

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：96123836

C07D^{471/10} (2006.01)

※ 申請日期：96.6.29

※IPC 分類：C07D^{401/14} (2006.01)

A61K^{31/4747} (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

毒蕈鹼受體調節劑

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 L 奈斯比

NESBITT, STEPHEN L.

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 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 普爾 K 班達雷吉
BANDARAGE, UPUL K.
2. 徐金旺
XU, JINWANG
3. 羅伯 J 達維斯
DAVIES, ROBERT J.
4. 保羅 S 查瑞弗森
CHARIFSON, PAUL S.
5. 有本 理惠子
ARIMOTO, RIEKO

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 中華人民共和國 P.R.C.
3. 英國 U.K.
4. 美國 U.S.A.
5. 日本 JAPAN

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年06月29日；60/817,385

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：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於毒蕈鹼受體調節劑。本發明亦提供包含該等調節劑之組合物及以其用於治療毒蕈鹼受體介導之疾病的方法。

【先前技術】

神經遞質乙醯膽鹼與兩種類型之膽鹼能受體結合：菸鹼受體離子移變家族及毒蕈鹼受體代謝型家族。毒蕈鹼受體屬於很大之質膜結合G蛋白偶聯受體(GPCR)超家族。迄今為止，已選殖出五種毒蕈鹼受體亞型(M₁-M₅)且已對來自各種物種之該等受體亞型定序，且其展示跨物種及受體亞型之顯著高度同源性。此等M₁-M₅毒蕈鹼受體主要表現在對中心及周邊組織施加刺激及抑制控制之副交感神經系統中且參於許多包括心率、醒覺、認知、感覺加工及運動控制之生理功能。

諸如毒蕈鹼及毛果芸香鹼之毒蕈鹼促效劑以及諸如顛茄鹼之拮抗劑為吾人所知已有一個多世紀，但關於受體亞型選擇性化合物之發現幾乎未取得任何進展，因此使得難以確定個別受體之特定功能。參見例如 DeLapp, N. 等人，"Therapeutic Opportunities for Muscarinic Receptors in the Central Nervous System," J. Med. Chem., 43(23)，第4333-4353頁(2000)；Hulme, E. C. 等人，"Muscarinic Receptor Subtypes," Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 30，第633-673頁(1990)；Caulfield, M. P. 等人，"Muscarinic Receptors-

Characterization, Coupling, and Function," Pharmacol. Ther., 58, 第319-379頁(1993); Caulfield, M. P.等人, International Union of Pharmacology. XVII. "Classification of Muscarinic Acetylcholine Receptors," Pharmacol. Rev., 50, 第279-290頁(1998), 其揭示內容以引入之方式併入本文中。

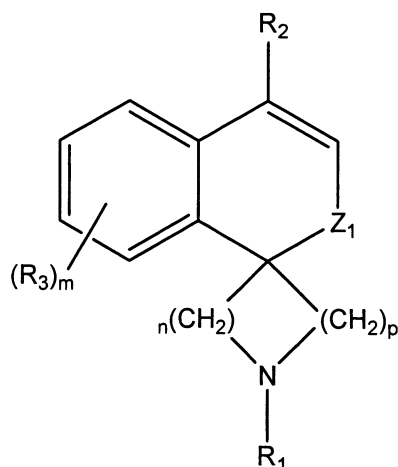
毒蕈鹼受體家族為用於各種疾病之大量藥理學藥劑之標靶, 該等藥理學藥劑包括COPD、哮喘、尿失禁、青光眼、阿茲海默氏症(Alzheimer's)(AChE抑制劑)之先導藥物。儘管此家族具有巨大治療價值, 但膽鹼能藥物因此等藥劑選擇性之缺乏以及副交感自主系統之顯著活化及高副作用發生率而受限。近來使用基因剔除小鼠對毒蕈鹼受體之分子選殖及對特異同功異型物生理作用之鑑定已為選擇性毒蕈鹼配體描繪出新的發展前景, 且有助於界定增強功效且降低副作用所需之選擇性概況。

需要毒蕈鹼受體 M_1 - M_5 調節劑。亦需要用於治療毒蕈鹼受體介導之疾病的方法。

亦需要對於亞型 M_1 - M_5 具有選擇性之毒蕈鹼受體調節劑。

【發明內容】

本發明提供使用式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽調節毒蕈鹼受體(例如 M_1 、 M_2 、 M_3 、 M_4 、 M_5 或其組合)之活性的方法:



I,

其中 Z_1 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 m 、 n 及 p 係於下文描述。

【實施方式】

I. 定義

為達成本發明之目的，根據元素週期表，CAS版，Handbook of Chemistry and Physics，第75版鑑定化學元素。另外，一般有機化學原理描述於"Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 及"March's Advanced Organic Chemistry"第五版，編者：Smith, M.B.與March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001中，該等文獻之全部內容據此以引入之方式併入。

術語"毒蕈鹼受體"在無前綴指定受體亞型之情況下係指5種受體亞型 M_1 - M_5 中之一或多者。

如本文中所用之術語"調節"意謂使(例如)活性增加或降低可量測之量。藉由增加毒蕈鹼受體之活性調節毒蕈鹼活性之化合物被稱作促效劑。藉由降低毒蕈鹼受體之活性調節毒蕈鹼活性之化合物被稱作拮抗劑。促效劑與毒蕈鹼受

體相互作用以增加受體轉導細胞內信號以響應內源性配體結合之能力。拮抗劑與毒蕈鹼受體相互作用且與內源性配體或底物競爭受體上之結合位點以降低受體轉導細胞內信號以響應內源性配體結合之能力。

短語"治療或降低毒蕈鹼受體介導之疾病的嚴重性"係指治療由毒蕈鹼活性直接引起之疾病及減輕並非由毒蕈鹼活性直接引起之疾病的症狀。症狀可受毒蕈鹼活性影響之疾病之實例包括(但不限於)CNS源性病變，包括認知病症、注意力不足過動症(ADHD)、肥胖、阿茲海默氏症；各種癱瘓，諸如血管型癱瘓；精神病，包括精神分裂症、躁症、雙極性病症；疼痛病症，包括急性及慢性症候群；亨廷頓氏舞蹈病(Huntington's Chorea)；弗氏運動失調症(Friederich's ataxia)；妥瑞症候群(Gilles de la Tourette's Syndrome)；唐氏症候群(Downs Syndrome)；畢克氏症(Pick disease)；臨床抑鬱症；巴金森氏病(Parkinson's disease)；周邊病症，諸如青光眼之眼內壓之降低及眼乾口乾之治療，包括休格連氏症候群(Sjögren Syndrome)；心搏過緩；胃酸分泌；哮喘；腸胃障礙；及傷口癒合。

如本文所描述，本發明之化合物可視情況經一或多個諸如上文概括說明或如藉由本發明之特定類別、亞類及種類所例示之取代基取代。

如本文中所用之術語"脂族基"涵蓋術語烷基、烯基、炔基，其各自如下文所述視情況經取代。

如本文中所用之"烷基"係指含有1-8個(例如1-6個或1-4

個)碳原子之飽和脂族烴基。烷基可為直鏈或支鏈烷基。烷基之實例包括(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。烷基可經一或多個諸如以下之取代基取代(亦即視情況經取代)：鹵基、環脂族基[例如環烷基或環烯基]、雜環脂族基[例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[例如(脂族)羰基、(環脂族)羰基或(雜環脂族)羰基]、硝基、氰基、醯胺基[例如(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[例如脂族胺基、環脂族胺基或雜環脂族胺基]、磺醯基[例如脂族-SO₂-]、亞磺醯基、硫基、硫氧基、脲、硫脲、胺磺醯基、硫醯胺、側氧基、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、烷基羰氧基或羥基。在無限制之情況下，經取代烷基之某些實例包括羧烷基(諸如HOOC-烷基、烷氧基羰基烷基及烷基羰氧基烷基)、氰基烷基、羥烷基、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(諸如(烷基-SO₂-胺基)烷基)、胺基烷基、醯胺基烷基、(環脂族)烷基或鹵烷基。

如本文中所用之"烯基"係指含有2-8個(例如2-6個或2-4

個)碳原子及至少一個雙鍵之脂族碳基團。如同烷基，烯基可為直鏈或支鏈烯基。烯基之實例包括(但不限於)烯丙基、異戊二烯基、2-丁烯基及2-己烯基。烯基可視情況經一或多個諸如以下之取代基取代：鹵基、環脂族基[例如環烷基或環烯基]、雜環脂族基[例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[例如(脂族)羰基、(環脂族)羰基或(雜環脂族)羰基]、硝基、氰基、醯胺基[例如(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[例如脂族胺基、環脂族胺基、雜環脂族胺基或脂族磺醯基胺基]、磺醯基[例如烷基-SO₂-、環脂族-SO₂-或芳基-SO₂-]、亞磺醯基、硫基、硫氧基、脲、硫脲、胺磺醯基、硫醯胺、側氧基、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、雜芳烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基或羥基。在無限制之情況下，經取代烯基之某些實例包括氰基烯基、烷氧基烯基、醯基烯基、羥烯基、芳烯基、(烷氧基芳基)烯基、(磺醯基胺基)烯基(諸如(烷基-SO₂-胺基)烯基)、胺基烯基、醯胺基烯基、(環脂族)烯基或鹵基烯基。

如本文中所用之"炔基"係指含有2-8個(例如2-6個或2-4個)碳原子且具有至少一個三鍵之脂族碳基團。炔基可為

直鏈或支鏈炔基。炔基之實例包括(但不限於)炔丙基及丁炔基。炔基可視情況經一或多個諸如以下之取代基取代：芳醯基、雜芳醯基、烷氧基、環烷氧基、雜環烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、芳烷氧基、硝基、羧基、氰基、鹵基、羥基、磺基、巰基、硫基[例如脂族硫基或環脂族硫基]、亞磺醯基[例如脂族亞磺醯基或環脂族亞磺醯基]、磺醯基[例如脂族-SO₂-、脂族胺基-SO₂-或環脂族-SO₂-]、醯胺基[例如胺基羰基、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胺基羰基]、脲、硫脲、胺磺醯基、硫醯胺、烷氧基羰基、烷基羰氧基、環脂族基、雜環脂族基、芳基、雜芳基、醯基[例如(環脂族)羰基或(雜環脂族)羰基]、胺基[例如脂族胺基]、硫氧基、側氧基、羧基、胺甲醯基、(環脂族)氧基、(雜環脂族)氧基或(雜芳基)烷氧基。

如本文中所用之"醯胺基"涵蓋"胺基羰基"及"羰基胺基"。當單獨使用或與另一基團結合使用時，若在末端使用，則該等術語係指諸如-N(R^X)-C(O)-R^Y或-C(O)-N(R^X)₂之醯胺基，且若在內部使用，則其係指諸如-C(O)-N(R^X)-或-N(R^X)-C(O)-之醯胺基，其中R^X及R^Y係於下文定義。醯胺基之實例包括烷基醯胺基(諸如烷基羰基胺基或烷基胺基羰基)、(雜環脂族)醯胺基、(雜芳烷基)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。

如本文中所用之"胺基"係指 $-NR^X R^Y$ ，其中 R^X 及 R^Y 中之每一者獨立地為氫、脂族基、環脂族基、(環脂族) 脂族基、芳基、芳脂族基、雜環脂族基、(雜環脂族) 脂族基、雜芳基、羧基、硫基、亞磺醯基、磺醯基、(脂族) 羰基、(環脂族) 羰基、((環脂族) 脂族) 羰基、芳基羰基、(芳脂族) 羰基、(雜環脂族) 羰基、((雜環脂族) 脂族) 羰基、(雜芳基) 羰基或(雜芳脂族) 羰基，其中之每一者係於本文中定義且視情況經取代。胺基之實例包括烷基胺基、二烷基胺基或芳基胺基。當術語"胺基"不為末端基(例如烷基羰基胺基)時，其係由 $-NR^X-$ 表示。 R^X 具有與上文所定義相同之含義。

如本文中所用，單獨使用或如在"芳烷基"、"芳烷氧基"或"芳氧基烷基"中作為較大部分之一部分使用的"芳基"係指單環(例如苯基)、雙環(例如茛基、萘基、四氫萘基、四氫茛基)及三環(例如蒽基、四氫蒽基或四氫蔥基、蔥基)環系統，其中單環環系統為芳族環或雙環或三環環系統中之至少1個環為芳族環。雙環及三環基團包括苯并稠合2-3員碳環。舉例而言，苯并稠合基團包括與兩個或兩個以上 C_{4-8} 碳環部分稠合之苯基。芳基可視情況經一或多個包括以下之取代基取代：脂族基[例如烷基、烯基或炔基]；環脂族基；(環脂族) 脂族基；雜環脂族基；(雜環脂族) 脂族基；芳基；雜芳基；烷氧基；(環脂族) 氧基；(雜環脂族)

氧基；芳氧基；雜芳氧基；(芳脂族)氧基；(雜芳脂族)氧基；芳醯基；雜芳醯基；胺基；側氧基(在苯并稠合雙環或三環芳基之非芳族碳環上)；硝基；羧基；醯胺基；醯基[例如脂族羧基；(環脂族)羧基；((環脂族)脂族)羧基；(芳脂族)羧基；(雜環脂族)羧基；((雜環脂族)脂族)羧基；或(雜芳脂族)羧基]；磺醯基[例如脂族-SO₂-或胺基-SO₂-]；亞磺醯基[例如脂族-S(O)-或環脂族-S(O)-]；硫基[例如脂族-S-]；氰基；鹵基；羥基；巯基；硫氧基；脲；硫脲；胺磺醯基；硫醯胺；或胺甲醯基。或者，芳基可未經取代。

經取代芳基之非限制性實例包括鹵代芳基[例如單、二(諸如對, 間-二鹵代芳基)及(三鹵基)芳基]；(羧基)芳基[例如(烷氧基羧基)芳基、((芳烷基)羧基氧基)芳基及(烷氧基羧基)芳基]；(醯胺基)芳基[例如(胺基羧基)芳基、(((烷基胺基)烷基)胺基羧基)芳基、(烷基羧基)胺基芳基、(芳基胺基羧基)芳基及(((雜芳基)胺基)羧基)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)羧基)芳基；((烷基磺醯基)烷基)芳基；(氰基烷基)芳基；(羥烷基)芳基；(烷基羧基)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。

如本文中所用諸如"芳烷基"之"芳脂族基"係指經芳基取代之脂族基團(例如 C_{1-4} 烷基)。“脂族基”、“烷基”及“芳基”係於本文中定義。諸如芳烷基之芳脂族基之實例為苄基。

如本文中所用之"芳烷基"係指經芳基取代之烷基(例如 C_{1-4} 烷基)。“烷基”與“芳基”已於上文定義。芳烷基之實例為苄基。芳烷基視情況經一或多個諸如以下之取代基取代：脂族基[例如烷基、烯基或炔基，包括羧烷基、羧烷基或諸如三氟甲基之鹵烷基]、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、芳氧基、雜芳氧基、芳烷氧基、雜芳烷氧基、芳醯基、雜芳醯基、硝基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、醯胺基[例如胺基羰基、烷基羰基胺基、環烷基羰基胺基、(環烷基)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、醯基、肟基、烷基硫基、硫氧基、脲、硫脲、胺磺醯基、硫醯胺、側氧基或胺甲醯基。

如本文中所用，“雙環環系統”包括形成兩個環之8-12(例如9、10或11)員結構，其中該兩個環具有至少一個共有原子(例如2個共有原子)。雙環環系統包括雙環脂族基(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。

如本文中所用，"環脂族基"基團涵蓋"環烷基"及"環烯基"，其各自如下文所述視情況經取代。

如本文中所用，"環烷基"係指具有3-10個(例如5-10個)碳原子之飽和碳環單或雙環(稠合或橋接)環。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、金剛烷基、降萘基、立方烷基、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。如本文中所用，"環烯基"係指具有3-10個(例如4-8個)碳原子且具有一或多個雙鍵之非芳族碳環。環烯基之實例包括環戊烯基、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諸如以下之取代基取代：脂族基[例如烷基、烯基或炔基]、環脂族基、(環脂族)脂族基、雜環脂族基、(雜環脂族)脂族基、芳基、雜芳基、烷氧基、(環脂族)氧基、(雜環脂族)氧基、芳氧基、雜芳氧基、(芳脂族)氧基、(雜芳脂族)氧基、芳醯基、雜芳醯基、胺基、醯胺基[例如(脂族)羰基胺基、(環脂族)羰基胺基、((環脂族)脂族)羰基胺基、(芳基)羰基胺基、(芳脂族)羰基胺基、(雜環脂族)羰基胺基、((雜環脂族)脂族)羰基胺基、(雜芳基)羰基胺基或(雜芳脂族)羰基胺基]、硝基、羧基[例如HOOC-、烷氧基羰基或烷基羧基]

基]、醯基[例如(環脂族)羧基、((環脂族)脂族)羧基、(芳脂族)羧基、(雜環脂族)羧基、((雜環脂族)脂族)羧基或(雜芳脂族)羧基]、氰基、鹵基、羥基、巰基、磺醯基[例如烷基-SO₂-及芳基-SO₂-]、亞磺醯基[例如烷基-S(O)-]、硫基[例如烷基-S-]、硫氧基、脲、硫脲、胺磺醯基、硫醯胺、側氧基或胺甲醯基。

如本文中所用，"環狀部分"包括環脂族基、雜環脂族基、芳基或雜芳基，其各自如先前所定義。

如本文中所用之術語"雜環脂族基"涵蓋雜環烷基及雜環烯基，其各自如下文所述視情況經取代。

如本文中所用之"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)飽和環狀結構，其中一或多個環原子為雜原子(例如N、O、S或其組合)。雜環烷基之實例包括哌啶基、哌嗪基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、1,4-二氧戊環基、1,4-二噻烷基、1,3-二氧戊環基、噁唑啶基、異噁唑啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、八氫苯并呋喃基、八氫吡啶基、八氫硫代吡啶基、八氫吡啶基、八氫吡啶基、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。單環雜環烷基可與諸如四氫異喹啉之苯基部分稠合。如本文中所用之"雜環烯基"係指具有一或多個雙鍵且其中一或多個環原子為雜原子(例如N、O或S)之單或雙環(例如5至10員單或雙環)非芳環結構。單環及雙環雜脂族基係根據標準化學命名法

編號。

雜環烷基或雜環烯基可視情況經一或多個諸如以下之取代基取代：脂族基[例如烷基、烯基或炔基]、環脂族基、(環脂族)脂族基、雜環脂族基、(雜環脂族)脂族基、芳基、雜芳基、烷氧基、(環脂族)氧基、(雜環脂族)氧基、芳氧基、雜芳氧基、(芳脂族)氧基、(雜芳脂族)氧基、芳醯基、雜芳醯基、胺基、醯胺基[例如(脂族)羰基胺基、(環脂族)羰基胺基、((環脂族)脂族)羰基胺基、(芳基)羰基胺基、(芳脂族)羰基胺基、(雜環脂族)羰基胺基、((雜環脂族)脂族)羰基胺基、(雜芳基)羰基胺基或(雜芳脂族)羰基胺基]、硝基、羧基[例如HOOC-、烷氧基羰基或烷基羧基]、醯基[例如(環脂族)羰基、((環脂族)脂族)羰基、(芳脂族)羰基、(雜環脂族)羰基、((雜環脂族)脂族)羰基或(雜芳脂族)羰基]、硝基、氰基、鹵基、羥基、巰基、磺醯基[例如烷基磺醯基或芳基磺醯基]、亞磺醯基[例如烷基亞磺醯基]、硫基[例如烷基硫基]、硫氧基、脲、硫脲、胺磺醯基、硫醯胺、側氧基或胺甲醯基。

如本文中所用之"雜芳基"係指具有4至15個環原子之單環、雙環或三環環系統，其中一或多個環原子為雜原子(例如N、O、S或其組合)且其中單環環系統為芳族環或雙環或三環環系統中之至少一個環為芳族環。雜芳基包括具有2至3個環之苯并稠合環系統。舉例而言，苯并稠合基團包括與一或兩個4至8員雜環脂族部分(例如吡啶基、吡咯基、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)稠合之苯基。雜芳基之某些實例為吡啶基、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、二苯并呋喃、噻吩、啡噻嗪、二氫吡啶、苯并[1,3]二噁茂、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、嘧啶基、喹啉基、喹啉基、嘧啶基、酞嗪基、喹啉基、喹啉基、異喹啉基、4H-噻嗪基、苯并-1,2,5-噻二唑基或1,8-萘啶基。

在無限制之情況下，單環雜芳基包括呋喃基、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-呋喃基、4-H-呋喃基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡唑基、吡嗪基或1,3,5-三嗪基。單環雜芳基係根據標準化學命名法編號。

在無限制之情況下，雙環雜芳基包括吡啶基、吡啶基、異吡啶基、3H-吡啶基、吡啶基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、異吡啶基、吡啶基、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、4H-噻嗪基、喹啉基、異喹啉基、嘧啶基、酞嗪基、喹啉基、喹啉基、1,8-萘啶基或蝶啶基。雙環雜芳基係根據標準化學命名法編號。

雜芳基視情況經一或多個諸如以下之取代基取代：脂族

基[例如烷基、烯基或炔基]；環脂族基；(環脂族)脂族基；雜環脂族基；(雜環脂族)脂族基；芳基；雜芳基；烷氧基；(環脂族)氧基；(雜環脂族)氧基；芳氧基；雜芳氧基；(芳脂族)氧基；(雜芳脂族)氧基；芳醯基；雜芳醯基；胺基；側氧基(在雙環或三環雜芳基之非芳族碳環或雜環上)；羧基；醯胺基；醯基[例如脂族羧基；(環脂族)羧基；((環脂族)脂族)羧基；(芳脂族)羧基；(雜環脂族)羧基；((雜環脂族)脂族)羧基；或(雜芳脂族)羧基]；磺醯基[例如脂族磺醯基或胺基磺醯基]；亞磺醯基[例如脂族亞磺醯基]；硫基[例如脂族硫基]；硝基；氰基；鹵基；羥基；巯基；硫氧基；脲；硫脲；胺磺醯基；硫醯胺；或胺甲醯基。或者，雜芳基可未經取代。

經取代雜芳基之非限制性實例包括(鹵基)雜芳基[例如單及二-(鹵基)雜芳基]；(羧基)雜芳基[例如(烷氧基羧基)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[例如胺基羧基雜芳基、((烷基羧基)胺基)雜芳基、((((烷基)胺基)烷基)胺基羧基)雜芳基、(((雜芳基)胺基)羧基)雜芳基、((雜環脂族)羧基)雜芳基及((烷基羧基)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)雜芳基；(環脂族)雜芳基；(硝基烷基)雜芳基；

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]。

如本文中所用之"雜芳脂族基"(諸如雜芳烷基)係指經雜芳基取代之脂族基團(例如C₁₋₄烷基)。“脂族基”、“烷基”及“雜芳基”已於上文定義。

如本文中所用之"雜芳烷基"係指經雜芳基取代之烷基(例如C₁₋₄烷基)。“烷基”及“雜芳基”已於上文定義。雜芳烷基視情況經一或多個諸如以下之取代基取代：烷基(包括羧烷基、羥烷基及諸如三氟甲基之鹵烷基))、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、芳氧基、雜芳氧基、芳烷基氧基、雜芳烷基氧基、芳醯基、雜芳醯基、硝基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、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、醯基、醯基、烷基硫基、硫氧基、脲、硫脲、胺磺醯基、硫醯胺、側氧基或胺甲醯基。

如本文中所用之"醯基"係指甲醯基或R^X-C(O)- (諸如烷基-C(O)-，亦稱為"烷基羰基")，其中R^X及"烷基"先前已定義。乙醯基及特戊醯基為醯基之實例。

如本文中所用之"芳醯基"或"雜芳醯基"係指芳基-C(O)-或雜芳基-C(O)-。芳醯基或雜芳醯基之芳基及雜芳基部分如先前所定義視情況經取代。

如本文中所用之"烷氧基"係指烷基-O-基團，其中"烷基"先前已定義。

如本文中所用之"胺甲醯基"係指具有結構-O-CO-NR^XR^Y或-NR^X-CO-O-R^Z之基團，其中R^X及R^Y已於上文定義且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。

如本文中所用，當用作末端基時"羧基"係指-COOH、-COOR^X、-OC(O)H、-OC(O)R^X；或當用作內部基團時其係指-OC(O)-或-C(O)O-。

如本文中所用之"鹵代脂族"基團係指經1-3個鹵素取代之脂族基團。例如，術語鹵烷基包括基團-CF₃。

如本文中所用之"巰基"係指-SH。

如本文中所用，當在末端使用時"磺基"係指-SO₃H或-SO₃R^X；或當在內部使用時係指-S(O)₃-。

如本文中所用，當在末端使用時"硫醯胺"基團係指結構-NR^X-S(O)₂-NR^YR^Z且當在內部使用時其係指-NR^X-S(O)₂-NR^Y-，其中R^X、R^Y及R^Z已於上文定義。

如本文中所用，當在末端使用時"磺醯胺"基團係指結構-S(O)₂-NR^XR^Y或-NR^X-S(O)₂-R^Z；或當在內部使用時其係指-S(O)₂-NR^X-或-NR^X-S(O)₂-，其中R^X、R^Y及R^Z已於上文定義。

