(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 111788182 B
(45)授权公告日 2023.09.26

(21)申请号 201980012827.5

(22)申请日 2019.02.01

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111788182 A

(43)申请公布日 2020.10.16

(30)优先权数据
62/625,656 2018.02.02 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.08.10

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/016300 2019.02.01

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/152809 EN 2019.08.08

(73)专利权人 范德堡大学
地址 美国田纳西州

(72)发明人 C·W·林斯利 P·J·康恩
D·W·恩格斯 J·L·恩吉尔斯
A·M·本德尔

(74)专利代理机构 北京世峰知识产权代理有限公司 11713
专利代理师 康健 王思琪

(51)Int.Cl.
C07D 209/02(2006.01)
C07D 209/52(2006.01)

(56)对比文件
US 2006281805 A1,2006.12.14
WO 2007007281 A2,2007.01.18
WO 2004056811 A1,2004.07.08
CN 101268071 A,2008.09.17
WO 2006035282 A2,2006.04.06
US 2017355708 A1,2017.12.14
CN 106459039 A,2017.02.22
US 2009176856 A1,2009.07.09
美国化学会.RN:2164592-45-2,2152087-70-0,2148484-96-0,2029853-92-5,2028000-90-8,2025026-23-5,2024724-04-5,2001685-84-1,1995218-19-3.《STNEXT》.2017,第1-5页.

审查员 唐建刚

权利要求书6页 说明书53页

(54)发明名称

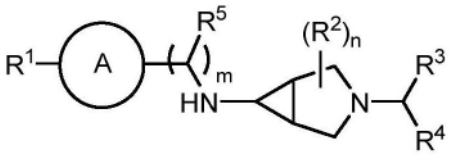
毒蕈碱性乙酰胆碱受体M_4的拮抗剂

(57)摘要

本文披露了3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺化合物,其可用作毒蕈碱性乙酰胆碱受体M_4(mAChR M_4)的拮抗剂。本文还披露了制造这些化合物的方法、包含这些化合物的药物组合物、以及使用这些化合物和组合物治疗障碍的方法。

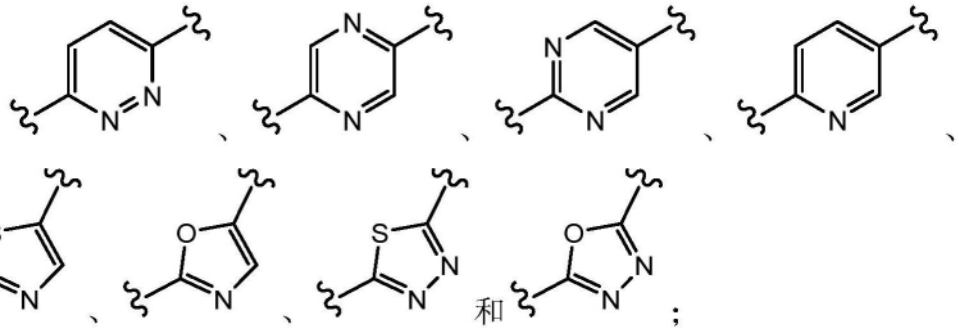
CN 111788182 B

1.式(I)的化合物



(I)

或其药学上可接受的盐,其中:

A选自

m是0或1;

n是1;

R^1为

a)苯基,

b)键合至母体分子部分并与选自由以下组成的组的第二环稠合的苯基:5或6元杂芳基、含有1-2个氧原子的5至6元杂环、和第二苯基,或者

c)具有1、2、或3个独立地选自N、O、和S的杂原子的5或6元杂芳基,其中R^1是未经取代的或被1、2、或3个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、-$NHCOR^e$和C_3-C_6环烷基;

R^2为氢;

R^3选自氢和C_1-C_4烷基;

R^4选自C_4-C_6烷基和-$(CR^bR^c)_p$-Y';

R^5为氢;

Y'选自:C_3-C_{10}环烷基;C_3-C_8环烯基;苯基;键合至母体分子部分并与含有1-2个氧原子的5至6元杂环稠合的苯基;具有1、2、或3个氮原子的5或6元杂芳基;和含有1个氧原子的5、6、或7元杂环;

其中Y'是未经取代的或被一个或两个独立地选自卤代和C_1-C_4烷基的取代基取代;

每个R^b为氢;

每个R^c为氢;

R^e为氢或C_1-C_4烷基;以及

p是0、1、2或3。

2.如权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为0。

3.如权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为1。

4.如权利要求1-3中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^1为苯基、喹啉

基、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基、吲唑基、吡唑基、或吡啶基，其中R^1任选地被1-3个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：卤代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、-$NHCOR^e$和C_3-C_6环烷基。

5.如权利要求4所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1为苯基、喹啉-6-基、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基、2H-吲唑-5-基、1H-吡唑-4-基、或吡啶-3-基，其中R^1任选地被1-3个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：卤代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、-$NHCOR^e$和C_3-C_6环烷基。

6.如权利要求1-3中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1为苯基或具有1、2、或3个独立地选自N、O、和S的杂原子的5或6元杂芳基，

其中所述苯基或杂芳基是未经取代的或被1、2、或3个独立地选自以下的取代基取代：卤代、C_1-C_4烷基、和C_1-C_4卤代烷基。

7.如权利要求1-3中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中

R^1为苯基、吡啶基、或吡唑基，

其中所述苯基、吡啶基、或吡唑基被1-2个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：卤素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、-$NHCOR^e$、和C_3-C_6环烷基。

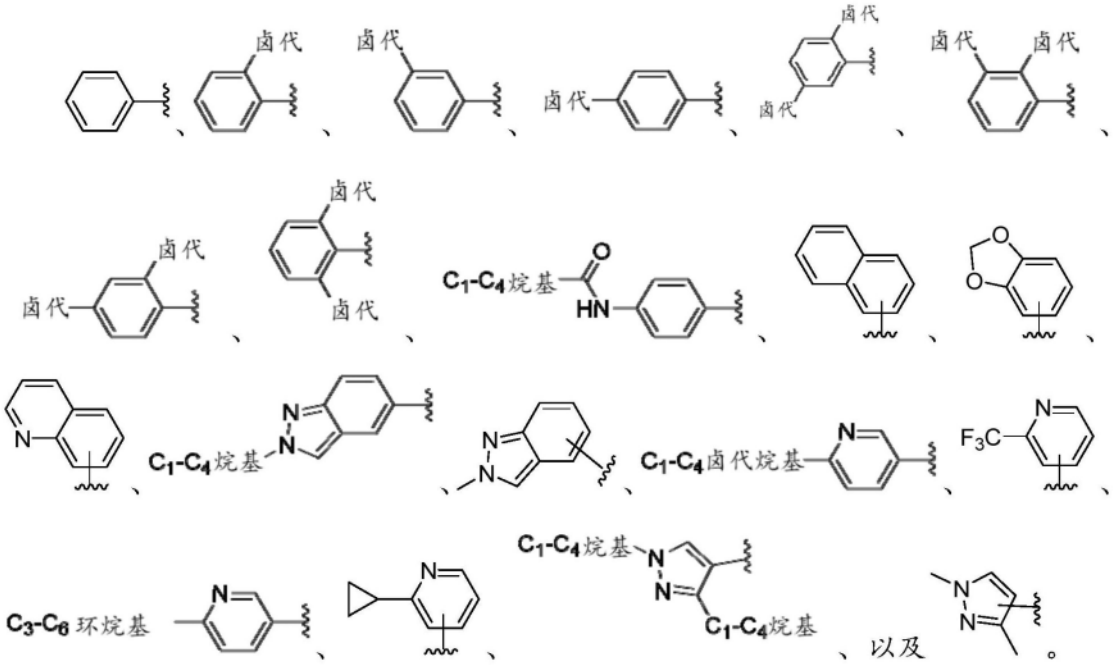
8.如权利要求7所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中

R^1为苯基或吡唑基，

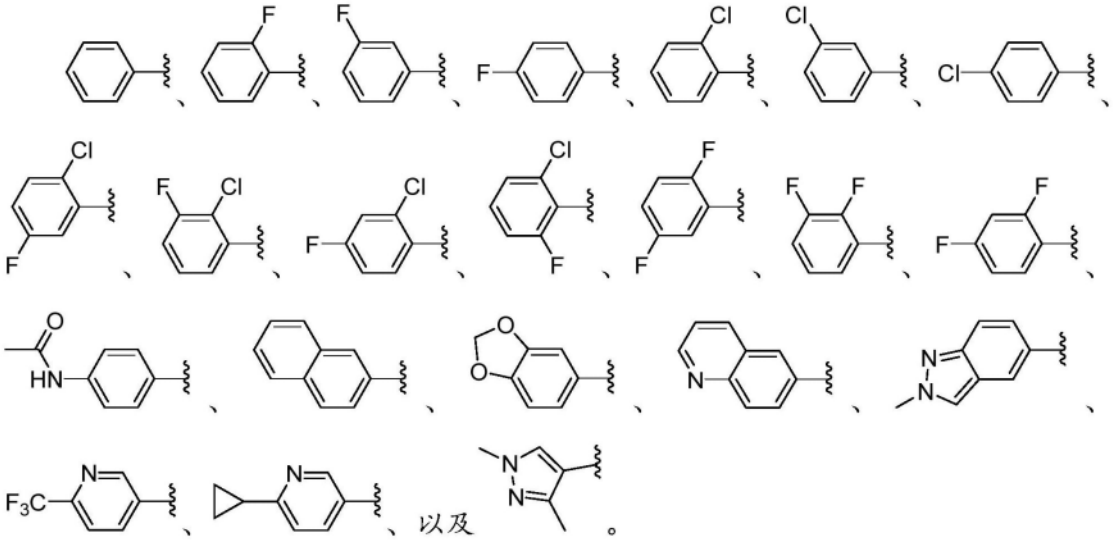
其中所述苯基或吡唑基被两个独立地选自卤代和C_1-C_4烷基的取代基取代。

9.如权利要求1-3中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1任选地被1-2个卤素、1-2个C_1-C_4烷基、-$NHCOR^e$、C_1-C_4卤代烷基或C_3-C_6环烷基取代。

10.如权利要求1-3中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1选自由以下组成的组：



11.如权利要求1-3中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1选自由以下组成的组：



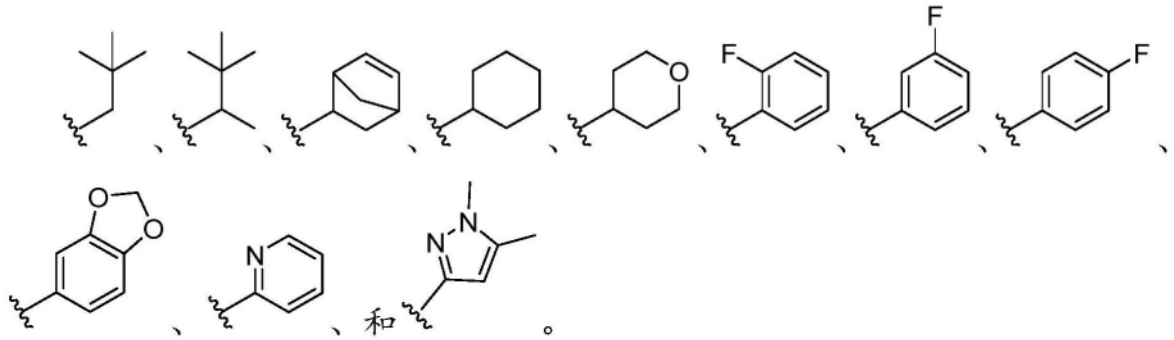
12.如权利要求1-3中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^3为氢。

13.如权利要求1-3中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中

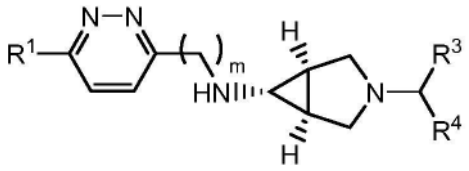
Y'选自:C_3-C_7环烷基;C_3-C_8环烯基;苯基;苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基;吡啶基、吡唑基、和四氢吡喃基;

其中Y'是未经取代的或被一个或两个独立地选自卤代和C_1-C_4烷基的取代基取代。

14.如权利要求13所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^4选自由以下组成的组:



15.如权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中所述化合物为具有式(Ib)的化合物:



(Ib)

或其药学上可接受的盐。

16.如权利要求1所述的化合物,该化合物选自由以下组成的组:

(1S,5R,6s)-3-(3,3-二甲基丁基)-N-[6-(1,3-二甲基吡唑-4-基)哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;

(1S,5R,6s)-3-(5-二环[2.2.1]庚-2-烯基甲基)-N-[6-(1,3-二甲基吡唑-4-基)哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;

(1S,5R,6s)-N-[6-(1,3-二甲基吡唑-4-基)哒嗪-3-基]-3-(2,3,3-三甲基丁基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;

(1R,5S,6s)-N-((6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-基)甲基)-3-(3,3-二甲基丁基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;

(1R,5S,6s)-N-((6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基)甲基)-3-(3,3-二甲基丁基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;

(1R,5S,6s)-N-((6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基)甲基)-3-(环己基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;(1R,5S,6s)-3-(环己基甲基)-N-((6-(1,3-二甲基吡唑-4-基)哒嗪-3-基)甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;

(1S,5R)-N-[6-(2-氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;

(1S,5R)-N-[6-(3-氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;

(1S,5R)-N-[6-(4-氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;

(1S,5R)-N-[6-(2-氯苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;

(1S,5R)-N-[6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;

(1S,5R)-N-[6-(2-氯-3-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;

(1S,5R)-N-[6-(2-氯-4-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;

(1S,5R)-N-[6-(2-氯-6-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;

(1S,5R)-N-[6-(2,5-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;

(1S,5R)-N-[6-(6-喹啉基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;

(1S,5R)-N-[6-(2-甲基吲唑-5-基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;

N-[4-[6-[[(1S,5R)-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-基]氨基]哒嗪-3-基]苯基]乙酰胺;

(1S,5R)-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-N-[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;

(1S,5R)-N-[6-(6-环丙基-3-吡啶基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;

(1S,5R)-N-[6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-[(3-氟苯基)甲基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;

