯胺中的1.40克的7-氯-6-氯-2-(4-甲氧基-苄基)-2H-異喹啉-1-酮(62)。將反應混合物在室溫攪拌至反應完成。加入30毫升水，將所得的懸浮液用二氯甲烷及2-丙醇之混合物(3:1)萃取三次並將合併的有機層蒸發。加入水並將粗產物進行冷凍乾燥以去除殘留的二甲基乙醯胺。將所得的粗產物經由矽膠層析法純化後得到1.85克標題化合物之非對掌異構物之混合物(71)。 $R_t=1.95$ 分鐘， 2.03 分鐘(方法C)。偵測的質量： $525.0 (M+H^+)$ 。

15

20

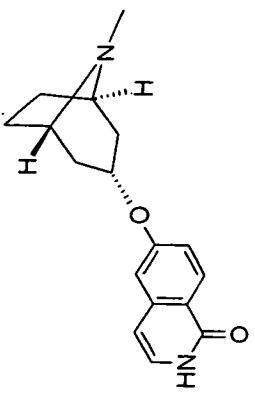
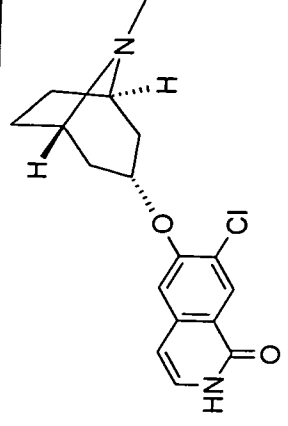
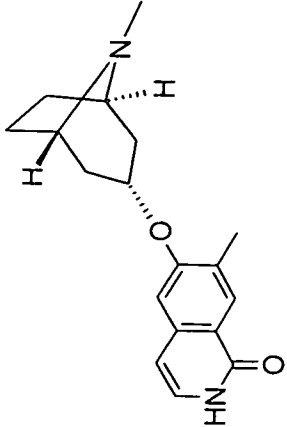
6-(8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基氧基)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮
(72, 73)



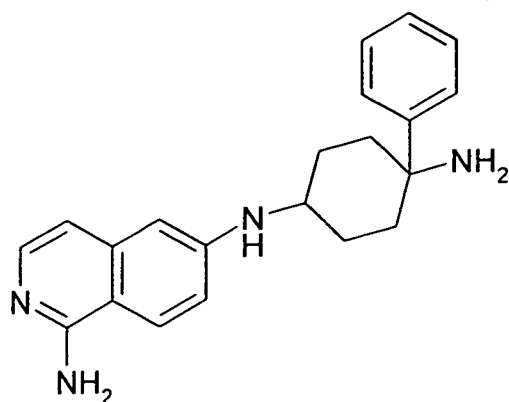
將1.70克的3-[7-氯-2-(4-甲氧基-苄基)-1-酮基-1,2-二氫-異喹啉-6-基氧基]-8-氮雜-二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯(71)溶解在6毫升TFA中並在150°C的微波爐內加熱1小時。加入甲醇並將反應混合物蒸發。經由製備級HPLC分離混合物並分別從2N HCl及水將殘留物冷凍乾燥後得到純的非對掌異構物之鹽酸鹽。立體異構物1 (72): $R_t=0.81$ 分鐘(方法A)。偵測的質量: 305.2 ($M+H^+$)。立體異構物2 (73): $R_t=0.88$ 分鐘(方法A)。偵測的質量: 305.2 ($M+H^+$), 346.2 ($M-NH_3+H^+$)。

下面的產物是根據用於合成72/73所述之類似方式, 使用指定的異喹啉酮起始物質及托品作為胺基醇成份而合成。化合物之HCl鹽可以得自將蒸發後的粗產物或層析的物質溶解在1M HCl, 用二氯甲烷清洗水層且隨後冷凍乾燥, 然後再度溶解在水中並再度冷凍乾燥, 最後從異丙醇再結晶。

表 3

化合物 編號	化 學 名	異 喹 啉	產 物	R _t [分鐘]	質 量 [M+H ⁺]	方 法
74	6-(8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮	64		0.77	285.2	B
75	7-氯-6-(8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮	62		0.99	319.1	B
76	7-甲基-6-(8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮	63		0.85	299.1	B

N-6-(4-氨基-4-苯基-環己基)-異喹啉-1,6-二胺(77)



將100毫克(0.278毫莫耳)的(6-氨基-異喹啉-1-基)-二胺基甲酸第三丁酯溶解在0.5毫升甲醇中。加入分子篩4 Å後，加入56.3毫克(0.57毫莫耳)的三乙胺、167毫克(2.78毫莫耳)的醋酸及241毫克(0.835毫莫耳)的(4-酮基-1-苯基-環己基)-胺基甲酸第三丁酯，並將混合物攪拌1小時。然後逐滴加入52.4毫克(0.835毫莫耳)的氰基硼氫化鈉並將混合物在70°C攪拌至沒有再觀察到轉化。將溶液過濾並在減壓下將溶劑蒸發。將殘留物溶解在二氯甲烷中，用1N NaOH及飽和的氯化鈉溶液清洗，用硫酸鎂乾燥並蒸發。將粗產物在4N HCl/二噁烷中攪拌，蒸發，溶解在水中並冷凍後得到2.7毫克所要的產物之其鹽酸鹽。R_t=2.22分鐘(方法G)。偵測的質量：333.3 (M+H⁺)。

ρ-激酶抑制作用之測定

為了測量ρ-激酶抑制作用，根據下面的提案測定IC₅₀值：

活性人類再重組的ROCK II (N-末端His6-標記之再重

組的人類ROCK-II殘基11-552)是購自Upstate Ltd., Dundee, UK。肽作用物Fluorescein-AKRRRLSSLRA-COOH是得自jpt Peptide Technologies, Berlin, Germany。腺苷-5'-三磷酸(ATP)、牛犢血清蛋白(BSA)、二甲亞砜(DMSO)、4-(2-羥基乙基)六氫吡啶-1-乙磺酸(Hepes)、Brij-35及二硫蘇糖醇(DTT)是購自Sigma-Aldrich, Munich, Germany。參(羥基甲基)胺基甲烷(Tris)、氯化鎂、NaOH、1M HCl及EDTA是得自Merck Biosciences, Darmstadt, Germany。「完全(complete)」蛋白酶是從Roche Diagnostics, Mannheim, Germany。

