

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：P6134P34

A61K 31/541 (2006.01)

※ 申請日期：P6. P. 1 P

※IPC 分類：C07D 401/62 (2006.01)

C07D 217/12 (2006.01)

C07D 417/02 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C07D 409/02 (2006.01)

RHO激酶抑制劑

A61K 31/4725 (2006.01)

RHO KINASE INHIBITORS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

代表人：(中文/英文)

漢茲 哈蒙

HAMMANN, HEINZ

麥可 康特

KOMPTER, MICHAEL

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國萊茵區英格翰市賓格街173號

BINGER STRASSE 173 D-55216 INGELHEIM AM RHEIN, GERMANY

國籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

三、發明人：(共 11 人)

姓 名：(中文/英文)

- ✓ 1. 托德 波桑納克
BOSANAC, TODD
2. 約翰 大衛 吉恩
GINN, JOHN DAVID
3. 尤金 理察 海齊
HICKEY, EUGENE RICHARD
4. 湯瑪斯 馬汀 克瑞恩
KIRRANE, THOMAS MARTIN
5. 衛民 劉
LIU, WEIMIN
6. 安東尼 S. 普卡波衛茲
PROKOPOWICZ, ANTHONY S.
7. 成功 石
SHIH, CHENG-KON
8. 羅傑 約翰 史諾
SNOW, ROGER JOHN
9. 麥可 羅伯特 杜納
TURNER, MICHAEL ROBERT
10. 法蘭克 吳
WU, FRANK
11. 艾利克 理查 楊
YOUNG, ERICK RICHARD

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.
3. 美國 U.S.A.
4. 美國 U.S.A.
5. 美國 U.S.A.

- | | |
|-------|--------|
| 6. 美國 | U.S.A. |
| 7. 美國 | U.S.A. |
| 8. 美國 | U.S.A. |
| 9. 美國 | U.S.A. |
| 10.美國 | U.S.A. |
| 11.美國 | U.S.A. |

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年09月20日；60/826,284

2. 美國；2006年11月06日；60/864,484

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 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】

本發明係關於經取代之2H-異喹啉-1-酮及3H-喹啉-4-酮衍生物，其適用作RHO激酶抑制劑且因此適用於治療經由RHO激酶之活性介導或維持之多種疾病及病症，包括心血管疾病、癌症、神經疾病、腎病、支氣管哮喘、勃起功能障礙及青光眼。本發明亦係關於包含該等化合物之醫藥組合物；使用該等化合物治療各種疾病及病症之方法；製備該等化合物之方法；及適用於該等方法之中間物。

【先前技術】

RHO-激酶(ROCK)為絲胺酸-蘇胺酸蛋白質激酶家族之成員。ROCK存在兩種同功異型物ROCK1及ROCK2(T. Ishizaki等人，EMBO J., 1996, 15, 1885-1893)。業已鑑別出ROCK為在多細胞信號傳導途徑中起關鍵作用之小GTP結合蛋白(G蛋白)RhoA的效應分子。ROCK及RhoA在整個組織中普遍表現。RhoA/ROCK信號傳導途徑牽涉於多種細胞功能中，諸如驅動機體形成、細胞黏著、細胞遷移及細胞質分裂(K. Riento及A. J. Ridley, Nat Rev Mol Cell Biol, 2003, 4, 446-56)。其亦直接參與調控平滑肌收縮(A.P. Somlyo, Nature, 1997, 389, 908-911)。RhoA受體活化後，RhoA活化且轉而其又活化ROCK。經活化之ROCK使肌凝蛋白輕鏈磷酸酶之肌凝蛋白結合亞單位磷酸化，此抑制磷酸酶之活性且引起收縮。血管平滑肌之收縮使血壓升高，導致高血壓。

文獻中存在相當多 RhoA/ROCK 信號傳導途徑在由若干種血管作用因子(例如血管緊張素II、尾加壓素II、內皮素-1、血清素、去甲腎上腺素及血小板衍生生長因子(PDGF))啟始之信號轉導中起重要作用之證據。該等因子中之多種因子牽涉於心血管疾病之發病機理中。

文獻中一些使用已知 ROCK 抑制劑法舒地爾(fasudil)(T. Asano 等人, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1987, 24, 1033-1040)或 Y-27632(M. Uehata 等人, Nature, 1997, 389, 990-994)之其他研究進一步說明 ROCK 與心血管疾病之間的關聯。舉例而言, 業已證明在自發性高血壓大鼠中 ROCK 表現及活性增強, 說明與該等動物之高血壓之發展有關。在三種高血壓大鼠模型(包括自發性高血壓大鼠、腎高血壓大鼠及脫氧皮質酮乙酸鹽高血壓大鼠模型)中, ROCK 抑制劑 Y-27632(M. Uehata 等人, Nature, 同上)經展示可顯著降低血壓, 而對對照大鼠之血壓僅具有少許影響, 此強化了 ROCK 與高血壓症之間的關聯。

其他研究說明 ROCK 與動脈粥樣硬化之間的關聯。舉例而言, 在豬股動脈中進行球囊損傷之後, 顯性陰性形式之 ROCK 之基因轉移使新生血管內膜形成受到抑制。ROCK 抑制劑 Y-27632 亦在類似模型中抑制大鼠之新生血管內膜形成。在 IL-1 β -誘發之冠狀動脈狹窄之豬模型中, 用 ROCK 抑制劑法舒地爾長期治療經展示可逐漸減少冠狀動脈狹窄且促進冠狀動脈縮窄性重塑作用之退行。

其他研究提出 ROCK 抑制劑適用於治療其他心血管疾

病。舉例而言，在大鼠中風模型中，法舒地爾經展示可減小梗塞尺寸與神經缺陷。在Dahl鹽敏感性大鼠之充血性心臟衰竭模型中，ROCK抑制劑Y-27632經展示可改善心室肥厚及功能。

其他動物或臨床研究表明，ROCK與其他疾病有關，其包括冠狀動脈痙攣、腦血管痙攣、缺血/再灌注損傷、肺動脈高壓、心絞痛、腎病及勃起功能障礙。

上述研究證明ROCK與心血管疾病之間存在關聯，該等心血管疾病包括高血壓、動脈粥樣硬化、再狹窄、中風、心臟衰竭、冠狀動脈痙攣、腦血管痙攣、缺血/再灌注損傷、肺動脈高血壓及心絞痛以及腎病及勃起功能障礙。鑒於ROCK對平滑肌得到證明之作用，ROCK抑制劑亦可適用於治療其他疾病，包括平滑肌高反應性，包括哮喘及青光眼。此外，已指出RHO-激酶為治療其他各種疾病的藥物標靶，該等疾病包括氣管炎症及高反應性、癌症以及神經病症，諸如脊髓損傷、阿茲海默氏病(Alzheimer disease)、多發性硬化症、中風及神經痛。

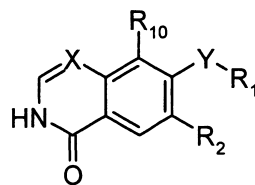
對於治療心血管疾病的新穎藥物仍存在未滿足的醫療需求。2003年公布的一項研究估計，在1999年-2000年度，美國成年人口中幾乎29%患有高血壓(I. Hajjar等人，JAMA, 2003, 290, 199-206)。此外，在此期間所研究之高血壓個體中，69%在量測其血壓時，其高血壓已無法控制。此數字在患有糖尿病的高血壓患者中更糟，其中所研究之彼等患者中，75%無法將其血壓控制在目標水準。另

一更新研究展示類似結果，在所研究之高血壓患者中，血壓可控制在目標水準的不到三分之一(V. Andros, Am. J. Manag. Care, 2005, 11, S215-S219)。因此，儘管多種藥物可供治療高血壓，包括利尿劑、 β 阻斷劑、血管緊張素轉化酶抑制劑、血管緊張素阻斷劑及鈣離子通道阻斷劑，但高血壓仍未得到良好控制或很多患者對現有藥物具有抗性。若治療不充分，則高血壓會導致其他心血管疾病及器官失能，包括冠狀動脈疾病、中風、心肌梗塞、心臟衰竭、腎衰竭及外周動脈疾病。

儘管存在很多正在研究中之ROCK抑制劑之報導(參見例如E. Hu及D. Lee, Expert Opin. Ther. Targets, 2005, 9, 715-736)，但迄今為止，法舒地爾為唯一市售的ROCK抑制劑。在日本，法舒地爾之靜脈內調配物已獲准用於治療腦血管痙攣。對於用於治療心血管疾病、癌症、神經病、腎病、支氣管哮喘、勃起功能障礙及青光眼包括ROCK抑制劑之新穎治療劑仍存在需求。

【發明內容】

在一普通態樣中，本發明係針對下式(I)之化合物：



(I)

其中 R₁、R₂、X及Y係如本文中所定義；以及其互變異構體，及其鹽。已發現，式(I)化合物具有有價值的藥理學

性質，尤其對RHO激酶之抑制活性。

在另一態樣中，本發明係針對抑制個體中RHO激酶活性之方法，其包含將上述化合物投與該個體。

在另一態樣中，本發明係針對治療與RHO激酶活化相關之疾病或病症的方法，其包含將上述化合物投與個體。

在另一態樣中，本發明係針對治療心血管疾病或病狀的方法，其包含將上述化合物投與個體。該等可治療之疾病之實例包括例如高血壓、動脈粥樣硬化、中風、心臟衰竭、再狹窄、心肌梗塞、器官失能、腎衰竭、冠狀動脈疾病、外周動脈疾病、冠狀動脈痙攣、腦血管痙攣、缺血/再灌注損傷、肺動脈高壓、心絞痛、勃起功能障礙及腎病。

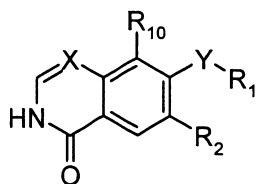
在另一態樣中，本發明係針對治療包括哮喘及青光眼之涉及平滑肌高反應性之疾病的方法，其包含將上述化合物投與個體。

在另一態樣中，本發明係針對治療與病理生理學條件下RHO激酶相關之疾病(包括氣管炎症及高反應性、癌症以及各種神經疾病)的方法，其包含將如上所述之本發明化合物投與需要該治療之個體。

在其他態樣中，本發明係針對包含上述化合物之醫藥組合物、製備上述化合物之方法以及該等方法中所用之中間物。

【實施方式】

在一實施例中，提供式(I)化合物：



(I)

其中：

R_1 係選自：

C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{3-8} 環烷基 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、胺基 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、芳基、芳基 C_{1-6} 烷基、雜芳基、雜芳基 C_{1-6} 烷基、雜環基、 $-C_{1-3}$ 烷基O芳基、 $-C(H)_{0-1}(C_{1-6} \text{ 烷基})_{1-2}$ 芳基、 $-CH(OH)$ 芳基、 $-C(OH)(CH_3)$ 芳基、 $-CH[OC(O)C_{1-6} \text{ 烷基}]$ 芳基、 $-CH_2OCH_2$ 芳基、 $-CH_2OC(O)C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-(CH_2)_{1-3}S(O)_{0-2}$ 芳基、 $-(CH_2)_{1-2}S(O)_{0-2}C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-(CH_2)_{1-3}CO_2C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-(CH_2)_{1-3}NHC_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-(CH_2)_{1-3}NHC_{1-6} \text{ 烷基}$ C_{3-8} 環烷基、 $-(CH_2)_{1-2}CN$ 及 $-CH(R_3)N(R_4)(R_5)$ ；

其中：

R_3 係選自：

H、芳基、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_{1-3}$ 芳基及 $-(CH_2)_{1-3}$ 雜芳基；

R_4 係選自：

H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-6} 烷基、芳基、芳基 $(CH_2)_{1-3}$ 、雜芳基 $(CH_2)_{1-3}$ 、 C_{1-3} 烷基O $(CH_2)_{1-3}$ 、四氫吡喃-4-基甲基及 $(C_{1-3} \text{ 烷基})_2N(CH_2)_{2-4}$ ；

且 R_5 係選自：

H及 C_{1-6} 烷基；

或 R_4 及 R_5 與其所連接之氮原子一起可形成雜環基；

其中各芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、環烷基、環烷基及雜環基視情況經 1-3 個選自以下各基團之基團取代：

鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、側氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C_{0-3}$ 烷基 CO_2H 、 C_{1-6} 烷基 CO_2- 、 C_{1-6} 烷基磺醯基 C_{0-3} 烷基-、 $-SO_2C_{1-6}$ 烷基 NR_6R_7 、 $-C_{0-3}$ 烷基 $SO_2NR_6R_7$ 、 $-C_{0-3}C(O)NR_6R_7$ 、芳基、雜芳基、雜芳基 C_{1-3} 烷基、雜環基、雜環基 SO_2- 、芳基 C_{1-3} 烷基、芳氧基、芳硫基及 $C_{0-3}NR_6R_7$ ；

其中各芳基及雜芳基視情況經 1-3 個選自以下各基團之基團取代：

鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-SO_2Me$ 及視情況經一或兩個 C_{1-6} 烷基或 $C(O)C_{1-6}$ 烷基取代之胺基；

R_2 係選自 H 、鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 及 C_{1-6} 烷基；

R_6 及 R_7 係獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基及 $-C_{1-6}$ 烷基 NH_2 ；或 R_6 及 R_7 與其所連接之氮一起可形成哌嗪、哌啶或吡咯啶環；

R_8 及 R_9 係獨立地選自 H 及甲基；

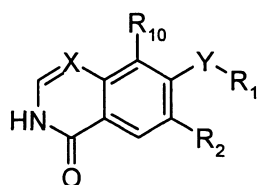
R_{10} 係選自 H 、 Cl 及 F ；

X 係選自 C 及 N ；且

Y 係選自 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 及 $-NHC(O)O-$ ；

或其互變異構體或其鹽，較佳為其醫藥學上可接受之鹽。較佳地，若 R_1 為 C_{1-6} 烷基且 Y 為 $-NHC(O)-$ ，則 R_1 不為甲基。

在一實施例中，提供式(I)化合物：



(I)

其中：

R_1 係選自：

C_{3-8} 環烷基、 C_{3-8} 環烷基 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、胺基 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、芳基、芳基 C_{1-6} 烷基、雜芳基、雜芳基 C_{1-6} 烷基、雜環基、 $-C_{1-3}$ 烷基 O 芳基、 $-C(H)_{0-1}(C_{1-6} \text{ 烷基})_{1-2}$ 芳基、 $-CH(OH)$ 芳基、 $-C(OH)(CH_3)$ 芳基、 $-CH[OC(O)C_{1-6} \text{ 烷基}]$ 芳基、 $-CH_2OCH_2$ 芳基、 $-CH_2OC(O)C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-(CH_2)_{1-3}S(O)_{0-2}$ 芳基、 $-(CH_2)_{1-2}S(O)_{0-2}C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-(CH_2)_{1-3}CO_2C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-(CH_2)_{1-3}NHC_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-(CH_2)_{1-3}NH C_{1-6} \text{ 烷基}$ C_{3-8} 環烷基、 $-(CH_2)_{1-2}CN$ 及 $-CH(R_3)N(R_4)(R_5)$ ；

其中：

R_3 係選自：

H、芳基、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_{1-3}$ 芳基及 $-(CH_2)_{1-3}$ 雜芳基；

R_4 係選自：

H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-6} 烷基、芳

基、芳基 $(\text{CH}_2)_{1-3}$ 、雜芳基 $(\text{CH}_2)_{1-3}$ 、 C_{1-3} 烷基 $\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}$ 、四氫吡喃-4-基甲基及 $(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2\text{N}(\text{CH}_2)_{2-4}$ ；

且 R_5 係選自：

H 及 C_{1-6} 烷基；

或 R_4 及 R_5 與其所連接之氮原子一起可形成雜環基；

其中各芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、環烷基、環烷基及雜環基視情況經1-3個選自以下各基團之基團取代：

鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、側氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{C}_{0-3}$ 烷基 CO_2H 、 C_{1-6} 烷基 CO_2- 、 C_{1-6} 烷基磺基 C_{0-3} 烷基-、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基 NR_6R_7 、 $-\text{C}_{0-3}$ 烷基 $\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、芳基、雜芳基、雜芳基 C_{1-3} 烷基、雜環基、雜環基 SO_2- 、芳基 C_{1-3} 烷基、芳氧基、芳硫基及 $\text{C}_{0-3}\text{NR}_6\text{R}_7$ ；

其中各芳基及雜芳基視情況經1-3個選自以下各基團之基團取代：

鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 及視情況經一或兩個 C_{1-6} 烷基或 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基取代之胺基；

R_2 係選自 H 、鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 及 C_{1-6} 烷基；

R_6 及 R_7 係獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基及 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 NH_2 ；或 R_6 及 R_7 與其所連接之氮一起可形成吡嗪、吡啶或吡咯啉環；

R_8 及 R_9 係獨立地選自H及甲基；

R_{10} 係選自H、Cl及F；

X係選自C及N；且

Y係選自-NHC(O)-、-NHC(O)NH-及-NHC(O)O-；

或其互變異構體或其鹽，較佳為其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，提供如上所述之式(I)化合物，其中：

R_1 係選自：

C_{3-8} 環烷基、 C_{3-8} 環烷基 C_{1-6} 烷基、苯基、苄基、苯基乙基、噻吩基、吡啶基、異噁唑基、吡唑基、噻吩基甲基、哌啶基、哌嗪基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、-CH₂O苯基、-CH(C_{1-3} 烷基)苯基、-CH(OH)苯基、-C(OH)(CH₃)苯基、-CH[OC(O)CH₃]苯基、-CH₂OCH₂苯基、-CH₂OC(O) C_{1-6} 烷基、-(CH₂)₁₋₃S(O)₀₋₂苯基、-(CH₂)₁₋₂S(O)₀₋₂ C_{1-6} 烷基、-(CH₂)₁₋₃CO₂ C_{1-6} 烷基、-(CH₂)₁₋₃NHC₁₋₆烷基、-(CH₂)₁₋₃NHC₁₋₆烷基 C_{3-8} 環烷基、-(CH₂)₁₋₃CN及-CH(R_3)N(R_4)(R_5)；

其中：

R_3 係選自：

H、苯基、 C_{1-6} 烷基、苄基、苯基乙基及吡啶基甲基；

R_4 係選自：

H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-6} 烷基、苯基、苄基、噻吩基乙基、 C_{1-3} 烷基O(CH₂)₁₋₃、四氫哌喃-4-基甲基及(C_{1-3})₂N(CH₂)₂₋₄-；

且 R_5 係選自：

H 及 C_{1-6} 烷基；

或 R_4 及 R_5 與其所連接之氮原子一起可形成哌啶、哌嗪或硫代嗎啉基；

其中各環烷基、環烷基烷基、苯基、苄基、苯基乙基、噻吩基、吡啶基、異噁唑基、吡唑基、噻吩基甲基、哌啶、哌嗪基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫哌喃基及硫代嗎啉基視情況經 1-3 個選自以下各基團之基團取代：

鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 C_{1-6} 烷基 CO_2- 、 C_{1-6} 烷基磺醯基、苯基、嘧啶基、吡啶基、嗎啉基、苄基、苯氧基及苯硫基及視情況經一或兩個 C_{1-6} 烷基或 $C(O)C_{1-6}$ 烷基取代之胺基；

其中各苯基、苄基、嘧啶基及吡啶基視情況經 1-3 個選自以下各基團之基團取代：

鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-SO_2Me$ 及視情況經一或兩個 C_{1-6} 烷基或 $C(O)C_{1-6}$ 烷基取代之胺基；

R_2 係選自 H、Br、Cl、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 及甲基；

R_8 及 R_9 係獨立地選自 H 及甲基；

R_{10} 係選自 H、Cl 及 F；

X 係選自 C 及 N；且

Y 係選自 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 及 $-NHC(O)O-$ ；

或其互變異構體或其鹽，較佳為其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，提供如上所述之式(I)化合物，其中：

R_1 係選自：

環戊基、環己基、苯基、苄基、苯基乙基、噻吩基甲基、哌啶基、吡咯啶基、 $-\text{CH}_2\text{S}$ 苯基及 $-\text{CH}(\text{R}_3)\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ ；

其中：

R_3 係選自：

H、苯基、 C_{1-6} 烷基、苄基及苯基乙基；

R_4 係選自：

H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基甲基、苄基、噻吩基乙基及四氫哌喃-4-基甲基；

且 R_5 係選自：

H及甲基；

或 R_4 及 R_5 與其所連接之氮原子一起可形成哌啶基；

其中各環戊基、環己基、苯基、苄基、苯基乙基、噻吩基甲基、哌啶基及吡咯啶基視情況經1-3個選自以下各基團之基團取代：

鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、苯基及視情況經一或兩個 C_{1-6} 烷基或 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基取代之胺基；

其中各苯基視情況經1-3個選自以下各基團之基團取代：

鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 及視情況經一或兩個 C_{1-6} 烷基或 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基取代之胺基；

R_2 係選自 H、Br 及 Cl；

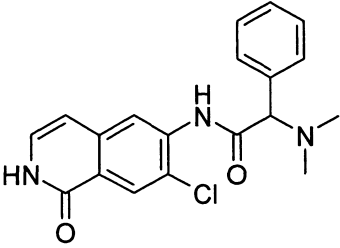
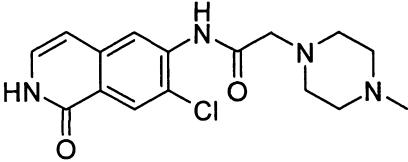
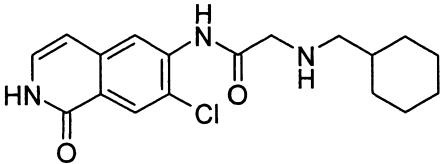
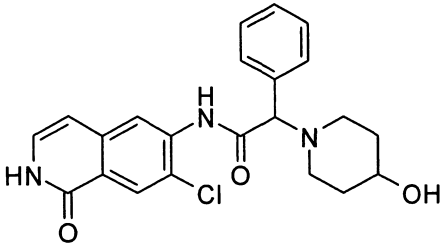
R_{10} 為 H；

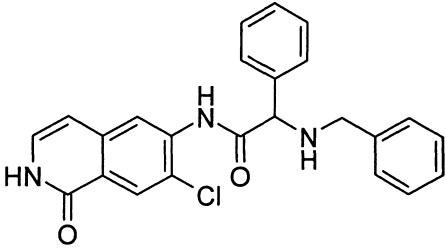
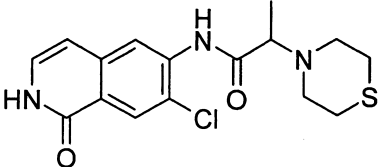
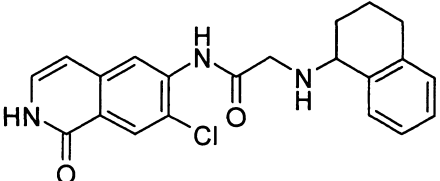
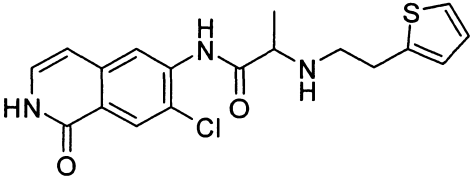
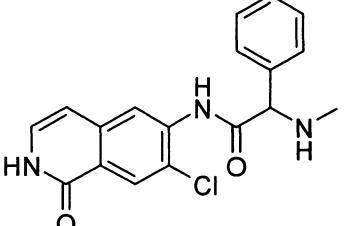
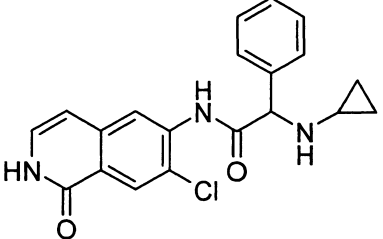
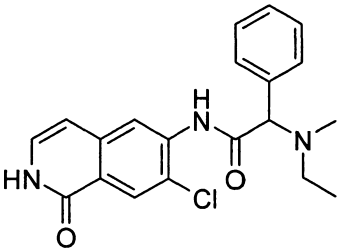
X 係選自 C 及 N；且

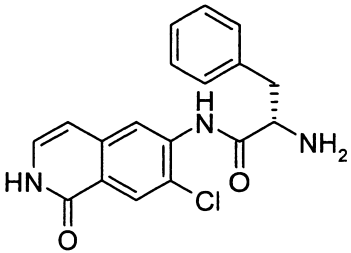
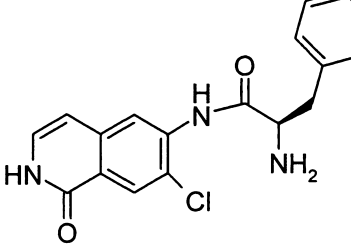
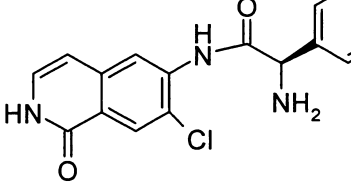
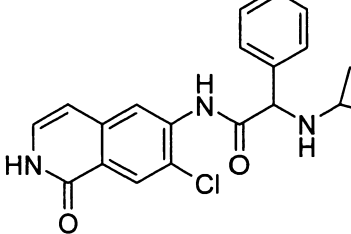
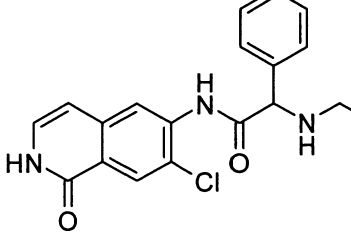
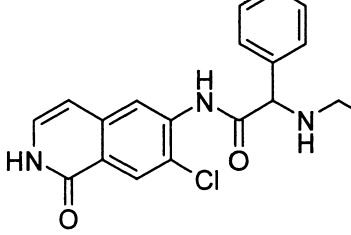
Y 為 -NHC(O)-；

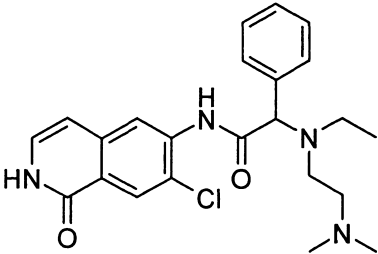
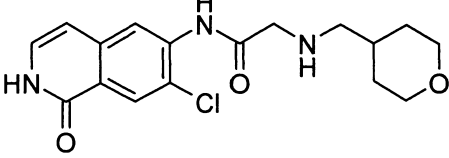
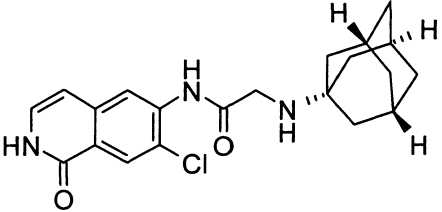
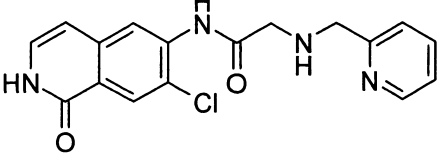
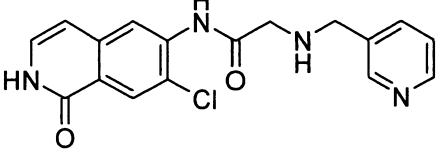
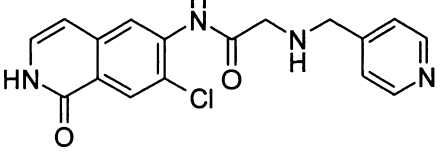
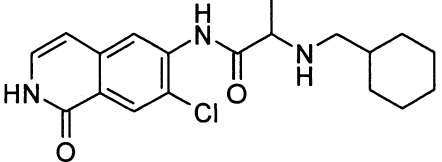
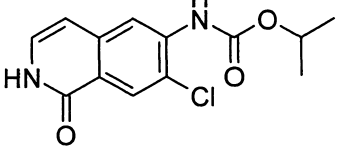
或其互變異構體或其鹽，較佳為其醫藥學上可接受之鹽。

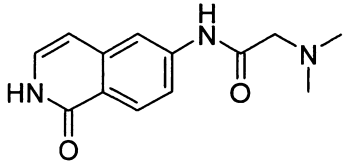
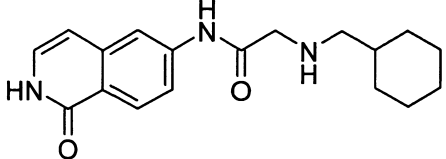
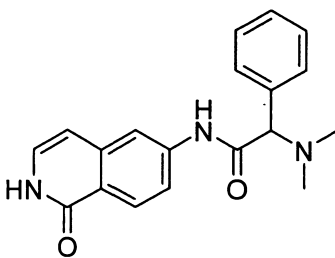
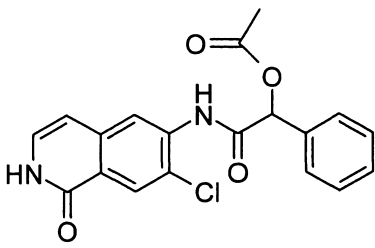
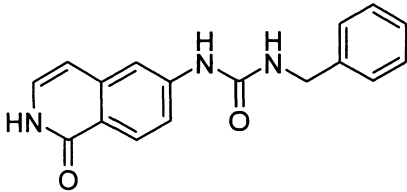
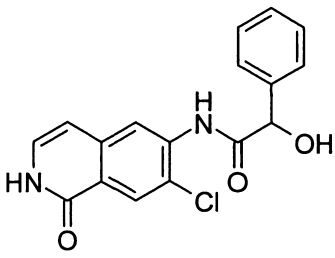
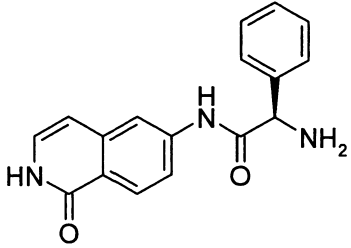
在本發明之另一實施例中，提供選自以下群組之式(I)化合物或其互變異構體或其鹽，較佳為其醫藥學上可接受之鹽：