如本文中所用，當在末端使用時"硫基"係指 $-S-R^X$ 且當在內部使用時其係指 $-S-$ ，其中 R^X 已於上文定義。硫基之實例包括脂族 $-S-$ 、環脂族 $-S-$ 、芳基 $-S-$ 或其類似基團。

如本文中所用，當在末端使用時"亞磺基"係指 $-S(O)-R^X$ 且當在內部使用時其係指 $-S(O)-$ ，其中 R^X 已於上文定義。例示性亞磺基包括脂族 $-S(O)-$ 、芳基 $-S(O)-$ 、(環脂族(脂族)) $-S(O)-$ 、環烷基 $-S(O)-$ 、雜環脂族 $-S(O)-$ 、雜芳基 $-S(O)-$ 或其類似基團。

如本文中所用，當在末端使用時"磺基"係指 $-S(O)_2-R^X$ 且當在內部使用時其係指 $-S(O)_2-$ ，其中 R^X 已於上文定義。例示性磺基包括脂族 $-S(O)_2-$ 、芳基 $-S(O)_2-$ 、(環脂族(脂族)) $-S(O)_2-$ 、環脂族 $-S(O)_2-$ 、雜環脂族 $-S(O)_2-$ 、雜芳基 $-S(O)_2-$ 、(環脂族(磺胺基(脂族))) $-S(O)_2-$ 或其類似基團。

如本文中所用，當在末端使用時"硫氧基"係指 $-O-SO-R^X$ 或 $-SO-O-R^X$ 且當在內部使用時其係指 $-O-S(O)-$ 或 $-S(O)-O-$ ，其中 R^X 已於上文定義。

如本文中所用之"鹵素"或"鹵基"係指氟、氯、溴或碘。

如本文中所用，單獨使用或與另一基團結合使用之為術語羧基所涵蓋之"烷氧基羰基"係指諸如烷基 $-O-C(O)-$ 之基團。

如本文中所用，"烷氧基烷基"係指諸如烷基 $-O-$ 烷基-之烷基，其中烷基已於上文定義。

如本文中所用之"羰基"係指 $-C(O)-$ 。

如本文中所用之"側氧基"係指 $=O$ 。

如本文中所用之"胺基烷基"係指結構 $(R^X)_2N$ -烷基-。

如本文中所用之"氰基烷基"係指結構 (NC) -烷基-。

如本文中所用，當在末端使用時"脲"基團係指結構 $-NR^X-CO-NR^YR^Z$ ，且"硫脲"基團係指結構 $-NR^X-CS-NR^YR^Z$ ，且當在內部使用時"脲"基團係指結構 $-NR^X-CO-NR^Y-$ 或"硫脲"基團係指結構 $-NR^X-CS-NR^Y-$ ，其中 R^X 、 R^Y 及 R^Z 已於上文定義。

如本文中所用之"胍"基團係指結構 $-N=C(N(R^XR^Y))N(R^XR^Y)$ 或 $-NR^X-C(=NR^X)NR^XR^Y$ ，其中 R^X 及 R^Y 已於上文定義。

如本文中所用之術語"甲脞基"係指結構 $-C=(NR^X)N(R^XR^Y)$ ，其中 R^X 及 R^Y 已於上文定義。

一般而言，術語"鄰近"係指取代基於包括兩個或兩個以上碳原子之基團上的放置，其中該等取代基經連接至相鄰碳原子。

一般而言，術語"偕位"係指取代基於包括兩個或兩個以上碳原子之基團上的放置，其中該等取代基經連接至同一碳原子。

術語"末端"及"內部"係指基團在取代基內之位置。當基團存在於不進一步與化學結構之其餘部分鍵結之取代基之末端時，該基團為端基。羧烷基亦即 $R^XO(O)C$ -烷基為末端使用之羧基之實例。當基團存在於取代基之中間或存在於與化學結構之其餘部分鍵結之取代基的末端時該基團為內部基團。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-)

為內部使用之羧基基團之實例。

如本文中所用之"環狀基團"包括單、二及三環狀環系統，包括環脂族基、雜環脂族基、芳基或雜芳基，其中每一者先前已定義。

如本文中所用之"橋接雙環環系統"係指雙環雜環脂族環系統或雙環環脂族環系統，其中該等環經橋接。橋接雙環環系統之實例包括(但不限於)金剛烷基、降萘烷基、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[3.3.1.0^{3,7}]壬基。橋接雙環環系統可視情況經一或多個諸如以下之取代基取代：烷基(包括羧烷基、羥烷基及諸如三氟甲基之鹵烷基)、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、芳氧基、雜芳氧基、芳烷氧基、雜芳烷氧基、芳酯基、雜芳酯基、硝基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、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、巰基、烷基硫基、硫氧基、脲、硫脲、胺磺酯基、硫磺胺、側氧基或胺甲磺基。

如本文中所用之"脂族鏈"係指支鏈或直鏈脂族基團(例如烷基、烯基或炔基)。直鏈脂族鏈具有結構-[CH₂]_v-，其中

v 為 1-6。支鏈脂族鏈為經一或多個脂族基團取代之直鏈脂族鏈。支鏈脂族鏈具有結構 $-\text{[CHQ]}_v-$ 或 $-\text{[CQQ]}_v-$ ，其中 Q 為氫或脂族基團；然而在至少一實例中 Q 應為脂族基團。術語脂族鏈包括烷基鏈、烯基鏈及炔基鏈，其中烷基、烯基及炔基於上文定義。

短語"視情況經取代"與短語"經取代或未經取代"可互換使用。如本文所描述，本發明之化合物可視情況經一或多個諸如上文概括說明或如藉由本發明之特定類別、亞類及種類所例示之取代基取代。如本文中所描述，式(I、Ia及Ib)中例如 R_1 、 R_2 及 R_3 之變數及其中含有之其他變數涵蓋特定基團，諸如烷基及芳基。除非另作說明，否則變數 R_1 、 R_2 及 R_3 以及其中所含有之其他變數之特定基團中的每一者可視情況經本文中所描述之一或多個取代基取代。特定基團之各取代基進一步視情況經 1 至 3 個鹵基、氰基、側氧基、烷氧基、羥基、胺基、硝基、芳基、鹵烷基及烷基取代。例如，烷基可經烷基硫基取代且該烷基硫基可視情況經 1 至 3 個鹵基、氰基、側氧基、烷氧基、羥基、胺基、硝基、芳基、鹵烷基及烷基取代。作為另一實例，(環烷基)羰基胺基之環烷基部分可視情況經 1 至 3 個鹵基、氰基、烷氧基、羥基、硝基、鹵烷基及烷基取代。當兩個烷氧基與同一原子或鄰近原子鍵結時，該兩個烷氧基可連同其所鍵結之原子一起形成環。

一般而言，術語"經取代"，無論前面是否有術語"視情況"皆係指以指定取代基之基團置換給定結構中之氫基

團。在上文之定義及下文之化合物與其實例之描述中描述特定取代基。除非另有所述，否則視情況經取代之基團在該基團之各可取代位置處可具有取代基，且當任何給定結構之一個以上位置可經一個以上選自指定基團之取代基取代時，在每一位置處取代基可相同或不同。諸如雜環烷基之環取代基可與諸如環烷基之另一環鍵結以形成螺-雙環系統，例如兩個環共有一個共有原子。如一般熟習此項技術者應認識到，本發明預見之取代基組合為彼等導致形成穩定或化學可行性化合物之組合。

如本文中所用之短語"穩定或化學可行性"係指當出於本文中所揭示之一或多個目的經受允許產生、偵測且較佳為回收、純化及使用之條件時大體上不改變的化合物。在某些實施例中，穩定化合物或化學可行性化合物為當在不存在水分或其他化學反應性條件的情況下保持在40°C或更低之溫度歷時至少一週時大體上不改變之化合物。

如本文中所用之有效量經定義為對所治療患者賦予治療作用所需之量，且通常係基於患者之年齡、表面積、體重及病症而確定。動物及人類的劑量之相互關係(基於毫克/平方公尺體表面積)由Freireich等人，Cancer Chemother. Rep., 50: 219 (1966)描述。可由患者之身高及體重近似地求出體表面積。參見例如 Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, New York, 537 (1970)。如本文中所用之"患者"係指包括人類之哺乳動物。

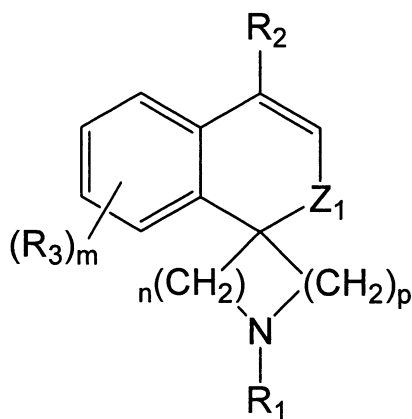
除非另作說明，否則本文中描述之結構亦意欲包括該結

構之所有異構形式(例如鏡像異構體、非對映體及幾何(或構形)形式)；例如，各不對稱中心之R及S構型、(Z)及(E)雙鍵異構體、(Z)及(E)構型異構體及互變異構體。因此，本發明化合物之單一立體化學異構體以及鏡像異構體、非對映體及幾何(或構形)混合物屬於本發明之範疇內。除非另作說明，否則本發明化合物之所有互變異構形式屬於本發明之範疇內。另外，除非另作說明，否則本文中描述之結構亦意欲包括不同之處僅在於一或多個同位素富集原子之存在的化合物。例如，除由氘或氚置換氫或由 ^{13}C 或 ^{14}C 富集碳置換碳外具有本發明結構之化合物屬於本發明之範疇內。該等化合物在生物檢定中適用作(例如)分析工具或探針。

II. 化合物

A. 一般化合物

本發明提供調節毒蕈鹼受體之活性的方法，其包含使該受體與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸之步驟：



I。

R_1 為視情況經取代之脂族基、視情況經取代之環脂族基或視情況經取代之雜環脂族基。

R_2 為 $-Z^B R_5$ ，其中各 Z^B 獨立地為一鍵或視情況經取代之支鏈或直鏈 C_{1-6} 脂族鏈，其中 Z^B 中之至多 2 個碳單元視情況且獨立地經 $-C(O)-$ 、 $-CS-$ 、 $-C(O)NR^B-$ 、 $-C(O)NR^B NR^B-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NR^B C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^B CONR^B-$ 、 $-OC(O)NR^B-$ 、 $-NR^B NR^B-$ 、 $-NR^B C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^B-$ 、 $-SO_2 NR^B-$ 、 $-NR^B SO_2-$ 或 $-NR^B SO_2 NR^B-$ 置換。各 R_5 獨立地為 R^A 、鹵基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 或 $-OCF_3$ 。各 R^B 獨立地為視情況經取代之脂族基、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。

各 R_3 獨立地為 $-Z^D R_8$ ，其中各 Z^D 獨立地為一鍵或視情況經取代之支鏈或直鏈 C_{1-8} 脂族鏈，其中 Z^D 中之至多 2 個碳單元視情況且獨立地經 $-C(O)-$ 、 $-CS-$ 、 $-C(O)NR^D-$ 、 $-C(O)NR^D NR^D-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^D C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^D C(O)NR^D-$ 、 $-OC(O)NR^D-$ 、 $-NR^D NR^D-$ 、 $-NR^D C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^D-$ 、 $-SO_2 NR^D-$ 、 $-NR^D SO_2-$ 或 $-NR^D SO_2 NR^D-$ 置換。各 R_8 獨立地為 R^D 、鹵基、 $-OH$ 、 $-CN$ 或 $-OCF_3$ 。各 R^D 獨立地為氫、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。

Z_1 為一鍵、 $-O-$ 、 $-NR_6-$ 或 $-C(R_6)_2-$ ，其中各 R_6 獨立地為 $-Z^C R_7$ ，其中各 Z^C 獨立地為一鍵或視情況經取代之支鏈或

直鏈 C_{1-6} 脂族鏈，其中 Z^C 中之至多 2 個碳單元視情況且獨立地經 $-C(O)-$ 、 $-CS-$ 、 $-C(O)NR^C-$ 、 $-C(O)NR^CNR^C-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NR^CC(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^CC(O)NR^C-$ 、 $-OC(O)NR^C-$ 、 $-NR^CNR^C-$ 、 $-NR^CC(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^C-$ 、 $-SO_2NR^C-$ 、 $-NR^CSO_2-$ 或 $-NR^CSO_2NR^C-$ 置換。各 R_7 獨立地為 R^C 、鹵基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 或 $-OCF_3$ 。各 R^C 獨立地為氫、視情況經取代之脂族基、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 0-4。

n 為 0-6。

p 為 0-6；且

$n+p$ 為 2、3、4、5 或 6。

B. 特定化合物

1. 取代基 R_1 :

R_1 為氫、視情況經取代之脂族基、視情況經取代之環脂族基或視情況經取代之雜環脂族基。

在某些實施例中， R_1 為 $-Z^AR_4$ ，其中各 Z^A 獨立地為一鍵或視情況經取代之支鏈或直鏈 C_{1-12} 脂族鏈，其中 Z^A 中之至多 2 個碳單元視情況且獨立地經 $-C(O)-$ 、 $-CS-$ 、 $-C(O)NR^A-$ 、 $-C(O)NR^ANR^A-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NR^AC(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^AC(O)NR^A-$ 、 $-OC(O)NR^A-$ 、 $-NR^ANR^A-$ 、 $-NR^AC(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^A-$ 、 $-SO_2NR^A-$ 、 $-NR^ASO_2-$ 或 $-NR^ASO_2NR^A-$ 置換。各 R_4 獨立地為 R^A 、鹵基、 $-OH$ 、

-NH₂、-NO₂、-CN或-OCF₃。各R^A獨立地為氫或視情況經取代之脂族基、視情況經取代之環脂族基或視情況經取代之雜環脂族基。然而在若干實施例中，若Z^A為一鍵且R₄為R^A，則R^A為視情況經取代之脂族基、視情況經取代之環脂族基或視情況經取代之雜環脂族基。

在若干實施例中，R₁為視情況經取代之脂族基。例如，R₁為烷基、烯基或炔基，其中每一者視情況經取代。在若干實施例中，R₁為視情況經取代之C₁₋₁₂脂族基。在其他實施例中，R₁為視情況經取代之直鏈C₁₋₁₂脂族基。在若干實施例中，R₁為甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基或辛基，其中每一者視情況經1-3個鹵基或各自視情況經取代之環脂族基、雜環脂族基、烷基硫基、烷氧基、胺基、鹽基或其組合取代。在其他實施例中，R₁為視情況經取代之支鏈C₁₋₁₂脂族基。在若干實施例中，R₁為異丙基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁烷、第三丁基、3-甲基丁基、丁基、2-乙基丁基、丙基、丁-3-酮-基、丁-2-酮-基、丁-2-炔-基、甲氧基乙基、異戊基或3,7-二甲基辛基。

在若干實施例中，R₁為視情況經取代之環脂族基。例如，R₁為單環環脂族基或雙環環脂族基，其中每一者視情況經取代。在其他實施例中，R₁為視情況經取代之3-8員單環環脂族基。在其他實施例中，R₁為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基，其中每一者視情況經1-3個鹵基、脂族基、羥基、烷氧基羰基、環脂族或其組合取代。在若干實施例中，R₁為視情況經取代之7-10員雙環環脂

族基。在若干實例中， R_1 為視情況經取代之7-10員雙環環烷基或視情況經取代之7-10員雙環環烯基。例如， R_1 為雙環[2.1.1]己烷-基、雙環[2.2.1]庚烷-基、雙環[2.2.2]辛烷-基、雙環[3.1.1]庚烷-基、雙環[3.2.1]辛烷-基或雙環[3.3.1]壬烷-基，其中每一者視情況經1-3個鹵基、脂族基、羥基、胺基、鹽基或其組合取代。在其他實例中， R_1 為視情況經取代之雙環[2.1.1]己-2-烯-基、雙環[2.2.1]庚-2-烯-基或雙環[2.2.2]辛-2-烯-基，其中每一者視情況經1-3個鹵基、脂族基、羥基、胺基、鹽基或其組合取代。

在若干實施例中， R_1 為視情況經取代之雜環脂族基。例如， R_1 為單環雜環脂族基或雙環雜環脂族基，其中每一者視情況經取代。在其他實施例中， R_1 為視情況經取代之3-8員單環雜環脂族基，其具有1-3個選自N、O及S之雜原子。在其他實例中， R_1 為四氫呋喃-基、四氫-2H-硫代呋喃-基、吡咯啉-基、咪唑啉-基、1,4-二噁烷-基、嗎啉-基、哌啉-基、哌嗪-基、四氫-2H-哌喃-基、吡啶啉-基或硫代嗎啉-基，其中每一者視情況經1-3個鹵基、胺基羧基、烷氧基羧基、鹽基、羧基或其組合取代。在其他實例中， R_1 為視情況經取代之7-10員雙環雜環脂族基，其具有1-2個選自N、O及S之雜原子。在其他實例中， R_1 為視情況經取代之7-10員橋接雙環雜環脂族基，或 R_1 為視情況經取代之7-10員稠合雙環雜環脂族基。在其他實例中， R_1 為8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-基或氮雜雙環[2.2.1]庚烷-基，其中每一者視情況經取代。

在若干替代性實施例中， R_1 為選自以下各基團者：環己基甲基；3,3-二甲基丁基；雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-基；環庚-1-基；雙環[2.2.1]庚烷-2-基；1-乙氧基羰基哌啶-4-基；8-乙氧基羰基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基；3-甲基丁基；(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基；4-(甲基(硫基))丁基；3,7-二甲基-7-甲氧基辛基；(四氫-2H-硫代哌喃-4-基)乙基；環己基；環庚基；環戊基；(*N,N*-二甲基胺基羰基)哌啶-4-基；*N*-乙醯基哌啶-4-基；1-(環丙基(羰基))哌啶-4-基；(丙-2-炔氧基(羰基))哌啶-4-基；哌啶-4-基；丙氧基羰基哌啶-4-基；(丙-2-烯氧基(羰基))哌啶-4-基；(嗎啉-4-基(羰基))哌啶-4-基；及1-甲氧基羰基哌啶-4-基；雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲基；及異丙基羰基哌啶-4-基。

2. 取代基 R_2 :

R_2 為 $-Z^B R_5$ ，其中各 Z^B 獨立地為一鍵或視情況經取代之支鏈或直鏈 C_{1-10} 脂族鏈，其中 Z^B 中之至多2個碳單元視情況且獨立地經 $-C(O)-$ 、 $-CS-$ 、 $-C(O)NR^B-$ 、 $-C(O)NR^B NR^B-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NR^B C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^B C(O)NR^B-$ 、 $-OC(O)NR^B-$ 、 $-NR^B NR^B-$ 、 $-NR^B C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^B-$ 、 $-SO_2 NR^B-$ 、 $-NR^B SO_2-$ 或 $-NR^B SO_2 NR^B-$ 置換。各 R_5 獨立地為 R^B 、鹵基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 或 $-OCF_3$ 。各 R^B 獨立地為視情況經取代之脂族基、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。

在若干實施例中， R_2 為 $-Z^B R_5$ ，其中各 Z^B 為 $-C(O)-$ 、 $-O-$

、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{B}}-$ 或 $-\text{NR}^{\text{B}}\text{C}(\text{O})-$ ；各 R_5 獨立地為 R^{B} 、鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ ；且各 R^{B} 獨立地為視情況經取代之脂族基、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。在若干實施例中，各 R^{B} 獨立地為脂族基、環脂族基、雜環脂族基、芳基或雜芳基，其中每一者視情況經1-3個羥基、烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基或其組合取代。

在若干實施例中， R_2 為醯胺基。例如， R_2 為視情況經取代之胺基羧基。在其他實例中， R_2 為視情況經取代之脂族胺基羧基。 R_2 尤其為視情況經取代之直鏈或支鏈(C_{1-10} 脂族(胺基))羧基。在若干實例中， R_2 為戊-3-基胺基羧基、甲基胺基羧基、1-甲基丁基胺基羧基、異丙基胺基羧基或 N,N -二乙基胺基羧基，其中每一者視情況經取代。在若干替代性實例中， R_2 為視情況經取代之環脂族胺基羧基。例如， R_2 為視情況經取代之單環環脂族胺基羧基或為視情況經取代之雙環環脂族胺基羧基。在其他實例中， R_2 為環丁基胺基羧基、環戊基胺基羧基、環己基胺基羧基、環庚基胺基羧基或環辛基胺基羧基，其中每一者視情況經1-3個鹵基、羥基、氰基、硝基、脂族基、環脂族基、雜環脂族基、芳基、雜芳基或其組合取代。在若干替代實例中， R_2 為視情況經取代之雜環脂族胺基羧基。例如， R_2 為視情況經取代之單環雜環脂族胺基羧基或為視情況經取代之雙環雜環脂族胺基羧基。在其他實例中， R_2 為(四氫呋喃基)胺

基羰基、(四氫吡喃基)胺基羰基、(吡咯啉基)胺基羰基、(3-吡咯啉基)胺基羰基、(2-吡咯啉基)胺基羰基、(咪唑啉基)胺基羰基、(哌啶基)胺基羰基、(哌嗪基)胺基羰基或(嗎啉基)胺基羰基，其中每一者視情況經1-3個鹵基、羥基、氰基、硝基、脂族基、環脂族基、雜環脂族基、芳基、雜芳基或其組合取代。

在若干實施例中， R_2 為鹽基。在若干實例中， R_2 為羧基。例如， R_2 為羥基羰基，亦即羧酸，或 R_2 為(脂族(氧基))羰基、(環脂族(氧基))羰基、(雜環脂族(氧基))羰基、(芳基(氧基))羰基或(雜芳基(氧基))羰基，其中每一者視情況經取代。在若干實例中， R_2 為視情況經取代之直鏈或支鏈(C_{1-8} 脂族(氧基))羰基。在若干實例中， R_2 為甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁氧基羰基、異丙氧基羰基或第三氧基羰基，其中每一者視情況經取代。在若干實例中， R_2 為視情況經取代之單環或雙環(雜環脂族(氧基))羰基。在若干實例中， R_2 為(哌啶基(氧基))羰基、(吡咯啉基(氧基))羰基、(哌嗪基(氧基))羰基或(嗎啉基(氧基))羰基，其中每一者視情況經取代。在其他實施例中， R_2 為諸如視情況經取代之(雜環脂族)羰基之鹽基。在若干實施例中， R_2 為選自以下各基團者：(異戊基)胺基羰基；(戊烷-3-基)胺基羰基；(甲基)胺基羰基；(1-甲基丁基)胺基羰基；(異丙基)胺基羰基；(N,N -二甲基)胺基羰基；(N,N -二乙基)胺基羰基；(乙氧基)羰基；羧基；(哌啶-1-基)羰基；(環丙基)胺基羰基；(吡咯啉-1-基)羰基；(環己基)胺基羰基。

基；氰基；及(環丁基)胺基羰基。

3. 取代基 R_3

各 R_3 獨立地為 $-Z^D R_8$ ，其中各 Z^D 獨立地為一鍵或視情況經取代之支鏈或直鏈 C_{1-8} 脂族鏈，其中 Z^D 中之至多 2 個碳單元視情況且獨立地經 $-C(O)-$ 、 $-CS-$ 、 $-C(O)NR^D-$ 、 $-C(O)NR^D NR^D-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NR^D C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^D C(O)NR^D-$ 、 $-OC(O)NR^D-$ 、 $-NR^D NR^D-$ 、 $-NR^D C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^D-$ 、 $-SO_2 NR^D-$ 、 $-NR^D SO_2-$ 或 $-NR^D SO_2 NR^D-$ 置換。

各 R_8 獨立地為 R^D 、鹵基、 $-OH$ 、 $-CN$ 或 $-OCF_3$ 。

各 R^D 獨立地為氫、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。

在若干實例中， R_3 獨立地為氫、鹵基或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基。

在若干實例中， R_3 為視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基。例如， R_3 為視情況經取代之甲基、乙基、丙基、丁基、乙烯基、丙烯基、丁烯基或其組合，其中每一者視情況經取代。

4. Z_1 基團

Z_1 為一鍵或 $-O-$ 、 $-NR_6-$ 或 $-C(R_6)_2-$ ，其中各 R_6 獨立地為 $-Z^C R_7$ ，其中各 Z^C 獨立地為一鍵或視情況經取代之支鏈或直鏈 C_{1-6} 脂族鏈，其中 Z^C 中之至多 2 個碳單元視情況且獨立地經 $-C(O)-$ 、 $-CS-$ 、 $-C(O)NR^C-$ 、 $-C(O)NR^C NR^C-$ 、 $-C(O)O-$

、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{C}}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{C}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{C}}\text{NR}^{\text{C}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{C}}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{\text{C}}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{C}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{C}}\text{SO}_2-$ 或 $-\text{NR}^{\text{C}}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{C}}-$ 置換。各 R_7 獨立地為 R^{C} 、鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ 。各 R^{C} 獨立地為氫、視情況經取代之脂族基、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。

在許多實例中， Z_1 為一鍵。

在一組實例中， Z_1 為 $-\text{NR}_6-$ ，且 R_6 為氫或 R_6 為(脂族)羰基、(脂族)磺醯基、(環脂族)羰基、芳基羰基、雜芳基羰基、(烷基)胺基羰基、芳基磺醯基、烷氧基羰基、(環烷氧基)羰基或雜環烷氧基羰基，其中每一者視情況經1-3個鹵基、脂族基、烷氧基、環烷基或其組合取代。