在緩衝液1 (25毫莫耳濃度Tris-HCl, pH 7.4、5毫莫耳濃度MgCl₂、2毫莫耳濃度DTT、0.02% (重量/體積) BSA及3% DMSO)中將測試化合物稀釋至合適的濃度。在緩衝液2 (25毫莫耳濃度Tris-HCl, pH 7.4、5毫莫耳濃度MgCl₂、2毫莫耳濃度DTT及0.02% (重量/體積) BSA)中將ROCK II酶稀釋至濃度是100毫微克/毫升。在緩衝液2中分別將肽作用物及ATP稀釋至濃度是3微莫耳濃度及120微莫耳濃度。將2微升的化合物溶液與2微升稀釋的酶在384槽小體積微量滴定盤(Greiner, Bio-One, Frickenhausen, Germany)中混合，並經由加入含肽作用物及ATP的2微升溶液引發激酶反應。在32°C培養60分鐘後，經由加入含100毫莫耳濃度Hepes-NaOH, pH 7.4、0.015% (體積/體積) Brij-35、45毫莫耳濃度EDTA及0.227%晶片塗覆試劑1 (Caliper Lifescience Inc, Hopkinton, MA)的20微升溶液將反應停止。然後實質上根據Pommereau et al. (J. Biomol. Screening 2004, 9(5), 409-416)之敘述在

Caliper 3000儀器上偵測作用物肽之磷酸化。分離條件如下：
：壓力-1.3 psi，上游電壓-1562伏特，下游電壓-500伏特，
樣本啜吸時間200毫秒，陽性對照組(緩衝液1代替化合物)
及陰性對照組(緩衝液1代替化合物及緩衝液2代替ROCK II)
在各滴定盤上並聯操作。

下面的產物/化合物是經由使用在上述實例中得到的各形式(鹽或自由態鹼)在該測試法中測試，並測量下面的活性。

化合物編號	pIC ₅₀
21	++++
22	+++++
27	++++
31	+++++
41	++++
45	+++++
48	+++++
49	++++
50	+++++
69	++++
75	+++++
76	+++++

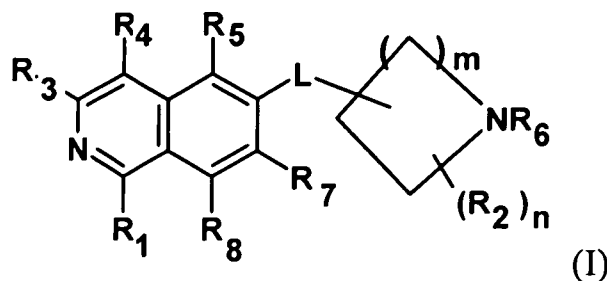
列出的活性是IC₅₀以10為底的對數之負數(pIC₅₀)表示如下：

- +: $pIC_{50} \leq 3.0$
- ++: $3.0 \leq pIC_{50} \leq 4.0$
- +++: $4.0 \leq pIC_{50} \leq 5.0$
- ++++: $5.0 \leq pIC_{50} < 6.0$
- +++++: $6.0 \leq pIC_{50}$

5

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)之化合物



其中

R_1 是 H、OH 或 NH_2 ；

R_2 是 R' 、 (C_7-C_8) 烷基、 (C_1-C_6) 伸烷基- R' 、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 伸烷基-O- (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 伸烷基-O- R' 、 (C_1-C_6) 伸烷基- $CH[R']_2$ 、 (C_1-C_6) 伸烷基-C(O)- R' 、 (C_1-C_6) 伸烷基-C(O) NH_2 、 (C_1-C_6) 伸烷基-C(O) $NH-R'$ 、 (C_1-C_6) 伸烷基-C(O) $NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 (C_1-C_6) 伸烷基-C(O) $N[(C_1-C_6)$ 烷基] $_2$ 、 (C_1-C_6) 伸烷基-C(O) $N[R']_2$ 、 (C_1-C_6) 伸烷基-C(O)O- (C_1-C_6) 烷基、C(O)O- (C_1-C_6) 烷基、C(O)OR'、C(O) (C_1-C_6) 烷基、C(O) R' 、C(O) $NH-(C_1-C_6)$ 烷基、C(O) NHR' 、C(O)- $NH(C_2-C_6)$ 烯基、C(O)- $NH(C_2-C_6)$ 炔基、C(O)- $NH(C_1-C_6)$ 伸烷基- R' 、C(O) $N[(C_1-C_6)$ 烷基] R' 、C(O) $N[(C_1-C_6)$ 烷基] $_2$ 、C(O)- (C_1-C_6) 伸烷基- R' 、C(O)O (C_1-C_6) 伸烷基- R' ；

或 R_2 是 (C_1-C_6) 烷基，先決條件是該烷基至少一個氫是經 OH、 OCH_3 、 $COOH$ 、 $COOCH_3$ 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHCH_3$ 或 $CON(CH_3)_2$ 取代；

或 R_2 是連接至環狀胺的 (C_1-C_4) 伸烷基，其中 (C_1-C_4) 伸烷基形成第二個鍵至環狀胺的不同碳原子並與環狀胺的碳原子一起形成第二個 4-8 員環；

R_3 是 H、鹵基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 伸烷基- R' 、OH、O- R'' 、 NH_2 、NHR''、NR''R'' 或 NH-C(O)- R'' ；

R_4 是 H、鹵基、羥基、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 R' 、 (C_1-C_6) 伸烷基- R' ；