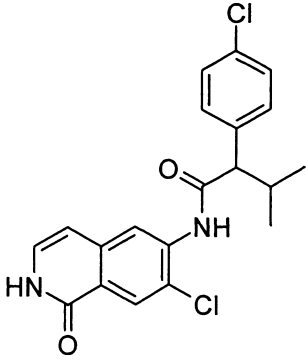
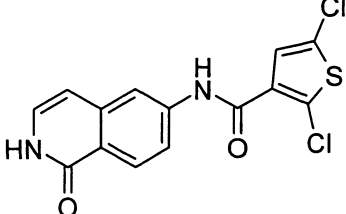
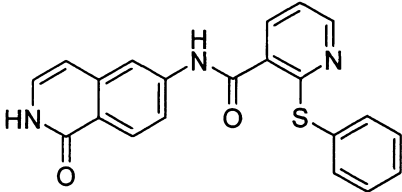
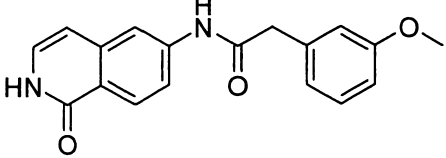
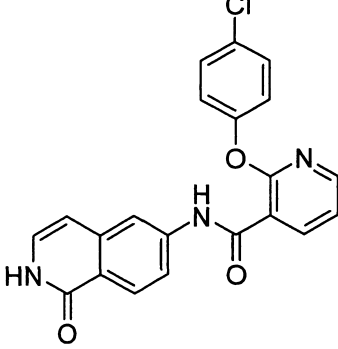
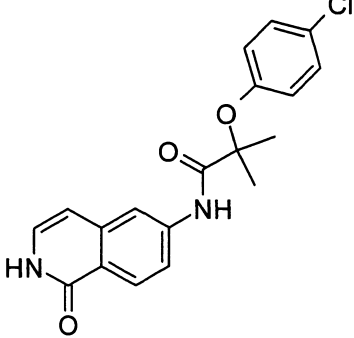
結構	名稱
	N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-二甲基胺基-2-苯基-乙醯胺
	N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙醯胺
	N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(環己基甲基-胺基)-乙醯胺
	N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(4-羥基-哌啶-1-基)-2-苯基-乙醯胺

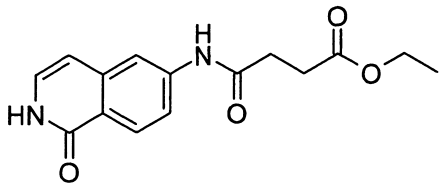
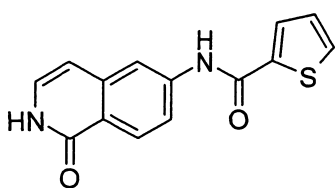
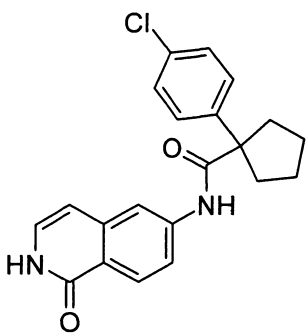
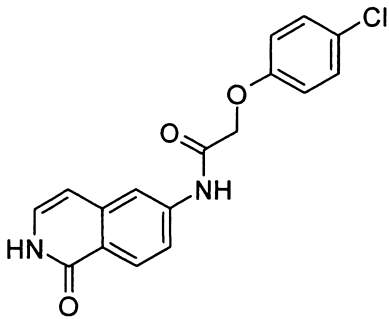
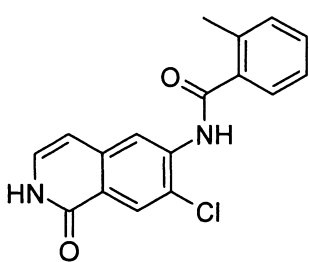
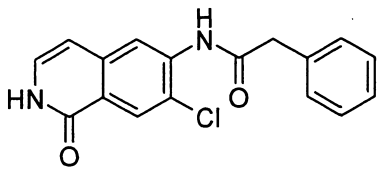
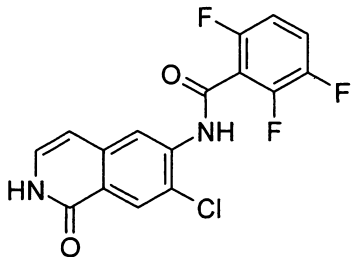
	2-苄基胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-乙醯胺
	N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-硫代嗎啉-4-基-丙醯胺
	N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺基)-乙醯胺
	N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(2-噻吩-2-基-乙基胺基)-丙醯胺
	N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲基胺基-2-苯基-乙醯胺
	N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-環丙基胺基-2-苯基-乙醯胺
	N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(乙基-甲基-胺基)-2-苯基-乙醯胺

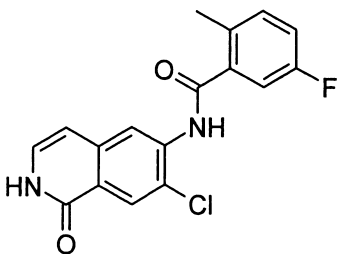
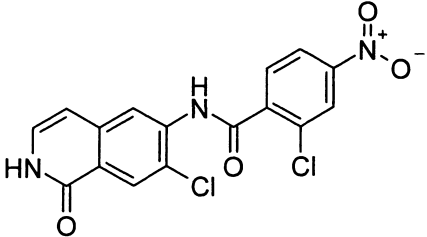
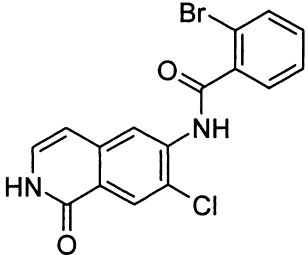
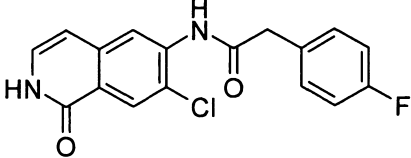
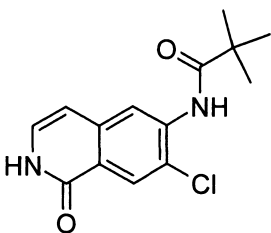
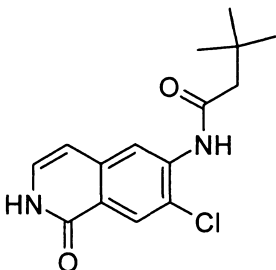
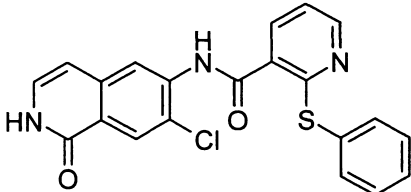
	(S)-2-氨基-N-(7-氯-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-3-苯基-丙酰胺
	(R)-2-氨基-N-(7-氯-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-3-苯基-丙酰胺
	(R)-2-氨基-N-(7-氯-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-2-苯基-乙酰胺
	N-(7-氯-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-2-环丁基氨基-2-苯基-乙酰胺
	N-(7-氯-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-2-(环丙基甲基-氨基)-2-苯基-乙酰胺
	N-(7-氯-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-2-(3-乙氧基-丙基氨基)-2-苯基-乙酰胺

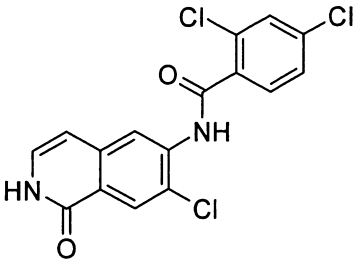
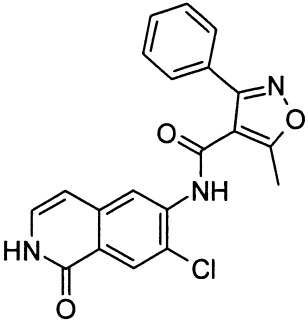
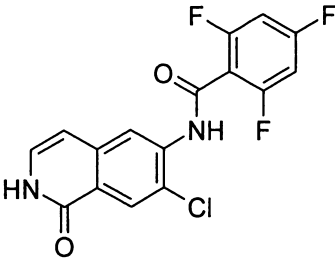
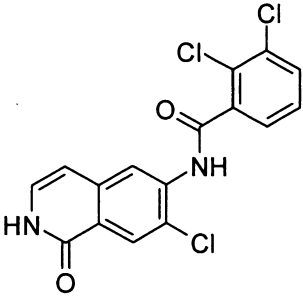
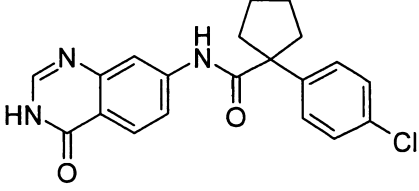
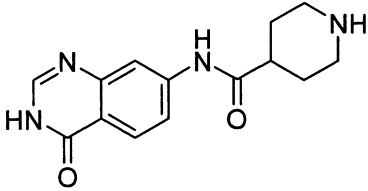
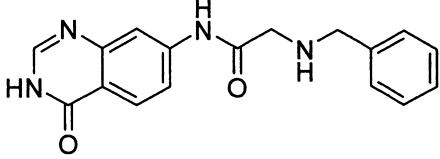
	N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-[(2-二甲基氨基-乙基)-乙基-胺基]-2-苯基-乙醯胺
	N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-[(四氫-哌喃-4-基甲基)-胺基]-乙醯胺
	2-(金剛烷-1-基胺基)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺
	N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-[(吡啶-2-基甲基)-胺基]-乙醯胺
	N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-[(吡啶-3-基甲基)-胺基]-乙醯胺
	N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-[(吡啶-4-基甲基)-胺基]-乙醯胺
	N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(環己基甲基-胺基)-丙醯胺
	(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-胺基甲酸異丙酯

	2-二甲基胺基-N-(1-側氧基-1,2-二 氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺
	2-(環己基甲基-胺基)-N-(1-側氧基- 1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺
	2-二甲基胺基-N-(1-側氧基-1,2-二 氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-乙醯胺
	乙酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹 啉-6-基胺甲醯基)-苯基-甲酯
	1-苄基-3-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹 啉-6-基)-脲
	N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹 啉-6-基)-2-羥基-2-苯基-乙醯胺
	(R)-2-胺基-N-(1-側氧基-1,2-二氫- 異喹啉-6-基)-2-苯基-乙醯胺

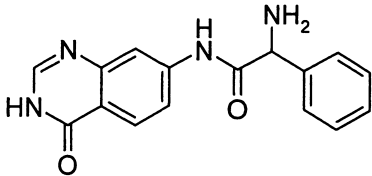
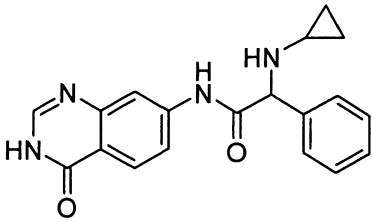
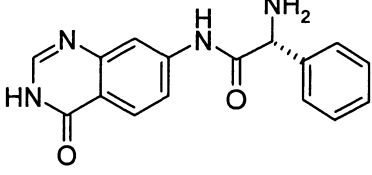
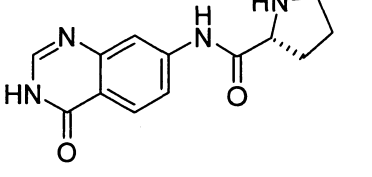
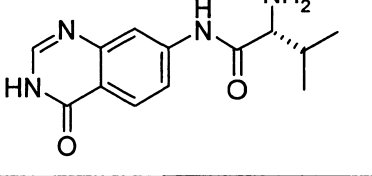
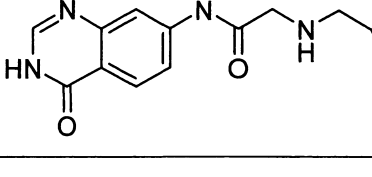
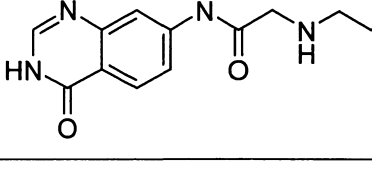
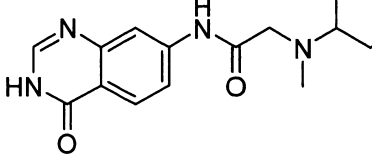
	<p><i>N</i>-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(4-氯-苯基)-3-甲基-丁醯胺</p>
	<p>2,5-二氯-噻吩-3-甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺</p>
	<p><i>N</i>-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基硫基-菸鹼醯胺</p>
	<p>2-(3-甲氧基-苯基)-<i>N</i>-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺</p>
	<p>2-(4-氯-苯氧基)-<i>N</i>-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-菸鹼醯胺</p>
	<p>2-(4-氯-苯氧基)-2-甲基-<i>N</i>-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-丙醯胺</p>

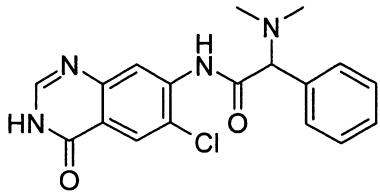
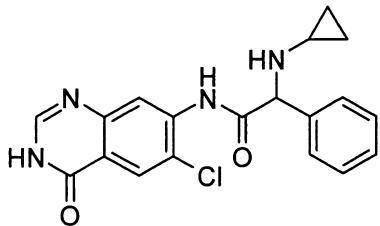
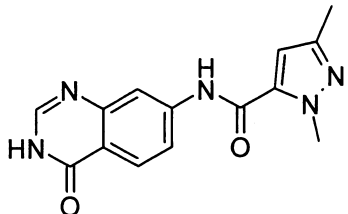
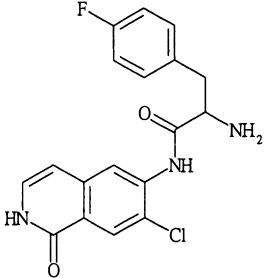
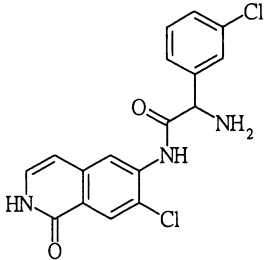
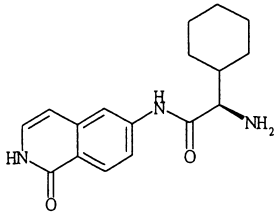
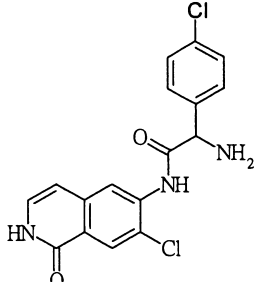
	<p><i>N</i>-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-琥珀醯胺酸乙酯</p>
	<p>噻吩-2-甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺</p>
	<p>1-(4-氯-苯基)-環戊烷甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺</p>
	<p>2-(4-氯-苯氧基)-<i>N</i>-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺</p>
	<p><i>N</i>-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲基-苯甲醯胺</p>
	<p><i>N</i>-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-乙醯胺</p>
	<p><i>N</i>-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2,3,6-三氟-苯甲醯胺</p>

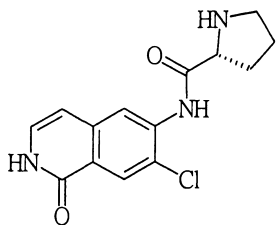
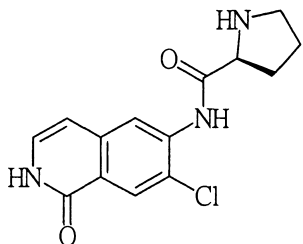
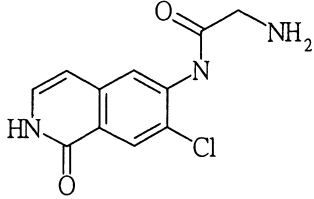
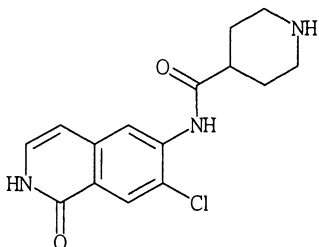
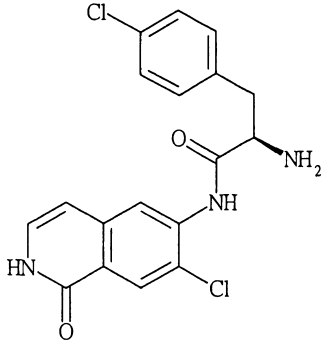
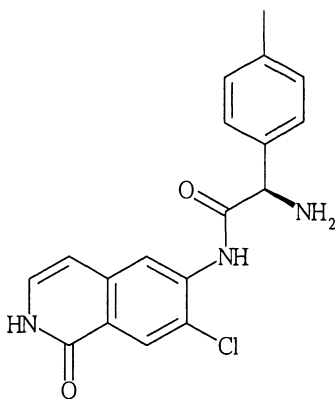
	<p><i>N</i>-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-5-氟-2-甲基-苯甲醯胺</p>
	<p>2-氯-<i>N</i>-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-4-硝基-苯甲醯胺</p>
	<p>2-溴-<i>N</i>-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-苯甲醯胺</p>
	<p><i>N</i>-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(4-氟-苯基)-乙醯胺</p>
	<p><i>N</i>-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2,2-二甲基-丙醯胺</p>
	<p><i>N</i>-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3,3-二甲基-丁醯胺</p>
	<p><i>N</i>-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基硫基-菸鹼醯胺</p>

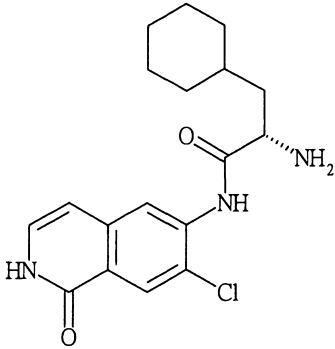
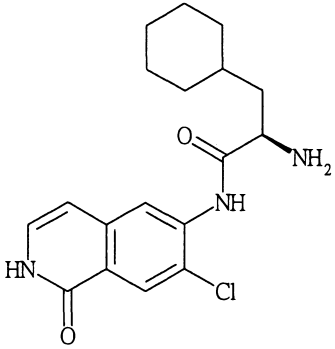
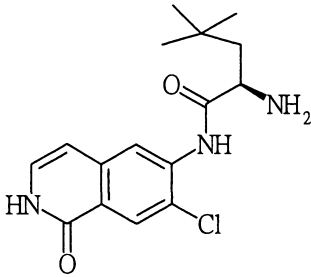
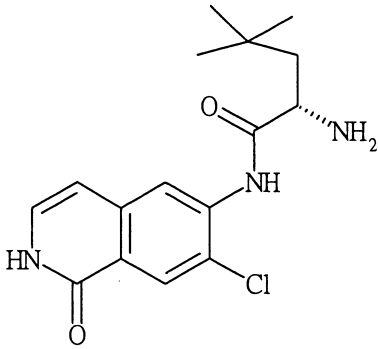
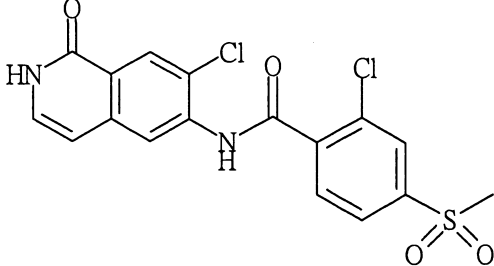
	2,4-二氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-苯甲醯胺
	5-甲基-3-苯基-異噁唑-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2,4,6-三氟-苯甲醯胺
	2,3-二氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-苯甲醯胺
	1-(4-氯-苯基)-環戊烷甲酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-醯胺
	哌啶-4-甲酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-醯胺
	2-苄基胺基-N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-乙醯胺

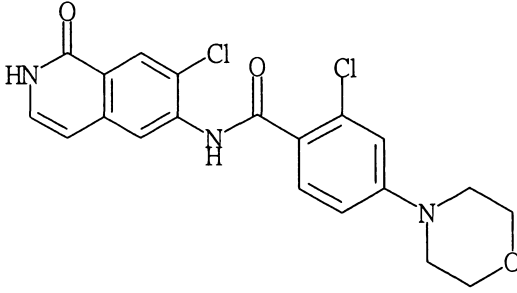
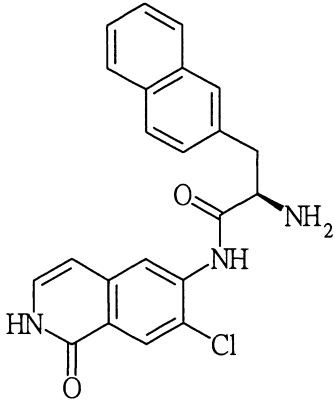
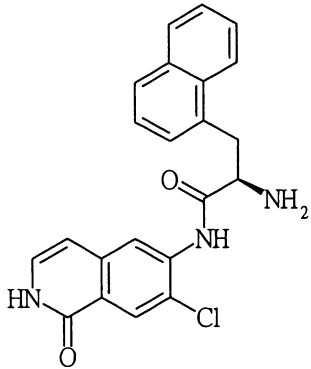
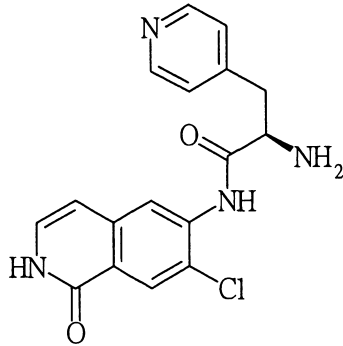
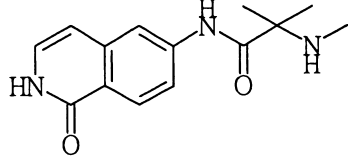
	1-苄基-哌啶-4-甲酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-醯胺
	哌啶-3-甲酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-醯胺
	吡咯啶-2-甲酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-醯胺
	2-胺基-4-甲基-戊酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-醯胺
	(<i>R</i>)-2-胺基- <i>N</i> -(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-3-苯基-丙醯胺
	(<i>S</i>)-2-胺基- <i>N</i> -(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-3-苯基-丙醯胺
	2-(環己基甲基-胺基)- <i>N</i> -(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-乙醯胺
	2-甲基胺基- <i>N</i> -(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-2-苯基-乙醯胺

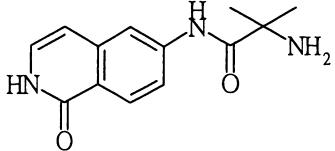
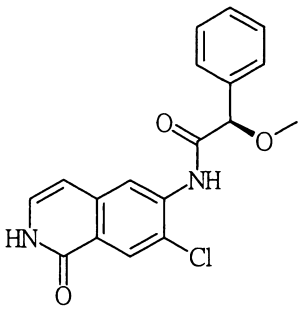
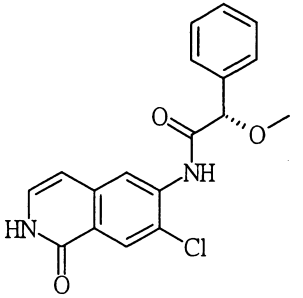
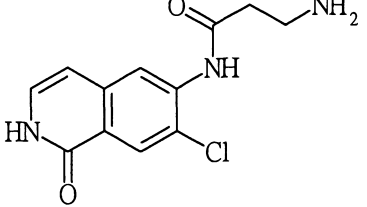
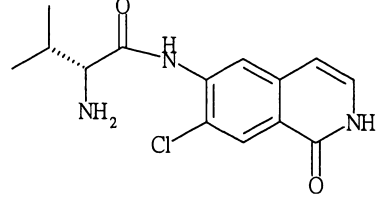
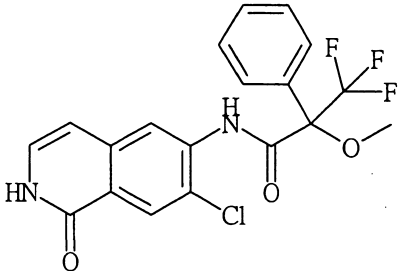
	2-氨基- <i>N</i> -(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-2-苯基-乙醯胺
	2-環丙基胺基- <i>N</i> -(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-2-苯基-乙醯胺
	(<i>R</i>)-2-氨基- <i>N</i> -(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-2-苯基-乙醯胺
	(<i>R</i>)-吡咯啉-2-甲酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-醯胺
	(<i>R</i>)-2-氨基-3-甲基- <i>N</i> -(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-丁醯胺
	2-(環丙基甲基-胺基)- <i>N</i> -(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-乙醯胺
	<i>N</i> -(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-2-(2-噻吩-2-基-乙基胺基)-乙醯胺
	2-(環己基-甲基-胺基)- <i>N</i> -(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-乙醯胺

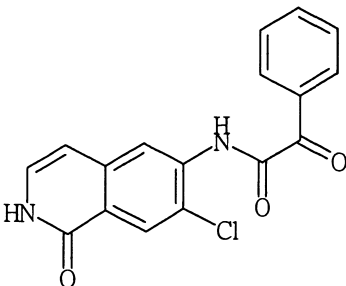
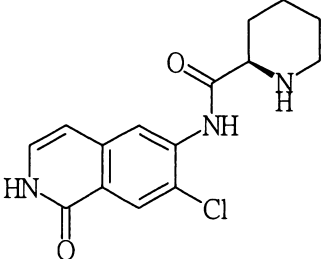
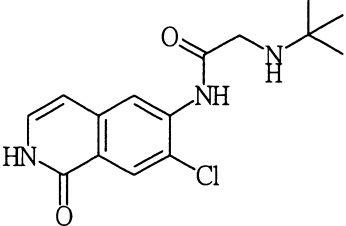
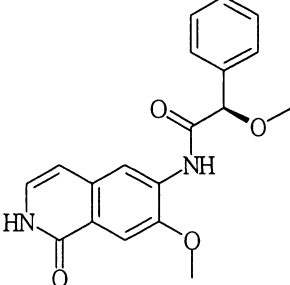
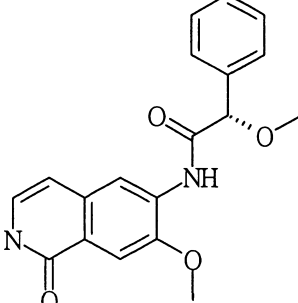
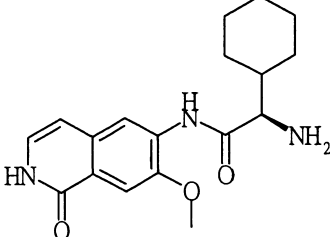
	N-(6-氯-4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-2-二甲基胺基-2-苯基-乙醯胺
	N-(6-氯-4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-2-環丙基胺基-2-苯基-乙醯胺
	2,5-二甲基-2 <i>H</i> -吡唑-3-甲酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-醯胺
	2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-(4-氟-苯基)-丙醯胺
	2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(3-氯-苯基)-乙醯胺
	(R)-2-胺基-2-環己基-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺
	(R)-2-胺基-2-(4-氯-苯基)-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺

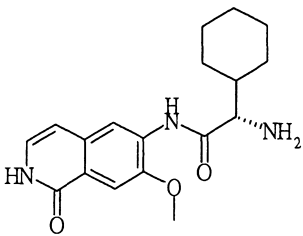
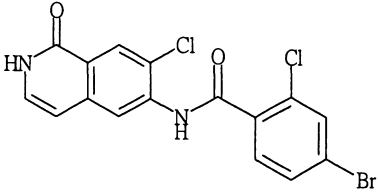
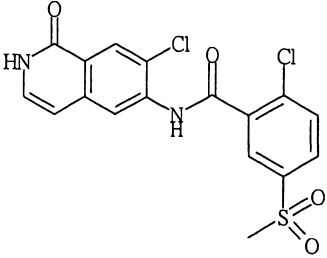
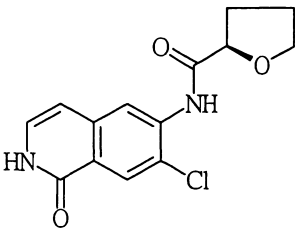
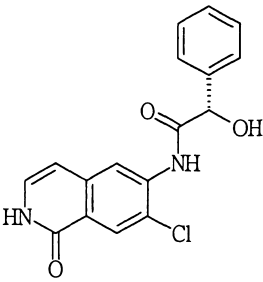
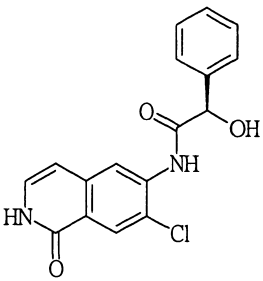
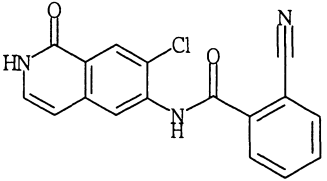
	(R)-吡咯啉-2-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	(S)-吡咯啉-2-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺
	哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-(4-氯-苯基)-丙醯胺
	(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-對甲苯基-乙醯胺

