



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202342011 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：111148913

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 12 月 20 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/435 (2006.01)

A61K31/40 (2006.01)

A61K31/41 (2006.01)

A61K31/337 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61P43/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/12/22

歐洲專利局

21216889.2

(71)申請人：德商拜耳廠股份有限公司 (德國) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

德國

(72)發明人：德爾貝克 馬丁納 DELBECK, MARTINA (DE)；哈恩 麥可 HAHN, MICHAEL

(DE)

(74)代理人：何愛文；王仁君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：7 共 117 頁

(54)名稱

用於治療睡眠呼吸中止之 $\alpha 2$ -腎上腺素受體亞型 C ($\alpha-2 C$) 拮抗劑與蕁毒鹼受體拮抗劑之組合

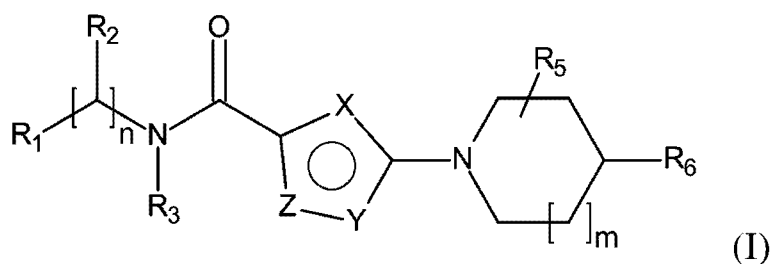
(57)摘要

本發明關於蕁毒鹼受體拮抗劑與 $\alpha 2$ -腎上腺素受體亞型 C ($\alpha-2 C$) 拮抗劑(特別為式(I)之經取代之雜環甲醯胺)之組合，其係用於治療及/或預防睡眠相關之呼吸疾患，較佳為阻塞性和中樞性睡眠呼吸中止及打鼾。

The present invention relates to a combination of a muscarinic receptor antagonist and $\alpha 2$ -Adrenoceptor subtype C ($\alpha-2 C$) antagonists, in particular substituted heterocyclic carboxamides of formula (I) for the treatment and/or prophylaxis of sleep-related breathing disorders, preferably obstructive and central sleep apneas and snoring

特徵化學式：

式(I)





【發明摘要】

【中文發明名稱】用於治療睡眠呼吸中止之 $\alpha 2$ -腎上腺素受體亞型C (α -2C) 拮抗劑與蕁毒鹼受體拮抗劑之組合

【英文發明名稱】 COMBINATION OF AN $\alpha 2$ -ADRENOCEPTOR SUBTYPE C (ALPHA-2C) ANTAGONISTS WITH A MUSCARINIC RECEPTOR ANTAGONIST FOR THE TREATMENT OF SLEEP APNEA

【中文】

本發明關於蕁毒鹼受體拮抗劑與 $\alpha 2$ -腎上腺素受體亞型C (α -2C)拮抗劑(特別為式(I)之經取代之雜環甲醯胺)之組合，其係用於治療及/或預防睡眠相關之呼吸疾患，較佳為阻塞性和中樞性睡眠呼吸中止及打鼾。

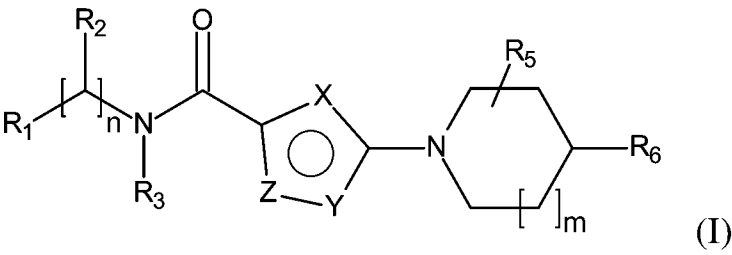
【英文】

The present invention relates to a combination of a muscarinic receptor antagonist and $\alpha 2$ -Adrenoceptor subtype C (alpha-2C) antagonists, in particular substituted heterocyclic carboxamides of formula (I) for the treatment and/or prophylaxis of sleep-related breathing disorders, preferably obstructive and central sleep apneas and snoring

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 式(I)



【發明說明書】

【中文發明名稱】用於治療睡眠呼吸中止之 $\alpha 2$ -腎上腺素受體亞型C (α -2C) 拮抗劑與蕈毒鹼受體拮抗劑之組合

【英文發明名稱】 COMBINATION OF AN $\alpha 2$ -ADRENOCEPTOR SUBTYPE C (ALPHA-2C) ANTAGONISTS WITH A MUSCARINIC RECEPTOR ANTAGONIST FOR THE TREATMENT OF SLEEP APNEA

【技術領域】

【0001】 本發明關於 $\alpha 2$ -腎上腺素受體亞型C (α -2C)拮抗劑(特別為式(I)之經取代之雜環甲醯胺)與蕈毒鹼受體拮抗劑之組合，其係用於治療及/或預防睡眠相關之呼吸疾患，較佳為阻塞性和中樞性睡眠呼吸中止及打鼾。

【先前技術】

【0002】 阻塞性睡眠呼吸中止(OSA)為睡眠相關之呼吸疾患，其係以上呼吸道阻塞之重複性發作為特徵。當吸氣時，上呼吸道係由兩個相反的力相互作用以確保通暢。上呼吸道之肌肉組織的擴張效應抵消腔內負壓，使內腔壓縮。隔膜及其他輔助性呼吸肌之主動收縮在呼吸道中產生負壓，因此構成呼吸之驅動力。上呼吸道的穩定性實質上由上呼吸道之擴張肌的協調及收縮性質來決定。

【0003】 在OSA中的上呼吸道塌陷被認為在睡眠開始時發生，因為許多上呼吸道擴張肌的活性降低，因此無法維持解剖學上易受影響的呼吸道開著。然而，一些上呼吸道擴張肌(包括顏舌肌，其為上呼吸道最重要的擴張肌且由舌下神經支配)可反應呼吸刺激而增加睡眠期間的活性，可能抵消在睡眠開始時的一些該等變化。據觀察OSA患者具有無呼吸中止間隔期，其中顏舌肌活性與頻繁

的阻塞性呼吸中止之睡眠期相比僅高25至40% (Jordan AS, White DP, Lo YL等人之 Airway dilator muscle activity and lung volume during stable breathing in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2009, 32(3): 361-8)。正腎上腺素為舌下運動神經元活性之最強效的神經調節物質之一(Horner R.L.之Neuromodulation of hypoglossal motoneurons during sleep. *Respir Physiol Neurobiol* 2008, 164 (1-2): 179-196)。一般認為降低的正腎上腺素驅動力導致舌下運動神經元興奮性的睡眠依賴性減退，導致上呼吸道擴張肌活性降低，尤其為頰舌肌活性降低。

【0004】 α_2 C腎上腺素受體調節正腎上腺素自中樞性正腎上腺素神經元釋放，該等受體為涉及正腎上腺素之突觸前回饋抑制的自體受體(Hein L.等人之 Two functionally distinct α_2 -adrenergic receptors regulate sympathetic neurotransmission *Nature* 1999, 402(6758): 181-184)。通過 α_2 C腎上腺素受體拮抗作用增加的舌下神經之運動神經元活性可使上呼吸道穩定且防止其塌陷和閉塞。而且，打鼾亦可通過上呼吸道的穩定化機制受到抑制[Horner R.L.之 Neuromodulation of hypoglossal motoneurons during sleep. *Respir Physiol Neurobiol* 2008, 164 (1-2): 179-196]。

【0005】 關於單純的打鼾，上呼吸道沒有阻塞。吸入及呼出之空氣的流速係由於上呼吸道窄化而增加。這與鬆弛之肌肉一起引起口腔及咽喉之軟組織在氣流中顫動。此輕微的振動產生典型的鼾聲。

【0006】 阻塞性打鼾(上呼吸道阻力症候群、重度打鼾、呼吸不足症候群)係在睡眠期間由上呼吸道反復的部分阻塞所引起。這導致呼吸道阻力增加且因此導致呼吸功隨著顯著的胸內壓力波動而增加。在吸氣期間發展的胸內負壓可由此達到由於OSA中的完全呼吸道阻塞而出現的值。對心臟、循環及睡眠品質的病理生理學效應與阻塞性睡眠呼吸中止的該效應相同。發病機制亦可能與

OSA中的發病機制相同。阻塞性打鼾常為OSA之前兆(Hollandt J.H.等人之Upper airway resistance syndrome (UARS)-obstructive snoring. HNO 2000, 48(8): 628-634)。

【0007】中樞性睡眠呼吸中止(CSA)係由於紊亂的腦功能或受損的呼吸調節而發生。CSA係以睡眠期間缺乏呼吸驅動力為特徵，導致換氣不足或不存在及危及的氣體交換之重複性週期。CSA有許多表現形式。該等表現包括高海拔誘發之週期性呼吸、特發性CSA (ICSA)、麻醉藥誘發之中樞性呼吸中止、肥胖換氣不足症候群(OHS)和陳施氏呼吸(Cheyne-Stokes breathing)(CSB)。儘管涉及各種類型的CSA之準確的觸發機制可能有很大的差異，但是睡眠期間不穩定的換氣驅動力為主要根本特性(Eckert D.J. 等人之 Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. Chest 2007, 131(2): 595-607)。

【0008】US 2018/0235934 A1說明使用促進舌下運動神經元興奮性之藥劑治療諸如阻塞性睡眠呼吸中止的疾患之方法。中樞性正腎上腺素神經元之解除抑制劑及/或刺激劑經說明作為促進舌下運動神經元興奮性之藥劑。在一些實施態樣中，中樞性正腎上腺素神經元之解除抑制劑為 $\alpha 2$ -腎上腺素受體拮抗劑(諸如育亨賓(yohimbine))、或 $\alpha 2$ -腎上腺素受體亞型A ($\alpha 2A$)拮抗劑、或 $\alpha 2$ -腎上腺素受體亞型C ($\alpha 2C$)拮抗劑。 $\alpha 2$ -腎上腺素受體拮抗劑係選自由下列所組成之群組：阿替美唑(Atipamezole)、MK-912、RS-79948、RX 821002、[3H]2-甲氧基-衣達柔山(idazoxan)和JP-1302。

【0009】 $\alpha 2C$ 腎上腺素受體屬於G蛋白偶合受體家族。除了不同的 $\alpha 1$ -腎上腺素受體以外，還存在三種不同的 $\alpha 2$ -腎上腺素受體亞型($\alpha 2A$ 、 $\alpha 2B$ 和 $\alpha 2C$)。在以源自突觸或經由血液之內源性兒茶酚胺(腎上腺素、正腎上腺素)刺激後，該等受體涉及不同組織中的幾種多樣性生理效應之調介。 $\alpha 2$ -腎上腺素受體主要在心

血管系統及中樞神經系統中扮演重要的生理學角色。 $\alpha 2A$ -和 $\alpha 2C$ -腎上腺素受體為涉及中樞神經系統中的正腎上腺素之突觸前回饋抑制的主要自體受體。正腎上腺素對 $\alpha 2C$ -腎上腺素受體之效能及親和力高於對 $\alpha 2A$ -腎上腺素受體之效能及親和力。 $\alpha 2C$ -腎上腺素受體在低的內源性正腎上腺素濃度下抑制正腎上腺素釋放，而 $\alpha 2A$ -腎上腺素受體在高的內源性正腎上腺素濃度下抑制正腎上腺素釋放 (Uys M.M. 等人之 Therapeutic Potential of Selectively Targeting the $\alpha 2C$ -Adrenoceptor in Cognition, Depression, and Schizophrenia - New Developments and Future Perspective. *Frontiers in Psychiatry* 2017, Aug 14;8:144. doi: 10.3389/fpsy.2017.00144. eCollection 2017)。

【0010】增加咽部擴張肌活性，尤其為顏舌肌活性的進一步機制為經由毒蕈鹼受體拮抗劑阻斷舌下運動核中的膽鹼能傳遞。膽鹼能傳訊係藉由抑制自副舌下前運動神經元至舌下運動神經元之麩醯胺酸能及經由蕈毒鹼受體直接抑制舌下運動神經元來損害上呼吸道擴張肌活性 (Zhu L.之 Muscarinic Inhibition of Hypoglossal Motoneurons: Possible Implications for Upper Airway Muscle Hypotonia during REM Sleep. *J Neurosci* 2019, Oct 2;39(40):7910-7919 ; Opposing muscarinic and nicotinic modulation of hypoglossal motor output to genioglossus muscle in rats in vivo. *J Physiol* 2005, Jun 15;565(Pt 3):965-80)。蕈毒鹼受體拮抗劑為阻斷蕈毒鹼乙醯膽鹼受體活性之抗膽鹼劑類型 (T. Oki 等人之 Comparative Evaluation of Central Muscarinic Receptor Binding Activity by Oxybutynin, Tolterodine and Darifenacin Used to Treat Overactive Bladder. *J Urol* 2007, Feb;177(2):766-70)。

【0011】蕈毒鹼受體拮抗劑在文獻中說明為治療阻塞性呼吸道疾病和膀胱功能障礙之藥劑 (Dale P.R.之 The pharmacological rationale for combining muscarinic receptor antagonists and β -adrenoceptor agonists in the treatment of airway

and bladder disease. Curr Opin Pharmacol 2014, 16(100): 31–42)。

【0012】 在WO 2018/200775和WO 2019/152475中，說明用於治療在個體處於不完全清醒的狀態時與咽部呼吸道肌肉塌陷相關之病症(例如睡眠呼吸中止及打鼾)之組成物，該治療包含投予正腎上腺素再吸收抑制劑(NRI)及蕁毒鹼受體拮抗劑。

【0013】 作為 $\alpha 2$ -腎上腺素受體亞型C ($\alpha 2C$)拮抗劑之芳基哌啶，以及其製備法及其作為藥劑之用途係自WO 03/082866 A1已知，其中化合物經揭示可用於治療下列疾患，諸如由壓力擴及之疾患、帕金森氏症(Parkinson's disease)、抑鬱症、思覺失調症、注意力缺失過動症、創傷後壓力症、強迫症、妥瑞氏症候群(Tourette's syndrome)、臉痙攣或其他局部緊張不全、伴隨精神病之顳葉癲癇症、藥物誘發之精神病、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、由性激素水平波動引起之疾患、恐慌症、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)或輕度認知損傷。未揭示關於該等化合物在治療睡眠相關之呼吸疾患(較佳為阻塞性和中樞性睡眠呼吸中止及打鼾)方面的用途。

【0014】 用於治療睡眠呼吸中止之 $\alpha 2$ -腎上腺素受體亞型C ($\alpha 2C$)拮抗劑與TASK-1/TASK-3拮抗劑之組合分別說明於WO2020/225185和WO2020/225188中。

【0015】 WO 2021089683說明經取代之雜環甲醯胺作為腎上腺素受體ADRA2C之抑制劑及其用於治療及/或預防疾病之用途，特別用於治療及/或預防呼吸困難，包括經睡眠誘發之呼吸困難，諸如中樞性和阻塞性睡眠呼吸中止、打鼾。

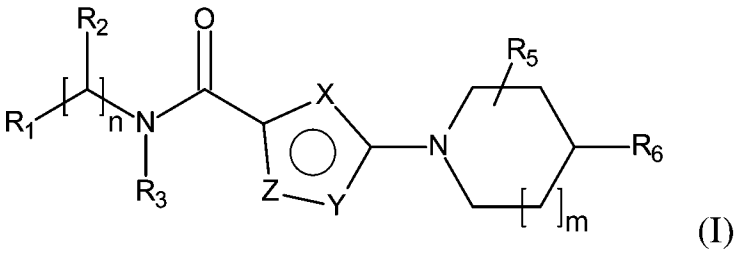
【0016】 目前用於OSA患者之最高的標準治療為持續性呼吸道正壓術(CPAP)。由氣流渦輪泵副木(splint)產生的氣流正壓打開上呼吸道，逆轉咽部塌陷的所有潛在原因，由此預防呼吸不足、呼吸中止及睡眠片段化(sleep

fragmentation)。遺憾地，在所有OSA患者中高達50%無法長期耐受CPAP (M. Kohler, D. Smith, V. Tippet等人之Thorax 2010 65(9):829-32: Predictors of long-term compliance with continuous positive airway pressure)。因此，對發現用於治療及/或預防睡眠相關之呼吸疾患(諸如阻塞性睡眠呼吸中止)之有效的治療劑仍有需求。因此，本發明之目的係提供用於治療及/或預防睡眠相關之呼吸疾患(例如阻塞性睡眠呼吸中止、中樞性睡眠呼吸中止及打鼾)之有效的治療劑。

【0017】 現已驚訝地發現 $\alpha 2$ -腎上腺素受體亞型C ($\alpha 2C$)拮抗劑與蕁毒鹼受體拮抗劑之組合係以協同效力抑制上呼吸道塌陷性，且因此適合於生產用於治療及/或預防睡眠相關之呼吸疾患(較佳為阻塞性和中樞性睡眠呼吸中止及打鼾)之藥劑。已發現 $\alpha 2$ -腎上腺素受體亞型C ($\alpha 2C$)拮抗劑與蕁毒鹼受體拮抗劑之組合的協同作用容許每次以較低的劑量治療。

【發明內容】

【0018】 本發明關於下列之組合：式(I)化合物



其中

X 表示S、N或O；

Y 表示N、S或O，

其中若X 表示S，則Y表示N；

其中若X 表示O，則Y表示N；

Z 表示CR₄、O或NR₄，

其中若X表示N及Y表示N，則Z表示O；

其中若X表示S，則Z表示CR₄或NR₄；

R₁ 表示5或6員雜芳基、苯基，

其中5至6員雜芳基可經1至2個彼此獨立地選自下列群組之取代基取代：

(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、鹵素；

其中(C₁-C₄)-烷基可經鹵素至多三取代，

其中(C₁-C₄)-烷氧基可經鹵素至多三取代，

其中苯基可經1至2個彼此獨立地選自下列群組之取代基取代：(C₁-C₄)-烷基、

(C₃-C₅)-環烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、氰基、羥基、鹵素；

其中(C₁-C₄)-烷基可經鹵素至多三取代，

R₂ 表示氫、(C₁-C₄)-烷基；

其中(C₁-C₄)-烷基可經鹵素至多三取代，

或

與R₂連接的碳原子一起形成(C₃-C₄)-環烷基環，

R₃ 表示氫、(C₁-C₄)-烷基，

其中(C₁-C₄)-烷基可經鹵素至多三取代，

在CR₄中的R₄ 表示氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₄)-環烷基、苯基、鹵素；

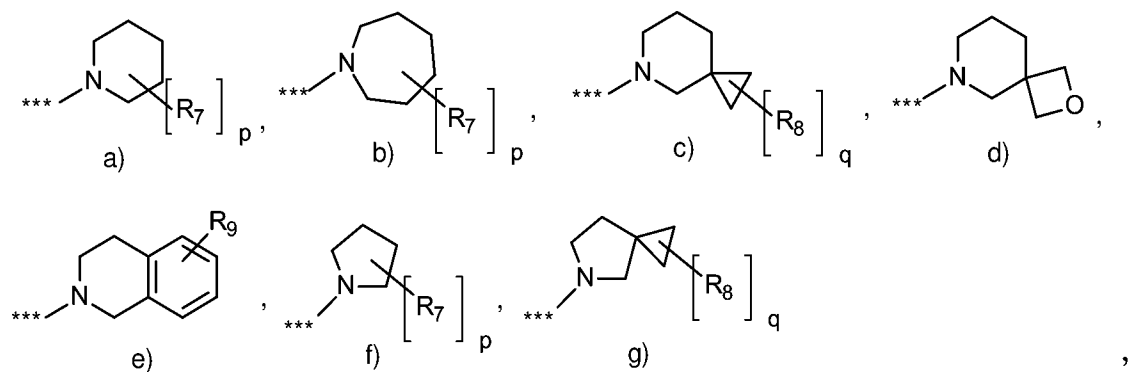
其中(C₁-C₄)-烷基可經鹵素至多三取代及苯基可經鹵素取代，

在NR₄中的R₄ 表示氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₄)-環烷基、苯基；

其中(C₁-C₄)-烷基可經鹵素至多三取代及苯基可經鹵素取代，

R₅ 表示氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、鹵素，

R₆ 表示式a)、b)、c)、d)、e)、f)或g)之基團



其中***標示至相鄰的哌啶環之連接，

其中R₇ 表示氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₄)-環烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₃-C₄)-環
烷氧基、苯基，

其中(C₁-C₄)-烷基可經(C₃-C₄)-環烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₃-C₄)-環烷氧基
取代，且經鹵素至多三取代，

其中(C₁-C₄)-烷氧基可經(C₃-C₄)-環烷基取代，且經鹵素至多三取代，

其中(C₃-C₄)-環烷基可經單氟甲基、二氟甲基或三氟甲基取代，
且經鹵素至多二取代，

其中(C₁-C₄)-烷氧基可經(C₃-C₄)-環烷基取代，且經鹵素至多三取代，

其中(C₃-C₄)-環烷基可經鹵素單或二取代，

其中(C₃-C₄)-環烷氧基可經鹵素至多二取代，

其中R₈ 表示氫或氟，

其中R₉表示氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、鹵素；

其中(C₁-C₄)-烷基可經(C₁-C₄)-烷氧基取代，

n 表示0或1，

m 表示0、1或2，

p 表示0、1或2，及

q 表示0、1或2，

與

蕈毒鹼受體拮抗劑，

及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0019】 本發明化合物為式(I)化合物及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物、以式(I)涵蓋且具有下文提及之式的化合物及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物、及以式(I)涵蓋且於下文作為操作實施例引述之化合物及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物，即使以式(I)涵蓋且於下文提及之化合物還不是鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0020】 本發明化合物同樣為式(I)化合物及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物的N-氧化物及S-氧化物。

