



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I466868 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：098120765

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 06 月 22 日

(51)Int. Cl.：

C07D217/24 (2006.01)

C07D493/08 (2006.01)

C07D495/08 (2006.01)

A61K31/472 (2006.01)

A61P27/00 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/06/24

歐洲專利局

08290607.4

(71)申請人：賽諾菲阿凡提斯公司 (法國) SANOFI-AVENTIS (FR)

法國

(72)發明人：佩坦伯格 奧利佛 PLETTENBURG, OLIVER (DE)；羅倫茲 卡崔 LORENZ, KATRIN (DE)；羅恩 馬修斯 LOEHN, MATTHIAS (DE)；道格拉斯 奧利佛 DUCLOS, OLIVIER (FR)；布斯卡特 珊迪恩 BISCARRAT, SANDRINE (FR)

(74)代理人：林秋琴；何愛文

(56)參考文獻：

TW 200843771

US 20080045566A1

審查人員：黃智詮

申請專利範圍項數：38 項 圖式數：0 共 91 頁

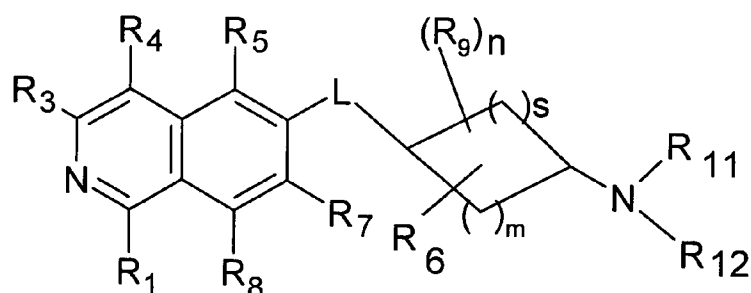
(54)名稱

雙一及多環經取代之異喹啉及異喹啉酮衍生物

BI-AND POLYCYCLIC SUBSTITUTED ISOQUINOLINE AND ISOQUINOLINONE DERIVATIVES

(57)摘要

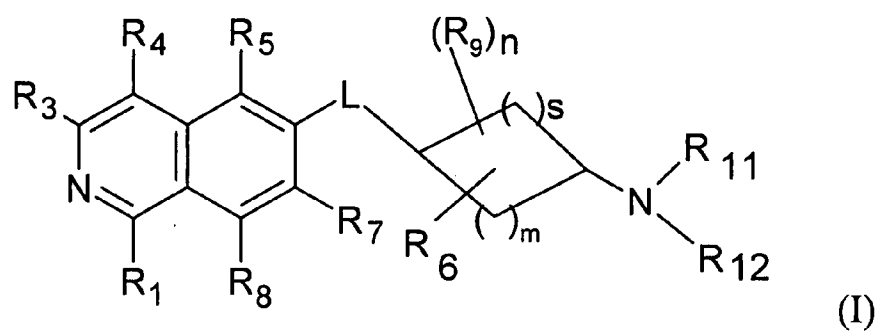
本發明係關於具式(I)之雙-及多環經取代之異喹啉及異喹啉酮衍生物



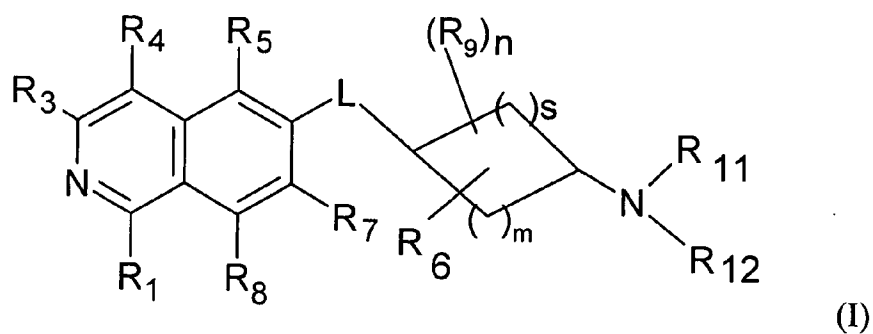
(I)

其中 R1 至 R12 如申請書內之定義，有用於提供與 Rho-激酶及/或由 Rho-激酶介導的肌球蛋白輕鏈磷酸酶的磷酸化作用相關的疾病之治療及/或預防，以及關於含這類化合物之組成物。

The invention relates to bi- and polycyclic substituted isoquinoline and isoquinolinones of the formula (I)



wherein R_1 to R_{12} are as defined in the application 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.



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：98120765

※ 申請日：98.6.22

※IPC 分類：

C07D	217/24	2006.01
C07D	493/08	2006.01
C07D	495/08	2006.01
A61K	31/472	2006.01
A61P	27/00	2006.01
A61P	9/00	2006.01
A61P	25/00	2006.01
A61P	37/00	2006.01

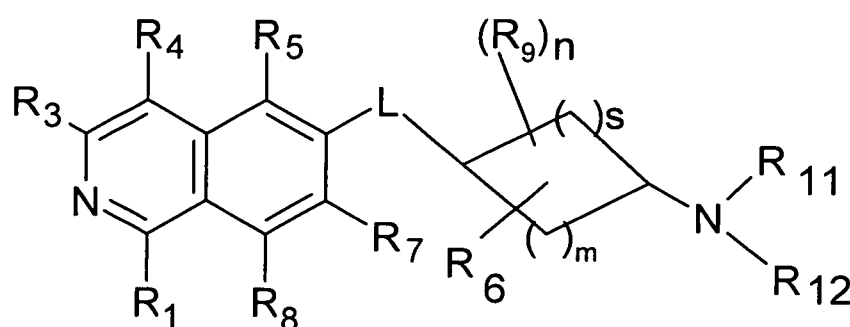
一、發明名稱：(中文/英文)

雙-及多環經取代之異喹啉及異喹啉酮衍生物

BI- AND POLYCYCLIC SUBSTITUTED ISOQUINOLINE
AND ISOQUINOLINONE DERIVATIVES

二、中文發明摘要：

本發明係關於具式(I)之雙-及多環經取代之異喹啉及異喹啉酮衍生物

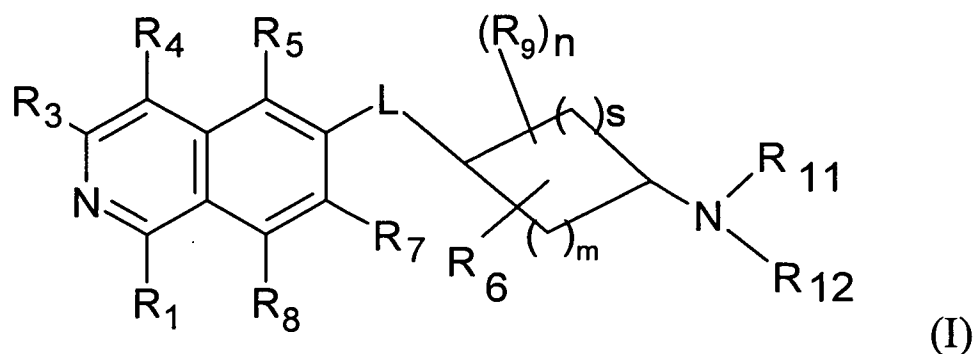


(I)

其中 R1 至 R12 如申請書內之定義，有用於提供與 Rho-激酶及/或由 Rho-激酶介導的肌球蛋白輕鏈磷酸酶的磷酸化作用相關的疾病之治療及/或預防，以及關於含這類化合物之組成物。

三、英文發明摘要：

The invention relates to bi- and polycyclic substituted isoquinoline and isoquinolinones of the formula (I)



wherein R₁ to R₁₂ are as defined in the application 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.

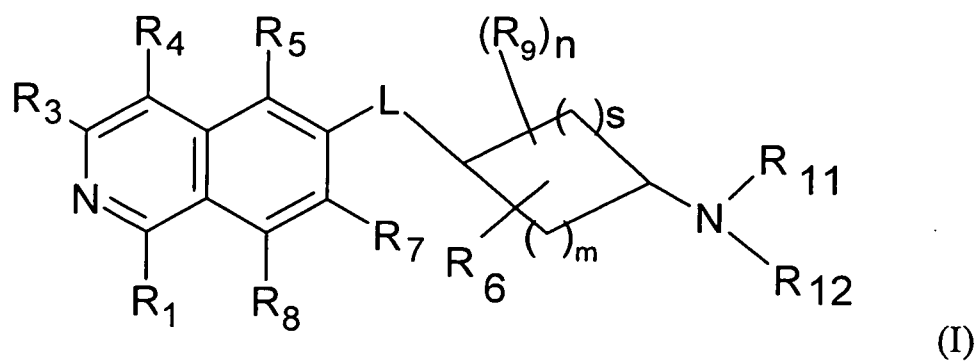
四、指定代表圖：

(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

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於雙-及多環經取代之異喹啉及異喹啉酮衍生物、其製法、含這些衍生物之藥學的配製劑及其用於相關於 Rho-激酶之抑制及/或由 Rho-激酶介導的肌球蛋白輕鏈磷酸酶的磷酸化作用的疾病之治療及/或預防的用途。

【先前技術】

受到興奮劑刺激之少量的 GTPase RhoA 之活化作用，導致 RhoA 由不活化的 GDP-結合的型式變成活化的 GTP-結合的型式，接著結合至並活化 Rho-激酶。有兩種等形的 Rho-激酶-- Rho-激酶 1 及 Rho-激酶 2 為已知。Rho-激酶 2 被表現於血管的平滑肌細胞及內皮的細胞中。受活性 GTP-結合的 RhoA 之 Rho-激酶 2 的活化作用，使得透過磷酸化反應-介導之抑制肌球蛋白輕鏈磷酸酶活性的抑制而導致平滑肌細胞的鈣敏感化並因此往上提昇肌球蛋白調控的輕鏈之活性 (Uehata et al. Nature 1997, 389, 990-994)。

已知，Rho-激酶介入於血管收縮，包括肌性張力 (myogenic tone) 及平滑肌收縮過強 (hypercontractility) (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. 1999, 20, 1190-1200)、哮喘 (Setoguchi et al. Br. J. Pharmacol. 2001, 132, 111-118; Nakahara et al. Eur. J.

Pharmac. 2000, 389, 103-106) 以及慢性阻塞性肺疾 (COPD, Maruoka et al. Nippon Rinsho, 1999, 57, 1982-1987)、高血壓、肺高血壓(Fukumoto et al. Heart 2005, 91, 391-392, Mukai et al. Nature 1997, 389, 990-994) 及眼的高血壓及眼內壓力之調節(Honjo et al. Invest. Ophthalmol. Visual Sci. 2001, 42, 137-144)、內皮的功能障礙(Steioff et al. Eur. J. Pharmacol. 2005, 512, 247-249)、心絞痛(Masumoto et al. Circulation 2002, 105, 1545-47, Shimokawa et al. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2002, 40, 751-761)、腎病變，包括高血壓-誘發的、非高血壓-誘發的、以及糖尿病性腎病變、腎衰竭及周圍動脈阻塞性疾病(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 2004, 109, 2234-2239)、心臟肥大及衰竭(Yamakawa et al. Hypertension 2000, 35, 313-318; Uao et al. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2006, 290, C661-668; Kishi et al. Circulation 2005, 111, 2741-2747)、冠心病、動脈硬化、再狹窄(Pacaud et al. Arch. Mal. Coeur 2005, 98, 249-254; Retzer et al. FEBS Lett. 2000, 466, 70-74; Negoro et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1999, 262, 211-215)、糖尿病、糖尿病併發症、葡萄糖利用及代謝症候群(Sandu et al. Diabetes 2000, 49, 2178-2189; Maeda et al. Cell Metab. 2005, 2, 119-129)、性功能障礙，例如，勃起不足(Chitale et al. Nature Medicine 2001, 7, 119-122)、視網膜病變、炎症、免疫疾病類、AIDS、骨

質疏鬆症、內分泌失調，例如，皮質醛酮過多症(hyperaldosteronism)、中樞神經系統疾病類，例如，神經退化症及脊髓損傷(Hara et al. J. Neurosurg. 2000, 93, 94-101)、腦缺血(Uehara et al. Nature 1997, 389, 990-994; Satoh et al. Life Sci. 2001, 69, 1441-1453; Hitomi et al. Life Sci. 2000, 67, 1929-1939; Yamamoto et al. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2000, 35, 203-211)、腦的血管痙攣(Sato et al. Circ. Res. 2000, 87, 195-200; Kim et al. Neurosurgery 2000, 46, 440-447)、疼痛，例如，神經病變性疼痛(Tatsumi et al. Neuroscience 2005, 131, 491-498 ; Inoue et al. Nature medicine 2004, 10, 712-718)、消化道之細菌感染(WO 98/06433)、癌症發展及進展、其中 Rho 激酶的抑制已經顯示用於抑制腫瘤細胞生長及轉移的腫瘤形成(neoplasia)(Itoh et al. Nature Medicine 1999, 5, 221-225; Somlyo et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 269, 652-659)、血管新生(Uchida et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 269, 633-640; Gingras et al. Biochem. J. 2000, 348, 273-280)、血管的平滑肌細胞增生及活動力(Tammy et al. Circ. Res. 1999, 84, 1186-1193; Tangkijvanich et al. Atherosclerosis 2001, 155, 321-327)、內皮細胞的增生、內皮細胞的收縮力及活動力(Oikawa et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 269, 633-640)、張力纖維形成(Kimura et al. Science 1997, 275, 1308-1311; Yamashiro et al. J. Cell Biol. 2000, 150, 797-806)、血栓疾病(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, 745-754; Retzer et al. Cell Signal 2000, 12, 645-648) 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)、以及骨頭再吸收 (Chellaiah et al. J. Biol. Chem. 2003, 278, 29086-29097)、Na/H 交換輸送系統活化 (Kawaguchi et al. Eur. J. Pharmacol. 2000, 403, 203-208)、阿耳滋海默氏症 (Zhou et al. Science 2003, 302, 1215-1217)、結合肌動蛋白之一種蛋白 (adducing) 的活化 (Fukata et al. J. Biol. Chem., 1998, 273, 5542-5548)、以及於 SREB (固醇反應結合的元素) 中訊號及其對脂質新陳代謝之影響 (Lin et al. Circ. Res. 2003, 92, 1296-304)。

因此，一種對於 Rho-激酶及/或對於 Rho-激酶介導的肌球蛋白輕鏈磷酸酶的磷酸化反應具有抑制效果的化合物，有用於供包含 Rho-激酶作為原發的或續發的疾病起因之心血管及非心血管的疾病之治療及/或預防，像是高血壓、肺高血壓、眼高血壓、視網膜病變、及青光眼、周圍的循環的疾病、周圍動脈阻塞性疾病 (PAOD)、冠心病、心絞痛、心臟肥大、心臟衰竭、缺血性疾病、缺血性器官衰竭 (末端器官損傷)、肺纖維瘤、肝纖維瘤、肝衰竭、腎病變，包括高血壓-誘發的、非高血壓-誘發的、以及糖尿病性腎病變、腎衰竭、及周圍動脈阻塞性疾病、纖維狀腎、腎絲球硬化症 (renal glomerulosclerosis)、器官肥大、哮喘、慢性阻塞性肺疾

(COPD)、成人呼吸窘迫症、栓塞性疾病、中風、腦的痙攣、腦缺血、疼痛，例如，神經病變性疼痛、神經退化、脊髓損傷、阿耳滋海默氏症、早產、勃起障礙、內分泌失調、動脈硬化、前列腺肥大、糖尿病及糖尿病的併發症、代謝症候群、血管再狹窄、動脈粥樣硬化、炎症、自體免疫疾病類、AIDS、骨質病變，例如，骨質疏鬆症、消化道之細菌感染、敗血症、癌症發展及進展。例如，乳癌、大腸癌、前列腺癌、卵巢癌、腦癌及肺癌及彼等之轉移。

WO 2001/64238 披露，選擇地經一種 $-(CH_2)_{1-6}-O-(CH_2)_{0-6}-$ 、一種 $-(CH_2)O-6-S-(CH_2)_{0-6}-$ 或一種 $-(CH_2)_{0-6}-$ 連結的雜環狀基取代之異喹啉-5-磺醯胺衍生物，有用於作為神經保護劑。

WO 2004/106325 (Schering AG)披露攜帶一種醚或酯基於異喹啉環之 1-位置的 Rho-激酶抑制劑[法蘇地爾 (fasudil)]之前劑類。

WO 2001/039726 一般性地披露 $-O-(C_0)-(C_{10})$ 烷基-雜芳基經取代的環己基衍生物，有用於供治療微生物的感染。JP 10087629 A 披露有用於供治療由幽門螺旋桿菌 (*Helicobacter pylori*) 引起之疾病(例如胃癌或潰瘍)之異喹啉衍生物。異喹啉衍生物可經 OH 取代於 1-位置且較佳地被 $X-[(C_1-C_6)\text{伸烷基}]_{0-1}-Y$ 取代於 5-位置，其中 X 可為氧且 Y 可為一種芳基或一種雜環基。

Hagihara et al.(Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 2647-2666)披露 6-苯甲氧基-異喹啉供治療受幽門螺旋桿菌造成的感染。

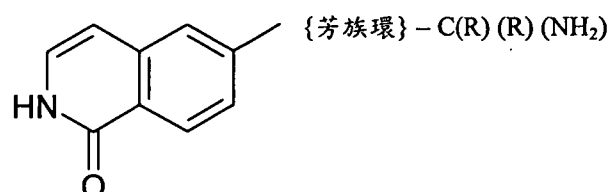
US 5,480,883 一般性地披露，有用於供抑制細胞增生之作為 EGF 及 / 或 PDGF 受體抑制劑的具式 "ArI-X-ArII" 的化合物，其中 X 可以為 $(\text{CHR}_1)_m\text{-Z-(CHR}_1)_n$ ，例如，Z-CH₂，其中 Z 可以為 O，R₁ 為氫或烷基，ArI 可為一種選擇地經取代的異喹啉酮且 ArII 可為一種選擇地經取代的 C₃₋₇ 單環狀飽和的雜環系。

WO 2005/030791 (Merck & Co.) 一般性地披露用於治療心律不整、中風、充血性心臟衰竭等等之作為鉀離子通道的異喹啉酮衍生物類，其於 6-位置選擇地被 $(\text{CR}^e\text{R}^f)_p\text{OR}^{43}$ 之取代基取代，其中 p 可為 0，且 R⁴³ 為，例如，一種選擇地經 NR⁵¹R⁵² 之取代基取代的 (C₃-C₁₀) 環烷基殘基，其中 R⁵¹ 及 R⁵² 可以為氫、(C₁-C₆) 烷基等等，或 R⁴³ 是一種 R⁸¹ 之基，被定義為一種 4-6 成員，帶有 1、2、3 或 4 個雜原子的不飽和的或飽和的單環性雜環，且為經取代一個直接地經取代的芳基或雜芳基環於 4-位置。

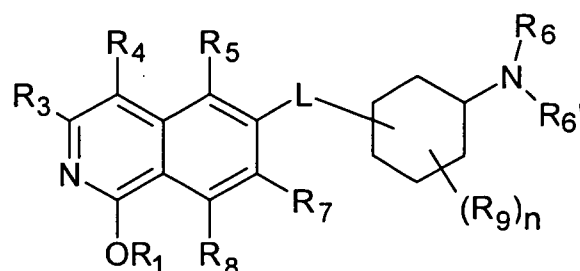
WO 2005/030130 (Merck & Co.) 一般性地描述作為鉀離子通道抑制劑，供治療心律不整、中風、充血性心臟衰竭等等之作為鉀離子通道的異喹啉酮衍生物類，其可於 1-位置經羥基取代且在 6-位置選擇地經 $(\text{CR}^e\text{R}^f)_p\text{OR}^{43}$ 之取代基取代，其中 p 可為 0，且 R⁴³ 為，例如，一種選擇地經 NR⁵¹R⁵² 之取代基取代的 (C₃-C₁₀) 環烷基殘基，其中 R⁵¹ 及 R⁵² 可以為氫、(C₁-C₆) 烷基等等，或 R⁴³ 是一種 R⁸¹ 之基，被定義為一種 4-6 成員，帶有 1、2、3 或 4 個雜原子的不飽和的或飽和的單環性

雜環，且為經取代一個直接地經取代的芳基或雜芳基環於 4-位置。

WO2003/053330 (Ube)一般性地描述作為 Rho-激酶抑制劑類之具下式之異喹啉酮衍生物類



WO2007/012422 (Sanofi-Aventis)一般性地描述作為 Rho-激酶抑制劑類之具下式之異喹啉及異喹啉酮衍生物類



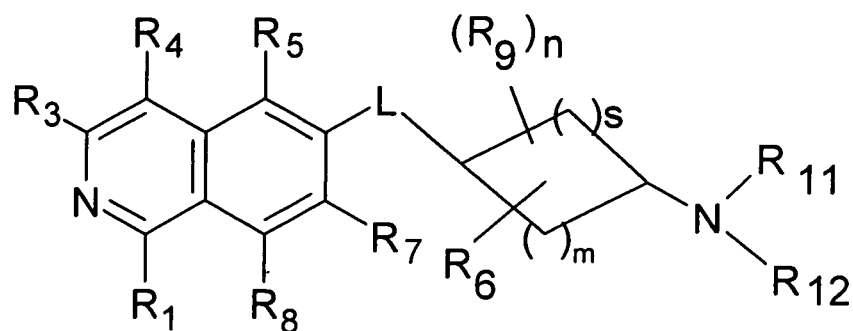
WO2008/077555 及 WO2008/077556 (sanofi-aventis)也披露作為 Rho-激酶抑制劑類之 6-經取代的異喹啉及異喹啉酮衍生物類。

WO2007/039563 及 WO 2008/020081 (Organon)披露作為 Rho-激酶抑制劑類之 6-經取代的異喹啉衍生物類。

雖然已有許多的 Rho-激酶抑制劑類被披露，對於有用於供治療 Rho-激酶介導的疾病之其他的化合物仍有需求。

【發明內容】

本發明的一種具體實施例為式(I)的化合物



(I)

其中

R_1 為 H、OH 或 NH_2 ;

R_3 為 H、鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、OH、 NH_2 、或 NHR' ;

R_4 為 H、鹵素、羥基、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 R' 、或 (C_1-C_6) 伸烷基- R' ;

R_5 為 H、鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、或 R' ;

R_7 為 H、鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、O- (C_1-C_6) 烷基、 R' 、或 SO_2-NH_2 ;

R_8 為 H、鹵素或 (C_1-C_6) 烷基;

