

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 96106554

A61K 31/303 (2006.01)

※ 申請日期： 96.2.26

※IPC 分類： **C07D;A61K**

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C07D 413/63 (2006.01)

毒蕈鹼受體調節劑

C07D 417/02 (2006.01)

MODULATORS OF MUSCARINIC RECEPTORS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商維泰克斯製藥公司

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

代表人：(中文/英文)

史蒂芬 奈斯比

NESBITT, STEPHEN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國麻薩諸塞州劍橋市威佛里街130號

130 WAVERLY STREET, CAMBRIDGE, MASSACHUSETTS 02139,
U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：（共 2 人）

姓 名：（中文/英文）

1. 羅伯 J 達維斯

DAVIES, ROBERT J.

2. 徐金旺

XU, JINWANG

國 籍：（中文/英文）

1. 英國

U.K.

2. 中華人民共和國

P.R.C.

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年02月22日；60/775,813

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

本發明主張2006年2月22日申請之美國臨時專利申請號60/775,813之優先權，其因此併入本文供參考。

【發明所屬之技術領域】

本發明有關毒蕈鹼受體之調節劑。本發明亦提供包括此等調節劑之組合物以及以其治療毒蕈鹼受體介導之疾病之方法。

【先前技術】

神經傳導體乙醯膽鹼結合至兩種形態之膽鹼能受體：菸鹼酸受體之載離子族群及毒蕈型受體之代謝型族群。毒蕈鹼受體屬於胞漿膜結合之G蛋白偶合受體(GPCRs)之大的超族群。迄今，已自多種物種選殖出五種毒蕈鹼受體亞型(M₁-M₅)並已定序，且跨物種及受體亞型中顯示顯著高程度之同源性。該等M₁-M₅毒蕈鹼受體主要在副交感神經系統中表現，該副交感神經系統對中樞及末梢組織發揮激發及抑制控制作用並參與數種生理功能包含心跳速率、覺醒、認知、感覺過程及運動控制。

毒蕈激動劑如毒蕈鹼及吡咯卡平(pilocarpine)以及拮抗劑如阿托平(atropine)已被知悉一世紀，但在發現受體亞行選擇性化合物方面則極少有進展，因此使其難以對個別受體確認特定功能。參見例如DeLapp, N. et al., "Therapeutic Opportunities for Muscarinic Receptors in the Central Nervous System," J. Med. Chem., 43(23), pp. 4333-4353 (2000); Hulme, E. C. et al., "Muscarinic Receptor

Subtypes," *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 30, pp. 633-673 (1990); Caulfield, M. P. et al., "Muscarinic Receptors—Characterization, Coupling, and Function," *Pharmacol. Ther.*, 58, pp. 319-379 (1993); Caulfield, M. P. et al., *International Union of Pharmacology. XVII. Classification of Muscarinic Acetylcholine Receptors*," *Pharmacol. Rev.*, 50, pp. 279-290 (1998), 該等揭示併入本文供參考。

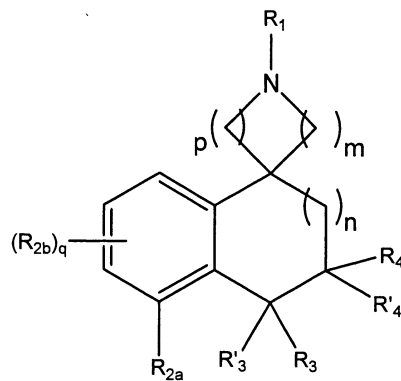
受體的毒蕈族群為用於各種疾病之大多數醫藥劑之標的，包含對COPD、氣喘、尿失禁、青光眼、阿茲海默氏(Alzheimer's)(AChE抑制劑)之引導藥物。儘管此族群的高治療價值，但膽鹼能藥物因缺乏該等藥劑之選擇性而受到限制，而使副交感自律神經系統明顯活化並升高不利作用之發生率。毒蕈鹼受體之分子選殖及使用基因敲除小鼠鑑定特異等形之生理角色近來已描繪出對選擇性毒蕈鹼受體的新機會且有助於界定出增進效率及減低副作用之選擇性輪廓。

需要有毒蕈鹼受體 M_1 - M_5 之調節劑。亦需要有用以治療受毒蕈鹼受體介導之疾病之方法。

亦需要有如對亞型 M_1 - M_5 具有選擇性之毒蕈鹼受體之調節劑。

【發明內容】

本發明提供一種調節毒蕈鹼受體(如 M_1 、 M_2 、 M_3 、 M_4 、 M_5 或其組合)活性之方法，係使用式I化合物：



I

或其醫藥可接受性鹽，其中 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_3 、 R'_3 、 R_4 、 R'_4 、 n 、 m 、 p 及 q 如下列所述。

本發明另一目的係提供一種對哺乳類治療受毒蕈鹼受體介導之疾病或減輕其嚴重性之方法，包括對該哺乳動物投予下述化合物之步驟。數種具體例中，該毒蕈鹼受體為 M_4 。其他，該毒蕈鹼受體為 M_1 。

本發明另一目的係提供一種對病患治療疾病或減輕其嚴重性之方法，其中該疾病係選自CNS衍生之病理，包含認知障礙症、注意力缺乏過動障礙症(ADHD)、肥胖症、阿茲海默氏(Alzheimer's)疾病、各種痴呆如脈管型痴呆、與CNS障礙症有關之精神病包含精神分裂症、狂躁、躁鬱症、疼痛病況包含急性及慢性症候群、亨丁頓氏(Huntington's)舞蹈症、弗來德瑞奇氏(Friederich's)運動失調、抽動穢語症候群(Gilles de la Tourette's Syndrome)、唐氏(Downs)症候群、皮克氏(Pick)疾病、臨床抑鬱、帕金森氏(Parkinson's)疾病、末梢障礙症如青光眼之眼內壓降低及治療乾眼症及口乾症包含謝格連氏(Sjögren's)症候群、心跳徐緩(bradycardia)、胃酸分泌、氣喘、GI干擾

症、及傷口癒合，其中該方法包括使該病患與上述化合物接觸之步驟。

本發明另一目的係提供一種醫藥組合物，其包括上述化合物以及醫藥載劑。

【實施方式】

I. 定義

就本發明之目的而言，化學元素係依據元素週期表、CAS版本、化學及物理手冊、第7版(Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed)予以確認。此外，有機化學之一般理論述於 "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 及 "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001，其內容併入本文供參考。

名詞"毒蕈鹼受體"未在字尾標示受體亞型時，代表五種受體亞型M₁-M₅之一或多種。

本文所用之名詞"調節"意指藉由可適度量增加或降低例如活性。可藉增加毒蕈鹼受體活性而調節毒蕈鹼活性之化合物稱為激動劑。可藉降低毒蕈鹼受體活性而調節毒蕈鹼活性之化合物稱為拮抗劑。激動劑與毒蕈鹼受體相互作用而增加受體反應於內生性配位體結合而傳導細胞內訊號之能力。拮抗劑與毒蕈鹼相互作用並與內生性配位體或受質競爭受體上之結合部位以降低受體反應於內生性配位體結合而

傳導細胞內訊號之能力。

詞句"治療受毒蕈鹼受體介導之疾病或減輕其嚴重性"代表直接由毒蕈活性引起之疾病治療以及非直接由毒蕈活性而舒緩疾病病徵兩者。其病徵可受毒蕈活性影響之疾病實例包含(但不限於)CNS衍生之病理，包含認知障礙症、注意力缺乏過動障礙症(ADHD)、肥胖症、阿茲海默氏(Alzheimer's)疾病、各種痴呆如脈管型痴呆、精神病包含精神分裂症、狂躁、躁鬱症、疼痛病況包含急性及慢性症候群、亨丁頓氏(Huntington's)舞蹈症、弗來德瑞奇氏(Friederich's)運動失調、抽動穢語症候群(Gilles de la Tourette's Syndrome)、唐氏(Downs)症候群、皮克氏(Pick)疾病、臨床抑鬱、帕金森氏(Parkinson's)疾病、末梢障礙症如青光眼之眼內壓降低及治療乾眼症及口乾症包含謝格連氏(Sjögren's)症候群、心跳徐緩(bradycardia)、胃酸分泌、氣喘、GI干擾症及傷口癒合。

如本文所述，本發明化合物可視情況經一或多個取代基取代如上述一般說明者或以本發明之特定類別、次類別及物種所舉例者。

本文所用之名詞"脂族基"包含烷基、烯基、炔基，其各視情況如下述般經取代。

本文所用之"烷基"代表含1-8個(如1-6或1-4個)碳原子之飽和脂族烴基。烷基可為直鏈或分支鏈。烷基實例包含(但不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、正庚基或2-乙基己基。烷

基可經一或多個取代基取代(即視情況經取代)，如鹵基；環脂族基[如環烷基或環烯基]；雜環脂族基[如雜環烷基或雜環烯基]；芳基；雜芳基；烷氧基；芳醯基；雜芳醯基；醯基[如(脂族基)羰基、(環脂族基)羰基或(雜環脂族基)羰基]；硝基；氰基；醯胺基[如(環烷基烷基)羰基胺基、芳基羰基胺基、芳烷基羰基胺基、(雜環烷基)羰基胺基、(雜環烷基烷基)羰基胺基、雜芳基羰基胺基、雜芳烷基羰基胺基、烷基胺基羰基、環烷基胺基羰基、雜環烷基胺基羰基、芳基胺基羰基或雜芳基胺基羰基]；胺基[如脂族基胺基、環脂族基胺基或雜環脂族基胺基]；磺醯基[如脂族基-S(O)₂-]；亞磺醯基；硫烷基；次硫酸基；脲；硫脲；胺磺醯基；磺醯胺；氧代；羧基；胺甲醯基；環脂族氧基；雜環脂族氧基；芳氧基；雜芳氧基；芳烷氧基；雜芳基烷氧基；烷氧基羰基；烷基羰基氧基或羥基。未受限制下，經取代烷基之部分實例包含羧基烷基(如HOOC-烷基、烷氧基羰基烷基及烷基羰基氧基烷基)；氰基烷基；羥基烷基；烷氧基烷基；醯基烷基；芳烷基；(烷氧基芳基)烷基；(磺醯基胺基)烷基(如烷基-S(O)₂-胺基烷基)；胺基烷基；醯胺基烷基；(環脂族基)烷基或鹵烷基。

本文所用之名詞"烯基"代表含2-8(如2-6或2-4)個碳原子及至少一個雙鍵之脂族基碳基。如同烷基，烯基可為直鏈或分支。烯基實例包含(但不限於)烯丙基、異丙烯基、2-丁烯基及2-己烯基。烯基可視情況經一或多個取代基取代，如鹵基；環脂族基[如環烷基或環烯基]；雜環脂族基

[如雜環烷基或雜環烯基]；芳基；雜芳基；烷氧基；芳酯基；雜芳酯基；酯基[如(脂族基)羰基、(環脂族基)羰基或(雜環脂族基)羰基]；硝基；氰基；鹽胺基[如(環烷基烷基)羰基胺基、芳基羰基胺基、芳烷基羰基胺基、(雜環烷基)羰基胺基、(雜環烷基烷基)羰基胺基、雜芳基羰基胺基、雜芳烷基羰基胺基、烷基胺基羰基、環烷基胺基羰基、雜環烷基胺基羰基、芳基胺基羰基或雜芳基胺基羰基]；胺基[如脂族基胺基、環脂族基胺基或雜環脂族基胺基或脂族基磺鹽基胺基]；磺鹽基[如烷基-S(O)₂-、環脂族基-S(O)₂-或芳基-S(O)₂-]；亞磺鹽基；硫烷基；次硫酸基；脲；硫脲；胺磺鹽基；磺鹽胺；氧代；羧基；胺甲鹽基；環脂族氧基；雜環脂族氧基；芳氧基；雜芳氧基；芳烷氧基；雜芳烷氧基；烷氧基羰基；烷基羰基氧基或羥基。未受限制下，經取代烯基之有些實例包含氰基烯基、烷氧基烯基、酯基烯基、羥基烯基、芳烯基、(烷氧基芳基)烯基、(磺鹽基胺基)烯基(如(烷基-S(O)₂-胺基烯基))、胺基烯基、鹽胺基烯基、(環脂族基)烯基或鹵烯基。

本文所用之"炔基"代表含2-8(如2-6或2-4)個碳原子及至少一個參鍵之脂族基碳基。炔基可為直鏈或分支。炔基實例包含(但不限於)丙炔基及丁炔基。炔基可視情況經一或多個取代基取代，如芳酯基；雜芳酯基；烷氧基；環烷基氧基；雜環烷基氧基；芳氧基；雜芳氧基；芳烷氧基；硝基；羧基；氰基；鹵基；羥基；磺基；硫醇基；硫烷基[如脂族基-S-或環脂族基-S-]；亞磺鹽基[如脂族基-S(O)-

或環脂族基-S(O)-]；磺醯基[如脂族基-S(O)₂-、脂族基胺基-S(O)₂-或環脂族基-S(O)₂-]；醯胺基[如胺基羰基、烷基胺基羰基、烷基羰基胺基、環烷基胺基羰基、雜環烷基胺基羰基、環烷基羰基胺基、芳基胺基羰基、芳基羰基胺基、芳烷基羰基胺基、(雜環烷基)羰基胺基、(環烷基烷基)羰基胺基、雜芳烷基羰基胺基、雜芳基羰基胺基或雜芳基羰基胺基]；脲；硫脲；胺磺醯基；磺醯胺；烷氧基羰基；烷基羰基氧基；環脂族基；雜環脂族基；芳基；醯基[如(環脂族基)羰基或(雜環脂族基)羰基]；胺基[如脂族基胺基]；次硫酸基；氧代；胺甲醯基；(環脂族基)氧基；(雜環脂族基)氧基或(雜芳基)烷氧基。

本文之"醯胺基"包含"胺基羰基"及"羰基胺基"兩者。該等名詞當單獨使用或與另一基併用時，代表醯胺基例如當使用為末端基時為-N(R^X)-C(O)-R^Y或-C(O)-N(R^X)₂，且當使用於該基內部時為-C(O)-N(R^X)-或-N(R^X)-C(O)-，其中R^X及R^Y如後文定義。醯胺基實例包含烷基醯胺基(如烷基羰基胺基或烷基胺基羰基)、(雜環脂族基)醯胺基、(雜芳氧基)醯胺基、(雜芳基)醯胺基、(雜環烷基)烷基醯胺基、芳基醯胺基、芳烷基醯胺基、(環烷基)烷基醯胺基或環烷基醯胺基。

本文所用之"胺基"代表-R^XR^Y，其中R^X及R^Y獨立為氫、烷基、環脂族基、(環脂族基)脂族基、芳基、芳脂族基、雜環脂族基、(雜環脂族基)脂族基、雜芳基、羧基、硫烷基、亞磺醯基、磺醯基、(脂族基)羰基、(環脂族基)羰基。

基、((環脂族基)脂族基)羰基、芳基羰基、(芳脂族基)羰基、(雜環脂族基)羰基、((雜環脂族基)脂族基)羰基、(雜芳基)羰基、或(雜芳脂族基)羰基，其各如前述定義且視情況經取代。胺基實例包含烷基胺基、二烷基胺基或芳基胺基。當名詞"胺基"非為末端基時(如烷基羰基胺基)，則其以 $-NR^X-$ 表示。 R^X 具有如上定義。

本文單獨使用或作為較大基團如"芳烷基"、"芳烷氧基"或"芳氧基烷基"之一部分之"芳基"係指單環狀(例如苯基)、雙環狀(例如茛基、萘基、四氫萘基、四氫茛基)及三環狀(例如芴基、四氫芴基或四氫蔥基、蔥基)環系統，其中該單環狀環系統為芳族或雙環或三環狀環系統中之至少一環為芳族。雙環及三環狀基包含苯并稠合之2-3員碳環狀環。例如，苯并稠合基包含與二或多個 C_{4-8} 碳環狀基團稠合之苯基。芳基係視情況經一或多個包含脂族基[例如烷基、烯基或炔基]；環脂族基；(環脂族基)脂族基；雜環脂族基；(雜環脂族基)脂族基；芳基；雜芳基；烷氧基；(環脂族基)氧基；(雜環脂族基)氧基；芳氧基；雜芳氧基；(芳脂族基)氧基；(雜芳脂族基)氧基；芳鹽基；雜芳鹽基；胺基；氧代(在苯并稠合之雙環或三環狀芳基之非芳族碳環狀環上)；硝基；羧基；鹽胺基；鹽基[例如脂族基羰基、(環脂族基)羰基、((環脂族基)脂族基)羰基、(芳脂族基)羰基、(雜環脂族基)羰基、((雜環脂族基)脂族基)羰基、或(雜芳脂族基)羰基]；磺鹽基[例如，脂族基-S(O)₂-或胺基-S(O)₂-]；亞磺鹽基[例如，脂族基-S(O)-或環

脂族基-S(O)-]；硫烷基[例如脂族基-S-]；氰基；鹵基；羥基；氫硫基；次硫酸基(sulfoxy)；脲；硫脲；胺磺醯基；磺醯胺基；或胺甲磺基之取代基取代。或者，芳基可未經取代。

經取代芳基之非限制實例包含鹵芳基[例如單-、二(如對,間-二鹵芳基)及(三鹵)芳基]；(羧基)芳基[例如(烷氧基羰基)芳基、((芳烷基)羰基氧基)芳基，及(烷氧基羰基)芳基]；(磺胺基)芳基[例如，(胺基羰基)芳基、(((烷基胺基)烷基)胺基羰基)芳基、(烷基羰基)胺基芳基、(芳基胺基羰基)芳基及(((雜芳基)胺基)羰基)芳基]；胺基芳基[例如，((烷基磺醯基)胺基)芳基或((二烷基)胺基)芳基]；(氰基烷基)芳基；(烷氧基)芳基；(胺磺醯基)芳基[例如(胺基磺醯基)芳基]；(烷基磺醯基)芳基；(氰基)芳基、(羥基烷基)芳基；((烷氧基)烷基)芳基；(羥基)芳基；((羧基)烷基)芳基、(((二烷基)胺基)烷基)芳基；(硝基烷基)芳基；(((烷基磺醯基)胺基)烷基)芳基；((雜環脂族基)羰基)芳基；((烷基磺醯基)烷基)芳基；(氰基烷基)芳基；(羥基烷基)芳基；(烷基羰基)芳基；烷基芳基；(三鹵烷基)芳基；對-胺基-間-烷氧基羰基芳基；對-胺基-間-氰基芳基；對-鹵基-間-胺基芳基；或(間-(雜環脂族基)-鄰-(烷基)芳基。

本文所用之"芳脂族基"如"芳烷基"係指經芳基取代之脂族基(例如 C₁₋₄ 烷基)。“脂族基”、“烷基”及“芳基”如本文定義。芳脂族基如芳烷基之實例為苄基。

本文所用之"芳烷基"代表經芳基取代之烷基(例如 C₁₋₄ 烷

基)。“烷基”及“芳基”二者已於上述定義。芳烷基之實例為苄基。芳烷基係視情況經一或多個取代基取代，如脂族基[例如烷基、烯基或炔基，包含羧基烷基、羥基烷基或鹵烷基如三氟甲基]；環脂族基[例如環烷基或環烯基]；(環烷基)烷基；雜環烷基；(雜環烷基)烷基；芳基；雜芳基；烷氧基；環烷基氧基；雜環烷基氧基；芳基氧基；雜芳基氧基；芳烷基氧基；雜芳烷基氧基；芳鹽基；雜芳鹽基；硝基；羧基；烷氧基羰基；烷基羰基氧基；鹽胺基[例如胺基羰基、烷基羰基胺基、環烷基羰基胺基、(環烷基烷基)羰基胺基、芳基羰基胺基、芳烷基羰基胺基、(雜環烷基)羰基胺基、(雜環烷基烷基)羰基胺基、雜芳基羰基胺基、或雜芳烷基羰基胺基]；氰基；鹵基；羥基；鹽基；氫硫基；烷基硫烷基；次硫酸基；脲；硫脲；胺磺鹽基；磺鹽胺基；氧代；或胺甲鹽基。

本文所用之“雙環狀環系統”包含形成二個環之8-12(例如9、10或11)員結構，其中該二環具有至少一個共用原子(例如共用2個原子)。雙環狀環系統包含雙環脂族基(例如，雙環烷基或雙環烯基)、雙環雜脂族基、雙環芳基及雙環雜芳基。

本文所用之“環脂族基”基涵蓋“環烷基”及“環烯基”，其各可視情況如下述般經取代。

本文所用之“環烷基”係指3-10個(例如5-10個)碳原子之飽和碳環系單-或雙環(稠合或橋接)環。環烷基之實例包含環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、金剛烷基、

原冰片基、立方烷基(cubyl)、八氫-茛基、十氫-萘基、雙環[3.2.1]辛基、雙環[2.2.2]辛基、雙環[3.3.1]壬基、雙環[3.3.2]癸基、雙環[2.2.2]辛基、金剛烷基、氮雜環烷基或((胺基羰基)環烷基)環烷基。

本文所用"環烯基"係指3-10個(例如4-8個)碳原子之具有一或多個雙鍵之非芳族碳環系環。環烯基之實例包含環戊烯基、1,4-環己-二-烯基、環庚烯基、環辛烯基、六氫-茛基、八氫-萘基、環己烯基、環戊烯基、雙環[2.2.2]辛烯基或雙環[3.3.1]壬烯基。

環烷基或環烯基可視情況經一或多個取代基取代，如脂族基[例如烷基、烯基或炔基]；環脂族基；(環脂族基)脂族基；雜環脂族基；(雜環脂族基)脂族基；芳基；雜芳基；烷氧基；(環脂族基)氧基；(雜環脂族基)氧基；芳氧基；雜芳氧基；(芳脂族基)氧基；(雜脂族基)氧基；芳鹽基；雜芳鹽基；胺基；鹽胺基[例如(脂族基)羰基胺基、(環脂族基)羰基胺基、((環脂族基)脂族基)羰基胺基、(芳基)羰基胺基、(脂族基)羰基胺基、(雜環脂族基)羰基胺基、((雜環脂族基)脂族基)羰基胺基、(雜芳基)羰基胺基、或(雜芳脂族基)羰基胺基]；硝基；羧基[例如，HOOC-、烷氧基羰基或烷基羰基氧基]；鹽基[例如，(環脂族基)羰基、((環脂族基)脂族基)羰基、(脂族基)羰基、(雜環脂族基)羰基、((雜環脂族基)脂族基)羰基或(雜芳脂族基)羰基]；氰基；鹵基；羥基；氰硫基；磺鹽基[例如，烷基-S(O)₂-及芳基-S(O)₂-]；亞磺鹽基[例如，烷基-S(O)-]；硫

烷基[例如，烷基-S-]；次硫酸基；脲；硫脲；胺磺鹽基；磺鹽胺；氧代；或胺甲鹽基。

本文所用之名詞"雜環脂族基"涵蓋雜環烷基及雜環烯基，其各視情況如下述般經取代。

本文所用之"雜環烷基"係指3-10員單-或雙環(稠合或橋接)(例如5-至10-員單-或雙環)飽和環結構，其中環原子之一或多個為雜原子(例如，N、O、S或其組結)。雜環烷基之實例包含哌啶基、哌嗪基、四氫吡喃基、四氫呋喃基、1,4-二氧雜環己基、1,4-二硫雜環己基、1,3-二氧雜環戊基、噁唑啉基、異噁唑啉基、嗎啉基、硫代嗎啉基、八氫苯并呋喃基、八氫色烯基、八氫硫代色烯基、八氫吲哚基、八氫吡啶莖基(octahdropyrindinyl)、十氫喹啉基、八氫苯并[b]噻吩基、2-氧雜-雙環[2.2.2]辛基、1-氮雜-雙環[2.2.2]辛基、3-氮雜-雙環[3.2.1]辛基及2,6-二氧雜-三環[3.3.1.0^{3,7}]壬基。單環雜環烷基可與苯基基團稠合如四氫異喹啉，產生雜芳基。

本文所用之"雜環烯基"係指具有一或多個雙鍵且其中環原子之一或多個為雜原子(例如N、O或S)之單-或雙環(例如5-至10-員單-或雙環)非-芳族環結構。

單環及雙環雜脂族基係依據標準化學命名法編號。

雜環烷基或雜環烯基可視情況經一或多個取代基取代，如脂族基[例如烷基、烯基或炔基]；環脂族基；(環脂族基)脂族基；雜環脂族基；(雜環脂族基)脂族基；芳基；雜芳基；烷氧基；(環脂族基)氧基；(雜環脂族基)氧基；芳

氧基；雜芳氧基；(芳脂族基)氧基；(雜芳脂族基)氧基；芳鹽基；雜芳鹽基；胺基；鹽胺基[例如(脂族基)羰基胺基、(環脂族基)羰基胺基、((環脂族基)脂族基)羰基胺基、(芳基)羰基胺基、(脂族基)羰基胺基、(雜環脂族基)羰基胺基、((雜環脂族基)脂族基)羰基胺基、(雜芳基)羰基胺基、或(雜芳脂族基)羰基胺基]；硝基；羧基[例如，HOOC-、烷氧基羰基或烷基羰基氧基]；鹽基[例如，(環脂族基)羰基、((環脂族基)脂族基)羰基、(芳脂族基)羰基、(雜環脂族基)羰基、((雜環脂族基)脂族基)羰基或(雜芳脂族基)羰基]；硝基；氰基；鹵基；羥基；氰硫基；磺鹽基[例如，烷基磺鹽基或芳基磺鹽基]；亞磺鹽基[例如，烷基亞磺鹽基]；硫烷基[例如，烷基硫烷基]；次硫酸基；脲；硫脲；胺磺鹽基；磺鹽胺；氧代；或胺甲鹽基。

本文所用之"雜芳基"係指具有4至15個環原子且其中一或多個環原子為雜原子(例如，N、O、S或其組結)且其中單環狀環系統為芳族或雙環或三環狀環系統中之至少一環為芳族之單環、雙環或三環狀環系統。雜芳基包含具有2至3個環之苯并稠合之環系統。例如，苯并稠合基包含與一或二個4至8員雜環脂族基團(例如吡啶基、吡啶基、異吡啶基、3H-吡啶基、吡啶啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、喹啉基或異喹啉基)稠合之苯并。雜芳基之有些實例為吡啶基、吡啶基、1H-吡啶基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、四唑基、苯并呋喃基、異喹啉基、苯并噻唑基、氧雜蒽、硫氧雜蒽、吩噻

嗟、二氮吡啶、苯并[1,3]二氧雜環戊烯、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、噌啉基、喹啉基、喹啶基、酞嗪基、喹啶基、喹噁基、異喹啉基、4H-喹啉嗟基、苯并-1,2,5-噻二唑基或1,8-萘啶基。

不受限制下，單環雜芳基包含呋喃基、噻吩基、2H-吡咯基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、1,3,4-噻二唑基、2H-吡喃基、4-H-吡喃基、吡啶基、嗒嗟基、嘧啶基、吡唑基、吡嗪基或1,3,5-三嗪基。單環雜芳基係依據標準化學命名法編號。

不受限制下，雙環雜芳基包含吡啶嗟基、吡啶基、異吡啶基、3H-吡啶基、吡啶啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、4H-喹啉嗟基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啶基、喹噁基、1,8-萘啶基或喋啶基。雙環雜芳基係依據標準化學命名法編號。

雜芳基係視情況經一或多個取代基取代，如脂族基[例如，烷基、烯基或炔基]；環脂族基；(環脂族基)脂族基；雜環脂族基；(雜環脂族基)脂族基；芳基；雜芳基；烷氧基；(環脂族基)氧基；(雜環脂族基)氧基；芳氧基；雜芳氧基；(芳脂族基)氧基；(雜芳脂族基)氧基；芳醯基；雜芳醯基；胺基；氧代(在苯并稠合之雙環或三環雜芳基之非芳族碳環或雜環系環上)；羧基；醯胺基；醯基[例如脂族基羧基；(環脂族基)羧基；((環脂族基)脂族基)羧基；

(芳脂族基)羰基；(雜環脂族基)羰基；((雜環脂族基)脂族基)羰基；或(雜芳脂族基)羰基]；磺醯基[例如，脂族基-S(O)₂-或胺基-S(O)₂-]；亞磺醯基[例如，脂族基-S(O)-]；硫烷基[例如脂族基-S-]；硝基；氰基；鹵基；羥基；氫硫基；次硫酸基；脲；硫脲；胺磺醯基；磺醯胺；或胺甲醯基。或者，雜芳基可為未經取代。

經取代雜芳基之非限制實例包含(鹵基)雜芳基[例如，單-及二-(鹵基)雜芳基]；(羧基)雜芳基[例如(烷氧基羰基)雜芳基]；氰基雜芳基；胺基雜芳基[例如，((烷基磺醯基)胺基)雜芳基及((二烷基)胺基)雜芳基]；(醯胺基)雜芳基[例如，胺基羰基雜芳基、((烷基羰基)胺基)雜芳基、(((烷基)胺基)烷基)胺基羰基)雜芳基、(((雜芳基)胺基)羰基)雜芳基、((雜環脂族基)羰基)雜芳基、及((烷基羰基)胺基)雜芳基]；(氰基烷基)雜芳基；(烷氧基)雜芳基；(胺磺醯基)雜芳基[例如，(胺基磺醯基)雜芳基]；(磺醯基)雜芳基[例如，(烷基磺醯基)雜芳基]；(羥基烷基)雜芳基；(烷氧基烷基)雜芳基；(羥基)雜芳基；((羧基)烷基)雜芳基；[(((二烷基)胺基)烷基)雜芳基；(雜環脂族基)雜芳基；(環脂族基)雜芳基；(硝基烷基)雜芳基；(((烷基磺醯基)胺基)烷基)雜芳基；((烷基磺醯基)烷基)雜芳基；(氰基烷基)雜芳基；(醯基)雜芳基[例如，(烷基羰基)雜芳基]；(烷基)雜芳基及(鹵烷基)雜芳基[例如，三鹵烷基雜芳基]。

本文所用之"雜芳脂族基"(如雜芳烷基)係指經雜芳基取代之脂族基(例如 C₁₋₄烷基)。
"脂族基"、"烷基"及"雜芳基"

已於上述定義。

本文所用之"雜芳烷基"係指經雜芳基取代之烷基(例如 C_{1-4} 烷基)。 "烷基" 及 "雜芳基" 二者已於上述定義。雜芳烷基係視情況經一或多個取代基取代，如烷基(例如羧基烷基、羥基烷基及鹵烷基如三氟甲基)；烯基；炔基；環烷基；(環烷基)烷基；雜環烷基；(雜環烷基)烷基；芳基；雜芳基；烷氧基；環烷基氧基；雜環烷基氧基；芳基氧基；雜芳基氧基；芳烷基氧基；雜芳烷基氧基；芳鹽基；雜芳鹽基；硝基；羧基；烷氧基羰基；烷基羰基氧基；胺基羰基；烷基羰基胺基；環烷基羰基胺基；(環烷基烷基)羰基胺基；芳基羰基胺基；芳烷基羰基胺基；(雜環烷基)羰基胺基；(雜環烷基烷基)羰基胺基；雜芳基羰基胺基；雜芳烷基羰基胺基；氰基；鹵基；羥基；鹽基；氫硫基；烷基硫烷基；次硫酸基；脲；硫脲；胺磺鹽基；磺鹽胺；氧代；或胺甲鹽基。

本文所用之"鹽基"係指甲鹽基或 $R^X-C(O)-$ (如烷基- $C(O)-$ ，亦稱為"烷基羰基")其中 R^X 及"烷基"已於上述定義。乙鹽基及特戊鹽基為鹽基之實例。

本文所用之"芳鹽基"或"雜芳鹽基"係指芳基- $C(O)-$ 或雜芳基- $C(O)-$ 。芳鹽基或雜芳鹽基之芳基及雜芳基部份係視情況如前定義般經取代。

本文所用之"烷氧基"係指烷基-O-基，其中"烷基"已於上述定義。

本文所用之"胺甲鹽基"係指具有結構 $-O-CO-NR^X R^Y$

或 $-\text{NR}^{\text{X}}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}^{\text{Z}}$ ，其中 R^{X} 及 R^{Y} 已於上述定義且 R^{Z} 可為脂族基、芳基、芳脂族基、雜環脂族基、雜芳基或雜芳脂族基。

本文所用之"羧基"當使用作端基時係指 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOR}^{\text{X}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{X}}$ ；或當作為內部基時係指 $-\text{OC}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 。

本文所用之"鹵脂族基"係指經 1-3 個鹵素取代之脂族基。例如，名詞鹵烷基包含 $-\text{CF}_3$ 基。

本文所用之"氫硫基"係指 $-\text{SH}$ 。

本文所用之"磺基"當使用為端基時係指 $-\text{SO}_3\text{H}$ 或 $-\text{SO}_3\text{R}^{\text{X}}$ ；或當使用為內部基時係指 $-\text{S}(\text{O})_3-$ 。

本文所用之"磺醯胺"基當使用為端基時係指 $-\text{NR}^{\text{X}}-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{\text{Y}}\text{R}^{\text{Z}}$ ，且當使用為內部基時係指 $-\text{NR}^{\text{X}}-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{\text{Y}}-$ ，其中 R^{X} 、 R^{Y} 及 R^{Z} 已於上述定義。

本文所用之"胺磺醯基"當使用為端基時係指 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$ 或 $-\text{NR}^{\text{X}}-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{\text{Z}}$ ；或使用為內部基時係指 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{\text{X}}-$ 或 $-\text{NR}^{\text{X}}-\text{S}(\text{O})_2-$ ，其中 R^{X} 、 R^{Y} 及 R^{Z} 均定義如上。

本文所用之"硫烷基"當使用為端基時係指 $-\text{S}-\text{R}^{\text{X}}$ ，且當使用為內部基時係指 $-\text{S}-$ ，其中 R^{X} 已於上述定義。硫烷基之實例包含脂族基 $-\text{S}-$ 、環脂族基 $-\text{S}-$ 、芳基 $-\text{S}-$ 等。

本文所用之"亞磺醯基"當使用為端基時係指 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{\text{X}}$ ，且當使用為內部基時係指 $-\text{S}(\text{O})-$ ，其中 R^{X} 已於上述定義。列舉之亞磺醯基包含脂族基 $-\text{S}(\text{O})-$ 、芳基 $-\text{S}(\text{O})-$ 、(環脂族基(脂族基)) $-\text{S}(\text{O})-$ 、環烷基 $-\text{S}(\text{O})-$ 、雜環脂族基 $-\text{S}(\text{O})-$ 、雜

芳基-S(O)-等。

本文所用之"磺醯基"當使用為端基時係指-S(O)₂-R^X，且當使用為內部基時係指-S(O)₂-，其中R^X已於上述定義。列舉之磺醯基包含脂族基-S(O)₂-、芳基-S(O)₂-、(環脂族基(脂族基))-S(O)₂-、環脂族基-SO₂-、雜環脂族基-S(O)₂-、雜芳基-S(O)₂-、(環脂族基(醯胺基(脂族基)))-S(O)₂-等。

本文所用之"次硫酸基"當使用為端基時係指-O-SO-R^X或-SO-O-R^X，且當使用為內部基時係指-O-S(O)-或-S(O)-O-，其中R^X已於上述定義。

本文所用之"鹵素"或"鹵基"係指氟、氯、溴或碘。

本文所用之"烷氧基羰基"，其涵蓋於名詞羰基中，當單獨使用或與其他基併用時係指如烷基-O-C(O)-之基。

本文所用之"烷氧基烷基"係指烷基如烷基-O-烷基-，其中烷基已於上述定義。

本文所用之"羰基"係指-C(O)-。

本文所用之"氧代"係指=O。

本文所用之"胺基烷基"係指結構(R^X)₂N-烷基-。

本文所用之"氰基烷基"係指結構(NC)-烷基-。

本文所用之"脲"基係指結構-NR^X-CO-NR^YR^Z且"硫脲"基當使用為端基時係指結構-NR^X-CS-NR^YR^Z，且使用為內部基時係指-NR^X-CO-NR^Y-或-NR^X-CS-NR^Y-，其中R^X、R^Y及R^Z已於上述定義。

本文所用之"胍基"係指結構-N=C(N(R^XR^Y))N(R^XR^Y)，其中R^X及R^Y已於上述定義。

本文所用之名詞"脞基"係指結構 $-C=(NR^X)N(R^XR^Y)$ ，其中 R^X 及 R^Y 已於上述定義。

通常，名詞"連位(vicinal)"係指包含二或多個碳原子之基上之取代基之置換，其中取代基係附接至相鄰碳原子上。

通常，名詞"偕位(geminal)"係指包含二或多個碳原子之基上取代基之置換，其中取代基係附接至相同碳原子。

名詞"端基"及"內部基"係指基團在取代基中之位置。當基團存在於取代基之終端且不再與其餘化學結構鍵結時之基為端基。羧基烷基亦即 $R^XO(O)C-$ 烷基為使用為端之羧基實例。當基團存在於取代基之中間且取代基之終端與其餘化學結構鍵結時之基團為內部基。烷基羧基(例如烷基- $C(O)O-$ 或烷基- $OC(O)-$)及烷基羧基芳基(例如，烷基- $C(O)O-$ 芳基或烷基- $O-(CO)-$ 芳基)為使用為內部基之羧基實例。

本文所用之名詞"脞基"係指結構 $-C=(NR^X)N(R^XR^Y)$ ，其中 R^X 及 R^Y 已於上述定義。

本文所用之"橋接雙環狀環系統"係指雙環雜環脂族環系統或雙環環脂族環系統，其中諸環係經橋接。橋接雙環狀環系統之實例包含(但不限於)金剛烷基、原冰片基、雙環[3.2.1]辛基、雙環[2.2.2]辛基、雙環[3.3.1]壬基、雙環[3.2.3]壬基、2-氧雜-雙環[2.2.2]辛基、1-氮雜-雙環[2.2.2]辛基、3-氮雜-雙環[3.2.1]辛基及2,6-二氧雜-三環[3.3.1.03,7]壬基。橋接之雙環狀環系統可視情況經一或多

個取代基取代，如烷基(包含羧基烷基、羥基烷基及鹵烷基如三氟甲基)、烯基、炔基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基、(雜環烷基)烷基、芳基、雜芳基、烷氧基、環烷基氧基、雜環烷基氧基、芳基氧基、雜芳基氧基、芳烷基氧基、雜芳烷基氧基、芳酯基、雜芳酯基、硝基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、胺基羰基、烷基羰基胺基、環烷基羰基胺基、(環烷基烷基)羰基胺基、芳基羰基胺基、芳烷基羰基胺基、(雜環烷基)羰基胺基、(雜環烷基烷基)羰基胺基、雜芳基羰基胺基、雜芳烷基羰基胺基、氰基、鹵基、羥基、酯基、氫硫基、烷基硫烷基、次硫酸基、脲、硫脲、胺磺酯基、磺酯胺基、氧代或胺甲酯基。

本文所用之"環狀基"或"環狀基團"包含單-、雙-或三-環狀環系統，包含環脂族基；雜環脂族基、芳基或雜芳基，其各如前述定義。

本文所用之"脂族鏈"係指分支或直鏈脂族基(例如，烷基、烯基或炔基)。直鏈脂族鏈之結構為 $-[\text{CH}_2]_v-$ ，其中 v 為1-6。分支脂族鏈為經一或多個脂族基取代之直鏈脂族鏈。分支脂族鏈之結構為 $-[\text{CHQ}]_v-$ ，其中 Q 為氫或脂族基，然而， Q 在至少一例中應為脂族基。名詞脂族鏈包含烷基鏈、烯基鏈及炔基鏈，其中烷基、烯基及炔基如上述定義。

詞彙"視情況經取代"係與詞彙"經取代或未經取代"交互使用。如本文所述，本發明化合物可視情況經一或多個取代基取代，如上述一般說明，或以本發明之特定類型、次

類型及物種舉例。如本文所述，式I中所含之變數 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_3 、 R'_3 、 R_4 、 R'_4 及其他變數涵蓋特定之基團如烷基及芳基。除非另有說明，否則其中所含變數 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_3 、 R'_3 、 R_4 、 R'_4 及其他變數均可視情況經一或多個本文所述之取代基取代。特定基團之各取代基進而視情況經一至三個鹵基、氰基、氧代烷基、羥基、胺基、硝基、芳基、鹵烷基及烷基取代。例如，烷基可經烷基硫烷基取代且烷基硫烷基可視情況以一至三個鹵基、氰基、氧代烷基、羥基、胺基、硝基、芳基、鹵烷基及芳基取代。至於其他實例，(環烷基)羰基胺基之環烷基部份可視情況經一至三個鹵基、氰基、烷氧基、羥基、硝基、鹵烷基及烷基取代。當二個烷氧基與相同原子或相鄰原子鍵結，則該二個烷氧基可與其所鍵結之原子一起形成環。

