



(10) 授权公告号 CN 116209446 B

(45) 授权公告日 2025. 05. 13

(21) 申请号 202180061237.9

(22) 申请日 2021.07.15

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 116209446 A

(43) 申请公布日 2023.06.02

(30) 优先权数据

63/052,085 2020.07.15 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.01.13

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/041836 2021.07.15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/015988 EN 2022.01.20

(73) 专利权人 范德堡大学

地址 美国田纳西州

(72) 发明人 C·W·林斯利 P·J·康恩

D·W·恩格斯 A·R·格里格罗

K·J·坦普尔 M·F·隆

A·E·林奎特 L·A·贝克

T·詹森

(74) 专利代理机构 北京世峰知识产权代理有限公司 11713

专利代理师 王建秀 刘小立

(51) Int.Cl.

G07D 487/04 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 105189482 A, 2015.12.23

CN 109862893 A, 2019.06.07

审查员 王诗琳

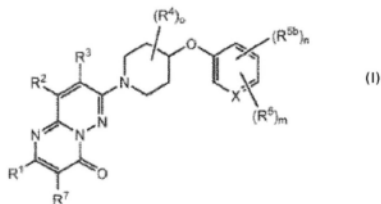
权利要求书13页 说明书107页 附图1页

(54) 发明名称

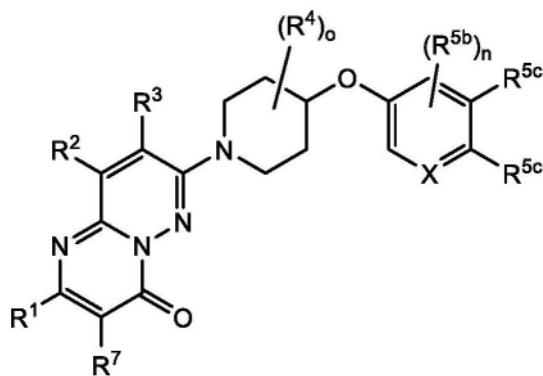
作为毒蕈碱性乙酰胆碱受体M₄的正向别构调节剂的7-(哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮衍生物

(57) 摘要

本文披露了6-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪的类似物,即具有式(I)的7-(4-((苯基或吡啶-3-基)氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮衍生物,其可用作毒蕈碱性乙酰胆碱受体M₄(mAChR M₄)的正向别构调节剂。本文还披露了制备化合物、包含这些化合物的药物组合物的方法,以及使用这些化合物和组合物治疗与毒蕈碱性乙酰胆碱受体功能障碍有关的神经和精神障碍的方法。



1. 式 (I-A) 的化合物



(I-A)

或其药学上可接受的盐,其中

X是CR^{5a}或N;

R¹选自氢、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、C₃-C₆-环烷基、-L¹-C₃-C₆-环烷基和-L¹OR^a;

R²选自氢、C₁-C₄-烷基、C₃-C₆-环烷基、-L²OR^b、OR^b、NHR^b和N(R^b)₂;

R³选自C₁-C₄-烷基、氢、C₃-C₆-环烷基和-L³OR^c;

R⁴独立地选自C₁-C₄-烷基和卤素;

两个R^{5c}与它们所附接的碳原子一起形成5元至8元稠合单环杂环,其含有2个或1个独立地选自O、N和S的杂原子,该稠合单环杂环任选地被1-4个R⁶取代;或者

每个R^{5c}独立地选自氢、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、OR^e和卤素;

R^{5a}选自氢、C₁-C₄-烷基和卤素;

每个R⁶独立地选自氧代和C₁-C₄-烷基;

R⁷选自氢、C₁-C₄-烷基、C₃-C₆-环烷基、卤素和N(R^b)₂;

o为0或1;

n为0;

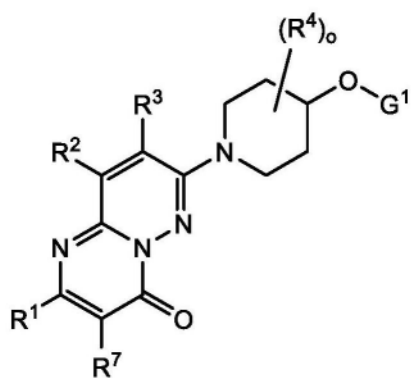
L¹、L²和L³各自独立地为-CH₂-;以及

R^a、R^b、R^c和R^e各自独立地是C₁-C₄-烷基,其中两个R^b与它们所连接的氮原子一起任选地形成氮杂环丁烷基。

2. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中两个R^{5c}与它们所附接的碳原子一起形成该5元至8元稠合单环杂环。

3. 如权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中与R^{5c}形成的该5元至8元稠合单环杂环含有2个或1个独立地选自O和N的杂原子,并且任选地被1-2个R⁶取代。

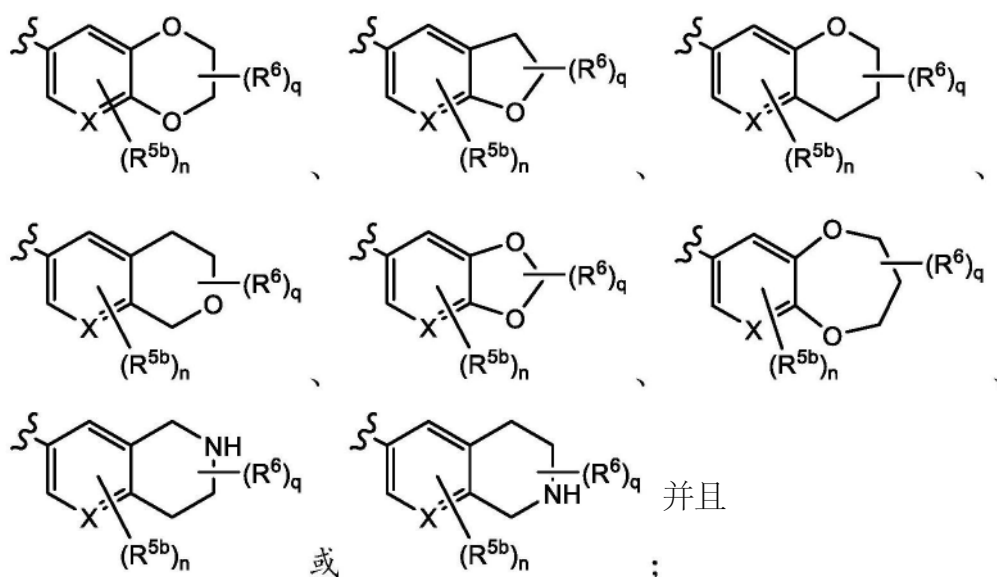
4. 如权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其具有式 (I-B),



(I-B)

其中

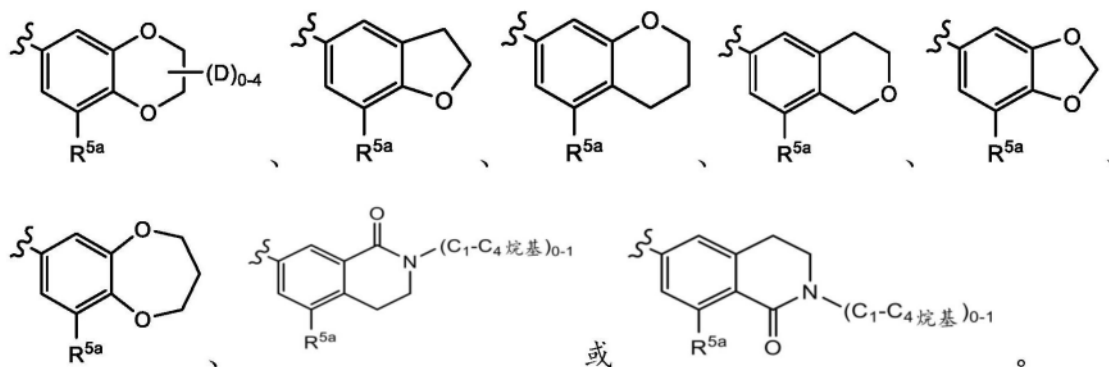
G^1 是



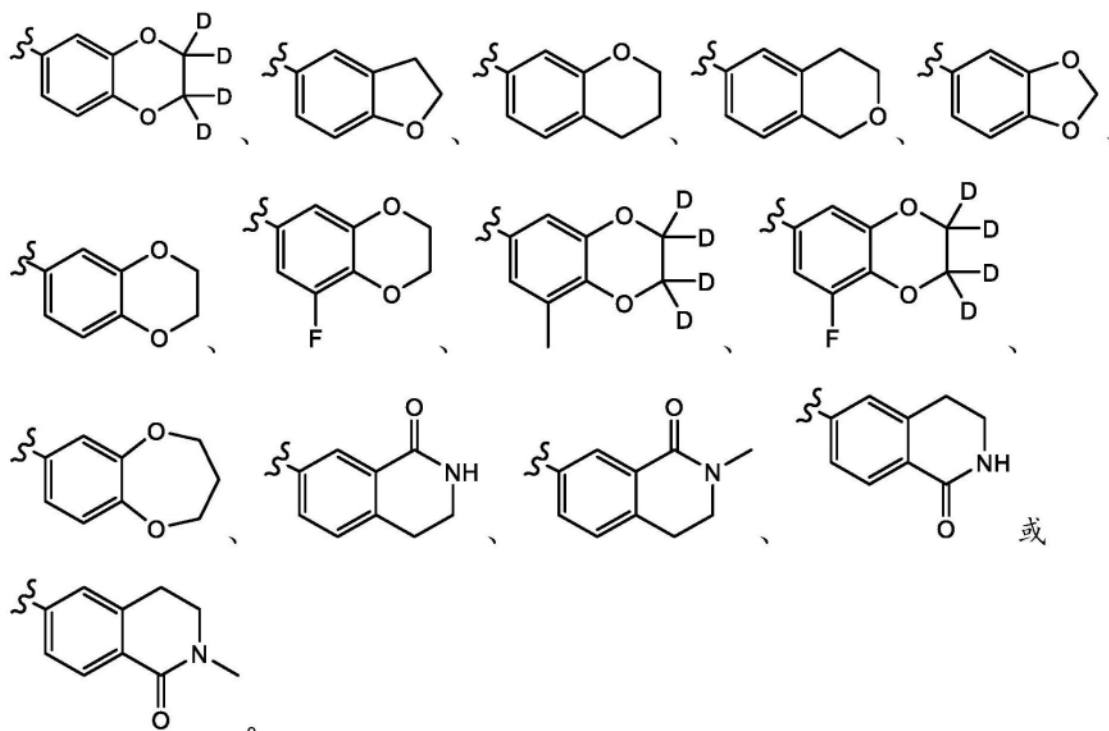
每个 q 独立地是0、1、2、3或4。

5. 如权利要求4所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

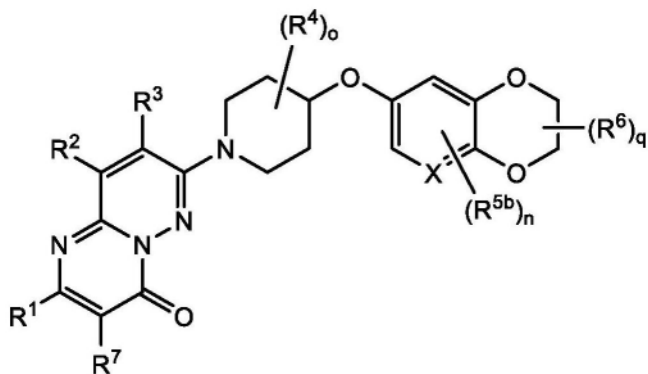
G^1 是



6. 如权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 G^1 是

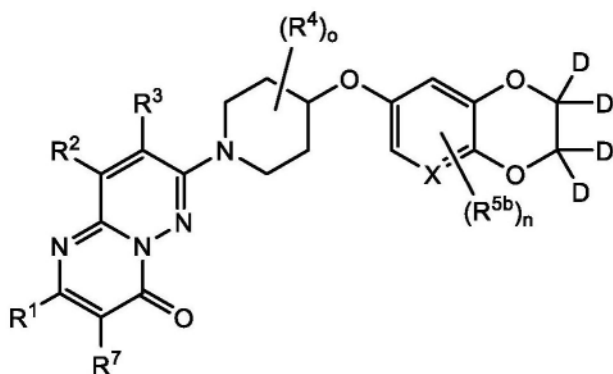


7. 如权利要求4所述的化合物或其药学上可接受的盐,其具有式(Ia),



(Ia)。

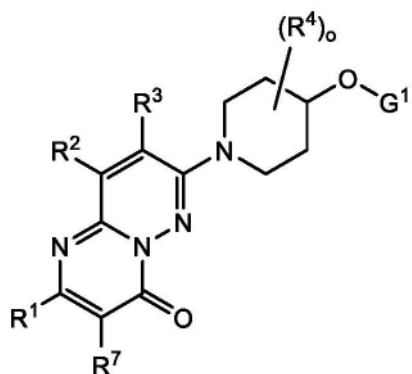
8. 如权利要求4所述的化合物或其药学上可接受的盐,其具有式(Ib),



(Ib)。

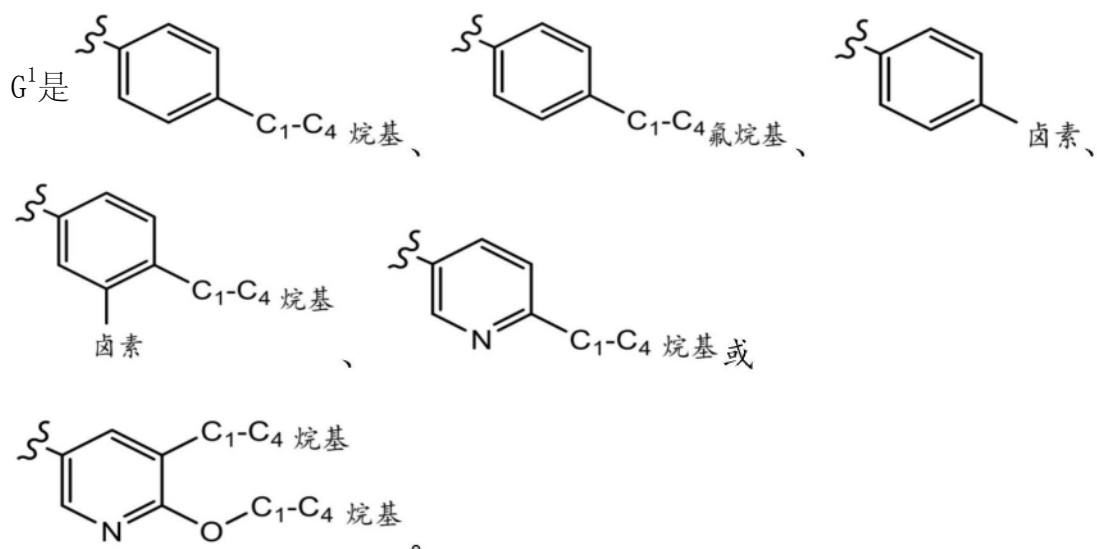
9. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^{5c} 独立地选自氢、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -卤代烷基、 OR^e 和卤素。

10. 如权利要求9所述的具有式(I-B)的化合物或其药学上可接受的盐,

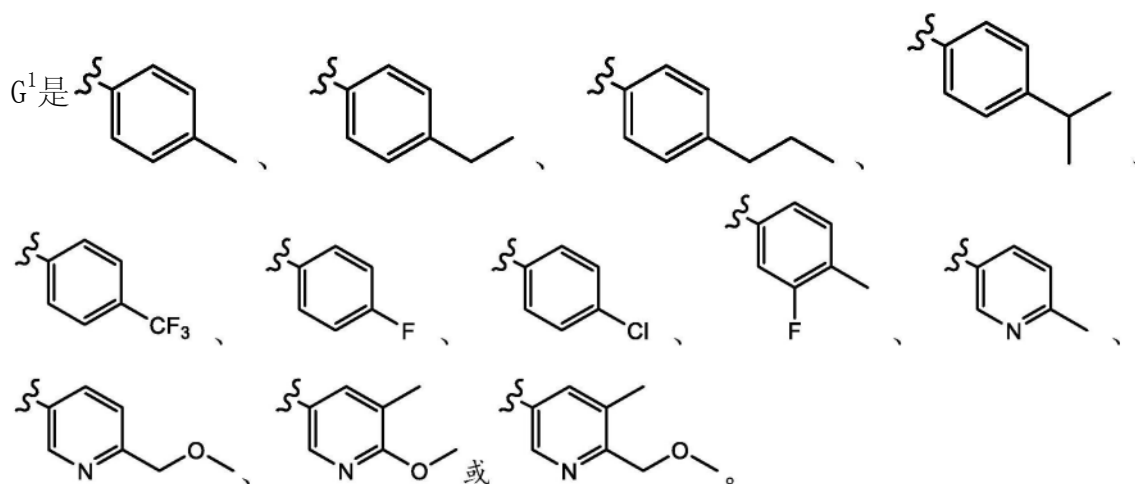


(I-B),

其中



11. 如权利要求10所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中



12. 如权利要求1-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^3 是 C_1-C_4 -烷基。

13. 如权利要求12所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^3 是甲基。

14. 如权利要求1-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是 C_1-C_4 -烷基。

基。

15. 如权利要求1-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹是氢。

16. 如权利要求1-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹是C₁-C₄-氟烷基。

17. 如权利要求16所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹是三氟甲基。

18. 如权利要求16所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹是二氟甲基。

19. 如权利要求1-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²是C₁-C₄-烷基。

20. 如权利要求1-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²是氢。

21. 如权利要求19所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²是甲基。

22. 如权利要求1-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中o是0。

23. 如权利要求1-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中o是1。

24. 如权利要求1-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁷选自氢、甲基、环丙基、氟、氯和氮杂环丁烷-1-基。

25. 如权利要求24所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁷是氢。

26. 如权利要求1至4或7至9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X是CR^{5a}。

27. 如权利要求1至4或7至9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X是N。

28. 如权利要求26所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{5a}是氢。

29. 如权利要求1所述的化合物,该化合物选自由以下组成的组:

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-9-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

3-氯-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

8-甲基-7-(4-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-(4-氟苯氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

3-氯-8-甲基-7-(4-((8-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

8-甲基-7-(4-((8-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-3-氟-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-3,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

3-环丙基-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-

基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

3-氯-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-2-(三氟甲基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((3R,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-3-氟-2,8,9-三甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((3S,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((3S,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

3-(氮杂环丁烷-1-基)-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((3R,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-3-氟-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((3S,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-3-氟-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((3S,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-3-氟-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((3R,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((3S,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((3R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((3R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-2,3,8-三甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

2-(二氟甲基)-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

2-环丙基-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8-甲基-2-(三氟甲基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-3-氟-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-2,3,8-三甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

3-氯-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8-甲基-2-(三氟甲基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基-4-d)-3-氟-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((3R,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

2,8-二甲基-7-(4-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((3R,4R)-4-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((3R,4R)-3-氟-4-(异色满-6-基氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((3R,4R)-4-((3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧庚英-7-基)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((3R,4R)-4-((2,3-二氢苯并呋喃-5-基)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((3R,4R)-4-(色满-7-基氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-2,8,9-三甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)哌啶-1-基-4-d)-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧庚英-7-基)氧基)哌啶-1-基-4-d)-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基-4-d)-2,3,8-三甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

2-(二氟甲基)-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基-4-d)-

8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基-4-d)-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)哌啶-1-基-4-d)-8-甲基-2-(三氟甲基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧庚英-7-基)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8-甲基-2-(三氟甲基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

2-(二氟甲基)-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)哌啶-1-基-4-d)-2-(二氟甲基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

2-(二氟甲基)-7-(4-((3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧庚英-7-基)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-8,9-二甲基-2-(三氟甲基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

2-(二氟甲基)-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)哌啶-1-基-4-d)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

2,8-二甲基-7-(4-((1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

2,8-二甲基-7-(4-((2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

2,8-二甲基-7-(4-((2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

8,9-二甲基-7-(4-(对甲苯基氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

2-(二氟甲基)-8,9-二甲基-7-(4-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-(4-氯苯氧基)哌啶-1-基)-2-(二氟甲基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-

4-酮;

8,9-二甲基-7-(4-(4-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
2-(二氟甲基)-8,9-二甲基-7-(4-(4-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

2,8-二甲基-7-(4-((1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-(4-氟苯氧基)哌啶-1-基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
2-(二氟甲基)-7-(4-(4-氟苯氧基)哌啶-1-基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

2-(二氟甲基)-8,9-二甲基-7-(4-(对甲苯基氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

8,9-二甲基-7-(4-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

8,9-二甲基-7-(4-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-(3-氟-4-甲基苯氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
7-(4-(4-乙基苯氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
7-(4-(4-异丙基苯氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
8-甲基-7-(4-(4-丙基苯氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
8-甲基-7-(4-(对甲苯基氧基)哌啶-1-基-4-d)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-2-乙基-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-2-异丙基-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-2-(甲氧基甲基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

8-环丙基-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-9-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

9-环丙基-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-2,8,9-三甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8,9-二甲基-2-(三氟甲基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-2-异丙基-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

9-环丙基-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-2-

乙基-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-2-异丙基-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-2-乙基-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

2-(环戊基甲基)-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8-(甲氧基甲基)-9-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-8-(甲氧基甲基)-9-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-9-(甲氧基甲基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-9-(甲氧基甲基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

8-环丙基-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-9-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

8-环丙基-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-9-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((2R,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((2S,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((2R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-2-(甲氧基甲基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-2-(甲氧基甲基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-2-(甲氧基甲基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((3S,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((3R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((3R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-3-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((3R,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-3-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((3R,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-3-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((2R,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((3S,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((3S,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((3R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((3S,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-2-(甲氧基甲基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((3S,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-2-(甲氧基甲基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((3R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-2-(甲氧基甲基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-9-(甲基氨基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((3R,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-2-(甲氧基甲基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((3R,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-2-(甲氧基甲基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-9-甲氧基-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

9-(氮杂环丁烷-1-基)-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((3R,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((2R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((2R,4S)-4-((8-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((2R,4S)-4-((8-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((2R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((2R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)-2-(甲氧基甲基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-((2R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)-8,

9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((8-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((8-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-2,2,6,6-d4)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;或其药学上可接受的盐。

30.如权利要求29所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是2-(二氟甲基)-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮。

31.如权利要求29所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是3-氯-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮。

32.如权利要求29所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是7-((3R,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮。

33.如权利要求29所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮。

34.如权利要求29所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-2-(甲氧基甲基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮。

35.如权利要求29所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是7-((2R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮。

36.如权利要求29所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是7-((2R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮。

37.一种药物组合物,其包含如权利要求1至36中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、以及药学上可接受的载体。

38.如权利要求1至37中任一项所述的化合物或药物组合物、或其药学上可接受的盐在制造用于治疗选自精神分裂症、边缘型人格障碍、图雷特氏综合征、双相障碍、迟发性异动症、亨廷顿病、睡眠障碍、疼痛障碍和认知障碍的疾病的药物中的用途。

39.如权利要求38所述的用途,其中所述疾病为阿尔兹海默病。

40.如权利要求1至37中任一项所述的化合物或药物组合物、或其药学上可接受的盐在制造用于治疗选自精神病、自闭症障碍和运动障碍的疾病的药物中的用途。

41.如权利要求1至37中任一项所述的化合物或药物组合物、或其药学上可接受的盐在制造用于治疗选自图雷特氏综合征和运动不能-强直综合征的疾病的药物中的用途。

42.如权利要求1至37中任一项所述的化合物或药物组合物、或其药学上可接受的盐在

制造用于治疗选自精神分裂症、品行障碍、双相障碍、与精神病有关的焦虑、与精神病障碍有关的心境障碍、急性躁狂症、强迫性障碍和记忆障碍的疾病的药物中的用途。

43. 如权利要求1至37中任一项所述的化合物或药物组合物、或其药学上可接受的盐在制造用于治疗破坏性行为障碍的药物中的用途。

44. 如权利要求1至37中任一项所述的化合物或药物组合物、或其药学上可接受的盐在制造用于治疗选自与双相障碍有关的抑郁症和与精神分裂症有关的心境障碍的疾病的药物中的用途。

45. 如权利要求1至37中任一项所述的化合物或药物组合物、或其药学上可接受的盐在制造用于治疗选自与帕金森氏病有关的运动障碍、迟发性运动障碍和基于药物诱导和神经变性的运动困难的疾病的药物中的用途。

46. 如权利要求1至37中任一项所述的化合物或药物组合物、或其药学上可接受的盐在制造用于治疗注意力不足多动障碍的药物中的用途。

47. 如权利要求1至37中任一项所述的化合物或药物组合物、或其药学上可接受的盐在制造用于治疗认知障碍的药物中的用途。

48. 如权利要求1至37中任一项所述的化合物或药物组合物、或其药学上可接受的盐在制造用于治疗痴呆的药物中的用途。

49. 如权利要求1至37中任一项所述的化合物或药物组合物、或其药学上可接受的盐在制造用于治疗精神发育迟缓的药物中的用途。

作为毒蕈碱性乙酰胆碱受体M4的正向别构调节剂的7-(哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-B]哒嗪-4-酮衍生物

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2020年7月15日提交的美国申请系列号63/052,085的优先权权益,该申请通过引用以其全文并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及用于治疗与毒蕈碱性乙酰胆碱受体功能障碍有关的神经和精神障碍的化合物、组合物、以及方法。

背景技术

[0004] 胆碱能神经传递涉及通过内源性正位激动剂乙酰胆碱(ACh)的结合来激活烟碱乙酰胆碱受体(nAChR)或毒蕈碱性乙酰胆碱受体(mAChR)。与认知损伤有关的病症,如阿尔茨海默病,伴随着大脑中乙酰胆碱含量的减少。这被认为是基底前脑胆碱能神经元退化的结果,基底前脑胆碱能神经元广泛地支配大脑的多个区域,包括在更高过程中起关键作用的联合皮质和海马体。临床数据支持胆碱能功能减退导致精神分裂症患者的认知缺陷。提高乙酰胆碱水平的努力集中在提高胆碱水平(乙酰胆碱合成的前体)和阻断乙酰胆碱酯酶(AChE)(代谢乙酰胆碱的酶)上。因此,抑制ACh的水解的乙酰胆碱酯酶(AChE)抑制剂已在美国被批准用于AD患者的认知缺陷的姑息治疗,但不用于其的疾病修饰治疗。

[0005] 通过施用胆碱或磷脂酰胆碱来增强中枢胆碱能功能的尝试尚未成功。AChE抑制剂已显示出治疗功效,但已发现由于外周乙酰胆碱刺激而具有频繁的胆碱能副作用,包括腹部绞痛、恶心、呕吐和腹泻。在约三分之一的治疗患者中已经观察到这些胃肠道副作用。此外,还发现一些AChE抑制剂如他克林会引起显著的肝毒性,其中在约30%的患者中观察到肝转氨酶升高。AChE抑制剂的副作用已经严重限制了它们的临床应用。药理学靶向胆碱能功能减退的替代方法是激活mAChR,其在全身广泛表达。

[0006] mAChR是G蛋白偶联受体(GPCR)家族A的成员,并且包括五种亚型,命名为M₁-M₅。M₁、M₃和M₅亚型主要与G_q偶联并激活磷脂酶C,而M₂和M₄亚型主要与G_{i/o}和相关的效应系统偶联。已经在哺乳动物中枢神经系统中鉴定了这五种不同的mAChR亚型,其中它们是普遍的并且是差异表达的。M₁-M₅在认知、感觉、运动和自主功能中具有不同的作用。因此,不希望受特定理论的束缚,据信调节认知功能所涉及的过程的mAChR亚型的选择性激动剂可被证明是治疗精神病、精神分裂症和相关障碍的优良疗法。毒蕈碱性M₄受体已经示出在认知过程中具有重要作用,并被认为是包括精神分裂症在内的精神障碍的病理生理学中具有重要作用。

[0007] 有证据表明,AChE抑制剂和其他胆碱能药剂最显著的副作用是通过激活外周M₂和M₃ mAChR介导的,并且包括心动过缓、胃肠道不适、过度流涎和出汗。相比之下,M₄被认为是最有可能介导包括精神分裂症、认知障碍和神经病性疼痛在内的精神障碍中毒蕈碱性乙酰胆碱受体功能障碍作用的亚型。因此,大量的努力已经集中在开发用于治疗这些障碍的选择性M₄激动剂上。不幸的是,由于无法开发出对mAChR M₄具有高度选择性的化合物,这些努

力大多不成功。因此,已经在临床研究中测试的mAChR激动剂通过激活外周mAChR诱导一系列副作用。为了完全理解单个mAChR亚型的生理作用并进一步探索mAChR配体在精神病(包括精神分裂症、认知障碍和其他障碍)中的治疗效用,开发作为mAChR M_4 和其他单个mAChR亚型的高选择性激活剂的化合物可能是重要的。

[0008] 先前开发对单个mAChR亚型具有高度选择性的激动剂的尝试已失败,因为正构ACh结合位点高度保守。为了规避与靶向高度保守的正构ACh结合位点有关的问题,据信开发了在mAChR上的别构位点起作用的化合物,所述别构位点不同于正构位点并且不那么高度保守。这种方法改进了多种GPCR亚型的选择性配体的开发。在mAChR的情况下,主要目标是开发选择性增加mAChR M_4 或其他mAChR亚型活性的别构配体。别构激活剂可以包括别构激动剂,其作用位点不同于正构位点,在没有ACh的情况下直接激活受体;以及正向别构调节剂(PAM),其不直接激活受体,但增强内源性正位激动剂ACh对受体的激活。此外,单个分子可能同时具有别构增效剂和别构激动剂活性。

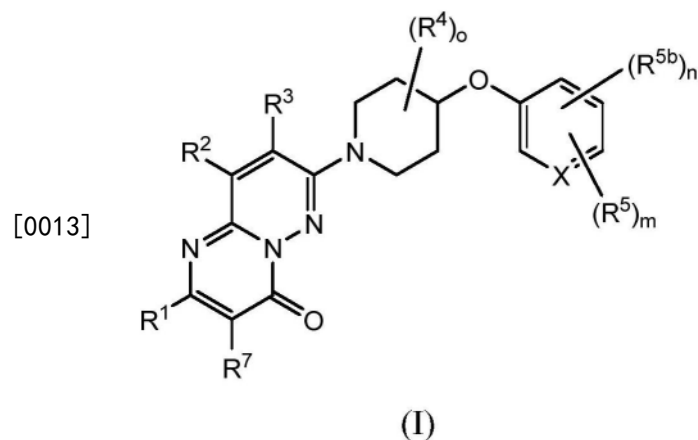
[0009] 最近,毒蕈碱性激动剂(包括咕诺美林)在动物模型中已示出与已知抗精神病药相似的活性,但不会引起僵住症(Bymaster等人,Eur.J.Pharmacol.[欧洲药理学杂志]1998,356,109,Bymaster等人,Life Sci.[生命科学]1999,64,527;Shannon等人,J.Pharmacol.Exp.Ther.[药理学与实验治疗学杂志]1999,290,901;Shannon等人,Schizophrenia Res.[精神分裂症研究]2000,42,249)。此外,咕诺美林示出减少阿尔茨海默病患者的精神病行为症状,如妄想、多疑、声音爆发和幻觉(Bodick等人,Arch.Neurol.[神经病学文献]1997,54,465),然而治疗引起的副作用,例如胃肠道作用,已经严重限制了该化合物的临床效用。

[0010] WO 2018/118736披露了6,5稠合杂芳基哌啶醚,其是 M_4 毒蕈碱性乙酰胆碱受体的别构调节剂。

[0011] 尽管毒蕈碱性乙酰胆碱受体研究取得了进展,但仍然缺乏有力的、有效的和选择性的 M_4 mAChR激活剂,以及在治疗与胆碱能活性有关的神经和精神障碍以及涉及毒蕈碱性 M_4 受体的疾病方面有效的化合物。

发明内容

[0012] 在第一方面,本发明提供了具有式(I)的化合物,



[0014] 或其药学上可接受的盐,其中:

- [0015] X是CR^{5a}或N;
- [0016] R¹选自氢、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-羟基烷基、C₃-C₆-环烷基、-L¹-C₃-C₆-环烷基、卤素、-L¹OR^a和OR^a;
- [0017] R²选自氢、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、C₃-C₆-环烷基、卤素、-L²OR^b、OR^b、NHR^b和N(R^b)₂;
- [0018] R³选自氢、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、C₃-C₆-环烷基、卤素、-L³OR^c和OR^c;
- [0019] 每个R⁴独立地选自C₁-C₄-烷基、OR^d、-L⁴OR^d和卤素;
- [0020] 每个R⁵独立地选自C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、OR^e、-L⁵OR^e、5元或6元杂芳基、苯基、C₃-C₆-环烷基和卤素;或者
- [0021] 其中两个R⁵与它们所附接的碳原子一起形成5元至8元稠合单环杂环,其含有1-2个独立地选自O、N和S的杂原子,该稠合单环杂环任选地被1-4个R⁶取代;
- [0022] R^{5a}选自氢、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、C₃-C₆-环烷基、OR^e、-L⁵OR^e和卤素;
- [0023] 每个R^{5b}独立地选自C₁-C₂-烷基、C₁-C₂-氟烷基、C₃-C₄-环烷基、-OC₁-C₂-烷基、-OC₁-C₂-氟烷基、氰基和卤素;
- [0024] 每个R⁶独立地选自氧代、C₁-C₄-烷基、OR^f、-L⁶OR^f和卤素;
- [0025] R⁷选自氢、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、C₃-C₆-环烷基、卤素、-L²OR^b、OR^b、NHR^b和N(R^b)₂;
- [0026] o是0、1或2;
- [0027] m是0、1或2;
- [0028] n是0、1或2;
- [0029] L¹、L²、L³、L⁴、L⁵和L⁶在每次出现时各自独立地是C₁-C₃-亚烷基;并且
- [0030] R^a、R^b、R^c、R^d、R^e和R^f在每次出现时各自独立地选自C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-卤代烷基和C₃-C₆-环烷基,其中两个R^b与它们所附接的氮原子一起任选地形成4元至7元单环杂环基,该杂环基任选地被1-4个独立地选自卤素、C₁-C₄-烷基和C₁-C₄-卤代烷基的取代基取代。
- [0031] 在另一方面,本发明提供了治疗患者神经和/或精神障碍的方法,该方法包括向对其有需要的患者施用治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物。
- [0032] 在另一方面,本发明提供了具有式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐、或药物组合物,其用于治疗神经和/或精神障碍。
- [0033] 在另一方面,本发明提供了具有式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐、或药物组合物用于制备用于治疗神经和/或精神障碍的药物中的用途。

附图说明

[0034] 图1示出毒蕈碱性乙酰胆碱受体中配体结合位点(包括正构位点和别构位点)的示意图。

具体实施方式

[0035] 本文披露了毒蕈碱性乙酰胆碱受体M₄(mAChR M₄)的正向别构调节剂(即增效剂)、其制备方法、包含其的药物组合物、以及使用其治疗与毒蕈碱性乙酰胆碱受体功能障碍有

关的神经和精神障碍的方法。化合物包括6-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪的类似物。

[0036] 人毒蕈碱性乙酰胆碱受体 M_4 (mAChR M_4) 是由CHRM₄基因编码的479个氨基酸的蛋白质。未糖基化蛋白质的分子量约为54kDa,并且其是跨膜GPCR。如上所述,mAChR M_4 是GPCR A类家族或类视紫红质GPCR的成员,其特征类似于视紫红质的结构特征,如七个跨膜片段。毒蕈碱性乙酰胆碱受体的N-末端朝向膜的细胞外表面,并且C-末端位于细胞质表面。mAChR M_4 的结构示意图如图1所示,其中跨膜片段显示为圆柱形(跨越细胞膜的脂双层)。如图1所示,mAChR的天然配体乙酰胆碱的正构结合位于跨膜片段的袋内。

[0037] 先前开发对单个mAChR亚型具有高度选择性的激动剂的尝试已失败,因为正构ACh结合位点高度保守。为了规避与靶向高度保守的正构ACh结合位点有关的问题,据信开发了在mAChR上的别构位点起作用的化合物,所述别构位点远离正构位点并且不那么高度保守。不希望受特定理论的束缚,据信本发明的化合物和所披露方法的产物结合到与正构结合位点不同的别构位点。例如,如图1所示,所披露的化合物可以在结合位点结合。

[0038] 1. 定义

[0039] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术术语和科学术语具有与本领域普通技术人员通常所理解的相同的含义。在矛盾的情况下,应以本文件(包括定义)为准。虽然与本文所述的那些方法和材料类似或等效的方法和材料可以用于本发明的实践或测试中,但以下描述优选的方法和材料。本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献通过引用以其全文并入本文。本文披露的材料、方法以及实例仅是说明性的并且不旨在是限制性的。

[0040] 如本文所用,术语“包含(comprise(s))”、“包括(include(s))”、“具有(having)”、“有(has)”、“可以(can)”、“含有(contain(s))”及其变体旨在是不排除另外的行为或结构的可能性的开放性的过渡短语、术语或词语。除非上下文中另外明确指明,否则单数形式“一个/种(a/an)”和“该(the)”包括复数个指示物。本发明还涵盖“包括在此所呈现的实施例或要素”、“由本文所呈现的实施例或要素组成”以及“主要由在此所呈现的实施例或要素组成”的其他实施例,无论是否明确地提出。

[0041] 与数量结合使用的修饰语“约”包括所陈述的值并且具有由上下文和本领域技术人员的理解所指定的含义。

[0042] 具体官能团和化学术语的定义在下文更详细地描述。出于本发明的目的,化学元素是根据Periodic Table of the Elements[元素周期表],CAS版本,Handbook of Chemistry and Physics[化学与物理手册],第75版,内封面来鉴别,并且特定官能团一般如其中所述来定义。此外,有机化学的一般原理以及特定官能部分和反应性描述于Organic Chemistry[有机化学],Thomas Sorrell,University Science Books[大学科学书籍],索萨利托(Sausalito),1999;Smith和March March's Advanced Organic Chemistry[March的高等有机化学],第5版,John Wiley&Sons,Inc.[约翰威利父子出版公司],纽约,2001;Larock,Comprehensive Organic Transformations[综合有机转化],VCH Publishers, Inc.[VCH出版公司],纽约,1989;Carruthers,Some Modern Methods of Organic Synthesis[有机合成中的一些新方法],第3版,Cambridge University Press[剑桥大学出版社],剑桥,1987;这些参考文献各自的全部内容均通过引用并入本文。

[0043] 如本文所用,术语“烷氧基”是指通过氧原子附接至母体分子部分的如本文所定义

的烷基基团。烷氧基的代表性实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、以及叔丁氧基。

[0044] 如本文所用,术语“烷基”意指含有从1至10个碳原子的直链或支链的饱和烃链。术语“低级烷基”或“C₁-C₆-烷基”意指含有从1至6个碳原子的直链或支链烃。术语“C₁-C₃-烷基”意指含有从1至3个碳原子的直链或支链烃。烷基的代表性实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、4,4-二甲基戊基-2-基、正庚基、正辛基、正壬基和正癸基。

[0045] 如本文所用,术语“烯基”意指含有至少一个碳-碳双键和从2至10个碳原子的直链或支链烃链。

[0046] 如本文所用,术语“烷氧基烷基”是指通过如本文所定义的烷基基团附接至母体分子部分的如本文所定义的烷氧基基团。烷氧基烷基可以由通式LOR表示,其中L可以是C₁₋₃-亚烷基如CH₂并且R可以是C₁₋₃-烷基。代表性实例可以包括但不限于-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂CH₃、-CH₂OCH₂CH₂CH₃。

[0047] 如本文所用,术语“烷氧基氟烷基”是指通过如本文所定义的氟烷基基团附接至母体分子部分的如本文所定义的烷氧基基团。

[0048] 如本文所用,术语“亚烷基”是指衍生自具有1至10个碳原子,例如具有2至5个碳原子的直链或支链烃的饱和二价基团。亚烷基的代表性实例包括但不限于-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH(CH₃)CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂-和-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-。

[0049] 如本文所用,术语“烷基氨基”意指如本文所定义的至少一个烷基基团,其通过如本文所定义的氨基基团附接至母体分子部分。

[0050] 如本文所用,术语“氨基烷基”意指如本文所定义的至少一个氨基基团,其通过如本文所定义的亚烷基基团附接至母体分子部分。

[0051] 如本文所用,术语“氨基”意指-NR_xR_y,其中R_x和R_y可以是氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环、烯基或杂烷基,或者R_x和R_y可以与它们所附接的N一起形成杂环。在氨基烷基基团或氨基与两个其他部分附接在一起的任何其他部分的情况下,氨基可以是-NR_x-,其中R_x可为氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环、烯基、或杂烷基。

[0052] 如本文所用,术语“芳基”是指苯基基团、或二环或三环稠合环系统。二环稠合环系统由附接至母体分子部分并与苯基基团、如本文所定义的环烷基基团、如本文所定义的杂芳基基团、或如本文所定义的杂环稠合的苯基基团例示。三环稠合环系统是由附接至母体分子部分并与如本文所述的二环稠合环系统稠合的苯基基团例示。芳基的代表性实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基、吲哚基(例如,1H-吲哚-4-基、1H-吲哚-5-基、1H-吲哚-6-基和1H-吲哚-7-基)、苯并二氧杂环戊烯基(例如,苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基和苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)、色满基(例如,色满-5-基、色满-6-基、色满-7-基和色满-8-基)以及四氢喹啉基(例如,1,2,3,4-四氢喹啉-5-基、1,2,3,4-四氢喹啉-6-基、1,2,3,4-四氢喹啉-7-基和1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)。

[0053] 如本文所用,术语“环烷氧基”是指通过氧原子附接至母体分子部分的如本文所定义的环烷基基团。

[0054] 如本文所用,术语“环烷基”是指含有三至十个碳原子、零个杂原子和零个双键的

碳环系统。环烷基可为单环的、二环的、桥连的、稠合的或螺环的。环烷基的代表性实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、金刚烷基、和二环[1.1.1]戊烷基。“环烷基”还包括碳环系统,其中环烷基基团附接至母体分子部分并与如在本文所定义的芳基基团(例如,苯基基团)、如在本文所定义的杂芳基基团或如在本文所定义的杂环稠合。此类环烷基基团的代表性实例包括但不限于2,3-二氢-1H-茛基(例如,2,3-二氢-1H-茛-1-基和2,3-二氢-1H-茛-2-基)、6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶基(例如,6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-6-基)、氧杂螺[3.3]庚烷基(例如,2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基)、和5,6,7,8-四氢喹啉基(例如,5,6,7,8-四氢喹啉-5-基)。

[0055] 如本文所用,术语“环烯基”是指含有至少一个碳-碳双键且优选每个环具有从5至10个碳原子的非芳香族单环或多环的环系统。环烯基可为单环的、二环的、桥连的、稠合的或螺环的。示例性单环环烯基环包括环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、和二环[2.2.1]庚烯基。

[0056] 如本文所用,术语“氟烷基”意指其中1、2、3、4、5、6、7或8个氢原子被氟替代的如本文所定义的烷基基团。氟烷基的代表性实例包括但不限于2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、三氟甲基、二氟甲基、五氟乙基、以及三氟丙基,例如3,3,3-三氟丙基。

[0057] 如本文所用,术语“氟烷氧基”意指如本文所定义的至少一个氟烷基基团通过氧原子附接至母体分子部分。氟烷氧基的代表性实例包括但不限于二氟甲氧基、三氟甲氧基和2,2,2-三氟乙氧基。