(1S,5R)-N-[6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-[(4-氟苯基)甲基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;

(1S,5R)-N-[6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-(2-吡啶基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;

(1S,5R)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基甲基)-N-[6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;

(1S,5R)-N-[6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-[(1,5-二甲基吡唑-3-基)甲基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;

(1S,5R)-N-[6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-(3,3-二甲基丁基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;

(1S,5R)-N-(6-苯基哒嗪-3-基)-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;

(1S,5R)-N-[6-(2-萘基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;

(1S,5R)-N-[6-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;

(1S,5R)-N-[6-(2,3-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;

(1S,5R)-N-[6-(2,4-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;

(1S,5R)-N-[6-(2,5-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-[(2-氟苯基)甲基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;

(1S,5R)-N-[6-(2,5-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(2-吡啶基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;

(1S,5R)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基甲基)-N-[6-(2,5-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;

(1S,5R)-N-[6-(2,5-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-[(1,5-二甲基吡唑-3-基)甲基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;

(1S,5R)-N-[6-(2,5-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(3,3-二甲基丁基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;

(1S,5R)-3-[(1,5-二甲基吡唑-3-基)甲基]-N-[6-(2-甲基吲唑-5-基)哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;以及

(1S,5R)-3-(3,3-二甲基丁基)-N-[6-(2-甲基吲唑-5-基)哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;

或其药学上可接受的盐。

17.如权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中所述化合物被同位素标记。

18.一种药物组合物,该药物组合物包含权利要求1-17中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、以及药学上可接受的载体。

19.权利要求1-17中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐在制备用于拮抗受试者的mAChR M_4的药物中的用途,其中在使用时,治疗有效量的所述化合物、或其药学上可接受的盐被施用给所述受试者。

20.权利要求1-17中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐在制备用于治疗受试者的障碍的药物中的用途，其中所述受试者将从mAChR M_4的拮抗作用中受益，其中在使用时，治疗有效量的所述化合物、或其药学上可接受的盐被施用给所述受试者。

21.如权利要求20所述的用途，其中所述障碍是运动障碍。

22.如权利要求20所述的用途，其中所述障碍选自帕金森病、肌张力障碍、图雷特氏综合征、异动症、精神分裂症、与精神分裂症相关的认知缺陷、日间过度嗜睡、注意力缺陷多动障碍(ADHD)、亨廷顿病、舞蹈症、大脑性瘫痪、以及进行性核上性麻痹。

23.如权利要求22所述的用途，其中所述障碍是药物诱发的帕金森病。

毒蕈碱性乙酰胆碱受体M_4的拮抗剂

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2018年2月2日提交的美国临时申请号62/625,656的优先权，该临时申请通过引用以其全文特此并入。

技术领域

[0003] 本披露涉及用于治疗与毒蕈碱性乙酰胆碱受体功能障碍相关的障碍的化合物、组合物、以及方法。

背景技术

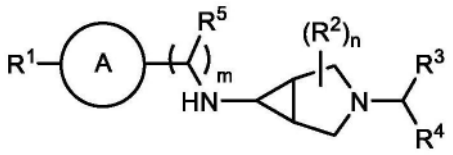
[0004] 帕金森病(PD)是第二大最常见的神经退行性疾病，该病随着年龄的增长发病率越来越高。此外，早发性PD也在增加。PD的特征是进行性退化以及黑质(SN)和基底神经节(BG)中的多巴胺能神经元丢失，这导致明显的运动症状(motor symptom)，包括运动徐缓、震颤、强直、步态功能障碍以及体位不稳定性。目前，左旋多巴(L-DOPA)是用于治疗运动症状的治疗标准，但这不是治愈性的，并且长时间使用可造成L-DOPA诱导的异动症(LID)。

[0005] 在L-DOPA之前，具有抗胆碱能活性的化合物代表着PD治疗的优选方式。胆碱能神经元为BG运动回路提供了重要的神经调节控制。虽然胆碱能通路对基底神经节通路的作用很复杂，但毒蕈碱性乙酰胆碱受体(mAChR)的激活通常具有与多巴胺(DA)信号传导相反的作用。例如，mAChR激动剂抑制DA释放，并抑制药物的多种增加DA水平和信号传导的行为效应。有趣的是，毒蕈碱性乙酰胆碱受体(mAChR)拮抗剂是针对PD的首个可用治疗并仍被广泛用于治疗这种障碍。虽然在引入随机对照试验之前已进行了许多mAChR拮抗剂的作用的研究，但最近良好对照的双盲交叉设计研究表明，接受mAChR拮抗剂的患者在运动功能的多个方面都有显著改善。不幸的是，mAChR拮抗剂具有许多严重限制了它们的临床效用的剂量限制性不良反应，包括多种外周不良反应、以及意识错乱和严重的认知障碍。

[0006] 由于与mAChR拮抗剂相关的不良反应限制了可以耐受的剂量，所以以前的临床研究可能低估了如果mAChR拮抗剂的剂量可以增加到能够达到对特定mAChR亚型(这些亚型负责这些药剂的抗帕金森病效应)更完全的阻断时所能达到的疗效。mAChR包括5个亚型，称为M_1-M_5。可用的mAChR拮抗剂(例如东莨菪碱)在这些亚型中是非选择性的，并且它们的许多不良反应很可能是由不参与抗帕金森病活性的mAChR亚型介导的。因此，对单个mAChR具有更强选择性谱的化合物能在PD以及相关障碍(例如肌张力障碍)中提供优势。例如，一些研究表明，M_4 mAChR亚型可能在基底神经节运动功能的mAChR调节中起主导作用。

发明内容

[0007] 在一方面，披露了具有式(I)的化合物，

[0008] 

(I)

[0009] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0010] A为具有1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的五元或六元杂亚芳基；

[0011] m是0或1；

[0012] n是1或2；

[0013] R^1选自杂芳基、芳基、杂环基、和环烷基；

[0014] 每个R^2独立地选自氢、C_1-C_4烷基、卤代、和-OR^a；

[0015] R^3选自氢和C_1-C_4烷基；

[0016] R^4选自-$(CR^bR^c)_p$-Y'、C_1-C_8烷基、和C_1-C_8烯基；

[0017] R^5选自氢、C_1-C_4烷基、卤代、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4烷氧基、和C_1-C_4卤代烷氧基；

[0018] Y'选自环烷基、环烯基、杂环、芳基、和杂芳基；

[0019] 每个R^a独立地选自氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、和芳基；

[0020] 每个R^b独立地选自氢和C_1-C_4烷基；

[0021] 每个R^C独立地选自氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、和芳基；以及p是0、1、2、3或4；

[0022] 其中每个芳基、杂芳基、杂亚芳基、环烷基、环烯基、和杂环独立地是未经取代的或被1、2或3个取代基取代。

[0023] 在另一方面，本发明提供了包含具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、以及药学上可接受的载体的药物组合物。

[0024] 在另一方面，本发明提供了治疗受试者的障碍的方法，其中该受试者将从mAChR M_4的拮抗作用中受益，该方法包括向该受试者施用治疗有效量的具有式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐或组合物。

[0025] 在另一方面，本发明提供了用于拮抗受试者的mAChR M_4的方法，该方法包括向该受试者施用治疗有效量的具有式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐或组合物。

[0026] 在另一方面，本发明提供了用于治疗神经退行性障碍、运动障碍、或脑部障碍的方法，该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的具有式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐或组合物。

[0027] 在另一方面，本发明提供了具有式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐或组合物，用于在治疗神经退行性障碍、运动障碍、或脑部障碍中使用。

[0028] 在另一方面，本发明提供了具有式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐或组合物，用于在拮抗受试者的mAChR M_4中使用。

[0029] 在另一方面，本发明提供了具有式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐或组合物在制造用于治疗神经退行性障碍、运动障碍、或脑部障碍的药物中的用途。

[0030] 在另一方面，本发明提供了具有式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐或组合物在制造用于拮抗受试者的mAChR M_4的药物中的用途。

[0031] 在另一方面，本发明提供了包含具有式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐或组

合物,以及使用说明书的试剂盒。

[0032] 还披露了包含这些化合物的药物组合物,制备这些化合物的方法,包含这些化合物的试剂盒,以及使用这些化合物、组合物和试剂盒治在哺乳动物中治疗与毒蕈碱性乙酰胆碱受体功能障碍相关的障碍(例如神经障碍和/或精神障碍)的方法。

具体实施方式

[0033] 本文披露了作为毒蕈碱性乙酰胆碱受体M_4(mAChR M_4)的拮抗剂的化合物、制造这些化合物的方法、包含这些化合物的药物组合物、以及使用这些化合物和药物组合物治疗障碍的方法。这些化合物包括经取代的3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺化合物。

[0034] 1.定义

[0035] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术术语和科学术语具有与本领域普通技术人员通常所理解的相同的含义。在矛盾的情况下,应以本文件(包括定义)为准。虽然与本文所述的那些方法和材料类似或等效的方法和材料可以用于本发明的实践或测试中,但以下描述优选的方法和材料。本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献通过引用以其全文并入本文。本文披露的材料、方法以及实例仅是说明性的并且不旨在是限制性的。

[0036] 如本文所用,术语“包含(comprise(s))”、“包括(include(s))”、“具有(having)”、“有(has)”、“可以(can)”、“含有(contain(s))”及其变体旨在是不排除另外的行为或结构的可能性的开放性的过渡短语、术语或词语。除非上下文中另外明确指明,否则单数形式“一个/种(a/an)”和“该(the)”包括复数个指示物。本披露还涵盖“包括在此所呈现的实施例或要素”、“由本文所呈现的实施例或要素组成”以及“主要由在此所呈现的实施例或要素组成”的其他实施例,无论是否明确地提出。

[0037] 与数量结合使用的修饰语“约”包括所陈述的值,并且具有由上下文指定的意义(例如,该修饰语至少包括与特定数量的测量相关的误差程度)。修饰语“约”还应被认为是披露了由两个端点的绝对值限定的范围。例如,表述“从约2至约4”还披露了“从2至4”的范围。术语“约”可以指所指示数字的加或减10%。例如,“约10%”可以指示9%至11%的范围,并且“约1”可以意指从0.9-1.1。“约”的其他含义可以从上下文显而易见,如四舍五入,因此,例如“约1”也可以意指从0.5至1.4。

[0038] 下面更详细地描述了特定官能团和化学术语的定义。出于本披露的目的,化学元素是根据Periodic Table of the Elements[元素周期表],CAS版本,Handbook of Chemistry and Physics[化学与物理手册],第75版,内封面来鉴别,并且特定官能团一般如其中所述来定义。另外,有机化学的一般原理以及特定的官能部分和反应性描述于Organic Chemistry[有机化学],Thomas Sorrell,University Science Books[大学科学书籍],Sausalito[索萨利托],1999;Smith和March,March's Advanced Organic Chemistry[March高级有机化学],第5版,John Wiley&Sons,Inc.[约翰威利父子公司],纽约,2001;Larock,Comprehensive Organic Transformations[综合有机转化],VCH Publishers,Inc.[VCH出版社],纽约,1989;Carruthers,Some Modern Methods of Organic Synthesis[一些现代有机合成方法],第3版,Cambridge University Press[剑桥大学出版社],剑桥,1987;每个申请的全部内容通过引用并入本文。

[0039] 如本文所用,术语“烷氧基”是指通过氧原子附接至母体分子部分的如本文所定义

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

[0040] 如本文所用，术语“烷基”意指含有从1至10个碳原子的直链或支链的饱和烃链。术语“低级烷基”或“C_1-C_6-烷基”意指含有从1至6个碳原子的直链或支链烃。术语“C_1-C_3-烷基”意指含有从1至3个碳原子的直链或支链烃。烷基的代表性实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、4,4-二甲基戊烷-2-基、正庚基、正辛基、正壬基和正癸基。

[0041] 如本文所用，术语“烯基”意指含有至少一个碳-碳双键和从1至10个碳原子的直链或支链烃链。

[0042] 如本文所用，术语“烷氧基烷基”意指通过如本文所定义的烷基基团附接至母体分子部分的如本文所定义的烷氧基基团。

[0043] 如本文所用，术语“烷氧基氟烷基”是指通过如本文所定义的氟烷基基团附接至母体分子部分的如本文所定义的烷氧基基团。

[0044] 如本文所用，术语“亚烷基”意指衍生自具有1至10个碳原子，例如具有2至5个碳原子的直链或支链烃的二价基团。亚烷基的代表性实例包括但不限于-CH_2CH_2-、-$CH_2CH_2CH_2$-、-$CH_2CH(CH_3)CH_2$-、-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-、-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2$-、以及-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-。

[0045] 如本文所用，术语“烷基氨基”意指如本文所定义的至少一个烷基基团，其通过如本文所定义的氨基基团附接至母体分子部分。

[0046] 如本文所用，术语“酰胺”意指-C(O)NR-或者-NRC(O)-，其中R可为氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环、烯基、或杂烷基。

[0047] 如本文所用，术语“氨基烷基”意指如本文所定义的至少一个氨基基团，其通过如本文所定义的亚烷基基团附接至母体分子部分。

[0048] 如本文所用，术语“氨基”意指-NR_xR_y，其中R_x和R_y可为氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环、烯基、或杂烷基。在氨基烷基基团或氨基与两个其他部分附接在一起的任何其他部分的情况下，氨基可以是-NR_x-，其中R_x可为氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环、烯基、或杂烷基。

[0049] 如本文所用，术语“芳基”是指苯基基团、或二环稠合环系统。二环稠合环系统由附接至母体分子部分并与如本文所定义的环烷基基团、苯基基团、如本文所定义的杂芳基基团、或如本文所定义的杂环稠合的苯基基团例示。芳基的代表性实例包括但不限于吲哚基、萘基、苯基、苯并二氧杂环戊烯基、和四氢喹啉基。

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

[0051] 如本文所用，术语“氰基氟烷基”意指至少一个-CN基团，其通过如本文所定义的氟烷基基团附接至母体分子部分。

[0052] 如本文所用，术语“环烷氧基”是指通过氧原子附接至母体分子部分的如本文所定义的环烷基基团。

[0053] 如本文所用，术语“环烷基”是指含有三至十个碳原子、零个杂原子和零个双键的碳环系统。环烷基可为单环的、二环的、桥连的、稠合的或螺环的。环烷基的代表性实例包括