通常，名詞"經取代"不管之前是否有名詞"視情況"，係指以特定取代基之殘基置換既定結構中之氫基。特定之取代基敘述於上述定義中及下列化合物及其實例之敘述中。除非另有說明，視情況經取代之基在基團之各可取代位置可具有取代基，且當任何既定之結構中超過一個位置可經超過一個選自特定基團之取代基取代時，則取代基在每一位置可相同或不同。環取代基如雜環烷基可與另一環如環烷基鍵結，以形成螺-雙環狀環系統，例如兩個環共用一個共用原子。如熟悉本技藝者所了解，本發明所期望取代基組合為導致形成穩定或化學上可行之化合物之組合。

本文所用詞彙"穩定或化學上可行"係指在經歷其製造、

偵測且較好在其回收、純化及本文揭示之一或多個目的下使用之條件下不會實質上改變之化合物。有些具體例中，穩定化合物或化學上可行之化合物為當在無水氣存在下或在其他化學反應條件下，在40℃或以下之溫度下維持至少一週而實質上不會改變之化合物。

本文所用之有效量定義為對治療之病患提供治療作用所需之量，且通常依病患之年齡、表面積、體重及病況決定。動物及人類劑量之相關關係(以每平方公尺身體表面之毫克為準)已由Freireich等人，Cancer Chemother. Rep., 50: 219 (1966)描述。身體表面積可由病患之身高及體重概略測定。例如見Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, New York, 537 (1970)。本文所用之"病患"係指哺乳動物包含人類。

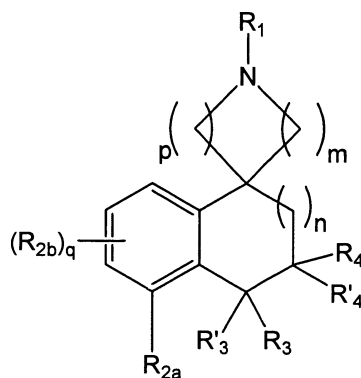
除非另有說明，否則本文所述之結構亦意指包含結構之所有異構(例如，對映體、非對映體及立體(或構形))形式，例如針對各不對稱中心之R及S結構，(Z)及(E)雙鍵異構物，及(Z)及(E)構形異構物。因此，本化合物之單一立體化學異構物以及對映體、非對映體及幾何(或構形)混合物均屬本發明之範圍。除非另有說明，本發明化合物之所有互變體形式均屬本發明範圍。此外，除非另有說明，否則本文所述之結構亦意指包含其差異僅為存在一或多個富含同位素原子之化合物。例如，具有本結構但以氘或氚代替氫，或以富含¹³C-或¹⁴C-之碳代替碳之化合物均屬本發明範圍。該等化合物可用作例如生物檢定中之分析工具或

探測物。

II. 化合物

A. 通式化合物

本發明提供一種調節毒蕈鹼受體活性之方法，包括使該受體與下式I化合物或其醫藥可接受性鹽接觸之步驟：



I

R_1 為視情況經 1-3 個 R^A 取代之分支或直鏈 C_{1-12} 脂族基，其中 R_1 之至多 3 個碳單元係視情況且獨立經 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^F-$ 、 $-CONR^FNR^F-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^FCO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^FCONR^F-$ 、 $-OCONR^F-$ 、 $-NR^FNR^F-$ 、 $-NR^FCO-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^F-$ 、 $-S(O)_2NR^F-$ 、 $-NR^FSO_2-$ 或 $-NR^FS(O)_2NR^F$ 置換。各 R^A 獨立為鹵基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 或 $-OCF_3$ 。各 R^F 獨立為氫，或視情況經 1-3 個 R^A 取代之分支或直鏈 C_{1-8} 脂族基。

R_{2a} 為 $-Z^BR_5$ ，其中各 Z^B 獨立為鍵結或視情況經取代之分支或直鏈 C_{1-4} 脂族鏈，其中 Z^B 之至多二個碳單元係視情況且獨立經 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^B-$ 、 $-CONR^BNR^B-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^BCO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^BCONR^B-$ 、 $-OCONR^B-$

、 $-\text{NR}^{\text{B}}\text{NR}^{\text{B}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{B}}\text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^{\text{B}}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{B}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{B}}\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{NR}^{\text{B}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{B}}-$ 置換。各 R_5 獨立為 R^{B} 、鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ 。各 R^{B} 獨立為氫，視情況經取代之 C_{1-8} 脂族基、視情況經取代之環脂族基、視情況經取代之雜環脂族基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基。

或者， R_{2a} 及 R_3 與其所附接之原子一起形成視情況具有1-2個獨立選自N、O及S之雜原子之5-7員部份不飽和視情況經取代之環狀基。

各 R_{2b} 獨立為 $-\text{Z}^{\text{E}}\text{R}_8$ ，其中各 Z^{E} 獨立為鍵結或視情況經取代之分支或直鏈 C_{1-4} 脂族鏈，其中 Z^{E} 之至多二個碳單元係視情況且獨立經 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{CONR}^{\text{G}}-$ 、 $-\text{CONR}^{\text{G}}\text{NR}^{\text{G}}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}}\text{CO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}}\text{CONR}^{\text{G}}-$ 、 $-\text{OCONR}^{\text{G}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}}\text{NR}^{\text{G}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}}\text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{G}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}}\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{NR}^{\text{G}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{G}}-$ 置換。各 R_8 獨立為 R^{G} 、鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ 。各 R^{G} 獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-8} 脂族基、視情況經取代之環脂族基、視情況經取代之雜環脂族基、視情況經取代之芳基、或視情況經取代之雜芳基。

或者， R_{2a} 及一個 R_{2b} 與其所附接之原子一起形成視情況具有1-2個獨立選自N、O及S之雜原子之5-7員部份不飽和視情況經取代之環狀基，其中 R_{2b} 係附接至式I之稠合苯基上附接 R_{2a} 之碳原子相鄰之碳原子上；或兩個 R_{2b} 與其所附接之原子一起形成視情況含有1-2個獨立選自N、O及S之

雜原子之5-7員部份不飽和視情況經取代之環狀基，其中各 R_{2b} 係附接至式I之稠合苯基上相鄰之碳原子上。

R_3 及 R'_3 一起形成氧代基，或各獨立為 $-Z^C R_6$ ，其中各 Z^C 獨立為鍵結或視情況經取代之分支或直鏈 C_{1-4} 脂族鏈，其中 Z^C 之至多二個碳單元係視情況且獨立經 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{CONR}^C-$ 、 $-\text{CONR}^C \text{NR}^C-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{NR}^C \text{CO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^C \text{CONR}^C-$ 、 $-\text{OCONR}^C-$ 、 $-\text{NR}^C \text{NR}^C-$ 、 $-\text{NR}^C \text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^C-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^C-$ 、 $-\text{NR}^C \text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{NR}^C \text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^C-$ 置換。各 R_6 獨立為 R^C 、鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ 。各 R^C 獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-8} 脂族基、視情況經取代之環脂族基、視情況經取代之雜環脂族基、視情況經取代之芳基、或視情況經取代之雜芳基。

或者， R_3 及 R_4 與其所附接之原子一起形成5-6員視情況經取代之環脂族基或5-6員視情況經取代之雜環脂族基。

R_4 及 R'_4 一起形成氧代基，或各獨立為 $-Z^D R_7$ ，其中各 Z^D 獨立為鍵結或視情況經取代之分支或直鏈 C_{1-4} 脂族鏈，其中 Z^D 之至多二個碳單元係視情況且獨立經 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{CONR}^D-$ 、 $-\text{CONR}^D \text{NR}^D-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{NR}^D \text{CO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^D \text{CONR}^D-$ 、 $-\text{OCONR}^D-$ 、 $-\text{NR}^D \text{NR}^D-$ 、 $-\text{NR}^D \text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^D-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^D-$ 、 $-\text{NR}^D \text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{NR}^D \text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^D-$ 置換。各 R_7 獨立為 R^D 、鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ 。各 R^D 獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-8} 脂族基、視情況經取代之環脂族基、視情況經取代之

雜環脂族基、視情況經取代之芳基、或視情況經取代之雜芳基。

m 為 0-3， p 為 0-3，且 $m+p$ 為 3、4、5 或 6。

n 為 0-2。

q 為 0-3。

B. 特定化合物

1. 取代基 R_1 ：

R_1 為視情況經 1-3 個 R^A 取代之分支或直鏈 C_{1-12} 脂族基，其中 R_1 之至多 3 個碳單元係視情況且獨立經 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{CONR}^F-$ 、 $-\text{CONR}^F\text{NR}^F-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{NR}^F\text{CO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^F\text{CONR}^F-$ 、 $-\text{OCONR}^F-$ 、 $-\text{NR}^F\text{NR}^F-$ 、 $-\text{NR}^F\text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^F-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^F-$ 、 $-\text{NR}^F\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{NR}^F\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^F-$ 置換。各 R^A 為鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ 。各 R^F 獨立為氫、視情況經 1-3 個 R^A 取代之分支或直鏈 C_{1-8} 脂族基。

許多具體例中， R_1 為視情況經取代之直鏈或分支 C_{1-12} 脂族基，其中 R_1 之至多 3 個碳原子視情況且獨立經 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 或其組合置換。

數個具體例中， R_1 為視情況經取代之直鏈 C_{1-10} 脂族基。例如， R_1 為直鏈 C_{1-10} 烷基、直鏈 C_{2-10} 烯基、或直鏈 C_{2-10} 炔基，各係視情況經 1-3 個鹵基、羥基、氰基或其組合取代。數個實例中， R_1 為直鏈 C_{1-10} 烷基、直鏈 C_{2-10} 烯基、或直鏈 C_{2-10} 炔基，其各為未經取代。另一實例中， R_1 為視情況經 1-3 個鹵基或氰基取代之直鏈 C_{1-10} 烷基。另一實例

中， R_1 為視情況經1-3個鹵基、羥基、氰基或其組合取代之具有1-2個C-C雙鍵之 C_{2-10} 烯基。另一實例中， R_1 為視情況經取代之 C_{2-10} 炔基。

數個實例中， R_1 為視情況經取代之分支 C_{3-12} 脂族基。例如， R_1 為分支 C_{3-12} 烷基、分支 C_{3-12} 烯基或分支 C_{3-12} 炔基，其各視情況經1-3個鹵基、羥基、氰基或其組合取代。數個實例中， R_1 為分支 C_{3-10} 烷基、分支 C_{3-10} 烯基、或分支 C_{3-10} 炔基，其各為未經取代。另一實例中， R_1 為視情況經1-3個鹵基或氰基取代之烷基。另一實例中， R_1 為具有1-2個C-C雙鍵且視情況經取代之烯基。另一實例中， R_1 為視情況經取代之分支 C_{2-12} 炔基。

數個具體例中， R_1 為直鏈 C_{1-10} 脂族基或分支 C_{3-12} 脂族基，其各視情況經1-3個鹵基、羥基、氰基或其組合取代。

數個具體例中， R_1 之至多2個碳單元係視情況且獨立經-C(O)-、S(O)₂-、-S-、-O-、-NR^F-或其組合置換。

數個具體例中， R_1 為直鏈 C_{1-10} 烷基、直鏈 C_{2-10} 烯基、直鏈 C_{2-10} 炔基、分支 C_{3-12} 烷基、分支 C_{3-12} 烯基或分支 C_{3-12} 炔基，其各視情況經1-3個R^A取代。

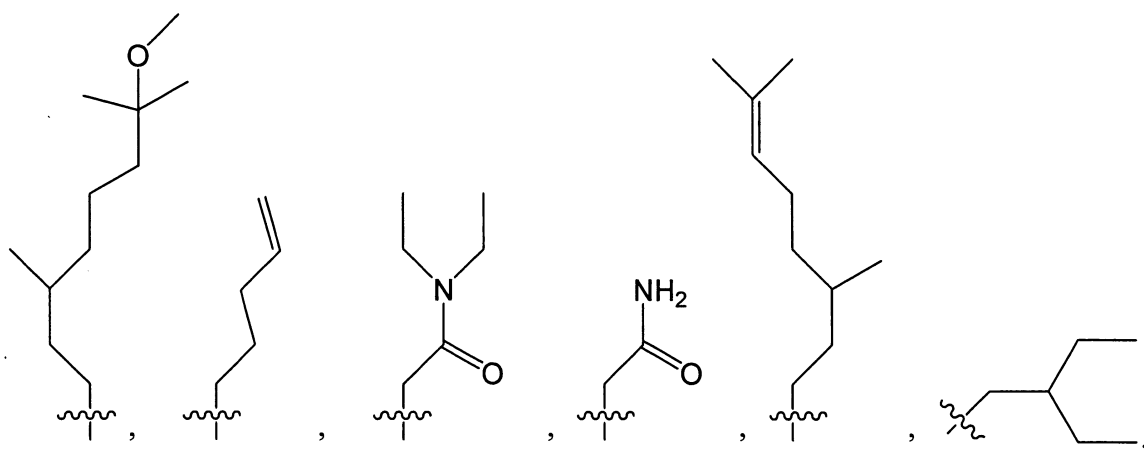
數個具體例中， R_1 為具有1-2個C-C雙鍵之直鏈 C_{2-10} 烯基，或具有1-2個C-C雙鍵之分支 C_{3-12} 烯基，其各視情況經取代。

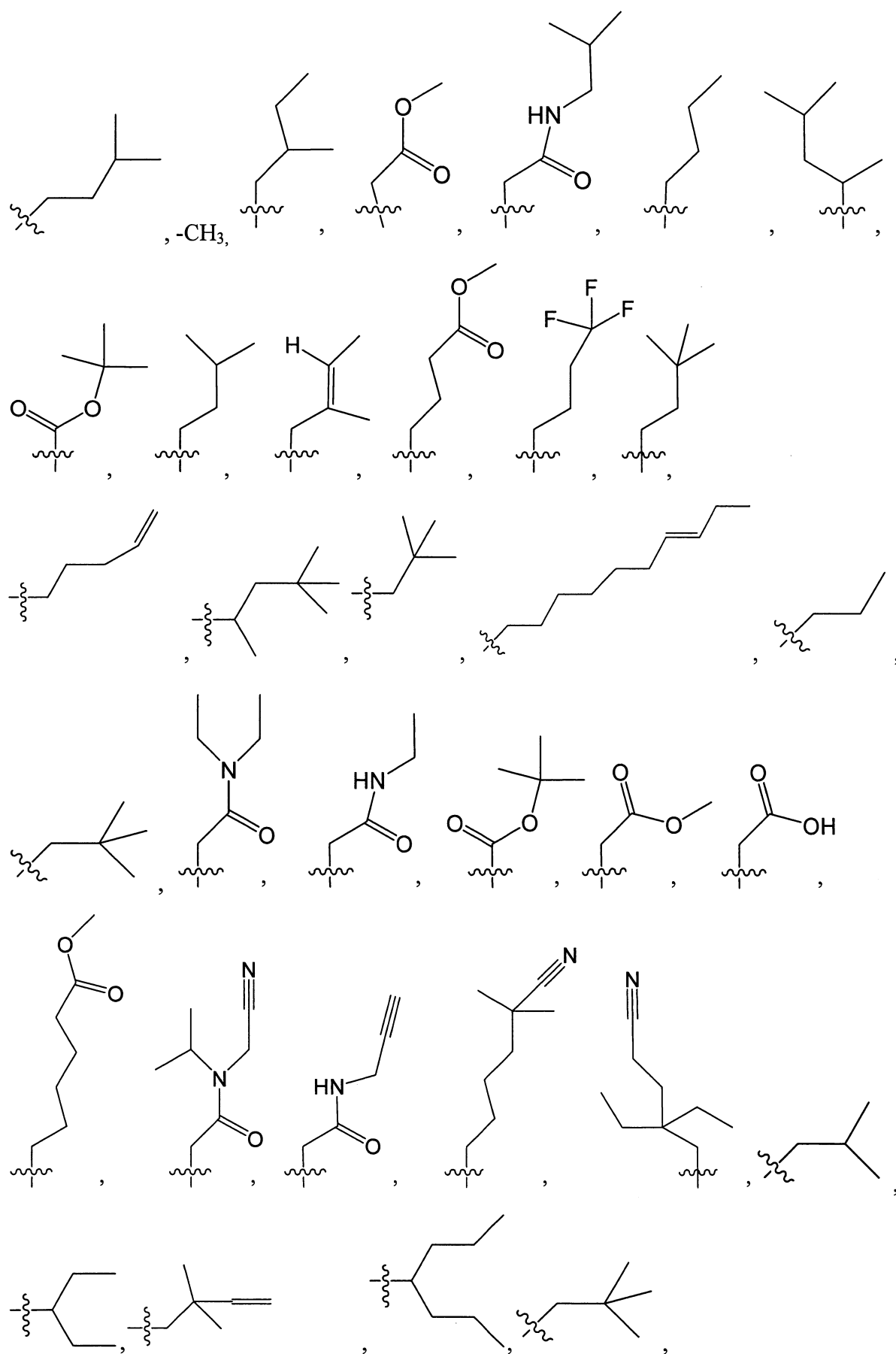
數個具體例中， R_1 為視情況經取代之直鏈或分支 C_{1-12} 脂族基，其中碳單元之1-2個已視情況經-S-或-S(O)₂-置換。

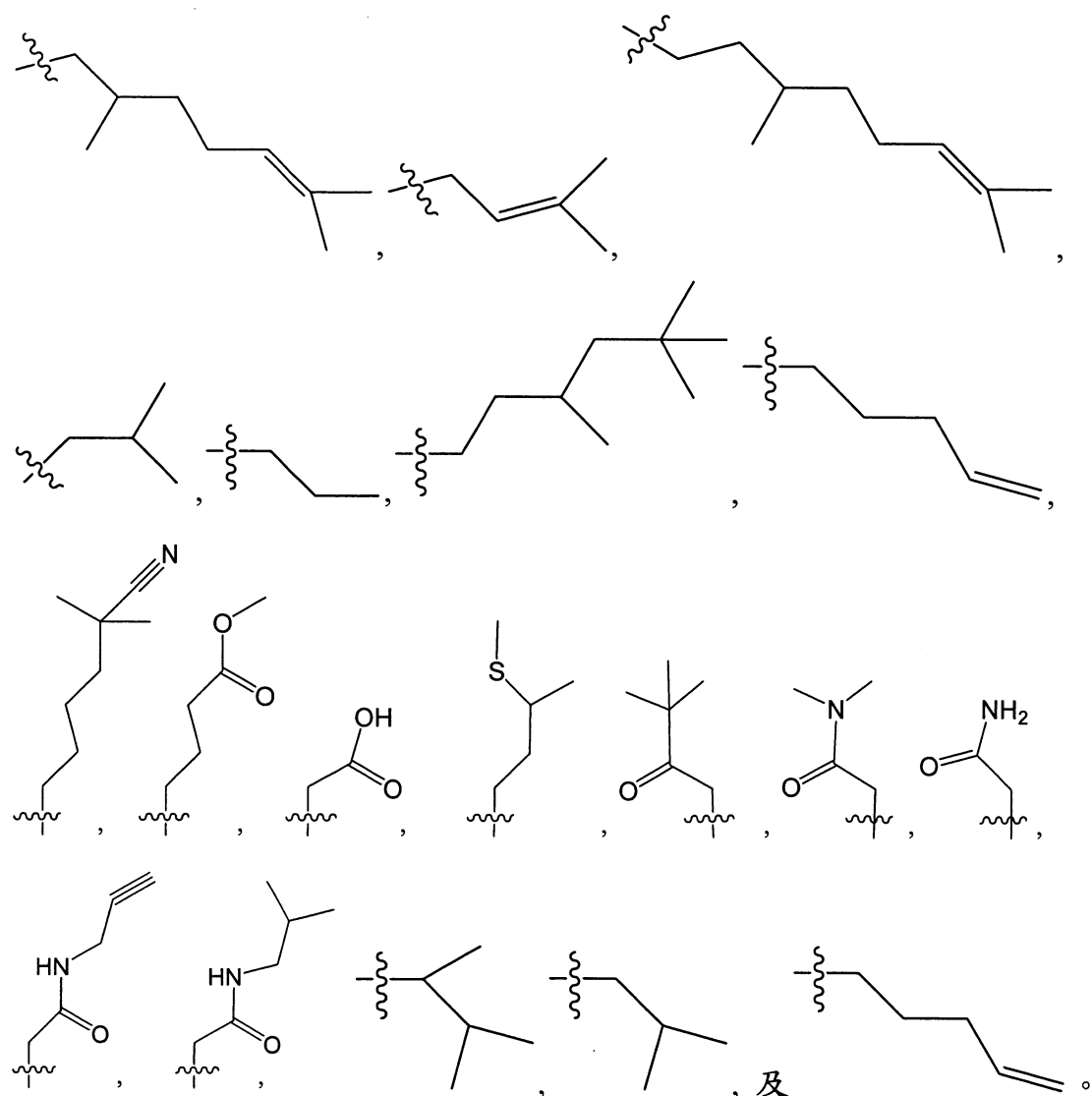
另一具體例中， R_1 為視情況經取代之直鏈或分支脂族基，其中碳單元之1-2個已視情況經-S-置換。數個具體例中， R_1 為脂族基-S(O)₂-脂族基或脂族基-S-脂族基，其各視情況經1-3個鹵基、羥基、氰基、硝基、烷氧基或其組合取代。例如， R_1 為(烷基磺醯基)烷基或(烷基硫烷基)烷基，其各視情況經取代。

數個具體例中， R_1 為視情況經取代之直鏈或分支C₁₋₁₂脂族基，其中碳單元之1-2個已視情況經-C(O)-、-O-或-CO₂-置換。數個具體例中， R_1 為視情況經取代之直鏈或分支C₁₋₁₂脂族基，其中一個碳單元已經經-C(O)-置換，且另一碳單元已經經-O-置換。數個具體例中， R_1 為醯基[例如(脂族基)羰基]、(脂族基(羰基))脂族基、(脂族氧基(羰基))脂族基、或羧基[例如(脂族氧基)羰基]，其各視情況經1-3個鹵基、羥基、氰基、硝基或其組合取代。

數個具體例中， R_1 係選自下列基團之一：







2. 取代基 R_{2a} 及 R_{2b} :

R_{2a} 為 $-Z^B R_5$ ，其中各 Z^B 獨立為鍵結或視情況經取代之分支或直鏈 C_{1-4} 脂族鏈，其中 Z^B 之至多二個碳單元係視情況且獨立經 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^B-$ 、 $-CONR^B NR^B-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^B CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^B CONR^B-$ 、 $-OCONR^B-$ 、 $-NR^B NR^B-$ 、 $-NR^B CO-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^B-$ 、 $-S(O)_2 NR^B-$ 、 $-NR^B S(O)_2-$ 或 $-NR^B S(O)_2 NR^B-$ 置換。各 R_5 獨立為 R^B ，鹵基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、或 $-OCF_3$ 。各 R^B 獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-8} 脂族基、視情況經取代之環脂族基、視

情況經取代之雜環脂族基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基。或者， R_{2a} 及 R_3 與其所附接之原子一起形成視情況含有1-2個獨立選自N、O及S之雜原子之5-7員部份不飽和之視情況經取代之環狀基。各 R_{2b} 獨立為 $-Z^E R_8$ ，其中各 Z^E 獨立為鍵結或視情況經取代之分支或直鏈 C_{1-4} 脂族鏈，其中 Z^E 之至多二個碳單元係視情況且獨立經 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{CONR}^G-$ 、 $-\text{CONR}^G \text{NR}^G-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{NR}^G \text{CO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^G \text{CONR}^G-$ 、 $-\text{OCONR}^G-$ 、 $-\text{NR}^G \text{NR}^G-$ 、 $-\text{NR}^G \text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^G-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^G-$ 、 $-\text{NR}^G \text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{NR}^G \text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^G-$ 置換。各 R_8 獨立為 R^G 、鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ 。各 R^G 獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-8} 脂族基、視情況經取代之環脂族基、視情況經取代之雜環脂族基、視情況經取代之芳基、或視情況經取代之雜芳基。

或者， R_{2a} 及一個 R_{2b} 與其所附接之原子一起形成視情況具有1-2個獨立選自N、O及S之雜原子之5-7員部份不飽和視情況經取代之環狀基，其中 R_{2b} 係附接於與式I之苯基上 R_{2a} 所附接之碳原子相鄰之碳原子上。

或者，兩個 R_{2b} 與其所附接之原子一起形成視情況具有1-2個獨立選自N、O及S之雜原子之5-7員部份不飽和視情況經取代之環狀基，其中各 R_{2b} 係附接至式I之稠合苯基上相鄰之碳原子上。

數個具體例中， R_{2a} 或 R_{2b} 為氫。例如，在有些具體例中， q 為0且 R_{2a} 為氫。

數個具體例中，若 q 為 1、2 或 3，則 R_{2b} 係在 6 位置、7 位置、8 位置或其組合處附接於式 I 之核心結構上。例如， R_{2b} 係附接至 6 或 7 位置或其組合處。

數個具體例中， R_{2a} 或 R_{2b} 為視情況經取代之胺基。例如， R_{2a} 或 R_{2b} 為(脂族基)胺基、(環脂族基)胺基或其組合，其各視情況經取代。

數個具體例中， R_{2a} 或 R_{2b} 為視情況經取代之醯胺基。例如， R_{2a} 或 R_{2b} 為(烷基(羰基))胺基、(環烷基(羰基))胺基、(烷基(胺基))羰基、(環烷基(胺基))羰基、或其組合，其各視情況經取代。

數個具體例中， R_{2a} 或 R_{2b} 為視情況經取代之(烷基(胺基))羰基、視情況經取代之(脂族基)羰基、或視情況經取代之(烷氧基)羰基。例如， R_{2a} 或 R_{2b} 為(甲基(胺基))羰基、(乙基(胺基))羰基、(丙基(胺基))羰基或其組合，其各視情況經取代。其他實例中， R_{2a} 或 R_{2b} 為(甲氧基)羰基、(乙氧基)羰基、(丙氧基)羰基、(丁氧基)羰基或其組合，其各視情況經取代。 R_{2a} 或 R_{2b} 之額外實例包含(甲基)羰基、(乙基)羰基、(丙基)羰基、(丁基)羰基或其組合，其各視情況經取代。

數個具體例中， q 為 2 且兩個 R_{2b} 與其所附接之碳原子一起形成視情況具有 1-2 個獨立選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-7 員部份不飽和視情況經取代之環狀基，其中各 R_{2b} 係以對於經另一 R_{2b} 取代之碳原子為相鄰之碳原子上附接至式 I 之苯基。例如，兩個 R_{2b} 及其所附接之原子與式 I 之苯基一起

形成視情況經取代之苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯基。

數個具體例中， q 為0且 R_{2a} 及 R_3 與其所附接之原子一起形成5-7員部份不飽和視情況經取代之雜環脂族基。例如， R_{2a} 及 R_3 與其所附接之原子一起形成視情況經取代之1H-吡咯-2(5H)-酮基。其他實例中， R_{2a} 及 R_3 與其所附接之原子一起形成視情況經1-2個氧代基取代之1H-吡咯-2(5H)-酮基。

數個具體例中， q 為1或2，且各 R_{2b} 獨立為鹵基或甲氧基。

數個具體例中， R_{2a} 或 R_{2b} 為鹵基、氫或甲氧基。其他具體例包含2個 R_{2b} 基(亦即 $q=2$)，其中各為甲氧基。

3. 取代基 R_3 及 R'_3 ：

R_3 及 R'_3 一起形成氧代基或各獨立為 $-Z^C R_6$ ，其中各 Z^C 獨立為鍵結或視情況經取代之分支或直鏈 C_{1-4} 脂族鏈，其中 Z^C 之至多二個碳單元係視情況且獨立經 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{CONR}^C-$ 、 $-\text{CONR}^C \text{NR}^C-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{NR}^C \text{CO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^C \text{CONR}^C-$ 、 $-\text{OCONR}^C-$ 、 $-\text{NR}^C \text{NR}^C-$ 、 $-\text{NR}^C \text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^C-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^C-$ 、 $-\text{NR}^C \text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{NR}^C \text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^C-$ 置換；各 R_6 獨立為 R^C 、鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ ；各 R^C 獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-8} 脂族基、視情況經取代之環脂族基、視情況經取代之雜環脂族基、視情況經取代之芳基、或視情況經取代之雜芳基；或 R_3 及 R_4 與其所附接之原子一起形成5-7員視情況經取代之環脂族基或5-7員視情況經取代之雜環脂族

基。

數個具體例中， R_3 及 R'_3 之一獨立為視情況經取代之分支或直鏈 C_{1-4} 脂族基，其中 R_3 或 R'_3 之至多二個碳單元係視情況且獨立經 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-S(O)_2-$ 或其組合置換，且其餘 R_3 或 R'_3 為氫。數個具體例中， R_3 及 R'_3 之一為直鏈視情況經取代之 C_{2-4} 脂族基，其中第一個碳單元係視情況且獨立經 $-NH-$ 置換，且第二個碳單元係視情況且獨立經 $-C(O)-$ 置換；且其餘 R_3 或 R'_3 為氫。另一具體例中， R_3 及 R'_3 之一為視情況經取代之(甲基羰基)胺基且其餘 R_3 或 R'_3 為氫。其他具體例中，各 R_3 及 R'_3 獨立為氫或甲基羰基胺基、 N,N -二甲基胺基羰基胺基、乙基羰基胺基、吡咯啉-2,5-二酮-1-基、哌啉-2-酮-1-基、甲基胺基羰基、 N,N -二甲基胺基羰基、胺基羰基、氰基或甲氧基羰基胺基，其各視情況經取代。

數個具體例中， R_3 及 R'_3 之一為視情況經取代之雜環脂族基，且其餘 R_3 或 R'_3 為氫。數個具體例中， R_3 及 R'_3 之一為具有1-2個獨立選自 N 、 O 及 S 之雜原子之視情況經取代之5-7員雜環脂族基，且其餘 R_3 或 R'_3 為氫。其他實例中， R_3 及 R'_3 之一為視情況經1-3個鹵基、羥基、氰基、芳基、雜芳基、環脂族基、雜環脂族基、脂族基、烷氧基、氧代、或其組合取代之5-7員雜環脂族基，且其餘 R_3 或 R'_3 為氫。數個實例中， R_3 及 R'_3 之一為視情況經1-2個氧代基取代之視情況經取代之5-7員雜環脂族基，且其餘 R_3 或 R'_3 為氫。例如， R_3 及 R'_3 之一為吡咯啉基、四氫呋喃基、1,3-二

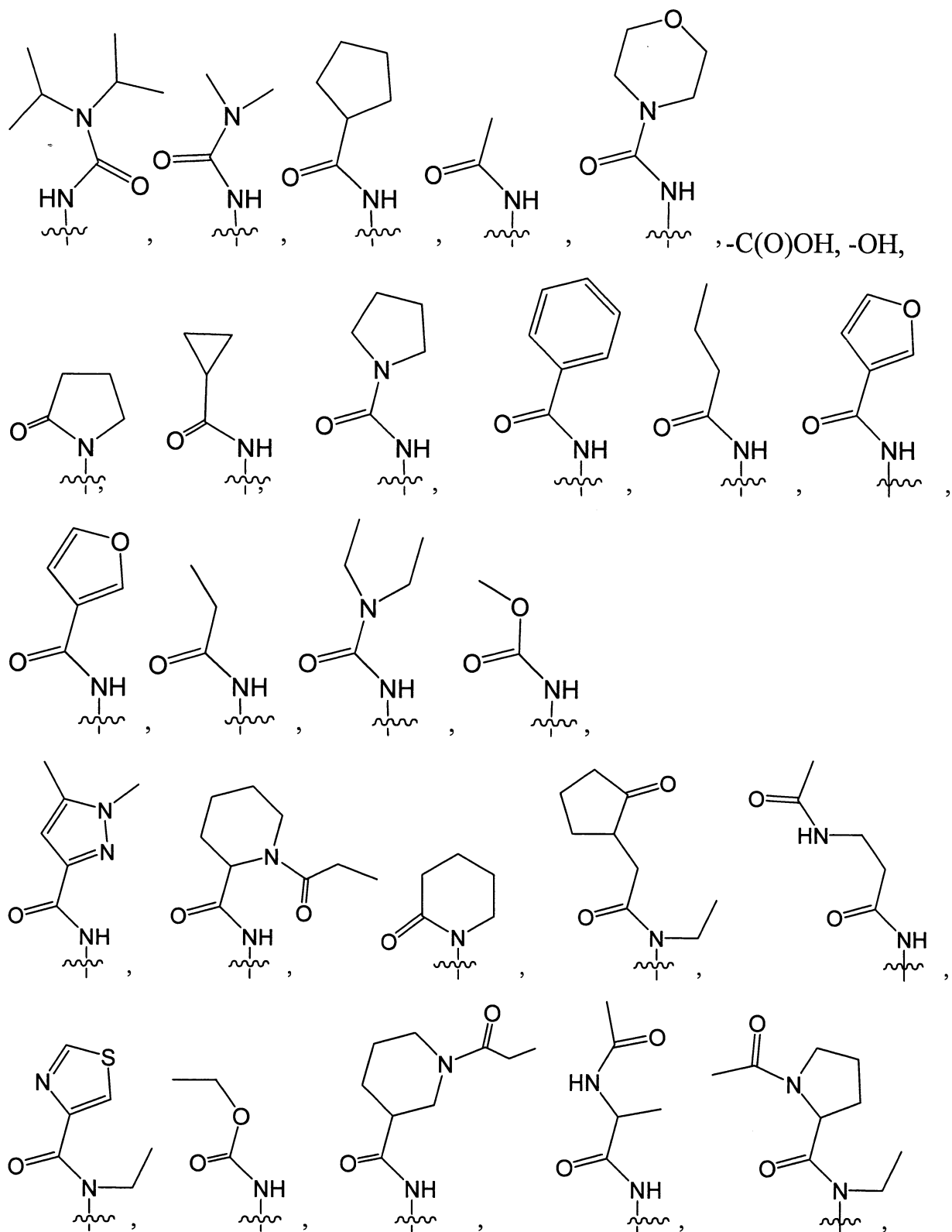
氧雜環戊基、吡唑啉基、四氫吡喃基、硫嗎啉基、嗎啉基、哌啉基、哌嗪基、1,4-二氧雜環己基或1,4-二硫雜環己基，其各視情況經1-3個鹵基、羥基、氰基、芳基、雜芳基、環脂族基、雜環脂族基、脂族基、烷氧基、氧代、或其組合取代，且其餘 R_3 或 R'_3 為氫。

