

**發明專利說明書**

PD1072496(6)

(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： 96120640

※ 申請日期： 96.6.8

※IPC 分類：

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 231/56 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

**一、發明名稱：** (中文/英文)

於側鏈具有螺環構造之新穎吲唑衍生物

A NOVEL INDAZOLE DERIVATIVE HAVING SPIROCYCLIC STRUCTURE IN

THE SIDE CHAIN

**二、申請人：** (共 2 人)

姓名或名稱： (中文/英文) (簽章) ID :

1. 宇部興產股份有限公司(宇部興產株式会社)

UBE INDUSTRIES, LTD.

2. 參天製藥股份有限公司(參天製藥株式会社)

SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.

代表人： (中文/英文) (簽章)

1. 田村浩章/TAMURA, HIROAKI

2. 黑川明(黒川明)/KUROKAWA, AKIRA

住居所或營業所地址： (中文/英文)

1. 日本國山口縣宇部市大字小串1978番地の96

1978-96, Oaza Kogushi, Ube-shi, Yamaguchi, Japan

2. 日本國大阪府大阪市東淀川區下新庄3丁目9番19號

9-19, Shimoshinjo 3-chome, Higashiyodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka Japan

國籍： (中文/英文)

1.~2. 日本

Japan

**三、發明人：（共8人）**

姓名：（中文/英文） ID：

- 1.萩原昌彦/HAGIHARA, MASAHIKO
- 2.津崎康則/TSUZAKI, YASUNORI
- 3.小森健一/KOMORI, KEN-ICHI
- 4.西田洋/NISHIDA, HIROSHI
- 5.木戶一貴/KIDO, KAZUTAKA
- 6.藤本智和/FUJIMOTO, TOMOKAZU
- 7.松木雄/MATSUGI, TAKESHI
- 8.島崎敦/SHIMAZAKI, ATSUSHI

國籍：（中文/英文）

- 1.~8.日本/Japan

**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：

日本 2006/06/08 特願2006-159501

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

**三、發明人：（共8人）**

姓名：（中文/英文） ID：

- 1.萩原昌彦/HAGIHARA, MASAHIKO
- 2.津崎康則/TSUZAKI, YASUNORI
- 3.小森健一/KOMORI, KEN-ICHI
- 4.西田洋/NISHIDA, HIROSHI
- 5.木戶一貴/KIDO, KAZUTAKA
- 6.藤本智和/FUJIMOTO, TOMOKAZU
- 7.松木雄/MATSUGI, TAKESHI
- 8.島崎敦/SHIMAZAKI, ATSUSHI

國籍：（中文/英文）

- 1.~8.日本/Japan

**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：

日本 2006/06/08 特願2006-159501

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明為有關作為醫藥有用之於側鏈具有螺環構造之新穎吡啶衍生物或其鹽。本發明之吡啶衍生物具有Rho激酶抑制作用，可當作Rho激酶關連之疾病如青光眼等眼疾病之治療劑。

### 【先前技術】

屬於低分子量GTP結合蛋白質之Rho乃由種種細胞膜受容體之信息來活性化。活性化之Rho乃仲介Rho激酶資訊傳達系及肌動肌凝蛋白資訊傳達系，發揮平滑肌收縮、細胞之形態變化、細胞運動、細胞分裂、細胞間黏著、血小板凝集、白血球凝集、癌細胞之浸潤、亢進等作為種種細胞現象之分子開關之機能。

又已知這些細胞現象與高血壓症、狹心症、氣喘、末梢循環障礙、早產、動脈硬化症、癌、炎症性疾病、自體免疫疾病、AIDS、受精及受精卵之著床、骨質疏鬆症、腦機能障礙、細菌之消化管障礙、青光眼、網膜症等疾病深深關連。

故抑制Rho，則可將上述Rho關連疾病預防及/或治療。

他方面已知抑制仲介Rho之存在於資訊傳達系下流之Rho激酶，也可抑制由於Rho之種種細胞現象。

也即抑制Rho激酶之化合物可為對上述Rho關連疾病如高血壓症、狹心症、氣喘、末梢循環障礙、早產、動脈硬化症、癌、炎症性疾病、自體免疫疾病、AIDS、受精及受精

卵之著床、骨質疏鬆症、腦機能障礙、細菌之消化管障礙、青光眼、網膜症等有效之預防及/或治療劑(專利文獻1)。

Rho激酶抑制劑一般定義為伴隨Rho之活性化而活性化之絲胺酸/蘇胺酸激酶之抑制劑。在其Rho激酶抑制劑含有抑制ROK $\alpha$  (ROCK-II)、ROK $\beta$  (ROCK-I、p160ROCK)、其他具有絲胺酸/蘇胺酸激酶活性之蛋白質之化合物等。

公知之Rho激酶抑制劑，有專利文獻1揭示之醯胺衍生物、專利文獻2、非專利文獻1及專利文獻3揭示之異喹啉磺醯基衍生物、專利文獻4揭示之雜環胺基衍生物、專利文獻5及專利文獻6揭示之吡啶衍生物、專利文獻7及專利文獻8揭示之喹啉衍生物等。

又Rho激酶抑制劑作為青光眼之治療劑有用乃揭示於專利文獻6、專利文獻9及專利文獻10。

但在上述任何文獻皆對本發明之在側鏈上具有螺環構造的吡啶衍生物無具體揭示。

非專利文獻 1:Nature, 389, 990-994(1997)

專利文獻 1:國際公開 WO98/06433 號小冊

專利文獻 2:國際公開 WO97/23222 號小冊

專利文獻 3:國際公開 WO99/64011 號小冊

專利文獻 4:國際公開 WO2001/56988 號小冊

專利文獻 5:國際公開 WO2002/100833 號小冊

專利文獻 6:國際公開 WO2005/035506 號小冊

專利文獻 7:國際公開 WO2002/076976 號小冊

專利文獻 8:國際公開 WO2002/076977 號小冊

專利文獻 9:國際公開 WO2000/09162 號小冊

專利文獻 10:國際公開 WO2000/ 57914 號小冊

【發明內容】

欲解決之課題

創製可當作醫藥有用之於側鏈具有螺環構造之新穎吲唑衍生物，又找出此衍生物之新藥理作用為非常有趣之課題。

解決課題之手段

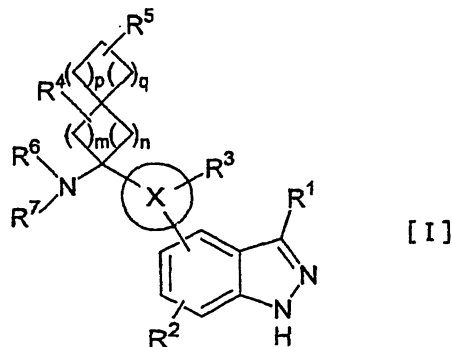
本發明者等為解決上述課題施行新穎吲唑衍生物(以下稱本吲唑衍生物)之合成研究，成功地創製許多新穎化合物。

又對本吲唑衍生物作為醫藥之有用性施行種種檢討，發現本吲唑衍生物具有Rho激酶抑制作用，作為Rho激酶關連疾病之治療劑有用。

為檢證本吲唑衍生物之Rho激酶對關連之具體疾病之適用，對本吲唑衍生物之眼壓下降作用也予以檢討。結果，本吲唑衍生物具有優異之眼壓下降作用，也可當作青光眼等眼疾病治療劑，終於完成本發明。

也即本發明為有關下式[I]化合物或其鹽(以下稱『本發明化合物』)及含有本發明化合物之醫藥組成物，詳言之，為有關以本發明化合物為有效成藥之Rho激酶抑制劑之發明，更具體而言，為有關青光眼等眼疾病治療劑之發明。

本發明化合物為以如下式 [1] 所示，於 X 環的側鏈上具有螺環構造之取代基為化學構造的特徵：



[式中，X環為苯環、或吡啶環；

R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>為相同或不同，各為選自鹵原子、氫原子、羥基、已取代或未取代烷氧基、已取代或未取代烯氧基、已取代或未取代炔氧基、已取代或未取代環烷氧基、已取代或未取代環烯氧基、已取代或未取代芳氧基、已取代或未取代烷基、已取代或未取代烯基、已取代或未取代炔基、已取代或未取代環烷基、已取代或未取代環烯基、已取代或未取代芳基、羧基或其酯或其醯胺、氫羰基、已取代或未取代烷羰基、已取代或未取代芳羰基、胺基、已取代或未取代烷胺基、已取代或未取代芳胺基、硫氫基、已取代或未取代烷硫基、已取代或未取代芳硫基、亞磺酸基或其酯或其醯胺、氫亞磺醯基、已取代或未取代烷亞磺醯基、已取代或未取代芳亞磺醯基、磺酸基或其酯或其醯胺、氫磺醯基、已取代或未取代烷磺醯基、已取代或未取代芳磺醯基、硝基、氰基、及取代或未取代單環雜環之1或複數基；

$R^3$  為選自鹵原子、氫原子、羥基、已取代或未取代烷氧基、已取代或未取代芳氧基、已取代或未取代烷基、及取代或未取代芳基之1或複數基；

$R^4$  及  $R^5$  為相同或不同，各為選自鹵原子、氫原子、及已取代或未取代烷基之1或複數基；

$R^6$  及  $R^7$  為相同或不同，各為選自氫原子、已取代或未取代烷基、及已取代或未取代芳基之基；

$R^6$  及  $R^7$  可共形成單環雜環；

$m$ ， $n$ ， $p$  及  $q$  為相同或不同，各為0~3之整數，但  $m$  與  $n$  合計為1以上之整數， $p$  與  $q$  合計為1以上之整數，以下同]。

#### 發明之效果

本發明提供作為醫藥有用之於側鏈具有螺環構造新穎吡啶衍生物或其鹽。本發明化合物具有優異之 Rho 激酶抑制作用，可期待作為對 Rho 激酶關連疾病例如高血壓症、狹心症、氣喘、末梢循環障礙、早產、動脈硬化症、癌、炎症性疾病、自體免疫疾病、AIDS、受精及受精卵之著床、骨質疏鬆症、腦機能障礙、細菌之消化管障礙、青光眼、網膜症等之治療劑有用。

