(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0116945
(43) 공개일자 2020년10월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/14 (2006.01) *A61K 31/501* (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01) *A61P 25/16* (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) *C07D 405/14* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 403/14 (2013.01)
A61K 31/501 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7023725
(22) 출원일자(국제) 2019년02월01일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년08월18일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/016300
(87) 국제공개번호 WO 2019/152809
국제공개일자 2019년08월08일
(30) 우선권주장
62/625,656 2018년02월02일 미국(US)

(71) 출원인
반더빌트유니버시티
미국 37240 테네시주 내쉬빌 웨스트 엔드 애비뉴 2201 커클랜드 홀 305
(72) 발명자
린슬리, 크레이그, 더블유.
미국 37027 테네시주 브렌트우드 워들리 파크 레인 9281
콘, 피., 제프리
미국 37212 테네시주 내쉬빌 애클런 애비뉴 2806
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 **무스카린성 아세틸콜린 수용체 M4의 길항제**

(57) 요 약

무스카린성 아세틸콜린 수용체 M_4(mAChR M_4)의 길항제로서 유용할 수 있는 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민 화합물이 본원에 개시된다. 화합물을 제조하는 방법, 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 및 화합물 및 조성물을 사용하여 장애를 치료하는 방법이 본원에 또한 개시된다.

(52) CPC특허분류
A61P 21/00 (2018.01)
A61P 25/16 (2018.01)
A61P 25/18 (2018.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 403/12 (2013.01)
C07D 405/14 (2013.01)
(72) 발명자
잉거스, 대런, 더블유.
미국 37027 테네시주 브렌트우드 스틸워터 서클 1744
잉거스, 줄리, 엘.
미국 37027 테네시주 브렌트우드 스틸워터 서클 1744
벤더, 애런 엠.
미국 37174 테네시주 스프링 힐 조앤 드라이브 2275

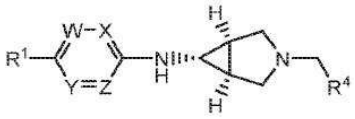
명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 Ic의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 Ic]



(상기 식에서,

W, X, Y 및 Z를 함유하는 고리는 2개 또는 1개의 질소 원자를 함유하는 6원 헤테로아릴 고리이고, W, X, Y 및 Z는 독립적으로 N 또는 CH이고;

R^1은, 1개 내지 2개의 질소 원자를 선택적으로 함유하고 할로겐, C_1-C_4알킬, C_1-C_4 할로알킬, -$NHCOR^e$ 및 C_3-C_6사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 5원 내지 10원 방향족 고리계이고;

R^e는 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고;

R^4는 C_4-C_6 알킬 또는 -$(CR^bR^c)_p$-Y'이고;

각각의 R^b는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고;

각각의 R^c는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고;

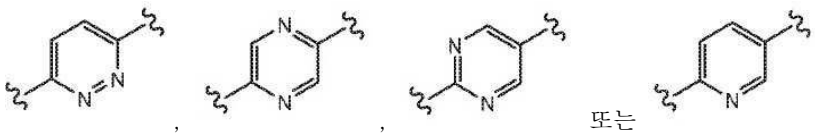
p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

Y'는 C_3-C_{10} 사이클로알킬; C_3-C_8 사이클로알케닐; 아릴; N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로아릴; 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5원, 6원 또는 7원 헤테로사이클이고;

여기서 Y'는 비치환되거나, 할로 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환됨).

청구항 2

제1항에 있어서, W, X, Y 및 Z를 함유하는 고리는



인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^1은

a) 페닐,

b) 모 분자 모이어티에 결합되고, 5원 또는 6원 헤테로아릴, 1개 내지 2개의 산소 원자를 함유하는 5원 내지 6

원 헤테로사이클 및 제2 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 고리에 융합된 페닐, 또는

c) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고,

여기서 R^1은 비치환되거나 할로, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, -NHCOR^e 및 C_3-C_6사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

제3항에 있어서,

R^1은 페닐, 퀴놀리닐, 벤조[d][1,3]디옥솔릴, 인다졸릴, 피라졸릴 또는 피리디닐이고, 여기서 R^1은 할로, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, -NHCOR^e 및 C_3-C_6사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

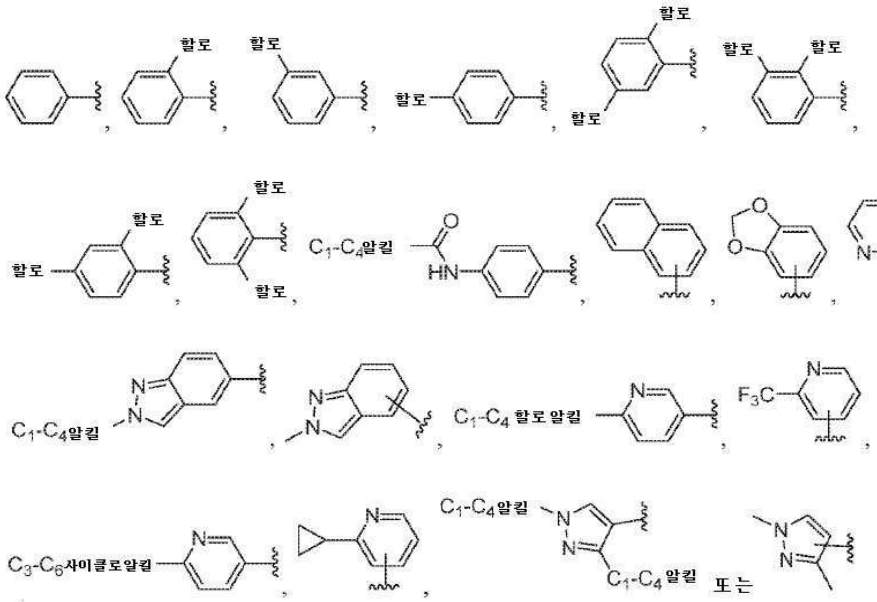
제4항에 있어서, R^1은 페닐, 퀴놀린-6-일, 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일, 2H-인다졸-5-일, 1H-피라졸-4-일 또는 피리딘-3-일이고, 여기서 R^1은 할로, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, -NHCOR^e 및 C_3-C_6사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 6

제3항에 있어서, R^1은 1개 내지 2개의 할로겐, 1개 내지 2개의 C_1-C_4 알킬, -NHCOR^e, C_1-C_4 할로알킬 또는 C_3-C_6사이클로알킬로 선택적으로 치환된, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

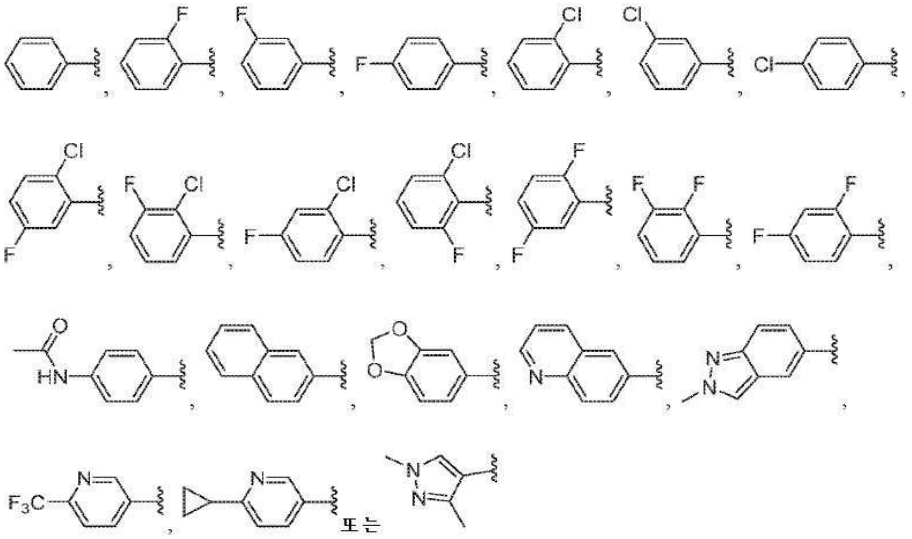
제3항에 있어서, R^1은



인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 8

제7항에 있어서, R^1은



인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서,

Y'는 C_3-C_{10} 사이클로알킬; C_3-C_8 사이클로알케닐; 페닐; 모 분자 모이어티에 결합되고, 1개 내지 2개의 산소 원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로사이클에 융합된 페닐; 1개, 2개 또는 3개의 질소 원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로아릴; 또는 1개의 산소 원자를 함유하는 5원, 6원 또는 7원 헤테로사이클이고;

여기서 Y'는 비치환되거나, 할로 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 10

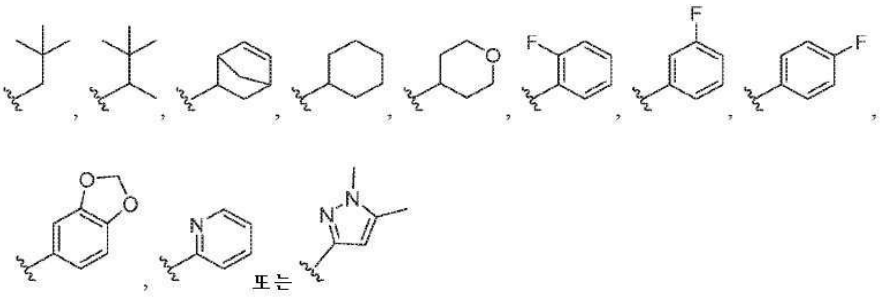
제9항에 있어서,

Y'는 C_3-C_7 사이클로알킬; C_3-C_8 사이클로알케닐; 페닐; 벤조[d][1,3]디옥솔릴; 피리디닐, 피라졸릴 또는 테트라하이드로피라닐이고;

여기서 Y'는 비치환되거나, 할로 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 11

제10항에 있어서, R^4는



인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 12

제1항에 있어서,

(1*S*,5*R*,6*s*)-3-(3,3-디메틸부틸)-*N*-[6-(1,3-디메틸피라졸-4-일)피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

(1*S*,5*R*,6*s*)-3-(5-바이사이클로[2.2.1]헵트-2-에닐메틸)-*N*-[6-(1,3-디메틸피라졸-4-일)피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

(1*S*,5*R*,6*s*)-*N*-[6-(1,3-디메틸피라졸-4-일)피리다진-3-일]-3-(2,3,3-트리메틸부틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

(1*R*,5*S*,6*s*)-3-(사이클로헥실메틸)-*N*-((6-(1,3-디메틸피라졸-4-일)피리다진-3-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

(1S,5R)-N-[6-(2-플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

(1S,5R)-N-[6-(3-플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

(1S,5R)-N-[6-(4-플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

(1S,5R)-N-[6-(2-클로로페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

(1S,5R)-N-[6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

(1S,5R)-N-[6-(2-클로로-3-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

(1S,5R)-N-[6-(2-클로로-4-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

(1S,5R)-N-[6-(2-클로로-6-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

(1S,5R)-N-[6-(2,5-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

(1S,5R)-N-[6-(6-퀴놀릴)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

(1S,5R)-N-[6-(2-메틸인다졸-5-일)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

N-[4-[6-[[(1S,5R)-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일]아미노]피리다진-3-일]페닐]아세트아미드;

(1S,5R)-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-N-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

(1S,5R)-N-[6-(6-사이클로프로필-3-피리딜)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

(1S,5R)-N-[6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-[(3-플루오로페닐)메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

(1S,5R)-N-[6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-[(4-플루오로페닐)메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

(1S,5R)-N-[6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-(2-피리딜메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

(1S,5R)-3-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-N-[6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

(1S,5R)-N-[6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-[(1,5-디메틸피라졸-3-일)메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

(1S,5R)-N-[6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-(3,3-디메틸부틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

(1S,5R)-N-(6-페닐피리다진-3-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

(1S,5R)-N-[6-(2-나프틸)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

(1S,5R)-N-[6-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

(1S,5R)-N-[6-(2,3-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

(1S,5R)-N-[6-(2,4-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

(1S,5R)-N-[6-(2,5-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-[(2-플루오로페닐)메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

(1S,5R)-N-[6-(2,5-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(2-피리딜메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

(1S,5R)-3-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-N-[6-(2,5-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

(1S,5R)-N-[6-(2,5-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-[(1,5-디메틸피라졸-3-일)메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

(1S,5R)-N-[6-(2,5-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(3,3-디메틸부틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

(1S,5R)-3-[(1,5-디메틸피라졸-3-일)메틸]-N-[6-(2-메틸인다졸-5-일)피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민; 및

(1S,5R)-3-(3,3-디메틸부틸)-N-[6-(2-메틸인다졸-5-일)피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민으로 이루어진 군,

또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된, 화합물.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물은 동위원소로 표지된, 화합물.

청구항 14

치료학적 유효량의 제1항 또는 제2항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 15

치료학적 유효량의 제1항 또는 제2항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는

단계를 포함하는, 대상체에서 mAChR M_4를 길항시키는 방법.

청구항 16

치료학적 유효량의 제1항 또는 제2항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포유류에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 장애를 치료하는 방법으로서, 대상체는 mAChR M_4의 길항작용으로부터 이익을 얻는, 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 장애는 운동 장애인, 방법.

청구항 18

제16항에 있어서, 장애는 파킨슨병, 약인성 파킨슨증후군, 근긴장이상, 뚜렛 증후군, 운동이상증, 조현병, 조현병과 연관된 인지 결핍, 과도한 주간 수면과다증, 주의력 결핍 과잉행동 장애(attention deficit hyperactivity disorder: ADHD), 헌팅턴병, 무도병, 뇌성마비 및 진행성 핵상 마비로부터 선택되는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2018년 2월 2일에 출원된 미국 가출원 번호 제62/625,656호에 대한 우선권을 주장하며, 이것은 그 전문이 본원에 참조로 편입된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 개시내용은 무스카린성 아세틸콜린 수용체 기능이상과 연관된 장애를 치료하기 위한 화합물, 조성물 및 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 파킨슨병(Parkinson's disease: PD)은 연령의 함수로서 증가하는 유병률로 두 번째로 가장 흔한 신경퇴행성 질병이다. 더욱이, 초기 발병 PD는 또한 증가하고 있다. PD의 특징은 진행성 퇴행 및 흑질(substantia nigra: SN) 및 기저핵(basal ganglia: BG)에서의 도파민성 뉴런의 소실이고, 이는 서동증, 진전, 경직, 보행 기능이상 및 자세 불안정을 포함하는 뚜렷한 운동 증상을 발생시킨다. 현재, 레보도파(L-DOPA)는 운동 증상을 치료하기 위한 표준 관리이지만, 이것은 치유적이지 않고, 연장된 사용은 L-DOPA 유도된 운동장애(L-DOPA induced dyskinesia: LID)를 불러일으킬 수 있다.

[0006] L-DOPA 이전에, 항콜린성 활성을 갖는 화합물은 PD 치료의 바람직한 방식을 나타냈다. 콜린성 뉴런은 BG 운동 회로의 중요한 신경조절 제어를 제공한다. 기저핵 경로에 대한 콜린성 경로의 작용이 복잡하지만, 무스카린성 아세틸콜린 수용체(mAChR)의 활성화는 일반적으로 도파민(DA) 신호전달에 반대하는 작용을 갖는다. 예를 들어, mAChR 작용제는 DA 방출을 저해하고, DA 수준 및 신호전달을 증가시키는 약물의 다수의 행동 효과를 저해한다. 흥미롭게도, 무스카린성 아세틸콜린 수용체(mAChR) 길항제는 PD에 대한 처음의 이용 가능한 치료이고, 이 장애의 치료를 위해 여전히 널리 사용된다. 무작위화된 제어된 실험이 도입되기 전에 mAChR 길항제의 작용의 많은 연구가 수행되었지만, 최근의 잘 제어되는 이중 맹검 크로스오버 설계 연구는 mAChR 길항제를 받는 환자에서 운동 기능의 다수의 양상에서 상당한 개선을 입증한다. 불행하게도, mAChR 길항제는 다수의 말초 부작용을 포함하는 이의 임상 유용성을 심각하게 제한하는 다수의 용량 제한 부작용, 및 혼동 및 심각한 인지 장애를 갖는다.

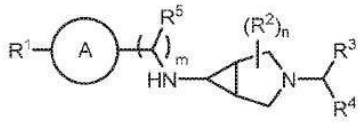
[0007] mAChR 길항제와 연관된 부작용이 관용될 수 있는 용량을 제한하므로, 이전의 임상 연구는 이들 물질의 항파킨슨병 효과를 책임지는 특정한 mAChR 하위유형의 더 완전한 봉쇄를 달성하도록 mAChR 길항제의 용량이 증가하는 경우 달성될 수 있는 효율을 너무 적게 잡을 수 있다. mAChR은 M_1 내지 M_5라 칭하는 5개의 하위유형을 포함한다. 스코폴라민과 같은 이용 가능한 mAChR 길항제는 이들 하위유형에 걸쳐 비선택적이고, 많은 이들 부작용은 아마도 항파킨슨병 활성에 관여되지 않은 mAChR 하위유형에 의해 매개된다. 따라서, 개별 mAChR에 대해 더 선택적인 프로필을 보유하는 화합물은 PD, 및 근긴장이상과 같은 관련된 장애에서 이점을 제공할 수 있다. 예를 들어, 일

부 연구는 M_4 mAChR 하위유형이 기저핵 운동 기능의 mAChR 조절에서 주요 역할을 할 수 있다는 것을 나타낼 수 있다.

발명의 내용

[0008] 일 양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:

[0009] [화학식 I]

[0010] 

[0011] 상기 식에서,

[0012] A는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로아릴렌이고;

[0013] m은 0 또는 1이고;

[0014] n은 1 또는 2이고;

[0015] R^1은 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클릴 및 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0016] 각각의 R^2는 수소, C_1-C_4 알킬, 할로 및 $-OR^a$로부터 독립적으로 선택되고;

[0017] R^3은 수소 및 C_1-C_4 알킬로부터 선택되고;

[0018] R^4는 $-(CR^bR^c)_p$-Y', C_1-C_8 알킬 및 C_1-C_8 알케닐로부터 선택되고;

[0019] R^5는 수소, C_1-C_4 알킬, 할로, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시 및 C_1-C_4 할로알콕시로부터 선택되고;

[0020] Y'는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0021] 각각의 R^a는 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬 및 아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0022] 각각의 R^b는 수소 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0023] 각각의 R^c는 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬 및 아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0024] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0025] 여기서 각각의 아릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴렌, 사이클로알킬, 사이클로알케닐 및 헤테로사이클은 독립적으로 비치환되거나, 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된다.

[0026] 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0027] 다른 양태에서, 본 발명은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 장애를 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 대상체는 mAChR M_4의 길항작용으로부터 이익을 얻을 것이다.

[0028] 다른 양태에서, 본 발명은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 mAChR M_4를 길항시키는 방법을 제공한다.

[0029] 다른 양태에서, 본 발명은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물을 신경퇴행성 장애, 운동 장애 또는 뇌 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하

는, 신경퇴행성 장애, 운동 장애 또는 뇌 장애의 치료 방법을 제공한다.

[0030] 다른 양태에서, 본 발명은 신경퇴행성 장애, 운동 장애 또는 뇌 장애의 치료에 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물을 제공한다.

[0031] 다른 양태에서, 본 발명은 대상체에서 mAChR M_4를 길항시키는 데 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물을 제공한다.

[0032] 다른 양태에서, 본 발명은 신경퇴행성 장애, 운동 장애 또는 뇌 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서의, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물의 용도를 제공한다.

[0033] 다른 양태에서, 본 발명은 대상체에서 mAChR M_4를 길항시키기 위한 약제의 제조에서의, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물의 용도를 제공한다.

[0034] 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물, 및 사용 설명서를 포함하는 키트를 제공한다.

[0035] 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 화합물을 제조하는 방법, 화합물을 포함하는 키트, 및 포유류에서의 무스카린성 아세틸콜린 수용체 기능이상과 연관된 신경학적 및/또는 정신의학적 장애와 같은 장애의 치료를 위한 화합물, 조성물 및 키트를 사용하는 방법이 또한 개시된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0036] 무스카린성 아세틸콜린 수용체 M_4(mAChR M_4)의 길항제인 화합물, 화합물을 제조하는 방법, 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 및 화합물 및 약제학적 조성물을 사용하여 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 화합물은 치환된 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민 화합물을 포함한다.

[0037] **1. 정의**

[0038] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 상충되는 경우, 정의를 포함한 본 문서가 지배할 것이다. 본원에 기재된 것들과 유사한 또는 동등한 방법 및 재료가 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 재료는 하기에 기재된다. 본원에서 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 다른 참고 문헌은 그 전문이 참조로 편입된다. 본원에 개시된 재료, 방법 및 실시예는 단지 예시적인 것이며 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0039] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "포함한다", "포함하다", "갖는", "갖다", "할 수 있다", "함유하다" 및 이의 파생어는 추가적인 행위 또는 구조의 가능성을 배제하지 않는 개방형 전환부 어구, 용어 또는 단어인 것으로 의도된다. 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥상 명확하게 달리 지시하지 않는 한 복수의 언급 대상을 포함한다. 본 명세서는, 명백하게 기재되는지 또는 아닌지와 상관없이, 본원에서 제시된 구현예 또는 요소 "~를 포함하는", "~로 구성된" 및 "~로 본질적으로 구성된" 다른 구현예를 또한 고려한다.

[0040] 수량과 관련되어 사용된 수식어 "약"은 명시된 값이 포함되며 문맥에 의해 결정된 의미를 갖는다(예를 들어, 적어도 특정 수량의 측정과 관련된 오차 정도를 포함한다). 수식어 "약"은 또한 양 종점의 절대값에 의해 정의된 범위를 개시하는 것으로 고려되어야 한다. 예를 들어, 표현 "약 2부터 약 4까지"는 또한 범위 "2부터 4까지"를 개시한다. 용어 "약"은 표시된 수의 ±10%를 지칭할 수 있다. 예를 들어, "약 10%"는 9% 내지 11%의 범위를 나타낼 수 있고, "약 1"은 0.9 내지 1.1을 의미할 수 있다. "약"의 다른 의미는, 반올림과 같이, 문맥으로부터 명백할 수 있어서, 예를 들어, "약 1"은 0.5부터 1.4까지를 의미할 수 있다.

[0041] 특정 작용기 및 화학 용어의 정의는 하기에서 더 자세히 기재된다. 본 명세서의 목적을 위해, 화학 원소는 원소의 주기율표, CAS 버전, 문헌[Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., 안쪽 커버]에 따라 식별되며, 특정 작용기는 일반적으로 그 안에 기재된 바와 같이 정의된다. 추가적으로, 유기 화학의 일반적인 원리뿐만 아니라 특정 기능 모이어티(moiety) 및 반응성은 문헌[*Organic Chemistry*, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987]에 기재되어 있고; 이들 각각의 전체 내용은 본원에 참조로 편입된다.

[0042] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다. 알콕시의 대표적인 예로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 2-프로폭시, 부톡시 및 3차-부톡시가 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0043] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "알킬"은 1개 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소를 의미한다. 용어 "저급 알킬" 또는 "C_1-C_6-알킬"은 1개 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다. 용어 "C_1-C_3-알킬"은 1개 내지 3개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다. 알킬의 대표적인 예로는 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소-프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, 이소-부틸, *tert*-부틸, *n*-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, *n*-헥실, 3-메틸헥실, 2,2-디메틸펜틸, 2,3-디메틸펜틸, 4,4-디메틸펜탄-2-일, *n*-헵틸, *n*-옥틸, *n*-노닐 및 *n*-데실이 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0044] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합 및 1개 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다.

[0045] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "알콕시알킬"은, 본원에 정의된 바와 같은 알킬기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된, 본원에 정의된 바와 같은 알콕시기를 지칭한다.

[0046] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "알콕시플루오로알킬"은, 본원에 정의된 바와 같은 플루오로알킬기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된, 본원에 정의된 바와 같은 알콕시기를 지칭한다.

[0047] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "알킬렌"은 1개 내지 10개의 탄소 원자, 예를 들어, 2개 내지 5개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소로부터 유도된 2가의 기를 지칭한다. 알킬렌의 대표적인 예로는 $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 및 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$가 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0048] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "알킬아미노"는, 적어도 하나의, 본원에 정의된 바와 같은 알킬기가 본원에 정의된 바와 같은 아미노기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 것을 의미한다.

[0049] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "아미드"는 -C(O)NR- 또는 -NRC(O)-를 의미하며, 여기서 R은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 알케닐 또는 헤테로알킬일 수 있다.

[0050] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "아미노알킬"은, 적어도 하나의, 본원에 정의된 바와 같은 아미노기가 본원에 정의된 바와 같은 알킬렌기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 것을 의미한다.

[0051] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "아미노"는 $-NR_xR_y$를 의미하며, 여기서 R_x 및 R_y는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 알케닐 또는 헤테로알킬일 수 있다. 아미노가 2개의 다른 모이어티를 함께 부착하는 아미노알킬기 또는 임의의 다른 모이어티의 경우, 아미노는 $-NR_x-$일 수 있으며, 여기서 R_x는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 알케닐 또는 헤테로알킬일 수 있다.