【0021】 在本發明之上下文中，較佳的鹽為根據本發明之化合物的生理上可接受之鹽。亦涵蓋其本身不適合於醫藥應用，但是可用於例如本發明化合物之分離、純化或儲存之鹽。

【0022】 本發明化合物之適合的醫藥上可接受之鹽可為例如在鏈或環中攜帶足夠鹼性之氮原子的本發明化合物之酸加成鹽，諸如與下列的無機酸(inorganic acid)或「無機酸(mineral acid)」之酸加成鹽：諸如例如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、胺磺酸、重硫酸(bisulfuric acid)、磷酸或硝酸，或與下列的有機酸之酸加成鹽：諸如例如甲酸、乙酸、乙醯乙酸、丙酮酸、三氟乙酸、丙酸、丁酸、己酸、庚酸、十一烷酸、月桂酸、苯甲酸、水楊酸、2-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、樟腦酸、肉桂酸、環戊烷丙酸、二葡萄糖酸、3-羥基-2-萘甲酸、菸鹼酸、撲酸、果凍酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、2-羥基乙磺酸、伊康酸、三氟甲磺酸、十二烷基硫酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、甲磺酸、2-萘磺酸、萘二磺酸、樟腦磺酸、檸檬酸、酒石酸、硬脂酸、乳酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、

蘋果酸、己二酸、藻酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、D-葡萄糖酸、杏仁酸、抗壞血酸、葡糖庚酸、甘油磷酸、天冬胺酸、磺基水楊酸或硫氰酸。

【0023】再者，足夠酸性的本發明化合物之另一適合的醫藥上可接受之鹽為鹼金屬鹽，例如鈉或鉀鹽；鹼土金屬鹽，例如鈣、鎂或鋇鹽；或鋁或鋅鹽；或衍生自氨或下列具有1至20個碳原子的有機一級、二級或三級胺之銨鹽：諸如乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二異丙胺、單乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二環己胺、二甲胺基乙醇、二乙胺基乙醇、參(羥甲基)胺基甲烷、普魯卡因(procaine)、二苯甲胺、N-甲基嗎啉、精胺酸、離胺酸、1,2-乙二胺、N-甲基哌啶、N-甲基還原葡糖胺、N,N-二甲基還原葡糖胺、N-乙基還原葡糖胺、1,6-己二胺、葡糖胺、肌胺酸、絲胺醇(serinol)、2-胺基-1,3-丙二醇、3-胺基-1,2-丙二醇、4-胺基-1,2,3-丁三醇；或與下列具有1至20個碳原子的四級銨離子之鹽：諸如四甲銨、四乙銨、四(正丙基)銨、四(正丁基)銨、N-苯甲基-N,N,N-三甲銨、膽鹼或苯甲烷銨(benzalkonium)。

【0024】那些熟習此項技術領域者將進一步認識到所主張之化合物的酸加成鹽有可能藉由將化合物與適當的無機酸或有機酸經由許多已知的方法中任一者反應來製備。另一選擇地，本發明之酸性化合物的鹼金屬鹽及鹼土金屬鹽係藉由將本發明化合物與適當的鹼經由各種已知的方法反應來製備。

【0025】本發明包括本發明化合物之所有可能的鹽，其為單一鹽或該等鹽以任何比率的任何混合物。

【0026】在本發明正文中，特別在關於合成本發明之中間物及實例的實驗章節中，當化合物係以與相應的鹼或酸之鹽形式提及時，如以各自的製備及/或純化方法所獲得的該鹽形式之確切的化學計量組成在大多數例子中為未知的。除非另有其他指定，否則關於鹽之化學名稱或結構式之字尾(諸如例如「鹽酸

互變異構物形式。

【0031】 本發明亦涵蓋本發明化合物之所有適合的同位素變體。在此應理解根據本發明之化合物的同位素變體意指其中在根據本發明之化合物內至少一個原子已經相同的原子序，但是具有與經常或主要出現於自然中的原子質量不同的原子質量之另一原子(「非自然分率(*unnatural fraction*)」)交換的化合物。應理解短語「非自然分率」意指此同位素的分率比其自然出現率更高。關於此點，欲使用之同位素的自然出現率可見於"*Isotopic Compositions of the Elements 1997*", *Pure Appl. Chem.*, 70(1), 217-235, 1998中。可併入根據本發明之化合物中的同位素的實例為氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘的同位素，諸如 ^2H (氘)、 ^3H (氚)、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{129}I 和 ^{131}I 。根據本發明之化合物特定的同位素變體(尤其為其中已併入一或多種放射性同位素的變體)可能有益於例如檢查體內的作用機制或活性成分分布；由於相對容易的可製備性及可檢測性，使經 ^3H 或 ^{14}C 同位素標記之化合物尤其適合於此目的。另外，併入同位素(例如氘)可導致特定的治療效益，因為更大的化合物代謝穩定性，例如延長體內的半生期或減少所需的活性劑量；本發明化合物的此等修飾因此亦可能構成本發明較佳的實施態樣。關於本文指出之疾患的治療及/或預防，通式(I)化合物之同位素變體較佳地含有氘(「含氘之通式(I)化合物」)。已併入一或多種放射性同位素(諸如 ^3H 或 ^{14}C)的通式(I)化合物之同位素變體有益於例如藥劑及/或受質組織分布研究。因為彼等容易的可併入性及可檢測性，使該等同位素特佳。有可能以正電子發射同位素(諸如 ^{18}F 或 ^{11}C)併入通式(I)化合物中。通式(I)化合物之該等同位素變體適用於活體內成像應用。含氘及含 ^{13}C 之通式(I)化合物可用於臨床前或臨床研究範圍內的質譜法分析(H. J. Leis等人之*Curr. Org. Chem.*, 1998, 2, 131)。本發明化合物之同位素變體可

以那些熟習此項技術領域者已知的常用方法製備，例如藉由在下文進一步說明之方法及在操作實施例中說明之程序、藉由使用各自的試劑及/或起始化合物相應的同位素修飾。

【0032】 通式(I)化合物之同位素變體通常可以那些熟習此項技術領域者已知的方法製備，如在此所述之流程及/或實施例中所述，其係藉由以試劑之同位素變體(較佳為含氘之試劑)置換試劑。根據所欲氘化位點，有可能在一些例子中以來自D₂O之氘直接併入化合物中或可用於合成此等化合物的試劑中(Esaki等人之Tetrahedron, 2006, 62, 10954；Esaki等人之Chem. Eur. J., 2007, 13, 4052)。亦已說明光化學氘化及氘化方法(Y. Y. Loh等人之Science 10.1126/science.aap9674 (2017)。另一有用於併入氘至分子中的試劑為氘氣。用於併入氘之快速路徑為烯鍵之催化氘化(H. J. Leis等人之Curr. Org. Chem., 1998, 2, 131；J. R. Morandi等人之J. Org. Chem., 1969, 34 (6), 1889)及炔鍵之催化氘化(N. H. Khan之J. Am. Chem. Soc., 1952, 74 (12), 3018；S. Chandrasekhar等人之Tetrahedron, 2011, 52, 3865)。亦有可能使用金屬觸媒(亦即Pd、Pt和Rh)在氘氣的存在下以氘直接交換在含氫之官能基中的氫(J. G. Atkinson等人之美國專利3966781)。各種氘化試劑及合成單元可於市場上取自以下公司：如例如C/D/N Isotopes, Quebec, Canada；Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, USA；及 CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, USA。與關於氘-氫交換之先前技術有關的更多資訊可見於例如 Hanzlik等人之J. Org. Chem., 1990, 55, 3992-3997；R. P. Hanzlik等人之Biochem. Biophys. Res. Commun., 1989, 160, 844；P. J. Reider等人之J. Org. Chem., 1987, 52, 3326-3334；M. Jarman等人之Carcinogenesis, 1993, 16(4), 683-688；J. Atzrodt等人之Angew. Chem., Int. Ed. 2007, 46, 7744；K. Matoishi等人之2000, J. Chem. Soc, Chem. Commun., 1519-1520；K. Kassahun等人之WO 2012/112363中。

【0033】術語「含氙之通式(I)化合物」經定義為其中一或多個氫原子已經一或多個氙原子置換且其中氙在通式(I)化合物中的每個氙化位置上的出現率比氙之自然出現率更高(其為約0.015%)之通式(I)化合物。更特定言之，在含氙之通式(I)化合物中，氙在通式(I)化合物中的每個氙化位置上的出現率在該位置上或該等位置上高10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%，較佳為高90%、95%、96%或97%，甚至更佳為高98%或99%。顯然氙在每個氙化位置上的出現率與氙在其他的氙化位置上的出現率無關。

【0034】選擇性併入一或多個氙原子至通式(I)化合物中可改變分子的物理化學性質(例如酸性[A. Streitwieser等人之*J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 2759；C. L. Perrin等人之*J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 4490]、鹼性[C. L. Perrin,等人之*J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 15008；C. L. Perrin in *Advances in Physical Organic Chemistry*, 44, 144；C. L. Perrin等人之*J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 9641]、親脂性[B. Testa等人之*Int. J. Pharm.*, 1984, 19(3), 271])及/或代謝型態，且引起母體化合物對代謝物之比率或所形成之代謝物量的變化。此等變化可導致特定的治療效益且因此在特定的狀況下較佳。據報導在代謝物比率變化的情況下降低的代謝率及代謝轉換率(D. J. Kushner等人之*Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1999, 77, 79；A. E. Mutlib等人之*Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000, 169, 102)。暴露於母體化合物及代謝物的該等變化可在含氙之通式(I)化合物的藥效學、耐受性及效力方面具有重要結果。在一些例子中，氙取代減少或消除非所欲或毒性代謝物的形成且增強所欲代謝物的形成(例如奈韋拉平(Nevirapine)：A. M. Sharma等人之*Chem. Res. Toxicol.*, 2013, 26, 410；Utrecht等人之*Chemical Research in Toxicology*, 2008, 21, 9, 1862；依法韋侖(Efavirenz)：A. E. Mutlib等人之*Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000, 169, 102)。在其他的例子中，氙化的主要效應為降低全身性清除率。結果

使化合物的生物半生期增加。潛在的臨床效益可包括維持具有降低的波峰濃度及增加的谷底濃度之類似的全身性暴露量之能力。這可取決於特定化合物的藥物動力學/藥效學關係而導致較低的副作用及增強的效力。茚地普隆(Indiplon)(A. J. Morales等人之Abstract 285, The 15th North American Meeting of the International Society of Xenobiotics, San Diego, CA, October 12-16, 2008)、ML-337 (C. J. Wenthur等人之J. Med. Chem., 2013, 56, 5208)和奧當卡替(Odanacatib)(K. Kassahun等人之WO2012/112363)為此氙效應的實例。還報導其中降低的代謝率導致增加的藥物暴露量而未改變全身性清除率的其他例子(例如羅非考昔(Rofecoxib)：F. Schneider 等人之Arzneim. Forsch. Drug. Res., 2006, 56, 295；特拉匹偉(Telaprevir)：F. Maltais等人之J. Med. Chem., 2009, 52, 7993)。顯示此效應的氙化藥物可具有降低的給藥需求(例如以較少的劑量次數或較少的劑量達成所欲效應)及/或可產生較低的代謝物負荷。

【0035】 通式(I)化合物可具有多個潛在的代謝攻擊位點。為了使物理化學性質及代謝型態的上述效應最優化，可選擇具有一或多個氙-氫交換之特定樣式的含氙之通式(I)化合物。含氙之通式(I)化合物的氙原子特別地連接至碳原子及/或位於通式(I)化合物的一些位置上，該等位置為用於代謝酶(諸如細胞色素P₄₅₀)之攻擊位點。

【0036】 本發明另外亦涵蓋本發明化合物之前藥。術語「前藥」在此係指本身可能為生物活性或無活性，但是當存在於體內時以例如代謝或水解路徑轉化成本發明化合物之化合物。

【0037】 在本發明之上下文中，除非另有其他指定，否則取代基經定義如下：

【0038】 在本發明之上下文中，烷基為具有指出特定的碳原子數目之直鏈

或支鏈烷基。實例包括：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、1-甲基丙基、三級丁基、正戊基、異戊基、1-乙基丙基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,4-二甲基戊基、4,4-二甲基戊基和1,4,4-三甲基戊基。

【0039】 在本發明之上下文中，烷氧基為具有1至4個碳原子之直鏈或支鏈烷氧基。實例包括：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、1-甲基丙氧基、正丁氧基、異丁氧基和三級丁氧基。

【0040】 在本發明之上下文中，環烷氧基為具有3至4個碳原子之環狀烷氧基。實例包括：環丙氧基或環丁氧基。

【0041】 在本發明之上下文中，環烷基或碳環為具有總共3至8個環原子的單環、多環或螺環，較佳為單或雙環狀飽和碳環。單環狀飽和碳環以同義稱為環烷基。實例包括：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環戊烯基、環己烯基、環己二烯基、環庚烯基、環庚二烯基、螺[2.3]己基、螺[2.4]庚基、螺[2.5]辛基、雙環[1.1.1]戊基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[4.1.0]庚基、雙環[2.2.2]辛基、三環[3.3.1.1^{3,7}]癸基。以具有3至5個碳原子的單環狀環烷基較佳。實例包括：環丙基、環丁基或環戊基。

【0042】 在本發明之上下文中，5或6員雜芳基為具有總共5或6個環原子、含有至多三個來自N、O及/或S系列之相同或不同的環雜原子及經由環碳原子或視需要地經由環氮原子連接的單環狀芳族雜環(雜芳族)。實例包括：呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、嘔唑基、異嘔唑基、異噻唑基、三唑基、嘔二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、嗒咭基或吡咭基。

【0043】 通常且除非另有其他陳述，否則雜芳基包括所有可能的異構物形

式，例如與分子的其餘部分之連接點有關的互變異構物及位置異構物。因此，術語吡啶基包含作為非限制性實例的2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基，或術語噻吩基包含2-噻吩基和3-噻吩基。

【0044】 在本發明之上下文中，鹵素包括氟、氯、溴和碘。優先選擇為氯或氟。

【0045】 當本發明化合物中的基團經取代時，則基團可經單或多取代，除非另有其他指定。在本發明之上下文中，所有出現一次以上的基團彼此經獨立地定義。當本發明化合物中的基團經取代時，則基團可經單或多取代，除非另有其他指定。經一個取代基或經兩個相同或不同的取代基取代較佳。

【0046】 在本發明之上下文中，術語「治療(treatment)」或「治療(treating)」包括抑制、延緩、檢查、緩解、減弱、限制、減輕、壓制、擊退或治癒疾病、病症、疾患、損傷或健康問題，或此等狀態及/或此等狀態的症狀之發展、過程或進展。應理解術語「療法(therapy)」在此與術語「治療(treatment)」為同義。

【0047】 在本發明之上下文中，術語「預防(prevention)」、「預防(prophylaxis)」及「排除」係以同義使用，且係指避免或降低感染、經歷、罹患或患有疾病、病症、疾患、損傷或健康問題，或此等狀態及/或此等狀態的症狀之發展或前進的風險。

【0048】 疾病、病症、疾患、損傷或健康問題之治療或預防可為部分的或完全的。

【0049】 本發明之進一步的實施態樣關於下列之組合：式(I)化合物
其中

X 表示S或N；

Y 表示N、S或O，

其中若X 表示S，則Y表示N；

Z 表示CR₄、N或O，

其中若X表示N及Y表示N，則Z表示O；

其中若X表示S，則Z表示N或CR₄，

R₁ 表示吡啶基、吡唑基、噻唑基、噻吩基、苯基，

其中吡啶基可經1至2個彼此獨立地選自下列群組之取代基取代：(C₁-C₂)-烷基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基，

其中吡唑基可經1至2個彼此獨立地選自下列群組之取代基取代：(C₁-C₂)-烷基、氟、氯、三氟甲基，

其中噻唑基可經1至2個彼此獨立地選自下列群組之取代基取代：氟、氯，

其中噻吩基可經1至2個彼此獨立地選自下列群組之取代基取代：氟、氯，

其中苯基可經1至2個彼此獨立地選自下列群組之取代基取代：(C₁-C₂)-烷基、(C₃-C₄)-環烷基、甲氧基、氰基、羥基、氟、氯、三氟甲基；

R₂ 表示氫、(C₁-C₂)-烷基，

或

與R₂連接的碳原子一起形成環丙基環，

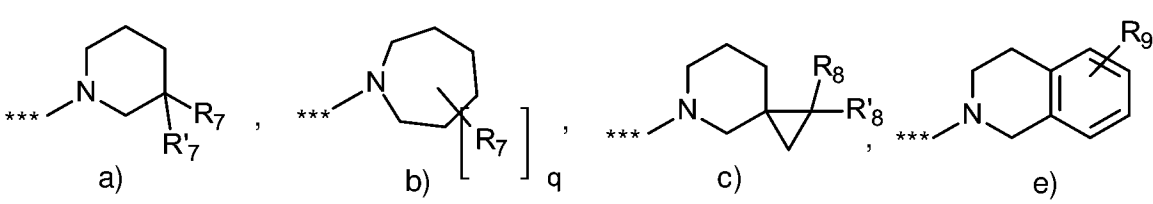
R₃ 表示氫、(C₁-C₂)-烷基；

R₄ 表示氫、(C₁-C₂)-烷基、(C₃-C₄)-環烷基、三氟甲基、溴、氯、苯基；

其中苯基可經鹵素取代，

R₅ 表示氫、(C₁-C₂)-烷基、甲氧基、氟；

R₆ 表示式a)、b)、c)或e)之基團，



其中***標示至相鄰的哌啶環之連接，

其中R₇或R'₇彼此獨立地表示氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₄)-環烷基、(C₁-C₂)-
烷氧基、(C₃-C₄)-環烷氧基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、
苯基，

其中(C₁-C₄)-烷基可經甲氧基、正丁氧基、環丙基、環丁氧基取代，及
經氟至多二取代，

其中甲氧基可經環丙基、環丁基、三氟甲基取代，

其中環丙基可經單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基取代，

其中環丁基可經氟至多二取代，

其中正丁氧基可經氟至多二取代，

其中(C₁-C₂)-烷氧基可經環丙基、環丁基、環丁氧基、三氟甲基取代，
及

其中環丙基和環丁基可經氟至多二取代，

其中(C₃-C₄)-環烷氧基可經氟至多二取代，

其中R₈或R'₈彼此獨立地表示氫或氟，

其中R₉表示氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₂)-烷氧基、甲氧基乙基、氟、氯；

n 表示0或1，及

m 表示1或2，

q 表示0或2，

與

蕈毒鹼受體拮抗劑，

及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0050】 本發明之進一步的實施態樣關於下列之組合：式(I)化合物

其中

X 表示S或N；

Y 表示N、S或O，

其中若X 表示S，則Y表示N；

Z 表示CR₄、N或O，

其中若X表示N及Y表示N，則Z表示O；

其中若X表示S，則Z表示N或CR₄，

R₁ 表示吡啶基、吡唑基、噻唑基、噻吩基、苯基，

其中吡啶基可經1至2個彼此獨立地選自下列群組之取代基取代：(C₁-C₂)-烷基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基，

其中吡唑基可經1至2個彼此獨立地選自下列群組之取代基取代：(C₁-C₂)-烷基、氟、氯、三氟甲基，

其中噻唑基可經1至2個彼此獨立地選自下列群組之取代基取代：氟、氯，

其中噻吩基可經1至2個彼此獨立地選自下列群組之取代基取代：氟、氯，

其中苯基可經1至2個彼此獨立地選自下列群組之取代基取代：(C₁-C₂)-烷基、(C₃-C₄)-環烷基、甲氧基、氰基、羥基、氟、氯、三氟甲基；

R₂ 表示氫、(C₁-C₂)-烷基，

或

與R₂連接的碳原子一起形成環丙基環，

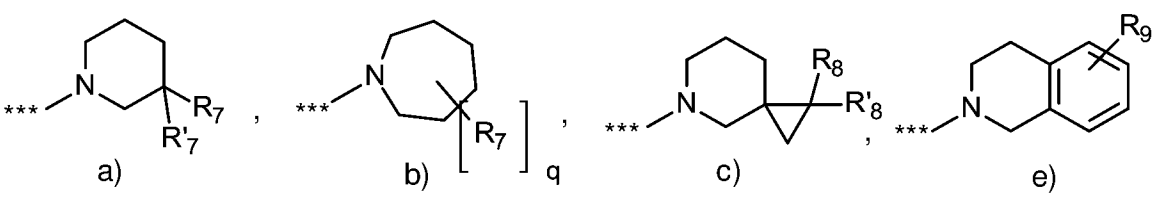
R₃ 表示氫、(C₁-C₂)-烷基；

R₄ 表示氫、(C₁-C₂)-烷基、(C₃-C₄)-環烷基、三氟甲基、溴、氯、苯基；

其中苯基可經鹵素取代，

R₅ 表示氫、(C₁-C₂)-烷基、甲氧基、氟；

R₆ 表示式a)、b)、c)或e)之基團，



其中***標示至相鄰的哌啶環之連接，

其中R₇或R'₇彼此獨立地表示氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₄)-環烷基、(C₁-C₂)-烷氧基、(C₃-C₄)-環烷氧基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、苯基，