在另一組實例中， Z_1 為一鍵 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}_6-$ 或 $-\text{C}(\text{R}_6)_2-$ ，其中各 R_6 獨立地為氫、鹵基、羥基或視情況經取代之 C_{1-5} 脂族基。

5. 族群 m、n 及 p

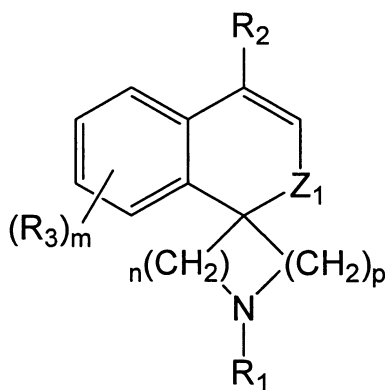
m 為0-4； n 為0-6； p 為0-6；且 $n+p$ 為2、3、4、5或6。

在若干實例中， n 為2且 p 為2。在其他實例中， n 為1且 p 為3。

在若干實例中， m 為0、1、2、3或4。

C. 亞屬化合物

本發明之另一態樣提供式Ia之化合物，其適用於調節毒蕈鹼受體之活性。式Ia之化合物包括：



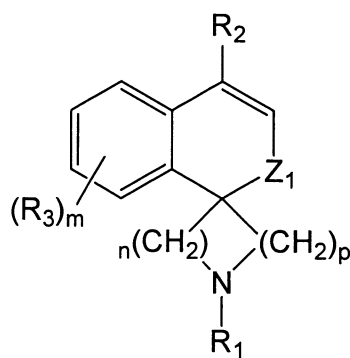
Ia

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 Z_1 、 m 、 n 及 p 係於上文式 I 中定義。

然而，若 Z_1 為一鍵， $n=2$ 且 $p=2$ ，則 R_2 為 $-Z^B R_5$ ，其中各 Z^B 為一鍵、 $-\text{CONR}^B-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ ；各 R_5 獨立地為 R^B 、鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ ；且各 R^B 獨立地為視情況經取代之脂族基、視情況經取代之環脂族基或視情況經取代之雜環脂族基。

在其他實例中，若 Z_1 不存在， $n=2$ 且 $p=2$ ，則 R_2 為 $-Z^B R_5$ ，其中各 Z^B 為一鍵或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^B-$ ；各 R_5 為 R^B ；且各 R^B 獨立地為氫或視情況經取代之脂族基、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。

本發明之另一態樣提供式 Ib 之化合物，其適用於調節毒蕈鹼受體之活性。式 Ib 之化合物包括：



Ib

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Z_1 、 R_3 、 m 、 n 及 p 係於上文式 I 中定義。

R_1 為 $-Z^A R_4$ ，其中各 Z^A 獨立地為一鍵或 $-(CH_2)_q-$ ，其中 q 為 1-2。各 R_4 獨立地為 R^A 、鹵基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 或 $-OCF_3$ 。各 R^A 獨立地為(烷氧基)脂族基、(烷基(硫基))脂族基、未經取代之脂族基、未經取代之環脂族基或視情況經取代之雜環脂族基。

R_2 為 $-Z^B R_5$ ，其中各 Z^B 為一鍵或 $-CONR^B-$ ；各 R_5 獨立地為氫、視情況經取代之脂族基、視情況經取代之環脂族基或視情況經取代之雜環脂族基。

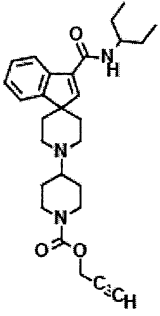
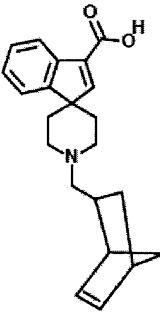
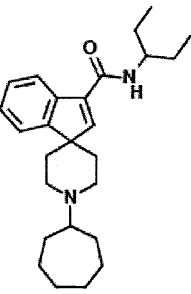
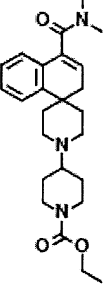
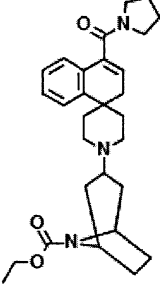
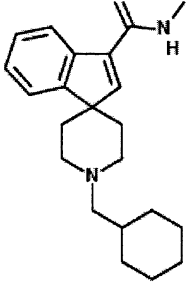
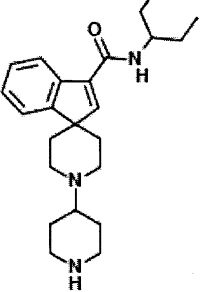
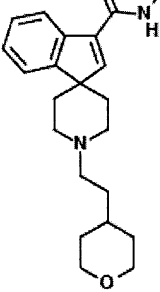
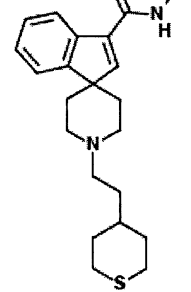
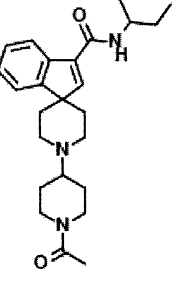
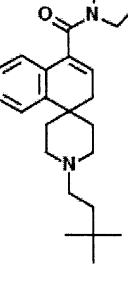
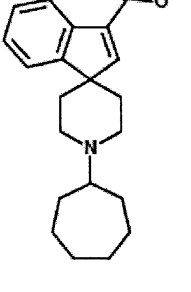
D. 實施例之組合

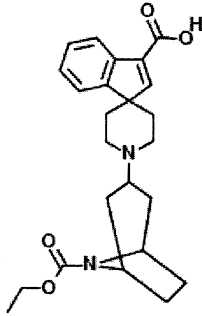
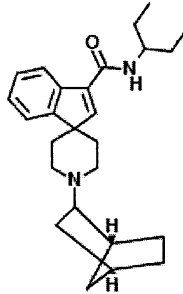
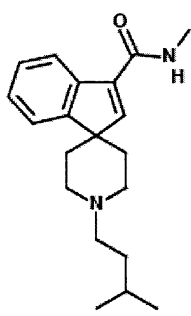
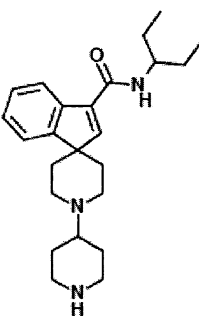
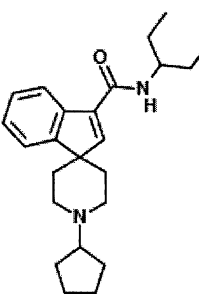
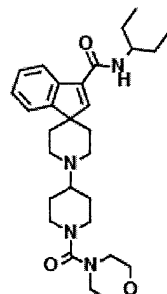
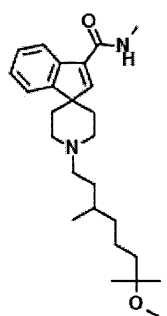
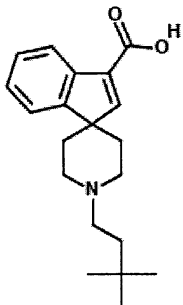
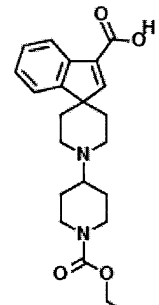
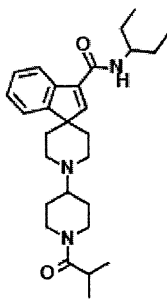
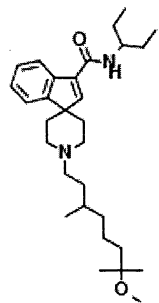
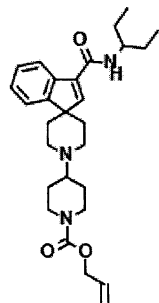
其他實施例包括上述取代基 R_1 、 R_2 、 R_3 、 Z_1 、 m 、 n 及 p 之任一組合。

E. 例示性化合物

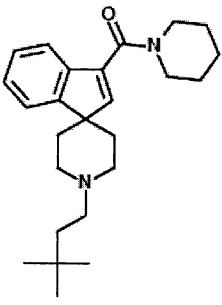
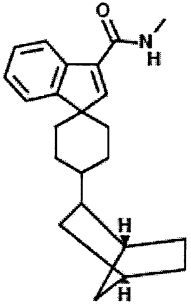
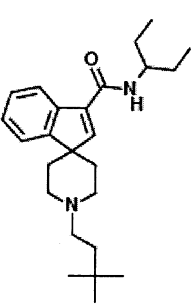
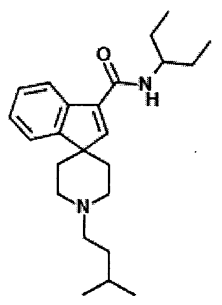
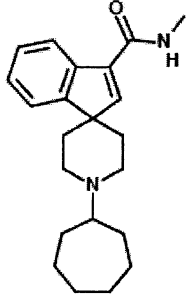
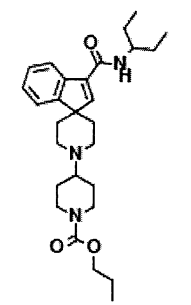
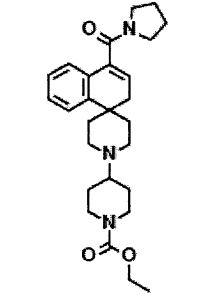
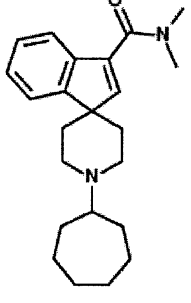
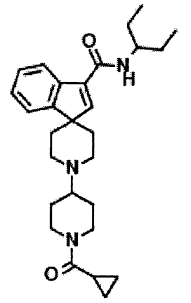
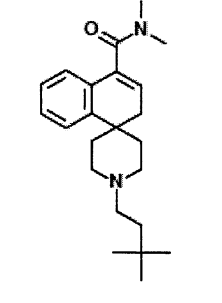
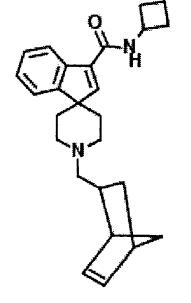
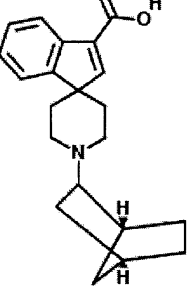
式(I、Ia及Ib)之特定例示性化合物展示於下表1中。

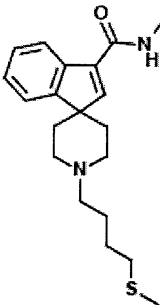
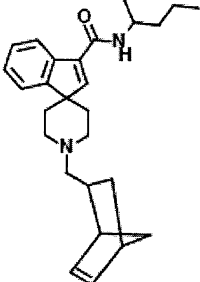
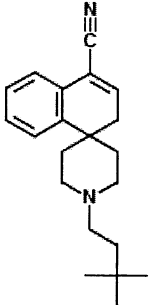
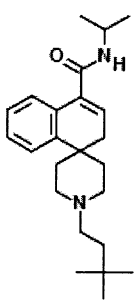
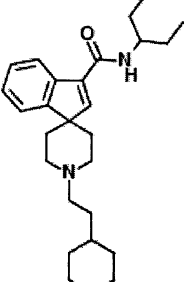
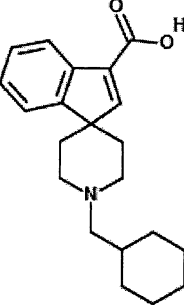
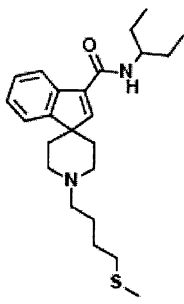
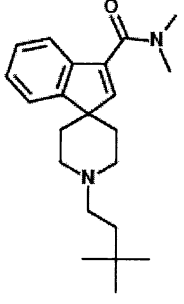
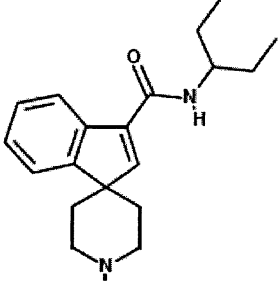
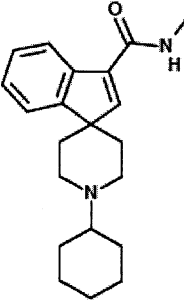
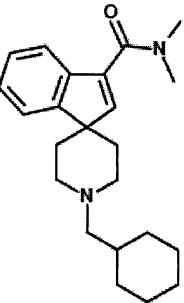
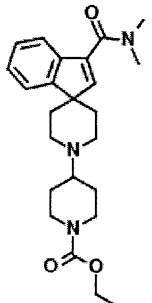
表1：式(I、Ia及Ib)之例示性化合物

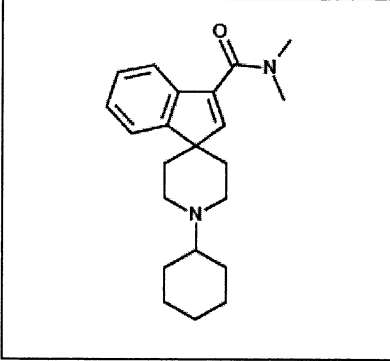
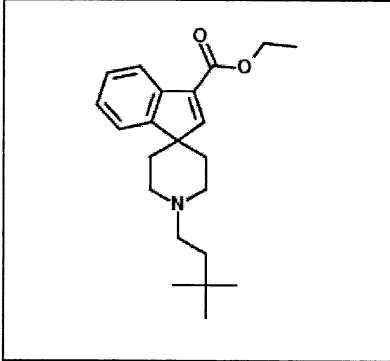
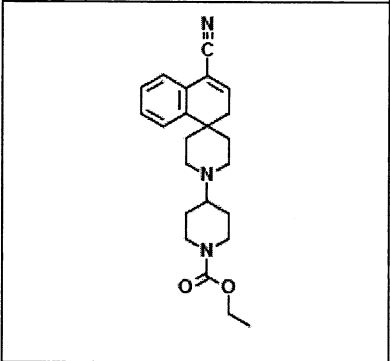
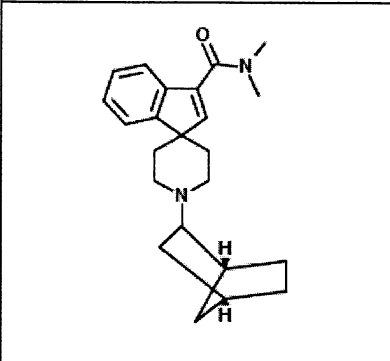
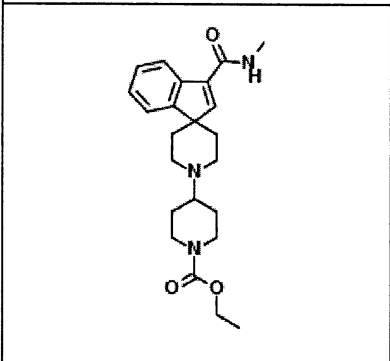
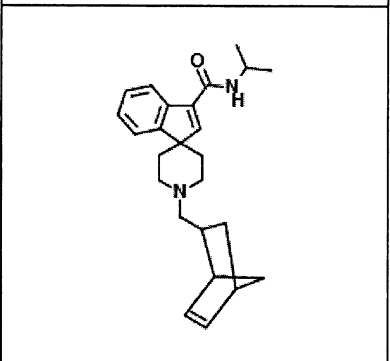
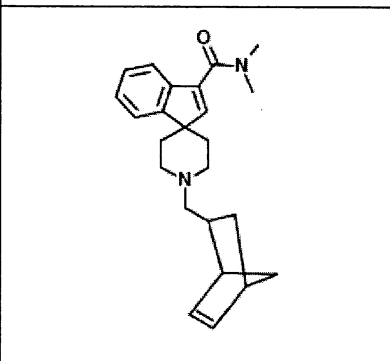
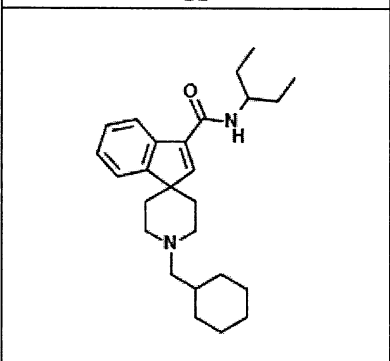
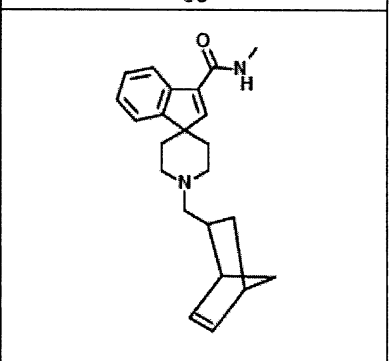
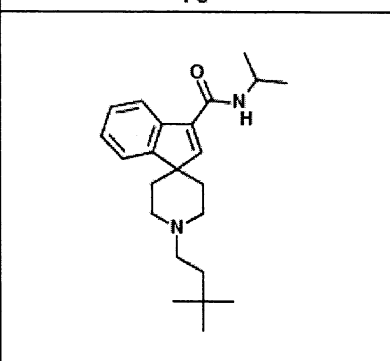
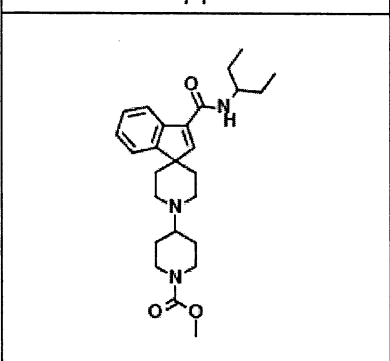
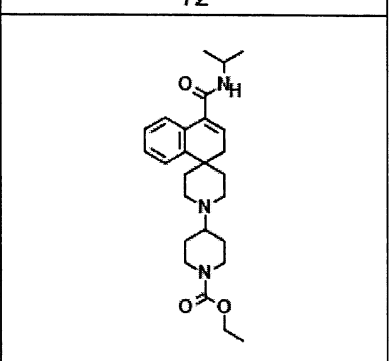
1	2	3
		
4	5	6
		
7	8	9
		
10	11	12
		

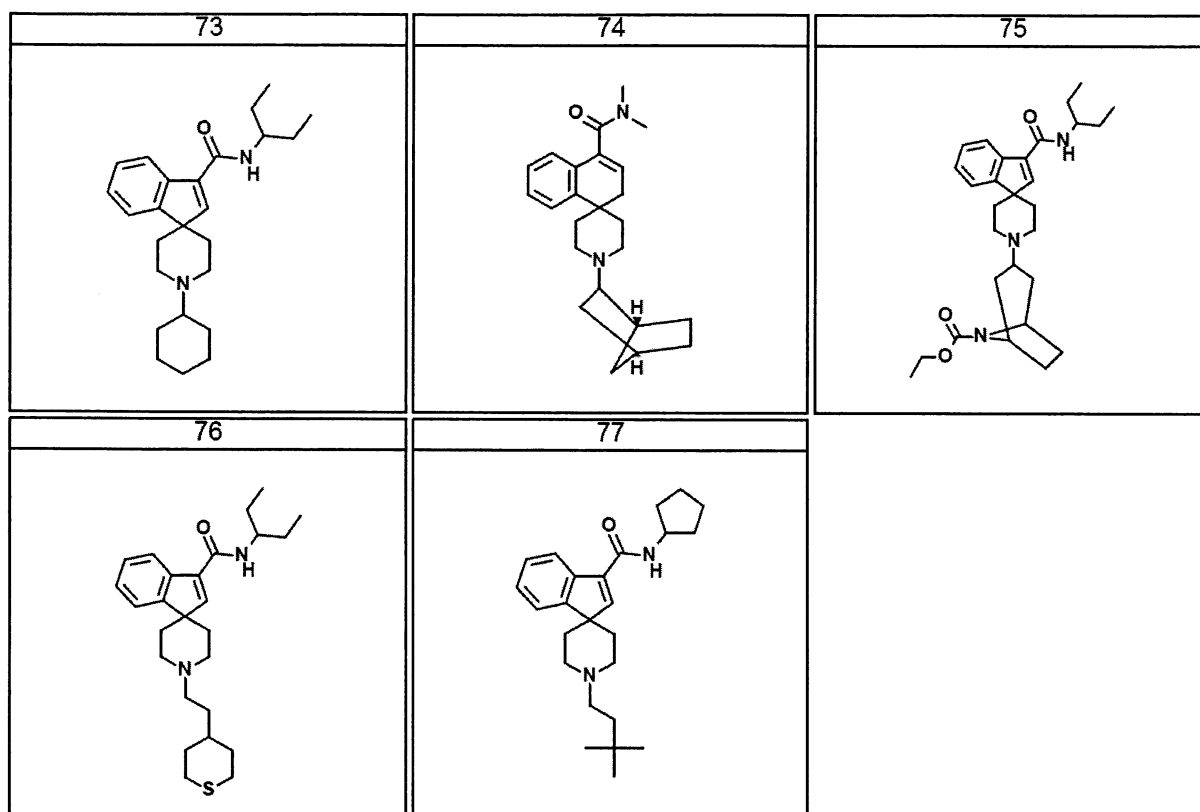
13	14	15
		
16	17	18
		
19	20	21
		
22	23	24
		

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
		

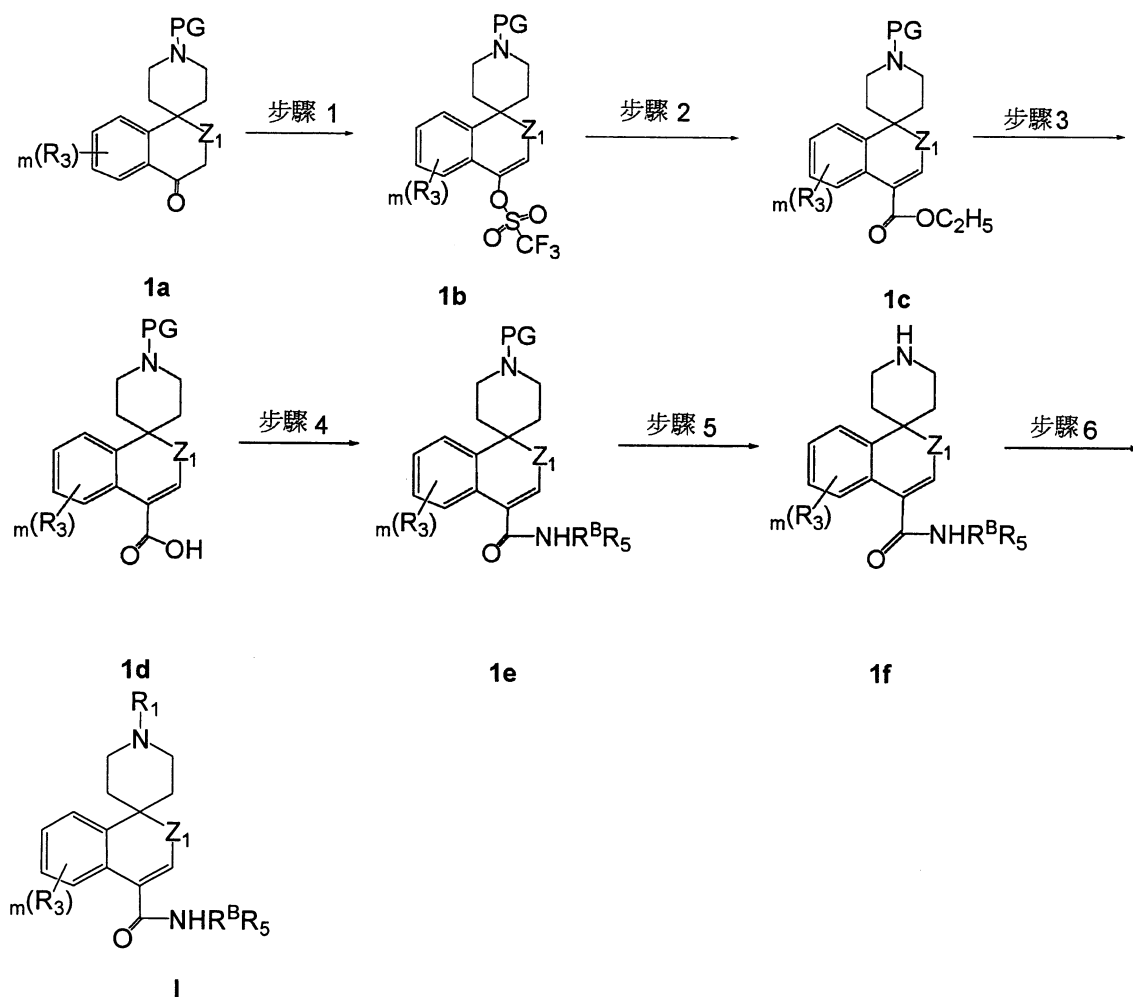


III. 合成流程

可易於使用此項技術中已知之方法自市售起始材料合成式(I、Ia及Ib)之化合物。產生式(I、Ia及Ib)化合物之例示性合成途徑於下文之製備A-O及流程1-3中提供。在下文一般流程中，為簡單起見，使用單一式，其中n及p皆為2且 Z_1 為 $-CH_2-$ 或一鍵。然而，一般流程不為限制性的且可用於製備其他具有不同變數之式(I、Ia及Ib)之化合物。

