

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：96149805

A61k 31/4725 (2006.01,

※ 申請日期：96.12.25

※IPC 分類：

A61k 31/472 (2006.01,

C07D 401/02 (2006.01,

C07D 217/22 (2006.01,

一、發明名稱：(中文/英文)

經取代之異喹啉及異喹啉酮衍生物

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

代表人：(中文/英文)

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. 奧利佛/PLETTENBURG, OLIVER

2. 亞爾明/HOFMEISTER, ARMIN

3. 伯戴爾/BRENDEL, JOACHIM

4. 羅麥斯/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；06026898.4

☐ 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。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關申請專利範圍所述之新穎異噁啉及異噁啉酮衍生物、其製備及其於治療及/或預防有關 Rho-激酶之抑制及/或由 Rho-激酶介導之肌球蛋白輕鏈磷酸酶磷酸化之抑制的疾病之用途。

【先前技術】

小 GTPase RhoA 在促效劑刺激時活化導致 RhoA 由非活性 GDP-結合形式轉化成活性 GTP-結合形式，隨之結合於且活化 Rho-激酶。已知兩種異型體，Rho-激酶1 及 Rho-激酶2。Rho-激酶2 係於血管平滑肌細胞及內皮細胞中表現。Rho-激酶2 被活性 GTP-結合 RhoA 活化，導致平滑肌細胞經由肌球蛋白輕鏈磷酸酶活性由磷酸化介導之抑制而鈣致敏化，因而提高肌球蛋白調節輕鏈磷酸酶之活性 (Uehata 等人，Nature 1997, 389, 990-994)。

已知 Rho-激酶涉及血管收縮，包括發展肌性緊張及平滑肌過度收縮 (Gokina 等人 J. Appl. Physiol. 2005, 98, 1940-8)、支氣管平滑肌收縮 (Yoshii 等人 Am. J. Resp. Cell Mol. Biol. 20, 1190-1200)、氣喘 (Setoguchi 等人 Br J Pharmacol. 2001, 132, 111-8; Nakahara 等人，Eur J 2000, 389, 103) 及慢性阻塞性肺疾 (COPD, Maruoka, Nippon Rinsho, 1999, 57, 1982-7)、高血壓、肺動脈高血壓 (Fukumoto 等人 Heart, 91, 391-2, 2005, Mukai 等人 Nature

1997, 389, 990-4)及眼部高血壓及調節眼內壓力(Honjo 等人 Invest. Ophthalmol. Visual Sci. 2001, 42, 137-144)、內皮功能障礙(Steioff 等人 Eur. J. Pharmacol. 2005, 512, 247-249)、絞痛(Masumoto 等人 Circ 2002, 105, 1545-47, Shimokawa 等人 JCP, 2002, 40, 751-761)、腎病變包括高血壓誘發型、非高血壓誘發型及糖尿病性腎病變、腎衰竭及周邊動脈阻塞性疾病(PAOD) (Wakino 等人 Drug News Perspect. 2005, 18, 639-43)、心肌梗塞(Demiryurek 等人 Eur J Pharmacol. 2005, 527, 129-40, Hattori 等人 Circulation, 2004, 109, 2234-9)、心臟肥大及衰竭(Yamakawa 等人, Hypertension 2000, 35, 313-318, Liao 等人 Am J Physiol Cell Physiol. 2006, 290, C661-8, Kishi 等人 Circ 2005, 111, 2741-2747)、冠心病、動脈粥樣硬化、再狹窄(Pacaud 等人 Arch. Mal. Coeur 2005, 98, 249-254, Retzer 等人, FEBS Lett 2000, 466, 70, Negoro 等人, Biochem Biophys Res Commun 1999, 262, 211)、糖尿病、糖尿病併發症、葡萄糖利用及新陳代謝症候群(Sandu 等人, Diabetes 2000, 49, 2178, Maeda 等人 Cell Metab. 2005, 2, 119-29)、性功能障礙例如勃起功能障礙(Chitaley 等人 Nature Medicine 2001, 7, 119-122)、視網膜病變、發炎、免疫疾病、AIDS、骨質疏鬆症、內分泌功能障礙例如醛固酮增多症、中樞神經系統障礙諸如神經元變性及脊髓損傷(Hara 等人, JNeurosurg 2000, 93, 94)、腦部局部缺血(Uehata 等人, Nature 1997, 389, 990; Satoh 等人 Life Sci. 2001, 69, 1441-53; Hitomi 等人, Life Sci 2000,

67, 1929; Yamamoto 等人, J Cardiovasc Pharmacol. 2000, 35, 203-11)、腦血管痙攣(Sato 等人, Circ Res 2000, 87, 195; Kim 等人, Neurosurgery 2000, 46, 440)、疼痛例如神經病變性疼痛(Tatsumi 等人, Neuroscience 2005, 131, 491, Inoue 等人, Nature medicine 2004, 10, 712)、消化道之細菌感染(WO 98/06433)、癌症發展及加劇、其中 Rho 激酶顯然抑制腫瘤細胞生長及轉移之贅瘤(Itoh 等人, Nature Medicine 1999, 5, 221; Somlyo 等人, Res Commun 2000, 269, 652)、血管新生(Uchida 等人, Biochem Biophys Res 2000, 269, 633-40; Gingras 等人, Biochem J 2000, 348, 273)、血管平滑肌細胞增殖及運動(Tammy 等人 Circ. Res. 1999, 84, 1186-1193; Tangkijvanich 等人 Atherosclerosis 2001, 155, 321-327)、內皮細胞增殖、內皮細胞收縮及運動(Oikawa 等人 Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 269, 633-640)、應激纖維形成(Kimura 等人 Science 1997, 275, 1308-1311; Yamashiro 等人 J. Cell Biol. 2000, 150, 797-806)、血栓病症(Kikkawa 等人, FEBS Lett. 2000, 466, 70-74; Bauer 等人 Blood 1999, 94, 1665-1672, Klages 等人, J Cell Biol 1999, 144, 745; Retzer 等人, Cell Signal 2000, 12, 645)及白血球聚集(Kawaguchi 等人, Eur J Pharmacol. 2000, 403, 203-8; Sanchez-Madrid 等人, J Immunol. 2003, 171, 1023-34, Sanchez-Madrid 等人, J Immunol. 2002, 168, 400-10)及骨骼溶蝕(Chellaiah 等人, J Biol Chem. 2003, 278, 29086-97)、Na/H 交換傳送系統活化(Kawaguchi 等人, Eur J Pharmacol.

2000, 403, 203-8)、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)(Zhou 等人 Science 2003, 302, 1215-1217)、內收蛋白活化(Fukata 等人 J. Biol. Chem., 1998, 273, 5542-5548)且涉及 SREB (固醇反應結合元件)信號傳遞及其對脂質新陳代謝之影響(Lin 等人 Circ. Res., 92, 1296-304, 2003)。

因此，對於 Rho-激酶且/或對於由 Rho-激酶介導之肌球蛋白輕鏈磷酸酶磷酸化具有抑制效果之化合物可用於治療及/或預防涉及 Rho-激酶為原發性或繼發性病因之心血管及非心血管疾病，如高血壓、肺動脈高血壓、眼部高血壓、視網膜病變及青光眼，週邊循環病症、周邊動脈阻塞性疾病(PAOD)、冠心病、心絞痛、心臟肥大、心衰竭、局部缺血疾病、局部缺血性器官衰竭(終端器官損傷)、纖維性肺、纖維性肝、肝衰竭、腎病變包括高血壓誘發型、非高血壓誘發型及糖尿病性腎病變、腎衰竭、纖維性腎、腎小球硬化、器官肥大、氣喘、慢性阻塞性肺疾(COPD)、成人呼吸窘迫症候群、血栓病症、中風、腦血管痙攣、腦部局部缺血、疼痛例如神經病變性疼痛、神經元變性、脊髓損傷、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、早產、勃起功能障礙、內分泌功能障礙、小動脈硬化、攝護腺肥大、糖尿病及糖尿病之併發症、代謝症候群、血管再狹窄、動脈硬化、發炎、自體免疫疾病、AIDS、骨骼病變諸如骨質疏鬆症、消化道之細菌感染、敗血症、癌症發展及加劇例如乳房、結腸、攝護腺、卵巢、腦及肺之癌症及其轉移。

WO 01/64238 描述視情況經-(CH₂)₁₋₆-O-(CH₂)₀₋₆-、

-(CH₂)₀₋₆-S-(CH₂)₀₋₆- 或 -(CH₂)₀₋₆- 鍵合雜環基取代之異喹啉-5-磺醯胺衍生物，其可作為神經保護劑。

WO 2004/106325(Schering AG)描述 Rho-激酶抑制劑法舒地爾(fasudil)在異喹啉環之 1-位置帶有醚或酯基的前藥。

5 WO 2001/039726 一般性地描述經-O-(C₀-C₁₀)烷基-雜芳基取代之環己基衍生物，其可用於治療微生物感染。

JP 10087629 A 描述異喹啉衍生物，其可用於治療由幽門螺旋桿菌引發之疾病，諸如例如胃炎、癌症或潰瘍。異喹啉衍生物可於 1-位置經 OH 取代且較佳係經 X-[(C₁-C₆)伸烷基]]0-1-Y 所 5-取代，其中 X 可為氧且 Y 可為芳基或雜環基。

Hagihara 等人(Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 2647-2666)揭示 6-苄氧基-異喹啉，其係用以治療由幽門螺旋桿菌所致之感染。

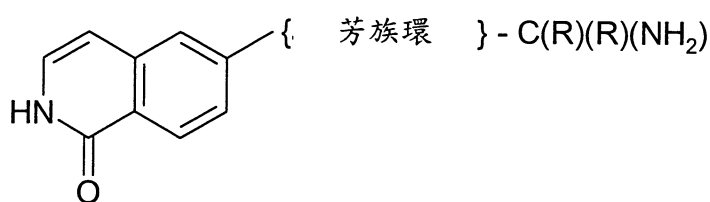
15 US 5,480,883 大體性地揭示作為可用以抑制細胞增殖之 EGF 及/或 PDGF 受體抑制劑的式「Ar I - X - Ar II」化合物，其中 X 可為(CHR₁)_m-Z-(CHR₁)_n，例如 Z-CH₂，其中 Z 可為 O，R₁ 係為氫或烷基，Ar I 可特別為視情況經取代之異喹啉酮且 Ar II 可特別為視情況經取代之 C₃-7 單環飽和雜環系統。

20 WO 2005/030791 (Merck & Co.)一般性地描述作為用以心律不整、中風、充血性心衰竭等之鉀通道抑制劑的異喹啉酮衍生物，其視情況於 6-位置經基團(CReRf)_pOR₄₃ 所取代，其中 p 可為零，且 R₄₃ 係為例如視情況經 NR₅₁R₅₂

取代之(C3-C10)環烷基殘基，其中 R51 及 R52 可為氫，
(C1-C6)烷基等；或 R43 係為定義為具有 1、2、3 或 4 個雜
原子之 4 至 6 員不飽和或飽和單環雜環性環的基團 R81；
且於 4-位置經直接鍵結視情況經取代芳基或雜芳基環所取
代。

WO 2005/030130 (Merck & Co.)一般性地描述作為用
以心律不整、中風、充血性心衰竭等之鉀通道抑制劑的異
喹啉衍生物，其可於 1-位置經羥基取代且視情況於 6-位置
經基團(CReRf)_pOR43 所取代，其中 p 可為零，且 R43 係為
例如視情況經 NR51R52 取代之(C3-C10)環烷基殘基，其中
R51 及 R52 可為氫，(C1-C6)烷基等；或 R43 係為定義為具
有 1、2、3 或 4 個雜原子之 4 至 6 員不飽和或飽和單環雜
環性環的基團 R81；且於 4-位置經直接鍵結視情況經取代
芳基或雜芳基環所取代。

WO 03/053330 (Ube)一般性地描述下式之異喹啉酮衍
生物



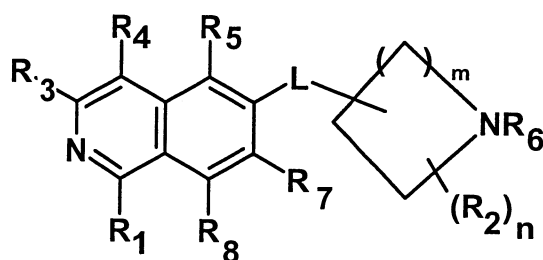
作為 Rho-激酶抑制劑。

WO 00/24718 (Akzo)特別描述作為絲胺酸蛋白酶抑制
劑之 1-胺基-異喹啉衍生物，其係於 6 位置經基團
-O-(CH₂)_m-E-D-J 所取代，其中 E、D、J 係如說明書所定

義。

【發明內容】

本發明之一具體實施態樣係為式(I)之化合物



(I)

其中

R₁ 係為 H、OH 或 NH₂；

R₂ 係為氫、鹵素或(C₁-C₆)烷基；

R₃ 係為

H，

鹵素，

(C₁-C₆)烷基，

(C₁-C₆)伸烷基-R'，

OH，

O-R''，

NH₂，

NHR''，

NR''R''或

NH-C(O)-R''，

R₄ 係為

H，

鹵素，

羥基，

CN，

(C₁-C₆)烷基，

R'，

(C₁-C₆)伸烷基-R'；

R₅ 係為

H，

鹵素，

CN，

NO₂，

(C₁-C₆)烷基，

(C₂-C₆)烯基，

R'，

(C₁-C₆)伸烷基-(C₆-C₁₀)芳基，

(C₁-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 係為

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 ,

$C(O)R'$,

$C(O)NH-(C_1-C_6)$ 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' 或

$C(O)O(C_1-C_6)$ 伸烷基- R' ;

R_7 係為

H ,

鹵素 ,

CN ,

NO_2 ,

(C_1-C_6) 烷基 ,

$O-(C_1-C_6)$ 烷基 ,

(C_2-C_6) 烯基 ,

R' ,

(C_1-C_6) 伸烯基- (C_6-C_{10}) 芳基 ,

(C_1-C_6) 伸烷基- R' ,

$CH(OH)-(C_1-C_6)$ 烷基 ,

NH_2 ,

$NH-R'$,

$NH-SO_2H$,

$NH-SO_2-(C_1-C_6)$ 烷基 ,

$NH-SO_2-R'$,

SO₂-NH₂,

SO₂-NHR' ,

NH-C(O)-(C₁-C₆)烷基 ,

NH-C(O)-R' ,

5 C(O)N[(C₁-C₆)烷基]₂ ,

C(O)OH 或

C(O)O-(C₁-C₆)烷基 ;

R₈ 係為 H、鹵素或(C₁-C₆)烷基 ;

n 係為 1、2、3 或 4 ;

10 m 係為 1、2、3、4 或 5 ; 且

L 係為 O 或 O-(C₁-C₆)伸烷基 ;

其中

R'係為

(C₃-C₈)環烷基 ,

15 (C₅-C₁₀)雜環基 ,

(C₆-C₁₀)芳基 ;

R'' 係為

(C₃-C₈)環烷基 ,

(C₅-C₁₀)雜環基 ,

20 (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 係彼此獨立地為

(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-N[(C₁-C₆)烷基]₂，

(C₁-C₄)伸烷基-N[(C₆-C₁₀)芳基]₂ 或

(C₁-C₄)伸烷基-N[(C₅-C₁₀)雜環基]₂；

其中殘基 R₄、R₅、R₆、R₇ 及 R₈ 中烷基、伸烷基或環烷基可視情況經以下基團取代一或多次：OH、OCH₃、COOH、COOCH₃、NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、CONHCH₃ 或 CON(CH₃)₂；

其中殘基 R₂ 至 R₈ 中，烷基或伸烷基可視情況經鹵素取代一或多次；

其中殘基 R₃ 至 R₈ 中，(C₆-C₁₀)芳基及(C₅-C₁₀)雜環基係未經取代或經獨立選自以下之適當基團取代一或多次：鹵素、OH、NO₂、N₃、CN、C(O)-(C₁-C₆)烷基、C(O)-(C₁-C₆)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，其中(C₆-C₁₀)芳基或(C₅-C₁₀)雜環基可經獨立選
 自以下之基團取代一至三次：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、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；

或其中(C₆-C₁₀)芳基係經 O-(C₁-C₄)伸烷基-O 基團連位取
 代，而與氧原子所連接之碳原子一起形成 5 至 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不可進一步經含芳基或雜環基之基團取代；

且其中，若 m 係為 3，則 R₆ 不為 H、(C₅-C₁₀)雜環基或 (C₆-C₁₀)芳基；且

5 其中，若 m 係為 3 且 R₆ 係為選自以下之殘基：

(C₁-C₈)烷基，

(C₃-C₈)環烷基，

(C₁-C₆)伸烷基-R'，

(C₁-C₆)伸烷基-O-(C₁-C₆)烷基，

10 (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，

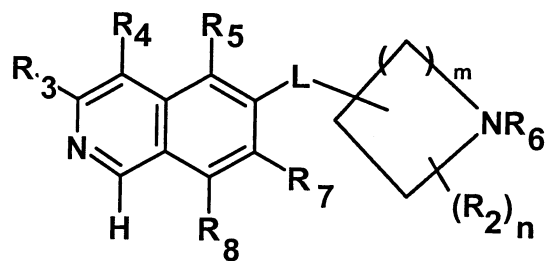
(C₁-C₆)伸烷基-C(O)NH-R'或

15 (C₁-C₆)伸烷基-C(O)N[R']₂；

則該等殘基中之烷基、伸烷基或環烷基係經以下基團取代一或多次，較佳一至三次：OH、OCH₃、COOH、COOCH₃、NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、CONHCH₃ 或 CON(CH₃)₂；

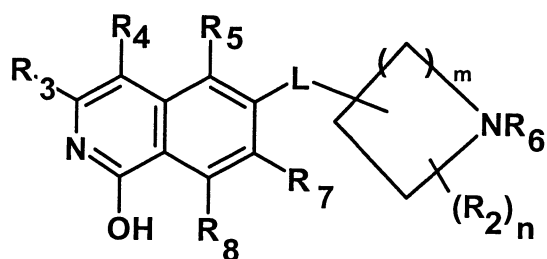
20 或其立體異構形式及/或其互變異構形式及/或其醫藥上可接受之鹽；

本發明較佳具體實施態樣中，R₁ 係為 H，化合物因此具有式(II)之特徵：



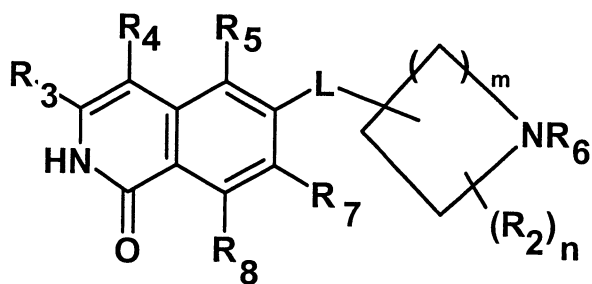
(II)

另一具體實施態樣中， R_1 係為 OH ，化合物因此具有下式之特徵：



(III)

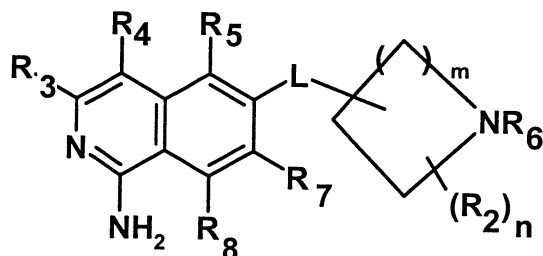
式(III)化合物具有式(III')之互變異構形式



(III')

互變異構形式亦為本發明之一具體實施態樣。

另一具體實施態樣中， R_1 係為 NH_2 且化合物具有式 (IV)

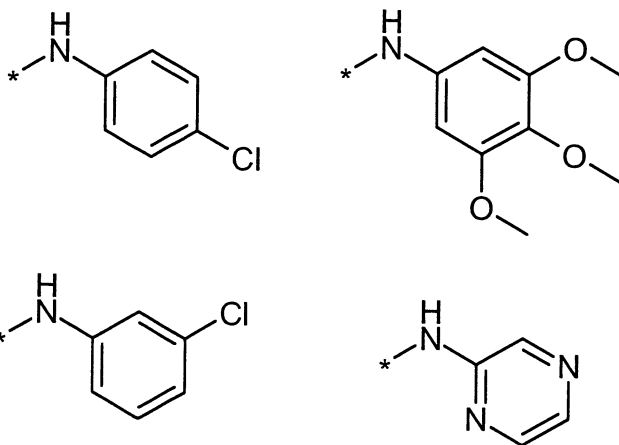


(IV)

R_1 較佳係為 H 或 OH。

R_3 較佳係為 H、鹵素、 (C_1-C_4) 伸烷基- R' 、 $O-R''$ 或 NHR'' 。更佳， R_3 係為 H 或 NHR'' 。最佳， R_3 係為 H、 $NH-(C_5-C_6)$ 雜環基或 NH -苯基，尤其是 H、含有一或多個 N 原子之 $NH-(C_5-C_6)$ 雜芳基或 NH -苯基。最特別是 R_3 係為 H。

R_3 取代基之實例有



較佳，R₄ 係為 H、鹵素或(C₁-C₆)烷基。更佳，R₄ 係為 H、鹵素或(C₁-C₄)烷基。最佳，R₄ 係為 H。

較佳，R₅ 係為 H、鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、R'、NH-(C₆-C₁₀)芳基或(C₁-C₆)伸烷基-R'。更佳，
 5 R₅ 係為 H、鹵素、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、R'、NH-(C₆-C₁₀)芳基或(C₁-C₆)伸烷基-R'。最佳，R₅ 係為 H、鹵素、(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。特佳，R₅ 係為 H、鹵素，苯基、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)
 10 烯基、(C₆-C₁₀)芳基或(C₅-C₆)雜芳基。最特別是 R₅ 係為 H、鹵素、甲基、乙基、乙烯基、苯基、噻吩基或吡啶基。