[0058] 如本文所用,术语“卤素(halogen)”或“卤代(halo)”意指Cl、Br、I或F。

[0059] 如本文所用,术语“卤代烷基”意指其中1、2、3、4、5、6、7或8个氢原子被卤素替代的如本文所定义的烷基基团。

[0060] 如本文所用,术语“卤代烷氧基”意指如本文所定义的至少一个卤代烷基基团通过氧原子附接至母体分子部分。

[0061] 如本文所用,术语“卤代环烷基”意指其中一个或多个氢原子被卤素替代的如本文所定义的环烷基基团。

[0062] 如本文所用,术语“杂烷基”意指如本文所定义的烷基基团,其中一个或多个碳原子被选自S、O、P和N的杂原子替代。杂烷基的代表性实例包括但不限于烷基醚、仲烷基胺、叔烷基胺、酰胺和烷基硫化物。

[0063] 如本文所用,术语“杂芳基”是指芳香族单环或芳香族二环环系统。芳香族单环是含有至少一个独立地选自N、O和S组成的组的杂原子(例如1、2、3或4个独立地选自O、S和N的杂原子)的五元或六元环。五元芳香族单环具有两个双键并且六元芳香族单环具有三个双键。二环杂芳基基团由附接至母体分子部分并与如本文所定义的单环环烷基基团、如本文所定义的单环芳基基团、如本文所定义的单环杂芳基基团或如本文所定义的单环杂环稠合的单环杂芳基环例示。杂芳基的代表性实例包括但不限于吡啶基、吡啶基(包括吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基)、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡唑基、吡咯基、苯并吡唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、嘌呤基、异嘌呤基、喹啉基、吡唑基、喹唑啉基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、异喹啉基、喹啉基、6,7-二氢-1,3-苯并噻唑

基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、萘啶基、吡啶并咪唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基、噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基。

[0064] 如本文所用,术语“杂环”或“杂环的”意指单环杂环、二环杂环、或三环杂环。单环杂环是含有至少一个独立地选自O、N和S组成的组的杂原子的三元、四元、五元、六元、七元或八元环。三元或四元环含有零个或一个双键和一个选自O、N和S组成的组的杂原子。五元环含有零个或一个双键和一个、两个或三个选自O、N和S组成的组的杂原子。六元环含有零个、一个或两个双键和一个、两个或三个选自O、N和S组成的组的杂原子。七元和八元环含有零个、一个、两个或三个双键和一个、两个或三个选自O、N和S组成的组的杂原子。单环杂环的代表性实例包括但不限于氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、氮丙啶基、二氮杂环庚烷基、1,3-二噁烷基、1,3-二氧戊环基、1,3-二硫戊环基、1,3-二噻烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、吗啉基、噁二唑啉基、噁二唑烷基、噁唑啉基、噁唑烷基、氧杂环丁烷基、氧杂环庚烷基、氧杂环辛烷基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡唑啉基、吡唑烷基、吡咯啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢噻吩基、噻二唑啉基、噻二唑烷基、1,2-噻嗪烷基、1,3-噻嗪烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、硫代吗啉基、噻喃基、和三噻烷基。二环杂环是与苯基基团稠合的单环杂环、或与单环环烷基稠合的单环杂环、或与单环环烯基稠合的单环杂环、或与单环杂环稠合的单环杂环,或螺杂环基团、或桥连单环杂环环系统,其中该环的两个不相邻的原子通过1、2、3或4个碳原子的亚烷基桥或2、3或4个碳原子的亚烯基桥连接。二环杂环的代表性实例包括但不限于苯并吡喃基、苯并噻喃基、苯并二氢吡喃基、2,3-二氢苯并呋喃基、2,3-二氢苯并噻吩基、2,3-二氢异喹啉、2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基、氮杂二环[2.2.1]庚基(包括2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)、氧杂二环[2.2.1]庚烷基(包括7-氧杂二环[2.2.1]庚烷-3-基)、氮杂二环[3.1.0]己烷基(包括3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)、2,3-二氢-1H-吡啶基、异吡啶啉基、八氢环戊[c]吡咯基、八氢吡咯并吡啶基、以及四氢异喹啉基。三环杂环由以下例示:与苯基基团稠合的二环杂环,或与单环环烷基稠合的二环杂环,或与单环环烯基稠合的二环杂环,或与单环杂环稠合的二环杂环,或其中二环的两个不相邻的原子通过1、2、3或4个碳原子的亚烷基桥或2、3或4个碳原子的亚烯基桥连接的二环杂环。三环杂环的实例包括但不限于八氢-2,5-环氧并环戊二烯、六氢-2H-2,5-桥亚甲基环戊二烯并[b]呋喃、六氢-1H-1,4-桥亚甲基环戊二烯并[c]呋喃、氮杂-金刚烷(1-氮杂三环[3.3.1.1^{3,7}]癸烷)、以及氧杂-金刚烷(2-氧杂三环[3.3.1.1^{3,7}]癸烷)。单环杂环、二环杂环和三环杂环通过这些环内包含的任何碳原子或任何氮原子连接至母体分子部分,并且可以是未经取代的或取代的。

[0065] 如本文所用,术语“羟基(hydroxyl或hydroxy)”意指-OH基团。

[0066] 如本文所用,术语“羟基烷基”意指至少一个-OH基团,其通过如本文所定义的亚烷基基团附接至母体分子部分。

[0067] 如本文所用,术语“羟基氟烷基”意指至少一个-OH基团,其通过如本文所定义的氟烷基基团附接至母体分子部分。

[0068] 在一些情况下,烃基取代基(例如,烷基或环烷基)中碳原子的数目由前缀“C_x-C_y-”指示,其中x是该取代基中碳原子的最小数目并且y是最大数目。因此,例如,“C₁-C₃-烷基”是指含有从1至3个碳原子的烷基取代基。

[0069] 术语“取代基”是指在基团如烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂烷基或杂环基团上,在基团的任何原子上“取代的”基团(非氢)。任何原子可以是经取代的。

[0070] 术语“取代的”是指可以进一步被一个或多个非氢取代基基团取代的基团。取代基基团包括但不限于卤素、=O(氧代)、=S(硫代)、氰基、硝基、氟烷基、烷氧基氟烷基、氟烷氧基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、杂烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基烷基、杂芳基烷基、芳基烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、亚烷基、芳氧基、苯氧基、苄氧基、氨基、烷基氨基、酰基氨基、氨基烷基、芳基氨基、磺酰基氨基、亚磺酰基氨基、磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基磺酰基、亚磺酰基、-COOH、酮、酰胺、氨基甲酸酯、以及酰基。在一些实施例中,基团任选地被取代。在一些实施例中,基团任选地被1、2、3、4或5个取代基取代。在一些实施例中,芳基、杂芳基、环烷基或杂环任选地被1、2、3、4或5个取代基取代。在一些实施例中,芳基、杂芳基、环烷基或杂环可以独立地是未取代的或被1、2或3个取代基取代。

[0071] 对于本文所述的化合物,其基团和取代基可以根据原子和取代基所允许的化合价来选择,以使得选择和取代产生稳定的化合物,例如,该化合物不会自发地进行转化(例如通过重排、环化、消除等)。

[0072] 如本文所用,术语“别构位点”是指在拓扑学上不同于正构结合位点的配体结合位点。

[0073] 如本文所用,术语“调节剂”是指调节靶向受体蛋白活性的分子实体(例如,但不限于配体和所披露的化合物)。

[0074] 如本文所用,术语“配体”是指能够与受体缔合或结合以形成复合物并介导、预防或改变生物效应的天然或合成分子实体。因此,术语“配体”包括别构调节剂、抑制剂、活化剂、激动剂、拮抗剂、天然底物和天然底物的类似物。

[0075] 如本文所用,术语“天然配体”和“内源性配体”可互换使用,并且是指在自然界中发现的与受体结合的天然存在的配体。

[0076] 如本文所用,术语“正构位点”是指受体上被该受体的内源性配体或激动剂识别的主要结合位点。例如,mAChR M_4 受体中的正构位点是乙酰胆碱结合的位点。

[0077] 如本文所用,术语“mAChR M_4 受体正向别构调节剂”是指任何外源性给药的化合物或药剂,其在存在或不存在乙酰胆碱或另一种激动剂的情况下,直接或间接增强动物(特别是哺乳动物,例如人)的mAChR M_4 受体的活性。例如,在细胞外乙酰胆碱存在的情况下,mAChR M_4 受体正向别构调节剂可以增加细胞中mAChR M_4 受体的活性。细胞可以是用人mAChR M_4 转染的中国仓鼠卵巢(CHO-K1)细胞。细胞可以用大鼠mAChR M_4 受体转染的中国仓鼠卵巢(CHO-K1)细胞。细胞可以用哺乳动物mAChR M_4 转染的中国仓鼠卵巢(CHO-K1)细胞。术语“mAChR M_4 受体正向别构调节剂”包括“mAChR M_4 受体别构增效剂”或“mAChR M_4 受体别构激动剂”的化合物,以及具有混合活性的化合物,其包括“mAChR M_4 受体别构增效剂”和“mAChR M_4 受体别构激动剂”的药理学。术语“mAChR M_4 受体正向别构调节剂”还包括“mAChR M_4 受体别构增强剂”的化合物。

[0078] 如本文所用,术语“mAChR M_4 受体别构增效剂”是指任何外源性给药的化合物或药剂,当内源性配体与动物(特别是哺乳动物,例如人)的mAChR M_4 受体的正构位点结合时,该化合物或药剂直接或间接增强内源性配体(如乙酰胆碱)产生的应答。将mAChR M_4 受体别构

增效剂结合到除正构位点以外的位点,即别构位点上,并正向增强受体对激动剂或内源性配体的应答。在一些实施例中,别构增效剂不会诱导受体脱敏,作为mAChR M_4 受体别构增效剂的化合物的活性可以提供优于使用纯mAChR M_4 受体正构激动剂的优点。这些优点可以包括,例如,增加的安全界限、更高的耐受性、减少的滥用可能性和降低的毒性。

[0079] 如本文所用,术语“mAChR M_4 受体别构增强剂”是指任何外源性给药的化合物或药剂,其直接或间接增强动物(特别是哺乳动物,例如人)内源性配体(如乙酰胆碱)产生的应答。在一些实施例中,别构增强剂增加了天然配体或激动剂对正构位点的亲和力。在一些实施例中,别构增强剂增加了激动剂的功效。将mAChR M_4 受体别构增强剂结合到除正构位点以外的位点,即别构位点上,并正向增强受体对激动剂或内源性配体的应答。别构增强剂本身对受体没有作用,并需要激动剂或天然配体的存在才能实现受体作用。

[0080] 如本文所用,术语“mAChR M_4 受体别构激动剂”是指任何外源性给药的化合物或药剂,其在动物(特别是哺乳动物,例如人)中缺乏内源性配体(如乙酰胆碱)的情况下直接激活mAChR M_4 受体的活性。mAChR M_4 受体别构激动剂结合的位点不同于mAChR M_4 受体的正构乙酰胆碱位点。因为不需要内源性配体的存在,如果给定突触的胆碱能紧张度低,则化合物作为mAChR M_4 受体别构激动剂的活性提供优势。

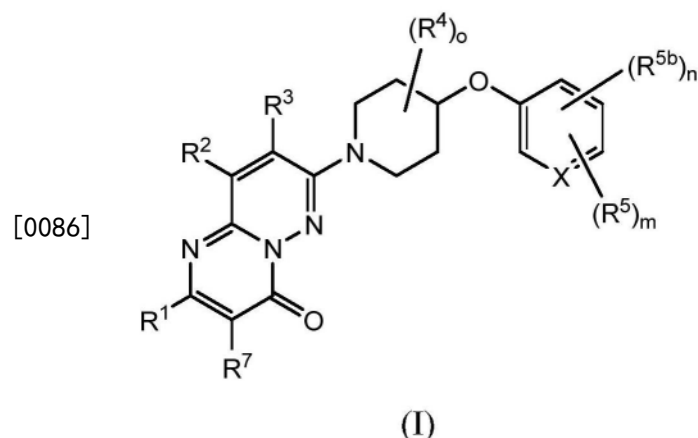
[0081] 如本文所用,术语“mAChR M_4 受体中性别构配体”是指任何外源性给药的化合物或药剂,其结合别构位点,而不影响激动剂或天然配体在动物(特别是哺乳动物,例如人)正构位点的结合或功能。然而,中性别构配体可以阻断通过相同位点起作用的其他别构调节剂的作用。

[0082] 对于本文数值范围的叙述,明确考虑了具有相同精度的介于两者之间的每个介于中间的数字。例如,对于范围6-9,除了6和9之外还考虑了数字7和8,并且对于范围6.0-7.0,明确考虑了数字6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9和7.0。

[0083] 2. 本发明的实施例

[0084] 在下文披露了本发明的实施例。第一实施例表示为E1,第二实施例表示为E2,以此类推。

[0085] E1. 一种具有式(I)的化合物,



[0087] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0088] X是 CR^{5a} 或N;

[0089] R^1 选自氢、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -卤代烷基、 C_1 - C_4 -羟基烷基、 C_3 - C_6 -环烷基、 $-L^1-C_3-C_6-$

环烷基、卤素、 $-L^1OR^a$ 和 OR^a ;

[0090] R^2 选自氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_3-C_6 -环烷基、卤素、 $-L^2OR^b$ 、 OR^b 、 NHR^b 和 $N(R^b)_2$;

[0091] R^3 选自氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_3-C_6 -环烷基、卤素、 $-L^3OR^c$ 和 OR^c ;

[0092] 每个 R^4 独立地选自 C_1-C_4 -烷基、 OR^d 、 $-L^4OR^d$ 和卤素;

[0093] 每个 R^5 独立地选自 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 OR^e 、 $-L^5OR^e$ 、5元或6元杂芳基、苯基、 C_3-C_6 -环烷基和卤素;或者

[0094] 其中两个 R^5 与它们所附接的碳原子一起形成5元至8元稠合单环杂环,其含有1-2个独立地选自O、N和S的杂原子,该稠合单环杂环任选地被1-4个 R^6 取代;

[0095] R^{5a} 选自氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 OR^e 、 $-L^5OR^e$ 和卤素;

[0096] 每个 R^{5b} 独立地选自 C_1-C_2 -烷基(例如,甲基)、 C_1-C_2 -氟烷基(例如,三氟甲基、二氟甲基)、 C_3-C_4 -环烷基(例如,环丙基)、 $-OC_1-C_2$ -烷基(例如,甲氧基)、 $-OC_1-C_2$ -氟烷基(例如,三氟甲氧基、二氟甲氧基)、氰基和卤素(例如,氟、氯);

[0097] 每个 R^6 独立地选自氧代、 C_1-C_4 -烷基、 OR^f 、 $-L^6OR^f$ 和卤素;

[0098] R^7 选自氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_3-C_6 -环烷基、卤素、 $-L^2OR^b$ 、 OR^b 、 NHR^b 和 $N(R^b)_2$;

[0099] o是0、1或2;

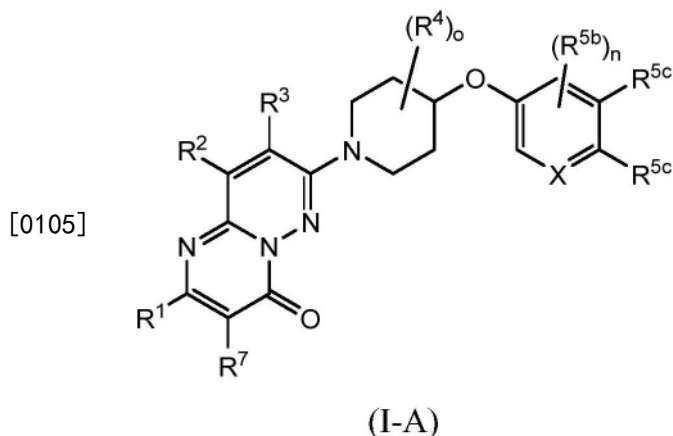
[0100] m是0、1或2;

[0101] n是0、1或2;

[0102] L^1 、 L^2 、 L^3 、 L^4 、 L^5 和 L^6 在每次出现时各自独立地是 C_1-C_3 -亚烷基;并且

[0103] R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 和 R^f 在每次出现时各自独立地选自 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基和 C_3-C_6 -环烷基,其中两个 R^b 与它们所附接的氮原子一起任选地形成4元至7元单环杂环基,该杂环基任选地被1-4个独立地选自卤素、 C_1-C_4 -烷基和 C_1-C_4 -卤代烷基的取代基取代。

[0104] E2.如实施例E1所述的化合物,其具有式(I-A),



[0106] 或其药学上可接受的盐,其中

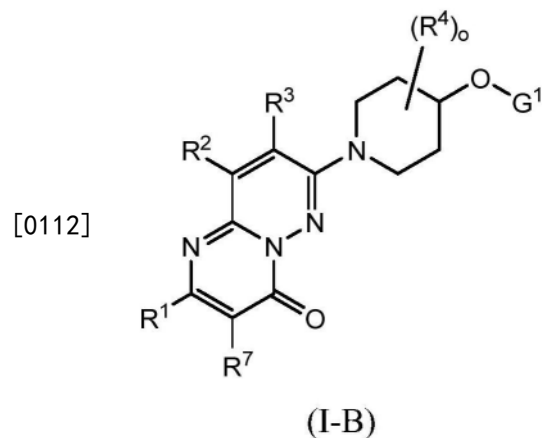
[0107] 每个 R^{5c} 独立地选自氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 OR^e 、 $-L^5OR^e$ 、5元或6元杂芳基、苯基、 C_3-C_6 -环烷基和卤素;或者

[0108] 其中两个 R^{5c} 与它们所附接的碳原子一起形成5元至8元稠合单环杂环,其含有1-2个独立地选自O、N和S的杂原子,该稠合单环杂环任选地被1-4个 R^6 取代。

[0109] E3.如实施例E1或E2所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中两个 R^5 或 R^{5c} 与它们所附接的碳原子一起形成5元至8元稠合单环杂环。

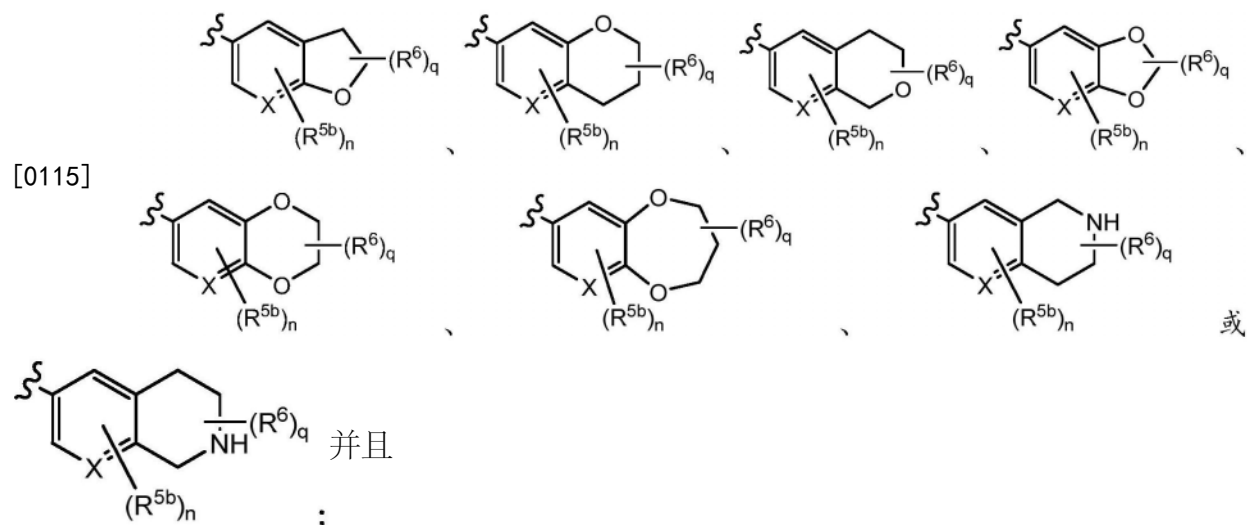
[0110] E4.如实施例E1至E3中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中与 R^5 或 R^{5c} 形成的5元至8元稠合单环杂环含有1-2个独立地选自O和N的杂原子,并且任选地被1-2个 R^6 取代。

[0111] E5.如实施例E1至E3中任一项所述的具有式(I-B)的化合物,



[0113] 或其药学上可接受的盐,其中

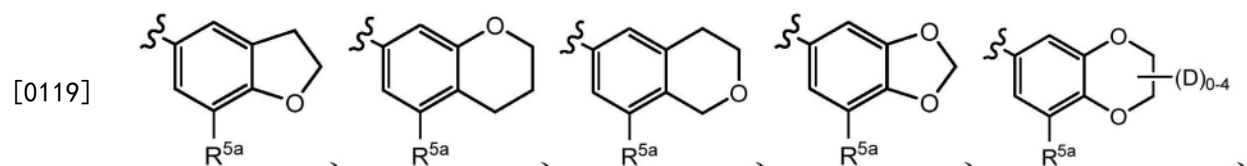
[0114] G^1 是

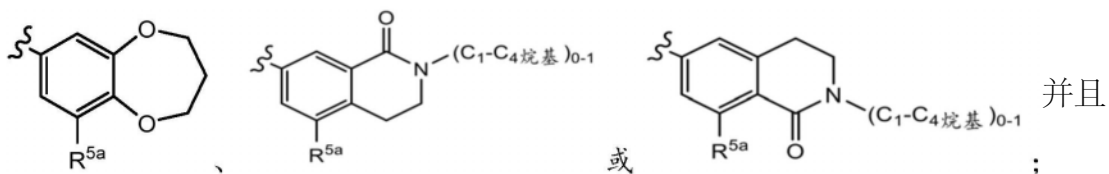


[0116] 每个q独立地是0、1、2、3或4。

[0117] E6.如实施例E5所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中

[0118] G^1 是

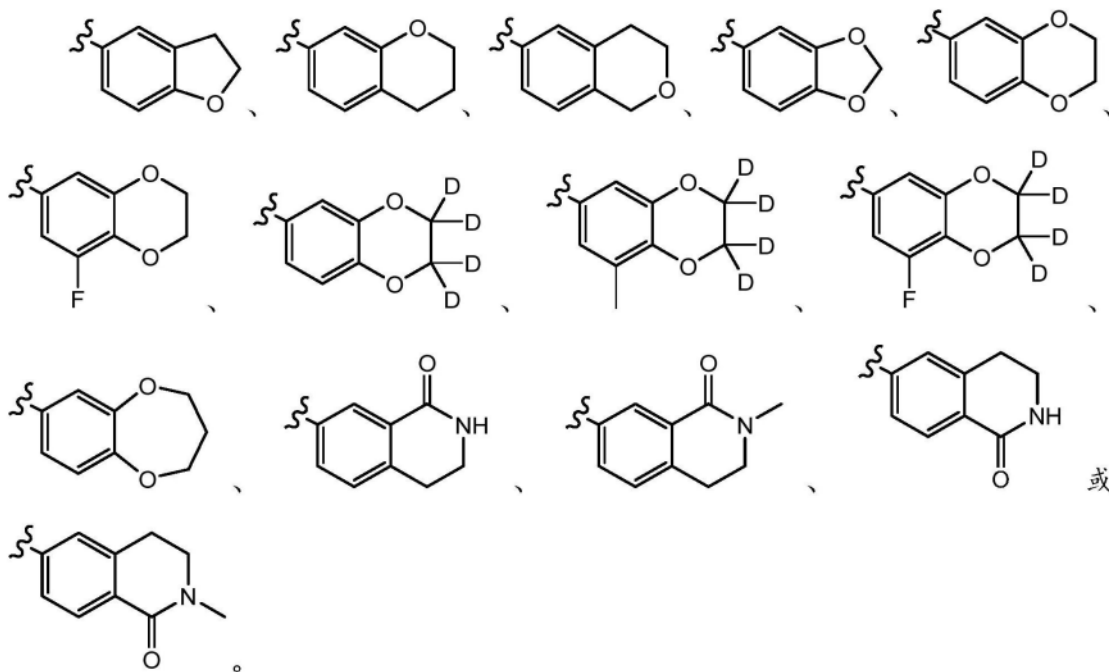




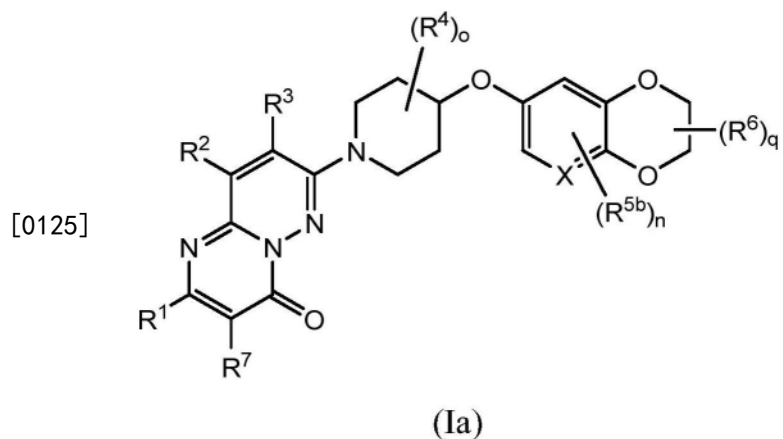
[0120] R^{5a} 是氢、 C_1-C_4 -烷基或卤素。

[0121] E7. 如实施例E6所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中

[0122] G^1 是



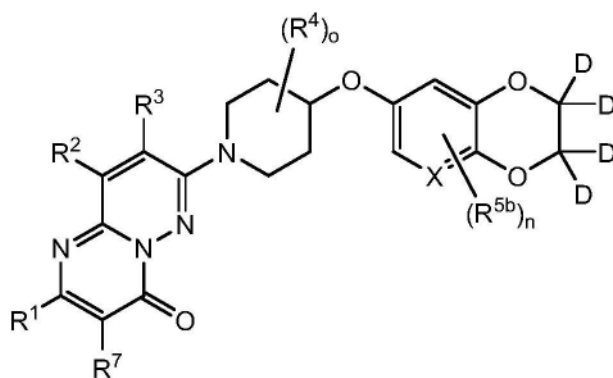
[0124] E8. 如实施例E1至E5中任一项所述的具有式 (Ia) 的化合物



[0126] 或其药学上可接受的盐。

[0127] E9. 如实施例E1至E5中任一项所述的具有式 (Ib) 的化合物

[0128]



(Ib)

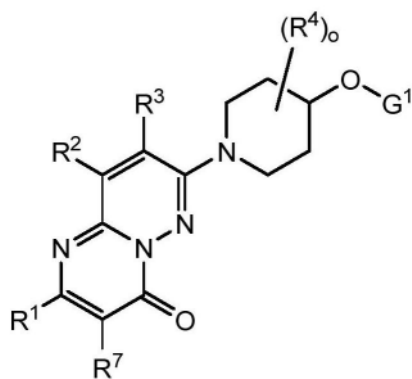
[0129] 或其药学上可接受的盐。

[0130] E10. 如实施例E1至E9中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中n是0。

[0131] E11. 如实施例E1或E2所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中每个R⁵或R^{5c}独立地选自氢、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、OR^e、-L⁵OR^e、5元或6元杂芳基、苯基、C₃-C₆-环烷基和卤素。[0132] E12. 如实施例E1、E2或E11所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中每个R⁵或R^{5c}独立地选自氢、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、OR^e、-L⁵OR^e和卤素。

[0133] E13. 如实施例E12所述的具有式 (I-B) 的化合物

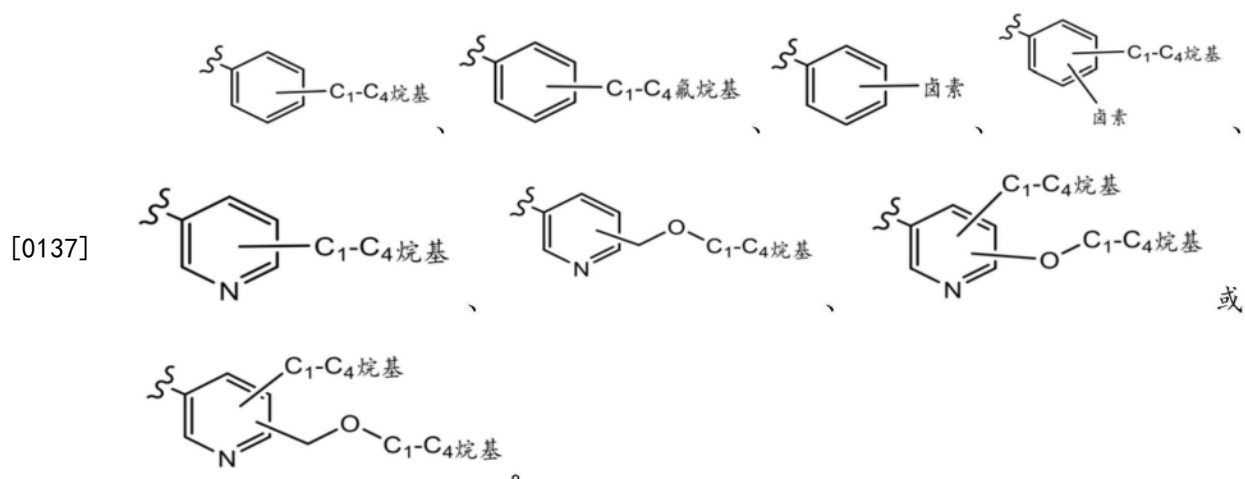
[0134]



(I-B)

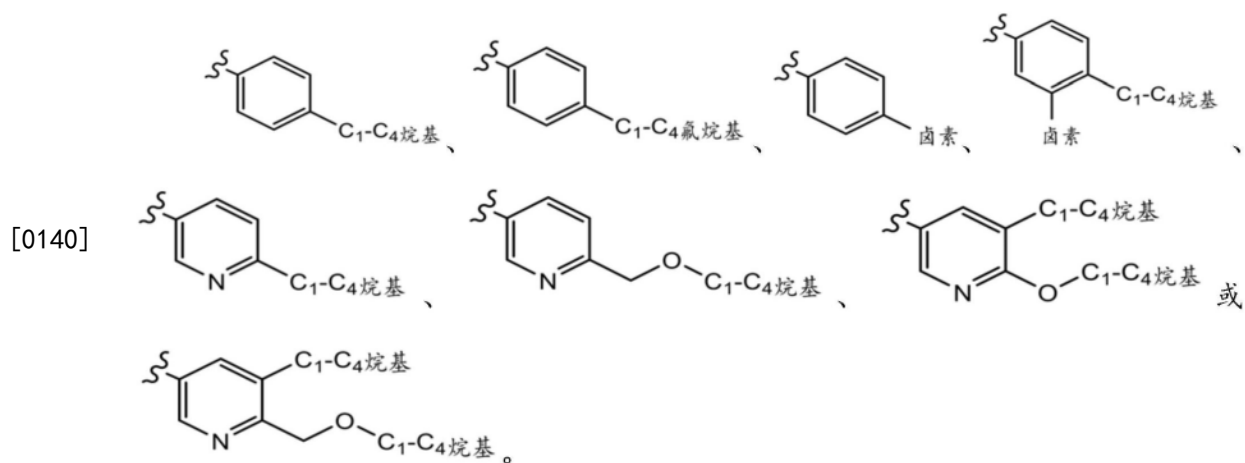
[0135] 或其药学上可接受的盐,其中

[0136] G¹是



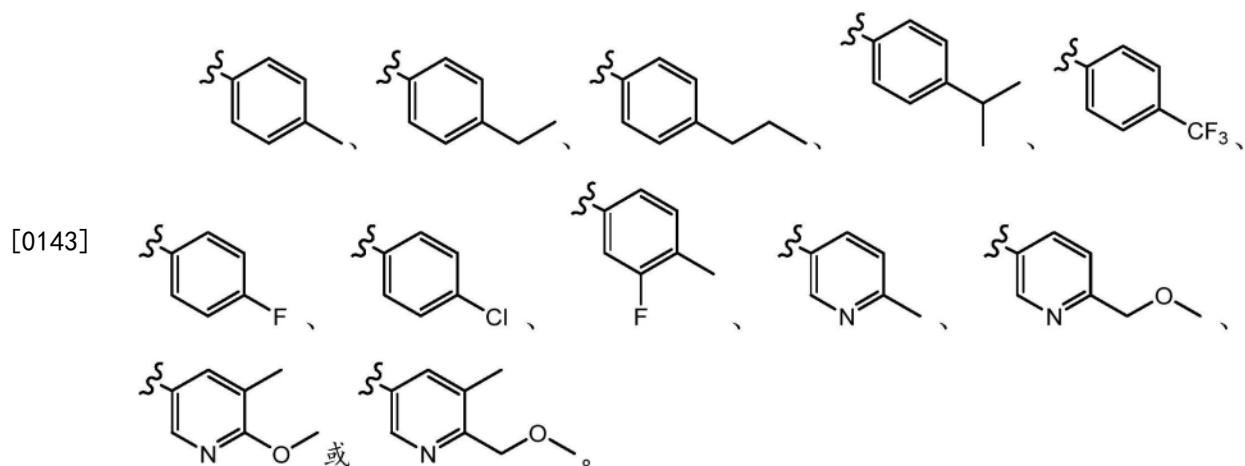
[0138] E14. 如实施例E13所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中

[0139] G^1 是



[0141] E15. 如实施例E14所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中

[0142] G^1 是



[0144] E16. 如实施例E1至E15中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中 R^3 是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基或 $-L^3OR^c$ 。

[0145] E17. 如实施例E16所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中 R^3 是 C_1-C_4 -烷基。

[0146] E18. 如实施例E17所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中 R^3 是甲基。

- [0147] E19. 如实施例E1至E18中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R¹是氢、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、C₃-C₆-环烷基、-L¹-C₃-C₆-环烷基或-L¹OR^a。
- [0148] E20. 如实施例E19所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R¹是C₁-C₄-烷基。
- [0149] E21. 如实施例E19所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R¹是氢。
- [0150] E22. 如实施例E19所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R¹是C₁-C₄-氟烷基。
- [0151] E23. 如实施例E22所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R¹是三氟甲基。
- [0152] E24. 如实施例E22所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R¹是二氟甲基。
- [0153] E25. 如实施例E1至E24中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R²选自氢、C₁-C₄-烷基、C₃-C₆-环烷基、-L²OR^b、OR^b、NHR^b和N(R^b)₂。
- [0154] E26. 如实施例E25所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R²是C₁-C₄-烷基。
- [0155] E27. 如实施例E25所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R²是氢。
- [0156] E28. 如实施例E25所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R²是甲基。
- [0157] E29. 如实施例E1至E28中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R⁴是C₁-C₄-烷基或卤素。
- [0158] E30. 如实施例E1至E29中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中o是0。
- [0159] E31. 如实施例E1至E29中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中o是1。
- [0160] E32. 如实施例E1至E31中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R⁷选自氢、C₁-C₄-烷基、C₃-C₆-环烷基、卤素和N(R^b)₂。
- [0161] E33. 如实施例E32所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R⁷选自氢、甲基、环丙基、氟、氯和氮杂环丁烷-1-基。
- [0162] E34. 如实施例E33所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R⁷是氢。
- [0163] E35. 如实施例E1至E5或E8至E34中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中X是N。
- [0164] E36. 如实施例E1至E34中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中X是CR^{5a}。
- [0165] E37. 如实施例E36所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R^{5a}是氢。
- [0166] E38. 如实施例E1所述的化合物,其选自由以下组成的组:
- [0167] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0168] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-9-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0169] 3-氯-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0170] 8-甲基-7-(4-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0171] 7-(4-(4-氟苯氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0172] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶

并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0173] 3-氯-8-甲基-7-(4-((8-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0174] 8-甲基-7-(4-((8-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0175] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-3-氟-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0176] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-3,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0177] 3-环丙基-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0178] 3-氯-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0179] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0180] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-2-(三氟甲基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0181] 7-((3R,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0182] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-3-氟-2,8,9-三甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0183] 7-((3S,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0184] 7-((3S,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0185] 3-(氮杂环丁烷-1-基)-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0186] 7-((3R,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-3-氟-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0187] 7-((3S,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-3-氟-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0188] 7-((3S,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-3-氟-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0189] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0190] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0191] 7-((3R,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

- [0192] 7-((3S,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0193] 7-((3R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0194] 7-((3R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0195] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-2,3,8-三甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0196] 2-(二氟甲基)-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0197] 2-环丙基-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0198] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8-甲基-2-(三氟甲基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0199] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-3-氟-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0200] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-2,3,8-三甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0201] 3-氯-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0202] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0203] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8-甲基-2-(三氟甲基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0204] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基-4-d)-3-氟-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0205] 7-((3R,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0206] 2,8-二甲基-7-(4-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0207] 7-((3R,4R)-4-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0208] 7-((3R,4R)-3-氟-4-(异色满-6-基氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0209] 7-((3R,4R)-4-((3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧庚英-7-基)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0210] 7-((3R,4R)-4-((2,3-二氢苯并呋喃-5-基)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0211] 7-((3R,4R)-4-(色满-7-基氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒

嗪-4-酮;

[0212] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-2,8,9-三甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0213] 7-(4-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)哌啶-1-基-4-d)-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0214] 7-(4-((3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧庚英-7-基)氧基)哌啶-1-基-4-d)-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0215] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基-4-d)-2,3,8-三甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0216] 2-(二氟甲基)-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0217] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基-4-d)-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0218] 7-(4-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)哌啶-1-基-4-d)-8-甲基-2-(三氟甲基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0219] 7-(4-((3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧庚英-7-基)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8-甲基-2-(三氟甲基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0220] 2-(二氟甲基)-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0221] 7-(4-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)哌啶-1-基-4-d)-2-(二氟甲基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0222] 2-(二氟甲基)-7-(4-((3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧庚英-7-基)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0223] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-8,9-二甲基-2-(三氟甲基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0224] 2-(二氟甲基)-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0225] 7-(4-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)哌啶-1-基-4-d)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0226] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0227] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0228] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0229] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0230] 2,8-二甲基-7-(4-((1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

- [0231] 2,8-二甲基-7-(4-((2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0232] 2,8-二甲基-7-(4-((2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0233] 7-(4-((6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0234] 7-(4-((6-(甲氧基甲基)吡啶-3-基)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0235] 8,9-二甲基-7-(4-(对甲苯基氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0236] 2-(二氟甲基)-8,9-二甲基-7-(4-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0237] 7-(4-(4-氯苯氧基)哌啶-1-基)-2-(二氟甲基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0238] 8,9-二甲基-7-(4-(4-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0239] 2-(二氟甲基)-8,9-二甲基-7-(4-(4-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0240] 2,8-二甲基-7-(4-((1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0241] 7-(4-(4-氟苯氧基)哌啶-1-基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0242] 2-(二氟甲基)-7-(4-(4-氟苯氧基)哌啶-1-基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0243] 2-(二氟甲基)-8,9-二甲基-7-(4-(对甲苯基氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0244] 8,9-二甲基-7-(4-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0245] 8,9-二甲基-7-(4-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0246] 7-(4-(3-氟-4-甲基苯氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0247] 7-(4-(4-乙基苯氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0248] 7-(4-(4-异丙基苯氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0249] 8-甲基-7-(4-(4-丙基苯氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0250] 8-甲基-7-(4-(对甲苯基氧基)哌啶-1-基-4-d)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0251] 7-(4-((6-(甲氧基甲基)-5-甲基吡啶-3-基)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0252] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-2-乙基-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0253] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-2-异丙基-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

- [0254] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-2-(甲氧基甲基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0255] 8-环丙基-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-9-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0256] 9-环丙基-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0257] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-2,8,9-三甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0258] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8,9-二甲基-2-(三氟甲基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0259] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-2-异丙基-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0260] 9-环丙基-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0261] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-2-乙基-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0262] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-2-异丙基-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0263] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-2-乙基-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0264] 2-(环戊基甲基)-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0265] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8-(甲氧基甲基)-9-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0266] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-8-(甲氧基甲基)-9-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0267] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-9-(甲氧基甲基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0268] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-9-(甲氧基甲基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0269] 8-环丙基-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-9-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0270] 8-环丙基-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-9-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0271] 7-((2R,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0272] 7-((2S,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;
- [0273] 7-((2R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-

基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0274] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-2-(甲氧基甲基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0275] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-2-(甲氧基甲基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0276] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-2-(甲氧基甲基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0277] 7-((3S,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0278] 7-((3R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0279] 7-((3R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-3-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0280] 7-((3R,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-3-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0281] 7-((3R,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-3-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0282] 7-((2R,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0283] 7-((3S,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0284] 7-((3S,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0285] 7-((3R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0286] 7-((3S,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-2-(甲氧基甲基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0287] 7-((3S,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-2-(甲氧基甲基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0288] 7-((3R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-2-(甲氧基甲基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0289] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-9-(甲基氨基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0290] 7-((3R,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-2-(甲氧基甲基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0291] 7-((3R,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-2-(甲氧基甲基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0292] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-9-甲氧基-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0293] 9-(氮杂环丁烷-1-基)-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0294] 7-((3R,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0295] 7-((2R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0296] 7-((2R,4S)-4-((8-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0297] 7-((2R,4S)-4-((8-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0298] 7-((2R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0299] 7-((2R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)-2-(甲氧基甲基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0300] 7-((2R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0301] 7-(4-((8-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0302] 7-(4-((8-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;

[0303] 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-2,2,6,6-d4)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮;或其药学上可接受的盐。

[0304] E39.一种药物组合物,其包含如实施例E1至E38中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

[0305] E40.一种用于治疗对其有需要的患者的神经和/或精神障碍的方法,该方法包括向该患者施用治疗有效量的如实施例E1至E39中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或药物组合物。

[0306] E41.如实施例E40所述的方法,其中该障碍选自阿尔茨海默病、精神分裂症、睡眠障碍、边缘型人格障碍、图雷特氏综合征、双相障碍、迟发性运动障碍、亨廷顿病、疼痛障碍和认知障碍。

[0307] E42.如实施例E40所述的方法,其中该障碍选自精神病、精神分裂症、品行障碍、破坏性行为障碍、双相障碍、焦虑的精神病发作、与精神病有关的焦虑、与精神病障碍有关的心境障碍、急性躁狂症、与双相障碍有关的抑郁症、与精神分裂症有关的心境障碍、精神发育迟缓的行为表现、自闭症障碍、运动障碍、图雷特氏综合征、运动不能-强直综合征、与帕金森氏病有关的运动障碍、迟发性运动障碍、基于药物诱导和神经变性的运动困难、注意力不足多动障碍、认知障碍、痴呆和记忆障碍。

[0308] E43.如实施例E40至E42中任一项所述的方法,其中该障碍与毒蕈碱性乙酰胆碱受体M4功能障碍有关。

[0309] E44.如实施例E1至E38中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其用于治

疗。

[0310] E45.如实施例E1至E39中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或药物组合物,其用于治疗选自阿尔茨海默病、精神分裂症、睡眠障碍、边缘型人格障碍、图雷特氏综合征、双相障碍、迟发性异动症、亨廷顿病、疼痛障碍和认知障碍的障碍。

[0311] E46.如实施例E1至E39中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或药物组合物,其用于治疗选自精神病、精神分裂症、品行障碍、破坏性行为障碍、双相障碍、焦虑的精神病发作、与精神病有关的焦虑、与精神病障碍有关的心境障碍、急性躁狂症、与双相障碍有关的抑郁症、与精神分裂症有关的心境障碍、精神发育迟缓的行为表现、自闭症障碍、运动障碍、图雷特氏综合征、运动不能-强直综合征、与帕金森氏病有关的运动障碍、迟发性运动障碍、基于药物诱导和神经变性的运动困难、注意力不足多动障碍、认知障碍、痴呆和记忆障碍的障碍。

[0312] E47.如实施例E1至E39中任一项所述的化合物、或药物组合物、或其药学上可接受的盐在制造用于治疗选自阿尔茨海默病、精神分裂症、边缘型人格障碍、图雷特氏综合征、双相障碍、迟发性异动症、亨廷顿病、睡眠障碍、疼痛障碍和认知障碍的障碍的药物中的用途。