[0052] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "아릴"은 페닐기 또는 이환식 융합된 고리계를 지칭한다. 이환식 융합된 고리계는, 모 분자 모이어티에 부착되고, 본원에 정의된 바와 같은 사이클로알킬기, 페닐기, 본원에 정의된 바와 같은 헤테로아릴기, 또는, 본원에 정의된 바와 같은 헤테로사이클에 융합된 페닐기에 의해 예시된다. 아릴의 대표적인 예로는 인돌릴, 나프틸, 페닐, 벤조디옥솔릴 및 테트라하이드로퀴놀리닐이 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0053] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "시아노알킬"은, 적어도 하나의 -CN기가 본원에 정의된 바와 같은 알킬렌기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 것을 의미한다.

[0054] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "시아노플루오로알킬"은, 적어도 하나의 -CN기가 본원에 정의된 바와 같은 플루오로알킬기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 것을 의미한다.

[0055] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "사이클로알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된, 본원에 정의된 바와 같은 사이클로알킬기를 지칭한다.

[0056] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "사이클로알킬"은 3개 내지 10개의 탄소 원자, 0개의 헤테로원자 및 0개의 이중 결합을 함유하는 카르보사이클릭 고리계를 지칭한다. 사이클로알킬은 단환식, 이환식, 브릿징된, 융합된 또는 스피로사이클릭일 수 있다. 사이클로알킬의 대표적인 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사

이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, 사이클로데실, 아다만틸 및 바이사이클로[1.1.1]펜타닐이 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다. "사이클로알킬"은 또한 사이클로알킬기가 모 분자 모이어티에 부착되고, 본원에 정의된 바와 같은 아릴기(예를 들어, 페닐기), 본원에 정의된 바와 같은 헤테로아릴기 또는 본원에 정의된 바와 같은 헤테로사이클에 융합된 카르보사이클릭 고리계를 포함한다. 이러한 사이클로알킬기의 대표적인 예로는 2,3-디하이드로-1H-인데닐(예를 들어, 2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일 및 2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일), 6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리디닐(예를 들어, 6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-6-일), 옥사스피로[3.3]헵타닐(예를 들어, 2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일) 및 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀리닐(예를 들어, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-5-일)이 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0057] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "사이클로알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하고, 바람직하게는 고리당 5개 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 비방향족 단환식 또는 다환식 고리계를 의미한다. 사이클로알케닐은 단환식, 이환식, 브릿징된, 융합된 또는 스피로사이클릭일 수 있다. 예시적인 단환식 사이클로알케닐 고리로는 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헵테닐 및 바이사이클로[2.2.1]헵테닐이 포함된다.

[0058] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "플루오로알킬"은 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개 또는 8개의 수소 원자가 불소로 대체된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬기를 의미한다. 플루오로알킬의 대표적인 예로는 2-플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 펜타플루오로에틸 및 3,3,3-트리플루오로프로필과 같은 트리플루오로프로필이 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0059] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "플루오로알콕시"는, 적어도 하나의, 본원에 정의된 바와 같은 플루오로알킬기가 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 것을 의미한다. 플루오로알콕시의 대표적인 예로는 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시 및 2,2,2-트리플루오로에톡시가 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0060] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 Cl, Br, I 또는 F를 의미한다.

[0061] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "할로알킬"은 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개 또는 8개의 수소 원자가 할로겐으로 대체된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬기를 의미한다.

[0062] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "할로알콕시"는 적어도 하나의, 본원에 정의된 바와 같은 할로알킬기가 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 것을 의미한다.

[0063] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "할로사이클로알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 할로겐으로 대체된, 본원에 정의된 바와 같은 사이클로알킬기를 의미한다.

[0064] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "헤테로알킬"은 하나 이상의 탄소 원자가 S, O, P 및 N으로부터 선택되는 헤테로원자로 대체된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬기를 의미한다. 헤테로알킬의 대표적인 예로는, 알킬 에테르, 2차 및 3차 알킬 아민, 아미드 및 알킬 설파이드가 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0065] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "헤테로아릴"은 방향족 단환식 고리 또는 방향족 이환식 고리계를 지칭한다. 방향족 단환식 고리는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 적어도 하나의 헤테로원자(예를 들어, O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자)를 함유하는 5원 또는 6원 고리이다. 5원 방향족 단환식 고리는 2개의 이중 결합을 갖고, 6원 6원 방향족 단환식 고리는 3개의 이중 결합을 갖는다. 이환식 헤테로아릴기는, 모 분자 모이어티에 부착되고, 본원에 정의된 바와 같은 단환식 사이클로알킬기, 본원에 정의된 바와 같은 단환식 아릴기, 본원에 정의된 바와 같은 단환식 헤테로아릴기, 또는 본원에 정의된 바와 같은 단환식 헤테로사이클에 융합된 단환식 헤테로아릴 고리에 의해 예시된다. 헤테로아릴의 대표적인 예로는 인돌릴, 피리디닐(피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일 포함), 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 피롤릴, 벤조피라졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티에닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈옥사디아졸릴, 벤조티에닐, 벤조퓨라닐, 이소벤조퓨라닐, 퓨라닐, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 푸리닐, 이소인돌릴, 퀴녹살리닐, 인다졸릴, 퀴나졸리닐, 1,2,4-트리아지닐, 1,3,5-트리아지닐, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐, 6,7-디하이드로-1,3-벤조티아졸릴, 이미다조[1,2-*a*]피리디닐, 나프티리디닐, 피리도이미다졸릴, 티아졸로[5,4-*b*]피리딘-2-일, 티아졸로[5,4-*d*]피리미딘-2-일이 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0066] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릭"은 단환식 헤테로사이클, 이환식 헤테로사이클 또는 삼환식 헤테로사이클을 의미한다. 단환식 헤테로사이클은 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 3원, 4원, 5원, 6원, 7원 또는 8원 고리이다. 3원 또는 4원 고리는 0개 또는 1개의 이중 결합, 및 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나의 헤테로원자를 함유한다.

5원 고리는 0개 또는 1개의 이중 결합 및 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 함유한다. 6원 고리는 0개, 1개 또는 2개의 이중 결합 및 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 함유한다. 7원 및 8원 고리는 0개, 1개, 2개 또는 3개의 이중 결합 및 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 함유한다. 단환식 헤테로사이클의 대표적인 예로는 아제티디닐, 아제파닐, 아지리디닐, 디아제파닐, 1,3-디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,3-디티올라닐, 1,3-디티아닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리닐, 이소티아졸리디닐, 이소옥사졸리닐, 이소옥사졸리디닐, 모르폴리닐, 2-옥소-3-피페리디닐, 2-옥소아제판-3-일, 옥사디아졸리닐, 옥사디아졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 옥세타닐, 옥세파닐, 옥소카닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로퓨라닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로티에닐, 티아디아졸리닐, 티아디아졸리디닐, 1,2-티아지나닐, 1,3-티아지나닐, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 티오모르폴리닐, 1,1-디옥시도티오모르폴리닐(티오모르폴린 설폰), 티오피라닐 및 트리티아닐이 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다. 이환식 헤테로사이클은 페닐기에 융합된 단환식 헤테로사이클, 또는 단환식 사이클로알킬에 융합된 단환식 헤테로사이클, 또는 단환식 사이클로알케닐에 융합된 단환식 헤테로사이클, 또는 단환식 헤테로사이클에 융합된 단환식 헤테로사이클, 또는 스피로 헤테로사이클기, 또는 고리 중 2개의 인접하지 않은 원자가 1개, 2개, 3개 또는 4개의 탄소 원자의 알킬렌 가교, 또는 2개, 3개 또는 4개의 탄소 원자의 알케닐렌 가교에 의해 연결된 브릿징된 단환식 헤테로사이클 고리계이다. 이환식 헤테로사이클의 대표적인 예로는 벤조피라닐, 벤조티오피라닐, 크로마닐, 2,3-디하이드로벤조퓨라닐, 2,3-디하이드로벤조티에닐, 2,3-디하이드로이소퀴놀린, 2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일, 아자바이사이클로[2.2.1]헵틸(2-아자바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일 포함), 옥사바이사이클로[2.2.1]헵타닐(7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-3-일 포함), 아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐(3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일 포함), 2,3-디하이드로-1*H*-인돌릴, 이소인돌리닐, 옥타하이드로사이클로펜타[*c*]피롤릴, 옥타하이드로피롤로피리디닐 및 테트라하이드로이소퀴놀리닐이 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다. 삼환식 헤테로사이클은 페닐기에 융합된 이환식 헤테로사이클, 또는 단환식 사이클로알킬에 융합된 이환식 헤테로사이클, 또는 단환식 사이클로알케닐에 융합된 이환식 헤테로사이클, 또는 단환식 헤테로사이클에 융합된 이환식 헤테로사이클, 또는 이환식 고리 중 2개의 인접하지 않은 원자가 1개, 2개, 3개 또는 4개의 탄소 원자의 알킬렌 가교, 또는 2개, 3개 또는 4개의 탄소 원자의 알케닐렌 가교에 의해 연결된 이환식 헤테로사이클에 의해 예시된다. 삼환식 헤테로사이클의 예로는 옥타하이드로-2,5-에폭시펜탈렌, 헥사하이드로-2*H*-2,5-메타노사이클로펜타[*b*]푸란, 헥사하이드로-1*H*-1,4-메타노사이클로펜타[*c*]푸란, 아자-아다만탄(1-아자트리사이클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데칸) 및 옥사-아다만탄(2-옥사트리사이클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데칸)이 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다. 단환식, 이환식 및 삼환식 헤테로사이클은 임의의 탄소 원자 또는 고리 내에 함유된 임의의 질소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 연결되고, 비치환되거나, 치환될 수 있다.

[0067] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "하이드록실" 또는 "하이드록시"는 -OH기를 의미한다.

[0068] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "하이드록시알킬"은 적어도 하나의 -OH기가 본원에 정의된 바와 같은 알킬렌기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 것을 의미한다.

[0069] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "하이드록시플루오로알킬"은 적어도 하나의 -OH기가 본원에 정의된 바와 같은 플루오로알킬기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 것을 의미한다.

[0070] 일부 경우에, 하이드로카르빌 치환기(예를 들어, 알킬 또는 사이클로알킬) 내의 탄소 원자의 수는 접두사 "C_x-C_y-"에 의해 표시되고, 여기서 x는 치환기 내의 탄소 원자의 최소 수이고 y는 최대 수이다. 따라서, 예를 들어, "C_1-C_3-알킬"은 1개 내지 3개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 치환기를 지칭한다.

[0071] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "설폰아미드"는 -$S(O)_2NR^d$- 또는 -$NR^dS(O)$-를 의미하며, 여기서 R^d는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 알케닐 또는 헤테로알킬일 수 있다.

[0072] 용어 "치환기"는 아릴, 헤테로아릴, 페닐 또는 피리디닐기 상의 임의의 원자에서 "치환된" 기를 지칭한다. 임의의 원자는 치환될 수 있다.

[0073] 용어 "치환된"은 하나 이상의 비수소 치환기로 추가로 치환될 수 있는 기를 지칭한다. 치환기로는 할로겐, =O(옥소), =S(티옥소), 시아노, 니트로, 플루오로알킬, 알콕시플루오로알킬, 플루오로알콕시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 사이

클로알킬알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알킬렌, 아릴옥시, 페녹시, 벤질옥시, 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아릴아미노, 설포닐아미노, 설피닐아미노, 설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아미노설포닐, 설피닐, -COOH, 케톤, 아미드, 카르바메이트 및 아실이 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다. 예를 들어, 기가 "선택적으로 치환된" 것으로 기재되는 경우(예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로사이클 또는 R 기와 같은 다른 기), 할로겐, =O(옥소), =S(티옥소), 시아노, 니트로, 플루오로알킬, 알콕시플루오로알킬, 플루오로알콕시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 사이클로알킬알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알킬렌, 아릴옥시, 페녹시, 벤질옥시, 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아릴아미노, 설포닐아미노, 설피닐아미노, 설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아미노설포닐, 설피닐, -COOH, 케톤, 아미드, 카르바메이트 및 아실로부터 독립적으로 선택되는 0개, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환기를 가질 수 있다.

[0074] 용어 "---"는 단일 결합(—) 또는 이중 결합(═)을 지칭한다.

[0075] 본원에 기재된 화합물에 대해, 기 및 그의 치환기는 원자 및 치환기의 허용된 원자가에 따라 선택될 수 있어, 선택 및 치환은, 예를 들어, 재배열, 고리화, 제거 등에 의한 것과 같은 변형을 자발적으로 겪지 않는, 안정한 화합물을 야기한다.

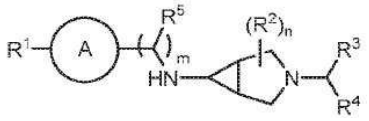
[0076] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "mAChR M_4 수용체 길항제"는, 예를 들어, 동물, 특히 포유류(예를 들어, 인간)에서 mAChR M_4를 직접적으로 또는 간접적으로 길항시키는 임의의 외인성으로 투여되는 화합물 또는 물질을 지칭한다.

[0077] 본원에서 수치 범위의 열거에 대해, 그 사이의 동일한 정밀도를 갖는 각각의 중간 수가 명시적으로 고려된다. 예를 들어, 6 내지 9의 범위에 대해, 수 7 및 8은 6 및 9에 더하여 고려되며, 6.0 내지 7.0의 범위에 대해, 수 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9 및 7.0이 명시적으로 고려된다.

[0078] **2. 화합물**

[0079] 일 양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:

[0080] [화학식 I]

[0081] 

[0082] 상기 식에서,

[0083] A는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로아릴렌이고;

[0084] m은 0 또는 1이고;

[0085] n은 1 또는 2이고;

[0086] R^1은 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클릴 및 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0087] 각각의 R^2는 수소, C_1-C_4 알킬, 할로 및 $-OR^a$로부터 독립적으로 선택되고;

[0088] R^3은 수소 및 C_1-C_4 알킬로부터 선택되고;

[0089] R^4는 $-(CR^bR^c)_p$-Y', C_1-C_8 알킬 및 C_1-C_8 알케닐로부터 선택되고;

[0090] R^5는 수소, C_1-C_4 알킬, 할로, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시 및 C_1-C_4 할로알콕시로부터 선택되고;

[0091] Y'는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0092] 각각의 R^a는 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬 및 아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0093] 각각의 R^b는 수소 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0094] 각각의 R^c는 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬 및 아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0095] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

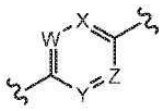
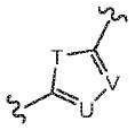
[0096] 여기서 각각의 아릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴렌, 사이클로알킬, 사이클로알케닐 및 헤테로사이클은 독립적으로 비치환되거나, 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된다.

[0097] 일부 구현예에서, 각각의 아릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴렌, 사이클로알킬, 사이클로알케닐 및 헤테로사이클은 독립적으로 비치환되거나, C_1-C_4 알킬, 할로, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알콕시, C_1-C_4 하이드록시알킬, 하이드록시, 시아노, $-NHCOR^e$ 및 벤질로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된다.

[0098] 본원에서 일부 구현예에서, R^e는 수소 또는 C_1-C_4 알킬일 수 있다.

[0099] 일부 구현예에서, 각각의 아릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴렌, 사이클로알킬, 사이클로알케닐 및 헤테로사이클은 독립적으로 비치환되거나, C_1-C_4 알킬, 할로, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알콕시, C_1-C_4 하이드록시알킬, 하이드록시, 시아노, $-NHCOR^e$, C_3-C_6사이클로알킬 및 벤질로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환되고; R^e는 수소 또는 C_1-C_4 알킬이다.

[0100] 일부 구현예에서, 고리 A는 비치환된다.

[0101] 일부 구현예에서, A는  및  로부터 선택되고,

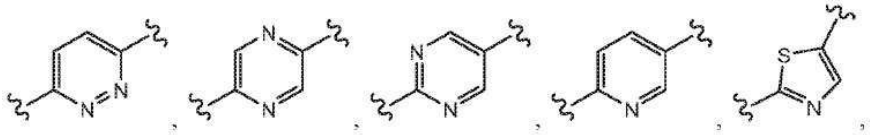
[0102] 여기서

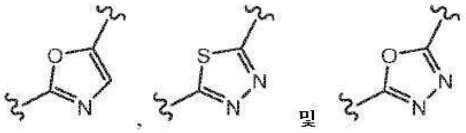
[0103] T는 O, S 및 NH로부터 선택되고;

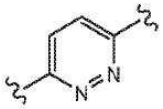
[0104] U, V, W, X, Y 및 Z는 N 및 CR^d로부터 독립적으로 선택되고;

[0105] 각각의 R^d는 수소, C_1-C_4 알킬, 할로, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알콕시 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된다.

[0106] 일부 구현예에서, A는

[0107] 

[0108]  로부터 선택된다.

[0109] 일부 구현예에서, A는  이다.

[0110] 일부 구현예에서, m은 0이다.

[0111] 일부 구현예에서, m은 1이다.

[0112] 일부 구현예에서, m은 1이고, R^5는 수소이다.

[0113] 일부 구현예에서, R^1은 아릴(예를 들어, 페닐 또는 벤조디옥솔릴), 헤테로아릴(예를 들어, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로아릴, 예컨대 피라졸릴 또는 이속사졸릴), 헤테로사이클릴(예를 들어, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로사이클, 예컨대 모르폴리노) 및 사이클로알킬(예를 들어, C_3-C_7 사이클로알킬)로부터 선택된다. 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 사이클로알킬은 C_1-C_4 알킬, 할로, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알콕시, C_1-C_4 하이드록시알킬, 하이드록시, 시아노, -NHCOR^e, C_3-C_6사이클로알킬 및 벤질로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환될 수 있고; R^e는 수소 또는 C_1-C_4 알킬이다.

[0114] 일부 구현예에서, R^1은 페닐, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 페닐 또는 헤테로아릴은 비치환되거나, 할로, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬 및 -NHCOR^e(여기서, R^e는 수소 및 C_1-C_4 알킬로부터 선택됨)로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된다.

[0115] 일부 구현예에서, R^1은 페닐, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 페닐 또는 헤테로아릴은 비치환되거나, 할로, C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된다.

[0116] 일부 구현예에서, R^1은, 비치환되거나 할로, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬 및 -NHCOR^{e}로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된 페닐이다. 일부 구현예에서, R^1은 할로 및 C_1-C_4 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 페닐이다. 일부 구현예에서, R^1은 플루오로 및 클로로로 치환된 페닐이다. 일부 구현예에서, R^1은 2-클로로-5-플루오로-페닐이다.

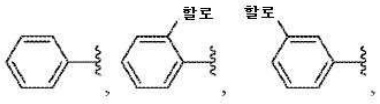
[0117] 일부 구현예에서, R^1은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고, 비치환되거나 할로, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬 및 -NHCOR^{e}로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5원 헤테로아릴이고, 할로, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬 및 -NHCOR^{e}로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 피라졸릴 및 이속사졸릴로부터 선택되고, 이들의 각각은 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택된 2개의 치환기로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 2,4-디메틸피라졸-3-일, 1,3-디메틸피라졸-4-일 및 3,5-디메틸이속사졸릴로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^1은 2,4-디메틸피라졸-3-일이다.

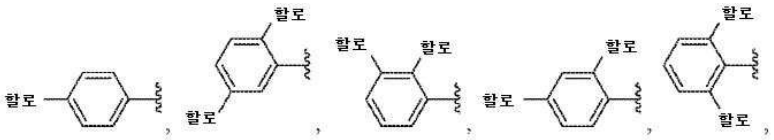
[0118] 일부 구현예에서, R^1은 페닐 또는 피라졸릴이고, 여기서 페닐 또는 피라졸릴은 할로 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택된 2개의 치환기로 치환된다.

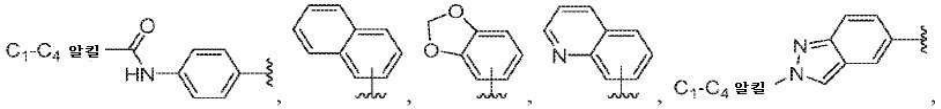
[0119] 일부 구현예에서, R^1은 할로겐, C_1-C_4알킬, C_1-C_4 할로알킬, -NHCOR^e 및 C_3-C_6사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 아릴이다. R^1에서의 아릴은 페닐, 또는 모 분자 모이어티에 결합되고 5원 또는 6원 헤테로아릴(예를 들어, 퀴놀린-6-일, 2H-인다졸-5-일), 1개 내지 2개의 산소 원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로사이클(예를 들어, 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일) 또는 제2 페닐(즉, 나프틸)

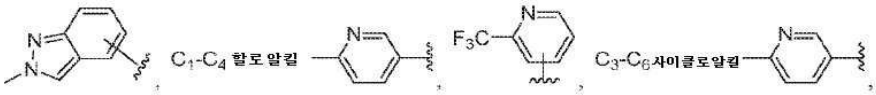
에 융합된 페닐일 수 있다. 추가의 구현예에서, R^1은 a) 페닐, b) 모 분자 모이어티에 결합되고, 5원 또는 6원 헤테로아릴, 1개 내지 2개의 산소 원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로사이클 및 제2 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 고리에 융합된 페닐, 또는 c) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고, 여기서 R^1은 비치환되거나 할로, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, -NHCOR^e 및 C_3-C_6사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된다. 또 다른 구현예에서, R^1은 페닐, 퀴놀리닐, 벤조[d][1,3]디옥솔릴, 인다졸릴, 피라졸릴 또는 피리디닐이고, 여기서 R^1은 할로, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, -NHCOR^e 및 C_3-C_6사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다. 또한 추가의 구현예에서, R^1은 페닐, 퀴놀린-6-일, 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일, 2H-인다졸-5-일, 1H-피라졸-4-일 또는 피리딘-3-일이고, 여기서 R^1은 할로, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, -NHCOR^e 및 C_3-C_6사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다. 더 많은 구현예에서, R^1은 페닐, 피리디닐 또는 피라졸릴이고, 여기서 페닐, 피리디닐 또는 피라졸릴은 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, -NHCOR^e 및 C_3-C_6사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 치환기로 치환된다.

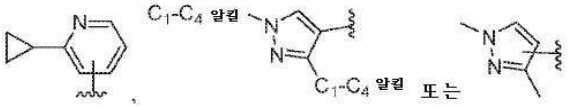
[0120] 본원에서의 구현예에서, R^1은 1개 내지 2개의 할로겐, 1개 내지 2개의 C_1-C_4 알킬, -NHCOR^e, C_1-C_4 할로알킬 또는 C_3-C_6사이클로알킬로 치환될 수 있다.

[0121] 본원에서의 구현예에서, R^1은 

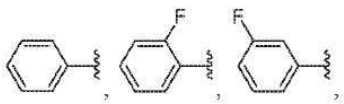
[0122] 

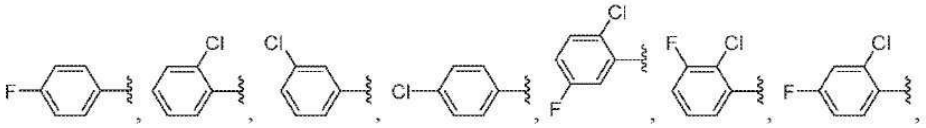
[0123] 

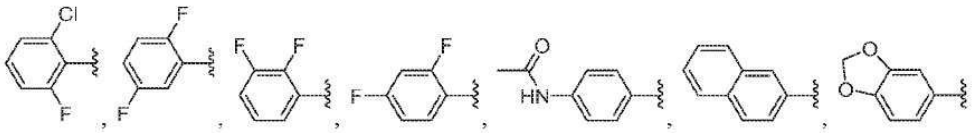
[0124] 

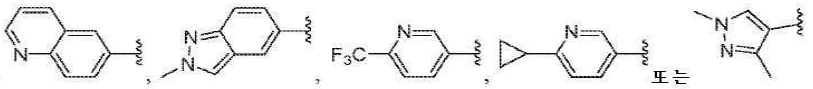
[0125] 

일 수 있다.

[0126] 본원에서의 구현예에서, R^1은 

[0127] 

[0128] 

[0129]  또는 일 수 있다.

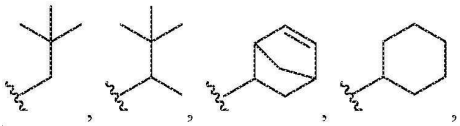
[0130] 일부 구현예에서, n은 1이고, R^2는 수소이다.

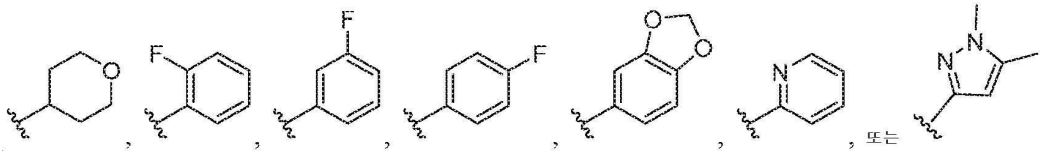
[0131] 일부 구현예에서, R^3은 수소이다.