R₅ 之實例有氫、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、乙烯基、苯基、噻吩基或吡啶基、腈、硝基、(對-甲氧基)-苯基、N-苯胺、苄基、2-丙烯基、第二丁烯基、環丙基、四唑、
 15 胺基、4-甲氧基-苯胺或 N-乙醯基，較佳氫、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、乙烯基、苯基、噻吩基或吡啶基。

更佳，R₅ 係為 H、鹵素、甲基或乙基，最佳 R₅ 係為 H。

較佳，R₆ 係為 H、(C₁-C₆)烷基、R'、(C₁-C₄)伸烷基-(C₅-C₁₀)芳基、(C₁-C₄)伸烷基-(C₃-C₈)環烷基、(C₁-C₄)
 20 伸烷基-(C₅-C₁₀)雜環基、(C₁-C₆)伸烷基-O-(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₄)伸烷基-C(O)-(C₅-C₁₀)雜環基、(C₁-C₄)伸烷基-C(O)-(C₆-C₁₀)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'。

另一較佳具體實施態樣中，R₆ 係為 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：

另一更佳具體實施態樣中，R₆ 係為 H、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₈)環烷基、(C₅-C₁₀)雜環基、(C₅-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。

更佳具體實施態樣中，R₆ 係為 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-C₄)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。

更佳具體實施態樣中，R₆ 係為

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)雜環基，其中雜環基係未經取代或
 經以下基團取代一或多次，較佳一或兩次：(C₁-C₄)烷基；

(C₁-C₄)伸烷基-(C₆-C₁₀)芳基，其中芳基係未經取代或經以
 下基團取代一或多次，較佳一至三次：鹵素、(C₁-C₄)烷基
 尤其是 CH₃ 或 CF₃、O-(C₁-C₄)烷基尤其是 OCH₃、
 SO₂-(C₁-C₄)烷基尤其是 S(O)₂CH₃ 或 SO₂CF₃ 或
 SO₂-N=CH-N[(C₁-C₆)烷基]₂ 尤其是 SO₂-N=CH-N(CH₃)₂；

C(O)(C₁-C₆)烷基，較佳 C(O)(C₁-C₄)烷基，

C(O)(C₃-C₆)環烷基，

C(O)-(C₅-C₆)雜環基，其中雜環基係未經取代；

C(O)(C₁-C₄)伸烷基-(C₅-C₁₀)雜環基，其中雜環基係未經取
 代；或

C(O)(C₁-C₄)伸烷基-(C₆-C₁₀)芳基，其中芳基係未經取代或

經鹵素取代一或多次，較佳一至三次；

其中

(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₆)烷基殘基係未經取代或經獨立選自
以下之基團取代一至三次，較佳一或兩次：OH、鹵素、
5 NH₂、NH(CH₃)或 N(CH₃)₂，

(C₁-C₄)伸烷基殘基係未經取代或經胺基或 N(CH₃)₂ 取代
一次且(C₃-C₈)環烷基殘基係未經取代或經 NH₂ 取代一次。

另一特佳具體實施態樣中，R₆ 係為

(C₁C₆)伸烷基-C(O)NH₂，

10 (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)(C₁-C₆)烷基，較佳 C(O)(C₁-C₄)烷基，

C(O)(C₃-C₆)環烷基，其中環烷基係未經取代或經 NH₂ 取
代一次，

15 C(O)-(C₅-C₆)雜環基，其中雜環基係未經取代；

C(O)(C₁-C₄)伸烷基-(C₅-C₁₀)雜環基，其中雜環基係未經取
代；

C(O)(C₁-C₄)伸烷基-(C₆-C₁₀)芳基，其中芳基係未經取代或
經鹵素取代一或多次，較佳一至三次；

20 其中

(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₆)烷基殘基係未經取代或經獨立選自
以下之基團取代一至三次，較佳一或兩次：OH、鹵素、
NH₂、NH(CH₃)或 N(CH₃)₂，

(C₁-C₄)伸烷基殘基係未經取代或經胺基、NH(CH₃)或

$N(CH_3)_2$ 取代一次；或係為

(C_1-C_6) 烷基，其中烷基係經胺基取代一次。

更佳 R_6 係為

$C(O)(C_1-C_6)$ 烷基，較佳 $C(O)(C_1-C_4)$ 烷基，

5 其中烷基係未經取代，或較佳，經獨立選自以下之基團取代一至三次，較佳一或兩次，最佳一次： OH 、鹵素、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 或 $N(CH_3)_2$ ；

$C(O)-(C_5-C_6)$ 雜環基，其中雜環基係未經取代；

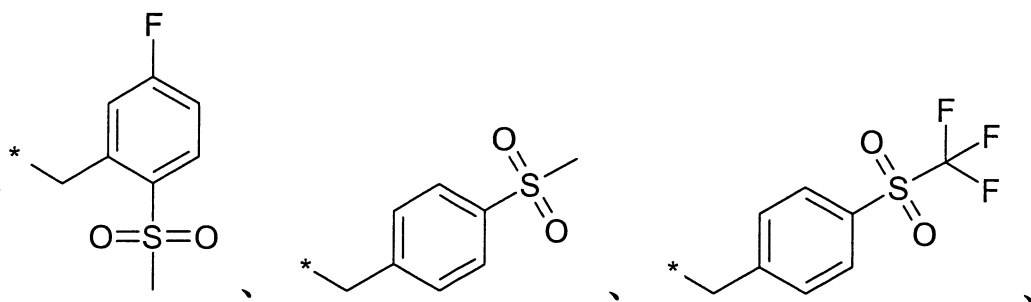
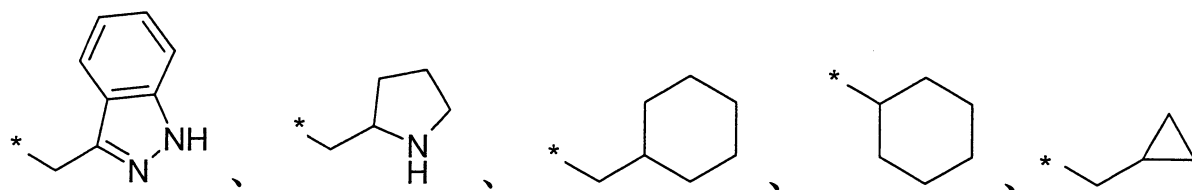
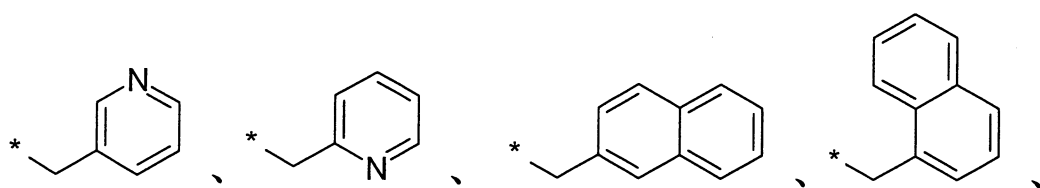
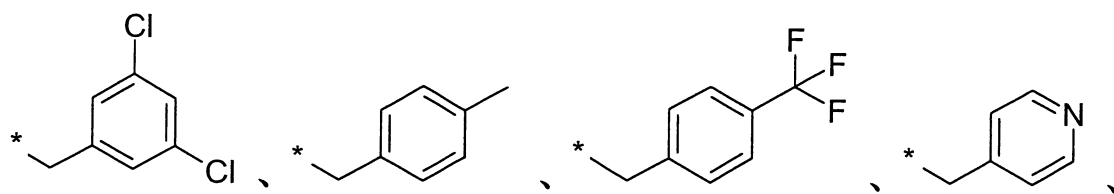
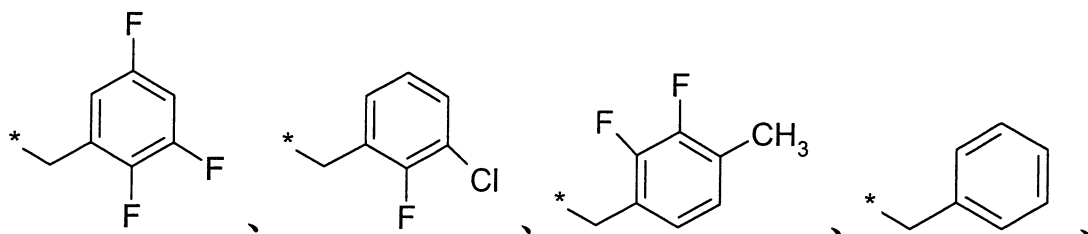
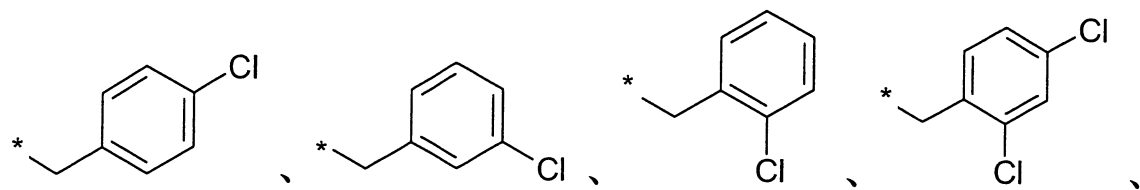
10 $C(O)-(C_3-C_6)$ 環烷基，其中環烷基係未經取代或經胺基取代或

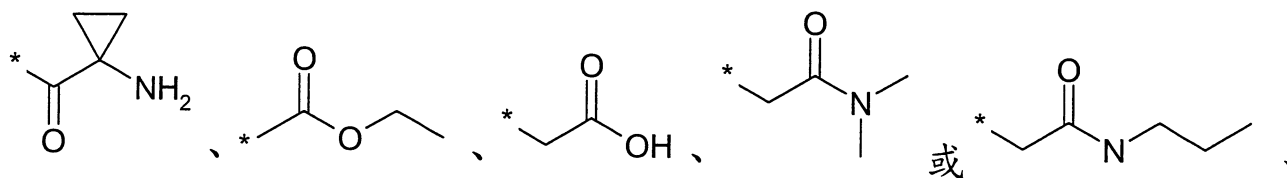
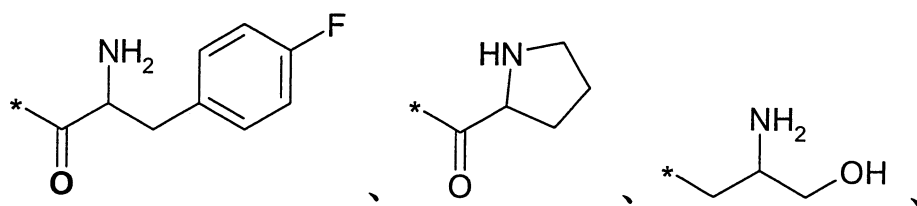
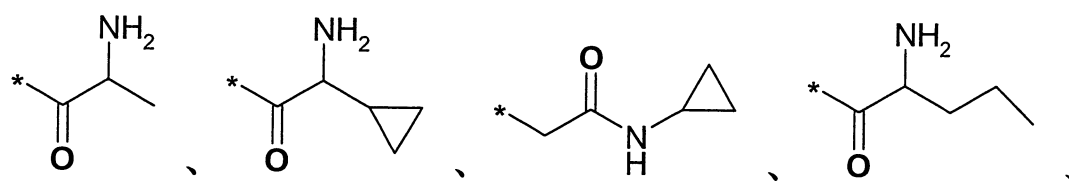
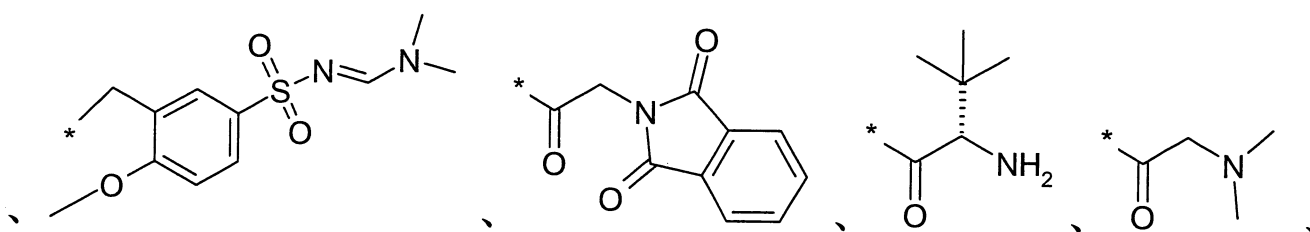
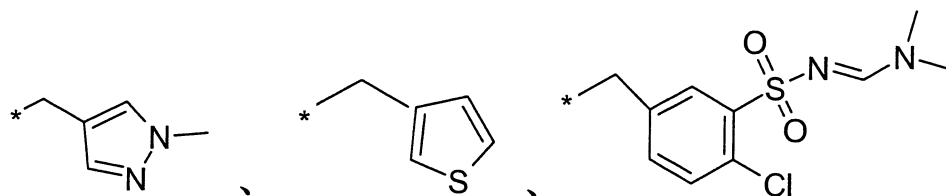
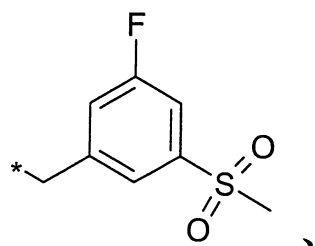
$C(O)(C_1-C_4)$ 伸烷基- (C_6-C_{10}) 芳基，其中芳基係為苯基，其係未經取代或經鹵素取代一或多次，較佳一至三次，更佳一次，且其中伸烷基係未經取代，或較佳，經胺基、 $NH(CH_3)$ 或 $N(CH_3)_2$ 取代一次。

15 特佳 R_6 係為 H 、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_8) 環烷基。再更佳具體實施態樣中， R_6 係為 H ，較佳未經取代之 (C_1-C_6) 烷基或較佳未經取代之 (C_3-C_8) 環烷基。最佳 R_6 係為 H 。

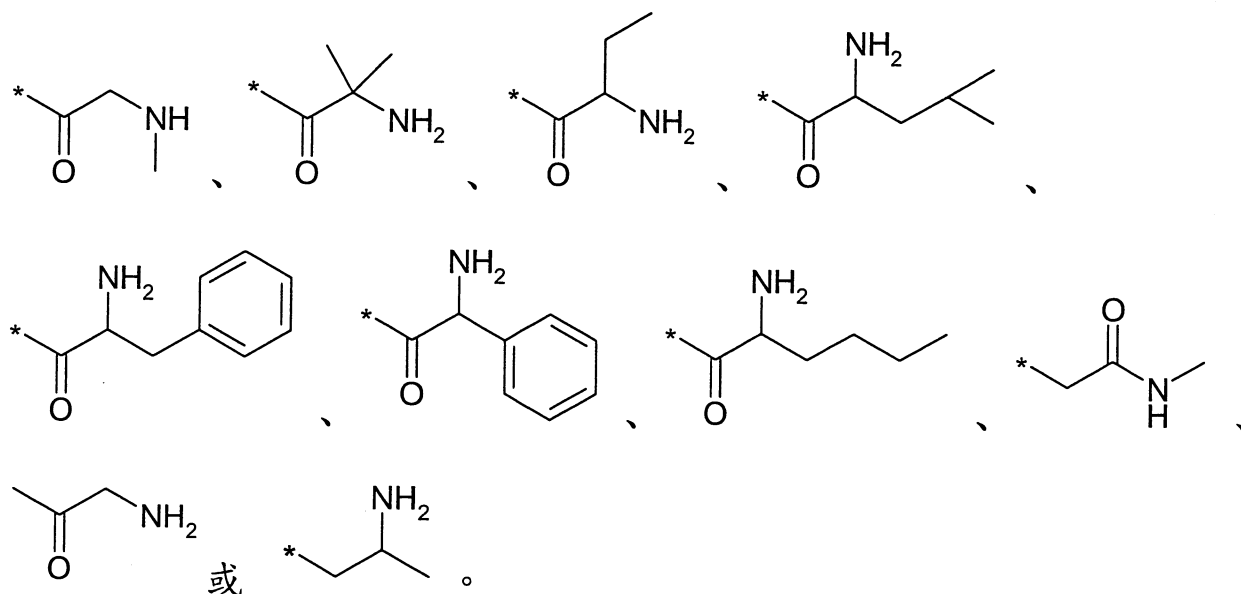
式(I)化合物之具體實施態樣中， R_6 不為第三丁氧羰基。作為此等具體實施態樣之實例， R_6 係為氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、3-甲基-丁基、2-甲基-丙基、丁基、戊基、3,3,3-三氟丙基、4,4,4-三氟丁基或選自由以下組成之群的取代基

20





其他 R6 實例有



5 星號(*)係表示鍵結連接於該環之 N-原子之處。

較佳，R7 係為 H、鹵素、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。更佳，R7 係為 H、鹵素、CN、(C1-C4)烷基、O-(C1-C4)烷基、(C1-C4)烯基、苯基，環丙基或(C5-C6)雜芳基。最佳，R7 係為 H、氟、氯、溴、甲基、乙基、甲氧基、丙基、苯基、腈、環丙基、噻吩基或乙烯基，最特別是 R7 係為 H、氟、氯、溴、甲基、丙基或甲氧基。最佳 R7 係為 H。

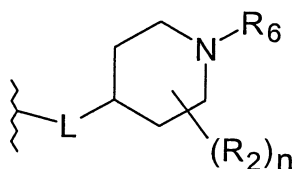
R8 較佳係為 H、鹵素或(C1-C4)烷基。更佳，R8 係為 H、Cl、F、甲基或乙基。最佳 R8 係為 H。

15 較佳，R2 係為 H、鹵素或(C1-C4)烷基。較佳，R2 係為 H 或(C1-C2)烷基。更佳，R2 係為 H、甲基或乙基。最佳 R2 係為 H。R2 可鍵結於該環之任一碳原子，包括鍵結該鍵合基 L 的位置。

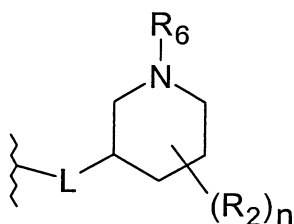
較佳， n 係為 1、2 或 3。更佳， n 係為 1 或 2。最佳 n 係為 1。

較佳 m 係為 2、3 或 4。更佳 m 係為 3。另一具體實施態樣中， m 係為 1、2、4 或 5。

5 連接基 L 可於任一位置經由環碳原子鍵結於該環。較佳具體實施態樣中， m 係為 3 且 L 係連接於哌啶環之 4-位置



或 L 係連接於哌啶環之 3-位置



特佳具體實施態樣中， L 係連接於哌啶環之 4-位置。

15 另一較佳具體實施態樣中， L 係為 O-亞甲基、O-伸乙基或較佳 O。另一較佳具體實施態樣中， L 係為 O-亞甲基或 O。更佳， m 係為 3 且 L 係為 O-亞甲基、O-伸乙基或連接於哌啶環之 4-位置的 O。

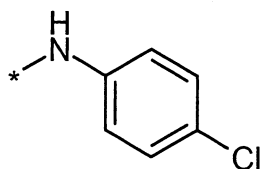
20 殘基 R_2 至 R_8 中，烷基或伸烷基可視情況經鹵素取代一或多次。較佳烷基或伸烷基經選自氯或溴之鹵素取代一至三次，但可經氟取代一次或多次，例如經全氟化。較佳鹵素係為氟。更佳烷基或伸烷基係不經鹵化。

殘基 R₄、R₅、R₆、R₇ 及 R₈ 中，烷基、伸烷基或環烷基可視情況經選自以下之基團取代一或多次：OH、OCH₃、COOH、COOCH₃、NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、CONHCH₃ 或 CON(CH₃)₂。

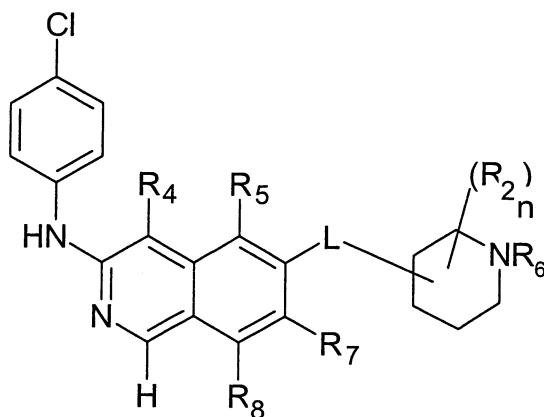
5 若經取代，則取代基數目較佳係介於 1、2、3 或 4 之間，更佳 1 或 2，而 1 又更佳。較佳伸烷基或環烷基係未經取代。更佳烷基、伸烷基或環烷基係未經取代。較佳係於 R₄、R₅、R₇ 及 R₈ 中，烷基、伸烷基或環烷基係未經取代。更佳，於 R₄、R₅、R₆、R₇ 及 R₈ 中，烷基、伸烷基或環烷基係未經取代。

10 本發明較佳具體實施態樣中，式(I)化合物中所含之一或多個或所有基團可彼此獨立地具有前述基團之任何較佳、更佳或最佳定義或由基團及前述意義所包含之任一或某些特定含意，較佳、更佳或最佳及/或特定含意之所有組合皆為本發明之目的。就所有較佳具體實施態樣而言，本發明亦包括式(I)化合物之所有立體異構形式及立體異構形式之所有比例的及其醫藥上可接受之鹽。

15 前述例示取代基中術語「*-」標示取代基連接之處，表示例如 R₃ 取代基



20 且 m 係為 3，而 R₁ 係為 H 之下式化合物



較佳具體實施態樣係為式(I)之化合物，其中

R₁ 係為 H 或 OH；

R₂ 係為氫、鹵素或(C₁-C₆)烷基；

R₃ 係為 H、鹵素、(C₁-C₄)伸烷基-R'、O-R''或 NHR''；

R₄ 係為 H、鹵素或(C₁-C₆)烷基；

R₅ 係為 H、(C₁-C₆)烷基、鹵素、CN、(C₂-C₆)烯基、(C₆-C₁₀)芳基、NH-(C₆-C₁₀)芳基、(C₁-C₆)伸烷基-(C₆-C₁₀)芳基、(C₅-C₁₀)雜環基或(C₁-C₆)伸烷基-(C₅-C₁₀)雜環基；