[0313] E48.如实施例E1至E39中任一项所述的化合物、或药物组合物、或其药学上可接受的盐在制造用于治疗选自精神病、精神分裂症、品行障碍、破坏性行为障碍、双相障碍、焦虑的精神病发作、与精神病有关的焦虑、与精神病障碍有关的心境障碍、急性躁狂症、与双相障碍有关的抑郁症、与精神分裂症有关的心境障碍、精神发育迟缓的行为表现、自闭症障碍、运动障碍、图雷特氏综合征、运动不能-强直综合征、与帕金森氏病有关的运动障碍、迟发性运动障碍、基于药物诱导和神经变性的运动困难、注意力不足多动障碍、认知障碍、痴呆和记忆障碍的障碍的药物中的用途。

[0314] 通过使用作为CHEMDRAW®版本18.0的一部分的结构=名称(Struct=Name)命名算法对化合物名称进行指定。

[0315] 化合物可以作为其中具有不对称或手性中心的立体异构体存在。该立体异构体根据手性碳原子周围的取代基的构型是“R”或“S”。本文所用的术语“R”和“S”是如IUPAC 1974Recommendations for Section E,Fundamental Stereochemistry[IUPAC 1974用于部分E的推荐,基础立体化学],Pure Appl.Chem.[纯粹与应用化学],1976,45:13-30中所定义的构型。本发明考虑各种立体异构体及其混合物,并且这些具体地包括在本发明的范围内。立体异构体包括对映异构体和非对映异构体以及对映异构体或非对映异构体的混合物。这些化合物的单独立体异构体可以由含有不对称或手性中心的可商购的起始材料合成制备,或通过制备外消旋混合物、随后通过本领域普通技术人员熟知的拆分方法来制备。这些拆分方法通过以下例示(1)将对映异构体的混合物附接至手性助剂,通过重结晶或色谱法分离所得到的非对映异构体混合物并且从该助剂中任选释放光学纯产物,如Furniss, Hannaford, Smith,和Tatchell,“Vogel’s Textbook of Practical Organic Chemistry [沃格尔的实用有机化学教材]”,第5版(1989),Longman Scientific&Technical[朗文科学技术出版社],艾塞克斯郡CM20 2JE,英格兰中所述,或(2)在手性色谱柱上直接分离光学对映异构体的混合物,或(3)分步重结晶方法。

[0316] 应理解,本发明的化合物可以具有互变异构形式、立体异构体、几何异构体、溶剂

化物、水合物以及多晶型物,并且这些也构成了本发明的实施例。

[0317] 在具有式 (I) 和任何子式的化合物中,任何“氢”或“H”,无论是在结构中明确列举还是隐含,都包括氢同位素¹H(氕)和²H(氘)。

[0318] 本发明也包括同位素标记的化合物,这些化合物与在式 (I) 叙述的那些化合物相同,但事实上,一个或多个原子被原子质量或质量数与通常见于自然界中的原子质量或质量数不同的原子替代。适合包含在本发明的化合物中的同位素的实例是氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、以及氯,例如但不限于对应地²H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F和³⁶Cl。用较重的同位素如氘(即²H)取代可以获得源于更大的代谢稳定性(例如增加的体内半衰期或减少的剂量需求)的某些治疗优点,并且因此在一些情况下可以是优选的。该化合物可以包含用于医学成像的正电子发射同位素和用于确定受体分布的正电子发射断层摄影术(PET)研究。可以并入具有式 (I) 的化合物中的适合的正电子发射同位素是¹¹C、¹³N、¹⁵O、以及¹⁸F。同位素标记的具有式 (I) 的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与所附实例中描述的那些方法类似的方法使用适当同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂来制备。

[0319] a. 药学上可接受的盐

[0320] 本发明的化合物可以作为药学上可接受的盐存在。术语“药学上可接受的盐”是指化合物的盐或两性离子,这些盐或两性离子是水溶性或油溶性或分散性的,适合于治疗障碍而没有异常的毒性、刺激性和过敏反应,与合理的收益/风险比相称,并且对预期用途有效。这些盐可以在化合物的最后分离和纯化期间制备,或通过使化合物的氨基基团与合适的酸反应而分开地制备。例如,可以将化合物溶解于合适的溶剂(例如但不限于甲醇和水)中,并用至少一当量的酸(如盐酸)处理。所得盐可以沉淀出来并通过过滤分离并在减压下干燥。可替代地,可以在减压下去除溶剂和过量的酸以提供盐。代表性盐包括:乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、甲酸盐、羟乙基磺酸盐、富马酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、草酸盐、马来酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、三氯乙酸盐、三氟乙酸盐、谷氨酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐等。化合物的氨基基团可以用烷基氯化物、溴化物和碘化物(例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、月桂基、肉豆蔻基、硬脂基等)来季铵化。

[0321] 碱加成盐可以在本发明的化合物的最后分离和纯化期间制备,通过将羧基基团与适合的碱如金属阳离子(例如锂、钠、钾、钙、镁或铝)的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐,或者与有机伯、仲、叔胺反应。季铵盐可以制备,例如衍生自甲基胺、二甲基胺、三甲基胺、三乙胺、二乙胺、乙基胺、三丁胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、二环己基胺、普罗卡因、二苄基胺、N,N-二苄基苯乙胺、1-二苄基甲胺和N,N'-二苄基乙烯二胺、乙烯二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶、哌嗪等的那些。

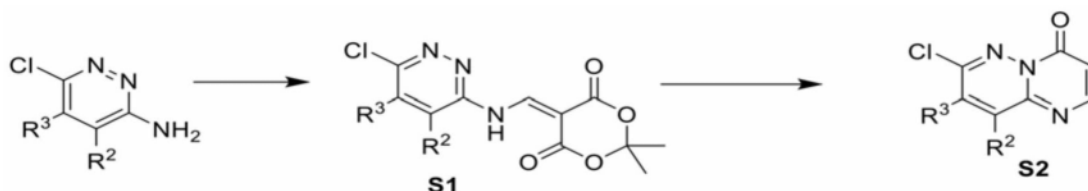
[0322] b. 通用合成

[0323] 具有式 (I) 的化合物或其盐可以通过合成方法或代谢方法制备。通过代谢方法进行的化合物的制备包括在人体或动物体中(体内)发生的那些或在体外发生的方法。这些方案代表了可用于合成本发明化合物的方法。它们不以任何方式限制本发明的范围。

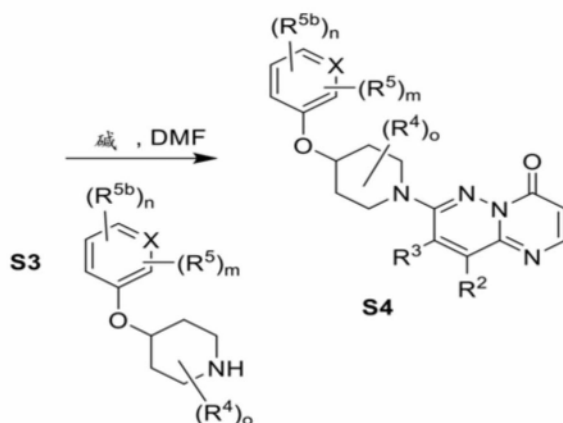
[0324] 以下方案中使用的缩写包括以下各项:DCE是1,2-二氯乙烷;DCM是二氯甲烷;DMF是N,N-二甲基甲酰胺;DMP或戴斯-马丁高碘烷是1,1,1-三(乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3-(1H)-酮;DtBAD是偶氮二甲酸二叔丁酯;LAH是氢化铝锂;mCPBA是间氯过氧苯甲酸;MeOH是甲醇;MW是微波(指代微波反应器);Pd(OAc)₂是乙酸钯(II);PPA是多聚磷酸;Rxn是反应;TBAC是四丁基氯化铵;t-BuXPhos是2-(2-叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基);并且THF是四氢呋喃。

[0325] 具有式(I)的化合物可以如方案1-7中所示合成。

[0326] 方案1

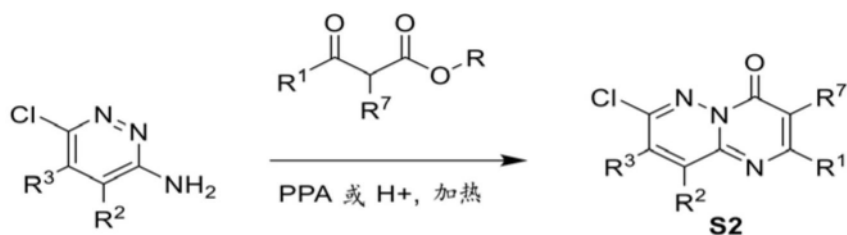


[0327]

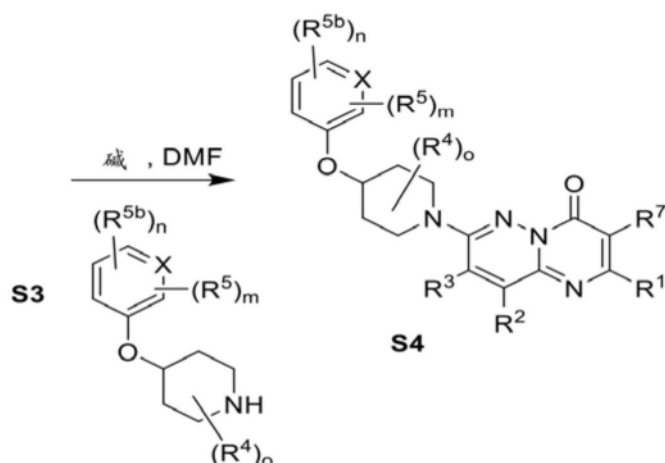


[0328] 如方案1所示,6-氯吡嗪-3-胺的类似物与原甲酸三乙酯和异亚丙基丙二酸酯的反应可以提供类型S1的化合物,其可以被环化以提供类型S2的化合物。化合物S2与类型S3的适当取代的4-哌啶醚在碱的存在下反应可以提供化合物S4。

[0329] 方案2

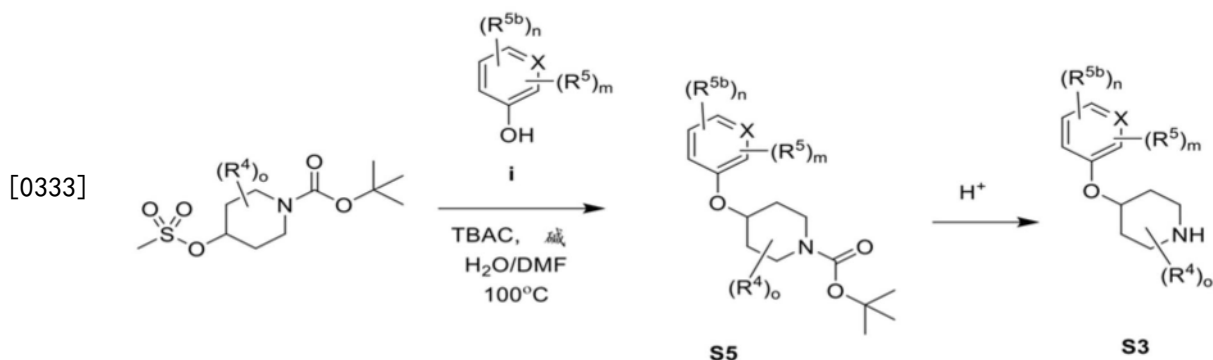


[0330]



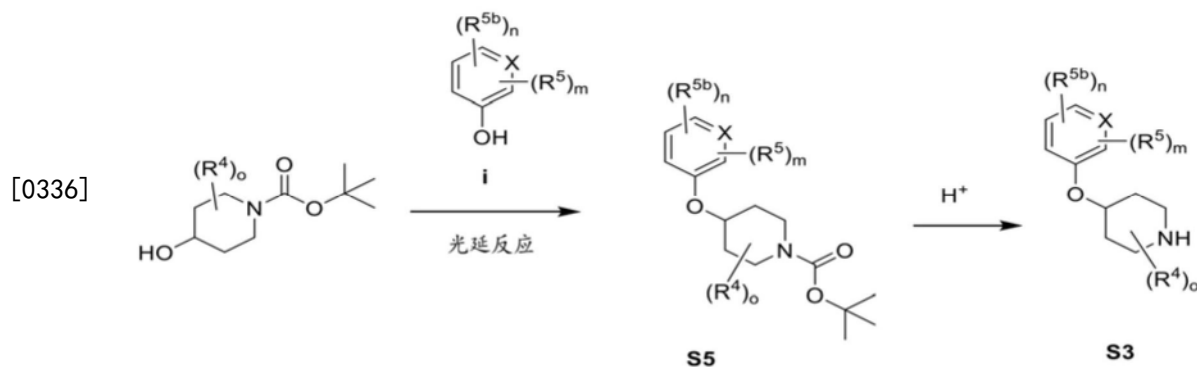
[0331] 如方案2所示,6-氯吡嗪-3-胺的类似物与 β -酮酸的反应可以用酸(即PPA)环化,以提供类型S2的化合物。化合物S2与类型S3的适当取代的4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶在碱的存在下反应可以提供化合物S4。

[0332] 方案3



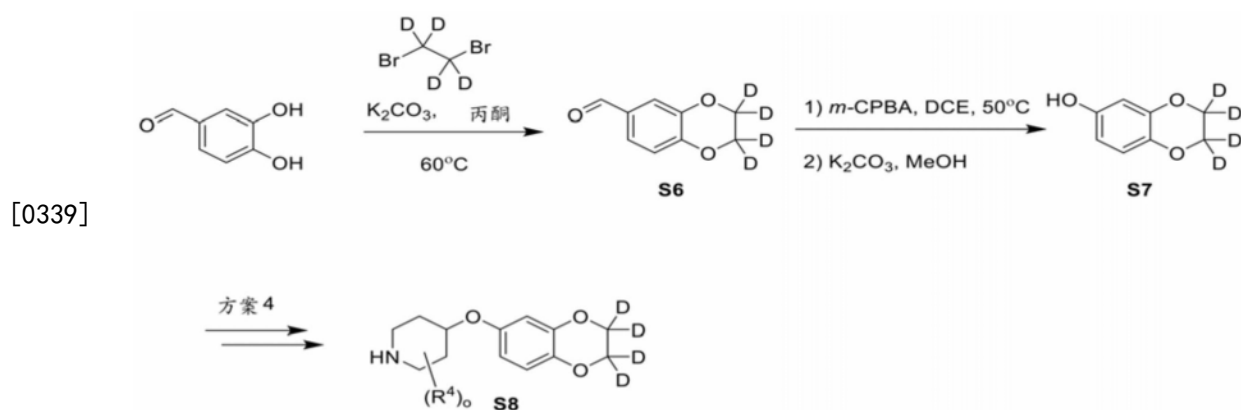
[0334] 如方案3所示,中间体如化合物S3可以通过用适当的醇(即化合物i)置换4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯来制备,以提供中间体S5,其可以在酸性条件下脱保护,以提供中间体S3。

[0335] 方案4



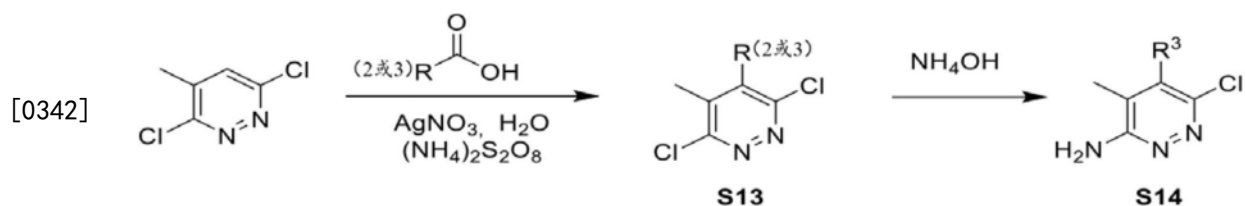
[0337] 如方案4所示,中间体如化合物S3可以通过4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯的类似物与适当的醇(即化合物i)之间的光延反应制备,以提供中间体S5,其可以在酸性条件下脱保护,以提供中间体S3。

[0338] 方案5



[0340] 如方案5所示,3,4-二羟基苯甲醛和1,2-二溴乙烷-1,1,2,2-d₄在碱(即 K_2CO_3)的存在下反应得到中间体S6。在2步程序中,中间体S6用*m*-CPBA处理,然后通过碱和甲醇处理以提供醇S7,其可以如方案4所示继续进行以提供中间体S8。

[0341] 方案6



[0343] 如方案6所示,6-氯哒嗪-3-胺S14和S15的类似物可以通过基于自由基添加适当的羧酸来制备,以提供中间体S13,其可以转化成所希望的中间体S14和S15。

[0344] 可以通过有机合成领域技术人员熟知的方法来分离和纯化化合物和中间体。用于分离和纯化化合物的常规方法的实例可以包括但不限于:在固相支持体(例如硅胶,氧化铝或用烷基硅烷基团衍生的二氧化硅)上的色谱法,通过高温或低温重结晶(任选地用活性炭进行预处理)、薄层色谱法、在各种压力下的蒸馏、在真空下升华、以及研磨,如例如“Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry[沃格尔的实用有机化学教材],”第5版(1989),Furniss,Hannaford,Smith,和Tatchell,Longman Scientific&Technical [朗文科学技术出版社]出版,艾塞克斯郡CM20 2JE,英格兰中所述。

[0345] 所披露的化合物可以具有至少一个碱性氮,从而可用酸处理该化合物以形成所希望的盐。例如,化合物可以在室温或高于室温与酸反应,以提供所希望的盐,将该盐沉淀、并在冷却后通过过滤收集。

[0346] 每个单独步骤的反应条件和反应时间可以根据所采用的具体反应物和所使用的反应物中存在的取代基而变化。实例部分提供了具体的程序。可以将反应以常规方式进行处理,例如通过从残余物中除去溶剂并根据本领域通常已知的方法(例如但不限于结晶、蒸馏、萃取、研磨和色谱法)进一步纯化。除非另外说明,否则起始材料和试剂是可商购的,或可以由本领域技术人员使用化学文献中描述的方法从可商购的材料进行制备。起始材料(如果不可商购)可以通过选自标准有机化学技术的程序、与合成已知的结构类似的化合物类似的技术、或与上述方案或合成实例部分中描述的程序类似的技术来制备。

[0347] 常规实验(包括反应条件、试剂、合成途径的顺序、与反应条件不相容的任何化学官能团的保护、以及在该方法的反应顺序中的合适点进行的脱保护的适当操作)包括在本发明的范围内。适合的保护基团和用于使用这类适合的保护基团对不同的取代基进行保护和脱保护的方法对于本领域技术人员而言是熟知的;它们的实例可以参见PGM Wuts和TW Greene, Greene的Protective Groups in Organic Synthesis[有机合成中的保护性基团](第4版), John Wiley&Sons[约翰威立父子公司], 纽约(2006), 该文献通过引用以其全文并入本文。本发明的化合物的合成可以通过类似于上述的合成方案和具体实例中所述的那些方法来完成。

[0348] 当需要所披露的化合物的光学活性形式时,它可以通过使用一种光学活性的起始材料(例如通过一个适合的反应步骤的不对称诱导而制备的)进行本文所述的程序之一、或通过使用标准程序(如色谱分离、重结晶或酶拆分)拆分该化合物或中间体的立体异构体的混合物来获得。

[0349] 类似地,当需要一种化合物的纯几何异构体时,它可以通过使用一种纯几何异构体作为起始材料进行以上程序之一、或通过使用标准程序如色谱分离拆分该化合物或中间体的几何异构体的混合物来获得。

[0350] 可以理解,所述合成方案和具体实例是说明性的,并且不应被理解为限制如在所附权利要求中所限定的本发明的范围。合成方法和具体实例的所有替代方案、修改、以及等效物都包括在权利要求的范围内。

[0351] c. 毒蕈碱性乙酰胆碱受体M₄活性

[0352] 在实施例中,本发明的化合物增强mAChR M₄的激动剂应答(例如,乙酰胆碱)。在一些实施例中,与在不存在本发明化合物的情况下对激动剂的应答相比,在本发明的化合物的存在下本发明的化合物增加了mAChR M₄对非最大浓度激动剂的应答。mAChR M₄活性的增强可以通过本领域已知的方法证明。例如,可以通过测量应答于负载Ca²⁺敏感性荧光染料(例如,Fluo-4)的细胞中的激动剂(例如乙酰胆碱)以及嵌合或混杂G蛋白的共表达的钙通量来确定mAChR M₄活性的激活。在实施例中,将钙通量测量为荧光静态比率的增加。在实施例中,将正向别构调节剂活性分析为EC₂₀乙酰胆碱应答(即在乙酰胆碱浓度下产生20%最大应答的mAChR M₄的应答)中的浓度依赖性增加。

[0353] 在实施例中,与在不存在本发明的化合物的情况下等效CHO-K1细胞的应答相比,在本发明的化合物的存在下本发明的化合物将mAChR M₄应答激活为mAChR M₄-转染的CHO-

K1细胞的钙荧光的增加。

[0354] 与在不存在化合物的情况下对乙酰胆碱的应答相比,在化合物的存在下、在用mAChR M_4 转染的CHO-K1细胞中,本发明的化合物可以将mAChR M_4 的正向别构调节对乙酰胆碱的应答展示为对非最大浓度的乙酰胆碱应答的增加。

[0355] 可以在许多临床前大鼠行为模型中测量本发明的化合物的体内功效,其中已知的、临床上有用的抗精神病药物显示类似的正向应答。例如,本发明的化合物可以逆转雄性斯普拉-道来大鼠在口服从1至100mg/kg范围内的剂量的安非他明诱导的兴奋性运动。

[0356] 3. 药物组合物

[0357] 本发明的化合物可以掺入适合向受试者(例如患者,可以是人类或非人类)施用的药物组合物中。本发明的化合物还可以作为配制品(例如喷雾干燥的分散体配制品)提供。

[0358] 药物组合物可包括“治疗有效量”或“预防有效量”的药剂。“治疗有效量”是指以单剂量或多剂量并且持续所需的时间段以实现所希望的治疗结果的有效量。治疗有效量的组合物可以由本领域技术人员确定,并且可以根据多种因素而变化,例如个体的疾病状态、年龄、性别和体重等因素以及组合物在个体中引发希望的应答的能力。治疗有效量也是本发明化合物(例如,具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的任何毒性或不利影响均不超过治疗有益作用的量。“预防有效量”是指以剂量计并且持续所需的时间段以实现所希望的预防结果的有效量。典型地,因为预防的剂量是在疾病之前或早期在受试者体内使用的,所以这种预防有效量可以小于治疗有效量。

[0359] 药物组合物可以包含药学上可接受的载体。如本文所用,术语“药学上可接受的载体”意指无毒的、惰性固体、半固体或液体填充剂、稀释剂、封装材料或任何类型的配制助剂。可用作药学上可接受的载体的材料的一些实例是糖,例如但不限于乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,例如但不限于玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,例如但不限于羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;粉状黄芪胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,例如但不限于可可脂和栓剂蜡;油类,例如但不限于花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇;例如丙二醇;酯类,例如但不限于油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,例如但不限于氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇,和磷酸缓冲溶液,以及其他无毒相容性润滑剂,例如但不限于十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁、以及着色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和加香剂,根据配方设计者的判断,组合物中还可以包含防腐剂和抗氧化剂。

[0360] 因此,可以将本发明的化合物配制用于通过例如固体给药、滴眼剂、于局部用油基配制品中、注射、吸入(通过口或鼻)、植入物施用,或用于口服、口腔、肠胃外或直肠施用。技术和配制品通常可以在Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿药物科学],(宾夕法尼亚州伊斯顿米德出版公司(Meade Publishing Co., Easton, Pa.))中找到。治疗组合物典型地必须是无菌的并且在制造和储存条件下是稳定的。

[0361] 本发明的化合物的施用途和组合物的形式将决定待用载体的类型。组合物可以处于多种形式,适合于例如全身施用(例如,口服、直肠、鼻、舌下、口腔、植入物或肠胃外)或局部施用(例如,皮肤、肺、鼻、耳、眼、脂质体递送系统、或离子电渗疗法)。

[0362] 用于全身施用的载体典型地包括稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂、着色剂、调味剂、甜味剂、抗氧化剂、防腐剂、助流剂、溶剂、悬浮剂、润湿剂、表面活性剂、它们的组合等中

的至少一种。所有载体在组合物中是任选的。

[0363] 合适的稀释剂包括糖,如葡萄糖、乳糖、右旋糖和蔗糖;二醇,如丙二醇;碳酸钙;碳酸钠;糖醇,如甘油;甘露醇;和山梨糖醇。全身用或局部用组合物中一种或多种稀释剂的量典型地为总组合物重量的约50至约90重量%。

[0364] 合适的润滑剂包括二氧化硅、滑石、硬脂酸及其镁盐和钙盐、硫酸钙;以及液体润滑剂如聚乙二醇和植物油,如花生油、棉籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油和可可油。全身用或局部用组合物中一种或多种润滑剂的量典型地为总组合物重量的约5%至约10%。

[0365] 合适的粘合剂包括聚乙烯吡咯烷酮;硅酸镁铝;淀粉,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;明胶;黄芪胶;和纤维素及其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、甲基纤维素、微晶纤维素和羧甲基纤维素钠。全身用组合物中一种或多种粘合剂的量典型地为总组合物重量的约5%至约50%。

[0366] 合适的崩解剂包括琼脂、海藻酸及其钠盐、泡腾混合物、交联羧甲基纤维素、交聚维酮、羧甲基淀粉钠、羟基乙酸淀粉钠、粘土和离子交换树脂。全身用或局部用组合物中一种或多种崩解剂的量典型地为总组合物重量的约0.1%至约10%。

[0367] 合适的着色剂包括着色剂,如FD&C染料。当使用时,全身用或局部用组合物中着色剂的量典型地为总组合物重量的约0.005%至约0.1%。

[0368] 合适的调味剂包括薄荷醇、薄荷和果香调味剂。当使用时,全身用或局部用组合物中一种或多种调味剂的量典型地为总组合物重量的约0.1%至约1.0%。

[0369] 合适的甜味剂包括阿斯巴甜和糖精。全身用或局部用组合物中一种或多种甜味剂的量典型地为总组合物重量的约0.001%至约1%。

[0370] 合适的抗氧化剂包括丁基化羟基苯甲醚(“BHA”)、丁基化羟基甲苯(“BHT”)和维生素E。全身用或局部用组合物中一种或多种抗氧化剂的量典型地为总组合物重量的约0.1%至约5%。

[0371] 合适的防腐剂包括苯扎氯铵、对羟基苯甲酸甲酯和苯甲酸钠。全身用或局部用组合物中一种或多种防腐剂的量典型地为总组合物重量的约0.01%至约5%。

[0372] 合适的助流剂包括二氧化硅。全身用或局部用组合物中一种或多种助流剂的量典型地为总组合物重量的约1%至约5%。

[0373] 合适的溶剂包括水、等渗盐水、油酸乙酯、甘油、羟基化蓖麻油、醇类(例如乙醇)和磷酸盐缓冲溶液。全身用或局部用组合物中一种或多种溶剂的量典型地为总组合物重量的从约0%至约100%。

[0374] 合适的悬浮剂包括AVICEL RC-591(来自宾夕法尼亚州费城的FMC公司)和海藻酸钠。全身用或局部用组合物中一种或多种悬浮剂的量典型地为总组合物重量的约1%至约8%。

[0375] 合适的表面活性剂包括卵磷脂、聚山梨醇酯80和十二烷基硫酸钠,以及TWEENS(来自特拉华州威尔明顿的阿特拉斯粉末公司(Atlas Powder Company))。合适的表面活性剂包括披露在C.T.F.A.Cosmetic Ingredient Handbook[化妆品成分手册],1992,第587-592页;Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿药物科学],第22版2013;和McCutcheon's Volume[McCutcheon之书]1,Emulsifiers&Detergents[乳化剂与洗涤剂],1994,北美版,第236-239页中的那些。全身用或局部用组合物中一种或多种表面活性剂的

量典型地为总组合物重量的约0.1%至约5%。

[0376] 尽管全身用组合物中组分的量可以根据所制备的全身用组合物的类型而变化,但通常,全身用组合物包含总组合物重量的0.01至50重量%的活性化合物(例如具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)和总组合物重量的50至99.99重量%的一种或多种载体。用于肠胃外施用的组合物典型地包含总组合物重量的0.1至10重量%的活性成分和总组合物重量的90至99.9重量%的载体(包括稀释剂和溶剂)。

[0377] 用于口服施用的组合物可以具有各种剂型。例如,固体形式包括片剂、胶囊、颗粒和散装粉末。这些口服剂型包含安全和有效量(通常为总组合物重量的至少约5重量%、并且更特别地总组合物重量的约25至约50重量%)的活性成分。这些口服剂量组合物包含总组合物重量的约50至约95重量%的载体、并且更特别地总组合物重量的从约50至约75重量%的载体。

[0378] 片剂可以是压缩的、片剂研磨的、肠溶包衣的、糖包衣的、薄膜包衣的或多重压缩的。片剂典型地包括活性组分和载体,该载体包含选自稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂、着色剂、调味剂、甜味剂、助流剂及其组合的成分。具体的稀释剂包括碳酸钙、碳酸钠、甘露醇、乳糖和纤维素。具体的粘合剂包括淀粉、明胶和蔗糖。具体的崩解剂包括海藻酸和交联羧甲基纤维素。具体的润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸和滑石。具体的着色剂是FD&C染料,其可以被添加用于外观。咀嚼片优选含有甜味剂(例如阿斯巴甜和糖精)、或调味剂(例如薄荷醇、薄荷、果香调味剂)、或其组合。

[0379] 胶囊(包括植入物,定时释放和持续释放配制品)典型地包括活性化合物(例如,具有式(I)的化合物)和载体,该载体包括以上披露的包含明胶的胶囊中的一种或多种稀释剂。颗粒典型地包含所披露的化合物,优选助流剂(例如二氧化硅)以改善流动性质。植入物可以是可生物降解的或不可生物降解的类型。

[0380] 用于口服组合物的载体中的成分的选择取决于次要考虑,例如味道、成本和贮存稳定性,这些对于本发明的目的并不重要。

[0381] 固体组合物可以通过常规方法(典型地用pH或时间依赖性包衣)进行包衣,使得所披露的化合物在所希望的给予附近、或在不同的点和时间在胃肠道中释放,以延长所希望的作用。包衣典型地包括选自下组的一种或多种组分,该组由以下组成:邻苯二甲酸乙酸纤维素、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙基纤维素、EUDRAGIT®涂层(获得自德国埃森的赢创工业公司(Evonik Industries))、蜡和虫胶。

[0382] 用于口服施用的组合物可以具有液体形式。例如,合适的液体形式包括水溶液、乳液、悬浮液、由非泡腾颗粒重构的溶液、由非泡腾颗粒重构的悬浮液、由泡腾颗粒重构的泡腾制剂、酞剂、酞剂、糖浆等。液体口服施用的组合物典型地包括所披露的化合物和载体,即选自稀释剂、着色剂、调味剂、甜味剂、防腐剂、溶剂、悬浮剂和表面活性剂的载体。经口的液体组合物优选包括选自着色剂、调味剂和甜味剂的一种或多种成分。

[0383] 用于实现主题化合物的全身递送的其他组合物包括舌下剂型、口腔剂型和鼻剂型。此类组合物典型地包括一种或多种可溶性填充物质,例如稀释剂,包括蔗糖、山梨糖醇和甘露醇;和粘合剂,例如阿拉伯胶、微晶纤维素、羧甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素。此类组合物可以进一步包括润滑剂、着色剂、调味剂、甜味剂、抗氧化剂和助流剂。

[0384] 本发明的化合物可以局部施用。可局部给予至皮肤的局部用组合物可以处于任何

形式,包括固体、溶液、油、乳膏、软膏、凝胶、洗剂、洗发剂、免洗型和冲洗型护发素、乳、清洁剂、保湿剂、喷雾剂、皮肤贴片等。局部用组合物包括:所披露的化合物(例如具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)和载体。局部用组合物的载体优选有助于化合物渗透到皮肤中。载体可以进一步包括一种或多种可选组分。

[0385] 与所披露的化合物组合使用的载体的量足以提供每单位剂量化合物施用的组合物的实际量。用于制备可用于本发明方法的剂型的技术和组合物描述于以下参考文献中: Modern Pharmaceutics[现代药剂学],第9章和第10章,Banker&Rhodes,编辑(1979); Lieberman等人,Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets[药物剂型:片剂](1981);和 Ansel,Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms[药物剂型介绍],第2版,(1976)。

[0386] 载体可以包括单一成分或两种或更多种成分的组合。在局部用组合物中,载体包括局部用载体。合适的局部用载体包括一种或多种选自以下的成分:磷酸盐缓冲盐水、等渗水、去离子水、单官能醇、对称醇、芦荟凝胶、尿囊素、甘油、维生素A和E油、矿物油、丙二醇、PPG-2肉豆蔻丙酸酯、二甲基异山梨醇、蓖麻油、其组合等。更具体地,用于皮肤给予的载体包括丙二醇、异山梨醇二甲酯和水,甚至更具体地,磷酸盐缓冲盐水、等渗水、去离子水、单官能醇和对称醇。

[0387] 局部用组合物的载体可以进一步包括一种或多种选自以下的成分:润肤剂、推进剂、溶剂、保湿剂、增稠剂、粉末、香料、颜料和防腐剂的成分,所有这些都是任选的。

[0388] 合适的润肤剂包括硬脂醇、单蓖麻醇酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、丙-1,2-二醇、丁-1,3-二醇、貂油、鲸蜡醇、异硬脂酸异丙酯、硬脂酸、棕榈酸异丁酯、异鲸蜡醇硬脂酸酯、油醇、月桂酸异丙酯、月桂酸己酯、油酸癸酯、十八烷-2-醇、异鲸蜡醇、鲸蜡醇棕榈酸酯、癸二酸二正丁酯、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸异丙酯、硬脂酸丁酯、聚乙二醇、三甘醇、羊毛脂、芝麻油、椰子油、花生油、蓖麻油、乙酰化羊毛脂醇、石油、矿物油、肉豆蔻酸丁酯、异硬脂酸、棕榈酸、亚油酸异丙酯、乳酸月桂酯、乳酸肉豆蔻酯、油酸癸酯、肉豆蔻酸肉豆蔻酯、及其组合。用于皮肤的具体的润肤剂包括硬脂醇和聚二甲基硅氧烷。基于皮肤的局部用组合物中一种或多种润肤剂的量典型地为总组合物重量的约5至约95重量%。

[0389] 合适的推进剂包括丙烷、丁烷、异丁烷、二甲醚、二氧化碳、一氧化二氮及其组合。局部用组合物中一种或多种推进剂的量典型地为总组合物重量的约0至约95重量%。

[0390] 合适的溶剂包括水、乙醇、二氯甲烷、异丙醇、蓖麻油、乙二醇单乙醚、二乙二醇单丁醚、二乙二醇单乙醚、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺、四氢呋喃及其组合。具体的溶剂包括乙醇和同伦醇类(homotopic alcohol)。局部用组合物中一种或多种溶剂的量典型地为总组合物重量的约0至约95重量%。

[0391] 合适的保湿剂包括甘油、山梨糖醇、2-吡咯烷酮-5-甲酸钠、可溶性胶原、邻苯二甲酸二丁酯、明胶及其组合。具体的保湿剂包括甘油。局部用组合物中一种或多种保湿剂的量典型地为总组合物重量的0至95重量%。

[0392] 局部用组合物中一种或多种增稠剂的量典型地为总组合物重量的约0至约95重量%。

[0393] 合适的粉末包括 β -环糊精、羟丙基环糊精、白垩、滑石、漂白土、高岭土、淀粉、树胶、胶体二氧化硅、聚丙烯酸钠、四烷基铵蒙脱石、三烷基芳基铵蒙脱石、化学改性的硅酸铝镁、有机改性的蒙脱石粘土、水合硅酸铝、气相二氧化硅、羧基乙烯基聚合物、羧甲基纤维素

钠、乙二醇单硬脂酸酯、及其组合。局部用组合物中一种或多种粉末的量典型地为总组合物重量的0至95重量%。

[0394] 局部用组合物中香料的量典型地为总组合物重量的约0至约0.5重量%,特别地约0.001至约0.1重量%。

[0395] 合适的pH调节添加剂包括HCl或NaOH,其量足以调节局部用药物组合物的pH。

[0396] 4.使用方法

[0397] 本发明的化合物和药物组合物可用于治疗与毒蕈碱性乙酰胆碱受体功能障碍相关的障碍(如神经障碍和/或精神障碍)的方法中。本发明的化合物和药物组合物还可用于增强患者毒蕈碱性乙酰胆碱受体活性的方法中,以及用于增强患者认知的方法中。该方法进一步包括在认知或行为疗法的背景下用于改善治疗结果的协同治疗方法。在本文描述的使用方法中,另外的一种或多种治疗剂可以与本发明的化合物和组合物同时或依次施用。

[0398] a.治疗障碍

[0399] 本发明的化合物、药物组合物以及配制品可用于治疗与毒蕈碱性乙酰胆碱受体功能障碍相关的障碍(例如神经障碍和/或精神障碍)的方法中。治疗方法可以包括向需要这种治疗的受试者施用治疗有效量的具有式(I)的化合物、其药学上可接受的盐、或包含治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0400] 在一些实施例中,本发明提供了用于增强患者认知的方法,该方法包括向患者施用治疗有效量的具有式(I)的化合物、其药学上可接受的盐、或包含治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0401] 本文披露的本发明的化合物和组合物可用于治疗、预防、改善、控制与选择性mAChR M₄受体激活有关的多种障碍或降低其风险。例如,治疗可以包括选择性mAChR M₄受体激活至有效影响胆碱能活性的程度。障碍可以与胆碱能活性有关,例如胆碱能功能减退。因此,提供了一种治疗或预防受试者中障碍的方法,该方法包括以下步骤:以在受试者中有效治疗障碍的量,向受试者施用至少一种本发明的化合物或至少一种所披露的药物组合物。

[0402] 还提供了一种用于治疗受试者中与mAChR M₄受体活性有关的一种或多种障碍的方法,该方法包括以下步骤:向该受试者施用治疗有效量的具有式(I)的化合物、其药学上可接受的盐、或包含治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0403] 在一些实施例中,本发明提供了具有式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐,其用于治疗与mAChR M₄受体有关的障碍的方法中。在一些实施例中,本发明提供了包含具有式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐的药物组合物,其用于治疗与mAChR M₄受体有关的障碍的方法中。

[0404] 在一些实施例中,本发明提供了具有式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐,其用于制造治疗与mAChR M₄受体有关的障碍的药物。

[0405] 在一些实施例中,本发明提供了一种用于治疗患者中与毒蕈碱性乙酰胆碱受体功能障碍有关的障碍的方法,该方法包括以下步骤:向该患者施用有效量的至少一种所披露的化合物或其药学上可接受的盐、或包含至少一种所披露的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0406] 在一些实施例中,本发明的化合物和组合物可用于治疗与mAChR M4受体有关的多种神经、精神和认知障碍,包括以下病症或疾病中的一种或多种:精神分裂症、精神障碍 NOS、短暂精神障碍、精神分裂症样障碍、分裂情感障碍、妄想性障碍、共有型精神障碍、灾难性精神分裂症、产后精神病、精神病性抑郁、精神崩溃、迟发性精神病、粘液水肿性精神病、职业性精神病、经期性精神病、继发性精神障碍、具有精神病特征的双相I障碍和物质诱导的精神障碍。在一些实施例中,精神障碍是与选自重性抑郁障碍、情感障碍、双相障碍、电解质紊乱、阿尔茨海默病、神经障碍、低血糖、AIDS、狼疮和创伤后应激障碍的疾病有关的精神病。

[0407] 在一些实施例中,障碍是精神分裂症。

[0408] 在一些实施例中,障碍是精神病性抑郁。

[0409] 在一些实施例中,障碍是阿尔茨海默病中的躁动和精神病。

[0410] 在一些实施例中,障碍是双相障碍。

[0411] 在一些实施例中,障碍是选自脑瘤、路易体痴呆、多发性硬化症、结节病、莱姆病、梅毒、阿尔茨海默病、帕金森病和抗NMDA受体脑炎的神经障碍。

[0412] 在一些实施例中,障碍是选自以下的精神障碍:精神分裂症、短暂精神障碍、精神分裂症样障碍、分裂情感障碍、妄想性障碍、和共有型精神障碍。在一些实施例中,精神分裂症选自灾难性精神分裂症、紧张型精神分裂症、偏执型精神分裂症、残留型精神分裂症、错乱型精神分裂症、和未分化型精神分裂症。在一些实施例中,障碍选自分裂样人格障碍、分裂型人格障碍、和偏执型人格障碍。在一些实施例中,精神障碍是由于一般医学病症并且是物质诱导或药物诱导的(苯环利定、氯胺酮和其他分离麻醉剂、安非他明和其他精神振奋药物、和可卡因)。

[0413] 在一些实施例中,本发明提供了用于治疗神经发育障碍的方法,该方法包括向对其有需要的患者施用有效量的本发明的化合物、或药学上可接受的盐、或药物组合物。在一些实施例中,神经发育障碍是脆性X染色体综合征。

[0414] 在一些实施例中,本发明提供了用于治疗认知障碍的方法,该方法包括向对其有需要的患者施用有效量的本发明的化合物、或药学上可接受的盐、或药物组合物。在一些实施例中,认知障碍包括痴呆(与阿尔茨海默病、局部缺血、多发梗塞性痴呆、创伤、血管问题或中风、HIV疾病、帕金森病、亨廷顿病、皮克氏病、克-雅二氏病、围产期缺氧、其他一般医学病症或物质滥用有关)、谵妄、遗忘症、物质诱导的持续性谵妄、由HIV疾病引起的痴呆、由亨廷顿病引起的痴呆、由帕金森病引起的痴呆、帕金森综合征-ALS痴呆复合征、阿尔茨海默型痴呆、与年龄相关的认知衰退和轻度认知损伤。

[0415] 在一些实施例中,认知障碍是亨廷顿病。

[0416] 第四版Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders[精神障碍的诊断和统计手册](DSM-IV-TR)(2000,American Psychiatric Association[美国精神病学协会],华盛顿特区)的文本修订提供了一种诊断工具,其包括认知障碍(包括痴呆、谵妄、遗忘症、以及与年龄相关的认知衰退)。第五版Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders[精神障碍的诊断和统计手册](DSM-5)(2013,American Psychiatric Association[美国精神病学协会],华盛顿特区)提供了一种神经认知障碍(NCD)的诊断工具,其包括谵妄,随后是重性NCD、轻度NCD及其病因亚型综合征。重性或轻度NCD亚型包括由

阿尔茨海默病引起的NCD、血管性NCD、路易体NCD、由帕金森病引起的NCD、额颞叶NCD、由创伤性脑损伤引起的NCD、由HIV感染引起的NCD、物质/药物诱导的NCD、由亨廷顿病引起的NCD、由朊病毒疾病引起的NCD、由其他医学病症引起的NCD、由多种病因引起的NCD和未指明的NCD。DSM-5中的NCD类别包括一组障碍,其中主要临床缺陷是认知功能,并且是获得性的而不是发育性的。如本文所用,术语“认知障碍”包括如DSM-IV-TR或DSM-5中所述的那些认知障碍和精神认知障碍的治疗。本领域技术人员将认识到存在针对精神障碍的可替代的命名法、疾病分类学和分类系统,并且这些系统随着医学和科学进步而发展。因此,术语“认知障碍”旨在包括在其他诊断来源中所述的类似障碍。