R_6 為連結至環烷基環之一個 (C_1-C_4) 伸烷基，其中 (C_1-C_4) 伸烷基形成一種第二個連結至環烷基環上不同的碳原子之鍵，形成一種雙環系統。

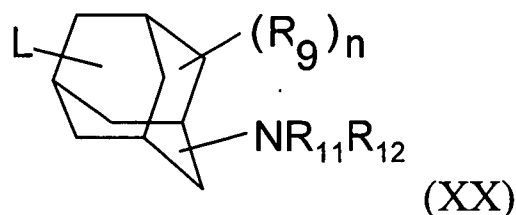
其中在雙環系中，一或兩個碳原子被取代成獨立地挑選自包括 O、N- R_{13} 、S、SO 或 SO_2 之基;

或，如果 m 及 s 為 2，m 為 3 且 s 為 1，或 m 為 4 且 s 為 0，

R_6 為 $CH_2-CH-(CH_2)_2$ ，其以一個 CH_2 結合至環烷基

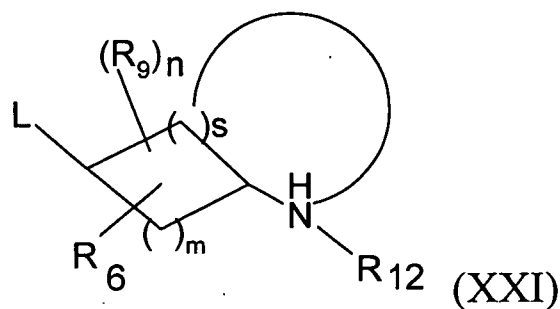
環及其他兩個 CH_2 結合至環烷基環上之不同的碳原子，
且，如果 m 為 3 且 s 為 3，

R_6 為被接在環烷基環的不同碳原子上之兩個亞甲基，其中亞甲基或 $\text{CH}_2\text{-CH-(CH}_2)_2$ 基被接在環烷基環的碳原子上並形成一種具下式之金鋼烷系



其中 L 可被連接至任一個二級的或三級的碳原子上，

或 R_6 一起與 R_{11} 及 N 原子形成一種 $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 雜環烷基，其為被稠合或被連接成螺狀環系至環烷基殘基上，形成一種如下式之殘基



其中雙環系或金鋼烷系或含環系之此 $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 雜環烷基為無取代的或選擇地經 R_9 取代；

R_9 為：

R' ，

OH ，

鹵素，

$(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基，

$\text{O-(C}_1\text{-C}_6)$ 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- 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 ,
COOH ,
C(O)O-(C_1-C_6)烷基 ,
C(O)OR' ,
C(O)(C_1-C_6)烷基 ,
C(O)R' ,
CONH₂ ,
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)烷基 ,
C(O)NHR' ,
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' , 或

$\text{C(O)O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{伸烷基-R'}$;

R_{11} 及 R_{12} 彼此獨立地為:

H,

R' ,

$(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}$,

$(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{伸烷基-R'}$,

$(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{伸烷基-O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}$,

$(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{伸烷基-O-R'}$,

$(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{伸烷基-CH[R']}_2$,

$(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{伸烷基-C(O)-R'}$,

$(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{伸烷基-C(O)NH}_2$,

$(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{伸烷基-C(O)NH-R'}$,

$(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{伸烷基-C(O)NH}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}$,

$(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{伸烷基-C(O)N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}]_2$,

$(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{伸烷基-C(O)N[R']}_2$,

$(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{伸烷基-C(O)O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}$,

$\text{C(O)O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}$,

C(O)OR' ,

$\text{C(O)}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}$,

C(O)R' ,

$\text{C(O)NH}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}$,

C(O)NHR' ,

$\text{C(O)N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}]\text{R'}$,

$\text{C(O)N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}]_2$,

$\text{C(O)}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{伸烷基-R'}$,

$\text{C(O)O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{伸烷基-R'}$, 或

R_{11} 及 R_{12} 一起與其附接的 N-原子形成一種(C₃-C₈)雜環烷基;

R_{13} 為 H 或(C₁-C₆)烷基;

n 為 0、1、2、3 或 4;

m 為 1、2、3 或 4;

s 為 0、1、2 或 3;

L 為 $O(CH_2)_p$ 、 $S(CH_2)_p$ 、 $S(O)(CH_2)_p$ 、 $SO_2(CH_2)_p$ 、 $NH(CH_2)_p$ 、 $N(C_1-C_6)$ 烷基 $-(CH_2)_p$ 、 $N(C_3-C_6)$ 環烷基 $-(CH_2)_p$; 或 $N[(C_1-C_3)$ 伸烷基- R'] $-(CH_2)_p$;

p 為 0、1、2、3 或 4;

R' 為:

(C₃-C₈)環烷基,

(C₅-C₁₀)雜芳基,

(C₃-C₈)雜環烷基,

(C₆-C₁₀)芳基;

其中在殘基 R_3 至 R_{13} 中, 烷基或伸烷基係無取代的或選擇地經一或多個的下述取代基取代: OH、OCH₃、C(O)OH、C(O)OCH₃、NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、C(O)NH₂、C(O)NHCH₃ 或 C(O)N(CH₃)₂;

其中在殘基 R_3 至 R_{13} 中, 環烷基或雜環烷基係無取代的或選擇地經一或多個的下述取代基取代: (C₁-C₆)烷基、鹵素、OH、OCH₃、C(O)OH、C(O)OCH₃、NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、C(O)NH₂、C(O)NHCH₃ 或 C(O)N(CH₃)₂;

其中在殘基 R_3 至 R_{13} 中, 烷基或伸烷基係無取代的或選擇地經一或多個的鹵素取代;

其中在殘基 R_3 至 R_{13} 中， (C_6-C_{10}) 芳基及 (C_5-C_{10}) 雜芳基係無取代的或選擇地經一或多個獨立地被挑選之下述取代基取代：鹵素、OH、 NO_2 、 N_3 、CN、 $C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)-(C_6-C_{10})$ 芳基、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)N[(C_1-C_6)烷基]_2$ 、 (C_3-C_8) 環烷基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 伸烷基- $NH(C_1-C_6)$ 烷基、 (C_1-C_6) 伸烷基- $N[(C_1-C_6)烷基]_2$ 、 (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、 $SO_2N[(C_1-C_6)烷基]_2$ 、 $S-(C_1-C_6)$ 烷基、 $SO-(C_1-C_6)$ 烷基、 $SO_2-(C_1-C_6)$ 烷基、 $SO_2-N=CH-N[(C_1-C_6)烷基]_2$ 、 SF_5 、 $C(NH)(NH_2)$ 、 NH_2 、 $NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 $N[(C_1-C_6)烷基]_2$ 、 $NH-C(O)-(C_1-C_6)$ 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、 $NH-SO_2-(C_5-C_{10})$ 雜芳基、 $NH-SO_2-(C_3-C_8)$ 雜環烷基、 $N(C_1-C_6)烷基-C(O)-(C_1-C_6)烷基$ 、 $N(C_1-C_6)烷基-C(O)O-(C_1-C_6)烷基$ 、 $N(C_1-C_6)烷基-C(O)-NH-(C_1-C_6)烷基$ 、 (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}) 雜芳基、 (C_3-C_8) 雜環烷基、 (C_1-C_6) 伸烷基- (C_5-C_{10}) 雜芳基、 (C_1-C_6) 伸烷基- (C_3-C_8) 雜環烷基、 $O-(C_1-C_6)$ 伸烷基- (C_5-C_{10}) 雜芳基、 $O-(C_1-C_6)$ 伸烷基- (C_3-C_8) 雜環烷基，其中 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_5-C_{10}) 雜芳基、 (C_3-C_8) 雜環烷基、或 (C_3-C_8) 環烷基可為經一至三個獨立地挑選自包括下述的取代基取代：鹵素、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 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)NH_2$ 、 (C_1-C_6) 伸烷基- $O-(C_1-C_6)$ 烷基、 (C_1-C_6) 伸烷基- $O-(C_6-C_{10})$ 芳基、或 $O-(C_1-C_6)$ 伸烷基- (C_6-C_{10}) 芳基；

或其中 (C_6-C_{10}) 芳基為鄰近地經一種 $O-(C_1-C_4)$ 伸烷基- O 基取代，其中與氧原子附接之碳原子一起形成一種 5-8-成員的環；

且其中 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_5-C_{10}) 雜芳基、 (C_3-C_8) 雜環烷基及 (C_3-C_8) 環烷基中之芳基取代基可能不再經含一種芳基、雜芳基、雜環烷基或環烷基之取代基取代；

它們的立體異構物及/或互變異構物型式及/或其藥學上可接受的鹽類。

另一具體實施例中，本發明也關於一種式(I)的化合物及/或其藥學上可接受的鹽作為一種醫藥品之用途。也關於使用至少一種式(I)的化合物及/或其一種藥學上可接受的鹽，用於治療及/或預防 Rho-激酶介導的疾病之用途，此類疾病之實例為高血壓、肺高血壓、眼高血壓、視網膜病變、青光眼、周圍循環的疾病、周圍動脈阻塞性疾病(PAOD)、冠心病、心絞痛、心臟肥大、心衰竭、缺血性疾病、缺血性器官衰竭(末端器官損害)、肺纖維瘤、肝纖維瘤、肝衰竭、腎病變、腎衰竭、腎纖維瘤、腎絲球硬化症、器官肥大、哮喘、慢性阻塞性肺疾(COPD)、成人呼吸窘迫症、栓塞性疾病、中風、腦的痙攣、腦缺血、疼痛、神經退化、脊髓損傷、阿耳滋海默氏症、早產、勃起障礙、內分泌失調、動脈硬化、前列腺肥大、糖尿病及糖尿病的併發症、代謝症候群、

血管再狹窄、動脈粥樣硬化、炎症、自體免疫疾病類、AIDS、骨質病變、消化道之細菌感染、敗血症或癌症發展及進展。本發明尚關於一種醫藥品，其包含一種有效量之至少一種式(I)化合物及/或其藥學上可接受的鹽。本發明之另一目的為製備式(I)化合物之一種方法。

被使用在(C₁-C₂)烷基、(C₁-C₄)烷基、或(C₁-C₆)烷基及相關的伸烷基取代基中之烷基一詞，可理解的係指一種烴類殘基，其可為線型的，即，直鏈或支鏈型式的，且分別地具有 1、2、3、4、5、或 6 個碳原子。此說明也適用於烷基作為另外的基之取代基的情況，例如，在烷氧基(O-烷基)、S-烷基或一種-O(C₁-C₆)伸烷基-O-、一種烷氧基羰基或一種芳基烷基之情況。烷基的實例為：甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基，所有這些基之正異構物、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。烷基或伸烷基可選擇地經一或多個鹵素取代，例如，被氟化之烷基，例如，被全氟化者。鹵化的烷基之實例為：CH₂F、CHF₂、CF₃及 CH₂CF₃、OCF₃、SCF₃、或-O-(CF₂)₂-O-。

(C₂-C₆)-烯基一詞代表一種烴類殘基，其碳鏈為直-鏈或支鏈型式且包含 2 至 6 個碳原子，視鏈的長度，具有 1、2 或 3 個雙鍵，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。此雙鍵可能具有 E 或 Z 取向。雙鍵可位在中間或末端。

(C₂-C₆)-炔基係指一種烴類殘基，其碳鏈為直-鏈或

支鏈型式且包含 2 至 6 個碳原子，視鏈的長度，具有 1 或 2 個的三鍵，例如，乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基(=炔丙基)或 2-丁炔基。此三鍵可位在中間或末端。

鹵素係指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

所謂的(C₁-C₈)雜烷基或相關的(C₁-C₈)雜伸烷基取代基，可理解的，其為至少有一個碳原子，較佳地為 1 或 2 個碳原子，更佳地為 1 個碳原子，被取代成挑選自 O、NH、或 S 之雜原子的(C₁-C₈)烷基或(C₁-C₈)伸烷基，且其中氮及硫原子可選擇地被氧化。此雜原子可位於烷基或伸烷基的任一位置。(C₁-C₈)雜烷基的實例包括：

-CH₂-O-CH₃ 、 -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₃ 、
-CH₂-NH-CH₂-CH₃ 、
-CH₂-N(CH₂-CH₃)₂-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃ 、
-CH₂-CH₂-CH₂-S-CH₃ 、 -CH₂-O-CH(CH₃)₂ 、
-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₃ 或 O-CH₂-CH₃。

(C₃-C₈)環烷基係指含有 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，其也可為經取代的及/或含有 1 或 2 個雙鍵(不飽和的環烷基)者，例如，環戊烯基或環己烯基，其可經由任何碳原子被連結。

(C₆-C₁₀)芳基指的是一種芳族環或包含兩個被稠合或被連結之一種環系，或其包含被稠合的環系，其中一個環為飽和的或部分地飽和(即，含有至少一個 C-C 單鍵)者，例如，一種苯基、萘基、聯苯基、四氫萘基、α-或 β-四氫酮基-(tetralon-)、茛滿基-或茛滿-1-酮-基。較佳的(C₆-C₁₀)芳基為苯基。

(C3-C8)雜環烷基係指一種飽和的(不含雙鍵者)單環狀碳環系統，其含有 3、4、5、6、7 或 8 個環原子，其中一或多個碳原子可被取代成一或多個的雜原子，例如，1、2 或 3 個氮原子，1 或 2 個氧原子，1 或 2 個硫原子或不同雜原子之組合。此雜環烷基可被結合在任何位置，例如，位於 1-位置、2-位置、3-位置、4-位置、5-位置、6-位置、7-位置或 8-位置。也被包括在內者為這些化合物之相關的 N-氧化物類、亞砷類或砷類。

(C3-C8)雜環烷基的實例為環氧乙烷基、環氧丁烷基、氮丙啶基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、二氧戊烷基，例如，1,3-二氧戊烷基，環氧己烷基，例如，1,4-環氧己烷基、六氫吡啶基、吡咯啶基、咪唑啶基、三唑啶基、六氫嘧啶基、六氫吡嗪基、三吡啶基(triazinanyl)，例如，1,3,5-三吡啶基、1,2,3-三吡啶基或 1,2,4-三吡啶基，四氫硫苯基、四氫硫吡喃基、二硫環戊烷基，例如，1,3-二硫環戊烷基、二硫環己烷基、噻唑啶基、噁唑啶基、氧硫環戊烷基，例如，1,3-氧硫環戊烷基、嗎啉基或硫嗎啉基、二氮雜環庚烷基，例如，1,4-二氮雜環庚烷基。

較佳的(C₃-C₈)雜環烷基為嗎啉基、吡咯啶基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、雜氧環丁烷基或四氫吡喃基。

(C₅-C₁₀)雜芳基係指一種單-或雙環系統，其中一或多個碳原子可被取代成一或多個的雜原子，例如，1、2、3 或 4 個氮原子，1 或 2 個氧原子，1 或 2 個硫原子或不同雜原子之組合。此雜芳基可被結合在任何位置，例如，1-位置、2-位置、3-位置、4-位置、5-位置、6-位置、7-位置或 8-位置。(C₅-C₁₀)雜芳基可為一種(1)芳族

的單環或雙環系，或(2)其中一個環為芳族的而第二個環為至少部分地飽和的之一種雙環系。也被包括在內者為這些化合物之相關的 N-氧化物類、伸碓類或碓類。

適當的(C₅-C₁₀)雜芳基為苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、氮雜吲哚基、苯并硫苯基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、卞波啉基、噌啉基、色滿基、色烯基、蔡啶基、酞吡基、吡啶并咪唑基、蝶啶基、嘌呤基、喹啉基、喹噁啉基、喹噁啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、吡啶基、吲哚基、吲哚基、呋喃基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、咪唑啉基、1H-吲哚基、吡唑基、噁唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡啶基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、嗒吡基、吡啉基、吡咯基、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、四唑基。

吡啶基代表 2-、3-及 4-吡啶基。噻吩基代表 2-及 3-噻吩基。呋喃基代表 2-及 3-呋喃基。也被包含在內者為這些化合物之相關的 N-氧化物類，例如，1-氧-2-、3-或 4-吡啶基。

在(C₅-C₁₀)雜芳基殘基中之取代基可出現於游離碳原子或氮原子上。

(C₅-C₁₀)雜芳基殘基之較佳的實例為苯并呋喃基、喹啉基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡啶基、三唑基、噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、嗒吡基及四唑基。

較佳的(C₅-C₁₀)雜芳基為一種(C₅-C₆)雜芳基，較佳的(C₅-C₆)雜芳基殘基為呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡啶基、三唑基、噁二唑基、吡嗪基、嘧啶基、及嗒嗪基。較佳的(C₅-C₆)雜芳基殘基之實例為 2-或 3-噻吩基、2-或 3-呋喃基、1-、2-或 3-吡咯基、1-、2-、4-或 5-咪唑基、1-、3-、4-或 5-吡唑基、1,2,3-三唑-1-、-4-或-5-基、1,2,4-三唑-1-、-3-或-5-基、2-、4-或 5-噁唑基、3-、4-或 5-異噁唑基、1,2,3-噁二唑-4-或-5-基、1,2,4-噁二唑-3-或-5-基、1,3,4-噁二唑-2-或-5-基、2-、4-或 5-噻唑基、3-、4-或 5-異噻唑基、2-、3-或 4-吡啶基、2-、4-、5-或 6-嘧啶基、3-或 4-嗒嗪基、或吡嗪基。

在殘基 R₃ 至 R₁₃ 中，(C₆-C₁₀)芳基及(C₅-C₁₀)雜芳基殘基係無取代的，或，如果未明確地說明，係選擇地經 1 至多個，較佳地為 1 至 3 個，獨立地挑選自下述的取代基取代：鹵素、OH、NO₂、N₃、CN、C(O)-(C₁-C₆)烷基、C(O)-(C₆-C₁₀)芳基、C(O)OH、C(O)O(C₁-C₆)烷基、C(O)NH₂、C(O)NH(C₁-C₆)烷基、C(O)N[(C₁-C₆)烷基]₂、(C₃-C₈)環烷基、(C₁-C₆)烷基、(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、SF₅、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) 雜芳基、NH-SO₂-(C₃-C₈) 雜環烷基、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) 雜芳基、(C₃-C₈) 雜環烷基、(C₁-C₆) 伸烷基-(C₅-C₁₀) 雜芳基、(C₁-C₆) 伸烷基-(C₃-C₈) 雜環烷基、O-(C₁-C₆) 伸烷基-(C₅-C₁₀) 雜芳基、O-(C₁-C₆) 伸烷基-(C₃-C₈) 雜環烷基；

其中所述的(C₆-C₁₀) 芳基或(C₅-C₁₀) 雜芳基、(C₃-C₈) 雜環烷基或(C₃-C₈) 環烷基可經 1 至 3 個獨立地挑選自的鹵素、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、C(O)OH、C(O)O-(C₁-C₆) 烷基、C(O)NH₂、(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) 芳基之取代基取代；

或其中(C₆-C₁₀) 芳基為鄰近地經一種 O-(C₁-C₄) 伸烷基-O 之基取代而與氧原子所附接之碳原子形成一種 5-8-成員的環；

且其中(C₆-C₁₀) 芳基、(C₅-C₁₀) 雜芳基、(C₃-C₈) 雜環烷基或(C₃-C₈) 環烷基之芳基取代基可能未再經含一種芳基、雜芳基、雜環烷基或環烷基之基取代。

對於(C₆-C₁₀) 芳基及(C₅-C₁₀) 雜芳基之較佳的取代基為 OH、(C₁-C₄) 烷基、O-(C₁-C₄) 烷基、O-苯基、苯基、C(O)O-(C₁-C₆) 烷基、C(O)OH、C(O)-(C₁-C₄) 烷基、鹵素、NO₂、SO₂NH₂、CN、SO₂-(C₁-C₄) 烷基、

SO₂-N=CH-N[(C₁-C₆)烷基]₂、NH-SO₂-(C₁-C₄)烷基、NH₂、NH-C(O)-(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₈)環烷基、(C₁-C₄)烷基-OH、C(O)N[(C₁-C₄)烷基]₂、CONH(C₁-C₆)烷基、C(O)NH₂、N[(C₁-C₄)烷基]₂、(C₁-C₄)伸烷基-N[(C₁-C₄)烷基]₂、(C₁-C₄)伸烷基-O-(C₁-C₄)烷基、(C₅-C₆)雜芳基、(C₃-C₈)雜環烷基、(C₁-C₄)伸烷基-(C₆-C₁₀)芳基，其中(C₆-C₁₀)芳基可再經 1 至 3 個，較佳的為 1 個的鹵素、(C₁-C₄)烷基、O-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)伸烷基-O-(C₁-C₆)烷基、(C₆-C₁₀)芳基、O-(C₁-C₆)伸烷基-(C₆-C₁₀)芳基之取代基取代，或為鄰近地經一種 O-(C₁-C₄)伸烷基-O 之基取代而與氧原子所附接之碳原子形成一種 5-8-成員的環。

對於(C₆-C₁₀)芳基及(C₅-C₁₀)雜芳基之更佳的取代基為 OH、鹵素、CN、苯基、O-苯基、NH-C(O)-(C₁-C₄)烷基、C(O)-(C₁-C₄)烷基、C(O)-O(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷基、O-(C₁-C₄)烷基、CONH₂、SO₂-NH₂、SO₂-(C₁-C₄)烷基或 SO₂-N=CH-N[(C₁-C₄)烷基]₂、(C₁-C₄)伸烷基-苯基、(C₁-C₄)伸烷基-O-(C₁-C₄)烷基或(C₅-C₆)雜芳基，其中苯基為無取代的或選擇地經一至三個，較佳的為一個的 OH、鹵素、(C₁-C₄)烷基或 O-(C₁-C₄)烷基之取代基取代。

對於(C₆-C₁₀)芳基及(C₅-C₁₀)雜芳基之又更佳的取代基為 OH、鹵素、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-CH_3 、 CONH_2 、 $\text{SO}_2\text{-NH}_2$ 、 $\text{SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)烷基}$ ，尤其是 $\text{SO}_2\text{-CH}_3$ 或 $\text{SO}_2\text{-CF}_3$ 、或 $\text{SO}_2\text{-N=CH-N[(C}_1\text{-C}_4\text{)烷基]}_2$ ，尤其是 $\text{SO}_2\text{-N=CH-N[(CH}_3\text{)}_2$ ，其中的苯基為無取代的或選擇地經 1 至 3 個，較佳為 1 個的 OH 、鹵素、 $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)烷基}$ 或 $\text{O-(C}_1\text{-C}_4\text{)烷基}$ 之取代基取代。

對於 $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 芳基及 $(\text{C}_5\text{-C}_{10})$ 雜芳基之特別佳的取代基為 OH 、 CN 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)烷基}$ ，尤其是 CH_3 或 CF_3 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)烷基}$ ，尤其是 O-CH_3 、鹵素或苯基，其中苯基可再經一至三個，較佳的為一個的 OH 、鹵素、 $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)烷基}$ ，尤其是 CH_3 或 CF_3 ，或 $\text{O-(C}_1\text{-C}_4\text{)烷基}$ ，尤其是 O-CH_3 ，之取代基取代。