R_5 是 H、鹵基、CN、 NO_2 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 R' 、 (C_1-C_6) 伸烷基- (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_2-C_6) 伸烯基- (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_1-C_6) 伸烷基- (C_5-C_{10}) 雜環基、CH(OH)- (C_1-C_6) 烷基、 NH_2 、NH- R' 、NH-SO₂H、NH-SO₂- (C_1-C_6) 烷基、NH-SO₂- R' 、NH-C(O)- (C_1-C_6) 烷基、NH-C(O)- R' 、C(O)N[(C_1-C_6) 烷基]₂、C(O)OH 或 C(O)O- (C_1-C_6) 烷基；

R_6 是 H、 R' 、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_6) 伸烷基- R' 、 (C_1-C_6) 伸烷基-O- (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 伸烷基-O- R' 、 (C_1-C_6) 伸烷基-CH[R']₂、 (C_1-C_6) 伸烷基-C(O)- R' 、 (C_1-C_6) 伸烷基-C(O)NH₂、 (C_1-C_6) 伸烷基-C(O)NH- R' 、 (C_1-C_6) 伸烷基-C(O)NH- (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 伸烷基-C(O)N[(C_1-C_6) 烷基]₂、 (C_1-C_6) 伸烷基-C(O)N[R']₂、 (C_1-C_6) 伸烷基-C(O)O- (C_1-C_6) 烷基、C(O)O- (C_1-C_6) 烷基、C(O)OR'、C(O)(C_1-C_6) 烷基、C(O) R' 、C(O)NH- (C_1-C_6) 烷基、C(O)NHR'、C(O)N[(C_1-C_6) 烷基] R' 、C(O)N[(C_1-C_6) 烷基]₂、

C(O)-(C₁-C₆) 伸烷基 -R' 或 C(O)O(C₁-C₆) 伸烷基 -R' ;

R₇ 是 H、鹵基、CN、NO₂、(C₁-C₆)烷基、O-(C₁-C₆)
 烷基、(C₂-C₆)烯基、R'、(C₂-C₆)伸烯基-(C₆-C₁₀)
 芳基、(C₁-C₆)伸烷基-R'、CH(OH)-(C₁-C₆)烷基、
 NH₂、NH-R'、NH-SO₂H、NH-SO₂-(C₁-C₆)烷基、
 NH-SO₂-R'、SO₂-NH₂、SO₂-NHR'、NH-C(O)-
 (C₁-C₆)烷基、NH-C(O)-R'、C(O)N[(C₁-C₆)烷基]₂、
 C(O)OH 或 C(O)O-(C₁-C₆)烷基 ;

R₈ 是 H、鹵基或 (C₁-C₆)烷基 ;

n 是 1、2、3 或 4 ;

m 是 1、2、3、4 或 5 ; 且

L 是 O(CH₂)_p 或 NH(CH₂)_p ;

p 是 0、1、2、3 或 4 ;

其中

R' 是 (C₃-C₈)環烷基、(C₅-C₁₀)雜環基、(C₆-C₁₀)芳基 ;
 且

R'' 是 (C₃-C₈)環烷基、(C₅-C₁₀)雜環基、(C₆-C₁₀)芳基、
 (C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)伸烷基-R'、(C₁-C₆)伸烷基
 -O-(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)伸烷基-O-R' 或 (C₁-C₆)伸
 烷基-NR_xR_y ; 且

其中 R_x 及 R_y 彼此獨立地是 (C₁-C₆)烷基、(C₅-C₁₀)雜環
 基、(C₆-C₁₀)芳基、(C₁-C₄)伸烷基-(C₅-C₁₀)雜環基、
 (C₁-C₄)伸烷基-(C₆-C₁₀)芳基、(C₁-C₄)伸烷基

-NH(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₄)伸烷基-[(C₁-C₆)烷基]₂、
(C₁-C₄)伸烷基-[(C₆-C₁₀)芳基]₂、或(C₁-C₄)伸烷基
-[(C₅-C₁₀)雜環基]₂；

其中在 R₂、R₄、R₅、R₆、R₇ 及 R₈ 中，烷基、伸烷基
或環烷基可以隨意地經 OH、OCH₃、COOH、
COOCH₃、NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、CONH₂、
CONHCH₃ 或 CON(CH₃)₂ 取代一或多次；

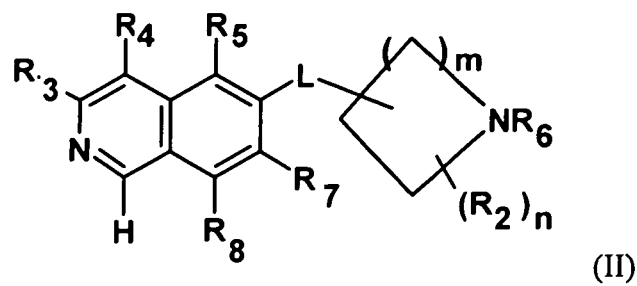
其中在 R₂ 至 R₈ 中，烷基或伸烷基可以經鹵基取代一
或多次；

其中在 R₂ 至 R₈ 中，(C₆-C₁₀)芳基及(C₅-C₁₀)雜環基是未
經取代或經獨立地選自鹵基、OH、NO₂、N₃、CN、
C(O)-(C₁-C₆)烷基、C(O)-(C₆-C₁₀)芳基、COOH、
COO(C₁-C₆)烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆)烷基、
CON[(C₁-C₆)烷基]₂、(C₃-C₈)環烷基、(C₁-C₆)烷基、
(C₁-C₆)伸烷基-OH、(C₁-C₆)伸烷基-NH₂、(C₁-C₆)
伸烷基-NH(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)伸烷基-N[(C₁-C₆)
烷基]₂、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、O-(C₁-C₆)烷
基、O-C(O)-(C₁-C₆)烷基、PO₃H₂、SO₃H、SO₂-NH₂、
SO₂NH(C₁-C₆)烷基、SO₂N[(C₁-C₆)烷基]₂、S-(C₁-C₆)
烷基、SO-(C₁-C₆)烷基、SO₂-(C₁-C₆)烷基、
SO₂-N=CH-N[(C₁-C₆)烷基]₂、C(NH)(NH₂)、NH₂、
NH-(C₁-C₆)烷基、N[(C₁-C₆)烷基]₂、NH-C(O)-
(C₁-C₆)烷基、NH-C(O)O-(C₁-C₆)烷基、
NH-SO₂-(C₁-C₆)烷基、NH-SO₂-(C₆-C₁₀)芳基、