R₆ 係為 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)NH₂、(C₁-C₆)伸烷基-C(O)NH-R'、(C₁-C₆)伸烷基-C(O)N[(C₁-C₄)烷基]₂、C(O)(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₆)伸烷基-C(O)N[R']₂、C(O)O-(C₁-C₆)烷基、C(O)(C₁-C₆)烷基、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。

R₇ 係為 H、鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基，O-(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基或 R'；

R₈ 係為 H、鹵素或(C₁-C₆)烷基；

5 m 係為 2、3 或 4

n 係為 1、2 或 3，且

L 係為 O、O-亞甲基或 O-伸乙基；

或其立體異構及/或互變異構形式及/或其醫藥上可接受之鹽。

10 另一較佳具體實施態樣係為式(I)之化合物，其中

R₁ 係為 H 或 OH；

R₂ 係為 H 或(C₁-C₄)烷基；

R₃ 係為 H、鹵素或 NHR"，其中 R"係如前文所定義；

R₄ 係為 H、鹵素或(C₁-C₄)烷基；

15 R₅ 係為 H、(C₁-C₆)烷基、鹵素、(C₂-C₄)烯基、(C₆-C₁₀)芳基、(C₁-C₆)伸烷基-(C₆-C₁₀)芳基或(C₅-C₁₀)雜環基；

20 R₆ 係為 H、(C₃-C₈)環烷基、(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₆)伸烷基-O-(C₁-C₆)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-C₃)伸烷基-(C₃-C₈)環烷基、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 係為 H、鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、O(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基或 R'；

R₈ 係為 H、鹵素或(C₁-C₆)烷基；

m 係為 2、3 或 4

5 n 係為 1、2 或 3；且

L 係為 O；

或其立體異構及/或互變異構形式及/或其醫藥上可接受之鹽。

特佳具體實施態樣係為式(I)之化合物，其中

10 R₁ 係為 H 或 OH；

R₂ 係為 H、(C₁-C₄)烷基；

R₃ 係為 H、NH-(C₅-C₆)雜芳基或 NH-苯基；

R₄ 係為 H、鹵素或(C₁-C₄)烷基；

15 R₅ 係為 H、(C₁-C₄)烷基、鹵素、(C₁-C₄)烯基、(C₆-C₁₀)芳基、(C₁-C₂)烷基-(C₆-C₁₀)芳基或(C₅-C₆)雜芳基；

R₆ 係為 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。

20 R₇ 係為 H、鹵素、CN、(C₁-C₄)烷基、O(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烯基、苯基，環丙基、(C₅-C₆)雜芳基；

R₈ 係為 H、鹵素或(C₁-C₄)烷基；

m 係為 3

n 係為 1；且

L 係為 O；

或其立體異構及/或互變異構形式及/或其醫藥上可接受之鹽。

於一具體實施態樣中，式(I)化合物不為

5 (2S)-1-第三丁氧羰基-2-(2-(1-胺基-異喹啉-6-氧基)乙基)-哌啶或

(2S)-1-第三丁氧羰基-2-(2-(1-胺基-異喹啉-6-氧基)乙基)-吡咯啶，

式(I)化合物之另一具體實施態樣中，其中

10 R1 係為 NH₂ 或 OH；R3 及 R8 係為 H；當 R1 係為 NH₂ 時 R4 係為 H 或當 R1 係為 OH 時 R4 係為 H 或溴；R5 係為 H；R7 係為 H 或甲基；m 係為 2、3 或 4；L 係為 O；

15 R6 不為 H、吡咯基、甲基、羥基丙基或苯基甲基，其中苯基係未經取代或經甲磺醯基、甲基、氟或甲氧基取代。

另一具體實施態樣中，本發明係有關選自以下化合物之式(I)化合物

20 8. 7-氯-6-[1-(2-甲基胺基-乙醯基)-哌啶-4-基氧基]-2H-異喹啉-1-酮，

10. 6-[1-(2-胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-哌啶-4-基氧基]-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，

11. 6-[1-(2-胺基-丙醯基)-哌啶-4-基氧基]-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，

12. 6-[1-(2-胺基-2-甲基-丙醯基)-哌啶-4-基氧基]-7-氯-2H-異喹啉-1-酮

13. 6-[1-((S)-2-胺基-丁醯基)-哌啶-4-基氧基]-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，

5 14. 6-[1-((S)-2-胺基-4-甲基-戊醯基)-哌啶-4-基氧基]-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，

15. 7-氯-6-[1-((S)-吡咯啶-2-羰基)-哌啶-4-基氧基]-2H-異喹啉-1-酮，

10 16. 7-氯-6-[1-(2-二甲基胺基-乙醯基)-哌啶-4-基氧基]-2H-異喹啉-1-酮，

17. 6-[1-((S)-2-胺基-丙醯基)-哌啶-4-基氧基]-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，

18. 6-[1-((S)-2-胺基-2-苯基-乙醯基)-哌啶-4-基氧基]-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，

15 19. 6-[1-(1-胺基-環丙烷羰基)-哌啶-4-基氧基]-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，

20. 6-[1-((S)-2-胺基-戊醯基)-哌啶-4-基氧基]-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，

20 22. 6-{1-[(S)-2-胺基-3-(4-氯-苯基)-丙醯基]-哌啶-4-基氧基}-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，

23. 6-{1-[(S)-2-胺基-3-(4-氟-苯基)-丙醯基]-哌啶-4-基氧基}-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，

24. 6-[1-(2-胺基-乙醯基)-哌啶-4-基氧基]-2H-異喹啉-1-酮，

25. 6-[1-((R)-2-胺基-戊醯基)-哌啶-4-基氧基]-2H-異

喹啉-1-酮，

26. 6-[1-((S)-2-胺基-4-甲基-戊醯基)-哌啶-4-基氧基]-2H-異喹啉-1-酮，

27. 6-{1-[(S)-2-胺基-3-(4-氯-苯基)-丙醯基]-哌啶-4-基氧基}-2H-異喹啉-1-酮，

28. 6-[1-(2-甲基胺基-乙醯基)-哌啶-4-基氧基]-2H-異喹啉-1-酮

29. 6-[1-((S)-吡咯啶-2-羰基)-哌啶-4-基氧基]-2H-異喹啉-1-酮，

30. 6-[1-((S)-2-胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-哌啶-4-基氧基]-2H-異喹啉-1-酮，

31. 6-[1-((S)-2-胺基-丁醯基)-哌啶-4-基氧基]-2H-異喹啉-1-酮，

32. 6-[1-((S)-2-胺基-丙醯基)-哌啶-4-基氧基]-2H-異喹啉-1-酮，

34. 6-[1-((R)-2-胺基-丙醯基)-哌啶-4-基氧基]-2H-異喹啉-1-酮，

35. 6-[1-((S)-2-胺基-2-苯基-乙醯基)-哌啶-4-基氧基]-2H-異喹啉-1-酮，

36. 6-[1-((S)-2-胺基-己醯基)-哌啶-4-基氧基]-2H-異喹啉-1-酮，

37. 6-[1-((S)-2-胺基-4-甲基-戊醯基)-哌啶-4-基氧基]-2H-異喹啉-1-酮，

38. 6-{1-[(S)-2-胺基-3-(4-氯-苯基)-丙醯基]-哌啶-4-基氧基}

基}-2H-異喹啉-1-酮，

39. 6-[1-(2-胺基-2-甲基-丙醯基)-哌啶-4-基氧基]-2H-異喹啉-1-酮或

40. 6-[1-(2-胺基-乙醯基)-哌啶-4-基氧基]-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，

或其立體異構及/或互變異構形式及/或其醫藥上可接受之鹽。

另一具體實施態樣中，本發明係有關選自以下化合物之式(I)化合物

41. [4-(7-氯-1-酮基-1,2-二氫-異喹啉-6-基氧基)-哌啶-1-基]-乙酸乙酯，

42. [4-(7-氯-1-酮基-1,2-二氫-異喹啉-6-基氧基)-哌啶-1-基]-乙酸，

43. 2-[4-(7-氯-1-酮基-1,2-二氫-異喹啉-6-基氧基)-哌啶-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺，

44. 2-[4-(7-氯-1-酮基-1,2-二氫-異喹啉-6-基氧基)-哌啶-1-基]-N-乙基-乙醯胺，

45. 2-[4-(7-氯-1-酮基-1,2-二氫-異喹啉-6-基氧基)-哌啶-1-基]-N-甲基-乙醯胺或

46. 2-[4-(7-氯-1-酮基-1,2-二氫-異喹啉-6-基氧基)-哌啶-1-基]-N-丙基-乙醯胺，

或其立體異構及/或互變異構形式及/或其醫藥上可接受之鹽。

另一具體實施態樣中，本發明係有關選自以下化合物

之式(I)化合物

52. 6-(氮呔-4-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮，

53. 6-((R)-吡咯啉-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮，

54. 6-((S)-吡咯啉-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮，

5 55. 6-(氮呔-4-基氧基)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，

56. 6-((R)-吡咯啉-3-基氧基)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，

57. 6-((S)-吡咯啉-3-基氧基)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，

58. 6-(氮雜環丁二烯-3-基氧基)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，

59. 6-(氮呔-4-基氧基)-4,7-二甲基-2H-異喹啉-1-酮，

10 60. 4,7-二甲基-6-((R)-吡咯啉-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮，

61. 4,7-二甲基-6-((S)-吡咯啉-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮，

62. 4,7-二甲基-6-(1-甲基-吡咯啉-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮，

64. 6-(1-甲基-吡咯啉-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮，

15 66. 6-((R)-1-苄基-吡咯啉-3-基氧基)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮

67. 6-((S)-1-苄基-吡咯啉-3-基氧基)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，

68. 6-(氮呔-4-基氧基)-7-甲基-2H-異喹啉-1-酮，

69. 7-甲基-6-((R)-1-吡咯啉-3-基甲氧基)-2H-異喹啉-1-酮，

70. 7-甲基-6-((S)-吡咯啉-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮或

20 71. 7-甲基-6-((R)-吡咯啉-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮，

更佳

55. 6-(氮呔-4-基氧基)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，

56. 6-((R)-吡咯啉-3-基氧基)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，

57. 6-((S)-吡咯啉-3-基氧基)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，

58. 6-(氮雜環丁二烯-3-基氧基)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，
59. 6-(氮呔-4-基氧基)-4,7-二甲基-2H-異喹啉-1-酮，
60. 4,7-二甲基-6-((R)-吡咯啉-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮，
61. 4,7-二甲基-6-((S)-吡咯啉-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮，
5 62. 4,7-二甲基-6-(1-甲基-吡咯啉-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-
酮，
66. 6-((R)-1-苄基-吡咯啉-3-基氧基)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮
67. 6-((S)-1-苄基-吡咯啉-3-基氧基)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮，
68. 6-(氮呔-4-基氧基)-7-甲基-2H-異喹啉-1-酮，
10 69. 7-甲基-6-((R)-1-吡咯啉-3-基甲氧基)-2H-異喹啉-1-酮，
70. 7-甲基-6-((S)-吡咯啉-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮或
71. 7-甲基-6-((R)-吡咯啉-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮，
或其立體異構及/或互變異構形式及/或其醫藥上可接受之
鹽。

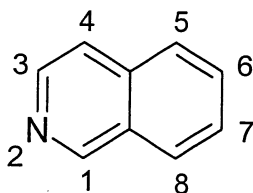
15 另一具體實施態樣中，本發明係有關選自以下化合物
之式(I)化合物

72. 6-[1-((S)-2-胺基-丙基)-哌啉-3-基氧基]-2H-異喹啉-1-
酮，
73. 6-[1-((S)-2-胺基-丙基)-哌啉-4-基氧基]-5-氟-4-甲基
20 -2H-異喹啉-1-酮，
74. 6-[1-((R)-2-胺基-3-羥基-丙基)-哌啉-4-基氧基]-2H-異
喹啉-1-酮或
75. 6-[1-((R)-2-胺基-3-羥基-丙基)-哌啉-4-基氧基]-5-氟-4-
甲基-2H-異喹啉-1-酮，

或其立體異構及/或互變異構形式及/或其醫藥上可接受之鹽。(編號係對應於化合物/實施例編號)

如同本發明任一具體實施態樣，在前述含有本發明化合物之較佳、更佳、最佳或例示定義之具體實施態樣中，一或多個或所有基團可具有任何前述其較佳、更佳、最佳定義或其定義所包含且詳述於前文之任一或某些特定含意。

異喹啉取代模式係根據 IUPAC 規則編號：



以下所有「式(I)化合物」之指稱皆係表示前述式(I)、(II)、(III)、(III')及(IV)化合物及其醫藥上可接受之鹽且/或有關其立體異構形式、多晶型物及溶劑合物。亦包括本發明所述之生理功能性衍生物。

式(I)化合物之醫藥上可接受之鹽係同時表示 Remington's Pharmaceutical Sciences (第 17 版，第 1418 頁 (1985))所述之有機及無機鹽。因為物理及化學安定性及溶解度，酸性基團較佳尤其是鈉、鉀、鈣及銨鹽；鹼性基團較佳尤其是順丁烯二酸、反丁烯二酸、琥珀酸、蘋果酸、酒石酸、甲基磺酸、鹽酸、硫酸、磷酸或羧酸或磺酸之鹽，例如鹽酸鹽、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、天然鹼或羧酸之鹽。自可形成鹽之式(I)化合物(包括其立體異構形式)製備醫藥上可接受之鹽係依本身已知之方式進行。式(I)化合物以鹼性試劑諸如氫
5 氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽、醇鹽及氨或有機鹼例如三甲基-或三乙基胺、乙醇胺、二乙醇胺或三乙醇胺、胺丁三醇或鹼性胺基酸例如離胺酸、鳥胺酸或精胺酸形成安定之鹼金屬、鹼土金屬或視情況經取代之銨鹽。當式(I)化合物具有鹼性基團時，亦可使用強酸製備安定之酸加成鹽。本發明
10 化合物之適當醫藥上可接受之酸加成鹽係為無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸及硫酸及有機酸諸如例如乙酸、苯磺酸、苜酸、乙磺酸、反丁烯二酸、葡糖酸、乙醇酸、羥乙磺酸、乳酸、乳糖醛酸、順丁烯二酸、蘋果酸、甲磺酸、琥珀酸、對-甲苯磺酸及酒石酸之鹽。

15 含醫藥上不可接受之陰離子諸如例如三氟乙酸根之鹽亦屬於本發明範圍，作為可用於製備或純化醫藥上可接受之鹽的中間物及/或使用於非治療(例如體外)應用。

本發明所使用之術語「生理功能性衍生物」係表示本發明式(I)化合物之任何生理上可容受之衍生物，例如 N-氧
20 化物，其投藥於哺乳類諸如例如人類時，可(間接或直接)形成式(I)化合物或其活性代謝物。

生理功能性衍生物係包括本發明化合物之前藥，如例如 H. Okada 等人，Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 所述。該等前藥可於體內代謝成本發明化合物。此等前藥本

身可為活性或非活性。

本發明係有關立體異構形式之式(I)、(II)、(III)或(III')化合物，包括消旋物、消旋混合物、純鏡像異構物及非鏡像異構物及其混合物。

5 本發明化合物亦可存在各種多晶形式，例如非晶及結晶多晶形式。本發明化合物之所有多晶形式皆屬於本發明範圍且係本發明另一態樣。

若基團或取代基可於式(I)化合物中出現一次以上，則其皆可彼此獨立地具有所述意義且係相同或相異。

10 術語(C₁-C₂)烷基、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₈)烷基及對應之伸烷基取代基應理解為可為直線(即直鏈)或分支鏈且個別具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 個碳原子之烴殘基。此亦適用於烷基於另一基團上作為取代基之情況，例如於烷氧基(O-烷基)、S-烷基或-O(C₁-C₆)伸烷基-
15 -O-、烷氧羰基或芳基烷基中。烷基之實例有甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基，所有此等基團之 n-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-若非另有陳述-經鹵化
20 一或多次，例如烷基可經氟化，例如全氟化。鹵化烷基之實例有 CF₃ 及 CH₂CF₃、OCF₃、SCF₃ 或-O-(CF₂)₂-O-。

烯基有例如乙烯基、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。

炔基有例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基(=炔丙基)或2-丁炔基。

鹵素係意指氟、氯、溴或碘。

(C₃-C₈)環烷基係為含有3、4、5、6、7或8個環碳原子之環狀烷基，如環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環辛基，其亦可經取代且/或含有1或2個雙鍵(不飽和環烷基)，如例如環戊烯基或環己烯基可經由任一碳原子鍵結。

(C₆-C₁₀)芳基係意指芳族環或包含兩個稠合或鍵合之芳族環之環系統，例如苯基、萘基、聯苯基、四氫萘基、 α -或 β -萘滿酮-、氫茛基-或氫茛-1-酮-基。較佳(C₆-C₁₀)芳基係為苯基。

(C₅-C₁₀)雜環基係意指單或雙環性環系統，其中一或多個碳原子可由一或多個雜原子所置換，諸如例如1、2或3個氮原子、1或2個氧原子、1或2硫原子或不同雜原子之組合。雜環基殘基可鍵結於任何位置，例如於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。(C₅-C₁₀)雜環基可為(1)芳族性[=雜芳基]或(2)飽和或(3)混合芳族/飽和。

適當之(C₅-C₁₀)雜環基係包括吡啶基、氮吡基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并嗎福啉基、苯并噻吩基、苯并苯硫基、苯并呋唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異呋唑基、苯并異噻唑基、呋唑基、4aH-呋唑基、呋啉基、呋喃基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹啉基、吡啶基、色滿基、色烯基、色烯-2-酮基、噻啉基、十氫噻啉

基、2H,6H-1,5,2-二噻吩基、二氫呋喃并[2,3-b]-四氫呋喃、
 呋喃基、呋喃基、高嗎福啉基、高哌啶基、咪唑啉基、咪唑
 啉基、咪唑基、1H-吡啶基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、
 3H-吡啶基、異苯并呋喃基、異色滿基、異吡啶基、異吡啶基、
 5 基、異吡啶基、異噻啉基(苯并咪唑基)、異噻啉基、異噻啉
 基、嗎福啉基、茶啉基、八氫異噻啉基、噻二啉基、1,2,3-噻
 二啉基、1,2,4-噻二啉基、1,2,5-噻二啉基、1,3,4-噻二啉基、
 噻啉基、噻啉基、噻啉基、噻啉基、菲啉基、菲啉基、
 吩啶基、吩噻啶基、氧硫雜蒽基、吩噻啶基、酞啶基、哌啶
 10 基、哌啶基、脯氨酸基、喋啶基、嘌呤基、哌喃基、哌啶
 基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、噻啶基、吡啶酮基、吡
 啶并噻啉、吡啶并咪唑、吡啶并噻啉、吡啶基、吡啶基、噻
 啶基、吡咯啉基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、四氫呋
 喃基、四氫異噻啉基、四氫噻啉基、6H-1,2,5-噻啶基、噻
 15 啉基、1,2,3-噻二啉基、1,2,4-噻二啉基、1,2,5-噻二啉基、
 1,3,4-噻二啉基、噻吩基、三啉基、四啉基及咕啉基。吡啶
 基同時代表 2-、3-及 4-吡啶基。噻吩基同時代表 2-及 3-噻
 吩基。呋喃基同時代表 2-及 3-呋喃基。亦包括此等化合物
 之對應 N-氧化物，例如 1-氧基-2-、3-或 4-吡啶基。

20 在(C5-C10)雜環基殘基中之取代可發生於游離碳原子
 或於氮原子上。

(C5-C10)雜環基殘基之較佳實例有哌啶基、吡啶基、噻
 啶基、吡啶基、嗎福啉基、吡咯啉基、哌啶基、哌啶基、噻
 吩基、苯并呋喃基、噻啉基、四啉基及三啉基。

(C₆-C₁₀)芳基及(C₅-C₁₀)雜環基係未經取代或若未另外陳述，係經獨立選自以下基團之適當基團取代一或多次，較佳一至三次：鹵素、OH、NO₂、N₃、CN、C(O)-(C₁-C₆)烷基、C(O)-(C₁-C₆)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、O-(C₁-C₆)伸烷基-(C₅-C₁₀)雜環基，其中(C₆-C₁₀)芳基或(C₅-C₁₀)雜環基可經獨立選自以下基團之基團取代1至3次：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、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、
O-(C₁-C₆)伸烷基-(C₆-C₁₀)芳基；或其中(C₆-C₁₀)芳基係經
O-(C₁-C₄)伸烷基-O 基團連位取代，而與氧原子所連接之碳
5 原子一起形成 5 至 8 員環。(C₆-C₁₀)芳基及(C₅-C₁₀)雜環基
之芳基或雜環基取代基不可進一步經含芳基或雜環基之基
團取代。

(C₆-C₁₀)芳基之較佳取代基有(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)
10 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-(C₆-C₁₀)芳
基，其中(C₆-C₁₀)芳基可進一步經以下基團取代一至三次，
15 較佳係一次：(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，或可經
O-(C₁-C₄)伸烷基-O 基團連位取代，而與氧原子所連接之碳
原子一起形成 5 至 8 員環。(C₆-C₁₀)芳基之更佳取代基有鹵
素、CN、苯基、O-苯基、NH-C(O)-(C₁-C₄)烷基尤其是
20 NH-C(O)-CH₃、C(O)-(C₁-C₄)烷基尤其是 C(O)-CH₃、(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。

在經單取代之苯基中，取代基可位於 2-位置、3-位置或 4-位置，而 3-位置及 4-位置較佳。若苯基帶有兩個取代基，則其可位於 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。在帶有三個取代基之苯基中，取代基可位於 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。