就 $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 芳基及 $(\text{C}_5\text{-C}_{10})$ 雜芳基之最佳的取代基為 OH 、 CN 、鹵素、 $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)烷基}$ ，尤其是 CH_3 或 CF_3 、 $\text{O(C}_1\text{-C}_4\text{)烷基}$ ，尤其是 O-CH_3 、或鹵素。

在帶有單個取代基之苯基中，取代基可位在 2-位置、3-位置或 4-位置，以在 3-位置及 4-位置為較佳。如果苯基係攜帶二個取代基，取代基可位在 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。在攜帶三個取代基之苯基中，取代基可位在 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。

上面相關於苯基之聲明於是適用於衍生自苯基之二價基，即，伸苯基，其可為無取代的或經取代的 1,2-伸苯基、1,3-伸苯基或 1,4-伸苯基。上述的聲明同樣適用於說明芳基伸烷基中之芳基伸群基。芳基伸烷基也可為無取代的或經取代於芳基伸群以及於伸烷基伸群

基，其實例為苯甲基、1-苯基伸烷基、2-苯基伸乙基、3-苯基伸苯基、4-苯基伸丁基、1-甲基-3-苯基-伸丙基。

殘基 R_3 至 R_{13} 中，烷基或伸烷基為無取代的，或，如果未明確地說明，可為選擇地經一或多個的鹵素取代。如果帶有取代基的話，烷基或伸烷基較佳地為經一至三個挑選自氯或溴的取代基取代，但也可經一或多個的氟取代，例如成為全氟之情況。較佳地，鹵素為氟。較佳地，伸烷基沒有被鹵化。最佳地，烷基或伸烷基沒有被鹵化。

殘基 R_3 至 R_{13} 中，烷基或伸烷基為無取代的，或，如果未明確地說明，可為選擇地經一或多個獨立地挑選自 OH 、 OCH_3 、 COOH 、 COOCH_3 、 NH_2 、 NHCH_3 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 CONH_2 、 CONHCH_3 或 $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 之取代基取代。如果經取代，取代基的數目較佳地為介於 1、2、3 或 4 間，更佳地，為 1 或 2，以 1 為最佳。較佳地，伸烷基不經這些基之一取代。更佳地，烷基或伸烷基不經這些基之一取代。較佳地， R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 及 R_8 中之烷基或伸烷基為無取代的。另一具體實施例中，在 R_4 、 R_5 、 R_7 及 R_8 至 R_{14} 中之烷基或伸烷基不被這些基之一取代。

殘基 R_3 至 R_{13} 中，環烷基或雜環烷基為無取代的，或，如果未明確地說明，可為選擇地經一或多個的 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、鹵素、 OH 、 OCH_3 、 COOH 、 COOCH_3 、 NH_2 、 NHCH_3 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 CONH_2 、 CONHCH_3 或 $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 之取代基取代。

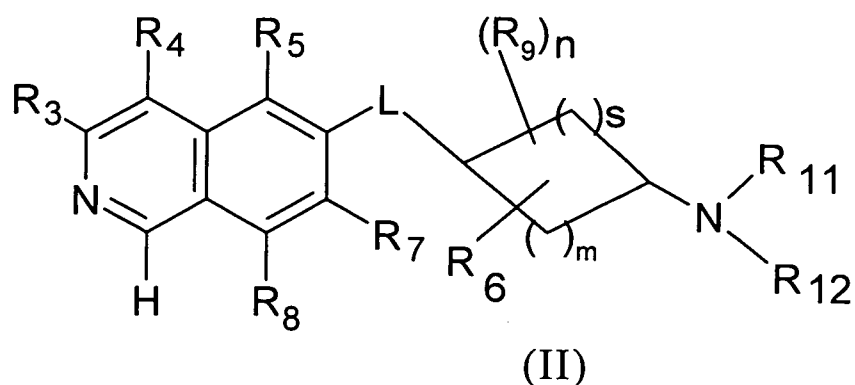
如果為經取代，取代基的數目宜為介於 1、2、3 或

4 間，更佳地為 1 或 2，以 1 為最佳。較佳地，在 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 及 R_9 中之環烷基或雜環烷基為無取代的。另一具體實施例中，在 R_3 至 R_{13} 中之環烷基或雜環烷基為無取代的。一較佳的具體實施例中，雜環烷基為無取代的。另一具體實施例中，環烷基為無取代的。

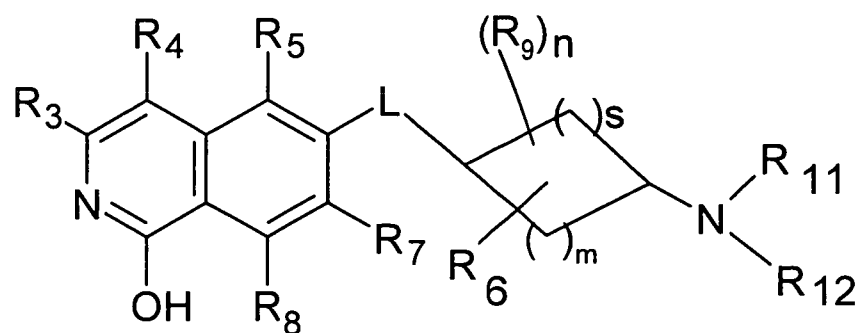
如上述之 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_5-C_{10}) 雜芳基、 (C_3-C_8) 雜環烷基及 (C_3-C_8) 環烷基的一般的及較佳的取代基可與下面式(I)化合物中之一般的及較佳的 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 n 、 s 、 m 、 p 及 L 之定義組合。

下述式(I)化合物之具體實施例提供另外的特性並為本發明之部分。

式(I)化合物之一種具體實施例中， R_1 為 H 且化合物之特徵以式(II)代表

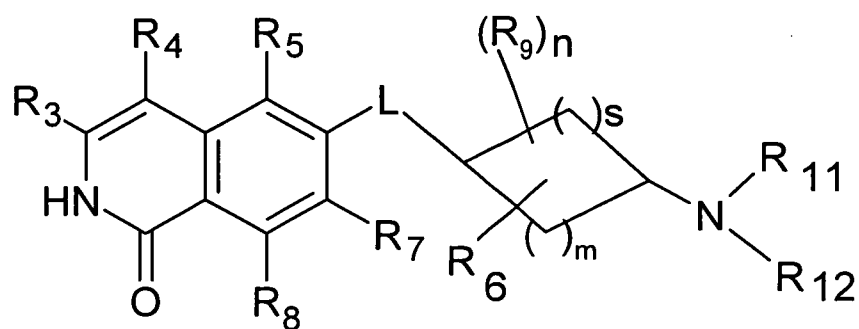


本發明之另一種具體實施例中， R_1 為 OH 且化合物之特徵以式(IIIa)代表



(IIIa)

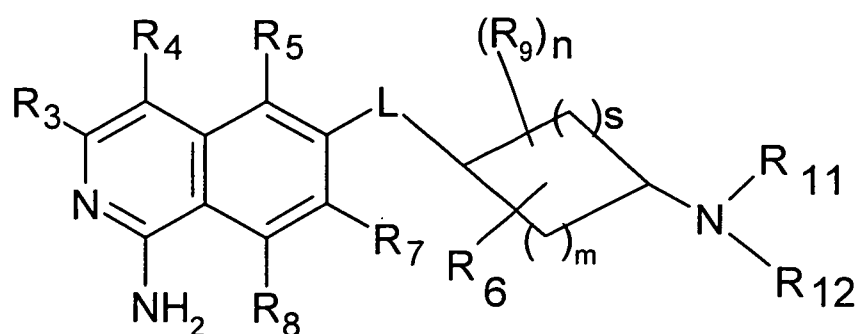
式(I)化合物之異喹啉衍生物，其中 R_1 為 OH 者，包括相關之互變異構性 1-異喹啉酮衍生物，其特徵以式 (IIIb) 代表



(IIIb)

此互變異構物型式也為本發明之一種具體實施例。

另一種具體實施例中， R_1 為 NH_2 且化合物之特徵以式 (IV) 代表



(IV)

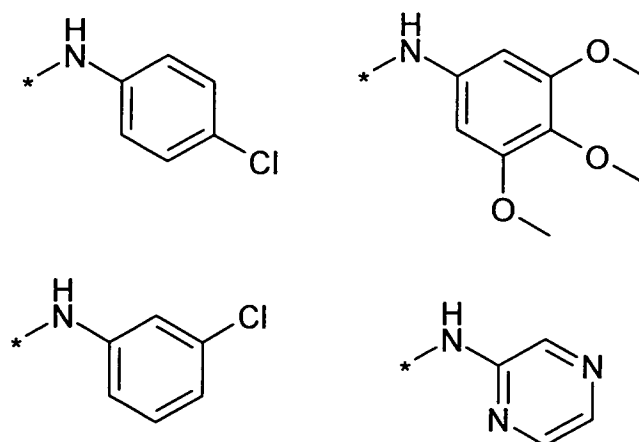
下述為相等於有關的式 (I)、(II)、(IIIa)、(IIIb) 及 (IV)

化合物的另外之具體實施例。

一較佳的具體實施例中， R_1 為 H 或 OH，更佳地， R_1 為 OH。

一具體實施例中， R_3 較佳地為 H、鹵素、 (C_1-C_6) 烷基，或 $NH-R'$ 。另一較佳的具體實施例中， R_3 為 H、鹵素、無取代的或經取代的 $NH-(C_5-C_6)$ 雜芳基、無取代的或經取代的 $NH-(C_3-C_8)$ 雜環烷基或無取代的或經取代的 NH -苯基。又另一較佳的具體實施例中， R_3 為含有一或多個 N 原子之無取代的或經取代的 $NH-(C_5-C_6)$ 雜芳基、或無取代的或經取代的 NH -苯基。在一最佳的具體實施例中， R_3 為 H。

R_3 中之 NHR' 取代基之實例為



星號(*)代表此鍵結被連接至環中的 C-原子上。

一較佳的具體實施例中， R_4 為 H、鹵素、 (C_1-C_6) 烷基，或 (C_1-C_2) -苯基。一更佳的具體實施例中， R_4 為 H、鹵素或無取代的或經取代的 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_2) -苯基，較佳地為無取代的 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_2) 苯基。最佳地， R_4 為 H。

一較佳的具體實施例中， R_5 為 H、CN、鹵素、無取代的或經取代的(C_1-C_6)烷基、無取代的或經取代的(C_6-C_{10})芳基、或無取代的或經取代的(C_5-C_{10})雜芳基。 R_5 的實例為氫、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、苯基、噻吩基或吡啶基、腈基、(對-甲氧基)-苯基、N-苯胺、環丙基、四唑、4-甲氧基-苯胺。一更佳的具體實施例中，(C_1-C_6)烷基、(C_6-C_{10})芳基或(C_5-C_{10})雜芳基為無取代的。又一更佳的具體實施例中， R_5 為 H、鹵素、甲基、乙基、苯基、噻吩基，或吡啶基，尤其是 H、鹵素、甲基、或乙基。最佳地， R_5 為 H。

一較佳的具體實施例中， R_7 為 H、鹵素、腈基、無取代的或經取代的(C_1-C_6)烷基、無取代的或經取代的 O-(C_1-C_6)烷基、或無取代的或經取代的 R' 。一更佳的具體實施例中， R_7 為 H、鹵素、腈基、無取代的或經取代的(C_1-C_4)烷基、無取代的或經取代的 O-(C_1-C_4)烷基、無取代的或經取代的苯基、無取代的或經取代的(C_5-C_6)雜芳基、或無取代的或經取代的(C_3-C_6)環烷基。較佳地，(C_1-C_6)烷基、苯基或(C_5-C_6)雜芳基為無取代的。

又一更佳的具體實施例中， R_7 為 H、氟、氯、溴、甲基、乙基、甲氧基、苯基、腈基、環丙基、或噻吩基。更佳地， R_7 為 H、氟、氯、溴、甲基或甲氧基，特別是 H 或氯。最佳地， R_7 為氯。

一較佳的具體實施例中， R_8 為 H、Cl、F、甲基或乙基。一更佳的具體實施例中， R_8 為 H。

一較佳的具體實施例中， R_9 為 R' 、OH、鹵素、(C_1-C_6)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-R'、(C₁-C₆)伸烷基 -C(O)NH-(C₁-C₆)烷基、COOH、CONH₂、C(O)NH-(C₁-C₆)烷基、C(O)NHR'、C(O)-NH-(C₁-C₆)炔基、C(O)-NH(C₁-C₆)伸烷基-R'、或C(O)N[(C₁-C₆)烷基]₂，其中烷基、伸烷基及 R' 為無取代的或經取代的。

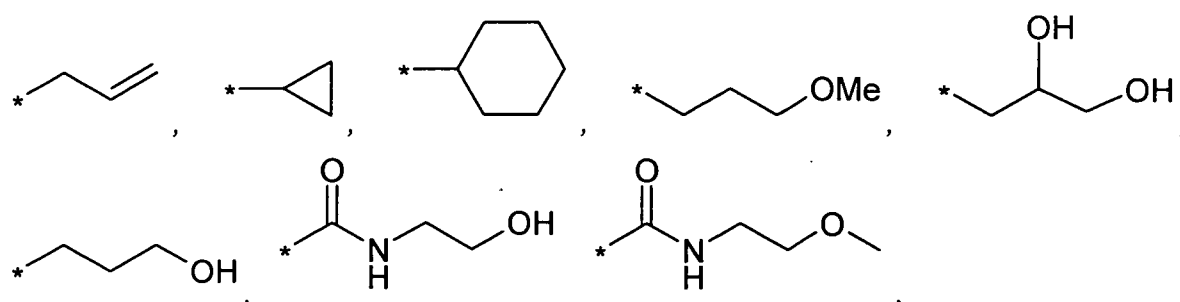
一更佳的具體實施例中，R₉ 為 OH、鹵素、(C₁-C₆)烷基、R'、(C₁-C₆)伸烷基-R'、(C₂-C₆)烯基、COOH、CONH₂、C(O)NH-(C₁-C₆)烷基、C(O)NHR'、或C(O)N[(C₁-C₆)烷基]₂，其中烷基、伸烷基及 R' 為無取代的或經取代的。

更佳地，R₉ 為 OH、鹵素、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、COOH、CONH₂、O-CH₃、苯基、(C₃-C₈)雜芳基、(C₃-C₈)雜環烷基、(C₁-C₂)伸烷基-苯基、(C₃-C₈)環烷基，其中烷基、苯基、(C₃-C₈)環烷基、(C₅-C₆)雜芳基或(C₃-C₈)雜環烷基為無取代的或經取代的。又較佳地，R₉ 為 OH、鹵素、(C₁-C₆)烷基、COOH、CONH₂、O-CH₃、苯基、(C₁-C₂)伸烷基-苯基、(C₃-C₈)環烷基，其中烷基、苯基或(C₃-C₈)環烷基為無取代的或經取代的。

最佳地，R₉ 為烯丙基、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環丙基伸甲基、異丙氧基伸甲基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、苯基或苯甲基。

R₉ 可被結合至任一環碳原子上，包括聯結基 L 被連結的位置。

這些具體實施例的實例為，R₉ 為甲基、乙基、丙基、異丙基、苯基、



其中的星號(*)代表連接在環中之 C-原子上之鍵結。

式(I)化合物之一具體實施例中， R_{11} 及 R_{12} 係彼此獨立地為：

H，

R' ，

(C_1 - C_6)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' ，

$C(O)NH$ -(C_1 - C_6)烷基，

$C(O)NHR'$ ，

$C(O)N[(C_1-C_6)烷基]_2$ ，其中

R' 、(C_1 - C_6)烷基及(C_1 - C_6)烯基為無取代的或經取代的。

式(I)化合物之一較佳的具體實施例中， R_{11} 及 R_{12} 彼此獨立地為：

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}) 雜芳基，
 (C_1-C_4) 伸烷基- (C_3-C_8) 雜環烷基，
 (C_1-C_4) 伸烷基- (C_6-C_{10}) 芳基，
 (C_1-C_4) 伸烷基-O- (C_1-C_6) 烷基，
 $C(O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基，或

R_{11} 及 R_{12} ，一起與其被附接之 N-原子形成一種
 (C_3-C_8) 雜環烷基，其中 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_8) 環烷基、
 (C_1-C_4) 伸烷基、 (C_5-C_{10}) 雜芳基、 (C_3-C_8) 雜環烷基、
 (C_6-C_{10}) 芳基為無取代的或經取代的。

較佳地， R_{11} 及 R_{12} 中所形成的雜環基為嗎啉基、
 六氫吡啶基、吡咯啶基或六氫吡啶基。更佳地，雜環基
 為嗎啉基或六氫吡啶基。

式(I)化合物之一更佳的具體實施例中， R_{11} 為 H、
 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_8) 環烷基、或 (C_1-C_4) 伸烷基- (C_3-C_8)
 環烷基；且

R_{12} 為

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}) 雜芳基，
 (C_1-C_4) 伸烷基- (C_3-C_8) 雜環烷基，
 (C_1-C_4) 伸烷基- (C_6-C_{10}) 芳基，
 (C_1-C_4) 伸烷基-O- (C_1-C_6) 烷基，或
 $C(O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基。

其中(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₈)環烷基、(C₁-C₄)伸烷基、(C₃-C₈)雜環烷基、(C₆-C₁₀)芳基為無取代的或經取代的。

式(I)化合物之又一較佳的具體實施例中，R₁₁為H或(C₁-C₆)烷基；且

R₁₂為

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)雜芳基，

(C₁-C₄)伸烷基-(C₃-C₈)雜環烷基，

(C₁-C₄)伸烷基-(C₆-C₁₀)芳基，或

(C₁-C₄)伸烷基-O-(C₁-C₆)烷基，

其中(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₈)環烷基、(C₁-C₄)伸烷基、(C₃-C₈)雜環烷基、(C₆-C₁₀)芳基為無取代的或經取代的。

更佳地，R₁₁為H、(C₁-C₆)烷基且

R₁₂為H、(C₁-C₆)烷基或(C₃-C₈)環烷基，其中(C₁-C₆)烷基或(C₃-C₈)環烷基為無取代的或經取代的，較佳地為無取代的。

另一具體實施例中，R₁₁為H且

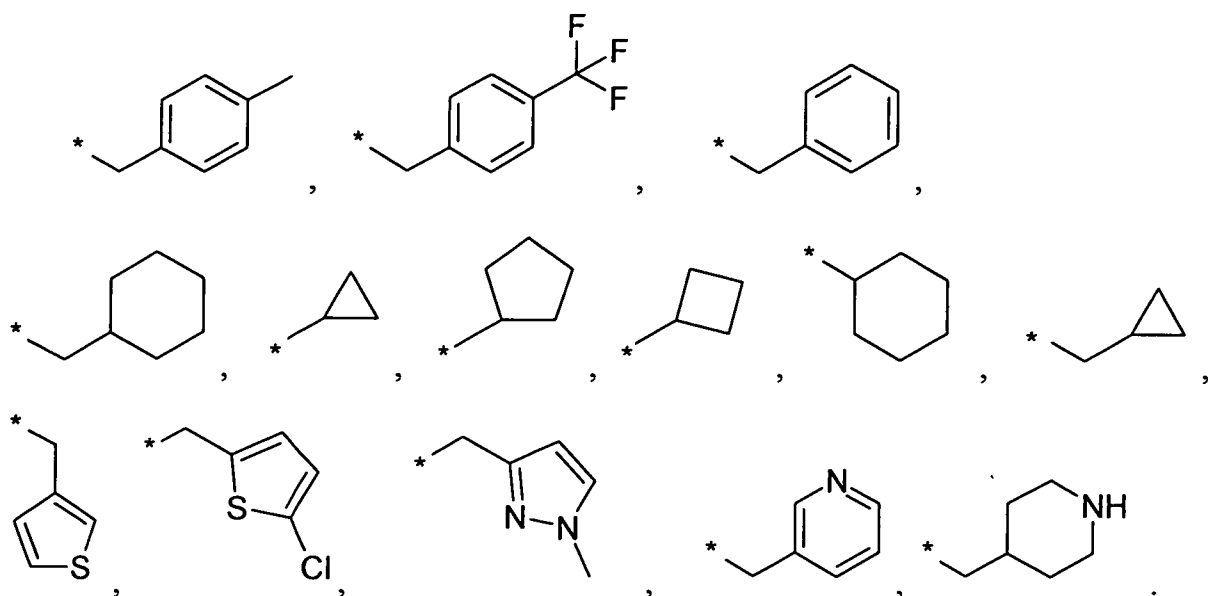
R₁₂為H、(C₁-C₆)烷基或(C₃-C₈)環烷基，其中(C₁-C₆)烷基或(C₃-C₈)環烷基為無取代的。

最佳的，R₁₁及R₁₂為H。

就前述的具體實施例中之實例，R₁₁及R₁₂彼此獨立地為：氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、3-甲基-丁基、2-甲基-丙基、丁基、戊基、3,3,3-三氟丙基、4,4,4-三氟



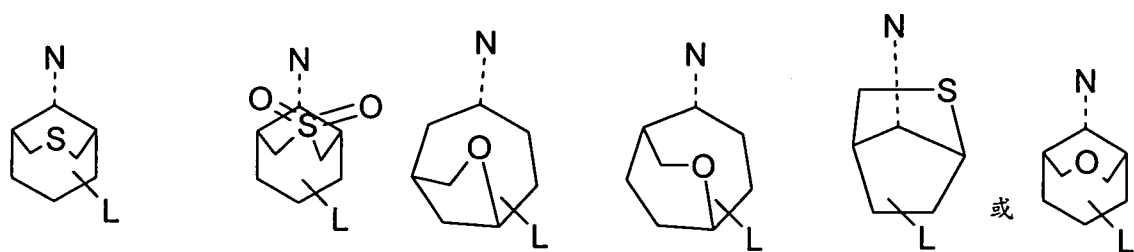
丁基或挑選自包括下述之一種取代基：



星號(*)代表連結至胺的 N-原子之鍵結。

一具體實施例中， R_{13} 為 H 或 (C_1-C_6) 烷基，其為無取代的或選擇地經取代的。更佳地， R_{13} 為 H 或 (C_1-C_4) 烷基。最佳地為 H。較佳地，烷基係無取代的。