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

[0054] 如本文所用，术语“环烯基”是指含有至少一个碳-碳双键且优选每个环具有从5至10个碳原子的非芳香族单环或多环的环系统。环烯基可为单环的、二环的、桥连的、稠合的或螺环的。示例性单环环烯基环包括环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、和二环[2.2.1]庚烯基。

[0055] 如本文所用，术语“氟烷基”意指其中1、2、3、4、5、6、7或8个氢原子被氟替代的如本文所定义的烷基基团。氟烷基的代表性实例包括但不限于2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、三氟甲基、二氟甲基、五氟乙基、以及三氟丙基，例如3,3,3-三氟丙基。

[0056] 如本文所用，术语“氟烷氧基”意指如本文所定义的至少一个氟烷基基团通过氧原子附接至母体分子部分。氟烷氧基的代表性实例包括但不限于二氟甲氧基、三氟甲氧基和2,2,2-三氟乙氧基。

[0057] 如本文所用，术语“卤素(halogen)”或“卤代(halo)”意指Cl、Br、I或F。

[0058] 如本文所用，术语“卤代烷基”意指其中1、2、3、4、5、6、7或8个氢原子被卤素替代的如本文所定义的烷基基团。

[0059] 如本文所用，术语“卤代烷氧基”意指如本文所定义的至少一个卤代烷基基团通过氧原子附接至母体分子部分。

[0060] 如本文所用，术语“卤代环烷基”意指其中一个或多个氢原子被卤素替代的如本文所定义的环烷基基团。

[0061] 如本文所用，术语“杂烷基”意指如本文所定义的烷基基团，其中一个或多个碳原子被选自S、O、P和N的杂原子替代。杂烷基的代表性实例包括但不限于烷基醚、仲烷基胺、叔烷基胺、酰胺和烷基硫化物。

[0062] 如本文所用，术语“杂芳基”是指芳香族单环或芳香族二环环系统。芳香族单环是含有至少一个独立地选自由N、O和S组成的组的杂原子(例如1、2、3或4个独立地选自O、S和N的杂原子)的五元或六元环。五元芳香族单环具有两个双键并且六元六元芳香族单环具有三个双键。二环杂芳基基团由附接至母体分子部分并与如本文所定义的单环环烷基基团、如本文所定义的单环芳基基团、如本文所定义的单环杂芳基基团或如本文所定义的单环杂环稠合的单环杂芳基环例示。杂芳基的代表性实例包括但不限于吲哚基、吡啶基(包括吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基)、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡唑基、吡咯基，苯并吡唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、嘌呤基、异吲哚基、喹喔啉基、吲唑基、喹唑啉基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、异喹啉基、喹啉基、6,7-二氢-1,3-苯并噻唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、萘啶基、吡啶并咪唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基、噻唑

并[5,4-d]嘧啶-2-基。

[0063] 如本文所用，术语“杂环”或“杂环的”意指单环杂环、二环杂环、或三环杂环。单环杂环是含有至少一个独立地选自由O、N和S组成的组的杂原子的三元、四元、五元、六元、七元或八元环。三元或四元环含有零个或一个双键和一个选自由O、N和S组成的组的杂原子。五元环含有零个或一个双键和一个、两个或三个选自由O、N和S组成的组的杂原子。六元环含有零个、一个或两个双键和一个、两个或三个选自由O、N和S组成的组的杂原子。七元和八元环含有零个、一个、两个或三个双键和一个、两个或三个选自由O、N和S组成的组的杂原子。单环杂环的代表性实例包括但不限于氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、氮丙啶基、二氮杂环庚烷基、1,3-二噁烷基、1,3-二氧戊环基、1,3-二硫戊环基、1,3-二噻烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、吗啉基、2-氧代-3-哌啶基、2-氧代氮杂环庚烷-3-基、噁二唑啉基、噁二唑烷基、噁唑啉基、噁唑烷基、氧杂环丁烷基、氧杂环庚烷基、氧杂环辛烷基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡唑啉基、吡唑烷基、吡咯啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢噻吩基、噻二唑啉基、噻二唑烷基、1,2-噻嗪烷基、1,3-噻嗪烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、硫代吗啉基、1,1-二氧化硫代吗啉基(硫代吗啉砜)、噻喃基、和三噻烷基。二环杂环是与苯基基团稠合的单环杂环、或与单环环烷基稠合的单环杂环、或与单环环烯基稠合的单环杂环、或与单环杂环稠合的单环杂环，或螺杂环基团、或桥连单环杂环环系统，其中该环的两个不相邻的原子通过1、2、3或4个碳原子的亚烷基桥或2、3或4个碳原子的亚烯基桥连接。二环杂环的代表性实例包括但不限于苯并吡喃基、苯并噻喃基、苯并二氢吡喃基、2,3-二氢苯并呋喃基、2,3-二氢苯并噻吩基、2,3-二氢异喹啉、2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基、氮杂二环[2.2.1]庚基(包括2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)、氧杂二环[2.2.1]庚烷基(包括7-氧杂二环[2.2.1]庚烷-3-基)、氮杂二环[3.1.0]己烷基(包括3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)、2,3-二氢-1H-吲哚基、异吲哚啉基、八氢环戊[c]吡咯基、八氢吡咯并吡啶基、以及四氢异喹啉基。三环杂环由以下例示：与苯基基团稠合的二环杂环，或与单环环烷基稠合的二环杂环，或与单环环烯基稠合的二环杂环，或与单环杂环稠合的二环杂环，或其中二环的两个不相邻的原子通过1、2、3或4个碳原子的亚烷基桥或2、3或4个碳原子的亚烯基桥连接的二环杂环。三环杂环的实例包括但不限于八氢-2,5-环氧并环戊二烯、六氢-2H-2,5-桥亚甲基环戊二烯并[b]呋喃、六氢-1H-1,4-桥亚甲基环戊二烯并[c]呋喃、氮杂-金刚烷(1-氮杂三环[3.3.1.13,7]癸烷)、以及氧杂-金刚烷(2-氧杂三环[3.3.1.13,7]癸烷)。单环杂环、二环杂环和三环杂环通过这些环内包含的任何碳原子或任何氮原子连接至母体分子部分，并且可以是未经取代的或取代的。

[0064] 如本文所用，术语“羟基(hydroxyl或hydroxy)”意指-OH基团。

[0065] 如本文所用，术语“羟基烷基”意指至少一个-OH基团，其通过如本文所定义的亚烷基基团附接至母体分子部分。

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

[0067] 在一些情况下，烃基取代基(例如，烷基或环烷基)中碳原子的数目由前缀“C_x-C_y-”指示，其中x是该取代基中碳原子的最小数目并且y是最大数目。因此，例如，“C_1-C_3-烷基”是指含有从1至3个碳原子的烷基取代基。

[0068] 如本文所用，术语“磺酰胺”意指-S(O)$_2$NR^d-或-NR^{d}S(O)-，其中R^{d}可为氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环、烯基、或杂烷基。

[0069] 术语“取代基”是指在芳基、杂芳基、苯基或吡啶基基团上、在该基团上的任何原子上的“经取代的”基团。任何原子可以是经取代的。

[0070] 术语“取代的”是指可以进一步被一个或多个非氢取代基基团取代的基团。取代基基团包括但不限于卤素、=O(氧代)、=S(硫代)、氰基、硝基、氟烷基、烷氧基氟烷基、氟烷氧基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、杂烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基烷基、杂芳基烷基、芳基烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、亚烷基、芳氧基、苯氧基、苄氧基、氨基、烷基氨基、酰基氨基、氨基烷基、芳基氨基、磺酰基氨基、亚磺酰基氨基、磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基磺酰基、亚磺酰基、-COOH、酮、酰胺、氨基甲酸酯、以及酰基。例如，如果基团被描述为“任选地经取代的”(例如烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂烷基、杂环或其他基团(例如R基团))，该基团可以具有0、1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基：卤素、=O(氧代)、=S(硫代)、氰基、硝基、氟烷基、烷氧基氟烷基、氟烷氧基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、杂烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基烷基、杂芳基烷基、芳基烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、亚烷基、芳氧基、苯氧基、苄氧基、氨基、烷基氨基、酰基氨基、氨基烷基、芳基氨基、磺酰基氨基、亚磺酰基氨基、磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基磺酰基、亚磺酰基、-COOH、酮、酰胺、氨基甲酸酯、以及酰基。

[0071] 术语“ --- ”表示单键(-)或双键(=)。

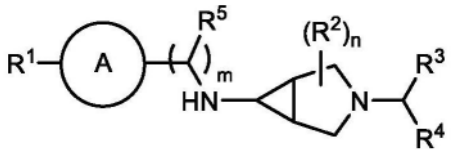
[0072] 对于本文所述的化合物，其基团和取代基可以根据原子和取代基所允许的化合价来选择，以使得选择和取代产生稳定的化合物，例如，该化合物不会自发地进行转化(例如通过重排、环化、消除等)。

[0073] 如本文所用，术语“mAChR M_4受体拮抗剂”是指直接或间接拮抗(例如动物的，特别是哺乳动物(例如，人)的)mAChR M_4的任何外源施用的化合物或药剂。

[0074] 对于本文数值范围的叙述，明确考虑了具有相同精度的介于两者之间的每个介于中间的数字。例如，对于范围6-9，除了6和9之外还考虑了数字7和8，并且对于范围6.0-7.0，明确考虑了数字6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9和7.0。

[0075] 2.化合物

[0076] 在一方面，披露了具有式(I)的化合物：

[0077] 

(I)

[0078] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0079] A为具有1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的五元或六元杂亚芳基；

[0080] m是0或1；

[0081] n是1或2；

[0082] R^{1}选自杂芳基、芳基、杂环基、和环烷基；

[0083] 每个R^2独立地选自氢、C_1-C_4烷基、卤代、和-OR^a；

[0084] R^3选自氢和C_1-C_4烷基；

[0085] R^4选自-$(CR^bR^c)_p$-Y'、C_1-C_8烷基、和C_1-C_8烯基；

[0086] R^5选自氢、C_1-C_4烷基、卤代、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4烷氧基、和C_1-C_4卤代烷氧基；

[0087] Y'选自环烷基、环烯基、杂环、芳基、和杂芳基；

[0088] 每个R^a独立地选自氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、和芳基；

[0089] 每个R^b独立地选自氢和C_1-C_4烷基；

[0090] 每个R^C独立地选自氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、和芳基；以及p是0、1、2、3或4；

[0091] 其中每个芳基、杂芳基、杂亚芳基、环烷基、环烯基、和杂环独立地是未经取代的或被1、2或3个取代基取代。

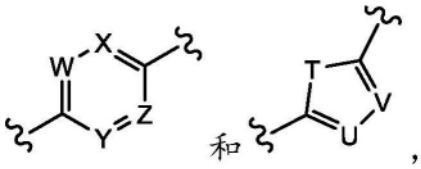
[0092] 在一些实施例中，每个芳基、杂芳基、杂亚芳基、环烷基、环烯基、和杂环独立地是未经取代的或被1、2、或3个独立地选自以下的取代基取代：C_1-C_4烷基、卤代、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4卤代烷氧基、C_1-C_4羟基烷基、羟基、氰基、-$NHCOR^e$、和苄基。

[0093] 在本文的实施例中，R^e可以是氢或C_1-C_4烷基。

[0094] 在一些实施例中，每个芳基、杂芳基、杂亚芳基、环烷基、环烯基、和杂环独立地是未经取代的或被1、2、或3个独立地选自以下的取代基取代：C_1-C_4烷基、卤代、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4卤代烷氧基、C_1-C_4羟基烷基、羟基、氰基、-$NHCOR^e$、C_3-C_6环烷基和苄基；以及R^e为氢或C_1-C_4烷基。

[0095] 在一些实施例中，环A是未经取代的。

[0096] 在一些实施例中，A选自：

[0097] 

，

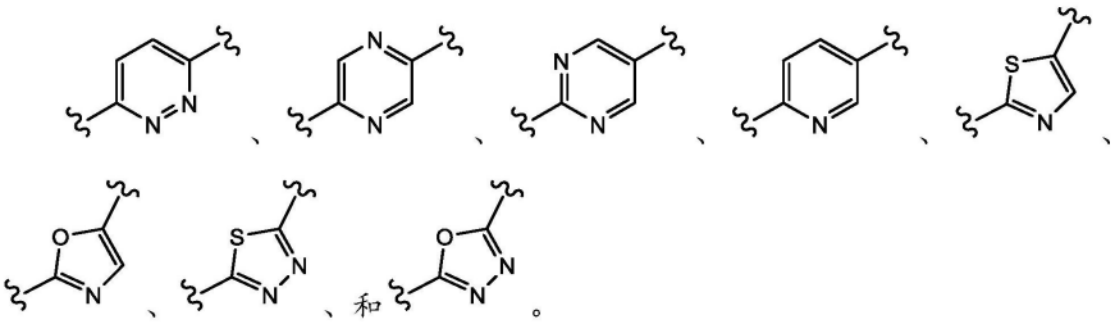
[0098] 其中：

[0099] T选自O、S和NH；

[0100] U、V、W、X、Y和Z独立地选自N和CR^d；以及

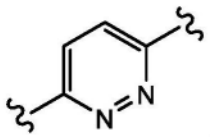
[0101] 每个R^d独立地选自氢、C_1-C_4烷基、卤代、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4卤代烷氧基、和羟基。

[0102] 在一些实施例中，A选自：

[0103] 

。

[0104] 在一些实施例中，A为：

[0105] 。

[0106] 在一些实施例中，m为0。

[0107] 在一些实施例中，m为1。

[0108] 在一些实施例中，m为1且R^5为氢。

[0109] 在一些实施例中，R^1选自芳基(例如，苯基或苯并二氧杂环戊烯基)、杂芳基(例如，具有1、2、或3个独立地选自N、O、和S的杂原子的5或6元杂芳基，例如吡唑基或异噁唑基)、杂环基(例如，具有1、2、或3个独立地选自N、O、和S的杂原子的5或6元杂环，例如吗啉代)、和环烷基(例如，C_3-C_7环烷基)。该芳基、杂芳基、杂环基、和环烷基可以被1、2、或3个独立地选自以下的取代基取代：C_1-C_4烷基、卤代、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4卤代烷氧基、C_1-C_4羟基烷基、羟基、氰基、-$NHCOR^e$、C_3-C_6环烷基和苄基；以及R^e为氢或C_1-C_4烷基。