前文有關苯基之陳述係對應地適用於自苯基衍生之二價基團，即伸苯基，其可為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。前述陳述亦對應地適用於芳基伸烷基中之芳基子基團。亦可未經取代或於芳基子基團及於伸烷基子基團經取代之芳基伸烷基實例有苄基、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有 (C₁-C₄) 烷基、O-(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 伸烷基-苯基、鹵素、(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) 芳基可進一步經以下基團取代：(C₁-C₄) 烷基、O-(C₁-C₆) 烷基、鹵素、(C₁-C₄) 伸烷基-O-(C₁-C₆) 烷基、O-(C₁-C₆) 烷基-(C₆-C₁₀) 芳基，或可經 O-(C₁-C₄) 伸烷基-O 基團連位取代，而與氧原子所連接之碳原子一起形成 5 至 8 員環。(C₅-C₁₀) 雜環基之更佳取代基有 (C₁-C₄) 烷基、鹵素或苯基，其中苯基可進一步經鹵素、(C₁-C₄) 烷基或 O-(C₁-C₄) 烷基取代一至三次，較佳一次。

(C₆-C₁₀)芳基及(C₅-C₁₀)雜環基之一般及較佳取代基可與前述 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、n、m 及 L 之一般及較佳定義組合。

5 本發明因此亦有關作為藥劑(或藥物)之式(I)化合物及/或其醫藥上可接受之鹽及/或其前藥；有關式(I)化合物及/或其醫藥上可接受之鹽及/或其前藥之用途，其係用以製造供治療及/或預防與 Rho-激酶及/或由 Rho-激酶介導之肌球蛋白輕鏈磷酸酶磷酸化有關的疾病使用之藥劑，即用於治療及/或預防 高血壓、肺動脈高血壓、眼部高血壓、視網膜
10 病變及青光眼，週邊循環病症、周邊動脈阻塞性疾病(PAOD)、冠心病、心絞痛、心臟肥大、心衰竭、局部缺血疾病、局部缺血性器官衰竭(終端器官損傷)、纖維性肺、纖維性肝、肝衰竭、腎病變包括高血壓誘發型、非高血壓誘發型及糖尿病性腎病變、腎衰竭、纖維性腎、腎小球硬化、
15 器官肥大、氣喘、慢性阻塞性肺疾(COPD)、成人呼吸窘迫症候群、血栓病症、中風、腦血管痙攣、腦部局部缺血、疼痛例如神經病變性疼痛、神經元變性、脊髓損傷、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、早產、勃起功能障礙、內分泌功能障礙、小動脈硬化、攝護腺肥大、糖尿病及糖尿病之併發症、代謝症候群、血管再狹窄、動脈硬化、發炎、
20 自體免疫疾病、AIDS、骨骼病變諸如骨質疏鬆症、消化道之細菌感染、敗血症、癌症發展及加劇例如乳房、結腸、攝護腺、卵巢、腦及肺之癌症及其轉移。

本發明另外有關醫藥製劑(或醫藥組成物)，其含有效量

之至少一種式(I)化合物及/或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑，即一或多種醫藥上可接受之載劑物質(或佐藥)及/或添加劑(或賦形劑)。

該藥劑可經口投藥，例如丸劑、錠劑、漆錠、塗錠、
5 顆粒、硬質及軟質明膠膠囊、溶液、糖漿、乳液、懸浮液或氣溶膠混合物形式。然而，投藥亦可直腸進行，例如栓劑形式，或非經腸進行，例如靜脈內、肌內或皮下，使用注射溶液或輸液溶液、微囊、植入物或桿，或皮下或局部，例如使用軟膏、溶液或酏劑形式，或以其他方式，例如使
10 用氣溶膠或鼻噴劑形式。

本發明醫藥製劑係依本身已知且熟習此技術者所熟悉之方式製備，除式(I)化合物及/或其醫藥上可接受之鹽及/或其前藥外，另使用醫藥上可接受之惰性無機及/或有機載劑物質。製造丸劑、錠劑、塗錠及硬質明膠膠囊時，可使
15 用例如乳糖、玉米粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽等。用於軟質明膠膠囊及栓劑之載劑物質有例如脂肪、蠟、半固體及液體多元醇、天然或硬化油等。適於製造溶液(例如注射溶液)或乳液或糖漿之載劑物質有例如水、鹽水、醇、甘油、多元醇、蔗糖、轉化糖、葡萄糖、植物油等。適用於
20 於微囊、植入物或桿之載劑物質有例如乙醇酸及乳酸之共聚物。醫藥製劑一般含有約 0.5 至約 90 重量%之式(I)化合物及/或其醫藥上可接受之鹽及/或其前藥。式(I)之活性成份及/或其醫藥上可接受之鹽及/或其前藥於醫藥製劑中之量一般係約 0.5 至約 1000 毫克，較佳係約 1 至約 500 毫克。

在式(I)活性成份及/或其醫藥上可接受之鹽之外且在載劑物質之外，醫藥製劑可含有一或多種添加劑，諸如例如填料、崩解劑、黏合劑、潤滑劑、潤濕劑、安定劑、乳化劑、防腐劑、甜味劑、著色劑、調味劑、芳香劑、增稠劑、稀釋劑、緩衝物質、溶劑、促溶解劑、達到儲存效果之用劑、改變滲透壓之鹽、塗覆劑或抗氧化劑。其亦可含二或更多種式(I)化合物及/或其醫藥上可接受之鹽。若醫藥製劑含有二或更多種式(I)化合物，則個別化合物之選擇可針對該醫藥製劑之特定整體醫藥特性。例如具有較短之持續作用時間的高效能化合物可與較低效能之長作用型化合物組合使用。選擇式(I)化合物取代基時所容許之變通性使得可充分控制化合物之生物及物化性質，因此容許選擇該等所需之化合物。此外，除了至少一種式(I)化合物及/或其醫藥上可接受之鹽之外，醫藥製劑亦可含有一或多種其他治療或預防活性成份。

使用式(I)化合物時，劑量可在寬幅範圍內變化且如醫師所習用且瞭解，應適合個別情況之個別條件。其係視例如所採用之特定化合物、待治療之疾病的性質及嚴重性、投藥模式及時間表或治療急性或慢性情況或是否進行預防而定。適當之劑量可使用醫學界熟知之臨床方法建立。通常，用以於重約 75 公斤之成人身上達到所需結果之日劑量係約 0.01 至約 100 毫克/公斤，較佳係約 0.1 至約 50 毫克/公斤，尤其係約 0.1 至約 10 毫克/公斤(各為毫克/公斤體重)。日劑量可分成(尤其是投予相對大量時)數個例如 2、3

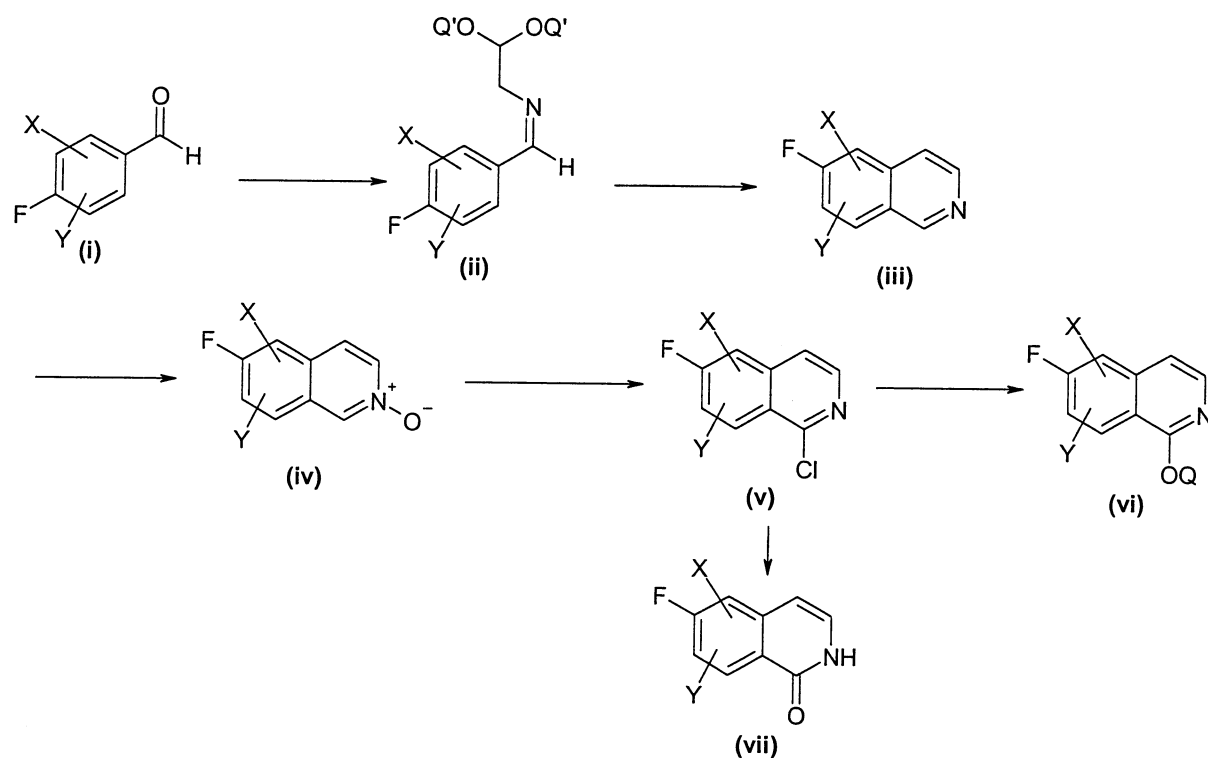
或 4 個部分投藥。通常，視個別性質而定，可能需要自所示之日劑量向下或向下調整。

此外，式(I)化合物可作為用以製備其他化合物之合成中間物，尤其是其他可例如藉由導入取代基或修飾官能基而得自式 I 化合物之醫藥活性成份。

通常，可仍然存在於偶合反應所得產物中之保護基隨後藉標準方法移除。例如第三丁基保護基，尤其是第三丁氧羰基(其係胺基之保護形式)可藉以三氟乙酸處理脫保護，即轉化成胺基。如前文所說明，偶合反應後，亦自適當之前驅物基團產生官能基。此外，成為式(I)化合物之醫藥上可接受之鹽或前藥的轉化則可藉已知方法進行。

通常，將含有最終式(I)化合物或中間物之反應混合物處理，若需要，則藉熟習此技術者已知之習用方法純化產物。例如所合成之化合物可使用熟知方法諸如結晶、層析或逆相高效液相層析(RP-HPLC)或基於例如化合物之尺寸、電荷或疏水性的其他方法純化。相同地，可使用眾所周知之方法諸如胺基酸序列分析、NMR、IR 及質譜(MS)測定本發明化合物之特性。

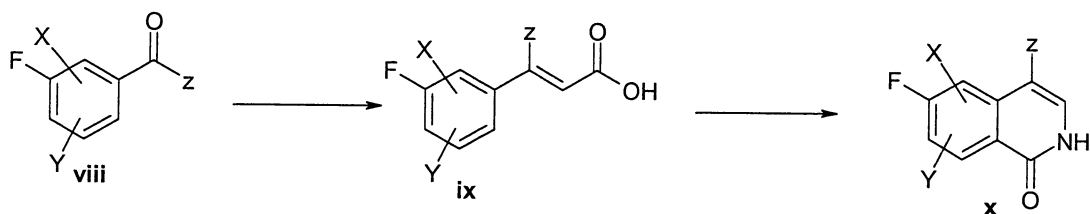
異喹啉及異喹啉酮可經由各種方法合成。以下一般流程圖係說明某些達成異喹啉酮的可能路徑，但不限制本發明。



流程圖 1

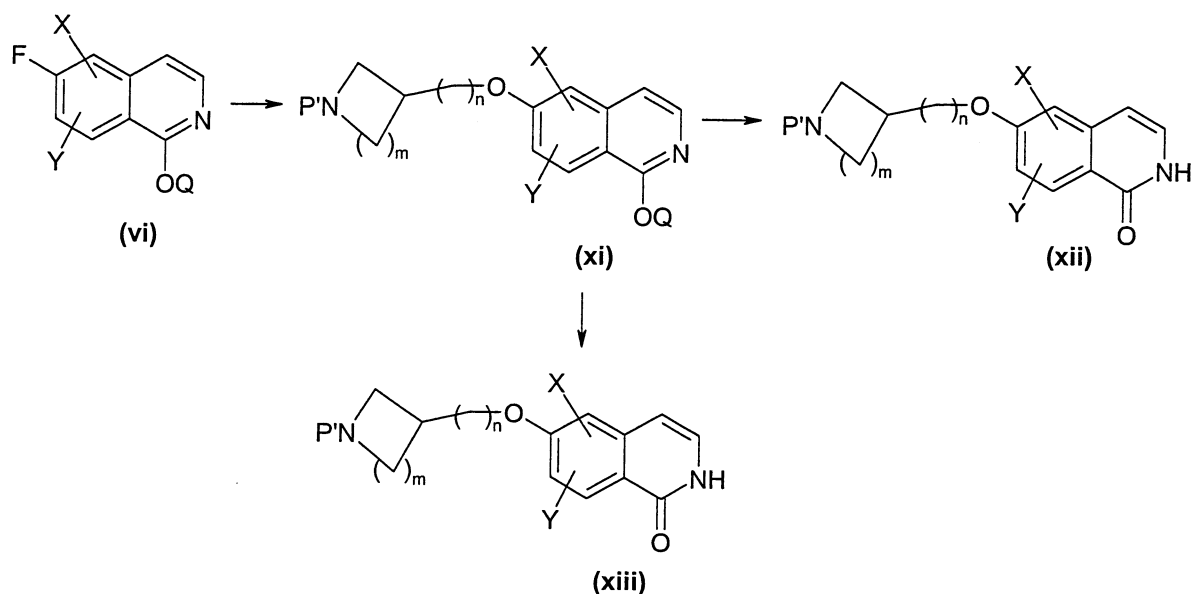
適當經取代之醛，例如經連接於適當位置之彼此獨立地為氫、烷基、烷氧基或鹵基的 X 或 Y 所取代，可與適當之化合物(諸如例如胺基乙醛之縮醛)例如於溶劑(如 THF、氯仿或甲苯)中在藉甲苯磺酸或另一種適當之酸的酸催化下反應，產生亞胺(ii)，其中 Q' 可為例如甲基或乙基，此亞胺又可藉不同方法環化成異喹啉(iii)。例如此可藉由適當之路易士酸如四氯化鈦、鹵化亞鐵、鹵化鋁等於環境溫度至 100 °C 溫度下進行路易士酸催化或藉由適當之還原劑如硼氫化鈉之作用將亞胺還原成對應之胺，藉著與適當之醯基氯反應將胺轉化成醯胺或磺醯胺，且接著藉適當之路易士酸作用環化成異喹啉而達成。異喹啉(iii)本身可隨之藉著適當之

氧化劑如過氧化氫、間-氯過苯酸等於室溫或高溫下作用轉化成對應之 N-氧化物(iv)。N-氧化物(iv)隨之可藉由與試劑如磷醯氯於五氯化磷存在或不存在下進行反應而轉化成 1-氯-異喹啉衍生物(v)。衍生物(v)隨之可於適當之鹼如氫化鈉存在下在適當之溶劑如二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺等中藉與各種醇 Q-OH 如甲醇、乙醇或苯醇進行反應而轉化成適當之 1-烷氧基-衍生物。或(v)可藉由與試劑如乙酸銨進行反應而直接轉化成異喹啉酮衍生物(vii)。



流程圖 2

或異喹啉酮可藉由適當之 3-甲醯化或醯化氟苯(viii) (其中 z 係為例如 H 或烷基,如甲基或乙基)與試劑如亞磷羧基乙酸三乙酯於適當鹼如氫化鈉存在下進行反應,產生對應之肉桂酸酯,其隨之於適當之溶劑中藉適當之鹼如氫氧化鉀、氫氧化鈉或氫氧化鋰作用而切除以釋出酸(ix)。(ix)隨之可藉眾所周知之方法轉化成對應之醯基氯,其可藉於適當之溶劑(如乙醚、氯仿或丙酮)中於水存在或不存在下轉變成酸疊氮化物。對應之疊氮化物隨之可藉著於適當之溶劑(如二苯基甲烷或二苯基醚)中於適當之溫度下進行反應而轉化成異喹啉酮(x)。



流程圖 3

前述所得之 6-氟-異喹啉酮，例如 (vi) 可於鹼諸如 DBU、
 5 碳酸鉍或氫化鈉存在下與適當之經 P 取代的胺基醇反應，
 其中 P 係為例如氫、烷基或保護基如例如 Boc，產生對應
 之經烷氧基取代的衍生物 (xi)。結果，此轉化可於合成之較
 早階段進行 (例如藉由適當之中間物進行反應)。已知若為未
 經保護之異喹啉酮，則異喹啉酮部分之氮或氧上可能需要
 藉適當之方法保護，如於鹼存在下與適當之經取代烷基或
 10 苄基鹵進行反應。異喹啉衍生物可於將 (vi) 轉化成 (xi) 所述之
 反應中藉由採用氟異喹啉如 (iii) 製得，在此特定情況下，OQ
 等於 H。該等衍生物之胺基可依下述方法加以修飾。

經此方法製得之產物如 (xi) 隨之可釋出或若存有適當
 15 之胺基官能性，則於還原劑如三乙鹽氧基硼氫化鈉、硼氫
 化鈉或氰基硼氫化鈉存在下，於適當之溶劑中，於抽水劑

口分子篩或適當之原酯存在下，與適當之醛或酮進行反應。胺基可能必需於起始步驟釋出，例如酸性移除 Boc-基團。此外，胺基可藉著於鹼如三乙胺或 Hünig 鹼存在下與適當之醯基氯反應進行醯化或藉著於鹼如三乙胺或 Hünig 鹼及偶合試劑如 EDC、PyBOP 或 TOTU 存在下與適當之羧酸進行反應而醯化。

若使用經保護之異喹啉酮，則所使用之保護基需切除以釋出所需之異喹啉酮(xii)。然而，此釋出可在還原胺化步驟之前或之後進行，視所使用之醛/酮及保護基的性質而定。

異喹啉酮衍生物如(xii)可於游離鹼或於各種鹽如例如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽、三氟乙酸鹽、硫酸鹽或反丁烯二酸鹽形式下製得。所得之鹽可藉著施以離子交換層析或例如藉鹼水溶液處理，接著以適當之有機溶劑如例如甲基第三丁基醚、氯仿、乙酸乙酯或異丙醇/二氯甲烷混合物萃取且接著蒸乾，而轉化成對應之游離鹼。

【實施方式】

前述用以製備異喹啉衍生物之一般方法可輕易修改以製備式(I)化合物。以下實施例中，更詳細描述本發明化合物之製備。

是故，以下實施例係為本發明之一部分且不限制本發明。

應瞭解實質上不影響本發明各種具體實施態樣之活性的修飾係包括於本發明所揭示之發明中。

LC/MS-方法：

方法 A：

靜態相：Col YMC Jsphere 33 x 2

梯 度：ACN+0,05% TFA：H₂O + 0.05% TFA

5 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：

靜態相：Col YMC Jsphere 33 x 2

10 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 C：

15 靜態相：Col YMC Jsphere ODS H80 20 x 2

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

20 方法 D：

靜態相：Col YMC Jsphere 33 x 2.1

梯 度：Grad ACN+0.08% FA：H₂O+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 E：

靜態相：Col YMC Jsphere 33 x 2

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(3.2 分鐘)

流速：1.3 毫升/分鐘

方法 F：

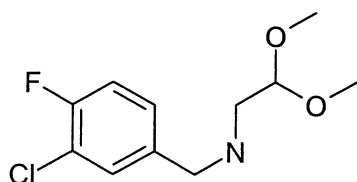
靜態相：Col YMC-Pack Pro C18 RS 33 x 2.1

梯度：Grad ACN+0.1% FA：H₂O+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

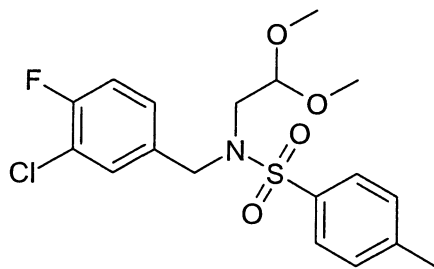
3-氯-4-氟-苄基)-(2,2-二甲氧基-乙基)-胺(1)



100 克(0.63 莫耳)之 3-氯-4-氟-苯甲醛溶解於 300 毫升
 甲苯中，於室溫添加 66.3 克(0.63 莫耳)之胺基乙醛-二甲基
 縮醛。添加 12.0 克(0.06 莫耳)對-甲苯磺酸單水合物之後，
 反應於 Dean-Stark 裝置中加熱 3 小時。溶液隨之冷卻至室
 溫且以飽和 NaHCO₃ 溶液及水洗滌兩次。水溶液以甲苯萃
 取。結合之有機層以 MgSO₄ 乾燥並蒸發。所得之亞胺-中間

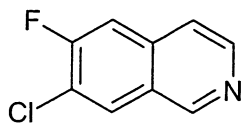
物直接溶解於 300 毫升乙醇中且分小份地添加 11.93 克 (0.32 莫耳) 之硼氫化鈉。攪拌隔夜後，添加 10 毫升乙酸且於真空中移除溶劑。殘留物溶解於二氯甲烷中且以水洗滌兩次。以 MgSO_4 乾燥並蒸發溶劑後，得到 147.0 克粗產物之黃色油，其不進一步純化地使用。 $R_t = 0.81$ 分鐘(方法 C)。偵測之質量：248.2 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