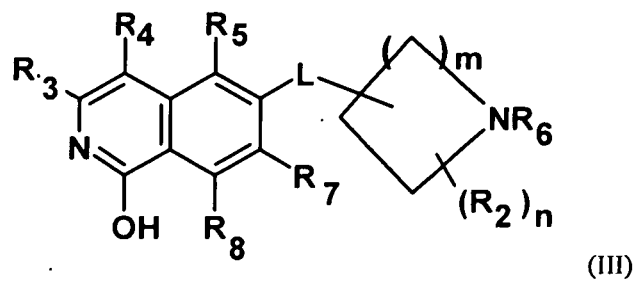
NH-SO₂-(C₅-C₁₀) 雜環基、N(C₁-C₆) 烷基
-C(O)-(C₁-C₆) 烷基、N(C₁-C₆) 烷基-C(O)O-(C₁-C₆)
烷基、N(C₁-C₆) 烷基-C(O)-NH-(C₁-C₆) 烷基、
(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₆) 伸烷基-(C₆-C₁₀) 芳基、
O-(C₆-C₁₀) 芳基、O-(C₁-C₆) 伸烷基-(C₆-C₁₀) 芳基、
(C₅-C₁₀) 雜環基、(C₁-C₆) 伸烷基-(C₅-C₁₀) 雜環基或
O-(C₁-C₆) 伸烷基-(C₅-C₁₀) 雜環基之合適基取代一
或多次，其中(C₆-C₁₀) 芳基或(C₅-C₁₀) 雜環基可經
獨立地選自 OH、NO₂、CN、O-(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆)
烷基、NH₂、NH(C₁-C₆) 烷基、N[(C₁-C₆) 烷基]₂、
SO₂CH₃、COOH、C(O)O-(C₁-C₆) 烷基、CONH₂、
(C₁-C₆) 伸烷基-O-(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 伸烷基
-O-(C₆-C₁₀) 芳基或 O-(C₁-C₆) 伸烷基-(C₆-C₁₀) 芳基
之基取代一至三次；

或其中(C₆-C₁₀) 芳基經由 O-(C₁-C₄) 伸烷基-O 鄰接地取
代因而與連接氧原子之碳原子一起形成 5-8 員環；
且其中(C₆-C₁₀) 芳基及(C₅-C₁₀) 雜環基之芳基或雜環基
取代基可以不再經含芳基或雜環基的基團取代；
或其立體異構物及/或互變異構物形式及/或其藥學上
可接受的鹽。

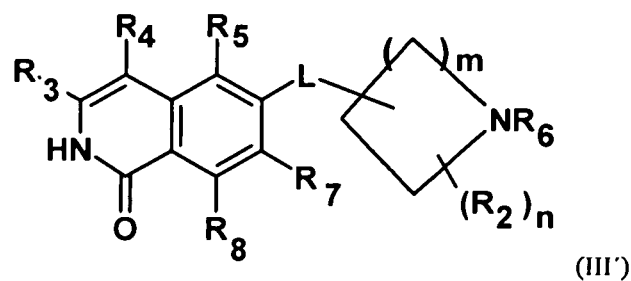
2. 根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，其中 R₁ 是 H
且由式(II)代表



3. 根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，其中 R_1 是 OH 且由式(III)代表



4. 根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，其中 R_1 是 OH 且由式(III')代表



5. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_1 是 NH_2 。
6. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R_3 是 H、鹵基、 (C_1-C_4) 伸烷基- R' 、 $O-R''$ 或 NHR'' 。
7. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中一項之化合物，其中

R_3 是 H 或 NHR”。

8. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R_3 是 H、NH-(C₅-C₆)雜環基或 NH-苯基。
9. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R_3 是 H。
10. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R_8 是 H、鹵基或(C₁-C₄)烷基。
11. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R_8 是 H、Cl、F、甲基或乙基。
12. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R_8 是 H。
13. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R_4 是 H、鹵基或(C₁-C₆)烷基。
14. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R_4 是 H、鹵基或(C₁-C₄)烷基。
15. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R_4 是 H。
16. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R_5 是 H、鹵基、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、R'、NH-(C₆-C₁₀)芳基、(C₁-C₆)伸烷基-(C₅-C₁₀)雜環基或(C₁-C₆)伸烷基-(C₆-C₁₀)芳基。
17. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R_5 是 H、鹵基、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、R'、NH-(C₆-C₁₀)芳基、(C₁-C₆)伸烷基-(C₅-C₁₀)雜環基或

(C₁-C₆)伸烷基-(C₆-C₁₀)芳基。

18. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R₅ 是 H、鹵基、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₆-C₁₀)芳基、NH-(C₆-C₁₀)芳基、(C₁-C₂)烷基-(C₆-C₁₀)芳基或 (C₅-C₁₀)雜芳基。
19. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R₅ 是 H、鹵基、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₆-C₁₀)芳基或 (C₅-C₁₀)雜芳基。
20. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R₅ 是 H、鹵基、甲基、乙基、乙烯基、苯基、噻噁基或吡啶基。
21. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R₅ 是 H、鹵基、甲基或乙基。
22. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R₅ 是 H。
23. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R₇ 是 H、鹵基、CN、(C₁-C₆)烷基、O-(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、R' 或 (C₁-C₆)伸烷基-(C₃-C₈)環烷基。
24. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R₇ 是 H、鹵基、CN、(C₁-C₄)烷基、O-(C₁-C₄)烷基、(C₂-C₄)烯基、苯基、環丙基或 (C₅-C₆)雜芳基。
25. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R₇ 是 H、氟、氯、溴、甲基、乙基、甲氧基、苯基、腈基、環丙基、噻噁基或乙烯基。

26. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R_7 是 H、氟、氯、溴、甲基或甲氧基。
27. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R_7 是 H。
28. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 m 是 2、3 或 4。
29. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 m 是 3。
30. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R_2 是 R' 、 (C_7-C_8) 烷基、 (C_1-C_6) 伸烷基- R' 、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 伸烷基- $C(O)NH_2$ 、 (C_1-C_6) 伸烷基- $C(O)NH-R'$ 、 (C_1-C_6) 伸烷基- $C(O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 (C_1-C_6) 伸烷基- $C(O)N[(C_1-C_6)$ 烷基] $_2$ 、 (C_1-C_6) 伸烷基- $C(O)N[R']_2$ 、 (C_1-C_6) 伸烷基- $C(O)O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)NHR'$ 、 $C(O)-NH(C_2-C_6)$ 烯基、 $C(O)-NH(C_2-C_6)$ 炔基、 $C(O)-NH(C_1-C_6)$ 伸烷基- R' 、 $C(O)N[(C_1-C_6)$ 烷基] R' 、 $C(O)N[(C_1-C_6)$ 烷基] $_2$ 、 $C(O)-(C_1-C_6)$ 伸烷基- R' 、 $C(O)O(C_1-C_6)$ 伸烷基- R' ；
 或 R_2 是 (C_1-C_6) 烷基，先決條件是該烷基至少一個氫是經 OH、 OCH_3 、 $COOH$ 、 $COOCH_3$ 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHCH_3$ 或 $CON(CH_3)_2$ 取代；
 或 R_2 是連接至環狀胺的 (C_1-C_4) 伸烷基，其中 (C_1-C_4) 伸烷基形成第二個鍵至環狀胺的不同碳原子並與環狀胺的碳原子一起形成第二個 4-8 員環。

31. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R_2 是 R' 、 (C_1-C_6) 伸烷基- R' 、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 伸烷基- $C(O)NH_2$ 、 (C_1-C_6) 伸烷基- $C(O)NH-R'$ 、 (C_1-C_6) 伸烷基- $C(O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)NHR'$ 、 $C(O)-NH(C_2-C_6)$ 烯基、 $C(O)-NH(C_2-C_6)$ 炔基、 $C(O)-NH(C_1-C_6)$ 伸烷基- R' ；

或 R_2 是 (C_1-C_3) 烷基，先決條件是該烷基至少一個氫是經 OH 、 OCH_3 、 $COOH$ 、 $COOCH_3$ 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHCH_3$ 或 $CON(CH_3)_2$ 取代；

或 R_2 是連接至環狀胺的 (C_1-C_4) 伸烷基，其中 (C_1-C_4) 伸烷基形成第二個鍵至環狀胺的不同碳原子並與環狀胺的碳原子一起形成第二個 4-8 員環。

32. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R_2 是 R' 、 (C_1-C_6) 伸烷基- R' 、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 伸烷基- $C(O)NH-R'$ 、 (C_1-C_6) 伸烷基- $C(O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)NHR'$ 、 $C(O)-NH(C_2-C_6)$ 炔基、 $C(O)-NH(C_1-C_6)$ 伸烷基- R' ；

或 R_2 是連接至環狀胺的 (C_1-C_2) 伸烷基，其中 (C_1-C_2) 伸烷基形成第二個鍵至環狀胺的不同碳原子並與環狀胺的碳原子一起形成第二個 4-8 員環。

33. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 n 是 1、2 或 3。

34. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 n 是 1 或 2。

35. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 n 是 1。
36. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R_6 是 H、 (C_1-C_6) 烷基、 R' 、 (C_1-C_4) 伸烷基- (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_1-C_4) 伸烷基- (C_3-C_8) 環烷基、 (C_1-C_4) 伸烷基- (C_5-C_{10}) 雜環基、 (C_1-C_6) 伸烷基-O- (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_4) 伸烷基-C(O)- (C_5-C_{10}) 雜環基、 (C_1-C_4) 伸烷基-C(O)- (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_1-C_6) 伸烷基-C(O)N[(C_1-C_6) 烷基] $_2$ 、 (C_1-C_6) 伸烷基-C(O)NH- (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 伸烷基-C(O)O- (C_1-C_6) 烷基、C(O)O- (C_1-C_6) 烷基、C(O) (C_1-C_6) 烷基、C(O) R' 、C(O)NH- (C_1-C_6) 烷基、C(O)N[(C_1-C_6) 烷基] $_2$ 或 C(O) (C_1-C_6) 伸烷基- R' 。
37. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R_6 是 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_5-C_{10}) 雜環基、 (C_3-C_8) 環烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_1-C_4) 伸烷基- (C_3-C_8) 環烷基、 (C_1-C_4) 伸烷基- (C_5-C_{10}) 雜環基、 (C_1-C_4) 伸烷基- (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_1-C_6) 伸烷基-O- (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 伸烷基-C(O)N[(C_1-C_6) 烷基] $_2$ 、 (C_1-C_6) 伸烷基-C(O)NH- (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 伸烷基-C(O)O- (C_1-C_6) 烷基、C(O)O- (C_1-C_6) 烷基、C(O) (C_1-C_6) 烷基、C(O)- (C_5-C_{10}) 雜環基、C(O) (C_3-C_8) 環烷基、C(O)NH- (C_1-C_6) 烷基、C(O)N[(C_1-C_6) 烷基] $_2$ 、C(O) (C_1-C_6) 伸烷基- (C_3-C_8) 環烷基、C(O) (C_1-C_6) 伸烷基- (C_5-C_{10}) 雜環基或 C(O) (C_1-C_6) 伸烷基- (C_6-C_{10}) 芳基。

38. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R_6 是 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_8) 環烷基、 (C_5-C_{10}) 雜環基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_1-C_4) 伸烷基- (C_3-C_8) 環烷基、 (C_1-C_4) 伸烷基- (C_5-C_{10}) 雜環基、 (C_1-C_4) 伸烷基- (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_1-C_6) 伸烷基-O- (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 伸烷基-C(O)NH- (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 伸烷基-C(O)N[(C_1-C_6) 烷基] $_2$ 、C(O)O- (C_1-C_6) 烷基、C(O) (C_1-C_6) 烷基、C(O) (C_3-C_8) 環烷基、C(O)- (C_5-C_{10}) 雜環基、C(O)NH- (C_1-C_6) 烷基、C(O)N[(C_1-C_6) 烷基] $_2$ 、C(O) (C_1-C_6) 伸烷基- (C_3-C_8) 環烷基、C(O) (C_1-C_6) 伸烷基- (C_5-C_{10}) 雜環基或 C(O) (C_1-C_6) 伸烷基- (C_6-C_{10}) 芳基。
39. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R_6 是 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_8) 環烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_1-C_4) 伸烷基- (C_3-C_8) 環烷基、 (C_1-C_4) 伸烷基- (C_5-C_{10}) 雜環基、 (C_1-C_4) 伸烷基- (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_1-C_4) 伸烷基-O- (C_1-C_4) 烷基、C(O) (C_1-C_6) 烷基、C(O) (C_3-C_8) 環烷基、C(O)- (C_5-C_{10}) 雜環基、C(O) (C_1-C_4) 伸烷基- (C_5-C_{10}) 雜環基或 C(O) (C_1-C_4) 伸烷基- (C_6-C_{10}) 芳基。
40. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R_6 是 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_8) 環烷基、 (C_1-C_4) 伸烷基- (C_3-C_8) 環烷基、 (C_1-C_4) 伸烷基- (C_5-C_{10}) 雜環基，其中雜環基是未經取代或經 (C_1-C_4) 烷基取代一或多次； (C_1-C_4) 伸烷基- (C_6-C_{10}) 芳基，其中芳基是未經取代或經鹵基、 (C_1-C_4) 烷基、O (C_1-C_4) 烷基、SO $_2$ - (C_1-C_4) 烷基或

$\text{SO}_2\text{-N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}]_2$ 取代一或多次。

41. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R_6 是 H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基或 $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 環烷基。
42. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R_6 是 H、未經取代的 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基或未經取代的 $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 環烷基。
43. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R_6 是 H。
44. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 m 是 3 且 L 是連接至六氫吡啶環之 3-位置或 4-位置。
45. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 m 是 3 且 L 是連接至六氫吡啶環之 4-位置。
46. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 p 是 0。
47. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中
 R_1 是 H 或 OH；
 R_2 是 R' 、 $(\text{C}_7\text{-C}_8)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 伸烷基- R' 、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 烯基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 伸烷基- $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 伸烷基- $\text{C}(\text{O})\text{NH-R}'$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 伸烷基- $\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 伸烷基- $\text{C}(\text{O})\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}]_2$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 伸烷基- $\text{C}(\text{O})\text{N}[\text{R}']_2$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 伸烷基- $\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}'$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{-NH}(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 烯基、 $\text{C}(\text{O})\text{-NH}(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 炔基、 $\text{C}(\text{O})\text{-NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 伸烷基- R' 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷

基] R' 、 $C(O)N[(C_1-C_6)\text{烷基}]_2$ 、 $C(O)-(C_1-C_6)\text{伸烷基}$
 $-R'$ 、 $C(O)O(C_1-C_6)\text{伸烷基}-R'$ ；

或 R_2 是 $(C_1-C_6)\text{烷基}$ ，先決條件是該烷基至少一個氫是
 經 OH 、 OCH_3 、 $COOH$ 、 $COOCH_3$ 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、
 5 $N(CH_3)_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHCH_3$ 或 $CON(CH_3)_2$ 取代；

或 R_2 是連接至環狀胺的 $(C_1-C_4)\text{伸烷基}$ ，其中 $(C_1-C_4)\text{伸}$
 烷基形成第二個鍵至環狀胺的不同碳原子並與環
 狀胺的碳原子一起形成第二個 4-8 員環；

R_3 是 H 、鹵基、 $(C_1-C_4)\text{伸烷基}-R'$ 、 $O-R''$ 或 NHR'' ；

10 R_4 是 H 、鹵基或 $(C_1-C_6)\text{烷基}$ ；

R_5 是 H 、 $(C_1-C_6)\text{烷基}$ 、鹵基、 CN 、 $(C_2-C_6)\text{烯基}$ 、 (C_6-C_{10})
 芳基、 $NH-(C_6-C_{10})\text{芳基}$ 、 $(C_1-C_6)\text{伸烷基}-(C_6-C_{10})$
 芳基、 $(C_5-C_{10})\text{雜環基}$ 或 $(C_1-C_6)\text{伸烷基}-(C_5-C_{10})\text{雜}$
 環基；

15 R_6 是 H 、 R' 、 $(C_1-C_8)\text{烷基}$ 、 $(C_1-C_6)\text{伸烷基}-R'$ 、 (C_1-C_6)
 伸烷基- $O-(C_1-C_6)\text{烷基}$ 、 $(C_1-C_6)\text{伸烷基}-O-R'$ 、
 $(C_1-C_6)\text{伸烷基}-CH[R']_2$ 、 $(C_1-C_6)\text{伸烷基}-C(O)NH_2$ 、
 $(C_1-C_6)\text{伸烷基}-C(O)NHR'$ 、 $(C_1-C_6)\text{伸烷基}$
 - $C(O)N[(C_1-C_4)\text{烷基}]_2$ 、 $(C_1-C_6)\text{伸烷基}$
 20 - $C(O)N[R']_2$ 、 $C(O)O-(C_1-C_6)\text{烷基}$ 、 $C(O)(C_1-C_6)$
 烷基、 $C(O)(C_3-C_8)\text{環烷基}$ 、 $C(O)NH-(C_1-C_6)\text{烷基}$ 、
 $C(O)N[(C_1-C_6)\text{烷基}]_2$ 、 $C(O)(C_1-C_6)\text{伸烷基}-(C_3-C_8)$
 環烷基、 $C(O)(C_1-C_6)\text{伸烷基}-(C_5-C_{10})\text{雜環基}$ 或
 $C(O)(C_1-C_6)\text{伸烷基}-(C_6-C_{10})\text{芳基}$ ；