[0417] 在一些实施例中,本发明提供了用于治疗睡眠障碍的方法,该方法包括向对其有需要的患者施用有效量的本发明的化合物、或其药学上可接受的盐、或药物组合物。

[0418] 在一些实施例中,睡眠障碍与精神分裂症患者的睡眠障碍有关。

[0419] 在一些实施例中,本发明提供了用于治疗精神分裂症或精神病的方法,该方法包括向对其有需要的患者施用有效量的本发明的化合物、或药学上可接受的盐、或药物组合物。特定的精神分裂症或精神病病症是偏执型、紊乱型、紧张型或未分化型精神分裂症和物质诱导的精神障碍。DSM-IV-TR提供了一种诊断工具,包括偏执型、紊乱型、紧张型、未分化或残留型精神分裂症、和物质诱导的精神障碍。DSM-5消除了精神分裂症的亚型,取而代之的是包括一种维度方法来评估精神分裂症核心症状的严重程度,以捕捉在患有精神障碍的个体中表现的症状类型和严重性的异质性。如本文所用,术语“精神分裂症或精神病”包括如DSM-IV-TR或DSM-5中所述的那些精神障碍的治疗。本领域技术人员将认识到存在针对精神障碍的可替代的命名法、疾病分类学和分类系统,并且这些系统随着医学和科学进步而发展。因此,术语“精神分裂症或精神病”旨在包括在其他诊断来源中所述的类似障碍。

[0420] 在一些实施例中,本发明提供了用于治疗疼痛的方法,该方法包括向对其有需要的患者施用治疗有效量的本发明的化合物或组合物。特定的疼痛实施例是骨和关节疼痛(骨关节炎)、重复运动疼痛、牙齿疼痛、癌症疼痛、肌筋膜疼痛(肌肉损伤、纤维肌痛)、围手术期疼痛(普通外科手术、妇科手术)、慢性疼痛和神经疼痛。

[0421] 这些化合物和组合物可进一步用于如下方法中,该方法用于预防、治疗、控制、改善本文所述疾病、障碍和病症或降低其风险。本发明的化合物和组合物可进一步与其他药剂组合用于如下方法中,该方法用于预防、治疗、控制、改善上述疾病、障碍和病症或降低其风险。

[0422] 在需要激活mAChR M4的病症的治疗中,适当的剂量水平可以是约0.001mg/kg至约100mg/kg患者体重/天,可以单剂量或多剂量施用。特别地,日剂量可以在每天0.01mg/kg体重至约50mg/kg体重的范围内。剂量水平可以是约0.1至约30mg/kg/天、或更特别地约1至约10mg/kg/天。合适的剂量水平可以是每天约0.01至250mg/kg、每天约0.05至100mg/kg、或每天约0.1至50mg/kg。在该范围内,该剂量可以是每天0.05至0.5、0.5至5或5至50mg/kg。对于口服施用,该组合物能以片剂的形式提供,这些片剂含有1.0至1000毫克的活性成分,具体地1.0、5.0、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900或1000毫克活性成分用于对所治疗的患者的症状的剂量调节。该化合物可以每天1至4次的方案施用,优选每天一次或两次。可以调整该剂量方案以提供最佳治疗应答。但是,应当理解,对于任何特定患者的具体剂量水平和施用频率可以变化,并且取决于多种因素,该多种因素包

括所用具体化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用时间、年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、施用方式和时间、排泄率、药物组合、特定疾病的严重程度以及接受治疗的宿主。

[0423] 因此,在一些实施例中,本发明涉及一种用于激活至少一种细胞中的mAChR M4受体活性的方法,该方法包括以下步骤:以有效激活该至少一种细胞中的mAChR M4的量,使该至少一种细胞与至少一种本发明的化合物或药物组合物接触。在一些实施例中,该细胞是哺乳动物的,例如人的。在一些实施例中,在接触步骤之前,已经从受试者分离了该细胞。在一些实施例中,通过向受试者施用来接触。

[0424] 在一些实施例中,本发明涉及用于激活受试者的mAChR M4活性的方法,该方法包括以下步骤:以有效激活该受试者的mAChR M4活性的剂量和量,向该受试者施用至少一种本发明的化合物或至少一种所披露的方法的产物。在一些实施例中,受试者是患者。在一些实施例中,在施用步骤之前,患者已被诊断为需要mAChR M4激动作用。在一些实施例中,在施用步骤之前,患者已被诊断为需要mAChR M4激活。在一些实施例中,方法进一步包括以下步骤:鉴定需要mAChR M4激动作用的受试者。

[0425] 在一些实施例中,本发明涉及用于在患者中治疗与选择性mAChR M4激活有关的障碍(例如,与胆碱能活性有关的疾病障碍)的方法,该方法包括以下步骤:以有效治疗该患者中该障碍的剂量和量,向该患者施用至少一种本发明的化合物或至少一种所披露的方法的产物。在一些实施例中,患者是人。在一些实施例中,在施用步骤之前,患者已被诊断为需要对障碍进行治疗。在一些实施例中,方法进一步包括以下步骤:鉴定需要对障碍进行治疗的受试者。

[0426] 在一些实施例中,障碍可以选自精神病、精神分裂症、品行障碍、破坏性行为障碍、双相障碍、焦虑的精神病发作、与精神病有关的焦虑、精神病性心境障碍,如严重的重性抑郁障碍;与精神病障碍有关的心境障碍、急性躁狂症、与双相障碍有关的抑郁症、与精神分裂症有关的心境障碍、精神发育迟缓的行为表现、自闭症障碍、运动障碍、图雷特氏综合征、运动不能-强直综合征、与帕金森氏病有关的运动障碍、迟发性运动障碍、基于药物诱导和神经变性的运动困难、注意力不足多动障碍、强迫性障碍、认知障碍、痴呆和记忆障碍。

[0427] 在一些实施例中,障碍是阿尔茨海默病。

[0428] 在一些实施例中,障碍是图雷特氏综合征。

[0429] 在一些实施例中,障碍是迟发性异动症。

[0430] 在一些实施例中,障碍是强迫症。

[0431] 在一些实施例中,障碍是双相障碍。

[0432] b. 毒蕈碱性乙酰胆碱受体活性的增强

[0433] 在一些实施例中,本发明涉及用于增强患者中毒蕈碱性乙酰胆碱受体活性的方法,该方法包括以下步骤:向该患者施用有效量的至少一种所披露的化合物或其药学上可接受的盐、或包含至少一种所披露的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0434] 在一些实施例中,本发明提供了具有式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐,其用于增强患者中毒蕈碱性乙酰胆碱受体活性的方法中。在一些实施例中,本发明提供了包含具有式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐的药物组合物,其用于增强患者中毒蕈碱性乙酰胆碱受体活性的方法中。

[0435] 在一些实施例中,本发明提供了具有式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐,其用于制造用于增强患者中毒蕈碱性乙酰胆碱受体活性的药物。

[0436] 在一些实施例中,毒蕈碱性乙酰胆碱受体活性的增强增加了毒蕈碱性乙酰胆碱受体活性。在一些实施例中,毒蕈碱性乙酰胆碱受体活性的增强是毒蕈碱性乙酰胆碱受体的部分激动作用。在一些实施例中,毒蕈碱性乙酰胆碱受体活性的增强是毒蕈碱性乙酰胆碱受体的正向别构调节。

[0437] 在一些实施例中,患者中毒蕈碱性乙酰胆碱受体活性的增强与治疗与毒蕈碱性受体功能障碍有关的神经和/或精神障碍(如本文披露的神经或精神障碍)有关。在一些实施例中,该毒蕈碱性受体是mAChR M_4 。

[0438] c. 增强认知

[0439] 在一些实施例中,本发明涉及用于增强患者认知的方法,该方法包括以下步骤:向该患者施用有效量的至少一种所披露的本发明的化合物。

[0440] 在一些实施例中,本发明提供了具有式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐,其用于增强患者认知的方法中。在一些实施例中,本发明提供了包含具有式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐的药物组合物,其用于增强患者认知的方法中。

[0441] 在一些实施例中,本发明提供了具有式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐,其用于制造增强患者认知的药物。

[0442] 在一些实施例中,在施用步骤之前,患者已被诊断为需要认知增强。在一些实施例中,该方法进一步包括以下步骤:鉴定需要认知增强的患者。在一些实施例中,认知增强的需要与毒蕈碱性受体功能障碍有关。在一些实施例中,该毒蕈碱性受体是mAChR M_4 。

[0443] 认知缺陷或认知损伤包括认知功能或认知领域的下降,例如工作记忆、注意力和警惕性、言语学习和记忆、视觉学习和记忆、推理和问题解决(例如执行功能)、处理速度和/或社会认知。特别地,认知缺陷或认知损伤可能指示注意力缺陷、思维混乱、思维迟缓、理解困难、注意力差、解决问题能力受损、记忆力差、表达思想困难和/或整合思想、感觉和行为困难、或消除不相关思想困难。术语“认知缺陷”和“认知损伤”旨在指示相同的意思,并且可以互换使用。

[0444] 如上所述,精神分裂症患者的认知功能经常受损。研究还得出结论,认知功能与精神分裂症中的职业功能有关[Schizophrenia Res. [精神分裂症研究], 45, 175-184, 2000]。在一个实施例中,要接受认知损伤治疗的患者是精神分裂症患者。

[0445] 技术人员熟悉用于测量认知增强的各种测试。用于测量认知增强的测试的实例是但不限于新物体识别和威斯康星卡片分类测试。

[0446] d. 共治疗方法

[0447] 本发明进一步涉及施用选择性mAChR M_4 活化剂用于改善认知或行为疗法上下文中的治疗结果。即,在一些实施例中,本发明涉及共治疗方法,该方法包括以下步骤:向患者施用有效量和剂量的本发明的化合物。

[0448] 在一些实施例中,本发明提供了具有式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐,其用于患者的认知或行为疗法的协同治疗方法中。在一些实施例中,本发明提供了包含具有式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐的药物组合物,其用于患者的认知或行为疗法的协同治疗方法中。

[0449] 在一些实施例中,本发明提供了具有式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐,其用于制造患者的认知或行为疗法的协同治疗方法的药物。

[0450] 在一些实施例中,在认知或行为疗法的背景下,施用改善了治疗效果。与认知或行为疗法结合的施用可以是连续的或间歇的。施用不需要与疗法同时进行,并且可以在疗法之前、期间和/或之后进行。例如,可以在施用该化合物之前或之后的1、2、3、4、5、6、7天内提供认知或行为疗法。作为另外的实例,可以在施用化合物之前或之后的1、2、3、或4周内提供认知或行为疗法。作为仍另外的实例,可以在施用的化合物的1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个半衰期的一段时间内在施用之前或之后提供认知或行为疗法。

[0451] 应当理解,所披露的共治疗方法可以与本发明的化合物、组合物、试剂盒以及用途结合使用。

[0452] e. 组合疗法

[0453] 在本文描述的使用方法中,另外的一种或多种治疗剂可以与本发明的化合物和组合物同时或依次施用。依次施用包括在本发明的化合物和组合物之前或之后施用。在一些实施例中,另外的一种或多种治疗剂能在与本发明的化合物相同的组合物中施用。在其他实施例中,在施用另外的治疗剂和本发明的化合物之间可能存在时间间隔。在一些实施例中,将另外的治疗剂与所披露的化合物一起施用可以允许其他治疗剂的更低剂量和/或以较低的频率间隔施用。当与一种或多种其他活性成分组合使用时,本发明的化合物以及其他活性成分可以比单独使用时更低的剂量使用。因此,本发明的药物组合物包括除了具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐外,还含有一种或多种其他活性成分的药物组合物。上述组合不仅包括本发明的化合物与一种其他活性化合物的组合,而且还包括本发明的化合物与两种或更多种其他活性化合物的组合。

[0454] 本发明的化合物可以用作单一药剂、或与一种或多种其他药物组合用于治疗、预防、控制、改善前述疾病、障碍和病症(对其而言该化合物或其他药物具有效用)或降低其风险,其中药物组合在一起比单独使用任何一种药物更安全或更有效。一种或多种其他药物可以通过一种途径以及其通常使用的量与所披露的化合物同时或依次施用。当本发明的化合物与一种或多种其他药物同时使用时,可以使用含有此类药物和本发明的化合物的单位剂型的药物组合物。然而,组合疗法还能以重叠的时间表施用。还设想一种或多种活性成分与本发明的化合物的组合可以比任一种作为单一药剂更有效。因此,当与一种或多种其他活性成分组合使用时,本发明的化合物和其他活性成分可以比各自单独使用时更低的剂量使用。

[0455] 本发明的药物组合物以及方法可以进一步包含本文所提及的其他治疗活性化合物,这些治疗活性化合物通常被应用于治疗上述病理症状。

[0456] 上文的组合不仅包括所披露的化合物与一种其他活性化合物的组合,还包括与两种或更多种其他活性化合物的组合。同样地,本发明的化合物可以与用于预防、治疗、控制、改善本发明的化合物对其有用的疾病或病症或降低这些疾病或病症的风险的其他药物组合使用。此类其他药物可以通过一种途径以及其通常使用的量与本发明的化合物同时或依次施用。因此,在实施例中,除了本发明的化合物之外,药物组合物还含有一种或多种其他活性成分。

[0457] 所披露的化合物与第二活性成分的重量比可以变化,并将取决于每种成分的有效

剂量。通常,将使用各自的有效剂量。因此,例如,当本发明化合物与另一种药剂组合时,所披露的化合物与另一种药剂的重量比将通常在从200:1至约1:200的范围内。本发明的化合物与其他活性成分的组合物通常也将在上述范围内,但是在每种情况下,应使用每种活性成分的有效剂量。

[0458] 在此类组合中,本发明的化合物和其他活性剂可以单独或联合施用。此外,一种元素的施用可以在另一种或多种药剂施用之前、同时、或随后进行。

[0459] 因此,本发明的化合物可以单独使用或与已知在受试者适应症中有益的其他药剂或影响受体或酶的其他药物组合使用,这可以增加本发明的化合物的功效、安全性、方便性或降低本发明的化合物的不需要的副作用。本发明的化合物和其他药剂可以在伴随疗法中或以固定组合来共同施用。

[0460] 在一些实施例中,化合物可以与抗阿尔茨海默病药剂、 β -分泌酶抑制剂、胆碱能药剂、 γ -分泌酶抑制剂、HMG-CoA还原酶抑制剂、M1别构激动剂、M1正向别构调节剂、NSAID(包括布洛芬)、维生素E和抗淀粉样蛋白抗体组合使用。在另一个实施例中,主题化合物可与以下组合使用:镇静剂、安眠药、抗焦虑药、抗精神病药(典型和非典型的)、抗焦虑剂、环吡咯酮、咪唑并吡啶、吡唑并嘧啶、弱安定剂、褪黑激素激动剂和拮抗剂、褪黑素能剂、苯并二氮卓类、巴比妥类、5HT₂拮抗剂等,如:阿地唑仑、阿洛巴比妥、阿洛米酮、阿普唑仑、阿米舒必利、阿米替林、异戊巴比妥、阿莫沙平、阿立哌唑、苯他西泮、苯佐他明、溴替唑仑、安非他酮、丁螺环酮、布塔巴比妥、布他比妥、依匹哌唑、卡普脲、卡波氯醛、氯醛甜菜碱、水合氯醛、氯米帕明、氯硝西泮、氯哌啶酮、氯拉卓酸、利眠宁、氯乙双酯、氯丙嗪、氯氮平、环丙西泮、地昔帕明、地克拉莫、地西泮、氯醛比林、双丙戊酸、苯海拉明、多奈哌齐、美金刚、加兰他敏、多塞平、艾司唑仑、乙氯维诺、依托咪酯、非诺班、氟硝安定、佐氟哌噻吨、氟哌噻吨、氟奋乃静、氟西泮、氟伏沙明、氟西汀、富西西泮、苯乙哌啶酮、哈拉西泮、氟哌啶醇、羟嗪、丙咪嗪、锂、劳拉西泮、氯甲西泮、马普替林、甲氯喹酮、褪黑激素、甲苯比妥、眠尔通、安眠酮、咪达氟、咪达唑仑、奈法唑酮、尼索氨酯、硝基安定、去甲替林、奥氮平、奥沙西泮、副醛、帕罗西汀、戊巴比妥、哌拉平、奋乃静、苯乙肼、苯巴比妥、普拉西泮、异丙嗪、异丙酚、普罗替林、夸西泮、喹硫平、瑞氯西泮、利培酮、咯来米特、司可巴比妥、舍曲林、舒普罗酮、替马西泮、硫利达嗪、替沃噻吨、曲卡唑酯、反苯环丙胺、曲唑酮、三唑仑、曲匹泮、三甲氧苯醋酰胺、三氯福司、三氟啦嗪、曲美托嗪、曲米帕明、乌达西泮、扎来普隆、齐拉西酮、唑拉西泮、唑吡坦、及其盐,及其组合等,或者,主题化合物可以与物理方法(例如光疗法或电刺激法)结合施用。

[0461] 在一些实施例中,本发明的化合物可以与以下组合使用:左旋多巴(具有或不具有选择性脑外脱羧酶抑制剂,如卡比多巴或苄丝肼),抗胆碱能药(如比哌立登(任选作为其盐酸盐或乳酸盐)和三己芬迪(苯海索)盐酸盐),COMT抑制剂(如恩他卡朋),MOA-B抑制剂(如雷沙吉兰),抗氧化剂,A2a腺苷受体拮抗剂(如伊曲茶碱),胆碱能激动剂,NMDA受体拮抗剂(如氯胺酮),5-羟色胺受体拮抗剂和多巴胺受体激动剂(如阿仑特罗、溴隐亭、非诺多泮、麦角乙脲、那高利特、培高利特和普拉克索)。可以理解,多巴胺激动剂可以处于药学上可接受的盐的形式,例如,阿仑替莫氢溴酸盐、溴隐亭甲磺酸盐、非诺多泮甲磺酸盐、那高利特盐酸盐和培高利特甲磺酸盐。麦角乙脲和普拉克索通常以非盐形式使用。

[0462] 在一些实施例中,本发明的化合物可以与来自吩噻嗪、噻吨、杂环二苯并氮杂、丁酰苯、二苯基丁基哌啶和吲哚酮类精神抑制药的化合物组合使用。吩噻嗪的合适的实例包

括氯丙嗪、美索达嗪、甲硫达嗪、醋奋乃静、氟非那嗪、奋乃静和三氟拉嗪。噻吨的合适实例包括氯普噻吨和氨砒噻吨。二苯并氮杂的实例是氯氮平。丁酰苯的实例是氟哌啶醇。二苯基丁基哌啶的实例是匹莫齐特。吲哚酮的实例是吗啉多那(indolone)。其他抗精神病药包括洛沙平、舒必利和利培酮。可以理解,当与主题化合物组合使用时,抗精神病药可以处于药学上可接受的盐的形式,例如,氯丙嗪盐酸盐、美索达嗪苯磺酸盐、甲硫达嗪盐酸盐、醋奋乃静马来酸盐、氟奋乃静盐酸盐、氟奋乃静庚酸酯、氟奋乃静癸酸酯、三氟拉嗪盐酸盐、氨砒噻吨盐酸盐、氟哌啶醇癸酸酯、洛沙平琥珀酸盐和吗啉酮盐酸盐。奋乃静、氯普噻吨、氯氮平、氟哌啶醇、匹莫齐特和利培酮通常以非盐形式使用。因此,主题化合物可与以下组合使用:醋奋乃静、阿仑替莫、氨磺必利、苯海索、溴隐亭、比哌立登、氯丙嗪、氯普噻吨、氯氮平、地西泮、非诺多泮、氟非那嗪、氟哌啶醇、左旋多巴、具有苄丝肼的左旋多巴、具有卡比多巴的左旋多巴、麦角乙脞、洛沙平、美索达嗪、吗啉多那、那高利特、奥氮平、培高利特、奋乃静、匹莫齐特、普拉克索、喹硫平、利培酮、舒必利、丁苯那嗪、氘丁苯那嗪、三己芬迪、甲硫达嗪、氨砒噻吨、三氟拉嗪或齐拉西酮组合使用。

[0463] 在一些实施例中,本发明的化合物可以与以下组合使用:抗抑郁剂或抗焦虑剂,包括去甲肾上腺素再摄取抑制剂(包括叔胺三环类和仲胺三环类)、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、单胺氧化酶抑制剂(MAOI)、单胺氧化酶的可逆抑制剂(RIMA)、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)、促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)拮抗剂、 α -肾上腺素能受体拮抗剂、神经激肽-1受体拮抗剂、非典型抗抑郁剂、苯并二氮卓类、5-HT_{1A}激动剂或拮抗剂(尤其是5-HT_{1A}部分激动剂)、以及促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)拮抗剂。具体的药剂包括:阿米替林、氯米帕明、多虑平、丙咪嗪和曲米帕明;阿莫沙平、地昔帕明、马普替林、去甲替林和普罗替林;氟西汀、沃替西汀、氟伏沙明、帕罗西汀和舍曲林;异卡波肼、苯乙肼、依他普仑、反苯环丙胺和司来吉兰;吗氯贝胺;文拉法辛;度洛西汀;阿瑞吡坦;安非他酮、锂、奈法唑酮、曲唑酮和维洛沙秦;阿普唑仑、氯氮卓、氯硝西泮、二钾氯氮卓、地西泮、哈拉西泮、劳拉西泮、奥沙西泮和普拉西泮;丁螺环酮、氟辛克生、吉吡隆、和伊沙匹隆,以及其药学上可接受的盐。

[0464] 在一些实施例中,本发明的化合物可以与正构毒蕈碱性激动剂、毒蕈碱性增效剂或胆碱酯酶抑制剂共同给药。在一些实施例中,化合物可以与GlyT1抑制剂等共同施用,例如但不限于:利培酮、喹硫平、氯氮平、氟哌啶醇、氟西汀、普拉西泮、咕诺美林、锂、苯巴比妥、及其盐,及其组合。

[0465] f. 施用模式

[0466] 治疗的方法可以包括施用本发明的化合物或组合物的任何数量的方式。施用方式可以包括片剂,丸剂,糖衣丸,硬和软凝胶胶囊,颗粒,球粒,水性、脂质、油性或其他溶液,乳液(例如水包油乳液),脂质体,水性或油性悬浮液,糖浆,酏剂,固体乳液,固体分散体或可分散的粉末。为了制备用于口服施用的药物组合物,可以将该药剂与通常已知与使用的佐剂和赋形剂混合,该佐剂和赋形剂例如阿拉伯树胶、滑石粉、淀粉、糖类(例如,甘露糖、甲基纤维素、乳糖)、明胶、表面活性剂、硬脂酸镁、水性或非水溶剂、石蜡衍生物、交联剂、分散剂、乳化剂、润滑剂、防腐剂、调味剂(例如,醚油)、溶解度增强剂(例如,苯甲酸苄酯或苯甲醇)或生物利用度增强剂(例如Gelucire.TM.)。在药物组合物中,该药剂还可以分散在微粒(例如纳米微粒组合物)中。

[0467] 对于肠胃外施用,可以将该药剂溶于或悬浮于生理学上可接受的稀释剂中,例如水、缓冲液、含或不含增溶剂的油、表面活性剂、分散剂或乳化剂。作为油类,例如但不限于,可以使用橄榄油、花生油、棉籽油、大豆油、蓖麻油和芝麻油。更一般地说,对于肠胃外施用,药剂可以处于水性、脂质、油性或其他种类的溶液或悬浮液的形式,或甚至以脂质体或纳米悬浮液的形式施用。

[0468] 如本文所用,术语“肠胃外”是指包括静脉内、肌内、腹膜内、胸骨内、皮下以及关节内注射和输注的施用方式。

[0469] 通过参考以下实例将更好地理解本发明的化合物和方法,这些实例旨在说明而不是限制本发明的范围。

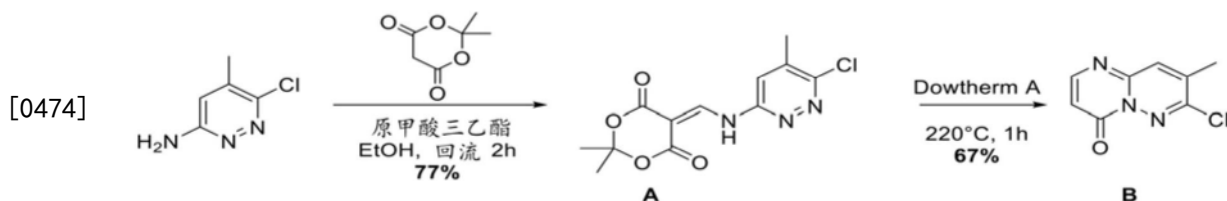
[0470] 5. 实例

[0471] 所有的NMR光谱都在400MHz AMX Bruker NMR光谱仪、400MHz Bruker Avance AV-III-400光谱仪或Varian MR400光谱仪上记录。¹H化学位移以相对于作为内标的残留质子溶剂的 δ 值(以ppm计)报告。数据报告如下:化学位移、多重性(s=单峰、bs=宽单峰、d=二重峰、t=三重峰、q=四重峰、dd=双重峰、m=多重峰、ABq=AB四重峰)、耦合常数、积分。采用以下参数、使用Agilent 1200系统进行反相LCMS分析,该系统由带有脱气装置的二元泵、高性能自动进样器、恒温柱室、C18柱、二极管阵列检测器(DAD)和Agilent 6150MSD组成。梯度条件为在1.4分钟内5%至95%乙腈,其中水相为在水中的0.1% TFA,在95%乙腈下保持0.1min,0.5mL/min,55°C(“90秒方法”)。将样品在Waters Acquity UPLC BEH C18柱(1.7 μ m,1.0 $\times$ 50mm)上以0.5mL/min分离,其中柱温度和溶剂温度保持在55°C。将DAD设定为从190nm扫描到300nm,并且使用的信号是220nm和254nm(两者的带宽均为4nm)。MS检测器配置有电喷雾电离源,并且通过从140扫描至700AMU(步长为0.2AMU、在0.13周/秒、峰宽为0.008分钟)获得低分辨率质谱。将干燥气体流量设定为在300°C每分钟13升,并且将雾化器压力设定为30psi。将毛细管针电压设定为3000V,并且将碎裂电压设定为100V。使用Agilent Chemstation和Analytical Studio Reviewer软件进行数据采集。

[0472] 在以下实例和反应方案中使用的缩写包括如下:aq是水溶液;Boc是叔丁氧基羰基;BrettPhos是2-(二环己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基;BrettPhos Pd G3是[(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钯(II);t-BuOH是叔丁醇;DCE是1,2-二氯乙烷;DCM是二氯甲烷;DEA是二乙胺;DMF是N,N-二甲基甲酰胺;DMP或戴斯-马丁高碘烷是1,1,1-三(乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3-(1H)-酮;DIAD是偶氮二甲酸二异丙酯;DIPEA或DIEA是二异丙基乙胺;DMAP是4-二甲基氨基吡啶;DMSO是二甲亚砜;Dowtherm A是26.5%二苯基+73.5%二苯基氧化物的共晶混合物;DtBAD是偶氮二甲酸二叔丁酯;eq或eq.是当量;EtOAc是乙酸乙酯;EtOH是乙醇;h是小时;Hex是己烷;IPA是异丙醇;KOAc是乙酸钾;LAH是氢化铝锂;mCPBA是间氯过氧苯甲酸;MeCN或ACN是乙腈;MeOH是甲醇;min是分钟;NaOAc是乙酸钠;NaOMe是甲醇钠;NCS是N-氯代琥珀酰亚胺;NMP是N-甲基-2-吡咯烷酮;Pd(dppf)Cl₂是[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II);Pd(OAc)₂是乙酸钯(II);PPA是多聚磷酸;PPh₃是三苯基膦;PPTS是对甲苯磺酸吡啶鎓;rt是室温;sat.是饱和的;sec是秒;SCX柱或HF SCX柱是强阳离子交换柱(即安捷伦部件号14256027);SFC是超临界流体色谱法;TBAC或TBAC1是四丁基氯化铵;t-BuXPhos是2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基;TEA是三乙胺;TFA

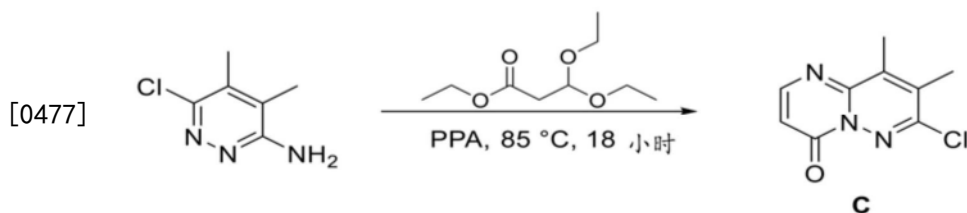
是三氟乙酸;THF是四氢呋喃;TosCl是对甲苯磺酰氯;以及tosyl是对甲苯磺酰基。

[0473] a. 中间体的制备

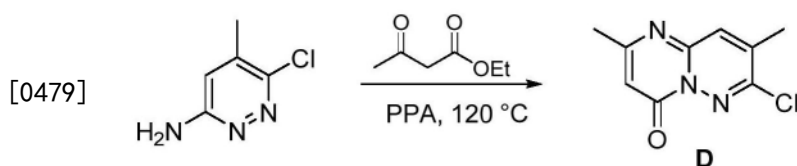


[0475] 5-(((6-氯-5-甲基吡啶-3-基)氨基)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(中间体A):在环境温度下,向6-氯-5-甲基吡啶-3-胺(1g)在乙醇(12mL)的溶液中添加原甲酸三乙酯(1.16mL)和异亚丙基丙二酸酯(1.04g)。然后将混合物加热至60°C持续18小时。将混合物过滤,并用乙醇(5mL x 3)洗涤滤饼,以得到中间体5-[[(6-氯-5-甲基-吡啶-3-基)氨基]亚甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(1.59g,77%产率)。ES-MS[M+1]⁺:298.2

[0476] 7-氯-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]吡啶-4-酮(中间体B):将5-[[(6-氯-5-甲基-吡啶-3-基)氨基]亚甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(1.59g)在Dowtherm A(8mL)中的溶液在220°C下搅拌1小时。冷却后,将混合物添加到水中,并用1M HCl酸化。将水层用己烷(3x125mL)萃取以除去Dowtherm A。将水层用NaHCO₃水溶液中和,并将混合物用氯仿/IPA(4:1)(3x)萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,浓缩以给出标题化合物(908mg,67%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ8.23(d,J=6.5Hz,1H),8.03(q,J=1.3Hz,1H),6.54(d,J=6.4Hz,1H),2.44(d,J=1.3Hz,3H)。ES-MS[M+1]⁺:196。

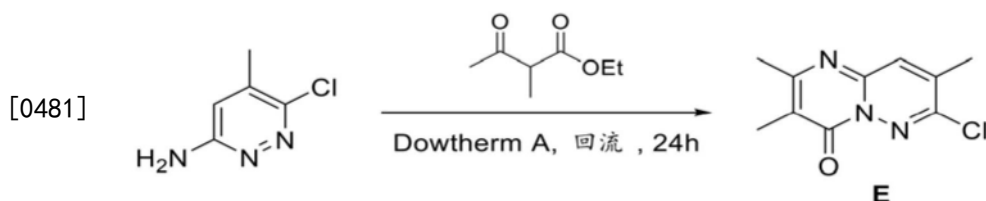


[0478] 7-氯-8,9-二甲基-嘧啶并[1,2-b]吡啶-4-酮(中间体C):将6-氯-3-氨基-4,5-二甲基吡啶(550mg)、3,3-二乙氧基丙酸乙酯(1.02mL)和多聚磷酸(5mL)的混合物添加到密封管中。将混合物在85°C下搅拌5小时,然后冷却至室温,其中向反应混合物中添加另外的3,3-二乙氧基丙酸乙酯(1.02mL)。将小瓶密封,并将混合物加热至85°C持续18小时。然后将反应混合物缓慢添加到150mL饱和NaHCO₃水溶液和100mL的DCM的搅拌溶液中。完全添加后,允许将混合物搅拌20分钟,分离有机层,并将水层进一步用氯仿/IPA(4:1)(x3)萃取。将有机层汇集,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。使用Teledyne ISCO Combi-Flash系统(含DCM的液体负载,40G柱,0%-70% EtOAc/Hex,运行35min)纯化粗产物,以给出呈固体的标题化合物(366mg,50%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.22-8.20(d,J=6.5Hz,1H),6.64-6.62(d,J=6.5Hz,1H),2.62(d,J=0.6Hz,3H),2.51(d,J=0.6Hz,3H)。ES-MS[M+1]⁺:210。

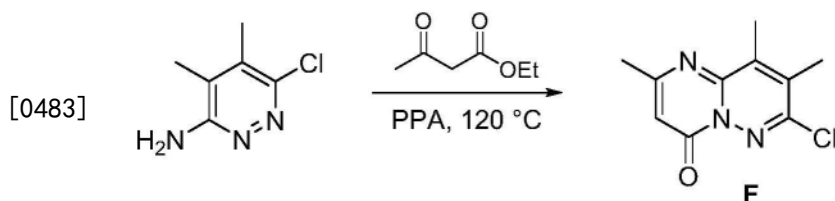


[0480] 7-氯-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]吡啶-4-酮(中间体D):向6-氯-3-氨基-5-甲基吡啶(1g)在多聚磷酸(5mL)中的溶液中添加乙酰乙酸乙酯(1.76mL)。将混合物加热至120

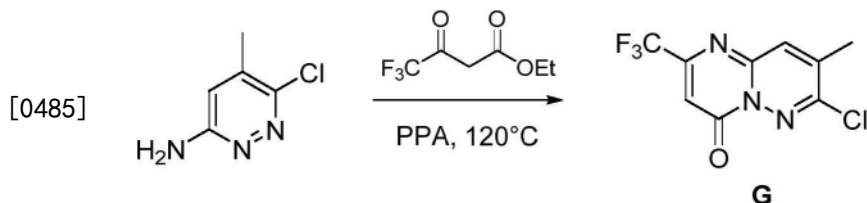
℃持续18小时。趁热将混合物缓慢添加到150mL饱和NaHCO₃的搅拌溶液中。将水层用氯仿:IPA (4:1) 萃取三次。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并在真空下浓缩。使用Teledyne ISCO Combi-Flash系统(含DCM的液体负载,80G柱,0%-70% EtOAc/DCM,运行42min)纯化粗产物。将含所希望的产物的级分浓缩以得到呈固体的标题化合物(1.34g,92%产率)。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ7.59 (q, J=1.3Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 2.50 (d, J=1.3Hz, 3H), 2.43 (d, J=0.7Hz, 3H)。ES-MS[M+1]⁺:210。



[0482] 7-氯-2,3,8-三甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(中间体E):向6-氯-3-氨基-5-甲基吡啶(500mg)在Dowtherm A(2mL)中的溶液中添加2-甲基-3-氧代-丁酸乙酯(591μL),并将反应加热至150℃持续18小时。添加另外的2-甲基-3-氧代-丁酸乙酯(591μL),并将反应在180℃下微波辐射15分钟。将溶液直接负载到Teledyne ISCO Combi-Flash系统(120G柱,100% Hex,6min;然后0%-80% EtOAc/DCM,运行15min)上,以得到呈固体的标题化合物(442mg,57%产率)。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ7.53 (q, J=1.3Hz, 1H), 2.47 (d, J=1.3Hz, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。ES-MS[M+1]⁺:224。

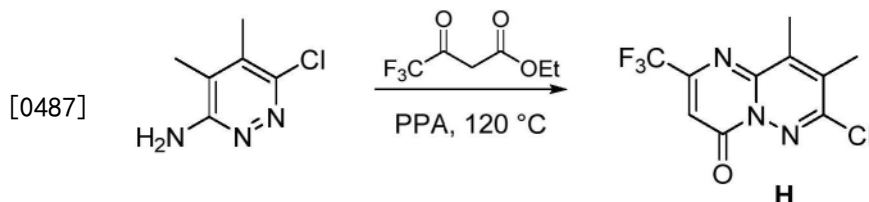


[0484] 7-氯-2,8,9-三甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(中间体F):向6-氯-3-氨基-4,5-二甲基吡啶(500mg)在多聚磷酸(4.5mL)中的溶液中添加乙酰乙酸乙酯(803μL)。将混合物加热至120℃持续1小时。趁热将混合物缓慢添加到125mL的饱和NaHCO₃和50mL氯仿/IPA (4:1)中。添加完成后,允许将混合物搅拌15分钟,并将有机层分离。将水层进一步用氯仿:IPA (4:1) (x3) 萃取。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并在真空下浓缩。将粗产物溶于5mL MeOH中,超声处理,并通过真空过滤收集沉淀,并且用己烷洗涤。将固体在氮气下干燥,以得到呈固体的标题化合物(472mg,67%产率)。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ6.49 (s, 1H), 2.60 (d, J=0.8Hz, 3H), 2.48 (q, J=0.7Hz, 3H), 2.44 (q, J=0.5Hz, 3H)。ES-MS[M+1]⁺:224。

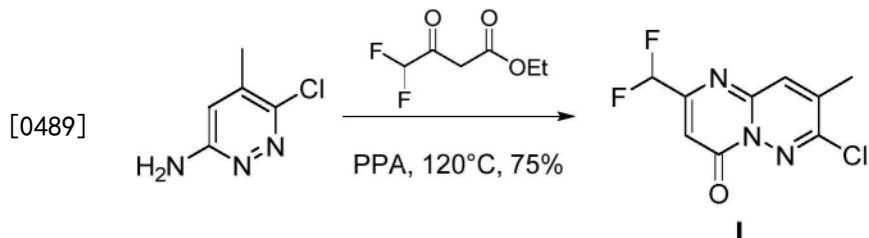


[0486] 7-氯-8-甲基-2-(三氟甲基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(中间体G):向6-氯-3-氨基-5-甲基吡啶(500mg)在多聚磷酸(5mL)中的溶液中添加4,4,4-三氟乙酰乙酸乙酯(1.02mL)。将混合物加热至120℃持续18小时。趁热将混合物缓慢添加到含有125mL的饱和NaHCO₃和50mL氯仿/IPA (4:1)的烧杯中,同时维持pH约为7。添加完成后,允许将混合物搅拌

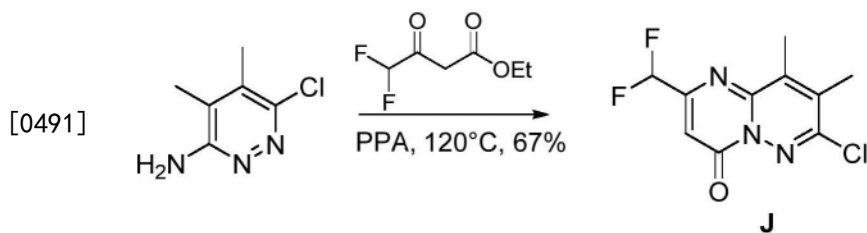
15分钟,并将有机层分离。将水层进一步用氯仿:IPA(4:1)萃取三次。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并在真空下浓缩。将粗产物溶解在15mL的DMSO中(收集沉淀的任何固体,以给出纯的所希望的产物),并将滤液通过反相色谱法使用吉尔森HPLC(50×250mm柱,5%-45% ACN/0.05% NH_4OH 水溶液,运行16min)纯化。将含有产物的级分浓缩并与先前的固体合并,以给出呈固体的标题化合物(393mg,43%产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.79(q, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 6.98(s, 1H), 2.56(d, $J=1.3\text{Hz}$, 3H)。ES-MS $[\text{M}+1]^+$:264。



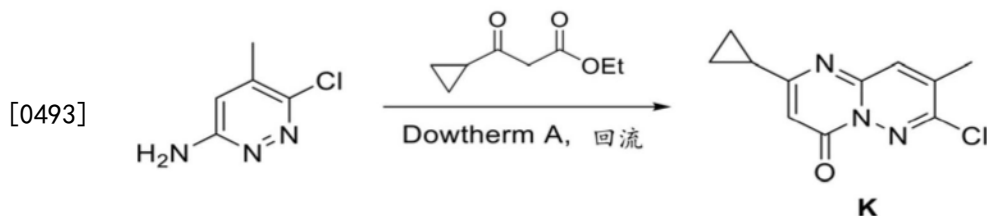
[0488] 7-氯-8,9-二甲基-2-(三氟甲基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(中间体H):向6-氯-3-氨基-4,5-二甲基哒嗪(550mg)在多聚磷酸(5mL)中的溶液中添加4,4,4-三氟乙酰乙酸乙酯(1.02mL)。将混合物加热至120℃持续18小时。添加另外的4,4,4-三氟乙酰乙酸乙酯(1.02mL),并将混合物在120℃下再搅拌7小时。趁热将混合物缓慢添加到含有125mL的饱和 NaHCO_3 和50mL氯仿/IPA(4:1)的烧杯中,同时维持pH约为7。添加完成后,允许将混合物搅拌15分钟,并将有机层分离。将水层进一步用氯仿:IPA(4:1)萃取三次。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并在真空下浓缩。将粗产物溶解在DMSO(16mL)中,并通过反相色谱法使用吉尔森HPLC(50×250mm柱,5%-50% ACN/0.05% NH_4OH 水溶液,运行16min)纯化。将含产物的级分浓缩,以得到呈固体的标题化合物(264mg,27%产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 6.96(s, 1H), 2.57(q, $J=0.9\text{Hz}$, 3H), 2.48(q, $J=0.9\text{Hz}$, 3H)。ES-MS $[\text{M}+1]^+$:278。



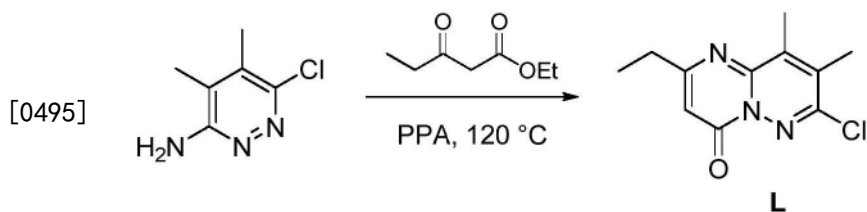
[0490] 7-氯-2-(二氟甲基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(中间体I):向6-氯-3-氨基-5-甲基哒嗪(500mg)在多聚磷酸(5mL)中的溶液中添加4,4-二氟乙酰乙酸乙酯(912 μ L)。将混合物加热至120℃持续2小时。趁热将混合物缓慢添加到含有125mL的饱和 NaHCO_3 和50mL氯仿/IPA(4:1)的烧杯中,同时维持pH约为7。添加完成后,允许将混合物搅拌15分钟,并将有机层分离。将水层进一步用氯仿:IPA(4:1)萃取三次。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并在真空下浓缩。将粗产物溶解在DMSO(15mL)中,并通过反相色谱法使用吉尔森HPLC(50×250mm柱,0%-45% ACN/0.05% NH_4OH 水溶液,运行16min)纯化。将含产物的级分浓缩,以得到呈固体的标题化合物(640mg,75%产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.73(q, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 6.90(s, 1H), 6.46(t, $J=54.8\text{Hz}$, 1H), 2.55(d, $J=1.3\text{Hz}$, 3H)。ES-MS $[\text{M}+1]^+$:246。



[0492] 7-氯-2-(二氟甲基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(中间体J):向6-氯-3-氨基-4,5-二甲基哒嗪(1.65g)在多聚磷酸(10mL)中的溶液中添加4,4-二氟乙酰乙酸乙酯(2.74mL)。将混合物加热至120℃持续6小时。然后趁热将反应混合物缓慢添加到搅拌的饱和NaHCO₃溶液(200mL)中。一旦pH约为7,将水层用氯仿:IPA(4:1)萃取。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并在真空下浓缩。使用Teledyne ISCO Combi-Flash系统(含DCM的液体负载,120G柱,0%-40% EtOAc/DCM,运行15min)纯化粗产物,以得到呈固体的标题化合物(1.05g,39%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ6.90(s,1H),6.48(t,J=54.9Hz,1H),2.64(s,3H),2.53(s,3H)。ES-MS[M+1]⁺:260。