#### 實施發明之最佳形態

本明細書中定義之各環、原子或基詳述如下。

『環烷環』為 C3~8 環烷環。具體例為環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷、環庚烷、環辛烷等。

『單環雜環』為環內有選自氮原子、氧原子及硫原子 1 個或複數雜原子之飽和或不飽和單環雜環。



飽和單環雜環之具體例為環內有氮原子之吡咯啉基、吡啶基、咪啶基、三啶基、哌啶基、六氫嗒吡基、六氫嘧啶基、哌吡基、高哌啶基、高哌吡基等、環內有氧原子之四氫呋喃、四氫吡喃等、環內有硫原子之四氫噻吩基、四氫硫吡喃基等、環內有氮原子及氧原子之嘮啶基、異嘮啶基、嗎啉等、環內有氮原子及硫原子之噻啶基、異噻啶基、硫嗎啉等。

不飽和單環雜環之具體例為環內有氮原子之二氫吡咯基、吡咯基、二氫吡啶基、吡啶基、二氫咪啶基、咪啶基、二氫三啶基、三啶基、四氫吡啶基、二氫吡啶基、吡啶基、四氫嗒吡基、二氫嗒吡基、嗒吡基、四氫嘧啶基、二氫嘧啶基、嘧啶基、四氫吡吡基、二氫吡吡基、吡吡基等、環內有氧原子之二氫呋喃基、呋喃基、二氫吡喃基、吡喃基等、環內有硫原子之二氫噻吩、噻吩、二氫硫吡喃基、硫吡喃基等、環內有氮原子及氧原子之二氫嘮啶基、嘮啶基、二氫異嘮啶基、異嘮啶基、二氫嘮吡基、嘮吡基等、環內有氮原子及硫原子之二氫噻啶基、噻啶基、二氫異噻啶基、異噻啶基、二氫噻吡基、噻吡基等。

『鹵原子』為氟、氯、溴或碘。

『烷氧基』為C1~6直鏈或分歧鏈烷氧基。具體例為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、正丁氧基、正戊氧基、正己氧基、異丙氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、異戊氧基等。

『烯氧基』為C2~8直鏈或分歧鏈烯氧基。具體例為乙

烯氧基、烯丙氧基、1-丙烯氧基、3-丁烯氧基、3-戊烯氧基、4-己烯氧基、5-庚烯氧基、7-辛烯氧基、1-甲基乙烯氧基等。

『炔氧基』為C2~8直鏈或分歧鏈炔氧基。具體例為乙炔氧基、2-丙炔氧基、2-丁炔氧基、3-戊炔氧基、4-己炔氧基、5-庚炔氧基、7-辛炔氧基、2-甲基丁炔氧基等。

『環烷氧基』為C3~8環烷氧基。具體例為環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、環庚氧基、環辛氧基等。

『環烯氧基』為C3~8環烯氧基。具體例為環丙烯氧基、環丁烯氧基、環戊烯氧基、環己烯氧基、環庚烯氧基、環辛烯氧基等。

『芳氧基』為C6~14單環或2環或3環稠合多環芳香族烴氧基。具體例為如苯氧基、萘氧基、蒽氧基、菲氧基等。

『烷基』為C1~6直鏈或分歧鏈烷基。具體例為甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基、異戊基等。

『烯基』為C2~8直鏈或分歧鏈烯基。具體例為乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、3-丁烯基、3-戊烯基、4-己烯基、5-庚烯基、7-辛烯基、1-甲基乙烯基等。

『炔基』為C2~8直鏈或分歧鏈炔基。具體例為乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、3-戊炔基、4-己炔基、5-庚炔基、7-辛炔基、2-甲基丁炔基等。

『環烷基』為C3~8環烷基。具體例為環丙基、環丁

基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基等。

『環烯基』為C3~8環烯基。具體例為環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環辛烯基等。

『芳基』為C6~14個單環或2環或3環稠合多環芳香族烴。具體例為苯基、萘基、蒽基、菲基等。

『羧基之酯』為羧基與烷醇、芳醇等之酯。烷醇之具體例為甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等，芳醇之具體例為苯酚、萘酚等。

『羧基之醯胺』為羧基與氨、1級或2級胺等之醯胺。胺可為烷胺或芳胺，烷胺之具體例為甲胺、乙胺、乙基甲胺、二甲胺、二乙胺、二己胺等，芳胺之具體例為苯胺、萘胺、甲苯胺、乙苯胺、二苯胺等。

『烷羰基』為C2~7直鏈或分歧鏈烷羰基。具體例為甲羰基、乙羰基、正丙羰基、正丁羰基、正戊羰基、正己羰基、異丙羰基、異丁羰基、第二丁羰基、第三丁羰基、異戊羰基等。

『芳羰基』為C7~15單環或2環或3環稠合多環芳香族烴羰基。具體例為如苯羰基、萘羰基、蒽羰基、菲羰基等。

『烷胺基』為單或二烷胺基。具體例為甲胺基、乙胺基、乙基甲胺基、二甲胺基、二乙胺基、二己胺基等。

『芳胺基』為單或二芳胺基。具體例為苯胺基、萘胺基、甲苯胺基、乙苯胺基、二苯胺基等。

『烷硫基』為C1~6直鏈或分歧鏈烷硫基。具體例為甲硫基、乙硫基、正丙硫基、正丁硫基、正戊硫基、正己硫

基、異丙硫基、異丁硫基、第二丁硫基、第三丁硫基、異戊硫基等。

『芳硫基』為C6~14單環或2環或3環稠合多環芳香族烴硫基。具體例為如苯硫基、萘硫基、蔥硫基、菲硫基等。

『亞磺酸基之酯』為亞磺酸基與烷醇、芳醇等之酯。烷醇之具體例為甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等，芳醇之具體例為苯酚、萘酚等。

『亞磺酸基之醯胺』為亞磺酸基與氨、1級或2級胺等之醯胺。胺可為烷胺或芳胺，烷胺之具體例為甲胺、乙胺、乙基甲胺、二甲胺、二乙胺、二己胺等，芳胺之具體例為苯胺、萘胺、甲基苯胺、乙基苯胺、二苯胺等。

『烷亞磺醯基』為C1~6直鏈或分歧鏈烷亞磺醯基。具體例為甲亞磺醯基、乙亞磺醯基、正丙亞磺醯基、正丁亞磺醯基、正戊亞磺醯基、正己亞磺醯基、異丙亞磺醯基、異丁亞磺醯基、第二丁亞磺醯基、第三丁亞磺醯基、異戊亞磺醯基等。

『芳亞磺醯基』為C6~14單環或2環或3環稠合多環芳香族烴亞磺醯基。具體例為如苯亞磺醯基、萘亞磺醯基、蔥亞磺醯基、菲亞磺醯基等。

『磺酸基之酯』為磺酸基與烷醇、芳醇等之酯。烷醇之具體例為甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等，芳醇之具體例為苯酚、萘酚等。

『磺酸基之醯胺』為磺酸基與氨、1級或2級胺等之醯胺。胺為烷胺或芳胺，烷胺之具體例為甲胺、乙胺、乙基

甲胺、二甲胺、二乙胺、二己胺等，芳胺之具體例為苯胺、萘胺、甲苯胺、乙苯胺、二苯胺等。

『烷磺醯基』為C1~6直鏈或分歧鏈烷磺醯基。具體例為甲磺醯基、乙磺醯基、正丙磺醯基、正丁磺醯基、正戊磺醯基、正己磺醯基、異丙磺醯基、異丁磺醯基、第二丁磺醯基、第三丁磺醯基、異戊磺醯基等。

『芳磺醯基』為C6~14單環或2環或3環稠合多環芳香族烴磺醯基。具體例為如苯磺醯基、萘磺醯基、蔥磺醯基、菲磺醯基等。

『烷氧亞胺基』為C1~6直鏈或分歧鏈烷氧亞胺基。具體例為甲氧亞胺基、乙氧亞胺基、正丙氧亞胺基、正丁氧亞胺基、正戊氧亞胺基、正己氧亞胺基、異丙氧亞胺基、異丁氧亞胺基、第二丁氧亞胺基、第三丁氧亞胺基、異戊氧亞胺基等。

『芳氧亞胺基』為C6~14單環或2環或3環稠合多環芳香族烴氧亞胺基。具體例為苯氧亞胺基、萘氧亞胺基、蔥氧亞胺基、菲氧亞胺基等。

『已取代環烷環』為有選自鹵原子、羥基、烷氧基、芳氧基、烷基、環烷基、芳基、羧基或其酯或其醯胺、胺基、烷胺基、芳胺基、硝基、及氰基之1個或複數基取代之環烷環。

『已取代單環雜環』為其碳原子部分有選自鹵原子、羥基、烷氧基、芳氧基、烷基、環烷基、芳基、羧基或其酯或其醯胺、胺基、烷胺基、芳胺基、氫硫基、烷硫基、芳

硫基、甲醯基、烷羰基、芳羰基、硝基、及氰基之1個或複數基取代之單環雜環基。

『已取代烷氧基』為有選自鹵原子、羥基、烷氧基、芳氧基、環烷基、芳基、鹵原子取代之芳基、烷氧基取代之芳基、羧基或其酯或其醯胺、胺基、烷胺基、芳胺基、硝基、氰基、羥亞胺基、烷氧亞胺基、及芳氧亞胺基之1個或複數基取代之烷基。

『已取代烯氧基』為有選自鹵原子、羥基、烷氧基、芳氧基、環烷基、芳基、鹵原子取代之芳基、烷氧基取代之芳基、羧基或其酯或其醯胺、胺基、烷胺基、芳胺基、硝基、及氰基之1個或複數基取代之烯氧基。

『已取代炔氧基』為有選自鹵原子、羥基、烷氧基、芳氧基、環烷基、芳基、鹵原子取代之芳基、烷氧基取代之芳基、羧基或其酯或其醯胺、胺基、烷胺基、芳胺基、硝基、及氰基之1個或複數基取代之炔氧基。