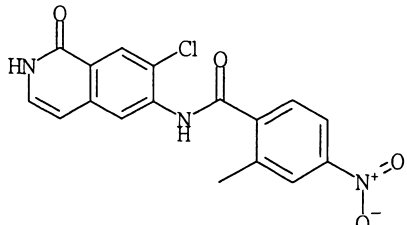
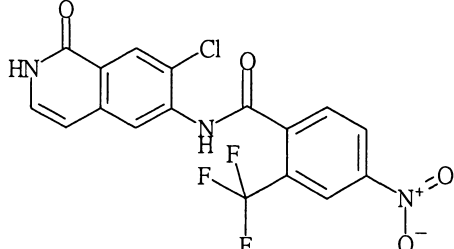
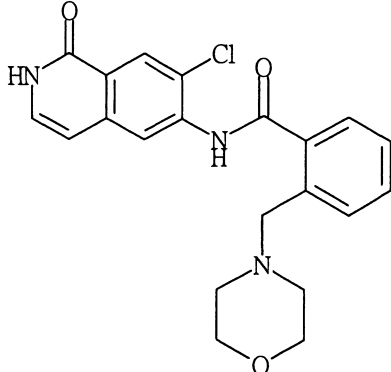
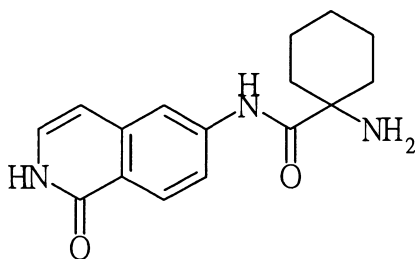
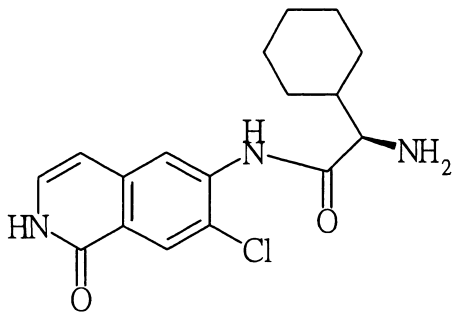
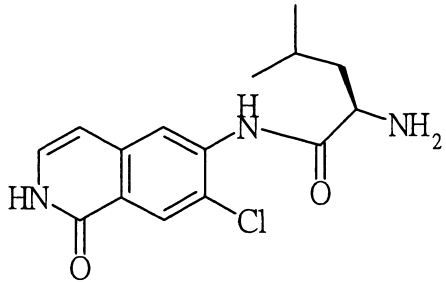
	<p>(S)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-環己基-丙醯胺</p>
	<p>(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-環己基-丙醯胺</p>
	<p>(R)-2-胺基-4,4-二甲基-戊酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺</p>
	<p>(S)-2-胺基-4,4-二甲基-戊酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺</p>
	<p>2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-4-甲磺醯基-苯甲醯胺</p>

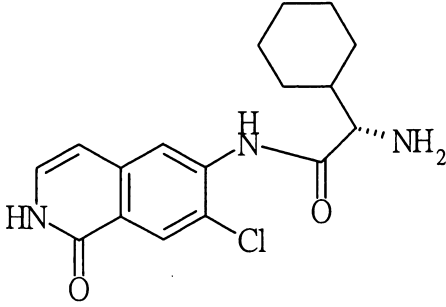
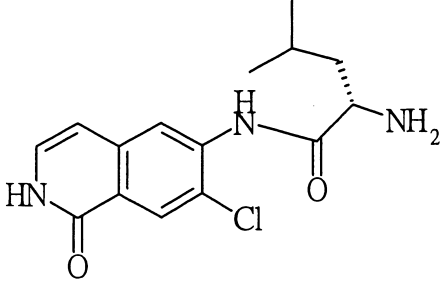
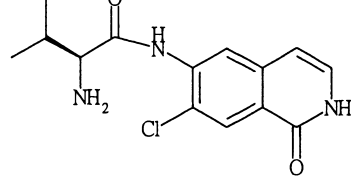
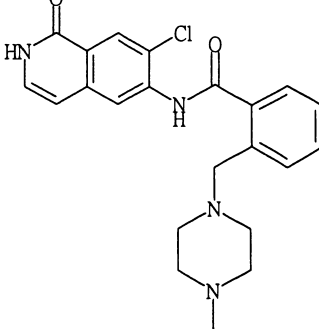
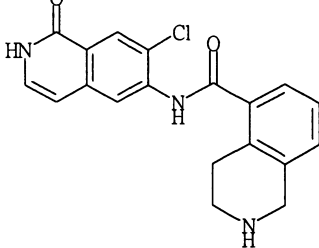
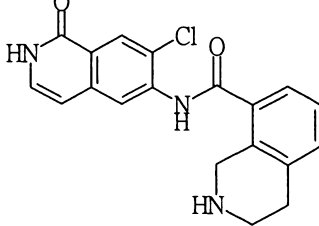
	<p>2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-4-嗎啉-4-基-苯甲醯胺</p>
	<p>(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-萘-2-基-丙醯胺</p>
	<p>(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-萘-1-基-丙醯胺</p>
	<p>(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-吡啶-4-基-丙醯胺</p>
	<p>2-甲基-2-甲基胺基-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-丙醯胺</p>

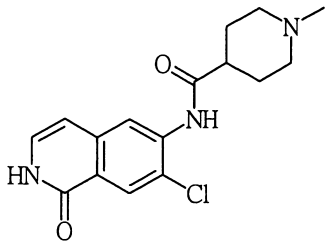
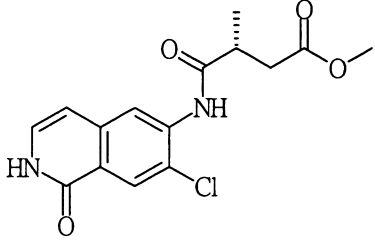
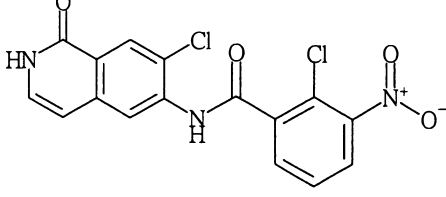
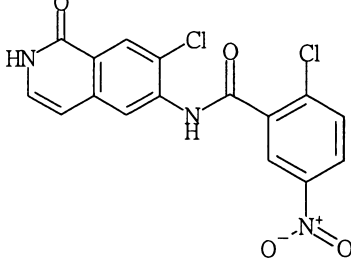
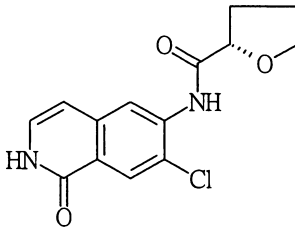
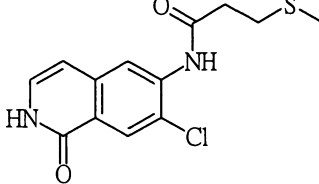
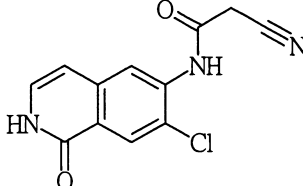
	2-氨基-2-甲基-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-丙醯胺
	(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲氧基-2-苯基-乙醯胺
	(S)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲氧基-2-苯基-乙醯胺
	3-氨基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-丙醯胺
	(R)-2-氨基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-甲基-丁醯胺
	N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-苯基-丙醯胺

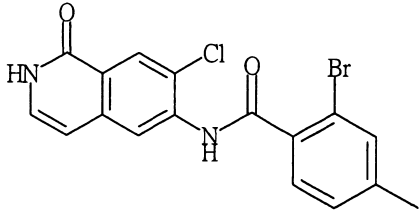
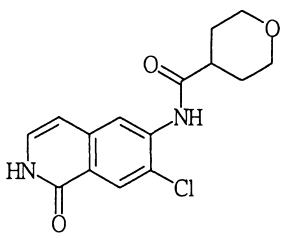
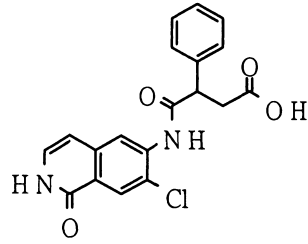
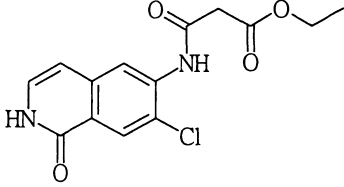
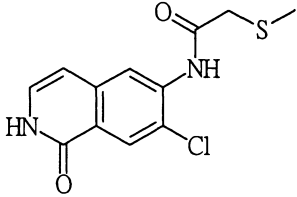
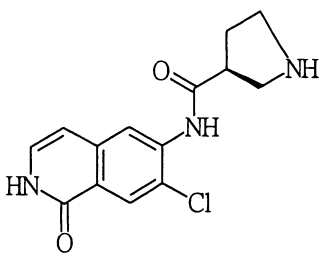
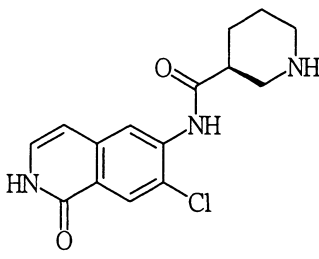
	<p>N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-側氧基-2-苯基-乙醯胺</p>
	<p>(R)-哌啶-2-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺</p>
	<p>2-第三丁基胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺</p>
	<p>(R)-2-甲氧基-N-(7-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-乙醯胺</p>
	<p>(S)-2-甲氧基-N-(7-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-乙醯胺</p>
	<p>(R)-2-胺基-2-環己基-N-(7-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺</p>

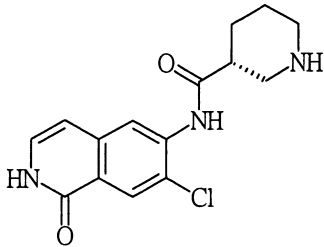
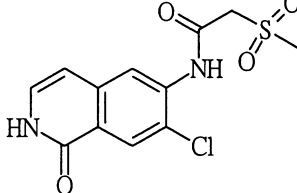
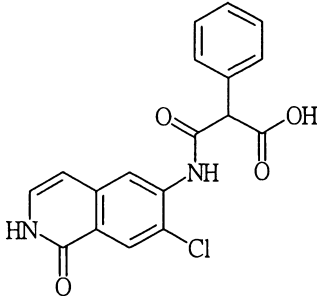
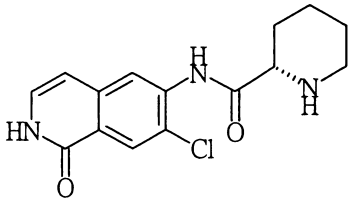
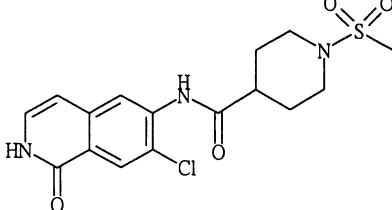
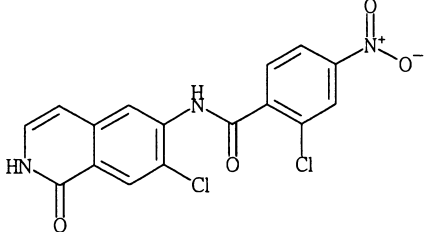
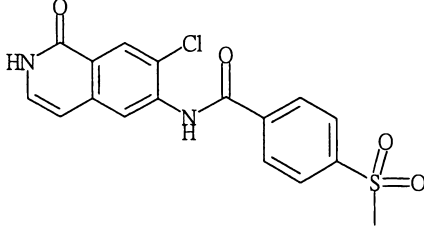
	(S)-2-胺基-2-環己基-N-(7-甲氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺
	4-溴-2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-苯甲醯胺
	2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-5-甲磺醯基-苯甲醯胺
	(R)-四氫-呋喃-2-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	(S)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-羥基-2-苯基-乙醯胺
	(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-羥基-2-苯基-乙醯胺
	N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-氰基-苯甲醯胺

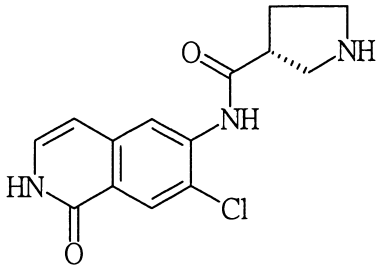
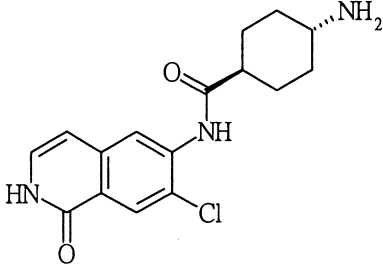
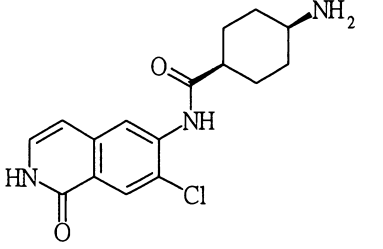
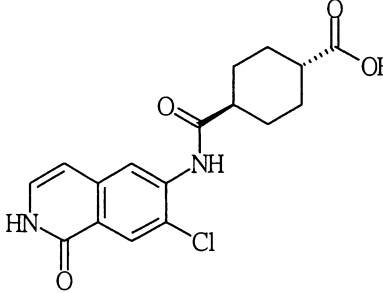
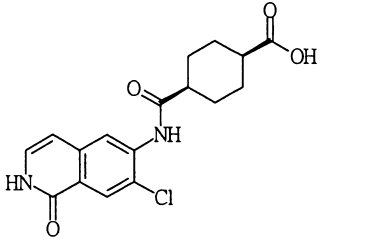
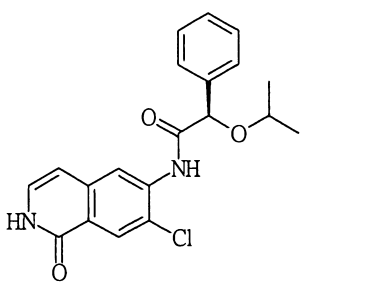
	N-(7-氯-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-2-甲基-4-硝基-苯甲酰胺
	N-(7-氯-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-4-硝基-2-三氟甲基-苯甲酰胺
	N-(7-氯-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-2-吗啉-4-基甲基-苯甲酰胺
	1-氨基-环己烷甲酸(1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-酰胺
	(R)-2-氨基-N-(7-氯-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-2-环己基-乙酰胺
	(R)-2-氨基-4-甲基-戊酸(7-氯-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-酰胺

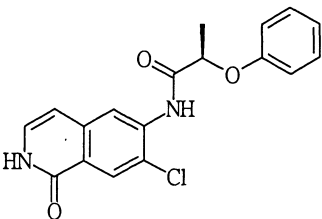
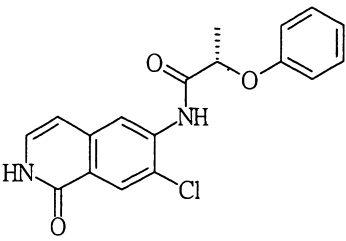
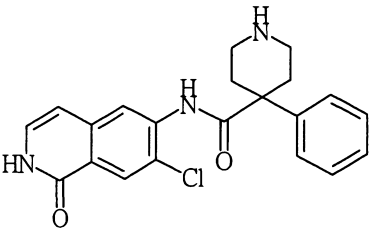
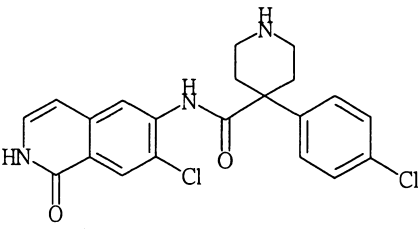
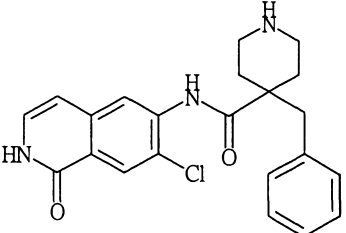
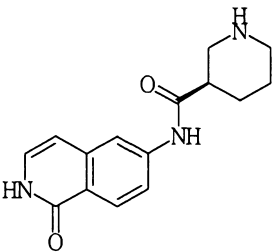
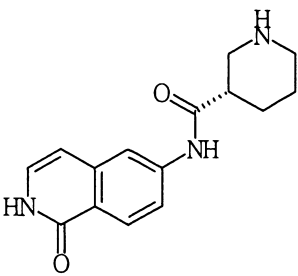
	<p>(S)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-環己基-乙醯胺</p>
	<p>(S)-2-胺基-4-甲基-戊酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺</p>
	<p>(S)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-甲基-丁醯胺</p>
	<p>N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯甲醯胺</p>
	<p>1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺</p>
	<p>1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺</p>

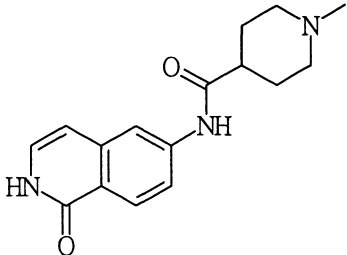
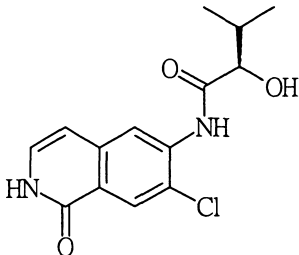
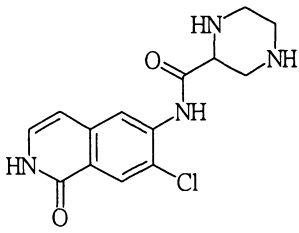
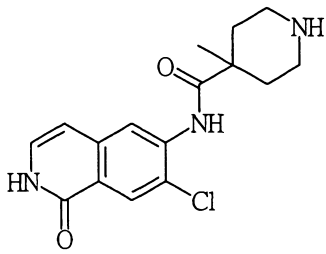
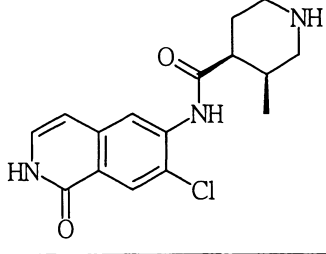
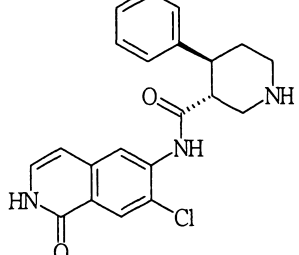
	1-甲基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-甲基-琥珀醯胺酸甲酯
	2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-硝基-苯甲醯胺
	2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-5-硝基-苯甲醯胺
	(S)-四氫-呋喃-2-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-甲基硫基-丙醯胺
	N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-氰基-乙醯胺

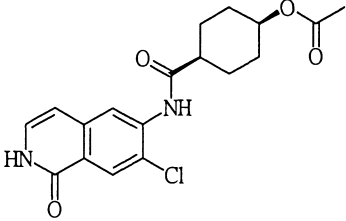
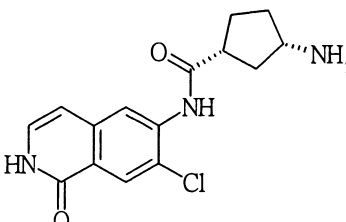
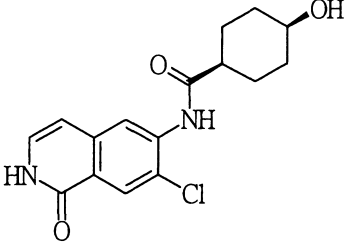
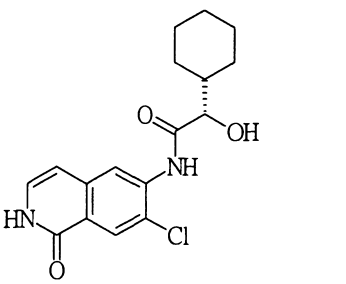
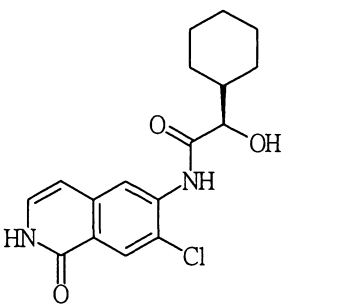
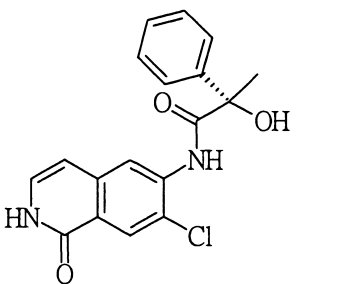
	2-溴-N-(7-氯-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-4-甲基-苯甲酰胺
	四氢-嘧啶-4-甲酸(7-氯-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-酰胺
	N-(7-氯-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-3-苯基-琥珀酰胺酸
	N-(7-氯-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-丙酰胺酸乙酯
	N-(7-氯-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-2-甲基硫基-乙酰胺
	(S)-吡咯啉-3-甲酸(7-氯-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-酰胺
	(S)-哌啶-3-甲酸(7-氯-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-酰胺

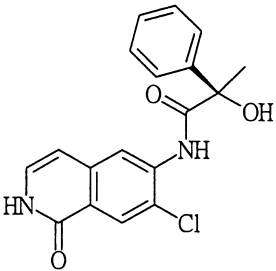
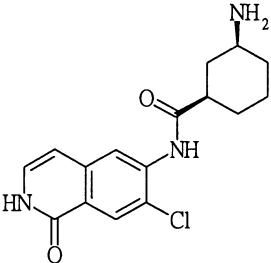
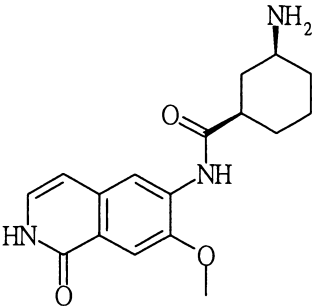
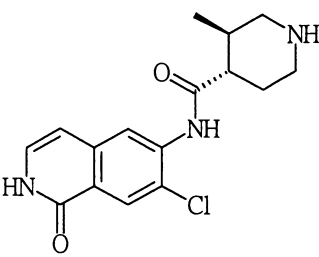
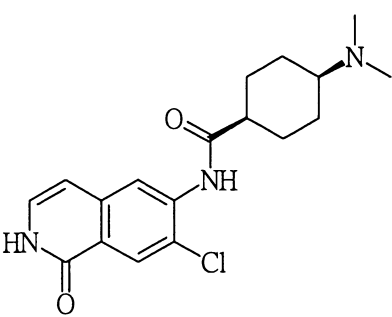
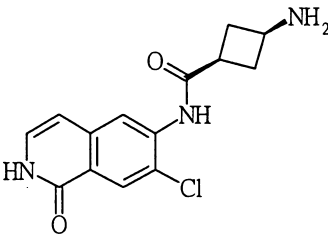
	(R)-哌啶-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲磺醯基-乙醯胺
	N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-丙醯胺酸
	(S)-哌啶-2-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	1-甲磺醯基-4-甲基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-4-硝基-苯甲醯胺
	N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-4-甲磺醯基-苯甲醯胺

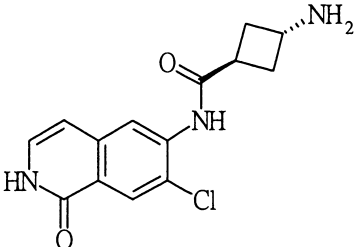
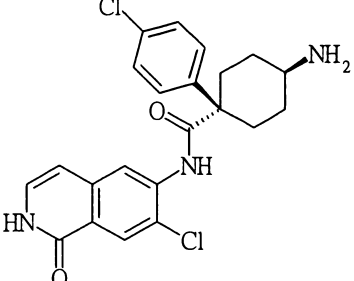
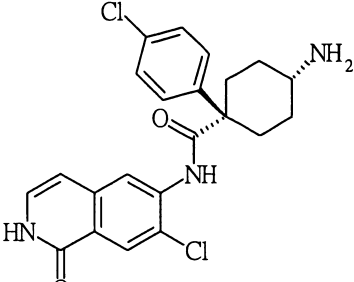
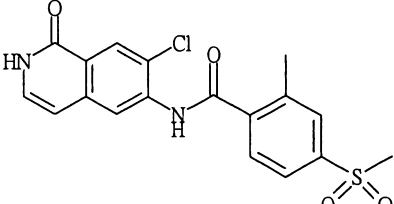
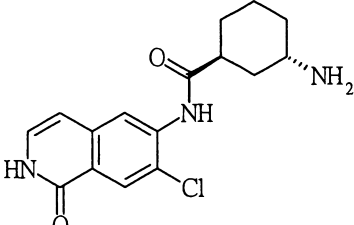
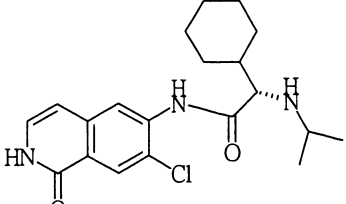
	<p>(R)-吡咯啉-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺</p>
	<p>4-胺基-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺</p>
	<p>4-胺基-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺</p>
	<p>4-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基胺甲醯基)-環己烷甲酸</p>
	<p>4-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基胺甲醯基)-環己烷甲酸</p>
	<p>(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-異丙氧基-2-苯基-乙醯胺</p>

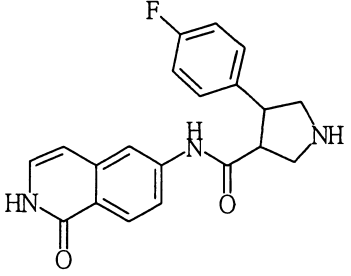
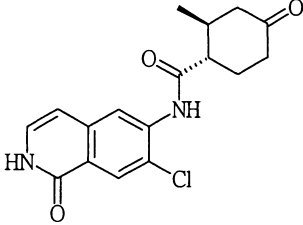
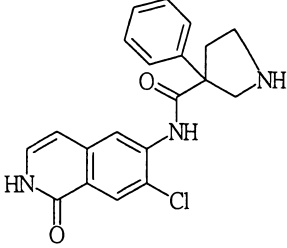
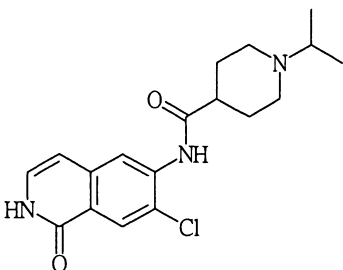
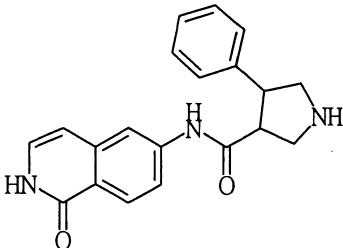
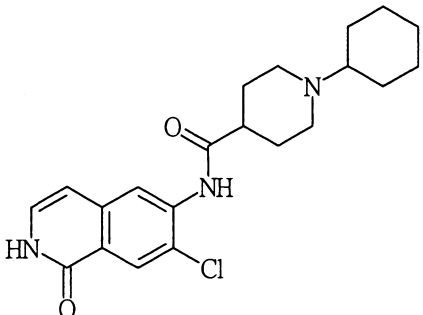
	(R)-N-(7-氯-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-2-苯氧基-丙酰胺
	(S)-N-(7-氯-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-2-苯氧基-丙酰胺
	4-苯基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-酰胺
	4-(4-氯-苯基)-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-酰胺
	4-苄基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-酰胺
	(R)-哌啶-3-甲酸(1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-酰胺
	(S)-哌啶-3-甲酸(1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-酰胺

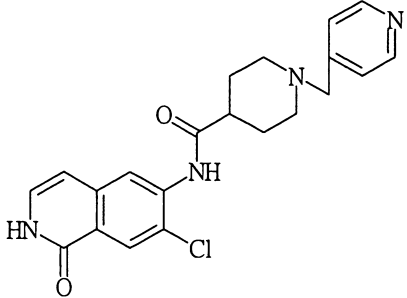
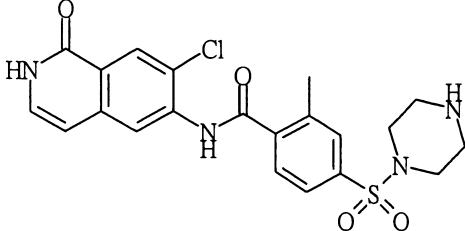
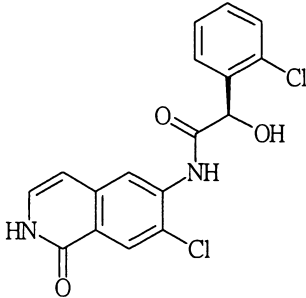
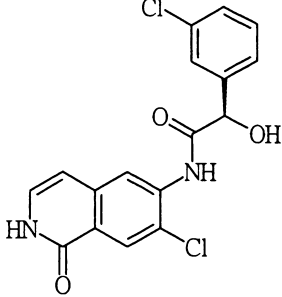
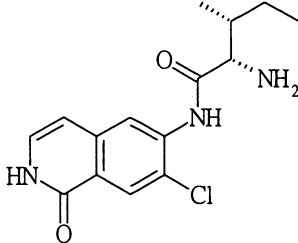
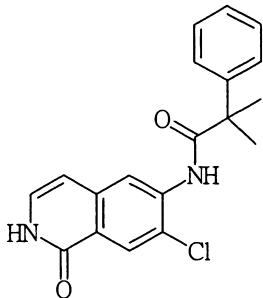
	1-甲基-哌啶-4-甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-羥基-3-甲基-丁醯胺
	哌嗪-2-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	4-甲基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	(3S,4S)-3-甲基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	(反)-4-苯基-哌啶-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺

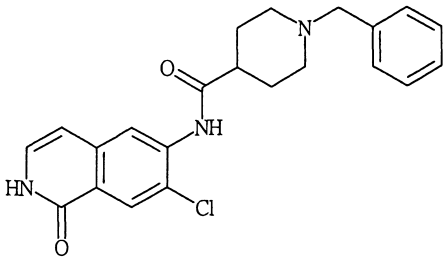
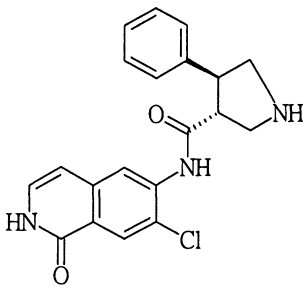
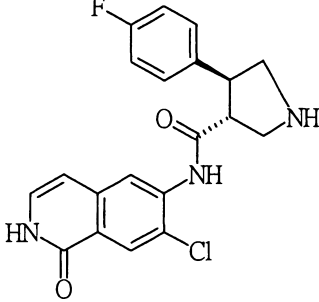
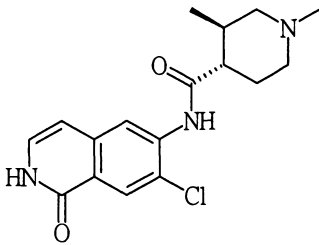
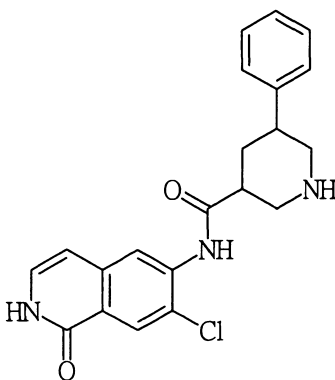
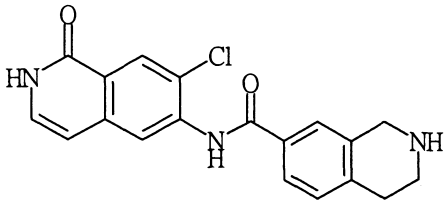
	<p>乙酸4-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基胺甲酯基)-環己酯</p>
	<p>(1R,3S)-3-胺基-環戊烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺</p>
	<p>4-羥基-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺</p>
	<p>(S)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-環己基-2-羥基-乙醯胺</p>
	<p>(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-環己基-2-羥基-乙醯胺</p>
	<p>(S)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-羥基-2-苯基-丙醯胺</p>

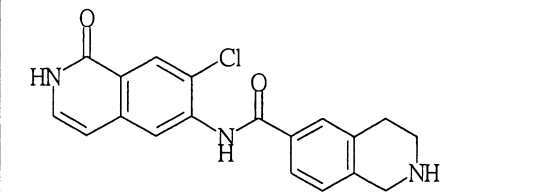
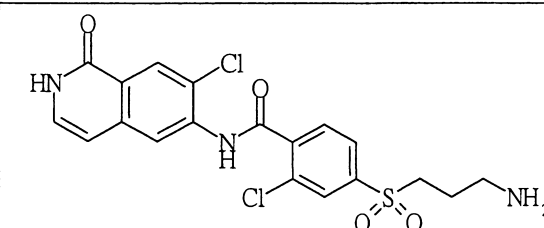
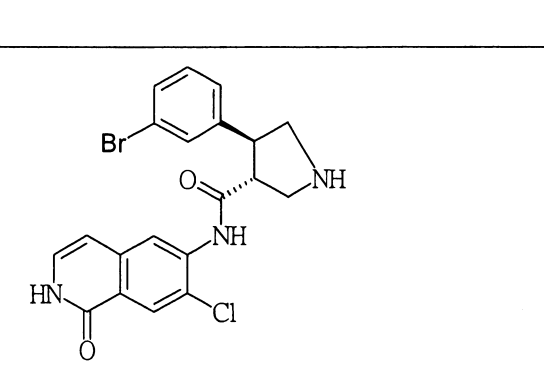
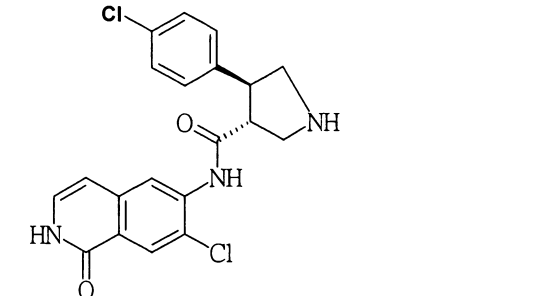
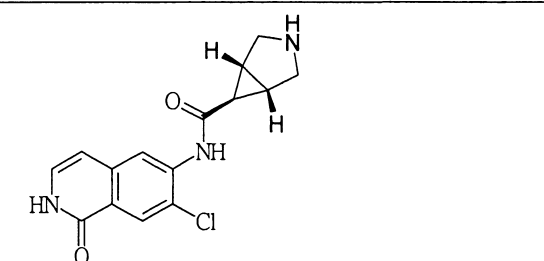
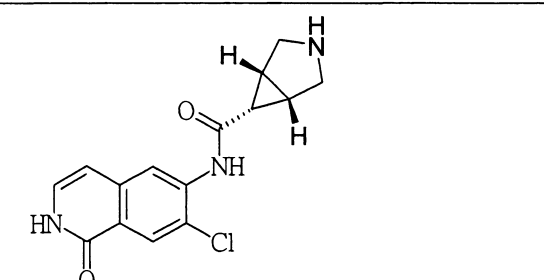
	(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-羥基-2-苯基-丙醯胺
	(1R,3S)-3-胺基-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	(1R,3S)-3-胺基-環己烷甲酸(7-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	(3R,4S)-3-甲基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	4-二甲基胺基-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	3-胺基-環丁烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺

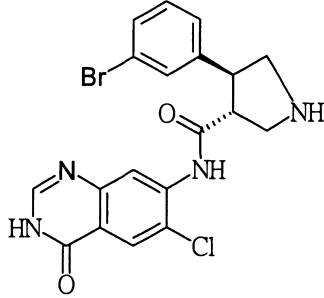
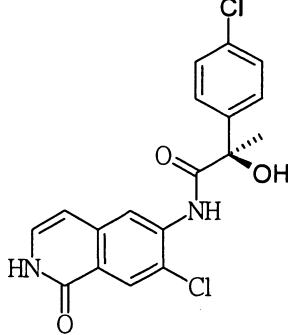
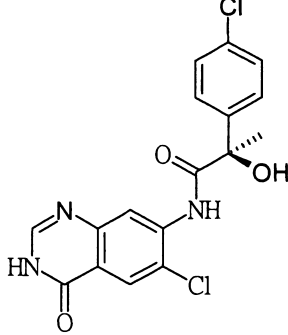
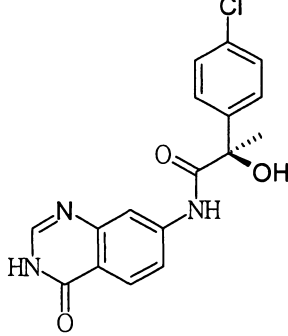
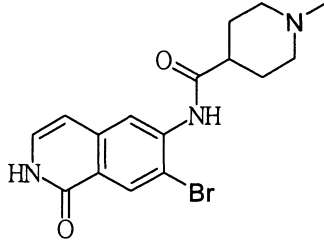
	3-胺基-環丁烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	4-胺基-1-(4-氯-苯基)-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	4-胺基-1-(4-氯-苯基)-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-4-甲磺醯基-2-甲基-苯甲醯胺
	(1S,3S)-3-胺基-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	(S)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-環己基-2-異丙基胺基-乙醯胺

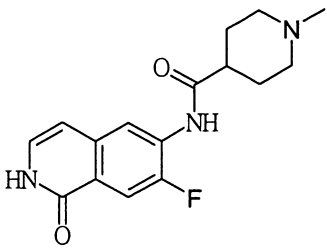
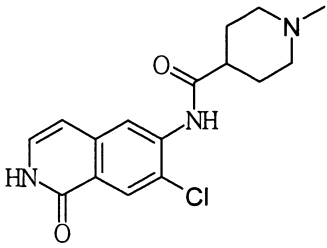
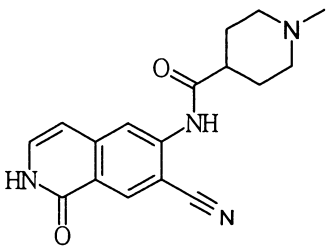
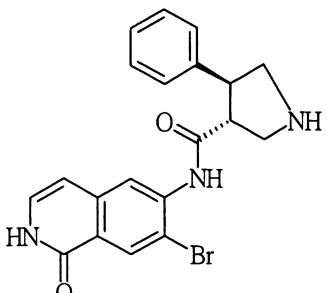
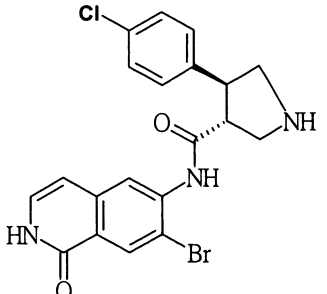
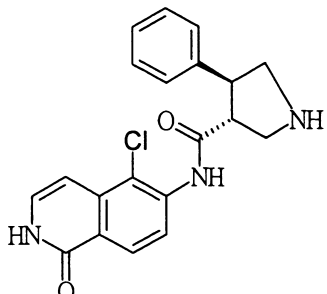
	4-(4-氟-苯基)-吡咯啉-3-甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	(1S,2S)-2-甲基-4-側氧基-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	3-苯基-吡咯啉-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	1-異丙基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	4-苯基-吡咯啉-3-甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	1-環己基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺

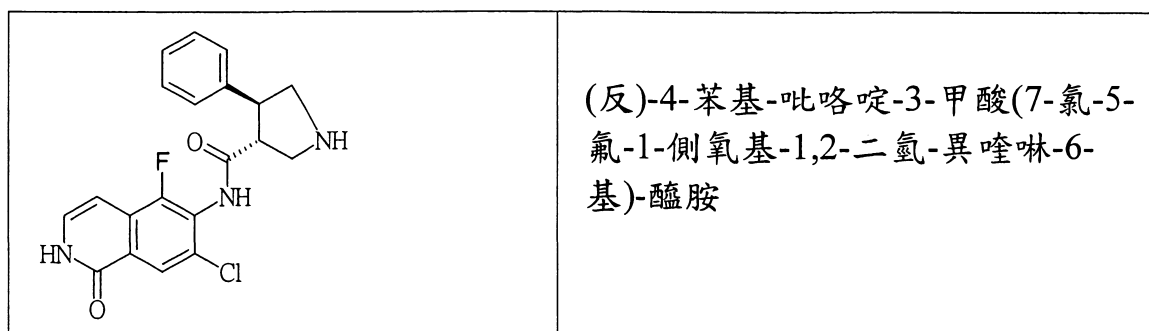
	<p>1-吡啶-4-基甲基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-醯胺</p>
	<p>N-(7-氯-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-2-甲基-4-(哌嗪-1-磺酰基)-苯甲醯胺</p>
	<p>(R)-N-(7-氯-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-2-(2-氯-苯基)-2-羟基-乙醯胺</p>
	<p>(R)-N-(7-氯-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-2-(3-氯-苯基)-2-羟基-乙醯胺</p>
	<p>(2S,3R)-2-胺基-3-甲基-戊酸(7-氯-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-醯胺</p>
	<p>N-(7-氯-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-2-苯基-异丁醯胺</p>

	1-苄基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	(反)-4-苯基-吡咯啶-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	(反)-4-(4-氟-苯基)-吡咯啶-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	(3R,4S)-1,3-二甲基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	5-苯基-哌啶-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	1,2,3,4-四氫-異喹啉-7-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺

	1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	4-(3-胺基-丙烷-1-磺醯基)-2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-苯甲醯胺
	(反)-4-(3-溴-苯基)-吡咯啉-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	(反)-4-(4-氯-苯基)-吡咯啉-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	(1R,5S,6R)-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	(1R,5S,6S)-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺

	<p>(反)-4-(3-溴-苯基)-吡咯啉-3-甲酸 (6-氯-4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-醯胺</p>
	<p>(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異 喹啉-6-基)-2-(4-氯-苯基)-2-羥基- 丙醯胺</p>
	<p>(R)-N-(6-氯-4-側氧基-3,4-二氫-喹 唑啉-7-基)-2-(4-氯-苯基)-2-羥基- 丙醯胺</p>
	<p>(R)-2-(4-氯-苯基)-2-羥基-N-(4-側 氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-丙醯 胺</p>
	<p>1-甲基-哌啶-4-甲酸(7-溴-1-側氧 基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺</p>

	1-甲基-哌啶-4-甲酸(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	1-甲基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	1-甲基-哌啶-4-甲酸(7-氰基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	(反)-4-苯基-吡咯啶-3-甲酸(7-溴-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺
	(反)-4-(4-氯-苯基)-吡咯啶-3-甲酸(7-溴-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺,
	(反)-4-苯基-吡咯啶-3-甲酸(5-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺



在本發明之另一實施例中，提供選自以下群組之式(I)化合物或其互變異構體或其鹽，較佳為其醫藥學上可接受之鹽：

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-二甲基胺基-2-苯基-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(環己基甲基-胺基)-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(4-羥基-哌啶-1-基)-2-苯基-乙醯胺；

2-苄基胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-硫代嗎啉-4-基-丙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺基)-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(2-噻吩-2-基-乙基胺基)-丙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲基胺基-2-

苯基-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-環丙基胺基-2-苯基-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(乙基-甲基-胺基)-2-苯基-乙醯胺；

(S)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-苯基-丙醯胺；

(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-苯基-丙醯胺；

(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-環丁基胺基-2-苯基-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(環丙基甲基-胺基)-2-苯基-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(3-乙氧基-丙基胺基)-2-苯基-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-[(2-二甲基胺基-乙基)-乙基-胺基]-2-苯基-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-[(四氫-哌喃-4-基甲基)-胺基]-乙醯胺；

2-(金剛烷-1-基胺基)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-[(吡啶-2-基

甲基)-胺基]-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-[(吡啶-3-基甲基)-胺基]-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-[(吡啶-4-基甲基)-胺基]-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(環己基甲基-胺基)-丙醯胺；

(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-胺基甲酸異丙酯；

2-二甲基胺基-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺；

2-(環己基甲基-胺基)-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺；

2-二甲基胺基-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-乙醯胺；

乙酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基胺甲醯基)-苯基-甲酯；

1-苄基-3-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-脲；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-羥基-2-苯基-乙醯胺；

(R)-2-胺基-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(4-氯-苯基)-3-甲基-丁醯胺；

2,5-二氯-噻吩-3-甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-
醯胺；

N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基硫基-煙鹼醯
胺；

2-(3-甲氧基-苯基)-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-
乙醯胺；

2-(4-氯-苯氧基)-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-煙
鹼醯胺；

2-(4-氯-苯氧基)-2-甲基-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-
6-基)-丙醯胺；

N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-琥珀醯胺酸乙酯；

噻吩-2-甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

1-(4-氯-苯基)-環戊烷甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-
基)-醯胺；

2-(4-氯-苯氧基)-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙
醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲基-苯甲醯
胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-乙醯
胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2,3,6-三氯-苯
甲醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-5-氯-2-甲基-
苯甲醯胺；

2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-4-硝基-
苯甲醯胺；

2-溴-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-苯甲醯
胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(4-氟-苯基)-
乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2,2-二甲基-丙
醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3,3-二甲基-丁
醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基硫基-煙
鹼醯胺；

2,4-二氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-苯甲
醯胺；

5-甲基-3-苯基-異噁唑-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-
異喹啉-6-基)-醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2,4,6-三氯-苯
甲醯胺；

2,3-二氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-苯甲
醯胺；

2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-(4-
氟-苯基)-丙醯胺；

2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(3-
氯-苯基)-乙醯胺；

(R)-2-胺基-2-環己基-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺；

(R)-2-胺基-2-(4-氯-苯基)-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺；

(R)-吡咯啉-2-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(S)-吡咯啉-2-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺；

哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-(4-氯-苯基)-丙醯胺；

(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-對甲苯基-乙醯胺；

(S)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-環己基-丙醯胺；

(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-環己基-丙醯胺；

(R)-2-胺基-4,4-二甲基-戊酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(S)-2-胺基-4,4-二甲基-戊酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-4-甲烷磺
醯基-苯甲醯胺；

2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-4-嗎啉-4-
基-苯甲醯胺；

(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-
萘-2-基-丙醯胺；

(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-
萘-1-基-丙醯胺；

(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-
吡啶-4-基-丙醯胺；

2-甲基-2-甲基胺基-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-
丙醯胺；

2-胺基-2-甲基-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-丙醯
胺；

(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲氧基-
2-苯基-乙醯胺；

(S)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲氧基-
2-苯基-乙醯胺；

3-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-丙醯
胺；

(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-
甲基-丁醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3,3,3-三氟-2-
甲氧基-2-苯基-丙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-側氧基-2-苯基-乙醯胺；

(R)-哌啶-2-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

2-第三丁基胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺；

(R)-2-甲氧基-N-(7-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-乙醯胺；

(S)-2-甲氧基-N-(7-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-乙醯胺；

(R)-2-胺基-2-環己基-N-(7-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺；

(S)-2-胺基-2-環己基-N-(7-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺；

4-溴-2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-苯甲醯胺；

2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-5-甲烷磺醯基-苯甲醯胺；

(R)-四氫-呋喃-2-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(S)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-羥基-2-苯基-乙醯胺；

(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-羥基-2-苯基-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-氰基-苯甲醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲基-4-硝基-苯甲醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-4-硝基-2-三氟甲基-苯甲醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-嗎啉-4-基甲基-苯甲醯胺；

1-胺基-環己烷甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-環己基-乙醯胺；

(R)-2-胺基-4-甲基-戊酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(S)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-環己基-乙醯胺；

(S)-2-胺基-4-甲基-戊酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(S)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-甲基-丁醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯甲醯胺；

1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

1-甲基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-甲基-琥珀醯胺酸甲酯；

2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-硝基-苯甲醯胺；

2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-5-硝基-苯甲醯胺；

(S)-四氫-呋喃-2-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-甲基硫基-丙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-氰基-乙醯胺；

2-溴-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-4-甲基-苯甲醯胺；

四氫-哌喃-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-苯基-琥珀醯胺酸；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-丙醯胺酸乙酯；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲基硫基-乙
醯胺；

(S)-吡咯啉-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-
基)-醯胺；

(S)-哌啉-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-
醯胺；

(R)-哌啉-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-
醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲烷磺醯基-
乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-丙醯胺
酸；

(S)-哌啉-2-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-
醯胺；

1-甲烷磺醯基-4-甲基-哌啉-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二
氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-4-硝基-
苯甲醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-4-甲烷磺醯基-
苯甲醯胺；

(R)-吡咯啉-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-
基)-醯胺；

4-胺基-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-
基)-醯胺；

4-胺基-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

4-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基胺甲醯基)-環己烷甲酸；

(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-異丙氧基-2-苯基-乙醯胺；

(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯氧基-丙醯胺；

(S)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯氧基-丙醯胺；

4-苯基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

4-(4-氯-苯基)-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

4-苄基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(R)-哌啶-3-甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(S)-哌啶-3-甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

1-甲基-哌啶-4-甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-羥基-3-甲基-丁醯胺；

哌嗪-2-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

4-甲基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(3S,4S)-3-甲基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(3R,4S)-4-苯基-哌啶-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

乙酸4-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基胺甲醯基)-環己酯；

(1R,3S)-3-胺基-環戊烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

4-羥基-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(S)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-環己基-2-羥基-乙醯胺；

(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-環己基-2-羥基-乙醯胺；

(S)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-羥基-2-苯基-丙醯胺；

(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-羥基-2-苯基-丙醯胺；

(1R,3S)-3-胺基-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(1R,3S)-3-胺基-環己烷甲酸(7-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(3R,4S)-3-甲基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

4-二甲基胺基-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

3-胺基-環丁烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

4-胺基-1-(4-氯-苯基)-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-4-甲烷磺醯基-2-甲基-苯甲醯胺；

(1S,3S)-3-胺基-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(S)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-環己基-2-異丙基胺基-乙醯胺；

4-(4-氯-苯基)-吡咯啶-3-甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(1S,2S)-2-甲基-4-側氧基-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

3-苯基-吡咯啶-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

1-異丙基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

4-苯基-吡咯啉-3-甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-
醯胺；

1-環己基-哌啉-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-
6-基)-醯胺；

1-吡啶-4-基甲基-哌啉-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-
異喹啉-6-基)-醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲基-4-(哌
嗪-1-磺醯基)-苯甲醯胺；

(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(2-氯-苯
基)-2-羥基-乙醯胺；

(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(3-氯-苯
基)-2-羥基-乙醯胺；

(2S,3R)-2-胺基-3-甲基-戊酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異
喹啉-6-基)-醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-異丁醯
胺；

1-苄基-哌啉-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-
基)-醯胺；

(3R,4S)-4-苯基-吡咯啉-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-
異喹啉-6-基)-醯胺；

(3R,4S)-4-(4-氯-苯基)-吡咯啉-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-
1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(3R,4S)-1,3-二甲基-哌啉-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二
氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

5-苯基-哌啶-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

1,2,3,4-四氫-異喹啉-7-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

4-(3-胺基-丙烷-1-磺醯基)-2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-苯甲醯胺；

4-(3-溴-苯基)-吡咯啶-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

4-(4-氯-苯基)-吡咯啶-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(1R,5S,6R)-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(1R,5S,6S)-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(4-氯-苯基)-2-羥基-丙醯胺；

1-甲基-哌啶-4-甲酸(7-溴-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

1-甲基-哌啶-4-甲酸(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

1-甲基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

1-甲基-哌啶-4-甲酸(7-氟基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

4-苯基-吡咯啶-3-甲酸(7-溴-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；及

4-(4-氯-苯基)-吡咯啶-3-甲酸(7-溴-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺。

在本發明之另一實施例中，提供選自以下群組之式(I)化合物或其互變異構體或其鹽，較佳為其醫藥學上可接受之鹽：

1-(4-氯-苯基)-環戊烷甲酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-醯胺；

哌啶-4-甲酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-醯胺；

2-苄基胺基-N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-乙醯胺；

1-苄基-哌啶-4-甲酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-醯胺；

哌啶-3-甲酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-醯胺；

吡咯啶-2-甲酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-醯胺；

2-胺基-4-甲基-戊酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-醯胺；

(R)-2-胺基-N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-3-苯基-丙醯胺；

(S)-2-胺基-N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-3-苯基-丙醯胺；

2-(環己基甲基-胺基)-N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-乙醯胺；

2-甲基胺基-N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-2-苯基-乙醯胺；

2-胺基-N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-2-苯基-乙醯胺；

2-環丙基胺基-N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-2-苯基-乙醯胺；

(R)-2-胺基-N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-2-苯基-乙醯胺；

(R)-吡咯啉-2-甲酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-醯胺；

(R)-2-胺基-3-甲基-N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-丁醯胺；

2-(環丙基甲基-胺基)-N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-乙醯胺；

N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-2-(2-噻吩-2-基-乙基胺基)-乙醯胺；

2-(環己基-甲基-胺基)-N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-乙醯胺；

N-(6-氯-4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-2-二甲基胺基-2-苯基-乙醯胺；

N-(6-氯-4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-2-環丙基胺基-2-苯基-乙醯胺；

2,5-二甲基-2H-吡唑-3-甲酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-醯胺；

4-(3-溴-苯基)-吡咯啉-3-甲酸(6-氯-4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-醯胺；

(R)-N-(6-氯-4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-2-(4-氯-苯基)-2-羥基-丙醯胺；及

(R)-2-(4-氯-苯基)-2-羥基-N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-丙醯胺。

對於本申請案上文中所揭示之化合物，若其命名與結構不符，則應瞭解該化合物係以結構為準。

在本發明之另一實施例中，在治療個體中由RHO激酶介導之疾病病況或病狀之方法中使用上述式(I)化合物，該方法包含將有效量之式(I)化合物或其互變異構體或其鹽(較佳為其醫藥學上可接受之鹽)投與該個體。

在本發明之另一實施例中，在治療個體中心血管疾病或病狀之方法中使用上述式(I)化合物，該方法包含將有效量之式(I)化合物或其互變異構體或其鹽(較佳其醫藥學上可接受之鹽)投與該個體。較佳心血管疾病或病狀為高血壓、動脈粥樣硬化、再狹窄、中風、心臟衰竭、冠狀動脈痙攣、腦血管痙攣、缺血/再灌注損傷、肺動脈高壓、心絞痛、心肌梗塞、外周動脈疾病、冠狀動脈疾病及其組合。

在本發明之又一實施例中，在治療個體中腎病、勃起功能障礙、哮喘、青光眼或由高血壓導致之器官失能之方法

中使用上述式(I)化合物，該方法包含將有效量之式(I)化合物或其互變異構體或其鹽(較佳其醫藥學上可接受之鹽)投與該個體。

含有一或多個不對稱碳原子的本發明之任何化合物可以外消旋體及外消旋混合物、單一對映異構體、非對映異構體混合物及個別非對映異構體形式存在。該等化合物之所有該等異構體形式明確包括於本發明中。各立體形成性碳可為R構型或S構型或構型之組合。

一些式(I)化合物可以一種以上之互變異構形式存在。本發明包括使用所有該等互變異構體之方法。

本發明之化合物欲涵蓋如本文中所述之式(I)化合物，包括其前藥及溶劑合物及水合物。

除非另有說明，否則應瞭解，如本文中所使用之全部術語在本說明書中以其在此項技術中已知之普通含義使用。舉例而言，" C_{1-4} 烷基"為含有1-4個碳的飽和脂族烴單價基團，諸如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(異丙基)、正丁基或第三丁基；" C_{1-4} 烷氧基"為具有末端氧的 C_{1-4} 烷基，諸如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基。應瞭解，所有烷基、烯基及炔基可為支鏈或非支鏈基團、環狀或非環狀基團，若在結構上可能且除非另有說明。其他更具體定義係如下：

包括環烷基及環烯基在內之碳環為含有三至十二個碳原子之烴環。該等碳環可為芳族或非芳族單環或多環狀環系統。非芳族環系統可為單不飽和或多不飽和環系統。較佳

碳環包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環庚烯基、苯基、二氫茛基、茛基、苯并環丁烷基、二氫萘基、四氫萘基、萘基、十氫萘基、苯并環庚烷基及苯并環庚烯基。關於諸如環丁烷基與環丁基之環烷基之某些術語可互換使用。

術語"雜環"係指穩定的非芳族4-8員(但較佳為5員或6員)單環或非芳族8-11員雙環狀雜環基團，其可為飽和或不飽合基團。各雜環由碳原子及一或多個雜原子(較佳為1至4個選自氮、氧及硫之雜原子)組成。雜環可經由環中任何使得產生穩定結構之原子連接。除非另有說明，否則雜環包括(但不限於)例如吡咯啉基、吡咯啉基、嗎啉基、硫代嗎啉基、硫代嗎啉基亞砷、硫代嗎啉基砷、二氧雜環戊烷基、哌啶基、哌嗪基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、1,3-二氧雜環戊酮、1,3-二氧雜環己酮、1,4-二噁烷基、哌啶酮基、四氫嘧啶酮基、五亞甲基硫醚、五亞甲基亞砷、五亞甲基砷、四亞甲基硫醚、四亞甲基亞砷及四亞甲基砷。

應瞭解，術語"雜芳基"意謂含有1-4個雜原子(諸如N、O及S)之芳族5-8員單環或8-11員雙環。除非另有說明，否則該等雜芳基包括噻吩基、呋喃基、異噁唑基、噁唑基、噻唑基、噻二唑基、四唑基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、哌喃基、喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、喹啉基、喹唑啉基、哌啶基、吲唑基、三唑基、吡唑

并[3,4-b]嘧啶基、嘌呤基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、7-去氮腺苷基、噁唑并[4,5-b]吡啶基及咪唑并[4,5-b]吡啶基。

應瞭解，如本文中所使用之術語"雜原子"意謂除碳之外的原子，諸如O、N、S及P。

在所有烷基或碳鏈中，一或多個碳原子可視情況經雜原子O、S或N置換，應瞭解若N未經取代則其為NH，亦應瞭解，雜原子可置換支鏈或非支鏈碳鏈內之末端碳原子或內部碳原子。該等基團可如上文中所述經諸如側氧基之基團取代，產生以下定義，諸如(但不限於)烷氧基羰基、鹽基、鹽胺基及硫酮基。

應瞭解，如本文中所使用之術語"芳基"意謂芳族碳環，諸如上文所定義之苯基或萘基或雜芳基。除非另有說明，否則各芳基或雜芳基包括其部分氫化或完全氫化之衍生物。舉例而言，喹啉基可包括十氫喹啉基及四氫喹啉基，萘基可包括其氫化衍生物，諸如十氫萘基。本文中所述之芳基及雜芳基化合物之其他部分氫化或完全氫化衍生物對於一般技術者顯而易見。