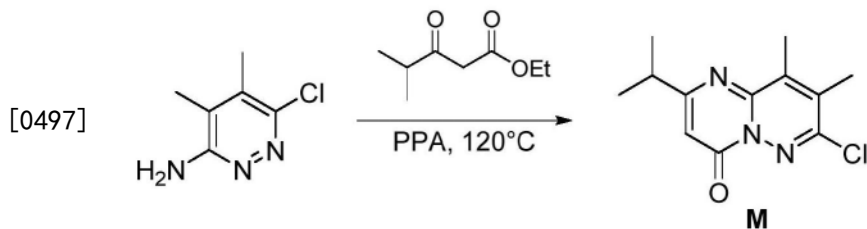


[0494] 7-氯-2-环丙基-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(中间体K):在密封小瓶中添加6-氯-3-氨基-5-甲基哒嗪(500mg)和3-环丙基-3-氧代丙酸乙酯(617μL)在DOWTHERM A(5mL)中的溶液。将小瓶密封,并将反应加热至150℃持续18h。添加另外的3-环丙基-3-氧代丙酸乙酯(617μL)并将反应加热至220℃持续3h。将材料直接负载到Teledyne ISCO Combi-Flash系统(液体负载,120G柱,100% Hex,运行6min;然后0%-40% EtOAc/DCM,运行15min)上,以得到呈固体的标题化合物(44mg;5%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.52(q,J=1.3Hz,1H),6.51(s,1H),2.47(d,J=1.4Hz,3H),1.97-1.86(m,1H),1.18-1.10(m,2H),1.08-0.97(m,2H)。ES-MS[M+1]⁺:236。

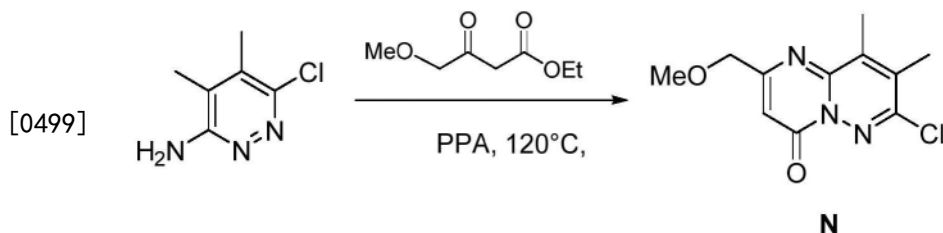


[0496] 7-氯-2-乙基-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(中间体L):向6-氯-3-氨基-4,5-二甲基哒嗪(550mg)在多聚磷酸(4mL)中的溶液中添加3-氧代戊酸乙酯(913μL)。将混合物加热至85℃持续1小时,然后加热至120℃持续1小时。趁热将混合物缓慢转移到饱和NaHCO₃水溶液(约150mL)和氯仿/IPA(4:1)(50mL)的搅拌溶液中。添加完成后,将混合物搅拌10分钟,然后将有机层分离。将水层进一步用氯仿/IPA(4:1)(x3)萃取,并将有机层汇集,经MgSO₄干燥,过滤,并在真空下浓缩。冷却后,观察到固体沉淀。添加己烷,将悬浮液超声处理,将固体通过真空过滤收集,并用己烷洗涤以提供纯度>95%(通过LCMS)的标题化合物(469mg,57%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ6.50(s,1H),2.70(q,J=7.6Hz,2H),2.61(s,

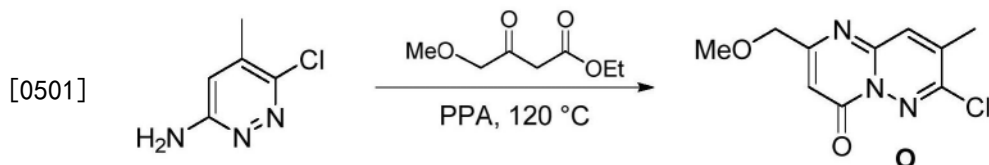
3H), 2.48 (s, 3H), 1.30 (t, J=7.6Hz, 3H)。ES-MS [M+1]⁺: 238。



[0498] 7-氯-2-异丙基-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(中间体M):向6-氯-3-氨基-4,5-二甲基哒嗪(550mg)在多聚磷酸(5mL)中的溶液中添加4-甲基-3-氧代-戊酸乙酯(1.13mL)。将混合物加热至85℃持续1小时,然后加热至120℃持续1小时。趁热将混合物缓慢添加到饱和NaHCO₃水溶液(150mL)和氯仿/IPA(4:1)(50mL)的搅拌溶液中。添加完成后,将混合物搅拌10分钟,并将有机层分离。将水层进一步用氯仿/IPA(4:1)(3x50mL)萃取,并将有机层汇集,经MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。使用Teledyne ISCO Combi-Flash系统(含DCM的液体负载,80G柱,0%-65% EtOAc/Hex,运行20min)纯化粗产物。然后用己烷冲洗柱,随后用0%-2% MeOH/DCM冲洗10min,以给出呈固体的标题化合物(204mg;23%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ6.47 (s, 1H), 3.63 (hept, J=6.8Hz, 1H), 2.56 (d, J=1.0Hz, 3H), 2.44 (d, J=1.0Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)。ES-MS [M+1]⁺: 252。

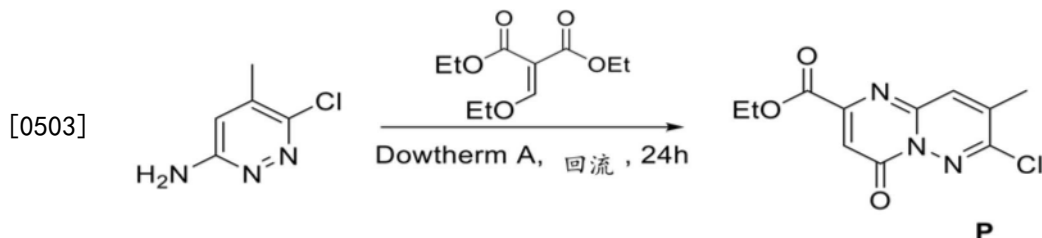


[0500] 7-氯-2-(甲氧基甲基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(中间体N):向6-氯-3-氨基-4,5-二甲基哒嗪(1g)在多聚磷酸(9mL)中的溶液中添加4-甲氧基-3-氧代-丁酸甲酯(1.23mL)。将混合物加热至85℃持续1小时,然后加热至120℃持续30分钟。然后通过将混合物缓慢添加到饱和碳酸氢钠(约150mL)和4:1氯仿/IPA(约50mL)的溶液中将其淬灭。将有机层分离,并将水层进一步萃取(x3)。将有机层汇集,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将粗产物溶解在DMSO(9mL)中,并将固体滤出。使用吉尔森(碱性,50×250mm柱,5%-55% ACN/0.05% NH₄OH水溶液,运行16min)纯化滤液。将含产物的级分浓缩,以给出呈固体的标题化合物(219mg)。将固体用己烷洗涤,然后溶解在DCM中,并使用Teledyne ISCO Combi-Flash系统(含DCM的液体负载,80G柱,0%-2% MeOH/DCM/NH₄OH,运行10min)纯化。将含产物的级分浓缩,以给出呈固体的标题化合物(682mg;43%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ6.77 (t, J=1.0Hz, 1H), 4.45 (d, J=1.0Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.59 (d, J=0.9Hz, 3H), 2.49 (d, J=1.0Hz, 3H)。ES-MS [M+1]⁺: 254。

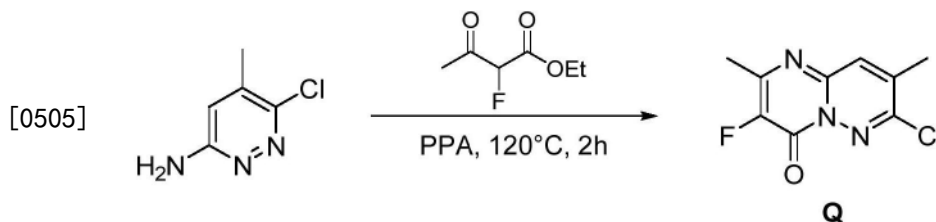


[0502] 7-氯-2-(甲氧基甲基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(中间体O):向6-氯-3-氨基-5-甲基哒嗪(500mg)在多聚磷酸(5mL)中的溶液中添加4-甲氧基-3-氧代-丁酸甲酯

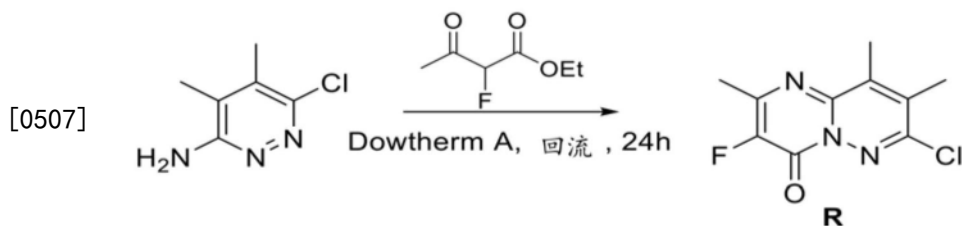
(673 μ L, 5.22mmol)。将混合物加热至85℃持续1小时,然后加热至120℃持续30分钟。然后通过将混合物缓慢添加到饱和碳酸氢钠(约150mL)和4:1氯仿/IPA(约50mL)的溶液中将其淬灭。将有机层分离,并将水层进一步萃取(x3)。将有机层汇集,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将粗产物溶解在DMSO(12mL)中,并通过反相色谱法使用吉尔森HPLC(50 $\times$ 250mm柱,0%-45% ACN/0.05% NH_4OH 水溶液,运行16min)纯化。将含产物的级分浓缩以给出呈固体的标题化合物(690mg, 83%产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.61(q, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 6.76(d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 4.42(s, 2H), 3.50(s, 3H), 2.50(d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H)。ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 240。



[0504] 7-氯-8-甲基-4-氧代-4H-嘧啶并[1,2-b]喹啉-2-甲酸乙酯(中间体P):将乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯(641 μ L)和6-氯-3-氨基-4,5-二甲基吡嗪(500mg)在Dowtherm A(6mL)中的混合物加热至200℃持续18小时。将反应混合物冷却至室温并直接负载到Teledyne ISCO Combi-Flash系统(液体负载, 80G柱, 0%-55% EtOAc/DCM, 运行25min)上。将含所希望的产物的级分浓缩,并通过LCMS确定其不纯。将材料溶解在DMSO(9mL)中,并通过反相色谱法使用吉尔森HPLC(50 $\times$ 250mm柱, 5%-50% ACN/0.05% NH_4OH 水溶液, 运行16min)纯化。将含产物的级分浓缩以给出呈固体的标题化合物(250mg; 28%产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.93(s, 1H), 7.75(s, 1H), 4.42(q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.57(d, $J=0.9\text{Hz}$, 3H), 1.41(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 268.2。



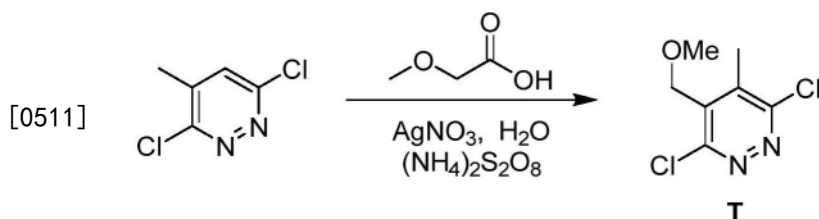
[0506] 7-氯-3-氟-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]喹啉-4-酮(中间体Q):向6-氯-3-氨基-5-甲基吡嗪(550mg)在多聚磷酸(5.5mL)中的溶液中添加2-氟乙酰乙酸乙酯(961 μ L)。将混合物加热至120℃持续2小时。然后通过将混合物缓慢添加到饱和碳酸氢钠(约150mL)和4:1氯仿/IPA(约50mL)的溶液中将其淬灭。将有机层分离,并将水层进一步萃取(x3)。将有机层汇集,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。然后通过将混合物缓慢添加到饱和碳酸氢钠(约150mL)和4:1氯仿/IPA(约50mL)的溶液中将其淬灭。将有机层分离,并将水层进一步萃取(x3)。将有机层汇集,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将粗产物溶解在DMSO(12mL)中,并通过反相色谱法使用吉尔森HPLC(50 $\times$ 250mm柱, 0%-45% ACN/0.05% NH_4OH 水溶液, 运行16min)纯化。将含产物的级分浓缩,以给出呈固体的标题化合物(627mg; 72%产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.60(q, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 2.52-2.47(m, 6H)。ES-MS $[\text{M}+H]^+$ =228。



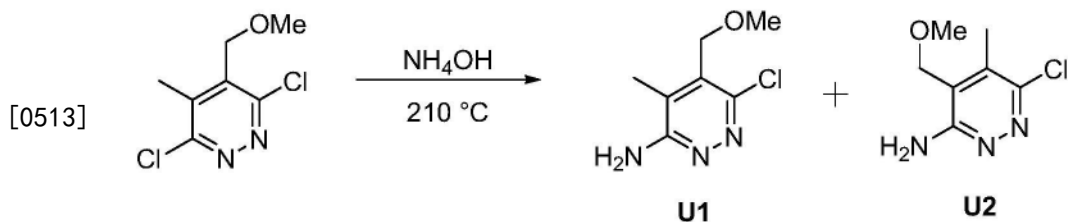
[0508] 7-氯-3-氟-2,8,9-三甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(中间体R):向6-氯-3-氨基-4,5-二甲基哒嗪(550mg)在Dowtherm A(4mL)中的溶液中添加2-氟-3-氧代-丁酸乙酯(525 μ L)并将反应加热至150 $^{\circ}$ C持续18小时。添加另外的2-氟-3-氧代-丁酸乙酯(525 μ L)并将反应在150 $^{\circ}$ C下再搅拌18小时。将反应混合物直接负载到Teledyne ISCO Combi-Flash系统(含DCM的液体负载,120G柱,0%-20% Hex/EtOAc,运行6min;然后0%-30% EtOAc/DCM,运行10min)上,以得到标题化合物(243mg;29%产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 2.62(d, $J=0.9\text{Hz}$,3H),2.51(d, $J=3.6\text{Hz}$,3H),2.48(t, $J=0.9\text{Hz}$,3H)。ES-MS[M+1] $^+$:268。



[0510] 3,7-二氯-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(中间体S):向7-氯-2,8-二甲基-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(50mg)在DMF(0.66mL)中的溶液中添加N-氯代琥珀酰亚胺(33mg)。将混合物在室温下搅拌18h。添加另外的N-氯代琥珀酰亚胺(8mg)并将混合物搅拌48h。将混合物倒入水中并用DCM萃取,通过相分离器并浓缩。使用Teledyne ISCO Combi-Flash系统(含DCM的液体负载,12G柱,0%-30%EtOAc/DCM,运行10min)纯化粗产物。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.65(q, $J=1.3\text{Hz}$,1H),2.60(s,3H),2.51(d, $J=1.3\text{Hz}$,3H)。ES-MS[M+1] $^+$:244

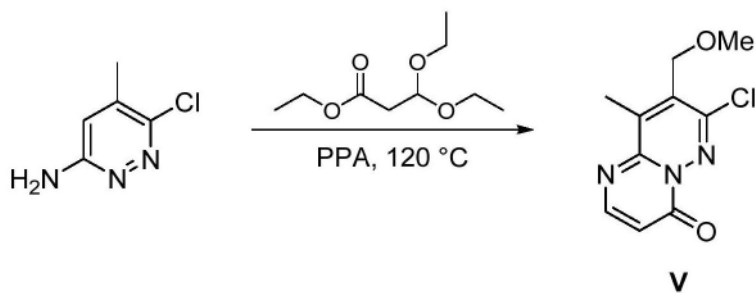


[0512] 3,6-二氯-4-(甲氧基甲基)-5-甲基哒嗪(中间体T):将3,6-二氯-4-甲基哒嗪(2g)、甲氧基乙酸(2.82mL)和硝酸银(1.04g)在水(100mL)中的搅拌溶液加热至72 $^{\circ}$ C,其中分几部分缓慢添加过硫酸铵(4.2g)。将混合物在72 $^{\circ}$ C下加热30分钟,然后在90 $^{\circ}$ C下加热1h。分批添加另外的过硫酸铵(2.4g),并允许将反应在90 $^{\circ}$ C下再搅拌1h。将混合物冷却至室温,并缓慢倒入饱和碳酸氢盐溶液(约150mL)和氯仿/IPA(4:1)的溶液中,并搅拌20分钟,然后萃取(x3)。将有机层汇集,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将粗产物溶解在DMSO(15mL)中,并通过反相色谱法使用吉尔森HPLC(20 $\times$ 250mm柱,15%-60% ACN/0.1% TFA水溶液,运行16min)纯化。将含有产物的级分用饱和 NaHCO_3 碱化,用3:1氯仿/IPA萃取,经硫酸镁干燥,过滤,并浓缩,以给出标题化合物(1.6g;62%产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 4.64(s,2H),3.44(s,3H),2.52(s,3H)。ES-MS[M+1] $^+$:208。

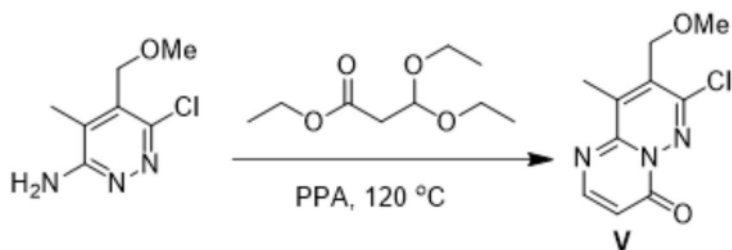


[0514] 6-氯-5-(甲氧基甲基)-4-甲基咪嗪-3-胺(中间体U1):将3,6-二氯-4-(甲氧基甲基)-5-甲基-咪嗪(1.59g)与氢氧化铵(78mL)溶液混合并在不锈钢压力容器中加热至210℃持续24小时。将反应冷却至室温,并将反应混合物转移至含有DCM/MeOH的圆底烧瓶中并浓缩。将粗产物溶解在DMSO(12mL)中,并通过反相色谱法使用吉尔森HPLC(50×250mm柱,0%-35% ACN/0.05% NH₄OH水溶液,运行16min)纯化以得到标题化合物(364mg;26%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ4.72(s,2H),4.59(s,2H),3.42(s,3H),2.23(s,3H)。ES-MS[M+1]⁺:188。

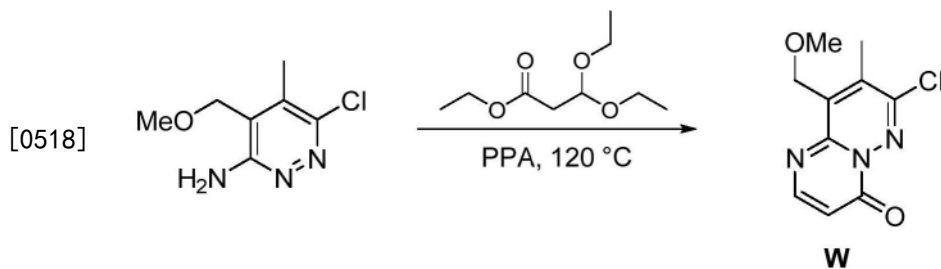
[0515] 6-氯-4-(甲氧基甲基)-5-甲基咪嗪-3-胺(中间体U2):如前一步骤所述合成并分离中间体(554mg;39%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ5.27(s,2H),4.52(s,2H),3.38(s,3H),2.36(s,3H)。ES-MS[M+1]⁺:188。



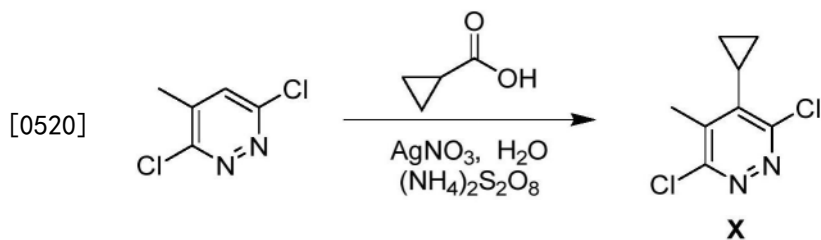
[0516]



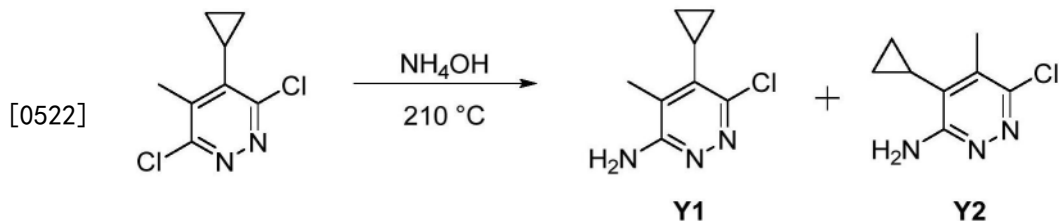
[0517] 7-氯-8-(甲氧基甲基)-9-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]咪嗪-4-酮(中间体V):向3,3-二乙氧基丙酸乙酯(755μL)和6-氯-5-(甲氧基甲基)-4-甲基-咪嗪-3-胺(364mg)的混合物中添加多聚磷酸(3mL)。将混合物在120℃下搅拌5小时。添加更多的3,3-二乙氧基丙酸乙酯(755μL)并将混合物在120℃下再搅拌1小时。然后将反应混合物缓慢添加到100mL饱和NaHCO₃水溶液和50mL的DCM的搅拌溶液中。添加完成后,允许将混合物搅拌20分钟,并将有机层分离。将水层进一步用氯仿/IPA(4:1)(x3)萃取。将有机层合并,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物溶解在DMSO(12mL)中,并通过反相色谱法使用吉尔森HPLC(50×250mm柱,0%-55% ACN/0.05%NH₄OH水溶液,运行16min)纯化。将含产物的级分浓缩,以给出呈固体的标题化合物(108mg;23%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.23(d,J=6.4Hz,1H),6.68(d,J=6.4Hz,1H),4.65(s,2H),3.49(s,3H),2.71(s,3H)。ES-MS[M+1]⁺:240。



[0519] 7-氯-9-(甲氧基甲基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(中间体W):向3,3-二乙氧基丙酸乙酯(1.15mL)和6-氯-5-(甲氧基甲基)-4-甲基-哒嗪-3-胺(554mg)的混合物中添加多聚磷酸(5mL)。将混合物在120℃下搅拌1小时。添加更多的3,3-二乙氧基丙酸乙酯(1.15mL)并将混合物在120℃下再搅拌1小时。然后将反应混合物缓慢添加到150mL饱和NaHCO₃水溶液和100mL的DCM的搅拌溶液中。添加完成后,允许将混合物搅拌20分钟,并将有机层分离。将水层进一步用氯仿/IPA(4:1)(x3)萃取。将有机层合并,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物溶解在DMSO(12mL)中,并通过反相色谱法使用吉尔森HPLC(50×250mm柱,0%-40%ACN/0.05% NH₄OH水溶液,运行16min)纯化。将含产物的级分浓缩以给出呈固体的标题化合物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.22(d,J=6.4Hz,1H),6.64(d,J=6.4Hz,1H),4.95(s,2H),3.48(s,3H),2.58(s,3H)。ES-MS[M+1]⁺:240。

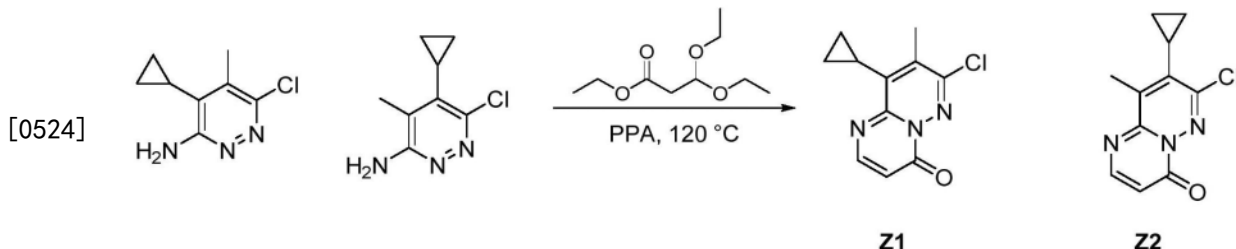


[0521] 3,6-二氯-4-环丙基-5-甲基哒嗪(中间体X):将3,6-二氯-4-甲基哒嗪(2.5g)、环丙烷甲酸(3.66mL)和硝酸银(1.3g)在水(125mL)中的搅拌溶液加热至72℃,其中分几部分缓慢添加过硫酸铵(5.25g)。将混合物在72℃下加热20分钟。添加硫酸(1.23mL)并将混合物加热至90℃持续1小时。将混合物冷却至环境温度,并缓慢倒入饱和碳酸氢盐溶液(约150mL)和氯仿/IPA(4:1)(约75mL)的溶液中,并搅拌20分钟,然后用氯仿/IPA(4:1)(x3)萃取。将有机层合并,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。使用Teledyne ISCO Combi-Flash系统(含DCM的液体负载,80G柱,0%-25% EtOAc/Hex,运行15min)纯化粗产物,以得到标题化合物(1.95g,63%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ2.54(d,J=0.9Hz,3H),1.88-1.75(m,1H),1.34-1.19(m,2H),0.81-0.67(m,2H)。ES-MS[M+1]⁺:203。



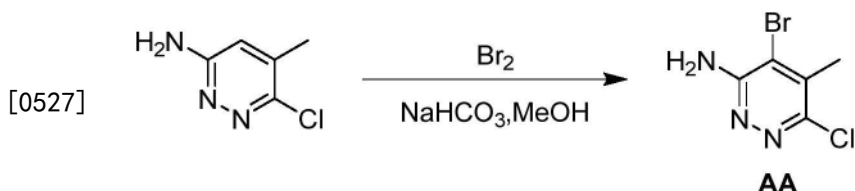
[0523] 6-氯-4-环丙基-5-甲基哒嗪-3-胺(中间体Y1)和6-氯-5-环丙基-4-甲基哒嗪-3-胺(中间体Y2):将3,6-二氯-4-环丙基-5-甲基-哒嗪(1.0g)与氢氧化铵(15mL;在水中的28% NH₃)溶液和1,4-二噁烷(2mL)混合。将溶液加热至210℃持续24小时(140psi)。将反应冷却至室温,并将反应混合物转移至含有DCM/MeOH的圆底烧瓶中并浓缩。使用Teledyne

ISCO Combi-Flash系统(固体负载,80G柱,0%-90%EtOAc/DCM,运行25min;然后0%-10% MeOH/DCM/ NH_4OH ,10min)纯化粗产物,以给出标题化合物的混合物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.46 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H), 1.90-1.79 (m, 1H), 1.42-1.29 (m, 2H), 0.86-0.73 (m, 2H)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.60 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 3H), 1.80-1.55 (m, 1H), 1.44-1.32 (m, 2H), 0.81-0.72 (m, 2H)。ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 184。

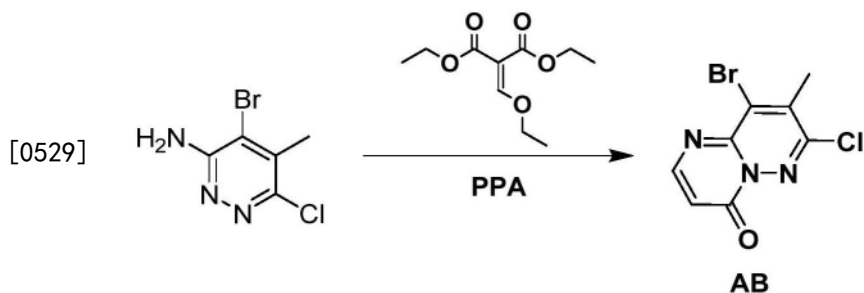


[0525] 7-氯-9-环丙基-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(中间体Z1):向异构体6-氯-5-环丙基-4-甲基-哒嗪-3-胺和6-氯-4-环丙基-5-甲基-哒嗪-3-胺(928mg)的混合物中添加3,3-二乙氧基丙酸乙酯(1.97mL)和多聚磷酸(7mL)。将混合物在120℃下搅拌1小时。添加更多的3,3-二乙氧基丙酸乙酯(1.97mL)并将混合物在120℃下再搅拌1小时。然后将反应混合物缓慢添加到150mL饱和 NaHCO_3 水溶液和100mL的DCM的搅拌溶液中。添加完成后,允许将混合物搅拌20分钟,并将有机层分离。将水层进一步用氯仿/IPA(4:1)(x3)萃取。将有机层合并,经 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。将粗产物溶解在DMSO(15mL)中,并通过反相色谱法使用吉尔森HPLC(50×250mm柱,0%-45% ACN/0.1% TFA水溶液,运行20min)纯化。将含产物的级分用饱和 NaHCO_3 中和,并用3:1氯仿/IPA萃取。将有机层浓缩以给出呈固体的标题化合物(73mg,6%产率)。ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 236。

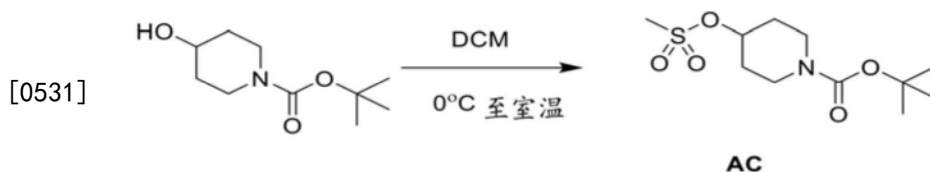
[0526] 7-氯-8-环丙基-9-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(中间体Z2):如前一步骤所述合成并分离中间体Z2,以给出呈固体的标题化合物(473mg;40%产率)。ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 236。



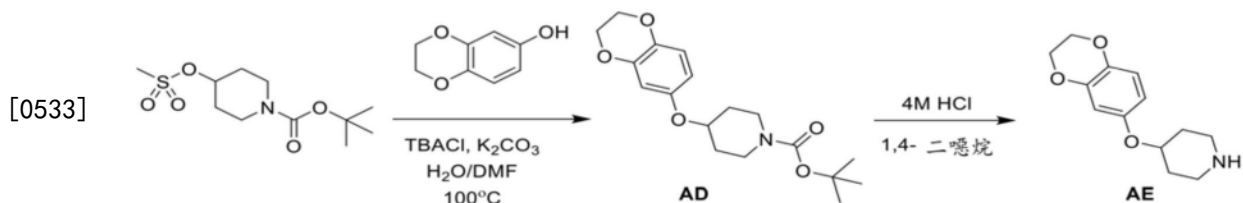
[0528] 4-溴-6-氯-5-甲基哒嗪-3-胺(中间体AA):将6-氯-5-甲基哒嗪-3-胺(4g)和 NaHCO_3 (4.68g)的混合物悬浮在MeOH(40mL)中并用 Br_2 (6.68g)处理。将混合物在20℃下搅拌4小时。将混合物过滤并将滤饼用DCM/MeOH(10:1)(100mL)的混合物洗涤。将滤液浓缩。将残余物用饱和 Na_2SO_3 水溶液(50mL)稀释,然后通过DCM(100mL×5)萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩以给出4-溴-6-氯-5-甲基哒嗪-3-胺(6.07g)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.86 (br s, 2H), 2.52 (s, 3H)。



[0530] 9-溴-7-氯-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]吡嗪-4-酮(中间体AB):将4-溴-6-氯-5-甲基吡嗪-3-胺(6g)和2-(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯(11.66g)在PPA(100mL)中的混合物在120℃下搅拌2小时。将混合物添加到饱和Na₂CO₃水溶液中同时维持pH约为8并用EtOAc(50mL×4)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL×2)洗涤、经Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。通过Combi Flash(硅胶,石油醚中的从0%至70%乙酸乙酯)纯化残余物,以给出9-溴-7-氯-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]吡嗪-4-酮(4.1g)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.28(d,J=6.8Hz,1H),6.68(d,J=6.4Hz,1H),2.73(s,3H)。



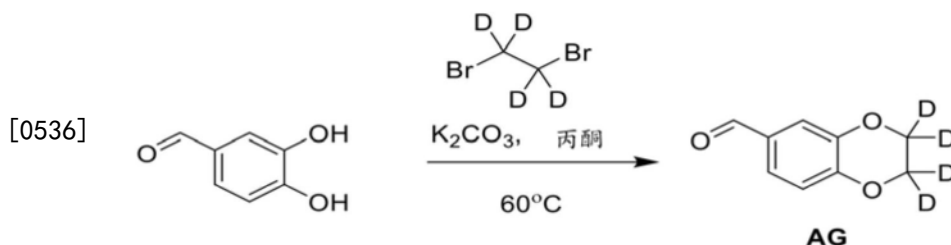
[0532] 4-甲基磺酰基氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯(中间体AC):向0℃的4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.5g)在DCM(40mL)中的溶液中添加三乙胺(2.42mL),随后逐滴添加甲磺酰氯(1.35mL)。除去冰浴,并且将反应在室温下搅拌18h。将反应混合物用3:1CHCl₃/IPA和水稀释。将各层分离,并将水层用3:1CHCl₃/IPA(2×)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤、经MgSO₄干燥、过滤、并浓缩以得到标题化合物3.4g。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ4.91-4.85(m,1H),3.73-3.67(m,2H),3.33-3.26(m,2H),3.03(s,3H),1.99-1.93(m,2H),1.85-1.77(m,2H),1.45(s,9H)。



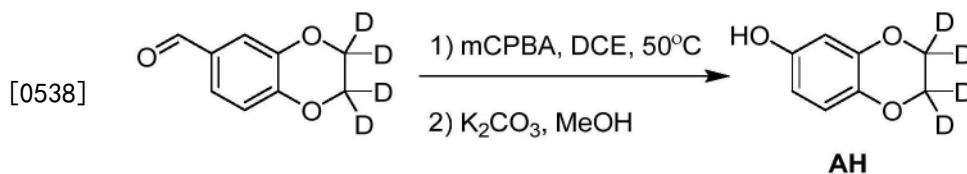
[0534] 4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(中间体AD):向烧瓶中添加4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.5g)、6-羟基-4-氧杂色满(565mg)、四丁基氯化铵(207mg)和碳酸钾(1.6g)。添加水(17.5mL)和DMF(1mL)后,将反应加热至100℃持续4小时。允许将反应冷却至室温并用DCM(2×)萃取。将合并的提取物用水和2N NaOH洗涤,然后干燥(Na₂SO₄)、过滤并在真空中浓缩。通过硅胶快速色谱法(20%-70% EtOAc/己烷)进行纯化,得到标题化合物(472mg):¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ6.76(d,J=8.7Hz,1H),6.46(d,J=2.8Hz,1H),6.42(dd,J=8.7,2.8Hz,1H),4.35-4.28(m,1H),4.25-4.18(m,4H),3.69(ddd,J=12.9,7.3,3.5Hz,2H),3.29(ddd,J=12.5,7.9,3.8Hz,2H),1.90-1.85(m,2H),1.74-1.66(m,2H),1.46(s,9H)。ES-MS[M-C(CH₃)₃+H]⁺:280.4。

[0535] 4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶(中间体AE):将4-((2,3-二

氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(315mg)溶解在1,4-二噁烷(14mL)中的4M HCl溶液中。在室温下5小时后,将反应在真空中浓缩。将粗材料溶于MeOH中,并通过HF SCX柱和NH₃溶液(2N,在MeOH中)纯化,以得到标题化合物(68mg):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ6.77(d,J=8.8Hz,1H),6.44-6.39(m,2H),4.48-4.46(m,1H),4.24-4.19(m,4H),3.31(ddd,J=12.8,12.8,3.7Hz,2H),3.16(ddd,J=8.2,8.2,3.9Hz,2H),2.20-2.05(m,4H);ES-MS[M+1]⁺:236.2。

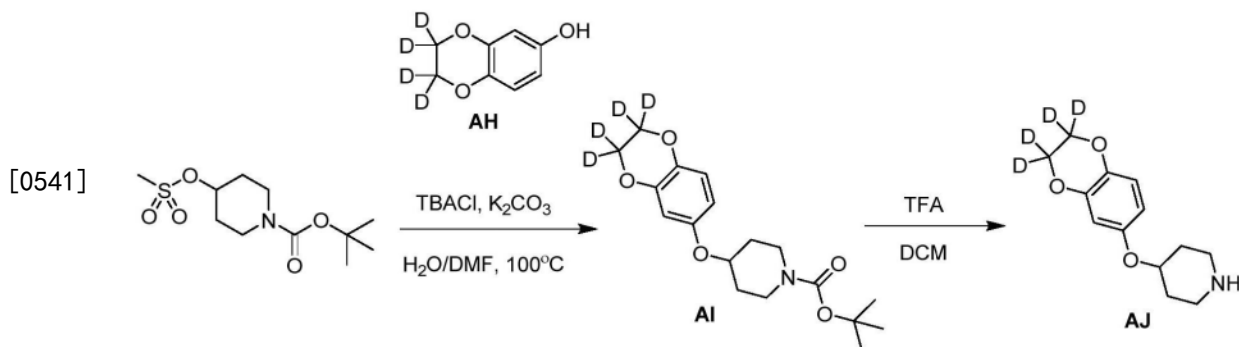


[0537] 2,2,3,3-四氘代-1,4-苯并二噁英-6-甲醛(中间体AG):在500mL圆底烧瓶中,将3,4-二羟基苯甲醛(21.3g)、1,2-二溴乙烷-D4(14.1mL)和碳酸钾(65.0g)在丙酮(515mL)中合并。将反应加热至回流持续18h。将反应用EtOAc稀释,通过硅藻土过滤,并将滤液在真空中浓缩。将粗样品通过硅胶快速色谱法(0%-40% EtOAc/己烷)纯化以得到标题化合物(15.4g)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ9.82(s,1H),7.41-7.38(m,2H),6.97(d,J=8.8Hz,1H)。ES-MS[M+1]⁺:169。



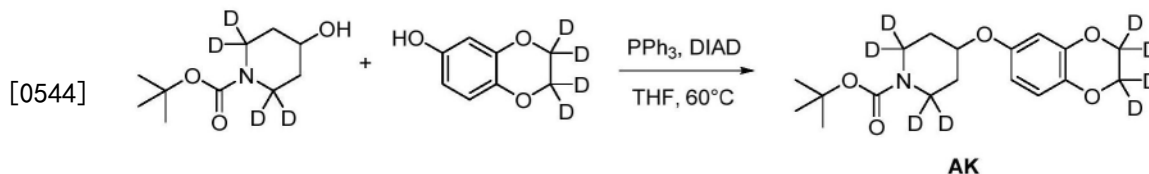
[0539] 2,2,3,3-四氘代-1,4-苯并二噁英-6-醇(中间体AH):步骤1.向2,2,3,3-四氘代-1,4-苯并二噁英-6-甲醛(15.4g)在DCE(250mL)中的溶液中添加3-氯过氧苯甲酸(47.6g,<77% CAS#937-14-4;西格玛-奥德里奇公司(Sigma-Aldrich))。将反应混合物加热至50°C持续18h。将反应用DCM和饱和NaHCO₃溶液稀释。分离层。将水层用DCM(2×)萃取并将合并的有机层用盐水洗涤、干燥(MgSO₄)、过滤并浓缩,以得到2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4甲酸酯(15.1g)。ES-MS[M+1]⁺:185。

[0540] 步骤2.将2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4甲酸酯(15.1g)溶解在甲醇(250mL)中并添加碳酸钾(15.5g)。在3h后,将溶剂除去并添加水/DCM(1:1)。通过逐滴添加6N HCl水溶液将水层缓慢酸化至pH<4。将各层分离,并将水层用DCM(2×)萃取并将合并的有机层用盐水洗涤、干燥(MgSO₄)、过滤并浓缩。将滤液通过硅胶快速色谱法(0%-40% EtOAc/己烷)纯化。将所希望的级分浓缩并共蒸发(用甲苯×2),以得到标题化合物(12.3g)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ6.72(d,J=8.8Hz,1H),6.39(d,J=2.9Hz,1H),6.34-6.31(dd,J=8.7,2.9Hz,1H),4.64(s,1H)。ES-MS[M+1]⁺:157。

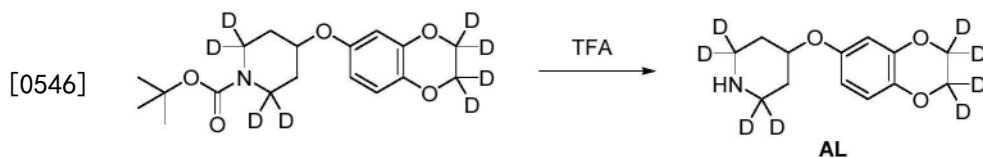


[0542] 4-[(2,2,3,3-四氘代-1,4-苯并二噁英-6-基)氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(中间体AI):向1000mL圆底烧瓶中添加在水(360mL)和DMF(18mL)中的4-甲基磺酰基氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯(18g)、2,2,3,3-四氘代-1,4-苯并二噁英-6-醇(6.0g)、碳酸钾(16.2g)和四丁基氯化铵(2.1g)。将反应加热至回流。在24h后,将反应冷却至室温,用EtOAc稀释并用水(3×)、盐水(2×)洗涤。将有机层干燥(MgSO₄)、过滤并在真空中浓缩。将粗油状物通过硅胶快速色谱法(0%-40% EtOAc/己烷)纯化,以得到标题化合物(3.1g)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 6.76(d,J=8.7Hz,1H),6.46(d,J=2.8Hz,1H),6.44-6.41(dd,J=8.7,2.8Hz,1H),4.32-4.27(m,1H),3.72-3.66(m,2H),3.31-3.25(m,2H),1.90-1.85(m,2H),1.74-1.66(m,2H),1.46(s,9H)。ES-MS[M+1]⁺:340。

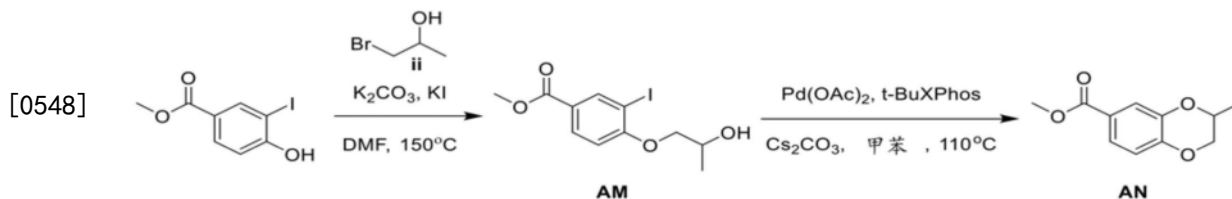
[0543] 作为TFA-盐的4-[(2,2,3,3-四氘代-1,4-苯并二噁英-6-基)氧基]哌啶(中间体AJ):向含有在DCM(6mL)中的4-[(2,2,3,3-四氘代-1,4-苯并二噁英-6-基)氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(760mg)的圆底烧瓶中添加三氟乙酸(2mL)。在室温下2h后,将溶剂除去并将粗残余物溶解在DCM中并在真空中浓缩(3×)以得到标题化合物(802mg)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 6.78(d,J=8.9Hz,1H),6.45(d,J=2.8Hz,1H),6.43-6.40(dd,J=8.8,2.9Hz,1H),4.51-4.50(m,1H),3.44-3.37(m,2H),3.28-3.25(m,2H),2.16-2.07(m,4H)。ES-MS[M+1]⁺:240。