其中(C₁-C₄)-烷基可經甲氧基、正丁氧基、環丙基、環丁氧基取代，及經氟至多二取代，

其中甲氧基可經環丙基、環丁基、三氟甲基取代，

其中環丙基可經單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基取代，

其中環丁基可經氟至多二取代，

其中正丁氧基可經氟至多二取代，

其中(C₁-C₂)-烷氧基可經環丙基、環丁基、環丁氧基、三氟甲基取代，及

其中環丙基和環丁基可經氟至多二取代，

其中(C₃-C₄)-環烷氧基可經氟至多二取代，

其中R₈或R'₈彼此獨立地表示氫或氟，

其中R₉表示氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₂)-烷氧基、甲氧基乙基、氟、氯；

n 表示0或1，及

m 表示1或2，

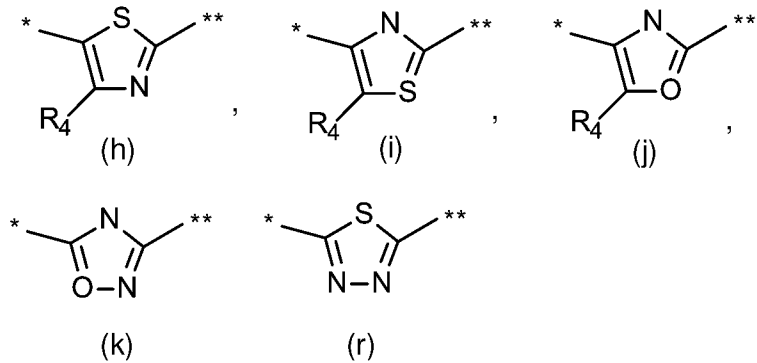
q 表示0或2，

與

選自包含下列群組之蕁毒鹼受體拮抗劑：奧昔布寧(Oxybutynin)、R-奧昔布寧和托特羅定(Tolterodine)，
及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0051】 本發明之進一步的實施態樣關於下列之組合：式(I)化合物
其中

選擇X、Y和Z，使得芳族5員環具有結構式h)、i)、j)、k)或(r)，



其中*標示至羰基的連接及**標示至相鄰的哌啶環之氮原子的連接，及

R₁ 表示吡啶基、吡唑基、噻唑基、噻吩基、苯基，

其中吡啶基可經1至2個彼此獨立地選自下列群組之取代基取代：(C₁-C₂)-
烷基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基，

其中吡唑基可經1至2個彼此獨立地選自下列群組之取代基取代：(C₁-C₂)-
烷基、氟、氯、三氟甲基，

其中噻唑基可經氯取代，

其中噻吩基可經氟取代，

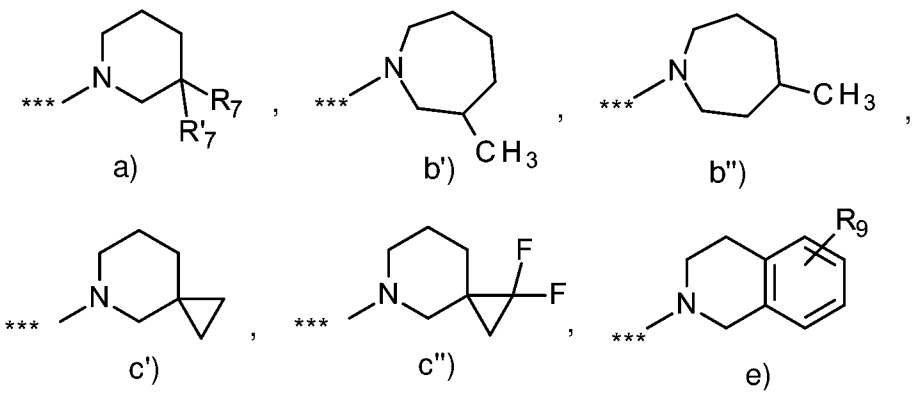
其中苯基可經1至2個彼此獨立地選自下列群組之取代基取代：(C₁-C₂)-烷
基、(C₃-C₄)-環烷基、甲氧基、氰基、羥基、氟、氯、三氟甲基；

R₂ 表示氫、甲基，

或

與R₂連接的碳原子一起形成環丙基環，

- R₃ 表示氫、(C₁-C₂)-烷基；
- R₄ 表示氫、甲基、乙基、環丙基、三氟甲基、溴、氯、苯基；
其中苯基可經氯取代，
- R₅ 表示氫、氟；
- R₆ 表示式a)、b')、b'')、c')、c'')或e)之基團，



其中***標示至相鄰的哌啶環之連接，

其中R₇或R'₇彼此獨立地表示氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₄)-環烷基、(C₁-C₂)-烷氧基、(C₃-C₄)-環烷氧基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、苯基，

其中(C₁-C₄)-烷基可經甲氧基、正丁氧基、環丙基、環丁氧基取代，及經氟至多二取代，

其中甲氧基可經環丙基、環丁基、三氟甲基取代，

其中環丙基可經單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基取代，

其中環丁基可經氟至多二取代，

其中正丁氧基可經氟至多二取代，

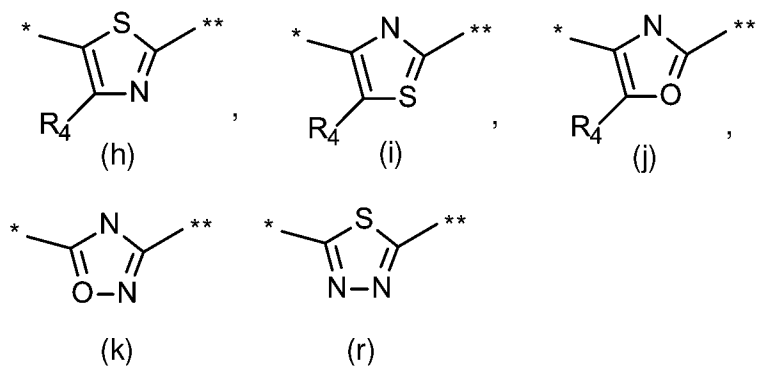
其中(C₁-C₂)-烷氧基可經環丙基、環丁基、環丁氧基、三氟甲基取代，及

其中環丙基和環丁基可經氟至多二取代，

其中(C₃-C₄)-環烷氧基可經氟至多二取代，
其中R₉ 表示氫、甲基、三級丁基、甲氧基、甲氧基甲基、氟、氯；
n 表示0或1，及
m 表示1或2，
與
蕈毒鹼受體拮抗劑，
及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0052】 本發明之進一步的實施態樣關於下列之組合：式(I)化合物
其中

選擇X、Y和Z，使得芳族5員環具有結構式h)、i)、j)、k)或(r)，



其中*標示至羰基的連接及**標示至相鄰的哌啶環之氮原子的連接，及

R₁ 表示吡啶基、吡唑基、噻唑基、噻吩基、苯基，
其中吡啶基可經1至2個彼此獨立地選自下列群組之取代基取代：(C₁-C₂)-
烷基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基，
其中吡唑基可經1至2個彼此獨立地選自下列群組之取代基取代：(C₁-C₂)-
烷基、氟、氯、三氟甲基，
其中噻唑基可經氯取代，
其中噻吩基可經氟取代，
其中苯基可經1至2個彼此獨立地選自下列群組之取代基取代：(C₁-C₂)-烷

基、(C₃-C₄)-環烷基、甲氧基、氰基、羥基、氟、氯、三氟甲基；

R₂ 表示氫、甲基，

或

與R₂連接的碳原子一起形成環丙基環，

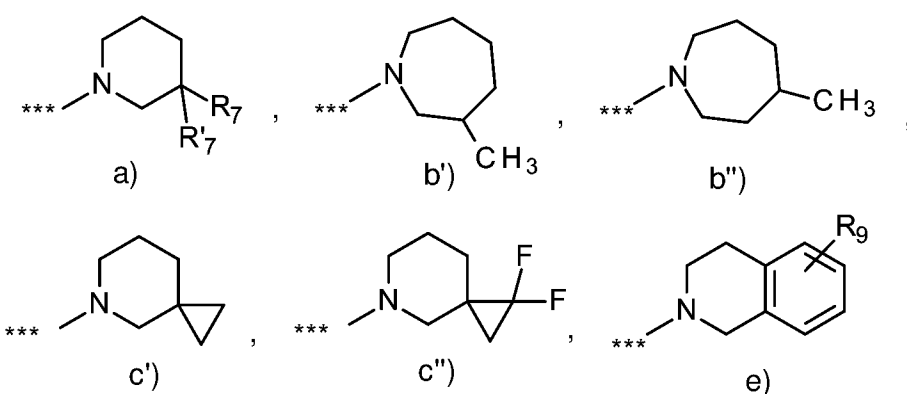
R₃ 表示氫、(C₁-C₂)-烷基；

R₄ 表示氫、甲基、乙基、環丙基、三氟甲基、溴、氯、苯基；

其中苯基可經氯取代，

R₅ 表示氫、氟；

R₆ 表示式a)、b')、b'')、c')、c'')或e)之基團，



其中***標示至相鄰的哌啶環之連接，

其中R₇或R'₇彼此獨立地表示氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₄)-環烷基、(C₁-C₂)-
烷氧基、(C₃-C₄)-環烷氧基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、
苯基，

其中(C₁-C₄)-烷基可經甲氧基、正丁氧基、環丙基、環丁氧基取代，及
經氟至多二取代，

其中甲氧基可經環丙基、環丁基、三氟甲基取代，

其中環丙基可經單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基取代，

其中環丁基可經氟至多二取代，

其中正丁氧基可經氟至多二取代，

其中(C₁-C₂)-烷氧基可經環丙基、環丁基、環丁氧基、三氟甲基取代，
及

其中環丙基和環丁基可經氟至多二取代，

其中(C₃-C₄)-環烷氧基可經氟至多二取代，

其中R₉表示氫、甲基、三級丁基、甲氧基、甲氧基甲基、氟、氯；

n 表示0或1，及

m 表示1或2，

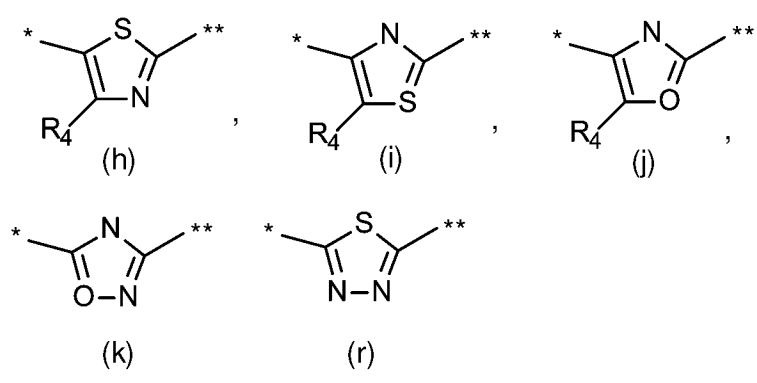
與

選自包含下列群組之蕈毒鹼受體拮抗劑：奧昔布寧、R-奧昔布寧和托特羅定，
及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0053】 本發明之進一步的實施態樣關於下列之組合：式(I)化合物

其中

選擇X、Y和Z，使得芳族5員環具有結構式h)、i)、j)、k)或(r)，



其中*標示至羰基的連接及**標示至相鄰的哌啶環之氮原子的連接，及

R₁ 表示吡啶基、吡唑基、噻唑基、噻吩基、苯基，

其中吡啶基可經1至2個彼此獨立地選自下列群組之取代基取代：(C₁-C₂)-
烷基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基，

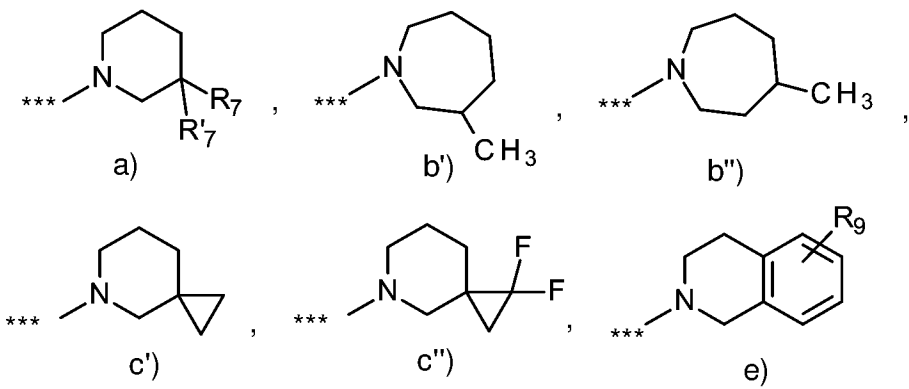
其中吡唑基可經1至2個彼此獨立地選自下列群組之取代基取代：(C₁-C₂)-

烷基、氟、氯、三氟甲基，
其中噻唑基可經氯取代，
其中噻吩基可經氟取代，
其中苯基可經1至2個彼此獨立地選自下列群組之取代基取代：(C₁-C₂)-烷基、(C₃-C₄)-環烷基、甲氧基、氰基、羥基、氟、氯、三氟甲基；

R₂ 表示氫、甲基，
或
與R₂連接的碳原子一起形成環丙基環，

R₃ 表示氫、(C₁-C₂)-烷基；
R₄ 表示氫、甲基、乙基、環丙基、三氟甲基、溴、氯、苯基；
其中苯基可經氯取代，
R₅ 表示氫、氟；

R₆ 表示式a)、b')、b'')、c')、c'')或e)之基團，



其中***標示至相鄰的哌啶環之連接，
其中R₇或R'₇彼此獨立地表示氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₄)-環烷基、(C₁-C₂)-烷氧基、(C₃-C₄)-環烷氧基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、苯基，
其中(C₁-C₄)-烷基可經甲氧基、正丁氧基、環丙基、環丁氧基取代，及

經氟至多二取代，

其中甲氧基可經環丙基、環丁基、三氟甲基取代，

其中環丙基可經單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基取代，

其中環丁基可經氟至多二取代，

其中正丁氧基可經氟至多二取代，

其中(C₁-C₂)-烷氧基可經環丙基、環丁基、環丁氧基、三氟甲基取代，

及

其中環丙基和環丁基可經氟至多二取代，

其中(C₃-C₄)-環烷氧基可經氟至多二取代，

其中R₉表示氫、甲基、三級丁基、甲氧基、甲氧基甲基、氟、氯；

n 表示0或1，及

m 表示1或2，

與

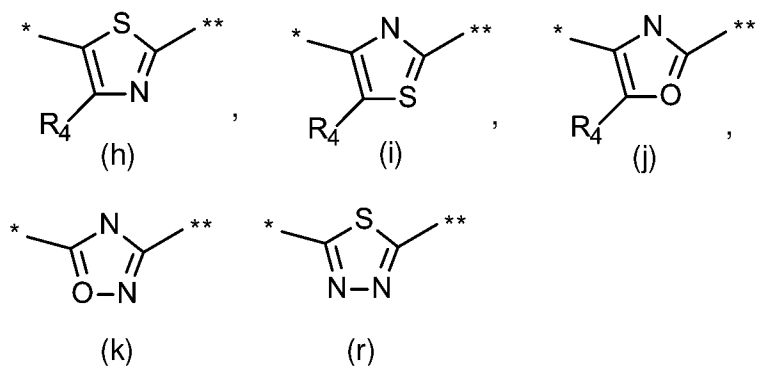
奧昔布寧，

及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0054】 本發明之進一步的實施態樣關於下列之組合：式(I)化合物

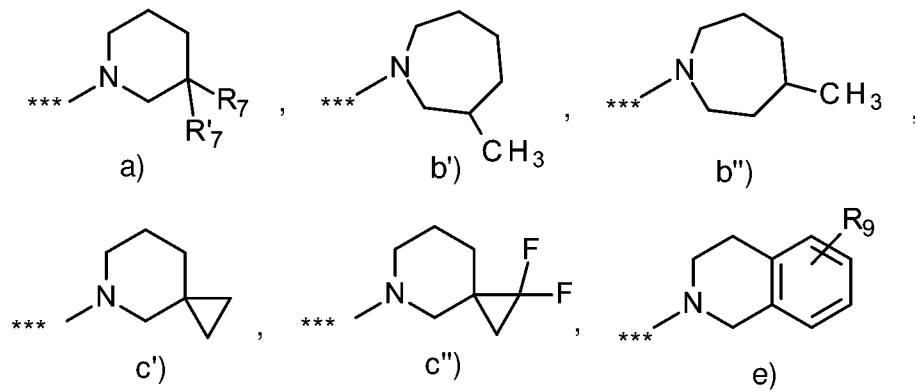
其中

選擇X、Y和Z，使得芳族5員環具有結構式h)、i)、j)、k)或(r)，



其中*標示至羰基的連接及**標示至相鄰的哌啶環之氮原子的連接，及

- R₁** 表示吡啶基、吡唑基、噻唑基、噻吩基、苯基，
其中吡啶基可經1至2個彼此獨立地選自下列群組之取代基取代：(C₁-C₂)-
烷基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基，
其中吡唑基可經1至2個彼此獨立地選自下列群組之取代基取代：(C₁-C₂)-
烷基、氟、氯、三氟甲基，
其中噻唑基可經氯取代，
其中噻吩基可經氟取代，
其中苯基可經1至2個彼此獨立地選自下列群組之取代基取代：(C₁-C₂)-烷
基、(C₃-C₄)-環烷基、甲氧基、氰基、羥基、氟、氯、三氟甲基；
- R₂** 表示氫、甲基，
或
與R₂連接的碳原子一起形成環丙基環，
- R₃** 表示氫、(C₁-C₂)-烷基；
- R₄** 表示氫、甲基、乙基、環丙基、三氟甲基、溴、氯、苯基；
其中苯基可經氯取代，
- R₅** 表示氫、氟；
- R₆** 表示式a)、b')、b'')、c')、c'')或e)之基團，



其中***標示至相鄰的哌啶環之連接，

其中R₇或R'₇彼此獨立地表示氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₄)-環烷基、(C₁-C₂)-
烷氧基、(C₃-C₄)-環烷氧基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、
苯基，

其中(C₁-C₄)-烷基可經甲氧基、正丁氧基、環丙基、環丁氧基取代，及
經氟至多二取代，

其中甲氧基可經環丙基、環丁基、三氟甲基取代，

其中環丙基可經單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基取代，

其中環丁基可經氟至多二取代，

其中正丁氧基可經氟至多二取代，

其中(C₁-C₂)-烷氧基可經環丙基、環丁基、環丁氧基、三氟甲基取代，
及

其中環丙基和環丁基可經氟至多二取代，

其中(C₃-C₄)-環烷氧基可經氟至多二取代，

其中R₉表示氫、甲基、三級丁基、甲氧基、甲氧基甲基、氟、氯；

n 表示0或1，及

m 表示1或2，

與

R-奧昔布寧，

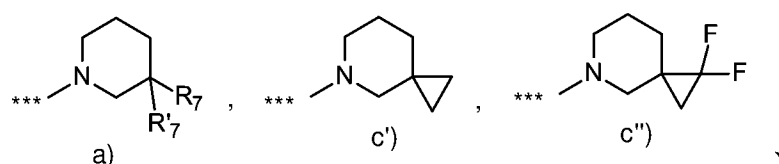
及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0055】 本發明之進一步的實施態樣關於下列之組合：式(I)化合物

其中

X、Y和Z 係選自S、N、O和C之群組以形成1,3-噻唑基、1,3-嘔唑基或1,2,4-嘔二
唑基，

- R_1 表示吡啶基、2-乙基吡啶基、4,6-二甲基吡啶基、3,5-二氟吡啶基、3-氟吡啶基、4-三氟甲基吡啶基、6-三氟甲基吡啶基、5-氯-3-氟吡啶基、3-氯-5-氟吡啶基、3-甲基吡啶基、4-甲基吡啶基、6-甲基吡啶基、3-氯吡啶基、5-氯吡啶基、6-三氟甲氧基吡啶基、苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3-羥基苯基、2,5-二氟苯基、5-氯-2-羥基苯基、5-氟-2-甲氧基苯基、5-氯-2-氟苯基、2-氯-5-氟苯基、2-氯-4-氟苯基、3-氰基-4-氟苯基、2-環丙基苯基、4-氯-1-甲基-1H-吡唑基、5-氯-1,3-噻唑基、5-氟-2-噻吩基；
- R_2 表示氫或甲基；
- R_3 表示氫或甲基；
- R_4 表示氫、甲基、乙基或三氟甲基；
- R_5 表示氫或氟；
- R_6 表示式a)、c')或c'')之基團，



其中***標示至相鄰的哌啶環之鍵，

其中 R_7 或 R'_7 彼此獨立地表示氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基、三級丁基、2-氟乙基、環丙基、環丁基、環丙基甲基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、3,3-二氟環丁基甲氧基、環丁基甲氧基、環丙基甲氧基、環丙基-甲氧基甲基、環丁氧基甲基、3-氟丁氧基甲基、3,3-二氟環丁基-甲氧基甲基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基甲基、2,2-二氟環丙基-甲氧基、環丁氧

基、3,3-二氟環丁氧基、氟甲基環丙基甲氧基、二氟甲基環丙基甲氧基、三氟甲基環丙基甲氧基或氟；

n 表示0或1，

m 表示1，

與

蕈毒鹼受體拮抗劑，

及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0056】 本發明之進一步的實施態樣關於下列之組合：式(I)化合物