『已取代環烷氧基』為有選自鹵原子、羥基、烷氧基、芳氧基、烷基、環烷基、芳基、羧基或其酯或其醯胺、胺基、烷胺基、芳胺基、硝基、及氰基之1個或複數基取代之環烷氧基。

『已取代環烯氧基』為有選自鹵原子、羥基、烷氧基、芳氧基、烷基、環烷基、芳基、羧基或其酯或其醯胺、胺基、烷胺基、芳胺基、硝基、及氰基之1個或複數基取代之環烯氧基。

『已取代芳氧基』為有選自鹵原子、羥基、烷氧基、芳

氧基、烷基、環烷基、芳基、羧基或其酯或其醯胺、胺基、烷胺基、芳胺基、硝基、及氰基之1個或複數基取代之芳氧基。

『已取代烷基』為有選自鹵原子、羥基、烷氧基、芳氧基、環烷基、芳基、鹵原子取代之芳基、烷氧基取代之芳基、羧基或其酯或其醯胺、胺基、烷胺基、芳胺基、硝基、氰基、羥亞胺基、烷氧亞胺基、及芳氧亞胺基之1個或複數基取代之烷基。

『已取代烯基』為有選自鹵原子、羥基、烷氧基、芳氧基、環烷基、芳基、鹵原子取代之芳基、有烷氧基取代之芳基、羧基或其酯或其醯胺、胺基、烷胺基、芳胺基、硝基、氰基、羥亞胺基、烷氧亞胺基、及芳氧亞胺基之1個或複數基取代之烯基。

『已取代炔基』為有選自鹵原子、羥基、烷氧基、芳氧基、環烷基、芳基、鹵原子取代之芳基、有烷氧基取代之芳基、羧基或其酯或其醯胺、胺基、烷胺基、芳胺基、硝基、及氰基之1個或複數基取代之炔基。

『已取代環烷基』為有選自鹵原子、羥基、烷氧基、芳氧基、烷基、環烷基、芳基、羧基或其酯或其醯胺、胺基、烷胺基、芳胺基、硝基、及氰基之1個或複數基取代之環烷基。

『已取代環烯基』為有選自鹵原子、羥基、烷氧基、芳氧基、烷基、環烷基、芳基、羧基或其酯或其醯胺、胺基、烷胺基、芳胺基、硝基、及氰基之1個或複數基取代之環烯基。

之環烯基。

『已取代芳基』為有選自鹵原子、羥基、烷氧基、芳氧基、烷基、環烷基、芳基、羧基或其酯或其醯胺、胺基、烷胺基、芳胺基、硝基、氰基、羥亞胺基、烷氧亞胺基、及芳氧亞胺基之1個或複數基取代之芳基。

『已取代烷羰基』為有選自鹵原子、羥基、烷氧基、芳氧基、環烷基、芳基、鹵原子取代之芳基、烷氧基取代之芳基、羧基或其酯或其醯胺、胺基、烷胺基、芳胺基、硝基、及氰基之1個或複數基取代之烷羰基。

『已取代芳羰基』為有選自鹵原子、羥基、烷氧基、芳氧基、烷基、環烷基、芳基、羧基或其酯或其醯胺、胺基、烷胺基、芳胺基、硝基、及氰基之1個或複數基取代之芳羰基。

『已取代烷胺基』為其烷基部分有選自鹵原子、羥基、烷氧基、芳氧基、環烷基、芳基、鹵原子取代之芳基、烷氧基取代之芳基、羧基或其酯或其醯胺、胺基、烷胺基、芳胺基、硝基、及氰基之1個或複數基取代之烷胺基。

『已取代芳胺基』為其芳基部分有選自鹵原子、羥基、烷氧基、芳氧基、烷基、環烷基、芳基、羧基或其酯或其醯胺、胺基、烷胺基、芳胺基、硝基、及氰基之1個或複數基取代之芳胺基。

『已取代烷硫基』為有選自鹵原子、羥基、烷氧基、芳氧基、環烷基、芳基、鹵原子取代之芳基、烷氧基取代之芳基、羧基或其酯或其醯胺、胺基、烷胺基、芳胺基、硝



基、及氰基之1個或複數基取代之烷硫基。

『已取代芳硫基』為有選自鹵原子、羥基、烷氧基、芳氧基、烷基、環烷基、芳基、羧基或其酯或其醯胺、胺基、烷胺基、芳胺基、硝基、及氰基之1個或複數基取代之芳硫基。

『已取代烷亞磺醯基』為有選自鹵原子、羥基、烷氧基、芳氧基、環烷基、芳基、鹵原子取代之芳基、烷氧基取代之芳基、羧基或其酯或其醯胺、胺基、烷胺基、芳胺基、硝基、及氰基之1個或複數基取代烷亞磺醯基。

『已取代芳亞磺醯基』為有選自鹵原子、羥基、烷氧基、芳氧基、烷基、環烷基、芳基、羧基或其酯或其醯胺、胺基、烷胺基、芳胺基、硝基、及氰基之1個或複數基取代之芳亞磺醯基。

『已取代烷磺醯基』為有選自鹵原子、羥基、烷氧基、芳氧基、環烷基、芳基、鹵原子取代之芳基、烷氧基取代之芳基、羧基或其酯或其醯胺、胺基、烷胺基、芳胺基、硝基、及氰基之1個或複數基取代之烷磺醯基。

『已取代芳磺醯基』為有選自鹵原子、羥基、烷氧基、芳氧基、烷基、環烷基、芳基、羧基或其酯或其醯胺、胺基、烷胺基、芳胺基、硝基、及氰基之1個或複數基取代之芳磺醯基。

本發明化合物有以游離之羥基、胺基、烷胺基或芳胺基為取代基時，此基可有保護基予以保護。

游離之羥基保護基可為甲氧甲基、苄基、三苯甲基、4-

甲氧苄甲基、苄氧甲基、甲基、烯丙基等已取代或未取代烷基或未取代烯基；3-溴四氫吡喃基、四氫吡喃基、四氫呋喃基等已取代或未取代雜環基；三氟乙醯基、乙醯基、4-氯苄醯基、苄醯基等已取代或未取代烷羰基或已取代或未取代芳羰基；苄氧羰基、4-甲氧苄氧羰基、9-芴甲氧羰基、甲氧羰基、乙氧羰基、異丁氧羰基、第三丁氧羰基、乙烯氧羰基、烯丙氧羰基、4-硝苄氧羰基、苄氧羰基等已取代或未取代烷氧羰基、未取代烯氧羰基或已取代或未取代芳氧羰基；三甲矽烷基、三乙基矽烷基、三異丙基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基等已取代矽烷基；等游離羥基泛用之保護基。

游離之胺基、烷胺基或芳胺基之保護基可為苄基、三苯甲基、二苯甲基、(4-甲氧苄基)二苯甲基、烯丙基等已取代烷基或未取代烯基；羰基也即甲醯基；三氟乙醯基、三氟乙醯基、乙醯基、4-氯苄醯基、苄醯基、甲吡啶醯基等已取代或未取代烷羰基、已取代或未取代芳羰基或未取代雜環羰基；2,2,2-三氯乙氧羰基、苄氧羰基、二苯甲氧羰基、甲氧羰基、異丁氧羰基、第三丁氧羰基、3-硝苄氧羰基、苄氧羰基等已取代或未取代烷氧羰基或已取代或未取代芳氧羰基；苄磺醯基、三甲苯磺醯基、甲磺醯基、4-氯苯磺醯基、2,4,6-三甲苯磺醯基、苯磺醯基等已取代或未取代烷磺醯基或已取代或未取代芳磺醯基；等游離胺基、烷胺基或芳胺基泛用之保護基。

本發明化合物之吡啶環之氮原子可有保護基予以保護。

吡啶環氮原子之保護基可為苄基、三苯甲基、二苯甲基、(4-甲氧苄基)二苯甲基、烯丙基等已取代烷基或未取代烯基；羰基也即甲醯基；三氯乙醯基、三氟乙醯基、乙醯基、4-氯苄醯基、苄醯基、甲吡啶醯基等已取代或未取代烷羰基、已取代或未取代芳羰基或未取代雜環羰基；2,2,2-三氯乙氧羰基、苄氧羰基、二苯甲氧羰基、甲氧羰基、異丁氧羰基、第三丁氧羰基、苯氧羰基、3-硝基氧羰基等已取代或未取代烷氧羰基或已取代或未取代芳氧羰基；苄磺醯基、甲苯磺醯基、甲磺醯基、4-氯苯磺醯基、2,4,6-三甲苯磺醯基、苯磺醯基等已取代或未取代烷磺醯基或已取代或未取代芳磺醯基；等吡啶環氮原子泛用之保護基。

本發明化合物中『鹽』只要為醫藥容許鹽，則無特限，如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、硫酸、磷酸等無機酸鹽、乙酸、富馬酸、馬來酸、丁二酸、檸檬酸、酒石酸、己二酸、乳酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、對甲苯磺酸、三氟乙酸等有機酸鹽、鋰、鈉、鉀等鹼金屬鹽、鈣、鎂等鹼土金屬鹽、氨水、甲基碘等四級鹽等。

本發明之『複數基』可為相同或不同。 $R^2$ 之場合為2~3個基， $R^3$ 之場合為2~4個基， $R^4$ 及 $R^5$ 之場合為2~12個基。又鹵原子、氫原子及單環雜環也含在『基』。

本發明化合物中有幾何異構物，例如有順-反(syn-anti)異構物或光學異構物存在時，此異構物亦在本發明範圍。

本發明化合物亦可以水合物或溶劑合物形態存在。

以式 [I] 如上述規定之本發明化合物中，較佳例為上述取代烷氧基、已取代烷基、已取代烯基、及 / 或已取代芳基有選自鹵原子、羥基、未取代烷氧基、未取代芳基、羥亞胺基、及未取代烷氧亞胺基群之 1 個或複數基取代之化合物或其鹽。