如本文中所使用，"氮"及"硫"包括氮及硫之任何氧化形式及任何鹼性氮之季銨化形式。舉例而言，對於-S-C₁₋₆烷基，除非另有說明，否則應瞭解其包括-S(O)-C₁₋₆烷基及-S(O)₂-C₁₋₆烷基，同樣當R_a為苯基且其中m為0、1或2時，-S-R_a可表示為苯基-S(O)_m-。

應瞭解，如本說明書中所使用之術語"鹵素"意謂溴、

氯、氟或碘，較佳為氟或氯。定義"經部分或完全鹵化"；經部分或完全氟化；"經一或多個鹵原子取代"，包括例如一或多個碳原子上之單、二或三鹵基衍生物。對於烷基，非限制性實例為 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 等。

本發明之化合物僅為如熟習此項技術者所瞭解預期具有'化學穩定性'之彼等化合物。舉例而言，具有'不確定化合價'或'碳負離子'之化合物不為本文中所揭示之本發明方法所涵蓋的化合物。

在本發明之另一態樣中，將本發明之化合物調配成醫藥組合物，其包含有效量、較佳醫藥學上有效量之本發明化合物或其互變異構體或其鹽以及醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。醫藥學上可接受之鹽較佳。

本發明亦提供用於活體外診斷性測定樣本中Rho激酶功能之套組，其包含：(a)診斷上有效量之本發明化合物或其互變異構體或其鹽；及(b)診斷性套組之使用說明書。

本發明包括式(I)化合物之醫藥學上可接受之衍生物。"醫藥學上可接受之衍生物"係指投與個體後能夠(直接地或間接地)提供適用於本發明之化合物或其藥理活性代謝物或藥理活性殘餘物的任何醫藥學上可接受之鹽或酯或任何其他化合物。應瞭解，藥理活性代謝物意謂能夠以酶促方式或化學方式代謝的本發明之任何化合物。其包括例如式(I)化合物之羥基化或氧化衍生物。

醫藥學上可接受之鹽包括衍生自醫藥學上可接受之無機及有機酸及鹼的彼等鹽。適當酸之實例包括鹽酸、氫溴

酸、硫酸、硝酸、過氯酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水楊酸、丁二酸、甲苯對磺酸、酒石酸、乙酸、檸檬酸、甲烷磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸及苯磺酸。諸如草酸之其他酸，儘管其本身在醫藥學上不可接受，但可用於製備在獲得該等化合物及其醫藥學上可接受之酸加成鹽中適用作中間物之鹽。衍生自適當鹼之鹽包括鹼金屬(例如鈉)鹽、鹼土金屬(例如鎂)鹽、銨鹽及N-(C₁-C₄烷基)₄⁺鹽。

此外，使用式(I)化合物之前藥屬於本發明之範疇內。前藥包括在簡單化學轉化後經改質以產生本發明化合物之彼等化合物。簡單化學轉化包括水解、氧化及還原。具體而言，當將前藥投與個體時，該前藥可轉化成上文中所揭示之化合物，從而賦予所要藥理學效應。

一般合成方法

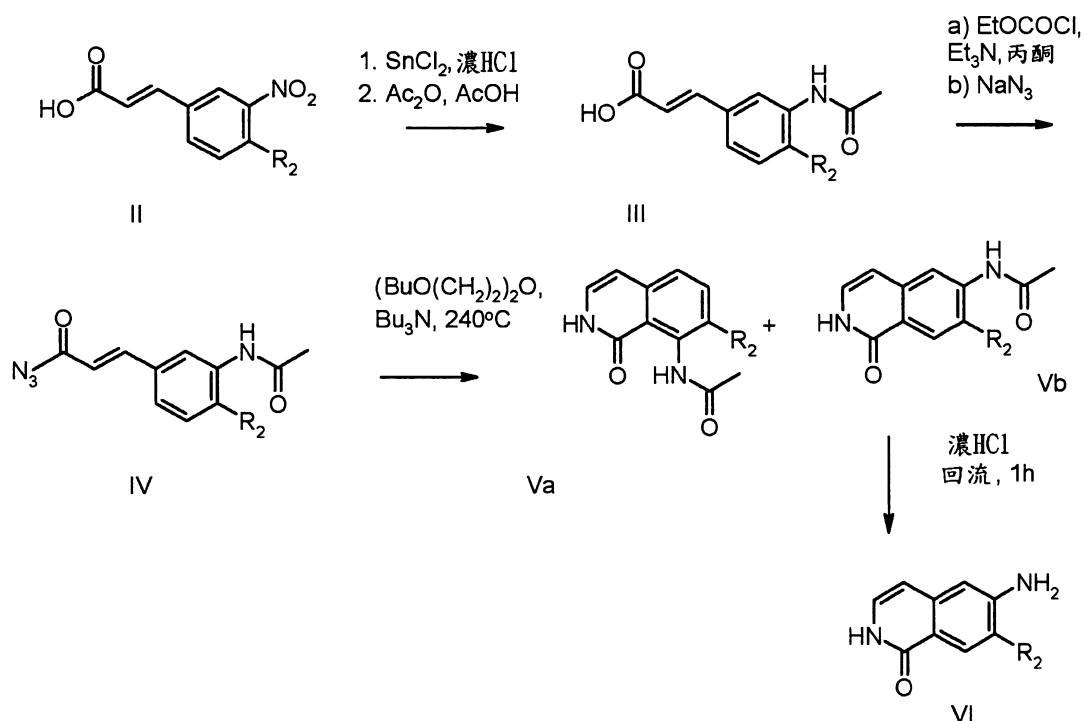
本發明另外提供製備式(I)化合物之方法。本發明之化合物可藉由通用方法及以下所呈示之實例及一般技術者所已知之方法製備。

最佳反應條件及反應時間可視所用特定反應物而改變。除非另有說明，否則溶劑、溫度、壓力及其他反應條件可易由一般技術者加以選擇。具體程序提供於合成實例部分中。反應進度可藉由習知方法(諸如薄層層析法(TLC))監控。中間物及產物可藉由此項技術中已知之方法(包括管柱層析法、HPLC或再結晶法)純化。

用於製備具有X=C之式(I)化合物的異喹啉酮核心結構可

藉由此項技術中已知(例如 F. Eloy 及 A. Deryckere, J. Heterocyclic Chem, 1971, 8, 57 ; N. Briet 等人, Tetrahedron, 2002, 58, 5761)且概述於流程 1 中之方法製備。

流程 1



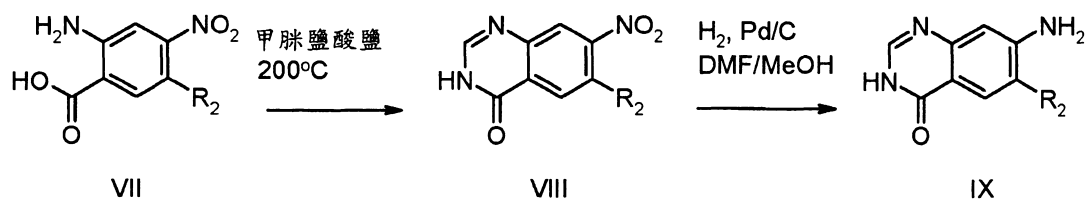
使用例如於鹽酸中之氯化錫 II，將經硝基取代之肉桂酸 (II) 還原成相應胺。將胺用與環化條件相容之保護基(諸如乙醯基)保護。藉由此項技術中已知之方法，例如，在胺(諸如三乙基胺)存在下藉由用氯甲酸酯(諸如氯甲酸乙酯)處理來活化羧酸，繼而用疊氮化物(諸如疊氮化鈉)之水溶液處理所得混合酸酐，而使所得經醯胺取代之肉桂酸 (III) 轉化為相應醯基疊氮。所得醯基疊氮 (IV) 藉由在 $200-300^\circ\text{C}$ 、較佳 $230-260^\circ\text{C}$ 之溫度下，較佳在鹼(諸如三丁基胺)存在下，於溶劑(諸如二乙二醇之醚，諸如二乙二醇二

丁基醚(二丁基卡必醇(dibutyl carbitol))或二苯醚)中加熱來轉化為異喹諾酮。在一些情況下，視 R_1 之性質而定，形成區位異構體產物之混合物，其(Va及Vb)可藉由層析分離。

可使用酸(諸如濃鹽酸)、較佳在酸性條件下，藉由水解將保護基自所分離之6-胺基異構體上移除。使用此項技術中熟知且描述於以下合成實例部分中的方法，可藉由使所得形成之胺基異喹啉酮(VI)產物與羧酸或羧酸衍生物偶合來將其用於製備式(I)之醯胺衍生物($X=C$ ， $Y=-NHC(O)-$)。脲($X=C$ ， $Y=-NHC(O)NH-$)及胺基甲酸酯($X=C$ ， $Y=-NHC(O)O-$)可藉由使異喹啉酮VI分別與異氰酸酯或氯甲酸酯反應來製備。

用於製備具有 $X = N$ 之式(I)化合物的喹啉酮中間物(IX)可藉由此項技術中已知、如流程2中所述的方法來製備。

流程 2



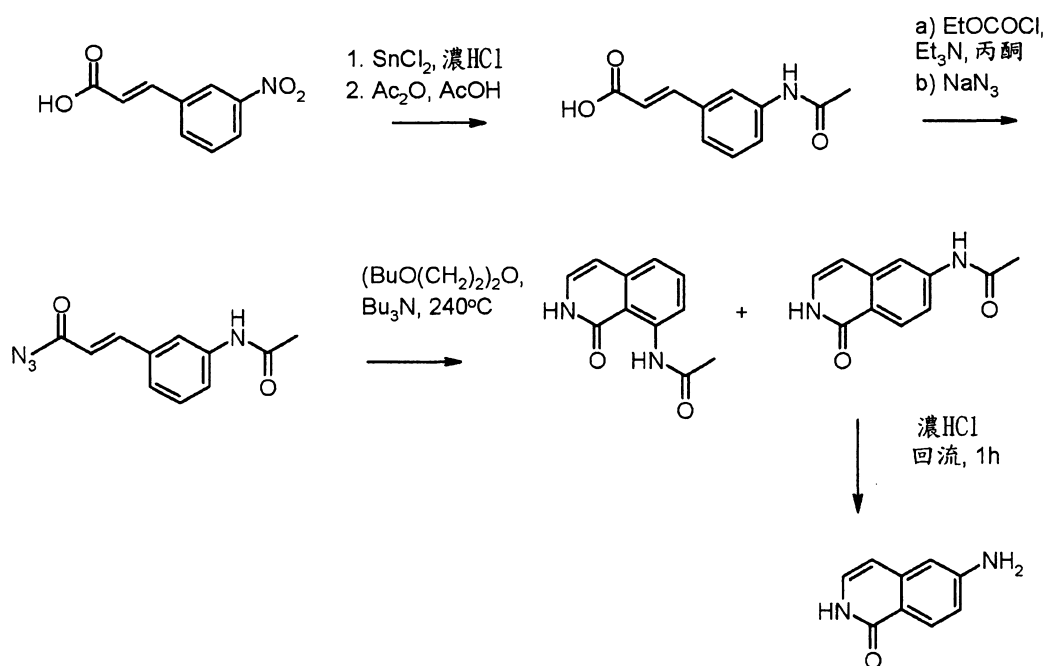
將硝基鄰胺基苯甲酸(VII)與甲脒鹽(較佳為鹽酸鹽或乙酸鹽)在約 200°C 之溫度下加熱，產生VIII(Q. Chao等人，J. Med. Chem. 1999, 42, 3860)。或者，可將鄰胺基苯甲酸與甲醯胺於微波反應器中、在 130°C 至 150°C 之溫度下加熱(F.

-R. Alexandre 等人, Tet. Lett. 2002, 43, 3911 及 F.-R. Alexandre 等人, Tet. Lett. 2003, 44, 4455) 以產生 VIII。將硝基還原為胺 (IX) 可藉由標準方法進行, 諸如鈀催化加氫法或使用鈀觸媒及甲酸銨作為氫源之轉移加氫法。使用此項技術中熟知且描述於以下合成實例部分中的方法, 可藉由使所得形成之胺基喹啉酮 (IX) 與羧酸或羧酸衍生物偶合來將其用於製備式 (I) 之醯胺衍生物 ($X=N$, $Y=-NHC(O)-$)。脲 ($X=N$, $Y=-NHC(O)NH-$) 及胺基甲酸酯 ($X=C$, $Y=-NHC(O)O-$) 可藉由使異喹啉酮 VI 分別與異氰酸酯或氯甲酸酯反應來製備。

合成實例

實例 1-7 說明可用於製備所要式 (I) 化合物之 6-胺基異喹啉-1-酮及 7-胺基喹啉-4-酮中間物之合成。

實例 1：6-胺基異喹啉-1-酮之合成



將氯化錫II二水合物(170 g, 0.75 mol)溶於濃HCl(200 mL)中。需要升溫以獲得清澈溶液。在攪拌下逐份添加3-硝基肉桂酸(35 g, 0.181 mol)。添加約20%之3-硝基肉桂酸之後，用加熱槍將混合物溫熱至45°C以引發反應。控制添加速率以將溫度維持在65-75°C。該反應為放熱反應，但在此規模下並不劇烈。添加完成且反應開始平息之後，將燒瓶轉移至65°C之油浴歷時1小時。接著將混合物冷卻至室溫。將固體過濾，用2 N HCl(100 mL)洗滌且吸乾。將濾餅在真空烘箱中乾燥1小時，接著在空氣中乾燥隔夜，以得到約65 g粗胺。將此物質懸浮於乙酸(300 mL)中且在攪拌下逐漸添加乙酸酐(150 mL, 1.6 mol)。初始放熱反應平息後，將混合物在110°C之油浴中攪拌2小時，產生清澈溶液。LCMS展示完全轉化為所要乙醯苯胺。將溶液冷卻且添加水(50 mL)。靜置隔夜後，將溶液濃縮至約300 mL。添加更多的水(100 mL)及2 N HCl(50 mL)。將沈澱物過濾，用水洗滌且乾燥以得到3-乙醯胺基肉桂酸(33.2 g, 89%)。

將3-乙醯胺基肉桂酸(3.0 g, 15 mmol)及三乙基胺(4.2 mL, 30 mmol)於丙酮(27 mL)中之溶液於冰浴中冷卻。添加氯甲酸乙酯(1.86 mL, 19.5 mmol)且將溶液於冰中攪拌40分鐘。三乙胺鹽酸鹽沈澱。添加疊氮化鈉(1.46 g, 22.5 mmol)於水(3 mL)中之溶液。將混合物於冰中攪拌40分鐘，接著在室溫下攪拌1小時。添加水(15 mL)，且用二氯甲烷萃取溶液三次。將經組合之有機層經硫酸鎂乾燥且蒸

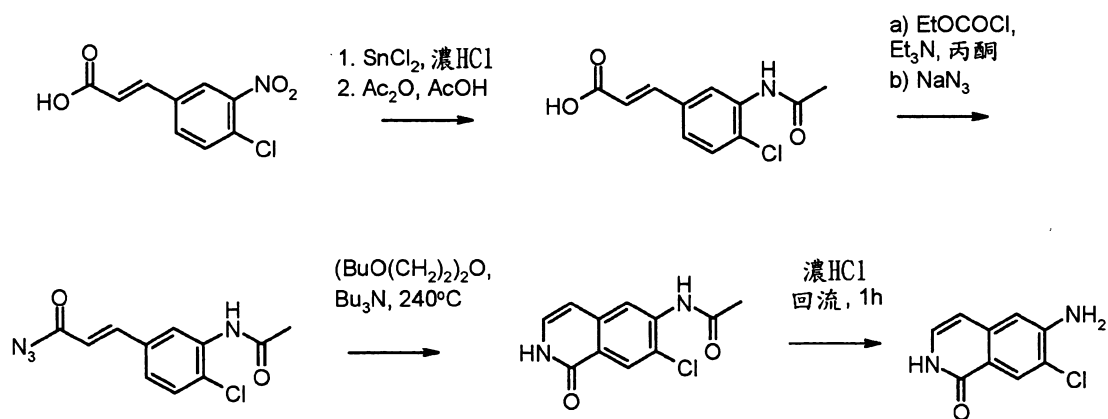
乾，以得到結晶疊氮化物。

此反應在進行中時，將二乙二醇二丁基醚(二丁基卡必醇)(10 mL)與三丁基胺(3.57 mL, 15 mmol)之混合物饋入配備有磁力攪拌器、壓力平衡加料漏斗、與J-KEM控制器連接之熱電偶及頂置短程蒸餾頭及接收器至空氣冷凝器的100 mL三頸圓底燒瓶中。使用與J-KEM控制器連接之加熱套將經攪拌之溶液加熱至240°C。經由與加料漏斗之頂端連接的進口使氮氣穿過裝置。將疊氮化物再溶解於二氯甲烷(80 mL, 在溫熱下)中，且將此溶液置於加料漏斗中。中止氮氣流。逐滴緩慢添加疊氮化物溶液，以使溫度維持在230°C與240°C之間。添加疊氮化物時，極劇烈地析出氣體。添加溶液時，二氯甲烷沸騰。添加耗時2小時10分鐘，在此期間將餾出物收集於接收器中，該餾出物為二氯甲烷與二丁基卡必醇之混合物。添加期間定期更換接收器。將二氯甲烷蒸發且使燒瓶中剩餘的液體返回至反應容器中。添加完成後，使溫度在240°C下維持40分鐘。移除加熱套。有暗色固體沈積在燒瓶壁上。冷卻後，有結晶沈澱物形成。將沈澱物藉由過濾收集且用乙醚洗滌。暗色固體保留在燒瓶中。靜置時更多固體自乙醚濾液中結晶。將上清液傾析，且將固體與經過濾之沈澱物組合。將上清液在高真空下蒸餾，以移除卡必醇及三丁基胺。蒸餾後固體與釜殘餘物之組合含有8-乙醯胺基異喹啉-1-酮與6-乙醯胺基異喹啉-1-酮。使用2%至15%之二氯甲烷/甲醇梯度將此物質藉由二氧化矽層析純化。首先溶離出至組分為8-乙醯

胺基異構體(700 mg分離之純化合物)。其次溶離出之組分為所要6-乙醯胺基異構體(600 mg)。此組分含有雜質，藉由將該物質用少量甲醇(約3 mL)濕磨移除該雜質。將晶體過濾，用數滴甲醇洗滌且乾燥以得到純6-乙醯胺基異喹啉-1-酮(354 mg, 12%)。

在攪拌下，將6-乙醯胺基異喹啉-1-酮(1.62 g, 8.0 mmol)於6 M HCl(60 mL)中之經攪拌之懸浮液在65°C之油浴中加熱。2小時後獲得清澈溶液，且藉由LCMS觀測反應完成。將溶液冷卻且蒸發至幾乎乾燥。自殘餘物中蒸去甲醇以留下結晶固體狀之鹽酸鹽。將此鹽懸浮於水(40 mL)中且加熱至60°C以溶解。在60°C下向所得溶液中逐滴添加氫氧化銨，立即形成沈澱物。將混合物於冰中冷卻，過濾晶體，且用水洗滌，且最後用數滴甲醇洗滌，此移除一些褐色。將晶體乾燥以得到標題化合物(1.00 g, 78%)。

實例2：6-胺基-5-氯異喹啉-1-酮之合成



將氯化錫II二水合物(103 g, 0.46 mol)溶於濃HCl(120 mL)中。需要升溫以獲得清澈溶液。在攪拌下逐份添加4-

氯-3-硝基肉桂酸(25 g, 0.11 mol)。添加約20%之起始物質之後，用加熱槍將混合物溫熱至45°C以引發反應。控制添加速率以將溫度維持在65-75°C。使用水浴冷卻以防止溫度超過80°C。添加完成且反應開始平息之後，將混合物轉移至65°C之油浴中，歷時1小時。將混合物冷卻至室溫。將固體過濾，用2 M HCl(60 mL)洗滌且吸乾。將濾餅於真空烘箱中乾燥1小時，接著於空氣中乾燥隔夜，以得到約34 g粗產物。在攪拌下將此物質懸浮於乙酸(100 mL)中，且添加一份乙酸酐(100 mL, 1.1 mol)。溫度上升至35°C。初始放熱反應平息後，將混合物在110°C之油浴中攪拌2小時，但不溶解。LCMS展示完全轉化為所要乙醯苯胺。將溶液冷卻且小心添加水(50 mL)。將混合物濃縮至約200 mL。添加更多的水(100 mL)及2 M HCl(50 mL)。將沈澱物過濾，用水洗滌且乾燥以得到3-乙醯氨基-4-氯肉桂酸(25.0 g, 95%)。

將3-乙醯氨基-4-氯肉桂酸(7.19 g, 30 mmol)與三乙基胺(8.4 mL, 60 mmol)於丙酮(100 mL)中之懸浮液於冰浴中冷卻。添加氯甲酸乙酯(3.73 mL, 39 mmol)且將溶液於冰中攪拌40分鐘。酸溶解且形成沈澱。添加疊氮化鈉(2.93 g, 45 mmol)於水(10 mL)中之溶液。將混合物於冰中攪拌40分鐘，接著在室溫下攪拌1小時。添加水(75 mL)，且用二氯甲烷萃取溶液三次。將經組合之有機層經由硫酸鎂乾燥且蒸乾，以得到結晶疊氮化物。

此反應在進行中時，使用裝有二乙二醇二丁基醚(二丁

基卡必醇)(75 mL)及三丁基胺(7.2 mL, 30 mmol)之250 mL三頸圓底燒瓶，組裝上述實例1中之裝置。使用與J-KEM控制器連接之加熱套將經攪拌之溶液加熱至240°C。經由與加料漏斗之頂端連接的進口使氮氣穿過裝置。在溫熱下將疊氮化物再溶解於二氯甲烷(160 mL)中，且將此溶液置於加料漏斗中。停止氮氣流。滴加疊氮化物溶液，以使溫度維持在230°C與250°C之間，因此當添加溶液時，二氯甲烷沸騰排出。添加過程耗時1小時40分鐘。將餾出物收集於接收器中，該餾出物為二氯甲烷與二丁基卡必醇之混合物。添加期間定期更換接收器。將二氯甲烷蒸發且使燒瓶中剩餘的液體返回至反應容器中。添加完成後，使溫度在240°C下維持30分鐘。移除加熱套。冷卻後，有結晶沈澱物形成。將經冷卻之溶液用乙醚(150 mL)稀釋且攪拌隔夜。將沈澱物藉由過濾收集，用乙醚充分洗滌，接著用數滴MeOH洗滌，此移除一些暗色。將所得灰白色固體在60°C下、在真空下乾燥以得到6-乙醯胺基-5-氯異喹啉-1-酮(3.1 g)。此物質含有在此階段未被移除之次要組分。

在攪拌下，將6-乙醯胺基-5-氯異喹啉-1-酮(1.4 g, 5.9 mmol)於濃HCl(50 mL)中之經攪拌之懸浮液在65°C之油浴中加熱。1小時後，獲得清澈溶液，且藉由LCMS觀測反應完成。將溶液冷卻且蒸發至幾乎乾燥。自殘餘物中蒸去甲醇以留下結晶固體狀之鹽酸鹽。將此鹽溶於甲醇中且用過量氫氧化銨處理以形成游離鹼。將溶液蒸乾且使用2%至10%之二氯甲烷/甲醇梯度、藉由Combiflash系統層析純

化。收集主要、次要之溶離斑以得到標題化合物(883 mg, 72%)。

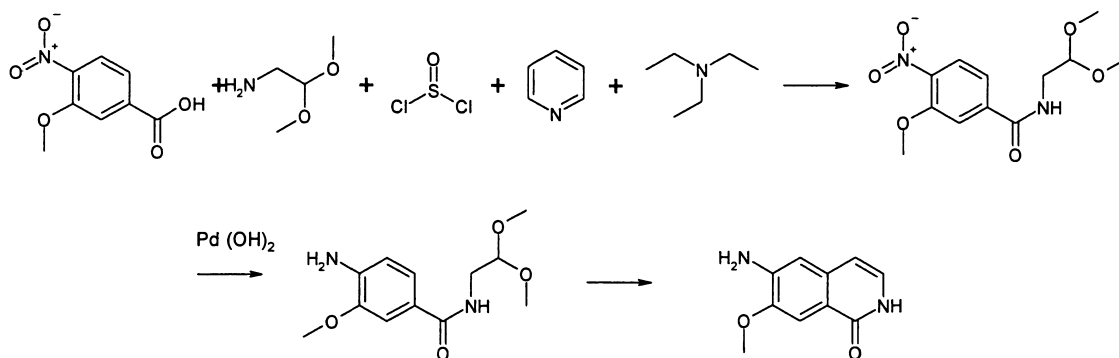
使用市售起始物質，採用類似程序製備 7-H、7-溴、7-氟及 7-三氟甲基衍生物。7-氰基及 7-甲氧基類似物藉由以下方法製備。

實例 3：6-胺基-7-氰基異喹啉-1-酮之合成



將於 1.5 mL 無水二甲基乙醯胺中之 7-溴-6-胺基異喹諾酮鹽酸鹽 (203 mg, 0.74 mmol)、 Zn(CN)_2 (1.55 mmol) 及 $\text{Pd(Ph}_3\text{P)}_4$ (0.37 mmol) 饋入反應瓶中。將瓶密封且於微波中溫至 100°C 歷時 20 分鐘。再向反應中饋入 $\text{Pd(Ph}_3\text{P)}_4$ (0.37 mmol) 且再溫熱 20 分鐘。接著將反應用 1 N NaOH 水溶液稀釋，且將所得固體藉由過濾分離 (615 mg)。固體與濾液中皆存在所要產物。將固體藉由懸浮於二甲基乙醯胺中、過濾以移除不溶性物質且逆相 HPLC 層析濾液加以純化，以得到白色固體狀之所要產物 (62 mg, 46%)。將上述水性濾液用 1 N HCl 水溶液中中和，且將所得粗產物藉由過濾分離 (233 mg)。此額外物質無需進一步純化便可使用。

實例 4：6-胺基-7-甲氧基異喹啉-1-酮之合成



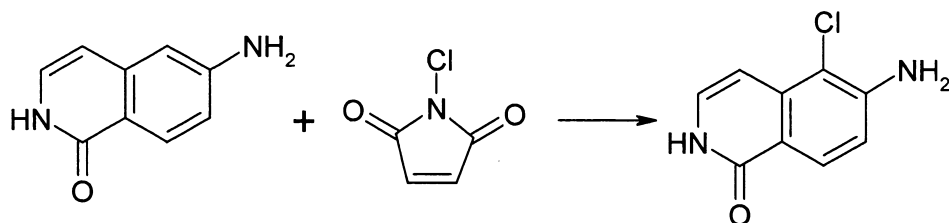
將吡啶(4.89 mL, 60.87 mmol)添加至3-甲氧基-4-硝基苯甲酸(10.00 g, 50.72 mmol)於CH₂Cl₂(250 mL)中之溶液中，繼而添加SOCl₂(4.06 mL, 55.80 mmol)。將反應攪拌5分鐘，接著在真空中移除揮發物。將粗物質溶於CH₂Cl₂(200 mL)中，且經由注射器添加三乙基胺(8.72 mL, 60.87 mmol)與胺基乙醛縮二甲醇(6.40 g, 60.87 mmol)於CH₂Cl₂(50 mL)中之溶液。將混合物攪拌5分鐘，接著用CH₂Cl₂(250 mL)稀釋，用飽和NaHCO₃水溶液(2×200 mL)洗滌，用MgSO₄乾燥，過濾，且濃縮以得到粗產物(14.0 g)，該粗產物可原樣用於下一轉化反應中。

將上述硝基化合物(14.0 g)與20% Pd(OH)₂/碳(1.8 g)之溶液溶於MeOH(150 mL)中。連接裝有氫氣之氣囊且淨化系統且抽空(3次)。將懸浮液攪拌20小時，接著經由矽藻土墊過濾。將濾液在真空中濃縮以得到金色泡沫狀之所要苯胺中間物(12.25 g, 98%)。MS (ES+) m/e 255 [M+H]⁺

將苯胺(11.00 g, 43.26 mmol)於濃H₂SO₄(100 mL)中之溶液在100℃下攪拌1小時。將混合物冷卻至0℃且用6 M NaOH小心處理直至pH=10。將水性混合物用EtOAc萃取