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



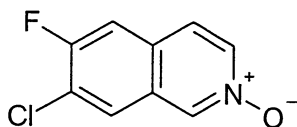
147.0 克(3-氯-4-氟-苄基)-(2,2-二甲氧基-乙基)-胺(1，粗產物)溶解於 540 毫升二氯甲烷/吡啶(8：1)中。於 0°C 下添加 145.8 克(1.04 莫耳)對-甲苯磺醯氯於 200 毫升二氯甲烷中之溶液。於室溫 5 小時後，添加另外 20 毫升吡啶、29.16 克(0.15 莫耳)對-甲苯-磺醯氯及催化量之 DMAP。溶液於室溫攪拌 7 小時且隨之回流另外 4 小時。再次添加 29.16 克(0.15 莫耳)對-甲苯-磺醯氯及催化量之 DMAP 且混合物攪拌隔夜。處理時，溶液以 2N HCl 洗滌兩次且以飽和 NaHCO_3 -溶液洗滌兩次。有機層以 MgSO_4 乾燥並蒸發。最終矽膠層析(庚烷/乙酸乙酯 4：1)產生 155 克標題化合物之黃色油。 $R_t = 1.80$ 分鐘(方法 B)。偵測之質量：370.2 ($\text{M} - \text{OMe}^-$)。

7-氯-6-氟-異喹啉(3)



343.6 (2.54 莫耳)之 AlCl_3 懸浮於 1.1 公升之二氯甲烷
 5 中且以機械攪拌器攪拌 30 分鐘。於此懸浮液中，添加 204
 克(0.51 莫耳)(N-(3-氯-4-氟-苄基)-N-(2,2-二甲氧基-乙基)-4-
 甲基-苯-磺醯胺(2)之溶液且混合物於室溫攪拌 5 小時。放
 置隔夜後，反應懸浮液倒於冰上，分離有機層且水相以二
 氯甲烷萃取兩次。結合之有機層以 1N NaOH 及飽和
 10 NaHCO_3 溶液洗滌兩次，以 MgSO_4 乾燥並蒸發。所得之粗
 產物藉矽膠層析純化(庚烷/乙酸乙酯 1:1)，產生 61.3 克標
 題化合物。 $R_t = 0.73$ 分鐘(方法 B)。偵測之質量：182.1
 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

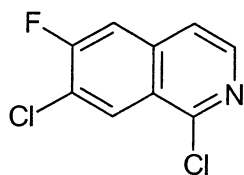
7-氯-6-氟-異喹啉2-氧化物(4)



25 克(137.7 毫莫耳)之 7-氯-6-氟-異喹啉(3)溶解於 500
 毫升二氯甲烷中。於室溫下添加 50.9 克(206.5 毫莫耳)之 3-
 20 氯-苯-過甲酸(70 %)且混合物於室溫攪拌至達到完全轉
 化。處理時，濾出沉澱物且以二氯甲烷洗滌。濾液以
 NaHCO_3 -溶液洗滌兩次。分層且水相以二氯甲烷萃取兩

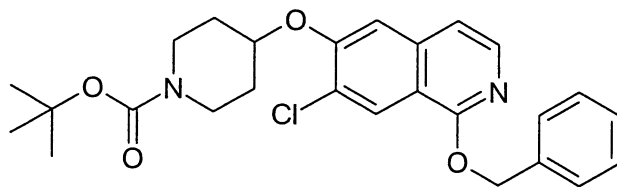
次。有機相以 MgSO_4 乾燥並蒸發。所得之固體物質(18.4 克)不進一步純化地使用。 $R_t = 0.87$ 分鐘(方法 C)。偵測之質量：198.1/200.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

5 1,7-二-氯-6-氟-異喹啉(5)



2.6 克(12.0 毫莫耳)之 7-氯-6-氟-異喹啉2-氧化物(4)於 40 毫升 POCl_3 中在回流下加熱 4 小時。混合物冷卻至室溫之後，將其倒於冰上。水溶液以二氯甲烷萃取三次。結合之有機層以 MgSO_4 乾燥並蒸發產生 2.91 克標題化合物，其不進一步純化地使用。 $R_t = 2.34$ 分鐘(方法 A)。偵測之質量：216.0/218.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

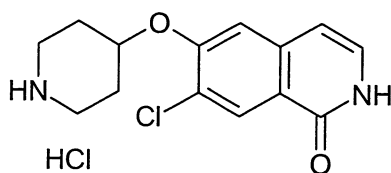
15 4-(1-苄氧基-7-氯-異喹啉-6-基氧基)-哌啶-1-甲酸第三丁基-酯(6)



289.8 毫克(1.44 毫莫耳)之 4-羥基-哌啶-1-甲酸第三丁基-酯溶解於 10 毫升二甲基乙醯胺中，添加 57.6 毫克(1.44 毫莫耳)之氫化鈉(60%)。反應混合物於室溫攪拌。30 分鐘後，添加 310 毫克(1.44 毫莫耳)之 1,7-二氯-6-氟-異喹啉(5)

於 3 毫升二甲基乙醯胺中之溶液，且混合物於室溫攪拌 1 小時以完成轉化。之後添加 155.7 毫克(1.44 毫莫耳)之苺醇接著 57.6 毫克(1.44 毫莫耳)之氫化鈉(60%)且於室溫持續攪拌。為達到完全轉化，2 小時及放置隔夜後添加 0.5 當量之苺醇及氫化鈉兩次。處理時，蒸發溶劑，殘留物溶於二氯甲烷中，以 H₂O 洗滌兩次，以 MgSO₄ 乾燥並蒸發。最終純化係藉製備 HPLC 完成。

7-氯-6-(哌啶-4-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮-鹽酸鹽(7)



254 毫克(0.52 毫莫耳)之 4-(1-苺氧基-7-氯-異喹啉-6-基氧基)-哌啶-1-甲酸第三丁基-酯(6)於甲醇/2N HCl (1 : 1) 中在室溫攪拌隔夜。於真空中移除溶劑，殘留物藉製備 HPLC 純化。蒸發產物溶離份且溶於 2N HCl 中。冷凍乾燥產生 57 毫克之所需化合物。R_t = 0.95 分鐘(方法 B)。偵測之質量：279.1 (M+H⁺)。

7-氯-6-(哌啶-4-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮(7)之醯化反應的一般方法

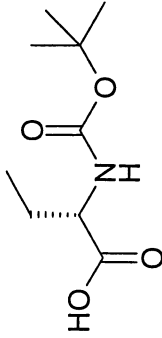
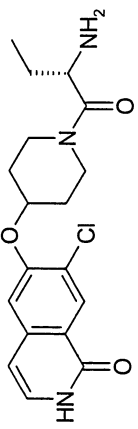
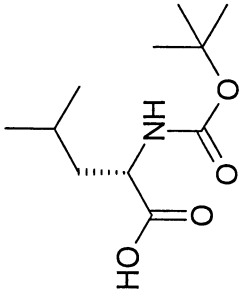
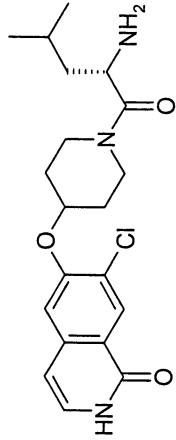
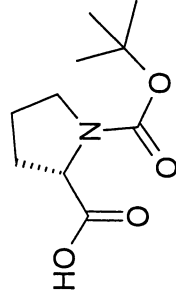
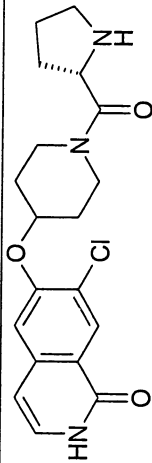
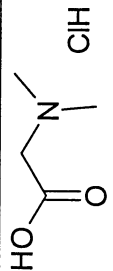
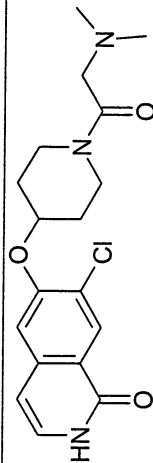
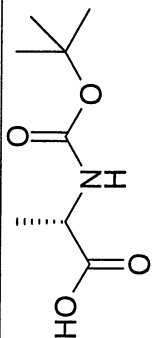
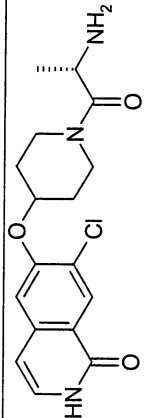
0.74 毫莫耳之羧酸衍生物溶於 10 毫升 DMF 中。添加 0.74 毫莫耳三乙胺後，於 0°C 添加 0.74 毫莫耳之 TOTU，

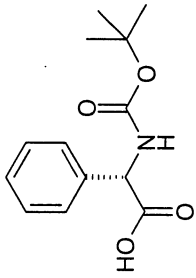
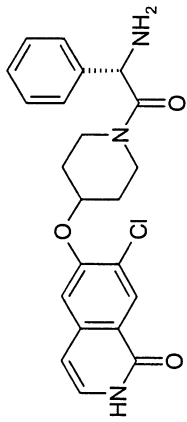
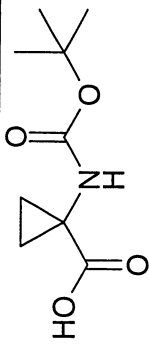
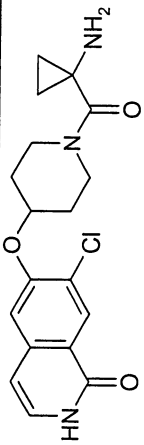
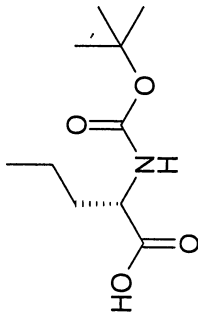
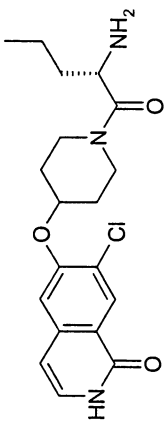
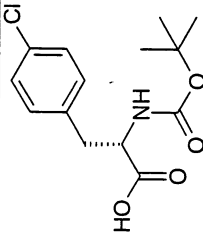
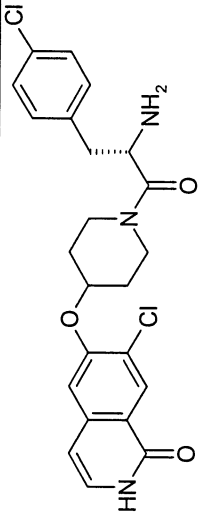
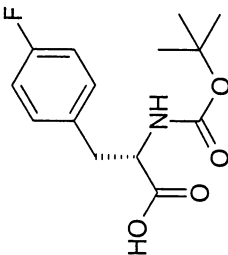
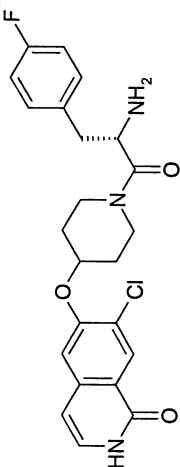
溶液於室溫攪拌 30 分鐘。此溶液隨後於 0°C 添加於 0.74 毫
莫耳 7-氯-6-(哌啶-4-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮(7, 游離鹼)於
10 毫升 DMF 中之溶液中。於室溫持續攪拌至達到完全轉
化。單離時，於真空中移除溶劑，殘留物溶解於二氯甲烷
5 中。溶液以水洗滌且以 MgSO_4 乾燥。所得之粗產物藉製備
HPLC 純化。蒸發產物溶離份且殘留物溶於 2N HCl 中。若
為經 Boc 保護之產物，則 2N HCl 溶液係於室溫攪拌至達到
完全切除 Boc-基團。蒸發水溶液後，化合物溶解於水中，
冷凍乾燥產生所需化合物之 HCl 鹽。

10 下表 1 所述之化合物係使用此一般方法製得。

表 1

化合物 編號	羧酸衍生物	產物	R _t [分鐘]	質量 [M+H ⁺]	方法	化學名稱
8			0.87	350.1	B	7-氯-6-[1-(2-甲基胺基-乙醯基)-哌啶-4-基氧基]-2H-異喹啉-1-酮
9			1.47	466.2	B	2-{2-[4-(7-氯-1-酮基-1,2-二氫-異喹啉-6-基氧基)-哌啶-1-基]-2-酮基-乙基}-異呔啉-1,3-二酮
10			1.08	392.3	B	6-[1-(2-胺基-3,3-二甲基-4-基氧基)-哌啶-4-基]-7-氯-2H-異喹啉-1-酮
11			0.90	350.1	B	6-[1-(2-胺基-丙醯基)-哌啶-4-基]-7-氯-2H-異喹啉-1-酮
12			0.92	364.2	B	6-[1-(2-胺基-2-甲基-丙醯基)-哌啶-4-基]-7-氯-2H-異喹啉-1-酮

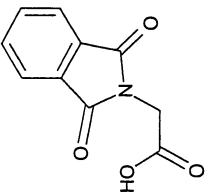
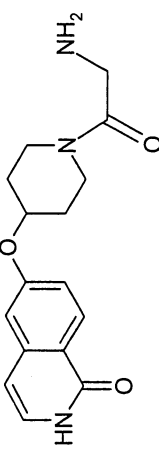
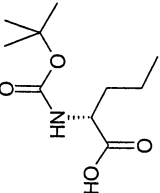
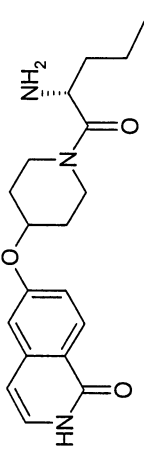
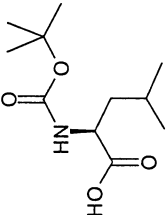
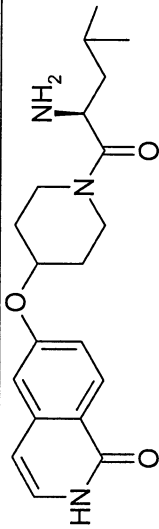
化合物 編號	羧酸衍生物	產物	R _t [分鐘]	質量 [M+H] ⁺	方法	化學名稱
13			0.95	364.2	B	6-[1-((S)-2-胺基-4-甲基-5-氧基)-哌啶-4-基氧基]-7-氯-2H-異喹啉-1-酮
14			1.10	392.2	B	6-[1-((S)-2-胺基-4-甲基-5-氧基)-哌啶-4-基氧基]-7-氯-2H-異喹啉-1-酮
15			1.00	376.2	B	7-氯-6-[1-((S)-吡咯啉-2-羧基)-哌啶-4-基氧基]-2H-異喹啉-1-酮
16			0.91	364.2	B	7-氯-6-[1-(2-二甲基胺基-乙基)-哌啶-4-基氧基]-2H-異喹啉-1-酮
17			0.98	350.1	B	6-[1-((S)-2-胺基-丙基)-哌啶-4-基氧基]-7-氯-2H-異喹啉-1-酮

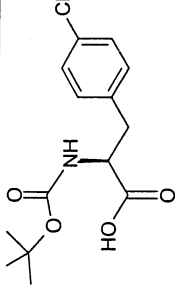
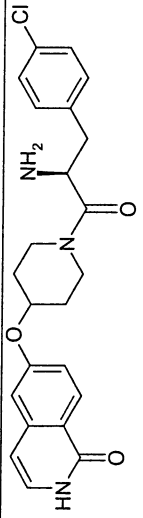
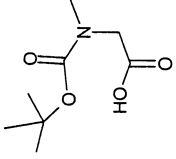
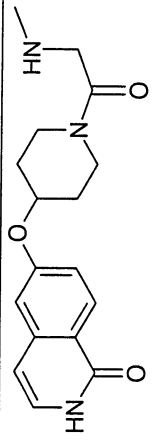
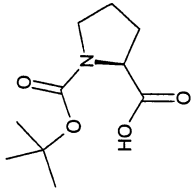
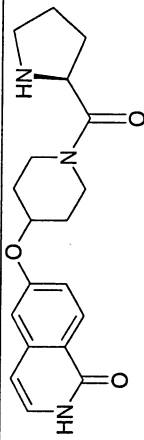
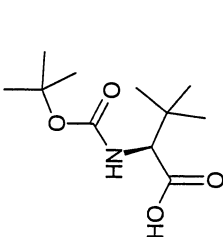
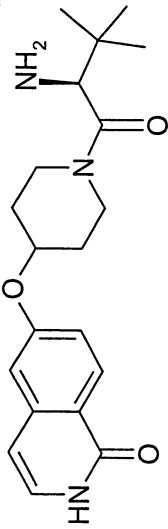
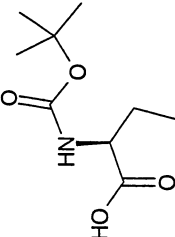
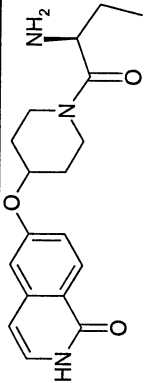
化合物 編號	羧酸衍生物	產物	R _t [分鐘]	質量 [M+H] ⁺	方法	化學名稱
18			1.15	412.1	B	6-[1-((S)-2-胺基-2-苯基-乙醯基)-哌啶-4-基氧基]-7-氯-2H-異喹啉-1-酮
19			0.96	362.1	B	6-[1-(1-胺基-環丙烷羧基)-哌啶-4-基氧基]-7-氯-2H-異喹啉-1-酮
20			1.09	378.2	B	6-[1-((S)-2-胺基-戊醯基)-哌啶-4-基氧基]-7-氯-2H-異喹啉-1-酮
22			1.25	460.1	B	6-{1-[(S)-2-胺基-3-(4-氯-苯基)-丙醯基]-哌啶-4-基氧基}-7-氯-2H-異喹啉-1-酮
23			1.20	444.1	B	6-{1-[(S)-2-胺基-3-(4-氯-苯基)-丙醯基]-哌啶-4-基氧基}-7-氯-2H-異喹啉-1-酮

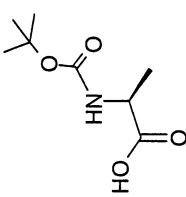
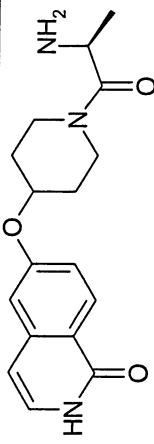
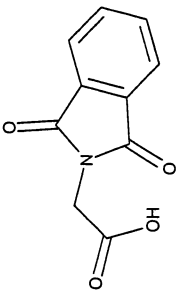
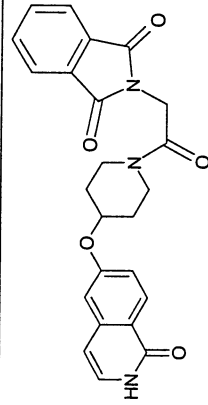
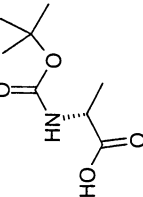
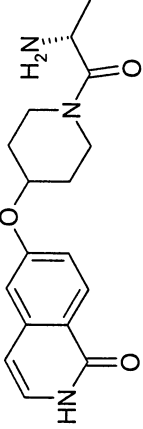
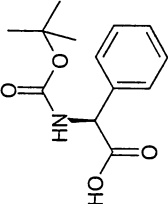
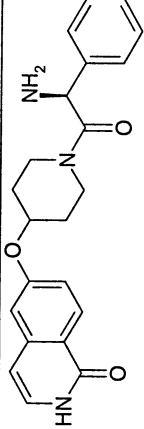
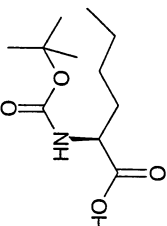
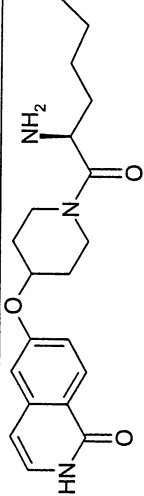
以下產物係使用 51 作為異喹啉酮建構單元製得：

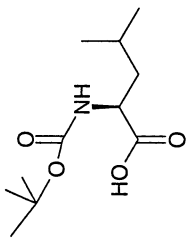
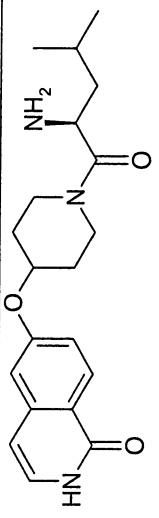
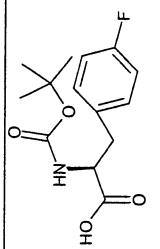
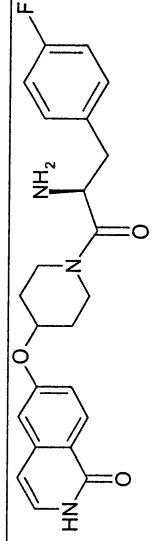
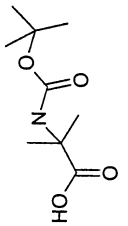
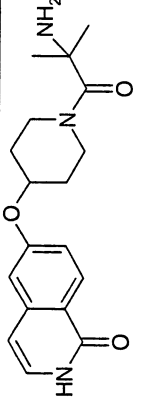
製得 HCl 鹽形式之化合物。若為 24，酞醯亞胺基團之切除係以如同 40 所述之方式達成 (表 2)。

5 表 2

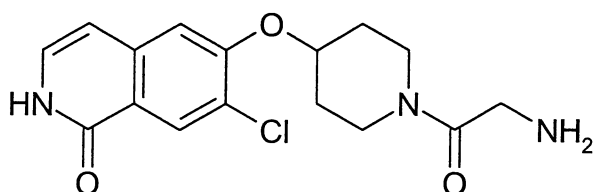
化合物 編號	羧酸衍生物	產物	R _t [分鐘]	質量 [M+H ⁺]	方法	化學名稱
24			0.35	302.3	B	6-[1-(2-胺基-乙醯基)- 哌啶-4-基氧基]-2H-異 喹啉-1-酮
25			1.00	344.2	B	6-[1-((R)-2-胺基-戊醯 基)-哌啶-4-基氧 基]-2H-異喹啉-1-酮
26			1.07	352.2	B	6-[1-((S)-2-胺基-4-甲基 -戊醯基)-哌啶-4-基氧 基]-2H-異喹啉-1-酮