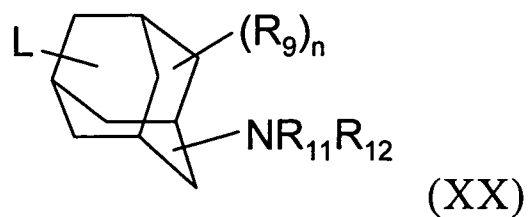
式(I)化合物之一具體實施例中，與 R_6 形成的雙核係挑選自包括



其為無取代的或選擇地經 R_9 取代。

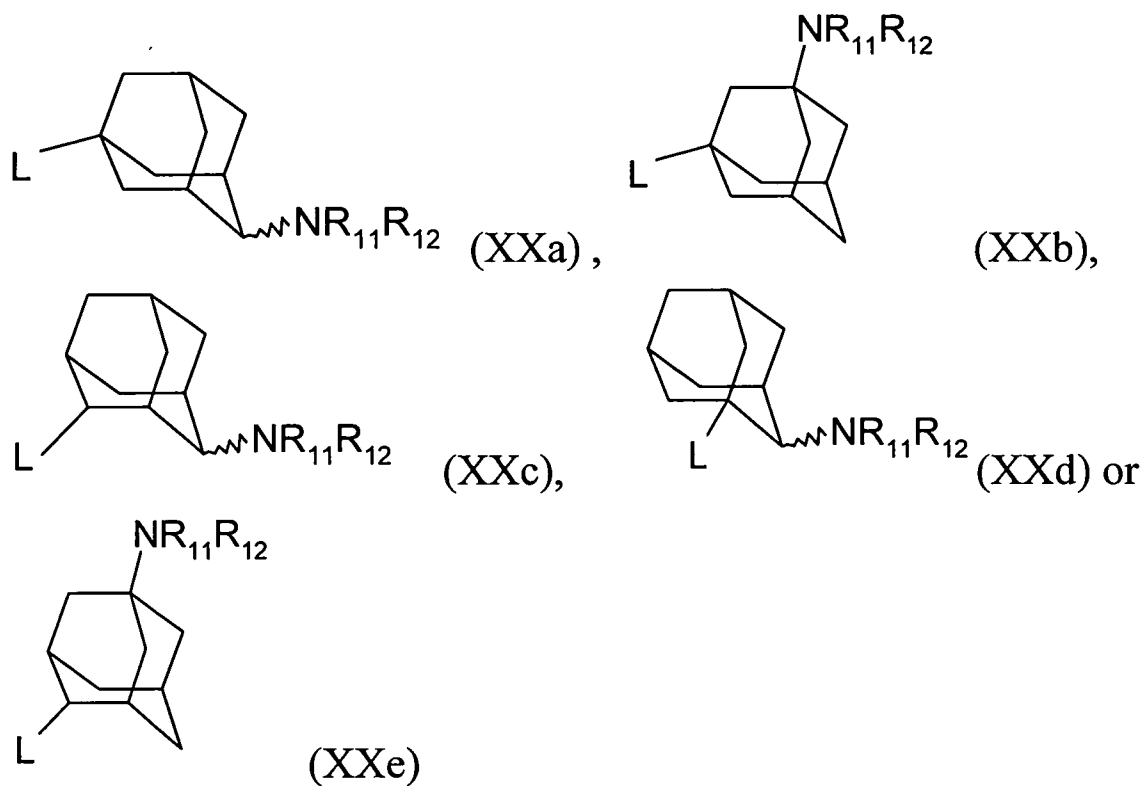
(連接 N 之虛線代表 $NR_{11}R_{12}$ 殘基的位置)

式(I)的化合物之另種具體實施例中，與 R_6 形成的金鋼烷係挑選自包括下述基



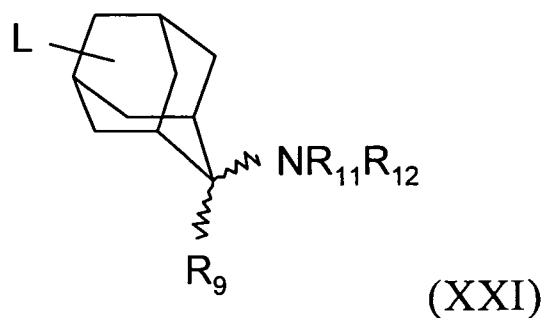
其為無取代的或選擇地經殘基 R_9 取代。較佳地，此雙環核或金鋼烷為無取代的(n 為 0)。

一具體實施例中，所形成的金鋼烷具有如下的結構

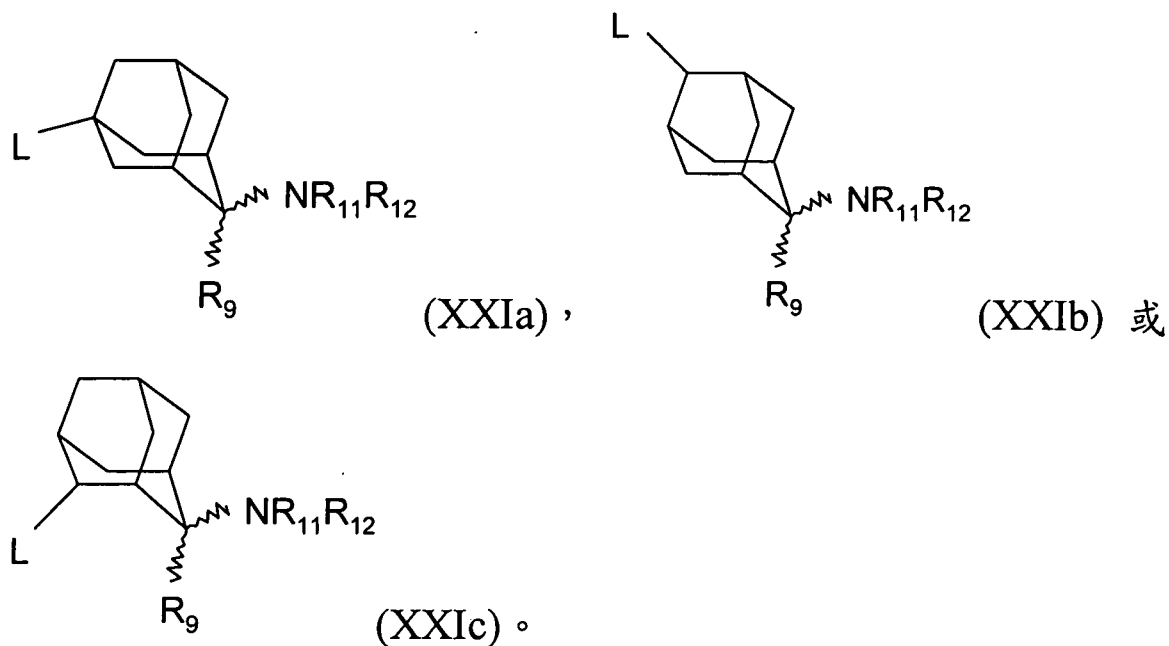


其為無取代的或選擇地經殘基 R_9 取代。

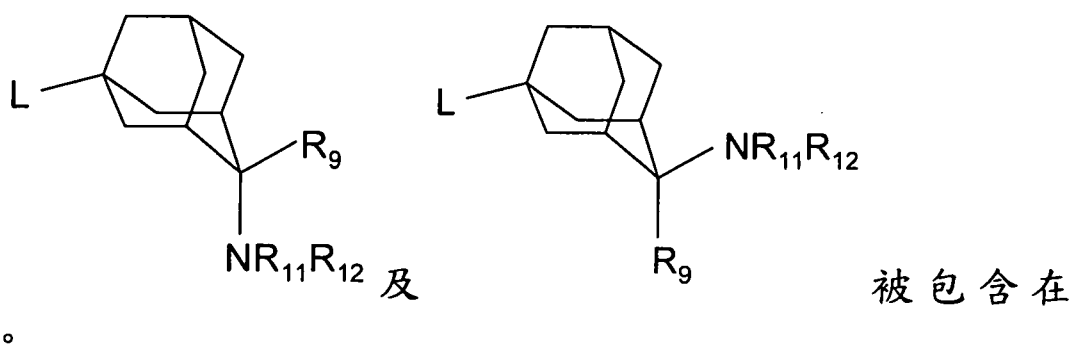
與 R_6 形成的金鋼烷之一種較佳的具體實施例係具有下式之殘基



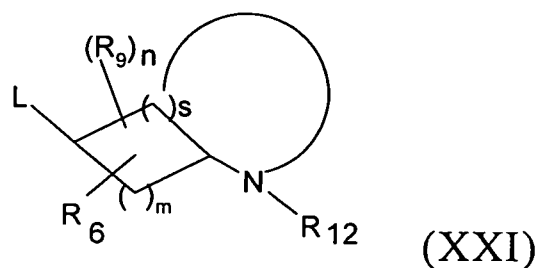
就此殘基之特別佳的具體實施例為具下式的



金鋼烷殘基中之順式及反式異構物，例如下述結構物



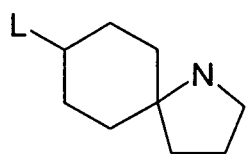
另一具體實施例中， R_6 與 R_{11} 或 R_{12} ，及 N 原子一起形成一種 (C_3-C_8) 雜環烷基，其為被稠合或連結成一種螺環狀環系至環烷基殘基上而形成如下式之一種殘基，



其中所述的環系為無取代的或選擇地經殘基 R_9 取

代。

由 R_6 及 R_{11} 形成的殘基之實例為



一具體實施例中， m 為 2 且 s 為 2。另一具體實施例中， m 為 3 且 s 為 1。另一具體實施例中， m 為 2 且 s 為 1。又另一具體實施例中， m 為 3 且 s 為 0。又另一具體實施例中， m 為 4 且 s 為 0。

式(I)的化合物之一具體實施例中， n 為 0、1、或 2，更佳的， n 為 0 或 1，最佳地， n 為 0。

另一具體實施例中， L 為 $O(CH_2)_p$ 。另一具體實施例中， L 為 $S(CH_2)_p$ 、 $S(O)(CH_2)_p$ 或 $SO_2(CH_2)_p$ 。另一具體實施例中， L 為 $NH(CH_2)_p$ 、 $N[(C_1-C_6)\text{烷基}](CH_2)_p$ 、 $N[(C_3-C_6)\text{環烷基}](CH_2)_p$ 、 $N[(C_1-C_3)\text{伸烷基-芳基}](CH_2)_p$ 或 $N[(C_1-C_3)\text{伸烷基}-(C_5-C_6)\text{雜芳基}](CH_2)_p$ ，更佳者為 $NH(CH_2)_p$ 、 $N(C_1-C_6)\text{烷基}-(CH_2)_p$ 。較佳的 $N(C_1-C_6)\text{烷基}$ 為 $N(C_1-C_4)\text{烷基}$ ，更佳的為 NCH_3 或 NCH_2CH_3 ，以 NCH_3 為更佳。一較佳的具體實施例中， L 為 $O(CH_2)_p$ 。另一較佳的具體實施例中， L 為 $S(CH_2)_p$ 。又另一具體實施例中， L 為 $NH(CH_2)_p$ 。最佳的， L 為 O 、 S 或 NH ，以 O 為尤其佳者。

較佳地， p 為 0、1、2、或 3，更佳的為 0 或 1，以 0 為最佳。

最佳地， L 為 O 、 S 或 NH ，較佳地， L 為 O 。

另一具體實施例中，本發明關於挑選自包括下類之式(I)的化合物：

6-(4-胺基-金鋼烷-1-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，

6-(4-烯丙基-4-胺基-金鋼烷-1-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，

6-(4-胺基-4-丙基-金鋼烷-1-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，

6-(4-胺基-4-甲基-金鋼烷-1-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，

6-(4-胺基-4-苯基-金鋼烷-1-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，

6-(4-胺基-4-環丙基-金鋼烷-1-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，

6-(4-苯甲基胺基-金鋼烷-1-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，

6-(3-胺基-金鋼烷-1-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，

6-(5-胺基-金鋼烷-2-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，

6-(5-胺基-金鋼烷-2-基氧)-7-甲基-2H-異喹啉-1-酮，

6-{[(7-胺基-3-氧雜雙環并[3.3.1]壬-9-基)氧]-7-氯異喹啉-1(2H)-酮，

6-{[(7-胺基-3-硫雜雙環并[3.3.1]壬-9-基)氧]-7-氯異喹啉-1(2H)-酮，

6-{[(7-胺基-3-(二氧代-硫雜)雙環并[3.3.1]壬-9-基)氧]-7-氯異喹啉-1(2H)-酮，3,3-二氧化物，或

6-(1-氮雜-螺[4.5]癸-8-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，

其立體異構性及/或互變異構物型式及/或其藥學上可接受的鹽類。

挑選自包括下類之式(I)的化合物：

順式-6-(5-胺基-金鋼烷-2-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，

反式-6-(5-胺基-金鋼烷-2-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，

6-{[(7-內,9-反)-7-胺基-3-氧雜雙環并[3.3.1]壬-9-基]氧}-7-氯異喹啉-1(2H)-酮，

6-{[(7-內,9-同)-7-胺基-3-氧雜雙環并[3.3.1]壬-9-基]氧}-7-氯異喹啉-1(2H)-酮，

6-{[(7-內,9-反)-7-胺基-3-硫雜雙環并[3.3.1]壬-9-基]氧}-7-氯異喹啉-1(2H)-酮，

6-{[(7-內,9-同)-7-胺基-3-硫雜雙環并[3.3.1]壬-9-基]氧}-7-氯異喹啉-1(2H)-酮，以及

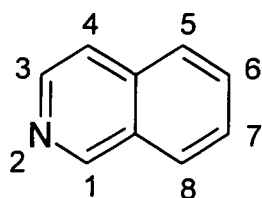
6-{[(7-內,9-反)-7-胺基-3-(二氧代-硫雜)雙環并[3.3.1]壬-9-基]氧}-7-氯異喹啉-1(2H)-酮，3,3-二氧化物，

其立體異構性及/或互變異構物型式及/或其藥學上可接受的鹽類。

本發明的任一具體實施例中，含在式(I)化合物中之一或多個或全部的基，彼此獨立地可具有任一種如上述所明確定義之較佳的、更佳的或最佳的定義或被這些基的定義所包含的任一或部分明確的定義，所有由這些較佳的、更佳的或最佳的定義及/或明確的表示之組合，均為本發明之目標。就所有本發明之較佳的具體實施例包括之式(I)化合物，包含其各種的立體化合物及其以任

一比例組成之混合物，以及其藥學上可接受的鹽類。

根據 IUPAC 規則，異喹啉有無數的取代樣式：



“isoquinolone”及“isoquinolinone”之術語同樣係指“異喹啉酮”。

在此所有提到“式(I)的化合物(類)”係指如上描述之式(I)、(II)、(IIIa)、(IIIb)及(IV)之化合物，以及其藥學上可接受的鹽類，及/或其立體異構物型式、多型體及溶劑化物。也包括在此提到之其生理上官能的衍生物類。

式(I)化合物之藥學上可接受的鹽類意指如同在 Remington's Pharmaceutical Sciences (17th edition, page 1418 (1985))中所描述之彼等之有機及無機鹽類兩者。由於考量物理及化學穩定性以及溶解度，對於酸性基團，較佳者係使用，尤其是鈉、鉀、鈣及銨之鹽類；對於鹼性基團，較佳者係使用，尤其是順丁烯二酸、反丁烯二酸、琥珀酸、蘋果酸、酒石酸、甲磺酸、鹽酸、硫酸、磷酸或羧酸類或磺酸類之鹽類，例如，氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽、硫酸鹽、甲磺酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、蘋果酸鹽、葡糖酸鹽、及胺基酸類之鹽類、天然鹼基或羧酸類之鹽類。由可形成鹽類之式(I)化合物(包括其立體異構物型式)製備藥學上可接受的鹽類，係以已知的方式進行。式(I)的化合物與鹼性試劑，例如氫氧化物類、碳酸鹽類、碳

酸氫鹽類、醇化物類及鹼或有機鹼類，例如，三甲基胺或三乙基胺、乙醇胺、二乙醇胺或三乙醇胺、唑美他莫(trometamol)或其他的鹼性胺基酸類，例如，離胺酸、鳥胺酸或精胺酸，形成穩定的鹼金屬、鹼土金屬或選擇地經取代的銨鹽類。具有鹼性基團之式(I)的化合物，也可利用強酸類製備得穩定的酸加成鹽類，本發明的化合物之適當的藥學上可接受的酸加成鹽類為與無機酸類，例如氫氯酸、氫溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸及硫酸，以及與有機酸類，例如，乙酸、苯磺酸、苯甲酸、檸檬酸、乙磺酸、反丁烯二酸、葡糖酸、羥基乙酸、羥基乙磺酸、乳酸、乳糖酸、順丁烯二酸、蘋果酸、甲磺酸、琥珀酸、對-甲苯磺酸及酒石酸形成之鹽類。較佳者係鹽酸鹽。

與一種藥學上不能接受的一種陰離子，例如，三氟乙酸根，形成之鹽類，也在本發明之範圍內，由於其可作為有用的中間物，供藥學上可接受的鹽類之製備或純化，及/或用於非治療上之用途，例如，試管中之應用。

本發明也包括式(I)化合物之生理上官能衍生物。所謂之生理上官能衍生物係指本發明的式(I)化合物之任何生理上容許的衍生物，例如，一種 N-氧化物，其被投與給一種哺乳類，例如，人類後，能(直接地或間接地)形成一種式(I)的化合物或其活性代謝物者。

生理上官能衍生物包括本發明的化合物之前劑類，例如，於 H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 中所描述者。這樣的前劑類可在活體內被代謝成本發明的化合物。這些前劑本身為具有活性或不具活

性。

本發明有關呈其立體異構物型式之式(I)化合物，包括外消旋異構物、鏡像上富含某一鏡像物之混合物、純態鏡像物及非鏡像物以及其任意比例之混合物。

本發明之化合物也可能呈各種多形體型式存在，例如，不定形物及結晶多形體型式，本發明的化合物之所有多形體型式均屬於本發明的範圍內且為本發明之另一目標。

如果基或取代基可能出現在式(I)化合物中多於一次時，它們全部彼此獨立地，具有所陳述之意義且可為相同或相異。

本發明也關於式(I)的化合物及/或其藥學上可接受的鹽類被作為醫藥品之用途、關於使用式(I)的化合物及/或其藥學上可接受的鹽類用於生產供治療及/或預防與Rho-激酶及/或 Rho-激酶介導的肌球蛋白輕鏈磷酸酶的磷酸化反應，即，用於供治療及/或預防高血壓、肺高血壓、眼高血壓、視網膜病變、及青光眼、周圍循環的疾病、周圍動脈阻塞性疾病(PAOD)、冠心病、心絞痛、心臟肥大、心衰竭、缺血性疾病、缺血性器官衰竭(末端器官損害)、肺纖維瘤、肝纖維瘤、肝衰竭、腎病變，包括高血壓-誘發的、非高血壓-誘發的、以及糖尿病性腎病變、腎衰竭、腎纖維瘤、腎絲球硬化症、器官肥大、哮喘、慢性阻塞性肺疾(COPD)、成人呼吸窘迫症、栓塞性疾病、中風、腦的痙攣、腦缺血、疼痛，例如，神經病變性疼痛、神經退化、脊髓損傷、阿耳滋海默氏症、早產、勃起障礙、內分泌失調、動脈硬化、前列腺肥大、

糖尿病及糖尿病的併發症、代謝症候群、血管再狹窄、動脈粥樣硬化、炎症、自體免疫疾病類、AIDS、骨質病變，例如，骨質疏鬆症、消化道之細菌感染、敗血症、癌症發展及進展。例如，乳癌、大腸癌、前列腺癌、卵巢癌、腦癌及肺癌及彼等之轉移。

本發明的另一具體實施例中，本發明也關於式(I)化合物及/或其藥學上可接受的鹽類之用途，用於供治療及/或預防高血壓、肺高血壓、肝纖維瘤、肝衰竭、腎病變、慢性阻塞性肺疾(COPD)、腦的痙攣、疼痛、脊髓損傷、勃起障礙、或癌症的發展及進展。

本發明也關於含有效量之至少一種式(I)化合物及/或其藥學上可接受的鹽類與一種藥學上可接受的載劑，即，一或多種藥學上可接受的載劑物質(或媒質)及/或添加物(或口形劑)之藥學的配製劑(或藥學的組成物)。

此藥劑類可經口服被投與，例如，被作成藥丸、錠劑、上漆的錠劑、包衣的錠劑、粒劑、硬及軟明膠囊、溶液、濃漿液、乳液、懸浮液或氣溶液混合物。然而，也可經由直腸內投藥，例如，被作成栓劑的型式，或非經消化道的方式投藥，例如，經由靜脈內的、肌肉內的或皮下的投藥方式，被作成注射溶液或灌注溶液、微膠囊劑、植入物或棒狀物，或經皮下的或供局部地施用，例如被作成油膏、溶液或酊劑之型式，或經由其他方式，例如，成氣溶液或鼻噴劑的型式。

根據本發明之醫藥配製劑係以已知的且為本技藝中的行家熟悉的方式進行，除了式(I)的化合物及/或它

(們)的藥學上可接受的鹽類及/或其前劑類外，加有藥學上可接受的惰性無機的及/或有機的載劑物質及/或添加物。用於生產藥丸、錠劑、包衣錠劑及硬明膠囊時，有可能使用，例如，乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽類，等等。用於軟明膠囊及栓劑之載劑物質為，例如，脂肪、蠟質、半固體及液態多醇類、天然的或硬化的油類，等等。用於生產溶液類，例如，注射溶液，或乳液或濃漿劑之適當的載劑物質為，例如，水、鹽水、醇類、甘油、多醇類、蔗糖、還原糖、葡萄糖、植物油類，等等。用於微膠囊、植入物或棒狀物之適當的載劑物質為，例如，羥基乙酸與乳酸之共聚物。藥學的配製劑通常含有約 0.5 至約 90 %重量計之式(I)的化合物及/或其藥學上可接受的鹽類及/或其前劑類。在藥學的配製劑中之式(I)的活性成分及/或其藥學上可接受的鹽類及/或其前劑類的量通常為自約 0.5 至約 1000 毫克，較佳地為自約 1 至約 500 毫克。

除了式(I)的活性成分及/或其藥學上可接受的鹽類及載劑物質外，此藥學的配製劑可含有一或多種添加物，例如，填料、崩散劑、粘結劑、潤滑劑、潤濕劑、安定劑、乳化劑、防腐劑、甜味劑、著色劑、風味劑、芳香劑、增稠劑、稀釋劑、緩衝物質、溶劑、助溶劑、達到沈降效果之物質、改變滲透壓之鹽類、塗佈劑或抗氧化劑。它們也可含有兩種或多種式(I)的化合物及/或其藥學上可接受的鹽類。在藥學的配製劑含有兩種或多種式(I)的化合物之情況下，個別化合物可就此藥學的配製劑之整體藥理概況加以選擇，例如，將持續作用較短

的高效能的化合物與作用時間較長的較低效能的化合物組合使用。彈性利用式(I)化合物中之取代基，可取得化合物之生化的及物理-化學上之各種控制並因此可挑選出所要的化合物。此外，除了最少一種的式(I)之化合物及/或其藥學上可接受的鹽類外，此藥學的配製劑也可含有一或多種其他治療上或預防上之活性成分。