其中

X、Y和Z 係選自S、N、O和C之群組以形成 1,3-噻唑基、1,3-呋唑基或1,2,4-呋二唑基；

R₁ 表示吡啶基、2-乙基吡啶基、4,6-二甲基吡啶基、3,5-二氟吡啶基、3-氟吡啶基、4-三氟甲基吡啶基、6-三氟甲基吡啶基、5-氯-3-氟吡啶基、3-氯-5-氟吡啶基、3-甲基吡啶基、4-甲基吡啶基、6-甲基吡啶基、3-氯吡啶基、5-氯吡啶基、6-三氟甲氧基吡啶基、苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3-羥基苯基、2,5-二氟苯基、5-氯-2-羥基苯基、5-氟-2-甲氧基苯基、5-氯-2-氟苯基、2-氯-5-氟苯基、2-氯-4-氟苯基、3-氰基-4-氟苯基、2-環丙基苯基、4-氯-1-甲基-1H-吡唑基、5-氯-1,3-噻唑基、5-氟-2-噻吩基；

R₂ 表示氫或甲基；

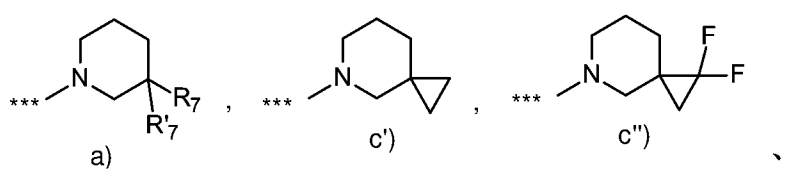
R₃ 表示氫或甲基；

R₄ 表示氫、甲基、乙基或三氟甲基；

其中苯基可進而經氯取代，

R₅ 表示氫或氟，

R₆ 表示式a)、c')或c'')之基團，



其中***標示至相鄰的哌啶環之鍵，

其中R₇或R'₇彼此獨立地表示氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基、三級丁基、2-氟乙基、環丙基、環丁基、環丙基甲基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、3,3-二氟環丁基甲氧基、環丁基甲氧基、環丙基甲氧基、環丙基-甲氧基甲基、環丁氧基甲基、3-氟丁氧基甲基、3,3-二氟環丁基-甲氧基甲基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基甲基、2,2-二氟環丙基-甲氧基、環丁氧基、3,3-二氟環丁氧基、氟甲基環丙基甲氧基、二氟甲基環丙基甲氧基、三氟甲基環丙基甲氧基或氟；

n 表示0或1，

m 表示1，

與

選自包含下列群組之蕈毒鹼受體拮抗劑：奧昔布寧、R-奧昔布寧和托特羅定，及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0057】 本發明之進一步的實施態樣關於下列之組合：式(I)化合物

其中

X、Y和Z 係選自S、N、O和C之群組以形成1,3-噻唑基、1,3-嘔唑基或1,2,4-嘔二唑基，

R₁ 表示吡啶基、2-乙基吡啶基、4,6-二甲基吡啶基、3,5-二氟吡啶基、3-氟吡啶基、4-三氟甲基吡啶基、6-三氟甲基吡啶基、5-氯-3-氟吡啶基、3-氯-5-氟吡啶基、3-甲基吡啶基、4-甲基吡啶基、6-甲基吡啶基、3-氯吡啶基、5-氯吡啶基、6-三氟甲氧基吡啶基、苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3-羟基苯基、2,5-二氟苯基、5-氯-2-羟基苯基、5-氟-2-甲氧基苯基、5-氯-2-氟苯基、2-氯-5-氟苯基、2-氯-4-氟苯基、3-氰基-4-氟苯基、2-環丙基苯基、4-氯-1-甲基-1H-吡唑基、5-氯-1,3-噻唑基、5-氟-2-噻吩基；

R₂ 表示氫或甲基；

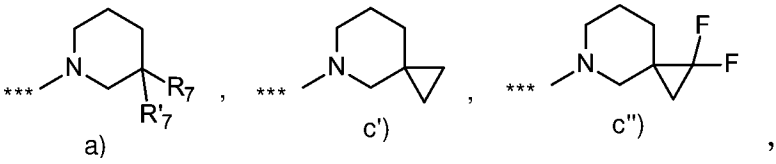
R₃ 表示氫或甲基；

R₄ 表示氫、甲基、乙基或三氟甲基；

其中苯基可進而經氯取代，

R₅ 表示氫或氟；

R₆ 表示式a)、c')或c'')之基團，



其中***標示至相鄰的哌啶環之鍵，

其中R₇或R'₇彼此獨立地表示氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基、三級丁基、2-氟乙基、環丙基、環丁基、環丙基甲基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、3,3-二氟環丁基甲氧基、環丁基甲氧基、環丙基甲氧基、環丙基-甲氧基甲基、環丁氧基甲基、3-氟丁氧基甲基、3,3-二氟環丁基-甲氧基甲基、2,2,2-

三氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基甲基、2,2-二氟環丙基-甲氧基、環丁氧基、3,3-二氟環丁氧基、氟甲基環丙基甲氧基、二氟甲基環丙基甲氧基、三氟甲基環丙基甲氧基或氟；

n 表示0或1，

m 表示1，

與

奧昔布寧，

及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0058】 本發明之進一步的實施態樣關於下列之組合：式(I)化合物

其中

X、Y和Z 係選自S、N、O和C之群組以形成 1,3-噻唑基、1,3-呋唑基或1,2,4-呋二唑基；

R₁ 表示吡啶基、2-乙基吡啶基、4,6-二甲基吡啶基、3,5-二氟吡啶基、3-氟吡啶基、4-三氟甲基吡啶基、6-三氟甲基吡啶基、5-氯-3-氟吡啶基、3-氯-5-氟吡啶基、3-甲基吡啶基、4-甲基吡啶基、6-甲基吡啶基、3-氯吡啶基、5-氯吡啶基、6-三氟甲氧基吡啶基、苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3-羥基苯基、2,5-二氟苯基、5-氯-2-羥基苯基、5-氟-2-甲氧基苯基、5-氯-2-氟苯基、2-氯-5-氟苯基、2-氯-4-氟苯基、3-氰基-4-氟苯基、2-環丙基苯基、4-氯-1-甲基-1H-吡唑基、5-氯-1,3-噻唑基、5-氟-2-噻吩基；

R₂ 表示氫或甲基；

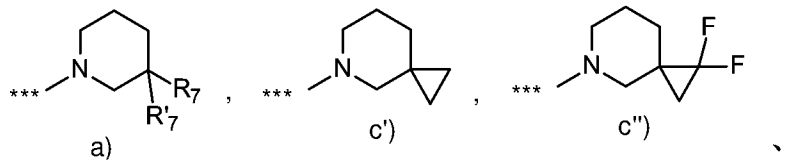
R₃ 表示氫或甲基；

R₄ 表示氫、甲基、乙基或三氟甲基；

其中苯基可進而經氯取代，

R₅ 表示氫或氟，

R₆ 表示式a)、c')或c'')之基團，



其中***標示至相鄰的哌啶環之鍵，

其中R₇或R'₇彼此獨立地表示氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基、三級丁基、2-氟乙基、環丙基、環丁基、環丙基甲基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、3,3-二氟環丁基甲氧基、環丁基甲氧基、環丙基甲氧基、環丙基-甲氧基甲基、環丁氧基甲基、3-氟丁氧基甲基、3,3-二氟環丁基-甲氧基甲基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基甲基、2,2-二氟環丙基-甲氧基、環丁氧基、3,3-二氟環丁氧基、氟甲基環丙基甲氧基、二氟甲基環丙基甲氧基、三氟甲基環丙基甲氧基或氟；

n 表示0或1，

m 表示1，

與

R-奧昔布寧，

及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0059】 本發明之進一步的實施態樣關於下列之組合：式(I)化合物

其中

X、Y和Z 係選自S、N、O和C之群組以形成 1,3-噻唑基、1,3-嘔唑基或1,2,4-嘔

二唑基；

R₁ 表示吡啶基、2-乙基吡啶基、4,6-二甲基吡啶基、3,5-二氟吡啶基、3-氟吡啶基、4-三氟甲基吡啶基、6-三氟甲基吡啶基、5-氯-3-氟吡啶基、3-氯-5-氟吡啶基、3-甲基吡啶基、4-甲基吡啶基、6-甲基吡啶基、3-氯吡啶基、5-氯吡啶基、6-三氟甲氧基吡啶基、苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3-羟基苯基、2,5-二氟苯基、5-氯-2-羟基苯基、5-氟-2-甲氧基苯基、5-氯-2-氟苯基、2-氯-5-氟苯基、2-氯-4-氟苯基、3-氰基-4-氟苯基、2-環丙基苯基、4-氯-1-甲基-1H-吡唑基、5-氯-1,3-噻唑基、5-氟-2-噻吩基；

R₂ 表示氫或甲基；

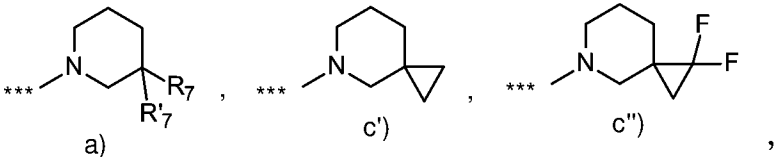
R₃ 表示氫或甲基；

R₄ 表示氫、甲基、乙基或三氟甲基；

其中苯基可進而經氯取代，

R₅ 表示氫或氟，

R₆ 表示式a)、c')或c'')之基團，



其中***標示至相鄰的哌啶環之鍵，

其中R₇或R'₇彼此獨立地表示氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基、三級丁基、2-氟乙基、環丙基、環丁基、環丙基甲基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、3,3-二氟環丁基甲氧基、環丁基甲氧基、環丙基甲氧基、環丙基-甲氧基甲基、

環丁氧基甲基、3-氟丁氧基甲基、3,3-二氟環丁基-甲氧基甲基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基甲基、2,2-二氟環丙基-甲氧基、環丁氧基、3,3-二氟環丁氧基、氟甲基環丙基甲氧基、二氟甲基環丙基甲氧基、三氟甲基環丙基甲氧基或氟；

n 表示0或1，

m 表示1，

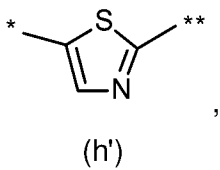
與

托特羅定，

及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0060】 本發明之進一步的實施態樣關於下列之組合：式(I)化合物
其中

選擇X、Y和Z，使得芳族5員環具有結構式h')



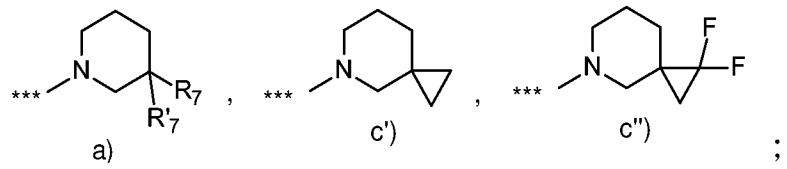
R₁ 表示吡啶基、2-乙基吡啶基、4,6-二甲基吡啶基、3,5-二氟吡啶基、3-氟吡啶基、4-三氟甲基吡啶基、6-三氟甲基吡啶基、5-氯-3-氟吡啶基、3-氯-5-氟吡啶基、3-甲基吡啶基、4-甲基吡啶基、6-甲基吡啶基、3-氯吡啶基、5-氯吡啶基、6-三氟甲氧基吡啶基、苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3-羥基苯基、2,5-二氟苯基、5-氯-2-羥基苯基、5-氟-2-甲氧基苯基、5-氯-2-氟苯基、2-氯-5-氟苯基、2-氯-4-氟苯基、3-氯基-4-氟苯基、2-環丙基苯基、4-氯-1-甲基-1H-吡唑基、5-氯-1,3-噻唑基、5-氟-2-噻吩基；

R₂ 表示氫或甲基；

R₃ 表示氫；

R₅ 表示氫、氟；

R₆ 表示式a)、c')或c'')之基團



其中***標示至相鄰的哌啶環之連接，

其中R₇和R'₇彼此獨立地表示氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基、三級丁基、2-氟乙基、環丙基、環丁基、環丙基甲基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、3,3-二氟環丁基甲氧基、環丁基甲氧基、環丙基甲氧基、環丙基甲氧基甲基、環丁氧基甲基、3-氟丁氧基甲基、3,3-二氟環丁基甲氧基甲基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基甲基、2,2-二氟環丙基甲氧基、環丁氧基、3,3-二氟環丁氧基、氟甲基環丙基甲氧基、二氟甲基環丙基甲氧基、三氟甲基環丙基甲氧基、氟；

n 表示0或1，及

m 表示1，

與

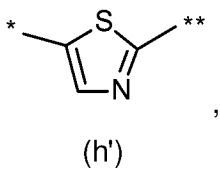
蕈毒鹼受體拮抗劑，

及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0061】 本發明之進一步的實施態樣關於下列之組合：式(I)化合物

其中

選擇X、Y和Z，使得芳族5員環具有結構式h')



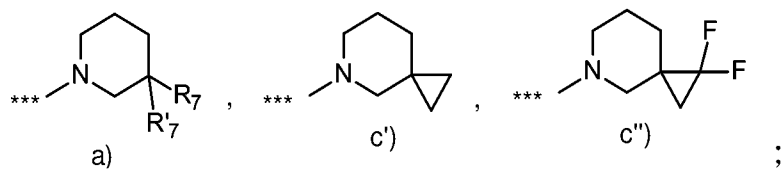
R₁ 表示吡啶基、2-乙基吡啶基、4,6-二甲基吡啶基、3,5-二氟吡啶基、3-氟吡啶基、4-三氟甲基吡啶基、6-三氟甲基吡啶基、5-氯-3-氟吡啶基、3-氯-5-氟吡啶基、3-甲基吡啶基、4-甲基吡啶基、6-甲基吡啶基、3-氯吡啶基、5-氯吡啶基、6-三氟甲氧基吡啶基、苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3-羟基苯基、2,5-二氟苯基、5-氯-2-羟基苯基、5-氟-2-甲氧基苯基、5-氯-2-氟苯基、2-氯-5-氟苯基、2-氯-4-氟苯基、3-氟基-4-氟苯基、2-環丙基苯基、4-氯-1-甲基-1H-吡唑基、5-氯-1,3-噻唑基、5-氟-2-噻吩基；

R₂ 表示氫或甲基；

R₃ 表示氫；

R₅ 表示氫、氟；

R₆ 表示式a)、c')或c'')之基團



其中***標示至相鄰的哌啶環之連接，

其中R₇和R₇'彼此獨立地表示氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基、三級丁基、2-氟乙基、環丙基、環丁基、環丙基甲基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、3,3-二氟環丁基甲氧基、環丁基甲氧基、環丙基甲氧基、環丙基甲氧基甲基、環丁氧基甲基、3-氟丁氧基甲基、3,3-二氟環丁基甲氧基甲基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氟乙

氧基甲基、2,2-二氟環丙基甲氧基、環丁氧基、3,3-二氟環丁氧基、氟甲基
環丙基甲氧基、二氟甲基環丙基甲氧基、三氟甲基環丙基甲氧基、氟；

n 表示0或1，及

m 表示1，

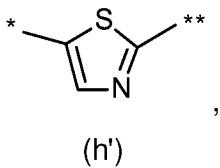
與

選自包含下列群組之蕈毒鹼受體拮抗劑：奧昔布寧、R-奧昔布寧和托特羅定，
及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0062】 本發明之進一步的實施態樣關於下列之組合：式(I)化合物

其中

選擇X、Y和Z，使得芳族5員環具有結構式h')



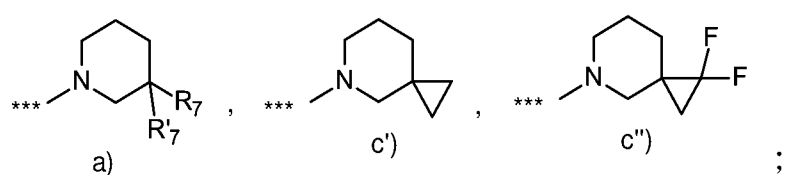
R₁ 表示吡啶基、2-乙基吡啶基、4,6-二甲基吡啶基、3,5-二氟吡啶基、3-氟吡
啶基、4-三氟甲基吡啶基、6-三氟甲基吡啶基、5-氯-3-氟吡啶基、3-氯-5-
氟吡啶基、3-甲基吡啶基、4-甲基吡啶基、6-甲基吡啶基、3-氯吡啶基、5-
氯吡啶基、6-三氟甲氧基吡啶基、苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基
苯基、3-甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、
2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3-羥基苯基、2,5-二氟苯基、5-氯-2-羥基
苯基、5-氟-2-甲氧基苯基、5-氯-2-氟苯基、2-氯-5-氟苯基、2-氯-4-氟苯基、
3-氟基-4-氟苯基、2-環丙基苯基、4-氯-1-甲基-1H-吡唑基、5-氯-1,3-噻唑
基、5-氟-2-噻吩基；

R₂ 表示氫或甲基；

R₃ 表示氫；

R₅ 表示氫、氟；

R₆ 表示式a)、c')或c'')之基團



其中***標示至相鄰的哌啶環之連接，

其中R₇和R'₇彼此獨立地表示氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基、三級丁基、2-氟乙基、環丙基、環丁基、環丙基甲基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、3,3-二氟環丁基甲氧基、環丁基甲氧基、環丙基甲氧基、環丙基甲氧基甲基、環丁氧基甲基、3-氟丁氧基甲基、3,3-二氟環丁基甲氧基甲基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基甲基、2,2-二氟環丙基甲氧基、環丁氧基、3,3-二氟環丁氧基、氟甲基環丙基甲氧基、二氟甲基環丙基甲氧基、三氟甲基環丙基甲氧基、氟；

n 表示0或1，及

m 表示1，

與

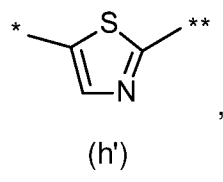
奧昔布寧，

及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0063】 本發明之進一步的實施態樣關於下列之組合：式(I)化合物

其中

選擇X、Y和Z，使得芳族5員環具有結構式h')



R₁ 表示吡啶基、2-乙基吡啶基、4,6-二甲基吡啶基、3,5-二氟吡啶基、3-氟吡

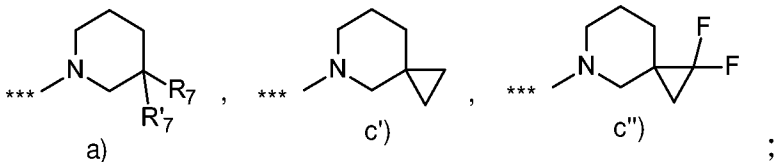
啖基、4-三氟甲基吡啖基、6-三氟甲基吡啖基、5-氯-3-氟吡啖基、3-氯-5-氟吡啖基、3-甲基吡啖基、4-甲基吡啖基、6-甲基吡啖基、3-氯吡啖基、5-氯吡啖基、6-三氟甲氧基吡啖基、苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3-羟基苯基、2,5-二氟苯基、5-氯-2-羟基苯基、5-氟-2-甲氧基苯基、5-氯-2-氟苯基、2-氯-5-氟苯基、2-氯-4-氟苯基、3-氟基-4-氟苯基、2-環丙基苯基、4-氯-1-甲基-1H-吡唑基、5-氯-1,3-噻唑基、5-氟-2-噻吩基；

R₂ 表示氫或甲基；

R₃ 表示氫；

R₅ 表示氫、氟；

R₆ 表示式a)、c')或c'')之基團



其中***標示至相鄰的哌啖環之連接，

其中R₇和R₇'彼此獨立地表示氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基、三級丁基、2-氟乙基、環丙基、環丁基、環丙基甲基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、3,3-二氟環丁基甲氧基、環丁基甲氧基、環丙基甲氧基、環丙基甲氧基甲基、環丁氧基甲基、3-氟丁氧基甲基、3,3-二氟環丁基甲氧基甲基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基甲基、2,2-二氟環丙基甲氧基、環丁氧基、3,3-二氟環丁氧基、氟甲基環丙基甲氧基、二氟甲基環丙基甲氧基、三氟甲基環丙基甲氧基、氟；

n 表示0或1，及

m 表示1，

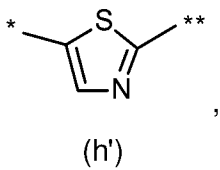
與

R-奧昔布寧，

及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0064】 本發明之進一步的實施態樣關於下列之組合：式(I)化合物
其中

選擇X、Y和Z，使得芳族5員環具有結構式h')