化合物編號	羧酸衍生物	產物	R _t [分鐘]	質量 [M+H ⁺]	方法	化學名稱
27			1.19	426.2	B	6-{1-[(S)-2-胺基-3-(4-氯-苯基)-丙醯基]-哌啶-4-基氧基}-2H-異喹啉-1-酮
28			0.80	316.2	B	6-[1-(2-甲基胺基-乙醯基)-哌啶-4-基氧基]-2H-異喹啉-1-酮
29			0.88	342.2	B	6-[1-((S)-吡咯啶-2-羰基)-哌啶-4-基氧基]-2H-異喹啉-1-酮
30			1.06	358.2	B	6-[1-((S)-2-胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-哌啶-4-基氧基]-2H-異喹啉-1-酮
31			0.90	330.2	B	6-[1-((S)-2-胺基-丁醯基)-哌啶-4-基氧基]-2H-異喹啉-1-酮

化合物 編號	羧酸衍生物	產物	R _t [分鐘]	質量 [M+H ⁺]	方法	化學名稱
32			0.92	316.2	B	6-[1-((S)-2-胺基-3-羧基)-哌啶-4-基氧基]-2H-異喹啉-1-酮
33			1.38	432.2	B	2-{2-酮基-2-[4-(1-酮基-1,2-二氫-異喹啉-6-基氧基)-哌啶-1-基]-乙基}-異呋喃-1,3-二酮
34			0.82	316.2	B	6-[1-((R)-2-胺基-3-羧基)-哌啶-4-基氧基]-2H-異喹啉-1-酮
35			1.02	378.2	B	6-[1-((S)-2-胺基-2-羧基-乙基)-哌啶-4-基氧基]-2H-異喹啉-1-酮
36			1.07	358.2	B	6-[1-((S)-2-胺基-3-羧基)-哌啶-4-基氧基]-2H-異喹啉-1-酮

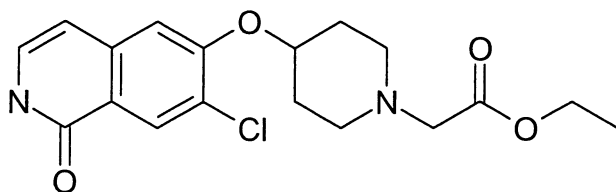
化合物 編號	羧酸衍生物	產物	R _t [分鐘]	質量 [M+H ⁺]	方法	化學名稱
37			1.07	358.2	B	6-[1-((S)-2-胺基-4-甲基-戊醯基)-哌啶-4-基氧基]-2H-異喹啉-1-酮
38			1.11	410.2	B	6-{1-[(S)-2-胺基-3-(4-氟-苯基)-丙醯基]-哌啶-4-基氧基}-2H-異喹啉-1-酮
39			0.95	330.2	B	6-[1-(2-胺基-2-甲基-丙醯基)-哌啶-4-基氧基]-2H-異喹啉-1-酮

6-[1-(2-氨基-乙酯基)-哌啶-4-基氧基]-7-氯-2H-異喹啉-1-酮(40)



140 毫克(0.35 毫莫耳)之 2-{2-[4-(7-氯-1-酮基-1,2-
 5 二氫-異喹啉-6-基氧基)-哌啶-1-基]-2-酮基-乙基}-異
 吲哚-1,3-二酮(9)溶解於 5 毫升乙醇中，於室溫添加 30.1
 毫克(0.60 毫莫耳)之水合肼。於室溫下 2 小時後，添加
 另外 30.1 毫克(0.60 毫莫耳)之水合肼，反應混合物加熱
 至 80°C。16 小時後，於真空中蒸發溶劑，粗產物藉製
 10 備 HPLC 純化。蒸發產物溶離份產生所需化合物之三氟
 乙酸鹽，其溶解於 2N HCl 中。於真空中蒸發溶劑，殘
 留物溶解於 H₂O 中。冷凍乾燥後，標題化合物單離為
 HCl-鹽。R_t = 0.91 分鐘(方法 B)。偵測之質量：336.1
 (M+H⁺)。

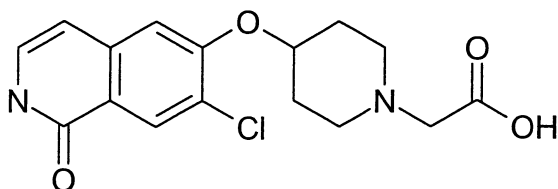
15 [4-(7-氯-1-酮基-1,2-二氫-異喹啉-6-基氧基)-哌啶-1-基]-
 乙酸乙酯(41)



20 1.5 克(5.38 毫莫耳)之 7-氯-6-(哌啶-4-基氧基)-2H-
 異喹啉-1-酮(7，游離鹼)溶解於 100 毫升甲醇中。於室
 溫下添加 1.09 克(10.8 毫莫耳)之三乙胺、3.23 克(53.8

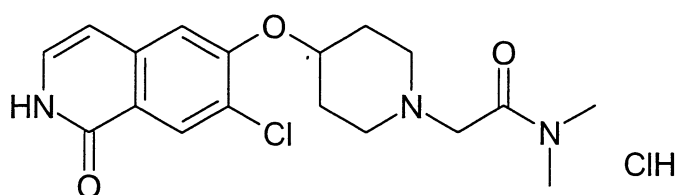
毫莫耳)之乙酸、7.63 克(33.6 毫莫耳)之二羥基乙酸乙酯及分子篩(4 A)，之後 253.6 毫克(4.04 毫莫耳)之氰基硼氫化鈉。於室溫攪拌 2 小時之後，過濾反應混合物，於真空中蒸發濾液。殘留物溶解於二氯甲烷中且以 1N NaOH 及飽和 NaCl-溶液洗滌。有機層以 MgSO₄ 乾燥並蒸發。所得之粗產物不進一步純化地使用。

[4-(7-氯-1-酮基-1,2-二氫-異喹啉-6-基氧基)-哌啶-1-基]-乙酸(42)



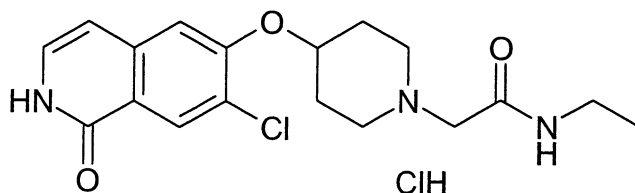
1.56 克(4.27 毫莫耳)[4-(7-氯-1-酮基-1,2-二氫-異喹啉-6-基氧基)-哌啶-1-基]-乙酸乙酯(41)溶解於 20 毫升甲醇中且添加 20 毫升 2N NaOH。於室溫攪拌 1 小時後，於真空中移除溶劑，殘留物溶解於水中。水溶液藉添加 2 N HCl 中和。過濾沉澱物並乾燥產生 856 毫克之標題化合物。 $R_f = 0.82$ 分鐘(方法 B)。偵測之質量：337.1 ($M+H^+$)。

2-[4-(7-氯-1-酮基-1,2-二氫-異喹啉-6-基氧基)-哌啶-1-基]-N,N-二甲基-乙醯胺(43)



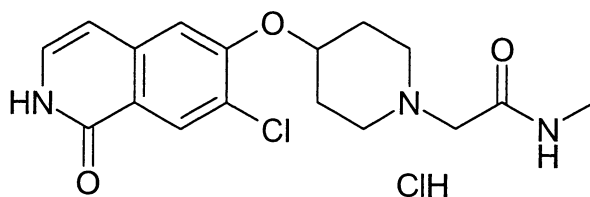
標題化合物係依 2-[4-(7-氯-1-酮基-1,2-二氫-異喹啉-6-基氧基)-哌啶-1-基]-乙醯胺(42)所述方法使用 40%二甲基胺水溶液合成。藉製備 HPLC 最終純化後，得到三氟乙酸鹽，其溶解於 2N HCl 中。蒸發溶劑且將殘留物之水溶液冷凍乾燥產生標題化合物之 HCl-鹽。
 $R_t = 0.80$ 分鐘(方法 B)。偵測之質量：364.1 ($M+H^+$)。

2-[4-(7-氯-1-酮基-1,2-二氫-異喹啉-6-基氧基)-哌啶-1-基]-N-乙基-乙醯胺(44)



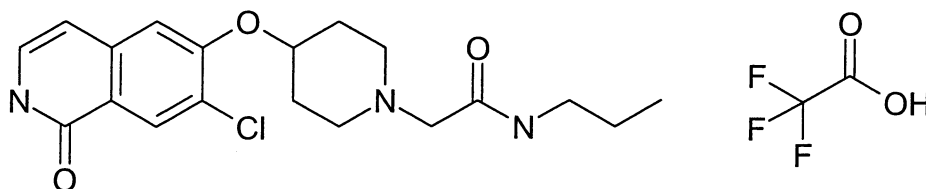
標題化合物係依 2-[4-(7-氯-1-酮基-1,2-二氫-異喹啉-6-基氧基)-哌啶-1-基]-乙醯胺(43)所述方法使用 70%乙基胺水溶液合成。藉製備 HPLC 最終純化後，得到三氟乙酸鹽，其溶解於 2 N HCl 中。蒸發溶劑且將殘留物之水溶液冷凍乾燥產生標題化合物之 HCl-鹽。 $R_t = 0.80$ 分鐘(方法 C)。偵測之質量：364.2 ($M+H^+$)。

2-[4-(7-氯-1-酮基-1,2-二氫-異喹啉-6-基氧基)-哌啶-1-基]-N-甲基-乙醯胺(45)



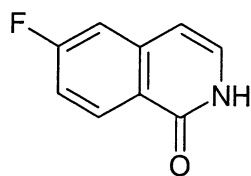
標題化合物係依 2-[4-(7-氯-1-酮基-1,2-二氫-異喹啉-6-基氧基)-哌啶-1-基]-乙醯胺(43)所述方法，使用 40% 甲基胺水溶液溶液。藉製備 HPLC 最終純化後，得到三氟乙酸鹽，其溶解於 2 N HCl 中。蒸發溶劑且將殘留物之水溶液冷凍乾燥產生標題化合物之 HCl-鹽。 $R_t = 0.77$ 分鐘(方法 C)。偵測之質量：350.2 ($M+H^+$)。

2-[4-(7-氯-1-酮基-1,2-二氫-異喹啉-6-基氧基)-哌啶-1-基]-N-丙基-乙醯胺(46)



標題化合物係依 2-[4-(7-氯-1-酮基-1,2-二氫-異喹啉-6-基氧基)-哌啶-1-基]-乙醯胺(43)所述方法使用丙基胺合成。 $R_t = 0.98$ 分鐘(方法 B)。偵測之質量：378.2 ($M+H^+$)。

6-氟-異喹啉酮(47)



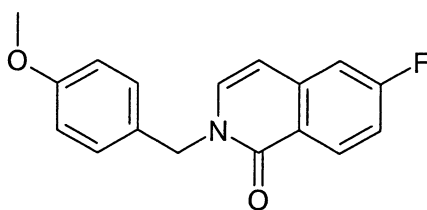
4.8 毫升(90.3 毫莫耳，1.5 當量)之亞磺醯氯分批添加於 10 克(60.2 毫莫耳)之 3-氟肉桂酸於 44 毫升氯仿及 1 毫升 DMF 中之溶液中。反應加熱至回流歷經 2.5 小時。之後蒸餾溶劑產生 11.4 克粗製醯基氯，其無任何進

一步純化地使用。

醯基氯溶解於 45 毫升丙酮中。於 0°C 分批添加 8.03 克 NaN_3 (123.5 毫莫耳, 2 當量)。之後在溫度保持低於 5°C 下添加 41 毫升水。反應攪拌另外 1.5 小時。之後添加 55 毫升氯仿。混合物以 80 毫升水萃取, 接著以 40 毫升鹽水萃取。以 Na_2SO_4 乾燥並過濾後, 添加 14 毫升二苯醚, 於真空中(不加熱)移除大部分氯仿。應避免完全移除氯仿。

含疊氮化物、二苯醚及其餘氯仿之溶液於 260°C 在 15 分鐘內逐滴添加於 10 毫升三丁基胺於 97 毫升二苯醚中之溶液中。添加期間觀察到劇烈反應。反應於 260°C 攪拌另外 20 分鐘。冷卻至室溫後, 添加 270 毫升正庚烷。濾出沉澱產物且以乙醚洗滌產生 5.65 克標題化合物。MS (DCI)偵測之質量: 164.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

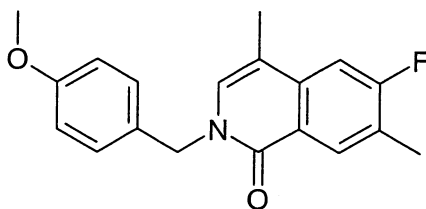
6-氟-2-(4-甲氧基-苄基)-2H-異喹啉-1-酮(48)



169 微升之對-甲氧基苄基氯(1.24 毫莫耳, 1.1 當量)添加於 200 毫克之 6-氟-異喹啉酮(13) (1.13 毫莫耳)及 368 毫克之 Cs_2CO_3 (1.36 毫莫耳, 1.2 當量)於 3 毫升 DMF 中之懸浮液中。混合物攪拌 2 小時且隨之倒於冰上。過濾沉澱物, 以水洗滌並乾燥產生 300 毫克之標題化合物。LCMS 方法 B, 滯留時間 1.76 分鐘, 偵測之質量

284.14 $[M+H]^+$

4,7-二甲基-6-氟-2-(4-甲氧基-苄基)-2H-異喹啉-1-酮(49)

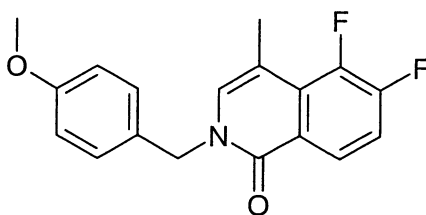


5

4,7-二甲基-6-氟-2-(4-甲氧基-苄基)-2H-異喹啉-1-酮(49)係依如同(48)所述方式，自 3-(3-氟-4-甲基苯基)-丁-2-烯酸開始製得。R_t = 1.96 分鐘(方法 B)。偵測之質量：312.1 (M+H⁺)。

10

5,6-二氟-2-(4-甲氧基-苄基)-4-甲基-2H-異喹啉-1-酮(50)

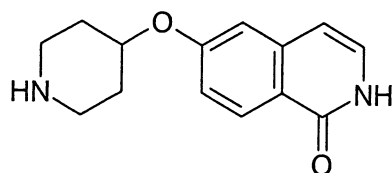


15

5,6-二氟-2-(4-甲氧基-苄基)-4-甲基-2H-異喹啉-1-酮(50)係依如同(48)所述方式，自 3-(2,3 -二氟苯基)-丁-2-烯酸開始製得。R_t = 1.94 分鐘(方法 B)。偵測之質量：316.1 (M+H⁺)。

20

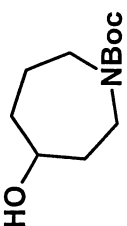
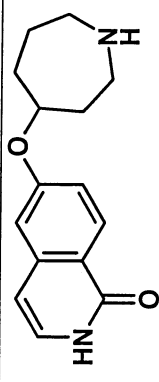
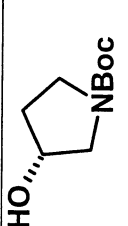
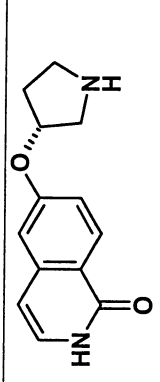
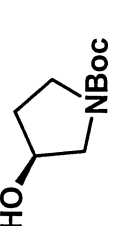
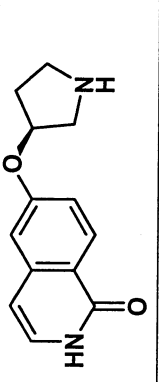
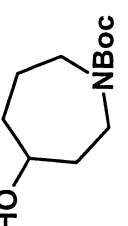
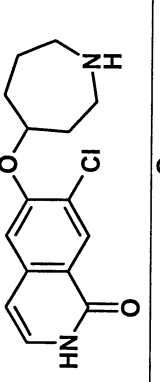
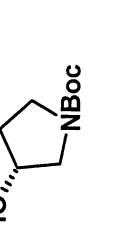
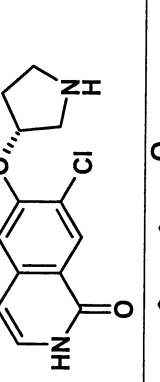
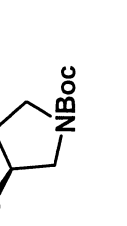
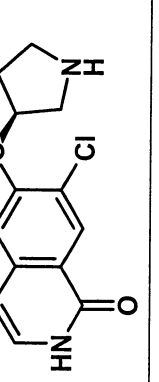
6-(哌啶-4-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮(51)

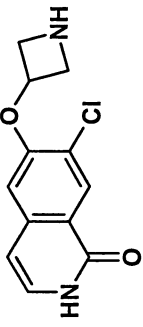
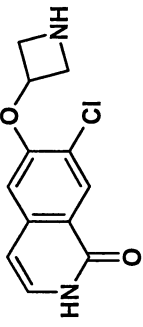
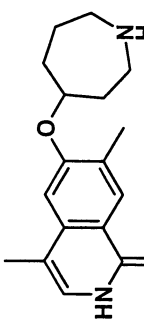
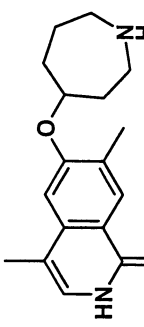
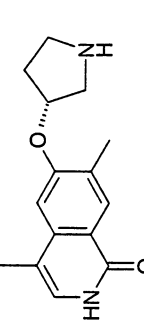
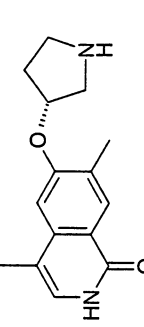
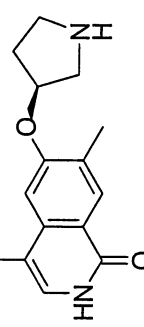
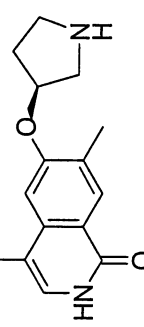
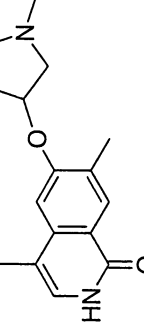
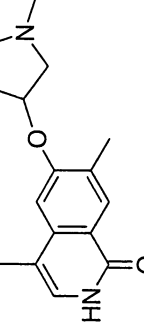


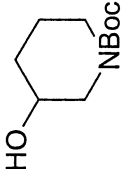
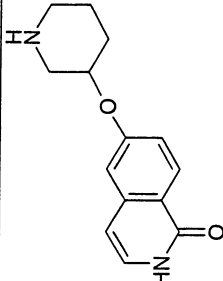
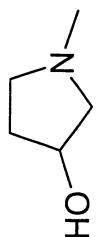
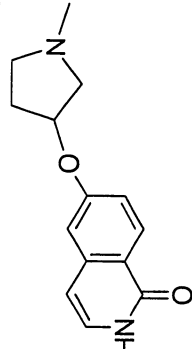
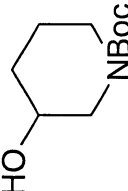
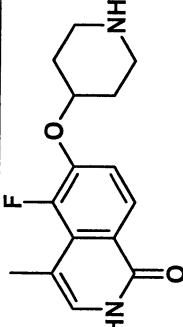
117 毫克(0.58 毫莫耳)之 4-羥基-哌啶-1-甲酸-第三
 丁基酯溶解於 2 毫升 N,N-二甲基乙醯胺中。於氬氛圍
 5 下，添加 63.6 毫克(2.7 毫莫耳)之氫化鈉且混合物於室
 溫攪拌。30 分鐘後，添加 150 毫克(0.53 毫莫耳)之 6-
 氟-2-(4-甲氧基苄基)-2H-異喹啉-1-酮(48)且溶液加熱至
 80°C 歷經 1 小時。混合物倒於水中且以氯仿萃取。結合
 之有機層以 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並蒸發。粗製中間物藉
 10 製備 HPLC 純化。保護基藉將經保護之中間物溶解於 2
 毫升 TFA 中並於微波反應器中將反應加熱 150°C 歷經 2
 小時而移除。反應混合物以甲醇中止反應並蒸乾。殘留
 之殘留物溶於二氯甲烷中，以 1N HCl 萃取三次，結合
 之水層以二氯甲烷萃取一次。結合之水層經冷凍乾燥，
 15 殘留物溶於水中兩次，再次冷凍乾燥產生產物之 HCl
 鹽。所得之產物的純度充足，但最後存在之雜質可藉矽
 膠層析或 HPLC 移除。R_t = 0.75 分鐘(方法 B)。偵測之
 質量：245.1 (M+H⁺)。

以下化合物係依類似方式使用所指定之起始物質
 20 製備，其可於其 HCl 鹽形式製得。

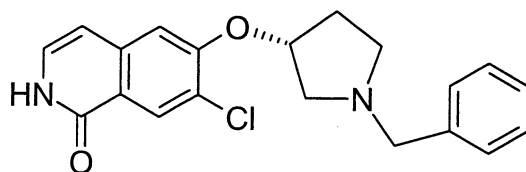
表 3

化合物 編號	異喹啉酮	醇	產物	R _t [分鐘]	質量 [M+H ⁺]	Mtd.	化學名稱
52	51			0.82	259.1	B	6-(氮呔-4-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮
53	51			0.54	231.2	B	6-((R)-(吡咯啉-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮
54	51			0.58	231.2	B	6-((S)-吡咯啉-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮
55	7			1.00	293.1	B	6-(氮呔-4-基氧基)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮
56	7			0.71	265.1	B	6-((R)-吡咯啉-3-基氧基)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮
57	7			0.76	265.1	B	6-((S)-吡咯啉-3-基氧基)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮