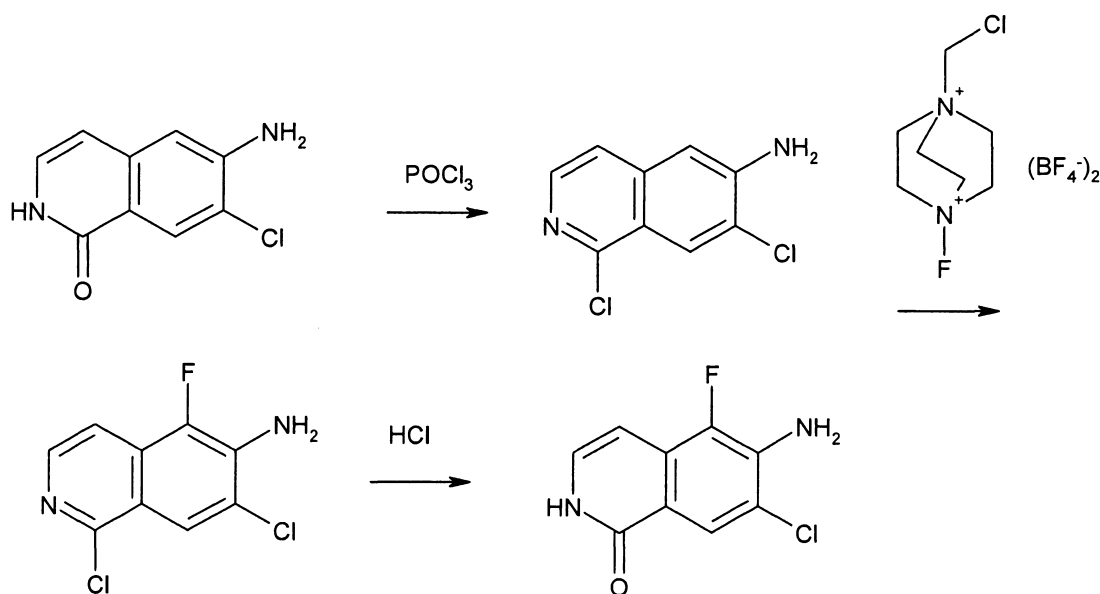
(5×300 mL)，用 MgSO_4 乾燥，過濾且濃縮以得到淺褐色粗固體，將該固體藉由懸浮於 CH_2Cl_2 (50 mL) 中且過濾該固體來加以純化。將該固體乾燥以得到所要 6-胺基-7-甲氧基-異喹啉-1-酮 (1.55 g, 19%)。MS (ES+) m/e 191 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 5：6-胺基-5-氯異喹啉-1-酮之合成



將 0.45 g (3.4 mmol) N-氯代丁二醯亞胺添加至 0.500 g (3.12 mmol) 6-胺基-2H-異喹啉-1-酮於 DMF (30 mL) 中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌 15 小時，接著傾至冰上且攪拌直至冰皆融化為止，在此期間有固體自溶液中沈澱析出。藉由過濾收集褐色固體，用水洗滌且在濾墊上乾燥，以得到 0.50 g (82% 產率) 標題化合物。 $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 之 MS 計算值：195.63。實驗值：195.23。

實例 7：6-胺基-7-氯-5-氟-異喹啉-1-酮之合成



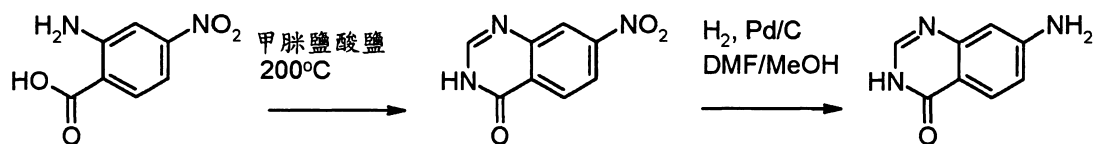
將 5.00 g (25.7 mmol) 6-胺基-7-氯-2H-異喹啉-1-酮逐份添加至 20.0 mL (215 mmol) 冷卻至 0℃ 的磷醯氯中。將混合物加熱至 100℃ 歷時 3 小時，接著冷卻至室溫且傾至冰上。所有冰融化之後，藉由緩慢添加 10% NaOH 水溶液將混合物之 pH 值調整至弱鹼性。有黃色固體自溶液中沈澱且藉由過濾收集，用水洗滌且經無水 Na₂SO₄ 乾燥以得到 3.0 g (55%) 1,7-二氯-異喹啉-6-基胺。C₉H₇Cl₂N₂ [M+H]⁺ 之 MS 計算值：214.08。實驗值：213.23 及 215.23。

將 5.5 g (15.5 mmol) 固體狀之 Selectfluor® 以一份添加至 2.62 g (12.3 mmol) 1,7-二氯-異喹啉-6-基胺於 DMF (130 mL) 中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌 15 小時。將混合物傾至冰上且攪拌直至所有的冰融化為止，此期間有固體自溶液中沈澱析出。藉由過濾收集褐色固體，用水洗滌且在濾墊上乾燥以得到 1.0 g (60% (藉由 ¹H-NMR)，21%) 1,7-二氯-5-氟-異喹啉-6-基胺。C₉H₅Cl₂FN₂ [M]⁺ 之 MS 計算值：

231.05。實驗值：231.68。

將 1.0 g (4.3 mmol) 上述粗中間物於 50 mL (100 mmol) 之 2 N 鹽酸溶液中之混合物在 100℃ 下加熱 15 小時，接著冷卻至室溫。藉由添加 10% NaOH 溶液將溶液之 pH 值調整至弱鹼性。有固體自溶液中沈澱，且藉由過濾收集且在濾墊上乾燥。使用 MeCN 對己烷之 0-50% 梯度，藉由急驟矽膠層析純化殘餘物，以得到 0.15 g (16%) 標題化合物。C₉H₇ClFN₂O [M+H]⁺ 之 MS 計算值：213.62。實驗值：213.42。

實例 8：7-氨基喹啉-4-酮之合成

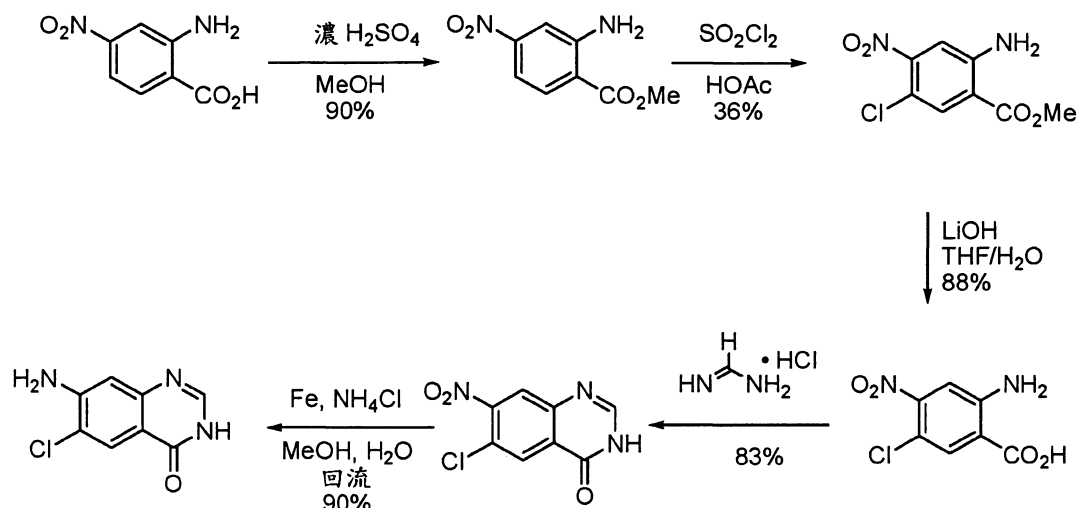


將 4-硝基鄰氨基苯甲酸 (10.0 g, 54.9 mmol) 及 甲脒鹽酸鹽 (6.63 g, 82.4 mmol) 一起用研鉢及研棒研磨以產生精細之均勻混合物。將混合物置於 250 mL 圓底燒瓶中且均勻散布在瓶表面上。將燒瓶置於 200℃ 之油浴中。固體經歷顏色變化，且餾出物雖然可見於燒瓶側壁上，但實際上未融化。30 分鐘後，將燒瓶自加熱浴中移除。將 0.3 M 氫氧化鈉溶液 (150 mL) 添加至經冷卻之燒瓶中，將黑色固體塊用刮刀粉碎，且攪拌 1 小時。濾出固體且用水洗滌。棄去濾液。使黑色固體懸浮於二氯甲烷/甲醇 (10:1) 中且經由二氧化矽柱塞過濾，用相同溶劑溶離直至不再產生更多產物。藉由 TLC，此物質為一斑點，其餘為黑色基線物質，但溶解性較差，因此需要大量溶劑。將濾液蒸乾且將固體殘餘

物用少量甲醇濕磨且過濾以得到7-硝基喹唑啉-4-酮(4.65 g, 44%)。

使7-硝基喹唑啉酮(5.2 g, 22.7 mmol)於DMF(150 mL)及甲醇(100 mL)中之懸浮液在50 psi氫氣下、在Parr振盪器中經由10%鈀/碳(600 mg)氫化。起始物質在3小時內耗盡，但氫化反應持續18小時以確保完全反應。將混合物經由矽藻土過濾，用甲醇/DMF 2:1洗滌直至所有產物溶離出為止。將濾液蒸乾。將固體殘餘物與甲醇(20 mL)一起攪拌1小時，過濾，用甲醇洗滌且乾燥以得到含有次要組分(約10%)之粗胺(3.88 g)。在溫熱下，將粗產物溶於2 N HCl(100 mL)中，且將所得溶液蒸乾以得到鹽酸鹽。將該鹽溶於沸水(30 mL)中且添加乙醇(30 mL)。將溶劑沸騰蒸至50 mL。冷卻後鹽酸鹽結晶析出。將晶體過濾，用少量乙醇洗滌且乾燥以得到純鹽(3.02 g)。在油浴中溫至65°C下，將此鹽溶於水(30 mL)中。逐滴添加氫氧化銨，使得游離鹼立即沈澱析出。將燒瓶於冰中冷卻，將晶體過濾，用水洗滌且乾燥以得到標題化合物(2.35 g, 54%)。

實例 9：6-氯-7-氨基喹唑啉-4-酮之合成



將甲醇(500 mL)及濃 H_2SO_4 (25 mL)添加至4-硝基鄰氨基苯甲酸(30.0 g, 165.0 mmol)中且將反應混合物在回流溫度下加熱48小時。將所得溶液濃縮且添加飽和 NaHCO_3 (200 mL)。用 EtOAc (2×150 mL)萃取水層。將經組合之有機萃取物用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮以得到亮橙色固體狀之甲酯(29.0 g, 90%)。

將磺醯氯(13.6 g, 0.1 mol)於冰乙酸(20 mL)中之溶液逐滴添加至4-硝基鄰氨基苯甲酸甲酯(16.5 g, 84 mmol)於冰乙酸(500 mL)中之懸浮液中。將均勻混合物在室溫下攪拌18小時且在真空中蒸發溶劑。將殘餘物溶於 CH_2Cl_2 (200 mL)中且用飽和 NaHCO_3 (100 mL)及水(100 mL)洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。粗化合物之 ^1H NMR 光譜揭示產物(亦即所要5-氯區位異構體與副產物3-氯區位異構體及3,5-二氯化化合物)之混合物之形成。將粗混合物藉由急驟層析(矽膠，梯度30-100%己烷/ CH_2Cl_2)純化，以得

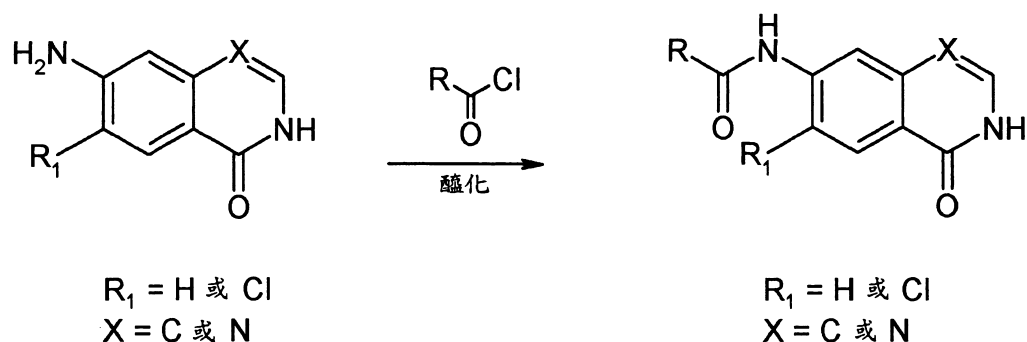
到淺黃色固體狀之所要5-氯-4-硝基鄰胺基苯甲酸甲酯(7.1 g, 36%)。

將溶於水(40 mL)中之LiOH(2.7 g, 65 mmol)添加至5-氯-4-硝基鄰胺基苯甲酸甲酯(10.0 g, 43 mmol)於THF(120 mL)中之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌18小時且用1 N HCl酸化至pH值約為4。用EtOAc(2×150 mL)萃取水層；將經組合之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾，且濃縮以得到橙色固體狀之5-氯-4-硝基鄰胺基苯甲酸(8.7 g, 88%)。

使用研鉢及研棒，將5-氯-4-硝基鄰胺基苯甲酸(8.7 g, 0.040 mol)與甲脒鹽酸鹽(4.9 g, 60 mmol)之混合物研磨成精細均勻粉末。將混合物轉移至250 mL圓底燒瓶中且浸入在205°C下維持之油浴中。40分鐘後，反應混合物之LCMS分析展示對應於產物的質譜。將反應混合物冷卻且將粗產物壓碎成小片且用飽和NaHCO₃(300 mL)及水(200 mL)洗滌數次。將固體風乾且用最少量之MeOH(20 mL)濕磨以獲得褐色粉末狀之6-氯-7-硝基喹唑啉-4-酮(7.6 g, 83%)。

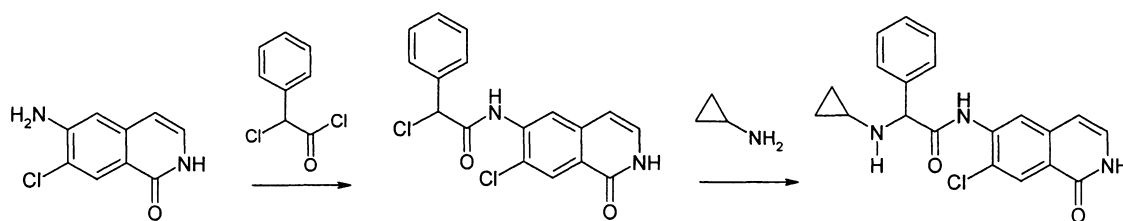
將溶於水(75 mL)中之NH₄Cl(17.7 g, 0.33 mol)添加至6-氯-7-硝基喹唑啉-4-酮(7.5 g, 33 mmol)於MeOH(250 mL)中之懸浮液中。添加鐵粉(18.5 g, 330 mmol)且將懸浮液在65°C下加熱2小時。將溫熱反應混合物經由矽藻土過濾且用THF(1 L)及甲醇(500 mL)洗滌數次。將濾液濃縮，用水洗滌且在真空下、在50°C下乾燥，以得到褐色固體狀之標題化合物(6.5 g, 90%)。ESI-MS *m/z* 196 [C₈H₆ClN₃O + H]⁺。

實例 10：式 (I) 之醯胺之平行合成。方法 1：



如下用多種酸氯化物將實例 1-4 之中間物醯化：將酸氯化物溶於二甲基乙醯胺 (DMA) 中以得到 0.67 mM 溶液。將胺中間物溶於 DMA 中以得到 0.171 mM 溶液。將 150 微升 (100 微莫耳) 酸氯化物溶液轉移至深孔微量滴定板之各孔中。將 350 微升 (60 微莫耳) 之適當胺溶液添加至各孔中。將滴定板密封且在振盪器上放置 24 小時。將二氧化矽結合之胺清除劑 (約 50 mg) 添加至各孔中，且將滴定板搖動 30 分鐘。將二氧化矽結合之碳酸鹽清除劑 (約 125 mg) 添加至各孔中且將滴定板再搖動 20 小時。將滴定板之內含物轉移至過濾板中且過濾至新的深孔滴定板中。將清除劑用兩份 400 微升之 DMA 洗滌。將各孔之等分試樣移除以便進行 LCMS 分析。於 Genevac 中蒸發溶液。藉由 240 nm 下之 UV 評估純度。藉由製備型 HPLC 純化純度低於 80% 之樣本。

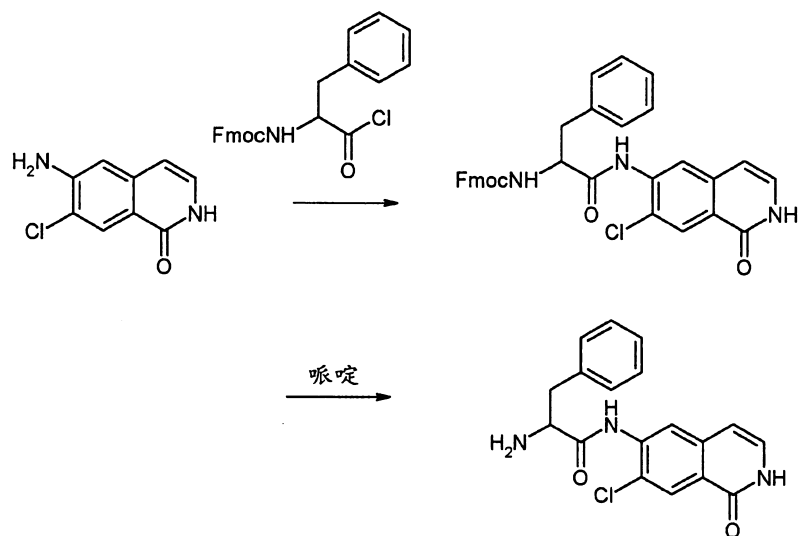
實例 11：N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-環丙基胺基-2-苯基-乙醯胺之合成。方法 2：



將 7-氯-6-胺基異喹諾酮 (25 mg, 0.13 mmol) 溶於 DMF 中。相繼添加氯苯基乙醯氯 (1.2 eq., 22 微升, 0.15 mmol)、二異丙基乙基胺 (2 eq., 45 微升, 0.26 mmol)。將反應混合物在 75°C 下在反應塊上搖動 3 小時。此粗混合物無需純化便可用於下一步驟。

將上一步驟之粗反應混合物依原樣取得且添加過量環丙胺 (100 微升, 11 eq.)。將反應混合物在 75°C 下在反應塊上搖動 16 小時。將此粗反應混合物依原樣經由製備型 LC-MS 直接純化。以 40% 產率分離得到非晶形固體狀之 N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-環丙基胺基-2-苯基-乙醯胺 (21 mg, 0.05 mmol)。ES+=368。

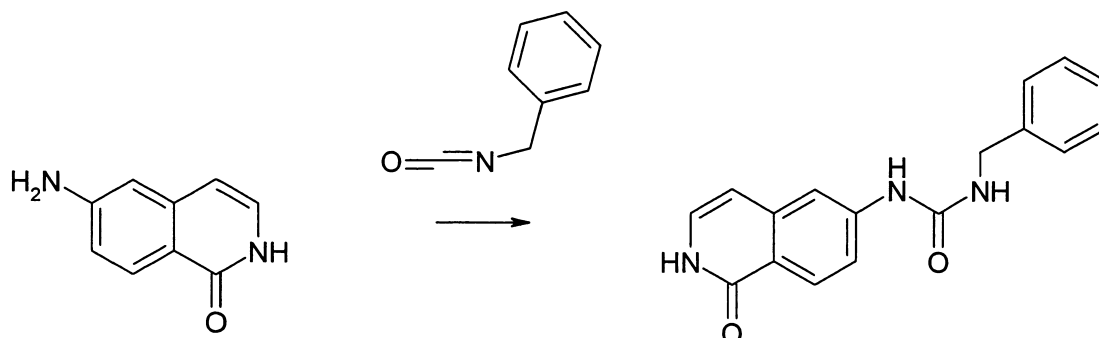
實例 12：2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-苯基-丙醯胺之合成。方法 3：



將 6-胺基-7-氯-2*H*-異喹啉-1-酮 (0.2 mmol, 39 mg) 及 L-Fmoc-2-胺基-3-苯基-丙醯氯 (0.2 mmol, 81 mg) 溶於 3 mL DMF 中。將混合物在室溫下攪拌隔夜。HPLC-MS 證明此產物已形成。此粗產物無需進一步純化便可用於下一步驟。MS ($M+1$) 565。

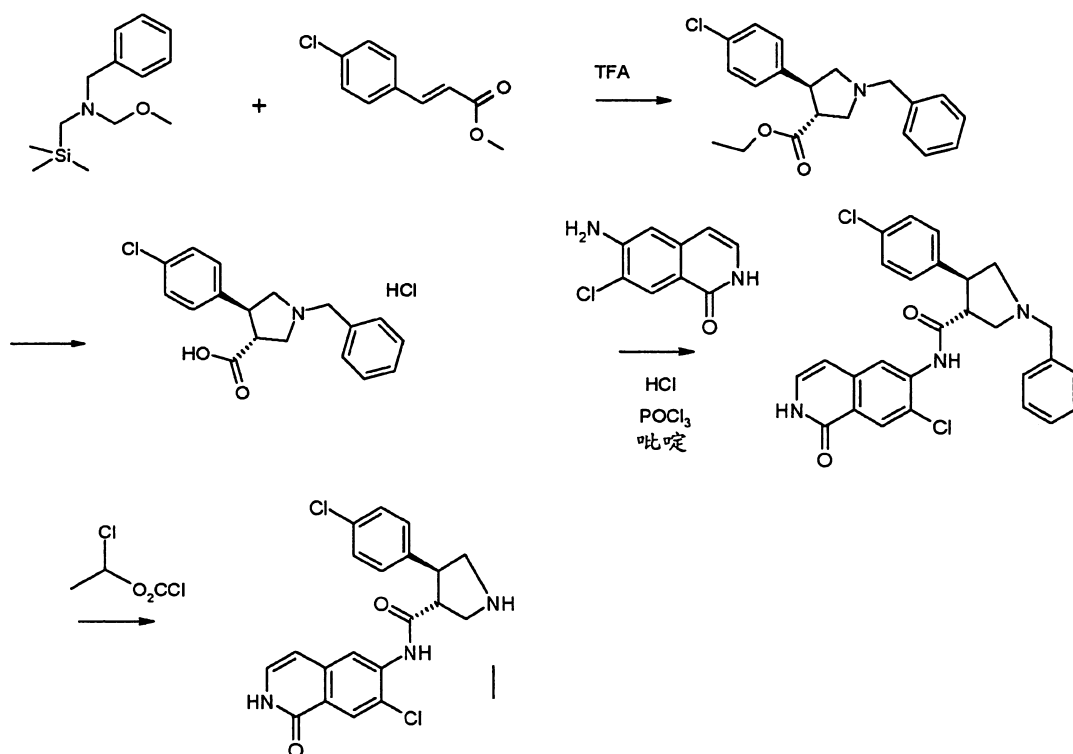
將於 DMF 中之上述粗產物用哌啶 (5-10% 總濃度) 處理，且將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。製備型 HPLC 純化後，獲得標題化合物。MS ($M+1$) 342。

實例 13：1-苄基-3-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-脲之合成。方法 4：



將 6-氨基-2H-異喹啉-1-酮 (0.2 mmol, 39 mg) 及 異氰酸苄酯 (0.2 mmol, 27 mg) 溶於 1 mL DMA 中。將混合物在 60°C 下攪拌隔夜。藉由 HPLC 純化獲得產物。MS (M+1) 294。

實例 14：4-(4-氯-苯基)-吡咯啉-3-甲酸 (7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺之合成



將TFA(275 mg, 2.4 mmol)添加至苄基-甲氧基甲基-三甲基矽烷基甲基-胺(2.05 mL, 8.0 mmol)與(E)-3-(4-氯-苯基)-丙烯酸甲酯(1.57 g, 8.0 mmol)於二氯甲烷(16 mL)中之溶液中。將混合物在23°C下攪拌30分鐘，接著用飽和NaHCO₃水溶液(20 mL)處理，用二氯甲烷(2×50 mL)萃取，用MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析(SiO₂，己烷至1:1己烷:EtOAc)純化此粗物質，得到(反)-1-苄基-4-(4-氯-苯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(2.11 g, 80%)。

將上述酯(1.01 g, 2.94 mmol)於MeOH(15 mL)及THF(5 mL)中之溶液用6 M NaOH水溶液(4.9 mL, 29.4 mmol)處理且在回流溫度下加熱2小時。接著用6 M HCl水溶液將混合物酸化至pH = 1，用二氯甲烷萃取，用MgSO₄乾燥，過濾且濃縮以得到呈HCl鹽形式之1-苄基-4-(4-氯-苯基)-吡咯啉-3-甲酸(1.00 g, 97%)。

將POCl₃(320 µL, 3.5 mmol)添加至上述酸(1.06 g, 3.0 mmol)與6-氨基-5-氯異喹啉-1-酮(450 mg, 2.3 mmol)於吡啶(5 mL)中之溶液中。將混合物攪拌1小時，接著用水處理，用EtOAc萃取，用MgSO₄乾燥，過濾，且濃縮以得到1-苄基-4-(4-氯-苯基)-吡咯啉-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺(454 mg, 40%)。

將上述N-苄基吡咯啉(216 mg, 0.44 mmol)溶於二氯乙烷(5 mL)中且用氯甲酸α氯乙酯(95微升, 0.88 mmol)處理，繼而用質子海綿體(69 mg, 0.44 mmol)處理。將混合物在23°C下攪拌1小時，接著在回流溫度下加熱3小時。接著將

混合物在真空中濃縮，用 MeOH(10 mL)稀釋，且在回流溫度下加熱 2 小時。將溶液在真空中濃縮，接著藉由 RP HPLC 純化，以得到呈 TFA 鹽形式之所要產物 (88 mg，40%)。MS $MH^+ = 402.3$ 。

以下化合物亦採用上述通用合成方法部分及合成實例中所述之方法製備：

名稱	MH+
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-二甲基胺基-2-苯基-乙醯胺	357
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙醯胺	336
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(環己基甲基-胺基)-乙醯胺	349
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(4-羥基-哌啶-1-基)-2-苯基-乙醯胺	413
2-苄基胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-乙醯胺	419
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-硫代嗎啉-4-基-丙醯胺	353
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺基)-乙醯胺	383
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(2-噻吩-2-基-乙基胺基)-丙醯胺	377
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲基胺基-2-苯基-乙醯胺	343
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(乙基-甲基-胺基)-2-苯基-乙醯胺	371
(S)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-苯基-丙醯胺	343
(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-	343

基)-3-苯基-丙醯胺	
(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-乙醯胺	329
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-環丁基胺基-2-苯基-乙醯胺	383
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(環丙基甲基-胺基)-2-苯基-乙醯胺	383
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(3-乙氧基-丙基胺基)-2-苯基-乙醯胺	415
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-[(2-二甲基胺基-乙基)-乙基-胺基]-2-苯基-乙醯胺	428
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-[(四氫-吡喃-4-基甲基)-胺基]-乙醯胺	351
2-(金剛烷-1-基胺基)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺	387
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-[(吡啶-2-基甲基)-胺基]-乙醯胺	344
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-[(吡啶-3-基甲基)-胺基]-乙醯胺	344
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-[(吡啶-4-基甲基)-胺基]-乙醯胺	344
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(環己基-甲基-胺基)-乙醯胺	349
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲基胺基-丙醯胺	281
2-二甲基胺基-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺	246
2-(環己基甲基-胺基)-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺	314
2-二甲基胺基-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-乙醯胺	322
乙酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基胺甲醯基)-苯基-甲酯	372

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-羥基-2-苯基-乙醯胺	330
(R)-2-胺基-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-乙醯胺	294
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(4-氯-苯基)-3-甲基-丁醯胺	390
2,5-二氯-噻吩-3-甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	340
N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基硫基-煙鹼醯胺	374
2-(3-甲氧基-苯基)-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺	309
2-(4-氯-苯氧基)-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-煙鹼醯胺	393
2-(4-氯-苯氧基)-2-甲基-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-丙醯胺	358
N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-琥珀醯胺酸乙酯	289
噻吩-2-甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	271
1-(4-氯-苯基)-環戊烷甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	368
2-(4-氯-苯氧基)-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺	330
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲基-苯甲醯胺	314
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-乙醯胺	314
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2,3,6-三氯-苯甲醯胺	354
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-5-氟-2-甲基-苯甲醯胺	332
2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-4-硝基-苯甲醯胺	379

2-溴- <i>N</i> -(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-苯甲醯胺	379
<i>N</i> -(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(4-氯-苯基)-乙醯胺	332
<i>N</i> -(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2,2-二甲基-丙醯胺	280
<i>N</i> -(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3,3-二甲基-丁醯胺	294
<i>N</i> -(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基硫基-煙鹼醯胺	409
2,4-二氯- <i>N</i> -(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-苯甲醯胺	369
5-甲基-3-苯基-異噁唑-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	381
<i>N</i> -(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2,4,6-三氯-苯甲醯胺	354
1-(4-氯-苯基)-環戊烷甲酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-醯胺	368
哌啶-4-甲酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-醯胺	273
2-苄基胺基- <i>N</i> -(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-乙醯胺	309
1-苄基-哌啶-4-甲酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-醯胺	363
哌啶-3-甲酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-醯胺	273
吡咯啶-2-甲酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-醯胺	259
2-胺基-4-甲基-戊酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-醯胺	275
(<i>R</i>)-2-胺基- <i>N</i> -(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-3-苯基-丙醯胺	309
(<i>S</i>)-2-胺基- <i>N</i> -(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-3-苯基-丙醯胺	309