於式 [I] 如上述定義之本發明化合物中，較佳例為如下述 7 選項 i) ~ vii) 中 1 或 2 個以上組合之化合物或其鹽：

i) X 環為苯環、或吡啶環；

ii)  $R^1$  為氫、取代烷基、未取代烯基、羧基或其酯或其醯胺、胺基、或氰基；

iii)  $R^2$  為氫、羥基、已取代或未取代烷氧基、未取代烯氧基、未取代環烷氧基、已取代或未取代烷基、未取代烯基、未取代環烷基、胺基、未取代烷胺基、硝基、氰基、或單環式雜環基；

iv)  $R^3$  為鹵原子、或氫原子；

v)  $R^4$  及  $R^5$  為氫原子；

vi)  $R^6$  及  $R^7$  為氫原子；

vii)  $m$ 、 $n$ 、 $p$  及  $q$  為相同或不同，各為 0 ~ 2 之整數，但  $m$  與  $n$  合計為 1 以上之整數， $p$  與  $q$  合計為 1 以上之整數。

其中，宜如下述 5 選項 i) ~ v) 中 1 或 2 個以上組合之化合物或其鹽：

i) X 環為吡啶環；

ii)  $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  及  $R^7$  為氫原子；

iii)  $R^2$  為未取代環烷基；

iv)m及n為1；

v)p及q之任一方為0、另一方為1。

如上述式[I]規定之本發明化合物中，又宜為已取代烷氧基被鹵原子取代、及/或已取代烷基有選自羥基及羥亞胺基群之1個或複數基取代之化合物或其鹽。

如上述式[I]規定之本發明化合物中，又更宜如下述8選項i)～viii)中1或2個以上組合之化合物或其鹽：

i)X環為苯環、或吡啶環；

ii) $R^1$ 為氫原子、羥甲基、羥亞胺甲基、1-甲基乙炔基、羧基、甲氧羰基、胺羰基、胺基、或氰基；

iii) $R^2$ 為氫原子、羥基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、正丁氧基、異丙氧基、二氟甲氧基、2-氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、烯丙氧基、環丙氧基、環丙基甲氧基、乙基、乙炔基、羥甲基、1-羥乙基、2-羥乙基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、胺基、甲胺基、二甲胺基、二乙胺基、硝基、氰基、吡咯啶環、吡咯環、吡啶環、嘔啶環、異嘔啶環、哌啶環、吡啶環、或嗎啶環；

iv) $R^3$ 為氯原子、或氫原子；

v) $R^4$ 及 $R^5$ 為氫原子；

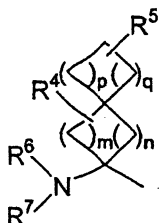
vi) $R^6$ 及 $R^7$ 為氫原子；

vii)m及n為1；

viii)p及q之任一方為0、另一方為1。

如上述式[I]規定之本發明化合物中，更宜X環於吲啶環之5位取代之化合物或其鹽。

本發明化合物乃如上述以如式[1]所示，於X環之側鏈具有螺環構造之取代基為化學構造的特徵。也即尤宜式[I]有下列取代基

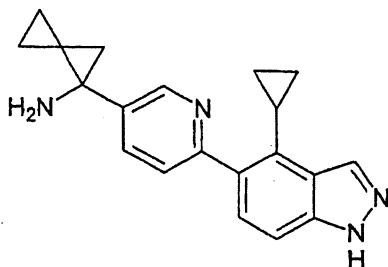


結合於：

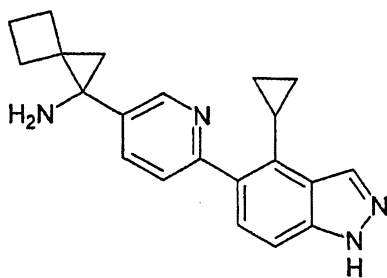
- a) X環為苯環時在其4位、
- b) X環為吡啶環時在其5位。

本發明化合物中較佳具體例為以下所示化合物或其鹽。

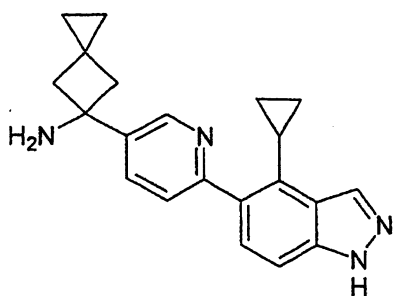
5-{5-(1-胺基-螺[2,2]戊-1-基)吡啶-2-基}-4-環丙基-1H-吡啶



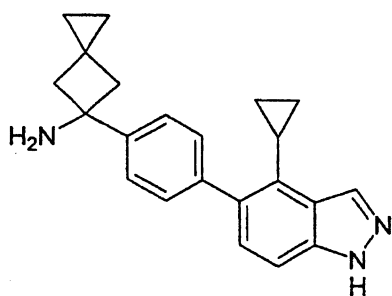
5-{5-(1-胺基-螺[2,3]己-1-基)吡啶-2-基}-4-環丙基-1H-吡啶



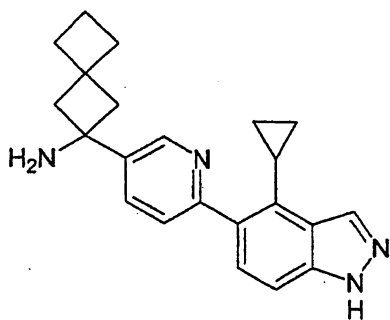
5-{5-(5-胺基-螺[2,3]己-5-基)吡啶-2-基}-4-環丙基-1H-吡啶



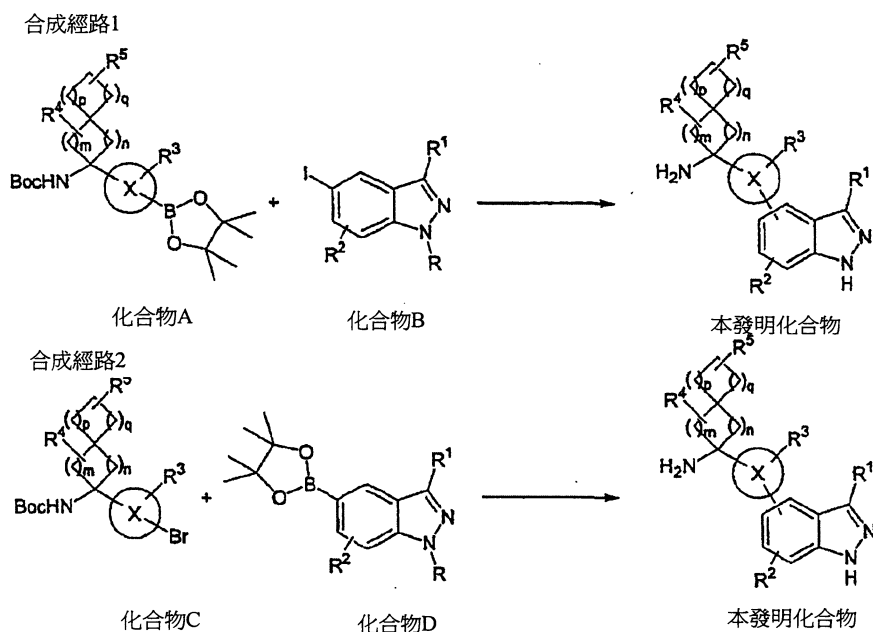
5-{4-(5-胺基-螺[2,3]己-5-基)苯基}-4-環丙基-1H-吡啶



5-{5-(2-胺基-螺[3,3]庚-2-基)吡啶-2-基}-4-環丙基-1H-吡啶



本發明化合物代表製造方法如下。本發明化合物之個別具體製造方法於後述實施例〔製造例項〕有詳細說明。



合成經路1或合成經路2:令化合物A與化合物B或化合物C與化合物D在有機溶劑中，有金屬觸媒及/或鹼存在下，進行偶合反應可得本發明化合物。

上述製造方法中，為便於製造而使用保護基時，此保護基可依習用方法除去。

X環及/或吡啶環之取代基也可從當初就導入所望之取代基，也可依上述方法製造基本骨架後，使用組合氧化、還原、烷化、酯化、醯胺化、脲化、脫水反應、脫保護反應、乙醯化、加水分解、三氟乙酸酯化、偶合反應、環化反應及/或這些之反應之泛用之合成方法，而在基本骨架導入所望之取代基。

本發明化合物之合成中間體之製造方法乃詳述於後述之實施例[製造例之項]。

合成中間體可依國際公開WO2005/0355506號小冊揭示之



方法製造。

爲顯出本發明化合物之有用性，就本發明化合物之 Rho 激酶抑制活性予以評價檢討。詳細說明於後述實施例 [藥理試驗之項 (Rho 激酶抑制活性評價試驗)]，仿 J.Biol.Chem., 274,32418(1999)記載之方法及市售之活性型 ROCKII 之 upstate biotechnology, 目錄 No.14-338, (5 單位 / 50  $\mu$  l) 添附之說明書記載之方法，評價檢討本發明化合物之 Rho 激酶抑制活性。結果發現本發明化合物具有優異之 Rho 激酶抑制作用，作爲 Rho 激酶關連疾病之治療劑非常有用。

更爲檢證本發明化合物對 Rho 激酶關連之具體疾病之適用，也檢討本發明化合物之眼壓下降作用。詳細說明於後述實施例 [藥理試驗之項 (眼壓下降作用測定試驗)]，在食蟹猴 (性別: 雄性、一組 4 至 5 隻) 點眼投與本發明化合物，發現本發明化合物具有優異之眼壓下降作用，可當作青光眼等眼疾病之治療劑。

如前所述，已知 Rho 激酶與高血壓症、狹心症、氣喘、末梢循環障礙、早產、動脈硬化症、癌、炎症性疾病、自體免疫疾病、AIDS、受精及受精卵之著床、骨質疏鬆症、腦機能障礙、細菌之消化管障礙、青光眼、網膜症等疾病有深深關係。故本發明化合物非常可期待爲 Rho 激酶關連之這些疾病之治療劑。