化合物 編號	異喹啉酮	醇	產物	R _t [分鐘]	質量 [M+H ⁺]	Mtd.	化學名稱
58	7			0.67	251.1	B	6-(氮雜環丁二烯-3-基氧基)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮
59	49			0.83	287.2	A	6-(氮吡啶-4-基氧基)-4,7-二甲基-2H-異喹啉-1-酮
60	49			0.72	259.2	A	4,7-二甲基-6-((R)-吡咯啉-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮
61	49			0.74	259.2	A	4,7-二甲基-6-((S)-吡咯啉-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮
62	49			0.74	273.2	A	4,7-二甲基-6-(1-甲基-吡咯啉-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮

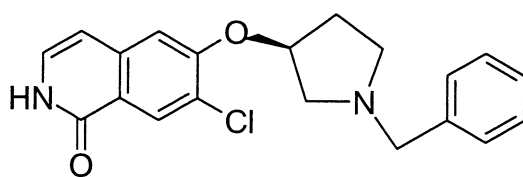
化合物 編號	異喹啉酮	醇	產物	R _t [分鐘]	質量 [M+H ⁺]	Mtd.	化學名稱
63	51			0.75	245.2	B	6-(哌啶-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮
64	51			0.62	245.1	B	6-(1-甲基-吡咯啶-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮
65	50			1.00	277.5	D	5-氟-4-甲基-6-(哌啶-4-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮

6-((R)-1-苄基-吡咯啉-3-基氧基)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮(66)



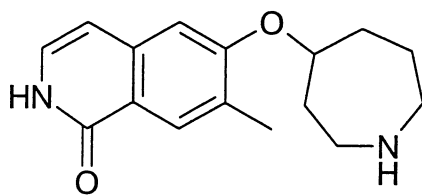
104 毫克之 60 懸浮於 2 毫升無水二氯甲烷中。添加 71
 5 微升之三乙胺、105 微升之苯甲醛、26 微升之乙酸及 150
 毫克之粉狀分子篩。溶液攪拌 2 小時，添加 220 毫克之三
 乙醯氧基硼氫化鈉。溶液攪拌 3 小時。反應混合物倒入 1 N
 NaOH 中，水層以二氯甲烷：異丙醇 3：1 萃取，有機層以
 10 硫酸鈉乾燥並蒸乾。所得之物質藉矽膠層析純化。 $R_t = 1.14$
 分鐘(方法 B)。偵測之質量：355.1 ($M+H^+$)。

6-((S)-1-苄基-吡咯啉-3-基氧基)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮(67)



15 6-((S)-1-苄基-吡咯啉-3-基氧基)-7-氯-2H-異喹啉-1-酮
 (67)係以類似(66)所述方式製得。 $R_t = 1.11$ 分鐘(方法 B)。
 偵測之質量：355.1 ($M+H^+$)。

6-(氮吡-4-基氧基)-7-甲基-2H-異喹啉-1-酮(68)



a) 6-氟-7-甲基-2H-異喹啉-1-酮

10.0 克(55.5 毫莫耳)之 3-氟-4-甲基-肉桂酸於 80 毫升
 丙酮中之溶液隨之於 0°C 添加在 10 毫升丙酮中之 6.74 克
 (66.6 毫莫耳)三乙胺，接著 7.83 克(72.2 毫莫耳)氯甲酸乙
 酯。於 0 至 5°C 攪拌 2 小時之後，添加 4.0 克(61.1 毫莫耳)
 疊氮化鈉於 9.5 毫升水中之溶液。攪拌另 1 小時後，反應混
 合物倒於 200 毫升冰水上且以氯仿萃取兩次。有機相以硫
 酸鎂乾燥，添加 40 毫升二苯醚，謹慎地於真空中移除氯仿。
 殘留物隨之逐滴添加於已預熱至 245°C 之 50 毫升二苯醚
 中。完全添加後，其於 230 至 250°C 攪拌另 1 小時。冷卻至
 150°C 後，反應混合物倒入 270 毫升庚烷中，在冰浴中進一
 步冷卻後，抽氣過濾沉澱產物，得到 4.1 克 6-氟-7-甲基-2H-
 異喹啉-1-酮。

b) 6-氟-2-(4-甲氧基-苄基)-7-甲基-2H-異喹啉-1-酮

9.17 克(51.8 毫莫耳)之 6-氟-7-甲基-2H-異喹啉-1-酮於
 80 毫升 DMF 中之溶液中添加 20.2 克(62.1 毫莫耳)碳酸鉀，
 且隨之 8.92 克(56.9 毫莫耳)4-甲氧基苄基氯。於室溫攪拌
 90 分鐘後，反應混合物倒入 600 毫升水中，攪拌 1 小時，
 隨之抽氣過濾沉澱產物。藉以庚烷/乙酸乙酯(80：20)層析
 自母液單離額外產物。結合之產物自乙酸乙酯再結晶，得

到 8.39 克 6-氟-2-(4-甲氧基-苄基)-7-甲基-2H-異喹啉-1-酮。

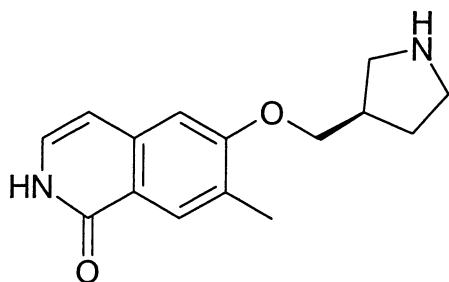
c) 6-(氮唑-4-基氧基)-2-(4-甲氧基-苄基)-7-甲基-2H-異喹啉-1-酮

5 58 毫克(0.51 毫莫耳)氮唑-4-醇於 5 毫升二甲基乙醯胺
中之溶液於室溫與 45 毫克(1.52 毫莫耳)80 百分比氫化鈉一
起攪拌 45 分鐘。之後添加在二甲基乙醯胺中之 150 毫克
(0.51 毫莫耳)6-氟-2-(4-甲氧基-苄基)-7-甲基-2H-異喹啉-1-
10 酮。反應混合物加熱至 80°C 歷經 3 日，期間添加額外量之
氮唑-4-醇及氫化鈉，直至 6-氟-2-(4-甲氧基-苄基)-7-甲基
-2H-異喹啉-1-酮完全轉化。反應混合物緩緩添加於 10 毫升
水中，攪拌 1 小時後，藉過濾單離產物，於真空中乾燥隔
夜。得到 82 毫克之 6-(氮唑-4-基氧基)-2-(4-甲氧基-苄基)-7-
甲基-2H-異喹啉-1-酮。

15 d) 6-(氮唑-4-基氧基)-7-甲基-2H-異喹啉-1-酮鹽酸鹽

 81 毫克之 6-(氮唑-4-基氧基)-2-(4-甲氧基-苄基)-7-甲
基-2H-異喹啉-1-酮溶解於 0.47 三氟乙酸中且於微波爐中在
150°C 加熱 2 小時。之後於真空中餾除過量之三氟乙酸，殘
20 留物以 10 毫升 1M 鹽酸稀釋。水相以二氯甲烷洗滌兩次且
隨之冷凍乾燥。殘留物於異丙醇中攪拌且過濾之後，得到
15 毫克之 6-(氮唑-4-基氧基)-7-甲基-2H-異喹啉-1-酮之鹽酸
鹽。R_t = 0.77 分鐘(方法 C)。偵測之質量：273.2 (M+H⁺)。

7-甲基-6-((R)-1-吡咯啉-3-基甲氧基)-2H-異喹啉-1-酮(69)



a) (R)-3-[2-(4-甲氧基-苄基)-7-甲基-1-酮基-1,2-二氫-異喹啉-6-基氧基甲基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

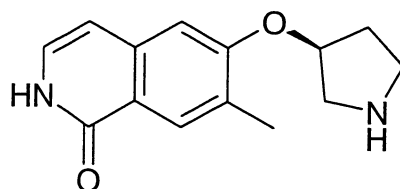
271 毫克(1.35 毫莫耳)(R)-3-羥基甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯於 12 毫升二甲基乙醯胺中之溶液於室溫與 121 毫克(4.0 毫莫耳)80 百分比氫化鈉一起攪拌 30 分鐘。之後添加 0.5 克(1.68 毫莫耳)6-氟-2-(4-甲氧基-苄基)-7-甲基-2H-異喹啉-1-酮(68，步驟 b)於 20 毫升二甲基乙醯胺中之溶液。反應混合物於室溫攪拌隔夜，之後添加相同量之(R)-3-羥基甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及氫化鈉以趨使反應完全。另外攪拌 3 小時後，反應混合物緩緩添加於 15 毫升水中，1 小時後，藉過濾單離產物且於真空中乾燥隔夜。得到 0.53 克(R)-3-[2-(4-甲氧基-苄基)-7-甲基-1-酮基-1,2-二氫-異喹啉-6-基氧基甲基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯。

b) 7-甲基-6-((R)-1-吡咯啉-3-基甲氧基)-2H-異喹啉-1-酮鹽酸鹽

0.53 克(1.1 毫莫耳)(R)-3-[2-(4-甲氧基-苄基)-7-甲基-1-酮基-1,2-二氫-異喹啉-6-基氧基甲基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯溶解於 2.5 克(22 毫莫耳)三氟乙酸中。於室溫 1 小時後，

混合物於微波爐中在 150°C 加熱 2 小時。之後於真空中餾除過量三氟乙酸，殘留物以 10 毫升 1M 鹽酸稀釋。水相以二氯甲烷洗滌兩次且隨之冷凍乾燥產生 0.11 克 7-甲基-6-((R)-1-吡咯啉-3-基甲氧基)-2H-異喹啉-1-酮之鹽酸鹽。R_t = 0.82 分鐘(方法 B)。偵測之質量：259.1 (M+H⁺)。

7-甲基-6-((S)-吡咯啉-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮(70)



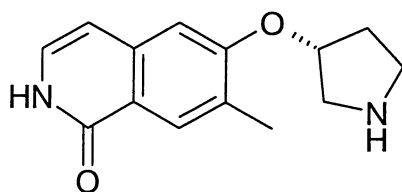
a) (S)-3-[2-(4-甲氧基-苄基)-7-甲基-1-酮基-1,2-二氫-異喹啉-6-基氧基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

252 毫克(1.35 毫莫耳)(S)-3-羥基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯於 12 毫升二甲基乙醯胺中之溶液於室溫與 81 毫克(2.7 毫莫耳)80 百分比氫化鈉一起攪拌 30 分鐘。隨後添加 0.4 克(1.3 毫莫耳)6-氟-2-(4-甲氧基-苄基)-7-甲基-2H-異喹啉-1-酮(68，步驟 b)於 15 毫升二甲基乙醯胺中之溶液。反應混合物加熱至 80°C 歷經 2 小時，期間形成澄清溶液。反應混合物緩緩添加至 10 毫升水中，攪拌 30 分鐘後，藉過濾分離產物，於真空中乾燥隔夜。得到 0.54 克(S)-3-[2-(4-甲氧基-苄基)-7-甲基-1-酮基-1,2-二氫-異喹啉-6-基氧基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯。

b) 7-甲基-6-((S)-吡咯啉-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮鹽酸鹽

0.54 克(1.2 毫莫耳)(S)-3-[2-(4-甲氧基-苄基)-7-甲基-1-酮基-1,2-二氫-異喹啉-6-基氧基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯溶解於 2.7 克(23 毫莫耳)三氟乙酸中。於室溫 1 小時後，混合物於微波爐中在 150°C 加熱 2 小時。之後於真空中餾除過量三氟乙酸，殘留物以 10 毫升 1M 鹽酸稀釋。水相以二氯甲烷洗滌兩次，隨之冷凍乾燥產生 0.256 克 7-甲基-6-((S)-吡咯啉-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮之鹽酸鹽。 $R_t = 0.90$ 分鐘(方法 B)。偵測之質量：245.2 ($M+H^+$)。

7-甲基-6-((R)-吡咯啉-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮(71)



a) 2-(4-甲氧基-苄基)-7-甲基-6-((R)-吡咯啉-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮鹽酸鹽

125 毫克(1.0 毫莫耳)(R)-3-吡咯啉醇鹽酸鹽於 9 毫升二甲基乙醯胺中之溶液於室溫與 61 毫克(2.0 毫莫耳)80 百分比氫化鈉一起攪拌 30 分鐘。之後添加 0.3 克(1.0 毫莫耳)6-氟-2-(4-甲氧基-苄基)-7-甲基-2H-異喹啉-1-酮(68，步驟 b)於 10 毫升二甲基乙醯胺中之溶液。反應混合物於 80°C 攪拌 12 小時，之後添加同量之(R)-3-吡咯啉醇鹽酸鹽及氫化鈉以趨使反應完全。加熱至 80°C 另經 2 日後，反應混合物緩緩

添加於 8 毫升水中且以二氯甲烷萃取。蒸發後，殘留物溶解於 20 毫升 1 M 鹽酸中且以乙酸乙酯洗滌。水相冷凍乾燥產生 247 毫克之 2-(4-甲氧基-苄基)-7-甲基-6-((R)-吡咯啉-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮鹽酸鹽。

5

b) 7-甲基-6-((R)-吡咯啉-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮鹽酸鹽

245 毫克之 2-(4-甲氧基-苄基)-7-甲基-6-((R)-吡咯啉-3-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮鹽酸鹽溶解於 1.4 克三氟乙酸中且混合物於 150°C 在微波爐中加熱 2 小時。之後於真空中餾除過量三氟乙酸，殘留物以 10 毫升 1 M 鹽酸稀釋。水相以二氯甲烷洗滌兩次且隨之冷凍乾燥產生 134 毫克 7-甲基-6-((R)-1-吡咯啉-3-基甲氧基)-2H-異喹啉-1-酮鹽酸鹽。R_t = 0.92 分鐘(方法 B)。偵測之質量：245.1 (M+H⁺)。

10

15 還原性胺化反應之一般方法：

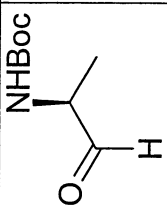
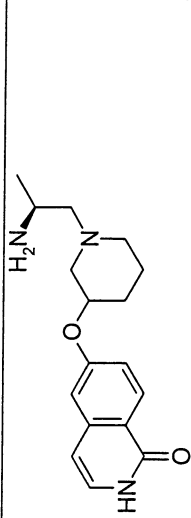
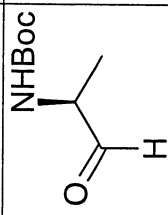
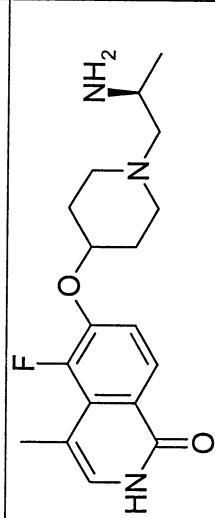
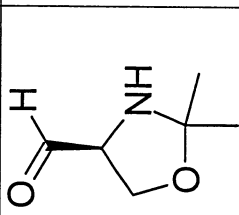
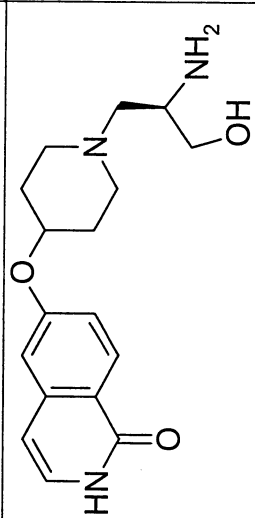
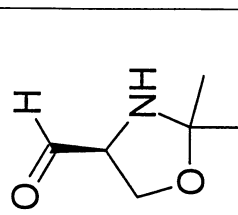
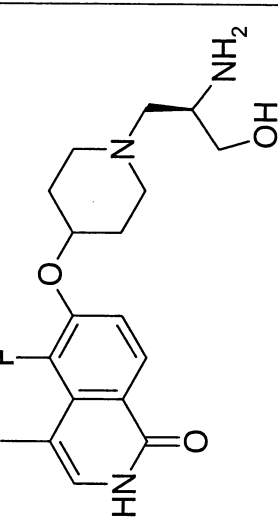
0.243 毫莫耳之 6-(哌啶-4-基氧基)-2H-異喹啉-1-酮-鹽酸鹽(51)或另一種適當之胺、0.243 毫莫耳之醛及 0.365 毫莫耳三乙胺於 3 毫升 HC(OMe)₃ 中在室溫攪拌 1 小時。混合物冷卻至 -10°C，添加 1.75 毫升含有 1.215 毫莫耳 NaHB(OAc)₃ 及 1.215 毫莫耳之 HOAc 的剛製備之 DMF 溶液。於 -10°C 連續攪拌 30 分鐘，隨後使混合物溫至室溫且於室溫放置隔夜。添加 0.5 毫升水且蒸發混合物，溶於 DMF 且藉製備 HPLC 純化。經純化之產物溶解於 1 毫升 HCl 之異丙醇溶液中(5-6M)且攪拌至完全移除 Boc 或亞異丙基。

20

添加 2 毫升水，溶液冷凍乾燥產生產物之鹽酸鹽。

下表所示之以下化合物係依類似此一般方法所述方式合成且得到鹽酸鹽(表 4)：

表 4

化合物 編號	醛	異喹 酮	產物	[M+H] ⁺	R _t [分鐘]	方法	化學名稱
72		63		302.2	0.64	B	6-[1-((S)-2-胺基-丙基)-哌啶-3-基氧基]-2H-異喹啉-1-酮
73		65		334.2	0.80	B	6-[1-((S)-2-胺基-丙基)-哌啶-4-基氧基]-5-氟-4-甲基-2H-異喹啉-1-酮
74		51		318.3	0.50	A	6-[1-((R)-2-胺基-3-羥基-丙基)-哌啶-4-基氧基]-2H-異喹啉-1-酮
75		51		350.2	0.82	B	6-[1-((R)-2-胺基-3-羥基-丙基)-哌啶-4-基氧基]-5-氟-4-甲基-2H-異喹啉-1-酮

Rho 激酶抑制之決定

為測量 Rho-激酶抑制，根據以下方法決定 IC₅₀ 值：

5 活性人類重組 ROCK II (N-端 His6-標籤重組人類 ROCK-II 殘基 11-552)係購自 Upstate Ltd., Dundee, UK。胜肽受質，螢光素-AKRRRLSSLRA-COOH，係得自 JPT Peptide Technologies, Berlin, Germany。腺苷-5'-三磷酸酯(ATP)、牛血清蛋白(BSA)、二甲基亞砷(DMSO)、4-(2-羥基乙基)哌啶-1-乙磺醯基(Hepes)、
10 Brij-35 及二硫蘇糖醇(DTT)係購自 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」蛋白酶抑制劑係來自 Roche Diagnostics, Mannheim, Germany。

15 試驗化合物係於緩衝劑 1 (25 mM Tris-HCl, pH 7.4, 5 mM MgCl₂, 2 mM DTT, 0.02 % (w/v) BSA 及 3 % DMSO)中稀釋至適當之濃度。ROCK II 酶於緩衝劑 2 (25 mM Tris-HCl, pH 7.4, 5 mM MgCl₂, 2 mM DTT 及 0.02 % (w/v) BSA)中稀釋至 100 毫微克/毫升之濃度。
20 胜肽受質及 ATP 於緩衝劑 2 中個別稀釋至 3 μM 及 120 μM 之濃度。兩微升之化合物溶液於 384-孔小體積微量滴定板 (Greiner, Bio-酮, Frickenhausen, Germany)中與 2 微升之經稀釋酶混合，藉添加 2 微升之含有胜肽受質及 ATP 的溶液來起始激酶反應。於 32

°C 培育 60 分鐘後，藉添加 20 微升之含有 100 mM
 Hepes-NaOH，pH 7.4，0.015 % (v/v) Brij-35，45 mM
 EDTA 及 0.227 % 晶片塗覆試劑 1 (Caliper Lifescience
 Inc, Hopkinton, MA)之溶液以終止反應。受質胜肽之
 5 磷酸化隨之於 Caliper 3000 儀器上基本上如
 Pommereau 等人(J. Biomol. Screening 9(5), 409-416,
 2004)所述般偵測。分離條件如下：壓力 -1.3 psi，上
 游電壓 -1562 V，下游電壓 -500 V，試樣 sip 時間 200
 毫秒。陽性對照組(緩衝劑 1 取代化合物)及陰性對照
 10 組(緩衝劑 1 取代化合物且緩衝劑 2 取代 ROCK II)係
 於各板上併行地進行。

以下產物/化合物係於該檢測中使用前述實施例
 所得之個別形式(鹽或游離鹼)測試且測量以下活性。

實施例編號	pIC50
15	+++++
11	+++++
16	+++++
19	++++
22	+++++
24	+++++
55	+++++
46	+++++
58	+++++

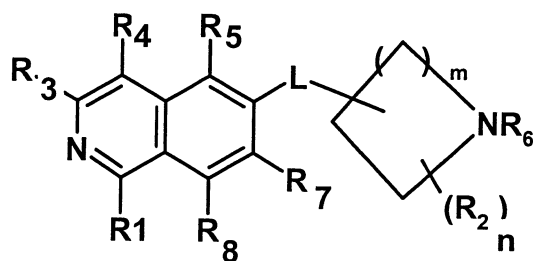
實施例編號	pIC ₅₀
66	+++++
67	++++
68	+++++
69	+++++
70	+++++
75	++++

所示活性係如下以 IC₅₀ 之負值以十為底對數值 (pIC₅₀)表示：

- + : pIC₅₀ ≤ 3.0
 ++ : 3.0 ≤ pIC₅₀ < 4.0
 +++ 4.0 ≤ pIC₅₀ < 5.0
 ++++ : 5.0 ≤ pIC₅₀ < 6.0
 +++++ : 6.0 ≤ pIC₅₀

五、中文發明摘要：

本發明係有關式(I)之 6-經取代異喹啉及異喹啉酮衍生物

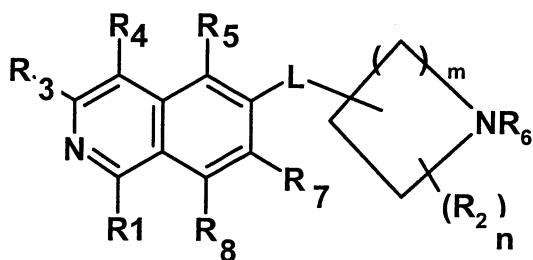


(I)

其可用於治療及/或預防與 Rho-激酶及/或由 Rho-激酶介導之肌球蛋白輕鏈磷酸酶磷酸化有關的疾病及含有該等化合物之組成物。

六、英文發明摘要：

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

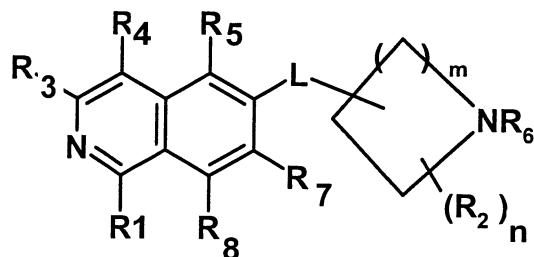


(I)

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.