[0132] 일부 구현예에서, R^4는 C_1-C_8 알킬(예를 들어, C_4-C_6 알킬) 및 $-(CR^bR^c)_p$-Y'로부터 선택되고; 각각의 R^b는 수소이고; 각각의 R^c는 수소이고; p는 0, 1, 2 또는 3이고; Y'는 C_3-C_{10} 사이클로알킬; C_3-C_8 사이클로알케닐; 아릴; N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로아릴; 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5원, 6원 또는 7원 헤테로사이클로부터 선택되고; 여기서 Y'는 비치환되거나, 할로 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된다.

[0133] 일부 구현예에서, R^4는 C_1-C_8 알킬, 예컨대 C_4-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 2,2-디메틸프로필, 3,3-디메틸부탄-2-일, 펜탄-2-일 및 *sec*-부틸로부터 선택된다.

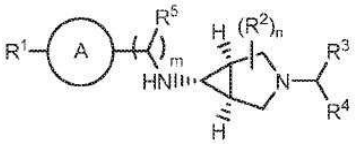
[0134] 일부 구현예에서, R^4는 $-(CR^bR^c)_p$-Y'이고; R^b는 수소이고; R^c는 수소이고; p는 0, 1, 2 또는 3이고; Y'는 C_3-C_{10} 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알케닐, 아릴, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로아릴, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5원, 6원 또는 7원 헤테로사이클로부터 선택되고; 여기서 Y'는 비치환되거나, 할로 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된다. 일부 구현예에서, Y'는 C_3-C_{10} 사이클로알킬(예를 들어, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 또는 아다만틸)이다. 일부 구현예에서, Y'는 C_3-C_8 사이클로알케닐(예를 들어, 바이사이클로[2.2.1]헵테닐)이다. 일부 구현예에서, Y'는 비치환되거나 할로(예를 들어, 플루오로) 및 C_1-C_4 알킬(예를 들어, 메틸)로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있는 아릴(예를 들어, 페닐 또는 벤조디옥솔릴)이다. 일부 구현예에서, Y'는, 비치환되거나 할로(예를 들어, 플루오로) 및 C_1-C_4 알킬(예를 들어, 메틸)로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로아릴(예를 들어, 피리딜)이다. 일부 구현예에서, Y'는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5원, 6원 또는 7원 헤테로사이클(예를 들어, 테트라하이드로피라닐 또는 옥사바이사이클로[2.2.1]헵타닐)이다. 본원에서의 구현예에서, Y'는 C_3-C_{10} 사이클로알킬; C_3-C_8 사이클로알케닐; 페닐; 모 분자 모이어티에 결합되고 1개 내지 2개의 산소 원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로사이클에 융합된 페닐(예를 들어, 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일); 1개, 2개 또는 3개의 질소 원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로아릴(예를 들어, 피리디닐, 피라졸릴); 및 1개의 산소 원자를 함유하는 5원, 6원 또는 7원 헤테로사이클(예를 들어, 테트라하이드로피라닐)일 수 있고, 여기서 Y'는 비치환되거나, 할로 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된다. 본원에서의 구현예에서, Y'는 C_3-C_7 사이클로알킬; C_3-C_8 사이클로알케닐; 페닐; 벤조[d][1,3]디옥솔릴; 피리디닐, 피라졸릴 또는 테트라하이드로피라닐일 수 있고, 여기서 Y'는 비치환되거나, 할로 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된다.

[0135] 본원에서의 구현예에서, R^4는 ,

[0136] , 또는 일 수 있다.

[0137] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 Ia의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

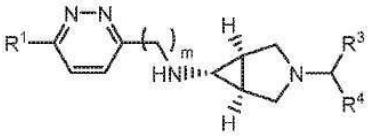
[0138] [화학식 Ia]

[0139] 

[0140] 상기 식에서, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, A, m 및 n은 본원에 기재된 양태 및 구현예에 정의된 바와 같다.

[0141] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 Ib의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

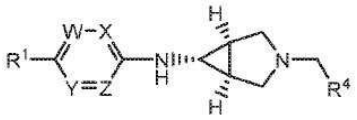
[0142] [화학식 Ib]

[0143] 

[0144] 상기 식에서, R^1, R^3, R^4 및 m은 본원에 기재된 양태 및 구현예에 정의된 바와 같다.

[0145] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 Ic를 갖는다:

[0146] [화학식 Ic]

[0147] 

[0148] 상기 식에서, W, X, Y 및 Z를 함유하는 고리는 2개 또는 1개의 질소 원자를 함유하는 6원 헤테로아릴 고리이고, W, X, Y 및 Z는 독립적으로 N 또는 CH(예를 들어, 피리다진, 피리딘, 피리미딘)이고; R^1은, 1개 내지 2개의 질소 원자를 선택적으로 함유하고 할로겐, C_1-C_4알킬, C_1-C_4 할로알킬, -NHCOR^e 및 C_3-C_6사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 5원 내지 10원 방향족 고리계이고; R^e는 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; R^4는 C_4-C_6 알킬 또는 -$(CR^bR^c)_p$-Y'이고; 각각의 R^b는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; 각각의 R^c는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고; Y'는 C_3-C_{10} 사이클로알킬; C_3-C_8 사이클로알케닐; 아릴; N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로아릴; 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5원, 6원 또는 7원 헤테로사이클이고; 여기서 Y'는 비치환되거나, 할로 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된다. R^1에서의 1개 내지 2개의 질소 원자를 선택적으로 함유하는 5원 내지 10원 방향족 고리계는 본원에 정의된 바와 같은 단환식 또는 이환식 아릴 또는 헤테로아릴, 예컨대 페닐, 나프틸, 퀴놀리닐, 인다졸릴, 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일, 피리디닐 및 피라졸릴이다.

[0149] 대표적인 화학식 I의 화합물에는

[0150] (1*S*,5*R*,6*s*)-3-(3,3-디메틸부틸)-*N*-[6-(1,3-디메틸피라졸-4-일)피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0151] (1*R*,5*S*,6*s*)-3-(3,3-디메틸부틸)-*N*-[6-(1,3-디메틸피라졸-4-일)피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0152] (1*S*,5*R*,6*s*)-3-(5-바이사이클로[2.2.1]헵트-2-에닐메틸)-*N*-[6-(1,3-디메틸피라졸-4-일)피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0153] (1*R*,5*S*,6*s*)-3-(5-바이사이클로[2.2.1]헵트-2-에닐메틸)-*N*-[6-(1,3-디메틸피라졸-4-일)피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0154] (1*S*,5*R*,6*s*)-*N*-[6-(1,3-디메틸피라졸-4-일)피리다진-3-일]-3-(2,3,3-트리메틸부틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0155] (1*R*,5*S*,6*s*)-*N*-[6-(1,3-디메틸피라졸-4-일)피리다진-3-일]-3-(2,3,3-트리메틸부틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0156] (1*R*,5*S*,6*s*)-*N*-((6-(1,3-디메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리다진-3-일)메틸)-3-(3,3-디메틸부틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0157] (1*R*,5*S*,6*s*)-*N*-((6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일)메틸)-3-(3,3-디메틸부틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0158] (1*R*,5*S*,6*s*)-*N*-((6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일)메틸)-3-(사이클로헥실메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0159] (1*R*,5*S*,6*s*)-3-(사이클로헥실메틸)-*N*-((6-(1,3-디메틸피라졸-4-일)피리다진-3-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0160] (1*R*,5*S*,6*s*)-N-[6-(2-플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0161] (1*R*,5*S*,6*s*)-N-[6-(3-플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0162] (1*R*,5*S*,6*s*)-N-[6-(4-플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0163] (1*R*,5*S*,6*s*)-N-[6-(2-클로로페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0164] (1*R*,5*S*,6*s*)-N-[6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0165] (1*R*,5*S*,6*s*)-N-[6-(2-클로로-3-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0166] (1*R*,5*S*,6*s*)-N-[6-(2-클로로-4-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0167] (1*R*,5*S*,6*s*)-N-[6-(2-클로로-6-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0168] (1*R*,5*S*,6*s*)-N-[6-(2,5-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0169] (1*R*,5*S*,6*s*)-N-[6-(6-퀴놀릴)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0170] (1*R*,5*S*,6*s*)-N-[6-(2-메틸인다졸-5-일)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.

1.0]헥산-6-아민;

[0171] N-[4-[6-[[(1*R*,5*S*,6*s*)-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일]아미노]피리다진-3-일]페닐]아세트아미드;

[0172] (1*R*,5*S*,6*s*)-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-N-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0173] (1*R*,5*S*,6*s*)-N-[6-(6-사이클로프로필-3-피리딜)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0174] (1*R*,5*S*,6*s*)-N-[6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-[(3-플루오로페닐)메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0175] (1*R*,5*S*,6*s*)-N-[6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-[(4-플루오로페닐)메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0176] (1*R*,5*S*,6*s*)-N-[6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-(2-피리딜메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0177] (1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-N-[6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0178] (1*R*,5*S*,6*s*)-N-[6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-[(1,5-디메틸피라졸-3-일)메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0179] (1*R*,5*S*,6*s*)-N-[6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-(3,3-디메틸부틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0180] (1*R*,5*S*,6*s*)-N-(6-페닐피리다진-3-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0181] (1*R*,5*S*,6*s*)-N-[6-(2-나프틸)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0182] (1*R*,5*S*,6*s*)-N-[6-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0183] (1*R*,5*S*,6*s*)-N-[6-(2,3-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0184] (1*R*,5*S*,6*s*)-N-[6-(2,4-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0185] (1*R*,5*S*,6*s*)-N-[6-(2,5-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-[(2-플루오로페닐)메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0186] (1*R*,5*S*,6*s*)-N-[6-(2,5-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(2-피리딜메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0187] (1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-N-[6-(2,5-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0188] (1*R*,5*S*,6*s*)-N-[6-(2,5-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-[(1,5-디메틸피라졸-3-일)메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0189] (1*R*,5*S*,6*s*)-N-[6-(2,5-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(3,3-디메틸부틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0190] (1*R*,5*S*,6*s*)-3-[(1,5-디메틸피라졸-3-일)메틸]-N-[6-(2-메틸인다졸-5-일)피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민; 및

[0191] (1*R*,5*S*,6*s*)-3-(3,3-디메틸부틸)-N-[6-(2-메틸인다졸-5-일)피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민,

[0192] 트랜스-3-(3,3-디메틸부틸)-*N*-[6-(1,3-디메틸피라졸-4-일)피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0193] 트랜스-3-(5-바이사이클로[2.2.1]헵트-2-에닐메틸)-*N*-[6-(1,3-디메틸피라졸-4-일)피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0194] 트랜스-*N*-[6-(1,3-디메틸피라졸-4-일)피리다진-3-일]-3-(2,3,3-트리메틸부틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0195] 트랜스-*N*-((6-(1,3-디메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리다진-3-일)메틸)-3-(3,3-디메틸부틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0196] 트랜스-*N*-((6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일)메틸)-3-(3,3-디메틸부틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0197] 트랜스-*N*-((6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일)메틸)-3-(사이클로헥실메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0198] 트랜스-3-(사이클로헥실메틸)-*N*-((6-(1,3-디메틸피라졸-4-일)피리다진-3-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0199] 트랜스-N-[6-(2-플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0200] 트랜스-N-[6-(3-플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0201] 트랜스-N-[6-(4-플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0202] 트랜스-N-[6-(2-클로로페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0203] 트랜스-N-[6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0204] 트랜스-N-[6-(2-클로로-3-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0205] 트랜스-N-[6-(2-클로로-4-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0206] 트랜스-N-[6-(2-클로로-6-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0207] 트랜스-N-[6-(2,5-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0208] 트랜스-N-[6-(6-퀴놀릴)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0209] 트랜스-N-[6-(2-메틸인다졸-5-일)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0210] N-[4-[6-[[트랜스-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일]아미노]피리다진-3-일]페닐]아세트아미드;

[0211] 트랜스-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-N-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0212] 트랜스-N-[6-(6-사이클로프로필-3-피리딜)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0213] 트랜스-N-[6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-[(3-플루오로페닐)메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0214] 트랜스-N-[6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-[(4-플루오로페닐)메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0215] 트랜스-N-[6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-(2-피리딜메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0216] 트랜스-3-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-N-[6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0217] 트랜스-N-[6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-[(1,5-디메틸피라졸-3-일)메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0218] 트랜스-N-[6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-(3,3-디메틸부틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0219] 트랜스-N-(6-페닐피리다진-3-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0220] 트랜스-N-[6-(2-나프틸)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0221] 트랜스-N-[6-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0222] 트랜스-N-[6-(2,3-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0223] 트랜스-N-[6-(2,4-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0224] 트랜스-N-[6-(2,5-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-[(2-플루오로페닐)메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0225] 트랜스-N-[6-(2,5-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(2-피리딜메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0226] 트랜스-3-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-N-[6-(2,5-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0227] 트랜스-N-[6-(2,5-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-[(1,5-디메틸피라졸-3-일)메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0228] 트랜스-N-[6-(2,5-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(3,3-디메틸부틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0229] 트랜스-3-[(1,5-디메틸피라졸-3-일)메틸]-N-[6-(2-메틸인다졸-5-일)피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민; 및

[0230] 트랜스-3-(3,3-디메틸부틸)-N-[6-(2-메틸인다졸-5-일)피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민,

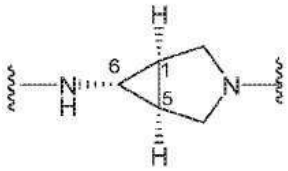
[0231] 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염이 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다

[0232] 화합물 명칭 및/또는 구조는 CHEMDRAW® ULTRA의 일부로서 Struct=Name 명칭 알고리즘을 사용하여 배정/결정될 수 있다.

[0233] 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심이 존재하는 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 입체이성질체는 키랄 탄소 원자 주위의 치환기의 배치에 따라 "*R*" 또는 "*S*"이다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "*R*" 및 "*S*"는 문헌[Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30] 내의 부문 E, 기초 입체화학을 위한 IUPAC 1974 권장 사항에 정의된 배치이다. 본 명세서는 다양한 입체이성질체 및 이의 혼합물을 고려하고, 이들은 명확히 본 발명의 범위 내에 포함된다. 입체이성질체는 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 및 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 혼합물을 포함한다. 화합물의 개별적인 입체이성질체는 비대칭 또는 키랄 중심을 함유하는 상업적으로 입수 가능한 출발 물질로부터 합성적으로 제조되거나 또는 라세믹 혼합물의 제조 후 뒤따르는 당업자에게 잘 알려진 분해 방법에

의해 제조될 수 있다. 이러한 분해 방법은 (1) 문헌[Furniss, Hannaford, Smith, and Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry," 5th edition (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, England]에 기재된, 키랄 보조제에 거울상이성질체 혼합물의 부착, 생성된 부분입체이성질체 혼합물의 재결정화 또는 크로마토그래피에 의한 분리, 및 보조제로부터 광학적으로 순수한 생산물의 선택적인 유리, 또는 (2) 키랄 크로마토그래피 칼럼 상에서 광학적 거울상이성질체 혼합물의 직접 분리, 또는 (3) 분별 재결정화 방법에 의해 예시된다.

[0234] 화합물은 하기 대표적인 구조 A에서처럼 대칭면을 가질 수 있는 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산 코어 구조를 갖는다.



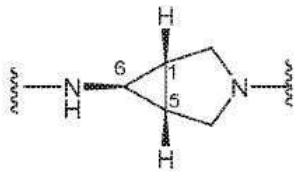
A

트랜스

(1*R*,5*S*,6s)

[0235]

[0236] 구조 A는 이의 거울상 B가 중첩 가능하므로 메소로 고려된다. 1, 5 및 6 입체화학 지정은 고리 융합과 6-위치 사이의 상대 입체화학을 지정하도록 A 유형의 대칭 구조에 대해 본원에 사용된다. 따라서, 상기 도시된 배향에서 그릴 때 1R,5s,6r은 6-위치 치환기와 고리 융합 사이의 트랜스 상대 입체화학을 지칭한다. 6-위치에서의 소문자 s 및 r 지칭은 문헌[G.P. Moss in "Basic terminology of stereochemistry (IUPAC Recommendations)" in *Pure and Applied Chemistry* (1996), 68 (12) 2193-2222]에 기재된 바와 같은 유사 비대칭을 지칭한다. 당업자는, 구조 A를 거울상 B로 그릴 때,



B

트랜스

(1*S*,5*R*,6s)

[0237]

[0238] 화학 명칭 프로그램이 프로그램에 따라 각각 R에서 S로 그리고 S에서 R로 1 및 5 위치에 대한 입체화학 지정을 역전시킬 수 있지만, 우선순위 규칙에 따라 S에 비해 우선순위를 갖는 R, 및 R 및 S 지칭을 갖는 탄소의 역전으로 인해 6-위치에서의 유사 비대칭은 변함없다는 것을 이해할 것이다. 대칭 면으로 인해 A 및 B는 동일하다.

[0239] 화합물은 호변이체 형태뿐만 아니라 기하이성질체를 가질 수 있으며, 이들 또한 본 명세서의 구현예를 구성한다는 것이 이해되어야 한다.

[0240] 본 명세서는 하나 이상의 원자가 일반적으로 자연에서 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된다는 사실을 제외하고는, 화학식 I에 열거된 것과 동일한, 동위원소로 표지된 화합물을 또한 포함한다. 본 발명의 화합물에 포함시키기에 적합한 동위원소의 예로는 각각 ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F 및 ^{36}Cl과 같은 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소 및 염소가 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 중수소, 즉 ^{2}H와 같은 더 무거운 동위원소로 치환하는 것은 더욱 큰 대사 안정성, 예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 필요 투여량에 기인한 일정 치료학적 장점을 제공할 수 있으며, 따라서 일부 상황에서는 바람직할 수 있다. 화합물은 수용체의 분포를 결정하기 위한 의료 영상 및 양전자 방출 단층 촬영(PET) 연구를 위하여 양전자 방출 동위원소를 포함할 수 있다. 화학식 I의 화합물에 포함될 수 있는 적합한 양성자 방출 동위원소는 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O 및 ^{18}F이다. 동위원소로 표지된 화학식 I의 화합물은 일반적으로 당업

자에게 공지된 통상의 기술에 의해 또는 동위원소로 표지되지 않은 시약 대신 적절한 동위원소로 표지된 시약을 사용하여 동반된 실시예에 기재된 것과 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0241] **a. 약제학적으로 허용 가능한 염**

[0242] 개시된 화합물은 약제학적으로 허용 가능한 염으로서 존재할 수 있다. 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 수용성 또는 유용성 또는 분산성이고, 과도한 독성, 자극 및 알레르기 반응이 없이 장애의 치료에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하며 목표로 하는 용도에 효과적인 화합물의 염 또는 양쪽성 이온을 지칭한다. 염은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안, 또는 화합물의 아미노기를 적합한 산과 반응시킴으로써 별도로 제조될 수 있다. 예를 들어, 화합물은 메탄올 및 물과 같은, 그러나 이에 한정되지 않는, 적합한 용매에 용해될 수 있으며, 염산과 같은 적어도 1 당량의 산으로 처리될 수 있다. 생성된 염은 침전하여 여과에 의해 단리되고 감압 하에 건조될 수 있다. 대안적으로, 용매 및 과량의 산이 감압 하에 제거되어 염을 제공할 수 있다. 대표적인 염으로는, 아세테이트, 아디페이트, 알지네이트, 시트레이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 바이설페이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 디글루코네이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 포르메이트, 이세티오네이트, 푸마레이트, 락테이트, 말레에이트, 메탄설포네이트, 나프틸렌설포네이트, 니코티네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 옥살레이트, 말레에이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 석시네이트, 타르트레이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 글루타메이트, 파라-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 하이드로클로릭, 하이드로브로믹, 설푸릭, 포스포릭 등이 포함된다. 화합물의 아미노기는 또한 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 라우릴, 미리스틸, 스테아릴 등과 같은 알킬 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드로 4차화(quaternize)될 수 있다.

[0243] 염기 부가염은 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 또는 알루미늄과 같은 금속 양이온, 또는 유기 1차, 2차 또는 3차 아민의 수산화물, 탄산염 또는 중탄산염과 같은 적합한 염기와 카르복실기의 반응에 의해 개시된 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 제조될 수 있다. 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디에틸아민, 에틸아민, 트리부틸아민, 피리딘, *N,N*-디메틸아닐린, *N*-메틸피페리딘, N-메틸모르폴린, 디사이클로헥실아민, 프로카인, 디벤질아민, *N,N*-디벤질페네틸아민, 1-에페나민 및 *N,N'*-디벤질에틸렌디아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페리딘, 피페라진 등으로부터 유도된 것과 같은 4차 아민 염이 제조될 수 있다.

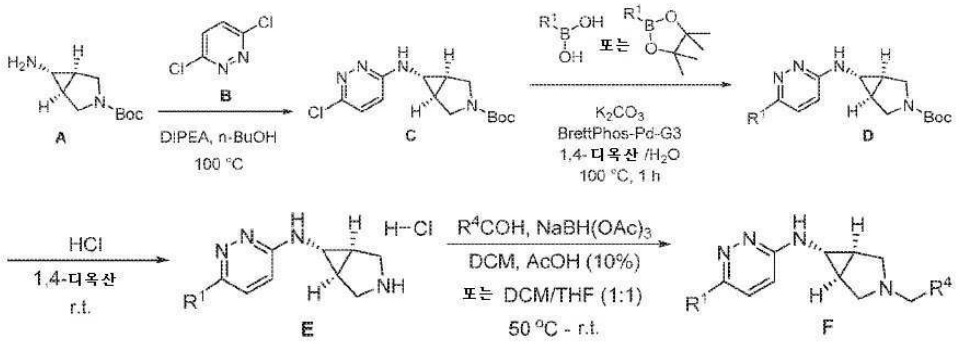
[0244] **b. 일반적 합성**

[0245] 화학식 I의 화합물은 합성 공정에 의해 또는 대사 과정에 의해 제조될 수 있다. 대사 과정에 의한 화합물의 제조에는 인간 또는 동물의 체내에서(생체내) 일어나는 것들 또는 시험관내에서 일어나는 과정들이 포함된다.

[0246] 하기 반응식의 설명에 사용된 약어는 다음과 같다: Ac는 아세틸이고; BrettPhos-Pd-G3은 [(2-디-사이클로헥실포스피노-3,6-디메톡시-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-바이페닐)-2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트(CAS 번호 1470372-59-8)이고; DCE는 1,2-디클로로에탄이고; DCM은 디클로로메탄이고; DIPEA는 *N,N*-디이소프로필에틸아민이고; DMF는 *N,N*-디메틸포름아미드이고; Fmoc는 플루오레닐메틸옥시카르보닐이고; rt 또는 r.t.는 실온이고; RuPhos-Pd-G3은 (2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로폭시-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트(CAS 번호 1445085-77-7)이고; STAB는 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드를 지칭하고; TFA는 트리플루오로아세트산이고; THF는 테트라하이드로푸란이다.

[0247] 화학식 I의 화합물은 하기 반응식에 도시된 바와 같이 합성될 수 있다.

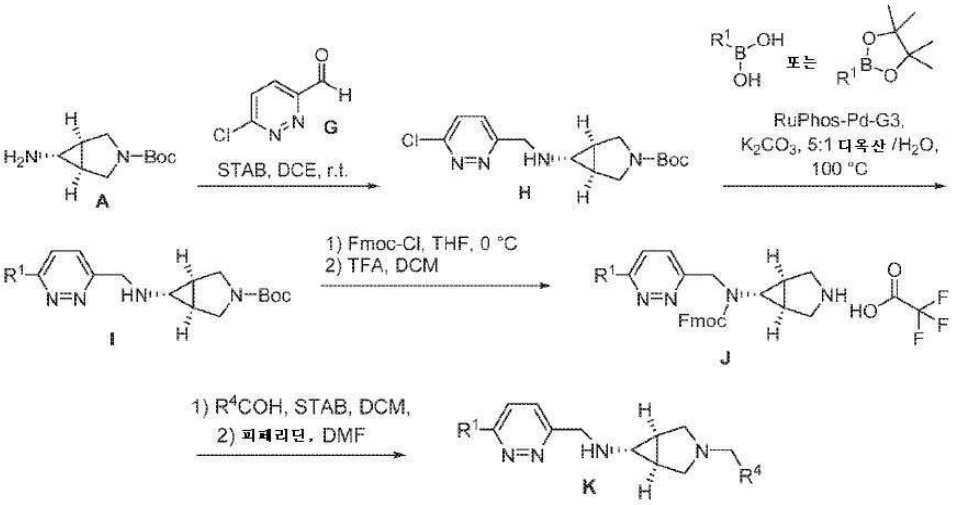
[0248] **반응식 1**



[0249]

[0250] 반응식 1에 도시된 것처럼, (1*R*,5*S*,6*s*)-*tert*-부틸 6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(화합물 **A**, 상업적으로 입수 가능, CAS 번호 273206-92-1)는 3,6-디클로로피리다진(**B**)과 커플링되어 화합물 **C**를 생성할 수 있고, 이것은 적절한 보론산 또는 에스테르와 커플링되어 화합물 **D**를 형성할 수 있다. 화합물 **D**의 탈보호는 화합물 **E**를 제공할 수 있고, 환원 조건 하에 화합물 **E**와 적합한 알데히드의 반응은 화합물 **F**(즉, 화학식 Ia의 화합물(여기서, m은 0이고, R^3은 H임))를 제공할 수 있다.