[0110] 在一些实施例中，R^1选自苯基和具有1、2、或3个独立地选自N、O、和S的杂原子的5或6元杂芳基，其中该苯基或杂芳基是未经取代的或被1、2、或3个独立地选自以下的取代基取代：卤代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、和-$NHCOR^e$(其中R^e选自氢和C_1-C_4烷基)。

[0111] 在一些实施例中，R^1选自苯基和具有1、2、或3个独立地选自N、O、和S的杂原子的5或6元杂芳基，其中该苯基或杂芳基是未经取代的或被1、2、或3个独立地选自以下的取代基取代：卤代、C_1-C_4烷基、和C_1-C_4卤代烷基。

[0112] 在一些实施例中，R^1为苯基，该苯基是未经取代的或被1、2、或3个独立地选自以下的取代基取代：卤代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、和-$NHCOR^e$。在一些实施例中，R^1为苯基，该苯基被1或2个独立地选自以下的取代基取代：卤代和C_1-C_4卤代烷基。在一些实施例中，R^1为苯基，该苯基被氟和氯取代。在一些实施例中，R^1为2-氯-5-氟-苯基。

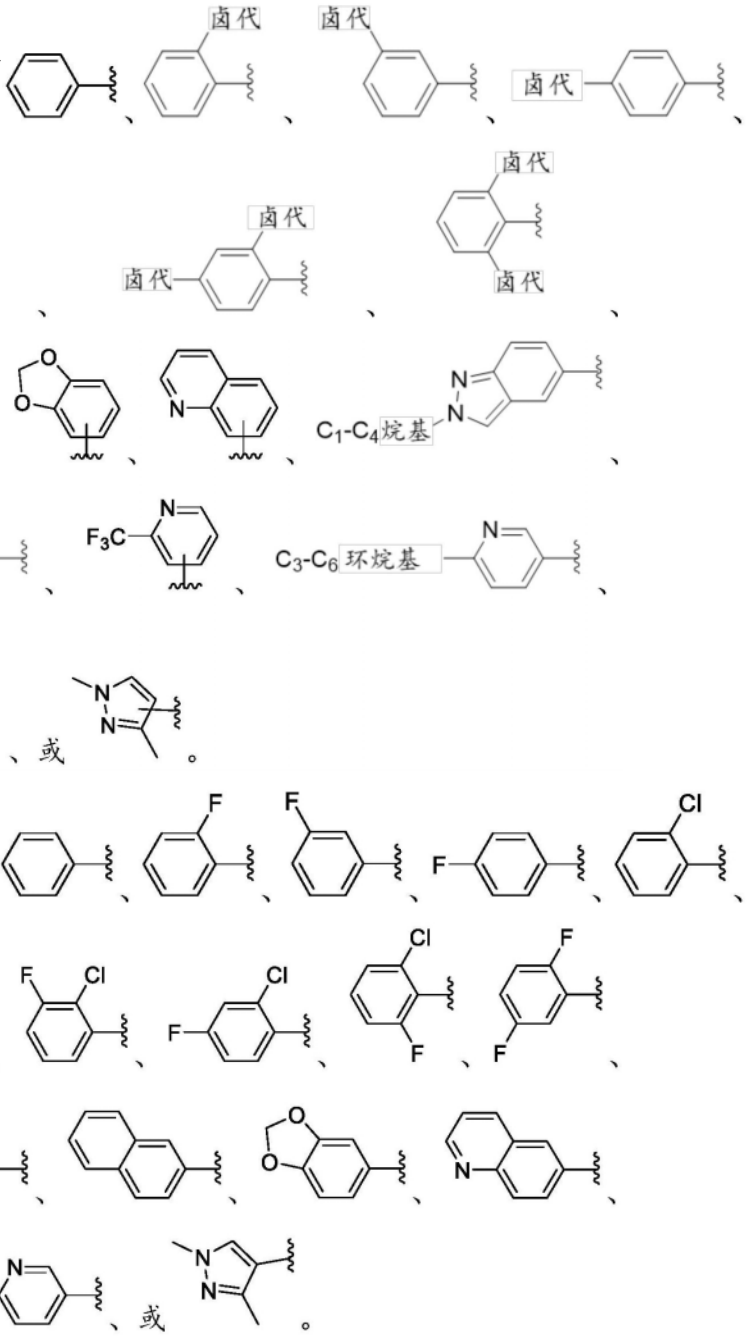
[0113] 在一些实施例中，R^1为具有1、2、或3个独立地选自N、O、和S的杂原子的5或6元杂芳基，并且是未经取代的或被1、2、或3个独立地选自以下的取代基取代：卤代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、和-$NHCOR^e$。在一些实施例中，R^1为具有1、2、或3个独立地选自N和O的杂原子的5元杂芳基，并且被1、2、或3个独立地选自以下的取代基取代：卤代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、和-$NHCOR^e$。在一些实施例中，R^1选自吡唑基和异噁唑基，其各自被两个独立地选自C_1-C_4烷基的取代基取代。在一些实施例中，R^1选自2,4-二甲基吡唑-3-基、1,3-二甲基吡唑-4-基、和3,5-二甲基异噁唑基。在一些实施例中，R^1为2,4-二甲基吡唑-3-基。

[0114] 在一些实施例中，R^1为苯基或吡唑基，其中该苯基或吡唑基被两个独立地选自卤代和C_1-C_4烷基的取代基取代。

[0115] 在一些实施例中，R^1为任选地被1-3个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的芳基：卤素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、-$NHCOR^e$和C_3-C_6环烷基。R^1上的芳基可以是苯基或键合至母体分子部分并与5或6元杂芳基(例如，喹啉-6-基、2H-吲唑-5-基)、含有1-2个氧原子的5至6元杂环(例如，苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)、或第二苯基(即，萘基)稠合的苯基。在另一实施例中，R^1为a)苯基，b)键合至母体分子部分并与选自由以下组成的组的第二环稠合的苯基：5或6元杂芳基、含有1-2个氧原子的5至6元杂环、和第二苯基，或者c)具有1、2、或3个独立地选自N、O、和S的杂原子的5或6元杂芳基，其中R^1是未经取代的或被1、2、或3个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：卤代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、-$NHCOR^e$和

C_3-C_6环烷基。在仍进一步的实施例中，R^1为苯基、喹啉基、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基、吲唑基、吡唑基、或吡啶基，其中R^1任选地被1-3个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：卤代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、-$NHCOR^e$和C_3-C_6环烷基。在又另外的实施例中，R^1为苯基、喹啉-6-基、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基、2H-吲唑-5-基、1H-吡唑-4-基、或吡啶-3-基，其中R^1任选地被1-3个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：卤代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、-$NHCOR^e$和C_3-C_6环烷基。在更多的实施例中，R^1为苯基、吡啶基、或吡唑基，其中该苯基、吡啶基、或吡唑基被1-2个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：卤素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、-$NHCOR^e$和C_3-C_6环烷基。

[0116] 在本文的实施例中，R^1可被1-2个卤素、1-2个C_1-C_4烷基、-$NHCOR^e$、C_1-C_4卤代烷基或C_3-C_6环烷基取代。

[0117] 在本文的实施例中，R^1可为

[0118] 在本文的实施例中，R^1可为

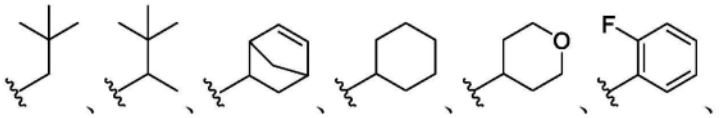
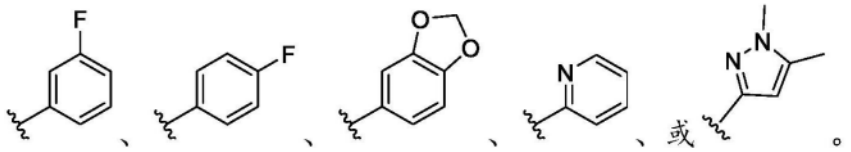
[0119] 在一些实施例中，n为1且R^2为氢。

[0120] 在一些实施例中，R^3为氢。

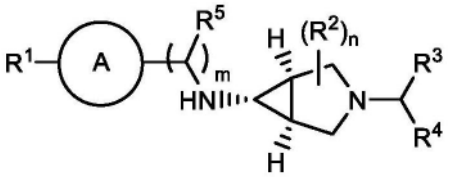
[0121] 在一些实施例中：R^4选自C_1-C_8烷基(例如，C_4-C_6烷基)和-$(CR^bR^c)_p$-Y'；每个R^b为氢；每个R^c为氢；p是0、1、2或3；并且Y'选自：C_3-C_{10}环烷基；C_3-C_8环烯基；芳基；具有1、2、或3个独立地选自N、O、和S的杂原子的5或6元杂芳基；以及具有1、2、或3个独立地选自N、O、和S的杂原子的5、6、或7元杂环；其中Y'是未经取代的或被一个或两个独立地选自卤代和C_1-C_4烷基的取代基取代。

[0122] 在一些实施例中，R^4为C_1-C_8烷基，例如C_4-C_6烷基。在一些实施例中，R^4选自2,2-二甲基丙基、3,3-二甲基丁-2-基、戊-2-基、和仲丁基。

[0123] 在一些实施例中：R^4为-$(CR^bR^c)_p$-Y'；R^b为氢；R^c为氢；p是0、1、2或3；并且Y'选自：C_3-C_{10}环烷基，C_3-C_8环烯基，芳基，具有1、2、或3个独立地选自N、O、和S的杂原子的5或6元杂芳基，和具有1、2、或3个独立地选自N、O、和S的杂原子的5、6、或7元杂环；其中Y'是未经取代的或被一个或两个独立地选自卤代和C_1-C_4烷基的取代基取代。在一些实施例中，Y'为C_3-C_{10}环烷基(例如，环己基、环庚基、或金刚烷基)。在一些实施例中，Y'为C_3-C_8环烯基(例如，二环[2.2.1]庚烯基)。在一些实施例中，Y'为芳基(例如，苯基或苯并二氧杂环戊烯基)，该芳基可为未经取代的或被1或2个独立地选自以下的取代基取代：卤代(例如，氟)和C_1-C_4烷基(例如，甲基)。在一些实施例中，Y'为具有1、2、或3个独立地选自N、O、和S的杂原子的5或6元杂芳基(例如，吡啶基)，该杂芳基是未经取代的或被1或2个独立地选自以下的取代基取代：卤代(例如，氟)和C_1-C_4烷基(例如，甲基)。在一些实施例中，Y'是具有1、2、或3个独立地选自N、O、和S的杂原子的5、6、或7元杂环(例如，四氢吡喃基或氧杂二环[2.2.1]庚烷基)。在本文的实施例中，Y'可为C_3-C_{10}环烷基；C_3-C_8环烯基；苯基；键合至母体分子部分并与以下稠合的苯基：含有1-2个氧原子的5至6元杂环(例如，苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)，含有1、2、或3个氮原子的5或6元杂芳基(例如，吡啶基、吡唑基)，和含有1个氧原子的5、6、或7元杂环(例如，四氢吡喃基)，其中Y'是未经取代的或被一个或两个独立地选自卤代和C_1-C_4烷基的取代基取代。在本文的实施例中，Y'可为C_3-C_7环烷基；C_3-C_8环烯基；苯基；苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基；吡啶基、吡唑基、或四氢吡喃基，其中Y'是未经取代的或被一个或两个独立地选自卤代和C_1-C_4烷基的取代基取代。

[0124] 在本文的实施例中，R^4可为、或。

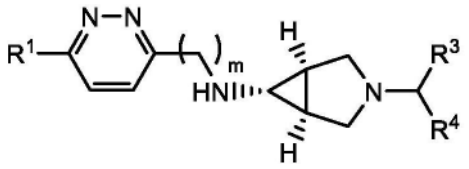
[0125] 在一些实施例中，化合物是具有式(Ia)的化合物：

[0126] 

(Ia)

[0127] 或其药学上可接受的盐，其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、A、m以及n是如在本文所述的方面和实施例中所定义的。

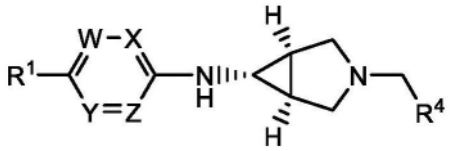
[0128] 在一些实施例中，化合物是具有式(Ib)的化合物：

[0129] 

(Ib)

[0130] 或其药学上可接受的盐，其中R^1、R^3、R^4以及m是如在本文所述的方面和实施例中所定义的。

[0131] 在一些实施例中，具有式(I)的化合物具有式(Ic)

[0132] 

(Ic)

[0133] 其中含有W、X、Y和Z的环是含有两个或一个氮原子的6元杂芳基环，并且W、X、Y和Z独立地为N或CH(例如，哒嗪、吡啶、嘧啶)；R^1为5至10元芳香族环系统，其任选地含有1-2个氮原子并且任选地被1-3个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：卤素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、-$NHCOR^e$和C_3-C_6环烷基；R^e为氢或C_1-C_4烷基；R^4为C_4-C_6烷基或-$(CR_bR_c)_p$-Y'；每个R^b独立地为氢或C_1-C_4烷基；每个R^c独立地为氢或C_1-C_4烷基；p是0、1、2、3或4；并且Y'为C_3-C_{10}环烷基；C_3-C_8环烯基；芳基；具有1、2、或3个独立地选自N、O、和S的杂原子的5或6元杂芳基；或者具有1、2、或3个独立地选自N、O、和S的杂原子的5、6、或7元杂环；其中Y'是未经取代的或被一个或两个独立地选自卤代和C_1-C_4烷基的取代基取代。R^1上任选地含有1-2个氮原子的5至10元芳香族环系统是如本文定义的单环或二环芳基或杂芳基，如苯基、萘基、喹啉基、吲唑基、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基、吡啶基、和吡唑基。