又本發明中 Rho 激酶抑制劑乃指抑制伴隨 Rho 之活性化而活性化之絲胺酸 / 蘇胺酸激酶之化合物。

更在本發明中青光眼例示原發性開放隅角青光眼、正常

眼壓青光眼、房水產生過多青光眼、高眼壓症、急性閉塞隅角青光眼、慢性閉塞隅角青光眼、混合型青光眼、類固醇青光眼、澱粉狀蛋白青光眼、血管新生青光眼、惡性青光眼、水晶體之囊性青光眼、台地狀虹彩症候群 (plateau iris syndrome) 等。

本發明化合物可經口、也可非經口投與。投與劑型可為錠劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、注射劑、點眼劑等，這些可使用組合泛用技術來製劑化。

例如錠劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑等經口來可將乳糖、甘露糖醇、澱粉、結晶纖維素、輕質矽酐、碳酸鈣、磷酸氫鈣等賦形劑、硬脂酸、硬脂酸鎂、滑石等滑劑、澱粉、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮等結合劑、羧甲基纖維素、低取代羥丙基甲基纖維素、檸檬酸鈣等崩壞劑、羥丙基甲基纖維素、聚乙二醇、矽酮樹脂等被覆劑、過氧苄酸乙酯、苄醇等安定化劑、甘味料、酸味料、香料等矯味矯溴劑等應需要而與本發明化合物組合調製。

又注射劑、點眼劑等非經口劑可將例如甘油、丙二醇、氯化鈉、氯化鉀、山梨糖醇、甘露糖醇等等張化劑、磷酸、磷酸鹽、檸檬酸、冰乙酸、 $\epsilon$ -氨基己酸、Trometamol 等緩衝劑、鹽酸、檸檬酸、磷酸、冰乙酸、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉等 pH 調節劑、聚山梨酸酯 80、聚氧乙烯硬化蓖麻油 60、聚乙二醇 4000、精製大豆卵磷脂、聚氧乙烯 (160) 聚氧丙烯 (30) 乙二醇等可溶化或分散

劑、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素等纖維素系高分子、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮等增黏劑、乙二胺四乙酸、乙二胺四乙酸鈉等安定化劑、泛用之山梨酸、山梨酸鉀、苜烷氯化銨、苜乙氧氯化銨、對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸丙酯、氯丁醇等保存或防腐劑、氯丁醇、苜醇、利多卡因等無痛化劑應需要而在本發明化合物組合調製。

注射劑或點眼劑時，pH宜設定為4.0~8.0，浸透壓比則宜設定在1.0附近。

本發明為有關投與患者有效量本發明之化合物或其鹽之Rho激酶之抑制方法，及投與患者有效量本發明之化合物或其鹽之青光眼之治療方法。

本發明化合物之投與量可依症狀、年齡、劑型等適宜選擇使用。例如經口劑可通常每日0.01~1000mg，宜1~100mg分1回或數回投與。

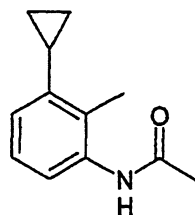
點眼劑通常為0.0001%~10%(w/v)，宜0.001%~5%(w/v)之濃度者分1回或數回投與。

以下列示本發明化合物(實施例1~2)及合成中間體(參考例1~9)之製造例、製劑例及藥理試驗之結果。這些例示為使本發明更理解者，並不限定本發明之範圍。實施例之物性中Rf值乃示用薄層層析(默克公司製造、TLC板矽膠60F<sub>254</sub>(商品名))測定之值，若無特別規定，化學構造式中之Boc為第三丁氧羰基、THP為四氫吡喃基。

#### 【實施方式】

(參考例1)

## 3-環丙基-2-甲基乙醯苯胺(參考化合物1)之合成



氮氣流下，於甲苯 2000ml 順次加 3-氯-2-甲基乙醯苯胺 184g (1.00mol)、環丙基硼酸 129g(1.50mol)、磷酸鉀 2 水合物 745g (3.00mol)、水 120ml、20 重量 % 三環己磷 / 甲苯溶液 63.0ml (0.040mol)、乙酸鈣 4.49g(0.020mol)，於 90℃ ~ 100℃ 加熱攪拌 7 小時。

反應終了後，反應溶液冷卻至室溫，加水 1000ml、乙酸乙酯 1000ml，施行矽藻土(商品名)過濾，令溶液分液。有機層以水 1000ml、飽和氯化鈉水溶液 1000ml 順次洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。所得殘渣加正己烷 2000ml，濾取生成之固體，乾燥而得標題化合物 156g 灰白色固體(產率 82%)。

熔點: 119-120℃。

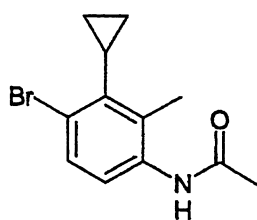
Rf 值: 0.25(正己烷:乙酸乙酯 = 1:1(V/V))。

質譜 (CI, m/z): 190(M<sup>+</sup> + 1)

<sup>1</sup>H-NMR 譜 (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 0.54-0.59(m, 2H), 0.87-0.93(m, 2H), 1.85-1.94(m, 1H), 2.04(s, 3H), 2.23(s, 3H), 6.83(d, J=7.3Hz, 1H), 7.01-7.06(m, 1H), 7.12(d, J=7.3Hz, 1H), 9.32(brs, 1H)

(參考例 2)

## 4-溴-3-環丙基-2-甲基乙醯苯胺(參考化合物 2)之合成



氮氣流下，於 3-環丙基-2-甲基乙醯苯胺(參考化合物 1) 185g(0.978mol)之乙酸 1800ml 溶液加乙酸鈉 88.2g(1.08mol)。反應溶液於 20℃ ~ 30℃ 滴下溴 55.1ml(1.08mol)，於室溫攪拌 3 小時。

反應終了後，反應溶液加水 1800ml、5 重量%亞硫酸氫鈉水溶液 300ml，於室溫攪拌 30 分。濾取生成之固體，以水 1000ml 洗淨，乾燥而得標題化合物 242g 白色固體(產率 92%)。

熔點: 170-172℃。

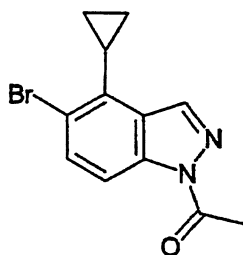
Rf 值: 0.25(正己烷:乙酸乙酯 = 1:1(V/V))。

質譜(CI, m/z): 268, 270(M<sup>+</sup> + 1)。

<sup>1</sup>H-NMR 譜(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 0.50-0.56(m, 2H), 1.08-1.14(m, 2H), 1.72-1.81(m, 1H), 2.04(s, 3H), 2.29(s, 3H), 7.16(d, J=8.5Hz, 1H), 7.37(d, J=8.5Hz, 1H), 9.34(brs, 1H)

(參考例 3)

1-乙醯基-5-溴-4-環丙基-1H-吡啶(參考化合物 3)之合成



氮氣流下，於 4-溴-3-環丙基-2-甲基乙醯苯胺(參考化合物 2)228g(0.850mol)之乙酸乙酯 2280ml 溶液順次加溴化四正丁銨 13.7g(0.042mol)、乙酸鉀 167g(1.70mol)、乙酐 240ml(2.54mol)、亞硝酸異戊酯 230ml(1.72mol)，加熱回流條件下攪拌 11 小時。

反應終了後，反應溶液冷卻至室溫，加水 2280ml 來分液。濾取有機層中析出之固體而乾燥，得標題化合物 139g 淡黃色固體(產率 59%)。

熔點:125-126℃。

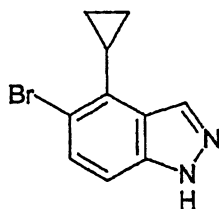
Rf 值:0.25(正己烷:乙酸乙酯 = 9:1(V/V))。

質譜(CI, m/z):279,281(M<sup>+</sup> +1)。

<sup>1</sup>H-NMR 譜(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):0.87-0.92(m, 2H), 1.20-1.27(m, 2H), 2.12-2.21(m, 1H), 2.77(s, 3H), 7.67(d, J=8.8Hz, 1H), 8.15-8.18(m, 1H), 8.28(d, J=0.7Hz, 1H)。

(參考例 4)

5-溴-4-環丙基-1H-吡啶(參考化合物 4)之合成



於 1-乙醯基-5-溴-4-環丙基-1H-吡啶(參考化合物 3)195g (700mmol)之甲醇/四氫吡喃混合溶液 700ml(1:1(V/V))令 7N 水酸化鈉水溶液 120ml(840mmol)於 10℃ ~ 20℃ 加入，而於室溫攪拌 30分。

反應終了後，反應溶液以 2N鹽酸中和，加水 1400ml，於室溫攪拌 30分。濾取生成之固體，以水 500ml洗淨而乾燥，得標題化合物 161g微橙色固體(產率 97%)。

熔點:149-151℃。

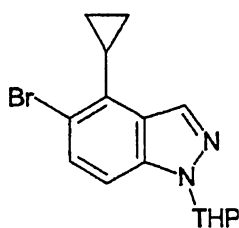
Rf值:0.65(正己烷:乙酸乙酯 = 1:1(V/V))。

質譜(CI,m/z):237,239(M<sup>+</sup>+1)。

<sup>1</sup>H-NMR譜(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm):0.96-1.01(m,2H),1.12-1.19(m,2H),2.19-2.28(m,1H),7.31-7.34(m,1H),7.46(d,J=8.5Hz,1H),8.11(d,J=1.0Hz,1H),13.23(brs,1H)。

(參考例 5)

5-溴-4-環丙基-1-(四氫吡喃-2-基)-1H-吡啶(參考化合物 5)之合成



氮氣流下，於 5-溴-4-環丙基-1H-吡啶(參考化合物 4)154g (0.650mol)之乙腈 1040ml溶液加對甲苯磺酸吡啶 32.7g(0.13mol)、3,4-二氫-2H-吡喃 119ml(1.30mol)，於室溫攪拌 27小時。