R_7 是 H、鹵基、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 $O-(C_1-C_6)$ 烷基、 (C_2-C_6) 烯基或 R' ；

R_8 是 H、鹵基或 (C_1-C_6) 烷基；

m 是 2、3 或 4；

n 是 1、2 或 3，

L 是 $O(CH_2)_p$ 或 $NH(CH_2)_p$ ，

且

p 是 0、1 或 2。

48. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R_1 是 H 或 OH；

R_2 是 R' 、 (C_1-C_6) 伸烷基- R' 、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 伸烷基- $C(O)NH_2$ 、 (C_1-C_6) 伸烷基- $C(O)NH-R'$ 、 (C_1-C_6) 伸烷基- $C(O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)NHR'$ 、 $C(O)-NH(C_1-C_6)$ 伸烷基- R' ；

或 R_2 是 (C_1-C_3) 烷基，先決條件是該烷基至少一個氫是經 OH、 OCH_3 、 $COOH$ 、 $COOCH_3$ 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHCH_3$ 或 $CON(CH_3)_2$ 所取代；

或 R_2 是連接至環狀胺的 (C_1-C_4) 伸烷基，其中 (C_1-C_4) 伸烷基形成第二個鍵至環狀胺的不同碳原子並與環狀胺的碳原子一起形成第二個 4-8 員環；

R_3 是 H、鹵基或 NHR'' ，

其中 R'' 是 (C_3-C_8) 環烷基、 (C_5-C_{10}) 雜環基、 (C_6-C_{10}) 芳

基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)伸烷基-R'、(C₁-C₆)伸
 烷基-O-(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)伸烷基-O-R'或(C₁-C₆)
 伸烷基-NR_xR_y；且

其中 R_x 及 R_y 彼此獨立地是(C₁-C₆)烷基、(C₅-C₁₀)雜環
 基、(C₆-C₁₀)芳基、(C₁-C₄)伸烷基-(C₅-C₁₀)雜環基、
 (C₁-C₄)伸烷基-(C₆-C₁₀)芳基、(C₁-C₄)伸烷基
 -NH(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₄)伸烷基-[(C₁-C₆)烷基]₂、
 (C₁-C₄)伸烷基-[(C₆-C₁₀)芳基]₂、或(C₁-C₄)伸烷基
 -[(C₅-C₁₀)雜環基]₂；

R₄ 是 H、鹵基或(C₁-C₄)烷基；

R₅ 是 H、(C₁-C₆)烷基、鹵基、(C₂-C₄)烯基、(C₆-C₁₀)
 芳基、(C₁-C₆)伸烷基-(C₆-C₁₀)芳基或(C₅-C₁₀)雜環
 基；

R₆ 是 H、(C₃-C₈)環烷基、(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₃)伸烷
 基-R'、C(O)O-(C₁-C₆)烷基、C(O)(C₁-C₆)烷基、
 C(O)(C₃-C₈)環烷基、C(O)-(C₅-C₁₀)雜環基、
 C(O)NH-(C₁-C₆)烷基、C(O)N[(C₁-C₆)烷基]₂、
 C(O)(C₁-C₆)伸烷基-(C₃-C₈)環烷基、C(O)(C₁-C₆)
 伸烷基-(C₅-C₁₀)雜環基或 C(O)(C₁-C₆)伸烷基
 -(C₆-C₁₀)芳基；

R₇ 是 H、鹵基、CN、(C₁-C₆)烷基、O(C₁-C₆)烷基、
 (C₂-C₆)烯基或 R'；

R₈ 是 H、鹵基或(C₁-C₆)烷基；

m 是 2、3 或 4；

n 是 1、2 或 3，且

L 是 $O(CH_2)_p$ 或 $NH(CH_2)_p$ ，且

p 是 0 或 1。

49. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R₁ 是 H 或 OH；

R₂ 是 R'、(C₁-C₆)伸烷基-R'、(C₂-C₆)烯基、(C₁-C₆)伸烷基-C(O)NH-R'、(C₁-C₆)伸烷基-C(O)NH-(C₁-C₆)烷基、C(O)NH-(C₁-C₆)烷基、C(O)NHR'、C(O)-NH(C₂-C₆)炔基、C(O)-NH(C₁-C₆)伸烷基-R'；

或 R₂ 是連接至環狀胺的(C₁-C₂)伸烷基，其中(C₁-C₂)伸烷基形成第二個鍵至環狀胺的不同碳原子並與環狀胺的碳原子一起形成第二個 4-8 員環；

R₃ 是 H、NH-(C₅-C₆)雜芳基或 NH-苯基；

R₄ 是 H、鹵基或(C₁-C₄)烷基；

R₅ 是 H、(C₁-C₄)烷基、鹵基、(C₂-C₄)烯基、(C₆-C₁₀)芳基、(C₁-C₂)烷基-(C₆-C₁₀)芳基或(C₅-C₆)雜芳基；

R₆ 是 H、(C₃-C₈)環烷基、(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₃)伸烷基-R'、C(O)(C₁-C₆)烷基、C(O)(C₃-C₈)環烷基、C(O)-(C₅-C₁₀)雜環基、C(O)(C₁-C₃)伸烷基-(C₅-C₁₀)雜環基或 C(O)(C₁-C₃)伸烷基-(C₆-C₁₀)芳基；

R₇ 是 H、鹵基、CN、(C₁-C₄)烷基、O(C₁-C₄)烷基、(C₂-C₄)烯基、苯基、環丙基、(C₅-C₆)雜芳基；

R₈ 是 H、鹵基或(C₁-C₄)烷基；

m 是 3；

n 是 1，且

L 是 O 或 NH。

50. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自

(2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-1,2-二羧酸 1-第三丁酯 2-甲酯，

(2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-2-鄰-甲苯基胺基甲酯基-六氫吡啶-1-羧酸 1-第三丁酯，