當使用式(I)的化合物時，劑量可在相當廣的範圍間變化，如習慣般的且為醫生所知，以適於個人個別的狀況而使用。依據的情況為，例如，所應用之特定的化合物、受治療的疾病之本質及嚴重性、投藥模式及時刻、或受治療的是否為急性或慢性情況或是進行預防性處理。適當的劑量可根據醫學技藝中已被熟知的臨床方法被建立。通常，為達到所要的結果，對於體重為 75 公斤的患者之每日藥量為，對每公斤體重投與自約 0.01 至約 100 毫克，較佳地為自約 0.1 至約 50 毫克，特別是自約 0.1 至約 10 毫克的量。每日所使用的藥量如為相對地大量時，可將其分成，例如，2、3、或 4 份分開施用。習慣上，視個人的行為，有可能調高或調低所出示之每日藥量。

此外，式(I)的化合物可被作為製備其他化合物之中間物使用，特別是可由式 I 的化合物取得之其他的藥學活性成分，例如，藉由導入適當的取代基或修飾官能基。

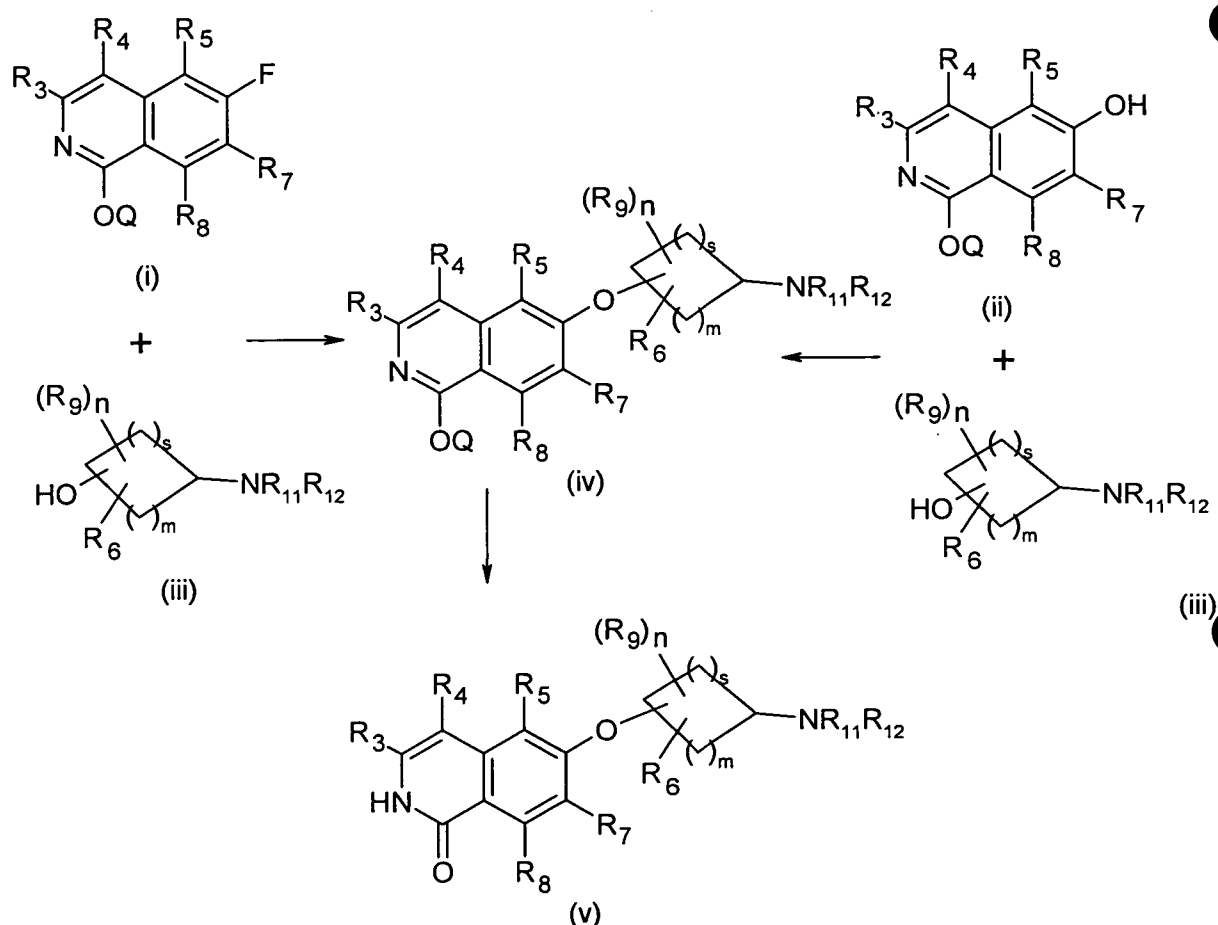
式(I)的化合物可以下述的方式被製備：

一般式(I)之化合物可由一種經適當地經取代的異喹啉部分及一種適當地經取代之環烷基胺部分組合而成。

異喹啉類及異喹啉酮類，像是(i)或(ii)，攜載一種有用的殘基供偶合於6-位置者，可由各式各樣的方法被製備，例如，在 Alvarez et al. Science of Synthesis 2005, 15, 661-838 及 839-906 中以及其中所引述的參考資料中者。異喹啉類也可藉由文獻，例如，WO 2007/012421 或 WO 2007/012422 中描述的方法被轉換成異喹啉酮類，以一種氧化劑，例如過氧化氫或間氯過苯甲酸，將一種適當的異喹啉轉變成相關的 N-氧化物，並接著藉由一種氯化劑，例如磷氧化氯，將其轉換成相關的 1-氯衍生物，接著以一種醇，在鹼性條件，例如在甲醇中之甲醇鈉中，將氯置換，或轉變成相關的 2H-異喹啉酮，係藉由，例如，加熱下使用在乙酸內之乙酸銨處理。可理解的，在(ii)的 6-位置之羥基，可在合成的某一適當的階段被釋放，例如，以路易士酸(例如，氯化鋁或三溴化硼)處理相關的 6-甲氧基衍生物。也可理解的，2H-異喹啉酮類可藉由各種方法被轉換成經適當地保護之 1-烷氧基異喹啉酮類，例如，在一種適當的鹼，例如，碳酸銀或三乙基胺存在下，於一種適當的溶劑，例如甲苯或 THF 內，以烷化劑，例如，苯甲基溴或甲基碘處理相關的 2H-異喹啉酮類，或藉由以一種氯化劑，例如，磷氧化氯處理，轉變所述之 2H-異喹啉酮成其 1-氯衍生物，接著以一種醇，在鹼性條件，例如在甲醇中之甲醇鈉中，將氯置換。可理解的，殘基 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、及/或 R_8 ，可在合成個別的異喹啉或異喹啉酮時被加入，或在稍後適當的階段，例如鹵化反應(例如，溴化反應或氯化反應)及接著的藉由文獻中有先例可循的置

換鹵素方法，例如 Suzuki 或 Hartwig Buchwald 偶合反應，使用適當的催化劑及偶合夥伴(例如，硼酸類、胺類或苯胺類)而被導入。

環烷基胺經取代的異喹啉酮(v)的一種可能合成法以說明方式被描述如下，但非用於限制本發明。此環烷基胺經取代的異喹啉酮類 (例如化合物 v)可經由各式各樣的方法被合成。下述一般圖表 1 說明用於取得異喹啉酮類的一些可能方法，但非用於限制本發明。



圖表 1

6-氟-異喹啉酮類(i)，例如，經 R₃、R₄、R₅、R₇、及/或 R₈ 取代，其彼此獨立地為，例如氫、烷基、烷氧基或鹵化物，可與適當的 R₁₁/R₁₂ 經取代的胺基醇類，其中 R₁₁/R₁₂ 彼此獨立地為，例如氫、烷基或一種保護

基，例如，Boc 或 Cbz，在鹼，例如，DBU、碳酸銨、或氫化鈉存在下，於常溫至 100°C 的溫度範圍間進行反應，製得相關的衍生物(iv)。選擇地，此種轉換可在合成的較早階段進行(例如，令適當的中間物反應)。可理解的，其間可能需要藉由適當的方法將未經保護的異喹啉酮類之異喹啉酮部分的氮或氧予以保護，例如與適當地經取代之烷基苯甲基鹵化物，在鹼存在下反應。

或者，可將胺基醇類偶合至 6-羥基-異喹啉酮，例如(ii)，轉換攜帶羥基之碳原子中心為像是(iii)之化合物，帶有適當的保護 Q 或無保護下，經由一種 Mitsunobu 反應，使用三苯基膦及二烷基偶氮羧酸酯，例如，二乙基偶氮羧酸酯或二異丙偶氮羧酸酯，在一種適當的溶劑，像是四氫呋喃或甲苯中進行。經由這些方法製得的產物，例如，(iv)可再被釋放，製得式(v)類型的化合物，或，如果存在適當的胺基官能基時，可被與適當的醛類或酮類，在一種還原劑，例如三乙酸基氫硼化鈉、氫硼化鈉或氰基氫硼化鈉存在下，於一種適當的溶劑內及一種脫水劑，例如分子篩或一種適當的正酯存在下進行反應。此胺基可在最初步驟被釋放，例如，酸性下移除 Boc-基。此外，胺基可與一種適當的酸鹵化物，在一種鹼，例如三乙基胺或 Hünig's 鹼存在下反應而被醯化，或與一種適當的羧酸，在一種鹼，例如三乙基胺或 Hünig's 鹼及一種偶合劑，例如 EDC、PyBOP 或 TOTU 存在下進行。

如果係使用被保護的異喹啉酮類，需要斷開使用的保護基以釋放出所要的異喹啉酮(v)。然而，此種釋放

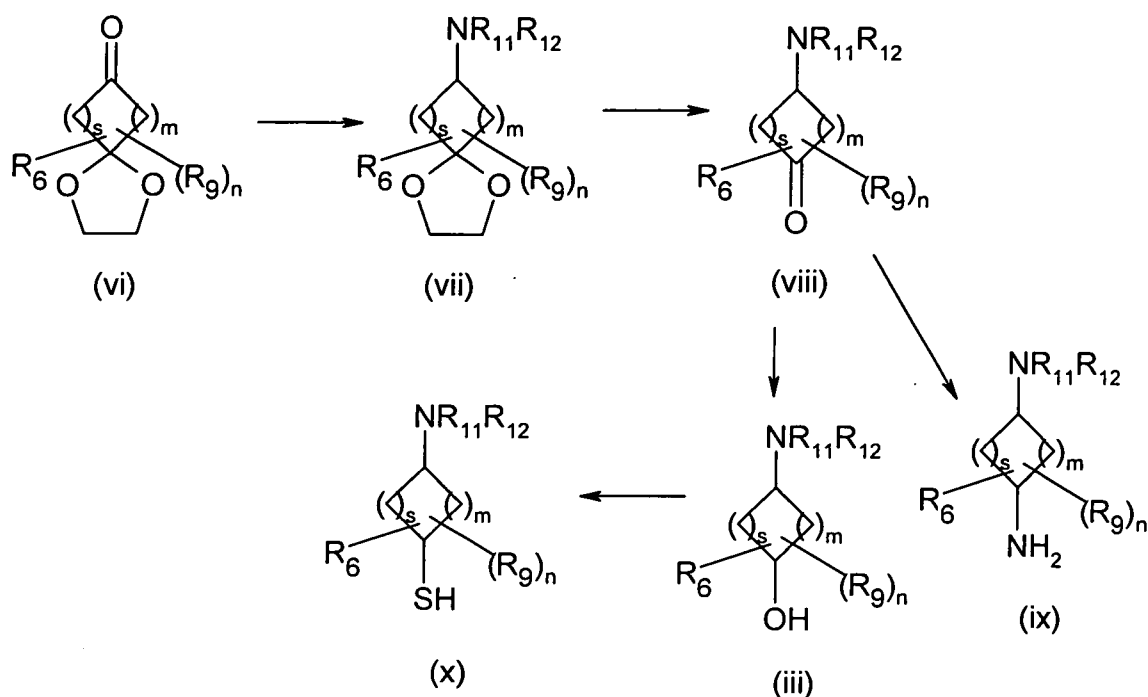
可在還原性胺化步驟之前或之後進行，視所使用的醛/酮及所使用的保護基而定。

異喹啉酮衍生物類，如(v)者，可呈游離鹼或各種的鹽型式被取得，例如，鹽酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽、三氟乙酸鹽、硫酸鹽或反丁烯二酸鹽類。所得的鹽類可被轉換成相關的游離鹼，係藉由將其進行離子交換層析法或藉由以鹼化水溶液處理並接著以適當的有機溶劑，例如甲基第三丁基醚、氯仿、酸乙酯或異丙醇/二氯甲烷混合物萃取，接著濃縮至乾而得。

環烷基胺部分，例如(iii)，可經由各種的方法被合成。下面一般圖表說明取得此胺類之一些可能的方式，但非用於限制本發明。本技藝中的行家能夠以適當的化合物替換所示於示範例中之化合物及試劑或省去適當的步驟而加以變化。

一種環烷基胺基醇(iii)之合成法被示範地描述於圖表 2 中，但非用於限制本發明中之取代基。環烷基胺部分(iii)可以被取得，例如由一種適當的二酮，經一種適當的二醇，例如乙二醇，在一種酸，例如對-甲苯磺酸存在下處理，被單-縮醛化，製得一種化合物(vi)。可理解的，(vi)也可得自，例如，一種相關的二縮醛之單-脫保護反應或藉由與適當的氧化劑，例如錳或鉻試劑或多價的碘試劑將一種適當的醇前驅物氧化，製得一種相關的酮，(iv)可再被，例如，藉由與一種胺，例如氨、苯甲胺或乙胺，在還原劑，例如氰基氫硼化鈉或氫硼化鈉存在下，可能地在一種路易斯酸存在下進行反應，轉換成(vii)類型之胺類。酮(viii)之取得可為，例如，在酸性

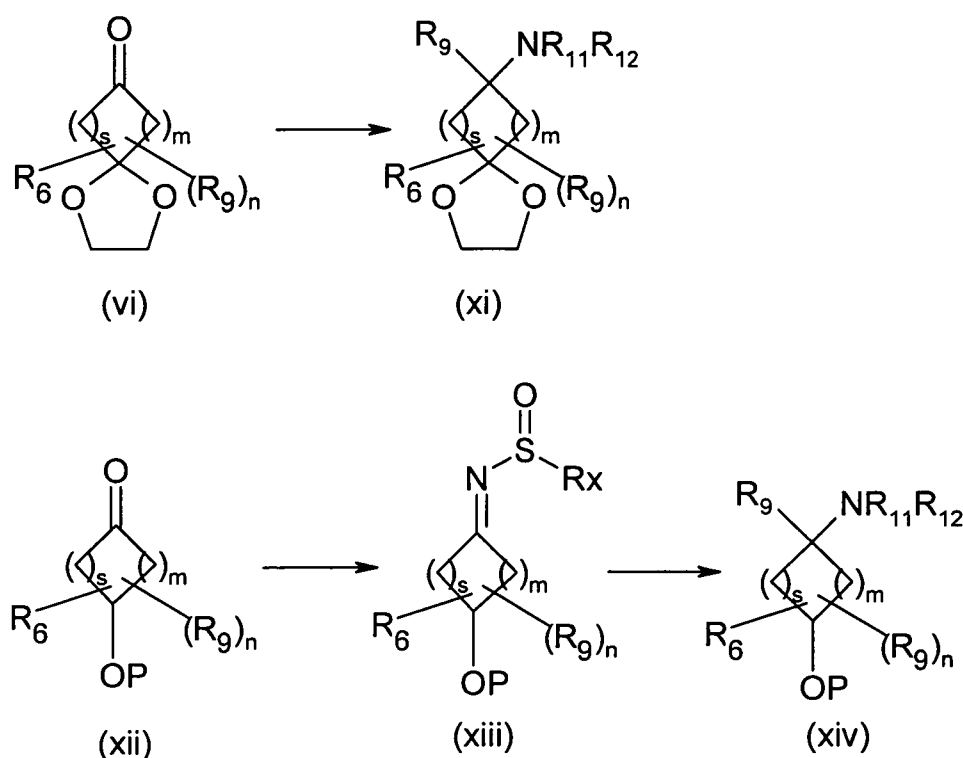
條件，例如，丙酮及鹽酸或乙酸水溶液中加熱處理 (vii)。此酮可使用一種適當的還原劑，例如氫硼化鈉，在一種適當的溶劑，例如甲醇、乙醇或 THF 內被轉換成一種醇(iii)。



圖表 2

例如，化合物 (iii) 之羥基官能基 可經由一種 Mitsunobu 反應，使用硫乙酸鹽被轉換成一種硫醇並接著以適當的鹼進行鹼性斷裂，製得 (x) 類型之胺基部分。這些硫醇類在有用的反應條件下，像是上述圖表 1 中描述的 (iii) 之耦合的類似方法，被耦合至適當的異喹啉酮類後，可被使用以製得其中的聯結單元 $L=SO$ 之式 (I) 的化合物，或選擇地經由本技藝中行家已知的方法將其氧化成相關的亞砷類及砷類（製得其中的聯結單元 $L=SO$ 及 SO_2 之式 (I) 的化合物）。相關的胺類之取得一種還原性胺化反應步驟，由酮類，例如，式 (viii) 的化合物開始，使用的胺類，在一種還原劑，例如三乙酸基硼

硼化鈉、氫硼化鈉或氰基氫硼化鈉，及一種脫水劑，例如，分子篩或一種適當的正酯存下被製得。

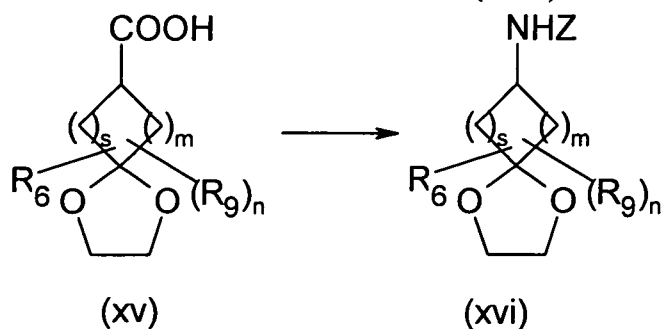


圖表 3

用於導入殘基 R_9 至胺的 α -位置之一種選項為，令一種適當地被保護之酮，例如(vi)，與一種胺源，例如氨，及一種適當的有機金屬試劑，例如烯丙基硼烷類，在一種適當的溶劑內反應。另種選項為，令經保護的醇類(xii)與一種試劑，例如，2-甲基-2-丙亞磺醯胺反應成一種相關的磺亞胺(xiii)，其可再與一種適當的有機金屬試劑，例如，芳基鋰或格里納(Grignard)試劑反應，製得(xiv)類型之胺類，其可再被衍化。

另種選項為，藉由一種 Curtius 反應建構含酮基部分或經保護的酮基部分，像是(xv)之雙環的或多環的碳環酸衍生物類，例如，以氯化劑，例如硫醯氯處理並接

著與一種疊氮化物源，例如疊氮化鈉，在一種適當的溶劑內，先將酸轉換成一種鹽基疊氮化物，並接著將所述的酸氯化物在加熱下反應，製得相關的異氰酸鹽類，其可被一種適當的醇，例如苯甲醇捕捉，製得相關的胺基甲酸鹽保護之態。化合物(xvi)可再被轉換。



圖表 4

通常，在偶合反應後仍可能留在產物上之保護基，再以標準方法除去。例如，第三-丁基保護基，特別是為胺基的一種保護基之第三-丁氧基羰基，可以三氟乙酸處理，轉變成胺基。如已解釋過的，在偶合反應後，官能基可由適當的前驅物基產生。此外，可再藉由已知的方法轉變成式(I)化合物之一種藥學上可接受的鹽或一種前劑。

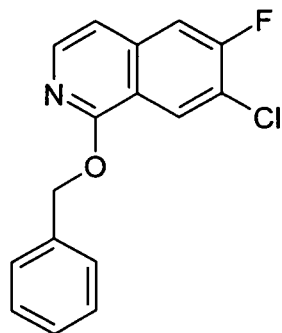
通常，製得含有一種式(I)之最後化合物或一種中間物之混合物後，有必要的話，產物可再經本技藝行家已知之習用方法純化，例如，已被合成的化合物可使用已知的方法，例如結晶法、層析法或反向-高壓液相層析法(RP-HPLC)或其他根據，例如，化合物之大小、電荷或疏水性之方法進行純化。類似地，已被熟知的方法，例如，NMR、IR 及質譜(MS)法可被使用供鑑別本發明的化合物。

【實施方式】

實例

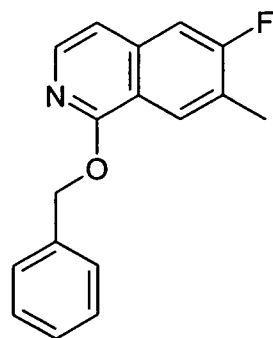
下述實例被用於說明本發明的各式各樣的具體實施例且為本發明之一部分。

1-苯甲氧基-7-氯-6-氟-異喹啉(1)



7-氯-6-氟-2H-異喹啉-1-酮(根據 WO 2007/012422 製備; 52.2 克)被溶解於 THF(1 升)後，添加碳酸銀(145.5 克)及苯甲基溴(40.6 毫升)，在室溫下將混合物攪拌過夜，之後，再加入 6.2 毫升的苯甲基溴，在 70°C 下將混合物攪拌 2 小時，冷卻至室溫後，添加 1 升的乙酸乙酯將混合物稀釋並經 celite 過濾，濾餅被充分洗滌後，有機層被濃縮，進行矽膠層析法(正庚烷:甲基第三丁基醚)純化，製得 27.8 克的標題化合物 1。R_t=3.73 分鐘(方法 1)。測得的質量: 288.1 (M+H⁺)。

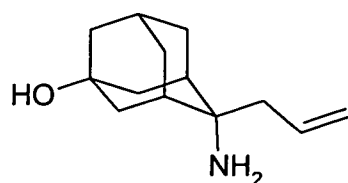
1-苯甲氧基-6-氟-7-甲基異喹啉(2)



將 6-氟-7-甲基-2H-異喹啉-1-酮(根據 WO2007012421 中描述的方法製備, 13.2 克, 毫莫耳)溶

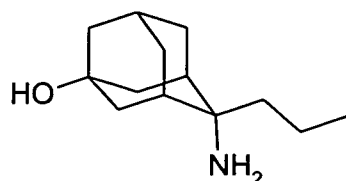
解於四氫呋喃(175 毫升)，添加碳酸銀(41.2 克)後，滴入苯甲基溴(15.3 克)，將混合物攪拌過夜。混合物被加熱至 70°C ，加入另外的 3 毫升的苯甲基溴，持續加熱至不再有轉換發生。混合物被置入於乙酸乙酯，經 celite 過濾，濃縮，殘留物被置入於少量的乙酸乙酯內，濾下形成的沈澱，製得 3.0 克的(2)。將母液濃縮並於矽膠上層析，製得另批的 8.6 克之(2)。 $R_t=4.00$ 分鐘(方法 2)，測得的質量: 268.1 ($M+H^+$)。