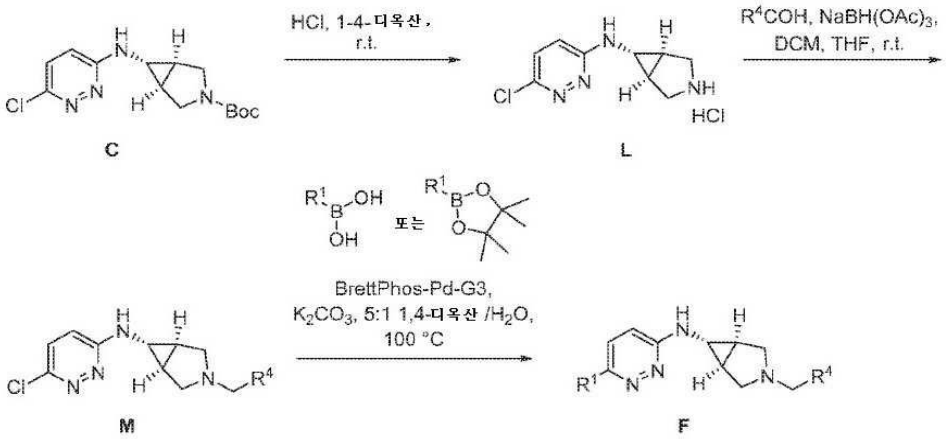
[0251] **반응식 2**



[0252]

[0253] 반응식 2에 도시된 것처럼, 화합물 **A**는 6-클로로-3-피리다진카르복스알데히드와 커플링되어 화합물 **H**를 생성할 수 있고, 이것은 적절한 보론산 또는 에스테르와 커플링되어 화합물 **I**를 형성할 수 있다. Fmoc-Cl을 사용한 아민의 보호는 화합물 **J**를 생성할 수 있고, 이것은 환원 조건 하에 적합한 알데히드와 반응하고, 이후 탈보호되어 화합물 **K**(즉, 화학식 Ia의 화합물(여기서, m은 1이고, R^3은 H임))를 형성할 수 있다.

[0254] **반응식 3**



[0255]

[0256] 반응식 3에 도시된 것처럼, 화학식 **C**의 화합물은 산성 조건 하에 탈보호되어 아민 **L**을 제공할 수 있고, 이것은 결국 환원성 아미노화 조건 하에 알데히드와 반응하여 화합물 **M**을 제공할 수 있다. 화합물 **M**은 스즈키형 조건 하에 적합한 보론산 또는 에스테르와 반응하여 화학식 **F**의 화합물을 제공할 수 있다.

[0257] 2-브로모-5-클로로피라진, 3-브로모-6-플루오로피리딘 및 2-클로로-티아졸은 반응식 1 및 반응식 3의 방법에서 3,6-디클로로피리다진을 대체하여 추가 화합물(여기서, 화학식 I에서의 고리 A는 피라진, 피리딘 또는 선택적으로 치환된 티아졸임)을 제조할 수 있다. 반응 조건(예를 들어, 시간, 온도, 용매) 및 동시반응제(예를 들어, 염기)는 친핵 방향족 치환 반응을 촉진하기 위해, 필요한 경우 변형될 수 있다.

[0258] 화합물 및 중간체는 유기 합성 분야의 당업자에게 잘 알려진 방법에 의해 단리 및 정제될 수 있다. 화합물을 단리 및 정제하는 통상적인 방법의 예로는, 예를 들어, 문헌[Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry," 5th edition (1989), by Furniss, Hannaford, Smith, and Tatchell, pub. Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, England]에 기재된 바와 같이, 실리카 겔, 알루미나 또는 알킬실란기로 유도체화된 실리카와 같은 고체 지지체 상에서의 크로마토그래피, 활성탄을 이용한 선택적인 전처리를 갖는 고온 또는 저온에서의 재결정화에 의한 것, 박층 크로마토그래피, 다양한 압력에서의 증류, 진공 하에서의 승화 및 분쇄가 포함될 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0259] 개시된 화합물은 적어도 하나의 염기성 질소를 가질 수 있어, 이로써 화합물은 산으로 처리되어 원하는 염을 형성할 수 있다. 예를 들어, 화합물은 실온 이상에서 산과 반응되어 원하는 염을 제공할 수 있으며, 이는 축적되고, 냉각 후 여과에 의해 수집된다. 반응에 적합한 산의 예로는, 타르타르산, 락트산, 석신산 뿐만 아니라, 만델산, 아트로락트산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 톨루엔설폰산, 나프탈렌설폰산, 벤젠설폰산, 카본산, 푸마르산, 말레산, 글루콘산, 아세트산, 프로피온산, 살리실산, 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산, 시트르산, 하이드록시부티르산, 캄포르설폰산, 말산, 페닐아세트산, 아스파르트산, 또는 글루탐산 등이 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0260] 각각의 개별 단계에 대한 반응 조건 및 반응 시간은 이용된 특정 반응물 및 사용된 반응물에 존재하는 치환기에 따라 달라질 수 있다. 구체적인 절차는 실시예 부문에서 제공된다. 반응은 통상적인 방식으로, 예를 들어, 잔류물로부터 용매를 제거함으로써 발전될 수 있고, 결정화, 증류, 추출, 분쇄 및 크로마토그래피와 같은, 그러나 이에 한정되지 않는, 당업계에 일반적으로 알려진 방법론에 따라 추가로 정제될 수 있다. 달리 기재되지 않는 한, 출발 물질 및 시약은 상업적으로 입수 가능하거나 또는 화학 문헌에 기재된 방법을 사용하여 상업적으로 입수 가능한 물질로부터 당업자에 의해 제조될 수 있다. 만일 상업적으로 입수 가능하지 않다면, 출발 물질은 표준 유기 화학 기술, 공지되고 구조적으로 유사한 화합물의 합성과 유사한 기술, 또는 상기 기재된 반응식 또는 합성 실시예 부문에 기재된 절차와 유사한 기술로부터 선택된 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0261] 반응 조건, 시약 및 합성 경로의 순서의 적절한 조작, 반응 조건과 양립할 수 없는 임의의 화학적 기능성의 보호, 및 방법의 반응 순서 중 적합한 시점에서의 탈보호를 포함하는, 일상적인 실험은 본 발명의 범위 내에 포함된다. 적합한 보호기 및 이러한 적합한 보호기를 사용하여 상이한 치환기를 보호 및 탈보호하는 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있고; 이의 예는 문헌[PGM Wuts and TW Greene, in Greene's book titled Protective Groups in Organic Synthesis (4^{th} ed.), John Wiley & Sons, NY (2006)]에서 찾을 수 있으며, 이의 전문이 참

조로 본원에 편입된다. 본 발명의 화합물의 합성은 상기 본원에 기재된 합성 반응식 및 구체적 실시예에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 달성될 수 있다.

[0262] 개시된 화합물의 광학적 활성 형태가 요구되는 경우, 이는 광학적 활성 출발 물질(예를 들어, 적합한 반응 단계의 비대칭 유도에 의해 제조됨)을 사용하여 본원에 기재된 절차 중 하나를 수행함으로써, 또는 표준 절차(예를 들어, 크로마토그래피 분리, 재결정화 또는 효소적 분해)를 사용한 화합물 또는 중간체의 입체이성질체 혼합물의 분해에 의해 수득될 수 있다.

[0263] 유사하게, 화합물의 순수한 기하 이성질체가 요구되는 경우, 출발 물질로서 순수한 기하 이성질체를 사용하여 상기 절차 중 하나를 수행함으로써, 또는 크로마토그래피 분리와 같은 표준 절차를 사용한 화합물 또는 중간체의 기하 이성질체 혼합물의 분해에 의해 수득될 수 있다.

[0264] 기재된 합성 반응식 및 구체적 실시예는 예시적이며, 본 발명의 범위는 첨부된 청구항에 정의되어 있으므로, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 읽혀서는 안된다고 이해될 수 있다. 합성 방법 및 구체적 실시예의 모든 대안, 변형 및 등가물은 청구항의 범위 내에 포함된다.

[0265] **c. 무스카린성 아세틸콜린 수용체 M_4 활성**

[0266] M_4는 선조체에서 가장 고도로 발현된 mAChR 하위유형이고, 이의 발현은 설치류 및 영장류에서 유사하다. 선택적인 M_4 길항제의 결여로 인해, M_4의 역할의 기계론적 이해는 생화학적 및 유전자 연구, 및 고도로 선택적인 M_4 양성 알로스테릭 조절제(positive allosteric modulator: PAM)의 사용에 의해 지도된다. 고도로 선택적인 M_4 PAM은 선조체 DA 수치를 증가시킴으로써 작용하는 정신운동 자극제에 대한 행동 반응의 강력한 감소를 유도한다. 더욱이, M_4의 유전자 결실은 탐색적인 로코모터(locomotor) 활성을 증가시키고, 암페타민 및 다른 자극제에 대한 로코모터 반응을 강화시키고, 로코모터 활성에 대한 M_4 PAM의 효과를 제거하고, 이 효과는 또한 DA 수용체의 D1 하위유형(D1-SPN)을 발현하는 선조체 가시성 투사 뉴런으로부터의 M_4의 선택적인 결실로 관찰된다. 생체내 미세투석 연구는 M_4 PAM의 투여가 배측 및 복측 선조체에서 암페타민 유도된 DA 방출을 감소시킨다는 것을 밝혀냈고, fMRI 연구는 M_4 PAM이 선조체 및 다른 기저핵에서 뇌혈류(cerebral blood flow: CBV)에서의 암페타민 유도된 증가를 역전시킨다는 것을 나타낸다. 더욱 최근에, 고속 스캔 순환 전압전류법(fast-scanning cyclic voltammetry: FSCV) 및 유전자 연구는 M_4 PAM이, 적어도 부분적으로, 선조체 가시성 투사 뉴런(striatal spiny projection neuron: SPN)으로부터의 엔도카나비노이드의 방출 및 DA 말단에서 CB2 카나비노이드 수용체의 활성화를 통해 선조체에서의 시냅스이전 DA 말단으로부터의 DA 방출의 저해에 의해 작용한다는 것을 입증한다.

[0267] M_4는 흑질 망상부(substantia nigra pars reticulata: SNr)로 억제 돌기를 보내는 직접적인 경로를 형성하는 DA 수용체의 D_1 하위유형(D_1DR)을 또한 발현하는 SPN의 하위단위(D1-SPN)에서 고도로 발현된다. 흥미롭게도, D_1DR은 D_1R을 아데닐산 고리화효소의 활성화, cAMP의 형성 및 단백질 키나제 A(protein kinase A: PKA)의 활성화에 커플링시키고, $G_{\alpha olf}$라 칭하는, D1-SPN에서의 고유한 GTP 결합 단백질을 활성화한다. 이 신호전달 경로는 운동 활성의 DA 매개된 활성화의 많은 행동 작용에 중요하다. 흥미롭게도, M_4는 $G\alpha_{i/o}$ G 단백질에 커플링하고, 이는 아데닐산 고리화효소를 저해하고, 억제 D_1 수용체 신호전달 및 운동 기능에 대한 효과에 직접적으로 대응하는 가능성을 갖는다. 이 연구는, DA 방출의 저해 이외에, M_4 PAM이 cAMP 형성의 직접적인 저해에 의해 D_1-SPN에서 D1R 매개된 신호전달을 직접적으로 저해할 수 있다는 가능성을 제기하고, 이것은 또한 기저핵에서 DA 신호전달의 선택적인 M_4 활성화의 강력한 저해 효과에 기여할 수 있다. 이와 일치하여, M_4 PAM은 직접 작용하는 D_1 작용제의 로코모터 자극 효과를 저해한다. 더욱이, 일련의 약물학적, 유전자 및 분자/세포 연구는 이 반응이 D1-SPN에서 D_1DR 신호전달의 저해에 의해 매개된다는 것을 밝혀냈다. 따라서, D_1DR 신호전달에 대한 M_4 PAM의 주요 작용은 선조체에서가 아니라 SNr에서의 D_1-SPN의 GABA성 말단에서 하고, 여기서 D_1DR의 활성화는 GABA 방출의 강력한 증가를 유도한다. 이것은 선조체 기능의 콜린성 조절이 강장성으로 활성인 선조체 콜린성 개재뉴런(cholinergic interneuron: ChI)으로부터 방출된 ACh를 통해 거의 배타적으로 매개된다는 다양한 견해에 이의를 제기하고, 대뇌각교뇌 핵으로부터의 콜린성 돌기로부터의 SNr의 콜린성 신경분포가 또한 운동 활성 및 기저핵 직접적인 경로의 다른 기능을 조절하는 데 중요한 역할을 할 수 있다는 가능성을 제기한다. 종합하면, 이 데이터는 DA 방출을 저해하는 것 이외에, M_4 활성화가 또한 운동 기능을 저해하도록 시냅스후에 D_1-발현 SPN에서 작용한다는 것을 제

안한다.

[0268] 운동 기능을 조절하는 것에 관여된 1차 mAChR 하위유형으로서의 M_4의 중요한 역할과 일치하여, 다수의 보고서는 mAChR 길항제 스코폴라민의 로코모터-활성화 효과가 다른 4개의 mAChR 하위유형($M_{1-3,5}$)이 아니라 M_4 넉아웃 마우스에서 극적으로 감소한다는 것을 나타낸다. 더욱이, 파킨슨병 행동 장애의 모델인 할로페리돌 유도된 강경증은 야생형 대조군과 비교하여 M_4 넉아웃 마우스에서 감소한다. DA 수용체 길항제 할로페리돌에 의해 유도된 강경증에서의 이 화합물의 효과를 평가함으로써, 스코폴라민의 항파킨슨병 효과의 평가는 WT 마우스에서 스코폴라민에 의해 완전히 역전되는 강력한 강경증을 나타낸다. 스코폴라민에 의한 역전은 대사자극성 글루타메이트(mGlu) 수용체 $mGlu_4$ 또는 $mGlu_5$, A_2A 아데노신 수용체, 및 NMDA 수용체를 포함하는 잠재적인 항파킨슨병 효과에 대해 평가되는 다수의 다른 표적을 표적화하는 제제에 의해 본 발명자들이 관찰한 것보다 굉장히 강력하고 더 뚜렷하였다. 중요하게는, 스코폴라민은 M_4 KO 마우스에서 강경증을 감소시키는 데 비효과적이어서, 스코폴라민의 항강경 효과가 mAChR M_4에 대한 작용을 요한다는 것을 제안한다. 기저핵의 M_4 조절 및 운동 기능의 광범위한 연구와 함께, 이 연구는 M_4가 비선택적인 mAChR 길항제의 항파킨슨병 효과에 관여된 우세한 mAChR 하위유형이라는 설득력 있는 증거를 제공하고, PD, 근긴장이상, 지연성 운동장애 및 다른 운동 장애와 같은 신경퇴행성 질병의 치료를 위한 선택적인 M_4 길항제의 발견 및 개발에 힘을 보탠다.

[0269] mAChR 조사에서의 진전에도 불구하고, M_4 mAChR의 강력하고 효율적이고 선택적인 길항제인 화합물의 부족이 여전하다. 고도로 선택적인 M_4 길항제는 PD, 근긴장이상, 지연성 운동장애 및 다른 운동 장애를 포함하는 신경퇴행성 질병의 치료를 위한 새로운 치료학적 접근법을 나타내고, *pan*-mAChR 저해에 의해 매개된 부작용 없이 스코폴라민의 임상 이익을 제공할 수 있다.

[0270] 일부 구현예에서, 개시된 화합물은 mAChR M_4의 길항제이다. 이러한 활성은 당해 분야에 공지된 방법론에 의해 입증될 수 있다. 예를 들어, mAChR M_4 활성의 길항작용은 Ca^{2+}-민감 형광성 염료(예를 들어, Fluo-4)가 로딩된 세포에서의 작용제, 예를 들어, 아세틸콜린에 대해 반응하는 칼슘 플럭스의 측정 및 키메라 또는 혼성 G 단백질의 동시발현에 의해 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 칼슘 플럭스는 형광성 정적 비율의 증가로서 측정될 수 있다. 일부 구현예에서, 길항제 활성은 EC_{80} 아세틸콜린 반응(즉, 최대 반응의 80%를 생성시키는 아세틸콜린의 농도에서의 mAChR M_4의 반응)에서의 농도 의존적 증가로서 분석될 수 있다.

[0271] 일부 구현예에서, 개시된 화합물은 화합물의 부재 하의 동등한 CHO-K1 세포의 반응과 비교하여 화합물의 존재 하의 mAChR M_4-형질주입된 CHO-K1 세포에서 칼슘 형광의 감소로서 mAChR M_4를 길항시킨다. 일부 구현예에서, 개시된 화합물은 약 10 μM 미만, 약 5 μM 미만, 약 1 μM 미만, 약 500 nM 미만, 약 100 nM 미만, 또는 약 50 nM 미만의 IC_{50}으로 mAChR M_4 반응을 길항시킨다. 일부 구현예에서, mAChR M_4-형질주입된 CHO-K1 세포는 인간 mAChR M_4에 의해 형질주입된다. 일부 구현예에서, mAChR M_4-형질주입된 CHO-K1 세포는 래트 mAChR M_4에 의해 형질주입된다. 일부 구현예에서, mAChR M_4-형질주입된 CHO-K1 세포는 개 또는 시노몰구스 원숭이로부터의 mAChR M_4에 의해 형질주입된다.

[0272] 개시된 화합물은 mAChR M_1, M_2, M_3 또는 M_5-형질주입된 CHO-K1 세포 중 하나 이상에 대해 IC_{50}보다 적은 IC_{50}으로 mAChR M_4-형질주입된 CHO-K1 세포에서 mAChR M_4 반응을 길항시킬 수 있다. 즉, 개시된 화합물은 mAChR M_1, M_2, M_3 또는 M_5 수용체 중 하나 이상에 비해 mAChR M_4 수용체에 대한 선택도를 가질 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 개시된 화합물은 mAChR M_1에 대한 것보다 약 5배 적은, 약 10배 적은, 약 20배 적은, 약 30배 적은, 약 50배 적은, 약 100배 적은, 약 200배 적은, 약 300배 적은, 약 400배 적은, 또는 약 500배 초과로 적은 IC_{50}으로 mAChR M_4 반응을 길항시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 개시된 화합물은 mAChR M_2에 대한 것보다 약 5배 적은, 약 10배 적은, 약 20배 적은, 약 30배 적은, 약 50배 적은, 약 100배 적은, 약 200배 적은, 약 300배 적은, 약 400배 적은, 또는 약 500배 초과로 적은 IC_{50}으로 mAChR M_4 반응을 길항시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 개시된 화합물은 mAChR M_3에 대한 것보다 약 5배 적은, 약 10배 적은, 약 20배 적은, 약 30배 적은, 약 50배 적은, 약 100배 적은, 약 200배 적은, 약 300배 적은, 약 400배 적은, 또는 약 500배 초과로 적은 IC_{50}으로 mAChR M_4 반응

을 길항시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 개시된 화합물은 mAChR M_5에 대한 것보다 약 5배 적은, 약 10배 적은, 약 20배 적은, 약 30배 적은, 약 50배 적은, 약 100배 적은, 약 200배 적은, 약 300배 적은, 약 400배 적은, 또는 약 500배 초과로 적은 IC_{50}으로 mAChR M_4 반응을 길항시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 개시된 화합물은 M_2-M_5 수용체에 대한 것보다 5배 적은, 약 10배 적은, 약 20배 적은, 약 30배 적은, mAChR M_1, M_2, M_3, 또는 M_5 수용체에 대한 것보다 약 50배 적은, 약 100배 적은, 약 200배 적은, 약 300배 적은, 약 400배 적은, 또는 약 500배 초과로 적은 IC_{50}으로 mAChR M_4 반응을 길항시킬 수 있다.

[0273] 개시된 화합물은 약 10 μM 미만의 IC_{50}으로 M_4-형질주입된 CHO-K1 세포에서 mAChR M_4 반응을 길항시키고, mAChR M_1, M_2, M_3 또는 M_5 수용체 중 하나 이상에 비해 M_4 수용체에 대한 선택도를 나타낼 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 화합물은 약 10 μM 미만, 약 5 μM 미만, 약 1 μM 미만, 약 500 nM 미만, 약 100 nM 미만, 또는 약 50 nM 미만의 IC_{50}을 가질 수 있고; 화합물은 또한 mAChR M_1에 대한 것보다 약 5배 적은, 10배 적은, 20배 적은, 30배 적은, 50배 적은, 100배 적은, 200배 적은, 300배 적은, 400배 적은, 또는 약 500배 초과로 적은 IC_{50}으로 mAChR M_4 반응을 길항시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 약 10 μM 미만, 약 5 μM 미만, 약 1 μM 미만, 약 500 nM 미만, 약 100 nM 미만, 또는 약 50 nM 미만의 IC_{50}을 가질 수 있고; 화합물은 또한 mAChR M_2에 대한 것보다 약 5배 적은, 약 10배 적은, 약 20배 적은, 약 30배 적은, 약 50배 적은, 약 100배 적은, 약 200배 적은, 약 300배 적은, 약 400배 적은, 또는 약 500배 초과로 적은 IC_{50}으로 mAChR M_4 반응을 길항시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 약 10 μM 미만, 약 5 μM 미만, 약 1 μM 미만, 약 500 nM 미만, 약 100 nM 미만, 또는 약 50 nM 미만의 IC_{50}을 가질 수 있고; 화합물은 또한 mAChR M_3에 대한 것보다 약 5배 적은, 약 10배 적은, 약 20배 적은, 약 30배 적은, 약 50배 적은, 약 100배 적은, 약 200배 적은, 약 300배 적은, 약 400배 적은, 또는 약 500배 초과로 적은 IC_{50}으로 mAChR M_4 반응을 길항시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 약 10 μM 미만, 약 5 μM 미만, 약 1 μM 미만, 약 500 nM 미만, 약 100 nM 미만, 또는 약 50 nM 미만의 IC_{50}을 가질 수 있고; 화합물은 또한 mAChR M_5에 대한 것보다 약 5배 적은, 약 10배 적은, 약 20배 적은, 약 30배 적은, 약 50배 적은, 약 100배 적은, 약 200배 적은, 약 300배 적은, 약 400배 적은, 또는 약 500배 초과로 적은 IC_{50}으로 mAChR M_4 반응을 길항시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 약 10 μM 미만, 약 5 μM 미만, 약 1 μM 미만, 약 500 nM 미만, 약 100 nM 미만, 또는 약 50 nM 미만의 IC_{50}을 가질 수 있고; 화합물은 또한 M_2-M_5 수용체에 대한 것보다 5배 적은, 약 10배 적은, 약 20배 적은, 약 30배 적은, mAChR M_1, M_2, M_3 또는 M_5 수용체에 대한 것보다 약 50배 적은, 약 100배 적은, 약 200배 적은, 약 300배 적은, 약 400배 적은, M_2, M_3 또는 M_5 수용체, 또는 약 500배 초과로 적은 IC_{50}으로 mAChR M_4 반응을 길항시킬 수 있다.

[0274] 항파킨슨병 활성을 예측하는 모델에서의 개시된 화합물에 대한 생체내 효율은 다수의 전임상 래트 모델에서 측정될 수 있다. 예를 들어, 개시된 화합물은 마우스 또는 래트에서 도파민 수용체 길항제에 의해 유도된 운동 기능에서의 결손을 역전시킬 수 있다. 또한, 이들 화합물은 도파민성 신호전달을 감소시키는 다른 조작에 의해 관찰된 운동 기능에서의 결손, 예컨대 도파민 뉴런의 선택적인 병변을 역전시킬 수 있다. 또한, 이들 화합물이 근긴장이상의 동물 모델에서 효율을 갖고, 동물 모델에서 주의력, 인지 기능 및 동기부여의 정도를 증가시킬 수 있는 것이 가능하다.

[0275] **3. 약제학적 조성물 및 제형**

[0276] 개시된 화합물은 대상체(예컨대, 인간 또는 비인간일 수 있는 환자)에 투여하기에 적합한 약제학적 조성물 내로 포함될 수 있다. 개시된 화합물은 또한 분무-건조 분산 제형과 같은, 제형으로서 제공될 수 있다.

[0277] 약제학적 조성물 및 제형은 제제의 "치료학적 유효량" 또는 "예방학적 유효량"을 포함할 수 있다. "치료학적 유효량"은 필요한 투여량에서 및 기간 동안, 목적하는 치료 결과를 달성하기에 효과적인 양을 지칭한다. 조성물의 치료학적 유효량은 당업자에 의해 결정될 수 있으며, 개인의 질병 상태, 나이, 성별 및 체중, 및 개인에서 목적하는 반응을 유도하는 조성물의 능력과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 치료학적 유효량은 또한 본 발명의 화합물(예를 들어, 화학식 I의 화합물)의 임의의 독성 또는 유해 효과보다 치료학적 유익 효과가 더 큰 것이다. "예방학적 유효량"은 필요한 투여량에서 및 기간 동안, 목적하는 예방 결과를 달성하기에 효과적인 양을 지칭한다. 전형적으로, 예방학적 용량은 질병의 초기 단계 이전에 대상체에서 사용되기 때문에, 예방학적 유효량은 치

료학적 유효량보다 더 적을 것이다.