[0545] 2,2,6,6-四氘代-4-[(2,2,3,3-四氘代-1,4-苯并二噁英-6-基)氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(中间体AK):在小瓶中,将2,2,6,6-四氘代-4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.49mmol)[参考文献:J.of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals[标记化合物与放射性药物杂志]2018,61,1036-1042]、三苯基膦(180mg,0.68mmol)和2,2,3,3-四氘代-1,4-苯并二噁英-6-醇(107mg,0.68mmol)在THF(2mL)中合并。将容器脱气,随后添加偶氮二甲酸二异丙酯(0.13mL,0.68mmol)。将反应在60℃下加热18h。将反应溶解在3:1CHCl₃:IPA中并用硅藻土浓缩。将固体干负载在硅胶上进行纯化(0%-25% EtOAc/己烷)。将所希望的级分浓缩以得到标题化合物(123mg)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 6.75(d,J=8.7Hz,1H),6.45(d,J=2.8Hz,1H),6.42(dd,J=8.8,2.9Hz,1H),4.31-4.26(m,1H),1.87-1.83(m,2H),1.71-1.66(m,2H),1.45(s,9H)。ES-MS[M+1]⁺:344。

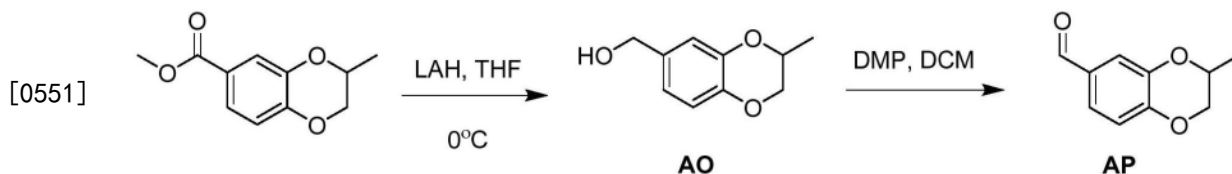


[0547] 2,2,6,6-四氘代-4-[(2,2,3,3-四氘代-1,4-苯并二噁英-6-基)氧基]哌啶(中间体AL):在小瓶中,将2,2,6,6-四氘代-4-[(2,2,3,3-四氘代-1,4-苯并二噁英-6-基)氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(123mg,0.36mmol)和三氟乙酸(0.5mL)在二氯甲烷(2mL)中合并。将反应搅拌1h并浓缩。将油状物通过SCX柱(5G)纯化,用MeOH洗涤并用7NNH₃/MeOH溶液洗脱。将溶剂除去以得到标题化合物(55mg)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ6.75(d,J=8.8Hz,1H),6.46(d,J=2.8Hz,1H),6.43(dd,J=8.8,2.8Hz,1H),4.24-4.18(m,1H),1.99(d,J=3.8Hz,1H),1.96(d,J=3.7Hz,1H),1.63(d,J=8.4Hz,1H)1.60(d,J=8.6Hz,1H)。ES-MS[M+1]⁺:244。



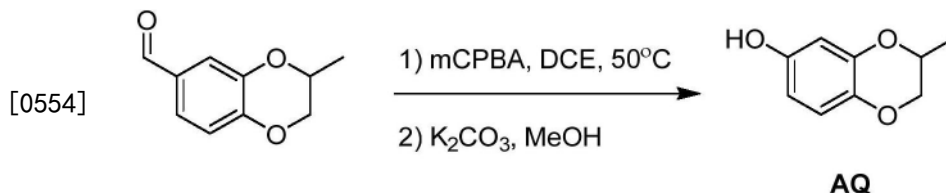
[0549] 4-(2-羟基丙氧基)-3-碘-苯甲酸甲酯(中间体AM):向0℃的1-溴-2-丙醇(1.04mL)在DMF(22mL)中的溶液中添加碳酸钾(2.69mL)和碘化钾(0.59g)。15min后,添加4-羟基-3-碘苯甲酸甲酯(2.44g)并将反应加热至回流。12h后,将反应冷却至室温并用EtOAc和水稀释。将各层分离,并将有机层用水(3×)、盐水(2×)洗涤、干燥(MgSO₄)并浓缩以得到标题化合物(2.5g)。ES-MS[M+1]⁺:337。

[0550] 3-甲基-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-甲酸甲酯(中间体AN):在250mL圆底烧瓶中将4-(2-羟基丙氧基)-3-碘-苯甲酸甲酯(2.5g)、碳酸铯(4.88g)、乙酸钡(II)(0.14g)和2,2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基(0.47g)合并。将烧瓶抽空并用无水氮气(3×)吹扫,随后添加脱气的甲苯(18mL)。将反应密封并加热至110℃。5h后,将反应冷却至室温并在真空中浓缩甲苯。将粗油状物用EtOAc和水稀释。将各层分离,并将有机层用水(3×)、盐水(2×)洗涤、经MgSO₄干燥并浓缩。将粗油状物通过硅胶快速色谱法(0%-20% EtOAc/己烷)纯化,以得到标题化合物(0.34g)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) δ7.56-7.53(m,2H),6.92-6.86(m,1H),4.36-4.22(m,2H)3.89-3.82(m,1H)3.86(s,3H),1.37(d,J=6.5Hz,3H)。ES-MS[M+1]⁺:209。



[0552] (3-甲基-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基)甲醇(中间体AO):向0℃的氢化铝锂(1.01mL,1M)在THF(1.2mL)中的悬浮液中添加在THF(1.2mL)中的3-甲基-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-甲酸甲酯(200mg)。除去冰浴,并在室温下1h后,将反应冷却至0℃并用水(40μL)和10% NaOH水溶液(0.37mL)淬灭。在0℃下10min后,将悬浮液过滤,并将滤液在真空中浓缩。将粗残余物通过硅胶快速色谱法(0%-50% EtOAc/己烷)纯化,并将所希望的级分浓缩以得到标题化合物148mg。ES-MS[M+1]⁺:182。

[0553] 3-甲基-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-甲醛(中间体AP):向0℃的含有在DCM(2.7mL)中的(3-甲基-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基)甲醇(148mg)的小瓶中添加戴斯-马丁高碘烷(418mg)。除去冰浴并且在18h后,将反应用DCM稀释并添加硅藻土。将悬浮液浓缩并然后干负载用于硅胶快速色谱法(0%-40% EtOAc/己烷)。将所希望的级分浓缩以得到标题化合物(129mg)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ9.82(s,1H),7.41-7.38(m,2H),6.99-6.95(dd,J=9.1,5.0Hz,1H),4.38-4.15(m,2H)3.92-3.82(m,1H)1.37(d,J=6.4Hz,3H)。ES-MS[M+1]⁺:179。



[0555] 3-甲基-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-醇(中间体AQ):步骤1.向3-甲基-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-甲醛(129mg)在DCE(1.4mL)中的溶液中添加3-氯过氧苯甲酸(187mg,<77%,CAS#937-14-4;西格玛-奥德里奇公司)。将反应加热至50℃。3h后,将反应在真空中浓缩,将EtOAc添加到残余物中,随后添加饱和NaHCO₃水溶液(1.5mL)。将有机层分离、用盐水洗涤、经MgSO₄干燥、过滤并在真空中浓缩。将粗样品通过硅胶快速色谱法(0%-30% EtOAc/己烷)纯化,以得到3-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基甲酸酯(91mg)。ES-MS[M+1]⁺:195。

[0556] 步骤2.将3-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基甲酸酯(78mg)溶解在甲醇(1.4mL)中,并添加碳酸钾(121mg)。45min后,将甲醇在真空中浓缩。将残余物用DCM和水稀释。将各层分离,并将水层用DCM(2×)萃取并将合并的有机层用盐水洗涤、经MgSO₄干燥、过滤并浓缩以得到标题化合物(71mg)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ6.71(d,J=8.7Hz,1H),6.39-6.37(m,1H),6.34-3.30(m,1H),4.87(s,1H),4.29-4.21(m,1H),4.15(dd,J=11.2,2.2Hz,1H),3.81-3.74(m,1H),1.33(d,J=6.5Hz,3H);ES-MS[M+1]⁺:167。

[0557] 分析型分离实例:

[0558] 在Thar(Waters) Investigator上进行手性SFC分离。柱:Chiral技术公司CHIRALPAK IE,4.6x250mm,5μm。梯度条件:在5min内在CO₂中5%至50% MeOH(用0.1% DEA改性的MeOH),在50% CO₂下保持5min。流速:3.5mL/min。柱温:40℃。系统背压:100巴。对映异构体N1:对映异构体N2(1:1)

[0559] 制备型分离实例:

[0560] 手性SFC分离是在PIC Solution SFC-PICLab PREP 100上进行的。柱:Chiral技术公司CHIRALPAK IE,20x250mm,5μm。条件:CO₂中的10% MeOH。流速:80mL/min。柱温:40℃。系统背压:100巴。

[0561] 中间体AS1(第一洗脱峰):

[0562] Rt=5.06min(制备型方法);ES-MS[M+Na]⁺=372.0;100% ee。

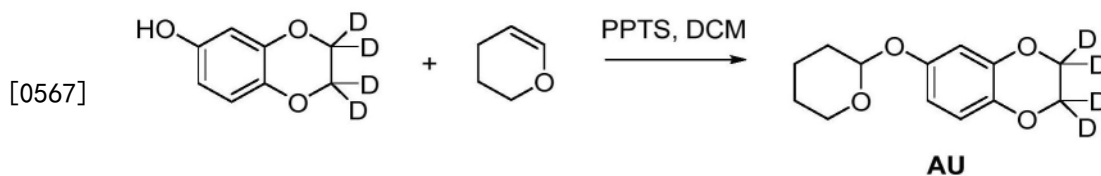
[0563] 中间体AS2(第二洗脱峰):

[0564] Rt=6.02min(制备型方法);ES-MS[M+Na]⁺=372.0;97.3% ee。

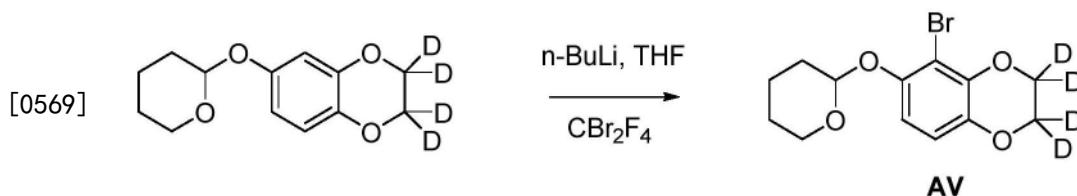
[0565] 4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(中间体AT):在20℃下在N₂气氛下,在搅拌下,向2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-醇(0.2g,

1.31mmol) 在THF (10mL) 中的溶液中添加4-羟基-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(340mg, 1.58mmol) 和PPh₃ (641mg, 2.45mmol)。然后在20℃下逐滴添加DIAD(399mg, 1.97mmol)。将混合物在20℃下搅拌16小时。将反应混合物浓缩, 以给出残余物。将残余物通过硅胶快速色谱法(ISC0; 12g SepaFlash二氧化硅快速柱, 0%-10% 乙酸乙酯/石油醚梯度洗脱液, 35mL/min) 纯化, 以得到所希望的产物(102mg)。¹H NMR (400MHz, CDC1₃) δ6.77 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.47 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.44 (dd, J=2.8Hz, 8.8Hz, 1H), 4.25-4.21 (m, 4H), 3.63-3.58 (m, 2H), 3.32-3.17 (m, 2H), 1.97-1.92 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.00 (d, J=7.2Hz, 3H)。

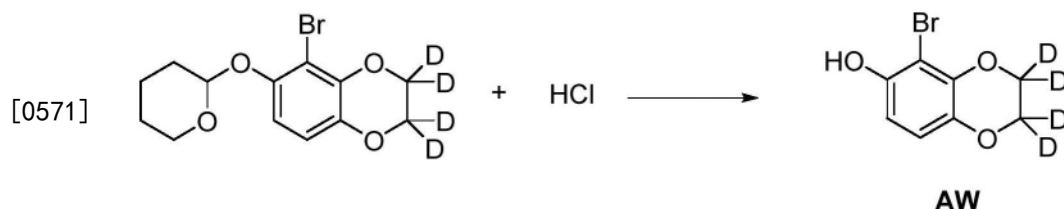
[0566] 4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-3-甲基哌啶(中间体AT1): 向4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(102mg, 0.29mmol) 在DCM(10mL) 中的溶液中添加TFA(3.08g, 27.01mmol)。将混合物在20℃下搅拌16小时。将反应混合物浓缩以得到作为2,2,2-三氟乙酸盐的4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-3-甲基哌啶(98mg)。



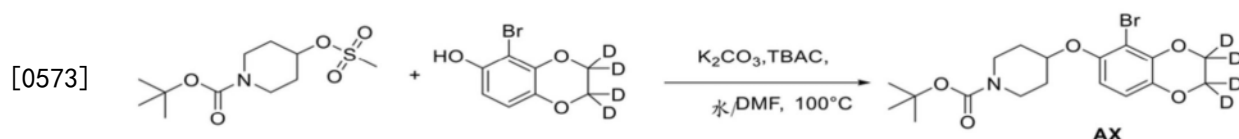
[0568] 2,2,3,3-四氘代-6-四氢吡喃-2-基氧基-1,4-苯并二噁英(中间体AU): 向2,2,3,3-四氘代-1,4-苯并二噁英-6-醇(2.0g) 和甲苯磺酸吡啶鎓(48mg) 在DCM(32mL) 中的溶液中添加3,4-二氢-2H-吡喃(1.8mL)。将反应在室温下搅拌3h。将反应用DCM稀释并用5% NaOH溶液洗涤。将有机层干燥(MgSO₄)、过滤并浓缩。将粗油状物通过硅胶快速色谱法(0%-30% EtOAc/己烷) 纯化, 以得到标题化合物(2.61g)。¹H NMR (400MHz, CDC1₃) δ6.75 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.62 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.54 (dd, J=8.8, 2.8, 1H), 5.26 (t, J=3.4, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 3H); ES-MS [M+1]⁺: 241。



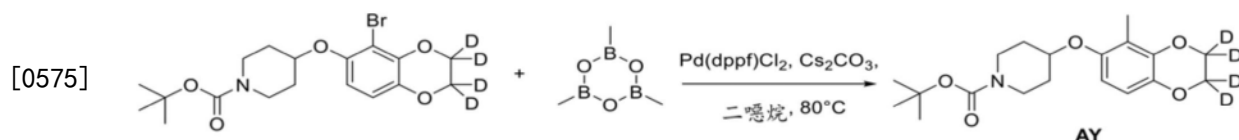
[0570] 5-溴-2,2,3,3-四氘代-6-四氢吡喃-2-基氧基-1,4-苯并二噁英(中间体AV): 向-50℃的2,2,3,3-四氘代-6-四氢吡喃-2-基氧基-1,4-苯并二噁英(1500mg) 在THF (62mL) 中的溶液中逐滴添加正丁基锂(7.49mL, 在己烷中2.5M), 并将反应在-50℃下搅拌2h, 随后缓慢添加1,2-二溴四氟乙烷(3.72mL)。将混合物搅拌1h并然后除去冷却浴。在室温下, 将反应用水淬灭并用乙酸乙酯(3×) 萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄)、过滤并浓缩。将粗油状物通过硅胶快速色谱法(0%-15% EtOAc/己烷) 纯化, 以得到标题化合物(1.63g); ¹H NMR (400MHz, CDC1₃) δ6.77 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.69 (d, J=9.1Hz, 1H), 5.37 (t, J=2.9Hz, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 2.13-1.97 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.85-1.82 (m, 1H), 1.71-1.59 (m, 3H); ES-MS [M+Na]⁺: 341。



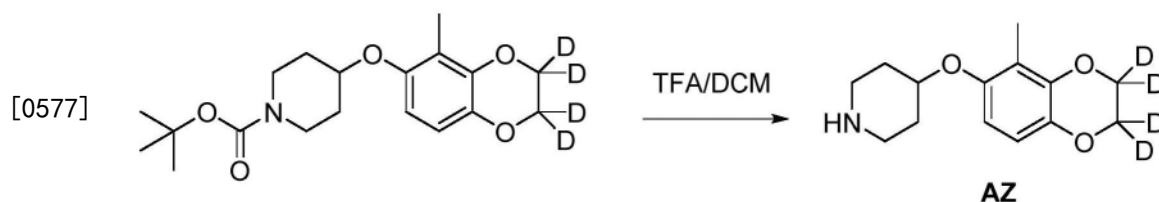
[0572] 5-溴-2,2,3,3-四氘代-1,4-苯并二噁英-6-醇(中间体AW):在小瓶中,将5-溴-2,2,3,3-四氘代-6-四氢吡喃-2-基氧基-1,4-苯并二噁英(1632mg)、THF(50mL)和1N盐酸(30mL)合并。将反应在室温下搅拌1h。将反应用EtOAc稀释并分离各层。将水层用EtOAc(2×)萃取并将合并的有机层用盐水洗涤、干燥(MgSO₄)、过滤并浓缩。将粗油状物通过硅胶快速色谱法(0%-20% EtOAc/己烷)纯化,以得到标题化合物(1.10g)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ6.77(d,J=8.9Hz,1H),6.55(d,J=8.9Hz,1H),5.19(s,1H);ES-MS[M+1]⁺:235。



[0574] 4-[(5-溴-2,2,3,3-四氘代-1,4-苯并二噁英-6-基)氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(中间体AX):在圆底烧瓶中,将4-甲基磺酰基氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.6g)、5-溴-2,2,3,3-四氘代-1,4-苯并二噁英-6-醇(1.1g)、碳酸钾(1.97g)和四丁基氯化铵(0.26g)在水(17mL)和DMF(0.9mL)中合并。将反应加热至100℃。18h后,将反应冷却,用EtOAc稀释并用水(3×)、盐水(2×)洗涤,并将有机层干燥(MgSO₄)、过滤并浓缩。将粗油状物通过硅胶快速色谱法(0%-40% EtOAc/己烷)纯化,以得到标题化合物(1.18g)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ6.76(d,J=9.1Hz,1H),6.47(d,J=8.9Hz,1H),4.40-4.39(m,1H),3.68-3.62(m,2H),3.41-3.38(m,2H),1.82-1.81(m,4H),1.45(s,9H)。

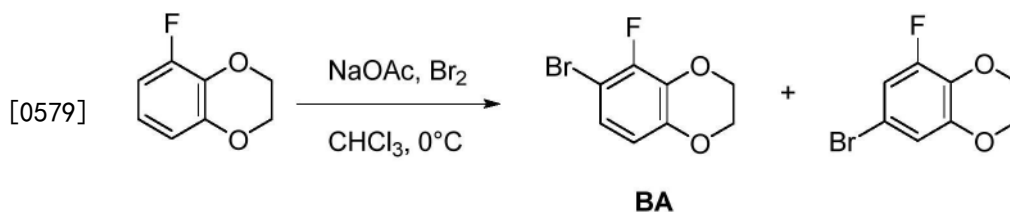


[0576] 4-[(2,2,3,3-四氘代-5-甲基-1,4-苯并二噁英-6-基)氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(中间体AY):在小瓶中,将4-[(5-溴-2,2,3,3-四氘代-1,4-苯并二噁英-6-基)氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg)、碳酸铯(233mg)、[1,1'-双(二苯基)膦基]二茂铁二氯化钯(II)(26mg)和2,4,6-三甲基硼氧六环(0.2mL;在THF中的50%w/w溶液)合并,并将固体脱气(3×),随后添加1,4-二噁烷(2.3mL)。将反应加热至80℃。2h后,将反应通过硅藻土垫过滤,并用EtOAc/DCM充分冲洗。将滤液浓缩并通过硅胶快速色谱法(0%-40%EtOAc/己烷)纯化,以得到标题化合物(46mg)。ES-MS[M+1]⁺:354。

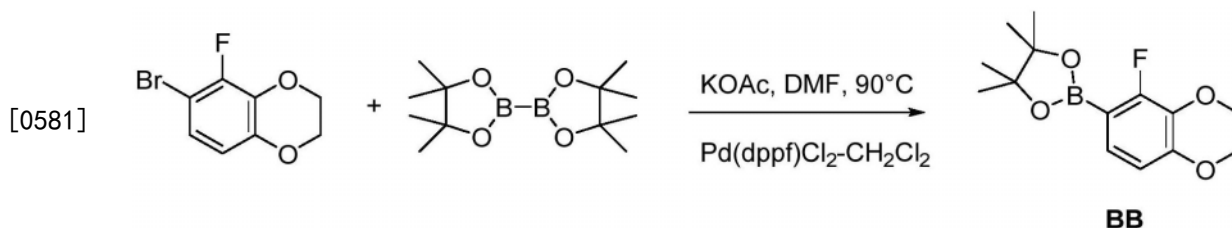


[0578] 4-[(2,2,3,3-四氘代-5-甲基-1,4-苯并二噁英-6-基)氧基]哌啶(中间体AZ):在小瓶中,将4-[(2,2,3,3-四氘代-5-甲基-1,4-苯并二噁英-6-基)氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

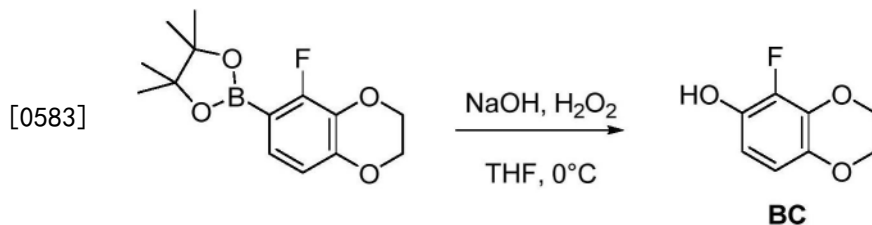
(46mg)、三氟乙酸(0.2mL)和DCM(2mL)合并。将反应在室温下搅拌1h并浓缩。将粗残余物负载到在MeOH中的SCX柱(强阳离子交换器;安捷伦部件号14256027)上,并用MeOH洗涤,然后用7N NH_3 /MeOH溶液洗脱。将溶剂在真空中除去以得到标题化合物(28mg)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 6.62(d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 6.41(d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 4.21-4.15(m, 1H), 3.15-3.09(m, 2H), 2.73-2.66(m, 2H), 2.09(s, 3H), 1.99-1.94(m, 2H), 1.71-1.62(m, 2H); ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 254。



[0580] 6-溴-5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英(中间体BA):向5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英(900mg)和乙酸钠(727mg)在氯仿(9.7mL)中的0℃溶液中添加溴(0.3mL)。除去冰浴并在室温下2h后,将反应用饱和 NaS_2O_5 水溶液处理,用DCM(3×)萃取,通过相分离器并浓缩。将粗油状物通过硅胶快速色谱法(0%-35% EtOAc/己烷)纯化,以得到作为区域异构体的3:1混合物的标题化合物(1.16g)。主要区域异构体(中间体BA): ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ , 6.95(dd, $J=8.9, 6.9\text{Hz}$, 1H), 6.58(dd, $J=8.9, 2.0\text{Hz}$, 1H), 4.32-4.30(m, 2H), 4.28-4.26(m, 2H)。

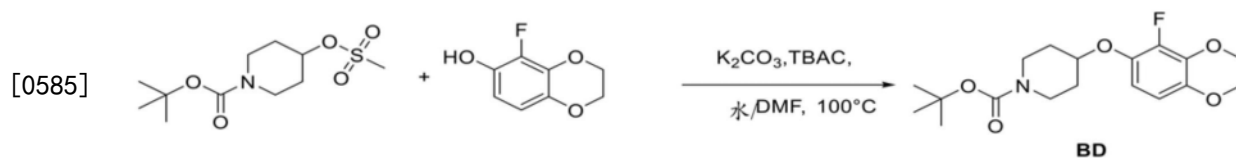


[0582] 2-(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(中间体BB):向小瓶中添加在DMF(21mL)中的6-溴-5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英(715mg)、二氯[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]钯(II)二氯甲烷加合物(126mg)、乙酸钾(903mg)和双(频哪醇)二硼(935mg)。将反应脱气(3×)后,将反应加热至90℃持续18h。将反应冷却,用EtOAc稀释,通过硅藻土过滤并将滤液用水(3×)、盐水(2×)洗涤,干燥(MgSO_4)、过滤并浓缩。将粗油状物通过硅胶快速色谱法(0%-40% EtOAc/己烷)纯化,以得到标题化合物(575mg); ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 281。

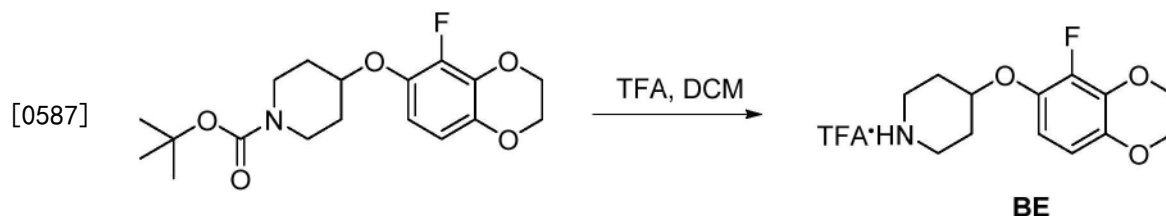


[0584] 5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-醇(中间体BC):向0℃的2-(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(575mg)在1N氢氧化钠溶液(6.1mL)和THF(7.9mL)的混合物的溶液中添加过氧化氢(0.19mL, 30% w/w)。将反应在室温下搅拌1h。将pH用1M HCl溶液调节至3。将水层用EtOAc(3×)萃取并将有机层用水、盐水

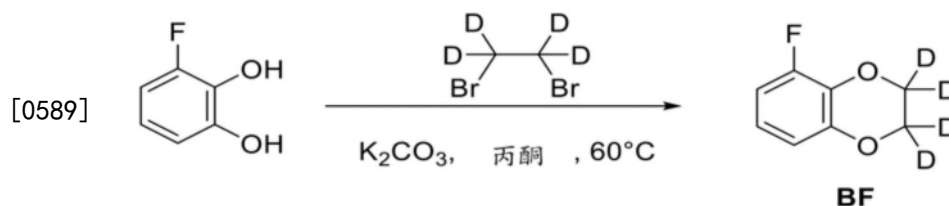
洗涤,干燥(MgSO_4),过滤并浓缩。将粗残余物通过硅胶快速色谱法(0%-40% EtOAc/己烷)纯化,以得到标题化合物(124mg);ES-MS $[\text{M}+1]^+$:171。



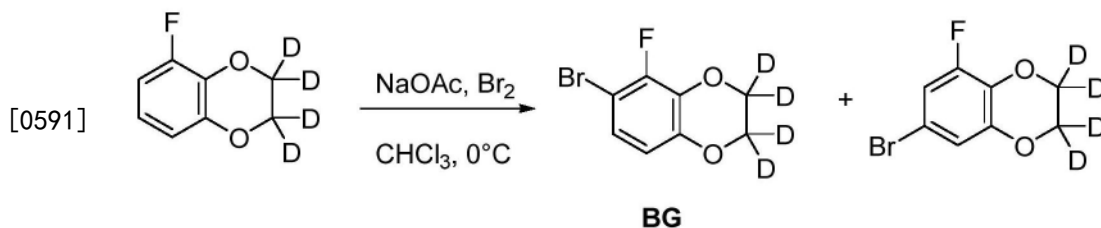
[0586] 4-[(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基)氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(中间体BD):向小瓶中添加在水(2.3mL)和DMF(0.1mL)中的4-甲基磺酰基氧基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(407mg)、5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-醇(124mg)、碳酸钾(306mg)和四丁基氯化铵(41mg)。将小瓶密封并加热至100℃持续18h。将反应冷却,用EtOAc稀释并用水、饱和 NaHCO_3 (2×)、盐水(2×)洗涤,并将有机层干燥(MgSO_4)、过滤并浓缩。将粗油状物通过硅胶快速色谱法(0%-40% EtOAc/己烷)纯化,以得到标题化合物(176mg)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 6.56(dd, $J=9.1, 1.9\text{Hz}$, 1H), 6.49(dd, $J=9.1, 7.8\text{Hz}$, 1H), 4.31-4.29(m, 2H), 4.26-4.23(m, 2H), 3.77-3.71(m, 2H), 3.29-3.23(m, 2H), 1.91-1.85(m, 2H), 1.77-1.69(m, 2H), 1.46(s, 9H); ES-MS $[\text{M}+1]^+$:354。



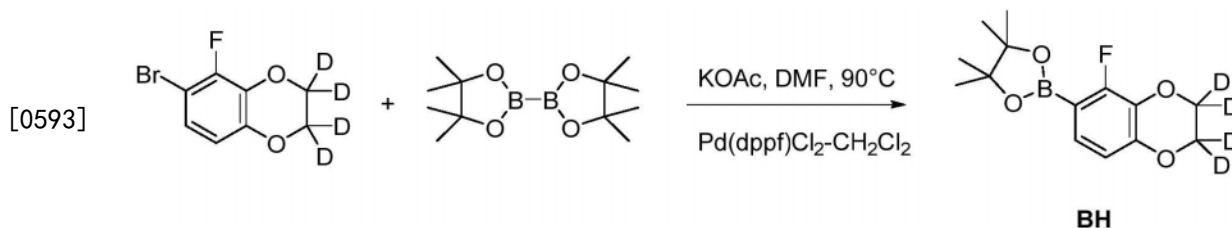
[0588] 4-((5-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-鎧2,2,2-三氟乙酸(中间体BE):向小瓶中添加4-[(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基)氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(176mg)、三氟乙酸(0.5mL)和DCM(2.5mL)。在室温下1h后,将反应在真空中浓缩并与DCM(2×)共蒸发,以得到标题化合物(202mg)。 ^1H NMR(400MHz, MeOD) δ 6.63(dd, $J=9.1, 7.8\text{Hz}$, 1H), 6.58(dd, $J=9.2, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.48-4.44(m, 1H), 4.28-4.26(m, 2H), 4.23-4.21(m, 2H), 3.44-3.37(m, 2H), 3.22-3.17(m, 2H), 2.14-2.05(m, 2H), 2.04-1.97(m, 2H); ES-MS $[\text{M}+1]^+$:254。



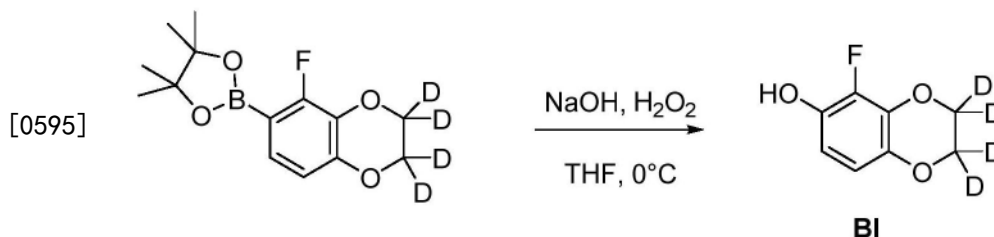
[0590] 2,2,3,3-四氘代-5-氟-1,4-苯并二噁英(中间体BF):向3-氟邻苯二酚(2.0g)在丙酮(52mL)中的溶液中添加碳酸钾(6.6g),随后添加1,2-二溴乙烷- D_4 (1.43mL)。将反应在60℃下加热18h。将反应经硅藻土过滤,并将滤液浓缩。将粗残余物通过硅胶快速色谱法(0%-40% EtOAc/己烷)纯化,以得到标题化合物(1.54g)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 6.76-6.70(m, 1H), 6.69-6.64(m, 2H)。



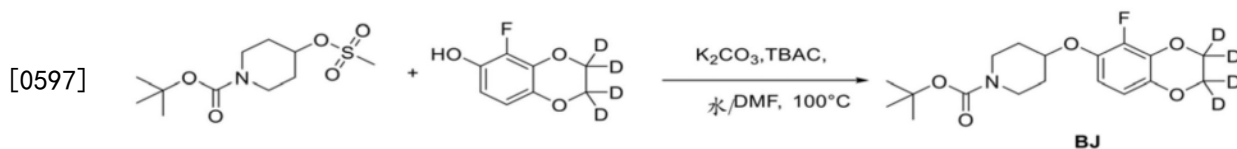
[0592] 6-溴-2,2,3,3-四氘代-5-氟-1,4-苯并二噁英(中间体BG):向0℃的2,2,3,3-四氘代-5-氟-1,4-苯并二噁英(500mg)和乙酸钠(394mg)在氯仿(5.3mL)中的溶液中逐滴添加溴(162μL)。除去冰浴并将反应在室温下搅拌2h。将反应用饱和NaS₂O₅处理,用DCM(3×)萃取,通过相分离器并浓缩。将粗残余物通过硅胶快速色谱法(0%-20% EtOAc/己烷)纯化,以得到标题化合物(660mg,区域异构体的3:1混合物)。主要区域异构体(中间体BG):¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ6.96(dd, J=9.0, 7.0Hz, 1H), 6.59(dd, J=9.0, 2.0, 1H)。



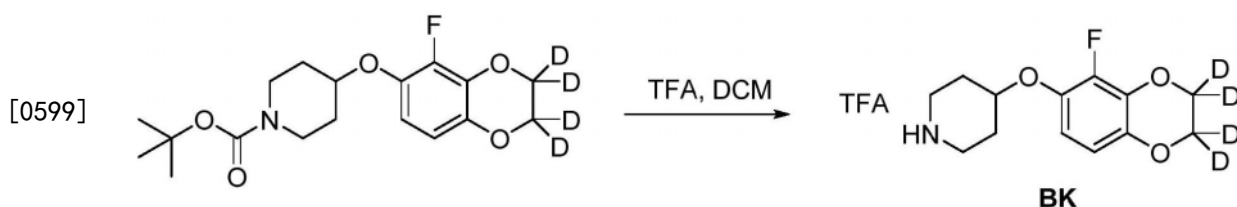
[0594] 4,4,5,5-四甲基-2-(2,2,3,3-四氘代-5-氟-1,4-苯并二噁英-6-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(中间体BH):向小瓶中添加在DMF(9.3mL)中的双(频哪醇)二硼(848mg)、6-溴-2,2,3,3-四氘代-5-氟-1,4-苯并二噁英(660mg)、二氯[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]钯(II)二氯甲烷加合物(114mg)和乙酸钾(820mg)。将反应脱气后,将反应加热至90℃持续18h。允许将反应冷却至室温,并用EtOAc稀释,通过硅藻土过滤并将滤液用水(3×)、盐水(2×)洗涤,干燥(MgSO₄)、过滤并浓缩。将粗残余物通过硅胶快速色谱法(0%-40% EtOAc/己烷)纯化,以得到标题化合物(494mg)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.16(dd, J=8.4, 6.1Hz, 1H), 6.64(dd, J=8.3, 1.4Hz, 1H), 1.33(s, 12H); ES-MS[M+1]⁺:285。



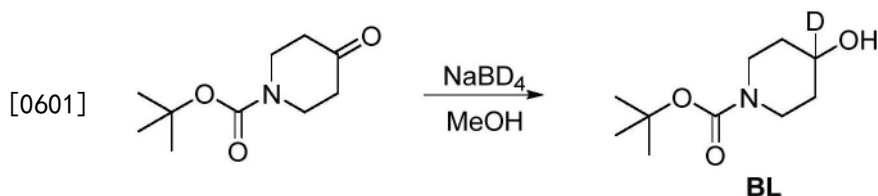
[0596] 2,2,3,3-四氘代-5-氟-1,4-苯并二噁英-6-醇(中间体BI):向0℃的4,4,5,5-四甲基-2-(2,2,3,3-四氘代-5-氟-1,4-苯并二噁英-6-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(494mg)在氢氧化钠溶液(5.2mL, 1M)和THF(6.7mL)的混合物中的溶液中添加过氧化氢(160μL, 30% w/w)。将反应在室温下搅拌1h后,将pH用1M HCl水溶液调节至3。将水层用EtOAc(3×)萃取并将合并的有机层用水、盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩。将粗残余物通过硅胶快速色谱法(0%-40% EtOAc/己烷)纯化,以得到标题化合物(116mg)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ6.55(dd, J=9.1, 2.1Hz, 1H), 6.47(t, J=8.8Hz, 1H), 4.27(s, 1H); ES-MS[M+1]⁺:175。



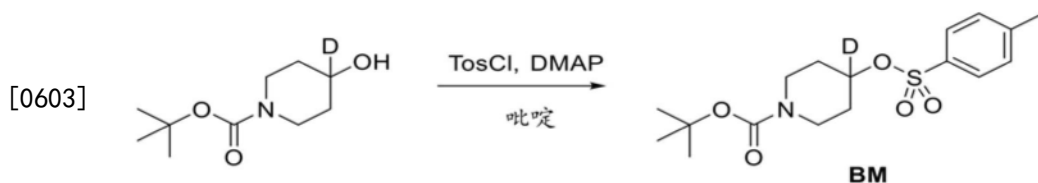
[0598] 4-[(2,2,3,3-四氘代-5-氟-1,4-苯并二噁英-6-基)氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(中间体BJ):向小瓶中添加在水(2.0mL)和DMF(0.1mL)中的4-甲基磺酰基氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯(369mg)、2,2,3,3-四氘代-5-氟-1,4-苯并二噁英-6-醇(115mg)、碳酸钾(278mg)和四丁基氯化铵(37mg)。将小瓶密封并加热至100℃持续18h。将反应冷却,用EtOAc稀释并用水、饱和NaHCO₃溶液、盐水(2×)洗涤,并将有机层干燥(MgSO₄)、过滤并浓缩。将粗残余物通过硅胶快速色谱法(0%-40% EtOAc/己烷)纯化,以得到标题化合物(124mg)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ6.56(dd, J=9.1, 1.9Hz, 1H), 6.50(dd, J=9.1, 7.9Hz, 1H), 4.26(m, 1H), 3.77-3.71(m, 2H), 3.29-3.23(m, 2H), 1.91-1.85(m, 2H), 1.78-1.70(m, 2H), 1.47(s, 9H); ES-MS[M+1]⁺: 358。



[0600] 4-[(2,2,3,3-四氘代-5-氟-1,4-苯并二噁英-6-基)氧基]哌啶; 2,2,2-三氟乙酸(中间体BK):向小瓶中添加4-[(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基)氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(124mg)、三氟乙酸(0.3mL)和DCM(1.7mL)。在室温下1h后,将反应在真空中浓缩并与DCM(2×)共蒸发,以得到标题化合物(158mg)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ6.63(dd, J=9.1, 7.8Hz, 1H), 6.58(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 4.49-4.44(m, 1H), 3.43-3.37(m, 2H), 3.22-3.17(m, 2H), 2.13-1.98(m, 4H); ES-MS[M+1]⁺: 258。

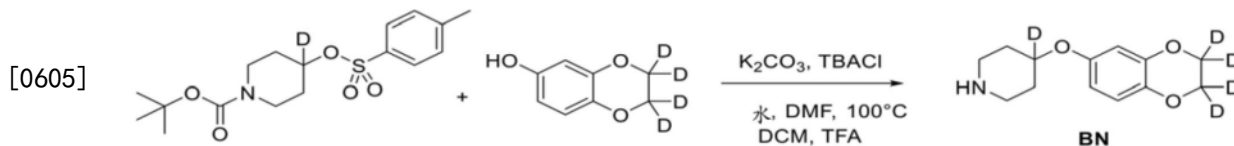


[0602] 4-氘代-4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(中间体BL):向1-叔丁基-4-哌啶酮(10g, 50mmol)在甲醇(250mL)中的0℃溶液中添加硼氘化钠(3.2mL, 100mmol)。将所得混合物在室温下搅拌4h。将反应用饱和NH₄Cl(水溶液)淬灭并用EtOAc(3x)萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄)、过滤并浓缩以得到标题化合物10g(99%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ3.85(d, J=12.4Hz, 2H), 3.06-3.00(m, 2H), 1.87-1.82(m, 2H), 1.48-1.42(m, 2H), 1.46(s, 9H)。

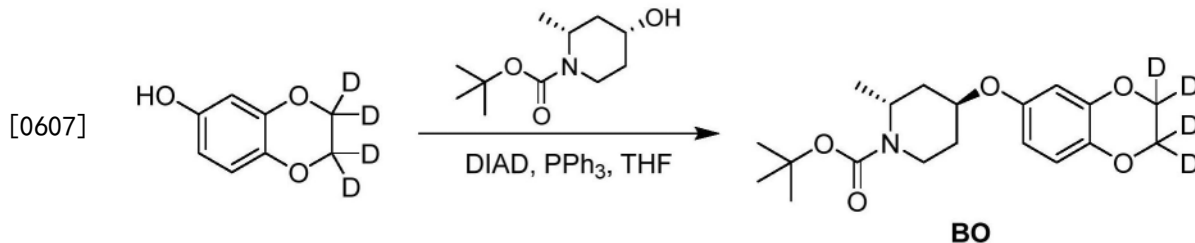


[0604] 4-氘代-4-(对甲苯基磺酰基氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(中间体BM):向4-氘代-4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(10g)和4-二甲基-氨基吡啶(0.6g)在吡啶(45mL)中的悬浮液中

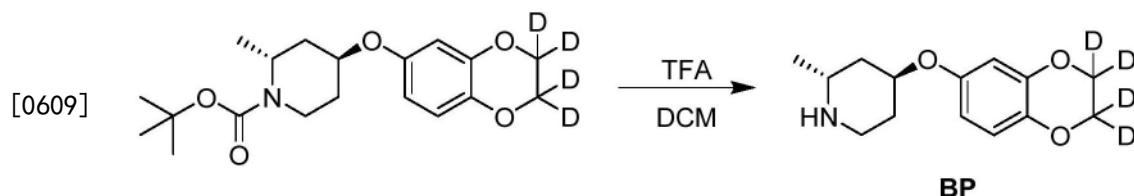
添加对甲苯磺酰氯 (11.8g)。将混合物在室温下搅拌18h。将反应用饱和NaHCO₃溶液淬灭并且用EtOAc (2x) 萃取。将合并的有机层用水 (2x)、盐水 (2x) 洗涤,干燥 (MgSO₄),过滤并浓缩。将粗油状物通过正相柱色谱法 (0% -20% EtOAc/己烷) 纯化。将溶剂除去后,获得所希望的化合物14.3g (81%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.79 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.0Hz, 2H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.28-3.22 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.70-1.64 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。ES-MS [M+Na]⁺: 379。



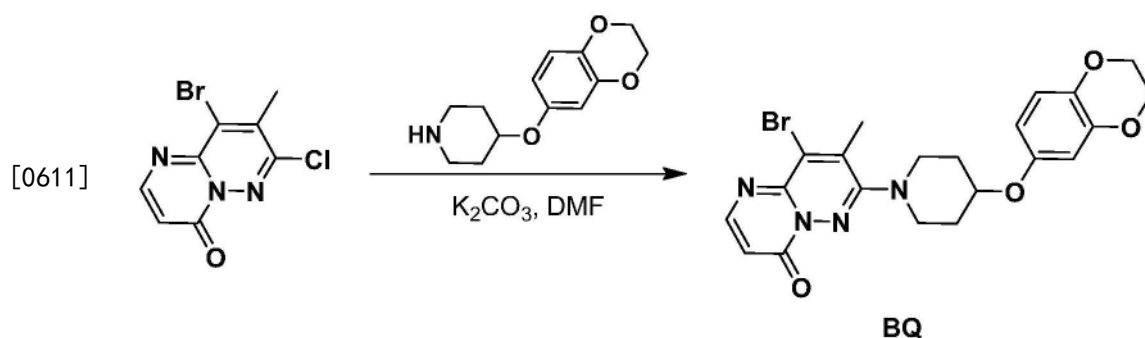
[0606] 4-氘代-4-[(2,2,3,3-四氘代-1,4-苯并二噁英-6-基)氧基]哌啶 (中间体BN): 向圆底烧瓶添加在水 (25mL) 和DMF (1.3mL) 中的2,2,3,3-四氘代-1,4-苯并二噁英-6-醇 (1.0g, 6.7mmol)、4-氘代-4-(对甲苯磺酰基氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2.0g, 5.6mmol)、碳酸钾 (2.4g, 16.8mmol) 和四丁基氯化铵 (0.31g, 1.1mmol)。将反应在回流下加热18h。将反应用3:1CHCl₃/IPA稀释并分离各层。将水层用3:1CHCl₃/IPA (2x) 萃取并将合并的有机层用水、盐水洗涤,然后干燥 (MgSO₄),过滤并浓缩。将粗油状物通过正相柱色谱法 (0% -20% EtOAc/己烷) 纯化。将溶剂除去后,将油溶解在DCM (9mL) 中,随后添加三氟乙酸 (2.1mL, 28mmol)。1h后,将溶剂在真空中除去。将残余物溶解在MeOH中并负载到SCX柱上。将柱用MeOH和7N NH₃/MeOH溶液冲洗。将溶剂除去以得到标题化合物725mg (53%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ6.75 (d, J=8.7, 1H), 6.45 (d, J=2.8, 1H), 6.41 (dd, J=8.8, 2.9Hz, 1H), 3.21-3.15 (m, 2H), 2.87-2.81 (m, 2H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.78-1.72 (m, 2H)。ES-MS [M+1]⁺: 241。