4-烯丙基-4-胺基-金鋼烷-1-醇(3)



將 5-羥基-2-金鋼烷酮(3.0 克, 18.1 毫莫耳)溶解於溶於甲醇中之氨溶液(7N, 26 毫升, 180 毫莫耳, 10 當量)後，在室溫下攪拌 15 分鐘，然後滴入 2-烯丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜-硼烷(5.4 毫升, 28.9 毫莫耳, 1.6 當量)，在室溫下將反應混合物攪拌 16 小時，再於真空下除去揮發性成分，殘留物被置入於甲醇兩遍及濃縮，再自水中進行冷凍乾燥，製得 4-烯丙基-4-胺基-金鋼烷-1-醇(3)，為非鏡像物之一種混合物。 $R_t=1.05$ 分鐘，1.79 分鐘(方法 2)。測得的質量: 270.3 ($M+H^+$)。

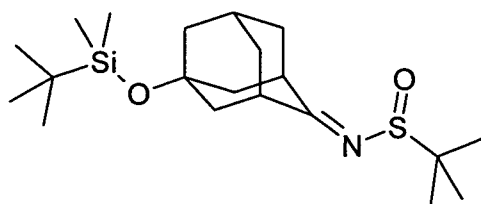
4-丙基-4-胺基-金鋼烷-1-醇(4)



將 4-烯丙基-4-胺基-金鋼烷-1-醇(3, 3.6 克, 17.4 毫

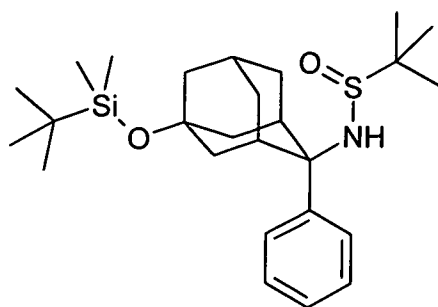
莫耳)溶解於甲醇(50 毫升)後，加入 50 毫克的 10%鈀/活性碳，在室溫及一大氣壓的氫氣壓下將混合物攪拌過夜，濾除催化劑後，在真空下將濾液濃縮，製得 2.8 克的標題化合物，為非鏡像的混合物(4)。 $R_t=0.21$ 分鐘，0.73 分鐘(方法 3)。測得的質量: 210.2 ($M+H^+$)。

2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[5-(第三-丁基-二甲基-矽烷氧基)-金鋼烷-(2E)-二基]-醯胺(5)



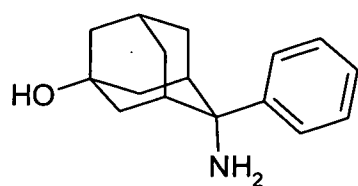
將 5-(第三-丁基-二甲基-矽烷氧基)-金鋼烷-2-酮(1.00 克, 3.57 毫莫耳)溶解於四氫呋喃(2.5 毫升)後，加入乙氧化鈦(IV)(1.12 毫升, 5.35 毫莫耳, 1.5 當量)及 2-甲基-2-丙亞磺醯胺(454 毫克, 3.74 毫莫耳, 1.05 當量)，所得混合物被加熱迴流 6 小時，再於室溫下攪拌 16 小時後，再於激烈攪拌下倒入至等體積量之飽和的水性 NaHCO_3 溶液，經由 celite 過濾，濾餅以乙酸乙酯洗滌，分出水溶液層，以乙酸乙酯萃取二遍，合併的有機層經 MgSO_4 乾燥，過濾，真空下濃縮，製得 1.00 克的標題化合物(5)。 $R_t=2.25$ 分鐘(方法 3)，測得的質量: 384.3 ($M+H^+$)。

2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [5-(第三-丁基-二甲基-矽烷氧基)-2-苯基-金鋼烷-2-基]-醯胺(6)



將 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[5-(第三-丁基-二甲基-矽烷氧基)-金鋼烷-(2E)-二基]-醯胺(5, 1.50 克, 3.91 毫莫耳)溶解於乙醚(10 毫升)後，滴入至被預冷至 -78°C 下之一種溶解於乙醚之 0.5 M 的苯基氯化鎂溶液(17.2 毫升, 8.60 毫莫耳, 2.2 當量)內，反應溶液被回溫至室溫過夜，再加入另一份等當量之苯基氯化鎂(1.8M 溶在乙醚之溶液, 2.2 毫升)，再攪拌 2 小時，將反應混合物冷卻至 0°C ，滴入飽和的水性 Na_2SO_4 溶液中止反應，經 MgSO_4 乾燥，過濾，真空下濃縮，粗製品藉由矽膠層析法純化，製得 1.41 克的標題化合物(6)，為非鏡像性混合物。 $R_t=5.19$ 分鐘(方法 4)，測得的質量: 462.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

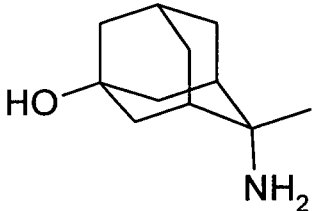
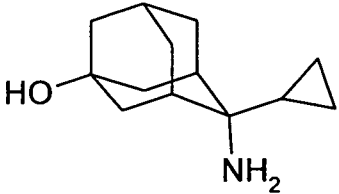
4-苯基-4-胺基-金鋼烷-1-醇(7)



將 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[5-(第三-丁基-二甲基-矽烷氧基)-2-苯基-金鋼烷-2-基]-醯胺(6)溶解於 2-丙醇(10 毫升)後，加入 1N 鹽酸(5 毫升)，在室溫下攪拌直到達成完全的轉換。反應混合物經乙醚洗滌，水溶液層在真空下濃縮後，冷凍乾燥，製得 676 毫克的 4-苯基-4-胺基-金鋼烷-1-醇(7)之一種非鏡像物混合物，呈其鹽酸鹽型式。 $R_t=0.33$ 分鐘，0.85 分鐘(方法 3)。測得的質量:

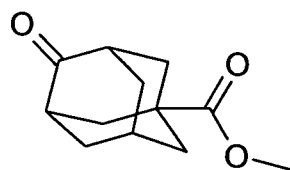
227.2 ($M-NH_3+H^+$)。

下面的產物成其鹽酸鹽之非鏡像物的混合物型式被合成，如同由 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[5-(第三-丁基-二甲基-矽烷氧基)-金鋼烷-(2E)-二基]-醯胺(5)及個別的 Grignard 試劑開始，用於合成 7 之方法。

化合物編號	產物	化學名稱	[M+H ⁺]	R _t /[分鐘]	方法
8		4-甲基-4-胺基-金鋼烷-1-醇	182	0.18, 0.52	3
9		4-環丙基-4-胺基-金鋼烷-1-醇	191 [M-NH ₃ +H ⁺]	0.19, 0.66	3

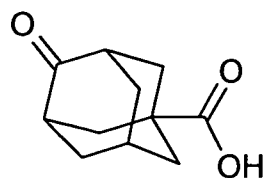
合成 5-胺基-金鋼烷-2-醇(14)

a) 4-氧代-金鋼烷-1-羧酸甲基酯(10)



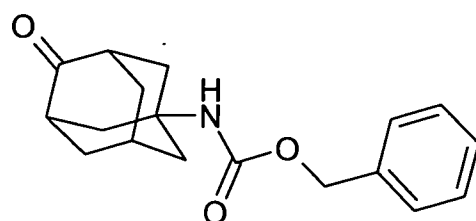
將 38 毫升的發煙硫酸置入於兩頸燒瓶並加溫至 60 °C，以 2 小時的期間滴入溶解於甲酸(8.5 毫升)的 1.5 克的 5-羥基-2-金鋼烷酮，在 2 小時期間加入另外的 9 毫升的甲酸，在 60°C 下攪拌 1 小時並在室溫下攪拌過夜。在冰浴冷卻下，將反應混合物們入至 100 毫升的乾燥甲醇內，在室溫下攪拌 2 小時，接著倒入至 400 毫升的冰中，水溶液層以二氯甲烷萃取三遍，合併有機層，經硫酸鈉乾燥，濃縮至乾，製得 1.64 克的所要的產物。 $R_t=1.75$ 分鐘(5)，測得的質量: 209.2 ($M+H^+$)。

b) 4-氧代-金鋼烷-1-羧酸(11)



將 1.64 克的 4-氧代-金鋼烷-1-羧酸甲基酯(10)溶解於 4 毫升的 2M 之水性 LiOH/MeOH(1:1)溶液內，在室溫下攪拌過夜，再加入 5 毫升的 MeOH/LiOH 混合液，繼續攪拌至轉換完成。反應混合物被酸化並以乙酸乙酯萃取三遍，有機層以硫酸鈉乾燥，濃縮至乾，製得 1.4 克的(11)，為一種固體。R_f=0.87 分鐘(方法 3)，測得的質量: 195.2 (M+H⁺)。

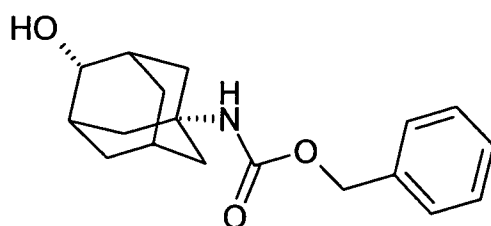
c) (4-氧代-金鋼烷-1-基)-胺基甲酸苯甲基酯(12)



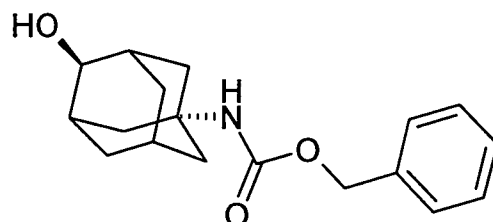
0.7 克的 4-氧代-金鋼烷-1-羧酸(11)與甲苯共蒸餾兩遍並被溶解於 5.5 毫升的乾燥甲苯後，加入 1.1 毫升的三乙基胺。在 0℃ 下，滴入 0.9 毫升的二苯基磷醯疊氮化物，混合物回溫至室溫後，再置於 90℃ 下的預加熱浴上，混合物被加熱直到停止冒泡(約 1.5 小時)。加入 1.9 毫升的苯甲醇，繼續在 100℃ 下攪拌。當反應完成後，冷卻至室溫，再加入乙酸乙酯，以 1M 碳酸鈉水溶液萃取兩遍，水溶液層以乙酸乙酯萃取，合併有機層，經硫酸鈉乾燥，濃縮，所得油質物被導入至矽膠層析法(庚烷:乙酸乙酯)純化，製得 871 毫克的所要產物。

$R_t=1.40$ 分鐘(方法 3)，測得的質量: 300.2 ($M+H^+$)。

d) (4-羥基-金鋼烷-1-基)-胺基甲酸苯甲基酯(13)



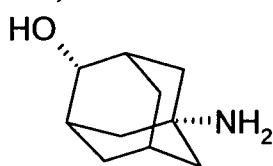
(13a)



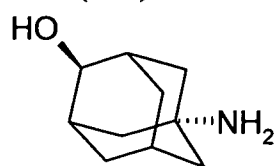
(13b)

將 865 毫克的(4-氧代-金鋼烷-1-基)-胺基甲酸苯甲基酯(12)溶解於 15 毫升的 THF 後，在 0°C 下，加入 109 毫克的氫硼化鈉，繼續攪拌 2 小時，再添加 2M HCl 酸化反應混合物。以乙酸乙酯萃取三遍，合併有機層，經硫酸鈉乾燥，濃縮。所得的油質物被進行 HPLC 分離，製得 463 毫克的所要產物，為一種順/反混合物，含 119 毫克的順式衍生物(13a)及 10 毫克的反式衍生物(13b)。
13a: $R_t=1.37$ 分鐘(方法 3)，測得的質量: 302.3 ($M+H^+$);
13b: $R_t=1.39$ 分鐘(方法 3)，測得的質量: 302.3 ($M+H^+$);

e) 5-胺基-金鋼烷-2-醇(14)



(14a)



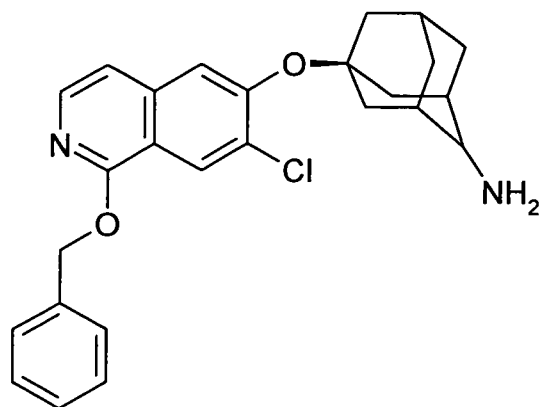
(14b)

將 113 毫克的(13a)溶解於 13.5 毫升的甲醇後，加入 15 毫克的 10%Pd/碳，在氫氣層內持續攪拌 3 小時直到反應完全。濾除催化劑，將所得有機層濃縮，製得 63 毫克的所要產物。 $R_t=0.36$ 分鐘(方法 3)。測得的質量: 168.2 ($M+H^+$)。

以類似的方式，(13b)及順/反混合物(13)可被脫保護製得個別的胺基醇類(14b 及 14)被用於供偶合。

合成 6-(4-胺基-金鋼烷-1-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮(實例 1 及實例 2)

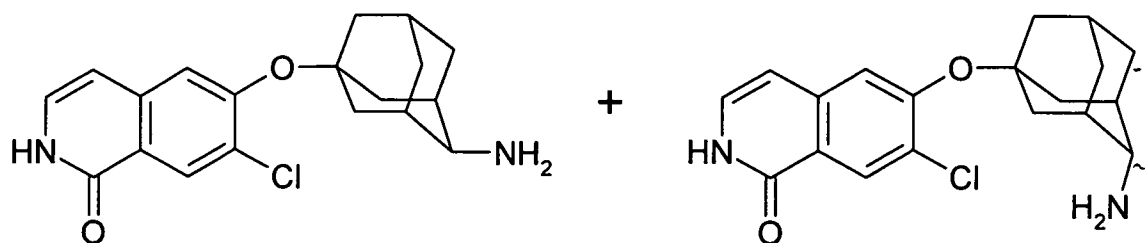
a) 5-(1-苯甲氧基-7-氯-異喹啉-6-基氧)-金鋼烷-2-基胺(15)



對懸浮於二甲基乙醯胺(7 毫升)之氫化鈉懸浮液(60%在礦物油內, 417 毫克, 10.4 毫莫耳, 3 當量), 加入溶解於二甲基乙醯胺(7 毫升)中之 4-胺基-金鋼烷-1-醇(640 毫克, 3.82 毫莫耳, 1.1 當量)溶液, 在室溫下攪拌 60 分鐘後, 加入溶解於二甲基乙醯胺(7 毫升)之 1-苯甲氧基-7-氯-6-氟-異喹啉(1, 1.0 克, 3.48 毫莫耳)溶液, 在室溫下持續攪拌至轉換完成, 添加水(15 毫升)以中止反應並將反應物以二氯甲烷及 2-丙醇(3:1)的混合物萃取, 將合併的有機層濃縮, 加水, 將混合物進行冷凍乾燥, 除去殘留的二甲基乙醯胺, 取得的粗製品藉由快速層析法被純化(SiO_2 , 0%→30%在二氯甲烷中之甲醇), 製得 473 毫克的標題化合物, 為非鏡像的混合物。 $R_f=1.35$ 分鐘, 1.55 分鐘(方法 3)。測得的質量: 435.2 ($M+H^+$)。

b) 6-(4-胺基-金鋼烷-1-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮

(實例 1 及實例 2)



將 5-(1-苯甲氧基-7-氯-異喹啉-6-基氧)-金鋼烷-2-基胺 (15, 473 毫克) 溶解於 2-丙醇 (4 毫升) 後，加入 1N 的鹽酸水溶液 (2 毫升)，在室溫下攪拌直到完成轉換。將反應混合物濃縮並自水中進行冷凍乾燥兩次，製得 385 毫克的粗製品。藉由製備性 HPLC 純化並自 1N HCl 及水中進行冷凍乾燥，在進行異構物之純化後，分別製得呈製得呈其鹽酸鹽之 10 毫克純的實例 1 及 11 毫克的實例 2。實例 1: $R_t=2.40$ 分鐘 (方法 4)，測得的質量: 345.1 ($M+H^+$); 實例 2: 2.38 分鐘 (方法 2)，測得的質量: 345.1 ($M+H^+$)，相對的立體化學未予以配置。

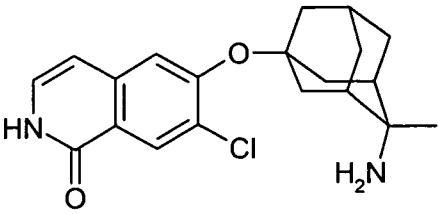
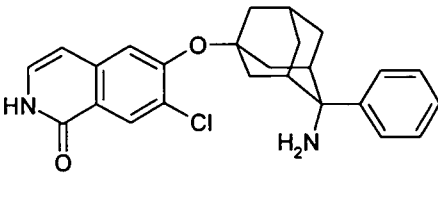
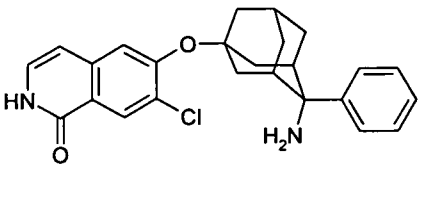
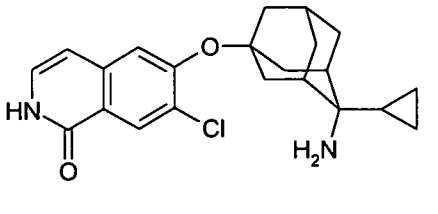
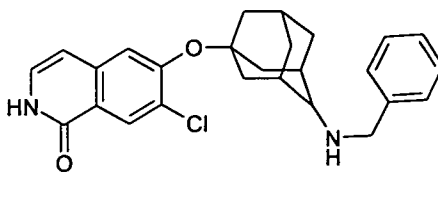
下面的實例由分別地可購得的 (例如，13) 之胺基金鋼烷醇類，呈鹽酸鹽被合成，其被描述的合成法 (例如，3-11 及 14 及 15) 或根據上述方法，使用如上述實例 1 中描述之類似步驟，與 1-苯甲氧基-7-氯-6-氟-異喹啉 (1) 被合成。實例 16 之情況，係使用 1-苯甲氧基-7-甲基-6-氟-異喹啉 (2) 作為異喹啉建構區塊。

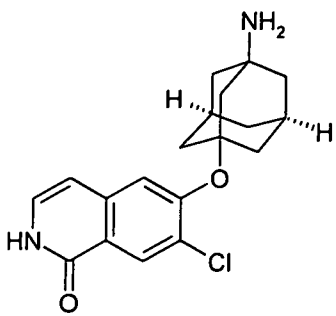
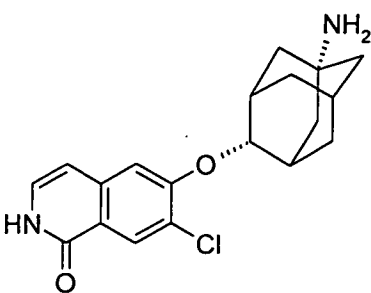
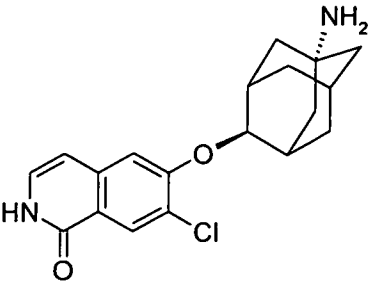
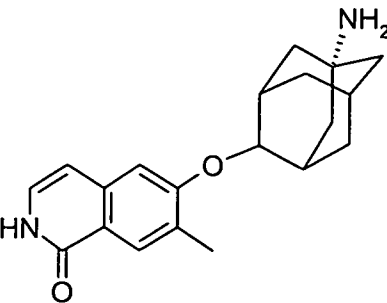
如果在合成的較早階段無法分開非鏡像物時，此經脫保護的產物可藉由製備性 HPLC 被純化並分別地自 1N HCl 及水中進行冷凍乾燥。實例 14 及實例 15 的情

況(合成自順/反混合物(13)，可在完成步驟 a)中的偶合步驟後，藉由矽膠層析法(二氯甲烷/甲醇)分離順/反異構物，為 O-苯甲基保護的異喹啉酮類。

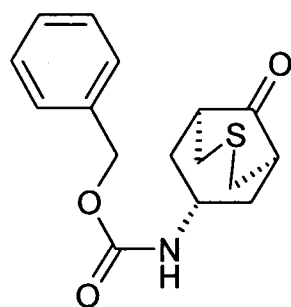
就實例 3 至 10，相對的立體化學未予以指定。

實例編號	產物	異構物	化學名稱	[M+H ⁺]	R _f [分鐘]	方法
3		1	6-(4-烯丙基-4-胺基-金鋼烷-1-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮	385.2	1.10	1
4		2	6-(4-烯丙基-4-胺基-金鋼烷-1-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮	385.2 , 368.1 [M-NH ₃ +H ⁺]	2.05	2
5		1	6-(4-胺基-4-丙基-金鋼烷-1-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮	370.1 [M-NH ₃ +H ⁺]	2.59	4
6		2	6-(4-胺基-4-丙基-金鋼烷-1-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮	370.2 [M-NH ₃ +H ⁺]	2.41	2
7		1	6-(4-胺基-4-甲基-金鋼烷-1-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮	359.2 , 342.1 [M-NH ₃ +H ⁺]	2.17	2

實例編號	產物	異構物	化學名稱	$[M+H]^+$	R_t [分鐘]	方法
8		2	6-(4-胺基-4-甲基-金鋼烷-1-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮	342.1 [M-NH ₃ +H ⁺]	2.23	2
9		1	6-(4-胺基-4-苯基-金鋼烷-1-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮	404.2 [M-NH ₃ +H ⁺]	2.41	2
10		2	6-(4-胺基-4-苯基-金鋼烷-1-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮	421.2 , 404.2 [M-NH ₃ +H ⁺]	2.59	2
11		1+2	6-(4-胺基-4-環丙基-金鋼烷-1-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮	368.2 [M-NH ₃ +H ⁺]	0.94 , 0.99	3
12		1+2	6-(4-苯甲基胺基-金鋼烷-1-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮	435.2 , 2.53	2.45 , 2.53	2

實例編號	產物	異構物	化學名稱	[M+ H ⁺]	R _f /[分鐘]	方法
13			6-(3-胺基-金鋼烷-1-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮	345.1	0.93	3
14		1	順式-6-(5-胺基-金鋼烷-2-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮	345.2	1.87	2
15		2	反式-6-(5-胺基-金鋼烷-2-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮	345.2	1.92	2
16		1+2	6-(5-胺基-金鋼烷-2-基氧)-7-甲基-2H-異喹啉-1-酮	325.2	1.87	2