[0134] 代表性的具有式(I)的化合物包括但不限于：

[0135] (1S,5R,6s)-3-(3,3-二甲基丁基)-N-[6-(1,3-二甲基吡唑-4-基)哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0136] (1R,5S,6s)-3-(3,3-二甲基丁基)-N-[6-(1,3-二甲基吡唑-4-基)哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0137] (1S,5R,6s)-3-(5-二环[2.2.1]庚-2-烯基甲基)-N-[6-(1,3-二甲基吡唑-4-基)哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0138] (1R,5S,6s)-3-(5-二环[2.2.1]庚-2-烯基甲基)-N-[6-(1,3-二甲基吡唑-4-基)哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0139] (1S,5R,6s)-N-[6-(1,3-二甲基吡唑-4-基)哒嗪-3-基]-3-(2,3,3-三甲基丁基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0140] (1R,5S,6s)-N-[6-(1,3-二甲基吡唑-4-基)哒嗪-3-基]-3-(2,3,3-三甲基丁基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0141] (1R,5S,6s)-N-((6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-基)甲基)-3-(3,3-二甲基丁基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0142] (1R,5S,6s)-N-((6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基)甲基)-3-(3,3-二甲基丁基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0143] (1R,5S,6s)-N-((6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基)甲基)-3-(环己基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0144] (1R,5S,6s)-3-(环己基甲基)-N-((6-(1,3-二甲基吡唑-4-基)哒嗪-3-基)甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0145] (1R,5S,6s)-N-[6-(2-氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0146] (1R,5S,6s)-N-[6-(3-氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0147] (1R,5S,6s)-N-[6-(4-氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0148] (1R,5S,6s)-N-[6-(2-氯苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0149] (1R,5S,6s)-N-[6-(2-氯-5氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0150] (1R,5S,6s)-N-[6-(2-氯-3-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0151] (1R,5S,6s)-N-[6-(2-氯-4-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0152] (1R,5S,6s)-N-[6-(2-氯-6-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0153] (1R,5S,6s)-N-[6-(2,5-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0154] (1R,5S,6s)-N-[6-(6-喹啉基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0155] (1R,5S,6s)-N-[6-(2-甲基吲唑-5-基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0156] N-[4-[6-[[(1R,5S,6s)-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-基]氨基]哒嗪-3-基]苯基]乙酰胺；

[0157] (1R,5S,6s)-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-N-[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0158] (1R,5S,6s)-N-[6-(6-环丙基-3-吡啶基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0159] (1R,5S,6s)-N-[6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-[(3-氟苯基)甲基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0160] (1R,5S,6s)-N-[6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-[(4-氟苯基)甲基]-3-氮杂

二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0161] (1R,5S,6s)-N-[6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-(2-吡啶基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0162] (1R,5S,6s)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基甲基)-N-[6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0163] (1R,5S,6s)-N-[6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-[(1,5-二甲基吡唑-3-基)甲基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0164] (1R,5S,6s)-N-[6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-(3,3-二甲基丁基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0165] (1R,5S,6s)-N-(6-苯基哒嗪-3-基)-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0166] (1R,5S,6s)-N-[6-(2-萘基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0167] (1R,5S,6s)-N-[6-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0168] (1R,5S,6s)-N-[6-(2,3-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0169] (1R,5S,6s)-N-[6-(2,4-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0170] (1R,5S,6s)-N-[6-(2,5-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-[(2-氟苯基)甲基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0171] (1R,5S,6s)-N-[6-(2,5-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(2-吡啶基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0172] (1R,5S,6s)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基甲基)-N-[6-(2,5-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0173] (1R,5S,6s)-N-[6-(2,5-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-[(1,5-二甲基吡唑-3-基)甲基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0174] (1R,5S,6s)-N-[6-(2,5-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(3,3-二甲基丁基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0175] (1R,5S,6s)-3-[(1,5-二甲基吡唑-3-基)甲基]-N-[6-(2-甲基吲唑-5-基)哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;以及

[0176] (1R,5S,6s)-3-(3,3-二甲基丁基)-N-[6-(2-甲基吲唑-5-基)哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0177] 反式-3-(3,3-二甲基丁基)-N-[6-(1,3-二甲基吡唑-4-基)哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0178] 反式-3-(5-二环[2.2.1]庚-2-烯基甲基)-N-[6-(1,3-二甲基吡唑-4-基)哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0179] 反式-N-[6-(1,3-二甲基吡唑-4-基)哒嗪-3-基]-3-(2,3,3-三甲基丁基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0180] 反式-N-((6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-基)甲基)-3-(3,3-二甲基丁基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0181] 反式-N-((6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基)甲基)-3-(3,3-二甲基丁基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0182] 反式-N-((6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基)甲基)-3-(环己基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0183] 反式-3-(环己基甲基)-N-((6-(1,3-二甲基吡唑-4-基)哒嗪-3-基)甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0184] 反式-N-[6-(2-氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0185] 反式-N-[6-(3-氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0186] 反式-N-[6-(4-氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0187] 反式-N-[6-(2-氯苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0188] 反式-N-[6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0189] 反式-N-[6-(2-氯-3-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0190] 反式-N-[6-(2-氯-4-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0191] 反式-N-[6-(2-氯-6-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0192] 反式-N-[6-(2,5-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0193] 反式-N-[6-(6-喹啉基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0194] 反式-N-[6-(2-甲基吲唑-5-基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0195] N-[4-[6-[[反式-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-基]氨基]哒嗪-3-基]苯基]乙酰胺；

[0196] 反式-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-N-[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0197] 反式-N-[6-(6-环丙基-3-吡啶基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0198] 反式-N-[6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-[(3-氟苯基)甲基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0199] 反式-N-[6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-[(4-氟苯基)甲基]-3-氮杂二环

[3.1.0]己烷-6-胺；

[0200] 反式-N-[6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-(2-吡啶基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0201] 反式-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基甲基)-N-[6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0202] 反式-N-[6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-[(1,5-二甲基吡唑-3-基)甲基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0203] 反式-N-[6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-(3,3-二甲基丁基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0204] 反式-N-(6-苯基哒嗪-3-基)-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0205] 反式-N-[6-(2-萘基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0206] 反式-N-[6-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0207] 反式-N-[6-(2,3-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0208] 反式-N-[6-(2,4-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0209] 反式-N-[6-(2,5-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-[(2-氟苯基)甲基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0210] 反式-N-[6-(2,5-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(2-吡啶基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0211] 反式-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基甲基)-N-[6-(2,5-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0212] 反式-N-[6-(2,5-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-[(1,5-二甲基吡唑-3-基)甲基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0213] 反式-N-[6-(2,5-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(3,3-二甲基丁基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0214] 反式-3-[(1,5-二甲基吡唑-3-基)甲基]-N-[6-(2-甲基吲唑-5-基)哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;以及

[0215] 反式-3-(3,3-二甲基丁基)-N-[6-(2-甲基吲唑-5-基)哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0216] 或其药学上可接受的盐。

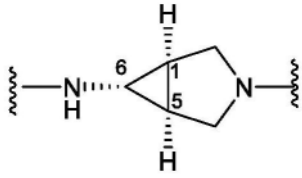
[0217] 通过使用作为CHEMDRAW®ULTRA的一部分的结构＝名称(Struct＝Name)命名算法对化合物名称和/或结构进行指定/确定。

[0218] 化合物可以作为其中具有不对称或手性中心的立体异构体存在。该立体异构体根据手性碳原子周围的取代基的构型是“R”或“S”。本文所用的术语“R”和“S”是如IUPAC 1974 Recommendations for Section E,Fundamental Stereochemistry[IUPAC 1974用于部分E

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

[0219] 化合物具有3-氮杂二环[3.1.0]己烷核心结构,该结构可以具有对称平面,如以下代表性结构A中所示。

[0220]



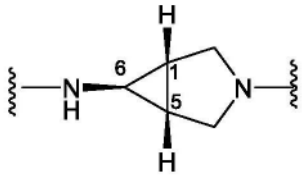
A

反式

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

[0221] 结构A是内消旋的,因为它的镜像B是可重叠的。1、5和6立体化学名称在本文中用于A型对称结构,以指定环稠合和6位之间的相对立体化学。因此,当以上述描绘的方向绘制时,1R、5s、6r是指6位取代基和环稠合之间的反式相对立体化学。在6位上的小写字母s和r指定是指准不对称,如G.P.Moss在“Basic terminology of stereochemistry(IUPAC Recommendations)[立体化学的基本术语(IUPAC建议)]”于Pure and Applied Chemistry[纯粹与应用化学](1996),68(12)2193-2222中所述。本领域技术人员将理解,当将结构A绘制为镜像B时,

[0222]



B

[0223] 反式

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

[0224] 化学命名程序可以(根据程序)将1和5位的立体化学名称分别从R反转为S和从S反转为R,但是6位的准不对称性保持不变,这是因为根据优先规则和具有R和S指定的碳原子的反转,R的优先级高于S。由于对称面,A和B相同。

[0225] 应理解，该化合物可以具有互变异构形式以及几何异构体，并且这些也构成本披露的实施例。

[0226] 本披露也包括同位素标记的化合物，这些化合物与在式(I)叙述的那些化合物相同，但事实上，一个或多个原子被原子质量或质量数与通常见于自然界中的原子质量或质量数不同的原子替代。适合包含在本发明的化合物中的同位素的实例是氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、以及氯，例如但不限于对应地^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、和^{36}Cl。用较重的同位素如氘(即^{2}H)取代可以获得源于更大的代谢稳定性(例如增加的体内半衰期或减少的剂量需求)的某些治疗优点，并且因此在一些情况下可以是优选的。该化合物可以包含用于医学成像的正电子发射同位素和用于确定受体分布的正电子发射断层摄影术(PET)研究。可以并入具有式(I)的化合物中的适合的正电子发射同位素是^{11}C、^{13}N、^{15}O、以及^{18}F。同位素标记的具有式(I)的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与所附实例中描述的那些方法类似的方法使用适当同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂来制备。

[0227] a.药学上可接受的盐

[0228] 所披露的化合物可以作为药学上可接受的盐存在。术语“药学上可接受的盐”是指化合物的盐或两性离子，这些盐或两性离子是水溶性或油溶性或分散性的，适合于治疗障碍而没有异常的毒性、刺激性和过敏反应，与合理的收益/风险比相称，并且对预期用途有效。这些盐可以在化合物的最后分离和纯化期间制备，或通过使化合物的氨基基团与合适的酸反应而分开地制备。例如，可以将化合物溶解于合适的溶剂(例如但不限于甲醇和水)中，并用至少一当量的酸(如盐酸)处理。所得盐可以沉淀出来并通过过滤分离并在减压下干燥。可替代地，可以在减压下去除溶剂和过量的酸以提供盐。代表性盐包括：乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、甲酸盐、羟乙基磺酸盐、富马酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、草酸盐、马来酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、三氯乙酸盐、三氟醋酸盐、谷氨酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐等。化合物的氨基基团可以用烷基氯化物、溴化物和碘化物(例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、月桂基、肉豆蔻基、硬脂基等)来季铵化。

[0229] 碱加成盐可以在所披露的化合物的最后分离和纯化期间制备，通过将羧基基团与适合的碱如金属阳离子(例如锂、钠、钾、钙、镁或铝)的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐，或者与有机伯、仲、叔胺反应。季胺盐可以制备，例如衍生自甲基胺、二甲基胺、三甲基胺、三乙基胺、二乙基胺、乙基胺、三丁基胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、二环己基胺、普罗卡因、二苄基胺、N,N-二苄基苯乙基胺、1-二苯羟甲胺和N,N’-二苄基乙烯二胺、乙烯二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶、哌嗪等的那些。

[0230] b.通用合成

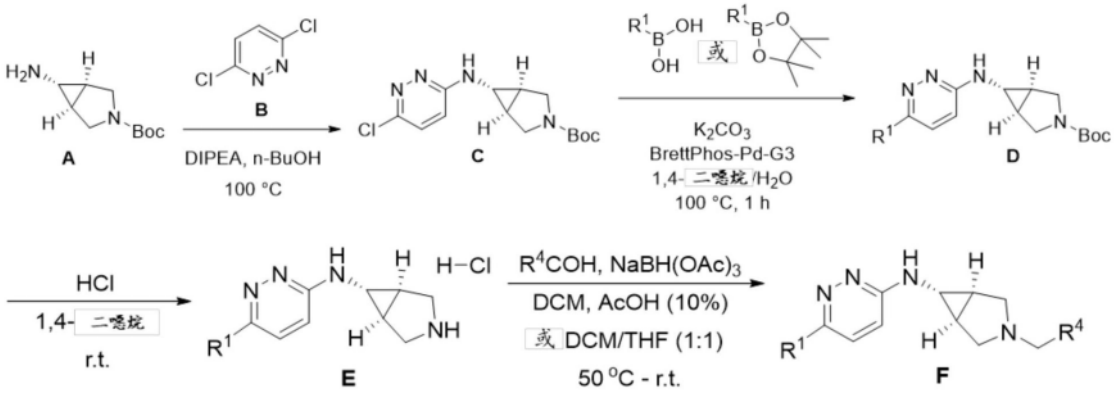
[0231] 具有式(I)的化合物可以通过合成方法或通过代谢方法制备。通过代谢方法进行的化合物的制备包括在人体或动物体中(体内)发生的那些或在体外发生的方法。

[0232] 在以下方案的描述中使用的缩写包括如下：Ac是乙酰基；BrettPhos-Pd-G3是[(2-二-环己基膦基-3,6-二甲氧基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯基)-2-(2′-氨基-1,1′-联

苯基)]钯(II)甲磺酸盐(CAS号1470372-59-8);DCE是1,2-二氯乙烷;DCM是二氯甲烷;DIPEA是N,N-二异丙基乙胺;DMF是N,N-二甲基甲酰胺;Fmoc是芴甲氧羰基;rt或r.t.是室温;RuPhos-Pd-G3是(2-二环己基膦基-2′,6′-二异丙氧基-1,1′-联苯基)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯基)]钯(II)甲磺酸盐(CAS号1445085-77-7);STAB是指三乙酰氧基硼氢化钠;TFA是三氟乙酸;并且THF是四氢呋喃。