[0278] 예를 들어, 화학식 I의 화합물의 치료학적 유효량은 약 1 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 950 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 900 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 850 mg/kg, 약 20 mg/kg 내지 약 800 mg/kg, 약 25 mg/kg 내지 약 750 mg/kg, 약 30 mg/kg 내지 약 700 mg/kg, 약 35 mg/kg 내지 약 650 mg/kg, 약 40 mg/kg 내지 약 600 mg/kg, 약 45 mg/kg 내지 약 550 mg/kg, 약 50 mg/kg 내지 약 500 mg/kg, 약 55 mg/kg 내지 약 450 mg/kg, 약 60 mg/kg 내지 약 400 mg/kg, 약 65 mg/kg 내지 약 350 mg/kg, 약 70 mg/kg 내지 약 300 mg/kg, 약 75 mg/kg 내지 약 250 mg/kg, 약 80 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 약 85 mg/kg 내지 약 150 mg/kg, 및 약 90 mg/kg 내지 약 100 mg/kg일 수 있다.

[0279] 약제학적 조성물 및 제형은 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 임의의 유형의 비독성, 불활성의 고체, 반고체 또는 액체 충전제, 희석제, 캡슐화 물질 또는 제형 보조제를 의미한다. 약제학적으로 허용 가능한 담체로 사용할 수 있는 물질의 일부 예는, 락토스, 글루코스 및 수크로스와 같은, 그러나 이에 한정되지 않는, 당류; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은, 그러나 이에 한정되지 않는, 전분; 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트와 같은, 그러나 이에 한정되지 않는, 셀룰로스 및 이의 유도체; 분말 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 활석; 코코아 버터 및 좌제 왁스와 같은, 그러나 이에 한정되지 않는, 부형제; 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유와 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 기름; 프로필렌 글리콜과 같은; 글리콜; 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트와 같은, 그러나 이에 한정되지 않는, 에스테르; 아가; 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄과 같은, 그러나 이에 한정되지 않는, 완충제; 알긴산; 발열원 없는 물; 등장성 식염수; 링거 용액; 에틸 알코올 및 포스페이트 완충 용액뿐만 아니라, 황산 라우릴 나트륨 및 스테아르산마그네슘과 같은, 그러나 이에 한정되지 않는, 다른 비독성의 양립 가능한 활택제, 및 제형 제조자의 판단에 따라, 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 향미료 및 방향제, 보존제 및 산화방지제가 조성물에 또한 존재할 수 있다.

[0280] 따라서, 화합물 및 그의 생리학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어, 고형 투여, 점안제, 국소 유성 제형, 주사제, 흡입제(입 또는 코를 통해), 임플란트, 또는 경구, 버컬(buccal), 비경구, 또는 직장 투여에 의한 투여를 위하여 제형화될 수 있다. 기술 및 제형은 일반적으로 문헌["Remington's Pharmaceutical Sciences," (Meade Publishing Co., Easton, Pa.)]에서 찾을 수 있다. 치료 조성물은 전형적으로 제조 및 보관 조건 하에서 멸균 및 안정해야 한다.

[0281] 개시된 화합물이 투여되는 경로 및 조성물의 형태는 사용될 담체의 유형을 결정할 것이다. 조성물은 예를 들어, 전신 투여(예를 들어, 경구, 직장, 코, 설하, 버컬, 임플란트 또는 비경구) 또는 국소 투여(예를 들어, 피부, 폐, 코, 귀, 안구, 리포좀 전달 시스템 또는 이온도입법)에 적합한 다양한 형태일 수 있다.

[0282] 전신 투여용 담체로는 전형적으로 희석제, 활택제, 결합제, 붕해제, 착색제, 향미료, 감미제, 산화방지제, 보존제, 유동화제, 용매, 현탁제, 습윤제, 계면활성제, 이의 조합 및 기타 중 적어도 하나가 포함된다. 모든 담체는 조성물에서 선택적이다.

[0283] 적합한 희석제로는, 글루코스, 락토오스, 덱스트로스 및 수크로스와 같은 당류; 프로필렌 글리콜과 같은 디올; 탄산칼슘; 탄산나트륨; 글리세린과 같은 당 알코올; 만니톨; 및 소르비톨이 포함된다. 전신 또는 국소 조성물 중의 희석제(들)의 양은 전형적으로 약 50% 내지 약 90%이다.

[0284] 적합한 활택제로는 실리카, 활석, 스테아르산 및 그의 마그네슘염 및 칼슘염, 황산칼슘; 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 액체 활택제 및 땅콩유, 면실유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 테오브로마 기름과 같은 식물성 기름이 포함된다. 전신 또는 국소 조성물 중의 활택제(들)의 양은 전형적으로 약 5% 내지 약 10%이다.

[0285] 적합한 결합제로는 폴리비닐 피롤리돈; 규산 마그네슘 알루미늄; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; 젤라틴; 트라가칸트; 및 셀룰로스 및 그 유도체, 예를 들어, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 미정질 셀룰로스 및 나트륨 카르복시메틸셀룰로스가 포함된다. 전신 조성물 중의 결합제(들)의 양은 전형적으로 약 5% 내지 약 50%이다.

[0286] 적합한 붕해제로는 아가, 알긴산 및 이의 나트륨염, 포화제, 크로스카르멜로스, 크로스포비돈, 나트륨 카르복시메틸 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트, 점토 및 이온 교환 수지가 포함된다. 전신 또는 국소 조성물 중의 붕해제(들)의 양은 전형적으로 약 0.1% 내지 약 10%이다.

[0287] 적합한 착색제로는 FD&C 염료와 같은 착색제가 포함된다. 사용될 때, 전신 또는 국소 조성물 중의 착색제의 양

은 전형적으로 약 0.005% 내지 약 0.1%이다.

[0288] 적합한 향미료로는 멘톨, 페퍼민트 및 과일 향미가 포함된다. 사용될 때, 전신 또는 국소 조성물 중 향미료(들)의 양은 전형적으로 약 0.1% 내지 약 1.0%이다.

[0289] 적합한 감미제로는 아스파르탐 및 사카린이 포함된다. 전신 또는 국소 조성물 중의 감미제(들)의 양은 전형적으로 약 0.001% 내지 약 1%이다.

[0290] 적합한 산화방지제로는 부틸화된 하이드록시아니솔("BHA"), 부틸화된 하이드록시톨루엔("BHT") 및 비타민 E가 포함된다. 전신 또는 국소 조성물 중의 산화방지제(들)의 양은 전형적으로 약 0.1% 내지 약 5%이다.

[0291] 적합한 보존제로는 벤즈알코늄 클로라이드, 메틸 파라벤 및 소듐 벤조에이트가 포함된다. 전신 또는 국소 조성물 중 보존제(들)의 양은 전형적으로 약 0.01% 내지 약 5%이다.

[0292] 적합한 유동화제로는 이산화규소가 포함된다. 전신 또는 국소 조성물 중의 유동화제(들)의 양은 전형적으로 약 1% 내지 약 5%이다.

[0293] 적합한 용매로는 물, 등장성 식염수, 에틸 올레에이트, 글리세린, 하이드록실화된 피마자유, 에탄올과 같은 알코올 및 인산 완충 용액이 포함된다. 전신 또는 국소 조성물 중의 용매(들)의 양은 전형적으로 약 0% 내지 약 100%이다.

[0294] 적합한 현탁제로는 AVICEL RC-591(펜실베니아주 필라델피아의 FMC Corporation 제품) 및 나트륨 알지네이트가 포함된다. 전신 또는 국소 조성물 중의 현탁제(들)의 양은 전형적으로 약 1% 내지 약 8%이다.

[0295] 적합한 계면활성제로는 레시틴, 폴리소르베이트 80 및 황산 라우릴 나트륨, 및 델라웨어주 윌밍턴의 Atlas Powder Company의 TWEENS가 포함된다. 적합한 계면활성제로는 문헌[C.T.F.A. Cosmetic Ingredient Handbook, 1992, pp.587-592; Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed. 1975, pp. 335-337; and McCutcheon's Volume 1, Emulsifiers & Detergents, 1994, North American Edition, pp. 236-239]에 개시된 것들이 포함된다. 전신 또는 국소 조성물 중의 계면활성제(들)의 양은 전형적으로 약 0.1% 내지 약 5%이다.

[0296] 전신 조성물 중의 성분의 양은 제조된 전신 조성물의 유형에 따라 달라질 수 있지만, 일반적으로, 전신 조성물은 0.01% 내지 50%의 활성 화합물(예를 들어, 화학식 I의 화합물) 및 50% 내지 99.99%의 하나 이상의 담체를 포함한다. 비경구 투여를 위한 조성물은 전형적으로 0.1% 내지 10%의 활성물 및 90% 내지 99.9%의 희석제 및 용매를 포함하는 담체를 포함한다.

[0297] 경구 투여용 조성물은 다양한 투여 형태를 가질 수 있다. 예를 들어, 고체 형태로는 정제, 캡슐, 과립 및 벌크 분말이 포함된다. 이들 경구 투여 형태는 안전하고 효과적인 양, 일반적으로 적어도 약 5%, 더욱 구체적으로 약 25% 내지 약 50%의 활성물을 포함한다. 경구 투여 조성물은 약 50% 내지 약 95%의 담체, 더욱 구체적으로 약 50% 내지 약 75%를 포함한다.

[0298] 정제는 압축, 정제 분쇄, 장용-코팅, 당-코팅, 필름-코팅 또는 다중-압축될 수 있다. 정제는 전형적으로 활성 성분, 및 희석제, 활택제, 결합제, 붕해제, 착색제, 향미료, 감미제, 유동화제, 및 이의 조합으로부터 선택되는 성분을 포함하는 담체를 포함한다. 구체적인 희석제로는 탄산칼슘, 탄산나트륨, 만니톨, 락토스 및 셀룰로스가 포함된다. 구체적인 결합제로는 전분, 젤라틴 및 수크로스가 포함된다. 구체적인 붕해제로는 알긴산 및 크로스카르멜로스가 포함된다. 구체적인 활택제로는 스테아르산마그네슘, 스테아르산 및 활석이 포함된다. 구체적인 착색제는 외관을 위해 첨가될 수 있는 FD&C 염료이다. 츄어블 정제는 바람직하게는 아스파르탐 및 사카린과 같은 감미제, 또는 멘톨, 페퍼민트, 과일 향미, 또는 이의 조합과 같은 향미료를 함유한다.

[0299] 캡슐(임플란트, 지속적 방출 및 서방 제형 포함)은 전형적으로 활성 화합물(예를 들어, 화학식 I의 화합물) 및 젤라틴을 포함하는 캡슐 내에 상기 개시된 하나 이상의 희석제를 포함하는 담체를 포함한다. 과립은 전형적으로 개시된 화합물, 및 바람직하게는 유동 특성을 개선하는 이산화규소와 같은 유동화제를 포함한다. 임플란트는 생분해성 또는 비생분해성 유형의 것일 수 있다.

[0300] 경구 조성물용 담체 중 성분의 선택은 맛, 비용 및 저장 안정성과 같은 2차 고려 사항에 의존하며, 이는 본 발명의 목적에 중요하지 않다.

[0301] 고형 조성물은 통상적인 방법에 의해, 전형적으로는 pH 또는 시간-의존성 코팅제로 코팅되어, 개시된 화합물이 목적하는 용도의 근방의 위장관에서 방출되거나 원하는 작용을 연장시키는 다양한 지점 및 시간에 방출될 수 있다. 코팅은 전형적으로 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필

메틸 셀룰로스 프탈레이트, 에틸 셀룰로스, EUDRAGIT® 코팅제(독일 에센의 Evonik Industries로부터 이용 가능), 왁스 및 셀락으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 성분을 포함한다.

[0302] 경구 투여용 조성물은 액체 형태를 가질 수 있다. 예를 들어, 적합한 액체 형태로는 수용액, 유화액, 현탁액, 비발포성 과립으로 재구성된 용액, 비발포성 과립으로 재구성된 현탁액, 발포성 과립으로 재구성된 발포제, 엘릭시르, 팅크, 시럽 등이 포함된다. 액체 경구 투여 조성물은 전형적으로 개시된 화합물 및 담체, 즉, 희석제, 착색제, 향미료, 감미제, 보존제, 용매, 현탁제 및 계면활성제로부터 선택되는 담체를 포함한다. 경구용 액체 조성물은 바람직하게는 착색제, 향미료 및 감미제로부터 선택되는 하나 이상의 성분을 포함한다.

[0303] 대상 화합물의 전신 전달을 달성하는 데 유용한 다른 조성물로는 설하, 버컬 및 코 투여 형태가 포함된다. 이러한 조성물은 전형적으로, 수크로스, 소르비톨 및 만니톨을 포함하는 희석제와 같은 하나 이상의 가용성 충전제 물질; 및 아카시아, 미정질 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스와 같은 결합제를 포함한다. 이러한 조성물은 활택제, 착색제, 향미료, 감미제, 산화방지제 및 유동화제를 추가로 포함할 수 있다.

[0304] 개시된 화합물은 국소 투여될 수 있다. 피부에 국부적으로 도포될 수 있는 국소 조성물은 고체, 용액, 오일, 크림, 연고, 젤, 로션, 샴푸, 그대로 두는 및 헹궈 내는 헤어 컨디셔너, 밀크, 클렌저, 보습제, 스프레이, 피부 패치 등을 포함하는 임의의 형태일 수 있다. 국소 조성물은: 개시된 화합물(예를 들어, 화학식 I의 화합물) 및 담체를 포함한다. 국소 조성물의 담체는 바람직하게는 화합물의 피부 내로의 침투를 돕는다. 담체는 하나 이상의 선택적인 성분을 추가로 포함할 수 있다.

[0305] 개시된 화합물과 함께 이용되는 담체의 양은 화합물의 단위 용량당 투여를 위한 실질적인 양의 조성물을 제공하기에 충분하다. 본 발명의 방법에서 유용한 투여 형태를 제조하기 위한 기술 및 조성물은 다음의 참조문헌에 기재되어 있다: Modern Pharmaceutics, Chapters 9 and 10, Banker & Rhodes, eds. (1979); Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1981); and Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 2nd Ed., (1976).

[0306] 담체는 단일 성분 또는 둘 이상의 성분의 조합을 포함할 수 있다. 국소 조성물에서, 담체는 국소 담체를 포함한다. 적합한 국소 담체로는 인산 완충 식염수, 등장성 물, 탈이온수, 단일작용기 알코올, 대칭성 알코올, 알로에 베라 젤, 알란토인, 글리세린, 비타민 A 및 E 오일, 광유, 프로필렌 글리콜, PPG-2 미리스틸 프로피오네이트, 디메틸 이소소르바이드, 피마자유, 이의 조합 등으로부터 선택되는 하나 이상의 성분이 포함된다. 더욱 구체적으로는, 피부 도포를 위한 담체는 프로필렌 글리콜, 디메틸 이소소르바이드 및 물, 더욱 더 구체적으로는, 인산 완충 식염수, 등장성 물, 탈이온수, 단일작용기 알코올 및 대칭성 알코올을 포함한다.

[0307] 국소 조성물의 담체는 연화제, 추진제, 용매, 습윤제, 증점제, 분말, 향료, 안료 및 보존제로부터 선택되는 하나 이상의 성분을 추가로 포함할 수 있으며, 이들 모두는 선택 사항이다.

[0308] 적합한 연화제로는 스테아릴 알코올, 글리세릴 모노리시놀레에이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 프로판-1,2-디올, 부탄-1,3-디올, 밍크 오일, 세틸 알코올, 이소프로필 이소스테아레이트, 스테아르산, 이소부틸 팔미테이트, 이소세틸 스테아레이트, 올레일 알코올, 이소프로필 라우레이트, 헥실 라우레이트, 데실 올레에이트, 옥타데칸-2-올, 이소세틸 알코올, 세틸 팔미테이트, 디-n-부틸 세바케이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 이소프로필 스테아레이트, 부틸 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 트리에틸렌 글리콜, 라놀린, 참깨유, 코코넛유, 땅콩유, 피마자유, 아세틸화된 라놀린 알코올, 석유, 광유, 부틸 미리스테이트, 이소스테아르산, 팔미트산, 이소프로필 리놀레에이트, 라우릴 락테이트, 미리스틸 락테이트, 데실 올레에이트, 미리스틸 미리스테이트, 및 이의 조합이 포함된다. 피부를 위한 구체적인 연화제로는 스테아릴 알코올 및 폴리디메틸실록산이 포함된다. 피부-기반의 국소 조성물 중의 연화제(들)의 양은 전형적으로 약 5% 내지 약 95%이다.

[0309] 적합한 추진제로는 프로판, 부탄, 이소부탄, 디메틸 에테르, 이산화탄소, 아산화 질소, 및 이의 조합이 포함된다. 국소 조성물 중 추진제(들)의 양은 전형적으로 약 0% 내지 약 95%이다.

[0310] 적합한 용매로는 물, 에틸 알코올, 메틸렌 클로라이드, 이소프로판올, 피마자유, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노부틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디메틸설폭사이드, 디메틸 포름아미드, 테트라하이드로푸란, 및 이의 조합이 포함된다. 구체적인 용매로는 에틸 알코올 및 호모토픽(homotopic) 알코올이 포함된다. 국소 조성물 중의 용매(들)의 양은 전형적으로 약 0% 내지 약 95%이다.

[0311] 적합한 습윤제로는 글리세린, 소르비톨, 소듐 2-피롤리돈-5-카르복실레이트, 가용성 콜라겐, 디부틸 프탈레이트, 젤라틴, 및 이의 조합이 포함된다. 구체적인 습윤제로는 글리세린이 포함된다. 국소 조성물 중의

습윤제(들)의 양은 전형적으로 0% 내지 95%이다.

[0312] 국소 조성물 중의 증점제(들)의 양은 전형적으로 약 0% 내지 약 95%이다.

[0313] 적합한 분말로는 베타-사이클로덱스트린, 하이드록시프로필 사이클로덱스트린, 백악, 활석, 백토, 카올린, 전분, 검, 콜로이드성 이산화규소, 나트륨 폴리아크릴레이트, 테트라 알킬 암모늄 스멕타이트, 트리알킬 아릴 암모늄 스멕타이트, 화학적으로 개질된 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 유기적으로 개질된 몬모릴로나이트 점토, 수화된 알루미늄 실리케이트, 흄드(fumed) 실리카, 카르복시비닐 폴리머, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸렌 글리콜 모노스테아레이트, 및 이의 조합이 포함된다. 국소 조성물 중의 분말(들)의 양은 전형적으로 0% 내지 95%이다.

[0314] 국소 조성물 중의 향료의 양은 전형적으로 약 0% 내지 약 0.5%, 구체적으로는, 약 0.001% 내지 약 0.1%이다.

[0315] 적합한 pH 조절 첨가제로는 국소 약제학적 조성물의 pH를 조절하기에 충분한 양의 HCl 또는 NaOH가 포함된다.

[0316] 약제학적 조성물 또는 제형은 약 10 μM 미만, 약 5 μM 미만, 약 1 μM 미만, 약 500 nM 미만, 또는 약 100 nM 미만의 IC_{50}으로 mAChR M_4를 길항시킬 수 있다. 약제학적 조성물 또는 제형은 약 10 μM 내지 약 1 nM, 약 1 μM 내지 약 1 nM, 약 100 nM 내지 약 1 nM, 또는 약 10 nM 내지 약 1 nM의 IC_{50}으로 mAChR M_4를 길항시킬 수 있다.

[0317] **a. 분무-건조 분산 제형**

[0318] 개시된 화합물은 분무-건조 분산(spray-dried dispersion: SDD)으로서 제형화될 수 있다. SDD는 고분자 매트릭스 내에서의 약물의 단일상 비정질 분자 분산이다. 이는 고체 매트릭스 내에 분자적으로 "용해된" 화합물을 갖는 고체 용액이다. SDD는 약물 및 고분자를 유기 용매 내에 용해시킨 후 용액을 분무-건조함으로써 수득된다. 약제학적 적용을 위한 분무 건조의 사용은 증가된 용해도의 생물 약제 분류 시스템(Biopharmaceutics Classification System: BCS) 클래스 II(고 투과도, 저 용해도) 및 클래스 IV(저 투과도, 저 용해도) 약물을 갖는 비정질 분산을 야기할 수 있다. 제형 및 공정 조건은 용매가 작은 방울로부터 신속하게 증발하여 상분리 또는 결정화를 위한 시간이 불충분하도록 선택된다. SDD는 장기적인 안정성 및 제조가능성을 나타냈다. 예를 들어, 2년보다 긴 저장 수명이 SDD로 나타났다. SDD의 장점으로는, 빈약한 수용성 화합물의 향상된 경구 생체이용률, 종래의 고체 투여 형태(예를 들어, 정제 및 캡슐)를 이용한 전달, 재현가능, 제어가능 및 측정가능한 제조 공정 및 광범위한 물리적 특성을 가지며 구조적으로 다양한 불용성 화합물에의 넓은 적용가능성이 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0319] 따라서, 일 구현예에서, 본 명세서는 화학식 I의 화합물을 포함하는 분무-건조 분산 제형을 제공할 수 있다.

[0320] **4. 사용 방법**

[0321] 개시된 화합물, 약제학적 조성물 및 제형은 무스카린성 아세틸콜린 수용체 기능이상과 연관된 신경학적 및/또는 정신의학적 장애와 같은 장애의 치료를 위한 방법에서 사용될 수 있다. 개시된 화합물 및 약제학적 조성물은 또한 포유류에서 무스카린성 아세틸콜린 수용체 활성을 감소시키기 위한 방법에서 사용될 수 있다. 상기 방법은 치료 결과를 개선하기 위한 공동치료 방법을 추가로 포함한다. 본원에 기재된 사용 방법에서, 추가 치료제(들)는 개시된 화합물 및 조성물과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0322] **a. 장애의 치료**

[0323] 개시된 화합물, 약제학적 조성물 및 제형은 다양한 장애, 또는 장애의 증상의 치료, 예방, 경감, 조절, 감소 또는 이의 위험의 감소를 위한 방법에서 사용될 수 있고, 여기서 환자는 mAChR M_4의 길항작용으로부터 이익을 얻을 것이다. 일부 구현예에서, 장애는 신경퇴행성 장애, 운동 장애 또는 뇌 장애일 수 있다. 상기 방법은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0324] 환자가 mAChR M_4의 길항작용으로부터 이익을 얻을 것 같은 장애는 신경퇴행성 장애 및 운동 장애를 포함할 수 있다. 예를 들어, 예시적인 장애는 파킨슨병, 약인성 파킨슨증후군, 근긴장이상, 뚜렛 증후군, 운동이상증(예를 들어, 지연성 운동장애 또는 레보도파 유도된 운동장애), 조현병, 조현병과 연관된 인지 결핍, 과도한 주간 수면과다증(예를 들어, 기면증), 주의력 결핍 과잉행동 장애(attention deficit hyperactivity disorder: ADHD), 헌팅턴병, 무도병(예를 들어, 헌팅턴병과 연관된 무도병), 뇌성마비 및 진행성 핵상 마비를 포함할 수 있다.

[0325] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 파킨슨병을 갖는 대상체에서 운동 증상을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 운동 증상은 서동증, 진전, 경직, 보행 기능이상 및 자세 불안정으로부터 선택된다. 상기 방법은 대상체에서 운동 증상을 치료하고/하거나, 운동 증상을 조절하고/하거나, 운동 증상을 감소시킬 수 있다.

[0326] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 근긴장이상을 갖는 대상체에서 운동 증상을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 대상체에서 운동 증상을 치료하고/하거나, 운동 증상을 조절하고/하거나, 운동 증상을 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 치료는 근긴장이상을 갖는 대상체에서 근육 수축 또는 경련을 감소시킬 수 있다.

[0327] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 지연성 운동장애를 갖는 대상체에서 운동 증상을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 대상체에서 운동 증상을 치료하고/하거나, 운동 증상을 조절하고/하거나, 운동 증상을 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 치료는 지연성 운동장애를 갖는 대상체에서 비자발적인 운동을 감소시킬 수 있다.

[0328] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 지연성 운동장애를 발생시킬 위험에 있는 대상체에서 지연성 운동장애를 예방하거나 지연시키는 방법을 제공한다. 예를 들어, 대상체는 신경이완성 약제(예를 들어, 전형적 항정신병약 또는 비전형적 항정신병약), 도파민 길항제 또는 구토방지제로 치료되는 대상체일 수 있다.

[0329] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 조현병을 앓는 대상체에서 강경증을 치료하는 방법을 제공한다. 예를 들어, 조현병을 앓는 대상체는 신경이완제(예를 들어, 전형적 항정신병약 또는 비전형적 항정신병약)에 의해 유도된 강경증을 가질 수 있다.

[0330] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 mAChR M_4의 길항작용으로부터 이익을 얻는 변경된 도파민 및 콜린성 신호전달을 특징으로 하는 뇌 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 예를 들어, 치료는 조현병 및 다른 뇌 장애와 같은 목표 지향 행동에 대한 동기부여의 감소를 특징으로 하는 장애를 앓는 환자에서 동기부여 또는 목표 지향 행동을 증가시킬 수 있다.