下文流程1描述用於合成 R_2 為 $-CONR^B R_5$ 之式I化合物之一般條件。

流程 1：



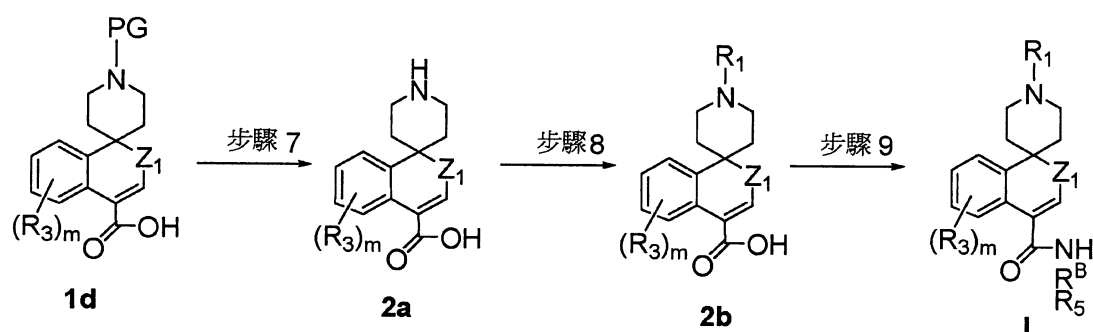
PG 為保護基團。

參看流程 1，使起始材料螺四氫萘酮(1a)在強鹼存在下與 2-(N,N-雙(三氟甲基-)磺醯基胺基)-5-氯吡啶反應(步驟 1)以產生三氟甲基磺醯基酯(1b)。使酯(1b)在鈀催化劑及乙醇存在下與一氧化碳反應以得到乙酯(1c)。該酯在已知條件下之水解得到酸(1d)，使其在已知條件下轉化為醯胺(1e)。移除保護基團 PG 得到游離胺(1f)。胺(1f)之還原胺化得到本發明化合物(I)。以適當醛或酮在諸如三乙醯氧基硼

氫化鈉之還原劑及視情況諸如三氟乙酸或異丙醇鈦(IV)之催化劑存在下進行還原胺化。 R_1 含有(例如)受保護胺之式I化合物可進一步藉由已知方法而改質處理以得到式I化合物之其他實例。

以下流程2描述合成式I化合物之替代條件。

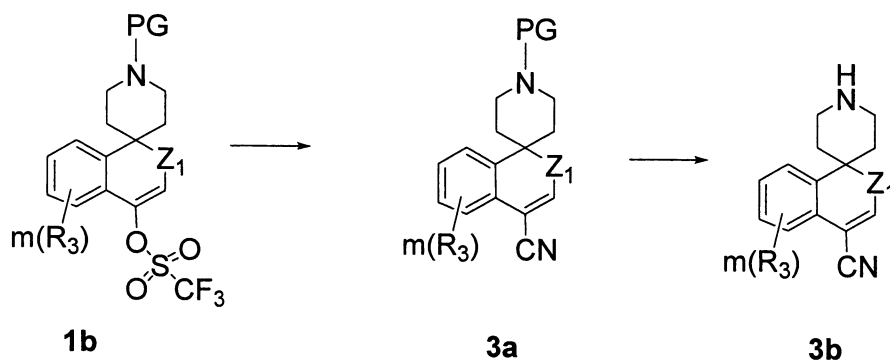
流程 2：



將酸(1d)(流程1)去保護以得到胺酸(2a)。如上所述(2a)之還原胺化得到酸(2b)，其經轉化為式I之醯胺。

可如流程3所說明製備 R_2 為-CN之式I化合物。

流程 3：



三氟甲基磺醯基酯(1b)(流程1)與諸如氫化鈉之鹼金屬氫化物在諸如碘化銅之銅催化劑及肆(三苯基膦)鈀(0)存在下之反應得到受保護脒(3a)。去保護得到化合物(3b)，其中

R₂為-CN，其可如先前所述轉化為式I化合物。

IV. 調配物、投藥及用途

本發明在其範疇內包括本發明化合物之醫藥學上可接受之前藥。"醫藥學上可接受之前藥"意謂本發明化合物之任何醫藥學上可接受之鹽、酯、酯之鹽或其他衍生物，其投與接受者後能夠提供(直接或間接)本發明化合物或其活性代謝物或殘餘物。較佳前藥為當該等化合物投與哺乳動物時可增加本發明化合物之生物可用性或相對於母體種類增強母體化合物至生物代謝區之傳遞的前藥。

術語"醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑"係指並不破壞以其所調配之化合物的藥理學活性之無毒載劑、佐劑或媒劑。可用於本發明組合物之醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑包括(但不限於)離子交換劑；氧化鋁；硬脂酸鋁；卵磷脂；血清蛋白，諸如人血清白蛋白；緩衝物質，諸如磷酸鹽；甘胺酸；山梨酸；山梨酸鉀；飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物；水；鹽或電解質，諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽；膠狀二氧化矽；三矽酸鎂；聚乙烯吡咯啉酮；纖維素基物質；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學上可接受之鹽包括彼等衍生自醫藥學上可接受之無機及有機酸以及鹼之鹽。適當酸式鹽之實例包括乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、天冬胺酸鹽、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、反丁烯二酸鹽、葡糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、羥乙酸鹽、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、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、煙鹼酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、果膠酸鹽、過氧硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。諸如草酸之其他酸儘管其自身並非為醫藥學上可接受的，但其可用於製備在獲得本發明化合物及其醫藥學上可接受之酸加成鹽的過程中適用作中間物之鹽。

衍生自適當鹼之鹽包括鹼金屬(例如鈉及鉀)、鹼土金屬(例如鎂)、銨及 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 鹽。本發明亦預見本文中所揭示化合物之任何鹼性含氮基團之季銨化。可藉由該季銨化獲得水或油溶性或可分散性產物。

本發明之組合物可經口、非經腸、藉由吸入噴霧劑、經局部、經直腸、經鼻、經頰部、經陰道或經由植入儲集器投與。如本文中所用之術語"非經腸"包括皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸注技術。該等組合物較佳經口、腹膜內或靜脈內投與。本發明組合物之無菌可注射形式可為水性或油質懸浮液。可根據此項技術中已知之技術使用適當之分散或濕潤劑及懸浮劑調配此等懸浮液。無菌可注射製劑亦

可為無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如呈1,3-丁二醇中之溶液的形式。可接受之媒劑及溶劑中可採用水、林葛爾氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。此外，習知採用無菌、不揮發性油作為溶劑或懸浮介質。

出於此目的，可採用任何溫和不揮發性油，包括合成單或二甘油酯。諸如油酸之脂肪酸及其甘油酯衍生物如尤其呈聚氧乙基化形式之天然醫藥學上可接受之油(諸如橄欖油或蓖麻油)般適用於可注射性製劑中。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，諸如羧甲基纖維素或類似分散劑，其通常用於調配醫藥學上可接受之劑型，包括乳液及懸浮液。其他通常使用之界面活性劑(諸如吐溫(Tweens)、司盤(Spans))及其他通常用於製造醫藥學上可接受之固體、液體或其他劑型之乳化劑或生物可用性增強劑亦可用於調配之目的。

本發明之醫藥學上可接受之組合物可以任何經口可接受之劑型經口投與，該劑型包括(但不限於)膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液。在用於口服使用之錠劑的情況下，通常使用之載劑包括乳糖及玉米澱粉。亦通常添加諸如硬脂酸鎂之潤滑劑。對於膠囊形式之口服投藥而言，適用之稀釋劑包括乳糖及乾燥玉米澱粉。若需要水性懸浮液用於口服使用，則將活性成份與乳化劑及懸浮劑組合。若需要，則亦可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。

或者，本發明之醫藥學上可接受之組合物可以栓劑形式

投與以用於直腸投藥。此等栓劑可藉由將藥劑與適當非刺激性賦形劑相混合來製備，該賦形劑在室溫下為固體，但在直腸溫度下為液體且因此將在直腸中熔化以釋放藥物。該等材料包括可可脂、蜂蠟及聚乙二醇。

本發明之醫藥學上可接受之組合物亦可局部投與，當治療之標靶包括局部應用易達到之區域或器官(包括眼睛、皮膚或下腸道之疾病)時尤為如此。對於此等區域或器官之每一者而言，易於製備適當局部調配物。

下腸道之局部應用可以直腸栓劑調配物(參見上文)或以適當灌腸劑調配物實現。亦可使用局部經皮貼片。

對於局部應用而言，醫藥學上可接受之組合物可調配於含有懸浮或溶解於一或多種載劑中之活性組份之適當軟膏劑中。適於局部投與本發明化合物之載劑包括(但不限於)礦物油、液體礦脂、白礦脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟及水。或者，醫藥學上可接受之組合物可調配於含有懸浮或溶解於一或多種醫藥學上可接受之載劑中之活性組份之適當洗劑或乳膏中。適當載劑包括(但不限於)礦物油、單硬脂酸脫水山梨糖醇酯、聚山梨酸酯60、鯨蠟基酯蠟、鯨蠟硬脂基醇、2-辛基十二烷醇、苜醇及水。

對於眼用而言，醫藥學上可接受之組合物可在存在或無諸如氯苄烷銨之防腐劑的情況下調配為於等滲、pH調節之無菌鹽水中之微米尺寸化懸浮液或較佳為於等滲、pH調節之無菌鹽水中之溶液。或者對於眼用而言，醫藥學上可接

受之組合物可調配於諸如礦脂之軟膏劑中。

本發明之醫藥學上可接受之組合物亦可藉由鼻用氣霧劑或吸入劑投與。根據醫藥調配技術中所熟知之技術製備該等組合物，且可採用苺醇或其他適當防腐劑、增強生物可用性之吸收促進劑、碳氟化合物及/或其他習知增溶或分散劑而加以製備為於鹽水中之溶液。

最佳地，本發明之醫藥學上可接受之組合物被調配用於口服投藥。

可與載劑材料組合以產生單一劑型組合物的本發明化合物之量將視所治療宿主、特定投藥模式而變化。較佳地，組合物應加以調配以便使介於0.01-100 mg/kg體重/天之間的調節劑劑量可被投與接受此等組合物之患者。

亦應瞭解，任何特定患者之特定劑量及治療方案將依賴於多種因素，包括所用特定化合物之活性、年齡、體重、整體健康狀況、性別、飲食、投藥時間、排泄速率、藥物組合及治療醫師之診斷以及所治療特定疾病之嚴重性。組合物中本發明化合物之量亦將依賴於組合物中之特定化合物。

視待治療或預防之特定病症或疾病而定，通常經投與以治療或預防彼病症之額外治療劑亦可存在於本發明之組合物中。如本文中所用，通常經投與以治療或預防特定疾病或病症之額外治療劑被稱為"適於所治療之疾病或病症"。

根據一較佳實施例，式(I、Ia及Ib)之化合物為M₁、M₂及M₄之選擇性調節劑。更佳地，式(I、Ia及Ib)之化合物為M₁

及/或 M_4 之選擇性調節劑。然而更佳地，式(I、Ia及Ib)之某些化合物為 M_1 之選擇性調節劑。或較佳地，式(I、Ia及Ib)之某些化合物為 M_4 之選擇性調節劑。

申請者認為，本發明化合物調節毒蕈鹼受體之活性的能力源自於此等化合物對毒蕈鹼受體之親和力。申請者咸信該親和力使毒蕈鹼受體活化(亦即促效劑)或抑制毒蕈鹼受體之活性。

如本文中所用之術語"選擇性"意謂當與另一毒蕈鹼受體亞型相比時具有可量測之調節一種毒蕈鹼受體亞型之較大能力。例如，術語"選擇性 M_4 促效劑"意謂當與化合物對其他毒蕈鹼受體亞型之促效劑活性相比時，彼化合物具有可量測之充當 M_4 促效劑之較大能力。

根據一替代性實施例，本發明提供一種治療諸如人類的哺乳動物之毒蕈鹼受體介導之疾病的方法，其包括向該哺乳動物投與包含式(I、Ia及Ib)化合物或其如本文中所闡述之實施例之組合物的步驟。

根據另一實施例，本發明提供一種治療由毒蕈鹼受體所介導之疾病之方法，其包括向該哺乳動物投與包含式(I、Ia及Ib)化合物或其如上文所闡述之其他實施例之組合物的步驟。該疾病較佳為 M_1 所介導或該疾病為 M_4 所介導。

根據另一實施例，本發明提供一種治療或降低患者之疾病之嚴重性的方法，其中該疾病係選自CNS源性病變，包括認知病症、注意力不足過動症(ADHD)、肥胖、阿茲海默氏症；各種癡呆，諸如血管型癡呆；精神病，包括精神

分裂症、躁症、雙極性病；疼痛病症，包括急性及慢性症候群；亨廷頓氏舞蹈病；弗氏運動失調症；妥瑞症候群；唐氏症候群；畢克氏症；臨床抑鬱症；嬰兒猝死綜合症；巴金森氏病；周邊病症，諸如青光眼之眼內壓之降低及眼乾口乾之治療，包括休格連氏症候群，其中該方法包含使該患者與根據本發明之化合物接觸之步驟。

根據一替代實施例，本發明提供一種治療或降低患者之疾病之嚴重性的方法，其中該疾病係選自疼痛、精神病(包括精神分裂症、幻覺及妄想)、阿茲海默氏症、巴金森氏病、青光眼、心搏過緩、胃酸分泌、哮喘或腸胃障礙。

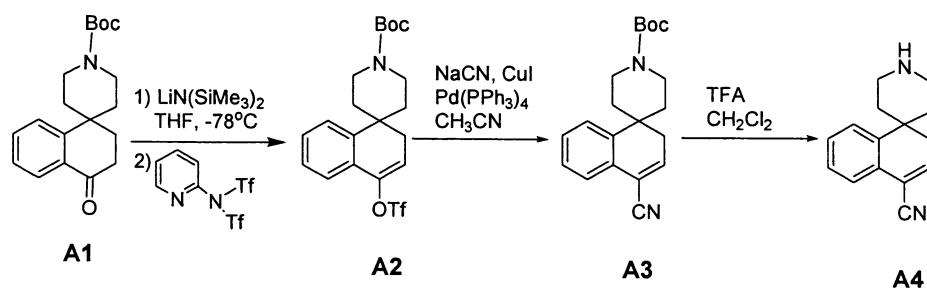
根據一較佳實施例，本發明適用於治療或降低精神病、阿茲海默氏症、疼痛或巴金森氏病之嚴重性。

此文件中所引用之所有參考文獻以引入之方式併入本文中。

V. 製備及實例

為了能更全面地理解本文所描述之發明，闡述下列實例。應瞭解，此等實例僅用於說明性目的，而不應理解為以任何方式限制本發明。

製備 A：合成 2H-螺[萘-1,4'-哌啶]-4-腈 (A4)



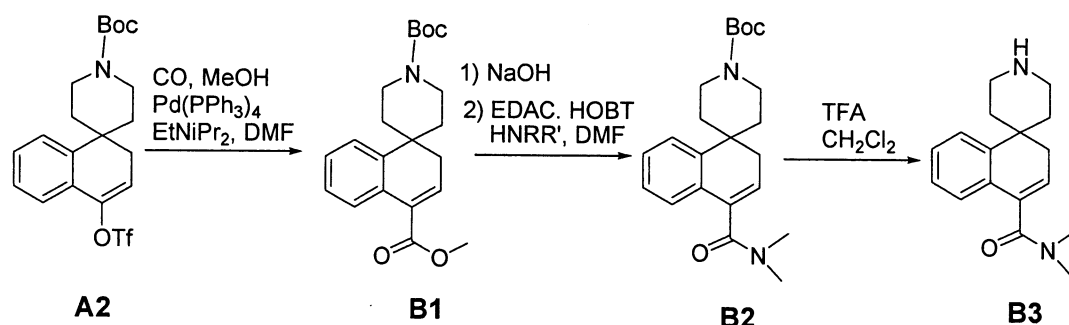
在 -78°C ，將 4-側氧基-3,4-二氫-2*H*-螺[萘-1,4'-吡啶]-1'-羧酸第三丁酯(A1)(2.66 g, 8.44 mmol)於 THF(30 ml)中之溶液逐滴添加至雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰(於己烷中 1.0 M, 10.5 ml, 10.5 mmol)於 THF(20 ml)中之溶液中。在 -78°C 下 30 min 後，添加 2-(*N,N*-雙(三氟甲基磺醯基)胺基)-吡啶(3.77 g, 10.5 mmol)且使反應混合物緩慢升溫至 0°C (大約 2 小時)，傾入冰中，以乙醚萃取且藉由矽膠急驟層析(己烷/二氯甲烷 8:2)純化以得到 4-(三氟甲基磺醯基氧基)-2*H*-螺[萘-1,4'-吡啶]-1'-羧酸第三丁酯(A2)。LC-MS: $m/e=391.9$ ($\text{M}+\text{H}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$)。 $R_t=4.19$ min。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7.50 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.30 (t, 1H), 6.16 (t, 1H), 3.83 (br. d, 2H), 3.05 (br. s, 2H), 2.67 (d, 2H), 1.72-1.67 (m, 4H), 1.41 (s, 9H)。

將三氟甲磺酸酯(A2)(447 mg, 1 mmol)、氟化鈉(100 mg, 2 mmol)、碘化銅(I)(19 mg, 0.1 mmol)與肆(三苯基膦)鈀(0)(58 mg, 0.05 mmol)於乙腈(10 ml)中之混合物除氣且在氮氣下回流加熱 4 小時。濃縮後，藉由急驟層析(己烷/EtOAc 8:2)直接純化殘餘物以得到 4-氟基-2*H*-螺[萘-1,4'-吡啶]-1'-羧酸第三丁酯(A3)(300 mg)。LC-MS: $m/e=269.0$ ($\text{M}+\text{H}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$)。 $R_t=3.75$ min。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7.49 (d, 1 H), 7.42-7.36 (m, 3H), 7.09 (t, 1H), 3.81 (br. d, 2 H), 3.03 (br. s, 2H), 2.67 (d, 2H), 1.70 (td, 2H), 1.62 (d, 2H), 1.41 (s, 9H)。

以 TFA(1 ml)將腈(A3)(300 mg)於二氯甲烷(3 ml)中之溶

液處理1小時，濃縮，與乙腈一起共蒸發且溶解於二氯甲烷(大約100 ml)中。以鹽水(大約20 ml)與6 N NaOH(2 ml)之混合物洗滌所得溶液，經Na₂SO₄乾燥且濃縮以得到白色固體狀2*H*-螺[萘-1,4'-哌啶]-4-腈(A4)。LC-MS: $m/e=225.2$ (M+H)。R_t=1.53 min。

製備B：合成N,N-二甲基-2*H*-螺[萘-1,4'-哌啶]-4-羧醯胺(B3)



將三氟甲磺酸酯(A2)(2.25 g, 5 mmol)、甲醇(10 ml)、N,N-二異丙基乙胺(3 ml)、肆(三苯基膦)鈀(0)(340 mg)於DMF(20 ml)中之混合物除氣且與一氧化碳交換。在50°C在1大氣壓一氧化碳下將混合物攪拌20小時。在蒸發移除過量甲醇後，將混合物傾入水中，以乙醚萃取且藉由急驟層析純化以得到2*H*-螺[萘-1,4'-哌啶]-1',4-二羧酸1'-第三丁酯4-甲酯(B1)(1.58 g)。LC-MS: $m/e=302.0$ (M+H-C(CH₃)₃)。R_t=3.82 min。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 7.67 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 3.82 (s, H), 3.78 (br. d, 2H), 2.75 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.11 (br. s, 2H), 2.55 (s, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.61 (d, 2H), 1.41 (s, 9H)。

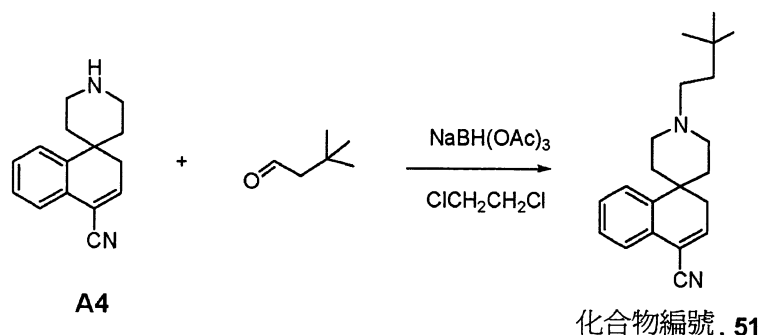
將甲酯(B1)(1.59 g, 4.66 mmol)於MeOH(20 ml)中之溶液與6 N NaOH(2 ml)一起在65°C下加熱2小時。以冰浴冷卻反應混合物，以0.5 N HCl將其pH值調整為大約5且以二氯甲烷萃取3次。將合併之萃取物以硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮以得到1'-(第三丁氧基羰基)-2*H*-螺[萘-1,4'-吡啶]-4-羧酸。LC-MS: $m/e=344.0$ (M+H), 288.0 (M+H-C(CH₃)₃), 244.0 (M+H-Boc)。R_t=3.29 min。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 8.05 (dd, 1 H), 7.80 (d, 1 H), 7.68 (t, 1 H), 7.46 (t, 1 H), 6.74 (s, 1H), 4.03 (m, 2 H), 3.71 (s, 2H), 3.4 (m, 2H), 2.21 (td, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.45 (m, 2H)。

在室溫下將上述粗羧酸(300 mg, 大約0.87 mmol)、二甲基胺(於THF中2.0 M, 0.88 ml, 1.76 mmol)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽(EDCI, 338 mg, 1.76 mmol)、羥基苯并三唑水合物(178 mg, 1.31 mmol)於DMF(10 ml)中之溶液攪拌24小時，傾入水中，以EtOAc萃取(3次)。將萃取物乾燥(Na₂SO₄)，濃縮且藉由急驟層析(己烷/EtOAc 1:0至0:1)純化以得到4-(二甲基胺甲醯基)-2*H*-螺[萘-1,4'-吡啶]-1'-羧酸第三丁酯(B2)(156 mg)。LC-MS: $m/e=371.1$ (M+H), 315.0 (M+H-C(CH₃)₃)。R_t=3.16 min。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.32-7.27 (m, 2H), 7.13 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.00 (t, 1 H), 3.91 (br. d, 2H), 3.04 (br. s, 3H), 2.97 (t, 2H), 2.85 (br. s, 3H), 2.44 (br. s, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.70 (d, 2H), 1.40 (s, 9H)。

以TFA(1 ml)將二甲基醯胺(B2)(156 mg)於二氯甲烷(5

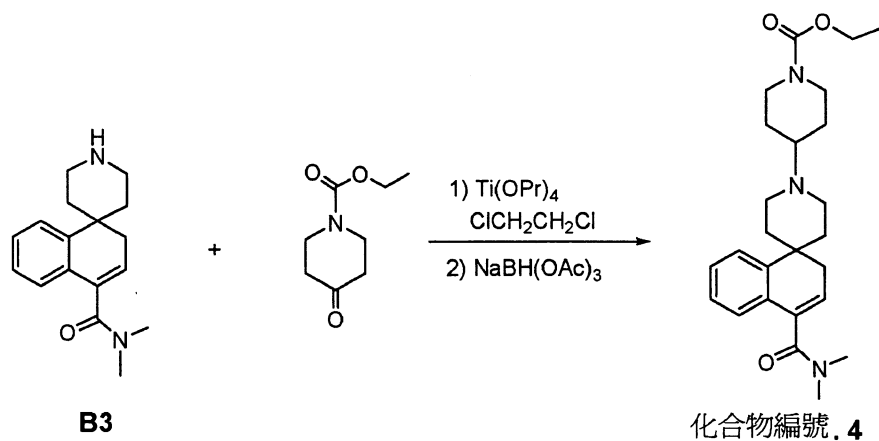
ml)中之溶液處理1小時。在濃縮且與乙腈一起共蒸發後，將殘餘物溶解於二氯甲烷中，以鹽水與1 ml 6 N NaOH之混合物洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且濃縮以得到*N,N*-二甲基-2*H*-螺[萘-1,4'-哌啶]-4-羧醯胺(B3)(135 mg)。LC-MS: $m/e=271.0$ (M+H)。 $R_t=1.30$ min。

方法A：以醛使螺哌啶還原胺化-合成1'-(3,3-二甲基丁基)-2*H*-螺[萘-1,4'-哌啶]-4-腈(化合物編號51)



將2*H*-螺[萘-1,4'-哌啶]-4-腈(A4)(66 mg, 0.3 mmol)、3,3-二甲基丁醛(46 mg, 0.46 mmol)於1,2-二氯乙烷(5 ml)中之溶液在40℃攪拌2小時。向該溶液添加三乙醯氧基硼氫化鈉且將所得混合物攪拌隔夜，接著進行MeOH(1 ml)處理。蒸發且將殘餘物溶解於MeOH(2 ml)中，且藉由逆相C-18 HPLC純化以得到1'-(3,3-二甲基丁基)-2*H*-螺[萘-1,4'-哌啶]-4-腈(化合物編號51)。LC-MS: $m/e=309.1$ (M+H)。 $R_t=1.92$ min。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): 9.03 (br.s, 1H), 7.49-7.40 (m, 4H), 7.12 (t, 1H), 3.45 (d, 2H), 3.22-3.11 (m, 4H), 2.78 (d, 2H), 2.03 (td, 2H), 1.88 (d, 2H), 1.58-1.54 (m, 2H), 0.92 (s, 9H)。