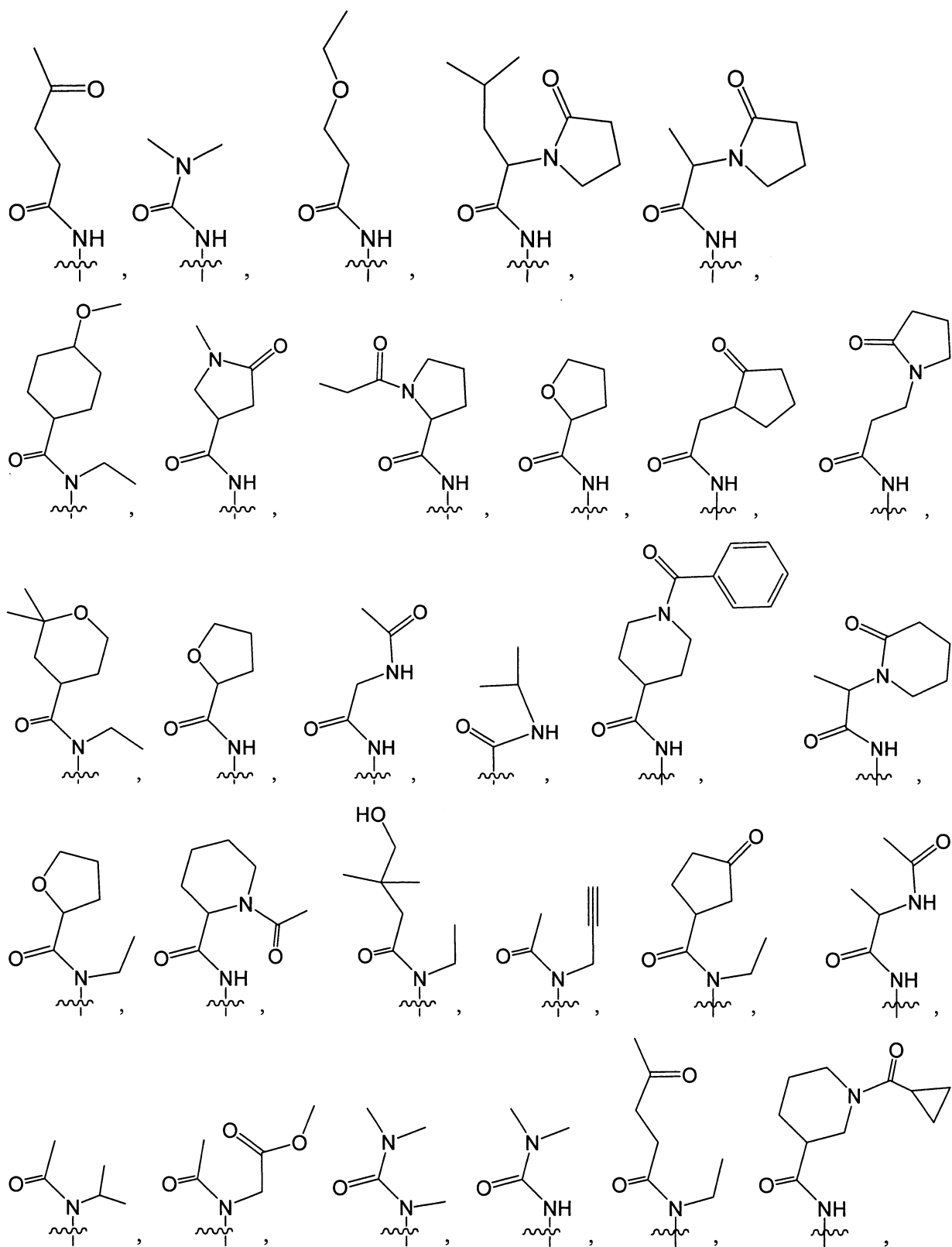
數個具體例中， R_3 及 R'_3 各獨立為氫或鹵基。

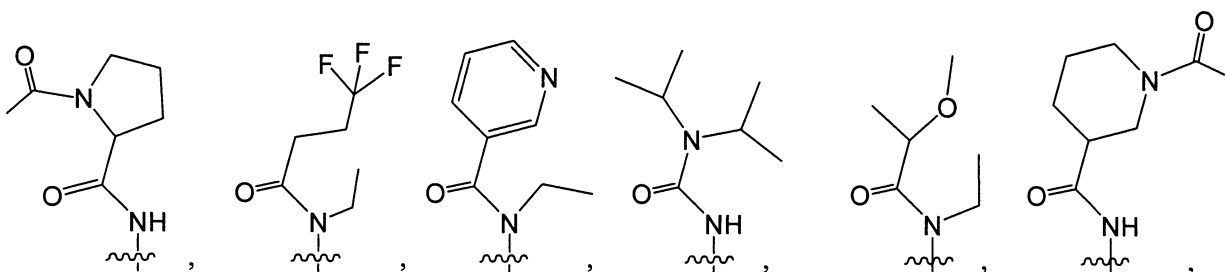
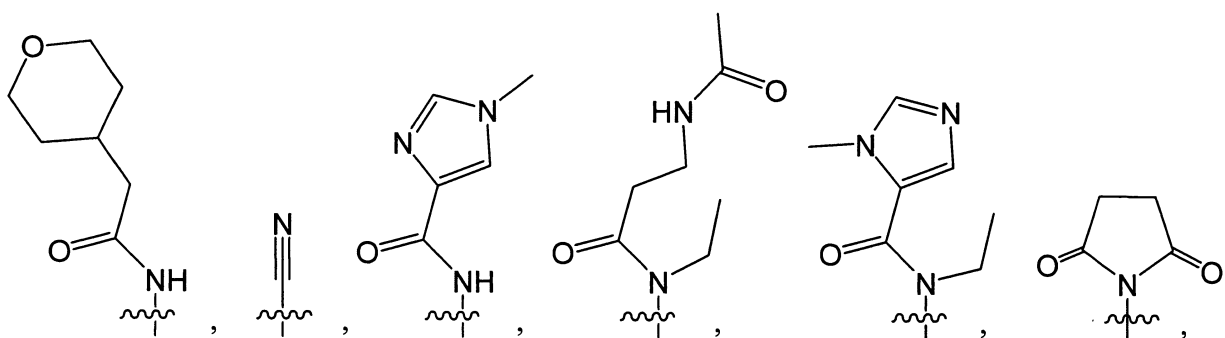
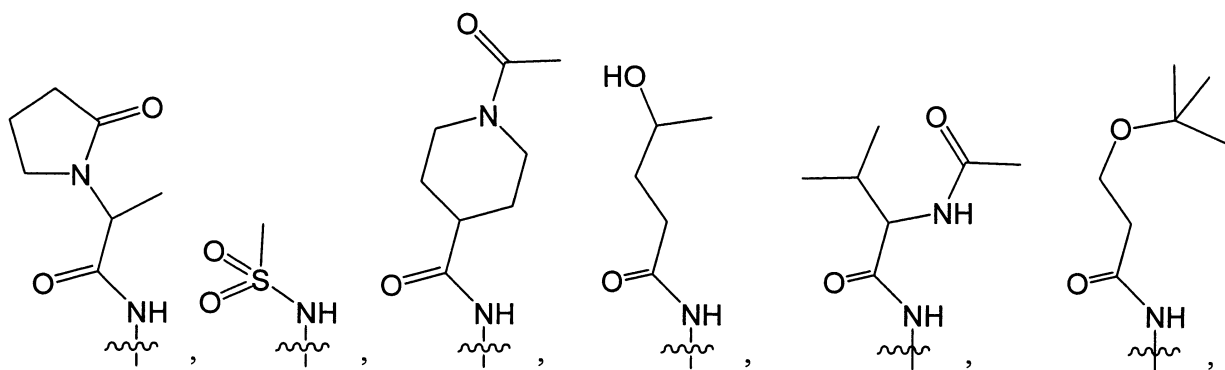
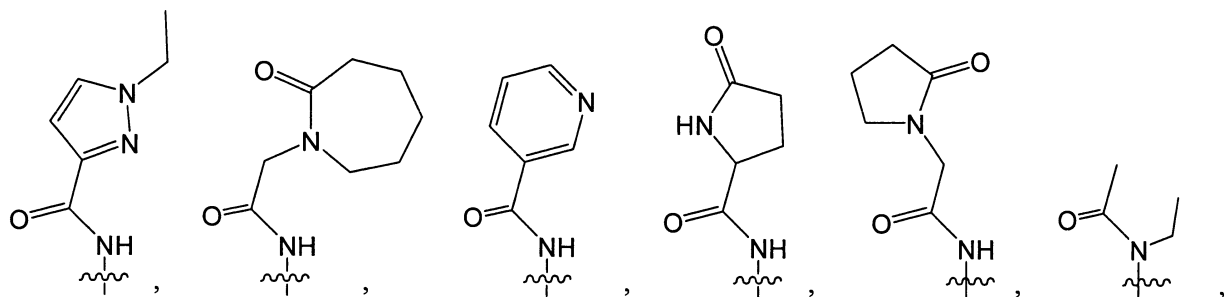
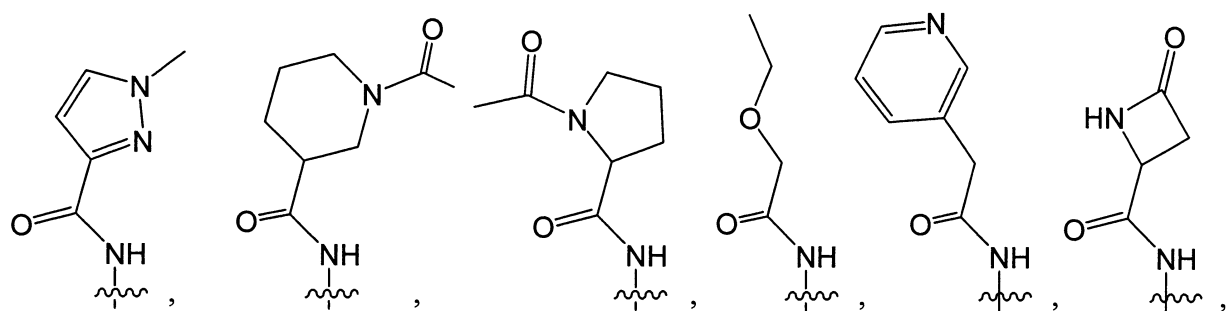
數個具體例中， R_3 及 R'_3 獨立為 $-Z^C R_6$ ，其中各 Z^C 獨立為鍵結或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族鏈，其中 Z^C 之至多二個碳單元係視情況且獨立經-CO-或-NH-置換。 R_6 為視情況經取代之環脂族基或氫。例如， R_6 為環丙基、環丁基、環戊基、環庚基或環己基，其各視情況經取代。

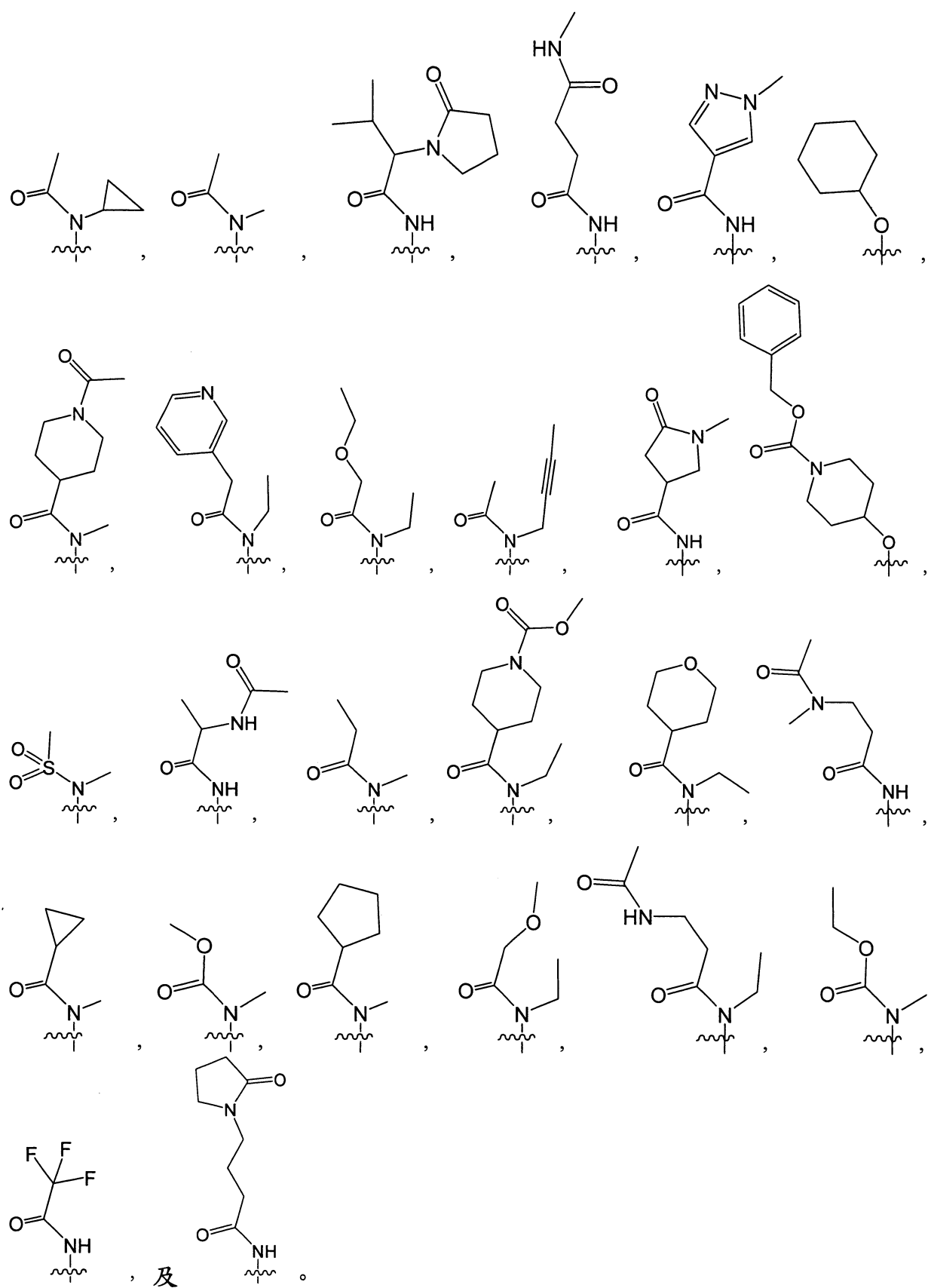
數個具體例中， R_3 及 R_4 與其所附接之原子一起形成5-6員視情況經取代之雜環脂族基。例如， R_3 及 R_4 與其所附接之原子一起形成具有1-2個選自N、O及S之雜原子之視情況經取代之5-6員雜環脂族基。其他實例中， R_3 及 R_4 與其所附接之原子一起形成視情況經1-2個氧代基取代之視情況經取代之5-6員雜環脂族基。例如， R_3 及 R_4 一起形成吡咯啉-2-酮基、咪唑啉-2-酮基或噁唑啉-2-酮基，其各視情況經取代。

數個具體例中， R_3 及 R'_3 與其所附接之碳原子一起形成氧代基，或 R_3 及 R'_3 各獨立選自氫、









4. 取代基 R_4 及 R'_4 :

R_4 及 R'_4 一起形成氧代基，或各為 $-Z^D R_7$ ，其中各 Z^D 獨立為鍵結或視情況經取代之分支或直鏈 C_{1-4} 脂族鏈，其中 Z^D 之至多二個碳單元係視情況且獨立經 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{CONR}^D-$ 、 $-\text{CONR}^D \text{NR}^D-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{NR}^D \text{CO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^D \text{CONR}^D-$ 、 $-\text{OCONR}^D-$ 、 $-\text{NR}^D \text{NR}^D-$ 、 $-\text{NR}^D \text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^D-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^D-$ 、 $-\text{NR}^D \text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{NR}^D \text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^D-$ 置換；各 R_7 獨立為 R^D 、鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ ；且各 R^D 獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-8} 脂族基、視情況經取代之環脂族基、視情況經取代之雜環脂族基、視情況經取代之芳基、或視情況經取代之雜芳基。

數個具體例中， R_4 及 R'_4 各獨立為氫。

數個具體例中， R_4 及 R'_4 各獨立為視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基。例如， R_4 及 R'_4 各獨立為氫、甲基、乙基、丙基或丁基，其各視情況經取代。

數個具體例中， R_4 及 R'_4 均為氫。其他具體例中， R_4 及 R'_4 均為氟。

5. 變數 n 、 m 、 p 及 q ：

m 及 p 各獨立為0-3；然而， $m+p$ 為3、4、5或6。

數個具體例中， m 及 p 均為2。

各 n 為0-2。

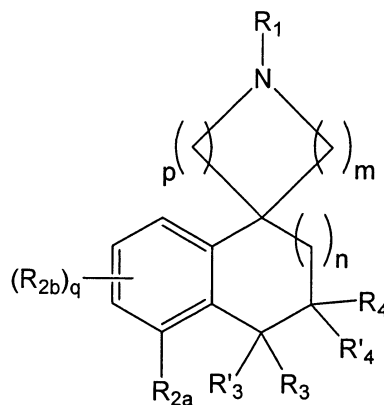
各 q 為0-3。

數個具體例中， m 及 p 各為0、1或2。其他具體例中， n 為0或1。數個具體例中， q 為0、1、3或4。

B. 次通式化合物

、 $-\text{NR}^{\text{C}}\text{NR}^{\text{C}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{C}}\text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^{\text{C}}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{C}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{C}}\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{NR}^{\text{C}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{C}}-$ 置換。各 R_6 獨立為 R^{C} 、鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ ；各 R^{C} 獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-8} 脂族基、視情況經取代之環脂族基、視情況經取代之雜環脂族基、視情況經取代之芳基、或視情況經取代之雜芳基。

本發明另一目的係提供一種下式Ib之化合物：



Ib

或其醫藥可接受性鹽，其中 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_3 、 R'_3 、 R_4 、 R'_4 、 m 、 n 、 p 及 q 如式I之定義。

R_1 為視情況經1-3個 R^{A} 取代之分支或直鏈 C_{1-12} 脂族基，其中 R_1 之至多2個碳單元係視情況且獨立經 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{CONR}^{\text{F}}-$ 、 $-\text{CONR}^{\text{F}}\text{NR}^{\text{F}}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{F}}\text{CO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{F}}\text{CONR}^{\text{F}}-$ 、 $-\text{OCONR}^{\text{F}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{F}}\text{NR}^{\text{F}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{F}}\text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^{\text{F}}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{F}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{F}}\text{SO}_2-$ 或 $-\text{NR}^{\text{F}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{F}}$ 置換。各 R^{A} 為鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ 。 R^{F} 已於式I中定義。

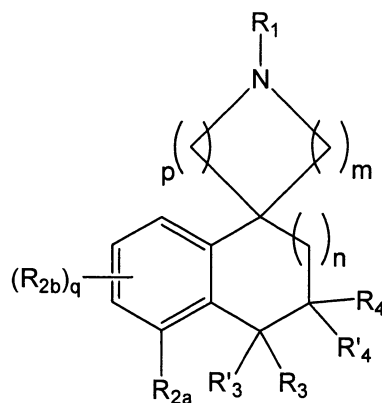
本發明另一目的係提供一種下式Ic之化合物：

環脂族基、視情況經取代之雜環脂族基、視情況經取代之芳基、或視情況經取代之雜芳基。

R'_3 獨立為 $-Z^C R_6$ ，其中各 Z^C 獨立為鍵結或視情況經取代之分支或直鏈 C_{1-4} 脂族鏈，其中 Z^C 之至多二個碳單元係視情況且獨立經 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{CONR}^C-$ 、 $-\text{CONR}^C \text{NR}^C-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{NR}^C \text{CO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^C \text{CONR}^C-$ 、 $-\text{OCONR}^C-$ 、 $-\text{NR}^C \text{NR}^C-$ 、 $-\text{NR}^C \text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^C-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^C-$ 、 $-\text{NR}^C \text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{NR}^C \text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^C-$ 置換；或 R_3 及 R'_3 一起形成氧代基。各 R^C 獨立為視情況經取代之 C_{1-8} 脂族基、視情況經取代之環脂族基、視情況經取代之雜環脂族基、視情況經取代之芳基、或視情況經取代之雜芳基。

或者， R_3 及 R'_3 一起形成氧代基。

本發明另一目的係提供一種下式Id之化合物：



Id

或其醫藥可接受性鹽，其中 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_4 、 R'_4 、 m 、 n 、 p 及 q 定義如上述。

R_1 為視情況經1-3個 R^A 取代之分支或直鏈 C_{1-12} 脂族基，其中 R_1 之至多二個碳單元係視情況且獨立經 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{CONR}^F-$

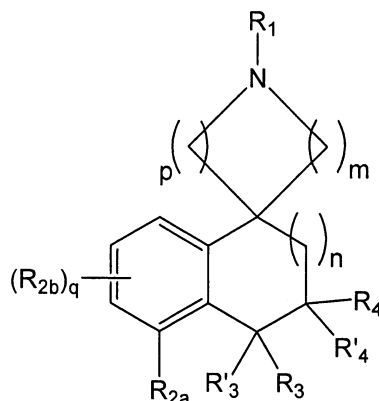
、 $-\text{CONR}^{\text{F}}\text{NR}^{\text{F}}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{F}}\text{CO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{F}}\text{CONR}^{\text{F}}-$ 、 $-\text{OCONR}^{\text{F}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{F}}\text{NR}^{\text{F}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{F}}\text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^{\text{F}}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{F}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{F}}\text{SO}_2-$ 或 $-\text{NR}^{\text{F}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{F}}$ 置換；各 R^{A} 為鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ ；且 R^{F} 已於式I中定義。

R_3 獨立為 $-\text{Z}^{\text{C}}\text{R}_6$ ，其中各 Z^{C} 獨立為鍵結或視情況經取代之分支或直鏈 C_{1-4} 脂族鏈，其中 Z^{C} 之至多二個碳單元係視情況且獨立經 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{CONR}^{\text{C}}-$ 、 $-\text{CONR}^{\text{C}}\text{NR}^{\text{C}}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{C}}\text{CO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{C}}\text{CONR}^{\text{C}}-$ 、 $-\text{OCONR}^{\text{C}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{C}}\text{NR}^{\text{C}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{C}}\text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^{\text{C}}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{C}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{C}}\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{NR}^{\text{C}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{C}}-$ 置換；各 R_6 獨立為 R^{C} 、鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ ；各 R^{C} 獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-8} 脂族基、視情況經取代之環脂族基、視情況經取代之雜環脂族基、視情況經取代之芳基、或視情況經取代之雜芳基。

R'_3 為 $-\text{Z}^{\text{C}}\text{R}_6$ ，其中各 Z^{C} 獨立為鍵結或視情況經取代之分支或直鏈 C_{1-4} 脂族鏈，其中 Z^{C} 之至多二個碳單元係視情況且獨立經 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{CONR}^{\text{C}}-$ 、 $-\text{CONR}^{\text{C}}\text{NR}^{\text{C}}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{C}}\text{CO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{C}}\text{CONR}^{\text{C}}-$ 、 $-\text{OCONR}^{\text{C}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{C}}\text{NR}^{\text{C}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{C}}\text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^{\text{C}}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{C}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{C}}\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{NR}^{\text{C}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{C}}-$ 置換。各 R^{C} 獨立為視情況經取代之 C_{1-8} 脂族基、視情況經取代之環脂族基、視情況經取代之雜環脂族基、視情況經取代之芳基、或視情況經取代之雜芳基。

或者， R_3 及 R_4 與其所附接之原子一起形成5-6員視情況經取代之雜環脂族基。

本發明另一目的係提供一種下式Ie之化合物：



Ie

或其醫藥可接受性鹽，其中 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_4 、 R'_4 、 m 、 n 、 p 及 q 如式I之定義。

R_1 為視情況經1-3個 R^A 取代之分支或直鏈 C_{1-12} 脂族基，其中 R_1 之至多2個碳單元係視情況且獨立經 $-CS-$ 、 $-CONR^F-$ 、 $-CONR^FNR^F-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^FCO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^FCONR^F-$ 、 $-OCONR^F-$ 、 $-NR^FNR^F-$ 、 $-NR^FCO-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^F-$ 、 $-S(O)_2NR^F-$ 、 $-NR^FSO_2-$ 或 $-NR^FS(O)_2NR^F$ 置換。各 R^A 為鹵基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 或 $-OCF_3$ 。 R^F 已於式I中定義。

各 R_3 及 R'_3 獨立為 $-Z^CR_6$ ，其中各 Z^C 獨立為鍵結或視情況經取代之分支或直鏈 C_{1-4} 脂族鏈，其中 Z^C 之至多二個碳單元係視情況且獨立經 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^C-$ 、 $-CONR^CNR^C-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^C$ 、 $-NR^CCO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^CCONR^C-$ 、 $-OCONR^C-$ 、 $-NR^CNR^C-$ 、 $-NR^CCO-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$

、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{C}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{C}}\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{NR}^{\text{C}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{C}}-$ 置換。各 R_6 獨立為 R^{C} 、鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ ；各 R^{C} 獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-8} 脂族基、視情況經取代之環脂族基、視情況經取代之雜環脂族基、視情況經取代之芳基、或視情況經取代之雜芳基。

或者， R_3 及 R_4 與其所附接之原子一起形成5-6員視情況經取代之雜環脂族基。

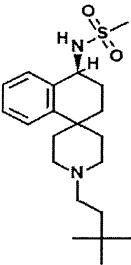
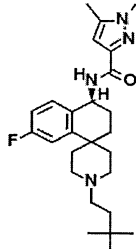
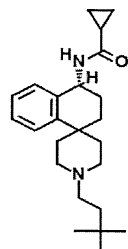
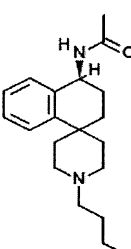
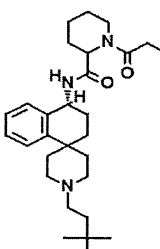
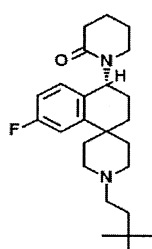
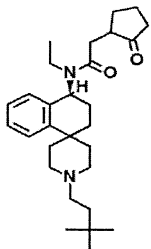
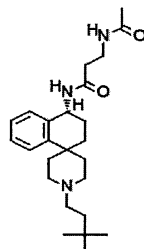
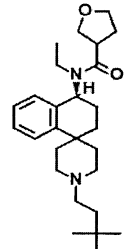
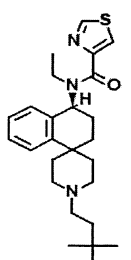
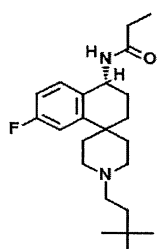
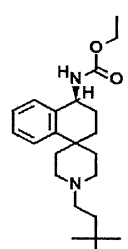
或者， R_3 及 R'_3 一起形成氧代基。

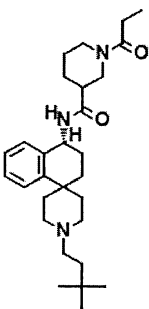
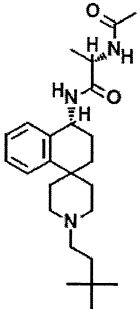
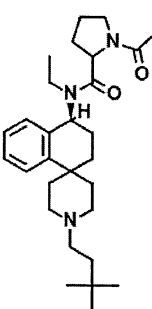
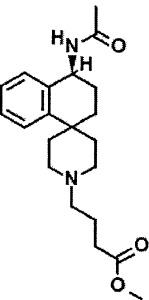
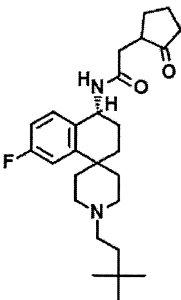
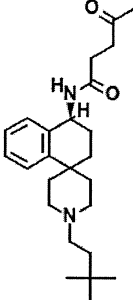
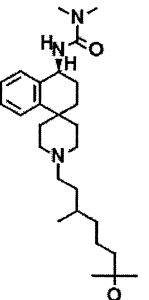
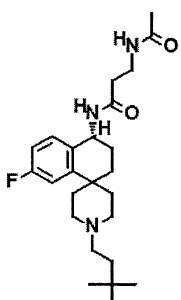
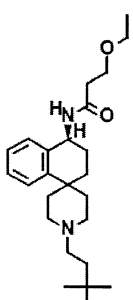
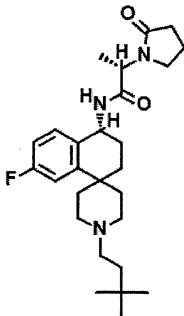
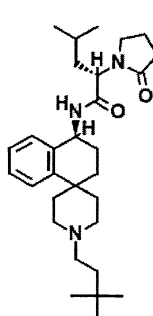
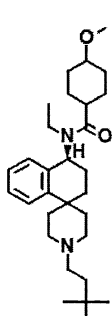
但限制條件為若 R_1 為 $-\text{CH}_3$ 或氫，則 R_3 或 R'_3 均不為1-(2,3-二氯苯基)四唑-5-基-胺基。

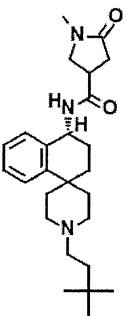
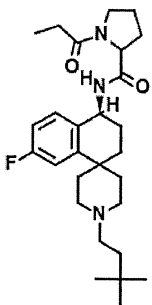
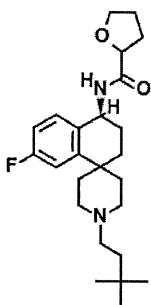
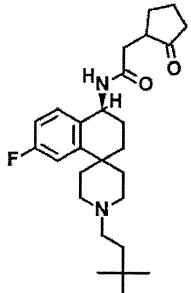
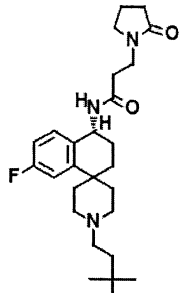
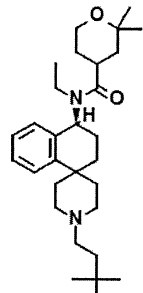
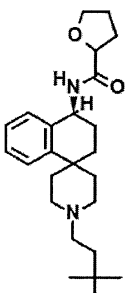
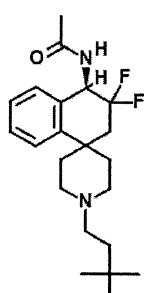
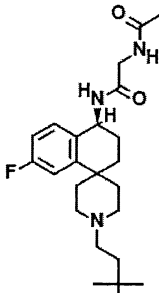
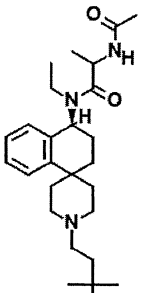
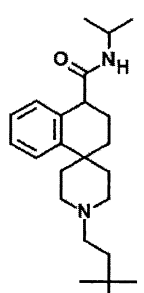
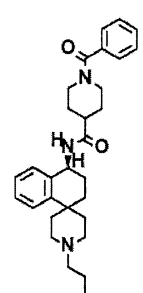
C. 列舉之化合物

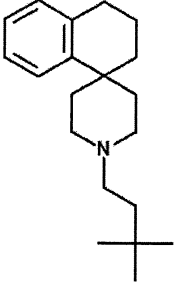
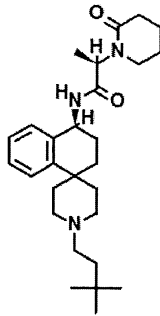
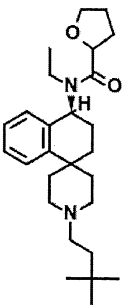
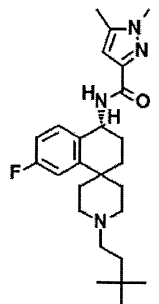
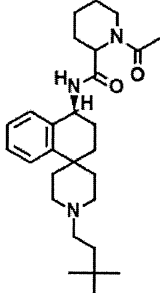
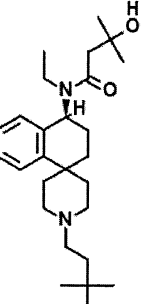
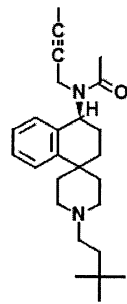
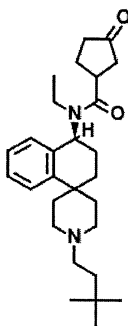
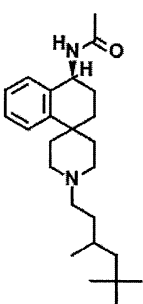
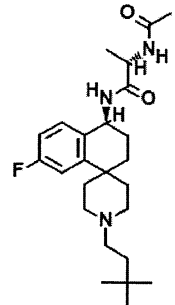
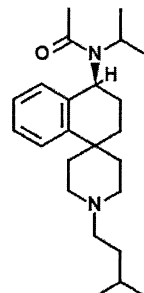
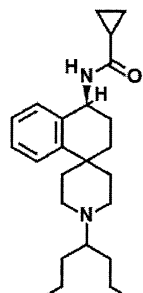
本發明列舉之化合物包含(但不限於)下表1中說明者。

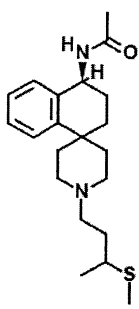
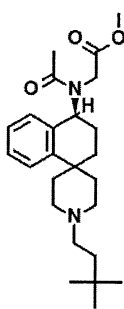
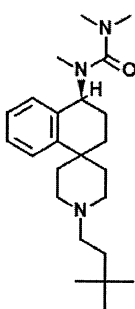
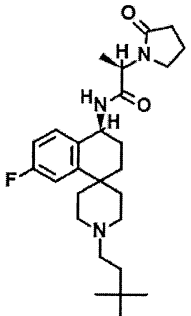
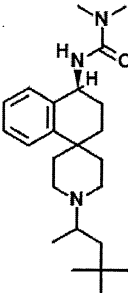
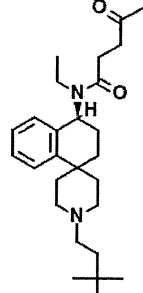
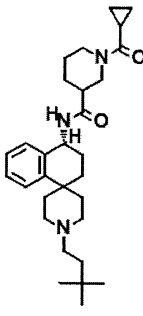
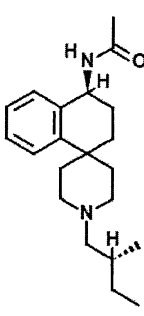
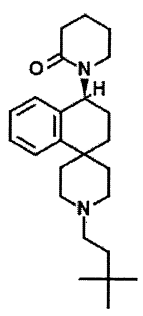
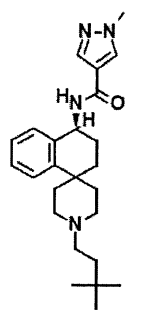
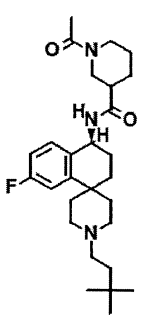
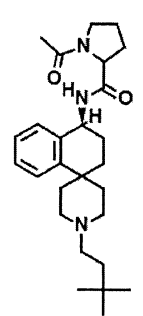
表 1：列舉之式(I、Ia、Ib、Ic、Id及Ie)化合物

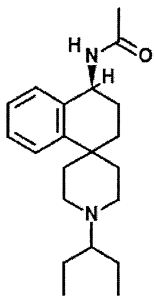
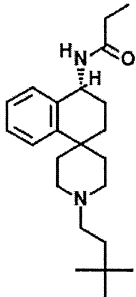
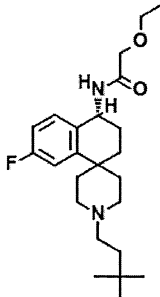
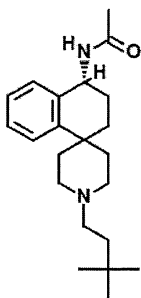
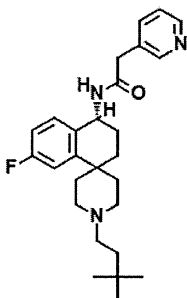
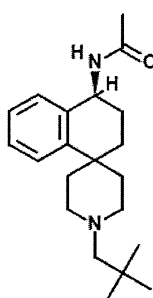
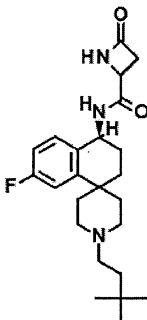
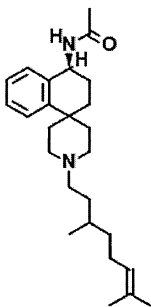
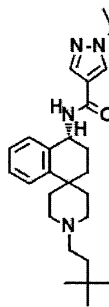
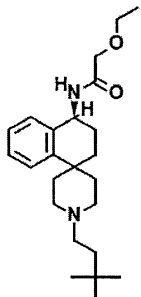
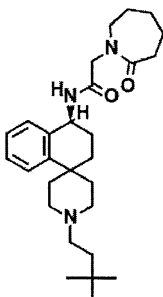
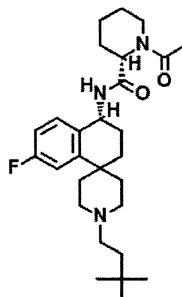
1	2	3
		
4	5	6
		
7	8	9
		
10	11	12
		

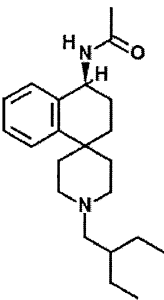
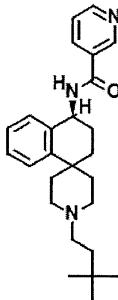
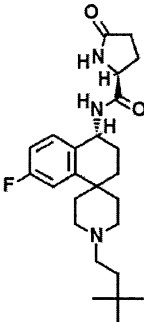
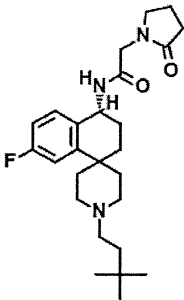
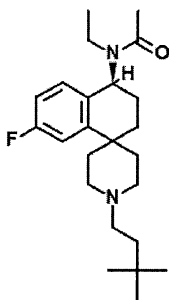
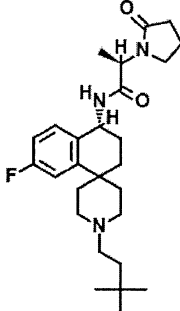
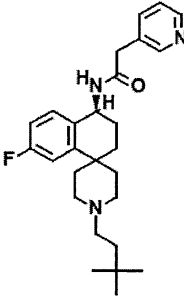
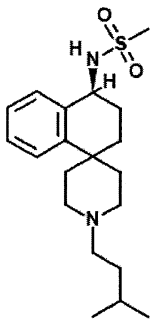
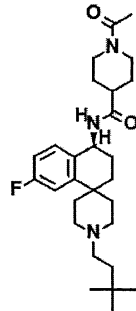
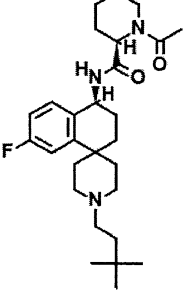
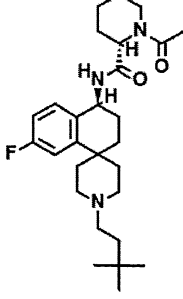
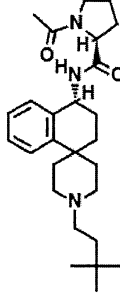
13	14	15
		
16	17	18
		
19	20	21
		
22	23	24
		

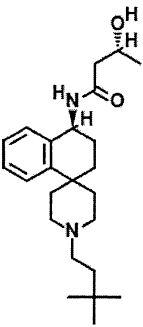
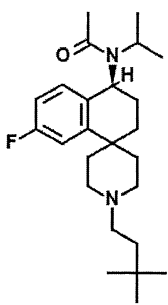
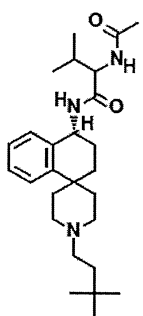
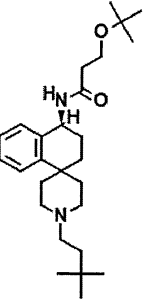
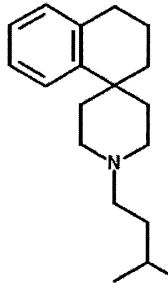
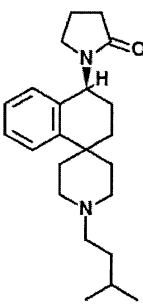
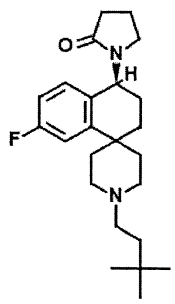
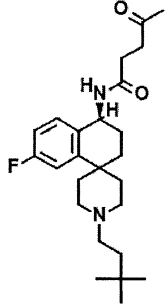
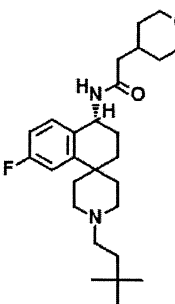
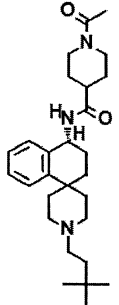
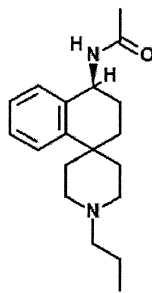
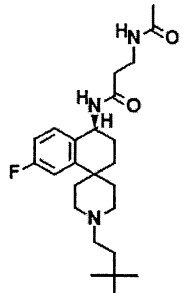
25	26	27
		
28	29	30
		
31	32	33
		
34	35	36
		

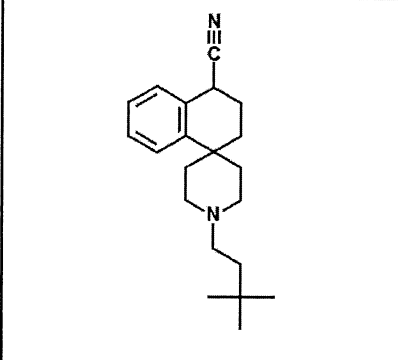
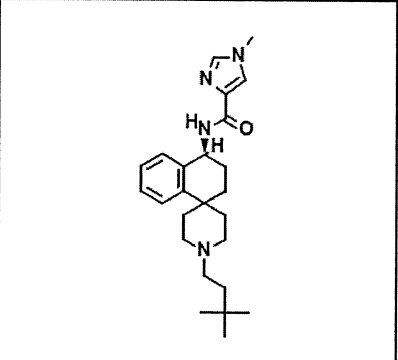
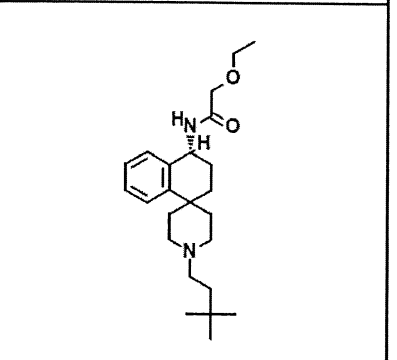
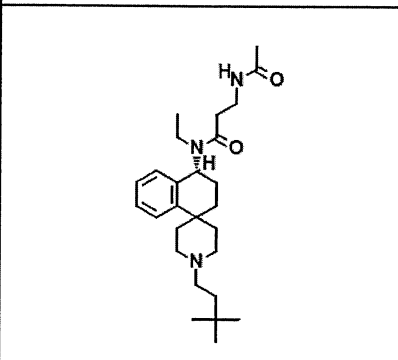
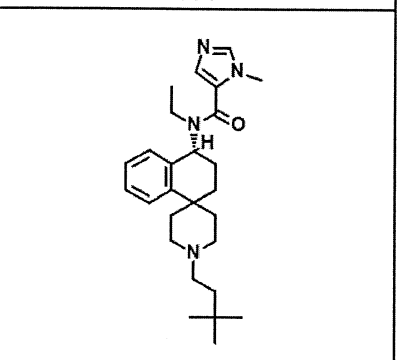
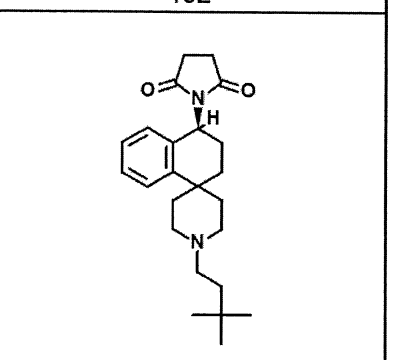
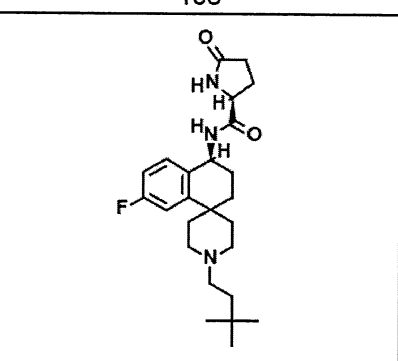
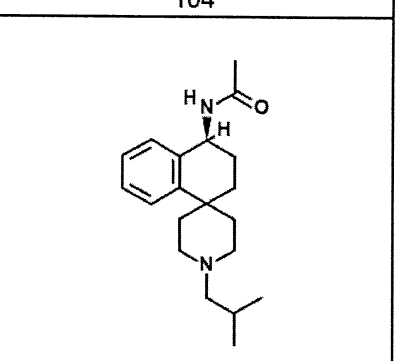
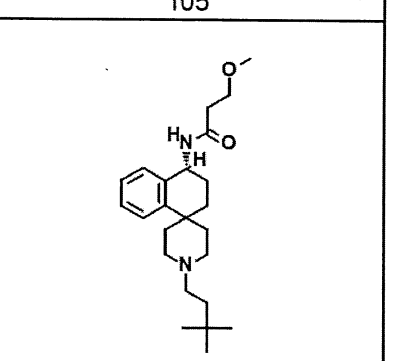
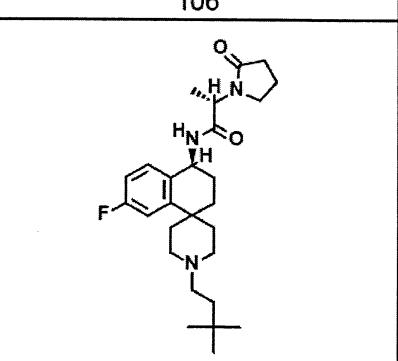
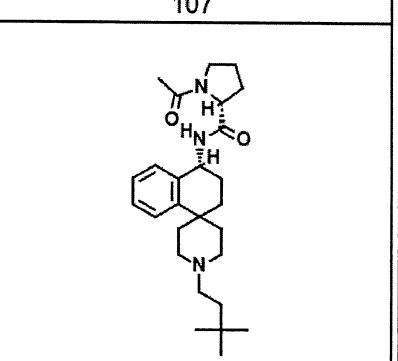
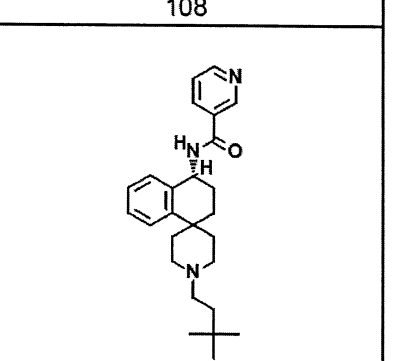
37	38	39
		