[0331] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 이를 필요로 하는 대상체에서 각성을 증가시키고/증가시키거나, 과도한 주간 수면과다증을 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 대상체는 기면증을 앓는 대상체이다.

[0332] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 이를 필요로 하는 대상체에서 대상체(예를 들어, ADHD와 같은 주의력 결핍 장애를 앓는 대상체)에서의 주의력을 증가시키는 방법을 제공한다.

[0333] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 약인성 운동 장애를 갖는 대상체에서 운동 증상을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 약인성 운동 장애는 약인성 파킨슨증후군, 지연성 운동장애, 지연성 근긴장이상, 정좌불능증, 간대성 근경련 및 진전으로부터 선택된다. 상기 방법은 대상체에서 운동 증상을 치료하고/치료하거나, 운동 증상을 조절하고/조절하거나, 운동 증상을 감소시킬 수 있다.

[0334] 화합물 및 조성물은 본원에서 언급된 질병, 장애 및 질환의 예방, 치료, 조절, 경감 또는 이의 위험의 감소를 위한 방법에 추가로 유용할 수 있다. 화합물 및 조성물은 다른 제제와 조합하여 전술한 질병, 장애 및 질환의 예방, 치료, 조절, 경감 또는 이의 위험의 감소를 위한 방법에 추가로 유용할 수 있다.

[0335] mAChR M_4의 길항작용으로부터 이익을 얻을 것 같은 것과 같은 질환의 치료에서, 적절한 투여량 수준은 매일 환자 체중 kg당 약 0.01 mg 내지 500 mg일 수 있고, 이는 단일 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다. 투여량 수준은 매일 약 0.1 mg/kg 내지 약 250 mg/kg, 또는 매일 약 0.5 mg/kg 내지 약 100 mg/kg일 수 있다. 적합한 투여량 수준은 매일 약 0.01 mg/kg 내지 250 mg/kg, 매일 약 0.05 mg/kg 내지 100 mg/kg, 또는 매일 약 0.1 mg/kg 내지 50 mg/kg일 수 있다. 이 범위 내에서 투여량은 매일 0.05 mg/kg 내지 0.5 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 5 mg/kg, 또는 5 mg/kg 내지 50 mg/kg일 수 있다. 경구 투여를 위해, 조성물은 치료되는 환자에 대한 투여량의 증후성 조정을 위해 활성 성분의 1.0 밀리그램 내지 1000 밀리그램, 특히 활성 성분의 1.0, 5.0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900, 또는 1000 밀리그램을 함유하는 정제의 형태로 제공될 수 있다. 화합물은 매일 1회 내지 4회, 바람직하게는 매일 1회 또는 2회의 섭생으로 투여될 수 있다. 이 투여량 섭생은 최적 치료 반응을 제공하도록 조정될 수 있다. 그러나, 임의의 특정한 환자에 대한 특정한 용량 수준 및 투여량의 빈도가 변할 수 있고, 사용된 특정한 화합물의 활성, 그 화합물의 대사 안정성 및 작용의 시간, 연령, 체중, 일반적 건강, 성별, 식이, 투여의 방식 및 시간, 배설의 속도, 약물 조합, 특정한 질환의 중증도 및 치료를 받는 숙주를 포함하는 다양한 인자에 따라 달라진다고 이해될 것이다.

[0336] 따라서, 일부 구현예에서, 본 개시내용은 적어도 하나의 세포에서 mAChR M_4를 길항시키기에 효과적인 양으로 적어도 하나의 세포를 적어도 하나의 개시된 화합물 또는 개시된 방법의 적어도 하나의 생성물과 접촉시키는 단계를 포함하는 적어도 하나의 세포에서 mAChR M_4 수용체를 길항시키는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 세포는 포유류, 예를 들어, 인간이다. 일부 구현예에서, 세포는 접촉 단계 전에 대상체로부터 단리된다. 일부 구현예에서, 접촉은 대상체에 대한 투여를 통해서이다.

[0337] 일부 구현예에서, 본 발명은 대상체에서 mAChR M_4 수용체를 길항시키기에 효과적인 투여량 및 양으로 적어도 하나의 개시된 화합물 또는 개시된 방법의 적어도 하나의 생성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 mAChR M_4 수용체를 길항시키는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 대상체는 포유류, 예를 들어, 인간이다. 일부 구현예에서, 포유류는 투여 단계 전에 mAChR M_4 길항작용이 필요하다고 진단된다. 일부 구현예에서, 포유류는 투여 단계 전에 mAChR M_4 길항작용이 필요하다고 진단된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 추가로 mAChR M_4 길항작용을 필요로 하는 대상체를 확인하는 단계를 포함한다.

[0338] **b. 무스카린성 아세틸콜린 수용체의 길항작용**

[0339] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 유효량의 적어도 하나의 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 적어도 하나의 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 포유류에게 투여하는 단계를 포함하는 포유류에서 mAChR M_4를 길항시키는 방법에 관한 것이다.

[0340] 일부 구현예에서, 무스카린성 아세틸콜린 수용체의 길항작용은 무스카린성 아세틸콜린 수용체 활성을 감소시킨다.

[0341] 일부 구현예에서, 투여된 화합물은 약 10 μM 미만, 약 5 μM 미만, 약 1 μM 미만, 약 500 nM 미만, 또는 약 100 nM 미만의 IC_{50}으로 mAChR M_4를 길항시킨다. 일부 구현예에서, 투여된 화합물은 약 10 μM 내지 약 1 nM, 약 1 μM 내지 약 1 nM, 약 100 nM 내지 약 1 nM, 또는 약 10 nM 내지 약 1 nM의 IC_{50}으로 mAChR M_4를 길항시킨다.

[0342] 일부 구현예에서, 포유류는 인간이다. 일부 구현예에서, 포유류는 투여 단계 전에 무스카린성 아세틸콜린 수용체 활성의 감소가 필요하다고 진단된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 추가로 무스카린성 아세틸콜린 수용체 활성을 감소시킬 필요가 있는 포유류를 확인하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 무스카린성 아세틸콜린 수용체의 길항작용은 포유류에서 무스카린성 아세틸콜린 수용체 활성과 연관된 장애를 치료한다. 일부 구현예에서, 무스카린성 아세틸콜린 수용체는 mAChR M_4이다.

[0343] 일부 구현예에서, 포유류에서의 무스카린성 아세틸콜린 수용체의 길항작용은 본원에서 개시된 장애와 같은 무스카린성 수용체 기능이상과 연관된 장애의 치료와 연관된다. 일부 구현예에서, 무스카린성 수용체는 mAChR

M_4이다.

[0344] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 세포를 유효량의 적어도 하나의 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함하는 세포에서 무스카린성 아세틸콜린 수용체를 길항시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 세포는 포유류(예를 들어, 인간)이다. 일부 구현예에서, 세포는 접촉 단계 전에 포유류로부터 단리된다. 일부 구현예에서, 접촉은 포유류에 대한 투여를 통해서이다.

[0345] **c. 공동치료 방법**

[0346] 본 개시내용은 추가로 치료 결과를 개선하기 위한 mAChR M_4 길항제, 예컨대 선택적인 mAChR M_4 길항제의 투여에 관한 것이다. 즉, 일부 구현예에서, 본 개시내용은 적어도 하나의 개시된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 유효량 및 유효 투여량을 포유류에게 투여하는 단계를 포함하는 공동치료 방법에 관한 것이다.

[0347] 일부 구현예에서, 투여는 인지 또는 행동 치료의 맥락에서 치료 결과를 개선한다. 인지 또는 행동 치료와 연결된 투여는 지속적 또는 간헐적일 수 있다. 투여는 치료와 동시일 필요는 없고, 치료 전, 동안 및/또는 후일 수 있다. 예를 들어, 인지 또는 행동 치료는 화합물의 투여 전에 또는 후에 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일 내에 제공될 수 있다. 추가의 예로서, 인지 또는 행동 치료는 화합물의 투여 전에 또는 후에 1주, 2주, 3주 또는 4주 내에 제공될 수 있다. 더욱 추가의 예에서, 인지 또는 행동 치료는 투여된 화합물의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 반감기의 시간의 기간 내에 투여 전에 또는 후에 제공될 수 있다.

[0348] 일부 구현예에서, 투여는 물리적 또는 직업적 치료의 맥락에서 치료 결과를 개선할 수 있다. 물리적 또는 직업적 치료와 연결된 투여는 지속적 또는 간헐적일 수 있다. 투여는 치료와 동시일 필요는 없고, 치료 전, 동안 및/또는 후일 수 있다. 예를 들어, 물리적 또는 직업적 치료는 화합물의 투여 전에 또는 후에 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일 내에 제공될 수 있다. 추가의 예로서, 물리적 또는 직업적 치료는 화합물의 투여 전에 또는 후에 1주, 2주, 3주 또는 4주 내에 제공될 수 있다. 더욱 추가의 예에서, 물리적 또는 직업적 치료는 투여된 화합물의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 반감기의 시간의 기간 내에 투여 전에 또는 후에 제공될 수 있다.

[0349] 개시된 동시치료 방법이 개시된 화합물, 조성물, 키트 및 용도와 연결되어 사용될 수 있다고 이해된다.

[0350] **d. 병용 치료**

[0351] 본원에 기재된 사용 방법에서, 추가 치료제(들)는 개시된 화합물 및 조성물과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 순차적인 투여는 개시된 화합물 및 조성물 전의 또는 후의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 추가 치료제 또는 치료제들은 개시된 화합물과 동일한 조성물에서 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 추가 치료제 및 개시된 화합물의 투여 사이에 시간의 간격이 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개시된 화합물과 추가 치료제의 투여는 다른 치료제의 더 낮은 용량 및/또는 덜 빈번한 간격의 투여를 허용할 수 있다. 하나 이상의 다른 활성 성분과 조합되어 사용될 때, 본 발명의 화합물 및 다른 활성 성분은 각각 단독으로 사용될 때보다 더 낮은 용량으로 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 화학식 I의 화합물 이외에 하나 이상의 다른 활성 성분을 함유하는 것을 포함한다. 상기 조합은 본 발명의 화합물과 1종의 다른 활성 화합물뿐만 아니라, 2종 이상의 다른 활성 화합물의 조합을 포함한다.

[0352] 개시된 화합물은 화합물 또는 다른 약물이 유용성을 갖는 상기 언급된 질병, 장애 및 질환의 치료, 예방, 조절, 경감 또는 이의 위험의 감소에서 단일 제제로서 또는 하나 이상의 다른 약물과 조합되어 사용될 수 있고, 여기서 약물의 조합은 함께 약물 단독보다 더 안전하거나 더 효과적이다. 다른 약물(들)은 이에 대해 흔히 사용되는 경로에 의해 그리고 양으로 개시된 화합물과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 개시된 화합물이 하나 이상의 다른 약물과 동시에 사용될 때, 이러한 약물 및 개시된 화합물을 함유하는 단위 투여형의 약제학적 조성물을 사용할 수 있다. 그러나, 조합 치료는 또한 겹치는 스케줄로 투여될 수 있다. 하나 이상의 활성 성분 및 개시된 화합물의 조합이 단일 제제로서보다 더 효율적일 수 있다고 또한 고안된다. 따라서, 하나 이상의 다른 활성 성분과 조합되어 사용될 때, 개시된 화합물 및 다른 활성 성분은 각각 단독으로 사용될 때보다 더 낮은 용량으로 사용될 수 있다.

[0353] 본 발명의 약제학적 조성물 및 방법은 상기 언급된 병리학적 질환의 치료에서 보통 적용되는 본원에 기재된 바와 같은 다른 치료학적 활성 화합물을 추가로 포함할 수 있다.

[0354] 상기 조합은 1종의 다른 활성 화합물뿐만 아니라 2종 이상의 다른 활성 화합물과 개시된 화합물의 조합을 포함한다. 마찬가지로, 개시된 화합물은 개시된 화합물이 유용한 질병 또는 질환의 예방, 치료, 조절, 경감 또는 이의 위험의 감소에 사용되는 다른 약물과 조합되어 사용될 수 있다. 이러한 다른 약물은 이에 대해 흔히 사용되

는 경로에 의해 그리고 양으로 본 발명의 화합물과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 다른 약물과 동시에 사용될 때, 개시된 화합물 이외에 이러한 다른 약물을 함유하는 약제학적 조성물이 바람직하다. 따라서, 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물 이외에 하나 이상의 다른 활성 성분을 또한 함유하는 것을 포함한다.

[0355] 개시된 화합물 대 제2 활성 성분의 중량비는 달라질 수 있으며, 각각의 성분의 유효 용량에 의존할 것이다. 일반적으로, 각각의 유효 용량이 사용될 것이다. 따라서, 예를 들어, 본 발명의 화합물이 또 다른 제제와 조합되는 경우, 개시된 화합물 대 다른 제제의 중량비는 일반적으로 약 1000:1 내지 약 1:1000, 바람직하게는 약 200:1 내지 약 1:200의 범위일 것이다. 본 발명의 화합물과 다른 활성 성분의 조합은 일반적으로 상기 언급된 범위 내에 또한 있을 것이지만, 각각의 경우 각각의 활성 성분의 유효 용량이 사용되어야 한다.

[0356] 이러한 조합에서, 개시된 화합물 및 다른 활성제는 개별적으로 또는 함께 투여될 수 있다. 추가적으로, 하나의 요소의 투여는 다른 제제의 투여 전, 투여와 동시에 또는 투여 후가 될 수 있다.

[0357] 따라서, 개시된 화합물은 단독으로 또는 해당 적응증에 유익한 것으로 알려진 다른 제제 또는 개시된 화합물의 유효성, 안전성, 편리성을 증가시키거나 원하지 않는 부작용 또는 독성을 감소시키는 수용체 또는 효소에 영향을 미치는 다른 약물과 조합되어 사용될 수 있다. 해당 화합물 및 다른 제제는 동시 요법으로 또는 고정된 조합으로 함께 투여될 수 있다.

[0358] 일부 구현예에서, 화합물은 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 사용된 임의의 다른 제제, 예컨대 본원에 기재된 장애와 같은 mAChR M_4 길항작용으로부터 이익을 얻을 것 같은 장애에 대한 표준 관리 치료와 조합되어 사용될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 화합물은 파킨슨증후군 약물(예를 들어, L-DOPA 또는 카르비도파/레보도파), $mGlu_4$ 양성 알로스테릭 조절제, $mGlu_5$ 음성 알로스테릭 조절제, A_2A 저해제, T-타입 칼슘 채널 길항제, VMAT2 저해제, 근육 완화제(예를 들어, 바클로펜), 항콜린제, 구토방지제, 전형적 또는 비전형적 신경이완제(예를 들어, 리스페리돈, 지프라시돈, 할로페리돌, 피모지드, 플루페나진), 혈압강하제(예를 들어, 클로니딘 또는 구안파신), 삼환식 항우울제(예를 들어, 아미트립틸린, 부트립틸린, 클로미프라민, 데시프라민, 도술레핀, 독세핀, 이미프라민, 이프린돌, 로페프라민, 노르트립틸린, 프로트립틸린 또는 트리미프라민), 세포외 도파민 수치를 증가시키는 제제(예를 들어, 암페타민, 메틸페니데이트 또는 리스덱삼페타민), 과도한 주간 수면과다증을 치료하는 제제(예를 들어, 나트륨 옥시베이트 또는 각성 촉진제, 예컨대 아르모다피닐 또는 모다피닐) 및 노르에피네프린 재흡수 저해제(선택적인 NRI, 예를 들어, 아토목세틴 및 비선택적인 NRI, 예를 들어, 부프로피온 포함)와 조합되어 사용될 수 있다.

[0359] **e. 투여 방식**

[0360] 투여 방법은 개시된 조성물을 투여하는 임의의 수의 방식을 포함할 수 있다. 투여 방식은 정제, 환제, 당의정, 경질 및 연질 겔 캡슐, 과립제, 펠릿, 수성, 지질, 유성 또는 다른 용액, 수중유 에멀션과 같은 에멀션, 리포솜, 수성 또는 유성 현탁액, 시럽, 엘릭시르, 고체 에멀션, 고체 분산액 또는 분산성 산제를 포함할 수 있다. 경구 투여를 위한 약제학적 조성물의 제조를 위해, 제제는, 예를 들어, 아라비아 검, 활석, 전분, 당(예를 들어, 만니토스, 메틸 셀룰로스, 락토스 등), 젤라틴, 계면활성제, 스테아르산마그네슘, 수성 또는 비수성 용매, 파라핀 유도체, 가교결합제, 분산제, 유화제, 활택제, 보존제, 향미제(예를 들어, 에테르성 오일), 용해도 증진제(예를 들어, 벤질 벤조에이트 또는 벤질 알코올) 또는 생체이용률 증진제(예를 들어, Gelucire™)와 같은 흔히 공지되고 사용되는 보조제 및 부형제와 혼합될 수 있다. 약제학적 조성물에서, 제제는 또한 마이크로입자, 예를 들어, 나노미립자 조성물에서 분산될 수 있다.

[0361] 비경구 투여를 위해, 제제는 예를 들어, 물, 완충제, 가용화제 함유 또는 비함유 오일, 계면활성제, 분산제 또는 유화제와 같은 생리학적으로 허용되는 희석제 중에 용해되거나 현탁될 수 있다. 예를 들어, 제한 없이, 오일로서, 올리브유, 땅콩유, 면실유, 대두유, 피마자유 및 참깨유를 사용할 수 있다. 더 일반적으로 말해서, 비경구 투여를 위해, 제제는 수성, 지질, 유성 또는 다른 종류의 용액 또는 현탁액의 형태일 수 있거나, 심지어 리포솜 또는 나노-현탁액의 형태로 투여될 수 있다.

[0362] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "비경구로"는 정맥내, 근육내, 복강내, 흉골내, 피하 및 관절내 주사 및 주입을 포함하는 투여 방식을 지칭한다.

[0363] **5. 키트**

[0364] 일 양태에서, 본 개시내용은 적어도 하나의 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 적어

도 하나의 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물, 및

[0365] (a) mAChR M_4 활성을 증가시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제;

[0366] (b) mAChR M_4 활성을 감소시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제;

[0367] (c) 본원에 기재된 장애와 같은 mAChR M_4와 연관된 장애를 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; 및

[0368] (d) 화합물을 투여하기 위한 지침

[0369] 중 하나 이상을 포함하는 키트를 제공한다.

[0370] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 개시된 화합물 및 적어도 하나의 제제는 함께 제형화된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 개시된 화합물 및 적어도 하나의 제제는 함께 포장된다. 키트는 또한 다른 성분과 함께 포장되고, 함께 제형화되며/되거나 함께 전달되는 화합물 및/또는 제품을 포함할 수 있다. 예를 들어, 약물 제조자, 약물 재판매업자, 의사, 조제소 또는 약사는 개시된 화합물 및/또는 제품 및 환자에게 전달하기 위한 또 다른 성분을 포함하는 키트를 제공할 수 있다.

[0371] 개시된 키트는 개시된 사용 방법과 관련되어 사용될 수 있다.

[0372] 키트는 키트의 사용이 포유동물(특히 인간)의 질병에 대한 치료를 제공할 것이라는 정보, 지침 또는 둘 모두를 추가로 포함할 수 있다. 정보 및 지침은 글, 그림 또는 둘 모두 등의 형태일 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 키트는 화합물, 조성물 또는 둘 모두; 및 화합물, 또는 조성물, 바람직하게는 포유동물(예를 들어, 인간)의 질병을 치료 또는 예방하는 이익을 갖는 것의 적용 방법에 관한, 정보, 지침 또는 둘 모두를 포함할 수 있다.

[0373] 본 발명의 화합물 및 공정은 다음의 실시예를 참조하여 더욱 잘 이해될 것이며, 이는 본 발명의 예시로서 의도되며, 본 발명의 범위에 대한 한정이 아니다.

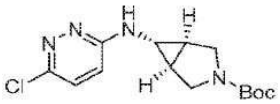
[0374] **6. 실시예**

[0375] 모든 NMR 스펙트럼은 400 MHz AMX Bruker NMR 분광계 상에서 기록하였다. ^{1}H 화학적 이동은 중수소 함유 용매를 내부 표준물질로 하여 다운필드의 ppm으로 나타난 δ 값으로 보고된다. 데이터는 다음과 같이 보고된다: 화학적 이동, 다중도(s = 단일선, bs = 넓은 단일선, d = 이중선, t = 삼중선, q = 사중선, dd = 이중선의 이중선, m = 다중선, ABq = AB 사중선), 커플링 상수, 적분. 역상 LCMS 분석은 탈가스기를 갖는 바이너리 펌프, 고성능 자동샘플러, 자동 온도 조절되는 칼럼 구획, C18 칼럼, 다이오드-어레이 검출기(DAD)로 구성된 Agilent 1200 시스템 및 Agilent 6150 MSD를 사용하여 다음의 파라미터로 수행하였다. 구배 조건은 1.4분 동안 수중의 수상 0.1% TFA를 갖는 5% 내지 95% 아세토니트릴이었다. 샘플을 Waters Acquity UPLC BEH C18 칼럼(1.7 ㎛, 1.0 x 50 mm) 상에서 0.5 mℓ/min으로 칼럼 및 용매 온도를 55℃로 유지하면서 분리하였다. DAD는 190 nm 내지 300 nm에서 스캔하도록 설정하였고, 사용된 시그널은 220 nm 및 254 nm(모두 4 nm의 대역폭을 가짐)이었다. MS 검출기는 전기분무 이온화 소스로 구성되었으며, 저해상도 질량 스펙트럼은 0.13 사이클/초에서 0.2 AMU의 단계 크기 및 0.008분의 피크 폭으로 140에서 700 AMU까지 스캐닝함으로써 수집하였다. 건조 가스 유량은 300℃에서 분당 13 리터로 설정하였고 분무기 압력은 30 psi로 설정하였다. 모세관 바늘 전압은 3000 V로 설정하였고, 프래그멘터 전압은 100 V로 설정하였다. Agilent Chemstation 및 Analytical Studio Reviewer 소프트웨어를 사용하여 데이터 수집을 수행하였다.

[0376] 하기 실시예에 사용된 약어는 다음을 포함한다: BrettPhos-Pd-G3은 [(2-디-사이클로헥실포스피노-3,6-디메톡시-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-바이페닐)-2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트(CAS 번호 1470372-59-8)이고; DCE는 1,2-디클로로에탄이고; DCM은 디클로로메탄이고; DIPEA는 *N,N*-디이소프로필에틸아민이고; DMF는 *N,N*-디메틸포름아미드이고; DMSO는 디메틸 설폭사이드이고; EtOAc는 에틸 아세테이트이고; eq.는 당량이고; Fmoc는 플루오레닐메틸옥시카르보닐이고; h는 시간이고; IPA는 이소프로필 알콜이고; MeOH는 메탄올이고; min은 분이고; n-BuOH는 n-부틸 알콜이고; rt 또는 r.t.는 실온이고; RuPhos-Pd-G3은 (2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로폭시-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트(CAS 번호 1445085-77-7)이고; TFA는 트리플루오로아세트산이고; THF는 테트라하이드로푸란이다.

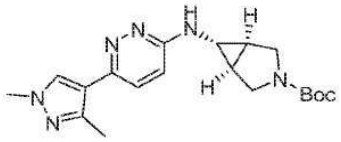
[0377] **실시예 1. (1*R*,5*S*,6*s*)-3-(3,3-디메틸부틸)-*N*-[6-(1,3-디메틸피라졸-4-일)피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민(화합물 1)**

[0378] **tert-부틸 (1*R*,5*S*,6*s*)-6-[(6-클로로피리다진-3-일)아미노]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트**

[0379] 

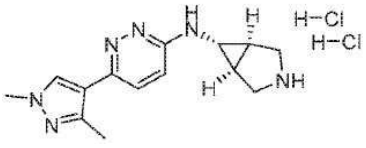
[0380] (1*R*,5*S*,6*s*)-tert-부틸 6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(CAS 번호 273206-92-1)(250 mg, 1.26 mmol, 1.0 eq.)를 *n*-BuOH(6.3 mL, 0.2 M)에 용해시켰다. DIPEA(0.66 mL, 3.78 mmol, 3.0 eq.), 이어서 3,6-디클로로피리다진(564 mg, 3.78 mmol, 3.0 eq.)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하고, 그 후에 반응물을 r.t.까지 냉각시키고, DCM 및 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 희석하였다. 수성 층을 IPA/$CHCl_3$(1:3, 3x)으로 추출하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔(0% 내지 40% EtOAc/헥산, 이후 40% 내지 80% EtOAc/DCM)에서 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 점성 오일(150 mg, 38%)로서 생성시켰다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.41-3.55 (m, 2H), 2.34-2.30 (m, 1H), 1.73-1.66 (m, 2H), 1.39 (s, 9H); ES-MS $[M+H]^+$ = $[M+H]^+$ - t부틸 = 255.3

[0381] **tert-부틸 (1*R*,5*S*,6*s*)-6-[[6-(1,3-디메틸피라졸-4-일)피리다진-3-일]아미노]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트**

[0382] 

[0383] tert-부틸 (1R,5S,6*s*)-6-[(6-클로로피리다진-3-일)아미노]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(150 mg, 0.48 mmol, 1.0 eq.), 1,3-디메틸피라졸-4-보론산 피나콜 에스테르(182 mg, 0.821 mmol, 1.7 eq.), K_2CO_3(203 mg, 1.45 mmol, 3.0 eq.) 및 BrettPhos-Pd-G3(22 mg, 0.024 mmol, 0.05 eq.)을 반응 바이알에 충전하였다. 5:1(v/v)의 1,4-디옥산/H_2O의 탈기된 혼합물(3.1 mL)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. r.t.까지 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과시키고, 이것을 EtOAc로 완전히 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(0% 내지 70% EtOAc/헥산, 이후 DCM 중 0% 내지 75% MeOH/DCM/NH_4OH(10:89:1))에 의해 정제하여 표제 화합물을 담황색 오일(85 mg, 47%)로서 생성시켰다. ES-MS $[M+H]^+$ = 371.3.