[0608] (2R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d₄)氧基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (中间体BO): 在20℃下向2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-2,2,3,3-d₄-6-醇 (5g, 32.02mmol)、(2R,4R)-4-羟基-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (6.89g) 和PPh₃ (10.93g) 在THF (100mL) 中的混合物中缓慢添加DIAD (8.1mL) 并将反应在20℃下搅拌16小时。将反应浓缩并将残余物通过Combi Flash (硅胶, 从0%至30%, 石油醚中的乙酸乙酯) 纯化以给出 (2R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d₄)氧基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (3.7g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ6.77 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.42 (dd, J=8.8Hz, 1.6Hz, 1H), 4.61-4.46 (m, 1H), 4.41-4.31 (m, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.52-1.42 (s, 10H), 1.19 (d, J=7.2Hz, 3H)。



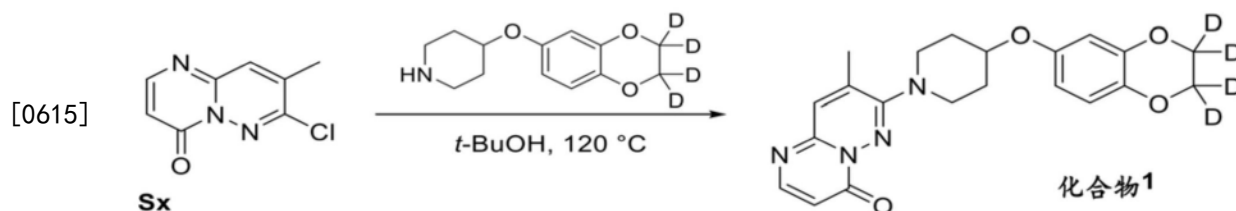
[0610] (2R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d₄)氧基)-2-甲基哌啶(中间体BP):向(2R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d₄)氧基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.7g)在DCM(20mL)中的溶液中添加TFA(4mL)并将反应在20℃下搅拌3小时。在0℃下将反应用饱和Na₂CO₃水溶液淬灭至pH 8-9并用DCM(20mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩以给出(2R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d₄)氧基)-2-甲基哌啶(2.6g,粗产物)。ES-MS[M+1]⁺: 254.2。



[0612] 9-溴-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]喹啉-4-酮(中间体BQ):向9-溴-7-氯-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]喹啉-4-酮(2.27g)在DMF(30mL)中的溶液中添加4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶(1.98g)和K₂CO₃(1.14g)。将混合物在25℃下搅拌16小时。将反应混合物浓缩并将残余物通过硅胶快速色谱法(ISCO[®]; 220g SepaFlash[®]二氧化硅快速柱,0%-100%乙酸乙酯/石油醚梯度洗脱液,100mL/min)纯化,以得到9-溴-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]喹啉-4-酮(750mg)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) δ8.22(d,J=6.4Hz,1H),6.79(d,J=8.8Hz,1H),6.60(d,J=6.0Hz,1H),6.51-6.44(m,2H),4.43-4.39(m,1H),4.28-4.20(m,4H),3.64-3.54(m,2H),3.30-3.20(m,2H),2.56(s,3H),2.20-2.09(m,2H),2.04-1.93(m,2H)。

[0613] b.本发明的示例性化合物

[0614] 实例1.7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d₄)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]喹啉-4-酮(化合物1)

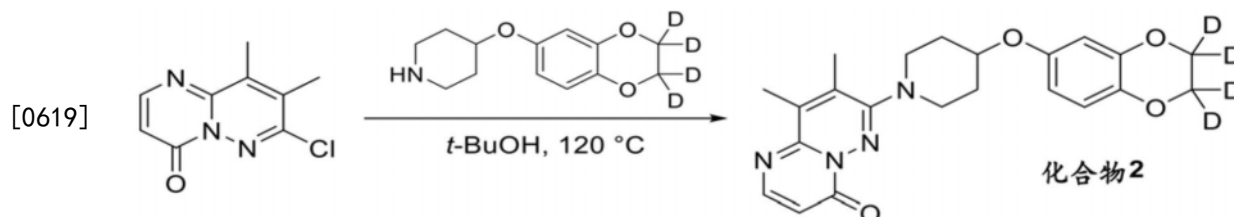


[0616] 向7-氯-8-甲基-嘧啶并[1,2-b]喹啉-4-酮(15mg)在叔丁醇(1mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(67μL)和4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d₄)氧基)

哌啶 (28mg)。将反应混合物加热至120℃持续18小时。将粗产物溶解在DMSO (1mL) 中,并通过反相色谱法使用吉尔森HPLC (30×100mm柱,10%-55% ACN/0.05% NH₄OH水溶液,运行8min) 纯化。将含产物的级分浓缩以给出呈固体的标题化合物15mg。

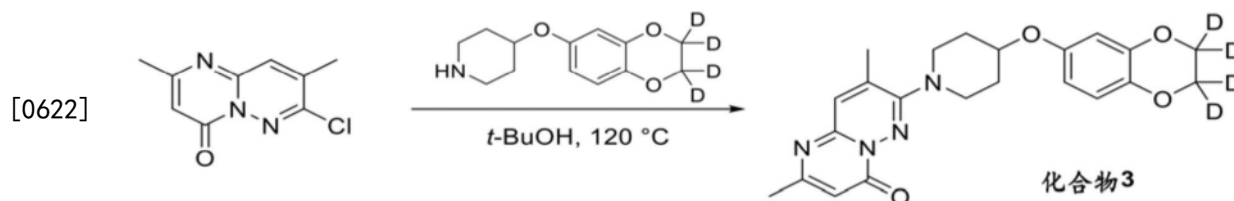
[0617] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ8.11 (d, J=6.3Hz, 1H), 7.74 (q, J=1.2Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.54 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.49 (dd, J=8.8, 2.9Hz, 1H), 6.40 (d, J=6.3Hz, 1H), 4.50 (hept, J=3.8Hz, 1H), 3.64-3.46 (m, 2H), 3.21-3.10 (m, 2H), 2.42 (d, J=1.2Hz, 3H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 2H)。ES-MS [M+1]⁺: 399。

[0618] 实例2.7- (4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d₄) 氧基) 哌啶-1-基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(化合物2)



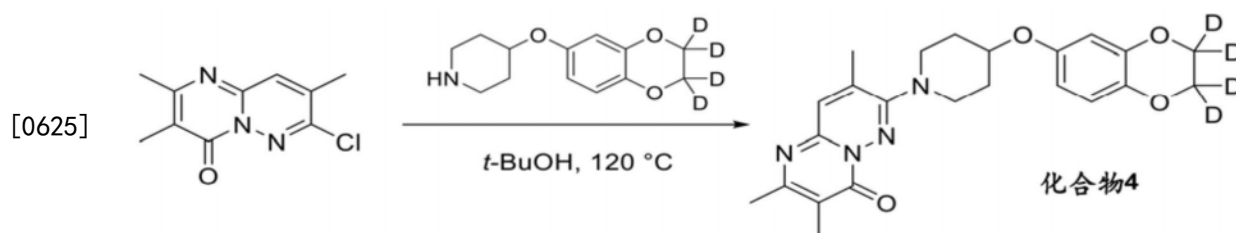
[0620] 向7-氯-8,9-二甲基-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮 (10mg) 和4-[(2,2,3,3-四氘代-1,4-苯并二噁英-6-基) 氧基]哌啶 (17mg) 在叔丁醇 (1mL) 中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺 (42μL)。将混合物加热至120℃持续18小时。将溶剂除去并将粗产物溶解在DMSO (2mL) 中,并通过反相色谱法使用吉尔森HPLC (30×100mm柱,25%-60% ACN/0.05% NH₄OH水溶液,运行8min) 纯化。将含产物的级分浓缩以给出呈固体的标题化合物 (11mg; 53% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.15 (d, J=6.3Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.55 (d, J=6.3Hz, 1H), 6.49 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.45 (dd, J=8.7, 2.9Hz, 1H), 4.38 (hept, J=3.7Hz, 1H), 3.61-3.46 (m, 2H), 3.24-3.14 (m, 2H), 2.53 (d, J=0.5Hz, 3H), 2.37 (d, J=0.5Hz, 3H), 2.19-2.09 (m, 2H), 2.02-1.90 (m, 2H)。ES-MS [M+1]⁺: 413。

[0621] 实例3.7- (4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d₄) 氧基) 哌啶-1-基)-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(化合物3)



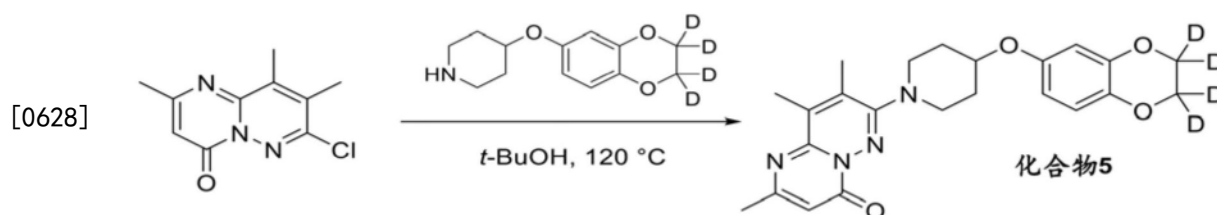
[0623] 向7-氯-2,8-二甲基-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮 (15mg) 和4-[(2,2,3,3-四氘代-1,4-苯并二噁英-6-基) 氧基]哌啶 (26mg) 在叔丁醇 (1mL) 中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺 (62μL)。将混合物加热至120℃持续18小时,然后冷却至室温并浓缩。将粗产物溶解在DMSO (2mL) 中,并通过反相色谱法使用吉尔森HPLC (30×100mm柱,15%-55% ACN/0.05% NH₄OH水溶液,运行8min) 纯化。将含产物的级分浓缩以给出呈固体的标题化合物 (14mg; 47% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.44 (q, J=1.0Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.49 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.45 (dd, J=8.7, 2.9Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.39 (hept, J=3.5Hz, 1H), 3.66-3.55 (m, 2H), 3.30-3.19 (m, 2H), 2.43 (d, J=1.2Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.17-2.03 (m, 2H), 2.03-1.89 (m, 2H)。ES-MS [M+1]⁺: 413。

[0624] 实例4.7- (4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-2,3,8-三甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(化合物4)



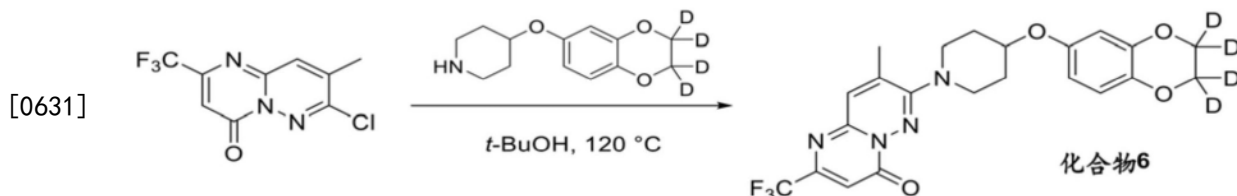
[0626] 向7-氯-2,3,8-三甲基-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(10mg)和4-[(2,2,3,3-四氘代-1,4-苯并二噁英-6-基)氧基]哌啶(16mg)在叔丁醇(1mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(40 μ L)。将混合物加热至120 $^{\circ}$ C持续18小时,然后冷却至室温并浓缩。将粗产物溶解在DMSO(2mL)中,并通过反相色谱法使用吉尔森HPLC(30 $\times$ 100mm柱,20%-60% ACN/0.05% NH₄OH水溶液,运行8min)纯化。将含产物的级分浓缩以给出呈固体的标题化合物(11mg; 56%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.40(q, J=1.2Hz, 1H), 6.78(d, J=8.7Hz, 1H), 6.49(d, J=2.8Hz, 1H), 6.45(dd, J=8.7, 2.8Hz, 1H), 4.38(hept, J=3.6Hz, 1H), 3.65-3.55(m, 2H), 3.29-3.18(m, 2H), 2.42(s, 3H), 2.40(d, J=1.2Hz, 3H), 2.23(s, 3H), 2.18-2.07(m, 2H), 2.01-1.88(m, 2H)。ES-MS[M+1]⁺: 427。

[0627] 实例5.7- (4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-2,8,9-三甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(化合物5)



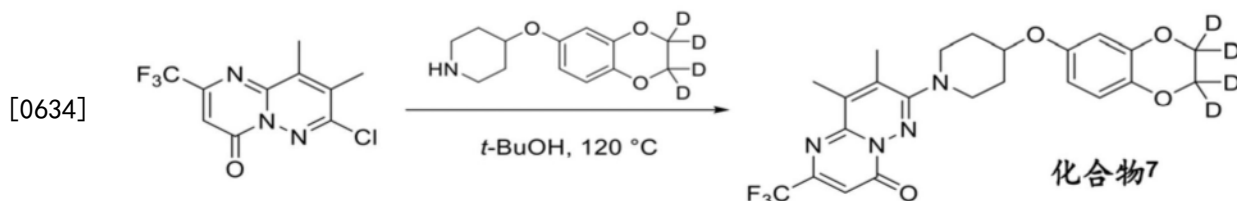
[0629] 向7-氯-2,8,9-三甲基-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(10mg)和4-[(2,2,3,3-四氘代-1,4-苯并二噁英-6-基)氧基]哌啶(16mg)在叔丁醇(1mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(40 μ L)。将混合物加热至120 $^{\circ}$ C持续18小时。添加另外的N,N-二异丙基乙胺(40 μ L)和4-[(2,2,3,3-四氘代-1,4-苯并二噁英-6-基)氧基]哌啶(16mg)并将反应在120 $^{\circ}$ C下再搅拌18小时。将溶剂除去并将粗产物溶解在DMSO(2mL)中,并通过反相色谱法使用吉尔森HPLC(30 $\times$ 100mm柱,30%-70% ACN/0.05% NH₄OH水溶液,运行8min)纯化。将含产物的级分浓缩以给出呈固体的标题化合物(12mg; 61%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 6.78(d, J=8.7Hz, 1H), 6.49(d, J=2.8Hz, 1H), 6.45(dd, J=8.7, 2.9Hz, 1H), 6.42(s, 1H), 4.37(hept, J=3.7Hz, 1H), 3.59-3.47(m, 2H), 3.22-3.12(m, 2H), 2.53(s, 3H), 2.42(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.18-2.08(m, 2H), 2.01-1.88(m, 2H)。ES-MS[M+1]⁺: 427。

[0630] 实例6.7- (4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-2-(三氟甲基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(化合物6)



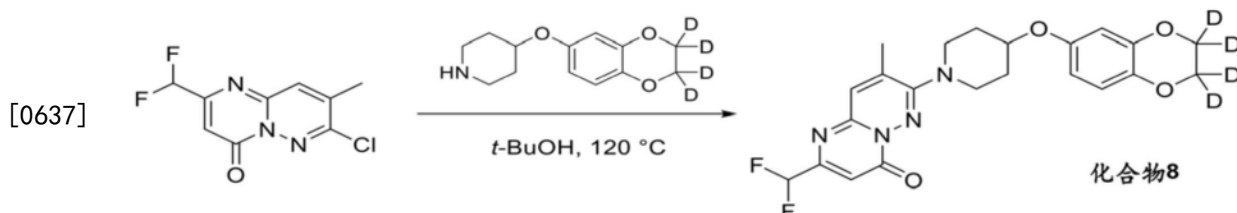
[0632] 向7-氯-8-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶并[1,2-b]喹啉-4-酮(13mg)和4-[(2,2,3,3-四氘代-1,4-苯并二噁英-6-基)氧基]哌啶(18mg)在叔丁醇(1mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(43 μ L)。将混合物加热至120 $^{\circ}$ C持续18小时然后浓缩。将粗产物溶解在DMSO(2mL)中,并通过反相色谱法使用吉尔森HPLC(30 $\times$ 100mm柱,25%-65% ACN/0.05% NH_4OH 水溶液,运行8min)纯化。将含产物的级分浓缩以给出呈固体的标题化合物(12mg;54%产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.62(q, $J=1.1\text{Hz}$,1H),6.88(s,1H),6.78(d, $J=8.7\text{Hz}$,1H),6.49(d, $J=2.8\text{Hz}$,1H),6.45(dd, $J=8.7,2.9\text{Hz}$,1H),4.42(hept, $J=3.4\text{Hz}$,1H),3.70-3.59(m,2H),3.37-3.26(m,2H),2.48(d, $J=1.2\text{Hz}$,3H),2.17-2.04(m,2H),2.04-1.94(m,2H)。ES-MS[M+1] $^+$:467。

[0633] 实例7.7- (4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-8,9-二甲基-2-(三氟甲基)-4H-嘧啶并[1,2-b]喹啉-4-酮(化合物7)



[0635] 向7-氯-8,9-二甲基-2-(三氟甲基)嘧啶并[1,2-b]喹啉-4-酮(10mg)和4-[(2,2,3,3-四氘代-1,4-苯并二噁英-6-基)氧基]哌啶(13mg)在叔丁醇(1mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(32 μ L)。将混合物加热至120 $^{\circ}$ C持续18小时。将溶剂除去并将粗产物溶解在DMSO(2mL)中,并通过反相色谱法使用吉尔森HPLC(30 $\times$ 100mm柱,25%-65% ACN/0.05% NH_4OH 水溶液,运行8min)纯化。将含产物的级分浓缩以给出呈固体的标题化合物(15.5mg;90%产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 6.92(s,1H),6.79(d, $J=8.7\text{Hz}$,1H),6.50(d, $J=2.8\text{Hz}$,1H),6.46(dd, $J=8.8,2.9\text{Hz}$,1H),4.39(hept, $J=3.6\text{Hz}$,1H),3.51-3.37(m,2H),3.14-3.03(m,2H),2.48(d, $J=0.6\text{Hz}$,3H),2.34(d, $J=0.6\text{Hz}$,3H),2.15-2.03(m,2H),2.01-1.88(m,2H)。ES-MS[M+1] $^+$:481。

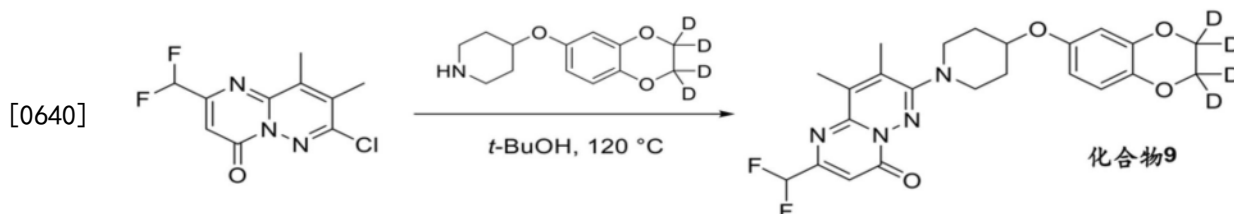
[0636] 实例8.2- (二氟甲基)-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]喹啉-4-酮(化合物8)



[0638] 向7-氯-2-(二氟甲基)-8-甲基-嘧啶并[1,2-b]喹啉-4-酮(10mg)和4-[(2,2,3,3-四氘代-1,4-苯并二噁英-6-基)氧基]哌啶(15mg)在叔丁醇(1mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(36 μ L)。将混合物加热至120 $^{\circ}$ C持续18小时。将溶剂除去并将粗产物溶解在DMSO

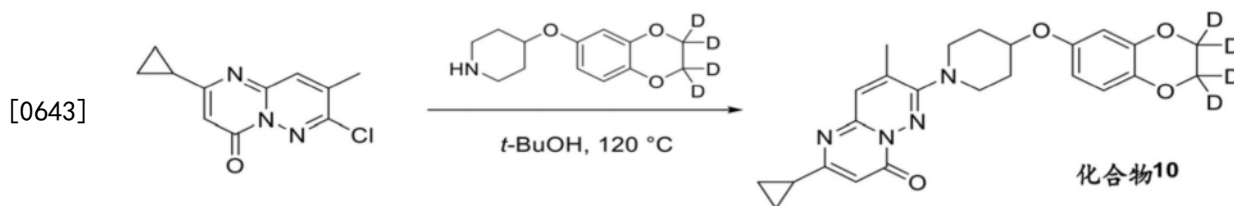
(2mL)中,并通过反相色谱法使用吉尔森HPLC(30×100mm柱,20%-60% ACN/0.05% NH₄OH水溶液,运行8min)纯化。将含产物的级分浓缩以给出呈固体的标题化合物(13mg;70%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.56(q,J=1.2Hz,1H),6.80(d,J=8.8Hz,1H),6.78(d,J=8.7Hz,1H),6.49(d,J=2.8Hz,1H),6.45(dd,J=8.8,2.8Hz,1H),6.44(t,J=55.0Hz,1H),4.41(hept,J=3.5Hz,1H),3.69-3.58(m,2H),3.35-3.24(m,2H),2.47(d,J=1.2Hz,3H),2.18-2.07(m,2H),2.04-1.91(m,2H)。ES-MS[M+1]⁺:449。

[0639] 实例9.2-(二氟甲基)-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d₄)氧基)哌啶-1-基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(化合物9)



[0641] 向7-氯-2-(二氟甲基)-8,9-二甲基-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(10mg)和4-[(2,2,3,3-四氘代-1,4-苯并二噁英-6-基)氧基]哌啶(14mg)在叔丁醇(1mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(34μL)。将混合物加热至120℃持续18小时。将溶剂除去并将粗产物溶解在DMSO(2mL)中,并通过反相色谱法使用吉尔森HPLC(30×100mm柱,30%-70% ACN/0.05% NH₄OH水溶液,运行8min)纯化。将含产物的级分浓缩以给出呈固体的标题化合物(14mg;76%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ6.82(s,1H),6.78(d,J=8.7Hz,1H),6.53(t,J=55.0Hz,1H),6.49(d,J=2.8Hz,1H),6.45(dd,J=8.7,2.9Hz,1H),4.39(hept,J=3.5Hz,1H),3.62-3.52(m,2H),3.32-3.13(m,2H),2.54(s,3H),2.38(s,3H),2.21-2.08(m,2H),2.05-1.90(m,2H)。ES-MS[M+1]⁺:463。

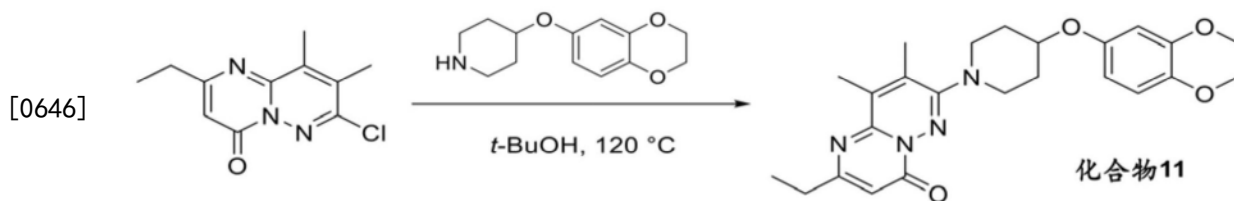
[0642] 实例10.2-环丙基-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d₄)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(化合物10)



[0644] 向7-氯-2-环丙基-8-甲基-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(10mg)和4-[(2,2,3,3-四氘代-1,4-苯并二噁英-6-基)氧基]哌啶(15mg)在叔丁醇(1mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(37μL)。将混合物加热至120℃持续18小时。将溶剂除去并将粗产物溶解在DMSO(2mL)中,并通过反相色谱法使用吉尔森HPLC(30×100mm柱,25%-65% ACN/0.05% NH₄OH水溶液,运行8min)纯化。将含产物的级分浓缩以给出呈固体的标题化合物(8.4mg;45%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.39(q,J=1.2Hz,1H),6.78(d,J=8.7Hz,1H),6.49(d,J=2.8Hz,1H),6.45(dd,J=8.7,2.9Hz,1H),6.41(s,1H),4.37(hept,J=3.7Hz,1H),3.64-3.53(m,2H),3.27-3.17(m,2H),2.40(d,J=1.2Hz,3H),2.17-2.05(m,2H),2.03-1.91(m,2H),1.90-1.82(m,1H),1.13-1.04(m,2H),1.03-0.95(m,2H)。ES-MS[M+1]⁺:439。

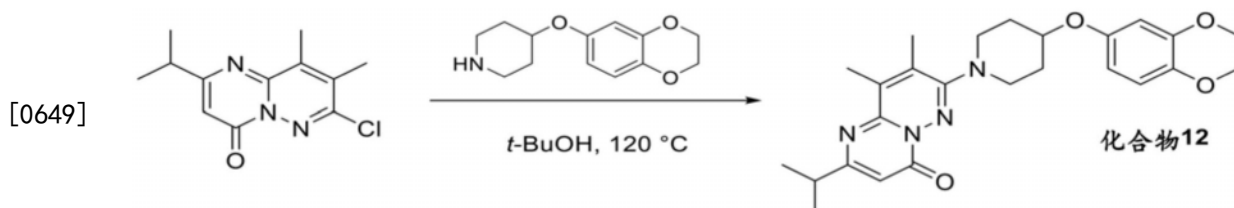
[0645] 实例11.7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d₄)氧基)哌啶-1-

基)-2-乙基-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(化合物11)



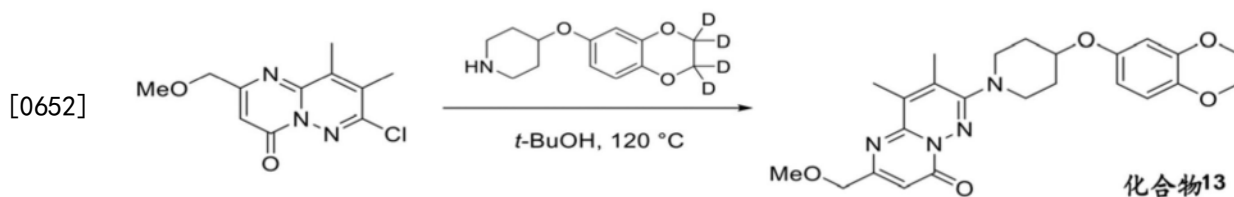
[0647] 向7-氯-2-乙基-8,9-二甲基-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(15mg)和4-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基氧基)哌啶(28mg)在叔丁醇(0.5mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(55 μL)。将混合物加热至120 $^{\circ}\text{C}$ 持续18小时。将溶剂除去并将粗产物溶解在DMSO(1mL)中,并通过反相色谱法使用吉尔森HPLC(30 $\times$ 100mm柱,30%-75%ACN/0.1% TFA水溶液,运行8min)纯化。将含产物的级分用饱和 NaHCO_3 碱化,并用4:1氯仿/IPA萃取。将有机萃取物通过相分离器并浓缩,以给出呈固体的标题化合物(11mg,41%产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 6.77(d, $J=8.7\text{Hz}$,1H),6.49(d, $J=2.8\text{Hz}$,1H),6.45(dd,1H),6.44(s,1H),4.36(hept, $J=3.7\text{Hz}$,1H),4.27-4.23(m,2H),4.23-4.19(m,2H),3.59-3.48(m,2H),3.22-3.11(m,2H),2.67(q, $J=7.5\text{Hz}$,2H),2.52(s,3H),2.35(s,3H),2.21-2.08(m,2H),2.05-1.87(m,2H),1.29(t, $J=7.6\text{Hz}$,3H)。ES-MS[M+1] $^+$:437。

[0648] 实例12.7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-2-异丙基-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(化合物12)



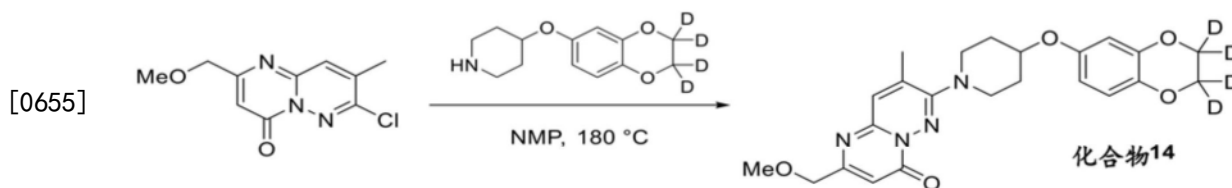
[0650] 向7-氯-2-异丙基-8,9-二甲基-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(15mg)和4-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基氧基)哌啶(28mg)在叔丁醇(0.5mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(52 μL)。将混合物加热至120 $^{\circ}\text{C}$ 持续18小时。将溶剂除去并将粗产物溶解在DMSO(1mL)中,并通过反相色谱法使用吉尔森HPLC(30 $\times$ 100mm柱,20%-65%ACN/0.1% TFA水溶液,运行8min)纯化。将含产物的级分用饱和 NaHCO_3 碱化,并用4:1氯仿/IPA萃取。将有机萃取物通过相分离器并浓缩,以给出呈固体的标题化合物(21mg,79%产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 6.79(d, $J=8.7\text{Hz}$,1H),6.50(d, $J=2.8\text{Hz}$,1H),6.46(dd,1H),6.45(s,1H),4.39(tt, $J=7.1,3.6\text{Hz}$,1H),4.28-4.24(m,2H),4.23-4.20(m,2H),3.66(hept, $J=6.9\text{Hz}$,1H),3.43-3.32(m,2H),3.10-2.97(m,2H),2.49(s,3H),2.32(s,3H),2.24-2.06(m,2H),2.04-1.90(m,2H),1.31(s,3H),1.29(s,3H)。ES-MS[M+1] $^+$:451。

[0651] 实例13.7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-2-(甲氧基甲基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(化合物13)



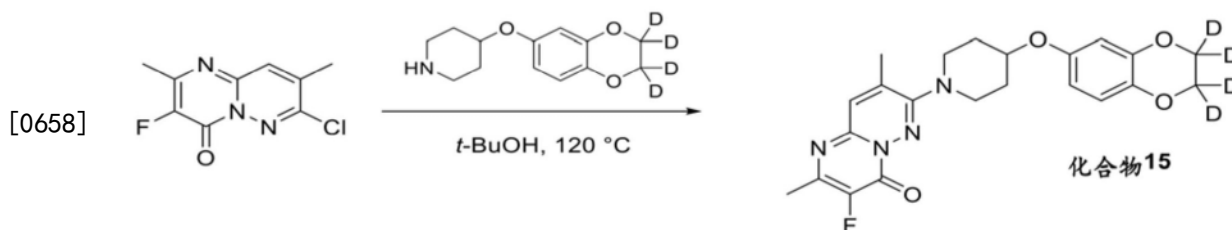
[0653] 向7-氯-2-(甲氧基甲基)-8,9-二甲基-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(15mg)和4-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基氧基)哌啶(28mg)在叔丁醇(0.5mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(52 μ L)。将混合物加热至120℃持续18小时。将溶剂除去并将粗产物溶解在DMSO(1mL)中,并通过反相色谱法使用吉尔森HPLC(30 $\times$ 100mm柱,25%-65% ACN/0.05% NH_4OH 水溶液,运行8min)纯化。将含产物的级分浓缩以给出呈固体的标题化合物(20mg;75%产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 6.78(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.69(s, 1H), 6.49(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 6.45(dd, $J=8.7, 2.9\text{Hz}$, 1H), 4.43(s, 2H), 4.37(hept, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 4.29-4.23(m, 2H), 4.23-4.19(m, 2H), 3.62-3.51(m, 2H), 3.50(s, 3H), 3.23-3.12(m, 2H), 2.50(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.24-2.07(m, 2H), 2.02-1.89(m, 2H)。ES-MS[M+1] $^+$:453。

[0654] 实例14.7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d₄)氧基)哌啶-1-基)-2-(甲氧基甲基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(化合物14)



[0656] 向7-氯-2-(甲氧基甲基)-8-甲基-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(15mg)和4-[(2,2,3,3-四氘代-1,4-苯并二噁英-6-基)氧基]哌啶(30mg)在NMP(1mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(55 μ L)。将混合物加热至180℃持续18小时。将粗产物溶解在DMSO(1mL)中,并通过反相色谱法使用吉尔森HPLC(30 $\times$ 100mm柱,20%-65%ACN/0.1% TFA水溶液,运行10min)纯化。将含产物的级分用饱和 NaHCO_3 碱化,并用3:1氯仿/IPA萃取。将有机萃取物通过相分离器并浓缩,以给出呈固体的标题化合物(18mg,66%产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.48(q, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 6.78(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.66(t, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 6.49(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 6.45(dd, $J=8.7, 2.9\text{Hz}$, 1H), 4.40(d, $J=0.9\text{Hz}$, 2H), 4.39(hept, $J=3.7\text{Hz}$, 1H), 3.66-3.56(m, 2H), 3.49(s, 3H), 3.31-3.20(m, 2H), 2.43(d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H), 2.18-2.05(m, 2H), 2.02-1.89(m, 2H)。ES-MS[M+1] $^+$:443。

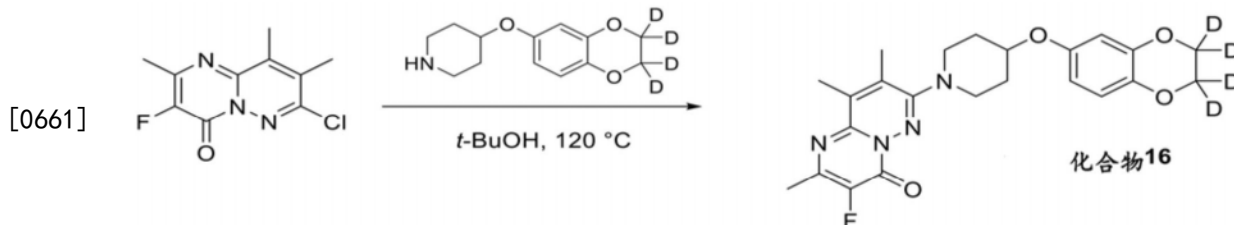
[0657] 实例15.7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d₄)氧基)哌啶-1-基)-3-氟-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(化合物15)



[0659] 向7-氯-3-氟-2,8-二甲基-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(10mg)和4-[(2,2,3,3-四氘代-1,4-苯并二噁英-6-基)氧基]哌啶(16mg)在叔丁醇(0.5mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(38 μ L)。将混合物加热至120℃持续18小时。将粗产物溶解在DMSO(1mL)中,并通过反相色谱法使用吉尔森HPLC(30 $\times$ 100mm柱,25%-60% ACN/0.05% NH_4OH 水溶液,运行8min)纯化。将含产物的级分浓缩以给出呈固体的标题化合物(10mg;54%产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.38(q, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 6.72(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.43(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 6.39(dd, $J=8.7, 2.9\text{Hz}$, 1H), 4.40(d, $J=0.9\text{Hz}$, 2H), 4.39(hept, $J=3.7\text{Hz}$, 1H), 3.66-3.56(m, 2H), 3.49(s, 3H), 3.31-3.20(m, 2H), 2.43(d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H), 2.18-2.05(m, 2H), 2.02-1.89(m, 2H)。

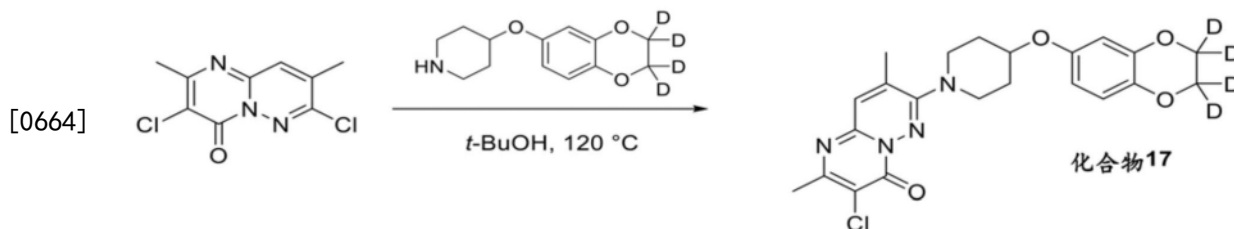
$=8.7, 2.9\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.34 (hept, $J=3.6\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.56 (ddd, $J=12.0, 7.6, 3.5\text{Hz}, 2\text{H}$), 3.21 (ddd, $J=12.5, 7.8, 3.4\text{Hz}, 2\text{H}$), 2.40 (d, $J=3.5\text{Hz}, 3\text{H}$), 2.36 (s, 3H), $2.11-2.02$ (m, 2H), $1.97-1.78$ (m, 2H)。ES-MS $[M+1]^+$: 431。

[0660] 实例16.7- (4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-3-氟-2,8,9-三甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(化合物16)



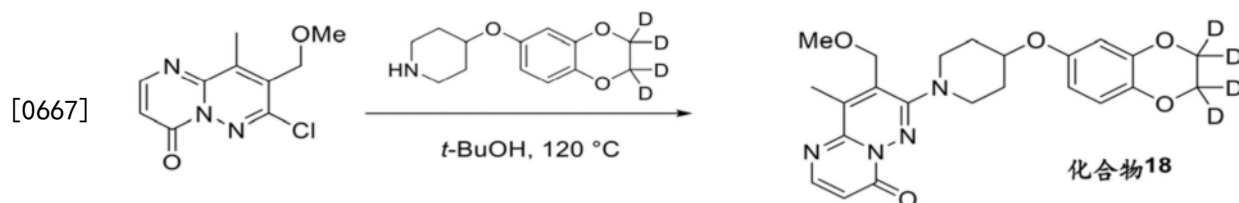
[0662] 向7-氯-3-氟-2,8,9-三甲基-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(10mg)和4-[(2,2,3,3-四氘代-1,4-苯并二噁英-6-基)氧基]哌啶(15mg)在叔丁醇(0.5mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(36 μL)。将混合物加热至120 $^{\circ}\text{C}$ 持续18小时。将粗产物溶解在DMSO(1mL)中,并通过反相色谱法使用吉尔森HPLC(30 $\times$ 100mm柱,20%-70%ACN/0.05% NH_4OH 水溶液,运行8min)纯化。将含产物的级分浓缩以给出呈固体的标题化合物(12mg;65%产率)。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 6.73 (d, $J=8.8\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.51 (d, $J=2.7\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.48 (dd, $J=8.7, 2.8\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.45 (dt, $J=7.6, 3.9\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.56 (ddd, $J=11.7, 7.2, 3.5\text{Hz}, 2\text{H}$), 3.21 (ddd, $J=12.5, 8.2, 3.3\text{Hz}, 2\text{H}$), 2.56 (d, $J=0.6\text{Hz}, 3\text{H}$), 2.50 (d, $J=3.5\text{Hz}, 3\text{H}$), 2.41 (s, 3H), 2.25-2.08 (m, 2H), 1.99-1.82 (m, 2H)。ES-MS $[M+1]^+$: 445。

[0663] 实例17.3-氯-7- (4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(化合物17)



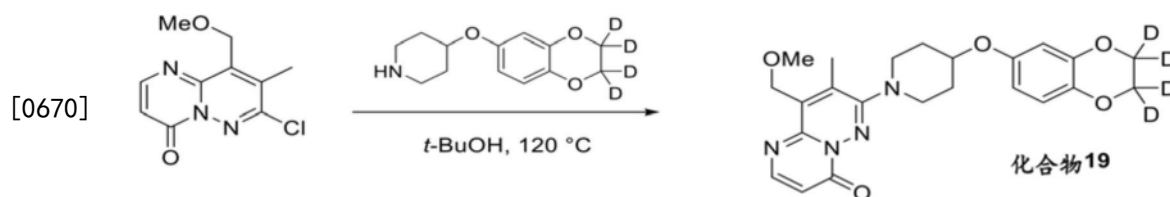
[0665] 向3,7-二氯-2,8-二甲基-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(10mg)和4-[(2,2,3,3-四氘代-1,4-苯并二噁英-6-基)氧基]哌啶(15mg)在叔丁醇(0.5mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(36 μL)。将混合物加热至120 $^{\circ}\text{C}$ 持续18小时。将粗产物溶解在DMSO(1mL)中,并通过反相色谱法使用吉尔森HPLC(30 $\times$ 100mm柱,25%-65% ACN/0.05% NH_4OH 水溶液,运行8min)纯化。将含产物的级分浓缩以给出呈固体的标题化合物(12.9mg;71%产率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, $J=0.6\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.78 (d, $J=8.7\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.49 (d, $J=2.8\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.45 (dd, $J=8.8, 2.9\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.40 (hept, $J=3.6\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.74-3.57 (m, 2H), 3.33-3.22 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.44 (d, $J=1.2\text{Hz}, 3\text{H}$), 2.18-2.07 (m, 2H), 2.02-1.89 (m, 2H)。ES-MS $[M+1]^+$: 447。

[0666] 实例18.7- (4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-8- (甲氧基甲基)-9-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(化合物18)



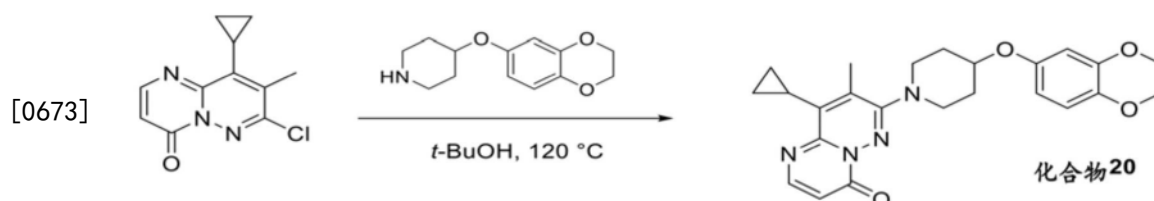
[0668] 向7-氯-8-(甲氧基甲基)-9-甲基-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(15mg)和4-[(2,2,3,3-四氟代-1,4-苯并二噁英-6-基)氧基]哌啶(30mg)在叔丁醇(1mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(55 μ L)。将混合物加热至120 $^{\circ}$ C持续18小时。将粗产物溶解在DMSO(1mL)中,并通过反相色谱法使用吉尔森HPLC(30 $\times$ 100mm柱,20%-65%ACN/0.1% TFA水溶液,运行8min)纯化。将含产物的级分用饱和NaHCO₃碱化,并用4:1氯仿/IPA萃取。将有机萃取物通过相分离器并浓缩,以给出呈固体的标题化合物(11.4mg,41%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.15(d,J=6.3Hz,1H),6.78(d,J=8.7Hz,1H),6.58(d,J=6.3Hz,1H),6.49(d,J=2.8Hz,1H),6.45(dd,J=8.7,2.9Hz,1H),4.42(s,2H),4.37(hept,J=3.7Hz,1H),3.67(ddd,J=11.3,6.9,3.6Hz,2H),3.48(s,3H),3.25(ddd,J=12.6,8.5,3.2Hz,2H),2.60(s,3H),2.16(ddt,J=13.4,6.9,3.5Hz,2H),1.95(dtd,J=12.4,8.0,3.5Hz,2H)。ES-MS[M+]⁺:443。

[0669] 实例19.7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d₄)氧基)哌啶-1-基)-9-(甲氧基甲基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(化合物19)