40	41	42
		
43	44	45
		
46	47	48
		

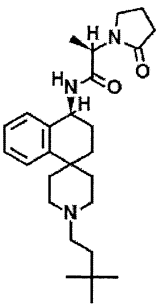
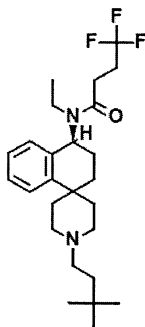
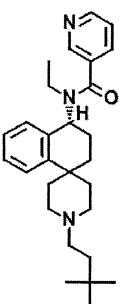
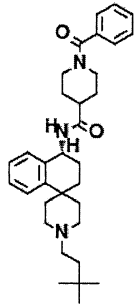
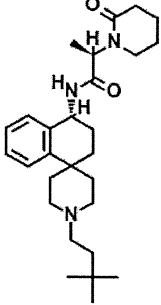
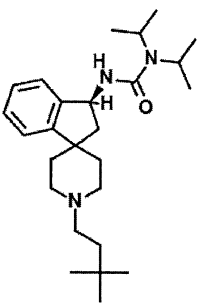
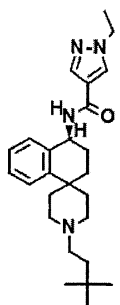
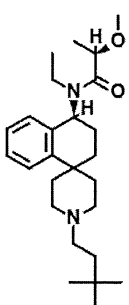
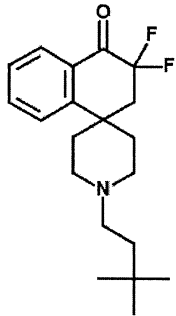
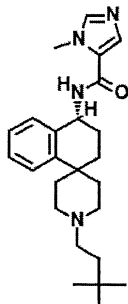
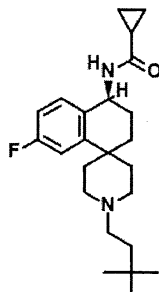
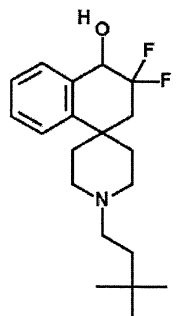
49	50	51
		
52	53	54
		
55	56	57
		
58	59	60
		

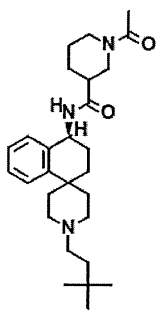
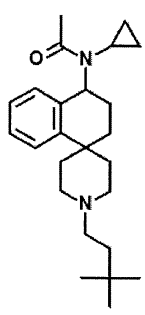
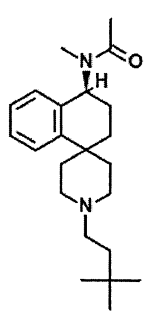
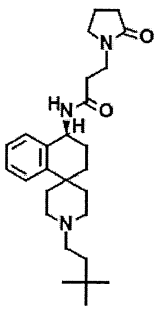
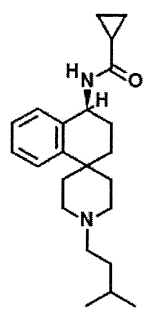
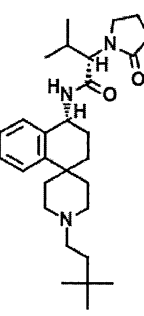
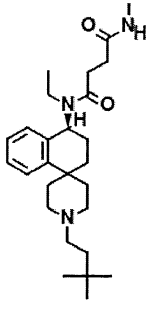
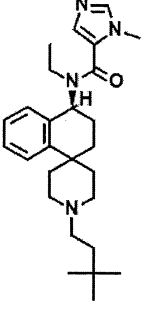
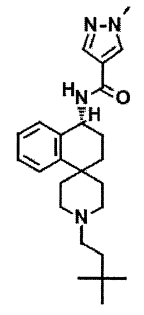
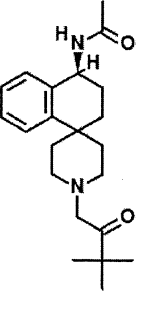
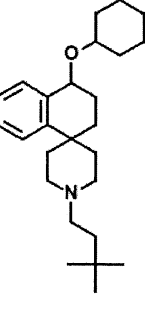
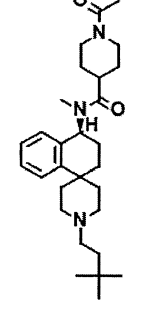
61	62	63
		
64	65	66
		
67	68	69
		
70	71	72
		

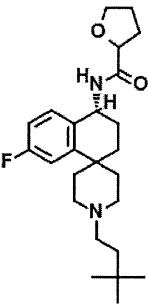
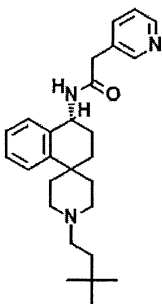
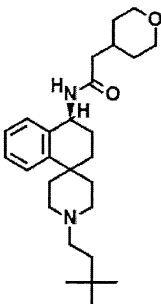
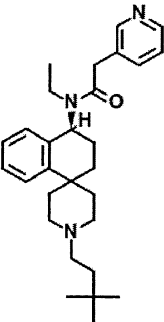
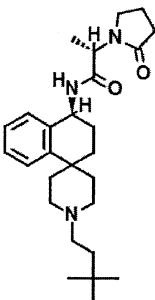
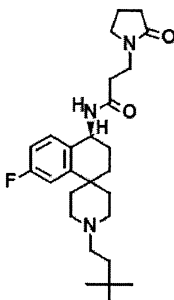
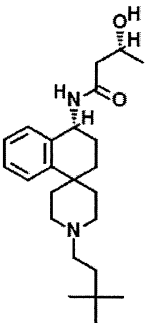
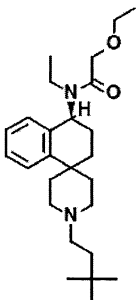
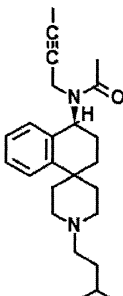
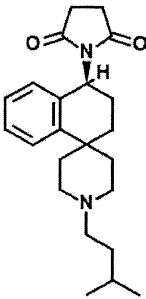
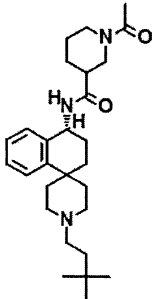
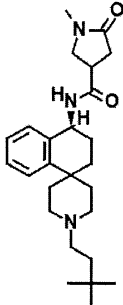
73 	74 	75 
76 	77 	78 
79 	80 	81 
82 	83 	84 

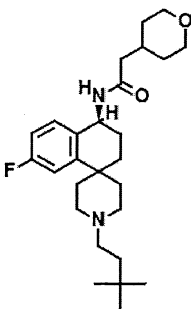
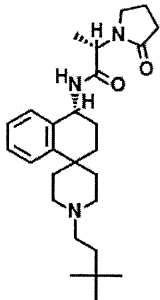
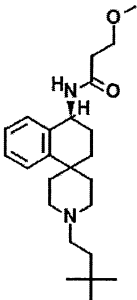
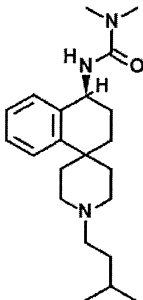
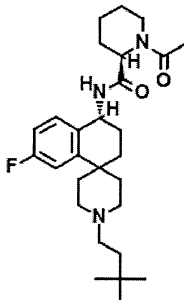
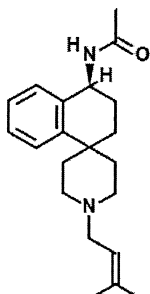
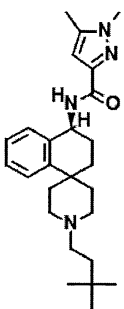
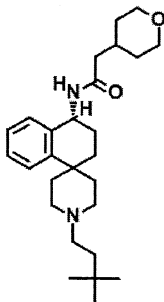
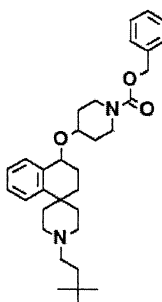
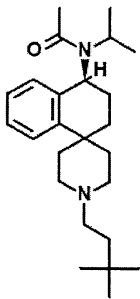
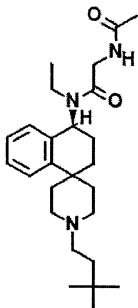
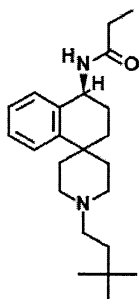
85 	86 	87 
88 	89 	90 
91 	92 	93 
94 	95 	96 

97	98	99
		
100	101	102
		
103	104	105
		
106	107	108
		

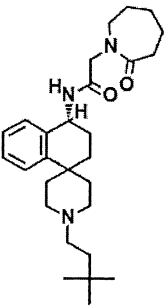
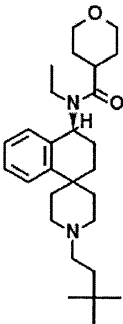
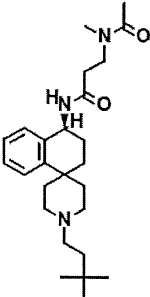
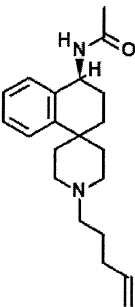
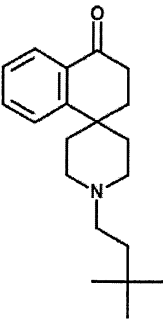
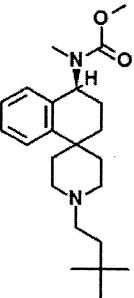
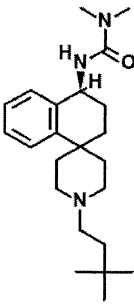
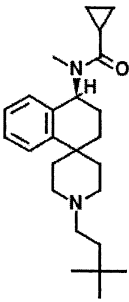
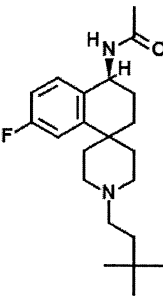
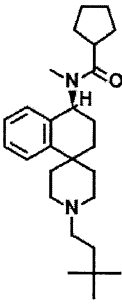
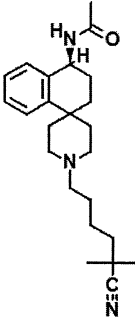
109	110	111
		
112	113	114
		
115	116	117
		
118	119	120
		

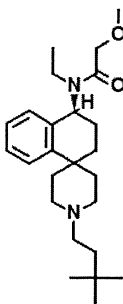
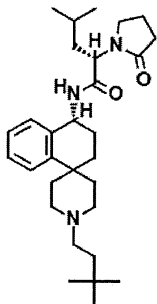
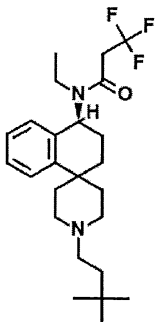
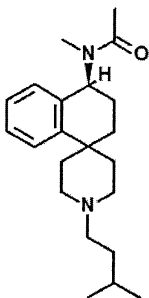
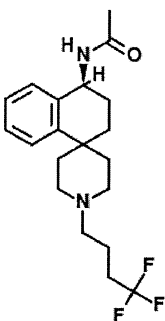
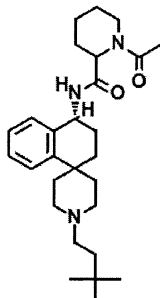
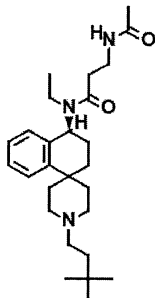
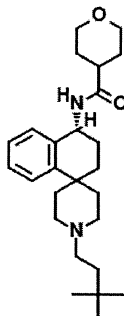
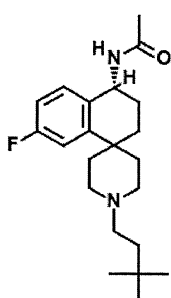
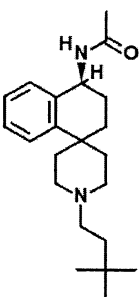
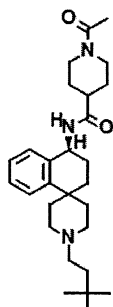
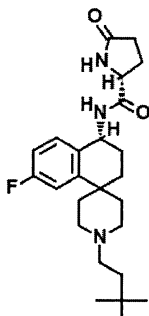
121	122	123
		
124	125	126
		
127	128	129
		
130	131	132
		

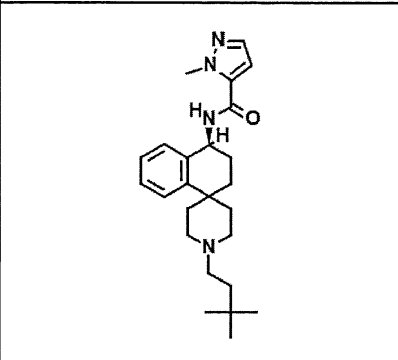
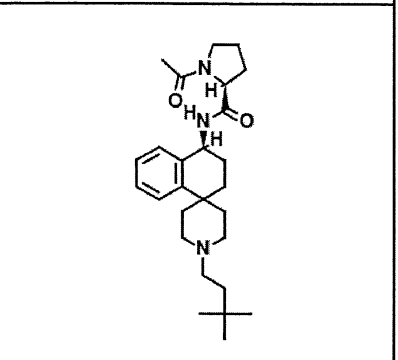
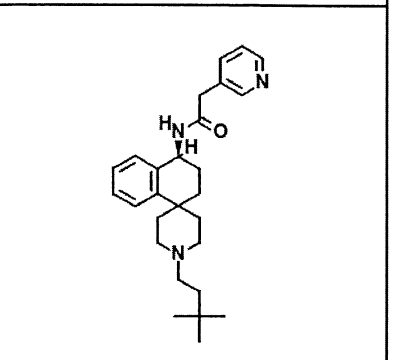
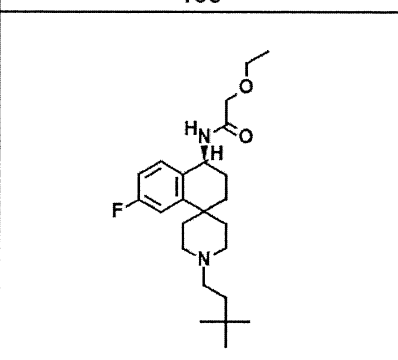
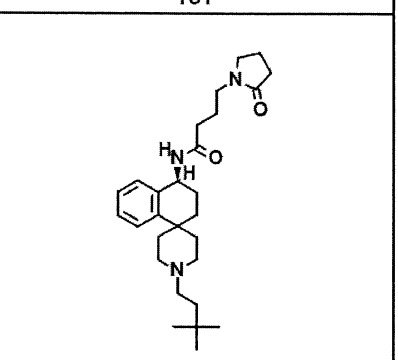
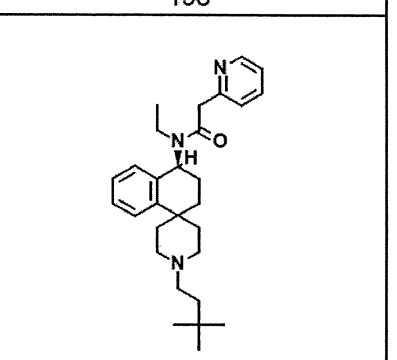
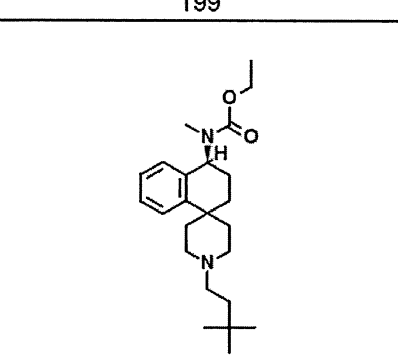
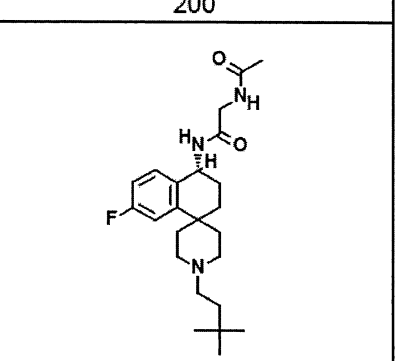
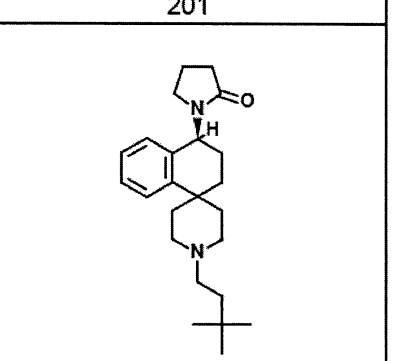
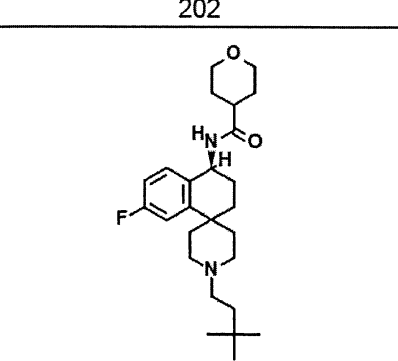
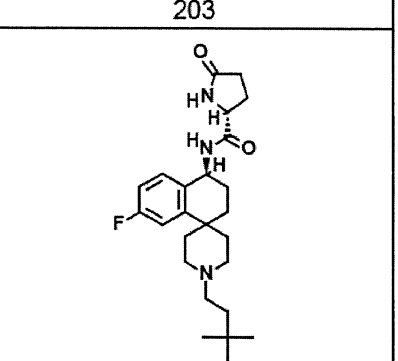
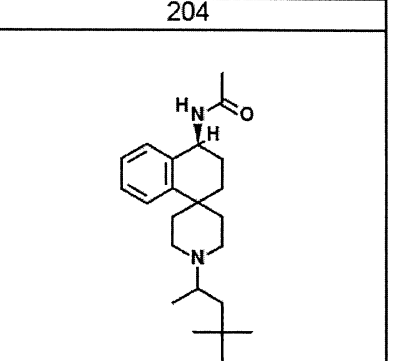
133	134	135
		
136	137	138
		
139	140	141
		
142	143	144
		

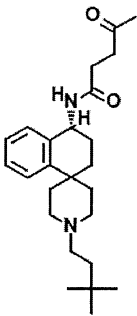
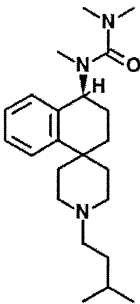
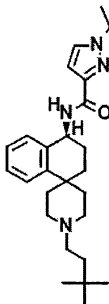
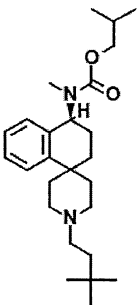
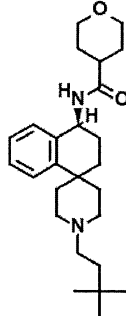
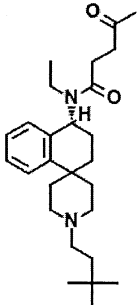
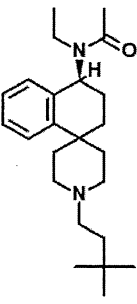
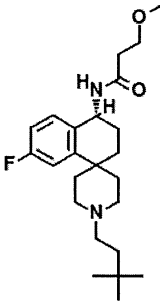
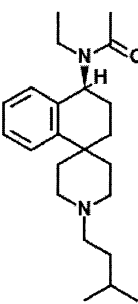
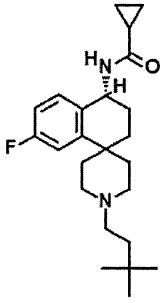
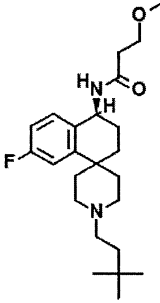
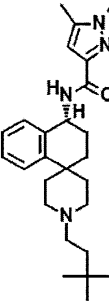
145	146	147
		
148	149	150
		
151	152	153
		
154	155	156
		

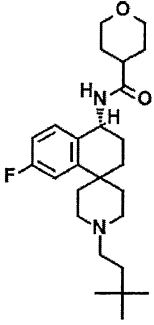
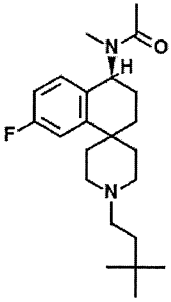
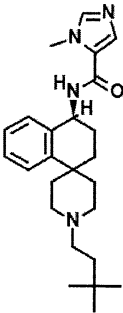
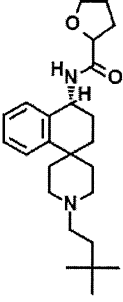
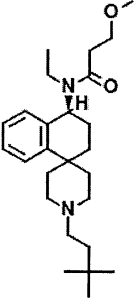
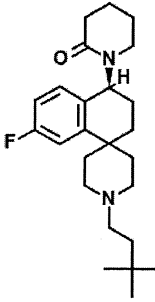
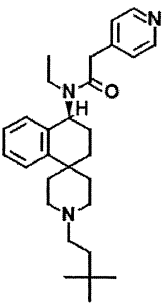
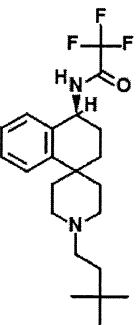
157	158	159
160	161	162
163	164	165
166	167	168

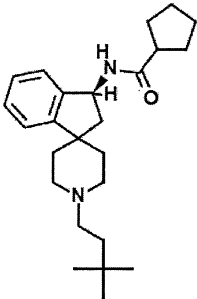
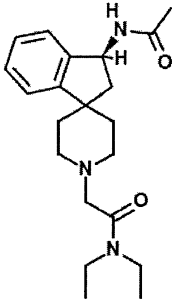
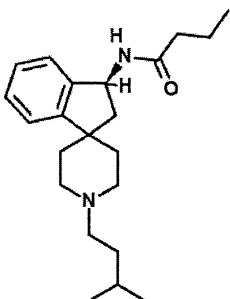
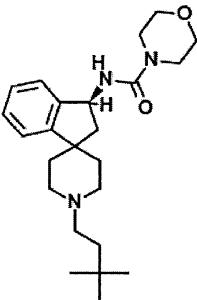
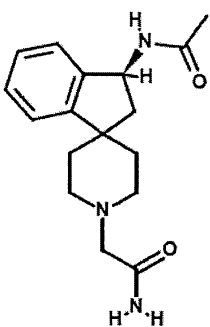
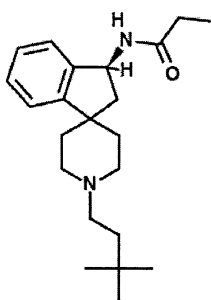
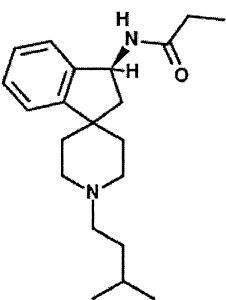
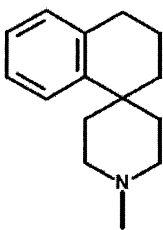
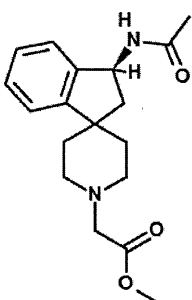
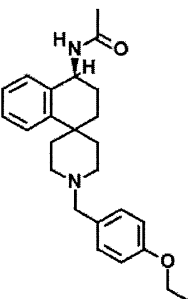
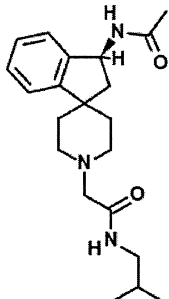
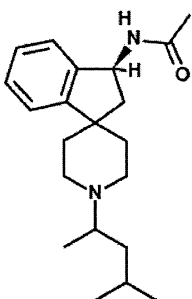
169	170	171
		
172	173	174
		
175	176	177
		
178	179	180
		

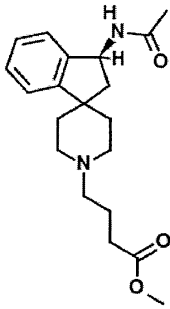
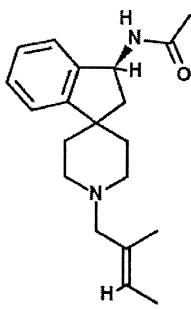
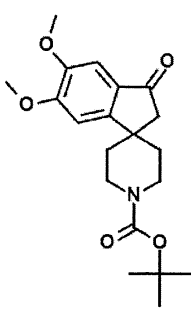
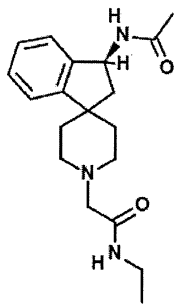
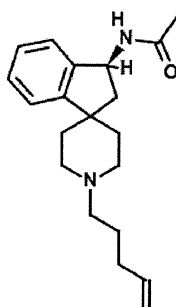
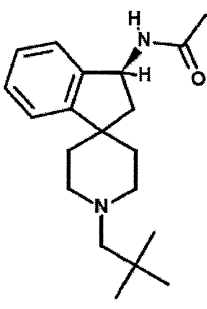
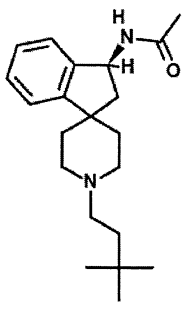
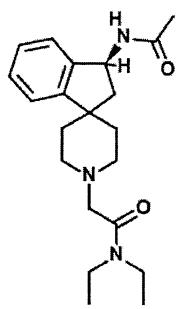
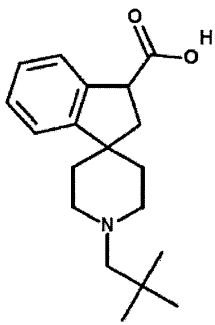
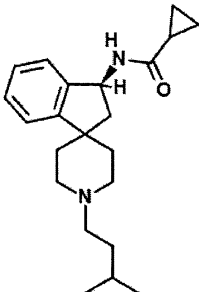
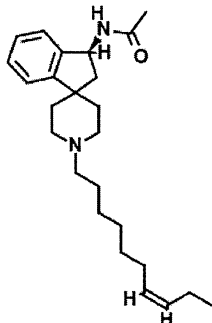
181	182	183
		
184	185	186
		
187	188	189
		
190	191	192
		

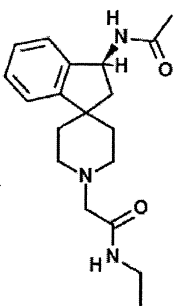
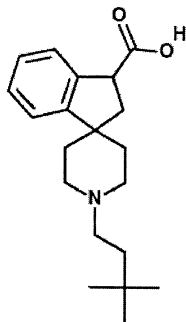
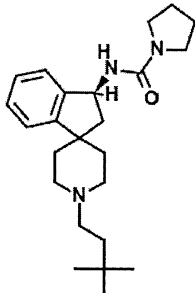
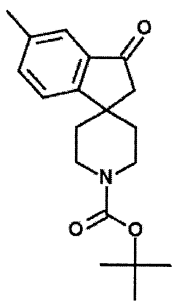
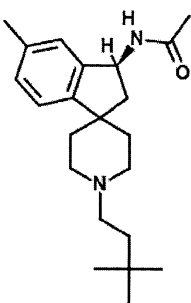
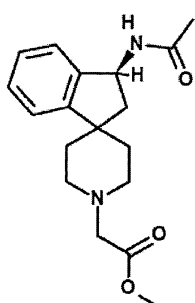
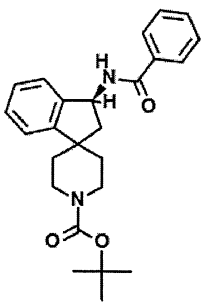
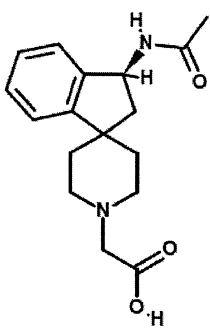
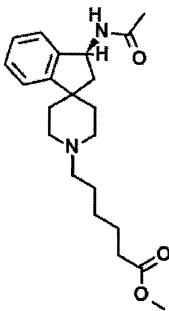
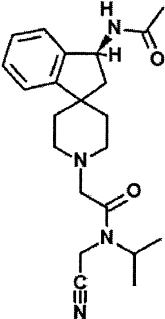
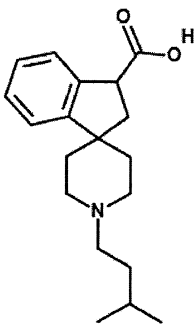
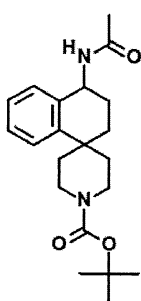
193	194	195
		
196	197	198
		
199	200	201
		
202	203	204
		

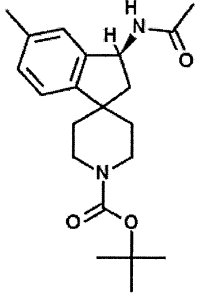
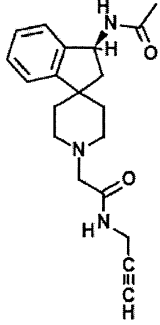
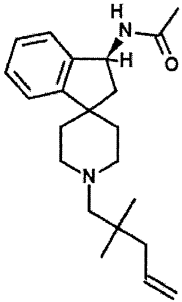
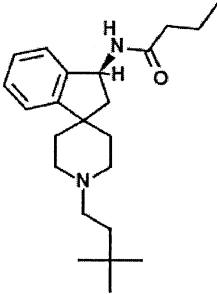
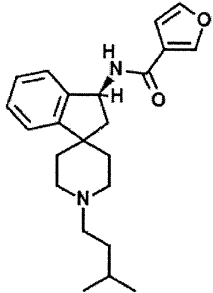
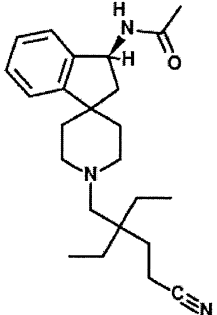
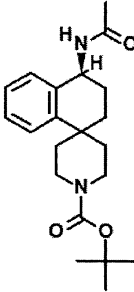
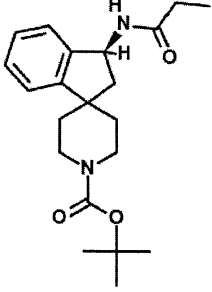
205	206	207
		
208	209	210
		
211	212	213
		
214	215	216
		

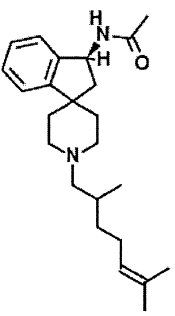
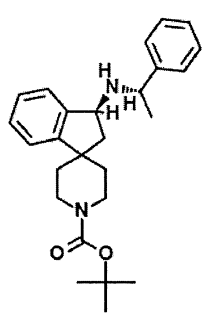
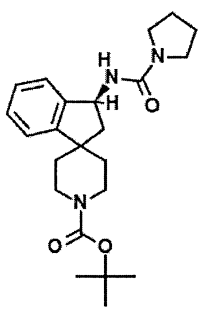
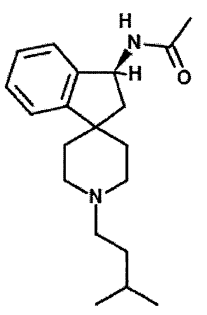
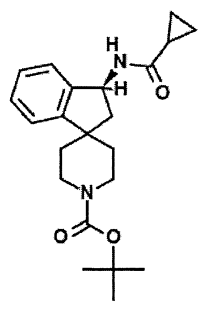
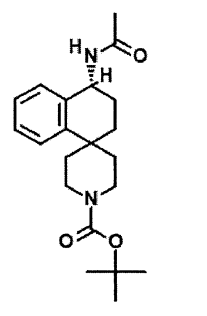
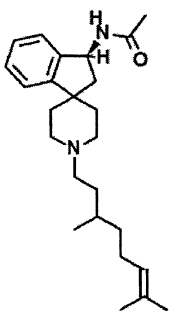
217 	218 	219 
220 	221 	222 
223 	224 	

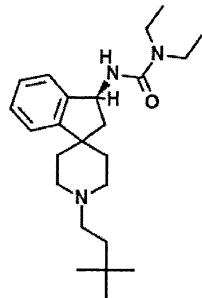
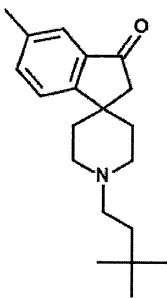
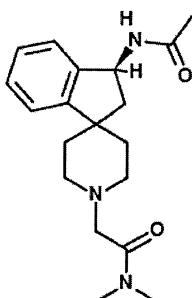
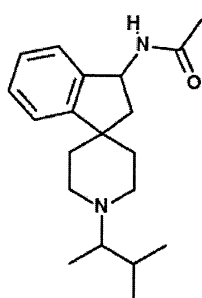
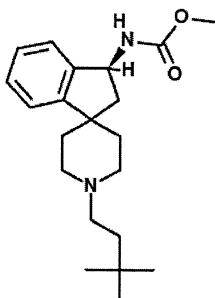
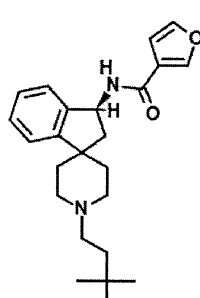
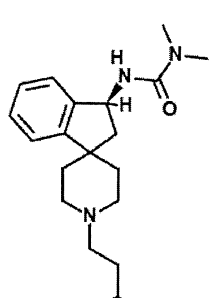
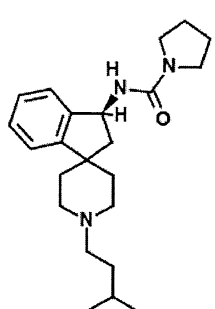
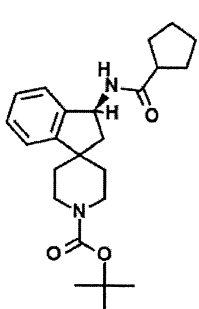
225	226	227
		
228	229	230
		
231	232	233
		
234	235	236
		

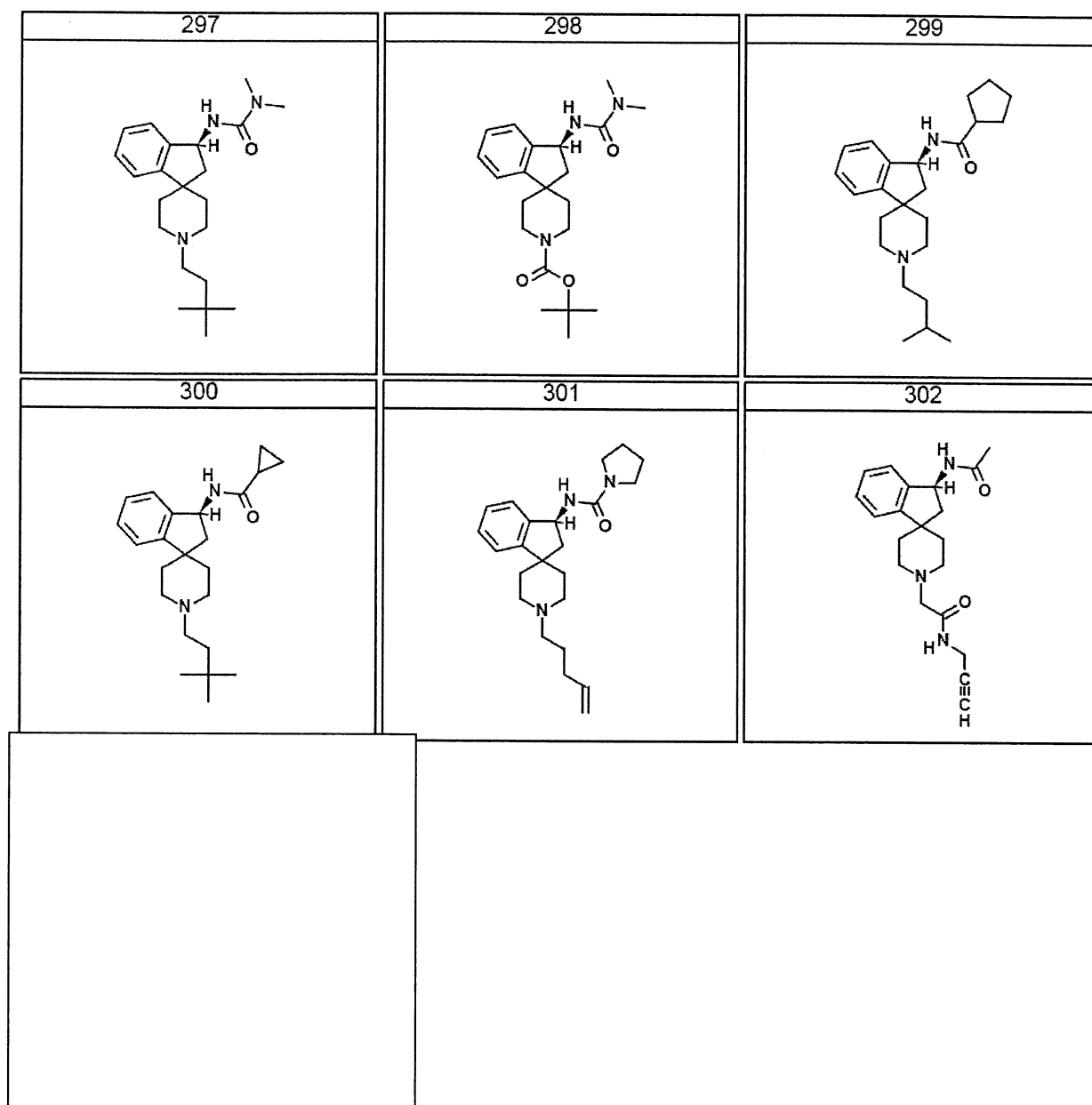
237	238	239
		
	241	242
		
243	244	245
		
246	247	248
		

249	250	251
		
252	253	254
		
255	256	257
		
258	259	260
		

261 	262 	263 
264 		
267 		
		269 
		272 
		271 

273 		275 
276 	277 	
279 	280 	
282 		

		287
		
288	289	290
		
291	292	293
		
294	295	
		



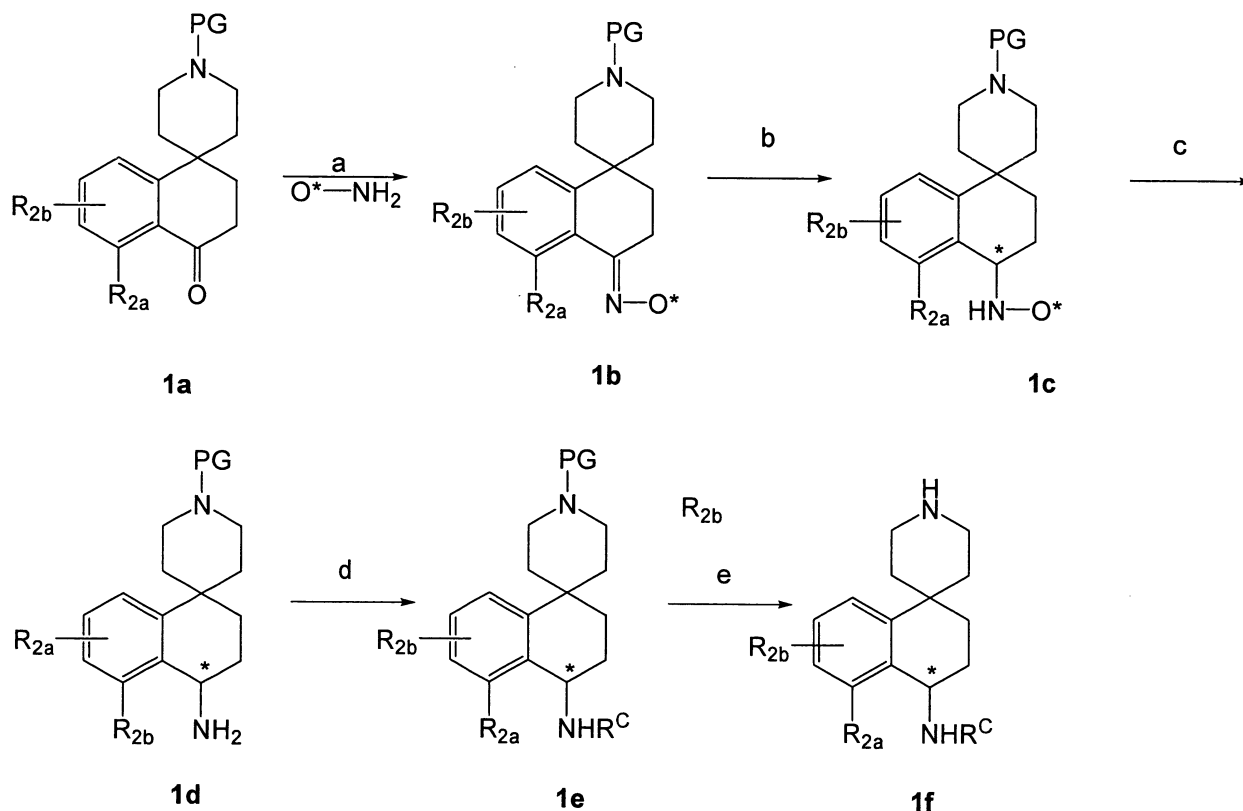
III. 合成反應圖：

式(I、Ia、Ib、Ic、Id及Ie)之化合物可易於自市售或已知起始物藉已知方法合成。製造式(I、Ia、Ib、Ic、Id及Ie)之化合物之例舉合成路徑提供於下列反應圖1-3。下列一般反應圖中，就簡化目的而言，係使用單一化學式，其中n為1、p及m均為2且R₄及R₄'均為氫。然而，該一般反應圖並不用以限制且可應用於製備具有不同變數之其他化