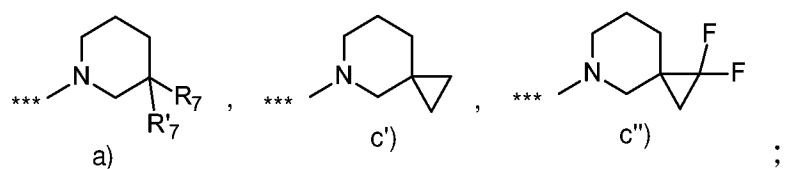
R₁ 表示吡啶基、2-乙基吡啶基、4,6-二甲基吡啶基、3,5-二氟吡啶基、3-氟吡啶基、4-三氟甲基吡啶基、6-三氟甲基吡啶基、5-氯-3-氟吡啶基、3-氯-5-氟吡啶基、3-甲基吡啶基、4-甲基吡啶基、6-甲基吡啶基、3-氯吡啶基、5-氯吡啶基、6-三氟甲氧基吡啶基、苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3-羥基苯基、2,5-二氟苯基、5-氯-2-羥基苯基、5-氟-2-甲氧基苯基、5-氯-2-氟苯基、2-氯-5-氟苯基、2-氯-4-氟苯基、3-氟基-4-氟苯基、2-環丙基苯基、4-氯-1-甲基-1H-吡唑基、5-氯-1,3-噻唑基、5-氟-2-噻吩基；

R₂ 表示氫或甲基；

R₃ 表示氫；

R₅ 表示氫、氟；

R₆ 表示式a)、c')或c“)之基團



其中***標示至相鄰的哌啶環之連接，

其中R₇和R'₇彼此獨立地表示氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基、三級丁基、2-氟乙基、環丙基、環丁基、環丙基甲基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、3,3-二氟環丁基甲氧基、環丁基甲氧基、環丙基甲氧基、環丙基甲氧基甲基、環丁氧基甲基、3-氟丁氧基甲基、3,3-二氟環丁基甲氧基甲基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基甲基、2,2-二氟環丙基甲氧基、環丁氧基、3,3-二氟環丁氧基、氟甲基環丙基甲氧基、二氟甲基環丙基甲氧基、三氟甲基環丙基甲氧基、氟；

n 表示0或1，及

m 表示1，

與

托特羅定，

及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0065】 本發明之較佳的實施態樣係指向下列之組合：作為式(I)化合物之 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-(環丙基甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-(二氟甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(三氟甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(氟甲基)-[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基][1,4'-

雙哌啶]-1'-基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟-吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-乙基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲氧基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-(二氟甲氧基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-乙基[1,4'-雙哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[3-(三氟甲基)苯甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-(5-氯-2-氟苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[4-(三氟甲基)苯甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(3-甲基吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(4-甲基吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-N-甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-{[6-(三氟甲基)吡啶

-2-基]甲基}-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[1-(2,5-二氟苯基)乙基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-{[6-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]甲基}-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(4-氯苯甲基)-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(2-氯-5-氟苯甲基)-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(4-甲基苯甲基)-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(3-甲基苯甲基)-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(2-甲基苯甲基)-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*S*)-(二氟甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*R*)-3-(二氟甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*S*)-3-(氟甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-(氟甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*S*)-3-(三氟甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-(三氟甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*S*)-3-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*R*)-3-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(1*S*)-1-(2,5-二氟苯基)乙基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(1*R*)-1-(2,5-二氟苯基)乙基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(甲氧基甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶

-2-基)甲基]-3-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,2,4-噁二唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、映-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)、(3'R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、映-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)、(3'S)-3'-氟-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(4-甲基氮吡-1-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(4-甲基氮吡-1-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[1-(3,5-二氟吡啶-2-基)乙基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[1-(3,5-二氟吡啶-2-基)乙基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(5-氟-2-噻吩基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-(吡啶-4-基甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-{3-[2,2,2-三氟乙氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基}-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-({[1-(氟甲基)環丙基]甲氧基}甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-({[1-(二氟甲基)環丙基]甲氧基}甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-({[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基}甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3,3-二甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[4-(5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[4-(1,1-二氟-5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-(環丁基甲氧基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-(環丙基甲氧基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-{3-[(環丁氧基)甲基]-[1,4'-雙哌啶]-1'-基}-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、

2-{3-[(環丙基甲氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-乙氧基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-{4-[(3R)-3-甲基哌啶-1-基]氮吡-1-基}-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-苯甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-({[3-氟丁基]氧基}甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-(3-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基)-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3-氟吡啶-4-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(4,6-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-(3-甲氧基苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-(2,5-二氟苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-(3-羥基苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(2R)-2-苯基丙基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-(4-氟苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-(吡啶-3-基甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-(3-氟苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-(2-氟苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-(2-氯-4-氟苯基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-(吡啶-3-基甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-甲基-2-[(3R)-3-甲基

[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-(吡啶-4-基甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-苯甲基-N-甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-(2-環丙基苯基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-(3-氯苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(1R)-1-(4-甲基苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-(2-乙基吡啶-4-基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3S)-3-(甲氧基甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-(甲氧基甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3S)-3-[(環丁氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-[(環丁氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-異丙基[1,4'-雙哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-((4S)-4-甲基氮吡-1-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-((4R)-4-甲基氮吡-1-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3S)-3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-(環丁氧基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-[(3,3-二氟環丁基)氧基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺、N-(5-氯-2-氟苯甲基)-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-

噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-(環丙基甲氧基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-{3-[(環丙基甲氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-{3-[(環丙基甲氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[1-(2,5-二氟苯基)乙基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、4-(2-氯苯基)-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、4-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、4-氯-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-丙基[1,4'-雙哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、4-環丙基-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3S)-3-乙氧基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-乙氧基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3S)-3-(環丁基甲氧基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-(環丁基甲氧基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、甲酸-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(2-氟乙基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(1,4'-雙哌啶)-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[1-(3,5-二氟吡啶-2-基)環丙基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-4-乙基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[4-(3S)-(1,1-二氟-5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[4-(3R)-(1,1-二氟-5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-苯基[1,4'-雙哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-

甲醯胺、2-[4-(1,1-二氟-5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)-3-氟吡啶-1-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[4-(5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)-3-氟吡啶-1-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺，
與葯毒鹼受體拮抗劑，
及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0066】 本發明之較佳的實施態樣係指向下列之組合：作為式(I)化合物之
N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯
 胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)吡啶-1-基]-1,3-
 噻唑-5-甲醯胺、2-[3-(環丙基甲基)[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲
 基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-(二氟甲基)[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-
 基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(三氟甲基)[1,4'-
 雙吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(氟甲
 基)-[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基][1,4'-
 雙吡啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡
 啶-2-基)甲基]-4-甲基-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、
N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑
 -5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-1,3-
 噻唑-4-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙吡啶]-1'-
 基]-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-乙基
 -2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲
 基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)
 甲基]-5-甲基-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟
 吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲氧基[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-(二

氟甲氧基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、
N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-乙基[1,4'-雙哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、
2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-1,3-噻唑-5-
甲醯胺、2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[3-(三氟甲基)苯甲基]-1,3-噻唑-5-
甲醯胺、*N*-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-
甲醯胺、*N*-(5-氯-2-氟苯甲基)-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯
胺、2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[4-(三氟甲基)苯甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯
胺、*N*-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-
甲醯胺、2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3-甲基吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑
-5-甲醯胺、2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(4-甲基吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻
唑-5-甲醯胺、*N*-[(3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻
唑-5-甲醯胺、*N*-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-*N*-甲基-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-
基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-{[6-(三氟甲基)吡啶
-2-基]甲基}-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙
哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[1-(2,5-二氟苯基)乙基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙
哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基
[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-
基]-*N*-{[6-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]甲基}-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(4-氯苯甲
基)-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(2-氯-5-氟苯甲
基)-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(4-甲基苯甲
基)-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(3-甲基苯甲
基)-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(2-甲基苯甲
基)-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*S*)-(二氟甲

基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、
2-[(3*R*)-3-(二氟甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑
-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*S*)-3-(氟甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-
基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-(氟甲基)[1,4'-雙哌
啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*S*)-3-(三氟甲
基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲
基]-2-[(3*R*)-3-(三氟甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-{(3*S*)-3-[(3,3-
二氟環丁基)甲氧基][1,4'-雙哌啶]-1'-基}-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-
甲醯胺、2-{(3*R*)-3-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基][1,4'-雙哌啶]-1'-基}-*N*-[(3,5-二氟吡
啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(1*S*)-1-(2,5-二氟苯基)乙基]-2-[(3*R*)-3-甲基
[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(1*R*)-1-(2,5-二氟苯基)乙基]-2-[(3*R*)-3-
甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲
基]-2-[3-(甲氧基甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶
-2-基)甲基]-3-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,2,4-噁二唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二
氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3'-氟-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、映
-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-(3'*R*)-3'-氟-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-
噻唑-5-甲醯胺、映-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-(3'*S*)-3'-氟-3-甲基[1,4'-
雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(4-甲基氮吡
-1-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(4-甲基氮
吡-1-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[1-(3,5-二氟吡啶-2-基)乙基]-2-[(3*R*)-3-
甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[1-(3,5-二氟吡啶-2-基)乙
基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(5-氟-2-噻吩基)甲
基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙

哌啶]-1'-基]-N-(吡啶-4-基甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-{3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基}-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-({[1-(氟甲基)環丙基]甲氧基}甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-({[1-(二氟甲基)環丙基]甲氧基}甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-({[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基}甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3,3-二甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[4-(5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[4-(1,1-二氟-5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-(環丁基甲氧基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-(環丙基甲氧基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-{3-[(環丁氧基)甲基]-[1,4'-雙哌啶]-1'-基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-{3-[(環丙基甲氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-乙氧基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-{4-[(3R)-3-甲基哌啶-1-基]氮吡-1-基}-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-苯甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-({[3-氟丁基]氧基}甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-(3-{{[3,3-二氟環丁基]甲氧基}甲基}[1,4'-雙哌啶]-1'-基)-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3-氟吡啶-4-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(4,6-二

甲基吡啶-3-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、
N-[(4-氯-1-甲基-1H-吡啶-5-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑
 -5-甲醯胺、*N*-(3-甲氧基苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲
 醯胺、*N*-(2,5-二氟苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、
N-(3-羥基苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、
 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(2R)-2-苯基丙基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(4-
 氟苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-甲基
 [1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-(吡啶-3-基甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(3-氟苯甲
 基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(2-氟苯甲
 基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(2-氯-4-氟苯
 基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(3-氰基-4-氟苯
 基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-甲基-2-[(3R)-3-甲基
 [1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-(吡啶-3-基甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-甲基-2-[(3R)-3-甲基
 [1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-(吡啶-4-基甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-苯甲基-*N*-甲基
 -2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(2-環丙基苯
 基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(3-氯苯甲
 基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙
 哌啶]-1'-基]-*N*-[(1R)-1-(4-甲基苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(2-乙基吡啶-4-
 基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)
 甲基]-2-[(3S)-3-(甲氧基甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟
 吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-(甲氧基甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、
 2-[(3S)-3-[(環丁氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-
 噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-[(環丁氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶

-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-異丙基[1,4'-雙
 哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-((4*S*)-4-甲基氮
 哌-1-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-((4*R*)-4-
 甲基氮哌-1-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲
 基]-2-[(3*S*)-3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、
N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-
 基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-{3-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基][1,4'-雙哌啶]-1'-
 基}-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-(環丁氧基)[1,4'-雙哌
 啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-{3-[(3,3-二氟環丁
 基)氧基][1,4'-雙哌啶]-1'-基}-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、
N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3'-氟-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-
 甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3'-氟-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-
 噻唑-4-甲醯胺、*N*-(5-氯-2-氟苯基)-2-[(3*R*)-3'-氟-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-
 噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*R*)-3-(環丙基甲氧基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-
 基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-{3-[(環丙基甲氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-
 基}-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-{3-[(環丙基甲氧基)甲
 基][1,4'-雙哌啶]-1'-基}-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、
N-[1-(2,5-二氟苯基)乙基]-2-[(3*R*)-3'-氟-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲
 醯胺、4-(2-氯苯基)-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-
 基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、4-溴-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙
 哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、4-氯-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基
 [1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-丙基
 [1,4'-雙哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、4-環丙基-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲

基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-((3S)-3-乙氧基[1,4'-雙哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-((3R)-3-乙氧基[1,4'-雙哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3S)-3-(環丁基甲氧基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-(環丁基甲氧基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、甲酸-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(2-氟乙基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-([1,4'-雙哌啶]-1'-基)-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[1-(3,5-二氟吡啶-2-基)環丙基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-4-乙基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[4-(3S)-(1,1-二氟-5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[4-(3R)-(1,1-二氟-5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-苯基[1,4'-雙哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[4-(1,1-二氟-5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)-3-氟哌啶-1-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[4-(5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)-3-氟哌啶-1-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺，

與選自包含下列群組之蕁毒鹼受體拮抗劑：奧昔布寧、*R*-奧昔布寧和托特羅定，及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0067】 本發明之較佳的實施態樣係指向下列之組合：作為式(I)化合物之 *N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-(環丙基甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-(二氟甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-

基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(三氟甲基)[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(氟甲基)-[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-{3-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基][1,4'-雙吡啶]-1'-基}-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-乙基-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲氧基[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-(二氟甲氧基)[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-乙基[1,4'-雙吡啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-*N*-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-*N*-[3-(三氟甲基)苯甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(5-氯-2-氟苯甲基)-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-*N*-[4-(三氟甲基)苯甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-*N*-[(3-甲基吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-*N*-[(4-甲基吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻

唑-5-甲醯胺、*N*-[(3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻
唑-5-甲醯胺、*N*-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-*N*-甲基-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-
基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-{[6-(三氟甲基)吡啶
-2-基]甲基}-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙
哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[1-(2,5-二氟苯基)乙基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙
哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基
[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-
基]-*N*-{[6-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]甲基}-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(4-氯苯甲
基)-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(2-氯-5-氟苯甲
基)-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(4-甲基苯甲
基)-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(3-甲基苯甲
基)-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(2-甲基苯甲
基)-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*S*)-(二氟甲
基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、
2-[(3*R*)-3-(二氟甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑
-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*S*)-3-(氟甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-
基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-(氟甲基)[1,4'-雙哌
啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*S*)-3-(三氟甲
基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲
基]-2-[(3*R*)-3-(三氟甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-{(3*S*)-3-[(3,3-
二氟環丁基)甲氧基][1,4'-雙哌啶]-1'-基}-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-
甲醯胺、2-{(3*R*)-3-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基][1,4'-雙哌啶]-1'-基}-*N*-[(3,5-二氟吡
啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(1*S*)-1-(2,5-二氟苯基)乙基]-2-[(3*R*)-3-甲基

[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(1*R*)-1-(2,5-二氟苯基)乙基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(甲氧基甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-3-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,2,4-噁二唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3'-氟-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、映-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-(3'*R*)-3'-氟-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、映-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-(3'*S*)-3'-氟-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(4-甲基氮吡啶-1-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(4-甲基氮吡啶-1-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[1-(3,5-二氟吡啶-2-基)乙基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[1-(3,5-二氟吡啶-2-基)乙基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(5-氟-2-噻吩基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-(吡啶-4-基甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-([1-(氟甲基)環丙基]甲氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-([1-(二氟甲基)環丙基]甲氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-([1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3,3-二甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[4-(5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[4-(1,1-二氟-5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-(環丁基甲氧基)[1,4'-雙哌啶]-1'-

基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-(環丙基甲氧基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-{3-[(環丁氧基)甲基]-[1,4'-雙哌啶]-1'-基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-{3-[(環丙基甲氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-乙氧基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-{4-[(3R)-3-甲基哌啶-1-基]氮吡-1-基}-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-苯甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-({[3-氟丁基]氧基}甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-(3-{[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]甲基}[1,4'-雙哌啶]-1'-基)-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3-氟吡啶-4-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(4,6-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(4-氯-1-甲基-1H-吡啶-5-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-(3-甲氧基苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-(2,5-二氟苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-(3-羥基苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(2R)-2-苯基丙基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-(4-氟苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-(吡啶-3-基甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-(3-氟苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-(2-氟苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-(2-氯-4-氟苯

基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(3-氰基-4-氟苯基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-(吡啶-3-基甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-(吡啶-4-基甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-苯甲基-*N*-甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(2-環丙基苯基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(3-氯苯基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(1R)-1-(4-甲基苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(2-乙基吡啶-4-基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3S)-3-(甲氧基甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-(甲氧基甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3S)-3-[(環丁氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-[(環丁氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-異丙基[1,4'-雙哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-((4S)-4-甲基氮吡啶-1-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-((4R)-4-甲基氮吡啶-1-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3S)-3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-(環丁氧基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-[(3,3-二氟環丁基)氧基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、

N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3'-氟-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3'-氟-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噁唑-4-甲醯胺、*N*-(5-氯-2-氟苯基)-2-[(3*R*)-3'-氟-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*R*)-3-(環丙基甲氧基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-{3-[(環丙基甲氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基}-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-{3-[(環丙基甲氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基}-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[1-(2,5-二氟苯基)乙基]-2-[(3*R*)-3'-氟-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、4-(2-氯苯基)-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、4-溴-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、4-氯-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-丙基[1,4'-雙哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、4-環丙基-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-((3*S*)-3-乙氧基[1,4'-雙哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-((3*R*)-3-乙氧基[1,4'-雙哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*S*)-3-(環丁基甲氧基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*R*)-3-(環丁基甲氧基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、甲酸-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(2-氟乙基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-([1,4'-雙哌啶]-1'-基)-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[1-(3,5-二氟吡啶-2-基)環丙基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-4-乙基-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[4-(3*S*)-(1,1-二氟-5-氮雜螺[2.5]辛

-5-基)哌啶-1-基]-*N*-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[4-(3*R*)-(1,1-二氟-5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基]-*N*-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-苯基[1,4'-雙哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[4-(1,1-二氟-5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)-3-氟哌啶-1-基]-*N*-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[4-(5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)-3-氟哌啶-1-基]-*N*-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺，

與

奧昔布寧，

及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0068】 本發明之較佳的實施態樣係指向下列之組合：作為式(I)化合物之 *N*-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-(環丙基甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-(二氟甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(三氟甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(氟甲基)-[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺、*N*-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-乙基

-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲氧基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-(二氟甲氧基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-乙基[1,4'-雙哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[3-(三氟甲基)苯甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-(5-氯-2-氟苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[4-(三氟甲基)苯甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(3-甲基吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(4-甲基吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-N-甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[1-(2,5-二氟苯基)乙基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-{[6-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]甲基}-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-(4-氯苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-(2-氯-5-氟苯甲

基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(4-甲基苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(3-甲基苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(2-甲基苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3S)-(二氟甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-(二氟甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3S)-3-(氟甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-(氟甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3S)-3-(三氟甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-(三氟甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3S)-3-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(1S)-1-(2,5-二氟苯基)乙基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(1R)-1-(2,5-二氟苯基)乙基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(甲氧基甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-3-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,2,4-噁二唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*映-N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)、(3'R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*映-N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)、(3'S)-3'-氟-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(4-甲基氮吡啶-1-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(4-甲基氮

呋-1-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[1-(3,5-二氟吡啶-2-基)乙基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[1-(3,5-二氟吡啶-2-基)乙基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(5-氟-2-噻吩基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-(吡啶-4-基甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-{3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基}-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-({[1-(氟甲基)環丙基]甲氧基}甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-({[1-(二氟甲基)環丙基]甲氧基}甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-({[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基}甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3,3-二甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[4-(5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[4-(1,1-二氟-5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-(環丁基甲氧基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-(環丙基甲氧基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-{3-[(環丁氧基)甲基]-[1,4'-雙哌啶]-1'-基}-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-{3-[(環丙基甲氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基}-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-乙氧基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-{4-[(3*R*)-3-甲基哌啶-1-基]氮呋-1-基}-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-苯甲基-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-({[3-氟丁基]氧基}甲基)[1,4'-雙哌

啉]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-(3-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]甲基)[1,4'-雙哌啉]-1'-基)-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3-氟吡啶-4-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啉]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)[1,4'-雙哌啉]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(4,6-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啉]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(4-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啉]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(3-甲氧基苯甲基)-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啉]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(2,5-二氟苯甲基)-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啉]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(3-羥基苯甲基)-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啉]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啉]-1'-基]-*N*-[(2*R*)-2-苯基丙基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(4-氟苯甲基)-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啉]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啉]-1'-基]-*N*-(吡啶-3-基甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(3-氟苯甲基)-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啉]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(2-氟苯甲基)-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啉]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(2-氯-4-氟苯基)-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啉]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(3-氰基-4-氟苯基)-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啉]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-甲基-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啉]-1'-基]-*N*-(吡啶-3-基甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-甲基-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啉]-1'-基]-*N*-(吡啶-4-基甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-苯甲基-*N*-甲基-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啉]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(2-環丙基苯基)-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啉]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(3-氯苯甲基)-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啉]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啉]-1'-基]-*N*-[(1*R*)-1-(4-甲基苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(2-乙基吡啶-4-基)-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啉]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)

甲基]-2-[(3S)-3-(甲氧基甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-(甲氧基甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、
2-[(3S)-3-[(環丁氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-[(環丁氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-異丙基[1,4'-雙哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-((4S)-4-甲基氮吡啶-1-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-((4R)-4-甲基氮吡啶-1-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3S)-3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-(環丁氧基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-[(3,3-二氟環丁基)氧基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺、N-(5-氯-2-氟苯基)-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-(環丙基甲氧基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-[(環丙基甲氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-[(環丙基甲氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[1-(2,5-二氟苯基)乙基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、4-(2-氯苯基)-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-