2-(環己基甲基-胺基)- <i>N</i> -(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-乙醯胺	315
2-甲基胺基- <i>N</i> -(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-2-苯基-乙醯胺	309
2-胺基- <i>N</i> -(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-2-苯基-乙醯胺	295
2-環丙基胺基- <i>N</i> -(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-2-苯基-乙醯胺	335
(<i>R</i>)-2-胺基- <i>N</i> -(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-2-苯基-乙醯胺	295
(<i>R</i>)-吡咯啉-2-甲酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-醯胺	259
(<i>R</i>)-2-胺基-3-甲基- <i>N</i> -(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-丁醯胺	261
2-(環丙基甲基-胺基)- <i>N</i> -(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-乙醯胺	273
<i>N</i> -(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-2-(2-噻吩-2-基-乙基胺基)-乙醯胺	329
2-(環己基-甲基-胺基)- <i>N</i> -(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-乙醯胺	315
<i>N</i> -(6-氯-4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-2-二甲基胺基-2-苯基-乙醯胺	357
<i>N</i> -(6-氯-4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-2-環丙基胺基-2-苯基-乙醯胺	369
2,5-二甲基-2 <i>H</i> -吡唑-3-甲酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-醯胺	284
2-胺基- <i>N</i> -(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-(4-氯-苯基)-丙醯胺	360
(<i>R</i>)-2-胺基-2-環己基- <i>N</i> -(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺	300
(<i>R</i>)-2-胺基-2-(4-氯-苯基)- <i>N</i> -(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺	362
(<i>R</i>)-吡咯啉-2-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹	292

啉-6-基)-醯胺	
(S)-吡咯啉-2-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	292
2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺	252
哌啉-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	306
(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-(4-氯-苯基)-丙醯胺	376
(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-對甲苯基-乙醯胺	342
(S)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-環己基-丙醯胺	348
(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-環己基-丙醯胺	348
(R)-2-胺基-4,4-二甲基-戊酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	322
(S)-2-胺基-4,4-二甲基-戊酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	322
2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-4-甲烷磺醯基-苯甲醯胺	411
2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-4-嗎啉-4-基-苯甲醯胺	418
(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-萘-2-基-丙醯胺	392
(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-萘-1-基-丙醯胺	392
(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-吡啉-4-基-丙醯胺	343
2-甲基-2-甲基胺基-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-丙醯胺	260
2-胺基-2-甲基-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-丙醯胺	246

(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲氧基-2-苯基-乙醯胺	343
(S)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲氧基-2-苯基-乙醯胺	343
3-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-丙醯胺	266
(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-甲基-丁醯胺	294
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3,3,3-三氯-2-甲氧基-2-苯基-丙醯胺	411
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-側氧基-2-苯基-乙醯胺	327
(R)-哌啶-2-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	306
2-第三丁基胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺	308
(R)-2-甲氧基-N-(7-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-乙醯胺	339
(S)-2-甲氧基-N-(7-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-乙醯胺	339
(R)-2-胺基-2-環己基-N-(7-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺	330
(S)-2-胺基-2-環己基-N-(7-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺	330
4-溴-2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-苯甲醯胺	413
2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-5-甲烴磺醯基-苯甲醯胺	412
(R)-四氫-呋喃-2-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	293
(S)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-羥基-2-苯基-乙醯胺	329
(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-羥	329

基-2-苯基-乙醯胺	
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-氟基-苯甲醯胺	324
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲基-4-硝基-苯甲醯胺	358
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-4-硝基-2-三氟甲基-苯甲醯胺	412
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-嗎啉-4-基甲基-苯甲醯胺	398
1-胺基-環己烷甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	286
(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-環己基-乙醯胺	334
(R)-2-胺基-4-甲基-戊酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	308
(S)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-環己基-乙醯胺	334
(S)-2-胺基-4-甲基-戊酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	308
(S)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-甲基-丁醯胺	294
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯甲醯胺	411
1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	354
1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	354
1-甲基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	320
(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-甲基-琥珀醯胺酸甲酯	323
2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-硝基-苯甲醯胺	378

2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-5-硝基-苯甲醯胺	378
(S)-四氫-呋喃-2-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	293
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-甲基硫基-丙醯胺	297
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-氰基-乙醯胺	262
2-溴-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-4-甲基-苯甲醯胺	392
四氫-呋喃-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	307
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-苯基-琥珀醯胺酸	371
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-丙醯胺酸乙酯	309
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲基硫基-乙醯胺	283
(S)-吡咯啉-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	292
(S)-吡啶-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	306
(R)-吡啶-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	306
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲烷磺醯基-乙醯胺	315
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-丙醯胺酸	357
(S)-吡啶-2-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	306
1-甲烷磺醯基-4-甲基-吡啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	398

2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-4-硝基-苯甲醯胺	378
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-4-甲烷磺醯基-苯甲醯胺	377
(R)-吡咯啉-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	292
4-胺基-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	320
4-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基胺甲醯基)-環己烷甲酸	349
(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-異丙氧基-2-苯基-乙醯胺	371
(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯氧基-丙醯胺	343
(S)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯氧基-丙醯胺	343
4-苯基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	382
4-(4-氯-苯基)-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	416
4-苄基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	396
(R)-哌啶-3-甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	272
(S)-哌啶-3-甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	272
1-甲基-哌啶-4-甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	286
(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-羥基-3-甲基-丁醯胺	295
哌嗪-2-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	307
4-甲基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	320

啉-6-基)-醯胺	
(3S,4S)-3-甲基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-6-基)-醯胺	306
(反)-4-苯基-哌啶-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-6-基)-醯胺	382
(1R,3S)-3-胺基-環戊烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-6-基)-醯胺	306
4-羥基-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-6-基)-醯胺	321
(S)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-6-基)-2-環己基-2-羥基-乙醯胺	335
(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-6-基)-2-環己基-2-羥基-乙醯胺	335
(S)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-6-基)-2-羥基-2-苯基-丙醯胺	343
(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-6-基)-2-羥基-2-苯基-丙醯胺	343
(1R,3S)-3-胺基-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-6-基)-醯胺	320
(1R,3S)-3-胺基-環己烷甲酸(7-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-6-基)-醯胺	316
(3R,4S)-3-甲基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-6-基)-醯胺	320
4-二甲基胺基-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-6-基)-醯胺	348
反-3-胺基-環丁烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-6-基)-醯胺	292
順-3-胺基-環丁烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-6-基)-醯胺	292
4-胺基-1-(順-4-氯-苯基)-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-6-基)-醯胺	430
4-胺基-1-(反-4-氯-苯基)-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-6-基)-醯胺	430

(S)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-環己基-2-異丙基胺基-乙醯胺	391
(S)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-環己基-2-異丙基胺基-乙醯胺	320
(S)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-環己基-2-異丙基胺基-乙醯胺	376
4-(4-氯-苯基)-吡咯啉-3-甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	352
(1S,2S)-2-甲基-4-側氧基-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	333
3-苯基-吡咯啉-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	368
1-異丙基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	348
1-環己基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	334
1-環己基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	388
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲基-4-(哌嗪-1-磺醯基)-苯甲醯胺	397
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲基-4-(哌嗪-1-磺醯基)-苯甲醯胺	461
(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(2-氯-苯基)-2-羥基-乙醯胺	363
(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(3-氯-苯基)-2-羥基-乙醯胺	363
(2S,3R)-2-胺基-3-甲基-戊酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	308
N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-異丁醯胺	341
1-苄基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	396
(反)-4-苯基-吡咯啉-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二	368

氮-異喹啉-6-基)-醯胺	
(反)-4-(4-氟-苯基)-吡咯啉-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-6-基)-醯胺	386
(3R,4S)-1,3-二甲基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-6-基)-醯胺	334
5-苯基-哌啶-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-6-基)-醯胺	382
1,2,3,4-四氮-異喹啉-7-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-6-基)-醯胺	354
1,2,3,4-四氮-異喹啉-6-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-6-基)-醯胺	354
4-(3-胺基-丙烷-1-磺醯基)-2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-6-基)-苯甲醯胺	454
(反)-4-(3-溴-苯基)-吡咯啉-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-6-基)-醯胺	447
(反)-4-(4-氯-苯基)-吡咯啉-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-6-基)-醯胺,	402
(1R,5S,6R)-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-6-基)-醯胺	304
(1R,5S,6S)-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-6-基)-醯胺	304
(反)-4-(3-溴-苯基)-吡咯啉-3-甲酸(6-氯-4-側氧基-3,4-二氮-喹啉-7-基)-醯胺	448
(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-6-基)-2-(4-氯-苯基)-2-羥基-丙醯胺	377
(R)-N-(6-氯-4-側氧基-3,4-二氮-喹啉-7-基)-2-(4-氯-苯基)-2-羥基-丙醯胺	378
(R)-2-(4-氯-苯基)-2-羥基-N-(4-側氧基-3,4-二氮-喹啉-7-基)-丙醯胺	344
1-甲基-哌啶-4-甲酸(7-溴-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-6-基)-醯胺	365
1-甲基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-6-基)-醯胺	304

1-甲基-哌啶-4-甲酸(7-氟基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	311
(反)-4-苯基-吡咯啶-3-甲酸(7-溴-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	413
4-(4-氯-苯基)-吡咯啶-3-甲酸(7-溴-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	447
(反)-4-苯基-吡咯啶-3-甲酸(5-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	369
(反)-4-苯基-吡咯啶-3-甲酸(7-氯-5-氟-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺	386

評估生物活性

分子檢定：

ROCKII(1-543)激酶之活性係利用 Cambrex PKLight ATP 偵測試劑(一種使用螢光素-螢光素酶量化殘餘ATP的均相檢定技術)量測。檢定係在384孔小體積白色非結合表面微量滴定板(Corning)中執行。檢定緩衝液為25 mM HEPES(pH 7.5)、10 mM MgCl₂、50 mM KCl、0.2% BSA、0.01% CHAPS、100 μM Na₃VO₄及0.5 mM DTT。將以500 μg/mL溶於無水DMSO中之測試化合物連續稀釋以用於1% DMSO檢定緩衝液中最終起始濃度為3 μg/mL之劑量反應。將ROCKII(1-543)(62,408 Da)於檢定緩衝液中稀釋至最終濃度為7.5 nM，總體積為15 μL。陽性對照為不含測試化合物之反應混合物；陰性對照(空白)為不含激酶之反應混合物。將測試化合物與激酶一起預培育15分鐘之後，將ATP與肽受質(AKRRRLSSLRA)於檢定緩衝液中之混合物添加至各孔中，最終濃度分別為750 nM ATP及500 nM肽。在28℃之溫度下培育激酶反應90分鐘之後，將10 μL之

PKLight ATP偵測試劑(預先溫至室溫)添加至各孔中。將檢定板在室溫下再培育15分鐘且接著經由Analyst以螢光方式讀數。以四重複執行各測試化合物之劑量-反應實驗。測試化合物之 IC_{50} 值表示劑量反應曲線之陽性對照之50%反應。

在此檢定中，較佳化合物具有小於 $1\ \mu M$ 之 IC_{50} 。

所選化合物係以大鼠主動脈環(Rat Aortic Ring)組織檢定評估：

大鼠主動脈環組織檢定

自Sprague Dawley大鼠解剖獲得數段大鼠胸主動脈，清除掉多餘結締組織且在裝有 $4^{\circ}C$ PBS之皮氏培養皿(petri dish)中切成3-4 mm環，該PBS(pH 7.25)含有118 mM NaCl、4.7 mM KCl、1.6 mM $CaCl_2$ 、1.2 mM KH_2PO_4 、1.2 mM $MgCl_2$ 、10.0 mM右旋糖、25 mM $NaHCO_3$ 、0.02 mM NaEDTA，且在解剖之前保持於冰上。接著將主動脈環懸掛於力傳感器裝置上且置放於含有PBS用95% O_2 及5% CO_2 恆定充氧之 $37^{\circ}C$ 溫控組織浴中。持續量測等長收縮力且藉由數位擷取系統收集數據。將環置放於充當基線力之2.5 g力之預負荷下歷時1小時之平衡時間。用50 mM KCl使環收縮以獲得最大收縮量以便正規化。清洗30分鐘之時期後，用 10^{-6} M苯腎上腺素使環預收縮，用單次劑量之 10^{-7} M乙酰膽鹼使其鬆馳，以檢查內皮之完整性。再清洗30分鐘之時期後，再次用 10^{-6} M苯腎上腺素使環預收縮且使收縮作用穩定。使用半對數間隔，以1:1000稀釋度於DMSO

媒劑中測試RHO激酶抑制劑之累積劑量反應。在每次給予抑制劑後，使反應穩定，再添加下一劑量。繼抑制劑之累積劑量反應之後，將組織於PBS中洗滌3次且使其在靜息張力下平衡。再如上所述執行第二次KCl收縮以檢查組織之生命力。其後，如上給予第二次苯腎上腺素收縮及乙醯膽鹼單次劑量，以檢查抑制劑測試後內皮之完整性。RHO激酶抑制劑之效應係表示為每劑量下苯腎上腺素誘發之收縮的鬆弛百分比。每一抑制劑之 IC_{50} 係由產生苯腎上腺素誘發之收縮之50%鬆弛的濃度測定。每一抑制劑之數據表示來自四隻不同大鼠之四個不同節段的平均值。

在此檢定中，較佳化合物具有小於 $10\ \mu M$ 之 IC_{50} 。

治療性使用之方法

本發明提供使用式(I)化合物之新穎方法。於其中揭示之化合物有效抑制RHO激酶。抑制RHO激酶為預防及治療多種與RHO激酶活化相關之心血管疾病或病狀之吸引人之方式。因此，該等化合物適用於治療如本發明背景部分中所述之疾病及病狀，包括以下病狀及疾病：

高血壓、動脈粥樣硬化、再狹窄、中風、心肌梗塞、心臟衰竭、冠狀動脈疾病、外周動脈疾病、冠狀動脈痙攣、腦血管痙攣、缺血/再灌注損傷、肺動脈高壓、心絞痛、勃起功能障礙、腎病及器官失能。如本發明背景部分中所揭示，本發明之化合物亦適用於治療其他病理生理學條件下與平滑肌高反應性或與活化之RHO激酶相關之疾病或病狀。該等疾病包括(但不限於)哮喘、青光眼、癌症、阿茲

海默氏病、多發性硬化症、脊髓損傷及神經痛。

該等病症不僅已於人類中得到良好表徵，而且存在於其他哺乳動物中且具有類似病因學，且可由本發明之醫藥組合物治療。

對於治療性用途，本發明化合物可以任何習知方式、以任何習知醫藥劑型經由醫藥組合物投與。習知劑型通常包括適於所選特定劑型之醫藥學上可接受之載劑。投藥途徑包括(但不限於)靜脈內、肌肉內、皮下、滑膜內、輸注、舌下、經皮、經口、局部或吸入投藥。較佳投藥方式為經口及靜脈內投藥。

本發明之化合物可單獨或與包括其他活性成分之佐劑組合投與，該等佐劑增強抑制劑之穩定性、在某些實施例中促進投與含有其之醫藥組合物、提供增強之溶解作用或分散作用、增強抑制活性、提供輔助治療及類似作用。在一實施例中，例如，可投與本發明之多種化合物。該等組合療法有利地使用較低劑量之習知治療劑，從而避免當將彼等藥劑用作單以療法時招致之可能毒性及不利副作用。本發明之化合物可與習知治療劑或其他佐劑物理組合成單一醫藥組合物。該等化合物隨後可有利地以單一劑型共同投與。在一些實施例中，包含該等化合物之組合的醫藥組合物含有至少約5%、但更佳至少約20%之式(I)化合物(w/w)或其組合。本發明化合物之最佳百分比(w/w)可不變化，且在熟習此項技術者技術範圍內。或者，本發明之化合物及習知治療劑或其他佐劑可單獨投與(連續或並行)。單獨

給藥使給藥方案具有較高靈活性。

如上所述，本發明化合物之劑型可包括一般技術者已知且適於該劑型的醫藥學上可接受之載劑及佐劑。該等載劑及佐劑包括(例如)離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白、緩衝物質、水、鹽或電解質及纖維素基物質。較佳劑型包括錠劑、膠囊、囊片、液體、溶液、懸浮液、乳液、含片、糖漿、可復水粉末、顆粒、栓劑及經皮貼片。本發明化合物之劑量範圍及要求可由一般技術者經由適於特定患者之可用方法及技術選擇。在一些實施例中，對於70 kg患者，劑量範圍在約1-1000毫克/劑量範圍內。儘管每日一劑可足夠，但可每日給與多達5次劑量。對於經口給藥，每日可需要多達2000 mg。如熟習此項技術者所瞭解，可根據特定因素要求較低或較高劑量。舉例而言，具體劑量及治療方案將視諸如患者總體健康概況、患者病症或其傾向之嚴重程度及病程之因素，以及治療醫師之判斷而定。

五、中文發明摘要：

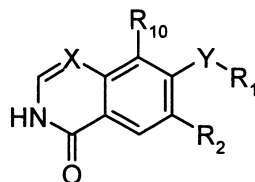
本發明揭示新穎的經取代之2H-異喹啉-1-酮及3H-喹啉-4-酮衍生物，其適用作RHO激酶之抑制劑且適用於治療經由RHO激酶之活性所介導或維持之多種疾病及病症，包括心血管疾病；包含該等化合物之醫藥組合物；使用該等化合物之方法；及製備該等化合物之方法。

六、英文發明摘要：

Disclosed are novel substituted 2H-isoquinolin-1-one and 3H-quinazolin-4-one derivatives useful as inhibitors of Rho kinase and for treating a variety of diseases and disorders that are mediated or sustained through the activity of Rho kinase, including cardiovascular diseases, pharmaceutical compositions comprising such compounds, methods for using such compounds and processes for making such compounds.

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物或其互變異構體或其鹽之用途，其係用於製造供治療溫血動物中由RHO激酶介導之疾病病況或病狀用之藥物，其中該式(I)化合物具有下式：



(I)，

其中：

R₁係選自：

C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基、C₃₋₈環烷基C₁₋₆烷基、鹵基C₁₋₆烷基、胺基C₁₋₆烷基、羥基C₁₋₆烷基、芳基、芳基C₁₋₆烷基、雜芳基、雜芳基C₁₋₆烷基、雜環基、-C₁₋₃烷基O芳基、-C(H)₀₋₁(C₁₋₆烷基)₁₋₂芳基、-CH(OH)芳基、-C(OH)(CH₃)芳基、-CH[OC(O)C₁₋₆烷基]芳基、-CH₂OCH₂芳基、-CH₂OC(O)C₁₋₆烷基、-(CH₂)₁₋₃S(O)₀₋₂芳基、-(CH₂)₁₋₂S(O)₀₋₂C₁₋₆烷基、-(CH₂)₁₋₃CO₂C₁₋₆烷基、-(CH₂)₁₋₃NHC₁₋₆烷基、-(CH₂)₁₋₃NHC₁₋₆烷基C₃₋₈環烷基、-(CH₂)₁₋₂CN及-CH(R₃)N(R₄)(R₅)；

其中：

R₃係選自：

H、芳基、C₁₋₆烷基、-(CH₂)₁₋₃芳基及-(CH₂)₁₋₃雜芳基；

R₄係選自：

H、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₂環烷基、C₃₋₇環烷基 C₁₋₆烷基、芳基、芳基(CH₂)₁₋₃、雜芳基(CH₂)₁₋₃、C₁₋₃烷基 O(CH₂)₁₋₃、四氫吡喃-4-基甲基及(C₁₋₃烷基)₂N(CH₂)₂₋₄-；

且 R₅係選自：

H及 C₁₋₆烷基；

或 R₄及 R₅與其所連接之氮原子一起可形成雜環基；

其中各芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、環烷基烷基、環烷基及雜環基視情況經1-3個選自以下各基團之基團取代：

鹵素、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈環烷基、C₁₋₆烷基、-CN、-NO₂、-OH、側氧基、-CF₃、-OCF₃、-C₀₋₃烷基 CO₂H、C₁₋₆烷基 CO₂-、C₁₋₆烷基磺基 C₀₋₃烷基-、-SO₂C₁₋₆烷基 NR₆R₇、-C₀₋₃烷基 SO₂NR₆R₇、-C₀₋₃C(O)NR₆R₇、芳基、雜芳基、雜芳基 C₁₋₃烷基、雜環基、雜環基 SO₂-、芳基 C₁₋₃烷基、芳氧基、芳硫基及 C₀₋₃NR₆R₇；

其中各芳基及雜芳基視情況經1-3個選自以下各基團之基團取代：

鹵素、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、-CN、-NO₂、-OH、-CF₃、-OCF₃、-C(O)NR₈R₉、-SO₂NR₈R₉、-SO₂Me及視情況經一或兩個 C₁₋₆烷基或 C(O)C₁₋₆烷基取代之胺基；

R₂係選自 H、鹵素、C₁₋₆烷氧基、-CN、-CF₃及 C₁₋₆烷基；

R₆及 R₇係獨立地選自 H、C₁₋₆烷基、-C(O)C₁₋₆烷基及 -C₁₋₆烷基 NH₂；或 R₆及 R₇與其所連接之氮一起可形成吡

嗟、哌啶或吡咯啶環；

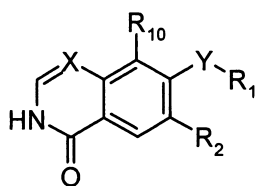
R_8 及 R_9 係獨立地選自H及甲基；

R_{10} 係選自H、Cl及F；

X係選自C及N；且

Y係選自-NHC(O)-、-NHC(O)NH-及-NHC(O)O-。

2. 一種式(I)化合物或其互變異構體或其鹽之用途，其係用於製造供治療溫血動物中心血管疾病或病狀用之藥物，其中該式(I)化合物具有下式：



(I)，

其中：

R_1 係選自：

C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{3-8} 環烷基 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、胺基 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、芳基、芳基 C_{1-6} 烷基、雜芳基、雜芳基 C_{1-6} 烷基、雜環基、- C_{1-3} 烷基O芳基、- $C(H)_{0-1}(C_{1-6}烷基)_{1-2}$ 芳基、-CH(OH)芳基、-C(OH)(CH₃)芳基、-CH[OC(O) C_{1-6} 烷基]芳基、-CH₂OCH₂芳基、-CH₂OC(O) C_{1-6} 烷基、-(CH₂)₁₋₃S(O)₀₋₂芳基、-(CH₂)₁₋₂S(O)₀₋₂ C_{1-6} 烷基、-(CH₂)₁₋₃CO₂ C_{1-6} 烷基、-(CH₂)₁₋₃NHC C_{1-6} 烷基、-(CH₂)₁₋₃NHC C_{1-6} 烷基 C_{3-8} 環烷基、-(CH₂)₁₋₂CN及-CH(R₃)N(R₄)(R₅)；

其中：

R_3 係選自：

H、芳基、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_{1-3}$ 芳基及 $-(CH_2)_{1-3}$ 雜芳基；

R_4 係選自：

H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-6} 烷基、芳基、 $(CH_2)_{1-3}$ 芳基、 $(CH_2)_{1-3}$ 雜芳基、 C_{1-3} 烷基、 $O(CH_2)_{1-3}$ 、四氫吡喃-4-基、甲基及 $(C_{1-3}烷基)_2N(CH_2)_{2-4}$ ；

且 R_5 係選自：

H及 C_{1-6} 烷基；

或 R_4 及 R_5 與其所連接之氮原子一起可形成雜環基；

其中各芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、環烷基、環烷基及雜環基視情況經1-3個選自以下各基團之基團取代：

鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、側氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C_{0-3}$ 烷基、 CO_2H 、 C_{1-6} 烷基、 CO_2- 、 C_{1-6} 烷基磺基、 C_{0-3} 烷基、 $-SO_2C_{1-6}$ 烷基、 NR_6R_7 、 $-C_{0-3}$ 烷基、 $SO_2NR_6R_7$ 、 $-C_{0-3}C(O)NR_6R_7$ 、芳基、雜芳基、雜芳基、 C_{1-3} 烷基、雜環基、雜環基、 SO_2- 、芳基、 C_{1-3} 烷基、芳氧基、芳硫基及 $C_{0-3}NR_6R_7$ ；

其中各芳基及雜芳基視情況經1-3個選自以下各基團之基團取代：

鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-SO_2Me$ 及視情況經一或兩個 C_{1-6} 烷基或 $C(O)C_{1-6}$ 烷基取代之胺基；

R_2 係選自 H、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 及 C_{1-6} 烷基；

R_6 及 R_7 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基及 $-C_{1-6}$ 烷基 NH_2 ；或 R_6 及 R_7 與其所連接之氮一起可形成哌嗪、哌啶或吡咯啶環；

R_8 及 R_9 係獨立地選自 H 及甲基；

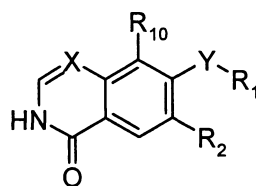
R_{10} 係選自 H、Cl 及 F；

X 係選自 C 及 N；且

Y 係選自 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 及 $-NHC(O)O-$ 。

3. 如請求項 2 之用途，其中該心血管疾病或病狀係選自由以下各疾病或病狀組成之群：高血壓、動脈粥樣硬化、再狹窄、中風、心臟衰竭、冠狀動脈痙攣、腦血管痙攣、缺血/再灌注損傷、肺動脈高壓、心絞痛、心肌梗塞、外周動脈疾病、冠狀動脈疾病及其組合。

4. 一種式 (I) 化合物或其互變異構體或其鹽之用途，其係用於製造供治療溫血動物中腎病、勃起功能障礙、哮喘、青光眼或由高血壓導致之器官失能用之藥物，其中該式 (I) 化合物具有下式：



(I)，

其中：

R_1 係選自：

C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{3-8} 環烷基 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、胺基 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、芳基、芳基 C_{1-6} 烷基、雜芳基、雜芳基 C_{1-6} 烷基、雜環基、 $-C_{1-3}$ 烷基 O 芳基、 $-C(H)_{0-1}(C_{1-6} \text{ 烷基})_{1-2}$ 芳基、 $-CH(OH)$ 芳基、 $-C(OH)(CH_3)$ 芳基、 $-CH[OC(O)C_{1-6} \text{ 烷基}]$ 芳基、 $-CH_2OCH_2$ 芳基、 $-CH_2OC(O)C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-(CH_2)_{1-3}S(O)_{0-2}$ 芳基、 $-(CH_2)_{1-2}S(O)_{0-2}C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-(CH_2)_{1-3}CO_2C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-(CH_2)_{1-3}NHC_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-(CH_2)_{1-3}NHC_{1-6} \text{ 烷基}$ C_{3-8} 環烷基、 $-(CH_2)_{1-2}CN$ 及 $-CH(R_3)N(R_4)(R_5)$ ；

其中：

R_3 係選自：

H、芳基、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_{1-3}$ 芳基及 $-(CH_2)_{1-3}$ 雜芳基；

R_4 係選自：

H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-6} 烷基、芳基、芳基 $(CH_2)_{1-3}$ 、雜芳基 $(CH_2)_{1-3}$ 、 C_{1-3} 烷基 $O(CH_2)_{1-3}$ 、四氫吡喃-4-基甲基及 $(C_{1-3} \text{ 烷基})_2N(CH_2)_{2-4}$ ；

且 R_5 係選自：

H 及 C_{1-6} 烷基；

或 R_4 及 R_5 與其所連接之氮原子一起可形成雜環基；

其中各芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、環烷基烷基、環烷基及雜環基視情況經 1-3 個選自以下各基團之基團取代：

鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷基、 $-CN$ 、

-NO₂、-OH、側氧基、-CF₃、-OCF₃、-C₀₋₃烷基CO₂H、C₁₋₆烷基CO₂-、C₁₋₆烷基磺醯基C₀₋₃烷基-、-SO₂C₁₋₆烷基NR₆R₇、-C₀₋₃烷基SO₂NR₆R₇、-C₀₋₃C(O)NR₆R₇、芳基、雜芳基、雜芳基C₁₋₃烷基、雜環基、雜環基SO₂-、芳基C₁₋₃烷基、芳氧基、芳硫基及C₀₋₃NR₆R₇；

其中各芳基及雜芳基視情況經1-3個選自以下各基團之基團取代：

鹵素、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、-CN、-NO₂、-OH、-CF₃、-OCF₃、-C(O)NR₈R₉、-SO₂NR₈R₉、-SO₂Me及視情況經一或兩個C₁₋₆烷基或C(O)C₁₋₆烷基取代之胺基；

R₂係選自H、鹵素、C₁₋₆烷氧基、-CN、-CF₃及C₁₋₆烷基；

R₆及R₇係獨立地選自H、C₁₋₆烷基、-C(O)C₁₋₆烷基及-C₁₋₆烷基NH₂；或R₆及R₇與其所連接之氮一起可形成哌嗪、哌啶或吡咯啶環；

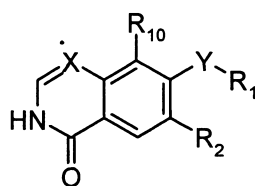
R₈及R₉係獨立地選自H及甲基；

R₁₀係選自H、Cl及F；

X係選自C及N；且

Y係選自-NHC(O)-、-NHC(O)NH-及-NHC(O)O-。

5. 一種化合物，其具有式(I)