物。

下列反應圖1說明合成式I化合物之一般條件。

反應圖1：

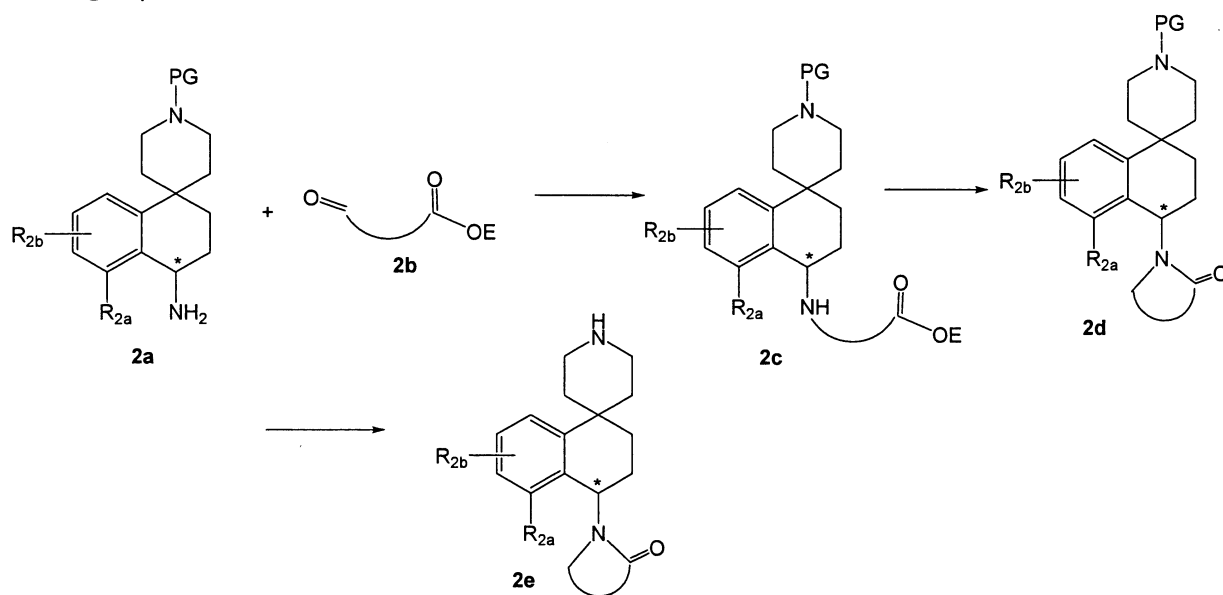


參見反應圖1，如 WO 2004/089307(其併入本文供參考)所述般，使螺四氫萘酮1a與光學活性胺O*-NH₂在觸媒如三氯化硼乙醚化物存在下反應(步驟a)，獲得之亞胺1b。適宜之O*-NH₂化合物為其中O*為光學活性胺保護基之化合物如R或S(1-苯基乙基)胺，其隨後可經移除。亞胺以例如硼氫化鈉還原獲得光學活性胺1c(步驟b)，其中*代表光學活性碳。移除1c中之O*(步驟c)可使用已知方法達成，例如當O*為(1-苯基乙基)胺時，在鈀觸媒存在下氫化，獲得胺基化合物1d。使用已知方法使1d醃化，獲得式1e之醃基胺基化合物。使用已知方法移除1e中之保護基PG(步驟e)獲

得式 1f 化合物。式 1f 化合物進而可經修飾為包含 R_1 官能基。

有些具體例中，其中 R^C 代表環脂族基，式 2e 之內鹽胺環中間物可如反應圖 2 所示般製備。

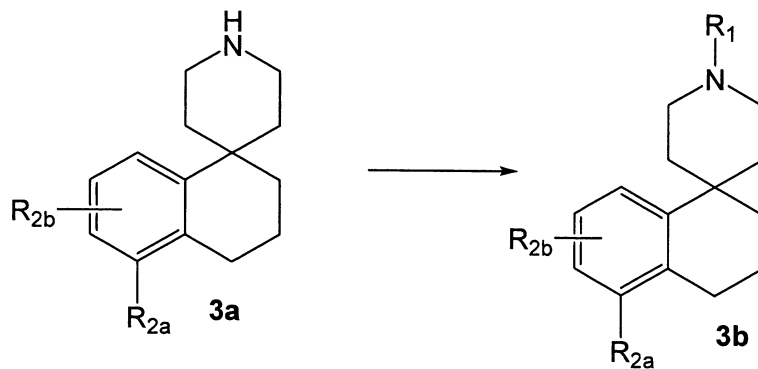
反應圖 2：



參見反應圖 2，式 2c 之烷化螺胺化合物係藉已知之還原胺化程序如在氰基硼氫化鈉及乙酸存在下，自 2a 及醛酯 2b 製備，其中 E 為 C_{1-4} 脂族基。有些例中，式 2c 化合物可自發環化成內鹽胺 2d。其他例中，內鹽胺 2d 可視情況在觸媒例如乙酸鉀存在下，藉由使 2c 在惰性溶劑(如甲苯、NMP 或其混合物)中加熱而形成。自 2d 移除保護基獲得中間物 2e。

反應圖 3 為合成其中 R_3 及 R'_3 均為氫之式 I 化合物的另一一般條件說明。

反應圖 3：



參見反應圖 3，使用已知烷化程序自未經取代之 3,4-二氫-2H-螺[萘-1,4'-哌啶]化合物(3a)製備 R₁-取代之 3,4-二氫-2H-螺[萘-1,4'-哌啶]化合物(3b)。

IV. 調配物、投藥及用途

A. 醫藥可接受性組合物

本發明之範圍包含本發明化合物之醫藥可接受性前藥。
"醫藥可接受性前藥"意指本發明化合物之任何醫藥可接受性鹽、酯、酯之鹽、或其他衍生物，其在對接受者投藥時，可(直接或間接)提供本發明之化合物或其活性代謝物或殘基。較佳之前藥為當本發明化合物對哺乳類投藥時可增加該化合物之生物利用性或相對於原物種可促進原化合物輸送至生物腔室之該等化合物。

名詞"醫藥可接受性載劑、佐劑或載體"代表不損及其所調配之化合物之藥理活性之無毒性載劑、佐劑或載體。可用於本發明組合物之醫藥可接受性載劑、佐劑或載體包含(但不限於)離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白如人類血清蛋白、緩衝物質如磷酸鹽、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之部分甘油酯混合物、

蠟、鹽或電解質如硫酸鉀、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠體氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯烷酮、纖維素為主之物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂。

本發明化合物之醫藥可接受性鹽包含衍生自醫藥可接受性無機及有機酸及鹼者。適宜酸鹽之實例包含乙酸鹽、己二酸鹽、天門冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、乙醇酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、雙羥萘甲酸鹽、果酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫代氰酸鹽、甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。其他酸類如草酸雖本身非醫藥可接受性，但可用於製備可作為用以獲得本發明化合物以及其醫藥可接受性酸加成鹽之中間物之鹽類。

衍生自適宜鹼之鹽類包含鹼金屬(如鈉及鉀)、鹼土金屬(如鎂)、銨及 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 鹽。本發明液包含本文所述化合物之任何鹼性含氮基之四級化。水或油可溶或可分散產物可藉此四級化而獲得。

本發明化合物可經口、非經腸道、藉吸入噴霧、局部、經直腸、經鼻、經頰內、經陰道或經植入儲器投藥。本文所用之"非經腸道"包含皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、蜘蛛膜內、肝臟內、疾病部位及顱內注射或點滴技術。較好，該組合物係經口、腹膜內或靜脈內投藥。呈無菌可注射形式之本發明組合物可為水性或油性懸浮液。該等懸浮液可依據本技藝已知技術使用適宜分散劑或濕潤劑及懸浮劑而調配。該無菌可注射製劑亦可為於非毒性非經腸道可接受性稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如於1,3-丁二醇中之溶液。可使用之可接受性載體及溶液為水、林格氏(Ringer's)溶液及等張氯化鈉溶液。此外，習知上使用無菌固定油作為溶劑或懸浮介質。

就此目的而言，可利用任何品牌之固定油，包含合成單-或二-縮水甘油酯。脂肪酸如油酸及其縮水甘油酯衍生物可用於製備可注射液，因其為天然醫藥可接受性油，例如橄欖油或蓖麻油，尤其是其聚氧乙基化變體。該等油溶液或懸浮液亦可含長鏈醇稀釋劑或分散劑，如羧甲基纖維素或一般使用於調配醫藥可接受性劑型包含乳液及懸浮液之類似懸浮劑。就調配目的而言，亦可使用其他慣用之界面活性劑如Tweens、Spans及慣用於調配醫藥可接受性固體、液體或其他劑型之乳化劑或生物利用性促進劑。

本發明之醫藥可接受性組合物可以任何口服可接受性劑型經口投藥，包含(但不限於)膠囊、錠劑、水性懸浮液或

溶液。在口服用途為錠劑之情況下，慣用之載劑包含乳糖及玉米澱粉。一般亦添加潤滑劑如硬脂酸鎂。就口服投藥之膠囊形式而言，可用之稀釋劑包含乳糖及乾燥玉米澱粉。當口服用途需要水性懸浮液時，該活性成分係與乳化劑及懸浮劑組合。若需要，亦可添加某些甜味劑、矯味劑或著色劑。

或者，本發明之醫藥可接受性組合物可以供直腸投藥之栓劑形式投藥。該等可藉由使該藥劑與在室溫為固體但在直腸溫度為液體且因此可在直腸熔化釋出藥物之適宜非刺激性賦型劑混合。此物質包含可可奶油、蜜蠟及聚乙二醇。

本發明之醫藥可接受性組合物亦可局部投藥，尤其是當治療標的包含可藉局部施用易於到達之區域或器官，包含眼睛、皮膚或下腸道之疾病。適宜之局部調配物易於針對各該等區域或器官而製備。

用於下腸道之局部施用可以直腸栓劑調配物(參見上述)或適宜灌腸調配物進行。亦可使用局部經皮貼片。

就局部施用而言，該醫藥可接受性組合物可調配為含有懸浮或溶解於一或多種載劑中之活性成分之適宜軟膏。局部投予本發明化合物之載劑包含(但不限於)礦物油、液體石蠟、白色石蠟、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟及水。或者，該醫藥可接受性組合物可調配為含有懸浮或溶解於一或多種醫藥可接受性載劑中之活性成分之適宜洗液或乳霜。適宜載劑包含(但不限於)礦物油、山梨

糖醇酐單硬脂酸酯、聚山梨糖醇酯 60、鯨蠟酯蠟、鯨蠟硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苺醇及水。

就眼部用途而言，該醫藥可接受性組合物可調配為於等張、pH經調整之無菌鹽水中之微米化懸浮液，或較好調配為於等張、pH經調整之無菌鹽水中之含或不含保存劑如氯化苺烷銨之溶液。或者，對眼部用途而言，該醫藥可接受性組合物亦可調配為軟膏如石油蠟中。

本發明之醫藥可接受性組合物亦可經鼻氣溶膠或吸入而投藥。此等組合物係依據醫藥調配領域中悉知之技術製備且可製備為於鹽水中之溶液，利用苺醇或其他適宜保存劑、用以增進生物利用性之吸收促進劑、氟碳化物及/或其他習知溶解或分散劑。

最好，本發明之醫藥可接受性組合物係調配為經口投藥。

可與載劑物質組合以產生單一劑型之組合物之本發明化合物之量將隨欲治療之宿主、特定投藥路徑而定。較好，該組合物應調配為使得可對接受該等組合物之病患投予介於 0.01-100 毫克/公斤體重/天之該調節劑之劑量。

亦須了解任何特定病患之特定劑量及治療療程將視各種因素而定，包含所用特定化合物之活性、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投藥時間、分泌速率、藥物組合及治療醫師之判斷以及欲治療之特定疾病嚴重性。本發明化合物在組合物中之量亦將視組合物中特定化合物而定。

視欲治療或預防之特定病況或疾病而定，本發明組合物中亦可存在有一般用以治療或預防該病況而投藥之其他治療劑。本文所用之一般用以治療或預防特定疾病或病況而投藥之其他治療劑稱為"適用於欲治療之疾病或病況"。

依據較佳具體例，式(I、Ia、Ib、Ic、Id及Ie)之化合物為M₁、M₂及M₄之選擇性調節劑。更好，式(I、Ia、Ib、Ic、Id及Ie)之化合物為M₁及/或M₄之選擇性調節劑。又更好，式(I、Ia、Ib、Ic、Id及Ie)之某些化合物為M₁之選擇性調節劑。或較好，式(I、Ia、Ib、Ic、Id及Ie)之某些化合物為M₄之選擇性調節劑。

申請人相信本發明化合物調節毒蕈鹼受體之能力係衍生自該等化合物對毒蕈鹼受體之親和性。申請人相信此親和性可活化毒蕈鹼受體(及激動劑)或抑制毒蕈鹼受體活性。

本文所用之名詞"選擇性"意指調節一種毒蕈鹼受體亞型之能力明顯高於調節其他毒蕈鹼受體亞型。例如，名詞"選擇性M₄激動劑"意指使用作為M₄激動劑之能力明顯高於該化合物對其他毒蕈鹼受體亞型之激動活性。

依據另一具體例，本發明提供一種於哺乳類如人類中治療受毒蕈鹼受體介導之疾病之方法，包含對該哺乳類投予包括式(I、Ia、Ib、Ic、Id及Ie)化合物之組合物之步驟或如本文所述其具體例。

依據另一具體例，本發明提供一種治療受毒蕈鹼受體介導之疾病之方法，包含對該哺乳類投予包括式(I、Ia、Ib、Ic、Id及Ie)化合物之組合物之步驟或如本文所述其具

體例。較好，該疾病係受M₁所介導或該疾病係受M₄所介導。

依據另一具體例，本發明提供一種對病患治療疾病或減輕其嚴重性之方法，其中該疾病係選自CNS衍生之病理包含認知障礙症、注意力缺乏過動障礙症(ADHD)、肥胖症、阿茲海默氏(Alzheimer's)疾病、各種痴呆如脈管型痴呆、精神病包含精神分裂症、狂躁、躁鬱症、疼痛病況包含急性及慢性症候群、亨丁頓氏(Huntington's)舞蹈症、弗來德瑞奇氏(Friederich's)運動失調、抽動穢語症候群(Gilles de la Tourette's Syndrome)、唐氏(Downs)症候群、皮克氏(Pick)疾病、臨床抑鬱、嬰兒猝死症候群、帕金森氏(Parkinson's)疾病、末梢障礙症如青光眼之眼內壓降低及治療乾眼症及口乾症包含謝格連氏(Sjögren's)症候群，其中該方法包括使該病患與本發明化合物接觸之步驟。

依據另一具體例，本發明提供一種對病患治療疾病或減輕其嚴重性之方法，其中該疾病係選自疼痛、精神病(包含精神分裂症、幻覺及妄想症)、阿茲海默氏(Alzheimer's)疾病、帕金森氏(Parkinson's)疾病、青光眼、心跳徐緩(bradycardia)、胃酸分泌、氣喘或GI干擾症。

依據較佳具體例，本發明可用於治療或減輕精神病、阿茲海默氏(Alzheimer's)疾病、疼痛或帕金森氏(Parkinson's)疾病嚴重性。

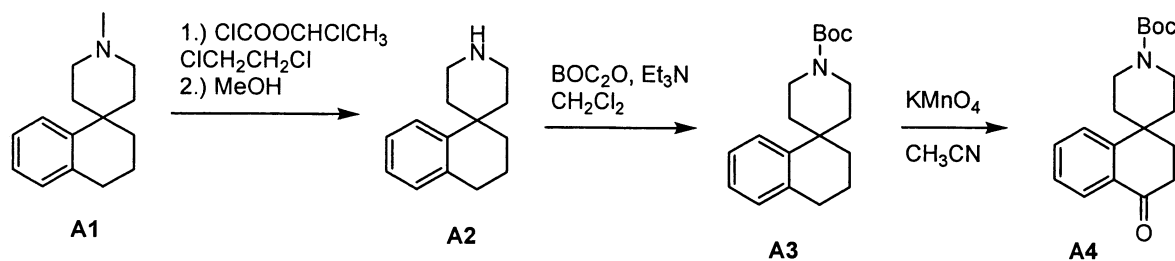
此文件中引述之所有參考文獻併入本文供參考。

IV. 製備實例：

為更充分瞭解本文所述之本發明，列出下列實例。應了解此等實例僅為說明目的，而不視同以任何方式限制本發明。

^1H -NMR光譜係使用Bruker AMX 500儀器，在500 MHz下記錄。質譜樣品係以MicroMass ZQ或Quattro II質譜儀上以單一MS模式配合電噴佈離子化作用分析。樣品係使用層析，使用Zorban SB管柱，3.0x150 mm導入質譜儀中。流速：1.0毫升/分鐘。偵測：254 & 214 nm。所有質譜儀分析之移動相包含乙腈-含有0.2%甲酸之水之混合物作為改質劑，使用10-90%乙腈及水梯度。本文所用之名詞" R_t "係指與化合物有關之HPLC駐留時間(分鐘)。HPLC純化係指使用Gilson設備之C-18逆相，YMC combiprep ProC18管柱，20x100 mm。流速為20毫升/分鐘。移動相包含含有0.1% TFA之水及含有0.1% TFA之乙腈。操作時間為10分鐘。

製備例A：4-氧代-3,4-二氫-2H-螺[萘-1,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯之合成



如先前所述般自市售4-(3-苯基丙基)吡啶製備1'-甲基-3,4-二氫-2H-螺[萘-1,4'-吡啶](A1)(Eberehard Reimann, Johann Speckbacher, Hermann Lotter, Arch Pharm.

(Weinheim), 320 (1987), 385-393. Graham L. Patrick, J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, (1995) 1273-1279)。

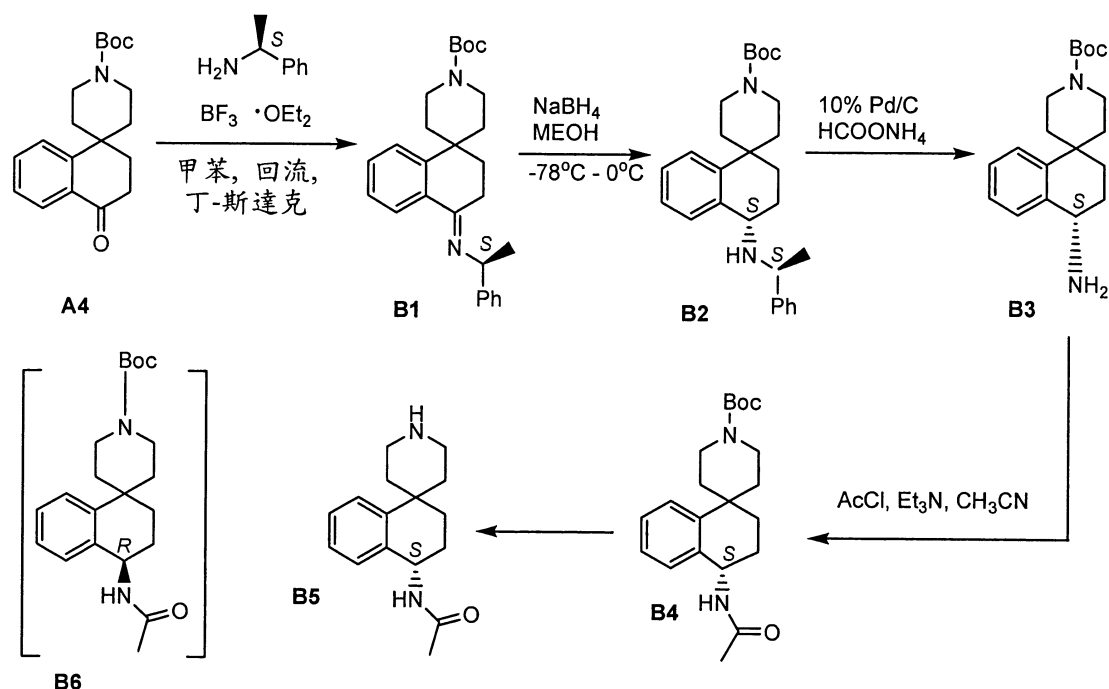
在 0℃ 下於含 N-甲基哌啶 (A1)(37 克, 172 毫莫耳) 之 1,2-二氯乙烷 (250 毫升) 溶液中添加氯甲酸 1-氯乙酯 (20.7 毫升, 190 毫莫耳)。溶液變成固體。在室溫下 0.5 小時後, 使反應混合物在回流下加熱 15 小時。濃縮後, 使殘留物溶於甲醇 (250 毫升) 中且在 50℃ 下加熱 2 小時。使混合物冷卻至室溫, 過濾沉澱物且以乙醚洗滌, 獲得 3,4-二氫-2H-螺[萘-1,4'-哌啶]HCl 鹽 (A2)。濃縮濾液, 懸浮於乙醚中, 經過濾且以 MeOH 及乙醚洗滌固體, 獲得額外之 3,4-二氫-2H-螺[萘-1,4'-哌啶]HCl 鹽 (A2)。LC-MS: $m/e = 202.1$ ($M + H$)。 $R_t = 1.61$ min。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): 9.74 (s, 2H), 7.58 (d, $J = 7.9$, 1H), 7.22 (t, $J = 7.8$, 1H), 7.14 (t, $J = 7.9$, 1H), 7.08 (d, $J = 8.0$, 1H), 3.47 (d, $J = 12.4$, 2H), 3.22 - 3.18 (m, 2H), 2.88 (t, $J = 4.9$, 2H), 2.81 (t, $J = 6.2$, H), 2.60 (td, 2H), 1.93 - 1.89 (m, 2H), 1.83 - 1.77 (m, 2H)。

在室溫下以 Et_3N (4 毫升, 28.9 毫莫耳) 及二碳酸二第三丁酯 (2.5 克, 11.4 毫莫耳) 處理含哌啶鹽 (A2) (2.2 克, 9.2 毫莫耳) 之二氯甲烷 (100 毫升) 溶液 2 小時。反應混合物以稀 HCl 水溶液洗滌且以碳酸氫鈉水溶液洗滌有機相, 經脫水 (Na_2SO_4) 且濃縮, 獲得 3,4-二氫-2H-螺[萘-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (A3) 之白色固體。LC-MS: $m/e = 246.0$ ($M + H - \text{tBu}$)。 $R_t = 4.16$ min。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): 7.27 (d, $J = 7.9$, 1H), 7.10 (td, $J = 7.4, 1.6$, 1H), 7.05 (td, $J = 7.3$,

1.3, 1H), 7.00 (d, $J = 7.6$, 1H), 3.93 (br.d, $J = 13.3$, 2H), 2.92 (td, $J = 13.2, 2.8$, 2H), 2.71 (t, $J = 6.3$, H), 1.90 (td, $J = 13.4, 5.0$, 2 H), 1.82 - 1.80 (m, 2 H), 1.72 - 1.67 (m, 2 H), 1.49 - 1.46 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

於含 Boc-哌啶(602毫克, 2毫莫耳)之乙腈(10毫升)溶液中添加過錳酸鉀(KMnO_4 , 950毫克, 6毫莫耳)。使反應混合物在 70°C 下攪拌15小時, 經矽藻土過濾且以二氯甲烷洗滌濾餅。濃縮濾液及洗滌液, 且使殘留物溶於乙腈(10毫升)中且在 70°C 下與 KMnO_4 (950毫克, 6毫莫耳)再反應24小時。過濾後, 洗滌並濃縮, 使殘留物經快速層析($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$: 1:0至9:1)純化, 獲得4-氧代-3,4-二氫-2H-螺[萘-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(A4)。LC-MS: $m/e = 260.0$ ($\text{M} + \text{H} - \text{tBu}$)。 $R_t = 3.46$ min。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): 8.07 (dd, $J = 1.5, 7.8$, 1H), 7.60 - 7.57 (td, $J = 7.9, 1.2$, 1H), 7.50 (d, $J = 7.9$, 1H), 7.36 (t, $J = 7.6, 1.0$, 1H), 4.10 (br.d, $J = 13.2$, 2H), 3.08 (t, $J = 13.8$, 2H), 2.71 (t, $J = 6.7$, 2H), 2.27 (t, $J = 6.9$, 2H), 2.05 (td, $J = 13.4, 4.7$, 2H), 1.73 (br.d, $J = 13.2$, 2H), 1.52 (s, 9H)。

製備例 B：(S)-N-(3,4-二氫-2H-螺[萘-1,4'-吡啶]-4-基)乙醯胺之合成



使含 4-氧代-3,4-二氫-2H-螺[萘-1,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯 (A4)(5.0 克，15.8 毫莫耳)、(S)-1-苯基乙烷胺(3.0 毫升，23.8 毫莫耳)及三氟化硼二甲基乙醚物(0.5 毫升，5 毫莫耳)之無水甲苯(150 毫升)溶液在 140°C 下及丁-斯達克阱下加熱 24 小時。蒸除溶液且以冰浴使殘留物冷卻，溶於乙酸乙酯中，以飽和 NaHCO_3 及水洗滌。有機相以 Na_2SO_4 脫水，經過濾且濃縮，獲得 4-(1-苯基乙基亞胺基)-3,4-二氫-2H-螺[萘-1,4'-吡啶]-1'-甲酸(S)-第三丁酯(B1)之膠體。粗製產物經 LC-MS 分析顯示含有微量之起始物質(A4)。LC-MS: $m/e = 419.37$ ($\text{M} + \text{H}$)。 $R_t = 2.24$ min。

在 -78°C 下，將 NaBH_4 (760 毫克，20 毫莫耳)添加於含亞胺(B1)(7.82 克，20 毫莫耳)之甲醇(100 毫升)溶液中。使反

應混合物以2-3小時升溫至0℃，接著以飽和NaHCO₃(約100毫升)處理，在<30℃下減壓濃縮移除溶劑。以乙酸乙酯萃取殘留物。有機相以水洗滌，以Na₂SO₄脫水且濃縮，獲得4-((S)-1-苯基乙基胺基)-3,4-二氫-2H-螺[萘-1,4'-吡啶]-1'-甲酸(S)-第三丁酯(B2)之固體。LC-MS: $m/e = 421.32$ (M + H)。R_t = 2.20 min。

使含粗製經保護之胺(B2)(7.55克，17.9毫莫耳)、甲酸鉍(10克，158毫莫耳)及10%Pd/C(2.0克)之甲醇(150毫升)懸浮液在N₂中攪拌24小時。使反應混合物經矽藻土過濾且濃縮濾液。使殘留物溶於乙酸乙酯中，以飽和NaHCO₃、鹽水洗滌，以Na₂SO₄脫水且濃縮，獲得4-胺基-3,4-二氫-2H-螺[萘-1,4'-吡啶]-1'-甲酸(S)-第三丁酯之漿液。LC-MS: $m/e = 317.21$ (M + H), 244.2 (M + H - Me₃CO)。R_t = 1.81 min。

在-78℃下，將乙醯濾(1毫升，12毫莫耳)添加於含胺(B3)(3.2克，10毫莫耳)之無水乙腈(100毫升)溶液中，接著滴加三乙胺。使反應混合物升溫至室溫，攪拌1小時再經濃縮。使殘留物溶於乙酸乙酯中。溶液以飽和NaHCO₃及鹽水洗滌，經脫水且濃縮。粗製產物經矽膠層析(CH₂Cl₂/CH₃CN 9:1至7:3)純化，獲得4-乙醯胺基-3,4-二氫-2H-螺[萘-1,4'-吡啶]-1'-甲酸(S)-第三丁酯(B4)。LC-MS: $m/e = 359.3$ (M + H), 303.3 (M + H - Me₃CO)。R_t = 2.94 min。¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 8.17 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.22 (ddd, 1H), 7.14 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.80 (m, 4H),

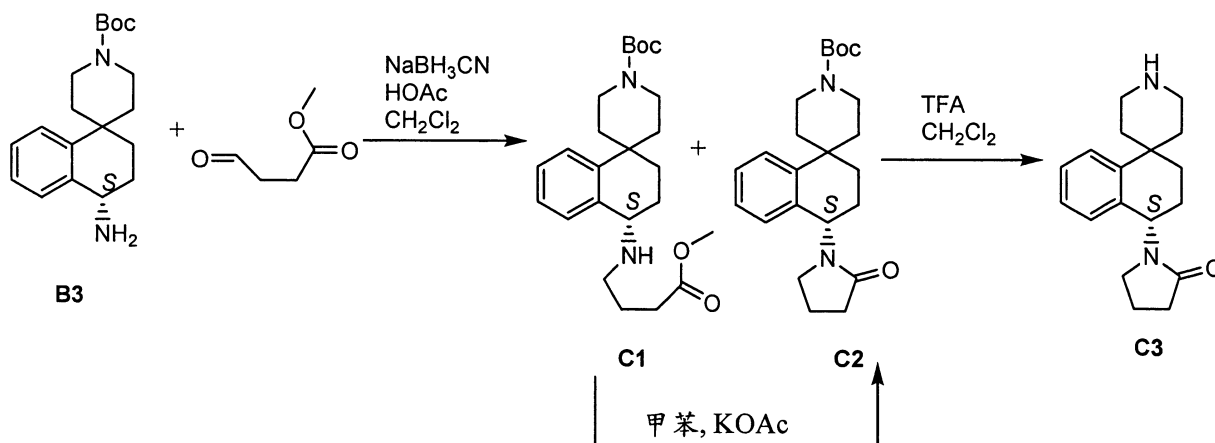
1.61 (m 2H), 1.48 (d, 1H), 1.42 (s, 9H)。

類似地，(B4)之對映體、化合物(B6)或其消旋體、消旋體(B6)亦使用相同合成路徑合成，但以(R)-1-苯基乙胺或1-苯基乙胺之消旋混合物代替(S)-1-苯基乙胺。

使用分析用對掌性 HPLC(CHIRALPAK AD 管柱，250x4.6 mm，1.5毫升/分鐘，7% 2-丙醇/己烷，操作時間15分鐘)確認對映體之純度。就消旋體(B6)而言，在12.18分鐘即12.57分鐘處有二高峰，分別相當於(B4)及(B6)。針對(B4)及(B6)二者之對映體純度經測定大於90%。

在0℃下以TFA(10毫升)處理含(B4)(2.2克，6.1毫莫耳)之二氯甲烷(20毫升)溶液1小時，經濃縮，與乙腈共蒸發且溶於二氯甲烷中。所得溶液與鹽水(約100毫升)及6N NaOH(3毫升)之混合物洗滌，以Na₂SO₄脫水且濃縮，獲得(S)-N-(3,4-二氫-2H-螺[萘-1,4'-吡啶]-4-基)乙醯胺(B5)之白色固體。LC-MS: $m/e = 258.9$ (M + H)。R_t = 0.96 min。該粗製產物可直接用於進一步反應中。

製備例 C：(S)-1-(3,4-二氫-2H-螺[萘-1,4'-吡啶]-4-基)吡咯啉-2-酮之合成



使含胺(B3)(480毫克, 1.24毫莫耳)及3-甲醯基丙酸甲酯(232毫克, 2.00毫莫耳)之二氯甲烷(5毫升)溶液在室溫下攪拌1.5小時。添加甲醇(2毫升)、氰基硼氫化鈉(200毫克, 3.10毫莫耳)及乙酸(0.1毫升), 且使混合物靜置隔夜。反應混合物以二氯甲烷(約100毫升)稀釋, 以飽和碳酸氫鈉(2毫升)、6N氫氧化鈉(2毫升)及鹽水(約50毫升)之混合物洗滌。分離有機相, 以 Na_2SO_4 脫水且濃縮, 獲得4-(4-甲氧基-4-氧代丁基胺基)-3,4-二氫-2H-螺[萘-1,4'-吡啶]-1'-甲酸(S)-第三丁酯(C1)及4-(2-氧代吡咯啶-1-基)-3,4-二氫-2H-螺[萘-1,4'-吡啶]-1'-甲酸(S)-第三丁酯(C2)之粗製混合物, 以分析用HPLC為準之比例為1.6:1。LC-MS: $m/e = 417.36$ ($\text{M}_{(\text{s})-7} + \text{H}$), $R_t = 2.00 \text{ min}$; $m/e = 385.30$ ($\text{M}_{(\text{s})-8} + \text{H}$), $R_t = 3.25 \text{ min}$ 。

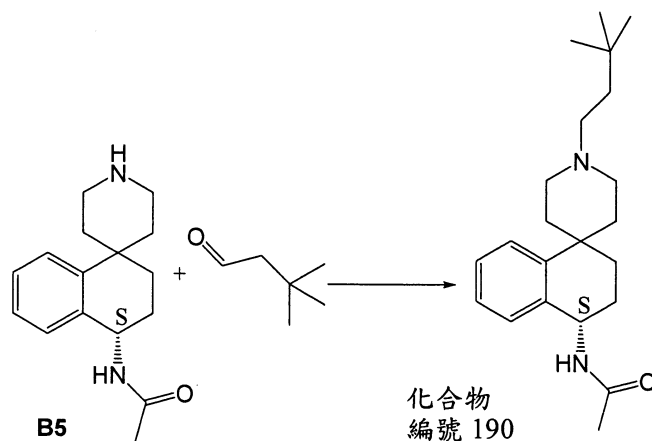
使含上述粗製混合物(700毫克)之甲醇(20毫升)溶液與乙酸鉀(1.2克)一起在 50°C 下加熱4小時。分析用HPLC數據顯示少許之(C1)轉化成(C2)。蒸發溶劑且使殘留物懸浮於甲苯(50毫升)及1-甲基-2-吡咯啶酮(NMP)(3毫升)中, 且在 120°C 下加熱5天。濃縮混合物且使殘留物懸浮於乙酸乙酯中。溶液以飽和碳酸氫鈉洗滌, 經脫水且蒸發。使殘留物通過矽膠管柱, 獲得(C1)及(C2)之粗製混合物, 比例為2:1。

在 0°C 下以TFA(5毫升)處理含(C1)及(C2)混合物(530毫克)之二氯甲烷(10毫升)溶液歷時2小時。濃縮反應混合物。使殘留物與乙腈共蒸發, 溶於二氯甲烷(約100毫升)

中，以鹽水(約20毫升)及6N氫氧化鈉(2毫升)混合物洗滌。有機相以硫酸鈉脫水且濃縮，獲得粗製產物(C3)，其可以矽膠層析($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1)進一步純化，獲得(S)-9之油狀物。LC-MS: $m/e = 285.22$ ($M + H$)。 $R_t = 1.31$ min。 ^1H -NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.58 (br. s, 1H), 8.35 (br. s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 5.14 (dd, 1H), 3.25-3.05 (m, 5H), 2.87 (td, 1H), 2.40 -2.29 (m, 4H), 1.98-1.85 (m, 4H), 1.80 (t, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.63 (t, 1H), 1.58 (d, 1H)。

方法1：與醛之偶合

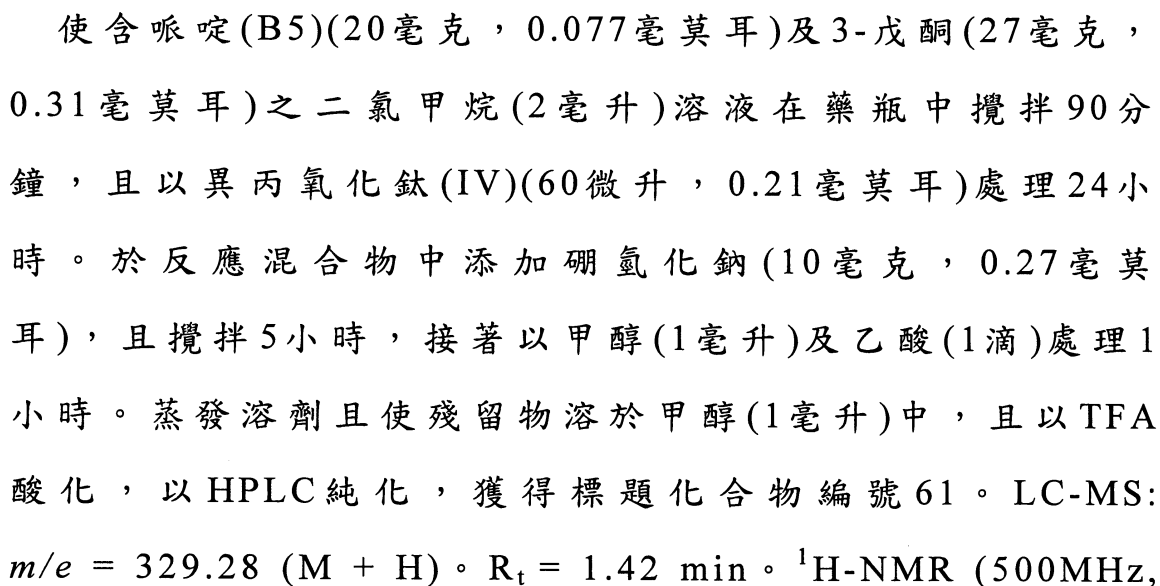
實例1：(S)-N-(1'-(3,3-二甲基丁基)-3,4-二氫-2H-螺[萘-1,4'-哌啶]-4-基)乙醯胺(化合物編號190)之合成