基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、4-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙
哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、4-氯-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基
[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-丙基
[1,4'-雙哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、4-環丙基-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲
基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)
甲基]-2-((3S)-3-乙氧基[1,4'-雙哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶
-2-基)甲基]-2-((3R)-3-乙氧基[1,4'-雙哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3S)-3-(環
丁基甲氧基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯
胺、2-[(3R)-3-(環丁基甲氧基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲
基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、甲酸-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(2-氟乙基)[1,4'-
雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-([1,4'-雙哌啶]-1'-基)-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)
甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[1-(3,5-二氟吡啶-2-基)環丙基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-
雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-4-乙基-2-[(3R)-3-
甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[4-(3S)-(1,1-二氟-5-氮雜螺[2.5]辛
-5-基)哌啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[4-(3R)-(1,1-
二氟-5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-
甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-苯基[1,4'-雙哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-
甲醯胺、2-[4-(1,1-二氟-5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)-3-氟哌啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-
基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[4-(5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)-3-氟哌啶-1-基]-N-[(3,5-
二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺，
與
R-奧昔布寧，
及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0069】 本發明之較佳的實施態樣係指向下列之組合：作為式(I)化合物之 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-(環丙基甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-(二氟甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(三氟甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(氟甲基)-[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-乙基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲氧基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-(二氟甲氧基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-乙基[1,4'-雙哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[3-(三氟甲基)苯甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-

甲醯胺、*N*-(5-氯-2-氟苯甲基)-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[4-(三氟甲基)苯甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3-甲基吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(4-甲基吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-*N*-甲基-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[1-(2,5-二氟苯基)乙基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-{[6-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]甲基}-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(4-氯苯甲基)-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(2-氯-5-氟苯甲基)-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(4-甲基苯甲基)-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(3-甲基苯甲基)-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-(2-甲基苯甲基)-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*S*)-(二氟甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*R*)-3-(二氟甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*S*)-3-(氟甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-(氟甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*S*)-3-(三氟甲

基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-(三氟甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*S*)-3-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*R*)-3-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(1*S*)-1-(2,5-二氟苯基)乙基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(1*R*)-1-(2,5-二氟苯基)乙基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(甲氧基甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-3-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,2,4-噁二唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3'-氟-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*映-N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-(3'*R*)-3'-氟-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*映-N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-(3'*S*)-3'-氟-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(4-甲基氮吡啶-1-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(4-甲基氮吡啶-1-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[1-(3,5-二氟吡啶-2-基)乙基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[1-(3,5-二氟吡啶-2-基)乙基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(5-氟-2-噻吩基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-(吡啶-4-基甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-([1-(氟甲基)環丙基]甲氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-([1-(二氟甲基)環丙基]甲氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶

-2-基)甲基]-2-[3-([1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3,3-二甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[4-(5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[4-(1,1-二氟-5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-(環丁基甲氧基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-(環丙基甲氧基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-{3-[(環丁氧基)甲基]-[1,4'-雙哌啶]-1'-基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-{3-[(環丙基甲氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-乙氧基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-{4-[(3R)-3-甲基哌啶-1-基]氮呋-1-基}-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-苯甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-([3-氟丁基]氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-(3-{[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]甲基}[1,4'-雙哌啶]-1'-基)-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3-氟吡啶-4-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(4,6-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-(3-甲氧基苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-(2,5-二氟苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-(3-羥基苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、

2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(2R)-2-苯基丙基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-(4-氟苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-(吡啶-3-基甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-(3-氟苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-(2-氟苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-(2-氯-4-氟苯基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-(吡啶-3-基甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-(吡啶-4-基甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-苯甲基-N-甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-(2-環丙基苯基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-(3-氯苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(1R)-1-(4-甲基苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-(2-乙基吡啶-4-基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3S)-3-(甲氧基甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-(甲氧基甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3S)-3-[(環丁氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3R)-3-[(環丁氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-異丙基[1,4'-雙哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-((4S)-4-甲基氮吡啶-1-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-((4R)-4-甲基氮吡啶-1-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基][1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、

N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基][1,4'-雙吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基][1,4'-雙吡啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-(環丁氧基)[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-[(3,3-二氟環丁基)氧基][1,4'-雙吡啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3'-氟-3-甲基[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3'-氟-3-甲基[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺、*N*-(5-氯-2-氟苯基)-2-[(3*R*)-3'-氟-3-甲基[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*R*)-3-(環丙基甲氧基)[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-[(環丙基甲氧基)甲基][1,4'-雙吡啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[3-[(環丙基甲氧基)甲基][1,4'-雙吡啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[1-(2,5-二氟苯基)乙基]-2-[(3*R*)-3'-氟-3-甲基[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、4-(2-氯苯基)-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、4-溴-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、4-氯-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-丙基[1,4'-雙吡啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、4-環丙基-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*S*)-3-乙氧基[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-乙氧基[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*S*)-3-(環丁基甲氧基)[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[(3*R*)-3-(環丁基甲氧基)[1,4'-雙吡啶]-1'-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲

基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、甲酸-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(2-氟乙基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-([1,4'-雙哌啶]-1'-基)-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[1-(3,5-二氟吡啶-2-基)環丙基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-4-乙基-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[4-(3*S*)-(1,1-二氟-5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[4-(3*R*)-(1,1-二氟-5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-苯基[1,4'-雙哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[4-(1,1-二氟-5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)-3-氟哌啶-1-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[4-(5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)-3-氟哌啶-1-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺，
與
托特羅定，
及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0070】 本發明之另一較佳的實施態樣係指向下列之組合：選自由下列所組成之群組的式(I)化合物：

N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[4-(5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基]-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R**)-3-(甲氧基甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、4-氯-*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺和*N*-[1-(3,5-二氟吡啶-2-基)環丙基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺，
與蕁毒鹼受體拮抗劑，

及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0071】 本發明之另一較佳的實施態樣係指向下列之組合：選自由下列所組成之群組的式(I)化合物：

N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[4-(5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R*)-3-(甲氧基甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、4-氯-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺和N-[1-(3,5-二氟吡啶-2-基)環丙基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺，

與

選自包含下列群組之蕁毒鹼受體拮抗劑：奧昔布寧、R-奧昔布寧和托特羅定，及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0072】 本發明之另一較佳的實施態樣係指向下列之組合：選自由下列所組成之群組的式(I)化合物：

N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[4-(5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R*)-3-(甲氧基甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、4-氯-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺和N-[1-(3,5-二氟吡啶-2-基)環丙基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺，

與

奧昔布寧，

及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0073】 本發明之另一較佳的實施態樣係指向下列之組合：選自由下列所組成之群組的式(I)化合物：

N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[4-(5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R*)-3-(甲氧基甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、4-氯-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺和N-[1-(3,5-二氟吡啶-2-基)環丙基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺，

與

R-奧昔布寧，

及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0074】 本發明之另一較佳的實施態樣係指向下列之組合：選自由下列所組成之群組的式(I)化合物：

N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[4-(5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R*)-3-(甲氧基甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、4-氯-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺和N-[1-(3,5-二氟吡啶-2-基)環丙基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺，

與

托特羅定，

及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0075】 本發明之另一較佳的實施態樣係指向下列之組合：

N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺，
與
蕁毒鹼受體拮抗劑，
及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0076】 本發明之另一較佳的實施態樣係指向下列之組合：

N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺，
與
選自包含下列群組之蕁毒鹼受體拮抗劑：奧昔布寧、R-奧昔布寧和托特羅定，
及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0077】 本發明之另一較佳的實施態樣係指向下列之組合：

N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺，
與奧昔布寧，
及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0078】 本發明之另一較佳的實施態樣係指向下列之組合：

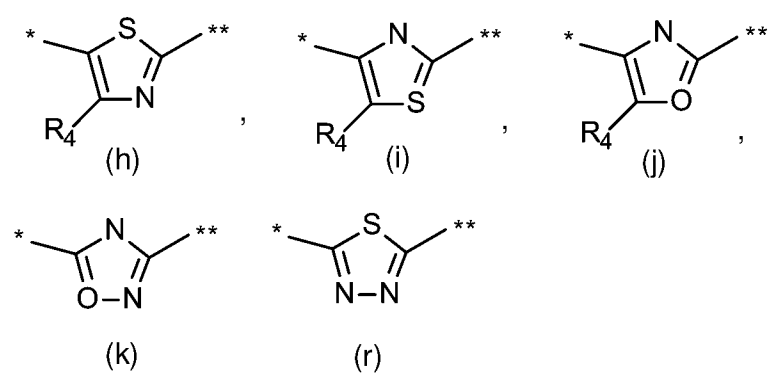
N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺，
與R-奧昔布寧，
及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0079】 本發明之另一較佳的實施態樣係指向下列之組合：

N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯

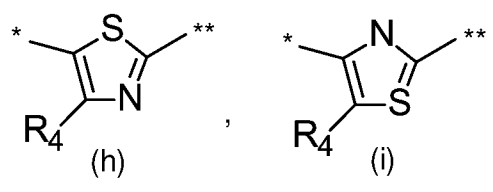
胺，
與托特羅定，
及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0080】 在式I化合物之可能的子群中，
選擇X、Y和Z，使得芳族5員環具有結構式h)、i)、j)、k)或(r)；



其中*標示至羰基的连接及**標示至相鄰的哌啶環之氮原子的连接，及
R₄ 表示氫、甲基、乙基、環丙基、三氟甲基、溴、氯、苯基；
其中苯基可經氯取代，
及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0081】 在式I化合物之可能的子群中，
選擇X、Y和Z，使得芳族5員環具有結構式(h)或(i)；



其中*標示至羰基的连接及**標示至相鄰的哌啶環之氮原子的连接，及
R₄ 表示氫、甲基、乙基、環丙基、三氟甲基、溴、氯、苯基；
其中苯基可經氯取代，
及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0082】 在式I化合物之可能的子群中，

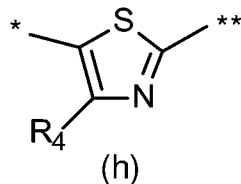
X 表示S，

Y 表示N，

及

Z 表示C，

其中在所得式(h)之基團中，



其中*表示至羰基的鍵及**表示至相鄰的吡啶環之N原子的鍵，

R₄ 表示氫或氯，

及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0083】 在式I化合物之另一可能的子群中，

R_1 表示吡啶基或苯基，

其中吡啶基可經1或2個獨立地選自下列群組之取代基取代：甲基、乙基、
 氟、氯、三氟甲基和三氟甲氧基；

其中苯基可經1或2個獨立地選自下列群組之取代基取代：甲基、環丙基、甲氧基、氰基、羥基、氟、氯和三氟甲基，

及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0084】在式I化合物之另一可能的子群中，

R₁ 表示3,5-二氟吡啶-2-基。

【0085】 在式I化合物之另一可能的子群中，

R_2 表示氢；

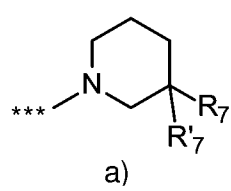
或

與R₂連接的碳原子一起形成環丙基環，

及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0086】 在式I化合物之另一可能的子群中，

R₆ 表示式a)之基團，



其中 ***表示至相鄰的哌啶環之鍵，

及

R₇ 表示氫，

R'₇表示甲基、乙基、正丙基、異丙基、乙氧基、甲氧基甲基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、3,3-二氟環丁基甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基甲基、環丙基甲基、1-氟甲基環丙基甲氧基甲基、1-二氟甲基環丙基甲氧基甲基、1-三氟甲基環丙基甲氧基甲基、環丁基甲氧基、環丙基甲氧基、環丁氧基甲基、環丙基甲氧基甲基、3,3-二氟環丁基甲氧基甲基、3-氟丁氧基甲基、2,2-二氟環丙基甲氧基、環丁氧基、3,3-二氟環丁氧基、2-氟乙基、環丙基、環丁基、2-甲氧基乙基或三級丁基，

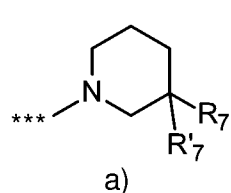
或

R₇和R'₇彼此連接且與彼等鍵結之碳原子一起形成環丙基環，

及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0087】 在式I化合物之另一可能的子群中，

R₆ 表示式a)之基團，



其中***表示至相鄰的哌啶環之鍵，

及

R_7 表示氫，

R'_7 表示甲基，

或

R_7 和 R'_7 彼此連接且與彼等鍵結之碳原子一起形成環丙基環，

及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0088】 在式I化合物之另一可能的子群中， n 為1。

【0089】 在式I化合物之其他可能的子群中， m 為1。

【0090】 在式I化合物之又另一可能的子群中， p 為1。

【0091】 在式I化合物之又另一可能的子群中， q 為2。

【0092】 在式I化合物之其他可能的子群中，化合物為N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[4-(5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R*)-3-(甲氧基甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、4-氯-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺或N-[1-(3,5-二氟吡啶-2-基)環丙基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺，

及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【0093】 較佳的式(I)化合物為N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺，

及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【圖式簡單說明】

【0094】 圖1：在時間點0 min給出之經十二指腸內投予的0.01 mg/kg之式(I)之 α 2-腎上腺素受體亞型C (α -2C)拮抗劑*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺在不同的負壓水平下對上呼吸道塌陷性的效應。給出沒有塌陷的豬隻百分比。取平均值。

【0095】 圖2：在時間點0 min給出之以靜脈內快速注射投予的1 mg/kg，隨後經四小時以靜脈內輸注的0.275 mg/kg/h之蕁毒鹼受體拮抗劑奧昔布寧在不同的負壓水平下對上呼吸道塌陷性的效應。給出沒有塌陷的豬隻百分比。取平均值。

【0096】 圖3：在時間點0 min給出之非有效劑量的*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺與非有效劑量的蕁毒鹼受體拮抗劑奧昔布寧在不同的負壓水平下對上呼吸道塌陷性的效應。給出沒有塌陷的豬隻百分比。取平均值。

【0097】 圖4：在時間點0 min給出以靜脈內快速注射投予的1 mg/kg，隨後經四小時以靜脈內輸注的0.275 mg/kg/h之蕁毒鹼受體拮抗劑R-奧昔布寧在不同的負壓水平下對上呼吸道塌陷性的效應。給出沒有塌陷的豬隻百分比。取平均值。

【0098】 圖5：在時間點0 min給出之非有效劑量的*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺與非有效劑量的蕁毒鹼受體拮抗劑R-奧昔布寧在不同的負壓水平下對上呼吸道塌陷性的效應。給出沒有塌陷的豬隻百分比。取平均值。

【0099】 圖6：非有效劑量的0.01 mg/kg之腎上腺素受體ADRA2C抑制劑與非有效劑量的蕁毒鹼受體拮抗劑奧昔布寧之組合，達到約100至500 nM的血漿濃度。

【0100】 圖7：非有效劑量的0.01 mg/kg之腎上腺素受體ADRA2C抑制劑與非有效劑量的蕁毒鹼受體拮抗劑R-奧昔布寧之組合，達到約100至300 nM的血漿濃度。

【實施方式】

【0101】 式(I)化合物、其生產及其作為腎上腺素受體ADRA2C之選擇性抑制劑或治療及/或預防呼吸困難，包括睡眠誘發之呼吸困難(諸如中樞性和阻塞性睡眠呼吸中止)、打鼾(原發性和阻塞性打鼾)、吞嚥困難、周邊與心血管疾患(包括糖尿病微血管病變)及周邊與中樞神經系統疾患(包括神經退化性和神經發炎性疾患)之作用概括地揭示於WO 2021089683 A1中，且特定言之，該等化合物具體地為本發明之發明內容的明確部分，且藉此併入以供參考。

【0102】 如本文所使用之術語有效量係指式(I)化合物與蕁毒鹼受體拮抗劑之組合量，其有效治療及/或預防睡眠相關之呼吸疾患，較佳為阻塞性和中樞性睡眠呼吸中止及打鼾。

【0103】 本發明關於根據本發明之式(I)化合物與蕁毒鹼受體拮抗劑之組合，其係用於治療及/或預防呼吸疾患、睡眠相關之呼吸疾患、阻塞性睡眠呼吸中止、中樞性睡眠呼吸中止及打鼾之方法中。

【0104】 本發明亦關於根據本發明之式(I)化合物與蕁毒鹼受體拮抗劑之組合的用途，其用於生產用於治療及/或預防呼吸疾患、睡眠相關之呼吸疾患、阻塞性睡眠呼吸中止、中樞性睡眠呼吸中止及打鼾之藥劑。

【0105】 而且，本發明關於一或多種蕁毒鹼受體拮抗劑與一或多種 $\alpha 2$ -腎上腺素受體亞型C(α -2C)拮抗劑組合的用途，其用於製備用於治療睡眠相關之呼吸疾患的醫藥組成物。

【0106】 本發明之進一步的目的為根據本發明之式(I)化合物與蕈毒鹼受體拮抗劑之組合與一或多種其他活性化合物一起的用途，其係用於治療及/或預防睡眠相關之呼吸疾患，較佳為阻塞性和中樞性睡眠呼吸中止及打鼾之方法中。

【0107】 本發明之進一步的目的為包含根據本發明之式(I)化合物與蕈毒鹼受體拮抗劑之至少一種組合與一或多種惰性的、無毒性、醫藥上適合的賦形劑組合之藥劑，其係用於治療及/或預防睡眠相關之呼吸疾患，較佳為阻塞性和中樞性睡眠呼吸中止及打鼾之方法中。

【0108】 本發明進一步關於包含根據本發明之式(I)化合物與蕈毒鹼受體拮抗劑之至少一種組合與一或多種其他活性化合物一起與一或多種惰性的、無毒性、醫藥上適合的賦形劑組合之藥劑，其係用於治療及/或預防睡眠相關之呼吸疾患，較佳為阻塞性和中樞性睡眠呼吸中止及打鼾之方法中。

【0109】 本發明亦指向用於治療及/或預防睡眠相關之呼吸疾患之方法，其係藉由全身性及/或局部投予治療有效量的式(I)化合物與蕈毒鹼受體拮抗劑之至少一種組合或包含根據本發明之式(I)化合物與蕈毒鹼受體拮抗劑之至少一種組合與惰性的、無毒性、醫藥上可接受的添加劑組合之藥劑。

【0110】 根據本發明之式(I)化合物與蕈毒鹼受體拮抗劑之組合可單獨使用，或若必要時與一或多種其他藥理活性物質組合使用，其先決條件為此組合使用不導致非所欲及不可接受之副作用。適合於治療睡眠相關之呼吸疾患，較佳為阻塞性和中樞性睡眠呼吸中止及打鼾的此目的之組合的較佳實例包括：

- 呼吸刺激劑，諸如以實例方式且優先選擇為茶鹼、多沙普侖(doxapram)、菸鹼二乙胺或咖啡因；
- 正腎上腺素再吸收抑制劑，以實例方式且優先選擇為阿托西汀(atomoxetine)、瑞波西汀(reboxetine)或地昔帕明(desipramine)；

- 5-HT₂受體拮抗劑和血清素再吸收抑制劑，諸如以實例方式且優先選擇為曲唑酮(trazodone)；
- 心理刺激劑，諸如以實例方式且優先選擇為莫達非尼(modafinil)或阿莫達非尼(armodafinil)；
- 安非他命(amphetamine)和安非他命衍生物，諸如以實例方式且優先選擇為安非他命、甲基安非他命(metamphetamine)或派醋甲酯(methylphenidate)；
- 血清素再吸收抑制劑，諸如以實例方式且優先選擇為氟西汀(floxetine)、帕羅西汀(paroxetine)、西酞普蘭(citalopram)、艾司西酞普蘭(escitalopram)、舍曲林(sertraline)或氟伏沙明(flvoxamine)；
- 血清素前驅體，諸如以實例方式且優先選擇為 L-色胺酸；
- 正腎上腺素和特異性促血清素抗抑鬱劑，諸如以實例方式且優先選擇為米氮平(mirtazapine)；
- 三環抗抑鬱劑，諸如以實例方式且優先選擇為阿米替林(amitriptyline)、普羅替林(protriptyline)、多慮平(doxepine)、曲米帕明(trimipramine)、伊米帕明(imipramine)、氯米帕明(clomipramine)或地昔帕明；
- GABA促效劑，諸如以實例方式且優先選擇為貝可芬(baclofen)；
- 糖皮質素，諸如以實例方式且優先選擇為氟替卡松(fluticasone)、布地奈德(budesonide)、倍氯米松(beclometasone)、莫美他松(mometasone)、替可的松(tixocortol)或特安皮質醇(triamcinolone)；
- 大麻素受體促效劑；
- 碳酸酐酶(carboanhydrase)抑制劑，諸如以實例方式且優先選擇為乙醯偶氮胺(acetazolamide)、甲醋唑胺(methazolamide)或雙氯非那胺(diclofenamide)；
- 類鴉片和苯并二氮呋受體拮抗劑，諸如以實例方式且優先選擇為氟馬西尼

(flumazenil)、納洛酮(naloxone)或那曲酮(naltrexone)；

- 膽鹼酯酶抑制劑，諸如以實例方式且優先選擇為新斯的明(neostigmine)、吡斯的明(pyridostigmine)、毒扁豆鹼、多蔡呱齊(donepezil)、加蘭他敏(galantamine)或利凡斯的明(rivastigmine)；
- 食慾抑止劑，諸如以實例方式且優先選擇為西布曲明(sibutramine)、托吡酯(topiramate)、芬他命(phentermine)、脂肪酶抑制劑或大麻素受體拮抗劑；
- 礦皮質素受體拮抗劑。

【0111】 本發明之較佳的目的為包含根據本發明之式(I)化合物與蕈毒鹼受體拮抗劑之組合與一或多種其他選自由下列所組成之群組的活性成分組合之藥劑：正腎上腺素再吸收抑制劑、5-HT₂受體拮抗劑、血清素再吸收抑制劑、礦皮質素受體拮抗劑、利尿劑和皮質類固醇。