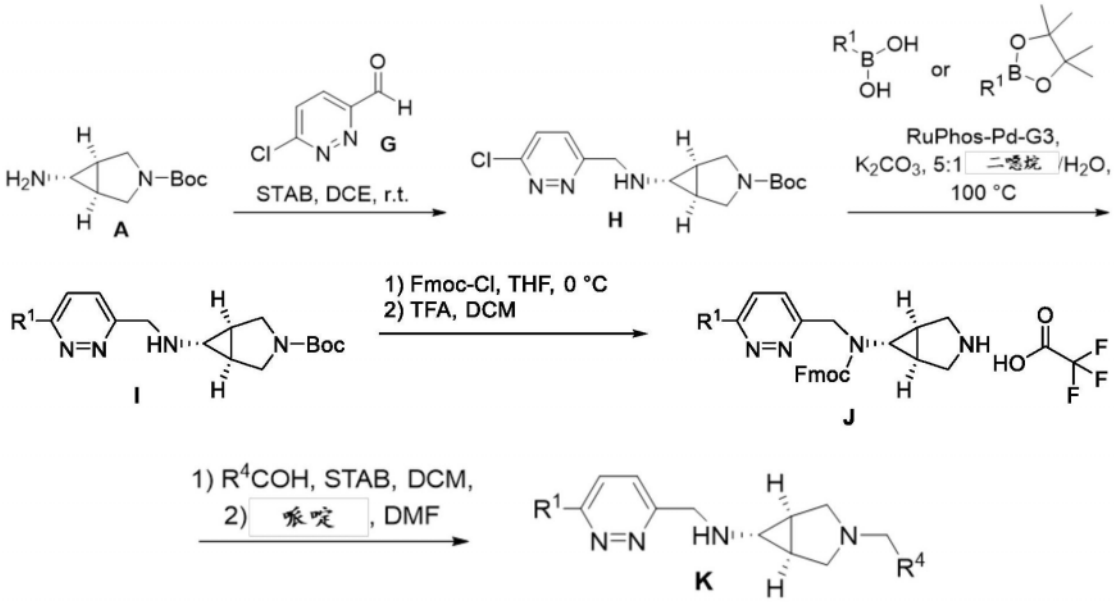
[0233] 具有式(I)的化合物可以如以下方案中所示合成。

[0234] 方案1

[0235] 

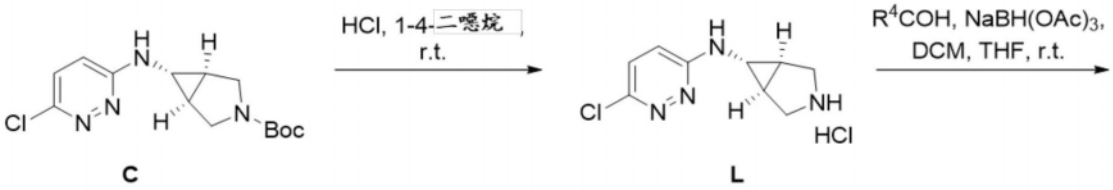
[0236] 如方案1所示,(1R,5S,6s)-叔丁基6-氨基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸酯(化合物A,可商购,CAS号273206-92-1)可以与3,6-二氯哒嗪(B)偶联以生成化合物C,其可以与适当的硼酸或酯偶联以形成化合物D。化合物D的脱保护可以提供化合物E,并且化合物E与合适的醛在还原条件下的反应可以提供化合物F(即,具有式(Ia)的化合物,其中m为0且R^3为H)。

[0237] 方案2

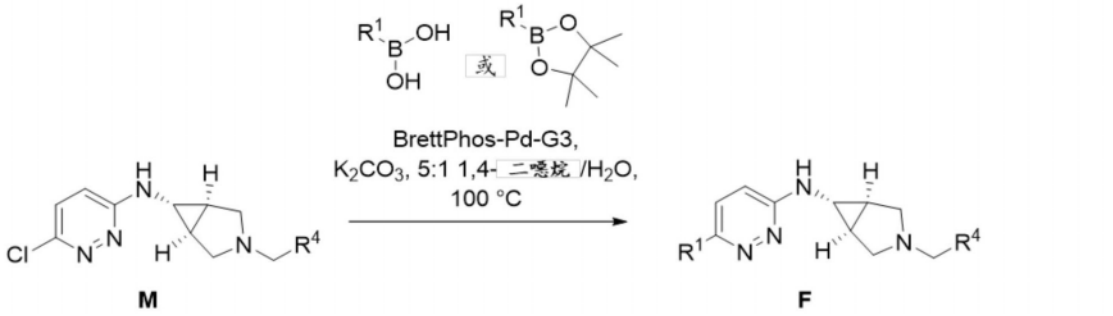
[0238] 

[0239] 如方案2所示,化合物A可以与6-氯-3-哒嗪甲醛偶联以生成化合物H,其可以与适当的硼酸或酯偶联以形成化合物I。使用Fmoc-Cl保护胺可生成化合物J,其可在还原条件下与合适的醛反应,然后脱保护以形成化合物K(即,具有式(Ia)的化合物,其中m为1且R^3为H)。

[0240] 方案3



[0241]



[0242] 如方案3所示,具有式C的化合物可以在酸性条件下脱保护以提供胺L,其转而可以在还原胺化条件下与醛反应以提供化合物M。化合物M可以在铃木型(Suzuki-type)条件下与合适的硼酸或酯反应以提供具有式F的化合物。

[0243] 2-溴-5-氯吡嗪、3-溴-6-氟吡啶、和2-氯-噻唑可以代替方案1和3的方法中的3,6-二氯哒嗪,以制备另外的化合物,其中式(I)中的环A为吡嗪、吡啶或任选地经取代的噻唑。反应条件(例如时间、温度、溶剂)和共反应物(例如,碱)可以根据需要进行修饰以促进亲核芳香族取代反应。

[0244] 可以通过有机合成领域技术人员熟知的方法来分离和纯化化合物和中间体。用于分离和纯化化合物的常规方法的实例可以包括但不限于:在固相支持体(例如硅胶,氧化铝或用烷基硅烷基团衍生的二氧化硅)上的色谱法,通过在高温或低温重结晶(任选地用活性炭进行预处理)、薄层色谱法、在各种压力下的蒸馏、在真空下升华、以及研磨,如例如“Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry[沃格尔的实用有机化学教材],”第5版(1989),Furniss,Hannaford,Smith,和Tatchell,Longman Scientific&Technical[朗文科学技术出版社]出版,艾塞克斯郡CM20 2JE,英格兰中所述。

[0245] 所披露的化合物可以具有至少一个碱性氮,从而可用酸处理该化合物以形成所希望的盐。例如,化合物可以在室温或高于室温与酸反应,以提供所希望的盐,将该盐沉淀、并在冷却后通过过滤收集。适合该反应的酸的实例包括但不限于:酒石酸、乳酸、琥珀酸、以及扁桃酸、阿卓乳酸(atrolactic)、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、萘磺酸、苯磺酸、碳酸、富马酸、马来酸、葡萄糖酸、乙酸、丙酸、水杨酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、柠檬酸、羟基丁酸、樟脑磺酸、苹果酸、苯乙酸、天冬氨酸或谷氨酸等。

[0246] 每个单独步骤的反应条件和反应时间可以根据所采用的具体反应物和所使用的反应物中存在的取代基而变化。实例部分提供了具体的程序。可以将反应以常规方式进行处理,例如通过从残余物中除去溶剂并根据本领域通常已知的方法(例如但不限于结晶、蒸馏、萃取、研磨和色谱法)进一步纯化。除非另外说明,否则起始材料和试剂是可商购的,或可以由本领域技术人员使用化学文献中描述的方法从可商购的材料进行制备。起始材料(如果不可商购)可以通过选自标准有机化学技术的程序、与合成已知的结构类似的化合物类似的技术、或与上述方案或合成实例部分中描述的程序类似的技术来制备。

[0247] 常规实验(包括反应条件、试剂、合成途径的顺序、与反应条件不相容的任何化学官能团的保护、以及在该方法的反应顺序中的合适点进行的脱保护的适当操作)包括在本发明的范围内。适合的保护基团和用于使用这类适合的保护基团对不同的取代基进行保护和脱保护的方法对于本领域技术人员而言是熟知的;它们的实例可以参见PGM Wuts和TW Greene,Greene的书名为"Protective Groups in Organic Synthesis[有机合成中的保护性基团]"第4版,John Wiley&Sons[约翰威立国际出版公司],纽约(2006),该文献通过引用以其全文并入本文。本发明的化合物的合成可以通过类似于上述的合成方案和具体实例中所述的那些方法来完成。

[0248] 当需要所披露的化合物的光学活性形式时,它可以通过使用一种光学活性的起始材料(例如通过一个适合的反应步骤的不对称诱导而制备的)进行本文所述的程序之一、或通过使用标准程序(如色谱分离、重结晶或酶拆分)拆分该化合物或中间体的立体异构体的混合物来获得。

[0249] 类似地,当需要一种化合物的纯几何异构体时,它可以通过使用一种纯几何异构体作为起始材料进行以上程序之一、或通过使用标准程序如色谱分离拆分该化合物或中间体的几何异构体的混合物来获得。

[0250] 可以理解,所述合成方案和具体实例是说明性的,并且不应被理解为限制如在所附权利要求中所限定的本发明的范围。合成方法和具体实例的所有替代方案、修改、以及等效物都包括在权利要求的范围内。

[0251] c.毒蕈碱性乙酰胆碱受体M_4活性

[0252] M_4是纹状体中表达最高的mAChR亚型,且该M_4的表达在啮齿动物和灵长类动物中相似。由于缺乏选择性的M_4拮抗剂,已经通过生化和遗传研究以及高选择性M_4正向别构调节剂(PAM)的用途来指导对M_4作用机理的理解。高选择性的M_4 PAM会引起对精神运动刺激剂(其通过增加纹状体DA水平而起作用)的行为应答的大幅降低。此外,M_4的遗传缺失增加了探索性自发活动、对苯丙胺和其他刺激剂的运动应答增强,并消除了M_4 PAM对自发活动的影响,并且从表达DA受体的D1亚型(D1-SPN)的纹状体棘突神经元中选择性缺失M_4时也观察到了这些影响。体内微透析研究表明,M_4 PAM的施用减少了苯丙胺诱导的背侧和腹侧纹状体中DA的释放,且fMRI研究表明M_4 PAM逆转了苯丙胺诱导的纹状体和其他基底神经节核中脑血流量(CBV)的增加。最近,快速扫描循环伏安法(FSCV)和遗传研究表明,M_4 PAM至少部分地通过从纹状体棘突神经元(SPN)释放内源性大麻素和激活DA末端的CB2大麻素受体来抑制纹状体中突触前DA末端释放DA来起作用。

[0253] M_4在SPN的子集中大量表达,SPN也表达DA受体的D_1亚型(D_1DR),这形成直接通路(D1-SPN),该通路向黑质网状部(SNr)发送抑制性投射。有趣的是,D_1DR激活了D1-SPN中独特的GTP结合蛋白,称为$G_{\alpha olf}$,该$G_{\alpha olf}$将D_1R偶联至腺苷酸环化酶激活、cAMP形成以及蛋白激酶A(PKA)激活。该信号传导通路对于DA介导的运动活动激活的许多行为作用至关重要。有趣的是,M_4偶联至$G\alpha_{i/o}$ G蛋白,这抑制了腺苷酸环化酶并具有直接抵消抑制D_1受体信号传导和对运动功能的影响的潜力。这些研究提出以下可能性:除了抑制DA释放外,M_4 PAM还可以通过直接抑制cAMP形成来直接抑制D_1-SPN中D1R介导的信号传导,并且这还可能有助于基底神经节中DA信号传导的选择性M_4激活的强大抑制作用。与此相一致,M_4 PAM抑制直接作用的D_1激动剂的运动刺激作用。此外,一系列药理、遗传和分子/细胞研究表明,这种应答是通

过抑制D1-SPN中的D_1DR信号传导来介导的。因此，M_4 PAM对D_1DR信号传导的主要作用不是在纹状体中，而是在SNr中D_1-SPN的GABA能末端上，其中D_1DR的激活诱导了GABA释放的大幅增加。这挑战了普遍的观点，即纹状体功能的胆碱能调节几乎仅通过从紧张性活动纹状体胆碱能中间神经元(ChI)释放的ACh来介导的，并提出以下可能性：对来自脚桥核的胆碱能投射的SNr的胆碱能神经支配在调节运动活动和基底神经节直接通路的其他功能中也可能起关键作用。总之，这些数据表明，除了抑制DA释放外，M_4激活还在表达D_1的SPN中突触后地起作用以抑制运动功能。

[0254] 与M_4作为参与调节运动功能的主要mAChR亚型的突出作用相一致，许多报道表明，在M_4敲除小鼠中，mAChR拮抗剂东莨菪碱的运动激活作用显著降低，但其他四种mAChR亚型($M_{1-3,5}$)则没有。此外，与野生型对照相比，M_4敲除小鼠的氟哌啶醇诱导的僵住症(帕金森病运动障碍的模型)减少了。通过评估该化合物对DA受体拮抗剂氟哌啶醇诱导的僵住症的作用对东莨菪碱的抗帕金森病效应进行的评价在WT小鼠中表现出强劲的完全被东莨菪碱逆转的僵住症。东莨菪碱的逆转异常强劲并且比我们观察到的针对许多其他进行潜在抗帕金森病效应评估的靶标的药剂所观察到的逆转更显著，这些靶标包括代谢型谷氨酸(mGlu)受体$mGlu_4$或$mGlu_5$、A_2A腺苷受体以及NMDA受体。重要的是，东莨菪碱在减少M_4 KO小鼠的僵住症方面无效，这表明东莨菪碱的抗僵住作用需要在mAChR M_4上起作用。结合对基底神经节和运动功能的M_4调节的广泛研究，这些研究提供了令人信服的证据，表明M_4是参与非选择性mAChR拮抗剂抗帕金森病效应的主要mAChR亚型，并为发现和开发选择性M_4拮抗剂用于治疗神经退行性疾病(例如PD、肌张力障碍、迟发性异动症和其他运动障碍)提供了支持。