使含3,3-二甲基丁醛(13毫克，0.13毫莫耳)及螺-哌啶(B5)(25毫克，0.10毫莫耳)之無水二氯甲烷(2毫升)溶液在室溫下攪拌30分鐘，以冰-浴冷卻且以三乙醯氧基硼氫化鈉(44毫克，0.2毫莫耳)處理，接著以乙酸(1滴)及甲醇(1毫升)處理。使反應混合物再攪拌5小時，且在氮氣流中濃縮。使殘留物溶於甲醇(1毫升)中，且以逆相HPLC純化，

- 97 -

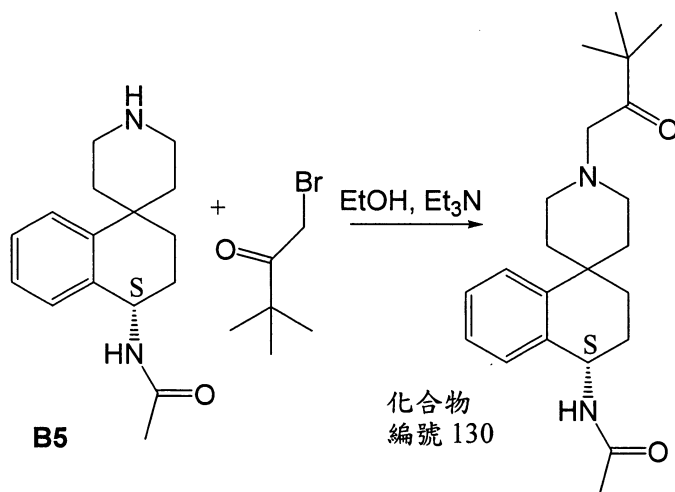
實例 2：(S)-N-(1'-(戊烷-3-基)-3,4-二氫-2H-螺[萘-1,4'-吡啶]-4-基)乙醯胺(化合物編號61)之合成



DMSO- d_6): 8.65 (br.s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.92 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.28-3.17 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.84 (m, 4H), 1.72 (t, 1H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.51 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 0.99 (t, 5H), 0.91 (t, 1H)。

方法3：與烷基溴之偶合

實例3：(S)-N-(1'-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-3,4-二氫-2H-螺[萘-1,4'-哌啶]-4-基)乙醯胺(化合物編號130)之合成



使含哌啶(B5)(24毫克，0.09毫莫耳)、1-溴-3,3-二甲基丁烷-2-酮(13.5毫克，0.08毫莫耳)及碳酸鈉(32毫克，0.3毫莫耳)之DMF(1毫升)懸浮液在密封藥瓶中於50℃下攪拌16小時。使混合物冷卻且以TFA小心中和，以逆相HPLC純化，獲得標題化合物編號130之TFA鹽。LC-MS: m/e = 357.30 (M + H)。R_t = 1.61 min。¹H-NMR (500MHz, DMSO- d_6): 9.60 (br. s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.92 (q, 1H), 4.60 (d,

2H), 3.26 (m, 4H), 2.35 (m, 2H), 2.04 (dd, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.80 (m, 3H), 1.71 (d, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.16 (s, 9H)。

熟知化學領域者可利用該等實例及反應圖以及已知之合成方法而合成本發明化合物，包含下表2之化合物。

表2：例舉化合物之物理數據。

化合物編號	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1	379.36	1.79	DMSO(d6): 9.17 (br.s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.32 (t, 1H), 4.45 (q, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.15 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 2.09 (t, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.89-1.74 (m, 3H), 1.71 (d, 1H), 1.59 (m, 2H), 0.93 (s, 9H).
2	441.4	1.21	
3	369.3	2.1	
4	315.2	1.38	DMSO(d6): 9.083 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.92 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.82 (m, 3H), 1.73 (d, 1H), 1.64 (m, 3H), 1.35 (m, 2H), 0.94 (t, 3H).
5	468.3	2.1	
6	401.7	1.8	(300 MZ, CDCl3) 7.15(dd,1H), 6.94(m,2H), 5.93(m,1H), 3.64(m,2H), 2.80-3.05(m,6H), 2.80(m,1H), 2.60(t,2H), 2.30(m,1H), 1.64-1.92(m,12H), 0.95(s,9H)
7	453.3	2.6	
8	414.3	1.7	
9	427.7	1.8	
10	440.6	1.9	
11	375.4	1.01	
12	373.6	2.88	
13	468.3	1.9	

化合物編號	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
14	414.3	2.75	
15	468.3	1.9	
16	359.3	1.3	DMSO(d6):9.15 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.92 (ddd, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.43 (m, 2H), 3.15 (m, 4H), 2.47 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.05 (dd, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.82 (m, 3H), 1.73 (d, 1H), 1.62 (m, 1H).
17	443.4	1.09	
18	399.3	1.9	
19	458.3	2.17	
20	432.4	0.86	
21	401.6	1.7	
22	458.4	1.01	
23	482.4	2.2	
24	469.8	2	
25	426.3	1.8	
26	472.6	1.1	
27	417.6	1.13	
28	443.4	1.14	
29	458.4	0.94	
30	469.3	2.2	
31	399.3	2.1	
32	379.6	2.1	
33	418.6	0.92	
34	442.7	1.7	
35	371.2	1.79	
36	516.3	2.1	
37	286.6	2.01	¹ H NMR (500 MHz, DMSO(d6)): 9.02 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.06 (d, 1H), 3.44 (d, 2H), 3.19 - 3.10 (m, 4H), 2.72 (t, 2H), 2.20 (td, 2H), 1.90 - 1.84 (m, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 4H), 1.59 (dd, 2H), 0.94 (s, 9H).
38	454.3	2	
39	427.2	2.4	
40	441.4	1.16	
41	454.7	1.8	
42	429.7	1.9	
43	395.3	2.1	
44	439.8	1.9	

化合物編號	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
45	385.49	2	DMSO(d6): 9.43 (br. s), 8.18 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.92 (q, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.14 (m, 4H), 2.25 (m, 2H), 2.05 (dd, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.81 (m, 3H), 1.72 (d, 1H), 1.69-1.51 (m, 4H), 1.25 (dd, 1H), 1.09 (dd, 1H), 0.95 (d, 3H), 0.90 (s, 9H).
46	432.6	0.95	
47	371.4	2.04	
48	383.38	1.9	
49	361.2	1.54	DMSO(d6): 9.28 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.92 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.21 (m, 4H), 2.80 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.91 (q, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.83 (m, 3H), 1.74 (d, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.27 (d, 3H).
50	415.7	1.78	
51	386.3	2.02	(500MHz, DMSO-d6): 9.07 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.94 (t, 1H), 3.44 (dd, 2H), 3.21-3.11 (m, 4H), 2.78 (s, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 2.01 (d, 1H), 1.98 (q, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 4H), 0.93 (s, 9H).
52	458.6	1.09	
53	386.2	2.04	
54	427.7	1.8	
55	480.3	2	
56	329.29	1.49	DMSO(d6): 8.90 (br. s), 8.18 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.92 (q, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.21-3.06 (m, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.06 (dd, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.92-1.77 (m, 4H), 1.69 (d, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.21 (m, 1H), 0.99 (d, 3H), 0.91 (t, 3H).
57	383.6	1.74	

化合物編號	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
58	409.3	1.9	
59	472.6	1.07	
60	440.3	1.8	
62	356.3	2.1	
63	405.4	1.11	
64	343.3	1.55	DMSO(d6): 9.23 (br. s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.92 (q, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.21-3.11 (m, 4H), 2.24-2.14 (m, 2H), 2.06 (dd, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.82 (m, 3H), 1.73 (d, 1H), 1.67-1.55 (m, 3H), 0.93 (s, 9H).
65	438.4	0.82	
66	329.2	1.5	DMSO(d6): 8.20 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.92 (m, 1H), 3.43 (br. t, 3H), 3.32 (m, 2H), 3.05 (d, 2H), 2.42 (ddd, 2H), 2.06 (dd, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.75 (d, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.09(s, 9H).
67	416.4	0.95	
68	397.3	2.11	DMSO(d6):9.07 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 5.10 (t, 1H), 4.92 (ddd, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.15 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 2.05 (dd, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.83 (m, 3H), 1.73 (d, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.32 (m, 1H), 1.19 (m, 1H), 0.91 (d, 3H).
69	423.3	1.9	
70	387.3	2	
71	454.3	1.9	
72	472.4	1.09	

化合物編號	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
73	343.3	1.59	DMSO(d6): 8.67 (br. s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.93 (q, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.16 (t, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.30 (qd, 2H), 2.07 (dd, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.85-1.67 (m, 5H), 1.62 (m, 1H), 1.38 (m, 4H), 0.87 (t, 6H).
74	406.3	1.9	
75	430.4	0.87	
76	444.4	0.94	
77	389.4	1.21	
78	458.4	1.03	
79	438.4	0.83	
80	365.33	1.68	DMSO(d6): 9.19 (br.s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.23 (t, 1H), 4.45 (q, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.14 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 2.08 (dd, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 3H), 1.71 (d, 1H), 1.65-1.53 (m, 3H), 0.93 (d, 6H).
81	472.6	1.04	
82	472.6	1.16	
83	472.6	1.14	
84	440.3	1.8	
85	387.3	1.7	
86	403.6	1.26	
87	441.3	1.8	
88	429.7	2.3	
89	272.5	1.94	¹ H NMR (500 MHz, DMSO(d6)): 9.02 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.06 (d, 1H), 3.42 (d, 2H), 3.18 - 3.12 (m, 4H), 2.72 (t, 2H), 2.20 (td, 2H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.76 -1.66 (m, 4H), 1.66-1.63 (m, 1H), 1.63 -1.55 (m, 2H), 0.95 (d, 6H).

化合物編號	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
90	355.35	1.67	DMSO-d6: 9.44(s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 5.14 (dd, 1H), 3.42 (dd, 2H), 3.24-3.09 (m, 5H), 2.87 (ddd, 1H), 2.41-2.29 (m, 4H), 2.07 (td, 1H), 1.92 (m, 3H), 1.87 (t, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.66-1.56 (m, 5H), 0.93 (d, 6H).
91	387.6	1.8	
92	417.6	1.05	
93	445.4	1.04	
94	453.3	1.9	
95	301.2	1.27	DMSO(d6): 9.15 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.92 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.21 (ddd, 2H), 2.05 (dd, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.81 (m, 3H), 1.76-1.58 (m, 4H), 0.94 (t, 3H).
96	432.6	0.93	
97	311.1	1.83	DMSO(d6): 9.17 (br. s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.28 (td, 1H), 4.35 (t, 1H), 3.45 (t, 2H), 3.21-3.12 (m, 4H), 2.24 (td, 1H), 2.16 (td, 1H), 2.10-1.96 (m, 4H), 1.77 (dd, 2H), 1.61-1.57 (m, 2H), 0.93 (s, 9H).
98	409.3	1.8	
99	387.3	2.3	
100	442.7	1.7	
101	437.7	1.4	
102	383.3	1.82	
103	430.4	0.91	
104	315.2	1.35	DMSO(d6): 8.78 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.92 (m, 1H), 3.41 (br. t, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.12 (m 1H), 2.05 (dd, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.80 (m, 3H), 1.70 (d, 1H), 1.63 (m, 1H), 0.99 (d, 6H).
105	-	-	
106	458.6	1.09	

化合物編號	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
107	-	-	
108	406.3	2.1	
109	440.3	1.7	
110	453.6	2.1	
111	434.7	1.7	
112	515.4	2.3	
113	454.4	1.9	
114	414.3	2.4	
115	423.3	2	
116	415.7	1.8	
117	336.6	2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) 8.04 (dd, J = 1.4, 7.9 Hz, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 3.09-2.98 (t, 2H), 2.50 (qn, J = 1.8 Hz, DMSO-d ₆), 2.38 (m, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.61 (m, 2H), 0.96 (s, 9H)
118	409.3	2	
119	387.2	1.14	
120	338.5	1.7	
121	454.7	1.8	
122	383.7	1.82	
123	357.2	1.72	(500 MHz, DMSO-d ₆): 9.14 (br.s, 1H), 7.40 及 7.38 (2d, 1H), 7.33 及 7.29 (2t, 1H), 7.24 及 7.20 (2t, 1H), 6.99及6.93 (2d, 1H), 5.67 (dd, 0.65 H), 5.03 (t, 0.33H), 3.43 (dd, 2H), 3.23-3.14 (m, 4H), 2.61 (s, 2H)及2.43 (s, 1H, CH ₃), 2.45 (m, 2H), 2.17 (s, 1H)及2.12 (s, 2H, CH ₃), 2.03-1.54 (m, 8H), 0.93 (s, 9H).
124	440.6	2	
125	355.39	1.72	DMSO(d ₆): 9.11 (br.s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.95 (q, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 2.20 (ddd, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.83 (m, 3H), 1.73 (d, 1H), 1.68-1.54 (m, 5H), 0.93 (d, 6H), 0.78-0.63 (m, 4H).
126	468.4	1.7	

化合物編號	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
127	442.3	1.8	
128	437.7	1.4	
129	409.2	1.9	
131	384.6	2.34	300MHz, DMSO-d6: 9.35 (m, 1H), 7.36-7.27 (m, 3H), 7.20 (td, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.44 (d, 2H), 3.21-3.10 (m, 4H), 2.28-1.46 (m, 15H), 1.36-1.17 (m, 5H), 0.93 (s, 9H).
132	468.8	2.06	
133	417.4	1.06	
134	-	-	
135	427.3	1.9	
136	448.2	1.6	
137	440.3	1.9	
138	458.6	1	
139	-	-	
140	415.7	1.9	
141	381.3	2.2	
142	369.6	1.65	300MHz, DMSO-d6: 9.03 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.12 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.19 (q, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.22-3.10 (m, 4H), 2.69 (m, 4H), 2.29 (q, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.08-1.92 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 6H), 0.94 (d, 6H).
143	454.3	1.8	
144	426.3	1.7	
145	445.6	1.1	
146	440.4	1.9	
147	387.3	1.9	
148	358.3	1.87	DMSO(d6): 9.01 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.48 (d, 1H), 4.82 (q, 1H), 3.43 (d, 2H), 3.20-3.12 (m, 4H), 2.82 (s, 6H), 2.30 (td, 1H), 2.22 (dd, 1H), 2.06 (td, 1H), 1.93 (d, 1H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.73-1.55 (m, 6H), 0.93 (d, 6H).
149	472.4	1.11	

化合物編號	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
150	327.1	1.71	DMSO(d6): 9.10 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 5.29 (t, 1H), 4.92 (q, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.16 (ddd, 2H), 2.16 (ddd, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.86-1.79 (m, 4H), 1.66-1.59 (m, 1H).
151	423.3	2.1	
152	427.3	2.1	
153	519.7	2.34	300MHz, DMSO-d6: 9.30 (m, 1H), 7.40-7.28 (m, 8H), 7.20 (td, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.95 (t, 1H), 3.83-3.68 (m, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.25-3.10 (m, 6H), 2.30-2.00 (m, 3H), 1.93-1.70 (m, 7H), 1.62-1.56 (m, 2H), 1.52-1.37 (m, 2H), 0.93 (s, 9H).
154	385.5	2.13	
155	427.3	1.7	
156	357.3	1.9	
157	440.3	1.8	
158	369.43	1.79	DMSO(d6): 9.09 (br.s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.95 (q, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.23-3.11 (m, 4H), 2.19 (ddd, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.84 (m, 3H), 1.74 (d, 1H), 1.65 (ddd, 1H), 1.59 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.78-0.62 (m, 4H).
159	329.2	1.53	DMSO(d6): 9.23 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.92 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.14 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.81 (m, 3H), 1.72 (d, 1H), 1.59 (m, 4H), 0.92 (d, 6H).
160	440.3	1.8	
161	393.7	2.17	
162	414.3	2.76	
163	432.4	0.89	
164	371.8	2.17	

化合物編號	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
165	427.4	0.92	
166	498.3	2.1	
167	468.3	1.7	
168	387.6	1.8	7.14(d,1H), 6.94(d,2H), 5.35(t,1H), 3.68(m,2H), 2.90-3.30(6H), 2.64(mn,2H), 2.45(m1H), 2.30(m,1H), 1.80-2.05(m,4H), 1.63- 1.75(m,6H), 0.94(s,9H).
169	454.3	1.9	
170	441.3	2	
171	428.7	1.6	
172	327.2	1.49	DMSO(d6):9.19 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 5.84 (m, 1H), 5.11 (dq, 1H), 5.06 (dq, 1H), 4.92 (ddd, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.14 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 2.03 (dd, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.83 (m, 5H), 1.73 (d, 1H), 1.63 (m, 1H).
173	300.2	1.02	
174	373.7	2.17	
175	372.3	1.95	DMSO(d6): 9.01 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.45 (d, 2H), 3.21-3.12 (m, 4H), 2.82 (s, 6H), 2.30 (td, 1H), 2.23 (dd, 1H), 2.05 (td, 1H), 1.93 (d, 1H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.74-1.65 (m, 3H), 1.58 (t, 2H), 0.94 (s, 9H).
176	383.8	2.43	
177	361.4	0.91	
178	411.8	2.34	
179	382.39	1.6	DMSO(d6): 9.43 (br. s), 8.18 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.92 (q, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.15 (m, 4H), 2.25 (m, 2H), 2.05 (dd, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.82 (m, 3H), 1.73 (m, 3H), 1.66-1.55 (m, 3H), 1.46 (m, 2H), 1.31 (s, 6H).
180	427.4	0.86	
181	401.7	1.8	
182	482.4	2.2	

化合物編號	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
183	439.6	2.1	
184	343.1	1.61	(500 MHz, DMSO-d6): 9.13 (br.s, 1H), 7.41及7.38 (2d, 1H), 7.33及 7.29 (2t, 1H), 7.24及7.20 (2t, 1H), 6.99及6.93 (2d, 1H), 5.67 (dd, 0.65 H), 5.02 (t, 0.33H), 3.42 (dd, 2H), 3.23-3.10 (m, 4H), 2.61 (s, 2H)及2.43 (s, 1H, CH3), 2.46 (m, 2H), 2.16 (s, 1H)及2.11 (s, 2H, CH3), 2.03-1.54 (m, 9H), 0.93及0.89 (2d, 6H).
185	369.3	1.42	DMSO(d6): 9.41 (br. s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.92 (q, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.20 (t, 4H), 2.46-2.35 (m, 2H), 2.27-2.18 (m, 2H), 2.06 (dd, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.83 (m, 3H), 1.74 (d, 1H), 1.62 (m, 1H).
186	454.3	1.7	
187	442.8	1.7	
188	413.3	1.9	
189	361.4	0.91	
191	454.3	1.7	
192	430.4	0.87	
193	409.3	2	
194	440.3	1.8	
195	420.3	1.9	
196	405.4	1.17	
197	454.3	1.8	
198	448.3	1.7	
199	387.8	2.12	
200	418.4	0.84	
201	369.4	1.74	DMSO-d6: 9.87(s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 5.14 (dd, 1H), 3.42 (t, 2H), 3.24-3.07 (m, 5H), 2.88 (m, 1H), 2.54 (td, 1H), 2.42-2.29 (m, 3H), 2.13 (td, 1H), 1.95-1.70 (m, 5H), 1.63 (m, 4H), 0.93 (s, 9H).
202	431.6	1.08	
203	430.4	0.91	

化合物編號	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
204	357.2	1.95	
205	-	-	
206	372.3	1.94	(500MHz, DMSO-d6): 9.00 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.94 (t, 1H), 3.44 (dd, 2H), 3.19-3.10 (m, 4H), 2.78 (s, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 2.01 (d, 1H), 1.98 (q, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.65-1.51 (m, 5H), 0.93 (d, 6H).
207	423.3	2.1	
208	415.8	2.63	
209	413.3	1.9	
210	427.7	1.8	
211	371.8	2.39	300MHz, DMSO-d6
212	405.4	0.99	
213	357.5	1.91	
214	387.4	1.08	
215	405.4	1.06	
216	423.3	2	
217	431.4	1.01	
218	375.2	1.09	
219	409.3	1.9	
220	-	-	
221	415.7	1.8	
222	401.6	1.8	
223	448.8	1.4	
224	397.6	1.91	300MHz, DMSO-d6:
225	383.5	2.3	H NMR (500 MHz, DMSO) 9.02 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.19 - 7.16 (m, 2H), 5.36 (dd, J = 7.8, 15.8 Hz, 1H), 3.67 - 3.02 (m, 4H), 2.70 - 2.58 (m, 2H), 2.42 - 2.28 (m, 2H), 1.83 - 1.51 (m, 15H), 0.93 (s, 9H),
226	358.4	1.3	
227	343.4	1.9	
228	400.2	1.9	
229	302.1	1.67	
230	342.3	1.9	
231	329.2	1.8	

化合物編號	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
232	216.1	1.54	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): 7.41 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 2.70 - 2.66 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (t, 2H), 2.11 (td, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.71 - 1.64 (m, 2H), 1.53 (dd, 2H),
233	317.09	2.16	
234	393.3	1.74	DMSO(d ₆): 9.32 (br.s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 4.92 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.06 (q, 2H), 3.23 (m, 4H), 2.17 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.82 (m, 3H), 1.73 (d, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.33 (t, 3H).
235	358.3	1.5	
236	329.3	1.5	
237	345.4	1.5	
238	313.4	1.7	
239	362	3.02	CDCl ₃ : 7.15(s,1H), 6.85(s,1H), 4.25(brm,2H), 3.98(s,3H), 3.91(s,3H), 2.85(brm,2H), 2.59(s,2H), 1.89(m,2H), 1.50(s,9H), 1.47(m,2H)
241	330.2	1.2	
242	313.4	1.6	
243	315.4	1.6	
244	329.4	1.8	
245	358.4	1.3	
246	302.2	1.59	
247	341.2	1.9	
248	383.5	2.3	
249	330.2	1.2	
250	316.2	1.73	
251	384.5	2.1	
252	316.2	3.47	(CDCl ₃ , ppm) 7.52 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8Hz), 1H), 4.18 (br s, 2H), 2.83 (t, J = 13Hz, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.94 (td, J = 4Hz, 13Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.44 (m, 2H).
253	343.2	1.92	
254	317.09	2.16	

化合物編號	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
255	407.3	3.5	
256	303.06	1.63	
257	373.5	1.6	
258	383.3	1.4	
259	302.2	1.56	
260	359.3	2.94	DMS)(d6): 8.17 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.22 (ddd, 1H), 7.14 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.80 (m, 4H), 1.61 (m, 2H), 1.48 (d, 1H), 1.42 (s, 9H).
261	359.4	3.09	CDCl ₃ (ppm): 7.06 (m, 3H), 5.58 (m, 1H), 5.46 (q, 1H, J = 8 Hz), 4.08 (br s, 2H), 3.72 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).
262	340.2	1.3	
263	341.4	1.8	
264	357.5	2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) 9.08 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 7.3, 15.3 Hz, 2H), 5.37 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.57 - 3.42 (m, 2H), 3.19 - 3.02 (m, 4H), 2.68 (dd, J = 7.9, 13.1 Hz, 1H), 2.36 - 2.07 (m, 4H), 1.90 - 1.54 (m, 8 H), 1.06 - 0.77 (m, 11H)
267	367.5	2	
269	382.5	1.8	在DMSO-d ₆ 中
271			¹ H NMR (CD ₃ OD) 1.74 - 1.50 (m, 4H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 5.44 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.06 - 2.88 (m, 2H), 2.73 (dd, J = 7.8, 13.0 Hz, 1H), 2.32 - 2.21 (m, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.74 - 1.50 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H),

化合物編號	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
272	359.3	2.94	DMSO(d6): 8.17 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.22 (ddd, 1H), 7.14 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.80 (m, 4H), 1.61 (m 2H), 1.48 (d, 1H), 1.42 (s, 9H).
273	369.5	2.1	
275	407.4	2.69	
276			
277	315.4	1.7	在DMSO-d6中執行
279	371.3	3.2	
280	359.19	3.02	DMSO(d6): 8.17 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.22 (ddd, 1H), 7.13 (m, 2H), 4.91 (td, 1H), 3.86 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.01 (dd, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.61 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.48 (d, 1H), 1.42 (s, 9H).
282	383.5	2.3	
287	386.3	2.2	已執行
288	300.2	2.04	(DMSO-d6, ppm) 9.12 (br s, 1H), 7.59 (d, J = 8Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 3.59 (d, J = 12Hz, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.15 (td, J = 3Hz, 11Hz, 2H), 1.75 (d, J = 14Hz, 2H), 1.59 (m, 2H), 0.94 (s, 9H).
289	330.2	1.1	
290	315.4	1.6	
291	345.2	2	
292	381.5	2.1	
293	344.4	1.8	
294	370.3	1.9	
295	399.3	3.53	
297	358.5	1.9	H NMR (500 MHz, DMSO) 9.08 (s, 1H), 7.33 - 7.14 (m, 4H), 6.55 - 6.48 (m, 1H), 5.32 - 5.24 (m, 2H), 3.54 (t, J = 13.3 Hz, 2H), 3.20 - 3.02 (m, 3H), 2.83 (s, 6H), 2.70 (dd, J = 7.8, 12.9 Hz, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 1.83 - 1.52 (m, 6H), 0.98 - 0.90 (s, 9H),
298	374.3	3	

化合物編號	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
299	369.5	2.2	
300	355.3	2	H NMR (500 MHz, DMSO) 9.04 (s, 1H), 8.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.17 (m, 4H), 5.36 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 4.10 - 3.27 (m, 2H部分被溶劑隱蔽), 3.18 - 3.03 (m, 4H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 2.42 - 2.22 (m, 1H), 1.89 - 1.51 (m, 4H), 1.63 - 1.49 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.81 - 0.65 (m, 4H),
301	368.5	1.9	
302	340.2	1.3	H NMR (500 MHz, DMSO) 9.02 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.19 - 7.16 (m, 2H), 5.36 (dd, J = 7.8, 15.8 Hz, 1H), 3.67 - 3.02 (m, 4H), 2.70 - 2.58 (m, 2H), 2.42 - 2.28 (m, 2H), 1.83 - 1.51 (m, 15H), 0.93 (s, 9H),

V. 偵測及測量化合物之抑制性質之分析

細胞內鈣之功能性移動作用以測定毒蕈鹼受體活性：

表現毒蕈鹼受體 (M_1 至 M_5) 之 CHO 細胞在 37°C 及含 5% CO_2 之濕化氛圍中以單層生長於組織培養瓶中且每 3-5 天繼代 (passaged)。培養基為杜貝克氏 (Dulbecco's) 改良鷹氏培養基 (DMEM, Gibco Cat# 12430-054)，其含 25 mM HEPES 且補充有胎牛血清 (Hyclone, cat# SH30071.03)、0.1 mM 之 MEM 非必須胺基酸 (GIBCO, Cat# 11140-050)、1 mM MEM 丙酮酸鈉 (GIBCO Cat# 11360-070) 及 100 單位/毫升之青黴素 G 及 100 微克/毫升鏈黴素 (GIBCO Cat# 15140-122)。該重組毒蕈鹼受體細胞株在抗生素壓力下以含 25 微克/毫升之抗生素 zeocin 及 500 微克/毫升之 G418 (M_1 -CHO)、4 微克/毫升嘌呤黴素、50 微克/毫升抗生素 zeocin 及 2.5 微克/毫

升稻瘟毒素(blasticidin)(M2及M4-CHO)、或50微克/毫升抗生素zeocin及4微克/毫升嘌呤黴素(M3及M5-CHO)。

在80-90%融合時使用Versene(GIBCO Cat# 15040-066)收取細胞，藉離心收集並接種18-24小時後，以5,000-10,000個細胞/孔之密度於黑壁透明底之384-孔盤(BD Biocoat，聚-D-離胺酸，Cat#356663)中進行鈣分析。實驗當天，細胞以盤洗滌液(Biotech儀器公司，ELX405)使用含1 mM丙磺舒(Probenecid)之緩衝液1(140-mM NaCl；4.5-mM KCl、2-mM CaCl_2 、1-mM MgCl_2 、10-mM Hepes-Na、10-mM葡萄糖、以NaOH成pH 7.4)。接著，於該盤洗滌後留在各孔中之25微升緩衝液1中添加鈣染料Fluo-3(25微升/孔之4 μM 微升之Fluo-3 AM，Molecular Probes F-1241，含於含1 mM丙磺舒之緩衝液1)，且該染料在37°C於組織培養恆溫箱中負載60-90分鐘。使用盤洗滌器以含1 mM丙磺舒之液1移除螢光染料，洗滌後留下25微升/孔之此溶液。或者，細胞負載有得自Molecular Devices之鈣指示劑(鈣3分析試劑，Cat # R7181)，於20微升相同緩衝液中添加含於含1 mM丙磺舒之液1中之5微升5X染料溶液(每一染料瓶Cat# R7128為10毫升以產生溶液20X)。負載60分鐘後，實驗可在未移除染料下進行。

化合物於96-孔盤(圓底，Costar Corning cat# 3656)中，藉由使預先滴入之化合物以含1 mM丙磺舒之液1復水而製備為2x倍濃度。最終濃度DMSO為0.5%且DMSO量在整個分析盤中公稱化。為了測定化合物對毒蕈鹼受體之激動活

性，使用 FLIPR 3 儀器 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 之多通道機器人系統，於細胞分析盤 (含 25 微升/孔) 中添加該復水之化合物 (25 微升化合物/孔)。為了測定化合物對毒蕈鹼受體之功能性抑制作用，於該分析盤中添加該復水之化合物 (25 微升化合物/孔) 並預培育 15 分鐘後，以對各毒蕈亞型以該 EC80 之 3 倍添加 25 微升卡巴膽鹼 (Carbachol)。或者，該化合物可同時共同施加有該激動劑。兩分析模式中，使用 FLIPR 3 儀器記錄螢光 60 秒 (激發波長為 488 nm 且發射波長為 540 nm)。

該毒蕈化合物之強度、效力及選擇性藉由對整個族群 (M_1 至 M_5 細胞) 篩選化合物活性而評估。化合物亦篩選其對其他蛋白質如其他 GPCRs 及離子通道之活性，以測定對 M_4 受體之選擇性。

本發明化合物經發現可比其他受體類型更選擇性調節 M_1 及/或 M_4 毒蕈鹼受體。

式 (I、Ia、Ib、Ic、Id 及 Ie) 之毒蕈化合物對調節 M_1 及 M_4 受體之活性及效率實例顯示於下表 3。對 M_1 、 M_2 、 M_3 及 M_4 之化合物活性，若活性經測量為小於 2.0 μM ，則表示為 "+++"，若活性經測量為自 2.0 μM 至 5.0 μM ，則表示為 "++"，若活性經測量為大於 5.0 μM ，則表示為 "+"，且若無法提供數據，則表示為 "-"。對 M_1 及 M_4 調節作用之效率，若效率經計算為大於 100%，則表示為 "+++"，若效率經計算為 100% 至 25%，則表示為 "++"，若效率經計算為小於 25%，則表示為 "+"，且若無法提供數據，則表示為 "-"。

應注意 100% 效率為以卡巴膽鹼對照組所獲得之最大反應。

表 3：調節 M₁ 及 M₄ 受體之化合物活性及效率

化合物編號	M ₁ 活性	M ₁ 效率	M ₂ 活性	M ₂ 效率	M ₃ 活性	M ₃ 效率	M ₄ 活性	M ₄ 效率
1	+++	++	++	+	+	+	+++	++
2	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
3	+	+	+	+	+	+	+++	++
4	++	++	+	+	+	+	++	++
5	++	+	++	+	+	+	+++	++
6	+	+	+	+	+	+	+++	++
7	++	++	+	+	+	+	+++	++
8	+++	++	++	+	+	+	+++	++
9	+	++	+	+	+	+	+++	++
10	+	+	+	+	+	+	+++	++
11	+++	++	+	+	+	+	+++	++
12	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
13	+	+	+	+	+	+	+++	++
14	+	++	++	+	+	+	+++	++
15	+++	++	+	+	+	+	+++	++
16	++	++	+	+	+	+	+	++
17	+++	++	+	+	+	+	+++	++
18	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
19	+	+	+	+	+	+	+	+
20	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
21	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
22	++	++	++	+	+	+	+++	++
23	++	+	+	+	+	+	+++	++
24	+	+	+++	++	+	+	+++	++
25	+	+	+	+	+	+	+++	++
26	+++	++	+	+	+	+	+++	++
27	+++	++	+++	+	+	+	+++	++
28	+++	++	++	+	+	+	+++	++
29	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
30	+	+	+	+	+	+	++	++
31	+++	++	+++	+	+	+	+++	++
32	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
33	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
34	+++	++	++	+	+	+	+++	++
35	+	+	+	+	+	+	+++	++
36	+++	++	+	+	+	+	+++	++
37	++	++	++	++	+	+	+++	++
38	+++	++	+	+	+	+	+++	++
39	+	++	+	+	+	+	+++	++

化合物編號	M ₁ 活性	M ₁ 效率	M ₂ 活性	M ₂ 效率	M ₃ 活性	M ₃ 效率	M ₄ 活性	M ₄ 效率
40	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
41	+++	++	+	+	+	+	+++	++
42	++	++	+	+	+	+	+++	++
43	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
44	++	++	+	+	+	+	+++	++
45	+++	++	++	+	+	++	+	+
46	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
47	++	++	+	+	+	+	++	++
48	+	+	+	+	+	+	+	+
49	++	++	+	+	+	+	+++	++
50	+	++	+	+	+	+	+++	++
51	+++	++	+	+	+	+	+++	++
52	+++	++	+++	+	+	+	+++	++
53	+	+	+	+	+	+	+++	++
54	+++	++	+	+	+	+	+++	++
55	++	+	+++	+	+	+	+++	++
56	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
57	++	++	+	+	+	+	+++	++
58	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
59	+++	++	++	+	+	+	+++	++
60	+++	++	+	+	+	+	+++	++
61	+	++	+	+	+	+	+	++
62	+	+	+	+	+	+	+++	++
63	+++	++	+++	+	+	+	+++	++
64	++	+	+	+	+	+	+++	++
65	+++	++	++	+	+	+	+++	++
66	+++	++	+	++	+	+	+++	++
67	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
68	+++	+++	+++	++	+	+	+++	++
69	+	+	+	+	+	+	+++	++
70	+++	++	+++	+	+	+	+++	++
71	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
72	++	++	++	+	+	+	+++	++
73	+++	++	+	+	+	+	+++	++
74	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
75	++	++	++	+	+	+	+++	++
76	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
77	+++	++	++	+	+	+	+++	++
78	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
79	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
80	+++	++	+	+	+	+	+++	++
81	++	++	+	+	+	+	+++	++
82	+++	++	++	+	+	+	+++	++
83	+++	++	+	+	+	+	+++	++
84	++	++	+++	++	+	+	+++	++
85	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
86	+++	++	+	+	+	+	+++	++

化合物編號	M ₁ 活性	M ₁ 效率	M ₂ 活性	M ₂ 效率	M ₃ 活性	M ₃ 效率	M ₄ 活性	M ₄ 效率
87	+	+	+	+	+	+	+++	++
88	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
89	+	++	+	+	+	+	+++	++
90	++	++	+	+	+	+	++	++
91	+++	++	+++	+	+	+	+++	++
92	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
93	++	++	+	+	+	+	+++	++
94	+	++	+	+	+	+	+++	++
95	+	++	+	+	+	+	+	++
96	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
97	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
98	+++	++	+	+	+	+	+++	++
99	+	+	+	+	+	+	+++	++
100	+	+	+	+	+	+	+++	++
101	+++	++	+	+	+	+	++	++
102	++	++	+	+	+	+	+++	++
103	+++	++	+++	+	+	+	+++	++
104	++	++	+	++	+	+	++	++
105	++	+	+	+	+	+	+++	++
106	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
107	++	++	++	+	+	+	+++	++
108	+++	++	+++	+	+	+	+++	++
109	+++	++	+	+	+	+	+++	++
110	+	++	+	+	+	+	+++	++
111	+	+	+	+	+	+	+++	++
112	++	++	+	+	+	+	+++	++
113	+	+	+	+	+	+	+++	++
114	-	-	-	-	-	-	-	-
115	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
116	+	++	+	+	+	+	+++	++
117	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
118	++	++	+	+	+	+	+++	++
119	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
120	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
121	+++	++	+	+	+	+	+++	++
122	+++	++	+	+	+	+	+++	++
123	+++	++	+	+	+	+	+++	++
124	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
125	+++	++	++	+	+	+	+++	++
126	+	+	+	+	+	+	+++	++
127	+++	++	++	+	+	+	+++	++
128	++	++	+	+	+	+	+++	++
129	+	+	+	+	+	+	+++	++
130	++	++	+	+	+	+	+++	++
131	-	-	-	-	-	-	-	-
132	++	++	+	+	+	+	+++	++
133	+++	++	+++	++	+	+	+++	++

化合物編號	M ₁ 活性	M ₁ 效率	M ₂ 活性	M ₂ 效率	M ₃ 活性	M ₃ 效率	M ₄ 活性	M ₄ 效率
134	+	+	+	+	+	+	+++	++
135	+++	++	+	+	+	+	+++	++
136	++	++	++	+	+	+	+++	++
137	+++	++	+	+	+	+	+++	++
138	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
139	++	+	+	+	+	+	+++	++
140	++	++	+	+	+	+	+++	++
141	+++	++	+	+	+	+	+++	++
142	++	++	+	+	+	+	+	+
143	++	++	+	+	+	+	+++	++
144	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
145	+++	++	+++	+	+	+	+++	++
146	+	++	+	+	+	+	+++	++
147	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
148	+	+	+	+	+	+	++	++
149	++	++	++	++	+	+	+++	++
150	+	++	+	+	+	+	++	++
151	+++	++	+	+	+	+	+++	++
152	+	+	+	+	+	+	+++	++
153	-	-	-	-	-	-	-	-
154	+++	++	+	+	+	+	+++	++
155	+++	++	++	++	+	+	+++	++
156	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
157	++	++	+++	+	+	+	+++	++
158	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
159	+++	++	+	+	+	+	+++	++
160	+++	++	+	+	+	+	+++	++
161	+++	++	+	+	+	+	+++	++
162	+	++	+	+	+	+	+++	++
163	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
164	+++	++	+	+	+	+	+++	++
165	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
166	+	++	+	+	+	+	+++	++
167	+++	++	+	+	+	+	+++	++
168	++	+	+	+	+	+	+++	++
169	+++	++	+++	+	+	+	+++	++
170	+	+	+	+	+	+	+++	++
171	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
172	+++	++	++	++	+	+	+++	++
173	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
174	++	++	+	+	+	+	+++	++
175	+	+	+	+	+	+	+++	++
176	++	+	+	+	+	+	+++	++
177	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
178	+	+	+	+	+	+	+++	++
179	+++	++	+	+	+	+	+	+
180	+++	++	+++	++	+	+	+++	++

化合物編號	M ₁ 活性	M ₁ 效率	M ₂ 活性	M ₂ 效率	M ₃ 活性	M ₃ 效率	M ₄ 活性	M ₄ 效率
181	++	++	+	+	+	+	+++	++
182	++	++	+	+	+	+	+++	++
183	++	++	+	+	+	+	+++	++
184	+++	++	+	+	+	+	+++	++
185	++	++	+	+	+	++	++	++
186	++	++	+	+	+	+	+++	++
187	+++	++	+	+	+	+	+++	++
188	+	+	+	+	+	+	+++	++
189	+++	++	+++	+	+	+	+++	++
190	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
191	+++	++	+	+	+	+	+++	++
192	+	+	+	+	+	+	+++	++
193	+++	++	+	+	+	+	+++	++
194	+++	++	+	+	+	+	+++	++
195	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
196	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
197	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
198	+++	++	++	+	+	+	+++	++
199	++	+	+	+	+	+	+++	++
200	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
201	+++	++	+	+	+	+	+++	++
202	+++	++	+	+	+	+	+++	++
203	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
204	+++	++	+	+	+	+	+++	++
205	+++	++	+	+	+	+	+++	++
206	+	+	+	+	+	+	+++	++
207	++	++	+	+	+	+	+++	++
208	+++	++	+++	+	+	+	+++	++
209	+++	++	+	+	+	+	+++	++
210	+++	+	+	+	+	+	+++	++
211	+++	++	+	+	+	+	+++	++
212	+++	++	+	+	+	+	+++	++
213	++	++	+	+	+	+	+++	++
214	+++	++	+++	+	+	+	+++	++
215	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
216	++	++	++	++	+	+	+++	++
217	++	++	+	+	+	+	+++	++
218	+++	++	+++	+	+	+	+++	++
219	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
220	+	+	+	+	+	+	+++	++
221	++	++	+	+	+	+	+++	++
222	+++	++	+	+	+	+	+++	++
223	+	++	+	+	+	+	+++	++
224	+++	++	+	+	+	+	+++	++
225	+	+	+	+	+	+	+	+
226	+	+	+	+	+	+	+	+
227	+	+	+	+	+	+	+	+

化合物編號	M ₁ 活性	M ₁ 效率	M ₂ 活性	M ₂ 效率	M ₃ 活性	M ₃ 效率	M ₄ 活性	M ₄ 效率
228	-	-	-	-	-	-	-	-
229	+	+	+	+	+	+	+	+
230	+++	++	+	+	+	+	+++	++
231	+	+	+	+	+	+	+++	+
232	+	+	+	+	+	+	+	+
233	+	++	+	+	+	+	+	+
234	++	++	+	+	+	+	++	++
235	+	+	+	+	+	+	+	+
236	+	+	+	+	+	+	+	+
237	+	++	+	+	+	+	+	++
238	+	+	+	+	+	+	+	+
239	+	+	+	+	+	+	+	+
241	+	+	+	+	+	+	+	+
242	+	++	+	+	+	+	++	++
243	+	++	+	++	+	+	+++	++
244	+++	++	+	+	+	+	+++	++
245	+	+	+	+	+	+	+	+
246	+	+	+	+	+	+	+	+
247	+	++	+	+	+	+	+	+
248	++	++	+	+	+	+	+	++
249	+	+	+	+	+	+	+	+
250	+	++	+	+	+	+	+	++
251	+	+	+	+	+	+	+	+
252	+	+	+	+	+	+	+	+
253	+	+	+	+	+	+	+	++
254	+	++	+	+	+	+	+	+
255	+	+	+	+	+	+	+	+
256	+	+	+	+	+	+	+	+
257	+++	+++	+++	++	+	++	+++	++
258	+	+	+	+	+	+	+	+
259	+	++	+	+	+	+	+	+
260	+	+	+	+	+	+	+	+
261	+	+	+	+	+	+	+	+
262	+	+	+	+	+	+	+	+
263	+	++	+	+	+	+	++	+
264	+	+	+	+	+	+	+++	++
267	+	+	+	+	+	+	+	+
269	+	++	+	+	+	+	++	++
271	+	+	+	+	+	+	+	+
272	+	+	+	+	+	+	+	+
273	+++	++	+	+	+	+	+++	++
275	+	+	+	+	-	-	+	+
276	+	+	+	+	+	+	+	+
277	++	++	+	+	+	+	+++	++
279	+	+	+	+	+	+	+	+
280	+	+	+	+	+	+	+	+
282	+++	++	+	+	+	+	+	+

化合物編號	M ₁ 活性	M ₁ 效率	M ₂ 活性	M ₂ 效率	M ₃ 活性	M ₃ 效率	M ₄ 活性	M ₄ 效率
287	-	-	-	-	-	-	-	-
288	+	++	+	+	+	+	++	++
289	+	+	+	+	+	+	+	+
290	+	++	+	+	+	+	+	++
291	-	-	-	-	-	-	-	-
292	+	+	+	+	+	+	+	+
293	+	+	+	+	+	+	+	+
294	+	+	+	+	+	+	+	+
295	+	+	+	+	+	+	+	+
297	+	+	+	+	+	+	+	+
298	+	+	+	+	+	+	+	+
299	+	+	+	+	+	+	+	+
300	+++	++	+	+	+	+	+++	+
301	+	+	+	+	+	+	+	+
302	+	+	+	+	+	+	+	+

VIII. 其他具體例

應了解雖然本發明已藉其發明內容及實施方式加以描述，但前述描述欲用以說明且非限制本發明範圍，其範圍係由申請專利範圍加以界定。其他方面、優點及修飾作用均在下列申請專利範圍內。

五、中文發明摘要：

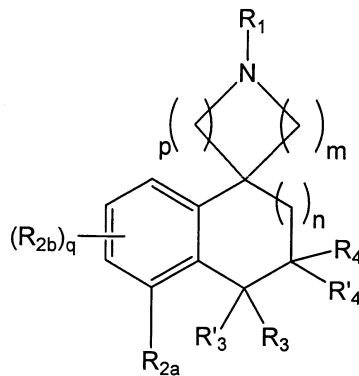
本發明有關毒蕈鹼受體之調節劑。本發明亦提供包括此等調節劑之組合物以及以其治療毒蕈鹼受體介導之疾病之方法。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to modulators of muscarinic receptors. The present invention also provides compositions comprising such modulators, and methods therewith for treating muscarinic receptor mediated diseases.