反應終了後，於反應溶液加甲苯 2300ml，以飽和碳酸氫

鈉水溶液 1000ml、飽和氯化銨水溶液 1000ml、飽和氯化鈉水溶液 1000ml,水 1000ml 順次洗淨,以無水硫酸鎂乾燥後,減壓濃縮。於所得殘渣加甲醇 650ml、水 650ml,濾取生成之固體,以水洗淨而乾燥,得標題化合物 202g 橙色固體(產率 97%)。

熔點:75-76°C。

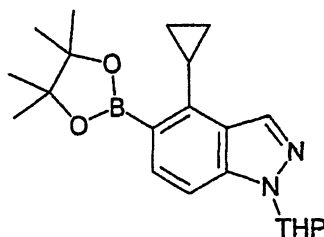
Rf值:0.40(正己烷:乙酸乙酯 = 4:1(V/V))。

質譜(EI, m/z):320,322(M<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H-NMR 譜(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):0.93-0.98(m, 2H), 1.14-1.21(m, 2H), 1.63-1.80(m, 3H), 2.01-2.25(m, 3H), 2.47-2.60(m, 1H), 3.68-3.76(m, 1H), 3.98-4.03(m, 1H), 5.66(dd, J<sub>1</sub>=9.4 Hz, J<sub>2</sub>=2.8 Hz, 1H), 7.28-7.32(m, 1H), 7.50(d, J=9.0 Hz, 1H), 8.12(d, J=0.7 Hz, 1H)。

(參考例 6)

4-環丙基-1-(四氫吡喃-2-基)-5H-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二噁硼戊環基-1H-吡啶(參考化合物 6)之合成



5-溴-4-環丙基-1-(四氫吡喃-2-基)-1H-吡啶(參考化合物 5) 70g(220mmol)之甲苯 490ml 溶液於氫氣流邊攪拌邊於室溫滴下三乙胺 91ml(650mmol)。以氫氣吹泡 10 分後,於氫氣流邊攪拌邊於室溫前後滴下二氫雙(三苯膦)鈹 4.6g(6.6mmol)、和 4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二噁硼戊環 63ml(430mmol)、於 110°C 攪拌 6 小時加熱。



反應終了後，於反應溶液加水 14ml、10%檸檬酸水溶液 350ml、矽藻土 14g 而攪拌 10 分後，過濾。令濾液分液，於有機層加飽和碳酸氫鈉水溶液 350ml 及矽藻土 14g 而攪拌 10 分後過濾。令濾液分液，有機層以無水硫酸鎂乾燥後，減壓凍結。所得殘液加正庚烷 700ml，於矽藻土過濾後，令濾液減壓濃縮。所得殘渣予以矽膠層析(溶出溶劑：正己烷：乙酸乙酯 = 9:1(V/V))，令含有目的物之劃分減壓濃縮，得標題化合物 74g 淡黃色·油狀物(產率 92%)。

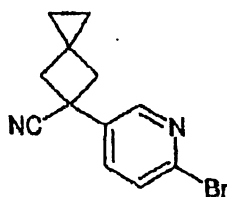
Rf 值 : 0.43 (正己烷 : 乙酸乙酯 = 4:1(V/V))。

質譜 (CI, m/z): 369 ( $M^+ + 1$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.93-1.15(m, 4H), 1.37(s, 12H), 1.55-1.87(m, 3H), 1.97-2.25(m, 2H), 2.45-2.65(m, 1H), 2.65-2.80(m, 1H), 3.65-3.80(m, 1H), 3.95-4.10(m, 1H), 5.65-5.75(m, 1H), 7.34(d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.71(d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 8.11(s, 1H)。

(參考例 7)

2-溴-5-(5-氰基-螺[2,3]己-5-基)吡啶(參考化合物 7)之合成



2-溴-5-氰甲基吡啶(參照國際公開 WO2003/050087 號小冊) 4.0g (20mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 40ml 溶液於氫氣流下邊攪拌邊於 0°C 分割添加氫化鈉(礦油 55% 分散物) 2.0g (46mmol)。次令 1,1-雙(碘甲基)環丙烷(參照 Michael E.

Wright et al. J. Org. Chem., 58, 4122(1993))6.6g (21mmol)之N,N二甲基甲醯胺20ml溶液攪拌下於0℃滴下而攪拌2小時。

反應終了後，令反應溶液徐徐注加於飽和氯化銨水溶液，加水而以甲苯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。所得殘液予以矽膠層析(溶出溶劑；正己烷:乙酸乙酯=4:1(V/V))，令含有目的物之劃分減壓濃縮，得標題化合物2.2g無色油狀物(產率41%)。

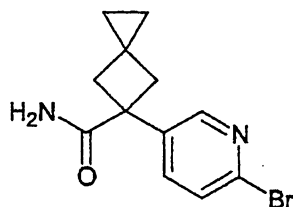
Rf值:0.51(正己烷:乙酸乙酯=4:1(V/V))。

質譜(CI,m/z):263,265(M<sup>+</sup>+1)。

<sup>1</sup>H-NMR譜(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):0.59-0.67(m,2H),0.74-0.81(m,2H),2.66-2.73(m,2H),3.03-3.10(m,2H),7.55(dd,J1=8.4Hz,J2=0.7Hz,1H),7.73(dd,J1=8.4Hz,J2=2.7Hz,1H),8.62(dd,J1=2.7Hz,J2=0.7Hz,1H)。

(參考例8)

5-(5-胺羰基-螺[2,3]己-5-基)-2-溴吡啶(參考化合物8)之合成



2-溴-5-(5-羰基-螺[2,3]己-5-基)吡啶(參考化合物7)2.0g(7.6mmol)之正庚烷100ml溶液於90℃加矽膠10g(PSQ 60B富

士 Silicia 化學公司製)、二氧化錳 15g 而攪拌 2 小時。

反應終了後，反應溶液冷卻至室溫而以矽藻土過濾。令殘留固形物以乙酸乙酯 300ml 洗淨 3 回，收集濾液和洗液而減壓濃縮。於所得殘渣加乙酸乙酯 10ml、正庚烷 50ml 而施行超音波處理後，濾取生成之固體。所得固體以正庚烷洗淨，得標題化合物 1.6g 白色粉末 (產率 75%)。

熔點：174-175°C。

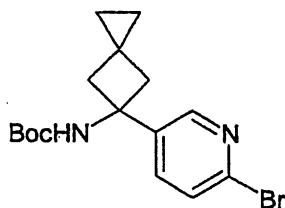
R<sub>f</sub> 值：0.19 (正己烷：乙酸乙酯 = 1:1 (V/V))。

質譜 (CI, m/z): 281, 283 (M<sup>+</sup> + 1)。

<sup>1</sup>H-NMR 譜 (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.40-0.65 (m, 4H), 2.55-2.65 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 5.35-5.80 (m, 2H), 7.49 (dd, J<sub>1</sub>=8.3 Hz, J<sub>2</sub>=1.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J<sub>1</sub>=8.3 Hz, J<sub>2</sub>=2.7 Hz, 1H), 8.40-8.45 (m, 1H)。

(參考例 9)

2-溴-5-(5-第三丁氧羰胺基-螺[2,3]己-5-基)吡啶 (參考化合物 9)



5-(5-胺羰基-螺[2,3]己-5-基)-2-溴吡啶 (參考化合物 8) 1.6 g (5.7 mmol) 之第三丁醇 16ml 溶液於氫氣流下邊攪拌邊於室溫加 [雙(三氟乙醯氧基)碘] 苯 2.7 g (6.3 mmol)，於 60°C 加熱攪拌 20 分。次加吡啶 1.0 ml (12 mmol)，於 90°C 加熱攪拌 30 分。

反應終了後，令反應溶液減壓濃縮。於所得殘液加甲苯

100ml，以水 50ml 洗淨 3 回，次以飽和碳酸氫鈉水溶液 50ml 洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。所得殘渣予以矽膠層析(溶出溶劑；正己烷:乙酸乙酯 = 4:1(V/V))，令含有目的物之劃分減壓濃縮。所得殘渣加正庚烷，濾取生成之固體，以正庚烷洗淨，得標題化合物 1.0g 白色粉末(產率 50%)。

熔點:122-123°C

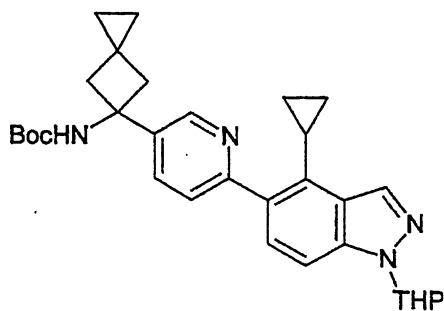
Rf值:0.40(正己烷:乙酸乙酯 = 4:1(V/V))。

質譜(CI,m/z):353,355( $M^+ + 1$ )。

$^1\text{H-NMR}$ 譜( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm):0.50-0.70(m,4H),1.40(brs,9H),2.45-2.75(m,4H),5.26(brs,1H),7.45(dd, $J_1=8.3\text{Hz}$ , $J_2=0.5\text{Hz}$ ,1H),7.65-7.80(m,1H),8.46-8.60(m,1H)

(實施例 1)

5-{5-(5-第三丁氧羰胺基-螺[2,3]己-5-基)吡啶-2-基}-4-環丙基-1-(四氫吡喃-2-基)-1H-吡啶(實施例化合物 1)之合成



令 4-環丙基-1-四氫吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二噁硼戊環基)-1H-吡啶(參考化合物 6)1.0g(2.7mmol)之甲苯 6ml 溶液，於氫氣流下加入乙醇 1.2ml、水 1.2ml、磷酸鉀 2 水合物 2.1g(8.5mmol)、2-溴-5-(5-第三丁氧羰胺基-螺[2,3]