方法B：以酮使螺哌啶還原胺化-合成4-(4-(二甲基胺甲醯基)-2*H*-螺[萘-1,4'-哌啶]-1'-基)哌啶-1-羧酸乙酯(化合物編號4)

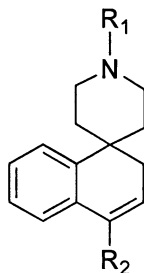


將 *N,N*-二甲基-2*H*-螺[萘-1,4'-哌啶]-4-羧醯胺 (B3)(33 mg, 0.13 mmol) 及 4-側氧基哌啶-1-羧酸乙酯 (60 mg, 0.35 mmol) 於 1,2-二氯乙烷 (2 ml) 中之溶液在 40°C 攪拌 5 小時，接著添加異丙醇鈦(IV)(0.05 ml, 0.17 mmol)。將反應混合物攪拌 18 小時且以三乙醯氧基硼氫化鈉 (50 mg, 0.23 mmol) 處理 24 小時。添加甲醇 (1 ml) 且將反應混合物攪拌 1 小時，蒸發且將殘餘物溶解於甲醇 (1 ml) 中且藉由 C-18 HPLC 純化以得到 4-(4-(二甲基胺甲醯基)-2*H*-螺[萘-1,4'-哌啶]-1'-基)哌啶-1-羧酸乙酯 (化合物編號 4)。LC-MS: $m/e=426.3$ (M+H)。 $R_t=1.55$ min。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): 9.32 (br.s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.97 (t, 1H), 4.12 (d, 2H), 4.05 (q, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.43 (br. d, 2H), 3.22 (q, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.56 (d, 2H), 2.14-2.07 (m,

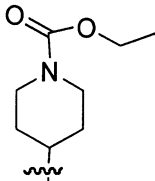
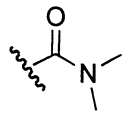
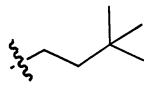
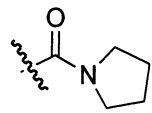
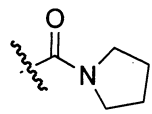
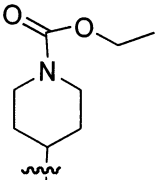
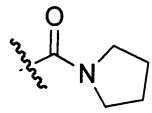
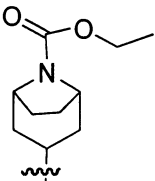
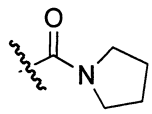
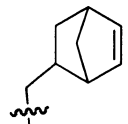
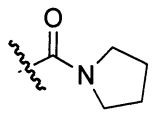
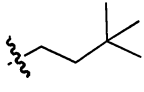
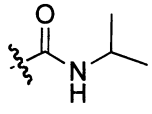
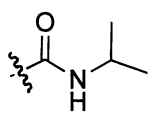
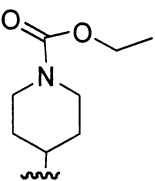
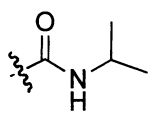
4H), 1.92 (d, 2H), 1.56 (qd, 2H), 1.19 (t, 3H)。

表2中之實例一般遵循上文於製備A-B及方法A-B中所述之合成製備及方法；然而此等製備及方法僅為例示性的，且可使用其他適當製備及方法。

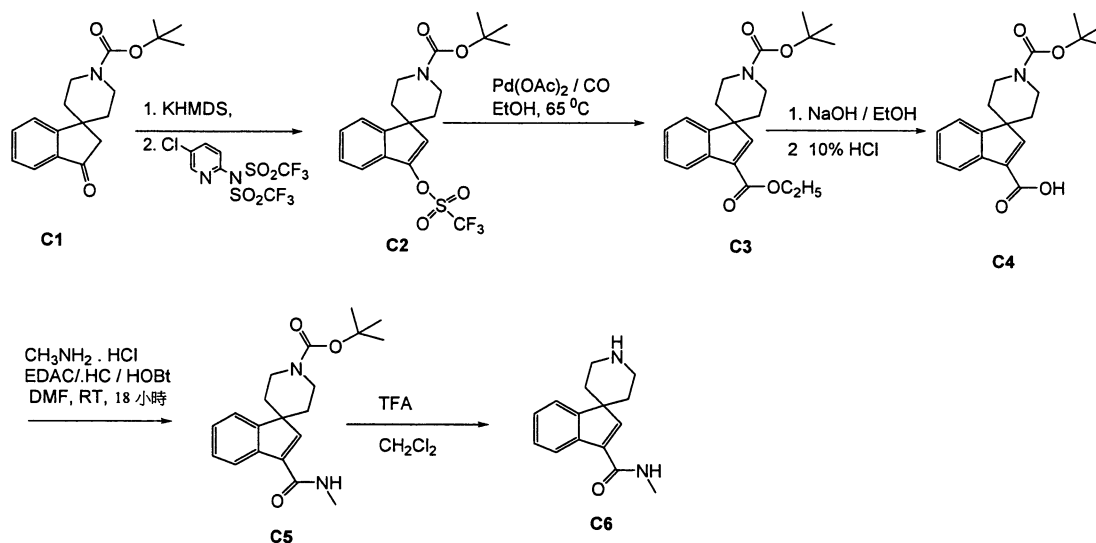
表2：遵循製備A-B及方法A-B合成之例示性化合物。



實例 編號	對照編號 編號	R ₁	R ₂	方法
1	51			A
2	35			B
3	63			B
4	46			A
5	74			B

實例 編號	對照編號 編號	R ₁	R ₂	方法
6	4			B
7	11			A
8	29			B
9	43			B
10	5			B
11	34			A
12	52			A
13	36			B
14	72			B

製備 C：合成 N-甲基螺[茛-1,4'-吡啶]-3-羧醯胺 (C6)



在 0°C 在氮氣下經 10 min 向經攪拌之 3-側氧基-2,3-二氫螺[茛-1,4'-吡啶]-1'-羧酸第三丁酯(C1)(2.5 g, 8.30 mmol)於 THF(50 mL)中之溶液中逐滴添加 KHMDs(於甲苯中 0.5 M, 21 mL, 10.37 mmol)。於室溫下將所得溶液攪拌 3 小時。添加 2-(N,N-雙(三氟甲基磺醯基胺))-5-氯吡啶(4.0 g, 10.37 mmol)且在室溫下將溶液攪拌 2 小時。在減壓下移除溶劑，且將殘餘物溶解於水(50 mL)中，隨後以 EtOAc(3×50 mL)萃取。將有機層乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠 Biotage SP1 以於己烷中之 7-60% EtOAc 溶離來純化粗產物以得到黏性油狀 3-(三氟甲基磺醯基氧基)螺[茛-1,4'-吡啶]-1-羧酸第三丁酯(C2)(3.6 g)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (m, 4H), 6.66 (s, 1H), 4.25 (br. m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.06 (ddd, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.40 (m, 2H)。

使 3-(三氟甲基磺醯基氧基)螺[茛-1,4'-吡啶]-1-羧酸第三丁酯(C2)(3.4 g, 7.85 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.050 g, 0.22

mmol)、三苯基膦(0.15 g, 0.57 mmol)、三乙胺(2.2 mL, 16 mmol)於DMF(30 mL)及乙醇(15 mmol)中之混合物脫氣且隨後在65°C在一氧化碳下攪拌18小時。過濾反應物且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於水(50 mL)中且以EtOAc(3×50 mL)萃取。將有機層乾燥且在減壓下濃縮以得到粗產物, 將其藉由矽膠Biotage SP1以於己烷中2-60% EtOAc溶離來純化以得到黏性油狀螺[茛-1,4'-吡啶]-1,3'-二羧酸酯1'-第三丁酯3-乙酯(C3)(2.8 g)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.91(d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.29 (m, 2H), 4.36 (q, 2H), 4.17 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.03 (ddd, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.38 (t, 3H), 1.25 (m, 2H)。

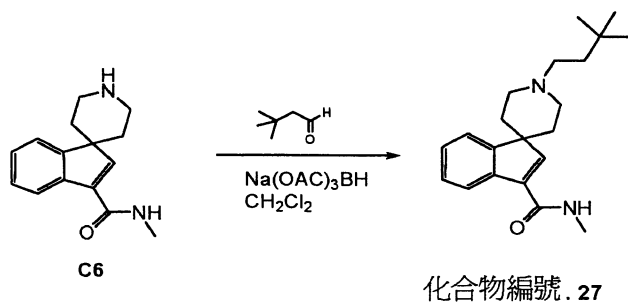
將螺[茛-1,4'-吡啶]-1,3'-二羧酸酯1'-第三丁酯3-乙酯(C3)(1.6 g, 4.48 mmol)、固體NaOH(1.6 g, 40 mmol)於水(5 mL)及乙醇(25 mL)中之混合物回流加熱2小時且隨後冷卻至室溫。將溶液濃縮且將殘餘物溶解於水(2×5 mL)中。以10% HCl溶液將溶液緩慢酸化。以EtOAc(3×50 mL)萃取水層, 乾燥且在減壓下濃縮以得到1'-(第三丁氧基羰基)螺[茛-1,4'-吡啶]-3-羧酸白色固體(C4)(1.3 g)。LC/MS(經3 min 10-90%, 具有0.9% FA)*m/z* 328.4 (M-1), 滯留時間: 3.2分鐘。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 12.81 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.27 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.26 (m, 2H)。

將甲胺於THF(2 mL)中之溶液添加至經攪拌之1'-(第三丁氧基羰基)螺[茛-1,4'-吡啶]-3-羧酸(C4)(0.51 g, 1.55

mmol)、EDAC HCl(0.6 g, 3.00 mmol)、HOBt(0.31 g)於DMF(10 mL)中之溶液中，且在室溫下將溶液攪拌12小時。將溶液傾入水(50 mL)中，以EtOAc(3×50 mL)萃取水層，乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠Biotage SP1以於己烷中之12-100% EtOAc溶離來純化粗產物以得到白色固體3-(甲基胺甲醯基)螺[茛-1,4'-哌啶]-1'-羧酸第三丁酯(C5)(0.45 g)。LC/MS(經3分鐘10-90%，具有0.9% FA) m/z 343 (M+1), R_t 3.0分鐘。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 6.05 (brm, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.93 (d, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.30 (m, 2H)。

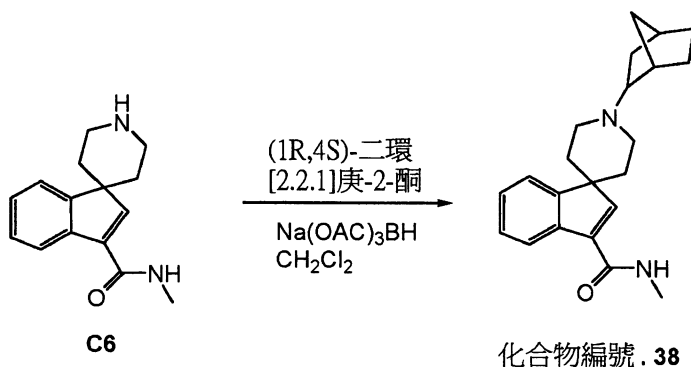
將三氟乙酸(2 mL)添加至經攪拌之3-(甲基胺甲醯基)螺[茛-1,4'-哌啶]-1'-羧酸第三丁酯(C5)(0.45 g, 1.30 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中且在室溫下將溶液攪拌1小時。在減壓下移除溶劑且在高真空下乾燥18小時以得到油狀N-甲基螺[茛-1,4'-哌啶]-3-羧醯胺(C6)(0.46 g)。LC/MS(經3 min 10-90%，具有0.9% FA) m/z 243 (M+1), R_t 1.2分鐘。

方法C：合成1'-(3,3-二甲基丁基)-N-甲基螺[茛-1,4'-哌啶]-3-羧醯胺(化合物編號27)



將三乙醯氧基硼氫化鈉(0.013 g, 0.073 mmol)添加至經攪拌之(C6)(0.015 g, 0.073 mmol)及3-3-二甲基丁醛(0.0126 g, 0.126 mmol)於二氯乙烷(1 mL)中之溶液中，且將所得溶液在室溫下攪拌2小時。蒸發溶劑且藉由逆相製備HPLC純化產物以得到編號27化合物之TFA鹽(0.012 g)。LC/MS(經3 min 10-90%, 0.9% FA) m/z 327.2 (M+1), 滯留時間1.9分鐘。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.73 (d, 1H), 7.31-7.40 (m, 4H), 3.77 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.46 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.03 (s, 9H)。

方法D：合成1'-(雙環[2.2.1]庚-2-基)-N-甲基螺[茛-1,4'-吡啶]-3-羧醯胺(化合物編號38)

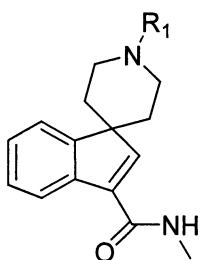


在室溫下將(C6)(0.015 g, 0.073 mmol)、異丙醇鈦(IV)(0.065 mL, 0.22 mmol)與(1R,4S)-雙環[2.2.1]庚-2-酮(3 eq)之混合物於二氯乙烷(0.5 mL)中攪拌18小時。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.013 g, 0.073 mmol)且在室溫下將反應物攪拌1小時。蒸發溶劑且添加6 N NaOH(0.5 mL)及甲醇(1 mL)，且加以濕磨以得到白色固體。以甲醇(1 mL)及EtOAc(1 mL)洗滌固體。在減壓下濃縮濾液以得到粗產

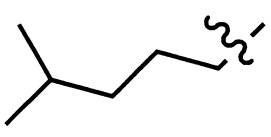
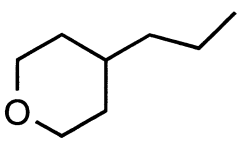
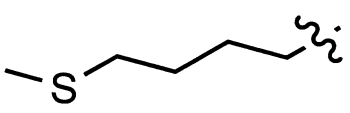
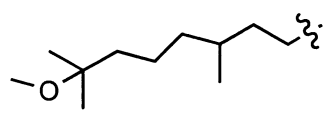
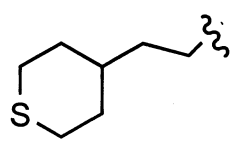
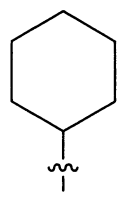
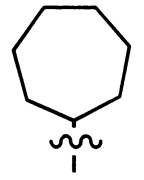
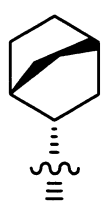
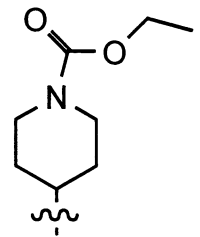
物，將其藉由逆相製備 HPLC 純化以得到油狀 1'-(雙環 [2.2.1]庚-2-基)-N-甲基螺[茛-1,4'-吡啶]-3-羧醯胺(化合物編號 38)(0.012 g)。LC/MS(經 3 min 10-90%，具有 0.9% FA) m/z 337.2 (M+1), R_t 1.7 分鐘。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.74 (d, 1H), 7.35 (m, 4H), 3.73 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.42-2.74 (m, 5H), 2.19 (m, 2H), 1.54-1.74 (m, 8H), 1.31 (m, 1H)。

表 3 中之實例一般遵循上文於使用適當試劑之製備 C 及方法 C-D 中所述之合成製備及方法；然而此等製備及方法僅為例示性的，且可使用其他適當製備及方法。

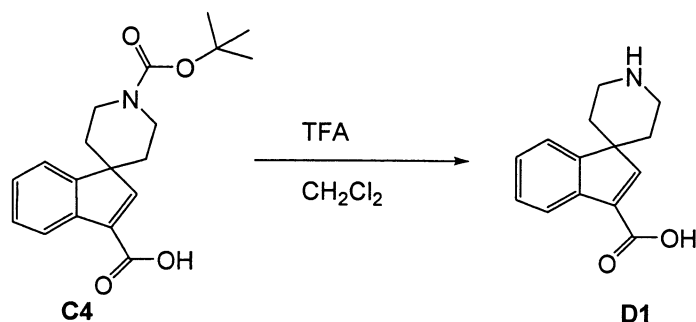
表 3：遵循製備 C 及方法 C-D 合成之例示性化合物。



實例編號	化合物編號	R_1	方法
15	27		C
16	69		C
17	6		C

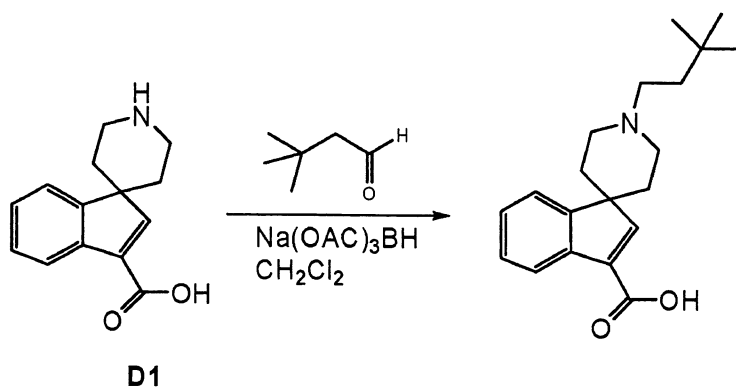
實例編號	化合物編號	R ₁	方法
18	15		C
19	8		C
20	49		C
21	19		C
22	9		C
23	58		D
24	41		D
25	38		D
26	65		D

製備 D：合成螺[茛-1,4'-哌啶]-3-羧酸



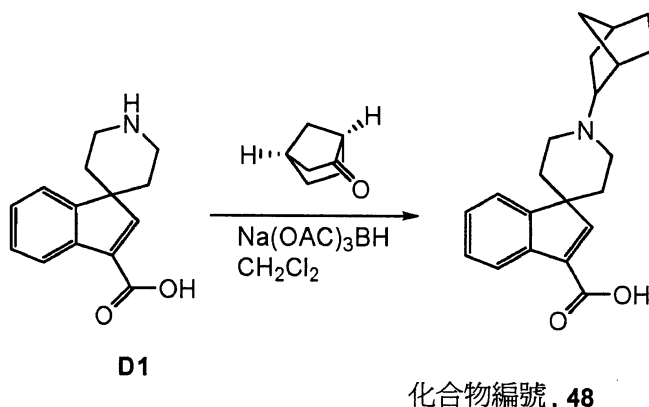
將三氟乙酸(2 mL)添加至經攪拌之1'-(第三丁氧基羰基)螺[茛-1,4'-哌啶]-3-羧酸(C4)(0.25 g, 0.76 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中，且在室溫下將該溶液攪拌1小時。在減壓下移除溶劑且在高真空下乾燥18小時以得到油狀螺[茛-1,4'-哌啶]-3-羧酸酯(D1)(0.26 g, 定量, TFA鹽)。LC/MS(經3 min 10-90%, 具有0.9% FA) m/z 230.3 (M+1), R_t 1.3分鐘。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 12.91 (brs, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.35 (m, 3H), 3.31-3.43 (m, 4H), 2.27 (m, 2H), 1.42 (m, 2H)。

方法E：合成1'-(3,3-二甲基丁基)螺[茛-1,4'-哌啶]-3-羧酸(化合物編號20)



將三乙醯氧基硼氫化鈉(0.28 g, 1.34 mmol)添加至經攪拌之(D1)(0.38 g, 1.12 mmol)及3-3-二甲基丁醛(0.134 g, 1.34 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中，且在70℃將所得懸浮液加熱18小時。蒸發溶劑且將粗產物溶解於水(10 mL)中。以EtOA(4×25 mL)萃取水層，乾燥且在減壓下濃縮以得到1'-(3,3-二甲基丁基)螺[茛-1,4'-哌啶]-3-羧酸(化合物編號20)(0.21 g)。藉由逆相製備HPLC製備分析樣品。LC/MS(經3 min 10-90%，具有0.9% FA) m/z 314.1 (M+1)，滯留時間2.0分鐘。

方法F：合成1'-(雙環[2.2.1]庚-2-基)螺[茛-1,4'-哌啶]-3-羧酸(化合物編號48)

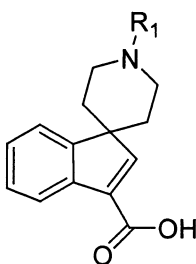


在室溫下將化合物(D1)(0.020 g, 0.058 mmol)、異丙醇鈦(IV)(0.052 mL, 0.174 mmol)與(1*R*,4*S*)-雙環[2.2.1]庚-2-酮(3 eq)之混合物於二氯乙烷(0.5 mL)中攪拌18小時。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.012 g, 0.058 mmol)，且在室溫下攪拌1小時。蒸發溶劑且添加6 N NaOH(0.5 mL)及甲醇(1 mL)，且隨後加以濕磨以形成白色固體。以甲醇(1 mL)及

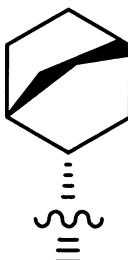
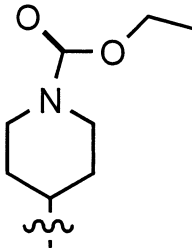
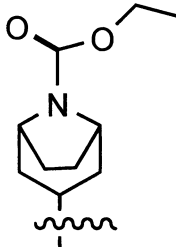
EtOAc(1 mL)洗滌固體。在減壓下濃縮濾液以得到粗產物，將其藉由逆相製備HPLC純化以得到1'-(雙環[2.2.1]庚-2-基)螺[茛-1,4'-哌啶]-3-羧酸(化合物編號48)(0.002 g)。LC/MS(經3 min 10-90%，具有0.9% FA) m/z 324.1 (M+1), R_t 1.9分鐘。

表4中之實例一般遵循上文於使用適當試劑之製備D及方法E-F中所述之合成製備及方法；然而此等製備及方法僅為例示性的，且可使用其他適當製備及方法。

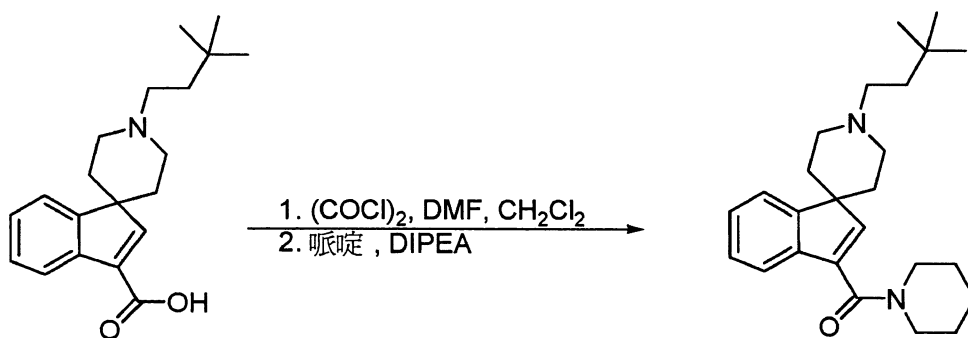
表4：遵循製備D及方法E-F合成之例示性化合物。



實例編號	化合物編號	R_1	方法
27	2		E
28	54		E
29	12		F

實例編號	化合物編號	R ₁	方法
30	48		F
31	21		F
32	13		F

製備 E：合成 1'-(3,3-二甲基丁基)螺[茛-1,4'-哌啶]-3-基)(哌啶-1-基)甲酮(化合物編號 37)



化合物編號 . 20

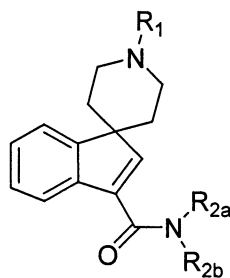
化合物編號 . 37

將乙二醯氯於二氯甲烷中之溶液(2 M, 0.05 mL, 0.1 mmol)添加至經攪拌之 1'-(3,3-二甲基丁基)螺[茛-1,4'-哌啶]-3-羧酸(0.020 g, 0.064 mmol)於二氯甲烷(0.5 mL)及

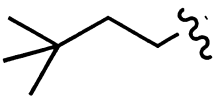
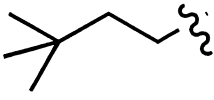
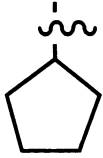
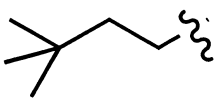
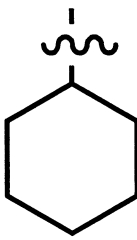
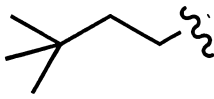
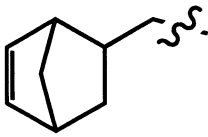
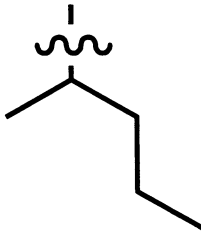
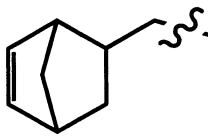
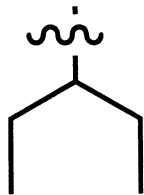
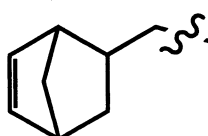
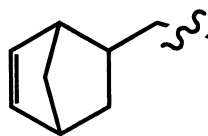
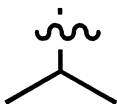
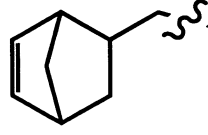
DMF(0.05 mL)中之溶液中；且在室溫下將該溶液攪拌30 min。添加二異丙基乙胺(0.1 mL)及哌啶(0.1 mL)。於室溫下將溶液攪拌2小時且在減壓下濃縮。藉由逆相製備HPLC純化粗產物以得到1'-(3,3-二甲基丁基)螺[茛-1,4'-哌啶]-3-基(哌啶-1-基)甲酮(化合物編號37)(0.014 g)。LC/MS(經3 min 10-90%，具有0.9% FA) m/z 381.3 (M+1), R_t 2分鐘。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.31-7.43 (m, 4H), 7.08 (s, 1H), 3.76 (m, 4H), 3.56 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 1.53-1.75 (m, 10H), 1.03 (s, 9H)。