十、申請專利範圍：

1. 一種調節毒蕈鹼受體活性之方法，包括使該受體與下式I化合物或其醫藥可接受性鹽接觸之步驟：



I

其中

R_1 為視情況經 1-3 個 R^A 取代之分支或直鏈 C_{1-12} 脂族基，其中 R_1 之至多 3 個碳單元係視情況且獨立經 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^F-$ 、 $-CONR^FNR^F-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^FCO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^FCONR^F-$ 、 $-OCONR^F-$ 、 $-NR^FNR^F-$ 、 $-NR^FCO-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^F-$ 、 $-S(O)_2NR^F-$ 、 $-NR^FSO_2-$ 或 $-NR^FS(O)_2NR^F$ 置換；

各 R^A 獨立為鹵基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 或 $-OCF_3$ ；

各 R^F 獨立為氫或視情況經 1-3 個 R^A 取代之分支或直鏈 C_{1-8} 脂族基；

R_{2a} 為 $-Z^BR_5$ ，其中各 Z^B 獨立為鍵結或視情況經取代之分支或直鏈 C_{1-4} 脂族鏈，其中 Z^B 之至多二個碳單元係視情況且獨立經 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^B-$ 、 $-CONR^BNR^B-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^BCO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^BCONR^B-$ 、 $-OCONR^B-$ 、 $-NR^BNR^B-$ 、 $-NR^BCO-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$

、 $-\text{NR}^{\text{B}}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{B}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{B}}\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{NR}^{\text{B}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{B}}-$ 置換；

各 R_5 獨立為 R^{B} 、鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ ；

各 R^{B} 獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-8} 脂族基、視情況經取代之環脂族基、視情況經取代之雜環脂族基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；或

$\text{R}_{2\text{a}}$ 及 R_3 與其所附接之原子一起形成5-7員部份不飽和視情況經取代之環脂族基或5-7員部份不飽和視情況經取代之雜環脂族基；

各 $\text{R}_{2\text{b}}$ 獨立為 $-\text{Z}^{\text{E}}\text{R}_8$ ，其中各 Z^{E} 獨立為鍵結或視情況經取代之分支或直鏈 C_{1-4} 脂族鏈，其中 Z^{E} 之至多二個碳單元係視情況且獨立經 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{CONR}^{\text{G}}-$ 、 $-\text{CONR}^{\text{G}}\text{NR}^{\text{G}}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}}\text{CO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}}\text{CONR}^{\text{G}}-$ 、 $-\text{OCONR}^{\text{G}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}}\text{NR}^{\text{G}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}}\text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{G}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}}\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{NR}^{\text{G}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{G}}-$ 置換；

各 R_8 獨立為 R^{G} 、鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ ；

各 R^{G} 獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-8} 脂族基、視情況經取代之環脂族基、視情況經取代之雜環脂族基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基；或

$\text{R}_{2\text{a}}$ 及一個 $\text{R}_{2\text{b}}$ 與其所附接之原子一起形成視情況具有1-2個獨立選自N、O及S之雜原子之5-7員部份不飽和視情況經取代之環狀基，其中 $\text{R}_{2\text{b}}$ 係附接至式I之稠合苯基上與附接 $\text{R}_{2\text{a}}$ 之碳原子相鄰之碳原子上；或

兩個 R_{2b} 與其所附接之原子一起形成視情況具有 1-2 個獨立選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-7 員部份不飽和視情況經取代之環狀基，其中各 R_{2b} 係附接至式 I 之稠合苯基上相鄰之碳原子上；

R_3 及 R'_3 一起形成氧代基或各獨立為 $-Z^C R_6$ ，其中各 Z^C 獨立為鍵結或視情況經取代之分支或直鏈 C_{1-4} 脂族鏈，其中 Z^C 之至多二個碳單元係視情況且獨立經 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{CONR}^C-$ 、 $-\text{CONR}^C \text{NR}^C-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{NR}^C \text{CO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^C \text{CONR}^C-$ 、 $-\text{OCONR}^C-$ 、 $-\text{NR}^C \text{NR}^C-$ 、 $-\text{NR}^C \text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^C-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^C-$ 、 $-\text{NR}^C \text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{NR}^C \text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^C-$ 置換；

各 R_6 獨立為 R^C 、鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ ；

各 R^C 獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-8} 脂族基、視情況經取代之環脂族基、視情況經取代之雜環脂族基、視情況經取代之芳基、或視情況經取代之雜芳基；或

R_3 及 R_4 與其所附接之原子一起形成 5-7 員視情況經取代之環脂族基或 5-7 員視情況經取代之雜環脂族基；

R_4 及 R'_4 一起形成氧代基或各獨立為 $-Z^D R_7$ ，其中各 Z^D 獨立為鍵結或視情況經取代之分支或直鏈 C_{1-4} 脂族鏈，其中 Z^D 之至多二個碳單元係視情況且獨立經 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{CONR}^D-$ 、 $-\text{CONR}^D \text{NR}^D-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{NR}^D \text{CO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^D \text{CONR}^D-$ 、 $-\text{OCONR}^D-$ 、 $-\text{NR}^D \text{NR}^D-$ 、 $-\text{NR}^D \text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^D-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^D-$ 、 $-\text{NR}^D \text{S}(\text{O})_2-$

或 $-\text{NR}^{\text{D}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{D}}$ - 置換；

各 R_7 獨立為 R^{D} 、鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ ；

各 R^{D} 獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-8} 脂族基、視情況經取代之環脂族基、視情況經取代之雜環脂族基、視情況經取代之芳基、或視情況經取代之雜芳基；

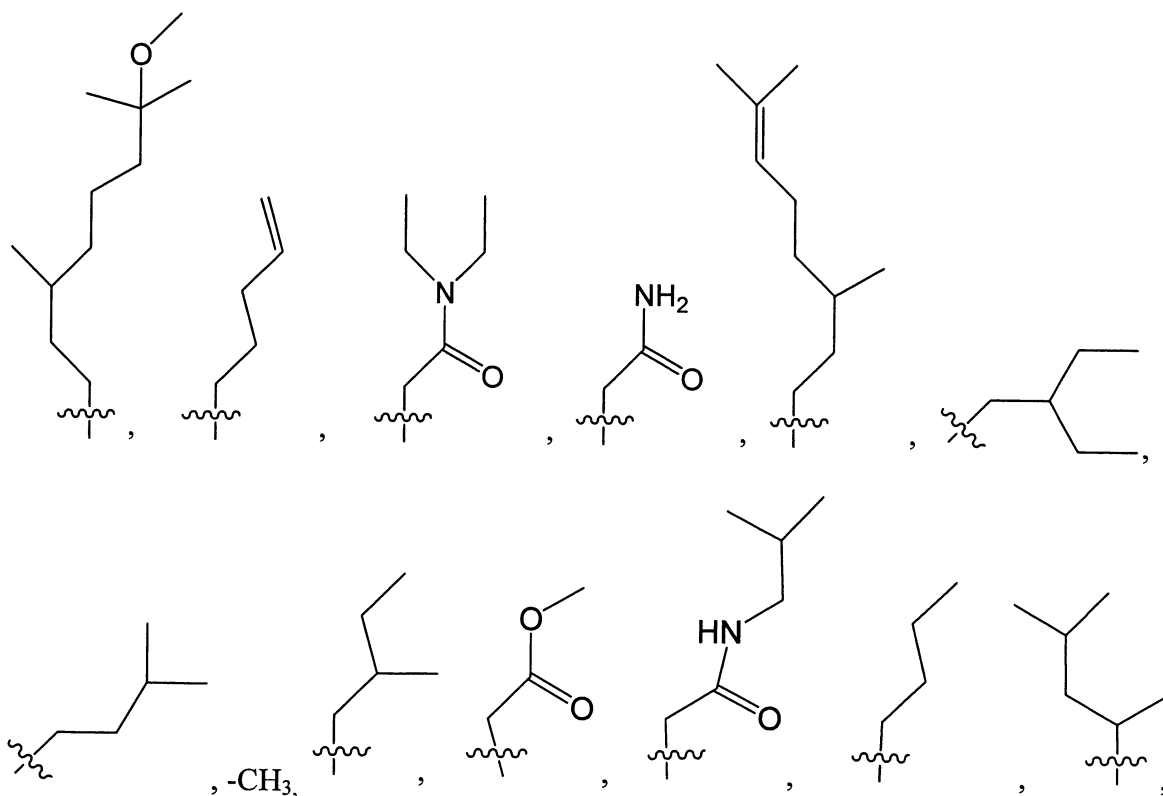
m 為 0-3， p 為 0-3，且 $m+p$ 為 3、4、5 或 6；

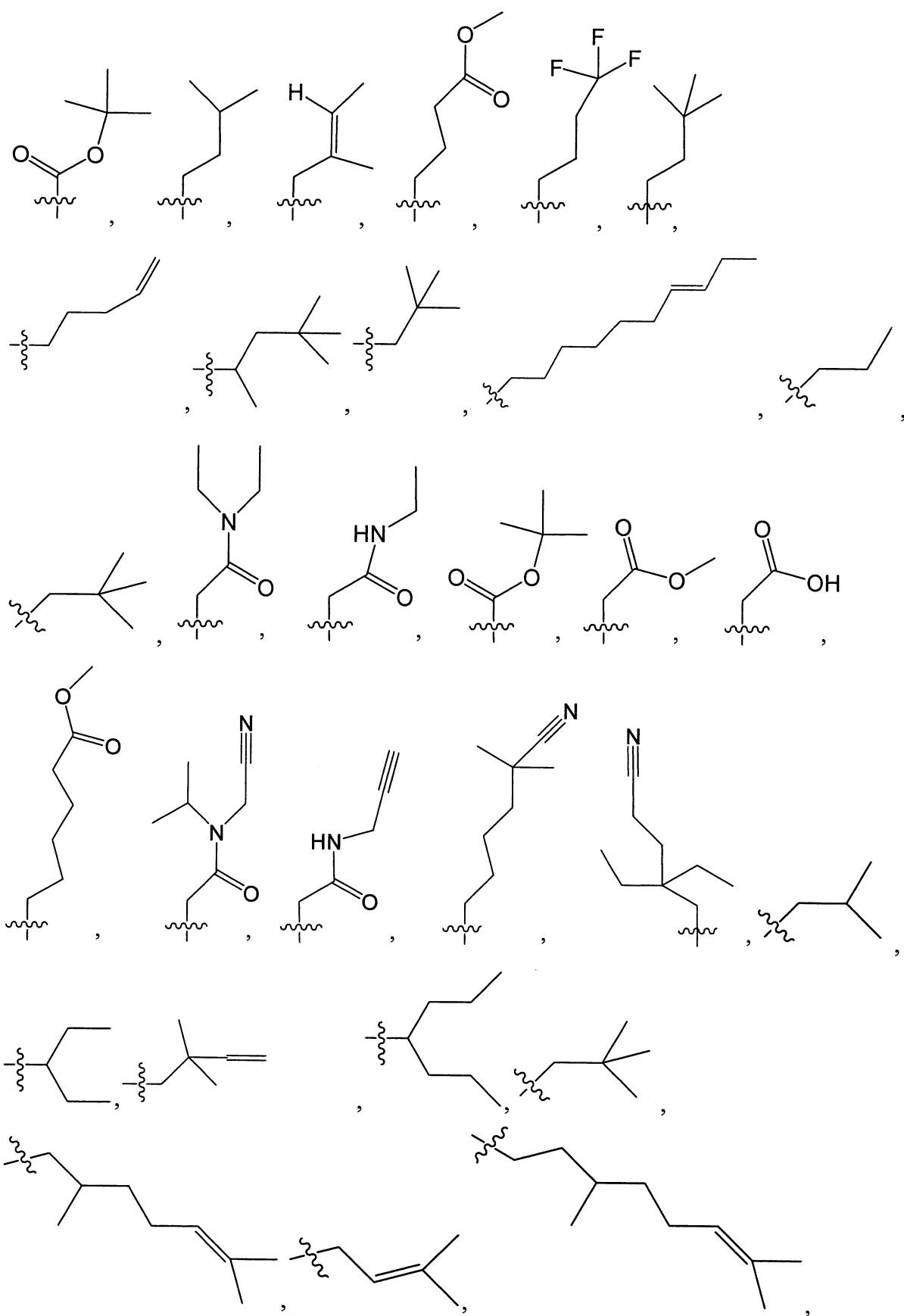
n 為 0-2；且

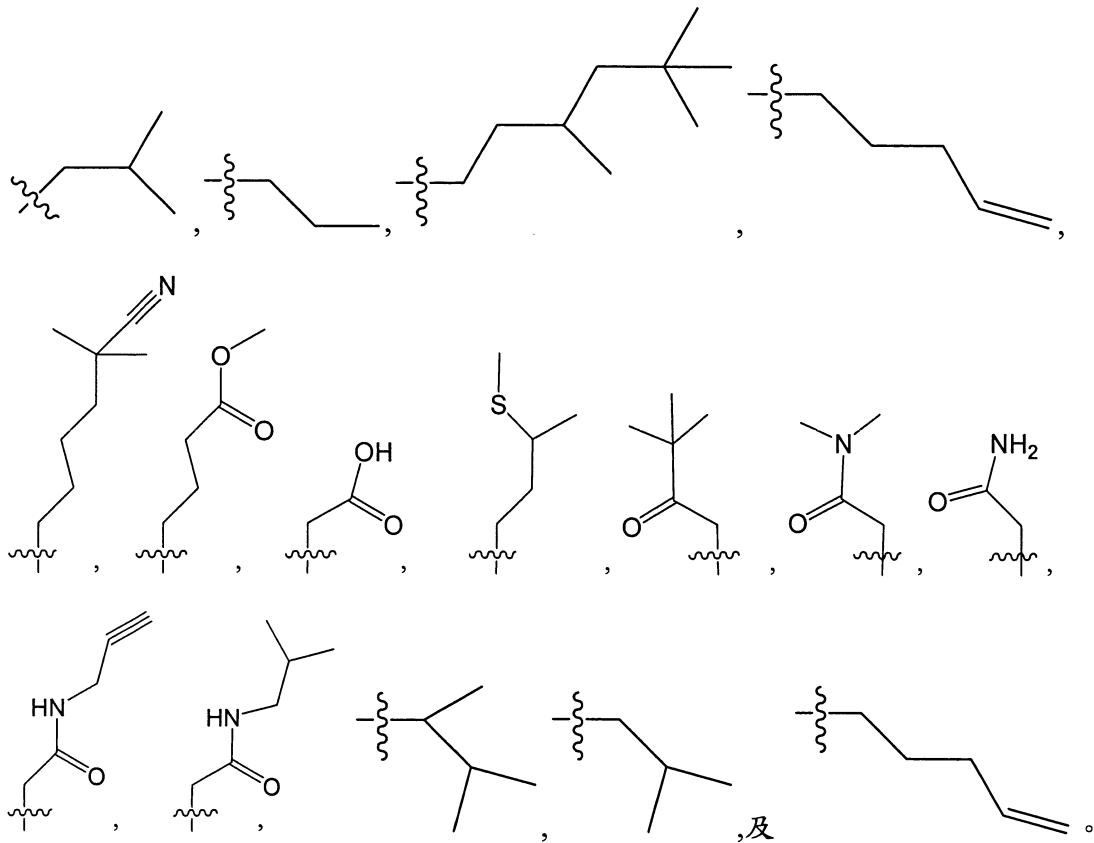
q 為 0-3。

2. 如請求項 1 之方法，其中 R_1 之至多 2 個碳單元係視情況且獨立經 $-\text{NR}^{\text{F}}$ -、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 或其組合置換，其中 R^{F} 獨立為氫或視情況經 1-3 個 R^{A} 取代之分支或直鏈 C_{1-8} 脂族基；且各 R^{A} 獨立為鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ 。
3. 如請求項 1 或 2 之方法，其中 R_1 為直鏈 C_{1-10} 脂族基或分支 C_{3-12} 脂族基，其各視情況經 1-3 個鹵基、羥基、氰基或其組合取代。
4. 如請求項 1 或 2 之方法，其中 R_1 為具有 1-2 個 C-C 雙鍵之直鏈 C_{2-10} 烯基或具有 1-2 個 C-C 雙鍵之分支 C_{3-12} 烯基，其各視情況經取代。
5. 如請求項 1 或 2 之方法，其中 R_1 為直鏈 C_{1-10} 烷基、直鏈 C_{2-10} 烯基、直鏈 C_{2-10} 炔基、分支 C_{3-12} 烷基、分支 C_{3-12} 烯基或分支 C_{3-12} 炔基，其各視情況經 1-3 個 R^{A} 取代；且各 R^{A} 獨立為鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ 。

6. 如請求項1或2之方法，其中 R_1 為視情況經取代之直鏈或分支 C_{1-12} 脂族基，其中1-2個碳單元已視情況經-S-置換。
7. 如請求項1或2之方法，其中 R_1 為脂族基-S-脂族基，其視情況經1-3個鹵基、羥基、氰基、硝基、三氟甲氧基或其組合取代。
8. 如請求項1或2之方法，其中 R_1 為視情況經取代之直鏈或分支脂族基，其中1-2個碳單元已視情況經-C(O)-、-O-或-CO₂置換。
9. 如請求項1或2之方法，其中 R_1 為(脂族基)羰基、(脂族基(羰基))脂族基、(脂族氧基(羰基))脂族基、或(脂族氧基)羰基，其各視情況經1-3個鹵基、羥基、氰基、硝基或其組合取代。
10. 如請求項1或2之方法，其中 R_1 係選自下列基團之一：



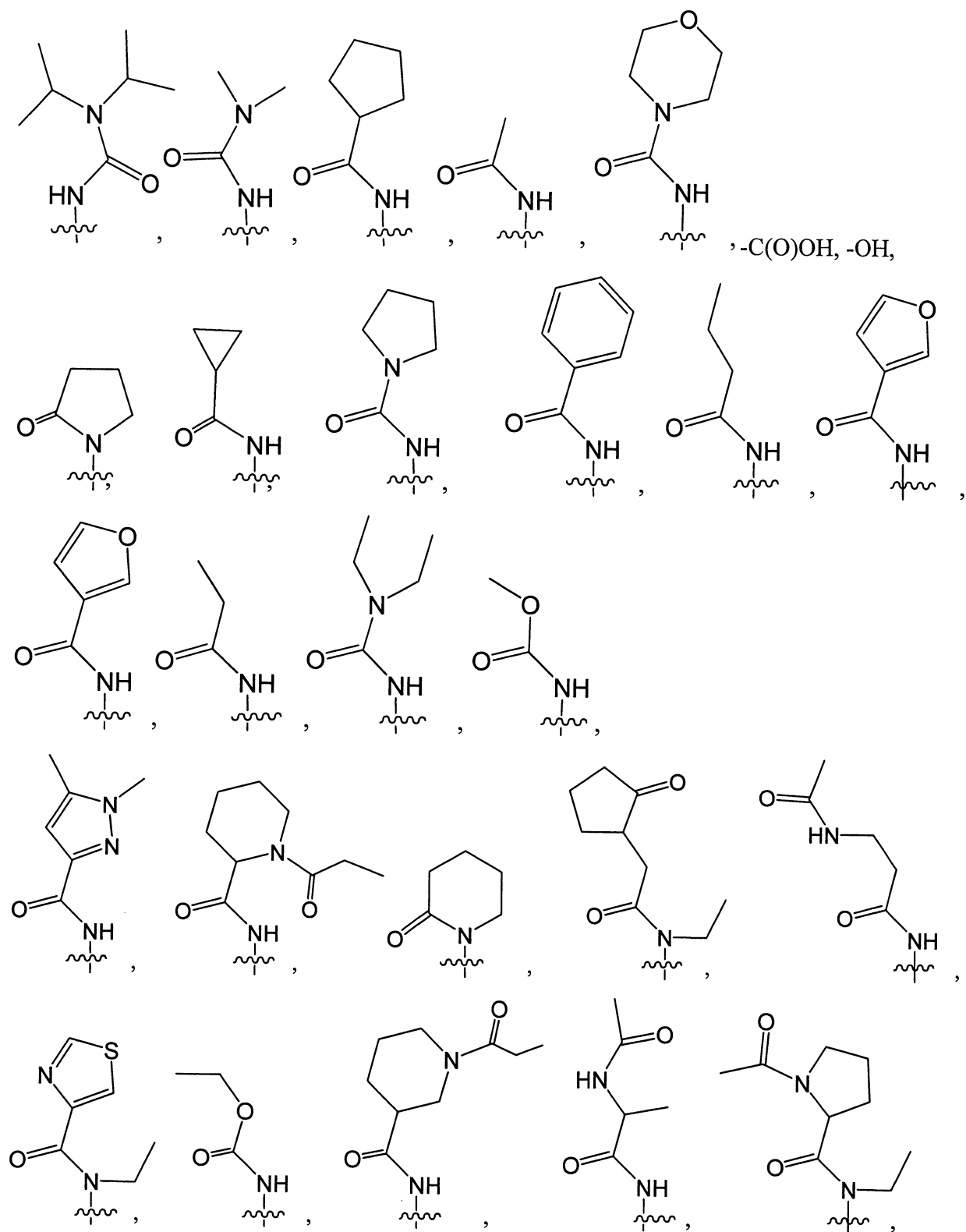


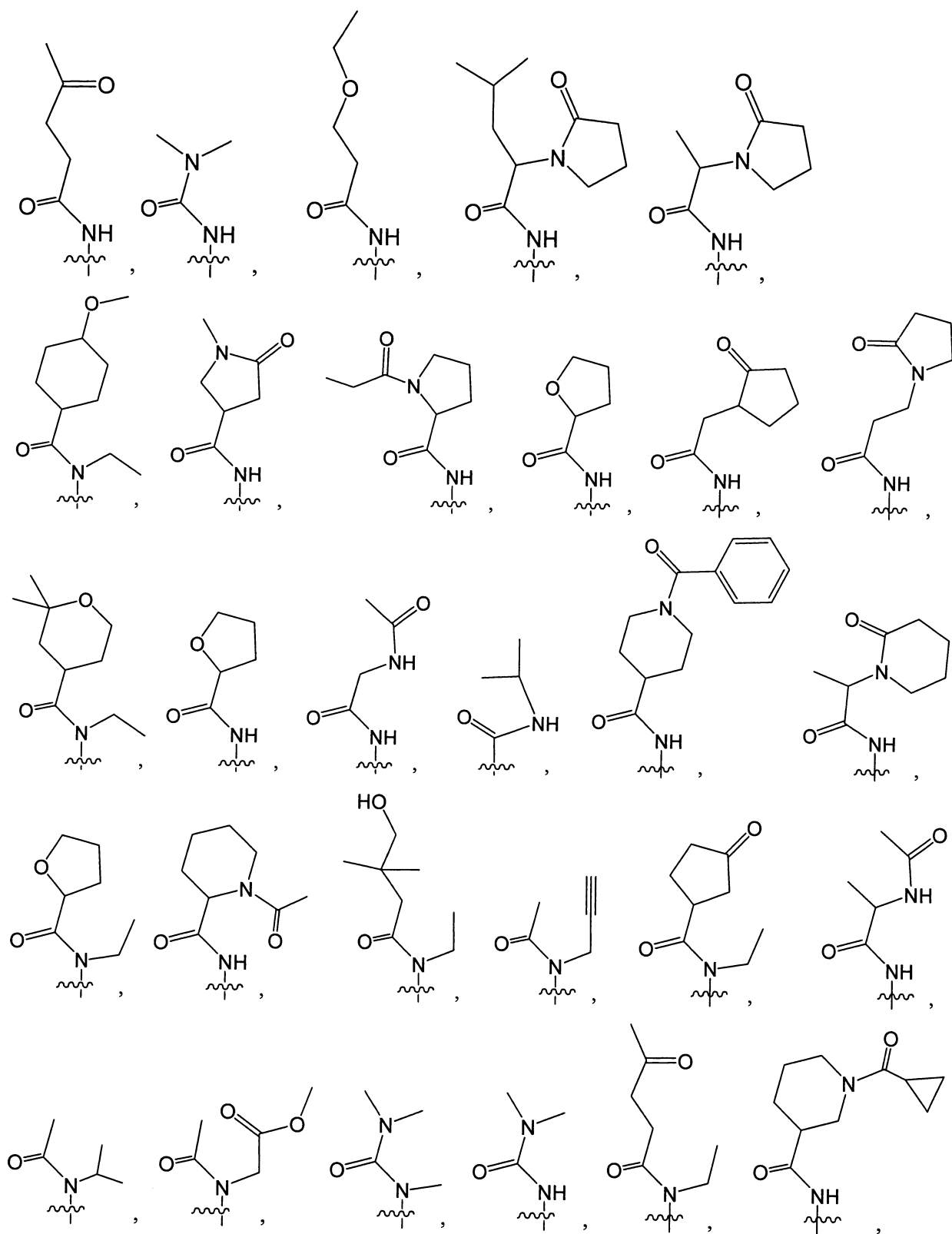


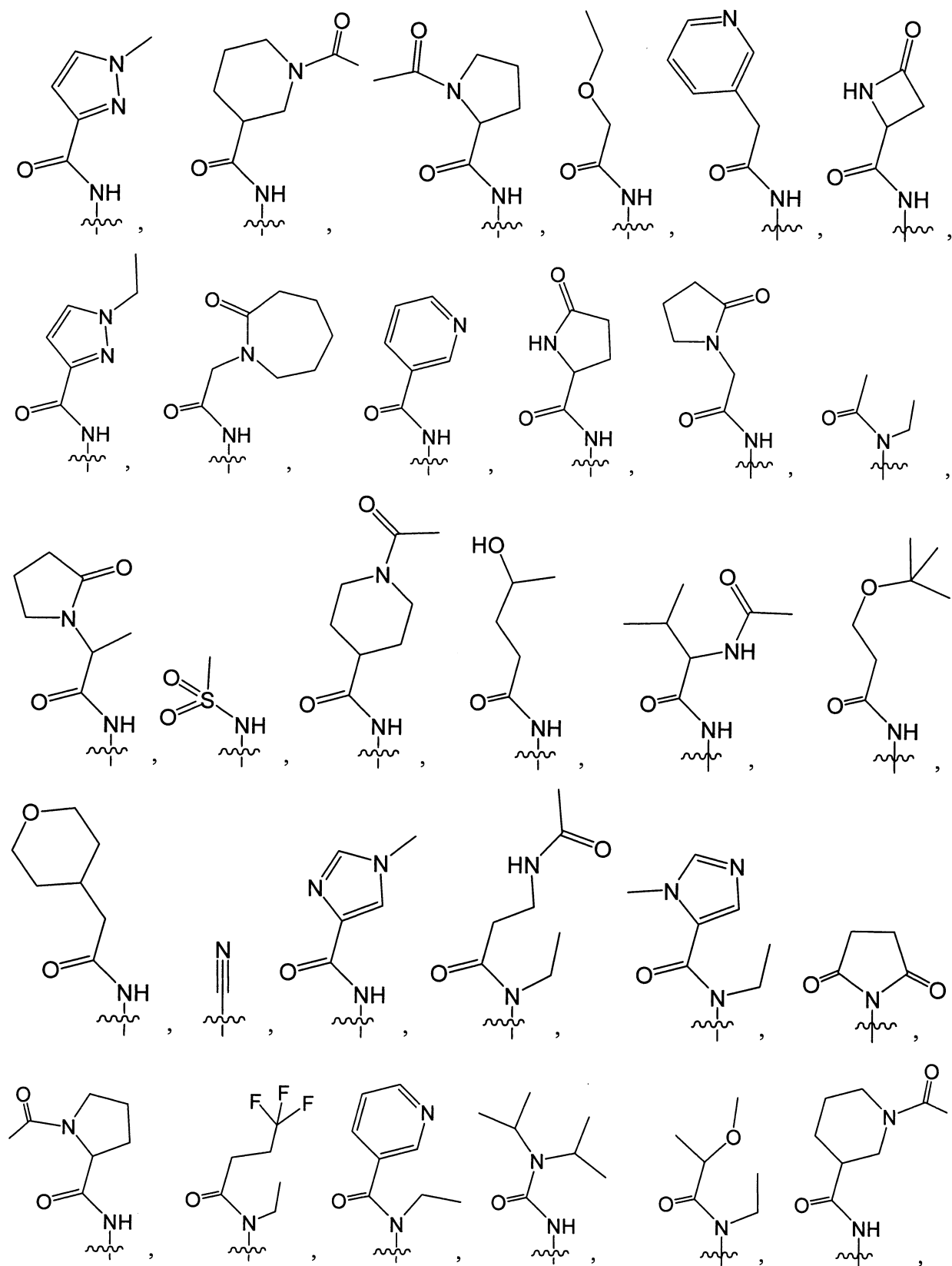
11. 如請求項1或2之方法，其中 q 為0且 R_{2a} 為氫。
12. 如請求項1或2之方法，其中 R_{2a} 及 R_3 與其所附接之原子一起形成5-7員部份不飽和之視情況經取代之雜環脂族基。
13. 如請求項1或2之方法，其中 q 為0，且 R_{2a} 及 R_3 與其所附接之原子一起形成視情況經取代之1H-吡咯-2(5H)-酮基。
14. 如請求項1或2之方法，其中 q 為1或2，且各 R_{2b} 為鹵基或甲氧基。
15. 如請求項1或2之方法，其中 R_3 及 R'_3 之一為分支或直鏈視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基，其中 R_3 或 R'_3 之至多二個碳單元係視情況且獨立經 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-S(O)_2-$ 或其組合置換；且其餘 R_3 或 R'_3 為氫。
16. 如請求項1或2之方法，其中 R_3 及 R'_3 之一為直鏈視情況經取代之 C_{2-4} 脂族基，其中第一個碳單元係視情況且獨立

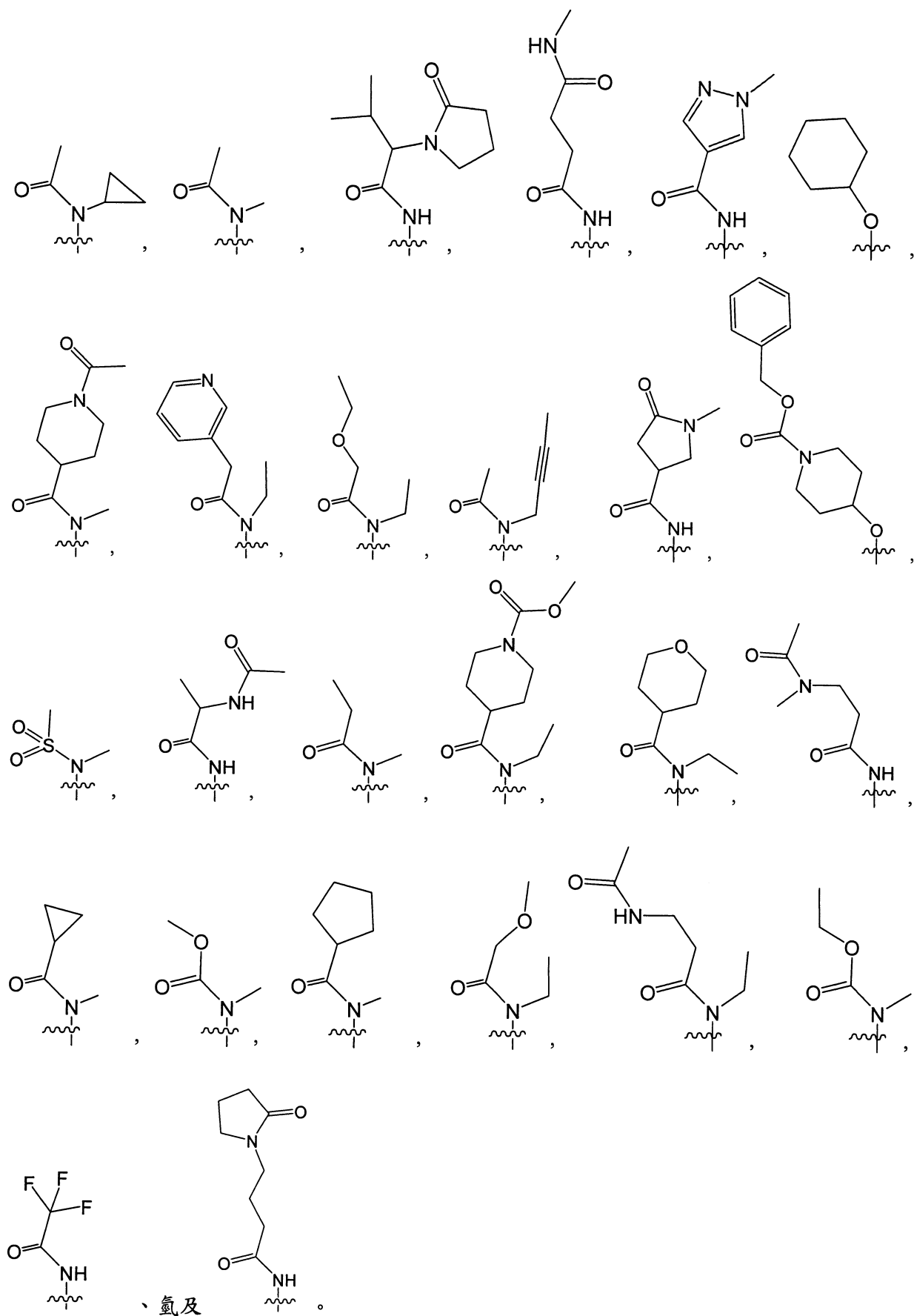
經-NH-置換，且第二個碳單元係視情況且獨立經-C(O)-置換，其餘 R_3 或 R'_3 為氫。

17. 如請求項1或2之方法，其中各 R_3 及 R'_3 獨立為氫或甲基羰基胺基、N,N-二甲基胺基羰基胺基、乙基羰基胺基、吡咯啉-2,5-二酮-1-基、哌啉-2-酮-1-基、甲基胺基羰基、N,N-二甲基胺基羰基、胺基羰基、氰基或甲氧基羰基胺基，其各視情況經取代。
18. 如請求項1或2之方法，其中 R_3 及 R'_3 之一為視情況經取代之雜環脂族基且其餘 R_3 或 R'_3 為氫。
19. 如請求項1或2之方法，其中 R_3 及 R'_3 之一為視情況經1-2個氧代基取代之視情況經取代之5-7員雜環脂族基，且其餘 R_3 或 R'_3 為氫。
20. 如請求項1或2之方法，其中 R_3 及 R'_3 之一為吡咯啉基、四氫呋喃基、1,3-二氧雜環戊基、吡啶基、四氫吡喃基、硫嗎啉基、嗎啉基、哌啉基、哌嗪基、1,4-二氧雜環己基或1,4-二硫雜環己基，其各視情況經1-3個鹵基、羥基、氰基、芳基、雜芳基、環脂族基、雜環脂族基、脂族基、烷氧基、氧代、或其組合取代，且其餘 R_3 或 R'_3 為氫。
21. 如請求項1或2之方法，其中 R_3 及 R'_3 各獨立為氫或鹵基。
22. 如請求項1或2之方法，其中 R_3 及 R'_3 一起形成氧代基，或 R_3 及 R'_3 各獨立選自下列基團：