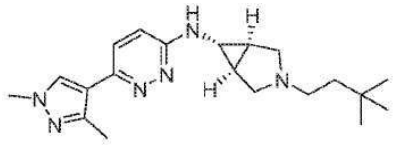
[0384] **(1*R*,5*S*,6*s*)-*N*-[6-(1,3-디메틸피라졸-4-일)피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민 디하이드로클로라이드**

[0385] 

[0386] *tert*-부틸 (1R,5S,6*s*)-6-[[6-(1,3-디메틸피라졸-4-일)피리다진-3-일]아미노]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(85 mg, 0.229 mmol, 1.0 eq.)를 1,4-디옥산(2.0 mL)에 용해시켰다. 1,4-디옥산 용액 중 4M HCl(1.0 mL, 4.0 mmol, 17.4 eq.)을 적가하였다. r.t.에서 2시간 동안 교반한 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 미정제 물질을 톨루엔(3x)과 공비시켜 표제 화합물을 미백색 분말로서 생성시키고, 이것을 HCl 염으로서 추가 정제 없이 사용하였다. ES-MS $[M+H]^+$ = 271.4.

[0387] **(1R,5S,6*s*)-3-(3,3-디메틸부틸)-*N*-[6-(1,3-디메틸피라졸-4-일)피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민(화합물 1)**

[0388] **[화합물 1]**

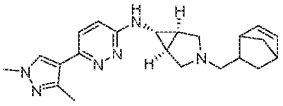
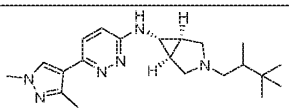


[0389]

[0390] (1R,5S,6*s*)-*N*-[6-(1,3-디메틸피라졸-4-일)피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민 디하이드로클로라이드)(18 mg, 0.052 mmol, 1.0 eq.)를 DCE(1.0 mL) 및 아세트산(0.1 mL)에 현탁시켰다. 3,3-디메틸부티르알데히드(26.3 ㎕, 0.262 mmol, 5.0 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하고, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(55.5 mg, 0.262 mmol. 5.0 eq.)를 첨가하였다. 생성된 용액을 rt에서 16시간 동안 교반하고, 그 후에 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 켄칭하고, 클로로포름/IPA(3:1, v/v)로 추출하였다. 합한 추출물을 상 분리기를 통해 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 담황색 분말(3.0 mg, 16%)로서 생성시켰다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.03 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.79-2.76 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.37-2.35 (m, 1H), 2.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 1.53-1.49 (m, 2H), 1.35-1.31 (m, 2H), 0.88 (s, 9H); ES-MS $[M+H]^+$ = 355.5.

[0391] 표 1에 기재된 화합물을 적절한 출발 물질과 함께 화합물 1과 유사하게 제조하였다.

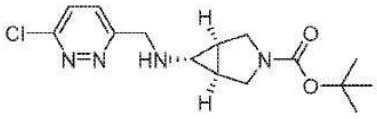
표 1

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS $[M+1]^+$
2	(1R,5S,6*s*)-3-(5-바이사이클로[2.2.1]헵트-2-에닐메틸)-*N*-[6-(1,3-디메틸피라졸-4-일)피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민		377.4
3	(1R,5S,6*s*)-*N*-[6-(1,3-디메틸피라졸-4-일)피리다진-3-일]-3-(2,3,3-트리메틸부틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민		369.4

[0392]

[0393] **실시예 2. (1*R*,5*S*,6*s*)-*N*-((6-(1,3-디메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리다진-3-일)메틸)-3-(3,3-디메틸부틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민(화합물 4)**

[0394] **tert-부틸 (1*R*,5*S*,6*s*)-6-(((6-클로로피리다진-3-일)메틸)아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트**

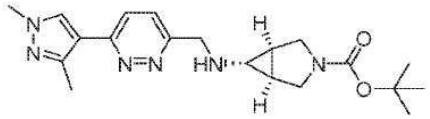


[0395]

[0396] 6-클로로-3-피리다진카르복스알데히드(300 mg, 2.10 mmol)를 DCE(10 mL)에 용해시키고, tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(626 mg, 3.16 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 r.t.에서 30분 동안 교반하고, 그 후에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(669 mg, 3.16 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 r.t.에서 밤새 교반하고, 그 후에 반응물을 포화 $NaHCO_3$으로 켄칭하고, 수성 층을 DCM 및 3:1의 클로로포름/IPA로 추출하였다. 수집된 유기 추출물을 상 분리기를 통해 여과시키고 농축시키고, 미정제 잔류물을 RP-HPLC에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 3:1의 클로로포름/IPA로 추출하고, 합한 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시켰다. 용매를 여과시키고 제거하여 표제 화합물을 약간 황색인 오일(251 mg, 37%)로서 생성시켰다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 - 7.25 (m, 2H), 4.17 - 4.08 (m, 2H), 3.52 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.37 - 3.29 (m, 2H), 2.01 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 1.60 - 1.54

(m, 2H), 1.42 (s, 9H). ES-MS $[M+H]^+$ = 225.4 (- BOC).

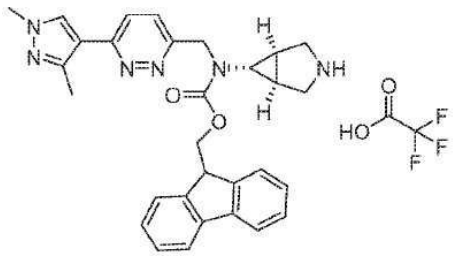
[0397] ***tert*-부틸 (1*R*,5*S*,6*s*)-6-(((6-(1,3-디메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리다진-3-일)메틸)아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트**



[0398]

[0399] *tert*-부틸 (1*R*,5*S*,6*s*)-6-(((6-클로로피리다진-3-일)메틸)아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(91 mg, 0.28 mmol), 1,3-디메틸피라졸-4-보론산 피나콜 에스테르(75 mg, 0.34 mmol), K_2CO_3(118 mg, 0.84 mmol) 및 RuPhos-Pd-G3(23 mg, 0.028 mmol)을 밀봉 바이알에서 합하고, 이것을 불활성 분위기 하에 두었다. 이후, 1,4-디옥산/H_2O 용액(5:1, 2 mL, 탈기됨)을 주사기를 통해 첨가하고, 생성된 용액을 2시간 동안 100℃까지 가열하고, 그 후에 반응물을 r.t.까지 냉각시키고, 포화 $NaHCO_3$ 및 DCM으로 희석하였다. 수성 층을 DCM(2x)으로 추출하고, 유기 추출물을 상 분리기를 통해 여과시키고 농축시키고, 미정제 잔류물을 RP-HPLC에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 3:1의 클로로포름/IPA로 추출하고, 합한 유기 추출물을 상 분리기를 통해 여과시키고 농축시켜 표제 화합물을 무색 오일(56 mg, 52%)로서 생성시켰다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.53 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.45 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.38 - 3.30 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.03 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 1.61 - 1.56 (m, 2H), 1.41 (s, 9H). ES-MS $[M+H]^+$ = 385.4.

[0400] **(9*H*-플루오렌-9-일)메틸 ((1*R*,5*S*,6*s*)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)((6-(1,3-디메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리다진-3-일)메틸)카르바메이트 2,2,2-트리플루오로아세테이트**



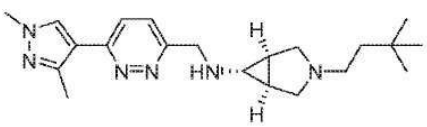
[0401]

[0402] *tert*-부틸 (1*R*,5*S*,6*s*)-6-(((6-(1,3-디메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리다진-3-일)메틸)아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(55 mg, 0.14 mmol)를 THF(1 mL)에 용해시키고, 0℃까지 냉각시켰다. 이후, DIPEA(0.032 mL, 0.19 mmol) 및 Fmoc-Cl(41 mg, 0.16 mmol)을 순차적으로 첨가하고, 생성된 용액을 0℃에서 1.5시간 동안 교반하고, 그 후에 반응물을 H_2O로 켄칭하고, 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 상 분리기를 통해 여과시키고 농축시키고, 생성된 황색 폼을 진공 하에 건조시키고, 추가 정제 없이 바로 사용하였다. ES-MS $[M+H]^+$ = 607.3.

[0403] 잔류물을 DCM(2 mL)에 용해시키고, TFA(0.5 mL)를 적가하였다. 생성된 용액을 r.t.에서 30분 동안 교반하고, 그 후에 용매를 감압 하에 제거하여 표제 화합물을 황색 오일로서 생성시키고, 이것을 진공 하에 건조시키고, 추가 정제 없이 바로 사용하였다(89 mg, 100%). ES-MS $[M+H]^+$ = 507.4.

[0404] **(1*R*,5*S*,6*s*)-*N*-((6-(1,3-디메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리다진-3-일)메틸)-3-(3,3-디메틸부틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민(화합물 4)**

[0405] **[화합물 4]**



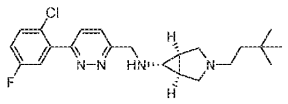
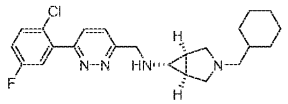
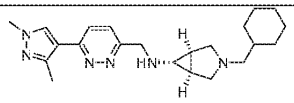
[0406]

[0407] (9*H*-플루오렌-9-일)메틸 ((1*R*,5*S*,6*s*)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)((6-(1,3-디메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리다진-3-일)메틸)카르바메이트 2,2,2-트리플루오로아세테이트(29.6 mg, 0.048 mmol)를 DCM(1 mL)에 용해시키고, 3,3-디메틸부티르알데히드(23.8 mg, 0.24 mmol), 이어서 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(50.5 mg, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 r.t.에서 1.5시간 동안 교반하고, 그 후에 반응물을 H_2O로 켄칭하고, DCM 및 3:1의 클로로포름/IPA로 추출하였다. 유기 추출물을 상 분리기를 통해 여과시키고 농축시키고, 잔류물을 DMF 중 피페리딘의 20% 용액(v/v, 1 mL)에 채우고, 20분 동안 교반하고, 그 후에 미정제 잔류물을 RP-HPLC에 의해 바로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 포화 $NaHCO_3$으로 염기성화시키고, 3:1의 클로로포름/IPA로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 상 분리기를 통해 여과시키고 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체(4.9 mg, 28%)로서 생성시켰다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.03 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.49 - 2.47 (m, 1H), 2.36 - 2.30 (m, 4H), 1.46 - 1.44 (m, 2H), 1.32 - 1.28 (m, 2H), 0.85 (s, 9H). ES-MS $[M+H]^+$ = 369.5.

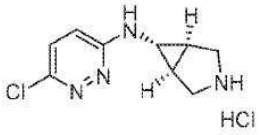
[0408] 표 2에 기재된 화합물을 적절한 출발 물질과 함께 화합물 4와 유사하게 제조하였다.

표 2

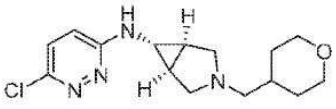
[0409]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS $[M+1]^+$
5	(1*R*,5*S*,6*s*)-*N*-((6-(2-클로로-5-플루오로페닐)피리다진-3-일)메틸)-3-(3,3-디메틸부틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민		403.4
6	(1*R*,5*S*,6*s*)-*N*-((6-(2-클로로-5-플루오로페닐)피리다진-3-일)메틸)-3-(사이클로헥실메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민		415.4
7	(1*R*,5*S*,6*s*)-3-(사이클로헥실메틸)-*N*-((6-(1,3-디메틸피라졸-4-일)피리다진-3-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민		381.5

[0410] **실시예 3. (1R,5S,6s)-*N*-(6-(2-클로로페닐)피리다진-3-일)-3-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민**

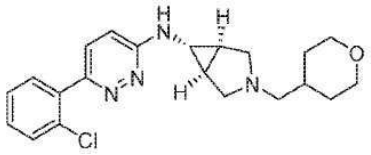
[0411] 

[0412] **(1R,5S,6s)-*N*-(6-클로로피리다진-3-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민 하이드로클로라이드.** tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-((6-클로로피리다진-3-일)아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(409 mg, 1.32 mmol)를 1,4-디옥산(8 mL) 및 MeOH(3 mL)에 용해시키고, 디옥산 중의 4M HCl의 용액(4 mL)을 적가하였다. 생성된 혼탁한 용액을 r.t.에서 2시간 동안 교반하고, 그 후에 용매를 감압 하에 농축시키고, 생성된 백색 고체를 진공 하에 건조시키고, 추가 정제 없이 바로 사용하였다(325 mg, 100%). ES-MS $[M+H]^+$ = 211.4.

[0413] 

[0414] **(1R,5S,6s)-*N*-(6-클로로피리다진-3-일)-3-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민.** (1R,5S,6s)-*N*-(6-클로로피리다진-3-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민 하이드로클로라이드(325 mg, 1.32 mmol)를 DCM(4 mL) 및 THF(4 mL)에 현탁시키고, 4-옥산알데히드(451 mg, 3.95 mmol), 이어서 나

트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(837 mg, 3.95 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 r.t.에서 1시간 동안 교반하고, 그 후에 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$으로 켄칭하고, DCM 및 3:1의 클로로포름/IPA(v/v)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 상 분리기를 통해 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 RP-HPLC(20분에 걸쳐 0.1% TFA 수용액 중의 2% 내지 32% MeCN)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 포화 $NaHCO_3$으로 염기성화시키고, 3:1의 클로로포름/IPA로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 용매를 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체(288 mg, 71%)로서 생성시켰다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.06 (br, 1H), 3.92 (dd, *J* = 11.1, 3.6 Hz, 2H), 3.34 (td, *J* = 12.0, 1.7 Hz, 2H), 3.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.39 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.26 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.62 - 1.59 (m, 5H), 1.23 - 1.13 (m, 2H). ES-MS $[M+H]^+$ = 309.5.



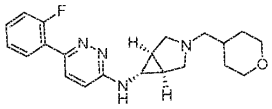
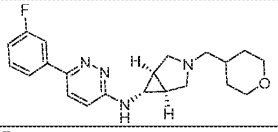
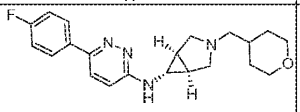
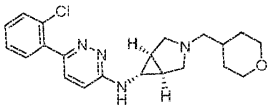
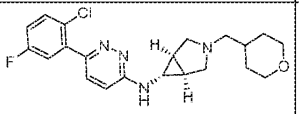
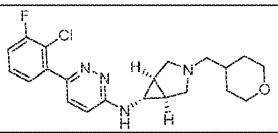
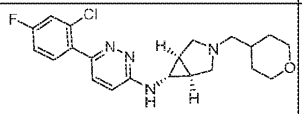
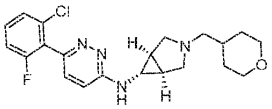
[0415]

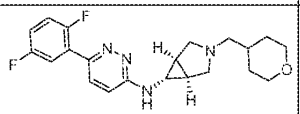
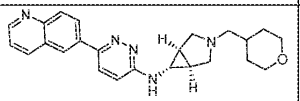
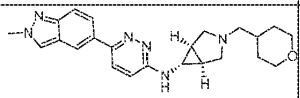
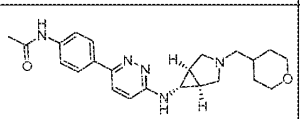
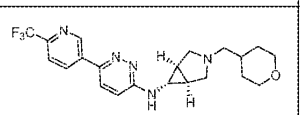
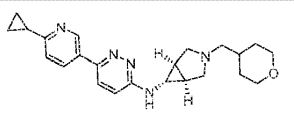
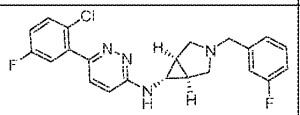
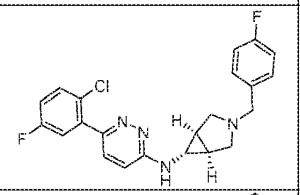
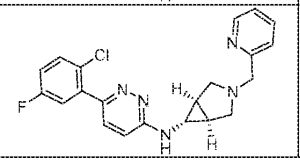
[0416] **(1R,5S,6s)-*N*-(6-(2-클로로페닐)피리다진-3-일)-3-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민.** (1R,5S,6s)-*N*-(6-클로로피리다진-3-일)-3-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민(20.6 mg, 0.067 mmol), 2-클로로페닐보론산(15.6 mg, 0.10 mmol), 탄산칼륨(28.1 mg, 0.20 mmol) 및 BrettPhos-Pd-G3(6.1 mg, 0.007 mmol)을 밀봉 바이알에서 합하고, 5:1의 1,4-디옥산/H_2O(1 mL, 탈기됨)를 주사기를 통해 첨가하였다. 생성된 혼합물을 불활성 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하고, 그 후에 반응 혼합물을 r.t.까지 냉각시키고, 용매를 농축시켰다. 미정제 잔류물을 DMSO에 채우고, 추가 고체를 주사기 여과에 의해 제거하였다. 미정제 잔류물을 RP-HPLC(5분에 걸쳐 0.1% TFA 수용액 중의 5% 내지 35% MeCN)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 포화 $NaHCO_3$으로 염기성화시키고, 3:1의 클로로포름/IPA로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 상 분리기를 통해 여과시키고 농축시켜 표제 화합물을 약간 오렌지색인 고체(7.9 mg, 31%)로서 생성시켰다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 - 7.65 (m, 2H), 7.46 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.97 (br, 1H), 3.95 (dd, *J* = 11.4, 3.3 Hz, 2H), 3.40 - 3.27 (m, 4H), 3.03 (br, 1H), 2.60 (br, 2H), 2.42 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 4H), 1.30 - 1.20 (m, 3H). ES-MS $[M+H]^+$ = 385.0.

[0417] 표 3에 기재된 화합물을 적절한 출발 물질과 함께 상기 기재된 화합물과 유사하게 제조하였다.

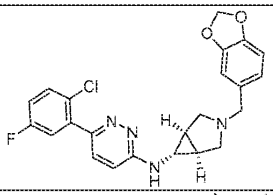
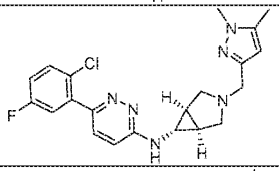
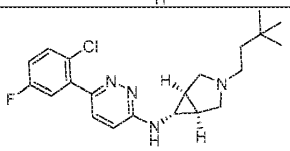
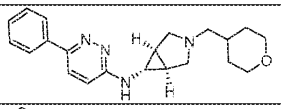
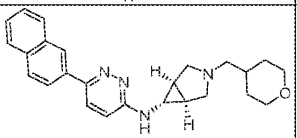
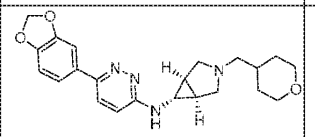
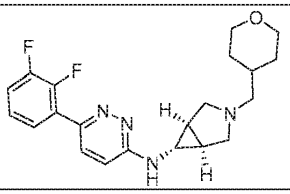
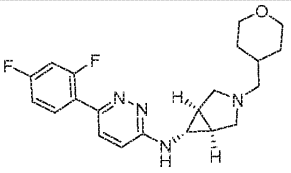
표 3

[0418]

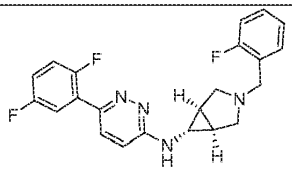
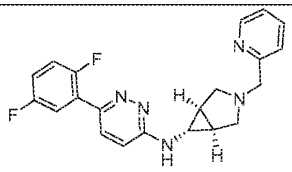
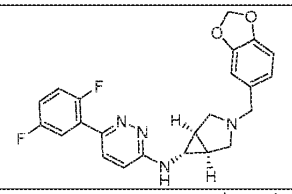
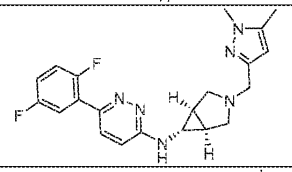
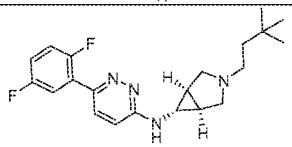
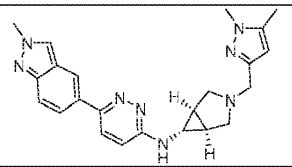
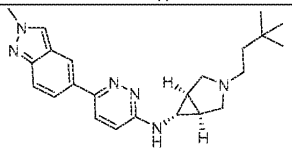
화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1]+
8	(1R,5S,6s)-N-[6-(2-플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민		369
9	(1R,5S,6s)-N-[6-(3-플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민		369
10	(1R,5S,6s)-N-[6-(4-플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민		369
11	(1S,5R,6s)-N-[6-(2-클로로페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민		385
12	(1R,5S,6s)-N-[6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민		403
13	(1R,5S,6s)-N-[6-(2-클로로-3-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민		403
14	(1R,5S,6s)-N-[6-(2-클로로-4-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민		403
15	(1R,5S,6s)-N-[6-(2-클로로-6-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민		403

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1]+
16	(1R,5S,6s)-N-[6-(2,5-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민		387
17	(1R,5S,6s)-N-[6-(6-퀴놀릴)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민		402.2
18	(1R,5S,6s)-N-[6-(2-메틸인다졸-5-일)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민		405
19	N-[4-[6-[[(1R,5S,6s)-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일]아미노]피리다진-3-일]페닐]아세트아미드		408
20	(1R,5S,6s)-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-N-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민		420
21	(1R,5S,6s)-N-[6-(6-사이클로프로필-3-피리딜)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민		392
22	(1R,5S,6s)-N-[6-(2-클로로-5-플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-[(3-플루오로페닐)메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민		413
23	(1R,5S,6s)-N-[6-(2-클로로-5-플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-[(4-플루오로페닐)메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민		413
24	(1R,5S,6s)-N-[6-(2-클로로-5-플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(2-피리딜메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민		395.9

[0419]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1]+
25	(1R,5S,6s)-3-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-N-[6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민		438.9
26	(1R,5S,6s)-N-[6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-[(1,5-디메틸피라졸-3-일)메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민		413
27	(1R,5S,6s)-N-[6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-(3,3-디메틸부틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민		389
28	(1R,5S,6s)-N-(6-페닐피리다진-3-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민		351.2
29	(1R,5S,6s)-N-[6-(2-나프틸)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민		401
30	(1R,5S,6s)-N-[6-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민		395
31	(1R,5S,6s)-N-[6-(2,3-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민		387
32	(1R,5S,6s)-N-[6-(2,4-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민		387

[0420]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1]+
33	(1R,5S,6s)-N-[6-(2,5-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-[(2-플루오로페닐)메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민		397.4
34	(1R,5S,6s)-N-[6-(2,5-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(2-피리딜메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민		380.4
35	(1R,5S,6s)-3-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-N-[6-(2,5-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민		423.4
36	(1R,5S,6s)-N-[6-(2,5-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-[(1,5-디메틸피라졸-3-일)메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민		396.4
37	(1R,5S,6s)-N-[6-(2,5-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(3,3-디메틸부틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민		373.4
38	(1R,5S,6s)-3-[(1,5-디메틸피라졸-3-일)메틸]-N-[6-(2-메틸인다졸-5-일)피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민		415.4
39	(1R,5S,6s)-3-(3,3-디메틸부틸)-N-[6-(2-메틸인다졸-5-일)피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민		391.5

[0421]

[0422] **생물학적 활성**

[0423] **A. 무스카린성 아세틸콜린 수용체를 발현하는 세포주**

[0424] 인간 M_4 cDNA를, 키메라 G 단백질 G_{qi5}와 함께, Lipofectamine2000을 사용하여 미국 배양 협회(American Type Culture Collection)로부터 구입한 중국 햄스터 난소(CHO-K1) 세포로 형질주입하였다. M_4/G_{qi5}/CHO 세포를 10% 열 불활성화 소 태아 혈청(FBS), 20 mM HEPES, 500 ㎍/mL의 G418 설페이트 및 200 ㎍/mL의 하이그로마이신 B를 함유하는 Ham F-12 배지에서 성장시켰다.