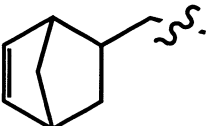
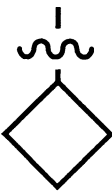
表5中之實例一般遵循上文於使用適當試劑之製備E中所述之合成製備及方法；然而此等製備及方法僅為例示性的，且可使用其他適當製備及方法。

表5：遵循製備E合成之例示性化合物。

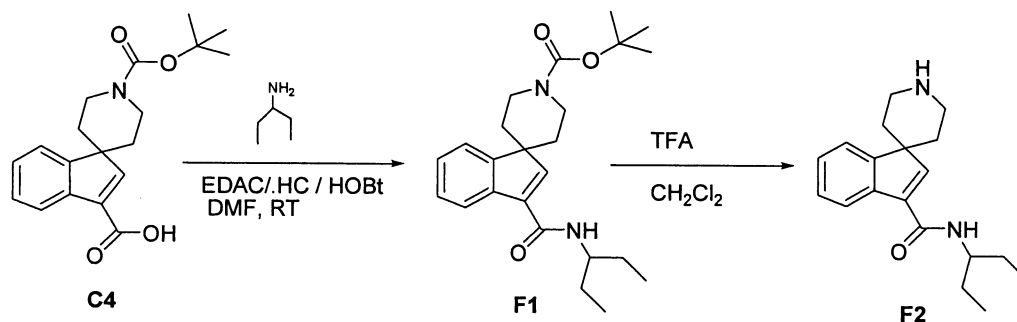


實例編號	化合物編號	R ₁	R _{2a}	R _{2b}
33	39		H	

實例編號	化合物編號	R ₁	R _{2a}	R _{2b}
34	70		H	
35	77		H	
36	25		H	
37	56		H	
38	50		H	
39	30		H	
40	67		H	
41	66		H	
42	32		H	

實例編號	化合物編號	R ₁	R _{2a}	R _{2b}
43	47		H	

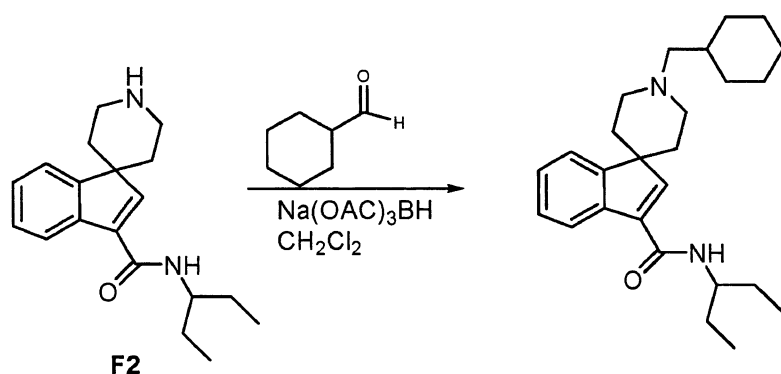
製備 F：合成 N-(戊-3-基)螺[茛-1,4'-哌啶]-3-羧醯胺 (F2)



將 1-乙基丙基胺 (0.5 mL) 之溶液添加至經攪拌之化合物 (C4) (0.50 g, 1.52 mmol)、EDAC.HCl (0.6 g, 3.00 mmol)、HOBT (0.31 g, 2.32 mmol) 於 DMF (10 mL) 中之溶液中，且在室溫下將該溶液攪拌 2 小時。將溶液傾入水 (50 mL) 中且以 EtOAc (3×50 mL) 萃取水層，經 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠 Biotage SP1 以於己烷中之 5-70% EtOAc 溶離來純化粗產物以得到白色固體狀 3-(戊-3-基胺甲醯基)螺[茛-1,4'-哌啶]-1'-羧酸第三丁酯 (F1) (0.6 g)。LC/MS (經 3 min 10-90%，具有 0.9% FA) *m/z* 399 (M+1), *R_t* 3.66 分鐘。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.78 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.23 (br m, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 1.98 (d, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.25 (m, 2H), 0.88 (m, 6H)。

將三氟乙酸(5 mL)添加至經攪拌之化合物(F1)(0.60 g, 1.50 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中，且在室溫下將該溶液攪拌1小時。在減壓下移除溶劑且在高真空下乾燥18小時以得到油狀N-(戊-3-基)螺[茛-1,4'-哌啶]-3-羧醯胺(F2)(0.62 g)。LC/MS(經3 min 10-90%，具有0.9% FA) m/z 299 (M+1) R_t 1.9分鐘。

方法G：合成1'-(環己基甲基)-N-(戊-3-基)螺[茛-1,4'-哌啶]-3-羧醯胺(化合物編號68)



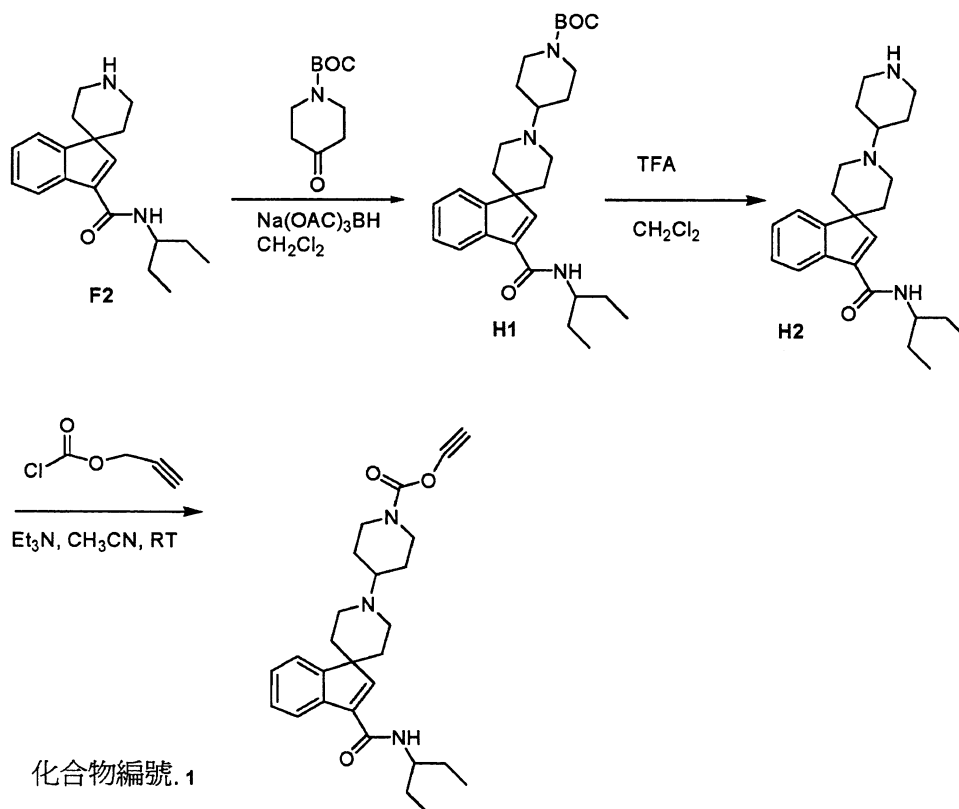
化合物編號. 68

將三乙醯氧基硼氫化鈉(0.011 g, 0.05 mmol)添加至經攪拌之9(0.020 g, 0.05 mmol)及環己烷羧醛(0.017 g, 0.15 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中，且在室溫下將所得懸浮液攪拌18小時。蒸發溶劑且藉由逆相製備HPLC純化粗產物以得到1'-(環己基甲基)-N-(戊-3-基)螺[茛-1,4'-哌啶]-3-羧醯胺(化合物編號68)。LC/MS(經3 min 10-90%，具有0.9% FA) m/z 314.1 (M+1), R_t : 2.0分鐘。 R_t : 2.3分鐘。

方法H：合成1'-(雙環[2.2.1]庚-2-基)-N-(戊-3-基)螺[茛-1,4'-哌啶]-3-羧醯胺(化合物編號14)

在室溫下將 (F2)(0.020 g, 0.05 mmol)、異丙醇鈦 (IV)(0.045 mL, 0.15 mmol)與 (1*R*, 4*S*)-雙環[2.2.1]戊-2-酮 (3 eq)之混合物於二氯乙烷(0.5 mL)中攪拌18小時。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.011 g, 0.050 mmol)且在室溫下將混合物攪拌1小時。蒸發溶劑且添加 6 N NaOH(0.5 mL)及甲醇(1 mL)，且隨後加以濕磨以得到白色固體，將其以甲醇(1 mL)及 EtOAc(1 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液以得到粗產物，將其藉由逆相製備 HPLC 純化以得到 1'-(雙環[2.2.1]庚-2-基)-*N*-(戊-3-基)螺[莖-1,4'-哌啶]-3-羧醯胺(化合物編號 14)(0.013 g)。LC/MS(經 3 min 10-90%，具有 0.9% FA)*m/z* 324.1 (*M*+1)，滯留時間 2.2 分鐘。

方法 I：合成 4-(3-(戊-3-基胺甲醯基)螺[莖-1,4'-哌啶]-1'-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(化合物編號 1)



在 70℃ 將化合物 (F2) (0.29 g, 0.71 mmol)、第三丁基-4-側氧基-1-哌啶羧酸酯 (0.175 g, 0.88 mmol)、Na(OAc)₃BH (0.19 g, 0.88 mmol) 於二氯甲烷 (5 mL) 中之混合物加熱 24 小時。將反應混合物冷卻至室溫且濃縮。將殘餘物溶解於水 (10 mL) 中且以飽和 NaHCO₃ 鹼化。以 EtOAc (3×10 mL) 萃取水層，乾燥且濃縮以得到油狀 4-(3-(戊-3-基胺甲鹽基)螺[茛-1,4'-哌啶]-1-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯 (H1) (0.25 g)。LC/MS (經 3 min 10-90%，具有 0.9% FA) m/z 482 (M+1)。

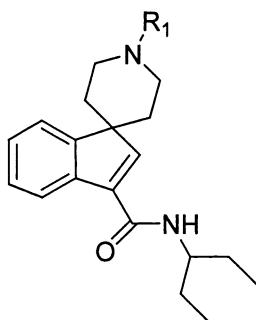
將三氟乙酸 (2 mL) 添加至經攪拌之化合物 (H1) (0.24 g, 0.50 mmol) 於二氯甲烷 (5 mL) 中之溶液中，且在室溫下將該溶液攪拌 1 小時。在減壓下移除溶劑且在真空下乾燥 18 小時以得到油狀 N-(戊-3-基)-1'-(哌啶-4-基)螺[茛-1,4'-哌啶]-3-羧鹽胺 (H2) (0.49 g, 100%，TFA 鹽)。LC/MS (經 3 min 10-90%，具有 0.9% FA) m/z 382.3 (M+1) R_t 1.7 分鐘。

將氯甲酸炔丙酯 (0.005 g, 0.045 mmol) 添加至經攪拌之 (H2) 之 TFA 鹽 (0.015 g, 0.03 mmol) 於 CH₃CN (0.5 mL) 及 Et₃N (0.1 mL) 中之溶液中，且在室溫下將該溶液攪拌 2 小時。在減壓下移除溶劑且藉由逆相製備 HPLC 純化殘餘物以得到 4-(3-(戊-3-基胺甲鹽基)螺[茛-1,4'-哌啶]-1'-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯 (化合物編號 1) (0.006 g)。LC/MS (經 3 min 10-90%，具有 0.9% TFA) m/z 464.2 (M+1)，滯留時間 2.2 分鐘。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.70 (d, 1H), 7.32-7.40 (m, 4H), 4.73 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.42 (m, 3H), 2.94 (m, 1H), 2.93 (t, 1H), 2.49

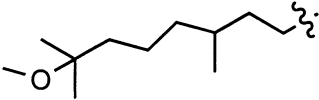
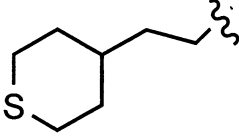
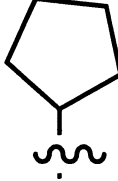
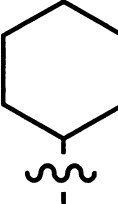
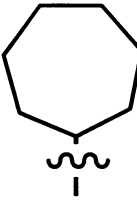
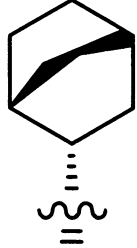
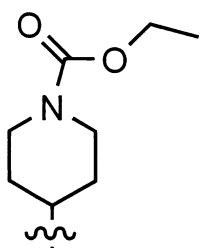
(m, 2H), 1.50-1.80 (m, 8H), 1.00 (t, 6H)。

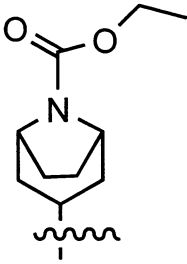
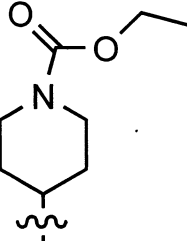
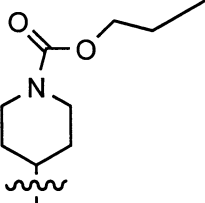
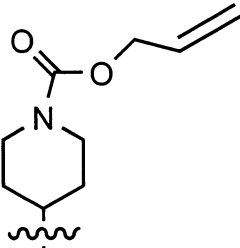
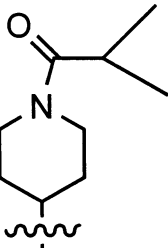
表 6 中之實例一般遵循上文於使用適當試劑之製備 F 及方法 G-I 中所述之合成製備及方法；然而此等製備及方法僅為例示性的，且可使用其他適當製備及方法。

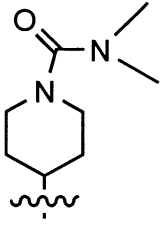
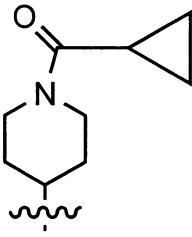
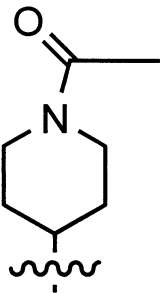
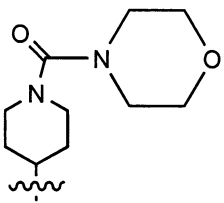
表 6：遵循製備 F 及方法 G-I 合成之例示性化合物。



實例編號	化合物編號	R ₁	方法
44	68		G
45	40		G
46	53		G
47	55		G

實例編號	化合物編號	R ₁	方法
48	23		G
49	76		G
50	17		H
51	73		H
52	3		H
53	14		H
54	28		H

實例編號	化合物編號	R ₁	方法
55	75		H
56	71		I
57	42		I
58	24		I
59	22		I

實例編號	化合物編號	R ₁	方法
60	33		I
61	45		I
62	10		I
63	18		I

熟習化學技術者可使用實例及流程與已知合成方法來合成本發明之化合物，包括以下表7中之化合物。

表7：表1化合物之物理特徵。

化合物編號	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
2	336.2	2	
3	395.3	2.3	

化合物編號	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
5	478.3	1.76	

化合物編號	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
6	339.2	1.9	CD ₃ OD: 7.73(d,1H), 7.31-7.39(m,4H), 3.75(m,2H), 3.10(d,2H), 2.91(s,3H), 2.54(m,2H), 1.80-1.89(m,7H), 1.73(m,1H), 1.17-1.41(m,5H)
7	382.3	1.7	
8	355.2	1.56	
9	371.2	1.8	
10	424.3	1.9	CD ₃ OD: 7.71(d,1H), 7.30-7.40(m,4H), 4.16(m,2H), 3.90(m,1H), 3.61-3.80(m,3H), 3.43(m,2H), 3.23(m,1H), 2.70(m,1H), 2.49(m,2H), 2.26(m,2H), 2.15(s,6H), 1.50-1.85(m,8H), 0.99(t,6H)
11	381.3	1.79	DMSO(d ₆): 9.04 (br.s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.05 (t, 1H), 3.45 (t, 4H), 3.21 (t, 2H), 3.18-3.12 (m, 4H), 2.57 (d, 2H), 2.04 (td, 2H), 1.91 (d, 2H), 1.85 (dt, 2H), 1.79 (dt, 2H), 1.55-1.51 (m, 2H), 0.92 (s, 9H).
12	326.1	2	
13	411.2	1.9	
15	313.2	1.8	
16	382.3	1.7	
17	367.27	2.1	

化合物編號	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
18	495.3	2	
19	412.3	2.1	
21	385.1	1.8	
22	452.3	2	
23	469.3	2.4	
24	466.3	2.2	
25	395.3	2.3	
26	369.3	2.2	CD ₃ OD: 7.25-7.45(m,4H), 7.07(s,1H), 3.78(m,2H), 3.59(m,2H), 3.26-3.38(m,6H), 2.48(m,2H), 1.73(m,2H), 1.62(m,2H), 1.27(m,3H), 1.15(m,3H), 1.05(s,9H)
28	454.3	2.1	
29	391.3	1.71	DMSO(d ₆): 8.59 (br.s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.04 (t, 1H), 3.45 (t, 4H), 3.21 (t, 2H), 3.34 (dd, 1H), 2.57 (d, 2H), 2.29 (br. s, 1H), 2.22 (td, 1H), 2.13 (td, 1H), 2.07-1.66 (m, 9H), 1.62-1.33 (m, 5H), 1.16 (m, 1H).
30	405.2	2.3	
31	405.2	2.3	

化合物 編號	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
32	375.2	2	CD ₃ OD: 7.74(d,1H), 7.31- 7.38(m,4H), 6.32(m,1H), 6.08(m,1H), 3.78(m,2H), 3.13(m,1H), 3.04(m,1H), 2.80-2.90(m,3H), 2.50-2.60(m,3H), 2.13(m,1H), 1.54(m,3H), 1.40(m,2H), 0.82(m,3H), 0.63(m,2H)
33	453.3	2	CD ₃ OD: 7.71(d,1H), 7.32- 7.40(m,4H), 3.75-3.90(m,5H), 3.40-3.55(m,3H), 2.92(m,2H), 2.87(s,6H), 2.50(m,2H), 2.19(m,2H), 1.82(m,2H), 1.67(m,4H), 1.53(m,2H), 0.99(t,6H)
34	403.2	1.79	DMSO(d ₆): 9.01 (br. s, H), 7.38 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.26 (td, 0.6H), 6.15 (t, 0.7H), 6.07 - 6.03 (m, 1.7H), 3.45 (t, 4H), 3.27 - 3.20 (m, 5H), 2.96 2.76 (m, 4H), 2.58 - 2.56 (m, 2H), 2.11 (q, 2H), 1.99 (ddd, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 6H), 1.35 (dd, 2H), 0.67 (dt, 1H).

化合物 編號	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
35	319.1	1.79	DMSO(d ₆): 8.72 (br.s, 1H), 7.48- 7.40 (m, 4H), 7.11 (t, 1H), 3.57-3.53 (m, 2H), 3.36 (dd, 2H), 3.26-3.14 (m, 2H), 2.78 (d, 2H), 2.18 (dt, 2H), 1.99 (t, 1H), 1.85 (t, 2H), 1.62-1.53 (m, 4H), 1.42-1.31 (m, 3H), 1.17 (d, 1H).
36	379.3	1.7	
39	383.3	2.3	
40	369.2	2.2	
41	339.2	1.8	
42	468.3	2.2	
43	452.3	1.68	DMSO(d ₆): 9.07 (br.s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.03 (t, 1H), 4.10 (m, 2H), 4.01 (q, 2H), 3.77 (t, 4H), 3.45 (t, 4H), 3.21 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.55 (d, 2H), 2.36 (t, 2H), 1.94 (d, 2H), 1.84 (q, 2H), 1.79 (q, 2H), 1.70-1.65 (m, 2H), 1.55 (qd, 2H), 1.16 (t, 3H).
44	353.2	1.9	

化合物 編號	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
45	450.3	2	CD ₃ OD: 7.71(d,1H), 7.32-7.40(m,4H), 4.51(m,1H), 3.40-3.90(m,4H), 3.42(m,4H), 2.70(m,1H), 2.45(m,2H), 2.25(m,2H), 2.03(m,2H), 1.67(m,4H), 1.52(m,2H), 0.99(t,6H), 0.83-0.89(m,4H)
46	355.2	1.69	DMSO(d ₆): 9.13 (br.s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.98 (t, 1H), 3.46 (d, 2H), 3.19 (q, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.59 (d, 2H), 2.05 (td, 2H), 1.90 (d, 2H), 1.58-1.55 (m, 2H), 0.92 (s, 9H).
47	389.2	2.2	
49	345.1	1.7	
50	405.2	2.4	CD ₃ OD: 7.69(d,1H), 7.31-7.38(m,4H), 6.32(m,1H), 6.08(m,1H), 4.11(m,1H), 3.78(m,2H), 3.14(m,1H), 3.04(m,1H), 2.93(m,2H), 2.45-2.60(m,3H), 2.14(m,1H), 1.43-1.60(m,9H), 1.24(d,3H), 0.97(t,3H), 0.82(m,1H)
52	369.2	1.81	

化合物 編號	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
53	411.3	2	
54	326.1	2.1	
55	401.2	2.2	
56	341.22	1.65	CD ₃ OD: 7.32-7.43(m,4H), 7.12(s,1H), 3.77(m,2H), 3.30(m,4H), 3.14(s,3H), 3.06(s,3H), 2.46(m,2H), 1.72(m,2H), 1.64(m,2H), 1.03(s,9H)
57	299.2	1.7	
58	325.2	1.7	
59	353.2	1.9	
60	412.2	1.7	
61	339.2	1.8	
62	342.2	2.3	CD ₃ OD: 7.96(d,1H), 8.90(s,1H), 7.33-7.41(m,3H), 4.37(q,2H), 3.75(m,2H), 3.36(m,2H), 2.49(m,2H), m1.72(m,2H), 1.62(m,2H), 1.40(t,3H), 1.04(s,9H)
63	380.2	1.76	DMSO(d ₆): 9.20 (br.s, 1H), 7.49-7.20 (m, 4H), 7.09 (t, 1H), 4.10 (d, 2H), 4.04 (q, 2H), 3.42 (m, 3H), 3.22 (q, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.76 (d, 2H), 2.07 (d, 4H), 1.90 (d, 2H), 1.54 (qd, 2H), 1.19 (t, 3H).
64	351.2	1.8	

化合物 編號	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
65	397.2	1.7	CD ₃ OD: 7.74(d,1H), 7.30- 7.42(m,4H), 4.35(m,2H)< 4.14(q,2H), 3.75(m,2H), 3.55(m,1H), 3.38(m,2H), 2.89(m,5H), 2.50(m,2H), 2.22(m,2H), 1.72(m,2H), 1.63(m,2H), 1.28(t,3H)
66	377.2	2.1	CD ₃ OD: 7.72(d,1H), 7.31- 7.39(m,4H), 6.32(m,1H), 6.08(m,1H), 4.19(m,1H), 3.79(m,2H), 3.15(m,1H), 3.04(m,1H), 2.92(m,2H), 2.50-2.65(m,3H), 2.04(m,1H), 1.53-1.60(m,4H), 1.41(m,2H), 1.25(d,6H), 0.80(m,1H).
67	363.2	1.9	
69	349	1.9	CD ₃ OD: 7.73(d,1H), 7.31- 7.39(m,4H), 6.32(m,1H), 6.08(m,1H), 3.78(m,2H), 2.95-3.15(m,4H), 2.90(s,3H), 2.51(m,2H), 2.15(m,1H), 1.25-1.60(m,4H), 0.89(m,1H)
70	355.3	2.1	
71	440.3	2	

化合物 編號	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
72	440.3	1.65	
73	381.2	2.2	
74	365.2	1.58	DMSO(d ₆): 8.72 (br.s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.27 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 5.98 (t, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.41 (d, 1H), 3.34 (d, 1H), 3.26-3.14 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.59 (br.s, 2H), 2.25 (td, 1H), 2.16 (td, 1H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.87 (t, 2H), 1.62-1.52 (m, 2H), 1.41- 1.33 (m, 6H), 1.17 (dd, 1H).
75	480.3	2.2	
76	426.27	2.2	
77	381.3	2.1	CD ₃ OD: 7.71(d,1H), 7.31- 7.40(m,4H), 4.31(m,1H), 3.77(m,2H)< 3.26-3.34(m,4H), 2.46(m,2H), 1.50- 1.95(m,12H), 1.05(s,9H)