己-5-基)吡啶(參考化合物9)1.0g(2.8mmol),以氫氣吹泡10分。次於氫氣流下加20重量%三環己膦/甲苯溶液0.090ml(0.057mmol)、乙酸鈮6.4mg(0.029mmol),於90℃加熱攪拌5小時。

反應終了後,於反應溶液加甲苯10ml、水5ml而分液,有機層以無水硫酸鎂乾燥後,減壓濃縮。所得殘液予以矽膠層析(溶出溶劑:正己烷:乙酸乙酯=2:1(V/V)),令含有目的物之劃分減壓濃縮。於所得殘渣加乙酸乙酯10ml及正庚烷20ml,濾取生成之固體,得標題化合物700mg白色粉末(產率48%)。

熔點:199-202℃。

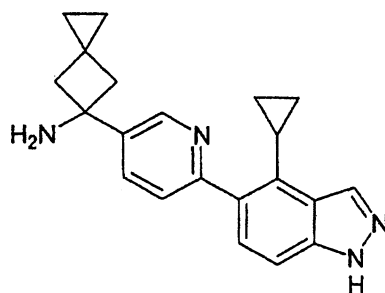
Rf值:0.33(正己烷:乙酸乙酯=1:1V/V)。

質譜(CI,m/z):515(M<sup>+</sup>+1)。

<sup>1</sup>H-NMR譜(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):0.45-0.70(m,6H),0.80-0.95(m,2H),1.41( brs,9H),1.60-1.90(m,3H),2.00-2.24(m,2H),2.27-2.40(m,1H),2.50-2.80(m,5H),3.70-3.82(m,1H),4.00-4.10(m,1H),5.28( brs,1H),5.70-5.78(m,1H),7.49(d,J=8.6Hz,1H),7.52-7.63(m,2H),7.80-7.95(m,1H),8.22(s,1H),8.85-8.95(m,1H)。

(實施例2)

5-{5-(5-胺基-螺[2,3]己-5-基)吡啶-2-基}-4-環丙基-1H-吡啶 2鹽酸鹽(實施例化合物2)之合成



於 5-{5-(5-第三丁氧羰胺基-螺[2,3]己-5-基)吡啶-2-基}-4-環丙基-1-(四氫吡喃-2-基)-1H-吡啶 (實施例化合物 1) 700mg (1.4mmol) 加乙醇 2ml、水 0.1ml 及 36 重量 % 氯化氫 / 乙醇溶液 5ml，於氫氣流下，室溫攪拌 3 小時、35°C 攪拌 2 小時。

反應終了後，反應溶液冷卻至室溫，加乙醇 1ml 而過濾，以乙醇洗淨。所得固體於 80°C 加乙醇 1.5ml 及水 0.3ml，加熱攪拌 1.5 分來溶解。溶解液冷卻至 0°C 而加乙醇 1.5ml，濾取生成之固體，以乙醇洗淨，得標題化合物 300mg 白色粉末 (產率 55%)。

熔點： $>300^{\circ}\text{C}$  (分解)。

R<sub>f</sub> 值：0.30 (氯仿：甲醇：28% 氨水 = 5：1：0.01 (V/V/V))。

質譜 (CI, m/z)：331 (M<sup>+</sup> + 1)。

<sup>1</sup>H-NMR 譜 (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm)：0.40-0.73 (m, 6H), 0.80-1.00 (m, 2H), 2.44-2.54 (m, 1H), 2.74 (d, J=13.9 Hz, 2H), 2.97 (d, J=13.9 Hz, 2H), 7.45-7.65 (m, 2H), 8.07 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.5 (d, J=8.3 Hz, 1H), 9.00-9.08 (m, 1H), 9.10-9.40 (m, 3H), 13.2 (brs, 1H)。

#### [製劑例]

本發明化合物之一般製劑例如下所示。

#### 1) 錠劑

處方 1      100mg 中

本發明化合物	1 m g
乳糖	66.4 m g
玉米澱粉	20 m g
羧甲基纖維素鈣	6 m g
羥丙基纖維素	4 m g
硬酸鎂	0.6 m g

上述處方錠劑中，用被覆劑(例如羥丙基甲基纖維素、聚乙二醇、矽酮樹脂等通常之被覆劑)2mg來被覆，可得目的之被覆錠(以下處方之錠劑也同)。又將本發明化合物及添加物之種類及量適宜地變更，可得所望之錠劑。

## 2)膠囊劑

處方2 150mg中

本發明化合物	5 m g
乳糖	145 m g

將本發明化合物與乳糖之混合比適宜地變更，可得所望之膠囊劑。

## 3)點眼劑

處方3 100ml中

本發明化合物	100 m g
氯化鈉	900 m g
聚山梨酸酯80	200 m g
氫氧化鈉	適量
鹽酸	適量
滅菌精製水	適量

將化合物及添加物之種類及量適宜地變更，可得所望之點眼劑。

## [藥理試驗]

### A.Rho激酶抑制活性評價試驗

為調查本發明化合物作為Rho激酶抑制劑之有用性，仿J.Biol.Chem.,274,32418(1999)記載之方法及市售之活性型ROCKII之upstate biotechnology,目錄No.14-338,(5單位/50 $\mu$ l)添附之說明書記載之方法，評價檢討本發明化合物之Rho激酶抑制活性。被驗化合物乃用實施例化合物2。

(試藥之調製)

#### 1)緩衝溶液之調製

將50mM參羥甲胺基甲烷(Tris)(pH7.5)、2mM乙二醇雙( $\beta$ -胺乙基醚)-N,N,N',N'-四乙酸(EGTA)、1mM乙二胺四乙酸(EDTA)、5mM氯化鎂(MgCl<sub>2</sub>)、5mM $\beta$ -磷酸甘油酯及2mM二硫蘇糖醇(DTT)混和而加蒸餾水來調製成緩衝溶液。

#### 2) [ $\gamma$ -<sup>32</sup>P]ATP溶液之調製

以緩衝溶液將10mM ATP溶液與市售之[ $\gamma$ -<sup>32</sup>P]ATP溶液[NEN公司Code No.NEG-002A]之混合液稀釋來調製300 $\mu$ M ATP[ $\gamma$ -<sup>32</sup>P]ATP溶液。

#### 3)活性型ROCKII溶液之調製

將市售之活性型ROCKII[upstate biotechnology,目錄No.14-338,(5單位/50 $\mu$ l)]以緩衝溶液稀釋1/100來調製活性型ROCKII溶液。



## 4) 1mM 基質溶液之調製

將 S6 激酶基質胜肽 (S6 Kinase Substrate Peptide) upstate biotechnology, 目錄 No.12-124, (2mg) 溶解在蒸餾水來調製 1mM 基質溶液。

## 5) 磷酸溶液之調製

市售之磷酸以蒸餾水來調製成各濃度

## 6) 被驗化合物溶液之調製

被驗化合物溶解於 10% 二甲亞砜 (DMSO) 水溶液。

## (評價方法)

1) 在微管注入被驗化合物溶液  $5 \mu\text{l}$  及  $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}]\text{ATP}$  溶液  $5 \mu\text{l}$  後，冷卻至  $4^\circ\text{C}$ 。

2) 次在微管加入 ROCK II 溶液  $10 \mu\text{l}$ 、1mM 基質溶液  $2.5 \mu\text{l}$  及緩衝溶液  $37.5 \mu\text{l}$  來作成反應混液，再度冷卻至  $4^\circ\text{C}$ 。

3) 將微管於水浴 ( $30^\circ\text{C}$ ) 中保溫 15 分。

4) 冷卻至  $4^\circ\text{C}$  後，在微管加 250mM 磷酸溶液 ( $5 \mu\text{l}$ ) 以停止反應。

5) 反應混液  $30 \mu\text{l}$  滴在濾紙 (Whatman P81)。

6) 為沖洗未反應之  $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}]\text{ATP}$ ，將此濾紙移入裝有 75mM 磷酸溶液之燒杯來振盪 5 分。更以此磷酸溶液洗淨 4 回。

7) 次將濾紙浸在乙醇後乾燥，用液體閃爍計測定磷酸化之基質量。

( $\text{IC}_{50}$  之算出)

ROCK II 溶液代之以加入緩衝液之背景微管中之磷酸化基質量，與被驗化合物溶液代之以加入 10% DMSO 水溶液之

對照微管中之磷酸化基質量之差為100%。內插加入被驗化合物溶液之微管中之磷酸化基質量，以被驗化合物溶液添加時之磷酸化基質量為相對值而算出。以由複數濃度之被驗化合物溶液添加時之磷酸化基質量抑制酵素活性50%之被驗化合物溶液濃度為IC<sub>50</sub>算出。

(Ki值之算出)

依如下計算式，算出Ki值。S為含在反應液中之ATP濃度，Km乃示Michaelis-Menten定數。

$$K_i = IC_{50} / (1 + S / K_m)$$

(結果及考察)

被驗化合物使用實施例化合物2時之結果如表1。

表 1

被驗化合物	K i 值 ( n M )
實施例化合物 2	3.5

如表1所示，被驗化合物有優異之Rho激酶抑制作用。由上述得知，本發明化合物作為Rho激酶關連疾病之治療劑非常有用。

#### B.眼壓下降作用測定試驗

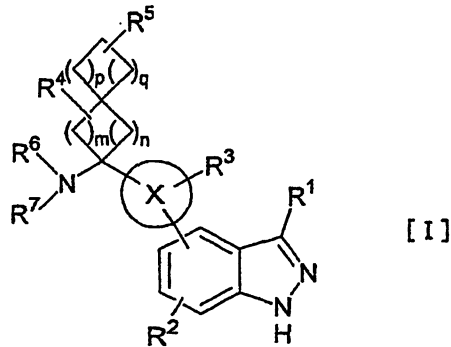
為調查本發明化合物作為青光眼治療劑之有用性，對食蟹猴(性別:雄性、一組4至5隻)投與本發明化合物時之眼壓下降效果予以評價檢討。被驗化合物使用實施例化合物2(以下稱被驗化合物)。

(被驗化合物溶液之調製)