23. 如請求項1或2之方法，其中R₃及R₄與其所附接之原子一

起形成5-6員視情況經取代之雜環脂族基。

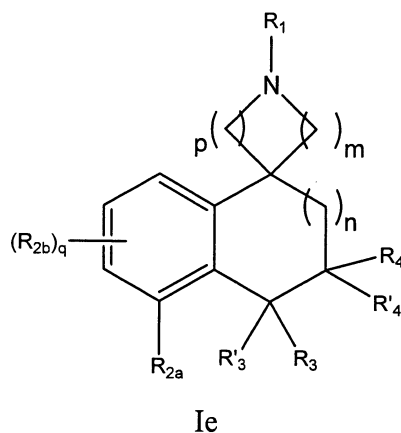
24. 如請求項1或2之方法，其中 R_3 及 R_4 與其所附接之原子一起形成視情況經1-2個氧代基取代之視情況經取代之5-6員雜環脂族基。

25. 如請求項1或2之方法，其中 R_3 及 R_4 與其所附接之原子一起形成吡咯啉-2-酮基、咪唑啉-2-酮基或噁唑啉-2-酮基，其各視情況經取代。

26. 如請求項1或2之方法，其中 R_4 及 R'_4 各獨立為氫或氟。

27. 如請求項1之方法，其中該化合物係選自表1所示之化合物1-239、241-264、267、269-273、275-277、279、280、282、287-295及297-302。

28. 一種下式Ie之化合物：



或其醫藥可接受性鹽，其中：

R_1 為視情況經1-3個 R^A 取代之分支或直鏈 C_{1-12} 脂族基，其中 R_1 之至多3個碳單元係視情況且獨立經-CS-、-CONR^F-、-CONR^FNR^F-、-CO₂-、-OCO-、-NR^FCO₂-、-O-、-NR^FCONR^F-、-OCONR^F-、-NR^FNR^F-、-NR^FCO-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-NR^F-、-S(O)₂NR^F-、-NR^FSO₂-

或 $-\text{NR}^{\text{F}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{F}}$ 置換；

各 R^{A} 為鹵基、 R^{F} 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ ；

各 R^{F} 為氫或視情況經 1-3 個 R^{A} 取代之分支或直鏈 C_{1-8} 脂族基；

$\text{R}_{2\text{a}}$ 為 $-\text{Z}^{\text{B}}\text{R}_5$ ，其中各 Z^{B} 獨立為鍵結或視情況經取代之分支或直鏈 C_{1-4} 脂族鏈，其中 Z^{B} 之至多二個碳單元係視情況且獨立經 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{CONR}^{\text{B}}-$ 、 $-\text{CONR}^{\text{B}}\text{NR}^{\text{B}}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{B}}\text{CO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{B}}\text{CONR}^{\text{B}}-$ 、 $-\text{OCONR}^{\text{B}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{B}}\text{NR}^{\text{B}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{B}}\text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{\text{B}}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{B}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{B}}\text{SO}_2-$ 或 $-\text{NR}^{\text{B}}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{B}}-$ 置換；

各 R_5 獨立為 R^{B} 、鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ ；

各 R^{B} 獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-8} 脂族基、視情況經取代之環脂族基、視情況經取代之雜環脂族基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基，或

$\text{R}_{2\text{a}}$ 及 R_3 與其所附接之原子一起形成視情況具有 1-2 個獨立選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-7 員部份不飽和視情況經取代之環狀基；

各 $\text{R}_{2\text{b}}$ 獨立為 $-\text{Z}^{\text{E}}\text{R}_8$ ，其中各 Z^{E} 獨立為鍵結或視情況經取代之分支或直鏈 C_{1-4} 脂族鏈，其中 Z^{E} 之至多二個碳單元係視情況且獨立經 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{CONR}^{\text{G}}-$ 、 $-\text{CONR}^{\text{G}}\text{NR}^{\text{G}}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}}\text{CO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}}\text{CONR}^{\text{G}}-$ 、 $-\text{OCONR}^{\text{G}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}}\text{NR}^{\text{G}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}}\text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{G}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}}\text{SO}_2-$ 或 $-\text{NR}^{\text{G}}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{G}}-$ 置換；

各 R_8 獨立為 R^{G} 、鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ ；

各 R^G 獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-8} 脂族基、視情況經取代之環脂族基、視情況經取代之雜環脂族基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基；或

R_{2a} 及一個 R_{2b} 與其所附接之原子一起形成視情況具有 1-2 個獨立選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-7 員部份不飽和視情況經取代之環狀基，其中 R_{2b} 係附接至式 Ie 之稠合苯基上與 R_{2a} 所附接之碳原子相鄰之碳原子上；或

兩個 R_{2b} 與其所附接之原子一起形成視情況含有 1-2 個獨立選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-7 員部份不飽和視情況經取代之環狀基，其中各 R_{2b} 係附接至式 Ie 之稠合苯基上相鄰之碳原子上；

各 R_3 及 R'_3 獨立為 $-Z^C R_6$ ，其中各 Z^C 獨立為鍵結或視情況經取代之分支或直鏈 C_{1-4} 脂族鏈，其中 Z^C 之至多二個碳單元係視情況且獨立經 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{CONR}^C-$ 、 $-\text{CONR}^C \text{NR}^C-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{NR}^C \text{CO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^C \text{CONR}^C-$ 、 $-\text{OCONR}^C-$ 、 $-\text{NR}^C \text{NR}^C-$ 、 $-\text{NR}^C \text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2 \text{NR}^C-$ 、 $-\text{NR}^C \text{SO}_2-$ 或 $-\text{NR}^C \text{SO}_2 \text{NR}^C-$ 置換；或

各 R_6 獨立為 R^C 、鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ ；

各 R^C 獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-8} 脂族基、視情況經取代之環脂族基、視情況經取代之雜環脂族基、視情況經取代之芳基、或具有 1-3 個雜原子之視情況經取代之雜芳基；或

R_3 及 R_4 與其所附接之原子一起形成5-7員視情況經取代之環脂族基或5-7員視情況經取代之雜環脂族基；或

R_3 及 R'_3 一起形成氧代基；

R_4 及 R'_4 一起形成氧代基，或各獨立為 $-Z^D R_7$ ，其中各 Z^D 獨立為鍵結或視情況經取代之分支或直鏈 C_{1-4} 脂族鏈，其中 Z^D 之至多二個碳單元係視情況且獨立經 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{CONR}^D-$ 、 $-\text{CONR}^D \text{NR}^D-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{NR}^D \text{CO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^D \text{CONR}^D-$ 、 $-\text{OCONR}^D-$ 、 $-\text{NR}^D \text{NR}^D-$ 、 $-\text{NR}^D \text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^D-$ 、 $-\text{SO}_2 \text{NR}^D-$ 、 $-\text{NR}^D \text{SO}_2-$ 或 $-\text{NR}^D \text{SO}_2 \text{NR}^D-$ 置換；

各 R_7 獨立為 R^D 、鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ ；

各 R^D 獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-8} 脂族基、視情況經取代之環脂族基、視情況經取代之雜環脂族基、視情況經取代之芳基、或視情況經取代之雜芳基；

m 為0-3， p 為0-3，且 $m+p$ 為3、4、5或6；

n 為0-2；且

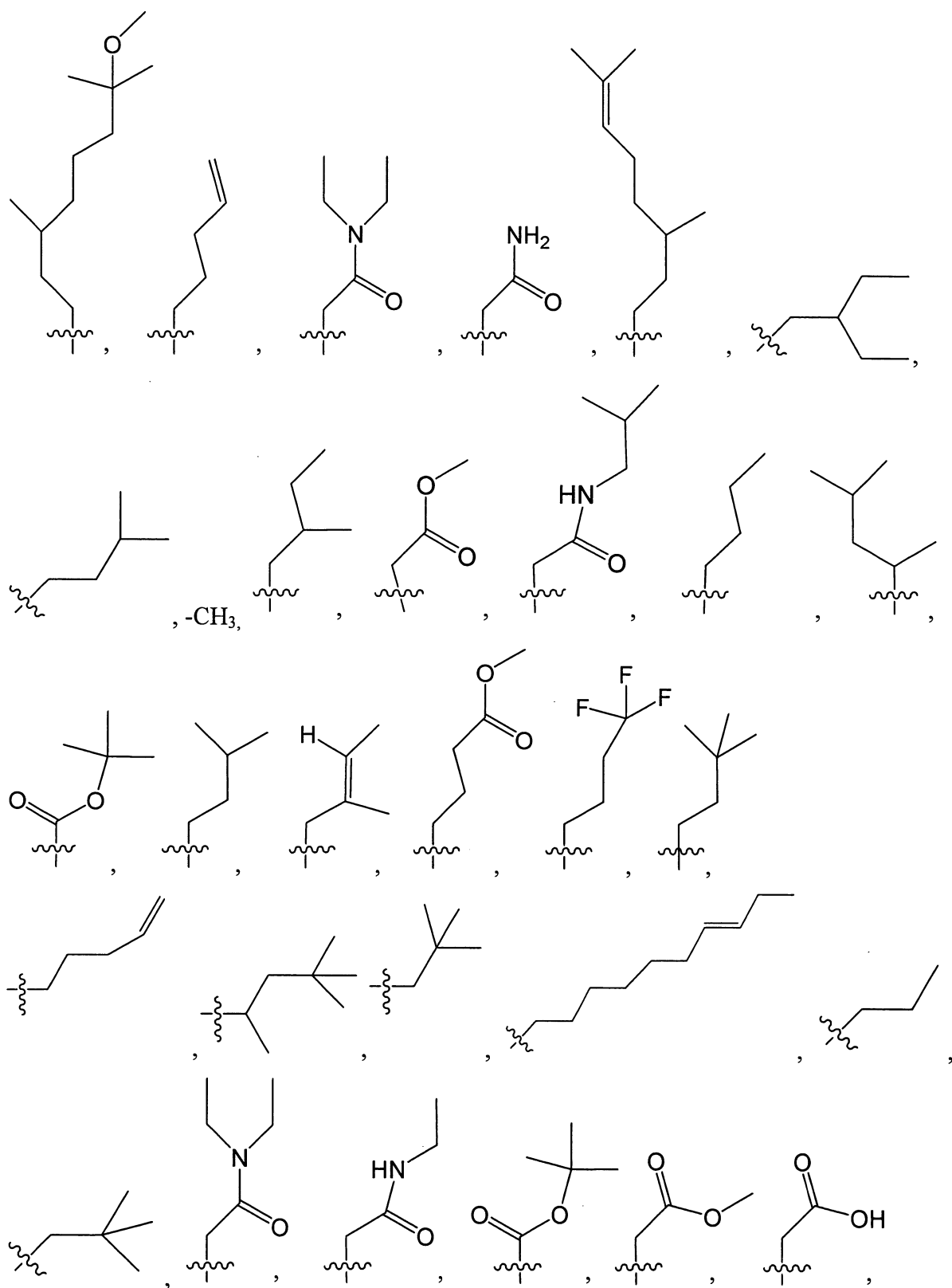
q 為0-4；

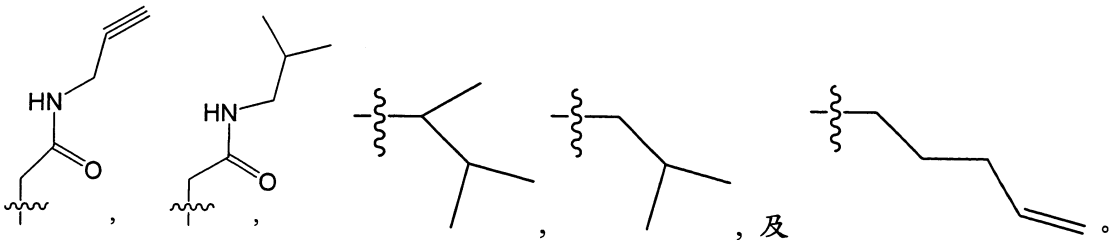
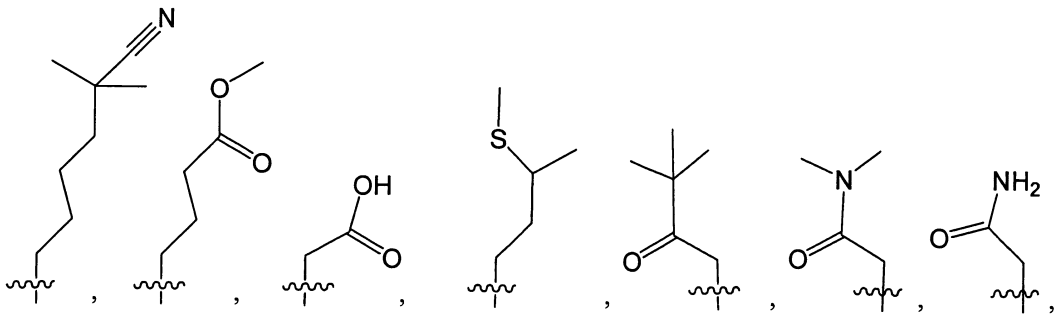
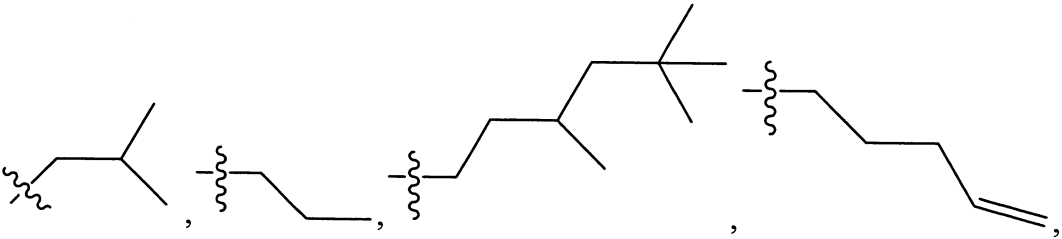
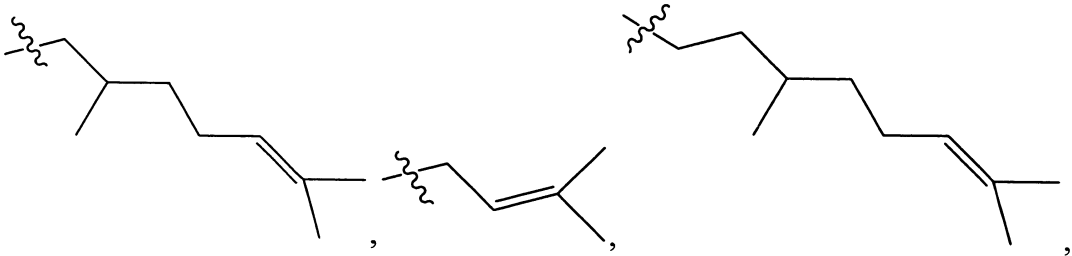
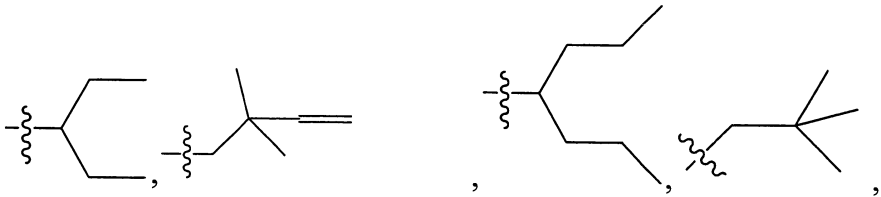
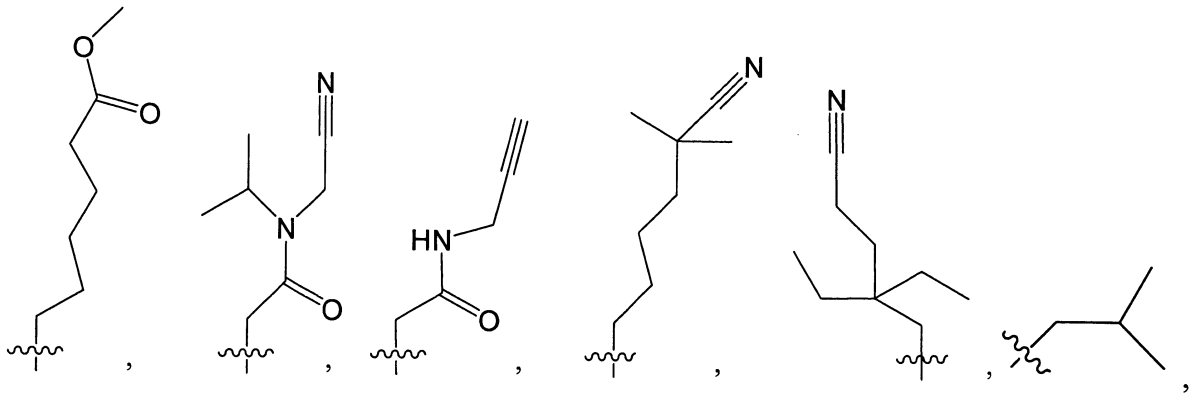
但當 R_1 為甲基或氫時， R_3 及 R'_3 均不為1-(2,3-二氯苯基)四唑-5-基-胺基。

29. 如請求項28之化合物，其中 R_1 之至多2個碳單元係視情況且獨立經 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^F-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}-$ 或其組合置換，其中 R^F 為氫或視情況經1-3個 R^A 取代之分支或直鏈 C_{1-8} 脂族基；且各 R^A 獨立為鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、

-CN或-OCF₃。

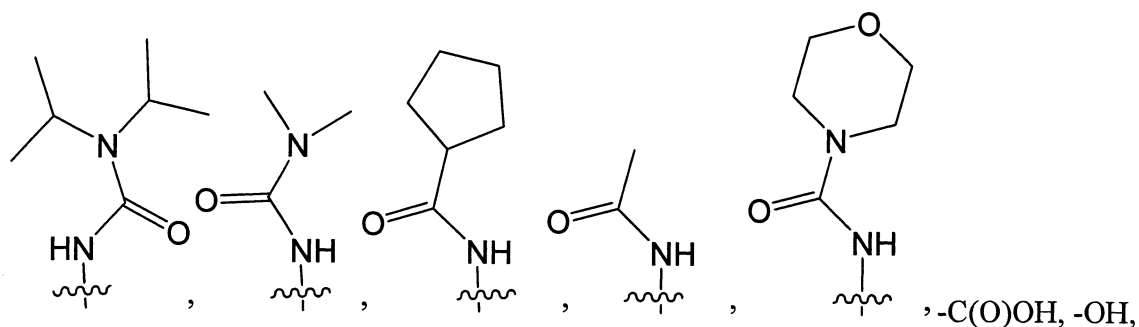
30. 如請求項28或29之化合物，其中R₁為直鏈C₁₋₁₀脂族基或分支C₃₋₁₂脂族基，其各視情況經1-3個鹵基、羥基、氰基或其組合取代。
31. 如請求項28或29之化合物，其中R₁為視情況經取代之C₂₋₁₂烯基。
32. 如請求項28或29之化合物，其中R₁為直鏈C₁₋₁₀烷基、直鏈C₂₋₁₀烯基、直鏈C₂₋₁₀炔基、分支C₃₋₁₂烷基、分支C₃₋₁₂烯基或分支C₃₋₁₂炔基，其各視情況經1-3個R^A取代；且各R^A獨立為鹵基、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN或-OCF₃。
33. 如請求項28或29之化合物，其中R₁為視情況經取代之直鏈或分支C₁₋₁₂脂族基，其中1-2個碳單元已視情況經-S-置換。
34. 如請求項28或29之化合物，其中R₁為脂族基-S-脂族基，其視情況經1-3個鹵基、羥基、氰基、硝基、三氟甲氧基或其組合取代。
35. 如請求項28或29之化合物，其中R₁為視情況經取代之直鏈或分支脂族基，其中1-2個碳單元已視情況經-C(O)O-置換。
36. 如請求項28或29之化合物，其中R₁為(脂族氧基(羰基))脂族基或(脂族氧基)羰基，其各視情況經1-3個鹵基、羥基、氰基、硝基或其組合取代。
37. 如請求項28或29之化合物，其中R₁係選自下列基團：

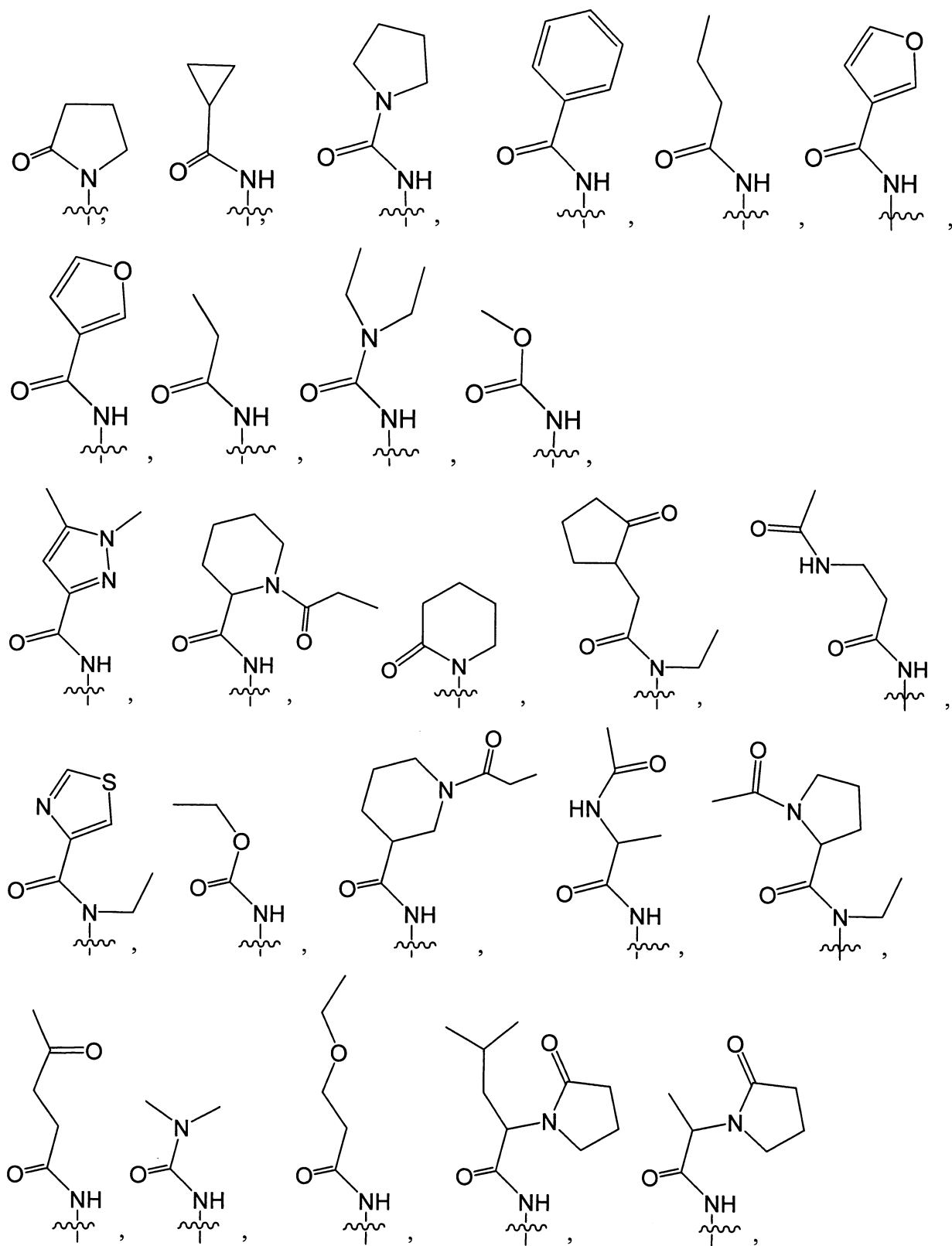


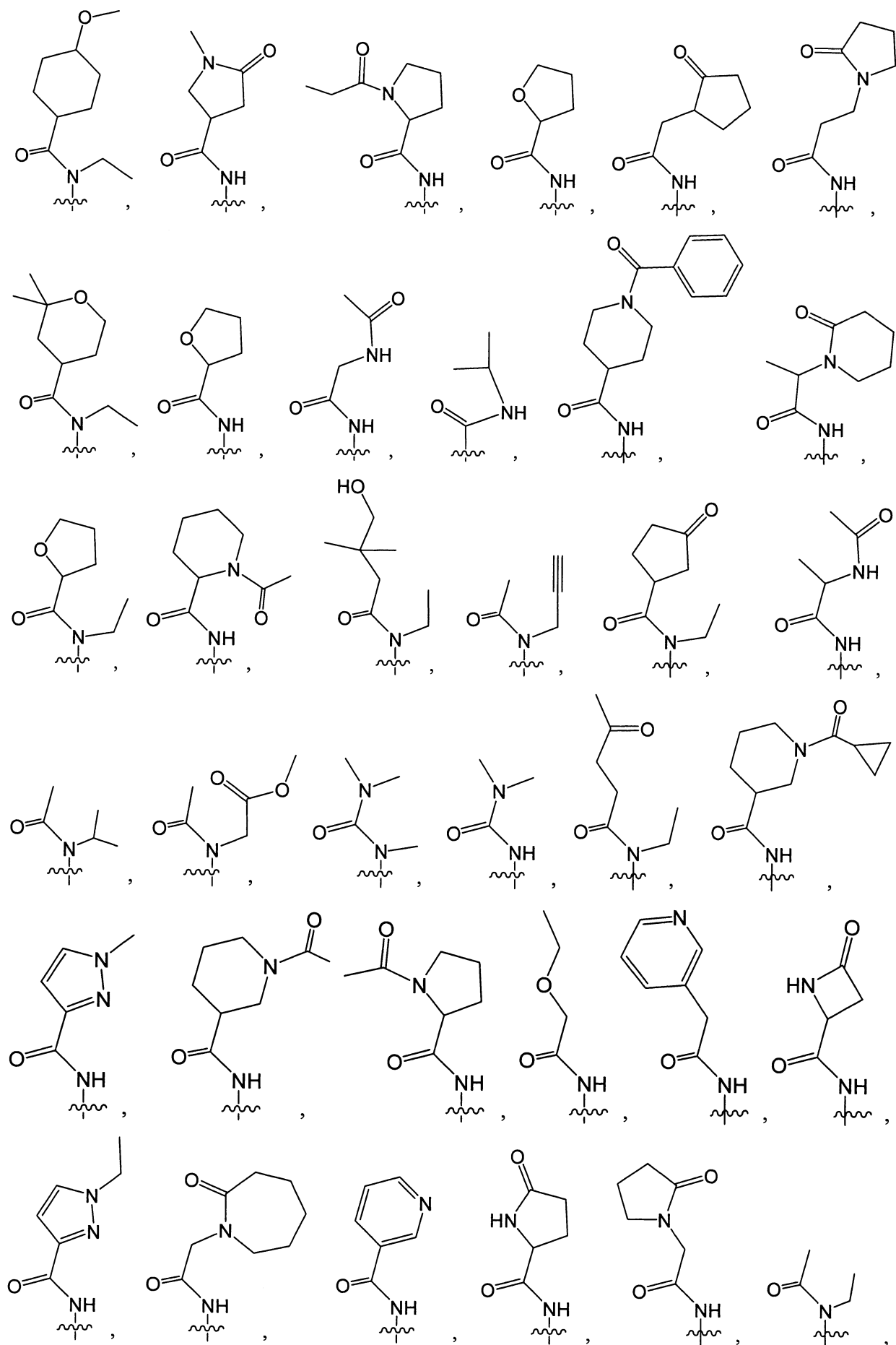


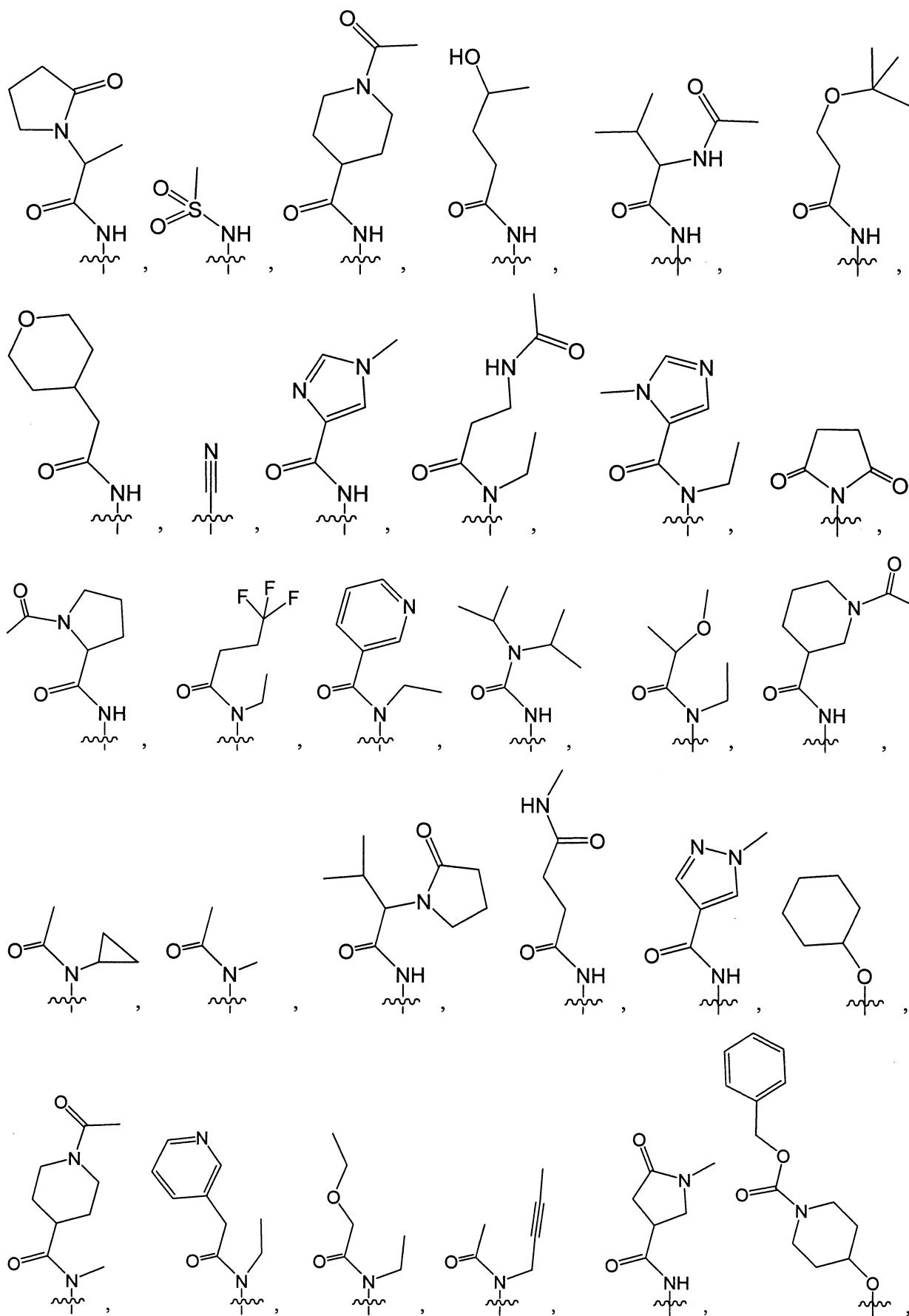
38. 如請求項28或29之化合物，其中 q 為0且 R_{2a} 為氫。
39. 如請求項28或29之化合物，其中 R_{2a} 及 R_3 與其所附接之原子一起形成5-7員部份不飽和之視情況經取代之雜環脂族基。
40. 如請求項28或29之化合物，其中 R_{2a} 及 R_3 與其所附接之原子一起形成視情況經取代之1H-吡咯-2(5H)-酮基。
41. 如請求項28或29之化合物，其中 q 為1或2且 R_{2b} 獨立為鹵基或甲氧基。
42. 如請求項28或29之化合物，其中 R_3 及 R'_3 之一為分支或直鏈視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基，其中 R_3 或 R'_3 之至多二個碳單元係視情況且獨立經-C(O)-、-NH-或-S(O)₂-置換，且其餘的 R_3 或 R'_3 為氫。
43. 如請求項28或29之化合物，其中 R_3 及 R'_3 之一為直鏈視情況經取代之 C_{2-4} 脂族基，其中第一個碳單元係視情況且獨立經-NH-置換，且第二個碳單元係視情況且獨立經-C(O)-置換。
44. 如請求項28或29之化合物，其中 R_3 及 R'_3 之一為視情況經取代之(甲基羰基)胺基且其餘 R_3 或 R'_3 為氫。
45. 如請求項28或29之化合物，其中 R_3 及 R'_3 之一為視情況經取代之雜環脂族基，且其餘的 R_3 或 R'_3 為氫。
46. 如請求項28或29之化合物，其中 R_3 及 R'_3 之一為視情況經1-3個鹵基、羥基、氰基、芳基、雜芳基、環脂族基、雜環脂族基、脂族基、烷氧基、氧代或其組合取代之5-7員雜環脂族基，且其餘的 R_3 或 R'_3 為氫。

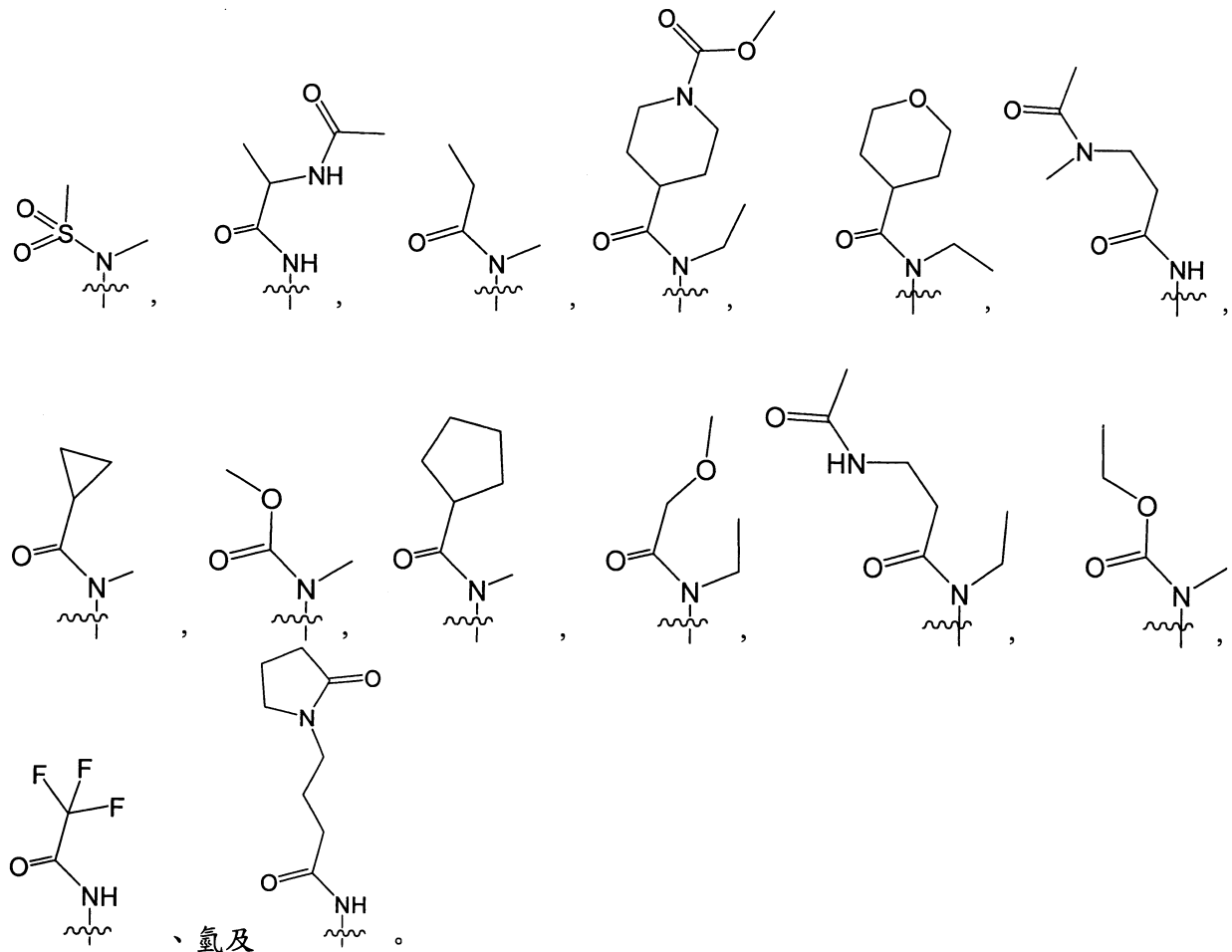
47. 如請求項 28 或 29 之化合物，其中 R_3 及 R'_3 之一為吡咯啉基、四氫呋喃基、1,3-二氧雜環戊基、吡唑啉基、四氫吡喃基、硫嗎啉基、嗎啉基、哌啉基、哌嗪基、1,4-二氧雜環己基或 1,4-二硫雜環己基，其各視情況經 1-3 個鹵基、羥基、氰基、芳基、雜芳基、環脂族基、雜環脂族基、脂族基、烷氧基、氧代、或其組合取代，且其餘的 R_3 或 R'_3 為氫。
48. 如請求項 28 或 29 之化合物，其中 R_3 及 R'_3 各獨立為氫或鹵基。
49. 如請求項 28 或 29 之化合物，其中 R_3 及 R_4 與其所附接之原子一起形成 5-6 員視情況經取代之雜環脂族基。
50. 如請求項 28 或 29 之化合物，其中 R_3 及 R_4 與其所附接之原子一起形成視情況經 1-2 個氧代基取代之 5-6 員雜環脂族基。
51. 如請求項 28 或 29 之化合物，其中 R_3 及 R_4 與其所附接之碳原子一起形成吡咯啉-2-酮基、咪唑啉-2-酮基或噁唑啉-2-酮基，其各視情況經取代。
52. 如請求項 28 或 29 之化合物，其中 R_3 及 R'_3 一起形成氧代基，或 R_3 及 R'_3 各獨立選自：











53. 如請求項 28 或 29 之化合物，其中 R_4 及 R'_4 各獨立為氫或氟。

54. 一種化合物，係選自表 1 所示之化合物 1-239、241-264、267、269-273、275-277、279、280、282、287-295 及 297-302。

55. 一種如請求項 1 所述之化合物或如請求項 28 之化合物之用途，其係用於製備在哺乳類治療受毒蕈鹼受體介導之疾病或減輕其嚴重性之藥物。

56. 如請求項 55 之用途，其中該毒蕈鹼受體為 M_4 。

57. 如請求項 56 之用途，其中該毒蕈鹼受體為 M_1 。

58. 一種如請求項 1 所述之化合物或如請求項 28 之化合物之

用途，其係用於製備在病患治療疾病或減輕其嚴重性之藥物，其中該疾病係選自CNS衍生之病變包含認知障礙症、注意力缺乏過動障礙症(ADHD)、肥胖症、阿茲海默氏(Alzheimer's)疾病、各種痴呆如脈管型痴呆、與CNS障礙症有關之精神病包含精神分裂症、狂躁、躁鬱症、疼痛病況包含急性及慢性症候群、亨丁頓氏(Huntington's)舞蹈症、弗來德瑞奇氏(Friederich's)運動失調、抽動穢語症候群(Gilles de la Tourette's Syndrome)、唐氏(Downs)症候群、皮克氏(Pick)疾病、臨床抑鬱、帕金森氏(Parkinson's)症、末梢障礙症如青光眼之眼內壓降低及治療乾眼症及口乾症包含謝格連氏(Sjögren's)症候群、心跳徐緩(bradycardia)、胃酸分泌、氣喘、GI干擾症、及傷口癒合。

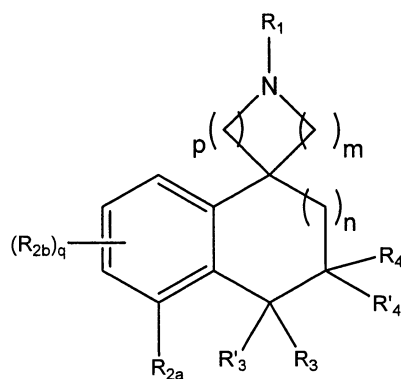
59. 一種醫藥組合物，其包括如請求項28至54中任一項之化合物及醫藥載劑。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I