[0255] 尽管mAChR研究取得了进展，但仍缺乏作为有潜力、有效和选择性的M_4 mAChR拮抗剂的化合物。高选择性的M_4拮抗剂代表了一种新的治疗方法，可用于治疗包括PD、肌张力障碍、迟发性异动症和其他运动障碍在内的神经退行性疾病，并且可以提供东莨菪碱的临床益处，而不会受到pan-mAChR抑制介导的不良反应。

[0256] 在一些实施例中，所披露的化合物是mAChR M_4的拮抗剂。可以通过本领域已知的方法证明这种活性。例如，可以通过测量应答于负载Ca^{2+}敏感性荧光染料(例如，Fluo-4)的细胞中的激动剂(例如乙酰胆碱)以及嵌合或混杂G蛋白的共表达的钙通量来确定mAChR M_4活性的拮抗作用。在一些实施例中，可以将钙通量测量为荧光静态比的增加。在一些实施例中，可以将拮抗剂活性分析为EC_{80}乙酰胆碱应答(即，在产生最大应答的80％的乙酰胆碱浓度下，mAChR M_4的应答)的浓度依赖性增加。

[0257] 在一些实施例中，与不存在化合物的情况下等效的CHO-K1细胞的应答相比，在存在该化合物的情况下，所披露的化合物拮抗mAChR M_4，呈现为mAChR M_4转染的CHO-K1细胞中钙荧光降低。在一些实施例中，所披露的化合物拮抗mAChR M_4应答，其IC_{50}小于约10μM、小于约5μM、小于约1μM、小于约500nM、小于约100nM或小于约50nM。在一些实施例中，将mAChR M_4转染的CHO-K1细胞用人mAChR M_4转染。在一些实施例中，将mAChR M_4转染的CHO-K1细胞用大鼠mAChR M_4转染。在一些实施例中，将mAChR M_4转染的CHO-K1细胞用来自狗或食蟹猴的mAChR M_4转染。

[0258] 所披露的化合物可拮抗mAChR M_4转染的CHO-K1细胞中的mAChR M_4应答，其IC_{50}小于mAChR M_1、M_2、M_3或M_5转染的CHO-K1细胞中的一个或多个的IC_{50}。也就是说，相对于mAChR M_1、M_2、M_3或M_5受体中的一个或多个，所披露的化合物可以对mAChR M_4受体具有选择性。例如，

在一些实施例中，所披露的化合物可以拮抗mAChR M_4应答，与拮抗mAChR M_1应答相比，其IC_{50}降低约5倍、降低约10倍、降低约20倍、降低约30倍、降低约50倍、降低约100倍、降低约200倍、降低约300倍、降低约400倍、或降低超过约500倍。在一些实施例中，所披露的化合物可以拮抗mAChR M_4应答，与拮抗mAChR M_2应答相比，其IC_{50}降低约5倍、降低约10倍、降低约20倍、降低约30倍、降低约50倍、降低约100倍、降低约200倍、降低约300倍、降低约400倍、或降低超过约500倍。在一些实施例中，所披露的化合物可以拮抗mAChR M_4应答，与拮抗mAChR M_3应答相比，其IC_{50}降低约5倍、降低约10倍、降低约20倍、降低约30倍、降低约50倍、降低约100倍、降低约200倍、降低约300倍、降低约400倍、或降低超过约500倍。在一些实施例中，所披露的化合物可以拮抗mAChR M_4应答，与拮抗mAChR M_5应答相比，其IC_{50}降低约5倍、降低约10倍、降低约20倍、降低约30倍、降低约50倍、降低约100倍、降低约200倍、降低约300倍、降低约400倍、或降低超过约500倍。在一些实施例中，所披露的化合物可以拮抗mAChR M_4应答，与拮抗M_2-M_5受体应答相比，其IC_{50}降低约5倍、降低约10倍、降低约20倍、降低约30倍，与拮抗mAChR M_1、M_2、M_3或M_5受体应答相比，其IC_{50}降低约50倍、降低约100倍、降低约200倍、降低约300倍、降低约400倍、或降低超过约500倍。

[0259] 所披露的化合物可以拮抗M_4转染的CHO-K1细胞中的mAChR M_4应答，其IC_{50}小于约10μM，并且相对于mAChR M_1、M_2、M_3或M_5受体中的一个或多个，对M_4受体表现出选择性。例如，在一些实施例中，该化合物的IC_{50}可以小于约10μM、小于约5μM、小于约1μM、小于约500nM、小于约100nM、或小于约50nM；并且该化合物还可以拮抗mAChR M_4应答，与拮抗mAChR M_1应答相比，其IC_{50}降低约5倍、降低约10倍、降低约20倍、降低约30倍、降低约50倍、降低约100倍、降低约200倍、降低约300倍、降低约400倍或降低超过约500倍。在一些实施例中，该化合物的IC_{50}可以小于约10μM、小于约5μM、小于约1μM、小于约500nM、小于约100nM、或小于约50nM；并且该化合物还可以拮抗mAChR M_4应答，与拮抗mAChR M_2应答相比，其IC_{50}降低约5倍、降低约10倍、降低约20倍、降低约30倍、降低约50倍、降低约100倍、降低约200倍、降低约300倍、降低约400倍或降低超过约500倍。在一些实施例中，该化合物的IC_{50}可以小于约10μM、小于约5μM、小于约1μM、小于约500nM、小于约100nM、或小于约50nM；并且该化合物还可以拮抗mAChR M_4应答，与拮抗mAChR M_3应答相比，其IC_{50}降低约5倍、降低约10倍、降低约20倍、降低约30倍、降低约50倍、降低约100倍、降低约200倍、降低约300倍、降低约400倍或降低超过约500倍。在一些实施例中，该化合物的IC_{50}可以小于约10μM、小于约5μM、小于约1μM、小于约500nM、小于约100nM、或小于约50nM；并且该化合物还可以拮抗mAChR M_4应答，与拮抗mAChR M_5应答相比，其IC_{50}降低约5倍、降低约10倍、降低约20倍、降低约30倍、降低约50倍、降低约100倍、降低约200倍、降低约300倍、降低约400倍或降低超过约500倍。在一些实施例中，该化合物的IC_{50}可以小于约10μM、小于约5μM、小于约1μM、小于约500nM、小于约100nM、或小于约50nM；并且该化合物还可以拮抗mAChR M_4应答，与拮抗M_2-M_5受体应答相比，其IC_{50}降低约5倍、降低约10倍、降低约20倍、降低约30倍，与拮抗M_2、M_3、或M_5受体应答相比，其IC_{50}降低约50倍、降低约100倍、降低约200倍、降低约300倍、降低约400倍，或者与拮抗mAChR M_1、M_2、M_3、或M_5受体应答相比，其IC_{50}降低超过约500倍。

[0260] 可以在许多临床前大鼠模型中测量预测抗帕金森病活性的模型中披露的化合物的体内功效。例如，所披露的化合物可以逆转由多巴胺受体拮抗剂在小鼠或大鼠中诱导的运动功能缺陷。同样，这些化合物可能会逆转运动功能的缺陷，而这些缺陷是通过减少多巴

胺能信号传导的其他操作(例如多巴胺神经元的选择性损伤)观察到的。另外,这些化合物在肌张力障碍的动物模型中可能具有功效,并可能增加动物模型中的注意力、认知功能和积极性的量度。

[0261] 3.药物组合物和配制品

[0262] 所披露的化合物可以掺入适合向受试者(例如患者,可以是人类或非人类)施用的药物组合物中。所披露的化合物还可以作为配制品(例如喷雾干燥的分散体配制品)提供。

[0263] 该药物组合物和配制品可包括“治疗有效量”或“预防有效量”的药剂。“治疗有效量”是指以剂量计并且持续所需的时间段以实现所希望的治疗结果的有效的量。治疗有效量的组合物可以由本领域技术人员确定,并且可以根据多种因素而变化,例如个体的疾病状态、年龄、性别和体重等因素以及组合物在个体中引发希望的应答的能力。治疗有效量也是本发明化合物(例如,具有式(I)的化合物)的任何毒性或不利影响均不超过治疗有益作用的量。“预防有效量”是指以剂量计并且持续所需的时间段以实现所希望的预防结果的有效的量。典型地,因为预防的剂量是在疾病之前或早期在受试者体内使用的,所以这种预防有效量将小于治疗有效量。

[0264] 例如,具有式(I)的化合物的治疗有效量可以是约1mg/kg至约1000mg/kg、约5mg/kg至约950mg/kg、约10mg/kg至约900mg/kg、约15mg/kg至约850mg/kg、约20mg/kg至约800mg/kg、约25mg/kg至约750mg/kg、约30mg/kg至约700mg/kg、约35mg/kg至约650mg/kg、约40mg/kg至约600mg/kg、约45mg/kg至约550mg/kg、约50mg/kg至约500mg/kg、约55mg/kg至约450mg/kg、约60mg/kg至约400mg/kg、约65mg/kg至约350mg/kg、约70mg/kg至约300mg/kg、约75mg/kg至约250mg/kg、约80mg/kg至约200mg/kg、约85mg/kg至约150mg/kg、和约90mg/kg至约100mg/kg。

[0265] 药物组合物和配制品可以包括药学上可接受的载体。如本文所用,术语“药学上可接受的载体”意指无毒的、惰性固体、半固体或液体填充剂、稀释剂、封装材料或任何类型的配制助剂。可用作药学上可接受的载体的材料的一些实例是糖,例如但不限于乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,例如但不限于玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,例如但不限于羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;粉末状黄芪胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,例如但不限于可可脂和栓剂蜡;油类,例如但不限于花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇类;例如丙二醇;酯类,例如但不限于油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,例如但不限于氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原质水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇,和磷酸缓冲溶液,以及其他无毒相容性润滑剂,例如但不限于十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁、以及着色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和加香剂,根据配方设计师的判断,组合物中还可以包含防腐剂和抗氧化剂。

[0266] 因此,可以将化合物及其生理学上可接受的盐配制用于通过例如固体给药、滴眼剂、于局部用油基配制品中、注射、吸入(通过口或鼻)、植入物施用,或用于口服、口腔、肠胃外或直肠施用。技术和配制品通常可以在Remington’s Pharmaceutical Sciences[雷明顿药物科学],(宾夕法尼亚州伊斯顿米德出版公司(Meade Publishing Co.,Easton,Pa.))中找到。治疗组合物典型地必须是无菌的并且在制造和储存条件下是稳定的。

[0267] 施用所披露的化合物的途径和组合物的形式决定了待用载体的类型。组合物可以处于多种形式,适合于例如全身施用(例如,口服、直肠、鼻、舌下、口腔、植入物或肠胃外)或

局部施用(例如,皮肤、肺、鼻、耳、眼、脂质体递送系统、或离子电渗疗法)。

[0268] 用于全身施用的载体典型地包括稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂、着色剂、调味剂、甜味剂、抗氧化剂、防腐剂、助流剂、溶剂、悬浮剂、润湿剂、表面活性剂、它们的组合等中的至少一种。所有载体在组合物中是任选的。

[0269] 合适的稀释剂包括糖类,例如葡萄糖、乳糖、右旋糖和蔗糖;二醇类,例如丙二醇;碳酸钙;碳酸钠;糖醇类,例如甘油;甘露醇;和山梨糖醇。全身用或局部用组合物中一种或多种稀释剂的量典型地为约50%至约90%。

[0270] 合适的润滑剂包括二氧化硅、滑石、硬脂酸及其镁盐和钙盐,硫酸钙;和液体润滑剂,例如聚乙二醇和植物油,如花生油、棉籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油和可可油。全身用或局部用组合物中一种或多种润滑剂的量典型地为约5%至约10%。

[0271] 合适的粘合剂包括聚乙烯吡咯烷酮;硅酸铝镁;淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;明胶;黄蓍胶;纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、甲基纤维素、微晶纤维素和羧甲基纤维素钠。全身用组合物中一种或多种粘合剂的量典型地为约5%至约50%。

[0272] 合适的崩解剂包括琼脂、海藻酸及其钠盐、泡腾混合物、交联羧甲基纤维素、交聚维酮、羧甲基淀粉钠、羟基乙酸淀粉钠、粘土和离子交换树脂。全身用或局部用组合物中一种或多种崩解剂的量典型地为约0.1%至约10%。

[0273] 合适的着色剂包括着色剂,例如FD&C染料。当使用时,全身用或局部用组合物中一种或多种着色剂的量典型地为约0.005%至约0.1%。

[0274] 合适的调味剂包括薄荷醇、薄荷和果香调味剂。当使用时,全身用或局部用组合物中一种或多种调味剂的量典型地为约0.1%至约1.0%。

[0275] 合适的甜味剂包括阿斯巴甜和糖精。全身用或局部用组合物中一种或多种甜味剂的量典型地为约0.001%至约1%。

[0276] 合适的抗氧化剂包括丁基化羟基茴香醚("BHA")、丁基化羟基甲苯("BHT")和维生素E。全身用或局部用组合物中一种或多种抗氧化剂的量典型地为约0.1%至约5%。

[0277] 合适的防腐剂包括苯扎氯铵、对羟基苯甲酸甲酯和苯甲酸钠。全身用或局部用组合物中一种或多种防腐剂的量典型地为约0.01%至约5%。

[0278] 合适的助流剂包括二氧化硅。全身用或局部用组合物中的一种或多种助流剂的量典型地为约1%至约5%。

[0279] 合适的溶剂包括水、等渗盐水、油酸乙酯、甘油、羟基化蓖麻油、醇类(例如乙醇)和磷酸盐缓冲溶液。全身用或局部用组合物中的一种或多种溶剂的量典型地为从约0至约100%。

[0280] 合适的悬浮剂包括AVICEL RC-591(来自宾夕法尼亚州费城的FMC公司)和海藻酸钠。全身用或局部用组合物中的一种或多种悬浮剂的量典型地为约1%至约8%。

[0281] 合适的表面活性剂包括卵磷脂、聚山梨醇酯80和十二烷基硫酸钠,以及TWEENS(来自特拉华州威尔明顿的阿特拉斯粉末公司(Atlas Powder Company))。合适的表面活性剂包括披露在C.T.F.A Cosmetic Ingredient Handbook[化妆品成分手册],1992,第587-592页;Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿药物科学],第15版.1975,第335-337页;和McCutcheon's Volume[McCutcheon之书]1,Emulsifiers&Detergents[乳化剂与洗涤