將被驗化合物溶解在2.6%甘油液後，加氫氧化鈉來調整

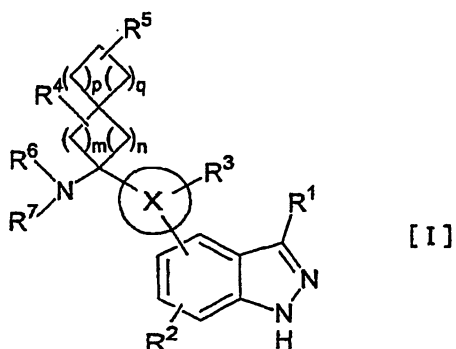
### 五、中文發明摘要：

本發明以創製作為醫藥有用之於側鏈具有螺環構造之新穎吲唑衍生物，找出其衍生物之新藥理作用為課題。本發明化合物乃以式 [I] 表示，具有優異之 Rho 激酶抑制作用。式中，X 環為苯環或吡啶基環； $R^1$  及  $R^2$  為鹵素、H、OH、烷氧基、環烷氧基、芳氧基、烷基、環烷基等； $R^3$  為鹵素、H 等； $R^4$  及  $R^5$  為鹵素、H 等； $R^6$  及  $R^7$  為 H、烷基等；m, n, p 及 q 各為 0~3 之整數。各基可有取代基。



## 六、英文發明摘要：

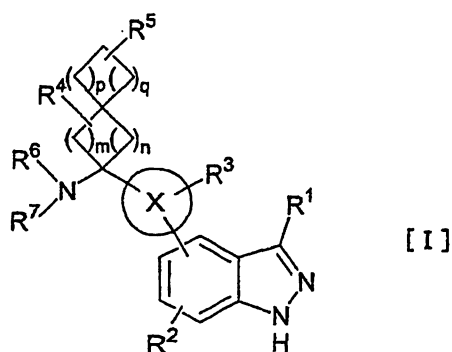
The object of the present invention is to create a novel indazole derivative having spirocyclic structure in the side chain which is useful as a medicament and to find out the novel pharmacological effect of the derivative. The compound of the present invention has the excellent Rho kinase inhibiting activity and has the following formula [I] :



(wherein, cyclic X represents a benzene ring or a pyridine ring ;  $R^1$  and  $R^2$  each represents a halogen atom, a hydrogen atom , a hydroxyl group, an alkoxy group, a cycloalkoxy group, an aryloxy group, an alkyl group, a cycloalkyl group etc. ;  $R^3$  represents a halogen atom, a hydrogen atom etc. ;  $R^4$  and  $R^5$  each represents a halogen atom, a hydrogen atom etc. ;  $R^6$  and  $R^7$  each represents a hydrogen atom, an alkyl group etc. ; m, n, p and q each represents an integer of 0~3. Each group maybe optionally substituted .

## 十、申請專利範圍：

1. 一種如下式 [ I ] 化合物或其鹽，



[式中，X 環為苯環、或吡啶環；

R<sup>1</sup> 及 R<sup>2</sup> 為相同或不同，各為選自鹵原子、氫原子、羥基、已取代或未取代烷氧基、已取代或未取代烯氧基、已取代或未取代炔氧基、已取代或未取代環烷氧基、已取代或未取代環烯氧基、已取代或未取代芳氧基、已取代或未取代烷基、已取代或未取代烯基、已取代或未取代炔基、已取代或未取代環烷基、已取代或未取代環烯基、已取代或未取代芳基、羧基或其酯或其醯胺、氫羰基、已取代或未取代烷羰基、已取代或未取代芳羰基、胺基、已取代或未取代烷胺基、已取代或未取代芳胺基、硫氫基、已取代或未取代烷硫基、已取代或未取代芳硫基、亞磺酸基或其酯或其醯胺、氫亞磺醯基、已取代或未取代烷亞磺醯基、已取代或未取代芳亞磺醯基、磺酸基或其酯或其醯胺、氫磺醯基、已取代或未取代烷磺醯基、已取代或未取代芳磺醯基、硝基、氰基、及取代或未取代單環雜環之 1 或複數基；

$R^3$  為選自鹵原子、氫原子、羥基、已取代或未取代烷氧基、已取代或未取代芳氧基、已取代或未取代烷基、及取代或未取代芳基之 1 或複數基；

$R^4$  及  $R^5$  為相同或不同，各為選自鹵原子、氫原子、及已取代或未取代烷基之 1 或複數基；

$R^6$  及  $R^7$  為相同或不同，各為選自氫原子、已取代或未取代烷基、及已取代或未取代芳基之基；

$R^6$  及  $R^7$  可共形成單環雜環；

$m$ ， $n$ ， $p$  及  $q$  為相同或不同，各為 0~3 之整數，但  $m$  與  $n$  合計為 1 以上之整數， $p$  與  $q$  合計為 1 以上之整數]。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其中取代烷氧基、取代烷基、取代烯基、或取代芳基為有選自鹵原子、羥基、未取代烷氧基、未取代芳基、羥亞胺基、及未取代烷氧亞胺基之 1 或複數基取代之烷氧基、烷基、烯基、或芳基。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或其鹽，其式

[ I ] 中

X 環為苯環或吡啶環；

$R^1$  為氫原子、取代烷基、未取代烯基、羧基或其酯或其醯胺、胺基、或氰基；

$R^2$  為氫原子、羥基、已取代或未取代烷氧基、未取代烯氧基、未取代環烷氧基、已取代或未取代烷基、未取代烯基、未取代環烷基、胺基、未取代烷胺基、硝基、氰基、或單環式雜環基；

$R^3$  為鹵原子或氫原子；

$R^4$  及  $R^5$  為氫原子；

$R^6$  及  $R^7$  為氫原子；

$m$ ， $n$ ， $p$  及  $q$  為相同或不同，各為 0~2 之整數，但  $m$  與  $n$  合計為 1 以上之整數， $p$  與  $q$  合計為 1 以上之整數。

4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物或其鹽，其中取代烷氧基為有鹵原子取代之烷氧基，取代烷基為有選自羥基及羥亞胺基之 1 或複數基取代之烷基。

5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物或其鹽，其式〔I〕中

X 環為苯環或吡啶環；

$R^1$  為氫原子、羥甲基、羥亞胺甲基、1-甲基乙烯基、羧基、甲氧羰基、胺羰基、胺基或氰基；

$R^2$  為氫原子、羥基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、正丁氧基、異丙氧基、二氟甲氧基、2-氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、烯丙氧基、環丙氧基、環丙基甲氧基、乙基、乙烯基、羥甲基、1-羥乙基、2-羥乙基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、胺基、甲胺基、二甲胺基、二乙胺基、硝基、氰基、吡咯啶環、吡咯環、吡啶環、嘔啶環、異嘔啶環、哌啶環、吡啶環或嗎啉環；

$R^3$  為鹵原子或氫；

$R^4$  及  $R^5$  為氫原子；

$R^6$  及  $R^7$  為氫原子；

m 及 n 為 1；

p 及 q 之任一方為 0，另一方為 1。

6. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物或其鹽，其式〔I〕中 X 環在吡啶環之 5 位取代。

7. 一種化合物或其鹽，係選自：

· 5-{5-(1-胺基-螺[2,2]戊-1-基)吡啶-2-基}-4-環丙基-1H-吡啶、

· 5-{5-1-胺基-螺[2,3]己-1-基)吡啶-2-基}-4-環丙基-1H-吡啶、

· 5-{5-(5-胺基-螺[2,3]己-5-基)吡啶-2-基}-4-環丙基-1H-吡啶、

· 5-{4-(5-胺基-螺[2,3]己-5-基)苯基}-4-環丙基-1H-吡啶、及

· 5-{5-(2-胺基-螺[3,3]-丁-2-基)吡啶-2-基}-4-環丙基-1H-吡啶

所組成之群組。

8. 一種醫藥組成物，其為含有如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物或其鹽。

9. 一種 Rho 激酶抑制劑，其為含有如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物或其鹽為有效成分。

10. 一種青光眼治療劑，其為含有如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物或其鹽為有效成分。

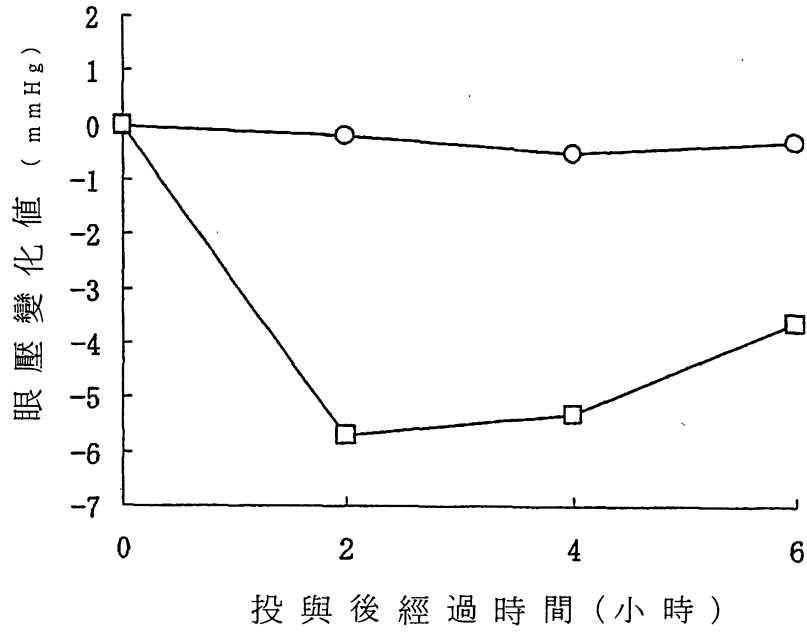
11. 一種 Rho 激酶之抑制方法，其為投與患者有效量如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物或其鹽。

12. 一種青光眼之治療方法，其為投與患者有效量如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物或其鹽。



十一、圖式：

第 1 圖



**七、指定代表圖：**

(一) 本案指定代表圖為：第 ( 1 ) 圖。

(二) 本代表圖之元件代表符號簡單說明

無。

**八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：**