VI. 偵測及量測化合物之抑制特性之檢定

用以測定毒蕈鹼受體活性之細胞內鈣的功能性移動

使表現毒蕈鹼受體 (M_1 至 M_5)之CHO細胞在含有5% CO_2 之濕潤氣氛中在37°C下於組織培養燒瓶中生長成單層且每3-5天傳代。生長培養基為杜貝卡氏經改良依格培養基(DMEM, Gibco Cat# 12430-054), 其含有25 mM Hepes且經胎牛血清(Hyclone, cat# SH30071.03)、0.1 mM MEM非必需胺基酸(GIBCO, Cat# 11140-050)、1 mM MEM丙酮酸鈉(GIBCO Cat# 11360-070)以及100單位/ml之青黴素(Penicillin)G及100 μ g/ml之鏈黴素(Streptomycin)(GIBCO Cat# 15140-122)補充。以含有25 μ g/ml勻黴素(zeocin)及500 μ g/ml G418(M_1 -CHO); 4 μ g/ml嘌呤黴素、50 μ g/ml勻黴素及2.5 μ g/ml殺稻瘟素(blasticidin)(M_2 及 M_4 -CHO); 或50 μ g/ml勻黴素及4 μ g/ml嘌呤黴素(M_3 及 M_5 -CHO)之培養基使重組毒蕈鹼受體細胞株在抗生素壓力下生長。

使用凡爾生(Versene)(GIBCO Cat# 15040-066)在80-90%匯合時採集細胞, 藉由離心收集且在進行鈣檢定前18-24小時以5,000-10,000個細胞/孔之密度接種於黑壁、底部透明之384孔板(BD Biocoat聚-D-離胺酸, Cat# 356663)中。在實驗之日, 以板洗滌器(Bioteck Instruments, ELX 405)使用含有1 mM丙磺舒(Probenecid)之浴1緩衝液(140-mM NaCl、4.5-mM KCl、2-mM $CaCl_2$ 、1-mM $MgCl_2$ 、10-mM Hepes-Na、10-mM葡萄糖, pH值7.4, 以NaOH調節)洗滌細胞。接著將鈣染料Fluo-3(25 μ l/孔之Fluo-3 AM, 4 μ M, 分

子探針F-1241，於含有1 mM丙磺舒之浴1緩衝液中)添加至在板洗滌後保留於各孔中之25 μ l浴1中，且在37°C將染料裝載於組織培養恆溫箱中，歷時60-90 min。使用板洗滌器以含有1 mM丙磺舒之浴1移除螢光染料，洗滌後留下25 μ l/孔之該溶液。或者，可自分子裝置(鈣3檢定試劑，Cat# R7181)向細胞裝載鈣指示劑，添加5 μ l的染料於含有1 mM丙磺舒(每個染料燒瓶cat# R7182 10 ml以形成溶液20X)之浴1中之5X溶液至20 μ l相同緩衝液中。在裝載60 min後，實驗可在不必移除染料之情況下進行。

藉由含有1 mM丙磺舒之浴1中複配預點樣之化合物，以兩倍濃度於96孔板(圓底，Costar Corning cat# 3656)中製備化合物。DMSO最終濃度為0.5%，且使DMSO在整個檢定板中之量標準化。為測定化合物對毒蕈鹼受體之促效劑作用，使用FLIPR 3儀器(Molecular Devices, Sunnyvale, CA)之多通道機器人系統將複配化合物添加(25 μ l化合物/孔)至細胞檢定板(含有25 μ l/孔)中。為測定化合物對毒蕈鹼受體之功能抑制作用，將複配化合物添加(25 μ l化合物/孔)至檢定板中且預培育15 min，然後以各毒蕈鹼亞型之3 $\times$ EC80添加25 μ l碳醯膽鹼。或者，該等化合物可與促效劑一起同時共施加。在2種檢定模式中，使用FLIPR 3儀器對螢光作記錄歷時60秒(激發波長為488 nm且發射波長為540 nm)。

藉由經由整個家族(M₁至M₅細胞)篩檢化合物活性來評估毒蕈鹼化合物之效能、功效及選擇性。亦針對對諸如其他

GPCR之其他蛋白質及離子通道之活性篩檢化合物以測定對M₄受體之選擇性。

發現本發明之化合物調節M₁及/或M₄毒蕈鹼受體之選擇性超過其他受體類型。

式(I、Ia及Ib)之毒蕈鹼化合物對調節M₁及M₄受體的活性及功效之實例展示於以下表8中。若活性經量測小於2.0 μM，則對M₁及M₄之化合物活性以"+++"說明，若活性經量測為2.0 μM至10.0 μM，則以"++"說明，若活性經量測大於10.0 μM，則以"+"說明，且若未獲得數據則以"-"說明。若功效經計算大於100%，則對M₁及M₄調節之功效以"+++"說明，若功效經計算為100%至25%，則以"++"說明，若功效經計算小於25%，則以"+"說明，且若未獲得數據則以"-"說明。應注意100%功效為由碳醯膽鹼對照得到之最大反應。

表8：式(I、Ia及Ib)化合物之活性及功效。

化合物編號	M ₁ 活性	M ₄ 活性	M ₁ 功效	M ₄ 功效
1	+++	+++	++	++
2	+	++	+	+
3	+	++	+	++
4	+++	+++	++	++
5	+++	+++	++	++
6	+	+++	++	++
7	+	+	+	+
8	+	+	++	+
9	+	+	++	+
10	+	+	+	+
11	++	++	++	+
12	+	+	+	++
13	+++	+++	++	++
14	+	+	+	++
15	+	+++	++	++
16	+	+	+	+
17	+	+	+	++

化合物編號	M ₁ 活性	M ₄ 活性	M ₁ 功效	M ₄ 功效
18	+	+	+	+
19	+	+	++	+
20	+	+++	+	+
21	++	+++	+++	+++
22	+	+	+	+
23	+	+	+	+
24	+	++	++	++
25	++	+	++	+
26	+	+	+	+
27	+++	+++	++	++
28	++	+++	++	++
29	+	+	+	+
30	+	+++	+	++
31	-	-	-	-
32	+	+++	++	++
33	+	+	+	+
34	+++	+	++	+

化合物 編號	M ₁ 活性	M ₄ 活性	M ₁ 功效	M ₄ 功效
35	+	++	+	+
36	+	+	+	+
37	+++	+++	++	++
38	+	+++	++	++
39	+	++	+	++
40	+	++	+	++
41	++	+++	++	++
42	+	+	+	+
43	+++	+++	++	++
44	+	+++	++	++
45	+	+	+	++
46	++	+++	++	++
47	++	+++	++	++
48	+	+	++	++
49	+	+	+	+
50	+	+++	+	++
51	+++	+++	++	++
52	+	+	+	+
53	+	+++	+	++
54	+	+	+	+
55	+	+	+	+
56	+	+++	+	++

化合物 編號	M ₁ 活性	M ₄ 活性	M ₁ 功效	M ₄ 功效
57	+	+	+	+
58	+	+++	++	++
59	+	+++	+	++
60	+++	+++	++	++
61	+	+++	+	++
62	+	+++	++	++
63	+++	+++	++	++
64	+	+++	+	++
65	+++	+++	++	++
66	+	+++	+	++
67	+	+++	++	++
68	+	++	+	++
69	+++	+++	++	++
70	+	+	++	++
71	+	+++	+	++
72	+++	+++	++	++
73	+	++	+	++
74	+	++	+	+
75	++	+++	++	++
76	+	+	+	+
77	+	+	++	+

其他實施例

應瞭解，儘管已結合[實施方式]對本發明進行描述，但上述描述意欲說明而非限制本發明之範疇，本發明之範疇係由隨附申請專利範圍之範疇所界定。其他態樣、優點及修改屬於下列申請專利範圍之範疇內。

五、中文發明摘要：

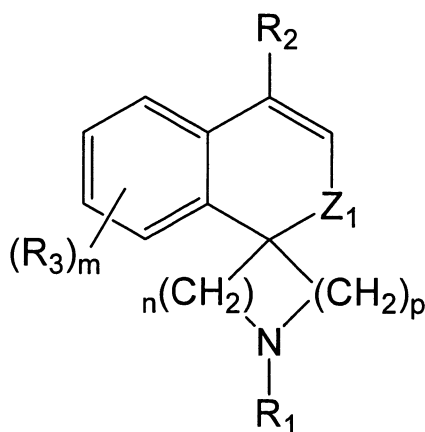
本發明係關於毒蕈鹼受體調節劑。本發明亦提供包含該等調節劑之組合物及以其用於治療毒蕈鹼受體介導之疾病的方法。

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之活性的方法，其包含使該受體與式I化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽接觸之步驟，其中：

R_1 為視情況經取代之脂族基、視情況經取代之環脂族基或視情況經取代之雜環脂族基；

R_2 為 $-Z^B R_5$ ，其中各 Z^B 獨立地為一鍵或視情況經取代之支鏈或直鏈 C_{1-6} 脂族鏈，其中 Z^B 中之至多2個碳單元視情況且獨立地經 $-C(O)-$ 、 $-CS-$ 、 $-C(O)NR^B-$ 、 $-C(O)NR^B NR^B-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NR^B C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^B C(O)NR^B-$ 、 $-OC(O)NR^B-$ 、 $-NR^B NR^B-$ 、 $-NR^B C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^B-$ 、 $-SO_2 NR^B-$ 、 $-NR^B SO_2-$ 或 $-NR^B SO_2 NR^B-$ 置換；

各 R_5 獨立地為 R^B 、鹵基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 或 $-OCF_3$ ；

各 R^B 獨立地為視情況經取代之脂族基、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；

各 R_3 獨立地為 $-Z^D R_8$ ，其中各 Z^D 獨立地為一鍵或視情況經取代之支鏈或直鏈 C_{1-8} 脂族鏈，其中 Z^D 中之至多 2 個碳單元視情況且獨立地經 $-C(O)-$ 、 $-CS-$ 、 $-C(O)NR^D-$ 、 $-C(O)NR^D NR^D-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NR^D C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^D C(O)NR^D-$ 、 $-OC(O)NR^D-$ 、 $-NR^D NR^D-$ 、 $-NR^D C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^D-$ 、 $-SO_2 NR^D-$ 、 $-NR^D SO_2-$ 或 $-NR^D SO_2 NR^D-$ 置換；

各 R_8 獨立地為 R^D 、鹵基、 $-OH$ 、 $-CN$ 或 $-OCF_3$ ；

各 R^D 獨立地為氫、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；

Z_1 為一鍵、 $-O-$ 、 $-NR_6-$ 或 $-C(R_6)_2-$ ，其中各 R_6 獨立地為氫、鹵基、羥基或視情況經取代之 C_{1-5} 脂族基；

m 為 0-4；

n 為 0-6；

p 為 0-6；且

$n+p$ 為 2、3、4、5 或 6。

2. 如請求項 1 之方法，其中 R_1 為視情況經取代之 C_{1-12} 脂族基。
3. 如請求項 1 或 2 之方法，其中 R_1 為 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烯基或 C_{1-12} 炔基，其中每一者視情況經取代。

4. 如請求項1或2之方法，其中 R_1 為甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基或辛基，其中每一者視情況經1-3個環脂族基、雜環脂族基、烷基硫基、烷氧基、胺基或其組合取代。
5. 如請求項1或2之方法，其中 R_1 為異丙基、3,3-二甲基丁基、異戊基或2,6-二甲基辛基，其中每一者視情況經取代。
6. 如請求項1或2之方法，其中 R_1 為視情況經取代之環脂族基。
7. 如請求項1或2之方法，其中 R_1 為單環環脂族基或雙環環脂族基，其中每一者視情況經取代。
8. 如請求項1或2之方法，其中 R_1 為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基，其中每一者視情況經取代。
9. 如請求項1或2之方法，其中 R_1 為視情況經取代之7-10員雙環環脂族基。
10. 如請求項1或2之方法，其中 R_1 為視情況經取代之7-10員雙環環烷基或視情況經取代之7-10員雙環環烯基。
11. 如請求項1或2之方法，其中 R_1 為雙環[2.1.1]己烷-基、雙環[2.2.1]庚烷-基、雙環[2.2.2]辛烷、雙環[3.1.1]庚烷、雙環[3.2.1]辛烷-基或雙環[3.3.1]壬烷-基、雙環[2.1.1]己-2-烯-基、雙環[2.2.1]庚-2-烯-基、雙環[2.2.2]辛-2-烯-基，其中每一者視情況經取代。

12. 如請求項1或2之方法，其中 R_1 為單環雜環脂族基或雙環雜環脂族基，其中每一者視情況經取代。
13. 如請求項1或2之方法，其中 R_1 為視情況經取代之3-8員單環雜環脂族基，其具有1-3個選自N、O及S之雜原子。
14. 如請求項1或2之方法，其中 R_1 為四氫呋喃-基、四氫-2H-硫代呋喃-基、吡咯啉-基、咪唑啉-基、1,4-二噁烷-基、嗎啉-基、哌啉-基、哌嗪-基、四氫-2H-哌喃-基、吡啶啉-基或硫代嗎啉-基，其中每一者視情況經1-3個鹵基、醯胺基、醯基、羧基或其組合取代。
15. 如請求項1或2之方法，其中 R_1 為視情況經取代之7-10員雙環雜環脂族基，其具有1-2個選自N、O及S之雜原子。
16. 如請求項1或2之方法，其中 R_1 為視情況經取代之7-10員橋接雙環雜環脂族基或視情況經取代之7-10員稠合雙環雜環脂族基。
17. 如請求項1或2之方法，其中 R_1 為8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-基或氮雜雙環[2.2.1]庚烷-基，其中每一者視情況經取代。
18. 如請求項1或2之方法，其中 R_1 為 $-Z^A R_4$ ，其中各 Z^A 獨立地為一鍵或視情況經取代之支鏈或直鏈 C_{1-12} 脂族鏈，其中 Z^A 中之至多2個碳單元視情況且獨立地經 $-C(O)-$ 、 $-CS-$ 、 $-C(O)NR^A-$ 、 $-C(O)NR^A NR^A-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NR^A C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^A C(O)NR^A-$ 、 $-OC(O)NR^A-$ 、 $-NR^A NR^A-$ 、 $-NR^A C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^A-$ 、

-SO₂NR^A-、-NR^ASO₂-或-NR^ASO₂NR^A-置換；

各R₄獨立地為R^A、鹵基、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN或-OCF₃；且

各R^A獨立地為氫或視情況經取代之脂族基、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；

其限制條件為若Z^A為一鍵且R₄為R^A，則R^A獨立地為視情況經取代之脂族基、視情況經取代之環脂族基或視情況經取代之雜環脂族基。

19. 如請求項1或2之方法，其中R₁為選自以下各基團者：環己基甲基；3,3-二甲基丁基；雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-基；環庚-1-基；雙環[2.2.1]庚烷-2-基；1-乙氧基羰基哌啶-4-基；8-乙氧基羰基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基；3-甲基丁基；(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基；4-(甲基(硫基))丁基；3,7-二甲基-7-甲氧基辛基；(四氫-2H-硫代哌喃-4-基)乙基；環己基；環庚基；環戊基；(N,N-二甲基胺基羰基)哌啶-4-基；N-乙醯基哌啶-4-基；1-(環丙基(羰基))哌啶-4-基；(丙-2-炔氧基(羰基))哌啶-4-基；哌啶-4-基；丙氧基羰基哌啶-4-基；(丙-2-烯氧基(羰基))哌啶-4-基；(嗎啉-4-基(羰基))哌啶-4-基；及1-甲氧基羰基哌啶-4-基；雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲基；及異丙基羰基哌啶-4-基。

20. 如請求項1或2之方法，其中R₂為-Z^BR₅，且各Z^B獨立地為

視情況經取代之支鏈或直鏈 C_{1-6} 脂族鏈，其中 Z^B 中之至多 2 個碳單元視情況且獨立地經 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^B-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^B C(O)O-$ 、 $-O-$ 或 $-NR^B C(O)-$ 置換；

各 R_5 獨立地為 R^B 、鹵基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 或 $-OCF_3$ ；且

各 R^B 獨立地為視情況經取代之脂族基、視情況經取代之環脂族基或視情況經取代之雜環脂族基。

21. 如請求項 1 或 2 之方法，其中 R_2 為 $-Z^B R_5$ ， Z^B 為 $-C(O)NR^B-$ 或 $-C(O)-$ ， R_5 為 R^B ，且各 R^B 獨立地為視情況經取代之脂族基、視情況經取代之環脂族基或視情況經取代之雜環脂族基。

22. 如請求項 1 或 2 之方法，其中 R_2 為 $-Z^B R_5$ ， Z^B 為 $-C(O)NR^B-$ ， R_5 為 R^B ，且至少一個 R^B 為直鏈或支鏈視情況經取代之 C_{1-10} 脂族基。

23. 如請求項 1 或 2 之方法，其中 R_2 為 $-Z^B R_5$ ， Z^B 為 $-C(O)NR^B-$ ， R_5 為 R^B ，且至少一個 R^B 為異戊基、甲基、1-甲基丁基或異丙基，其中每一者視情況經取代。

24. 如請求項 1 或 2 之方法，其中 R_2 為 $-Z^B R_5$ ， Z^B 為 $-C(O)NR^B-$ ， R_5 為 R^B ，且至少一個 R^B 為視情況經取代之環脂族基。

25. 如請求項 1 或 2 之方法，其中 R_2 為 $-Z^B R_5$ ， Z^B 為 $-C(O)NR^B-$ ， R_5 為 R^B ，且至少一個 R^B 為視情況經取代之單環環脂族基或視情況經取代之雙環環脂族基。

26. 如請求項 1 或 2 之方法，其中 R_2 為 $-Z^B R_5$ ， Z^B 為 $-C(O)NR^B-$

， R_5 為 R^B ，且至少一個 R^B 為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基，其中每一者視情況經取代。

27. 如請求項1或2之方法，其中 R_2 為 $-Z^B R_5$ ， Z^B 為 $-C(O)-$ 或 $-C(O)O-$ ， R_5 為 R^B ，且 R^B 為氫或視情況經取代之脂族基。

28. 如請求項1或2之方法，其中 R_2 為 $-Z^B R_5$ ， Z^B 為 $-C(O)-$ ， R_5 為 R^B ，且 R^B 為視情況經取代之環脂族基或視情況經取代之雜環脂族基。

29. 如請求項1或2之方法，其中 R_2 為選自以下各基團者：異戊基胺基羰基；戊烷-3-基胺基羰基；甲基胺基羰基；1-甲基丁基胺基羰基；異丙基胺基羰基； N,N -二甲基胺基羰基； N,N -二乙基胺基羰基；乙氧基羰基；羧基；哌啶-1-基羰基；環丙基胺基羰基；吡咯啉-1-基羰基；環己基胺基羰基；氰基；及環丁基胺基羰基。

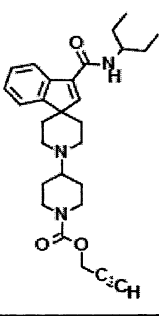
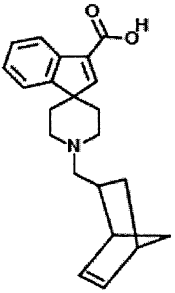
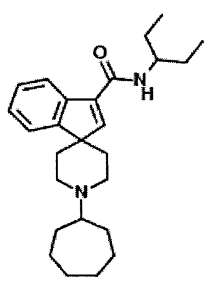
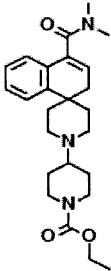
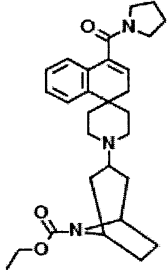
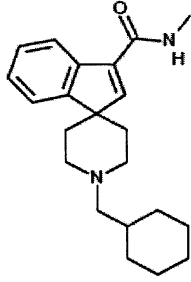
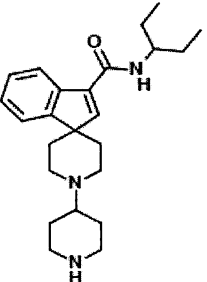
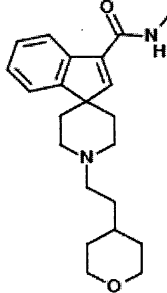
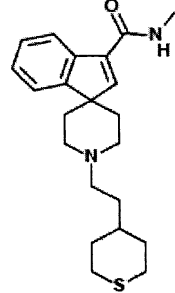
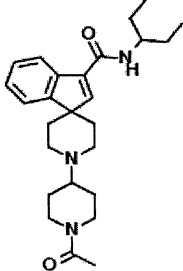
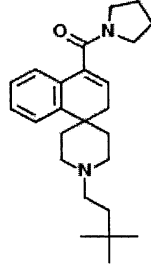
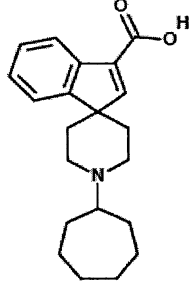
30. 如請求項1或2之方法，其中各 R_3 獨立地為氫、鹵基或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基。

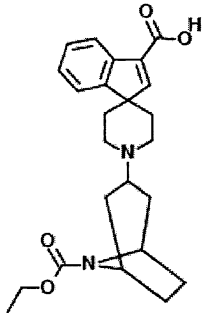
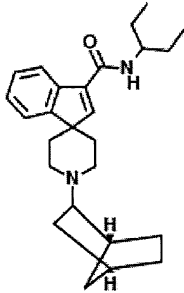
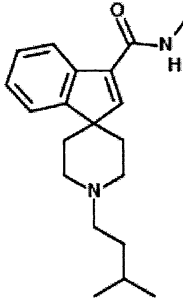
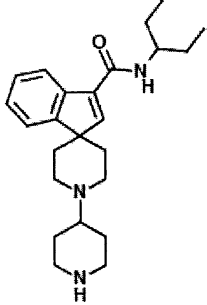
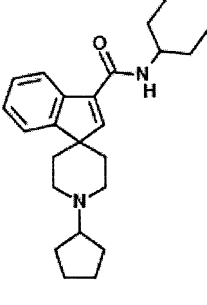
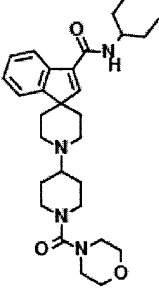
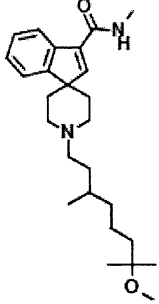
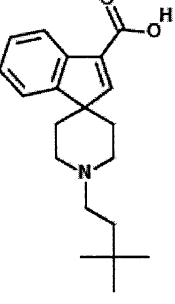
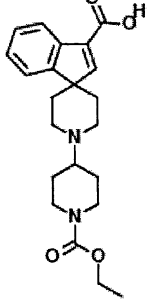
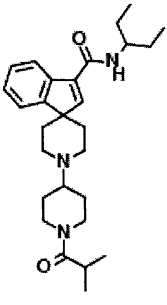
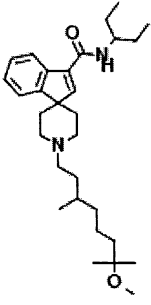
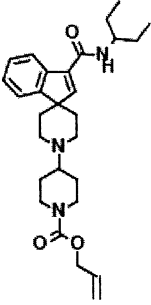
31. 如請求項1或2之方法，其中 R_3 為視情況經取代之甲基、乙基、丙基、丁基、乙烯基、丙烯基、丁烯基或其組合，其中每一者視情況經取代。

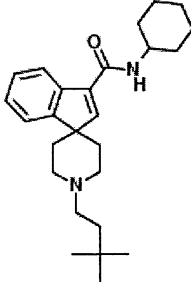
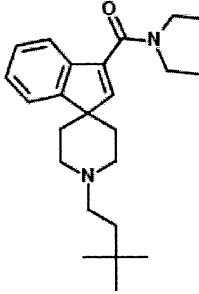
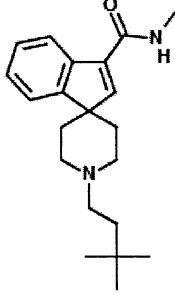
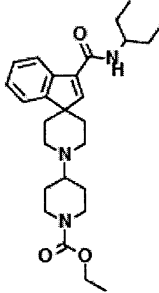
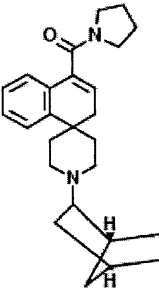
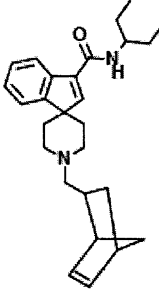
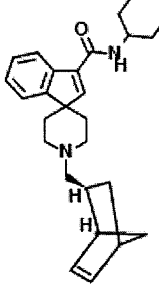
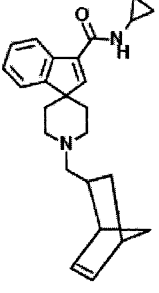
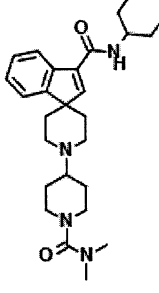
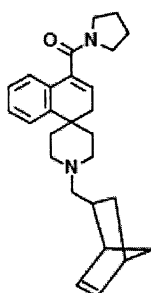
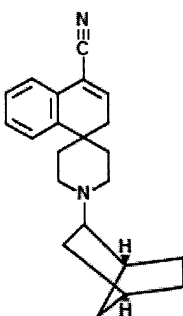
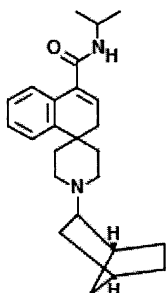
32. 如請求項1或2之方法，其中 Z_1 為一鍵或 $-C(R_6)_2-$ 。