【0112】 本發明之較佳的目的為包含根據本發明之式(I)化合物與蕈毒鹼受體拮抗劑之組合的藥劑，其係用於治療及/或預防呼吸疾患、睡眠相關之呼吸疾患、阻塞性睡眠呼吸中止、中樞性睡眠呼吸中止及打鼾。

【0113】 本發明之較佳的目的為包含根據本發明之式(I)化合物與蕈毒鹼受體拮抗劑之組合及一或多種其他選自由下列所組成之群組的活性化合物之組合：正腎上腺素再吸收抑制劑、5-HT₂受體拮抗劑、血清素再吸收抑制劑、礦皮質素受體拮抗劑、利尿劑和皮質類固醇，該組合係用於治療及/或預防睡眠相關之呼吸疾患，較佳為阻塞性和中樞性睡眠呼吸中止及打鼾之方法中。

【0114】 本發明之另一較佳的目的為包含根據本發明之式(I)化合物與蕈毒鹼受體拮抗劑之組合與一或多種其他選自由正腎上腺素再吸收抑制劑所組成之群組的活性化合物組合之藥劑。

【0115】 在本發明較佳的實施態樣中，本發明之組合係與下列的正腎上腺

素再吸收抑制劑組合投予：以實例方式且優先選擇為阿托西汀。

【0116】 在本發明較佳的實施態樣中，本發明之組合係與下列的正腎上腺素再吸收抑制劑組合投予：以實例方式且優先選擇為瑞波西汀。

【0117】 在本發明較佳的實施態樣中，本發明之組合係與下列的正腎上腺素再吸收抑制劑組合投予：以實例方式且優先選擇為地昔帕明。

【0118】 本發明之另一較佳的目的為包含根據本發明之式(I)化合物與蕈毒鹼受體拮抗劑之組合與一或多種其他選自由5-HT₂受體拮抗劑和血清素再吸收抑制劑所組成之群組的活性化合物組合之藥劑。

【0119】 在本發明較佳的實施態樣中，本發明之組合係與下列的5-HT₂受體拮抗劑和血清素再吸收抑制劑組合投予：以實例方式且優先選擇為曲唑酮。

【0120】 在本發明較佳的實施態樣中，本發明之組合係與下列的礦皮質素受體拮抗劑組合投予：以實例方式且優先選擇為螺內酯、依普利酮(eplerenone)或芬內利酮(finerenone)。

【0121】 在本發明較佳的實施態樣中，本發明之組合係與下列的利尿劑組合投予：以實例方式且優先選擇為呋塞米(furosemide)、布美他尼(bumetanide)、托拉塞米(torsemide)、苄氟甲噻嗪(bendroflumethiazide)、氯噻嗪(chlorothiazide)、氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、氫氟噻嗪(hydroflumethiazide)、甲氯噻嗪(methyclothiazide)、泊利噻嗪(polythiazide)、三氯噻嗪(trichlormethiazide)、氯噻酮(chlorthalidone)、吲達帕胺(indapamide)、美托拉宗(metolazone)、喹乙宗(quinethazon)、乙醯偶氮胺、雙氯非那胺(dichlorphenamide)、甲醋唑胺、甘油、異山梨醇酯(isosorbide)、甘露醇、阿米洛利(amiloride)或三胺蝶素(triamterene)。

【0122】 在本發明較佳的實施態樣中，本發明之組合係與下列的皮質類固醇組合投予：以實例方式且優先選擇為潑尼松(prednisone)、潑尼松龍

(prednisolone)、甲基潑尼松龍(methylprednisolone)、特安皮質醇、地塞米松(dexamethasone)、倍他米松(betamethasone)、倍氯米松(beclomethasone)、氟尼縮松(flunisolide)、布地奈德或氟替卡松。

【0123】 若必要時，根據本發明之式(I)之芳基哌啶亦可與一或多種醫療技術裝置或輔助器結合使用，其先決條件為此不導致非所欲及不可接受之副作用。適合於此組合應用之醫療裝置及輔助器以實例方式且優先選擇為：

- 用於呼吸道正壓換氣之裝置，諸如以實例方式且優先選擇為CPAP (持續性呼吸道正壓)裝置、BiPAP (雙向呼吸道正壓)裝置及IPPV (間歇性正壓換氣)裝置；
- 舌下神經之神經刺激器；
- 口腔內輔助器，諸如以實例方式且優先選擇為推出矯正器(protrusion brace)；
- 可棄式鼻閥；
- 鼻支架。

【0124】 根據本發明的式(I)之經取代之雜環甲醯胺與蕁毒鹼受體拮抗劑可於全身性及/或局部起作用。出於此目的，彼等可以適合的方式投予，例如藉由經口、腸胃外、經肺、肺內(吸入)、經鼻、鼻內、咽部、經舌、舌下、頰內、直腸、皮膚、透皮、結膜或經耳路徑，或作為移植物或支架。

【0125】 本發明之進一步的目的為包含根據本發明之式(I)化合物與蕁毒鹼受體拮抗劑之組合的醫藥組成物，其係用於經口、腸胃外、經肺、肺內(吸入)、經鼻、鼻內、咽部、經舌、舌下、頰內、直腸、皮膚、透皮、結膜或經耳路徑，或作為移植物或支架之全身性及/或局部投予。較佳的投予為經口路徑。

【0126】 根據本發明之化合物可以適合於該等投予路徑之投予形式投予。

【0127】 根據先前技術以快速及/或以修飾方式釋放根據本發明之化合物而起作用的投予形式適合於經口投予，該投予形式含有呈晶形及/或非晶形化及/

或溶解形式的根據本發明之化合物，諸如例如錠劑(未經包膜或經包膜之錠劑，例如以耐胃液或延遲溶解或不溶性包膜劑，其控制根據本發明之化合物的釋放)、在口腔內快速崩解之錠劑、或膜/粉片、膜/凍乾物、膠囊(例如硬或軟明膠膠囊)、糖衣錠、顆粒、丸劑、粉劑、乳液、懸液液、氣霧劑或溶液。

【0128】 腸胃外投予可以省略吸收步驟(例如經靜脈內、動脈內、心內、脊椎內或腰椎內投予)或涉及吸收(例如經肌肉內、皮下、皮內、經皮或腹膜內投予)來實現。適合於腸胃外投予之投予形式包括呈溶液、懸浮液、乳液、凍乾物或無菌粉末形式之注射和輸注製劑。

【0129】 例如，吸入式調配物(包括粉末吸入劑和噴霧劑)、鼻滴劑、溶液或噴霧劑、喉嚨噴霧劑、用於經舌、舌下或頰內投予之錠劑、錠劑、膜/粉片或膠囊、栓劑、經口或眼製劑、陰道膠囊、水性懸液劑(洗劑、可振盪混合劑)、親脂性懸液劑、軟膏、乳霜、透皮治療系統(例如貼片)、乳狀劑、糊劑、泡沫劑、撒布粉、移植物或支架適合於其他投予路徑。

【0130】 以經口投予較佳。

【0131】 根據本發明之化合物可轉化成所述之投予形式。這可藉由與惰性的、無毒性、醫藥上適合的添加劑混合之本身已知的方式實現。該等添加劑包括載劑(例如微晶纖維素、乳糖、甘露醇)、溶劑(例如液體聚乙二醇)、乳化劑和分散劑或潤濕劑(例如十二烷基硫酸鈉、聚氧山梨醇酐油酸酯)、結合劑(例如聚乙烯基吡咯啉酮)、合成與天然聚合物(例如白蛋白)、穩定劑(例如抗氧化劑，諸如例如抗壞血酸)、著色劑(例如無機顏料，諸如例如氧化鐵)及調味劑或氣味校正劑。

【0132】 通常為了達成有效的經口投予結果，已發現以約0.01至100 mg/kg體重，較佳為約0.01至10 mg/kg體重之投予量為有利的。在經鼻或咽部投予中，

劑量為約0.01 µg/kg至1000 µg/kg體重，較佳為約0.1至500 µg/kg體重。雖然如此，有時可能必須偏離該等量，亦即取決於體重、投予路徑、對活性物質的個別反應、製劑本性及進行投予的時間或間隔。因此，在一些例子中可能以低於前述最小量即足以管控，而在其他的例子中必須超過所述之上限。在投予較大量的事件中，可能建議將該等量分成數次在一天內的個別投予。

【0133】較佳的投予為用於式(I)化合物之經口路徑及用於蕈毒鹼受體拮抗劑之經口路徑。

【0134】根據先前技術以快速及/或以修飾方式釋放根據本發明之化合物而起作用的投予形式適合於經口投予，該投予形式含有呈晶形及/或非晶形化及/或溶解形式的根據本發明之化合物，諸如例如錠劑(未經包膜或經包膜之錠劑，例如以耐胃液或延遲溶解或不溶性包膜劑，其控制根據本發明之化合物的釋放)、在口腔內快速崩解之錠劑、或膜/粉片、膜/凍乾物、膠囊(例如硬或軟明膠膠囊)、糖衣錠、顆粒、丸劑、粉劑、乳液、懸液液、氣霧劑或溶液。

【0135】 C. 實驗方法 – α 2-腎上腺素受體亞型C (α -2C)拮抗劑與蕈毒鹼受體拮抗劑之組合

【0136】 α 2-腎上腺素受體亞型C (α -2C)拮抗劑與蕈毒鹼受體拮抗劑之組合有利的藥理學性質可由以下方法測定。

【0137】根據本發明之 α 2-腎上腺素受體亞型C (α -2C)拮抗劑與蕈毒鹼受體拮抗劑之組合對睡眠呼吸中止的治療潛力可於臨床前在阻塞性睡眠呼吸中止(OSA)之豬隻模式中評定。

【0138】使用負壓有可能在經麻醉之自主呼吸的豬隻中誘發上呼吸道塌陷及因此阻塞(Wirth K.J.等人之Sleep 36(5) (2013) pp. 699-708)。

【0139】 使用德國長白豬(German Landrace pig)模式。將豬隻麻醉及氣管切開。將兩根氣管插管插入氣管中，一根插入氣管的喙部及另一根插入氣管的尾部。將喙部插管使用連接件連接至到達負壓裝置及遠端氣管插管的管子。遠端氣管插管另外經由連接件連接至具有開口端通向大氣的管子，用於繞過上呼吸道之自由的氣管呼吸。藉由適當的打開及夾緊該等管子，可使呼吸自鼻呼吸切換至通過尾部氣管插管呼吸，繞過上呼吸道，且(經隔離之)上呼吸道可連接至負壓裝置，在吸氣方向上引起氣流。

【0140】 在特定時間點測試上呼吸道的塌陷性，該測試係藉由使豬隻經由尾部插管呼吸且施加-50、-100及-150 cm水位差(cm H₂O)之負壓至上呼吸道。這引起上呼吸道塌陷，其使上呼吸道本身表現出氣流中斷及管子系統中的壓力下降。此測試係在投予試驗物質前及投予試驗物質後的特定間隔進行。適當有效的試驗物質可防止呼吸道在吸氣期的此塌陷。

【0141】 在此OSA豬隻模式中，以十二指腸內投予0.01 mg/kg之式(I)之 α 2-腎上腺素受體亞型C (α -2C)拮抗劑(諸如N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺)的全身性施予，在十二指腸內施予後沒有任何時間點抑制所有豬隻在-50、-100和-150 cm水位差(cm H₂O)之所有負壓下的上呼吸道塌陷性。在十二指腸內投予後120 min的時間點，抑制在-50和-100 cm水位差(cm H₂O)之負壓下的上呼吸道塌陷性，且在十二指腸內投予後150 min的時間點，抑制在-50 cm水位差(cm H₂O)之負壓下的上呼吸道塌陷性(參見表1、2和3及圖1)。經由靜脈內快速注射投予1 mg/kg，隨後經四小時以靜脈內輸注0.275 mg/kg/h之蕁毒鹼受體拮抗劑奧昔布寧的全身性施予，沒有任何時間點抑制所有豬隻在-50、-100和-150 cm水位差(cm H₂O)之所有負壓下的上呼吸道塌陷性(參見表4、5和6及圖2)。此無效劑量的式(I)之 α 2-腎上腺素受體亞型C (α -2C)拮抗劑

N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺與此無效劑量的葦毒鹼受體拮抗劑奧昔布寧之組合抑制在-50、-100和-150 cm 水位差(cm H₂O)之所有負壓下的上呼吸道塌陷性超過90 min (參見表7、8和9及圖3)。

【0142】 圖1：在時間點0 min給出之經十二指腸內投予的0.01 mg/kg之式(I)之 α 2-腎上腺素受體亞型C (α -2C)拮抗劑*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺在不同的負壓水平下對上呼吸道塌陷性的效應。給出沒有塌陷的豬隻百分比。取平均值。

【0143】 表1：在-50 cm水位差(cm H₂O)之負壓下經十二指腸內投予的0.01 mg/kg之式(I)之 α 2-腎上腺素受體亞型C (α -2C)拮抗劑*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺

	時間，min	在-50 cm H ₂ O 下沒有塌陷的豬隻百分比，%
	0	0
	30	0
	60	25
	90	75
	120	100
	150	100
	180	75
	240	50
	270	25
	300	25

【0144】 表2：在-100 cm水位差(cm H₂O)之負壓下經十二指腸內投予的0.01 mg/kg之式(I)之 α 2-腎上腺素受體亞型C (α -2C)拮抗劑*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺

	時間，min	在-100 cm H ₂ O 下沒有塌陷的豬隻百分比，%
	0	0
	30	0
	60	0
	90	75
	120	100

	時間，min	在-100 cm H ₂ O 下沒有塌陷的豬隻百分比，%
	150	75
	180	50
	240	25
	270	25
	300	0

【0145】 表3：在-150 cm水位差(cm H₂O)之負壓下經十二指腸內投予的0.01 mg/kg之式(I)之 α 2-腎上腺素受體亞型C (α -2C)拮抗劑N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺

	時間，min	在-150 cm H ₂ O 下沒有塌陷的豬隻百分比，%
	0	0
	30	0
	60	0
	90	0
	120	50
	150	25
	180	0
	240	0
	270	0
	300	0

【0146】 表4、5和6及圖2：在時間點0 min給出以靜脈內快速注射投予的1 mg/kg，隨後經四小時以靜脈內輸注的0.275 mg/kg/h之蕁毒鹼受體拮抗劑奧昔布寧在不同的負壓水平下對上呼吸道塌陷性的效應。給出沒有塌陷的豬隻百分比。取平均值。

【0147】 表4：在-50 cm水位差(cm H₂O)之負壓下以靜脈內快速注射的1 mg/kg，隨後經四小時以靜脈內輸注的0.275 mg/kg/h之蕁毒鹼受體拮抗劑奧昔布寧

時間，min	在-50 cm H ₂ O 下沒有塌陷的豬隻百分比，%
0	0
10	0
30	0
60	0
120	0
180	0

時間，min	在-50 cm H ₂ O 下沒有塌陷的豬隻百分比，%
240	0

【0148】 表5：在-100 cm水位差(cm H₂O)之負壓下以靜脈內快速注射的1 mg/kg，隨後經四小時以靜脈內輸注的0.275 mg/kg/h之葦毒鹼受體拮抗劑奧昔布寧

時間，min	在-100 cm H ₂ O 下沒有塌陷的豬隻百分比，%
0	0
10	0
30	0
60	0
120	0
180	0
240	0

【0149】 表6：在-150 cm水位差(cm H₂O)之負壓下以靜脈內快速注射的1 mg/kg，隨後經四小時以靜脈內輸注的0.275 mg/kg/h之葦毒鹼受體拮抗劑奧昔布寧

時間，min	在-150 cm H ₂ O 下沒有塌陷的豬隻百分比，%
0	0
10	0
30	0
60	0
120	0
180	0
240	0

【0150】 表7、8和9及圖3：在時間點0 min給出之非有效劑量的*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺與非有效劑量的葦毒鹼受體拮抗劑奧昔布寧在不同的負壓水平下對上呼吸道塌陷性的效應。給出沒有塌陷的豬隻百分比。取平均值。

【0151】 表7：非有效劑量的*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺與非有效劑量的葦毒鹼受體拮抗劑奧昔布寧之組合抑制在-50 cm水位差(cm H₂O)之負壓下的上呼吸道塌陷性

時間，min	在-50 cm H ₂ O下沒有塌陷的豬隻百分比，%
--------	---------------------------------------

	時間，min	在-50 cm H ₂ O下沒有塌陷的豬隻百分比，%
	0	0
	30	0
	60	0
	120	0
	180	50
	210	100
	240	100
	270	100
	300	100
	360	100

【0152】 表8：非有效劑量的*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺與非有效劑量的蕁毒鹼受體拮抗劑奧昔布寧之組合抑制在-100 cm水位差(cm H₂O)之負壓下的上呼吸道塌陷性

	時間，min	在-100 cm H ₂ O 下沒有塌陷的豬隻百分比，%
	0	0
	30	0
	60	0
	120	0
	180	0
	210	100
	240	100
	270	100
	300	100
	360	100

【0153】 表9：非有效劑量的*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺與非有效劑量的蕁毒鹼受體拮抗劑奧昔布寧之組合抑制在-150 cm水位差(cm H₂O)之負壓下的上呼吸道塌陷性

	時間，min	在-150 cm H ₂ O 下沒有塌陷的豬隻百分比，%
	0	0
	30	0
	60	0
	120	0
	180	0
	210	0
	240	50
	270	100

	時間，min	在-150 cm H ₂ O 下沒有塌陷的豬隻百分比，%
	300	100
	360	100

【0154】 在此OSA豬隻模式的第二組實驗中，以十二指腸內投予0.01 mg/kg之式(I)之 α 2-腎上腺素受體亞型C (α -2C)拮抗劑(諸如*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺)的全身性施予，在十二指腸內施予後沒有任何時間點抑制所有豬隻在-50、-100和-150 cm水位差(cm H₂O)之所有負壓下的上呼吸道塌陷性。在十二指腸內投予後120 min的時間點，抑制在-50和-100 cm水位差(cm H₂O)之負壓下的上呼吸道塌陷性，且在十二指腸內投予後150 min的時間點，抑制在-50 cm水位差(cm H₂O)之負壓下的上呼吸道塌陷性(參見表1、2和3及圖1)。經由靜脈內快速注射投予1 mg/kg，隨後經四小時以靜脈內輸注0.275 mg/kg/h之蕁毒鹼受體拮抗劑R-奧昔布寧的全身性施予，沒有任何時間點抑制所有豬隻在-50、-100和-150 cm水位差(cm H₂O)之所有負壓下的上呼吸道塌陷性。在靜脈內投予後60 min的時間點，抑制在-50 cm水位差(cm H₂O)之負壓下的上呼吸道塌陷性(參見表10、11和12及圖4)。此非有效劑量的式(I)之 α 2-腎上腺素受體亞型C (α -2C)拮抗劑*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺與此非有效劑量的蕁毒鹼受體拮抗劑R-奧昔布寧之組合抑制在-50、-100和-150 cm水位差(cm H₂O)之所有負壓下的上呼吸道塌陷性超過300 min (參見表13、14和15及圖5)。

【0155】 表10、11和12及圖4：在時間點0 min給出之以靜脈內快速注射投予的1 mg/kg，隨後經四小時以靜脈內輸注的0.275 mg/kg/h之蕁毒鹼受體拮抗劑R-奧昔布寧在不同的負壓水平下對上呼吸道塌陷性的效應。給出沒有塌陷的豬隻百分比。取平均值。

【0156】 表10：在-50 cm水位差(cm H₂O)之負壓下以靜脈內快速注射的1 mg/kg，隨後經四小時以靜脈內輸注的0.275 mg/kg/h之蕁毒鹼受體拮抗劑R-奧昔

布寧

時間，min	在-50 cm H ₂ O下沒有塌陷的豬隻百分比，%
0	0
10	0
30	0
60	100
120	0
180	0
240	0

【0157】 表11：在-100 cm水位差(cm H₂O)之負壓下以靜脈內快速注射的1 mg/kg，隨後經四小時以靜脈內輸注的0.275 mg/kg/h之蕁毒鹼受體拮抗劑R-奧昔布寧

時間，min	在-100 cm H ₂ O下沒有塌陷的豬隻百分比，%
0	0
10	0
30	0
60	50
120	0
180	0
240	0

【0158】 表12：在-150 cm水位差(cm H₂O)之負壓下以靜脈內快速注射的1 mg/kg，隨後經四小時以靜脈內輸注的0.275 mg/kg/h之蕁毒鹼受體拮抗劑R-奧昔布寧

時間，min	在-150 cm H ₂ O 下沒有塌陷的豬隻百分比，%
0	0
10	0
30	0
60	0
120	0
180	0
240	0

【0159】 表13、14和15及圖5：在時間點0 min給出之非有效劑量的*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺與非有效劑量的蕁毒鹼受體拮抗劑R-奧昔布寧在不同的負壓水平下對上呼吸道塌陷

性的效應。給出沒有塌陷的豬隻百分比。取平均值。

【0160】 表13：非有效劑量的*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺與非有效劑量的蕁毒鹼受體拮抗劑R-奧昔布寧之組合抑制在-50 cm水位差(cm H₂O)之負壓下的上呼吸道塌陷性

	時間，min	在-50 cm H ₂ O下沒有塌陷的豬隻百分比，%
	0	0
	30	100
	60	100
	90	100
	180	100
	240	100
	300	100
	360	100