(I)，

其中：

R_1 係選自：

C_{3-8} 環烷基、 C_{3-8} 環烷基 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、胺基 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、芳基、芳基 C_{1-6} 烷基、雜芳基、雜芳基 C_{1-6} 烷基、雜環基、 $-C_{1-3}$ 烷基 O 芳基、 $-C(H)_{0-1}(C_{1-6} \text{ 烷基})_{1-2}$ 芳基、 $-CH(OH)$ 芳基、 $-C(OH)(CH_3)$ 芳基、 $-CH[OC(O)C_{1-6} \text{ 烷基}]$ 芳基、 $-CH_2OCH_2$ 芳基、 $-CH_2OC(O)C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-(CH_2)_{1-3}S(O)_{0-2}$ 芳基、 $-(CH_2)_{1-2}S(O)_{0-2}C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-(CH_2)_{1-3}CO_2C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-(CH_2)_{1-3}NHC_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-(CH_2)_{1-3}NHC_{1-6} \text{ 烷基 } C_{3-8} \text{ 環烷基}$ 、 $-(CH_2)_{1-2}CN$ 及 $-CH(R_3)N(R_4)(R_5)$ ；

其中：

R_3 係選自：

H、芳基、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_{1-3}$ 芳基及 $-(CH_2)_{1-3}$ 雜芳基；

R_4 係選自：

H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-6} 烷基、芳基、芳基 $(CH_2)_{1-3}$ 、雜芳基 $(CH_2)_{1-3}$ 、 C_{1-3} 烷基 $O(CH_2)_{1-3}$ 、四氫吡喃-4-基甲基及 $(C_{1-3} \text{ 烷基})_2N(CH_2)_{2-4}$ ；

且 R_5 係選自：

H及 C_{1-6} 烷基；

或 R_4 及 R_5 與其所連接之氮原子一起可形成雜環基；

其中各芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、環烷基烷基、環烷基及雜環基視情況經1-3個選自以下各基團

之基團取代：

鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、側氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C_{0-3}$ 烷基 CO_2H 、 C_{1-6} 烷基 CO_2- 、 C_{1-6} 烷基磺醯基 C_{0-3} 烷基-、 $-SO_2C_{1-6}$ 烷基 NR_6R_7 、 $-C_{0-3}$ 烷基 $SO_2NR_6R_7$ 、 $-C_{0-3}C(O)NR_6R_7$ 、芳基、雜芳基、雜芳基 C_{1-3} 烷基、雜環基、雜環基 SO_2- 、芳基 C_{1-3} 烷基、芳氧基、芳硫基及 $C_{0-3}NR_6R_7$ ；

其中各芳基及雜芳基視情況經1-3個選自以下各基團之基團取代：

鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-SO_2Me$ 及視情況經一或兩個 C_{1-6} 烷基或 $C(O)C_{1-6}$ 烷基取代之胺基；

R_2 係選自H、鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 及 C_{1-6} 烷基；

R_6 及 R_7 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基及 $-C_{1-6}$ 烷基 NH_2 ；或 R_6 及 R_7 與其所連接之氮一起可形成哌嗪、哌啶或吡咯啶環；

R_8 及 R_9 係獨立地選自H及甲基；

R_{10} 係選自H、Cl及F；

X係選自C及N；且

Y係選自 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 及 $-NHC(O)O-$ ；

或式(I)化合物之互變異構體或鹽。

6. 如請求項5之式(I)化合物，其中：

R_1 係選自：

C_{3-8} 環烷基、 C_{3-8} 環烷基 C_{1-6} 烷基、苯基、苄基、苯基乙基、噻吩基、吡啶基、異噁唑基、吡唑基、噻吩基甲基、哌啶基、哌嗪基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、 $-CH_2O$ 苯基、 $-CH(C_{1-3}烷基)$ 苯基、 $-CH(OH)$ 苯基、 $-C(OH)(CH_3)$ 苯基、 $-CH[OC(O)CH_3]$ 苯基、 $-CH_2OCH_2$ 苯基、 $-CH_2OC(O)C_{1-6}烷基$ 、 $-(CH_2)_{1-3}S(O)_{0-2}$ 苯基、 $-(CH_2)_{1-2}S(O)_{0-2}C_{1-6}烷基$ 、 $-(CH_2)_{1-3}CO_2C_{1-6}烷基$ 、 $-(CH_2)_{1-3}NHC_{1-6}烷基$ 、 $-(CH_2)_{1-3}NHC_{1-6}烷基$ C_{3-8} 環烷基、 $-(CH_2)_{1-3}CN$ 及 $-CH(R_3)N(R_4)(R_5)$ ；

其中：

R_3 係選自：

H、苯基、 C_{1-6} 烷基、苄基、苯基乙基及吡啶基甲基；

R_4 係選自：

H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-6} 烷基、苯基、苄基、噻吩基乙基、 $C_{1-3}烷基O(CH_2)_{1-3}$ 、四氫哌喃-4-基甲基及 $(C_{1-3})_2N(CH_2)_{2-4}$ ；

且 R_5 係選自：

H及 C_{1-6} 烷基；

或 R_4 及 R_5 與其所連接之氮原子一起可形成哌啶、哌嗪或硫代嗎啉基；

其中各環烷基、環烷基烷基、苯基、苄基、苯基乙基、噻吩基、吡啶基、異噁唑基、吡唑基、噻吩基甲基、哌啶、哌嗪基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫哌喃基及硫代嗎啉基視情況經1-3個選自以下各基團之基團取

代：

鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 C_{1-6} 烷基 CO_2- 、 C_{1-6} 烷基磺醯基、苯基、嘧啶基、吡啶基、嗎啉基、苄基、苯氧基及苯硫基及視情況經一或兩個 C_{1-6} 烷基或 $C(O)C_{1-6}$ 烷基取代之胺基；

其中各苯基、苄基、嘧啶基及吡啶基視情況經1-3個選自以下各基團之基團取代：

鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-SO_2Me$ 及視情況經一或兩個 C_{1-6} 烷基或 $C(O)C_{1-6}$ 烷基取代之胺基；

R_2 係選自 H 、 Br 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 及甲基；

R_8 及 R_9 係獨立地選自 H 及甲基；

R_{10} 係選自 H 、 Cl 及 F ；

X 係選自 C 及 N ；且

或式(I)化合物之互變異構體或鹽。

7. 如請求項5之式(I)化合物，其中：

R_1 係選自：

環戊基、環己基、苯基、苄基、苯基乙基、噻吩基甲基、哌啶基、吡咯啶基、 $-CH_2S$ 苯基及 $-H(R_3)N(R_4)(R_5)$ ；

其中：

R_3 係選自：

H 、苯基、 C_{1-6} 烷基、苄基及苯基乙基；

R_4 係選自：

H、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₂環烷基、C₃₋₇環烷基甲基、苄基、
噻吩基乙基及四氫呋喃-4-基甲基；

且R₅係選自：

H及甲基；

或R₄及R₅與其所連接之氮原子一起可形成哌啶基；

其中各環戊基、環己基、苯基、苄基、苯基乙基、噻
吩基甲基、哌啶基及吡咯啶基視情況經1-3個選自以下各
基團之基團取代：

鹵素、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、-CN、-NO₂、-OH、
-CF₃、-OCF₃、苯基及視情況經一或兩個C₁₋₆烷基或
C(O)C₁₋₆烷基取代之胺基；

其中各苯基視情況經1-3個選自以下各基團之基團取
代：

鹵素、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、-CN、-NO₂、-OH、
-CF₃、-OCF₃及視情況經一或兩個C₁₋₆烷基或C(O)C₁₋₆烷
基取代之胺基；

R₂係選自H、Br及Cl；

R₁₀為H；

X係選自C及N；且

Y為-NHC(O)-；

或式(I)化合物之互變異構體或鹽。

8. 一種化合物，其係選自：

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-二甲基胺
基-2-苯基-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(環己基甲基-胺基)-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(4-羥基-哌啶-1-基)-2-苯基-乙醯胺；

2-苄基胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-硫代嗎啉-4-基-丙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺基)-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(2-噻吩-2-基-乙基胺基)-丙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲基胺基-2-苯基-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-環丙基胺基-2-苯基-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(乙基-甲基-胺基)-2-苯基-乙醯胺；

(S)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-苯基-丙醯胺；

(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-苯基-丙醯胺；

(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-環丁基胺基-2-苯基-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(環丙基甲基-胺基)-2-苯基-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(3-乙氧基-丙基胺基)-2-苯基-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-[(2-二甲基胺基-乙基)-乙基-胺基]-2-苯基-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-[(四氫-哌喃-4-基甲基)-胺基]-乙醯胺；

2-(金剛烷-1-基胺基)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-[(吡啶-2-基甲基)-胺基]-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-[(吡啶-3-基甲基)-胺基]-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-[(吡啶-4-基甲基)-胺基]-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(環己基甲基-胺基)-丙醯胺；

(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-胺基甲酸異丙酯；

2-二甲基胺基-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙
醯胺；

2-(環己基甲基-胺基)-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-
基)-乙醯胺；

2-二甲基胺基-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-
苯基-乙醯胺；

乙酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基胺甲醯基)-
苯基-甲酯；

1-苄基-3-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-脲；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-羥基-2-苯
基-乙醯胺；

(R)-2-胺基-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯
基-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(4-氯-苯
基)-3-甲基-丁醯胺；

2,5-二氯-噻吩-3-甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-
基)-醯胺；

N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基硫基-菸鹼
醯胺；

2-(3-甲氧基-苯基)-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-
基)-乙醯胺；

2-(4-氯-苯氧基)-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-
菸鹼醯胺；

2-(4-氯-苯氧基)-2-甲基-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-

6-基)-丙醯胺；

N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-琥珀醯胺酸乙酯；

噻吩-2-甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

1-(4-氯-苯基)-環戊烷甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

2-(4-氯-苯氧基)-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲基-苯甲醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2,3,6-三氯-苯甲醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-5-氯-2-甲基-苯甲醯胺；

2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-4-硝基-苯甲醯胺；

2-溴-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-苯甲醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(4-氯-苯基)-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2,2-二甲基-丙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3,3-二甲基-
丁醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基硫基-
菸鹼醯胺；

2,4-二氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-苯
甲醯胺；

5-甲基-3-苯基-異噁唑-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二
氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2,4,6-三氯-
苯甲醯胺；

2,3-二氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-苯
甲醯胺；

1-(4-氯-苯基)-環戊烷甲酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-
7-基)-醯胺；

哌啶-4-甲酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-醯胺；

2-苄基胺基-N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-乙醯
胺；

1-苄基-哌啶-4-甲酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-
醯胺；

哌啶-3-甲酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-醯胺；

吡咯啶-2-甲酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-醯
胺；

2-胺基-4-甲基-戊酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-
醯胺；

(R)-2-胺基-N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-3-苯基-丙醯胺；

(S)-2-胺基-N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-3-苯基-丙醯胺；

2-(環己基甲基-胺基)-N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-乙醯胺；

2-甲基胺基-N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-2-苯基-乙醯胺；

2-胺基-N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-2-苯基-乙醯胺；

2-環丙基胺基-N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-2-苯基-乙醯胺；

(R)-2-胺基-N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-2-苯基-乙醯胺；

(R)-吡咯啉-2-甲酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-醯胺；

(R)-2-胺基-3-甲基-N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-丁醯胺；

2-(環丙基甲基-胺基)-N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-乙醯胺；

N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-2-(2-噻吩-2-基-乙基胺基)-乙醯胺；

2-(環己基-甲基-胺基)-N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-乙醯胺；

N-(6-氯-4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-2-二甲基胺
基-2-苯基-乙醯胺；

N-(6-氯-4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-2-環丙基胺
基-2-苯基-乙醯胺；

2,5-二甲基-2H-吡啶-3-甲酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-醯胺；

2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-(4-
氯-苯基)-丙醯胺；

2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(3-
氯-苯基)-乙醯胺；

(R)-2-胺基-2-環己基-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-
基)-乙醯胺；

(R)-2-胺基-2-(4-氯-苯基)-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹
啉-6-基)-乙醯胺；

(R)-吡咯啉-2-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-
基)-醯胺；

(S)-吡咯啉-2-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-
基)-醯胺；

2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯
胺；

吡啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯
胺；

(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-
3-(4-氯-苯基)-丙醯胺；

(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-
2-對甲苯基-乙醯胺；

(S)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-
3-環己基-丙醯胺；

(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-
3-環己基-丙醯胺；

(R)-2-胺基-4,4-二甲基-戊酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-
異喹啉-6-基)-醯胺；

(S)-2-胺基-4,4-二甲基-戊酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-
異喹啉-6-基)-醯胺；

2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-4-甲烷
磺醯基-苯甲醯胺；

2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-4-嗎啉-
4-基-苯甲醯胺；

(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-
3-萘-2-基-丙醯胺；

(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-
3-萘-1-基-丙醯胺；

(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-
3-吡啶-4-基-丙醯胺；

2-甲基-2-甲基胺基-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-
基)-丙醯胺；

2-胺基-2-甲基-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-丙
醯胺；

(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲氧基-2-苯基-乙醯胺；

(S)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲氧基-2-苯基-乙醯胺；

3-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-丙醯胺；

(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-甲基-丁醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-苯基-丙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-側氧基-2-苯基-乙醯胺；

(R)-哌啶-2-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

2-第三丁基胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺；

(R)-2-甲氧基-N-(7-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-乙醯胺；

(S)-2-甲氧基-N-(7-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-乙醯胺；

(R)-2-胺基-2-環己基-N-(7-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺；

(S)-2-胺基-2-環己基-N-(7-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺；

4-溴-2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-苯甲醯胺；

2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-5-甲烷磺醯基-苯甲醯胺；

(R)-四氫-呋喃-2-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(S)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-羥基-2-苯基-乙醯胺；

(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-羥基-2-苯基-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-氰基-苯甲醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲基-4-硝基-苯甲醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-4-硝基-2-三氟甲基-苯甲醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-嗎啉-4-基甲基-苯甲醯胺；

1-胺基-環己烷甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-環己基-乙醯胺；

(R)-2-胺基-4-甲基-戊酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(S)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-
2-環己基-乙醯胺；

(S)-2-胺基-4-甲基-戊酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹
啉-6-基)-醯胺；

(S)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-
3-甲基-丁醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(4-甲基-哌
嗪-1-基甲基)-苯甲醯胺；

1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-
異喹啉-6-基)-醯胺；

1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-
異喹啉-6-基)-醯胺；

1-甲基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-
6-基)-醯胺；

(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-甲基-
琥珀醯胺酸甲酯；

2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-硝基-
苯甲醯胺；

2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-5-硝基-
苯甲醯胺；

(S)-四氫-呋喃-2-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-
6-基)-醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-甲基硫基-
丙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-氯基-乙醯胺；

2-溴-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-4-甲基-苯甲醯胺；

四氫-哌喃-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-苯基-琥珀醯胺酸；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-丙醯胺酸乙酯；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲基硫基-乙醯胺；

(S)-吡咯啉-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(S)-哌啉-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(R)-哌啉-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲烷磺基-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-丙醯胺酸；

(S)-哌啉-2-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

1-甲烷磺醯基-4-甲基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-4-硝基-苯甲醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-4-甲烷磺醯基-苯甲醯胺；

(R)-吡咯啶-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

4-胺基-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

4-胺基-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

4-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基胺甲醯基)-環己烷甲酸；

(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-異丙氧基-2-苯基-乙醯胺；

(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯氧基-丙醯胺；

(S)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯氧基-丙醯胺；

4-苯基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

4-(4-氯-苯基)-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

4-苄基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(R)-哌啶-3-甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(S)-哌啶-3-甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

1-甲基-哌啶-4-甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-羥基-3-甲基-丁醯胺；

哌嗪-2-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

4-甲基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(3S,4S)-3-甲基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(反)-4-苄基-哌啶-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

乙酸4-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基胺甲醯基)-環己酯；

(1R,3S)-3-胺基-環戊烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

4-羥基-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(S)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-環己基-2-羥基-乙醯胺；

(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-環己基-2-羥基-乙醯胺；

(S)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-羥基-2-苯基-丙醯胺；

(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-羥基-2-苯基-丙醯胺；

(1R,3S)-3-胺基-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(1R,3S)-3-胺基-環己烷甲酸(7-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(3R,4S)-3-甲基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

4-二甲基胺基-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

3-胺基-環丁烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

4-胺基-1-(4-氯-苯基)-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-4-甲烷磺醯基-2-甲基-苯甲醯胺；

(1S,3S)-3-胺基-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(S)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-環己基-2-異丙基胺基-乙醯胺；

4-(4-氯-苯基)-吡咯啉-3-甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(1S,2S)-2-甲基-4-側氧基-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

3-苯基-吡咯啉-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

1-異丙基-哌啉-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

4-苯基-吡咯啉-3-甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

1-環己基-哌啉-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

1-吡啉-4-基甲基-哌啉-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲基-4-(哌嗪-1-磺基)-苯甲醯胺；

(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(2-氯-苯基)-2-羥基-乙醯胺；

(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(3-氯-苯基)-2-羥基-乙醯胺；

(2S,3R)-2-胺基-3-甲基-戊酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-異丁
醯胺；

1-苄基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-
6-基)-醯胺；

(反)-4-苯基-吡咯啶-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異
喹啉-6-基)-醯胺；

(反)-4-(4-氟-苯基)-吡咯啶-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-
二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(3R,4S)-1,3-二甲基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二
氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

5-苯基-哌啶-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-
6-基)-醯胺；

1,2,3,4-四氫-異喹啉-7-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-
異喹啉-6-基)-醯胺；

1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-
異喹啉-6-基)-醯胺；

4-(3-胺基-丙烷-1-磺醯基)-2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-
二氫-異喹啉-6-基)-苯甲醯胺；

(反)-4-(3-溴-苯基)-吡咯啶-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-
二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(反)-4-(4-氯-苯基)-吡咯啶-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-
二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(1R,5S,6R)-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸(7-氯-1-側
氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(1R,5S,6S)-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(反)-4-(3-溴-苯基)-吡咯啉-3-甲酸(6-氯-4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-醯胺；

(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(4-氯-苯基)-2-羥基-丙醯胺；

(R)-N-(6-氯-4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-2-(4-氯-苯基)-2-羥基-丙醯胺；

(R)-2-(4-氯-苯基)-2-羥基-N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-丙醯胺；

1-甲基-哌啶-4-甲酸(7-溴-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

1-甲基-哌啶-4-甲酸(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

1-甲基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

1-甲基-哌啶-4-甲酸(7-氰基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(反)-4-苯基-吡咯啉-3-甲酸(7-溴-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

4-(4-氯-苯基)-吡咯啉-3-甲酸(7-溴-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(反)-4-苯基-吡咯啉-3-甲酸(5-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；及

(反)-4-苯基-吡咯啉-3-甲酸(7-氯-5-氟-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

或其互變異構體或鹽。

9. 一種化合物，其係選自：

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-二甲基胺基-2-苯基-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(環己基甲基-胺基)-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(4-羥基-哌啶-1-基)-2-苯基-乙醯胺；

2-苄基胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-硫代嗎啉-4-基-丙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺基)-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(2-噻吩-2-基-乙基胺基)-丙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲基胺基-2-苯基-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-環丙基胺基-2-苯基-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(乙基-甲基-胺基)-2-苯基-乙醯胺；

(S)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-苯基-丙醯胺；

(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-苯基-丙醯胺；

(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-環丁基胺基-2-苯基-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(環丙基甲基-胺基)-2-苯基-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(3-乙氧基-丙基胺基)-2-苯基-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-[(2-二甲基胺基-乙基)-乙基-胺基]-2-苯基-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-[(四氫-哌喃-4-基甲基)-胺基]-乙醯胺；

2-(金剛烷-1-基胺基)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-[(吡啶-2-基甲基)-胺基]-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-[(吡啶-3-基甲基)-胺基]-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-[(吡啶-4-基甲基)-胺基]-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(環己基甲基-胺基)-丙醯胺；

(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-胺基甲酸異丙酯；

2-二甲基胺基-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺；

2-(環己基甲基-胺基)-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺；

2-二甲基胺基-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-乙醯胺；

乙酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基胺甲醯基)-苯基-甲酯；

1-苄基-3-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-脲；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-羥基-2-苯基-乙醯胺；

(R)-2-胺基-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(4-氯-苯基)-3-甲基-丁醯胺；

2,5-二氯-噻吩-3-甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基硫基-菸鹼

醯胺；

2-(3-甲氧基-苯基)-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺；

2-(4-氯-苯氧基)-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-菸鹼醯胺；

2-(4-氯-苯氧基)-2-甲基-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-丙醯胺；

N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-琥珀醯胺酸乙酯；

噻吩-2-甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

1-(4-氯-苯基)-環戊烷甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

2-(4-氯-苯氧基)-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲基-苯甲醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2,3,6-三氯-苯甲醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-5-氯-2-甲基-苯甲醯胺；

2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-4-硝基-苯甲醯胺；

2-溴-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-苯甲醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(4-氟-苯基)-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2,2-二甲基-丙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3,3-二甲基-丁醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基硫基-菸鹼醯胺；

2,4-二氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-苯甲醯胺；

5-甲基-3-苯基-異噁唑-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2,4,6-三氯-苯甲醯胺；

2,3-二氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-苯甲醯胺；

2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-(4-氟-苯基)-丙醯胺；

2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(3-氯-苯基)-乙醯胺；

(R)-2-胺基-2-環己基-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺；

(R)-2-胺基-2-(4-氯-苯基)-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺；

(R)-吡咯啉-2-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(S)-吡咯啉-2-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-乙醯胺；

哌啉-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-(4-氯-苯基)-丙醯胺；

(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-對甲苯基-乙醯胺；

(S)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-環己基-丙醯胺；

(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-環己基-丙醯胺；

(R)-2-胺基-4,4-二甲基-戊酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(S)-2-胺基-4,4-二甲基-戊酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-4-甲烷磺醯基-苯甲醯胺；

2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-4-嗎啉-4-基-苯甲醯胺；

(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-萘-2-基-丙醯胺；

(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-萘-1-基-丙醯胺；

(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-吡啶-4-基-丙醯胺；

2-甲基-2-甲基胺基-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-丙醯胺；

2-胺基-2-甲基-N-(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-丙醯胺；

(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲氧基-2-苯基-乙醯胺；

(S)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲氧基-2-苯基-乙醯胺；

3-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-丙醯胺；

(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-甲基-丁醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-苯基-丙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-側氧基-2-苯基-乙醯胺；

(R)-哌啶-2-甲酸(7-氯-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-醯胺；

2-第三丁基胺基-N-(7-氯-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-乙醯胺；

(R)-2-甲氧基-N-(7-甲氧基-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-2-苯基-乙醯胺；

(S)-2-甲氧基-N-(7-甲氧基-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-2-苯基-乙醯胺；

(R)-2-胺基-2-环己基-N-(7-甲氧基-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-乙醯胺；

(S)-2-胺基-2-环己基-N-(7-甲氧基-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-乙醯胺；

4-溴-2-氯-N-(7-氯-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-苯甲醯胺；

2-氯-N-(7-氯-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-5-甲烷磺醯基-苯甲醯胺；

(R)-四氢-呋喃-2-甲酸(7-氯-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-醯胺；

(S)-N-(7-氯-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-2-羟基-2-苯基-乙醯胺；

(R)-N-(7-氯-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-2-羟基-2-苯基-乙醯胺；

N-(7-氯-1-侧氧基-1,2-二氢-异喹啉-6-基)-2-氰基-苯甲醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲基-4-硝基-苯甲醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-4-硝基-2-三氯甲基-苯甲醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-嗎啉-4-基甲基-苯甲醯胺；

1-胺基-環己烷甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(R)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-環己基-乙醯胺；

(R)-2-胺基-4-甲基-戊酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(S)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-環己基-乙醯胺；

(S)-2-胺基-4-甲基-戊酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(S)-2-胺基-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-甲基-丁醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯甲醯胺；

1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

1-甲基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-甲基-琥珀醯胺酸甲酯；

2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-硝基-苯甲醯胺；

2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-5-硝基-苯甲醯胺；

(S)-四氫-呋喃-2-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-甲基硫基-丙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-氯基-乙醯胺；

2-溴-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-4-甲基-苯甲醯胺；

四氫-哌喃-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-3-苯基-琥珀醯胺酸；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-丙醯胺酸乙酯；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲基硫基-乙醯胺；

(S)-吡咯啉-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(S)-哌啶-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(R)-哌啶-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲烷磺醯基-乙醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-丙醯胺酸；

(S)-哌啶-2-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

1-甲烷磺醯基-4-甲基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-4-硝基-苯甲醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-4-甲烷磺醯基-苯甲醯胺；

(R)-吡咯啉-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

4-胺基-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

4-胺基-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

4-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基胺甲醯基)-環己烷甲酸；

(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-異丙氧基-2-苯基-乙醯胺；

(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯氧基-丙醯胺；

(S)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯氧基-丙醯胺；

4-苯基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

4-(4-氯-苯基)-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

4-苄基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(R)-哌啶-3-甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(S)-哌啶-3-甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

1-甲基-哌啶-4-甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-羥基-3-甲基-丁醯胺；

哌嗪-2-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

4-甲基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(3S,4S)-3-甲基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(反)-4-苯基-哌啶-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

乙酸4-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基胺甲醯基)-環己酯；

(1R,3S)-3-胺基-環戊烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

4-羥基-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(S)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-環己基-2-羥基-乙醯胺；

(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-環己基-2-羥基-乙醯胺；

(S)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-羥基-2-苯基-丙醯胺；

(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-羥基-2-苯基-丙醯胺；

(1R,3S)-3-胺基-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(1R,3S)-3-胺基-環己烷甲酸(7-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(3R,4S)-3-甲基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

4-二甲基胺基-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

3-胺基-環丁烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

4-胺基-1-(4-氯-苯基)-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-4-甲烷磺醯基-2-甲基-苯甲醯胺；

(1S,3S)-3-胺基-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(S)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-環己基-2-異丙基胺基-乙醯胺；

4-(4-氯-苯基)-吡咯啶-3-甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(1S,2S)-2-甲基-4-側氧基-環己烷甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

3-苯基-吡咯啶-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

1-異丙基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

4-苯基-吡咯啶-3-甲酸(1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

1-環己基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

1-吡啶-4-基甲基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-甲基-4-(哌嗪-1-磺醯基)-苯甲醯胺；

(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(2-氯-苯基)-2-羥基-乙醯胺；

(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(3-氯-苯基)-2-羥基-乙醯胺；

(2S,3R)-2-胺基-3-甲基-戊酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-苯基-異丁醯胺；

1-苄基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(反)-4-苯基-吡咯啶-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(反)-4-(4-氯-苯基)-吡咯啶-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(3R,4S)-1,3-二甲基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

5-苯基-哌啶-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

1,2,3,4-四氫-異喹啉-7-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

4-(3-胺基-丙烷-1-磺醯基)-2-氯-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-苯甲醯胺；

(反)-4-(3-溴-苯基)-吡咯啉-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(反)4-(4-氯-苯基)-吡咯啉-3-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(1R,5S,6R)-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(1R,5S,6S)-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(R)-N-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-2-(4-氯-苯基)-2-羥基-丙醯胺；

1-甲基-哌啶-4-甲酸(7-溴-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

1-甲基-哌啶-4-甲酸(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

1-甲基-哌啶-4-甲酸(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

1-甲基-哌啶-4-甲酸(7-氰基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(反)-4-苯基-吡咯啉-3-甲酸(7-溴-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

4-(4-氯-苯基)-吡咯啉-3-甲酸(7-溴-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

(反)-4-苯基-吡咯啉-3-甲酸(5-氯-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；及

(反)-4-苯基-吡咯啉-3-甲酸(7-氯-5-氟-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-6-基)-醯胺；

或其互變異構體或鹽。

10. 一種化合物，其係選自：

1-(4-氯-苯基)-環戊烷甲酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-醯胺；

哌啶-4-甲酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-醯胺；

2-苄基胺基-N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-乙醯胺；

1-苄基-哌啶-4-甲酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-醯胺；

哌啶-3-甲酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-醯胺；

吡咯啉-2-甲酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-醯胺；

2-胺基-4-甲基-戊酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-醯胺；

(R)-2-胺基-N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-3-苯基-丙醯胺；

(S)-2-胺基-N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-3-苯基-丙醯胺；

2-(環己基甲基-胺基)-N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-乙醯胺；

2-甲基胺基-N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-2-苯基-乙醯胺；

2-胺基-N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-2-苯基-乙醯胺；

2-環丙基胺基-N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-2-苯基-乙醯胺；

(R)-2-胺基-N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-2-苯基-乙醯胺；

(R)-吡咯啉-2-甲酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-醯胺；

(R)-2-胺基-3-甲基-N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-丁醯胺；

2-(環丙基甲基-胺基)-N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-乙醯胺；

N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-2-(2-噻吩-2-基-乙基胺基)-乙醯胺；

2-(環己基-甲基-胺基)-N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-乙醯胺；

N-(6-氯-4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-7-基)-2-二甲基胺基-2-苯基-乙醯胺；

N-(6-氯-4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-2-環丙基胺
基-2-苯基-乙醯胺；

2,5-二甲基-2H-吡唑-3-甲酸(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-醯胺；

(反)-4-(3-溴-苯基)-吡咯啉-3-甲酸(6-氯-4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-醯胺；

(R)-N-(6-氯-4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-2-(4-氯-苯基)-2-羥基-丙醯胺；及

(R)-2-(4-氯-苯基)-2-羥基-N-(4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-7-基)-丙醯胺；

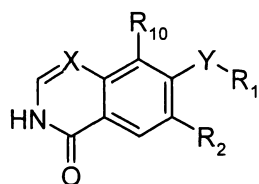
或其互變異構體或鹽。

11. 一種醫藥組合物，其包含如請求項5之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(I)