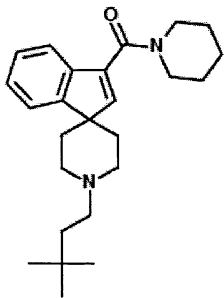
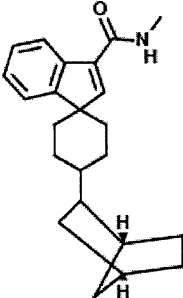
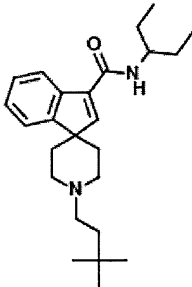
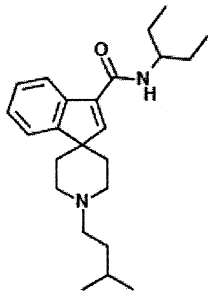
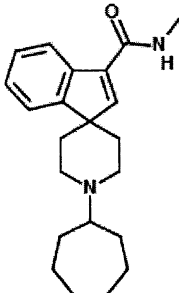
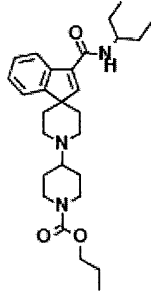
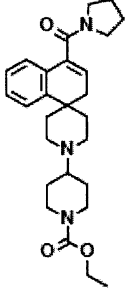
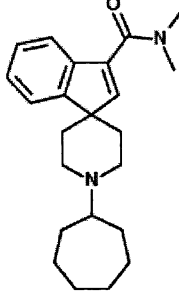
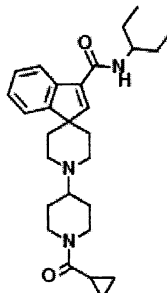
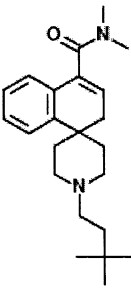
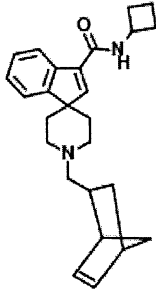
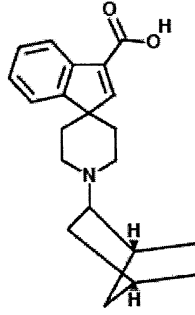
33. 如請求項1或2之方法，其中 Z_1 為一鍵或 $-C(R_6)_2-$ ，且各 R_6 為氫。

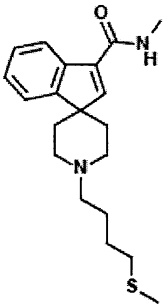
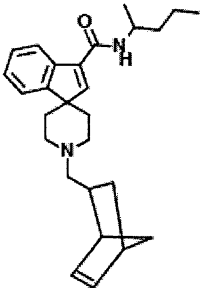
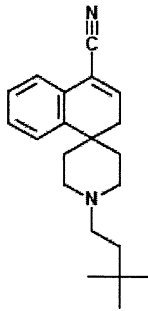
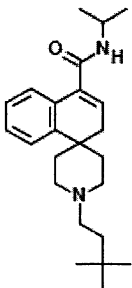
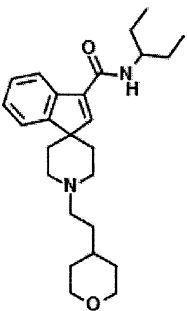
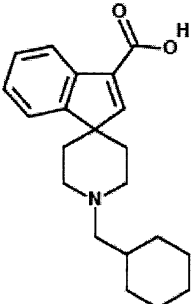
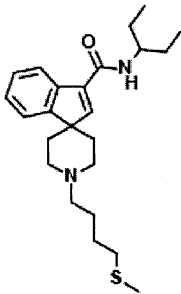
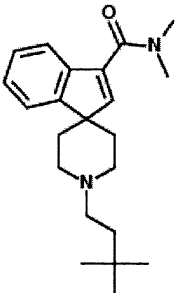
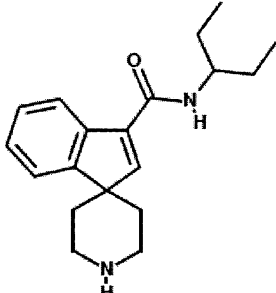
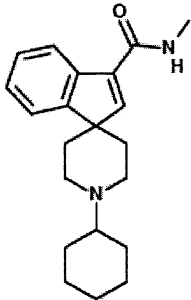
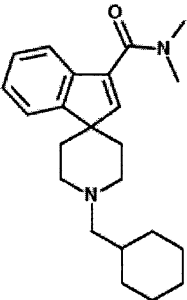
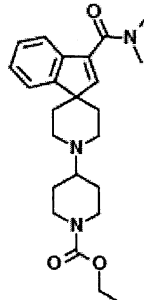
34. 一種調節毒蕈鹼受體之活性的方法，其包含使該受體與選自以下之化合物接觸之步驟：

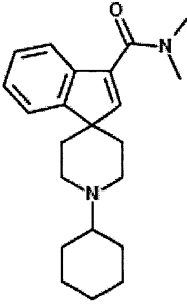
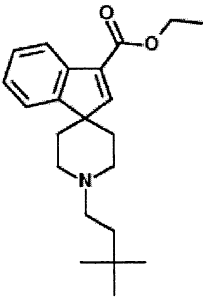
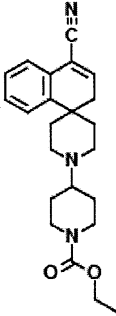
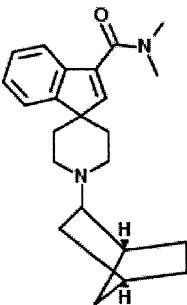
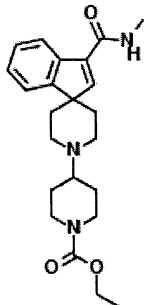
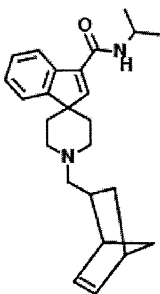
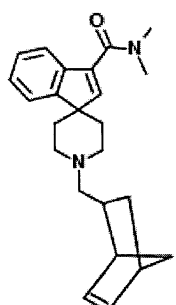
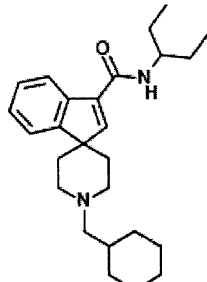
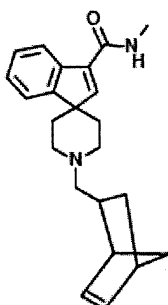
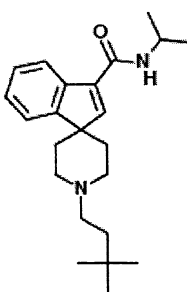
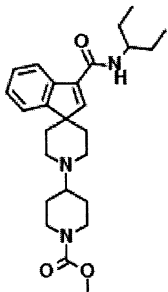
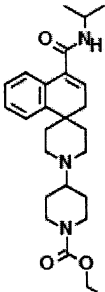
1	2	3
		
4	5	6
		
7	8	9
		
10	11	12
		

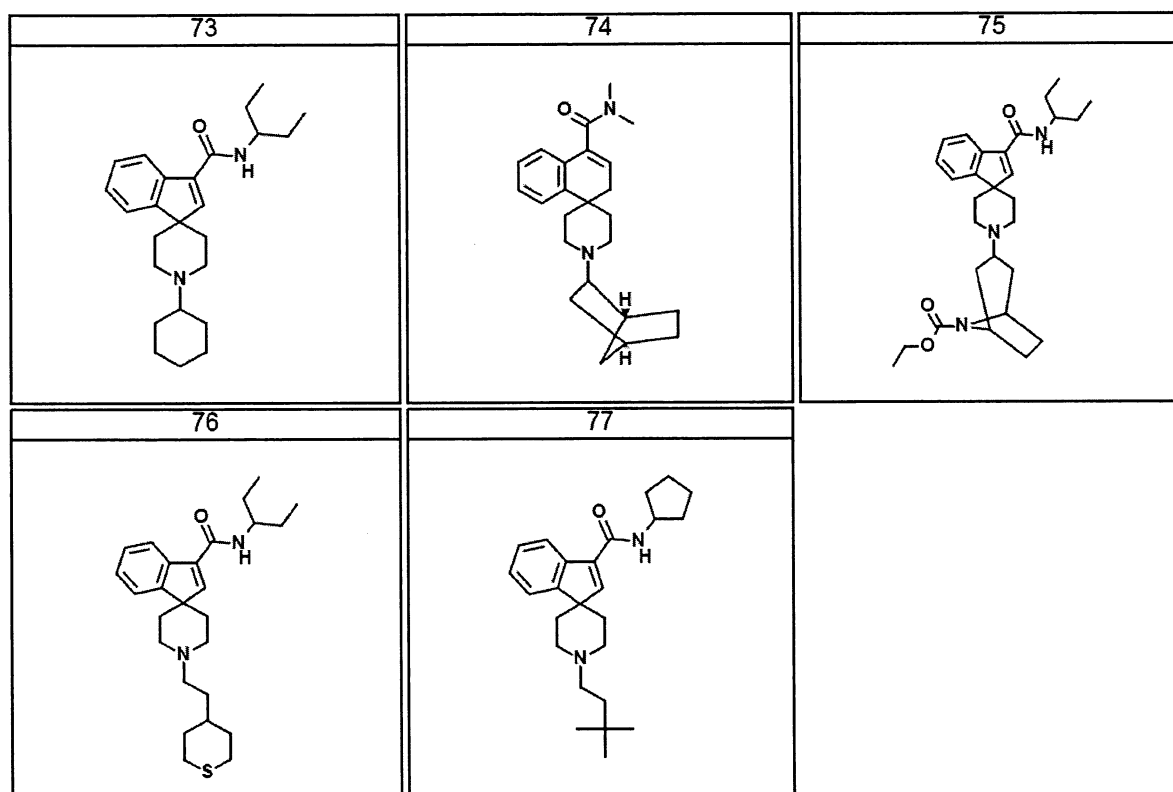
13	14	15
		
16	17	18
		
19	20	21
		
22	23	24
		

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

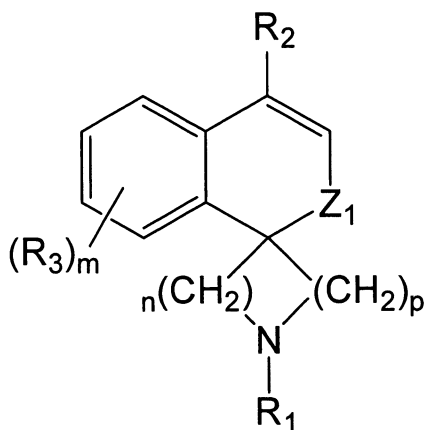
37	38	39
		
40	41	42
		
43	44	45
		
46	47	48
		

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

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



35. 一種式 Ia 之化合物：



Ia

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R_1 為視情況經取代之脂族基、視情況經取代之環脂族基或視情況經取代之雜環脂族基；

R_2 為 $-Z^B R_5$ ，其中各 Z^B 獨立地為一鍵或視情況經取代之支鏈或直鏈 C_{1-6} 脂族鏈，其中 Z^B 中之至多 2 個碳單元視

情況且獨立地經 $-C(O)-$ 、 $-CS-$ 、 $-C(O)NR^B-$ 、 $-C(O)NR^B NR^B-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NR^B C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^B C(O)NR^B-$ 、 $-OC(O)NR^B-$ 、 $-NR^B NR^B-$ 、 $-NR^B C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^B-$ 、 $-SO_2 NR^B-$ 、 $-NR^B SO_2-$ 或 $-NR^B SO_2 NR^B-$ 置換；
各 R_5 獨立地為 R^B 、鹵基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 或 $-OCF_3$ ；

各 R^B 獨立地為視情況經取代之脂族基、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；

各 R_3 獨立地為 $-Z^D R_8$ ，其中各 Z^D 獨立地為一鍵或視情況經取代之支鏈或直鏈 C_{1-8} 脂族鏈，其中 Z^D 中之至多2個碳單元視情況且獨立地經 $-C(O)-$ 、 $-CS-$ 、 $-C(O)NR^D-$ 、 $-C(O)NR^D NR^D-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NR^D C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^D C(O)NR^D-$ 、 $-OC(O)NR^D-$ 、 $-NR^D NR^D-$ 、 $-NR^D C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^D-$ 、 $-SO_2 NR^D-$ 、 $-NR^D SO_2-$ 或 $-NR^D SO_2 NR^D-$ 置換；

各 R_8 獨立地為 R^D 、鹵基、 $-OH$ 、 $-CN$ 或 $-OCF_3$ ；

各 R^D 獨立地為氫、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；

Z_1 為一鍵、 $-O-$ 、 $-NR_6-$ 或 $-C(R_6)_2-$ ，其中各 R_6 獨立地為 $-Z^C R_7$ ，其中各 Z^C 獨立地為一鍵或視情況經取代之支鏈或直鏈 C_{1-6} 脂族鏈，其中 Z^C 中之至多2個碳單元視情況且獨立地經 $-C(O)-$ 、 $-CS-$ 、 $-C(O)NR^C-$ 、 $-C(O)NR^C NR^C-$ 、

-C(O)O-、-OC(O)-、-NR^CC(O)O-、-O-、-NR^CC(O)NR^C-、
-OC(O)NR^C-、-NR^CNR^C-、-NR^CC(O)-、-S-、-SO-、-SO₂-、
-NR^C-、-SO₂NR^C-、-NR^CSO₂-或-NR^CSO₂NR^C-置換；

各 R₇ 獨立地為 R^C、鹵基、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN
或 -OCF₃；

各 R^C 獨立地為氫、視情況經取代之脂族基、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 0-4；

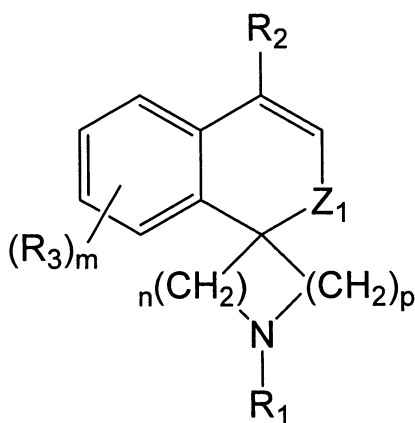
n 為 0-6；

p 為 0-6；且

n+p 為 2、3、4、5 或 6，

其限制條件為若 Z₁ 不存在，n=2 且 p=2，則 R₂ 為 -Z^BR₅，
其中各 Z^B 為一鍵、-C(O)NR^B- 或 -C(O)-；各 R₅ 為 R^B；且各
R^B 獨立地為氫或視情況經取代之脂族基、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。

36. 一種式 Ib 之化合物：



Ib

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R_1 為 $-Z^A R_4$ ，其中各 Z^A 獨立地為一鍵或 $-(CH_2)_q-$ ；

各 R_4 獨立地為 R^A 、鹵基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 或 $-OCF_3$ ；

各 R^A 獨立地為(烷氧基)脂族基、(烷基(硫基))脂族基、未經取代之脂族基、未經取代之環脂族基或視情況經取代之雜環脂族基；

R_2 為 $-Z^B R_5$ ，其中各 Z^B 為一鍵或 $-C(O)NR^B-$ 或 $-C(O)-$ ；

各 R_5 獨立地為氫、視情況經取代之脂族基、視情況經取代之環脂族基或視情況經取代之雜環脂族基；

各 R_3 獨立地為 $-Z^D R_8$ ，其中各 Z^D 獨立地為一鍵或視情況經取代之支鏈或直鏈 C_{1-8} 脂族鏈，其中 Z^D 中之至多 2 個碳單元視情況且獨立地經 $-C(O)-$ 、 $-CS-$ 、 $-C(O)NR^D-$ 、 $-C(O)NR^D NR^D-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NR^D C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^D C(O)NR^D-$ 、 $-OC(O)NR^D-$ 、 $-NR^D NR^D-$ 、 $-NR^D CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^D-$ 、 $-SO_2 NR^D-$ 、 $-NR^D SO_2-$ 或 $-NR^D SO_2 NR^D-$ 置換；

各 R_8 獨立地為 R^D 、鹵基、 $-OH$ 、 $-CN$ 或 $-OCF_3$ ；

各 R^D 獨立地為氫、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；

Z_1 為一鍵、 $-O-$ 、 $-NR_6-$ 或 $-C(R_6)_2-$ ，其中各 R_6 獨立地為 $-Z^C R_7$ ，其中各 Z^C 獨立地為一鍵或視情況經取代之支鏈或直鏈 C_{1-6} 脂族鏈，其中 Z^C 中之至多 2 個碳單元視情況且

獨立地經 $-C(O)-$ 、 $-CS-$ 、 $-C(O)NR^C-$ 、 $-C(O)NR^CNR^C-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NR^CC(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^CC(O)NR^C-$ 、 $-OC(O)NR^C-$ 、 $-NR^CNR^C-$ 、 $-NR^CC(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^C-$ 、 $-SO_2NR^C-$ 、 $-NR^CSO_2-$ 或 $-NR^CSO_2NR^C-$ 置換；

各 R_7 獨立地為 R^C 、鹵基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 或 $-OCF_3$ ；

各 R^C 獨立地為氫、視情況經取代之脂族基、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 0-4；

n 為 0-6；

p 為 0-6；

$n+p$ 為 2、3、4、5 或 6；且

q 為 1 或 2。

37. 如請求項 35 或 36 之化合物，其中 R_1 為視情況經取代之 C_{1-12} 脂族基。

38. 如請求項 35 或 36 之化合物，其中 R_1 為烷基、烯基、炔基，其中每一者視情況經取代。

39. 如請求項 35 或 36 之化合物，其中 R_1 為甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基或辛基，其中每一者視情況經環脂族基、雜環脂族基、烷基硫基、烷氧基、胺基或其組合取代，該等取代基中每一者視情況經取代。

40. 如請求項 35 或 36 之化合物，其中 R_1 為視情況經取代之異

丙基、3,3-二甲基丁基、異戊基或2,6-二甲基辛基。

41. 如請求項35或36之化合物，其中 R_1 為視情況經取代之環脂族基。
42. 如請求項35或36之化合物，其中 R_1 為3-8員單環環脂族基或雙環環脂族基，其中每一者視情況經取代。
43. 如請求項35或36之化合物，其中 R_1 為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基，其中每一者視情況經取代。
44. 如請求項35或36之化合物，其中 R_1 為視情況經取代之7-10員雙環環脂族基。
45. 如請求項35或36之化合物，其中 R_1 為視情況經取代之7-10員雙環環烷基或視情況經取代之7-10員雙環環烯基。
46. 如請求項35或36之化合物，其中 R_1 為雙環[2.1.1]己烷-基、雙環[2.2.1]庚烷-基、雙環[2.2.2]辛烷、雙環[3.1.1]庚烷、雙環[3.2.1]辛烷-基或雙環[3.3.1]壬烷-基、雙環[2.1.1]己-2-烯-基、雙環[2.2.1]庚-2-烯-基或雙環[2.2.2]辛-2-烯-基，其中每一者視情況經取代。
47. 如請求項35或36之化合物，其中 R_1 為單環雜環脂族基或雙環雜環脂族基，其中每一者視情況經取代。
48. 如請求項35或36之化合物，其中 R_1 為視情況經取代之3-8員單環雜環脂族基，其具有1-3個選自N、O及S之雜原子。
49. 如請求項35或36之化合物，其中 R_1 為四氫呋喃-基、四氫-2H-硫代呋喃-基、吡咯啉-基、咪唑啉-基、1,4-二噁

烷-基、嗎啉-基、哌啶-基、哌嗪-基、四氫-2H-哌喃-基、吡啶-基或硫代嗎啉-基，其中每一者視情況經1-3個鹵基、胺基羰基、烷氧基羰基、鹽基、羧基或其組合取代。

50. 如請求項35或36之化合物，其中 R_1 為視情況經取代之7-10員雙環雜環脂族基，其具有1-2個選自N、O及S之雜原子。

51. 如請求項35或36之化合物，其中 R_1 為視情況經取代之7-10員橋接雙環雜環脂族基或視情況經取代之7-10員稠合雙環雜環脂族基。

52. 如請求項35或36之化合物，其中 R_1 為8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-基或氮雜雙環[2.2.1]庚烷-基，其中每一者視情況經取代。

53. 如請求項35或36之化合物，其中 R_2 為鹽胺基。

54. 如請求項35或36之化合物，其中 R_2 為視情況經取代之胺基羰基。

55. 如請求項35或36之化合物，其中 R_2 為視情況經取代之直鏈或支鏈(C_{1-10} 脂族)胺基羰基。

56. 如請求項35或36之化合物，其中 R_2 為異戊基胺基羰基、甲基胺基羰基、1-甲基丁基胺基羰基、異丙基胺基羰基或 N,N -二乙基胺基羰基，其中每一者視情況經取代。

57. 如請求項35或36之化合物，其中 R_2 為視情況經取代之支鏈或直鏈 C_{1-10} 脂族基，其中 R_2 中之至多2個碳單元視情況且獨立地經 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^B-$ 、 $-NR^B-$ 、 $-C(O)O-$ 或其

組合置換，其中各 R^B 獨立地為視情況經取代之脂族基、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。

58. 如請求項35或36之化合物，其中 R_2 為直鏈 C_{1-10} 脂族基，其具有至多2個視情況且獨立地經 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^B-$ 、 $-NR^B-$ 、 $-C(O)O-$ 或其組合置換之碳單元且視情況經1-3個羥基、烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基或其組合取代，且各 R^B 獨立地為視情況經取代之脂族基、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。
59. 如請求項35或36之化合物，其中 R_2 為烷氧基羰基、羧酸、烷基胺基羰基、環烷基胺基羰基或雜環烷基羰基。
60. 如請求項35或36之化合物，其中 R_2 為選自以下各基團者：異戊基胺基羰基；戊烷-3-基胺基羰基；甲基胺基羰基；1-甲基丁基胺基羰基；異丙基胺基羰基； N,N -二甲基胺基羰基； N,N -二乙基胺基羰基；乙氧基羰基；羧基；哌啶-1-基羰基；環丙基胺基羰基；吡咯啶-1-基羰基；環己基胺基羰基；氰基；及環丁基胺基羰基。
61. 如請求項35或36之化合物，其中 R_3 為視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基。
62. 如請求項35或36之化合物，其中 R_3 為視情況經取代之甲基、乙基、丙基、丁基、乙烯基、丙烯基、丁烯基或其組合，其中每一者視情況經取代。
63. 如請求項35或36之化合物，其中 Z_1 為一鍵或 Z_1 為 $-NR_6-$ ，

且 R_6 為氫、(脂族)羰基、脂族磺醯基、(環脂族)羰基、芳基羰基、雜芳基羰基、烷基胺基羰基、芳基磺醯基、烷氧基羰基、環烷氧基羰基或雜環烷氧基羰基，其中每一者視情況經1-3個鹵基、脂族基、烷氧基、環烷基或其組合取代。

64. 一種如請求項1-63中任一項之化合物的用途，其用於製造用以治療哺乳動物由毒蕈鹼受體介導之疾病或降低其嚴重性之藥劑。
65. 如請求項64之用途，其中該毒蕈鹼受體為 M_4 。
66. 如請求項64之用途，其中該毒蕈鹼受體為 M_1 。
67. 一種如請求項1-63中任一項之化合物的用途，其用於製造用以治療患者之疾病或降低其嚴重性之藥劑，其中該疾病係選自CNS源性病變，包括認知病症、注意力不足過動症(ADHD)、肥胖、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)；各種癡呆，諸如血管型癡呆；與CNS病症相關之精神病，包括精神分裂症、躁症、雙極性病症；疼痛病症，包括急性及慢性症候群；亨廷頓氏舞蹈病(Huntington's Chorea)；弗氏運動失調症(Friederich's ataxia)；妥瑞症候群(Gilles de la Tourette's Syndrome)；唐氏症候群(Downs Syndrome)；畢克氏症(Pick disease)；臨床抑鬱症；巴金森氏病(Parkinson's disease)；周邊病症，諸如青光眼之眼內壓之降低及眼乾口乾之治療，包括休格連氏症候群(Sjögren Syndrome)；心搏過緩；胃酸分泌；哮喘；腸胃障礙；及傷口癒合。

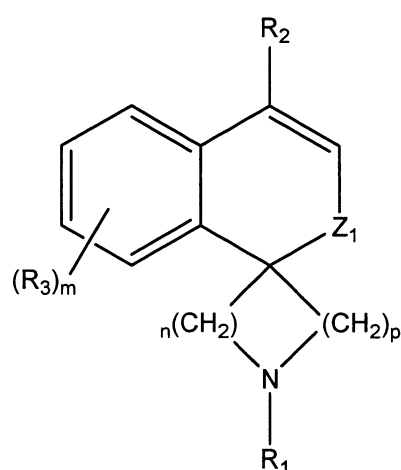
68. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1-63中任一項之化合物及醫藥載劑。

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