【0161】 表14：非有效劑量的*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺與非有效劑量的蕁毒鹼受體拮抗劑R-奧昔布寧之組合抑制在-100 cm水位差(cm H₂O)之負壓下的上呼吸道塌陷性

	時間，min	在-100 cm H ₂ O下沒有塌陷的豬隻百分比，%
	0	0
	30	33
	60	100
	90	100
	180	100
	240	100
	300	100
	360	100

【0162】 表15：非有效劑量的*N*-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3*R*)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺與非有效劑量的蕁毒鹼受體拮抗劑R-奧昔布寧之組合抑制在-150 cm水位差(cm H₂O)之負壓下的上呼吸道塌陷性

	時間，min	在-150 cm H ₂ O下沒有塌陷的豬隻百分比，%
	0	0
	30	0
	60	100
	90	100
	180	100

	時間，min	在-150 cm H ₂ O下沒有塌陷的豬隻百分比，%
	240	100
	300	100
	360	100

【0163】 已發現與各單獨的治療相比，非有效劑量的0.01 mg/kg之腎上腺素受體ADRA2C抑制劑與非有效劑量的蕁毒鹼受體拮抗劑奧昔布寧之達到約100至500 nM的血漿濃度之組合(圖6)或與非有效劑量的蕁毒鹼受體拮抗劑R-奧昔布寧之達到約100至300 nM的血漿濃度之組合(圖7)係以協同效力抑制上呼吸道塌陷性。自上文述及之數據可推斷與各單獨的治療相比，式(I)之腎上腺素受體ADRA2C抑制劑與蕁毒鹼受體拮抗劑之組合係以協同效力抑制上呼吸道塌陷性，且因此適合於治療睡眠相關之呼吸疾患，較佳為阻塞性和中樞性睡眠呼吸中止及打鼾。

【符號說明】

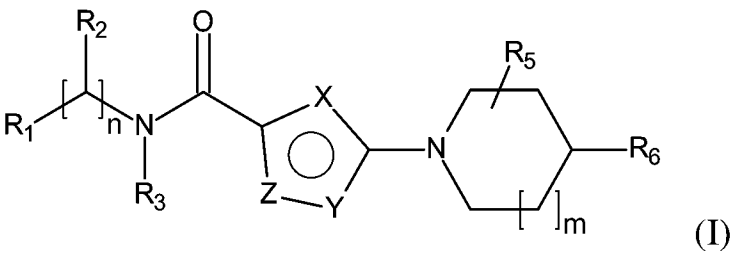
無

【生物材料寄存】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種下列之組合：式(I)化合物



其中

X 表示S、N或O；

Y 表示N、S或O，

其中若X 表示S，則Y表示N；

其中若X 表示O，則Y表示N；

Z 表示CR₄、O或NR₄，

其中若X表示N及Y表示N，則Z表示O；

其中若X表示S，則Z表示CR₄或NR₄；

R₁ 表示5或6員雜芳基、苯基，

其中5至6員雜芳基可經1至2個彼此獨立地選自下列群組之取代基取代：

(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、鹵素；

其中(C₁-C₄)-烷基可經鹵素至多三取代，

其中(C₁-C₄)-烷氧基可經鹵素至多三取代，

其中苯基可經1至2個彼此獨立地選自下列群組之取代基取代：(C₁-C₄)-烷基、

(C₃-C₅)-環烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、氰基、羥基、鹵素；

其中(C₁-C₄)-烷基可經鹵素至多三取代，

R₂ 表示氫、(C₁-C₄)-烷基；

其中(C₁-C₄)-烷基可經鹵素至多三取代，

或

與R₂連接的碳原子一起形成(C₃-C₄)-環烷基環，

R₃ 表示氫、(C₁-C₄)-烷基，

其中(C₁-C₄)-烷基可經鹵素至多三取代，

R₄ 在CR₄中則表示氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₄)-環烷基、苯基、鹵素；

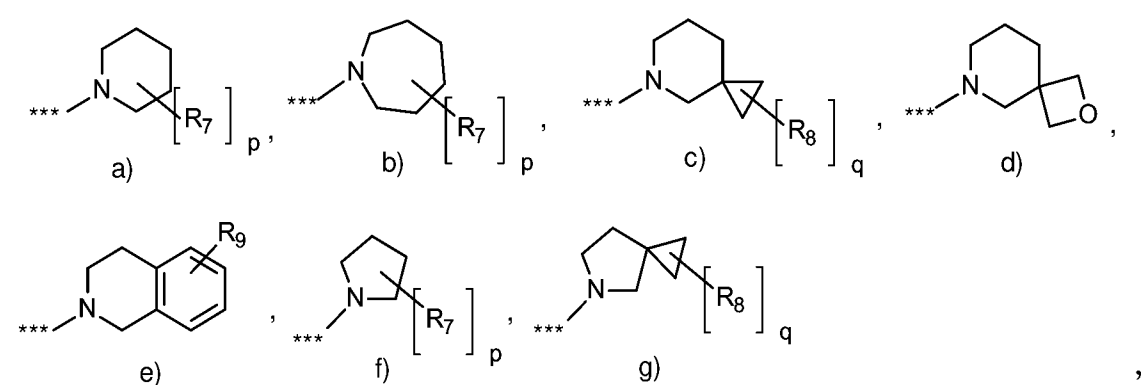
其中(C₁-C₄)-烷基可經鹵素至多三取代及苯基可經鹵素取代，

在NR₄中則表示氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₄)-環烷基、苯基；

其中(C₁-C₄)-烷基可經鹵素至多三取代及苯基可經鹵素取代，

R₅ 表示氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、鹵素，

R₆ 表示式a)、b)、c)、d)、e)、f)或g)之基團



其中***標示至相鄰的哌啶環之連接，

其中R₇ 表示氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₄)-環烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₃-C₄)-環烷氧基、苯基，

其中(C₁-C₄)-烷基可經(C₃-C₄)-環烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₃-C₄)-環烷氧基取代，且經鹵素至多三取代，

其中(C₁-C₄)-烷氧基可經(C₃-C₄)-環烷基取代，且經鹵素至多三取代，

其中(C₃-C₄)-環烷基可經單氟甲基、二氟甲基或三氟甲基取代，
且經鹵素至多二取代，

其中(C₁-C₄)-烷氧基可經(C₃-C₄)-環烷基取代，且經鹵素至多三取代，

其中(C₃-C₄)-環烷基可經鹵素單或二取代，

其中(C₃-C₄)-環烷氧基可經鹵素至多二取代，

其中R₈ 表示氫或氟，

其中R₉表示氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、鹵素；

其中(C₁-C₄)-烷基可經(C₁-C₄)-烷氧基取代，

n 表示0或1，

m 表示0、1或2，

p 表示0、1或2，及

q 表示0、1或2，

與

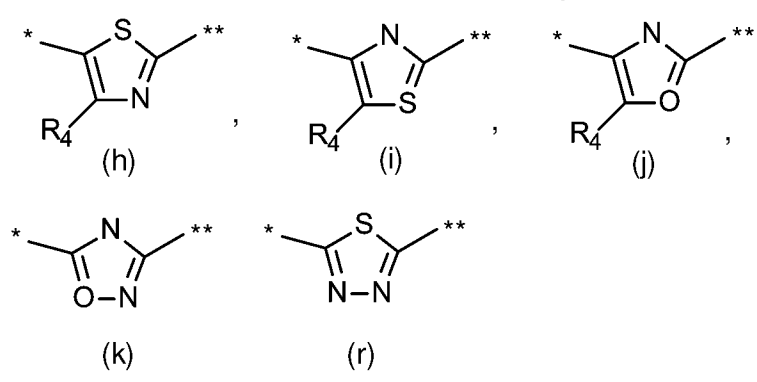
蕈毒鹼受體拮抗劑，

及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【請求項2】 如請求項1之下列組合：式(I)化合物，

其中

選擇X、Y和Z，使得芳族5員環具有結構式h)、i)、j)、k)或(r)，



其中*標示至羰基的連接及**標示至相鄰的吡啶環之氮原子的連接，及

R₁ 表示吡啶基、吡唑基、噻唑基、噻吩基、苯基，

其中吡啶基可經1至2個彼此獨立地選自下列群組之取代基取代：(C₁-C₂)-
烷基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基，

其中吡唑基可經1至2個彼此獨立地選自下列群組之取代基取代：(C₁-C₂)-烷基、氟、氯、三氟甲基，

其中噻唑基可經氯取代，

其中噻吩基可經氟取代，

其中苯基可經1至2個彼此獨立地選自下列群組之取代基取代：(C₁-C₂)-烷基、(C₃-C₄)-環烷基、甲氧基、氰基、羥基、氟、氯、三氟甲基；

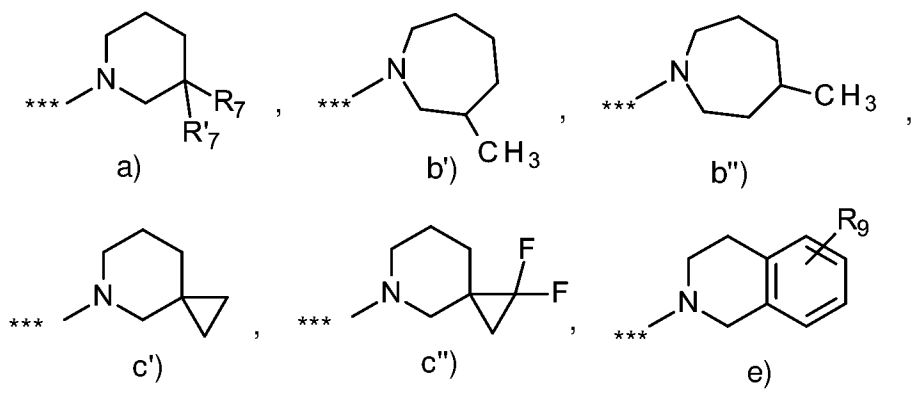
R₂ 表示氫、甲基，
或
與R₂連接的碳原子一起形成環丙基環，

R₃ 表示氫、(C₁-C₂)-烷基；

R₄ 表示氫、甲基、乙基、環丙基、三氟甲基、溴、氯、苯基；
其中苯基可經氯取代，

R₅ 表示氫、氟；

R₆ 表示式a)、b')、b'')、c')、c'')或e)之基團，



其中***標示至相鄰的哌啶環之連接，

其中R₇或R'₇彼此獨立地表示氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₄)-環烷基、(C₁-C₂)-烷氧基、(C₃-C₄)-環烷氧基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、苯基，

其中(C₁-C₄)-烷基可經甲氧基、正丁氧基、環丙基、環丁氧基取代，及

經氟至多二取代，

其中甲氧基可經環丙基、環丁基、三氟甲基取代，

其中環丙基可經單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基取代，

其中環丁基可經氟至多二取代，

其中正丁氧基可經氟至多二取代，

其中(C₁-C₂)-烷氧基可經環丙基、環丁基、環丁氧基、三氟甲基取代，

及

其中環丙基和環丁基可經氟至多二取代，

其中(C₃-C₄)-環烷氧基可經氟至多二取代，

其中R₉ 表示氫、甲基、三級丁基、甲氧基、甲氧基甲基、氟、氯；

n 表示0或1，及

m 表示1或2，

與

蕈毒鹼受體拮抗劑，

及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【請求項3】 如請求項1或2之組合，其中

X、Y和Z 係選自S、N、O和C之群組以形成 1,3-噻唑基、1,3-呋唑基或1,2,4-呋二唑基；

R₁ 表示吡啶基、2-乙基吡啶基、4,6-二甲基吡啶基、3,5-二氟吡啶基、3-氟吡啶基、4-三氟甲基吡啶基、6-三氟甲基吡啶基、5-氯-3-氟吡啶基、3-氯-5-氟吡啶基、3-甲基吡啶基、4-甲基吡啶基、6-甲基吡啶基 3-氯吡啶基、5-氯吡啶基、6-三氟甲氧基吡啶基、苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3-羥苯基、2,5-

第5頁，共 8 頁(發明申請專利範圍)

二氟苯基、5-氯-2-羥苯基、5-氟-2-甲氧基苯基、5-氯-2-氟苯基、2-氯-5-氟苯基、2-氯-4-氟苯基、3-氰基-4-氟苯基、2-環丙基苯基、4-氯-1-甲基-1H-吡唑基、5-氯-1,3-噻唑基、5-氟-2-噻吩基；

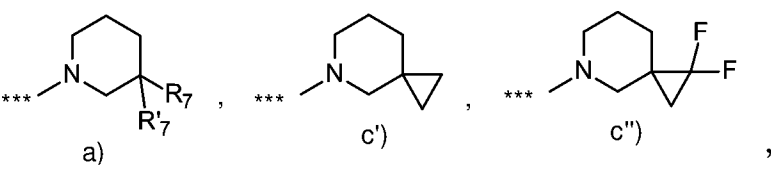
R₂ 表示氫或甲基；

R₃ 表示氫或甲基；

R₄ 表示氫、甲基、乙基或三氟甲基；

R₅ 表示氫或氟；

R₆ 表示式a)、c')或c'')之基團，



其中***標示至相鄰的哌啶環之鍵，

其中R₇或R₇'彼此獨立地表示氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基、三級丁基、2-氟乙基、環丙基、環丁基、環丙基甲基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、3,3-二氟環丁基甲氧基、環丁基甲氧基、環丙基甲氧基、環丙基-甲氧基甲基、環丁氧基甲基、3-氟丁氧基甲基、3,3-二氟環丁基-甲氧基甲基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基甲基、2,2-二氟環丙基-甲氧基、環丁氧基、3,3-二氟環丁氧基、氟甲基環丙基甲氧基、二氟甲基環丙基甲氧基、三氟甲基環丙基甲氧基或氟；

n 表示0或1，

m 表示1，

與

選自包含下列群組之葷毒鹼受體拮抗劑：奧昔布寧、R-奧昔布寧和托特羅定，

及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【請求項4】 如請求項1之組合，其中該式(I)化合物係選自由下列所組成之群組：

N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、2-[4-(5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R*)-3-(甲氧基甲基)[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、4-氯-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺和N-[1-(3,5-二氟吡啶-2-基)環丙基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺，

與

選自包含下列群組之蕁毒鹼受體拮抗劑：奧昔布寧、R-奧昔布寧和托特羅定，及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【請求項5】 如請求項1之組合，其中該式(I)化合物為N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺，及蕁毒鹼受體拮抗劑係選自包含下列之群組：奧昔布寧、R-奧昔布寧和托特羅定，及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【請求項6】 如請求項1之組合，其中該式(I)化合物為N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺，及奧昔布寧，及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【請求項7】 如請求項1之組合，其中該式(I)化合物為N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-雙哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺，及R-奧昔布寧，及其鹽、溶劑合物和該鹽之溶劑合物。

【請求項8】 如請求項1至7中任一項所定義之組合，其係用於治療及/或預防

第7頁，共 8 頁(發明申請專利範圍)

呼吸疾患、睡眠相關之呼吸疾患、阻塞性睡眠呼吸中止、中樞性睡眠呼吸中止及打鼾之方法中。

【請求項9】 一種如請求項1至7中任一項所定義之組合的用途，其係用於生產用於治療及/或預防呼吸疾患、睡眠相關之呼吸疾患、阻塞性睡眠呼吸中止、中樞性睡眠呼吸中止及打鼾之藥劑。

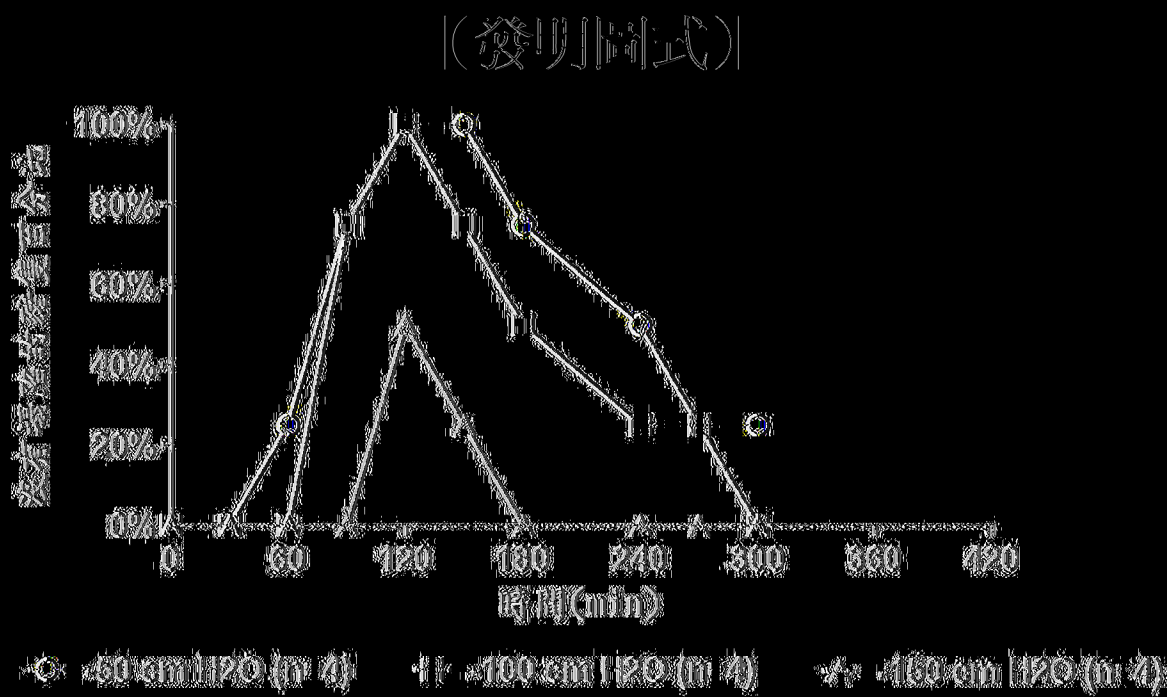
【請求項10】 一種藥劑，其包含如請求項1至7中任一項所定義之組合，並與一或多種惰性的、無毒性、醫藥上適合的賦形劑組合。

【請求項11】 一種藥劑，其包含如請求項1至7中任一項所定義之組合，並與一或多種其他選自由下列所組成之群組的活性成分組合：正腎上腺素再吸收抑制劑、5-HT₂受體拮抗劑、血清素再吸收抑制劑、礦皮質素受體拮抗劑、利尿劑和皮質類固醇。

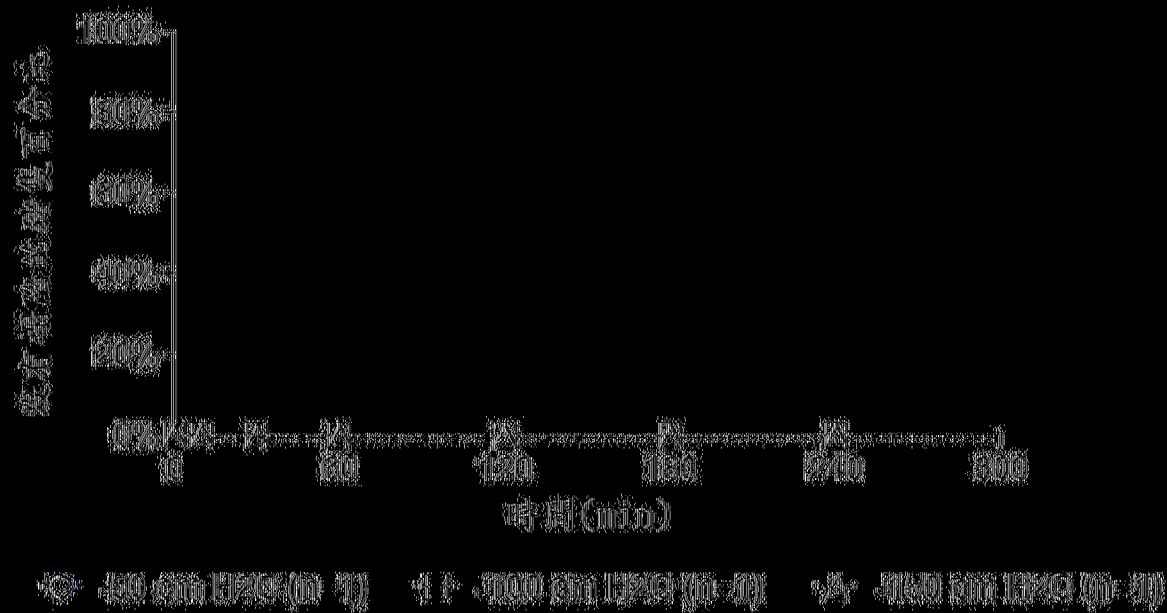
【請求項12】 如請求項10或11之藥劑，其係用於治療及/或預防呼吸疾患、睡眠相關之呼吸疾患、阻塞性睡眠呼吸中止、中樞性睡眠呼吸中止及打鼾。

【請求項13】 一種治療及/或預防人類及動物的呼吸疾患、睡眠相關之呼吸疾患、阻塞性睡眠呼吸中止、中樞性睡眠呼吸中止及打鼾之方法，其係藉由投予有效量的至少一種如請求項1至7中任一項所定義之組合或如請求項10至12中任一項所定義之藥劑。

【請求項14】 如請求項8之用途，其中該睡眠相關之呼吸疾患為阻塞性和中樞性睡眠呼吸中止及打鼾。



(圖1)



(圖2)