(9-氧代-3-硫雜雙環并[3.3.1]壬-7-基)-胺基甲酸苯
甲基酯(16)



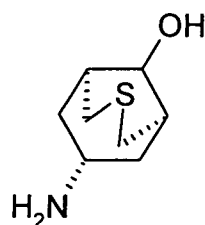
a) 將三乙基胺(10.1 毫升, 72 毫莫耳)及 3,6-二氫-4-(1-吡咯啉基)-2H-硫吡喃 (12.9 克, 76 毫莫耳, 根據 Tetrahedron Asymmetry 1997, 1811-1820 中描述的方法製備)混合於無水的乙腈(55 毫升)後, 加熱迴流, 再經 45 分鐘, 滴入溶解於乾燥乙腈(42 毫升)中之 3-溴-2-(溴甲基)丙酸乙酯(14.6 克, 53 毫莫耳)溶液。將所得反應混合物再迴流 1.5 小時, 再冷卻至室溫後, 加入一種 10% 的水性乙酸溶液(5.2 毫升), 再將混合物迴流 1 小時並濃縮至乾, 對殘留物加入鹽水, 水溶液層以乙酸乙酯萃取, 合併的有機萃取物經無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 在真空下濃縮, 製得 9-氧代-3-硫雜雙環并[3.3.1]壬烷-7-羧酸乙基酯, 為一種棕色油質物(15.5 克)。

b) 將 9-氧代-3-硫雜雙環并[3.3.1]壬烷-7-羧酸乙基酯(5 克, 22 毫莫耳)溶解於 THF(55 毫升)/水(30 毫升)的混合物後, 於 0°C 下滴入 1N 氫氧化鈉溶液(24 毫升, 24 毫莫耳), 在室溫下將反應混合物攪拌過夜, 再加熱至 60°C, 經 1 小時後, 蒸發去除 THF, 殘留的水溶液層以乙酸乙酯洗滌, 經 1N HCl 酸化, 濾下沈澱, 乾燥後製得 9-氧代-3-硫雜雙環并[3.3.1]壬烷-7-羧酸(2.22 克), 為一種固體。

c) 將 9-氧代-3-硫雜雙環并[3.3.1]壬烷-7-羧酸(2.22

克, 11 毫莫耳)、三乙基胺(1.7 毫升, 12 毫莫耳)及二苯基磷醯疊氮化物(2.6 毫升, 12 毫莫耳)混合於乾燥甲苯(20 毫升)內, 在室溫下攪拌 2 小時, 再迴流 2 小時後, 冷卻至室溫, 加入苯甲醇(11.4 毫升, 110 毫莫耳), 將溶液迴流過夜, 濃縮至乾, 加水至殘留物內, 水溶液層以乙酸乙酯萃取, 合併有機層, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 渦減壓下濃縮, 製得粗製品, 藉由矽膠層析法純化(環己烷:乙酸乙酯=1:1), 製得粗製的(9-氧代-3-硫雜雙環并[3.3.1]壬-7-基)-胺基甲酸苯甲基酯(16, 4.5 克)。R_t=4.6 分鐘(方法 6), 測得的質量: 306.1 (M+H⁺)。

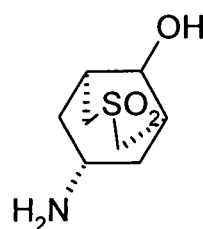
(7-內)-7-胺基-3-氧雜雙環并[3.3.1]壬-9-醇(17)



a) 將(9-氧代-3-硫雜-雙環并[3.3.1]壬-7-基)-胺基甲酸苯甲基酯(16, 4.2 克, 13.7 毫莫耳)溶解於乙醇(172 毫升)後, 在室溫下分批加入氫硼化鈉(0.78 克, 20.6 毫莫耳), 將溶液攪拌 1 小時後, 加入氫硼化鈉(0.2 克, 5 毫莫耳), 將反應混合物攪拌 2 天, 再加入一些氫硼化鈉(0.340 克, 9 毫莫耳), 攪拌 4 小時, 然後在減壓下濃縮混合物, 加水及二氯甲烷至殘留物中, 水溶液層經二氯甲烷萃取後, 合併有機層, 以無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 減壓下濃縮, 粗製品藉由矽膠層析法純化(環己烷:乙酸乙酯=40:60), 製得 9-羥基-3-硫雜雙環并[3.3.1]壬-7-基)-胺基甲酸苯甲基酯, 為一種白色固體(0.84 克)。

b) 將(9-羥基-3-硫雜雙環并[3.3.1]壬-7-基)-胺基甲酸苯甲基酯(0.19 克, 0.63 毫莫耳)溶解於 6N HCl(0.3 毫升, 1.8 毫莫耳)後, 加熱迴流 1 小時, 然後將反應混合物冷卻至室溫並與甲苯共蒸餾, 製得標題化合物, 為其鹽酸鹽, 呈無色油質(110 毫克), 測得的質量: 173 (m/z , EI)。

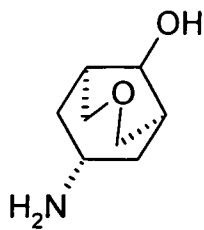
(7-內)-7-胺基-3-氧雜雙環并[3.3.1]壬烷-9-醇, 3,3-二氧化物(18)



將 9-羥基-3-硫雜雙環并[3.3.1]壬-7-基)-胺基甲酸苯甲基酯(17, 步驟 a, 1.5 克, 4.47 毫莫耳)溶解於氯水的氯仿(28 毫升)後, 加入 3-氯過苯甲酸(1.54 克, 8.9 毫莫耳)。在室溫下將所得的混合物攪拌過夜, 再加熱迴流 3 小時, 再加入另一份的 3-氯過苯甲酸(0.75 克, 4.3 毫莫耳), 將反應混合物加熱迴流 3 小時, 再倒至水中, 以氯仿萃取, 有機層以亞硫酸鈉及水洗滌後, 經無水硫酸鈉乾燥, 減壓下過濾, 製得粗製品, 未再精製下被使用於下一步驟。將 1.15 克所得的材料溶解於無水的甲醇(170 毫升)後, 加入氫氧化鈣(20%於活性碳上, 0.093 克), 在氫氣(1 巴)層內激烈地攪拌反應混合物經 4 小時, 過濾, 再加氫氧化鈣(0.47 克)至濾液中, 將所得懸浮液在氫氣(3 巴)層內攪拌 1 小時, 過濾, 真空下濃縮,

製得 0.58 克的標題化合物(18)，呈膠質狀物，未再精製下被使用於下一步驟。R_t=0.40 分鐘(方法 7)，測得的質量: 206 (M+H⁺)。

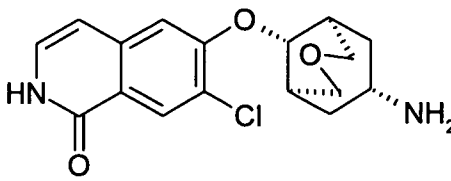
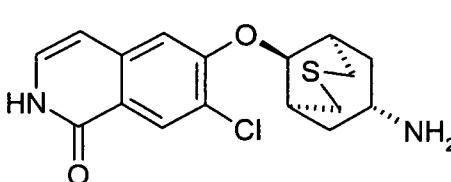
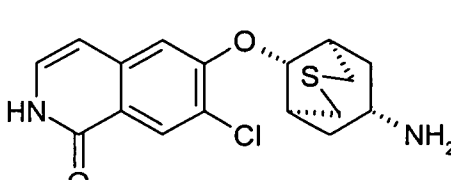
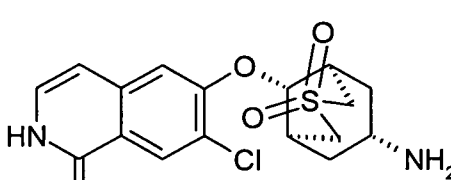
(7-內)-7-胺基-3-氧雜雙環并[3.3.1]壬-9-醇(19)



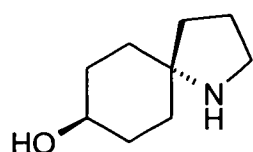
由 1-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)吡咯啉(由被公開於 Tetrahedron Asymmetry 1997, 1811-1820 中之方法製取)開始，標題化合物可根據類似於合成(7-內)-7-胺基-3-氧雜雙環并[3.3.1]壬-9-醇(17)之方法被製備。測得的質量: 157 (m/z, EI)。

下述實例呈鹽酸鹽型式被合成，由個別的胺基金剛烷醇類及 1-苯甲氧基-7-氯-6-氟-異喹啉(1)，使用類似於實例 01 中所描述的方法。順/反異構物係使用矽膠層析法(二氯甲烷/甲醇)，於步驟 a)之偶合反應後被分離，為經 O-苯甲基保護的異喹啉酮類。

實例編號	產物	化學名稱	[M+H] ⁺	R _t [分鐘]	方法
17		6-{[(7-內,9-反)-7-胺基-3-氧雜雙環并[3.3.1]壬-9-基]氧}-7-氯異喹啉-1(2H)-酮	335	3.90	8

實例編號	產物	化學名稱	[M+H] ⁺	R _t [分鐘]	方法
18		6-([(7-內,9-同)-7-胺基-3-氧雜雙環并[3.3.1]壬-9-基]氧)-7-氯異喹啉-1(2H)-酮	335	4.04	8
19		6-([(7-內,9-反)-7-胺基-3-硫雜雙環并[3.3.1]壬-9-基]氧)-7-氯異喹啉-1(2H)-酮	351	2.82	8
20		6-([(7-內,9-同)-7-胺基-3-硫雜雙環并[3.3.1]壬-9-基]氧)-7-氯異喹啉-1(2H)-酮	351	2.94	8
21		6-([(7-內,9-反)-7-胺基-3-(二氧代-硫雜)雙環并[3.3.1]壬-9-基]氧)-7-氯異喹啉-1(2H)-酮, 3,3-二氧化物	383.1	0.50	9

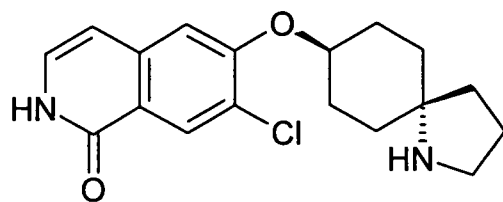
反式-1-氮雜-螺[4.5]癸烷-8-醇(20)



將 669 毫克(1.62 毫莫耳)的 9-苯甲基-11 碘-1,4-二

氧雜-9-氮雜-二螺[4.2.4.2]四癸烷(由 1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-酮開始, 根據 J. Bonjoch et al., 發表於 *Tetrahedron Lett.* 3003, 44, 8387 中之方法製備)溶解於甲醇(30 毫升)後, 加入 50 毫克的 20% 氫氧化鈣/活性碳, 在室溫、1 氣壓的氫氣壓下攪拌過夜, 濾除催化劑, 在真空下將濾液濃縮, 製得粗製的 9-苯甲基-1,4-二氧雜-9-氮雜-二螺[4.2.4.2]四癸烷, 其被直接地溶解於一種 1:1 的丙酮及 6N 的鹽酸水溶液(10 毫升)內, 在室溫下攪拌, 反應完成後, 混合物被倒入至飽和的碳酸氫鈉溶液內, 以乙酸乙酯萃取二遍, 合併有機層, 以鹽水及水洗滌後, 經硫酸鈉乾燥, 過濾, 濃縮。藉由快速層析法純化(SiO_2 , 0%→100%在庚烷內之乙酸乙酯), 製得 180 毫克(0.74 毫莫耳)之 1-苯甲基-1-氮雜-螺[4.5]癸-8-酮, 將其溶解於乙醇(10 毫升), 並冷卻至 0°C , 然後加入氫硼化鈉(14 毫克, 0.37 毫莫耳, 0.5 當量)。反應混合物被慢慢地回溫至室溫, 攪拌 2 小時後, 濃縮, 置入於二氯甲烷及飽和的碳酸氫鈉水溶液內分配, 激烈攪拌 15 分鐘, 分層後, 水溶液層以二氯甲烷萃取三遍及以二氯甲烷與 2-丙醇(3:1)的混合物萃取二遍。合併有機層, 在真空下濃縮, 製得粗製的反式-1-苯甲基-1-氮雜-螺[4.5]癸-8-醇。將其溶解於含有乙酸(15 微升)之乙醇(4 毫升)後, 加入 15 毫克的鈣/碳(10%), 在氫氣(1 大氣壓)層內將混合物攪拌直到轉換完成, 濾除催化劑, 濃縮混合物至乾, 再相繼自 1N HCl 及水中冷凍乾燥, 製得粗製標題化合物之鹽酸鹽型式。 $R_t=0.17$ 分鐘(方法 3)。測得的質量: 156.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

6-(1-氮雜-螺[4.5]癸-8-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮
(實例 22)



6-(1-氮雜-螺[4.5]癸-8-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮
(實例 22)之鹽酸鹽型式物，可藉由使用實例 1 中所描述
的方法，製備自反式-氮雜-螺[4.5]癸-8-醇(20)及 1-苯甲
氧基-7-氯-6-氟-異喹啉(1)。R_t = 2.01 分鐘(方法 2)。測
得的質量: 333.1 (M+H⁺)。

方法

方法 1：

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(2.5 分鐘)至 95:5(3.0 分鐘)

流速： 1 毫升/分鐘

方法 2：

固定相：Waters XBridge C18

梯度： ACN+0.05% TFA : H₂O+0.05% TFA
5:95(0 分鐘)至 5:95(0.3 分鐘)至 95:5(3.5 分鐘)
至 95:5(4 分鐘)

流速： 1.3 毫升/分鐘

方法 3：

固定相：Col YMC Jsphere ODS H80 20x2

梯度： ACN : H₂O+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 4：

固定相： Col YMC Jsphere 33x2.1

梯度： ACN+0.05% TFA : H₂O+0.05% TFA
2:98(0 分鐘)至 2:98(1 分鐘)至 95:5(5 分鐘)至
95:5(6.25 分鐘)

流速： 1 毫升/分鐘

方法 5：

固定相： Col YMC Pack Pro C18 RS 33x 2.1

梯度： H₂O+0.1% FA : ACN+0.1% FA
95:5(0 分鐘)至 5:95(2.5 分鐘)至 5:95(3 分鐘)

流速： 1 毫升/分鐘

方法 6：

固定相： Column Gemini C18. 30x4.6 毫米

梯度： H₂O+0.1% FA : ACN+0.1% FA
95:5(0 分鐘)至 95:5(1 分鐘)至 0:100(9 分鐘)至
0:100(12 分鐘)

流速： 1 毫升/分鐘

方法 7：

固定相： Column Kromasil C18, 50x2.1 毫米, 3.5 微米

梯度： H₂O+NH₄OAc(5mM)+3% ACN : ACN
100:0(0 分鐘)至 0:100(5.5 分鐘)至 0:100(7 分鐘)

流速： 0.8 毫升/分鐘

方法 8：

固定相： Column Gemini C18, 30x4.6 毫米, 3 微米

梯度： $\text{H}_2\text{O}+0.1\% \text{FA} : \text{ACN}+0.1\% \text{FA}$
 95:5(0 分鐘)至 0:100(5.5 分鐘)至 0:100(7.5 分鐘)

流速： 1 毫升/分鐘

方法 9：

固定相：Column Acquity BEH C18, 50x2.1 毫米, 1.7 微米

梯度： $\text{H}_2\text{O}+0.05\% \text{TFA} : \text{ACN}+0.035\% \text{TFA}$
 98:2(0 分鐘)至 0:100(1.6 分鐘)至 0:100(2.1 分鐘)至 98:2(3 分鐘)

流速： 1 毫升/分鐘

Rho 激酶抑制作用之測定

為測定 Rho-激酶之抑制作用，根據下述實驗程序測定 IC₅₀ 值：

具活性的人類重組的 ROCK II (N-端 His6-標籤化的重組人類 ROCK-11 殘基 11-552)係購自 Millipore GmbH, Schwalbach, Germany。胜肽受質，螢光黃 (Fluorescein)-AKRRRLSSLRA-COOH 係得自 JPT Peptide Technologies, Berlin, Germany。腺苷-5'-三磷酸 (ATP)、牛血清白蛋白(BSA)、二甲亞砷(DMSO)、4-(2-羥基乙基)六氫吡啶-1-乙磺酸(Hepes)、Brij-35、二硫蘇醇(DTT)及 Pluronic F-68 係採購自 Sigma-Aldrich, Munich, Germany。三(羥基甲基)-胺基甲烷(Tris)、氯化鎂、NaOH、1M HCl 及 EDTA 係得自 Merck Biosciences, Darmstadt, Germany。"完全的"蛋白酶抑制劑係得自 Roche Diagnostics, Mannheim, Germany。將試驗化合物

以緩衝液 1 (25 mM Tris-HCl, pH 7.4, 5 mM MgCl₂, 2 mM DTT, 0.02 % (w/v) BSA, 0.01 % Pluronic F-68 及 3 % DMSO)稀釋成適當的濃度。ROCK II 酵素以緩衝液 2 (25 mM Tris-HCl, pH 7.4, 5 mM MgCl₂, 2 mM DTT 及 0.02 % (w/v) BSA)被稀釋成 100 奈克/毫升之濃度。胜肽受質及 ATP 分別地被稀釋於緩衝液 2，成 3 μM 及 120 μM。將 2 微升的化合物溶液與 2 微升經稀釋的酵素液混合於一種 384-孔小容量之微滴定板內 (Greiner, Bio-One, Frickenhausen, Germany)，經添加 2 微升的含胜肽受質及 ATP 的溶液以啟動激酶反應，在 32°C 下培育 60 分鐘後，添加 20 微升，含 100 mM Hepes-NaOH, pH 7.4, 0.015 % (v/v) Brij-35, 45 mM EDTA 及 0.227 % chip 塗佈劑 1(Caliper Lifescience Inc, Hopkinton, MA)之溶液以中止反應。再於主要地被 Pommereau 等人 (J. Biomol. Screening 2004, 9(5), 409-416)描述之一種 Caliper 3000 儀器上偵測受質胜肽的磷酸化反應。分離的條件如下：壓力-1.3 psi, 上游電壓-1562 V, 下游電壓-500 V, 樣品 sip 時間 200 ms。於各板子上平行進行正對照組(以緩衝液 1 替代化合物)及負對照組(以緩衝液 1 替代化合物並以緩衝液 2 替代 ROCK II)之試驗。

使用上述實例中取得之個別的类型式(鹽或游離鹼)，以所述的分析法試驗下述的產物/化合物，測得的活性為：

實例號碼	pIC50
1	++++++
2	++++++

實例號碼	pIC50
3	++++++
4	+++++
5	++++++
6	+++++
7	++++++
8	++++++
9	+++++
10	+++++
11	++++++
12	+++++
13	+++++
14	+++++++
15	+++++++
16	+++++++
17	+++++++
18	+++++++
19	+++++++
20	+++++++
21	+++++
22	+++++++

所給的活性係以 IC₅₀ 的負十進位的對數值(pIC₅₀)
被表示如下：

- +: pIC₅₀ ≤ 3.0
- ++: 3.0 ≤ pIC₅₀ ≤ 4.0
- +++ : 4.0 ≤ pIC₅₀ ≤ 5.0
- ++++: 5.0 ≤ pIC₅₀ ≤ 6.0
- +++++: 6.0 ≤ pIC₅₀ ≤ 7.0
- ++++++: 7.0 ≤ pIC₅₀ ≤ 8.0
- +++++++ : 8.0 ≤ pIC₅₀

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無



103年7月25日修正本

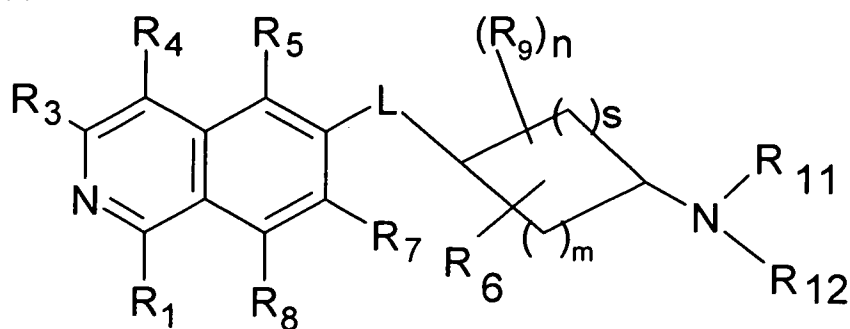
專利申請案第 098120765 號
 ROC Patent Appl. No. 098120765
 修正後無劃線之申請專利範圍中文本一附件(二)
 Amended Claims in Chinese—Encl.(II)
 (民國 103 年 07 月 25 日送呈)
 (Submitted on July 25, 2014)

103 年 07 月 25 日修正

公告本

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)之化合物



(I)

其中

 R_1 為 H、OH 或 NH_2 ; R_3 為 H、鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、OH、 NH_2 、或 NHR' ; R_4 為 H、鹵素、羥基、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 R' 、或 (C_1-C_6) 伸烷基- R' ; R_5 為 H、鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、或 R' ; R_7 為 H、鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、O- (C_1-C_6) 烷基、 R' 、或 SO_2-NH_2 ; R_8 為 H、鹵素或 (C_1-C_6) 烷基;

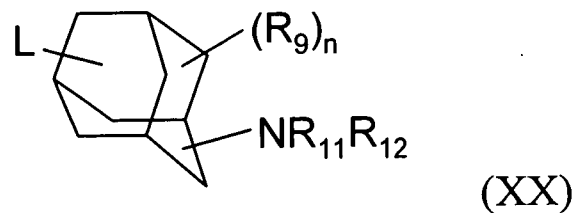
R_6 為連結至環烷基環之一個 (C_1-C_4) 伸烷基，其中 (C_1-C_4) 伸烷基形成一種第二個連結至環烷基環上不同的碳原子之鍵，形成一種雙環系統。

其中在雙環系中，一或兩個碳原子被取代成獨立地挑選自包括 O、N- R_{13} 、S、SO 或 SO_2 之基;

或，如果 m 及 s 為 2，m 為 3 且 s 為 1，或 m 為 4 且 s 為 0， R_6 為 $CH_2-CH-(CH_2)_2$ ，其以一個 CH_2 結合至環烷基環及其他兩個 CH_2 結合至環烷基環上之不同的碳原子，

且，如果 m 為 3 且 s 為 3，

R_6 為被接在環烷基環的不同碳原子上之兩個伸甲基，其中伸甲基或 $\text{CH}_2\text{-CH-(CH}_2)_2$ 基被接在環烷基環的碳原子上並形成一種具下式之金鋼烷系