[0671] 向7-氯-9-(甲氧基甲基)-8-甲基-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(15mg)和4-[(2,2,3,3-四氟代-1,4-苯并二噁英-6-基)氧基]哌啶(30mg)在叔丁醇(1mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(55 μ L)。将混合物加热至120 $^{\circ}$ C持续18小时。将粗产物溶解在DMSO(1mL)中,并通过反相色谱法使用吉尔森HPLC(30 $\times$ 100mm柱,15%-55%ACN/0.1% TFA水溶液,运行8min)纯化。将含产物的级分用饱和NaHCO₃碱化,并用4:1氯仿/IPA萃取。将有机萃取物通过相分离器并浓缩,以给出呈固体的标题化合物(6mg,22%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.14(d,J=6.3Hz,1H),6.78(d,J=8.7Hz,1H),6.54(d,J=6.3Hz,1H),6.49(d,J=2.8Hz,1H),6.45(dd,J=8.7,2.9Hz,1H),4.91(s,2H),4.38(hept,J=3.7Hz,1H),3.58(ddd,J=11.8,7.4,3.5Hz,2H),3.48(s,3H),3.22(ddd,J=12.4,8.0,3.3Hz,2H),2.48(s,3H),2.18-2.08(m,2H),1.96(dtd,J=11.2,7.6,3.4Hz,2H)。ES-MS[M+]⁺:443。

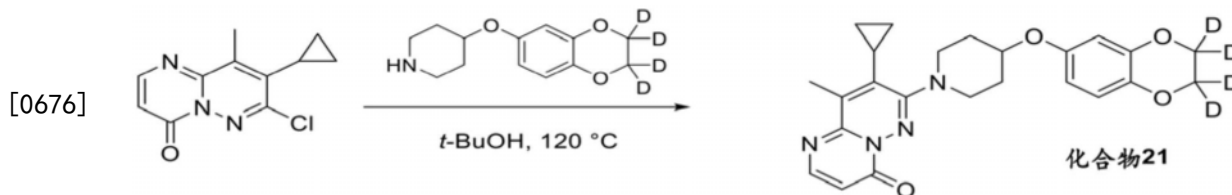
[0672] 实例20.9-环丙基-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d₄)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(化合物20)



[0674] 向7-氯-9-环丙基-8-甲基-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(15mg)和4-(2,3-二氢-1,4-

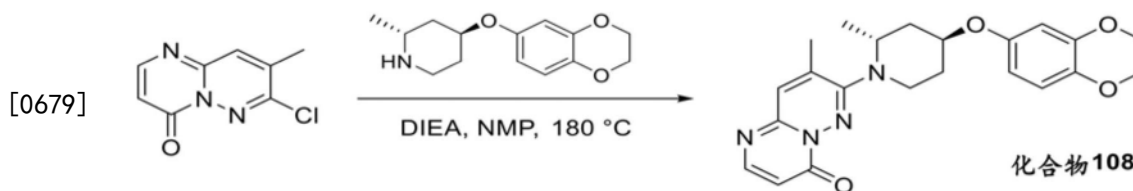
苯并二噁英-6-基氧基)哌啶(43mg)在叔丁醇(0.5mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(55 μ L)。将混合物加热至120℃持续18小时。将粗产物溶解在DMSO(1mL)中,并通过反相色谱法使用吉尔森HPLC(30 $\times$ 100mm柱,20%-60% ACN/0.05%NH₄OH水溶液,运行8min)纯化。将含产物的级分浓缩以给出呈固体的标题化合物(16mg;57%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.14(d,J=6.3Hz,1H),6.78(d,J=8.7Hz,1H),6.52(d,J=6.3Hz,1H),6.49(d,J=2.8Hz,1H),6.45(dd,J=8.7,2.9Hz,1H),4.37(tt,J=3.8Hz,1H),4.27-4.24(m,2H),4.24-4.18(m,2H),3.63-3.51(m,2H),3.29-3.10(m,2H),2.50(s,3H),2.18-2.07(m,2H),2.01-1.87(m,3H),1.34-1.18(m,2H),1.14-1.07(m,2H)。ES-MS[M+1]⁺:435。

[0675] 实例21.8-环丙基-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d₄)氧基)哌啶-1-基)-9-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(化合物21)



[0677] 向7-氯-8-环丙基-9-甲基-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(15mg)和4-[(2,2,3,3-四氘代-1,4-苯并二噁英-6-基)氧基]哌啶(30mg)在叔丁醇(0.5mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(55 μ L)。将混合物加热至120℃持续18小时。将粗产物溶解在DMSO(1mL)中,并通过反相色谱法使用吉尔森HPLC(30 $\times$ 100mm柱,25%-65% ACN/0.05%NH₄OH水溶液,运行8min)纯化。将含产物的级分浓缩以给出呈固体的标题化合物(1.8mg;7%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.13(d,J=8.0Hz,1H),6.78(d,J=8.0Hz,1H),6.53(d,J=8.0Hz,1H),6.49(d,J=4.0Hz,1H),6.45(dd,J=8.0,4.0Hz,1H),4.38-4.35(m,1H),3.85-3.79(m,2H),3.40-3.31(m,2H),2.66(s,3H),2.20-2.12(m,2H),2.01-1.93(m,2H),1.88-1.84(m,1H),1.30-1.17(m,2H),0.81-0.73(m,2H)。ES-MS[M+1]⁺:435。

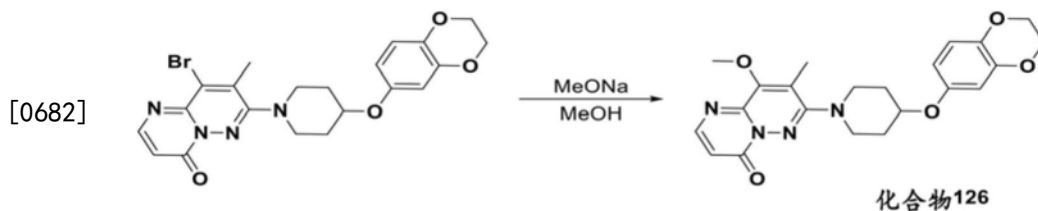
[0678] 实例22.7-((2R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(化合物108)



[0680] 向(2R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-2-甲基哌啶(50mg)在NMP(1mL)中的溶液中添加7-氯-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(43mg)和DIEA(156mg),将混合物在180℃下微波辐射2小时。将反应混合物用EtOAc(10mL)稀释并用H₂O(10mL $\times$ 3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤、经Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。将残余物通过碱性制备型HPLC纯化,以给出7-((2R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(16mg)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.11(d,J=6.4Hz,1H),7.51(s,1H),6.78(d,J=8.8Hz,1H),6.54(d,J=6.4Hz,1H),6.51-6.42(m,2H),4.62-4.47(m,1H),4.29-4.20(m,4H),4.19-4.11(m,1H),3.62-3.56(m,1H),3.40-3.33(m,1H),2.45(s,3H),2.18-2.15(m,1H),2.07-1.99(m,2H),1.95-1.82

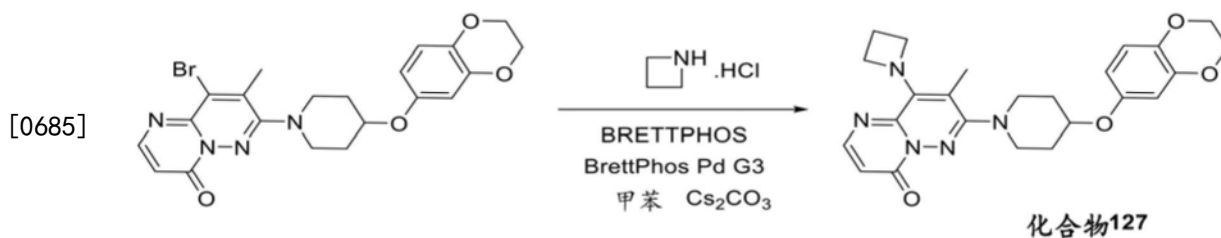
(m, 1H), 1.27 (d, J=6.4Hz, 3H); ES-MS [M+1]⁺: 409.1。

[0681] 实例23.7- (4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-9-甲氧基-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(化合物126)



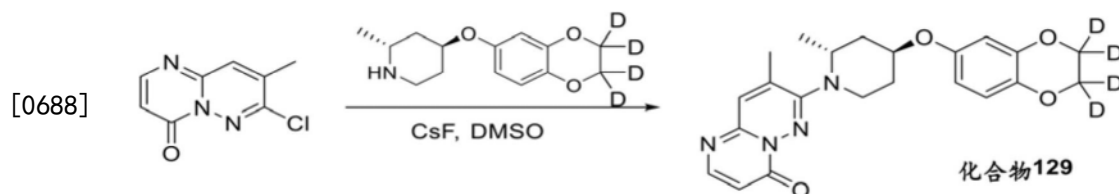
[0683] 向9-溴-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(300mg)在MeOH(5mL)中的溶液中添加NaOMe(137mg),并将所得的混合物在60℃下搅拌6小时。将H₂O(5mL)添加到反应中并用EtOAc(5mL×5)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。将粗化合物通过制备型薄层色谱法(SiO₂,乙酸乙酯:石油醚=1:0)纯化,以给出7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-9-甲氧基-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(55mg)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, J=6.4Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.57 (d, J=6.4Hz, 1H), 6.50 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.46 (dd, J=2.8, 8.8Hz, 1H), 4.41-3.36 (m, 1H), 4.28-4.25 (m, 2H), 4.24-4.21 (m, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.64-3.55 (m, 2H), 3.27-3.18 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.18-2.09 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 2H)。ES-MS [M+1]⁺: 425.2。

[0684] 实例24.9- (氮杂环丁烷-1-基)-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(化合物127)



[0686] 将9-溴-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(200mg)、氮杂环丁烷盐酸盐(198mg)、Cs₂CO₃(1.1g)、BrettPhos Pd G3(77mg)和BRETTPHOS(45mg)在甲苯(5mL)中的混合物脱气,并用N₂吹扫3次,并然后在N₂气氛下,将混合物在100℃下搅拌16小时。将反应混合物浓缩并将残余物通过硅胶快速色谱法(ISCO®; 24g SepaFlash®二氧化硅快速柱,0%-100%乙酸乙酯/石油醚梯度洗脱液,30mL/min)纯化,以给出粗产物。将粗产物通过在80℃下从EtOAc(3mL)中重结晶来纯化。用DCM(5mL)和EtOAc(15mL)再次重结晶提供9-(氮杂环丁烷-1-基)-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(50mg)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.50-6.44 (m, 3H), 4.68 (t, J=8.0Hz, 4H), 4.39-4.29 (m, 1H), 4.28-4.24 (m, 2H), 4.24-4.18 (m, 2H), 3.62-3.52 (m, 2H), 3.21-3.12 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.15-2.06 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 2H)。ES-MS [M+1]⁺: 450.0。

[0687] 实例25.7- ((2R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d₄)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮(化合物129)

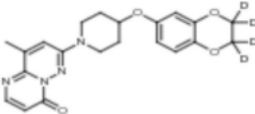
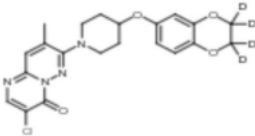
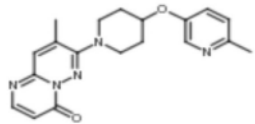


[0689] 将7-氯-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]喹啉-4-酮(2g)、(2R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3- d_4)氧基)-2-甲基哌啶(2.59g)和CsF(1.86g)在DMSO(20mL)中的混合物在80℃下搅拌2小时。将混合物用 H_2O (20mL)稀释并用EtOAc(40mL×5)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤、经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残余物通过Combi Flash(硅胶,从0%至100%,石油醚中的乙酸乙酯),随后通过制备型HPLC(仪器:吉尔森GX-215液体处理器,SHIMADZU LC-20AP,SHIMADZU SPD-20A;柱:Xtimate C18 150×40mm×5 μm ;流动相A:水(0.05% $NH_3 \cdot H_2O$);流动相B:MeCN;梯度:在9min内从35%至55% B然后保持在100%持续5min;流速(ml/min):60;柱温:30℃;波长:220nm,254nm)纯化,以给出7-((2R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3- d_4)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]喹啉-4-酮(1.4g)。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.10(d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.50(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 6.77(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.53(d, $J=6.4$ Hz, 1H), 6.48(d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.44(d, $J=8.8$ Hz, 2.8Hz, 1H), 4.56-4.48(m, 1H), 4.18-4.11(m, 1H), 3.61-3.55(m, 1H), 3.39-3.32(m, 1H), 2.44(s, 3H), 2.21-2.12(m, 1H), 2.07-1.97(m, 2H), 1.93-1.84(m, 1H), 1.27(d, $J=6.8$ Hz, 3H)。ES-MS $[M+1]^+$:413.0。SFC: $t_R=3.62$ min, ee=99.8%, $[\alpha]_D^{20}=+104.0$ ($c=1.2$ g/100mL, DCM)。SFC方法:仪器:具有PAD检测器的Waters UPCC;柱:Chiralcel OJ-3 100×4.6mm I.D., 3 μm ;流动相:A:CO₂ B:乙醇(0.05%DEA);梯度:在4min内5%至40% B并保持40%持续2.5min,然后5% B持续1.5min;流速:2.8mL/min;柱温:35℃;ABPR:1500psi;运行时间:8min;波长:220nm。

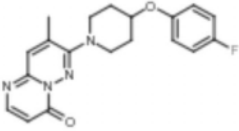
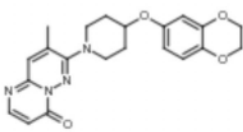
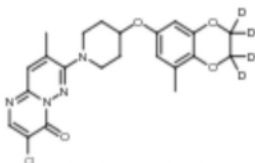
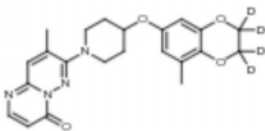
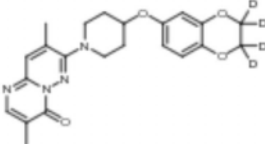
[0690] 使用适当的起始材料,以类似的方式制备表1中所示的化合物。

[0691] 表1

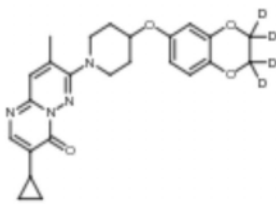
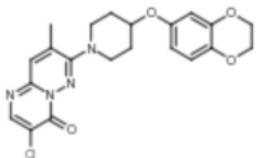
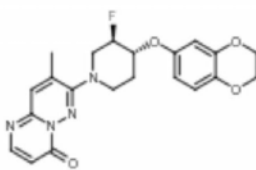
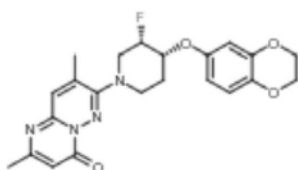
[0692]

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
22	7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-9-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		399.2
23	3-氯-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		433.2
24	8-甲基-7-(4-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		352.4

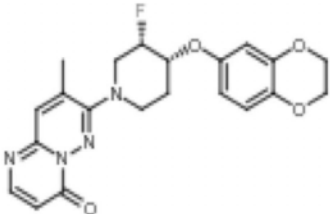
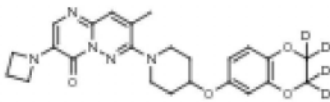
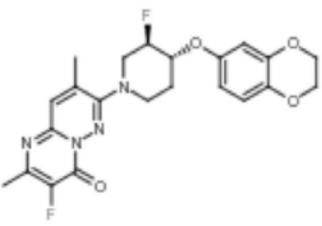
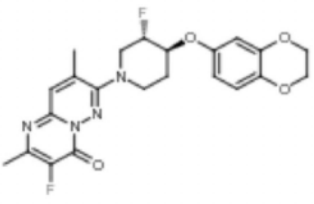
[0693]

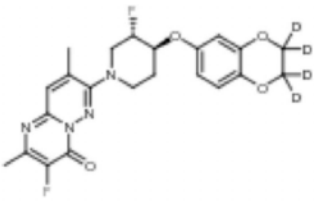
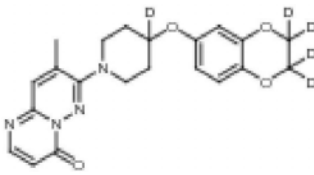
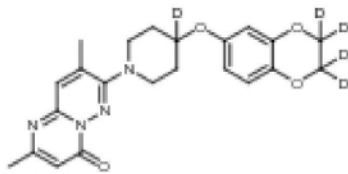
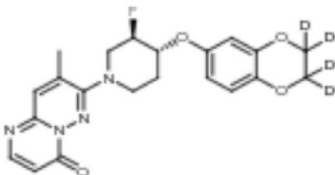
化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
25	7-(4-(4-氟苯氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		355.4
26	7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		395.4
27	3-氯-8-甲基-7-(4-((8-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		447.3
28	8-甲基-7-(4-((8-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		413.4
29	7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-3,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		413.2

[0694]

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
30	3-环丙基-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		439.2
31	3-氯-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		429.3
32	7-((3R,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮	手性 	413.4
33	7-((3S,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮	手性 	427.4

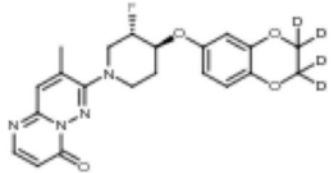
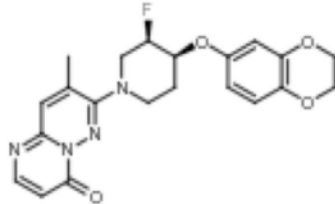
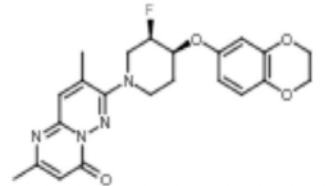
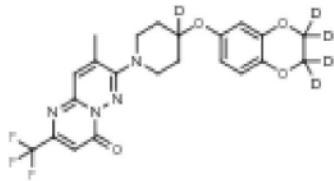
[0695]

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
34	7-((3S,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮	手性 	413.4
35	3-(氮杂环丁烷-1-基)-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		454.4
36	7-((3R,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-3-氟-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮	手性 	445.3
37	7-((3S,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-3-氟-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮	手性 	445.3

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
38	7-((3S,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-3-氟-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮	手性 	449.4
39	7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		400.2
40	7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		414.2
41	7-((3R,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮	手性 	417.2

[0696]

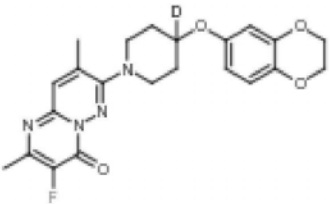
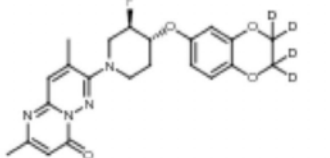
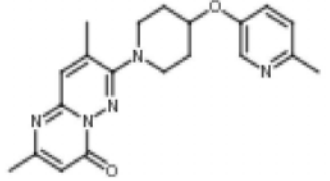
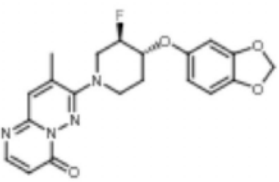
[0697]

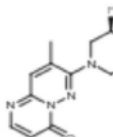
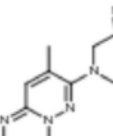
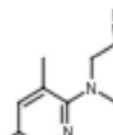
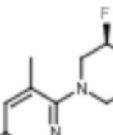
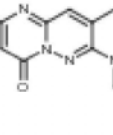
化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
42	7-((3S,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮	手性 	417.2
43	7-((3R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮	手性 	413.2
44	7-((3R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮	手性 	427.4
45	7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8-甲基-2-(三氟甲基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		468.2

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
46	7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-3-氟-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		432.2
47	7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-2,3,8-三甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		428.2
48	7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		396.4
49	7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8-甲基-2-(三氟甲基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		464.3

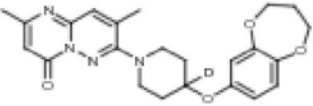
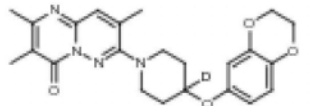
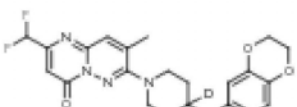
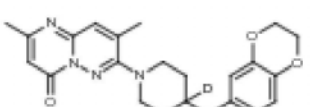
[0698]

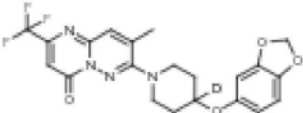
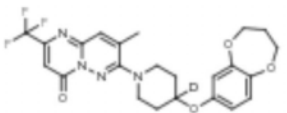
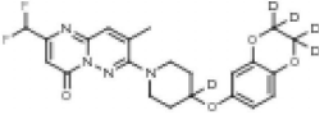
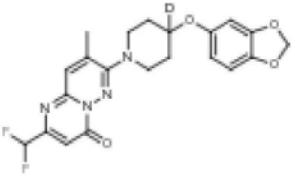
[0699]

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
50	7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基-4-d)-3-氟-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		428.4
51	7-((3R,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮	手性 	431.4
52	2,8-二甲基-7-(4-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		366.4
53	7-((3R,4R)-4-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮	手性 	399.4

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
[0700]	54	7-((3R,4R)-3-氟-4-(异色满-6-基氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮 	411.4
	55	7-((3R,4R)-4-((3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧庚英-7-基)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮 	427.4
	56	7-((3R,4R)-4-((2,3-二氢苯并呋喃-5-基)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮 	397.4
	57	7-((3R,4R)-4-(色满-7-基氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮 	411.2
	58	7-(4-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)哌啶-1-基)-4-d)-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮 	396.2

[0701]

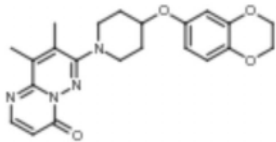
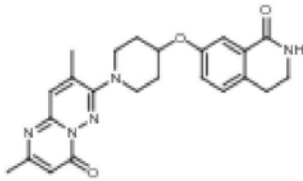
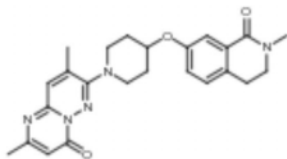
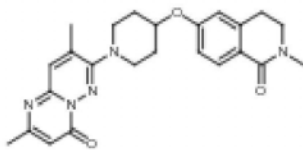
化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
59	7-(4-((3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧庚英-7-基)氧基)哌啶-1-基-4-d)-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		396.2
60	7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基-4-d)-2,3,8-三甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		424.2
61	2-(二氟甲基)-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		446.2
62	7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基-4-d)-2,8-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		410.4

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
63	7-(4-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)哌啶-1-基-4-d)-8-甲基-2-(三氟甲基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		450.4
64	7-(4-((3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧庚英-7-基)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8-甲基-2-(三氟甲基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		478.4
65	2-(二氟甲基)-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		450.4
66	7-(4-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)哌啶-1-基-4-d)-2-(二氟甲基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		431.41

[0702]

[0703]

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
67	2-(二氟甲基)-7-(4-((3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧庚英-7-基)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		460.2
68	7-(4-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)哌啶-1-基-4-d)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		382.4
69	7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		414.4
70	7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		410.4

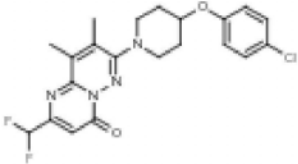
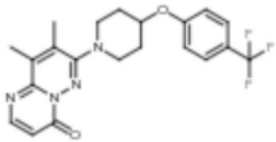
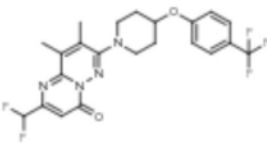
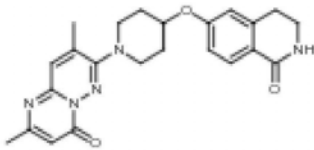
化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
71	7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		409.2
72	2,8-二甲基-7-(4-((1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		420.4
73	2,8-二甲基-7-(4-((2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		434.2
74	2,8-二甲基-7-(4-((2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		434.2

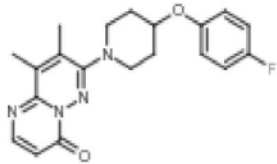
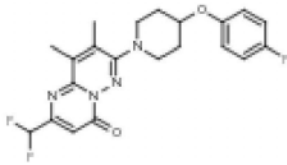
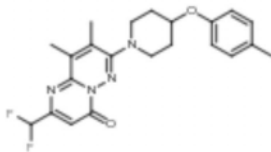
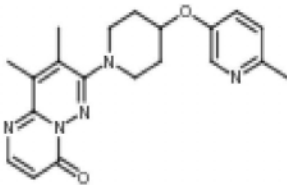
[0704]

[0705]

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
75	7-(4-((6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		382.2
76	7-(4-((6-(甲氧基甲基)吡啶-3-基)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		382.1
77	8,9-二甲基-7-(4-(对甲苯基氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		365.2
78	2-(二氟甲基)-8,9-二甲基-7-(4-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		416.2

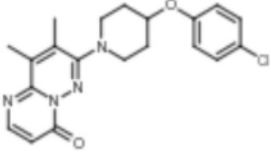
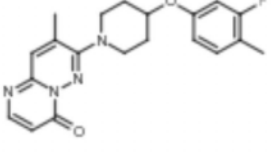
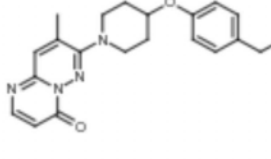
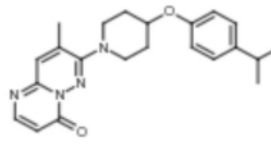
[0706]

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
79	7-(4-(4-氯苯氧基)哌啶-1-基)-2-(二氟甲基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		435.2
80	8,9-二甲基-7-(4-(4-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		419.2
81	2-(二氟甲基)-8,9-二甲基-7-(4-(4-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		469.2
82	2,8-二甲基-7-(4-((1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		420.2

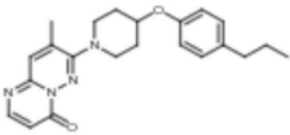
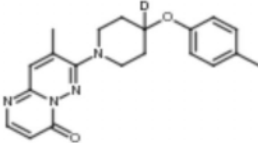
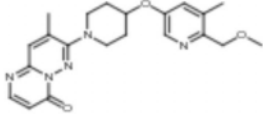
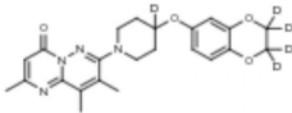
化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
83	7-(4-(4-氟苯氧基)哌啶-1-基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		369.2
84	2-(二氟甲基)-7-(4-(4-氟苯氧基)哌啶-1-基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		419.4
85	2-(二氟甲基)-8,9-二甲基-7-(4-(对甲苯基氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		415.4
86	8,9-二甲基-7-(4-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		366.4

[0707]

[0708]

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
87	8,9-二甲基-7-(4-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		385.4
88	7-(4-(3-氟-4-甲基苯氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		369.4
89	7-(4-(4-乙基苯氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		365.4
90	7-(4-(4-异丙基苯氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		379.2

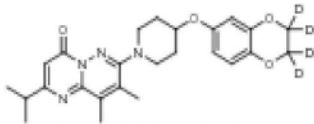
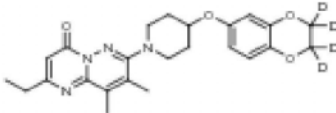
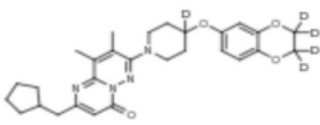
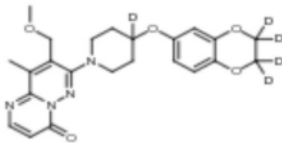
[0709]

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
91	8-甲基-7-(4-(4-丙基苯氧基)哌啶-1-基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		379.2
92	8-甲基-7-(4-(对甲苯基氧基)哌啶-1-基-4-d)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		352.2
93	7-(4-(((6-(甲氧基甲基)-5-甲基吡啶-3-基)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		396.2
94	7-(4-(((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-2,8,9-三甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		428.4

[0710]

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
95	7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8,9-二甲基-2-(三氟甲基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		482.3
96	7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-2-异丙基-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		456.4
97	9-环丙基-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		440.3
98	7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-2-乙基-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		442.4

[0711]

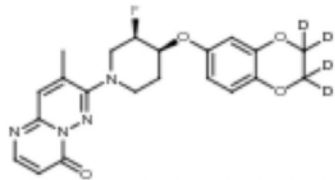
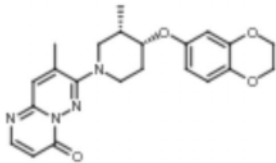
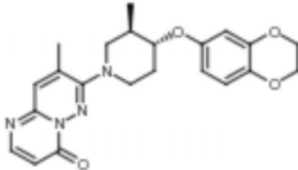
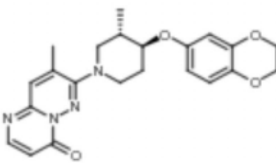
化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
99	7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-2-异丙基-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		455.4
100	7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-2-乙基-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		441.4
101	2-(环戊基甲基)-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		496.4
102	7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-8-(甲氧基甲基)-9-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		444.4

[0712]

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
103	7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-9-(甲氧基甲基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		444.4
104	8-环丙基-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-9-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		440.4
105	8-环丙基-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-9-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		439.4
106	7-((2R,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		409.1

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
107	7-((2S,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		409.1
109	7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-2-(甲氧基甲基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		444.2
110	7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-4-d)-2-(甲氧基甲基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		458.2
111	7-((3S,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮	手性 	417.3

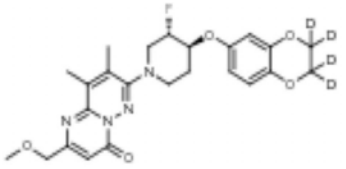
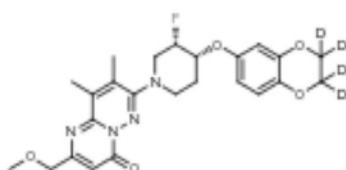
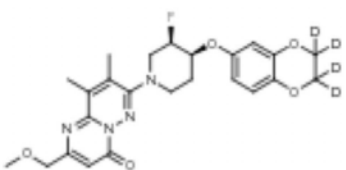
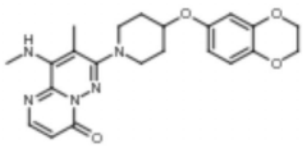
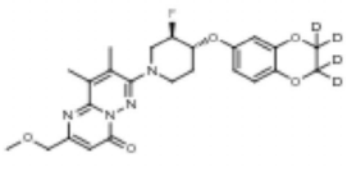
[0714]

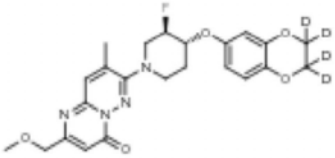
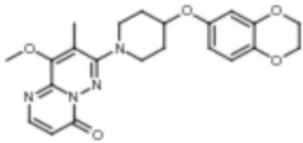
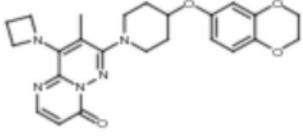
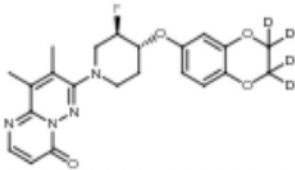
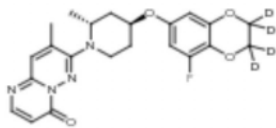
化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
112	7-((3R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮	手性 	417.3
113	7-((3R,4S)或(3S,4R))-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-3-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		409.1
114	7-((3R,4R)或(3S,4S))-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-3-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		409.1
115	7-((3S,4S)或(3R,4R))-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-3-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		409.1

[0715]

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
116	7-((2R,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		409.1
117	7-((3S,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮	手性 	431.2
118	7-((3S,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮	手性 	431.2
119	7-((3R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮	手性 	431.2

[0716]

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
120	7-((3S,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-2-(甲氧基甲基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮	手性 	475.2
121	7-((3S,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-2-(甲氧基甲基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮	手性 	475.2
122	7-((3R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-2-(甲氧基甲基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮	手性 	475.2
123	7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-9-(甲基氨基)-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		424.0
124	7-((3R,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-2-(甲氧基甲基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮	手性 	475.2

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
125	7-((3R,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-2-(甲氧基甲基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮	手性 	461.2
126	7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-9-甲氧基-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		425.2
[0717] 127	9-(氮杂环丁烷-1-基)-7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		450.0
128	7-((3R,4R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮	手性 	431.3
130	7-((2R,4S)-4-((8-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3,3-d4)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		431

[0718]

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
131	7-((2R,4S)-4-((8-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		427
132	7-((2R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮	手性 	427.3
133	7-((2R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)-2-(甲氧基甲基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮	手性 	471.4
134	7-((2R,4S)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)-8,9-二甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮	手性 	423.2
135	7-(4-((8-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		413.2

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
[0719]	136 7-(4-((8-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		417.2
	137 7-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基-2,2,3,3-d4)氧基)哌啶-1-基-2,2,6,6-d4)-8-甲基-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮		403.4

[0720] c. 生物活性

[0721] A. 表达毒蕈碱性乙酰胆碱受体的细胞系

[0722] 使用Lipofectamine2000,将人和大鼠M₄ cDNA与嵌合G蛋白G_{qi5}一起转染到从美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection)购买的中国仓鼠卵巢(CHO-K1)细胞中。hM₄-G_{qi5}细胞在含10%热灭活胎牛血清(FBS)、20mM HEPES、50μg/mL G418硫酸盐和500μg/mL潮霉素B的Ham's F-12培养基中生长。rM₄-G_{qi5}细胞在含10%热灭活FBS、20mM HEPES、400μg/mL G418硫酸盐和500μg/mL潮霉素B的DMEM中生长。

[0723] B. 毒蕈碱性乙酰胆碱受体活性的基于细胞的功能测定

[0724] 对于激动剂诱发的细胞内钙增加的高通量测量,在Griner 384孔黑壁组织培养(TC)处理的透明底板(VWR)中以15,000个细胞/20μL/孔,将稳定表达毒蕈碱性受体的CHO-K1细胞铺板于缺乏G418和潮霉素的生长培养基中。在37℃和5% CO₂下将细胞孵育过夜。第二天,使用ELX 405(BioTek)用测定缓冲液洗涤细胞;然后将最终体积吸取至20μL。然后,将20μL的2.3μM Fluo-4/乙酰氧甲基酯原料(英杰公司(Invitrogen),卡尔斯巴德,加利福尼亚州)(作为DMSO中的2.3mM原料制备并以1:1比率与10%(w/v)Pluronic F-127混合,并且稀释于测定缓冲液中)添加到孔,并将细胞板在37℃和5% CO₂孵育50分钟。通过用ELX 405洗涤去除染料,并将最终体积吸出至20μL。使用BRAVO液体处理器(安捷伦(Agilent))以10mM的起始浓度在100% DMSO中以11点浓度-应答曲线(CRC)格式(1:3稀释)设置化合物主板。然后使用Echo回声板重组器(Echo acoustic plate reformatter)(Labcyte公司,森尼维尔市,加利福尼亚州)将测试化合物CRC转移至子板(240nL),然后使用Thermo Fisher Combi(Thermo Fisher Scientific(赛默飞世尔科技),沃尔瑟姆,马萨诸塞州)将测试缓冲液(40μL)稀释至2×原料中。

[0725] 使用功能性药物筛选系统(FDSS)6000或7000(滨松公司(Hamamatsu

Corporation), 东京, 日本) 测量钙通量, 示为荧光静态比率的增加。使用FDSS的自动化系统以2-4秒将化合物应用于细胞 (20 μ L, 2X), 并收集1Hz下数据。在144秒时, 添加10 μ L EC₂₀浓度的毒蕈碱性受体激动剂乙酰胆碱 (5X), 接着在230秒的时间点添加12 μ L EC₈₀浓度的乙酰胆碱 (5X)。将激动剂活性分析为化合物添加后钙动员的浓度依赖性增加。将正向别构调节剂活性分析为EC₂₀乙酰胆碱应答的浓度依赖性增加。将拮抗剂活性分析为EC₈₀乙酰胆碱应答的浓度依赖性降低。使用用于Excel (微软公司, 雷德蒙德, 华盛顿) 或Prism (图形软件公司 (GraphPad Software, Inc.), 圣地亚哥, 加利福尼亚州) 的XLFit曲线拟合软件 (IDBS公司, 布里奇沃特, 新泽西州) 中的四参数逻辑方程生成浓度-应答曲线。

[0726] 上述测定也以第二方式操作, 其中在建立荧光基线约3秒后将适当固定浓度的本发明的化合物添加到细胞中, 并测量在这些细胞中的应答。140s后, 添加适当浓度的激动剂, 并测量钙应答 (最大-局部最小应答)。通过非线性曲线拟合确定在测试化合物的存在下的激动剂的EC₅₀值。随着本发明的化合物浓度的增加而降低的激动剂的EC₅₀值 (激动剂浓度-应答曲线的向左移动) 表明在给定浓度的本发明的化合物下毒蕈碱性正向别构调节的程度。随着本发明的化合物浓度的增加而增加的激动剂的EC₅₀值 (激动剂浓度-应答曲线的向右移动) 表明在给定浓度的本发明的化合物下毒蕈碱性拮抗作用的程度。第二方式还表明本发明的化合物是否也影响毒蕈碱性受体对激动剂的最大应答。

[0727] d. 基于mAChR M₄细胞的测定中化合物的活性

[0728] 如上所述合成化合物。如上所述, 在基于mAChR M₄细胞的功能测定中确定活性 (EC₅₀和E_{最大}), 并且数据显示于表2中。化合物编号对应于实例1至11和表1中使用的化合物编号。

[0729] 表2.

[0730]

编号	人 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E _{最大} (%) *	编号	人 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E _{最大} (%) *
1	130	91	71	21	95
2	26	100	72	1540	74
3	30	86	73	2630	85
4	36	90	74	2360	84
5	36	81	75	1510	84
6	16	91	76	> 10,000	60
7	70	93	77	91	101
8	19	76	78	76	95
9	28	96	79	358	76
10	87	73	80	2180	76
11	49	99	81	2300	73
12	59	103	82	3340	74
13	22	95	83	186	89
14	22	101	84	141	86
15	20	80	85	385	101
16	92	117	86	341	101
17	12	91	87	268	93
18	162	90	88	383	77
19	460	75	89	503	76
20	172	81	90	1110	63
21	2070	82	91	1070	70
22	1800	36	92	632	89
23	44	91	93	> 10,000	70
24	782	73	94	30	84

[0731]

编号	人 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E _{最大} (%) *	编号	人 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E _{最大} (%) *
25	296	90	95	73	87
26	66	84	96	99	85
27	108	79	97	424	78
28	288	93	98	64	90
29	43	80	99	131	90
30	73	80	100	52	89
31	32	82	101	1470	81
32	147	81	102	170	94
33	40	117	103	455	78
34	70	116	104	1410	87
35	153	114	105	1700	81
36	40	116	106	818	81
37	134	105	107	4070	55
38	211	107	108	73	99
39	115	111	109	19	97
40	60	118	110	44	80
41	159	114	111	67	106
42	52	105	112	75	108
43	171	69	113	110	96
44	224	79	114	160	102
45	26	77	115	1560	78
46	22	81	116	1330	71
47	51	81	117	326	93
48	46	91	118	34	115
49	10	93	119	51	114
50	9	93	120	162	106
51	16	94	121	42	111
52	168	84	122	94	111

[0732]

编号	人 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E _{最大} (%) *	编号	人 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E _{最大} (%) *
53	160	86	123	556	89
54	319	89	124	101	109
55	135	80	125	87	108
56	206	80	126	421	109
57	149	83	127	1600	58
58	52	88	128	53	125
59	59	85	129	81	120
60	28	91	130	160	116
61	12	94	131	203	119
62	47	99	132	34	107
63	342	102	133	96	105
64	172	104	134	25	105
65	20	108	135	75	98
66	17	108	136	73	97
67	17	109	137	45	105
68	288	91			
69	20	97			
70	16	96			

[0733] *30 μ M下的%ACh最大值。

[0734] 应理解以上详细说明和随附实例仅是说明性的,并且不应视为对本发明范围的限制,该范围仅由随附权利要求和它们的等效物限定。

[0735] 所披露的实施例的各种变化和修改对本领域技术人员将是显而易见的。可以在不脱离本发明的精神和范围的情况下进行此类变化和修改,包括但不限于与本发明的化学结构、取代基、衍生物、中间体、合成、组合物、配制品或使用有关的那些变化和修改。

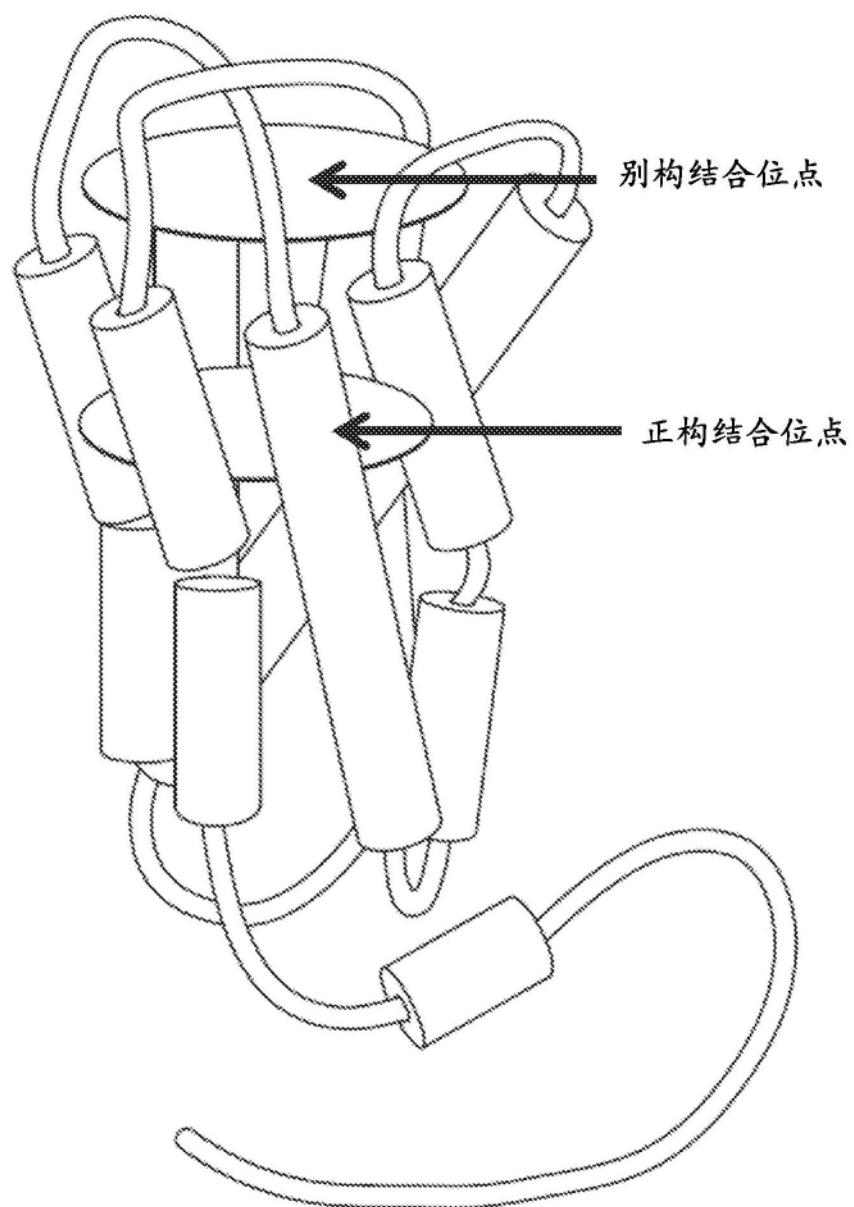


图1