[0425] **B. 무스카린성 아세틸콜린 수용체 활성의 세포 기반 기능 분석**

[0426] 세포내 칼슘에서의 작용제 유발된 증가의 높은 처리율 측정을 위해, 무스카린성 수용체를 안정하게 발현하는 CHO-K1 세포를 Greiner 384웰 검정 벽의 조직 배양(TC) 처리된 투명 바닥 플레이트(VWR)에서 15,000개의 세포/20 ㎕/웰에서 G418 및 하이그로마이신이 없는 성장 배지에서 플레이팅하였다. 세포를 37℃ 및 5% CO_2에서 밤새 항온처리하였다. 다음날, 세포를 ELX 405(BioTek)를 사용하여 검정 완충제로 세척하고; 이어서 최종 용적을 20 ㎕로 흡입시켰다. 다음에, DMSO 중에 2.3 mM 스톡으로서 제조되고, 10%(w/v) Pluronic F-127과 1:1 비율로 혼합되고, 검정 완충제 중에 희석된, 플루오-4/아세트옥시메틸 에스테르(Invitrogen(캘리포니아주 칼스바드))의

2.3 μM 스톡의 20 ㎕를 웰에 첨가하고, 세포 플레이트를 37℃ 및 5% CO_2에서 50분 동안 항온처리하였다. 염료를 ELX 405로 세척함으로써 제거하고, 최종 용적을 20 ㎕로 흡입시켰다. 화합물 마스터 플레이트를 BRAVO 액체 취급기(Agilent)를 사용하여 10 또는 1 mM의 출발 농도로 100% DMSO 중에 10점 농도-반응 곡선(concentration-response curve: CRC) 포맷(1:3 희석)으로 포맷팅하였다. 이어서, Echo 어쿠스틱 플레이트 리포맷기(Labcyte(캘리포니아주 서니베일))를 사용하여 시험 화합물 CRC를 도우터 플레이트(240 nL)로 옮긴 다음, Thermo Fisher Combi(Thermo Fisher Scientific(메사추세츠주 왈탐))를 사용하여 분석 완충액(40 ㎕)으로 2x 스톡까지 희석하였다.

[0427] 칼슘 플럭스는 기능성 약물 스크리닝 시스템(Functional Drug Screening System: FDSS) 6000 또는 7000(Hamamatsu Corporation(일본 도쿄))을 사용하여 형광 정적 비율의 증가로서 측정되었다. 화합물을 FDSS의 자동화 시스템을 사용하여 프로토콜로 2초에 세포에 적용하고(20 ㎕, 2X), 데이터를 1 Hz에서 수집하였다. 143초에, 무스카린성 수용체 작용제 아세틸콜린의 EC_{20} 농도의 10 ㎕를 첨가한(5X) 후, 268초 시점에 아세틸콜린의 EC_{80} 농도의 12 ㎕를 첨가하였다(5X). 작용제 활성은 화합물 첨가 시 칼슘 동원의 농도 의존적 증가로서 분석되었다. 양성 알로스테릭 조절제 활성은 EC_{20} 아세틸콜린 반응의 농도 의존적 증가로서 분석되었다. 길항제 활성은 EC_{80} 아세틸콜린 반응의 농도 의존적 감소로서 분석되었다; 본원에서 표의 목적을 위해, IC_{50}(저해 농도 50)은 아세틸콜린의 EC_{80} 농도에 의해 유발된 반응의 농도 의존적 감소로서 계산되었다. Excel(Microsoft(워싱턴주 레드먼드)) 또는 Prism(GraphPad Software, Inc.(캘리포니아주 샌 디에고))용 XLFit 곡선 피팅 소프트웨어(IDBS(뉴저지주 브릿지워터)) 또는 Dotmatics 소프트웨어 플랫폼(Dotmatics(영국 비숍스 스토트포드))에서 4-매개변수 로지스틱 방정식을 이용하여 농도-반응 곡선은 생성되었다.

[0428] 상기 기재된 검정은 또한 약 3초 동안 형광 기준치를 확립한 후 본 화합물의 적절한 고정된 농도가 세포에 첨가되고, 세포에서의 반응이 측정되는 제2 모드에서 작동되었다. 140초 후에, 증가하는 농도의 작용제로 이루어진 완전 농도-반응 범위는 첨가되고, 칼슘 반응(최대-국소 최소 반응)은 측정되었다. 시험 화합물의 존재 또는 부재 하의 작용제에 대한 EC_{50} 값은 비선형 곡선 피팅에 의해 결정되었다. 본 화합물의 농도의 증가에 따른 작용제의 EC_{50} 값의 감소(작용제 농도-반응 곡선의 좌측 이동)는 본 화합물의 주어진 농도에서의 무스카린성 양성 알로스테릭 조절의 정도의 표시이다. 본 화합물의 농도의 증가에 따른 작용제의 EC_{50} 값의 증가(작용제 농도 반응 곡선의 우측 이동)는 본 화합물의 주어진 농도에서의 무스카린성 길항 작용의 정도의 표시이다. 제2 모드는 본 화합물이 또한 작용제에 대한 무스카린성 수용체의 최대 반응에 영향을 미치는지의 여부를 또한 나타낸다.

[0429] **C. mAChR M_4 세포 기반 검정에서의 화합물의 활성**

[0430] 화합물은 상기 기재된 바대로 합성되었다. 활성(IC_{50} 및 E_{min})은 상기 기재된 바와 같은 mAChR M_4 세포 기반 기능 분석에서 결정되고, 데이터는 표 2에 기재되어 있다. 화합물 번호는 실시예 1 및 실시예 2 및 표 1 및 표 2에서 사용된 화합물 번호에 상응하였다.

표 4

[0431]

화합물 번호	인간 M_4 IC_{50} (μM)	E_{min} (%)*
1	0.28	4.8

[0432]

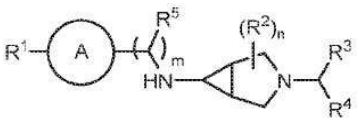
화합물 번호	인간 M_4 IC_{50} (μM)	E_{min} (%)*
2	0.10	5.0
3	10.0	24.0
4	10.0	36.7
5	10.0	20.4
6	10.0	17.8
7	10.0	32.5
8	10.0	38
9	10.0	25
10	10.0	37
11	2.96	11
12	1.11	8
13	1.85	8
14	10.0	12
15	3.18	14
16	10.0	28
17	3.76	13
18	10.0	27
19	10.0	39
20	10.0	48
21	10.0	30
22	10.0	29
23	1.66	30
24	6.77	16
25	0.889	6
26	4.76	13
27	0.0255	4
28	10.0	28
29	10.0	15
30	10.0	16
31	10.0	27
32	10.0	40
33	10.0	39
34	10.0	46
35	10.0	36
36	10.0	38
37	0.255	4
38	>10.0	40
39	0.139	5

[0433] * 30 μM에서의 ACh 최대 %.

[0434] 완전성의 이유로, 본 발명의 다양한 양태는 하기의 번호가 매겨진 항에 제시된다:

[0435] 제1항. 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[0436] [화학식 I]

[0437] 

[0438] (상기 식에서,

[0439] A는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로아릴렌이고;

[0440] m은 0 또는 1이고;

[0441] n은 1 또는 2이고;

[0442] R^1은 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클릴 및 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0443] 각각의 R^2는 수소, C_1-C_4 알킬, 할로 및 $-OR^a$로부터 독립적으로 선택되고;

[0444] R^3은 수소 및 C_1-C_4 알킬로부터 선택되고;

[0445] R^4는 $-(CR^bR^c)_p$-Y, C_1-C_8 알킬 및 C_1-C_8 알케닐로부터 선택되고;

[0446] R^5는 수소, C_1-C_4 알킬, 할로, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시 및 C_1-C_4 할로알콕시로부터 선택되고;

[0447] Y'는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0448] 각각의 R^a는 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬 및 아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0449] 각각의 R^b는 수소 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

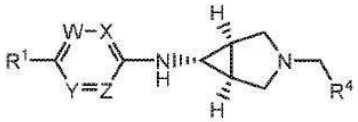
[0450] 각각의 R^c는 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬 및 아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0451] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0452] 여기서 각각의 아릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴렌, 사이클로알킬, 사이클로알케닐 및 헤테로사이클은 독립적으로 비치환되거나, 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환됨).

[0453] 제2항. 제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 Ic를 갖는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[0454] [화학식 Ic]

[0455] 

[0456] (상기 식에서,

[0457] W, X, Y 및 Z를 함유하는 고리는 2개 또는 1개의 질소 원자를 함유하는 6원 헤테로아릴 고리이고, W, X, Y 및 Z는 독립적으로 N 또는 CH이고;

[0458] R^1은, 1개 내지 2개의 질소 원자를 선택적으로 함유하고 할로겐, C_1-C_4알킬, C_1-C_4 할로알킬, $-NHCOR^e$ 및 C_3-C_6사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 5원 내지 10원 방향족 고리계이고;

[0459] R^e는 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0460] R^4는 C_4-C_6 알킬 또는 $-(CR^bR^c)_p$-Y'이고;

[0461] 각각의 R^b는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0462] 각각의 R^c는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0463] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0464] Y'는 C_3-C_{10} 사이클로알킬; C_3-C_8 사이클로알케닐; 아릴; N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로아릴; 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5원, 6원 또는 7원 헤테로사이클이고;

[0465] 여기서 Y'는 비치환되거나, 할로 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환됨).

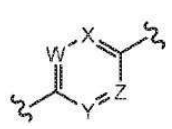
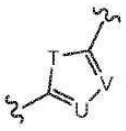
[0466] 제3항. 제1항에 있어서, 고리 A는 비치환된, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0467] 제4항. 제1항 또는 제3항에 있어서, 각각의 아릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴렌, 사이클로알킬, 사이클로알케닐 및 헤테로사이클은 독립적으로 비치환되거나, C_1-C_4 알킬, 할로, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알콕시, C_1-C_4 하이드록시알킬, 하이드록시, 시아노, -NHCOR^e 및 벤질로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0468] 제5항. 제4항에 있어서, R^{e}는 수소 또는 C_1-C_4 알킬인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0469] 제6항. 제1항 또는 제3항에 있어서, 각각의 아릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴렌, 사이클로알킬, 사이클로알케닐 및 헤테로사이클은 독립적으로 비치환되거나, C_1-C_4 알킬, 할로, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알콕시, C_1-C_4 하이드록시알킬, 하이드록시, 시아노, -NHCOR^e, C_3-C_6사이클로알킬 및 벤질로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환되고; R^{e}는 수소 또는 C_1-C_4 알킬인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0470] 제7항. 제1항 또는 제3항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

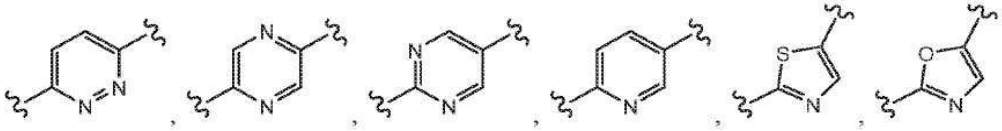
[0471] A는  및  로부터 선택되고;

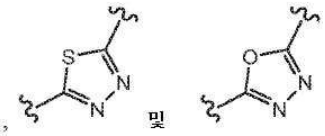
[0472] T는 O, S 및 NH로부터 선택되고;

[0473] U, V, W, X, Y 및 Z는 N 및 CR^{d}로부터 독립적으로 선택되고, W, X, Y 및 Z 중 적어도 하나는 N이고, U 및 V 중 적어도 하나는 N이고;

[0474] 각각의 R^{d}는 수소, C_1-C_4 알킬, 할로, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알콕시 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0475] 제8항. 제7항에 있어서, A는

[0476] 

[0477]  및 로부터 선택된, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0478] 제9항. 제1항 또는 제3항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, m은 0인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0479] 제10항. 제1항 또는 제3항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, m은 1이고; R^{5}는 수소인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0480] 제11항. 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1}은 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0481] 제12항. 제11항에 있어서, R^{1}은 할로겐, C_1-C_4알킬, C_1-C_4 할로알킬, -NHCOR^e 및 C_3-C_6사이클로알킬로 이루어진 군

으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 아릴인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0482] 제13항. 제12항에 있어서, R^1에서의 아릴은 페닐, 또는 모 분자 모이어티에 결합되고, 5원 또는 6원 헤테로아릴, 1개 내지 2개의 산소 원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로사이클 또는 제2 페닐에 융합된 페닐인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0483] 제14항. 제11항에 있어서,

[0484] R^1은

[0485] a) 페닐,

[0486] b) 모 분자 모이어티에 결합되고, 5원 또는 6원 헤테로아릴, 1개 내지 2개의 산소 원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로사이클 및 제2 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 고리에 융합된 페닐, 또는

[0487] c) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고,

[0488] 여기서 R^1은 비치환되거나 할로, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, -NHCOR^e 및 C_3-C_6사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0489] 제15항. 제14항에 있어서, R^1은 페닐, 퀴놀리닐, 벤조[d][1,3]디옥솔릴, 인다졸릴, 피라졸릴 또는 피리디닐이고, 여기서 R^1은 할로, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, -NHCOR^e 및 C_3-C_6사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0490] 제16항. 제15항에 있어서, R^1은 페닐, 퀴놀린-6-일, 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일, 2H-인다졸-5-일, 1H-피라졸-4-일 또는 피리딘-3-일이고, 여기서 R^1은 할로, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, -NHCOR^e 및 C_3-C_6사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0491] 제17항. 제11항에 있어서, R^1은 페닐 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고,

[0492] 여기서 페닐 또는 헤테로아릴은 비치환되거나, 할로, C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0493] 제18항. 제11항에 있어서,

[0494] R^1은 페닐, 피리디닐 또는 피라졸릴이고,

[0495] 여기서 페닐, 피리디닐 또는 피라졸릴은 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, -NHCOR^e 및 C_3-C_6사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 치환기로 치환된, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0496] 제19항. 제17항에 있어서,

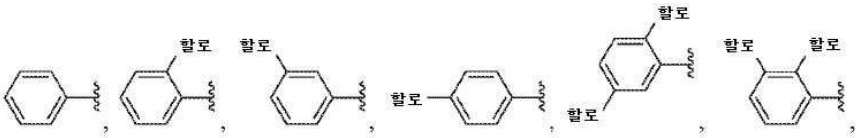
[0497] R^1은 페닐 또는 피라졸릴이고,

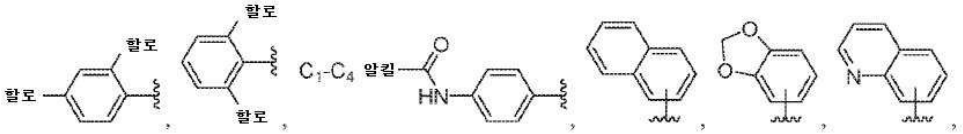
[0498] 여기서 페닐 또는 피라졸릴은 할로 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택된 2개의 치환기로 치환된, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

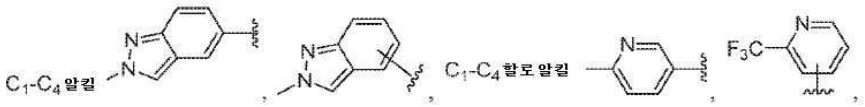
[0499] 제20항. 제11항 내지 제16항 또는 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 1개 내지 2개의 할로겐, 1개 내지 2개의 C_1-C_4 알킬, -NHCOR^e, C_1-C_4 할로알킬 또는 C_3-C_6사이클로알킬로 선택적으로 치환된, 화합물, 또는 이의 약제

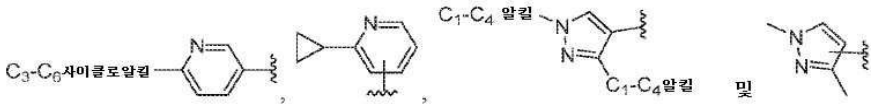
학적으로 허용 가능한 염.

[0500] 제21항. 제11항에 있어서, R^1은

[0501] 

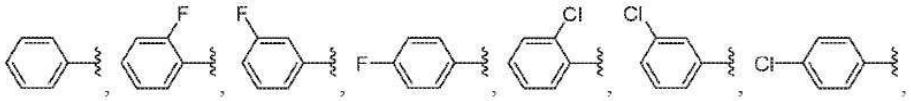
[0502] 

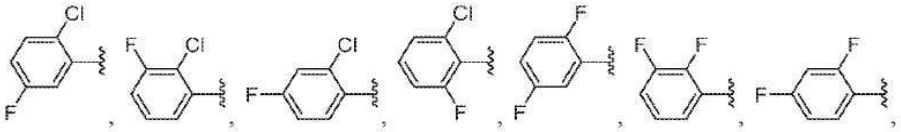
[0503] 

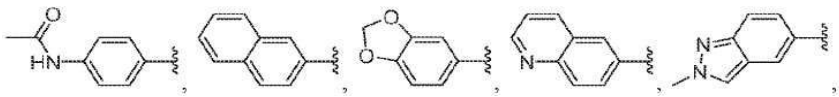
[0504] 

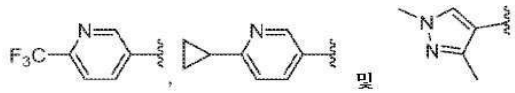
[0505] 로 이루어진 군으로부터 선택된, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0506] 제22항. 제11항에 있어서, R^1은

[0507] 

[0508] 

[0509] 

[0510] 

[0511] 로 이루어진 군으로부터 선택된, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0512] 제23항. 제1항 또는 제3항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, n은 1이고; R^2는 수소인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0513] 제24항. 제1항 또는 제3항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 수소인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0514] 제25항. 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

[0515] R^4는 C_4-C_6 알킬 및 $-(CR^bR^c)_p$-Y'로부터 선택되고;

[0516] 각각의 R^b는 수소이고;

[0517] 각각의 R^c는 수소이고;

[0518] p는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0519] Y'는 C_3-C_{10} 사이클로알킬; C_3-C_8 사이클로알케닐; 아릴; N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로아릴; 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5원, 6원 또는 7원 헤테로사이클로부터 선택되고;

[0520] 여기서 Y'는 비치환되거나, 할로 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0521] 제26항. 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

[0522] Y'는 C_3-C_{10} 사이클로알킬; C_3-C_8 사이클로알케닐; 페닐; 모 분자 모이어티에 결합되고, 1개 내지 2개의 산소 원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로사이클에 융합된 페닐; 1개, 2개 또는 3개의 질소 원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로아릴; 및 1개의 산소 원자를 함유하는 5원, 6원 또는 7원 헤테로사이클로부터 선택되고;

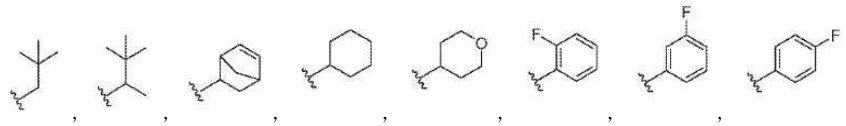
[0523] 여기서 Y'는 비치환되거나, 할로 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

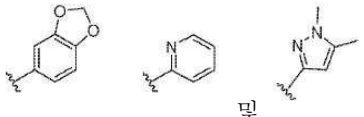
[0524] 제27항. 제26항에 있어서,

[0525] Y'는 C_3-C_7 사이클로알킬; C_3-C_8 사이클로알케닐; 페닐; 벤조[d][1,3]디옥솔릴; 피리디닐, 피라졸릴 및 테트라하이드로피라닐로부터 선택되고;

[0526] 여기서 Y'는 비치환되거나, 할로 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

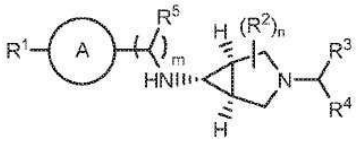
[0527] 제28항. 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는

[0528] 

[0529] 
로 이루어진 군으로부터 선택된, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

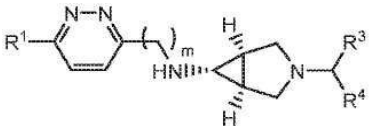
[0530] 제29항. 제1항 또는 제3항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:

[0531] [화학식 Ia]

[0532] 

[0533] 제30항. 제1항 또는 제3항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:

[0534] [화학식 Ib]

[0535] 

[0536] 제31항. 제1항에 있어서, 화합물은

[0537] (1*S*,5*R*,6*s*)-3-(3,3-디메틸부틸)-*N*-[6-(1,3-디메틸피라졸-4-일)피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0538] (1*S*,5*R*,6*s*)-3-(5-바이사이클로[2.2.1]헵트-2-에닐메틸)-*N*-[6-(1,3-디메틸피라졸-4-일)피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0539] (1*S*,5*R*,6*s*)-*N*-[6-(1,3-디메틸피라졸-4-일)피리다진-3-일]-3-(2,3,3-트리메틸부틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0540] (1*R*,5*S*,6*s*)-*N*-((6-(1,3-디메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리다진-3-일)메틸)-3-(3,3-디메틸부틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0541] (1*R*,5*S*,6*s*)-*N*-((6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일)메틸)-3-(3,3-디메틸부틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0542] (1*R*,5*S*,6*s*)-*N*-((6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일)메틸)-3-(사이클로헥실메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0543] (1*R*,5*S*,6*s*)-3-(사이클로헥실메틸)-*N*-((6-(1,3-디메틸피라졸-4-일)피리다진-3-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0544] (1S,5R)-N-[6-(2-플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0545] (1S,5R)-N-[6-(3-플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0546] (1S,5R)-N-[6-(4-플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0547] (1S,5R)-N-[6-(2-클로로페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0548] (1S,5R)-N-[6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0549] (1S,5R)-N-[6-(2-클로로-3-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0550] (1S,5R)-N-[6-(2-클로로-4-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0551] (1S,5R)-N-[6-(2-클로로-6-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0552] (1S,5R)-N-[6-(2,5-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0553] (1S,5R)-N-[6-(6-퀴놀릴)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0554] (1S,5R)-N-[6-(2-메틸인다졸-5-일)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0555] N-[4-[6-[[(1S,5R)-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일]아미노]피리다진-

3-일]페닐]아세트아미드;

[0556] (1S,5R)-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-N-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0557] (1S,5R)-N-[6-(6-사이클로프로필-3-피리딜)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0558] (1S,5R)-N-[6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-[(3-플루오로페닐)메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0559] (1S,5R)-N-[6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-[(4-플루오로페닐)메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0560] (1S,5R)-N-[6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-(2-피리딜메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0561] (1S,5R)-3-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-N-[6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0562] (1S,5R)-N-[6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-[(1,5-디메틸피라졸-3-일)메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0563] (1S,5R)-N-[6-(2-클로로-5-플루오로-페닐)피리다진-3-일]-3-(3,3-디메틸부틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0564] (1S,5R)-N-(6-페닐피리다진-3-일)-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0565] (1S,5R)-N-[6-(2-나프틸)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0566] (1S,5R)-N-[6-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0567] (1S,5R)-N-[6-(2,3-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0568] (1S,5R)-N-[6-(2,4-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0569] (1S,5R)-N-[6-(2,5-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-[(2-플루오로페닐)메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0570] (1S,5R)-N-[6-(2,5-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(2-피리딜메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0571] (1S,5R)-3-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-N-[6-(2,5-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0572] (1S,5R)-N-[6-(2,5-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-[(1,5-디메틸피라졸-3-일)메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0573] (1S,5R)-N-[6-(2,5-디플루오로페닐)피리다진-3-일]-3-(3,3-디메틸부틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민;

[0574] (1S,5R)-3-[(1,5-디메틸피라졸-3-일)메틸]-N-[6-(2-메틸인다졸-5-일)피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민; 및

[0575] (1S,5R)-3-(3,3-디메틸부틸)-N-[6-(2-메틸인다졸-5-일)피리다진-3-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민,

[0576] 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된, 화합물.

[0577] 제32항. 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 동위원소로 표지된, 화합물.

[0578] 제33항. 치료학적 유효량의 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한

염, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

[0579] 제34항. 치료학적 유효량의 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 제33항의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 mAChR M_4를 길항시키는 방법.

[0580] 제35항. 치료학적 유효량의 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 제33항의 약제학적 조성물을 포유류에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 장애를 치료하는 방법으로서, 대상체는 mAChR M_4의 길항작용으로부터 이익을 얻는, 방법.

[0581] 제36항. 제35항에 있어서, 장애는 운동 장애인, 방법.

[0582] 제37항. 제35항에 있어서, 장애는 파킨슨병, 약인성 파킨슨증후군, 근긴장이상, 뚜렛 증후군, 운동이상증, 조현병, 조현병과 연관된 인지 결핍, 과도한 주간 수면과다증, 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 헌팅턴병, 무도병, 뇌성마비 및 진행성 핵상 마비로부터 선택되는, 방법.

[0583] 전술한 상세한 설명 및 첨부된 실시예는 단지 예시적인 것이며, 첨부된 청구항 및 그 균등물에 의해서만 정의되는, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않음이 이해된다.

[0584] 개시된 구현예에 대한 다양한 변화 및 변형은 당업자에게 자명할 것이다. 본 발명의 화학 구조, 치환기, 유도체, 중간체, 합성물, 조성물, 제형 또는 사용 방법과 관련된 것들을 비제한적으로 포함하는, 이러한 변화 및 변형은 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 이루어질 수 있다.