其中 L 可被連接至任一個二級的或三級的碳原子上，
或 R_6 與 R_{11} 及 N 原子一起形成一種 $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 雜環烷基，其為被連接成螺狀環系至環烷基殘基上，
其中雙環系或金鋼烷系或含環系之此 $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 雜環烷基為無取代的或選擇地經 R_9 取代；

R_9 為：

R' ，

OH，

鹵素，

$(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基，

O- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基，

$(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 伸烷基- R' ，

$(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 烯基，

$(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 炔基，

$(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 伸烷基-O- R' ，

$(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 伸烷基- $\text{CH}[R']_2$ ，

$(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 伸烷基-C(O)- R' ，

$(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 伸烷基-C(O)NH₂，

$(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 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，
COOH，
C(O)O-(C₁-C₆)烷基，
C(O)OR'，
C(O)(C₁-C₆)烷基，
C(O)R'，
CONH₂，
C(O)-NH-(C₂-C₆)烯基，
C(O)-NH-(C₂-C₆)炔基，
C(O)NH-(C₁-C₆)烷基，
C(O)NHR'，
C(O)-NH(C₁-C₆)伸烷基-R'，
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'；
R₁₁ 及 R₁₂ 彼此獨立地為：
H，
R'，
(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'，

(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 ,
 $C(O)NHR'$,
 $C(O)N[(C_1-C_6)烷基]R'$,
 $C(O)N[(C_1-C_6)烷基]_2$,
 $C(O)-(C_1-C_6)$ 伸烷基- R' ,
 $C(O)O(C_1-C_6)$ 伸烷基- R' , 或
 R_{11} 及 R_{12} 一起與其附接的 N-原子形成一種 (C_3-C_8) 雜環烷基;
 R_{13} 為 H 或 (C_1-C_6) 烷基;
 n 為 0、1、2、3 或 4;
 m 為 1、2、3 或 4;
 s 為 0、1、2 或 3;
 L 為 $O(CH_2)_p$ 、 $S(CH_2)_p$ 、 $S(O)(CH_2)_p$ 、 $SO_2(CH_2)_p$ 、 $NH(CH_2)_p$ 、
 $N(C_1-C_6)烷基-(CH_2)_p$ 、 $N(C_3-C_6)環烷基-(CH_2)_p$; 或
 $N[(C_1-C_3)伸烷基-R']-(CH_2)_p$;

p 為 0、1、2、3 或 4;

R' 為:

(C₃-C₈)環烷基,

(C₅-C₁₀)雜芳基,

(C₃-C₈)雜環烷基,

(C₆-C₁₀)芳基;

其中在殘基 R₃ 至 R₁₃ 中, 烷基或伸烷基係無取代的或選擇地經一或多個的下述取代基取代: OH、OCH₃、C(O)OH、C(O)OCH₃、NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、C(O)NH₂、C(O)NHCH₃ 或 C(O)N(CH₃)₂;

其中在殘基 R₃ 至 R₁₃ 中, 環烷基或雜環烷基係無取代的或選擇地經一或多個的下述取代基取代: (C₁-C₆)烷基、鹵素、OH、OCH₃、C(O)OH、C(O)OCH₃、NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、C(O)NH₂、C(O)NHCH₃ 或 C(O)N(CH₃)₂;

其中在殘基 R₃ 至 R₁₃ 中, 烷基或伸烷基係無取代的或選擇地經一或多個的鹵素取代;

其中在殘基 R₃ 至 R₁₃ 中, (C₆-C₁₀)芳基及(C₅-C₁₀)雜芳基係無取代的或選擇地經一或多個獨立地被挑選之下述取代基取代: 鹵素、OH、NO₂、N₃、CN、C(O)-(C₁-C₆)烷基、C(O)-(C₆-C₁₀)芳基、C(O)OH、C(O)O(C₁-C₆)烷基、C(O)NH₂、C(O)NH(C₁-C₆)烷基、C(O)N[(C₁-C₆)烷基]₂、(C₃-C₈)環烷基、(C₁-C₆)烷基、(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、SF₅、

$C(NH)(NH_2)$ 、 NH_2 、 $NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 $N[(C_1-C_6)烷基]_2$ 、
 $NH-C(O)-(C_1-C_6)烷基$ 、 $NH-C(O)O-(C_1-C_6)烷基$ 、
 $NH-SO_2-(C_1-C_6)烷基$ 、 $NH-SO_2-(C_6-C_{10})$ 芳基、 $NH-SO_2-(C_5-C_{10})$
 雜芳基、 $NH-SO_2-(C_3-C_8)$ 雜環烷基、 $N(C_1-C_6)烷基-C(O)-(C_1-C_6)$
 烷基、 $N(C_1-C_6)烷基-C(O)O-(C_1-C_6)烷基$ 、 $N(C_1-C_6)烷基$
 $-C(O)-NH-(C_1-C_6)烷基$ 、 (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})
 雜芳基、 (C_3-C_8) 雜環烷基、 (C_1-C_6) 伸烷基- (C_5-C_{10}) 雜芳基、
 (C_1-C_6) 伸烷基- (C_3-C_8) 雜環烷基、 $O-(C_1-C_6)$ 伸烷基- (C_5-C_{10}) 雜
 芳基、 $O-(C_1-C_6)$ 伸烷基- (C_3-C_8) 雜環烷基，

其中所述的 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_5-C_{10}) 雜芳基、 (C_3-C_8) 雜環烷
 基、或 (C_3-C_8) 環烷基可為經一至三個獨立地挑選自包括下述
 的取代基取代：鹵素、 OH 、 NO_2 、 CN 、 $O-(C_1-C_6)烷基$ 、 (C_1-C_6)
 烷基、 NH_2 、 $NH(C_1-C_6)烷基$ 、 $N[(C_1-C_6)烷基]_2$ 、 SO_2CH_3 、
 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-(C_1-C_6)烷基$ 、 $C(O)NH_2$ 、 (C_1-C_6) 伸烷基
 $-O-(C_1-C_6)烷基$ 、 (C_1-C_6) 伸烷基- $O-(C_6-C_{10})$ 芳基、或 $O-(C_1-C_6)$
 伸烷基- (C_6-C_{10}) 芳基；

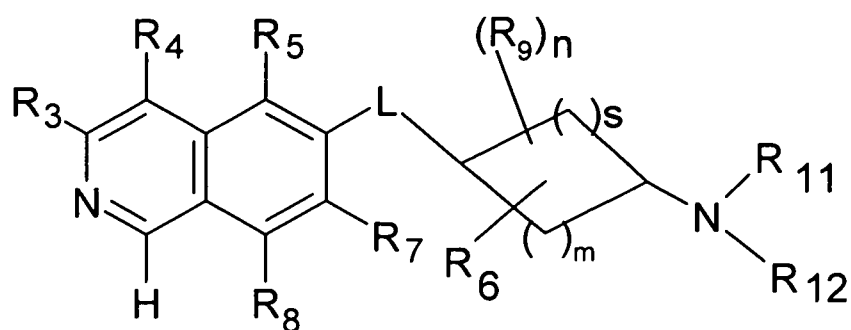
或其中 (C_6-C_{10}) 芳基為鄰近地經一種 $O-(C_1-C_4)$ 伸烷基- O
 基取代，其中與氧原子附接之碳原子一起形成一種 5-8-成員
 的環；

且其中 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_5-C_{10}) 雜芳基、 (C_3-C_8) 雜環烷基及
 (C_3-C_8) 環烷基中之芳基取代基可能不再經含一種芳基、雜芳
 基、雜環烷基或環烷基之取代基取代；

它們的立體異構物及/或互變異構物型式及/或其藥學上可
 接受的鹽類。

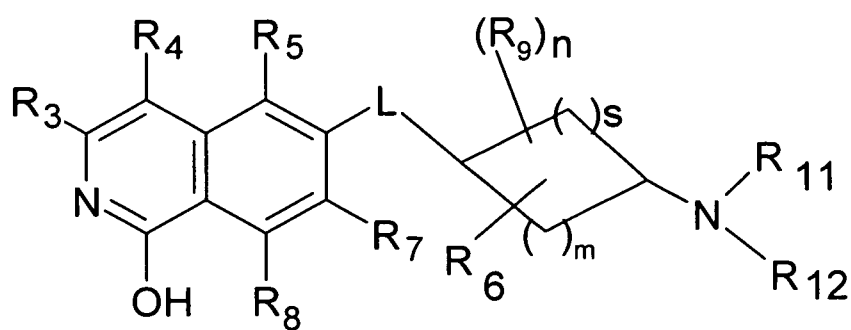
2. 根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，其中 R_1 為 H 且以

式(II)代表其特徵



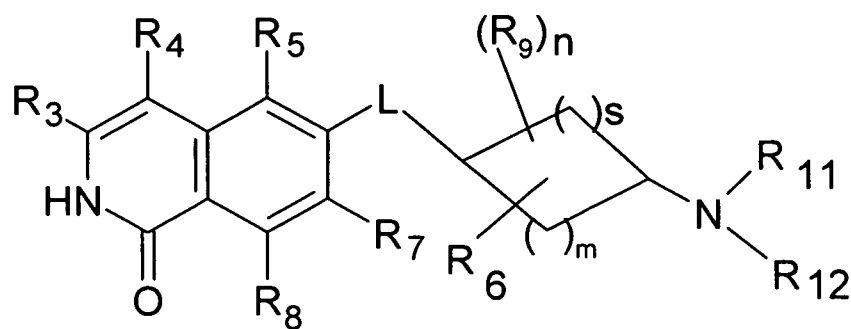
(II)

3. 根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，其中 R_1 為 OH 且其特徵以式(IIIa)



(IIIa)

或式(IIIb)為代表



(IIIb)

4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_1 為 NH_2 。
 5. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中之一的化合物，其中 R_3 為 H、

鹵素、(C₁-C₆)烷基、或 NHR'，其中(C₁-C₆)烷基及 R'為無取代的或經取代的。

6. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中之一的化合物，其中 R₃ 為 H。
7. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中之一的化合物，其中 R₄ 為 H、鹵素、(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₂)-苯基，其中(C₁-C₆)烷基或苯基為無取代的或經取代的。
8. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中之一的化合物，其中 R₄ 為 H。
9. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中之一的化合物，其中 R₅ 為 H、鹵素、(C₁-C₆)烷基、(C₆-C₁₀)芳基或(C₅-C₁₀)雜芳基，其中(C₁-C₆)烷基、(C₆-C₁₀)芳基、或(C₅-C₁₀)雜芳基為無取代的或經取代的。
10. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中之一的化合物，其中 R₅ 為 H。
11. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中之一的化合物，其中 R₇ 為 H、鹵素、(C₁-C₆)烷基、O-(C₁-C₆)烷基、或 R'，其中(C₁-C₆)烷基或 R'為無取代的或經取代的。
12. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中之一的化合物，其中 R₇ 為氯。
13. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中之一的化合物，其中 R₈ 為 H。
14. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中之一的化合物，其中 R₉ 為
R'，
OH，
鹵素，
(C₁-C₆)烷基，
(C₁-C₈)雜烷基，
(C₁-C₆)伸烷基-R'，
(C₂-C₆)烯基，
(C₁-C₆)伸烷基-C(O)NH-R'，

(C_1-C_6) 伸烷基- $C(O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基，
 $COOH$ ，
 $CONH_2$ ，
 $C(O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基，
 $C(O)NHR'$ ，
 $C(O)-NH-(C_1-C_6)$ 炔基，
 $C(O)NH(C_1-C_6)$ 伸烷基- R' ，或
 $C(O)N[(C_1-C_6)烷基]_2$ ；

其中 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 伸烷基或 R' 為無取代的或經取代的。

15. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中之一的化合物，其中 R_9 為 OH 、鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 R' 、 (C_1-C_6) 伸烷基- R' 、 (C_2-C_6) 烯基、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $C(O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)NHR'$ 或 $C(O)NN[(C_1-C_6)烷基]_2$ ，其中烷基、伸烷基及 R' 為無取代的或經取代的。
16. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中之一的化合物，其中 R_9 為 OH 、鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $O-CH_3$ 、苯基、 (C_1-C_2) 伸烷基-苯基、 (C_3-C_8) 環烷基，其中烷基、苯基或 (C_3-C_8) 環烷基為無取代的或經取代的。
17. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中之一的化合物，其中 R_9 為烯丙基、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環丙基亞甲基、異丙氧基亞甲基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、苯基或苯甲基。
18. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中之一的化合物，其中 R_{11} 及 R_{12} 彼此獨立地為
 H ，
 (C_1-C_6) 烷基，

(C₃-C₈)環烷基，
(C₁-C₄)伸烷基-(C₃-C₈)環烷基，
(C₁-C₄)伸烷基-(C₅-C₁₀)雜芳基，
(C₁-C₄)伸烷基-(C₃-C₈)雜環烷基，
(C₁-C₄)伸烷基-(C₆-C₁₀)芳基，
(C₁-C₆)伸烷基-O-(C₁-C₆)烷基，
C(O)NH-(C₁-C₆)烷基，或

R₁₁ 及 R₁₂ 與其附接的 N-原子一起形成一種(C₃-C₈)雜環烷基；
其中(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₈)環烷基、(C₁-C₄)伸烷基、C₅-C₁₀)雜
芳基、(C₃-C₈)雜環烷基、或(C₆-C₁₀)芳基為無取代的或經取代
的。

19. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項的化合物，其中 R₁₁
為 H 或(C₁-C₆)烷基，且

R₁₂ 為

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)雜芳基，
(C₁-C₄)伸烷基-(C₃-C₈)雜環烷基，
(C₁-C₄)伸烷基-(C₆-C₁₀)芳基，或
(C₁-C₄)伸烷基-O-(C₁-C₆)烷基，

其中(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₈)環烷基、(C₁-C₄)伸烷基、C₅-C₁₀)雜
芳基、(C₃-C₈)雜環烷基、或(C₆-C₁₀)芳基為無取代的或經取代
的。

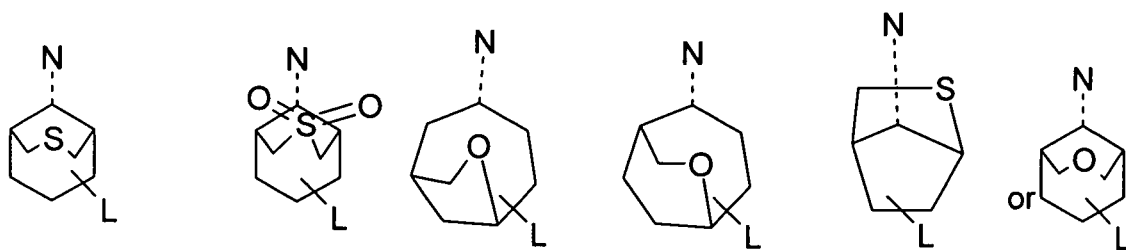
20. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項的化合物，其中

R_{11} 為 H 且

R_{12} 為 H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_8) 環烷基，

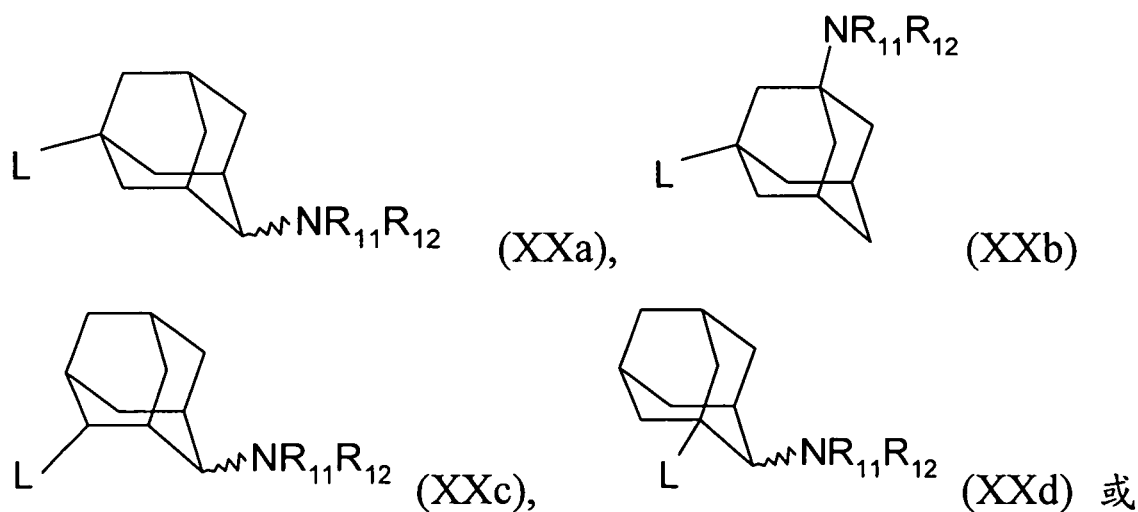
其中 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_8) 環烷基為無取代的或經取代的。

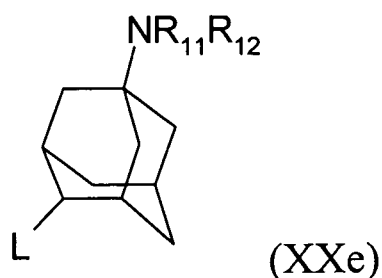
21. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項的化合物，其中 R_{11} 及 R_{12} 為 H。
22. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中之一的化合物，其中與 R_6 形成的雙環為挑選自下述基



其為無取代的或經取代的。

23. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中之一的化合物，其中與 R_6 形成的金鋼烷為挑選自





其為無取代的或選擇地經殘基 R_9 取代。

24. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中之一的化合物，其中 R_6 與 R_{11} 及 N 原子形成一種 (C_3-C_8) 雜環烷基，其呈一種螺環系接至環烷基殘基
其中含環系之 (C_3-C_8) 雜環烷基為無取代的或選擇地經 R_9 取代。
25. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中之一的化合物，其中 m 為 2 且 s 為 2。
26. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中之一的化合物，其中 m 為 3 且 s 為 1。
27. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中之一的化合物，其中 n 為 0。
28. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中之一的化合物，其中 L 為 $S(CH_2)_p$ 、 $S(O)(CH_2)_p$ 、或 $SO_2(CH_2)_p$ 。
29. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中之一的化合物，其中 L 為 $NH(CH_2)_p$ 或 $N[(C_1-C_6)\text{烷基}](CH_2)_p$ 。
30. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中之一的化合物，其中 L 為 $O(CH_2)_p$ 。
31. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中之一的化合物，其中 p 為 0。
32. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，挑選自包括
6-(4-胺基-金鋼烷-1-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，
6-(4-烯丙基-4-胺基-金鋼烷-1-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，

6-(4-胺基-4-丙基-金鋼烷-1-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，
6-(4-胺基-4-甲基-金鋼烷-1-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，
6-(4-胺基-4-苯基-金鋼烷-1-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，
6-(4-胺基-4-環丙基-金鋼烷-1-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，
6-(4-苯甲基胺基-金鋼烷-1-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，
6-(3-胺基-金鋼烷-1-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，
6-(5-胺基-金鋼烷-2-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，
6-(5-胺基-金鋼烷-2-基氧)-7-甲基-2H-異喹啉-1-酮，
6-{[(7-胺基-3-氧雜雙環并[3.3.1]壬-9-基)氧]-7-氯異喹啉-1(2H)-酮}，
6-{[(7-胺基-3-硫雜雙環并[3.3.1]壬-9-基)氧]-7-氯異喹啉-1(2H)-酮}，
6-{[(7-胺基-3-(二氧代-硫雜)雙環并[3.3.1]壬-9-基)氧]-7-氯異喹啉-1(2H)-酮}，3,3-二氧化物，或
6-(1-氮雜-螺[4.5]癸-8-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，
其立體異構性及/或互變異構物型式及/或其藥學上可接受的鹽類。

33. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，挑選自包括

順式-6-(5-胺基-金鋼烷-2-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，
反式-6-(5-胺基-金鋼烷-2-基氧)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，
6-{[(7-內,9-反)-7-胺基-3-氧雜雙環并[3.3.1]壬-9-基]氧}-7-氯異喹啉-1(2H)-酮，
6-{[(7-內,9-同)-7-胺基-3-氧雜雙環并[3.3.1]壬-9-基]氧}-7-氯異喹啉-1(2H)-酮，
6-{[(7-內,9-反)-7-胺基-3-硫雜雙環并[3.3.1]壬-9-基]氧}-7-氯異喹啉-1(2H)-酮，

6-{[(7-內,9-同)-7-胺基-3-硫雜雙環并[3.3.1]壬-9-基]氧}-7-氯異喹啉-1(2H)-酮，以及

6-{[(7-內,9-反)-7-胺基-3-(二氧代-硫雜)雙環并[3.3.1]壬-9-基]氧}-7-氯異喹啉-1(2H)-酮，3,3-二氧化物，其立體異構性及/或互變異構物型式及/或其藥學上可接受的鹽類。

34. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中之一的式(I)化合物，及/或其藥學上可接受的鹽，作為一種醫藥品使用。
35. 一種使用至少一種根據申請專利範圍第 1 至 33 項中之一的式(I)化合物及/或其一種藥學上可接受的鹽，用於製造一種醫藥品之用途。
36. 一種使用至少一種根據申請專利範圍第 1 至 33 項中之一的式(I)化合物及/或其一種藥學上可接受的鹽於製備藥物之用途，其係用於治療及/或預防高血壓、肺高血壓、眼高血壓、視網膜病變、青光眼、周圍循環的疾病、周圍動脈阻塞性疾病(PAOD)、冠心病、心絞痛、心臟肥大、心衰竭、缺血性疾病、缺血性器官衰竭(末端器官損害)、肺纖維瘤、肝纖維瘤、肝衰竭、腎病變、腎衰竭、腎纖維瘤、腎絲球硬化症、器官肥大、哮喘、慢性阻塞性肺疾(COPD)、成人呼吸窘迫症、栓塞性疾病、中風、腦的痙攣、腦缺血、疼痛、神經退化、脊髓損傷、阿耳滋海默氏症、早產、勃起障礙、內分泌失調、動脈硬化、前列腺肥大、糖尿病及糖尿病的併發症、代謝症候群、血管再狹窄、動脈粥樣硬化、炎症、自體免疫疾病類、AIDS、骨質病變、消化道之細菌感染、敗血症或癌症發展及進展。
37. 一種使用一種根據申請專利範圍第 1 至 33 項中之一的式(I)

化合物及/或其一種藥學上可接受的鹽於製備藥物之用途，其係用於治療及/或預防高血壓、肺高血壓、肝纖維瘤、肝衰竭、腎病變、腎衰竭、慢性阻塞性肺疾(COPD)、腦的痙攣、疼痛、脊髓損傷、勃起障礙、血管再狹窄或癌症發展及進展。

38. 一種醫藥品，包含有效量之至少一種根據申請專利範圍第 1 至 33 項中之一的式(I)化合物及/或其藥學上可接受的鹽與藥學上可耐受的賦形劑及載劑，以及適當的，其他混加物及/或其他活性成分。