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物



(I)

其中

R₁ 係為 H、OH 或 NH₂；R₂ 係為 H、鹵素或 (C₁-C₆)烷基；R₃ 係為

H，

鹵素，

(C₁-C₆)烷基，(C₁-C₆)伸烷基-R'，

OH，

O-R''，

NH₂，

NHR''，

NR''R''或

NH-C(O)-R''，

R₄ 係為

H ,

鹵素 ,

羥基 ,

CN ,

5

(C₁-C₆)烷基 ,

R' ,

(C₁-C₆)伸烷基-R' ;

R₅ 係為

H ,

10

鹵素 ,

CN ,

NO₂,

(C₁-C₆)烷基 ,

(C₂-C₆)烯基 ,

15

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 ,

20

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

5 C(O)O-(C₁-C₆)烷基；

R₆ 係為

H，

R'，

(C₁-C₈)烷基，

10 (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'，

15 (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；

20 (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'，

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

C(O)NHR' ，

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

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

5 $\text{C(O)-(C}_1\text{-C}_6\text{)伸烷基-R'}$ ，

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

R₇ 係為

H，

鹵素，

10 CN ，

NO_2 ，

$\text{(C}_1\text{-C}_6\text{)烷基}$ ，

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

$\text{(C}_2\text{-C}_6\text{)烯基}$ ，

15 R' ，

$\text{(C}_2\text{-C}_6\text{)伸烯基-(C}_6\text{-C}_{10}\text{)芳基}$ ，

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

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

NH_2 ，

20 NH-R' ，

$\text{NH-SO}_2\text{H}$ ，

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

$\text{NH-SO}_2\text{-R'}$ ，

$\text{SO}_2\text{-NH}_2$ ，

$\text{SO}_2\text{-NHR}'$,

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

$\text{NH-C(O)-R}'$,

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

5 C(O)OH 或

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

R_8 係為 H、鹵素或 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)烷基}$;

n 係為 1、2、3 或 4 ;

m 係為 1、2、3,4 或 5 ; 且

10 L 係為 O 或 $\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{)伸烷基}$;

其中

R' 係為

$(\text{C}_3\text{-C}_8\text{)環烷基}$,

$(\text{C}_5\text{-C}_{10}\text{)雜環基}$,

15 $(\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{)芳基}$;

R'' 係為

$(\text{C}_3\text{-C}_8\text{)環烷基}$,

$(\text{C}_5\text{-C}_{10}\text{)雜環基}$,

$(\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{)芳基}$,

20 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)烷基}$,

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

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

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

$(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)伸烷基-NR}_x\text{R}_y$; 且

其中 R_x 及 R_y 係彼此獨立地為

(C₁-C₆)烷基，

(C₅-C₁₀)雜環基，

(C₆-C₁₀)芳基，

5 (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-N[(C₁-C₆)烷基]₂，

(C₁-C₄)伸烷基-N[(C₆-C₁₀)芳基]₂ 或

10 (C₁-C₄)伸烷基-N[(C₅-C₁₀)雜環基]₂；

其中殘基 R₄、R₅、R₆、R₇ 及 R₈ 中烷基、伸烷基或
環烷基可視情況經以下基團取代一或多次：

OH、OCH₃、COOH、COOCH₃、NH₂、NHCH₃、
N(CH₃)₂、CONHCH₃ 或 CON(CH₃)₂；

15 其中殘基 R₂ 至 R₈ 中，烷基或伸烷基可視情況經鹵
素取代一或多次；

其中殘基 R₃ 至 R₈ 中，(C₆-C₁₀)芳基及(C₅-C₁₀)雜
環基係未經取代或經獨立選自以下之適當基團
取代一或多次：鹵素、OH、NO₂、N₃、CN、
20 C(O)-(C₁-C₆)烷基、C(O)-(C₁-C₆)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)
 5 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
 10 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
 15 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，其中
 (C₆-C₁₀)芳基或(C₅-C₁₀)雜環基可經獨立選自
 以下之基團取代一至三次：鹵素、OH、NO₂、
 20 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；

或其中(C₆-C₁₀)芳基係經 O-(C₁-C₄)伸烷基-O基團連位取代，而與氧原子所連接之碳原子一起形成 5 至 8 員環；

5 且其中(C₆-C₁₀)芳基及(C₅-C₁₀)雜環基之芳基或雜環基取代基不可進一步經含芳基或雜環基之基團取代；且

其中，若 m 係為 3，則 R₆ 不為 H、(C₅-C₁₀)雜環基或(C₆-C₁₀)芳基；且

10 其中，若 m 係為 3，且 R₆ 係為選自以下之殘基：

(C₁-C₈)烷基，

(C₃-C₈)環烷基，

(C₁-C₆)伸烷基-R'，

(C₁-C₆)伸烷基-O-(C₁-C₆)烷基，

15 (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，

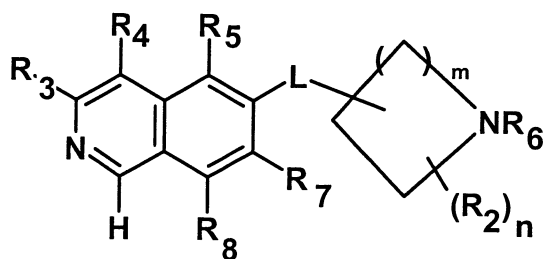
(C₁-C₆)伸烷基-C(O)NH-R'或

20 (C₁-C₆)伸烷基-C(O)N[R']₂；

則該等殘基中之烷基、伸烷基或環烷基係經以下基團取代一或多次，較佳一至三次：OH、OCH₃、COOH、COOCH₃、NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、CONHCH₃或CON(CH₃)₂；

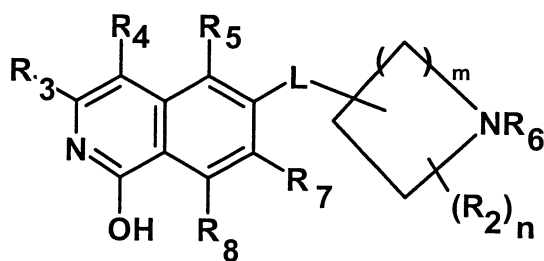
或其立體異構及/或互變異構形式及/或其醫藥上可接受之鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，其中 R_1 係為 H 且具有式(II)之特徵



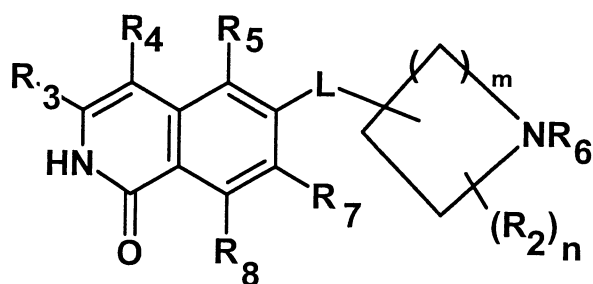
(II)

3. 如申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，其中 R_1 係為 OH，且係具有式(III)之特徵



(III)

4. 如申請專利範圍第 1 或 3 項之式(I)化合物，其中 R_1 係為 OH 且係具有式(III')之特徵



(III')

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R₁ 係為 NH₂。
6. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R₃ 係為 H、鹵素、(C₁-C₄)伸烷基-R'、O-R"或 NHR"。
7. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之化合物，其中 R₃ 係為 H 或 NHR"。
8. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物，其中 R₃ 係為 H、NH-(C₅-C₆)雜環基或 NH-苯基。
9. 如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物，其中 R₃ 係為 H。
10. 如申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之化合物，其中 R₈ 係為 H、鹵素或(C₁-C₄)烷基。
11. 如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項之化合物，其中 R₈ 係為 H、Cl、F、甲基或乙基。
12. 如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項之化合物，其中 R₈ 係為 H。
13. 如申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項之化合物，其中 R₄ 係為 H、鹵素或(C₁-C₆)烷基。

14. 如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之化合物，其中 R₄ 係為 H、鹵素或 (C₁-C₄) 烷基。

15. 如申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項之化合物，其中 R₄ 係為 H。

5 16. 如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物，其中 R₅ 係為 H、鹵素、CN、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、R'、NH-(C₆-C₁₀) 芳基或 (C₁-C₆) 伸烷基-R'。

10 17. 如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之化合物，其中 R₅ 係為 H、鹵素、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、R'、NH-(C₆-C₁₀) 芳基或 (C₁-C₆) 伸烷基-R'。

18. 如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物，其中 R₅ 係為 H、鹵素、(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。

15 19. 如申請專利範圍第 1 至 18 項中任一項之化合物，其中 R₅ 係為 H、鹵素、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₆-C₁₀) 芳基或 (C₅-C₁₀) 雜芳基。

20 20. 如申請專利範圍第 1 至 19 項中任一項之化合物，其中 R₅ 係為 H、鹵素、甲基、乙基、乙烯基、苯基、噻吩基或吡啶基。

21. 如申請專利範圍第 1 至 20 項中任一項之化合物，其中 R₅ 係為 H、鹵素、甲基、或乙基。

22. 如申請專利範圍第 1 至 21 項中任一項之化合物，其中 R₅ 係為 H。

23. 如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之化合物，其中 R₇ 係為 H、鹵素、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。

5 24. 如申請專利範圍第 1 至 23 項中任一項之化合物，其中 R₇ 係為 H、鹵素、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。

10 25. 如申請專利範圍第 1 至 24 項中任一項之化合物，其中 R₇ 係為 H、氟、氯、溴、甲基、丙基、乙基、甲氧基、苯基、腈、環丙基、噻吩基或乙烯基。

26. 如申請專利範圍第 1 至 25 項中任一項之化合物，其中 R₇ 係為 H、氟、氯、溴、甲基、丙基或甲氧基。

15 27. 如申請專利範圍第 1 至 26 項中任一項之化合物，其中 R₇ 係為 H。

28. 如申請專利範圍第 1 至 27 項中任一項之化合物，其中 m 係為 2、3 或 4。

29. 如申請專利範圍第 1 至 28 項中任一項之化合物，其中 m 係為 3。

20 30. 如申請專利範圍第 1 至 29 項中任一項之化合物，其中 R₂ 係為 H、鹵素或 (C₁-C₄)烷基。

31. 如申請專利範圍第 1 至 30 項中任一項之化合物，其中 R₂ 係為 H 或 (C₁-C₂)烷基。

32. 如申請專利範圍第 1 至 31 項中任一項之化合物，其

中 R₂ 係為 H、甲基或乙基。

33. 如申請專利範圍第 1 至 32 項中任一項之化合物，其中 n 係為 1、2 或 3。

34. 如申請專利範圍第 1 至 33 項中任一項之化合物，其中 n 係為 1 或 2。

35. 如申請專利範圍第 1 至 34 項中任一項之化合物，其中 n 係為 1。

36. 如申請專利範圍第 1 至 35 項中任一項之化合物，其中

R₆ 係為

H，

(C₁-C₆)烷基，

R'，

(C₁-C₄)伸烷基-(C₅-C₁₀)芳基，

(C₁-C₄)伸烷基-(C₃-C₈)環烷基，

(C₁-C₄)伸烷基-(C₅-C₁₀)雜環基，

(C₁-C₆)伸烷基-O-(C₁-C₆)烷基，

(C₁-C₄)伸烷基-C(O)-(C₅-C₁₀)雜環基，

(C₁-C₄)伸烷基-C(O)-(C₆-C₁₀)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，

$C(O)R'$,

$C(O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基 ,

$C(O)N[(C_1-C_6)$ 烷基]₂ 或

$C(O)(C_1-C_6)$ 伸烷基 -R' 。

5 37. 如申請專利範圍第 1 至 36 項中任一項之化合物，其中

R_6 係為

H ,

(C_1-C_6) 烷基 ,

10 (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 ,

15 (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 ,

20 $C(O)O-(C_1-C_6)$ 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 ,

$C(O)N[(C_1-C_6)\text{烷基}]_2$ ，

$C(O)(C_1-C_6)\text{伸烷基}-(C_3-C_8)\text{環烷基}$ ，

$C(O)(C_1-C_6)\text{伸烷基}-(C_5-C_{10})\text{雜環基}$ 或

$C(O)(C_1-C_6)\text{伸烷基}-(C_6-C_{10})\text{芳基}$ 。

5 38.如申請專利範圍第 1 至 37 項中任一項之化合物，其中

R_6 係為

H，

$(C_1-C_6)\text{烷基}$ ，

10 $(C_3-C_8)\text{環烷基}$ ，

$(C_5-C_{10})\text{雜環基}$ ，

$(C_5-C_{10})\text{芳基}$ ，

$(C_1-C_4)\text{伸烷基}-(C_3-C_8)\text{環烷基}$ ，

$(C_1-C_4)\text{伸烷基}-(C_5-C_{10})\text{雜環基}$ ，

15 $(C_1-C_4)\text{伸烷基}-(C_6-C_{10})\text{芳基}$ ，

$(C_1-C_6)\text{伸烷基}-O-(C_1-C_6)\text{烷基}$ ，

$(C_1-C_6)\text{伸烷基}-C(O)NH-(C_1-C_6)\text{烷基}$ ，

$(C_1-C_6)\text{伸烷基}-C(O)N[(C_1-C_6)\text{烷基}]_2$ ，

$C(O)O-(C_1-C_6)\text{烷基}$ ，

20 $C(O)(C_1-C_6)\text{烷基}$ ，

$C(O)(C_3-C_8)\text{環烷基}$ ，

$C(O)-(C_5-C_{10})\text{雜環基}$ ，

$C(O)NH-(C_1-C_6)\text{烷基}$ ，

$C(O)N[(C_1-C_6)\text{烷基}]_2$ ，

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。

39. 如申請專利範圍第 1 至 38 項中任一項之化合物，其
 中

R₆ 係為

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-C₄)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。

40. 如申請專利範圍第 1 至 39 項中任一項之化合物，其
 中

R₆ 係為

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)雜環基，其中雜環基係未經取代或經(C₁-C₄)烷基取代一或多次；

5 (C₁-C₄)伸烷基-(C₆-C₁₀)芳基，其中芳基係未經取代或經以下基團取代一或多次：鹵素、(C₁-C₄)烷基、O-(C₁-C₄)烷基，SO₂-(C₁-C₄)烷基或SO₂-N[(C₁-C₆)烷基]₂；

C(O)(C₁-C₆)烷基；

10 C(O)(C₃-C₆)環烷基；

C(O)-(C₅-C₆)雜環基，其中雜環基係未經取代；

C(O)(C₁-C₄)伸烷基-(C₅-C₁₀)雜環基，其中雜環基係未經取代；或

15 C(O)(C₁-C₄)伸烷基-(C₆-C₁₀)芳基，其中芳基係未經取代或經鹵素取代一或多次；

且其中

(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₆)烷基殘基係未經取代或經獨立選自以下之基團取代一至三次：鹵素、OH、NH₂、NH(CH₃)或N(CH₃)₂，

20 (C₁-C₄)伸烷基殘基係未經取代或經胺基或N(CH₃)₂取代一次且(C₃-C₈)環烷基殘基係未經取代或經NH₂取代一次。

41.如申請專利範圍第1至40項中任一項之化合物，其中R₆係為H、(C₁-C₆)烷基或(C₃-C₈)環烷基。

42.如申請專利範圍第 1 至 41 項中任一項之化合物，其中 R_6 係為 H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_8) 環烷基。

43.如申請專利範圍第 1 至 42 項中任一項之化合物，其中 R_6 係為 H。

5 44.如申請專利範圍第 1 至 43 項中任一項之化合物，其中 m 係為 3 且 L 係連接於哌啶環之 3-位置或 4-位置。

45.如申請專利範圍第 1 至 44 項中任一項之化合物，其中 m 係為 3 且 L 係連接於哌啶環之 4-位置。

10 46.如申請專利範圍第 1 至 45 項中任一項之化合物，其中 L 係為 O-亞甲基、O-伸乙基或 O。

47.如申請專利範圍第 1 至 46 項中任一項之化合物，其中 L 係為 O。

48.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R_1 係為 H、OH、 NH_2 ；

15 R_2 係為氫、鹵素或 (C_1-C_6) 烷基；

R_3 係為 H、鹵素、 (C_1-C_4) 伸烷基- R' 、O- R'' 或 NHR'' ；

R_4 係為 H、鹵素或 (C_1-C_6) 烷基；

20 R_5 係為 H、 (C_1-C_6) 烷基、鹵素、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 係為 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 $-C(O)NH_2$ 、 (C_1-C_6) 伸烷基 $-C(O)NH-R'$ 、
 (C_1-C_6) 伸烷基 $-C(O)N[(C_1-C_4)烷基]_2$ 、 (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 係為 H、鹵素、CN、 (C_1-C_6) 烷基， $O-(C_1-C_6)$
烷基、 (C_2-C_6) 烯基或 R' ；

R_8 係為 H、鹵素或 (C_1-C_6) 烷基；

m 係為 2、3 或 4

n 係為 1、2 或 3，且

L 係為 O、O-亞甲基或 O-伸乙基。

49. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R_1 係為 H 或 OH；

R_2 係為 H 或 (C_1-C_4) 烷基；

R_3 係為 H、鹵素或 NHR'' ，其中 R'' 係如前文所定義；

R_4 係為 H、鹵素或 (C_1-C_4) 烷基；

R_5 係為 H、 (C_1-C_6) 烷基、鹵素、 (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 係為 H、 (C_3-C_8) 環烷基、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_3)

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、
 5 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 係為 H、鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基、O(C₁-C₆)
 烷基、(C₂-C₆)烯基或 R'；

R₈ 係為 H、鹵素或(C₁-C₆)烷基；

10 m 係為 2、3 或 4

n 係為 1、2 或 3；且

L 係為 O。

50. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R₁ 係為 H 或 OH；

15 R₂ 係為 H、(C₁-C₄)烷基；

R₃ 係為 H、NH-(C₅-C₆)雜芳基或 NH-苯基；

R₄ 係為 H、鹵素或(C₁-C₄)烷基；

R₅ 係為 H、(C₁-C₄)烷基、鹵素、(C₂-C₄)烯基、
 (C₆-C₁₀)芳基、(C₁-C₂)烷基-(C₆-C₁₀)芳基或
 20 (C₅-C₆)雜芳基；

R₆ 係為 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 係為 H、鹵素、CN、(C₁-C₄)烷基、O(C₁-C₄)
烷基、(C₂-C₄)烯基、苯基、環丙基、(C₅-C₆)
雜芳基；

5 R₈ 係為 H、鹵素或(C₁-C₄)烷基；

m 係為 3；

n 係為 1；且

L 係為 O。

10 51. 一種至少一種如申請專利範圍第 1 至 50 項中任一項
之式(I)化合物及/或其醫藥上可接受之鹽的用途，其
係用以製造藥劑。

52. 一種至少一種如申請專利範圍第 1 至 50 項中任一項
之式(I)化合物及/或其醫藥上可接受之鹽的用途，其
係用以製造供治療及/或預防以下疾病之藥劑：高血
15 壓、肺動脈高血壓、眼部高血壓、視網膜病變、青
光眼、週邊循環病症、周邊動脈阻塞性疾病(PAOD)、
冠心病、心絞痛、心臟肥大、心衰竭、局部缺血疾
病、局部缺血性器官衰竭(終端器官損傷)、纖維性
肺、纖維性肝、肝衰竭、腎病變、腎衰竭、纖維性
20 腎、腎小球硬化、器官肥大、氣喘、慢性阻塞性肺
疾(COPD)，成人呼吸窘迫症候群、血栓病症、中風、
腦血管痙攣、腦部局部缺血、疼痛、神經元變性、
脊髓損傷、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、早
產、勃起功能障礙、內分泌功能障礙、小動脈硬化、

攝護腺肥大、糖尿病及糖尿病之併發症、代謝症候群、血管再狹窄、動脈硬化、發炎、自體免疫疾病、AIDS、骨骼病變、消化道之細菌感染、敗血症或癌症發展及加劇。

- 5 53. 一種藥劑，其包含有效量之至少一種如申請專利範圍第項 1 至 50 項中任一項之化合物及/或其藥理上可接受之鹽、生理上可容受之賦形劑及載劑及適當之其他添加劑及/或其他活性成份。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

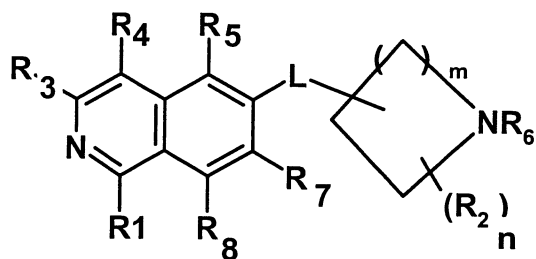
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

5

10

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



15

(I)