(2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-2-羧酸鄰-甲苯基酯胺，

(2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-2-羧酸異丁基-酯胺，

(2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-2-羧酸 3-甲氧基苄基酯胺，

(2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-2-羧酸 2-氯苄基酯胺，

(2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-2-羧酸苯乙基-酯胺，

(2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-2-羧酸(3-甲氧基-丙基)-酯胺，

(2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-2-羧酸(2-羥基-乙基)-酯胺，

(2R,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-2-羧酸(呋喃-2-基甲基)-酯胺，

(2S,4S)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-2-羧酸(呋喃-2-基甲基)-醯胺，

(2S,4S)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-2-羧酸(3-甲氧基-丙基)-醯胺，

5 (2S,4S)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-2-羧酸(吡啶-2-基甲基)-醯胺，

(2S,4S)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-2-羧酸丙-2-炔基醯胺，

10 (2S,4S)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-2-羧酸苯乙基-醯胺，

(2S,4S)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-2-羧酸 2-氯-苄基醯胺，

(2S,4S)-4-(異喹啉-6-基氧基)-六氫吡啶-2-羧酸異丁基-醯胺，

15 (2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡咯啶-2-羧酸(4-乙基-苯基)-醯胺，

(2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡咯啶-2-羧酸((R)-1-苯基-乙基)-醯胺，

20 (2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡咯啶-2-羧酸(呋喃-2-基甲基)-醯胺，

(2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡咯啶-2-羧酸(2-羥基-乙基)-醯胺，

(2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡咯啶-2-羧酸(2-甲氧基-乙基)-醯胺，

(2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡咯啉-2-羧酸(3-甲氧基-丙基)-醯胺，

(2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡咯啉-2-羧酸(吡啶-2-基甲基)-醯胺，

5 (2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡咯啉-2-羧酸丙-2-炔基醯胺，

(2S,4R)-4-(異喹啉-6-基氧基)-吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三丁酯 2-甲酯，

10 (2S,4R)-2-(4-乙基-苯基胺基甲醯基)-4-(異喹啉-6-基胺基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯，

(2S,4R)-4-(異喹啉-6-基胺基)-吡咯啉-2-羧酸(4-乙基-苯基)-醯胺，

(2S,4R)-4-(異喹啉-6-基胺基)-吡咯啉-2-羧酸(呋喃-2-基甲基)-醯胺，

15 (2S,4R)-4-(異喹啉-6-基胺基)-吡咯啉-2-羧酸(2-甲氧基-乙基)-醯胺，

(2S,4R)-4-(異喹啉-6-基胺基)-吡咯啉-2-羧酸(3-甲氧基-丙基)-醯胺，

20 (2S,4S)-4-(異喹啉-6-基胺基)-吡咯啉-2-羧酸(呋喃-2-基甲基)-醯胺，

(2S,4S)-4-(異喹啉-6-基胺基)-吡咯啉-2-羧酸(3-甲氧基-丙基)-醯胺，

(2S,4S)-4-(異喹啉-6-基胺基)-吡咯啉-2-羧酸(吡啶-2-基甲基)-醯胺，

(2S,4S)-4-(異喹啉-6-基胺基)-吡咯啉-2-羧酸(4-乙基-苯基)-醯胺，

(2S,4S)-4-(異喹啉-6-基胺基)-吡咯啉-2-羧酸苯乙基-醯胺，

5 (2S,4S)-4-(異喹啉-6-基胺基)-吡咯啉-2-羧酸 2-氯-苄基醯胺，

(2S,4S)-4-(異喹啉-6-基胺基)-吡咯啉-2-羧酸異丁基-醯胺，

10 (3S,4R)-4-(異喹啉-6-基胺基)-吡咯啉-3-羧酸 3-甲氧基-苄基醯胺，

(3S,4R)-4-(異喹啉-6-基胺基)-吡咯啉-3-羧酸(2-甲氧基-乙基)-醯胺，

(3S,4R)-4-(異喹啉-6-基胺基)-吡咯啉-3-羧酸鄰-甲苯基醯胺，

15 (3S,4R)-4-(異喹啉-6-基胺基)-吡咯啉-3-羧酸異丁基-醯胺，

6-(8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基氧基)-異喹啉，或
6-(1-苄基-4-苯基-六氫吡啶-4-基氧基)-7-氯-異喹啉-1-
酮，

20 或其立體異構物及/或互變異構物形式及/或其藥學上可接受的鹽。

51. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自

6-(8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮，

6-(8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基氧基)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，

6-(8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮，

7-氯-6-(8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮，或

7-甲基-6-(8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮，

或其立體異構物及/或互變異構物形式及/或其藥學上可接受的鹽。

52. 一種根據申請專利範圍第 1 至 51 項中任一項之至少一種式(I)化合物及/或其藥學上可接受的鹽用於生產藥劑之用途。

53. 一種根據申請專利範圍第 1 至 51 項中任一項之至少一種式(I)化合物及/或其藥學上可接受的鹽之用途，其用於生產藥劑供治療及/或預防高血壓、肺動脈高血壓、眼內高壓、腎病變、青光眼、末梢循環障礙、末梢動脈閉合症(PAOD)、冠狀動脈心臟病、心絞痛、心臟肥大、心臟衰竭、缺血症、缺血性器官衰竭(末端器官傷害)、纖維肺、纖維肝、肝臟衰竭、腎病變、腎衰竭、纖維腎、腎小球硬化症、器官肥大、氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、成人呼吸窘迫徵候群、血栓形成障礙、中風、大腦血管痙攣、大腦缺血、疼痛、神經元退化、脊髓傷害、阿茲海默氏症、早產、勃起功能障礙、內

分泌功能障礙、動脈硬化症、前列腺肥大、糖尿病及糖尿病的併發症、代謝徵候群、血管再狹窄症、動脈粥樣硬化症、發炎、自發免疫症、AIDS、骨病、消化道的細菌感染、敗血症或癌症發生及進展之用途。

- 5 54. 一種藥劑，其含有有效量申請專利範圍第 1 至 51 項中任一項之至少一種化合物及/或其藥理上可接受的鹽、藥學上耐受的賦形劑及載劑，及適當時的其他添加劑及/或其他活性成份。