剂],1994,北美版,第236-239页中的那些。全身用或局部用组合物中的一种或多种表面活性剂的量典型地为约0.1%至约5%。

[0282] 尽管全身用组合物中组分的量可以根据所制备的全身用组合物的类型而变化,但通常,全身用组合物包括0.01%至50%的活性化合物(例如,具有式(I)的化合物)和50%至99.99%的一种或多种载体。用于肠胃外施用的组合物典型地包括0.1%至10%的活性物和90%至99.9%的载体,该载体包括稀释剂和溶剂。

[0283] 用于口服施用的组合物可以具有各种剂型。例如,固体形式包括片剂、胶囊、颗粒和散装粉末。这些口服剂型包括安全和有效量(通常至少约5%,更具体地是约25%至约50%)的活性成分。口服剂量组合物包括约50%至约95%的载体,并且更具体地,从约50%至约75%。

[0284] 片剂可以是压缩的、片剂研磨的、肠溶包衣的、糖包衣的、薄膜包衣的或多重压缩的。片剂典型地包括活性组分和载体,该载体包含选自稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂、着色剂、调味剂、甜味剂、助流剂及其组合的成分。具体的稀释剂包括碳酸钙、碳酸钠、甘露醇、乳糖和纤维素。具体的粘合剂包括淀粉、明胶和蔗糖。具体的崩解剂包括海藻酸和交联羧甲基纤维素。具体的润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸和滑石。具体的着色剂是FD&C染料,其可以被添加用于外观。咀嚼片优选含有甜味剂(例如阿斯巴甜和糖精)、或调味剂(例如薄荷醇、薄荷、果香调味剂)、或其组合。

[0285] 胶囊(包括植入物,定时释放和持续释放配制品)典型地包括活性化合物(例如,具有式(I)的化合物)和载体,该载体包括以上披露的包含明胶的胶囊中的一种或多种稀释剂。颗粒典型地包含所披露的化合物,优选助流剂(例如二氧化硅)以改善流动性质。植入物可以是可生物降解的或不可生物降解的类型。

[0286] 用于口服组合物的载体中的成分的选择取决于次要考虑,例如味道、成本和贮存稳定性,这些对于本发明的目的并不重要。

[0287] 固体组合物可以通过常规方法(典型地用pH或时间依赖性包衣)进行包衣,使得所披露的化合物在所希望的给予附近、或在不同的点和时间在胃肠道中释放,以延长所希望的作用。包衣典型地包括选自下组的一种或多种组分,该组由以下组成:邻苯二甲酸乙酸纤维素、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙基纤维素、EUDRAGIT®涂层(获得自德国埃森的赢创工业公司(Evonik Industries))、蜡和虫胶。

[0288] 用于口服施用的组合物可以具有液体形式。例如,合适的液体形式包括水溶液、乳液、悬浮液、由非泡腾颗粒重构的溶液、由非泡腾颗粒重构的悬浮液、由泡腾颗粒重构的泡腾制剂、酏剂、酊剂、糖浆等。液体口服施用的组合物典型地包括所披露的化合物和载体,即选自稀释剂、着色剂、调味剂、甜味剂、防腐剂、溶剂、悬浮剂和表面活性剂的载体。经口的液体组合物优选包括选自着色剂、调味剂和甜味剂的一种或多种成分。

[0289] 用于实现主题化合物的全身递送的其他组合物包括舌下剂型、口腔剂型和鼻剂型。此类组合物典型地包括一种或多种可溶性填充物质,例如稀释剂,包括蔗糖、山梨糖醇和甘露醇);和粘合剂,例如阿拉伯胶、微晶纤维素、羧甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素。此类组合物可以进一步包括润滑剂、着色剂、调味剂、甜味剂、抗氧化剂和助流剂。

[0290] 所披露的化合物可以局部施用。可局部给予至皮肤的局部用组合物可以处于任何形式,包括固体、溶液、油、乳膏、软膏、凝胶、洗剂、洗发剂、免洗型和冲洗型护发素、乳、清洁

剂、保湿剂、喷雾剂、皮肤贴片等。局部用组合物包括:所披露的化合物(例如,具有式(I)的化合物)和载体。局部用组合物的载体优选有助于化合物渗透到皮肤中。载体可以进一步包括一种或多种可选组分。

[0291] 与所披露的化合物组合使用的载体的量足以提供每单位剂量化合物施用的组合物的实际量。用于制备可用于本发明方法的剂型的技术和组合物描述于以下参考文献中:Modern Pharmaceutics[现代药剂学],第9章和第10章,Banker&Rhodes,编辑.(1979);Lieberman等人,Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets[药物剂型:片剂](1981);和Ansel,Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms[药物剂型介绍],第2版,(1976)。

[0292] 载体可以包括单一成分或两种或更多种成分的组合。在局部用组合物中,载体包括局部用载体。合适的局部用载体包括一种或多种选自以下的成分:磷酸盐缓冲盐水、等渗水、去离子水、单官能醇、对称醇、芦荟凝胶、尿囊素、甘油、维生素A和E油、矿物油、丙二醇、PPG-2肉豆蔻丙酸酯、二甲基异山梨醇、蓖麻油、其组合等。更具体地,用于皮肤给予的载体包括丙二醇、异山梨醇二甲酯和水,甚至更具体地,磷酸盐缓冲盐水、等渗水、去离子水、单官能醇和对称醇。

[0293] 局部用组合物的载体可以进一步包括一种或多种选自以下的成分:润肤剂、推进剂、溶剂、保湿剂、增稠剂、粉末、香料、颜料和防腐剂的成分,所有这些都是任选的。

[0294] 合适的润肤剂包括硬脂醇、单蓖麻醇酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、丙-1,2-二醇、丁-1,3-二醇、貂油、鲸蜡醇、异硬脂酸异丙酯、硬脂酸、棕榈酸异丁酯、异鲸蜡醇硬脂酸酯、油醇、月桂酸异丙酯、月桂酸己酯、油酸癸酯、十八烷-2-醇、异鲸蜡醇、鲸蜡醇棕榈酸酯、癸二酸二正丁酯、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸异丙酯、硬脂酸丁酯、聚乙二醇、三甘醇、羊毛脂、芝麻油、椰子油、花生油、蓖麻油、乙酰化羊毛脂醇、石油、矿物油、肉豆蔻酸丁酯、异硬脂酸、棕榈酸、亚油酸异丙酯、乳酸月桂酯、乳酸肉豆蔻酯、油酸癸酯、肉豆蔻酸肉豆蔻酯、及其组合。用于皮肤的具体的润肤剂包括硬脂醇和聚二甲基硅氧烷。基于皮肤的局部用组合物中的一种或多种润肤剂的量典型地为约5%至约95%。

[0295] 合适的推进剂包括丙烷、丁烷、异丁烷、二甲醚、二氧化碳、一氧化二氮及其组合。局部用组合物中的一种或多种推进剂的量典型地为约0至约95%。

[0296] 合适的溶剂包括水、乙醇、二氯甲烷、异丙醇、蓖麻油、乙二醇单乙醚、二乙二醇单丁醚、二乙二醇单乙醚、二甲基亚砜、二甲基甲酰胺、四氢呋喃及其组合。具体的溶剂包括乙醇和同伦醇类(homotopic alcohol)。局部用组合物中的一种或多种溶剂的量典型地为约0至约95%。

[0297] 合适的保湿剂包括甘油、山梨糖醇、2-吡咯烷酮-5-甲酸钠、可溶性胶原、邻苯二甲酸二丁酯、明胶及其组合。具体的保湿剂包括甘油。局部用组合物中的一种或多种保湿剂的量典型地为0至95%。

[0298] 局部用组合物中的一种或多种增稠剂的量典型地为约0至约95%。

[0299] 合适的粉末包括β-环糊精、羟丙基环糊精、白垩、滑石、漂白土、高岭土、淀粉、树胶、胶体二氧化硅、聚丙烯酸钠、四烷基铵蒙脱石、三烷基芳基铵蒙脱石、化学改性的硅酸铝镁、有机改性的蒙脱石粘土、水合硅酸铝、气相二氧化硅、羧基乙烯基聚合物、羧甲基纤维素钠、乙二醇单硬脂酸酯、及其组合。局部用组合物中的一种或多种粉末的量典型地为0至95%。

[0300] 局部用组合物中的芳香剂的量典型地为约0至约0.5％，具体地，约0.001％至约0.1％。

[0301] 合适的pH调节添加剂包括HCl或NaOH，其量足以调节局部用药物组合物的pH。

[0302] 该药物组合物或配制品可拮抗mAChR M_4，其IC_{50}小于约10μM、小于约5μM、小于约1μM、小于约500nM或小于约100nM。该药物组合物或配制品可拮抗mAChR M4，其IC_{50}在约10μM和约1nM之间、约1μM和约1nM之间、约100nM和约1nM之间、或约10nM和约1nM之间。

[0303] a.喷雾干燥的分散体配制品

[0304] 所披露的化合物可以配制成喷雾干燥的分散体(SDD)。SDD是药物在聚合物基质中的单相、无定形分子分散体。它是一种固体溶液，其中化合物分子上“溶解于”固体基质中。通过将药物和聚合物溶于有机溶剂中然后喷雾干燥溶液来获得SDD。将喷雾干燥用于药物应用可以产生无定形分散体，该无定形分散体具有增加的生物药剂学分类系统(BCS)II类(高渗透性、低溶解度)和IV类(低渗透性、低溶解度)药物的溶解度。选择配制品和方法条件以使溶剂从液滴中快速蒸发，从而使相分离或结晶的时间不足。SDD已经证明了长期稳定性和可制造性。例如，SDD证明了超过2年的贮存期。SDD的优点包括但不限于增强水溶性差的化合物的口服生物利用度，使用传统固体剂型(例如片剂和胶囊)的递送，可重复、可控和可扩展的制造方法，以及对具有广泛的物理特性的、结构多样化不溶性的化合物的广泛适用性。

[0305] 因此，在一个实施例中，本披露可以提供包含具有式(I)的化合物的喷雾干燥的分散体配制品。

[0306] 4.使用方法

[0307] 所披露的化合物、药物组合物以及配制品可用于治疗与毒蕈碱性乙酰胆碱受体功能障碍相关的障碍(例如神经障碍和/或精神障碍)的方法中。所披露的化合物以及药物组合物也可以用于降低哺乳动物的毒蕈碱性乙酰胆碱受体活性的方法中。这些方法还包括用于改善治疗结果的共治疗方法(cotherapeutic method)。在本文所述的使用方法中，一种或多种另外的治疗剂可以与所披露的化合物和组合物同时或依次施用。

[0308] a.治疗障碍

[0309] 所披露的化合物、药物组合物以及配制品可以用于治疗、预防、改善、控制、减少多种障碍或这些障碍的症状，或降低多种障碍的风险的方法中，在该方法中患者将从mAChR M_4的拮抗作用中受益。在一些实施例中，该障碍可以是神经退行性障碍、运动障碍或脑部障碍。该方法可包含向需要此类治疗的受试者施用治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，或者包含治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0310] 患者将受益于mAChR M_4的拮抗作用的障碍可包括神经退行性障碍和运动障碍。例如，示例性障碍可包括帕金森病、药物诱发的帕金森病、肌张力障碍、图雷特氏综合征、异动症(dyskinesias)(例如，迟发性异动症或左旋多巴诱发型异动症)、精神分裂症、与精神分裂症相关的认知缺陷、日间过度嗜睡(例如，发作性睡病)、注意力缺陷多动障碍(ADHD)、亨廷顿病、舞蹈症(例如，与亨廷顿病相关的舞蹈症)、大脑性瘫痪、以及进行性核上性麻痹。

[0311] 在一些实施例中，本披露提供了治疗患有帕金森病的受试者的运动症状的方法，该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的

盐，或者包含治疗有效量的具有(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。在一些实施例中，这些运动症状选自运动徐缓、震颤、强直、步态功能障碍以及体位不稳定性。该方法可治疗受试者的运动症状、控制受试者的运动症状和/或减轻受试者的运动症状。

[0312] 在一些实施例中，本披露提供了治疗患有肌张力障碍的受试者的运动症状的方法，该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，或者包含治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。该方法可治疗受试者的运动症状、控制受试者的运动症状和/或减轻受试者的运动症状。例如，治疗可以减少患有肌张力障碍的受试者的肌肉收缩或痉挛。

[0313] 在一些实施例中，本披露提供了用于治疗患有迟发性异动症的受试者的运动症状的方法，该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，或者包含治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。该方法可治疗受试者的运动症状、控制受试者的运动症状和/或减轻受试者的运动症状。例如，治疗可减少患有迟发性异动症的受试者的不自主运动。

[0314] 在一些实施例中，本披露提供了用于预防或延缓处于发展迟发性异动症的风险的受试者的迟发性异动症的方法，该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，或者包含治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。例如，该受试者可以是正用抑制神经的药物(例如，典型的抗精神病药物或非典型抗精神病药物)、多巴胺拮抗剂或止吐药治疗的受试者。

[0315] 在一些实施例中，本披露提供了治疗患有精神分裂症的受试者的僵住症的方法，该方法包括向该受试者施用治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，或者包含治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。例如，该患有精神分裂症的受试者可能患有由抑制神经的药剂(例如，典型的抗精神病药物或非典型抗精神病药物)诱导的僵住症。

[0316] 在一些实施例中，本披露提供了用于治疗可能受益于mAChR M_4的拮抗作用的脑部障碍的方法，该脑部障碍的特征在于改变的多巴胺和胆碱能信号传导，该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，或者包含治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。例如，该治疗可增加患有障碍(该障碍的特征在于降低的目标导向行为的积极性，例如精神分裂症和其他脑部障碍)的患者的积极性或目标导向行为。

[0317] 在一些实施例中，本披露提供了用于在有需要的受试者中增加清醒和/或减少日间过度嗜睡的方法，该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，或者包含治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。在一些实施例中，该受试者是患有发作性睡病的受试者。

[0318] 在一些实施例中，本披露提供了在有需要的受试者中增加受试者(例如，患有注意力缺陷障碍例如ADHD的受试者)的注意力的方法，该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，或者包含治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0319] 在一些实施例中，本披露提供了用于治疗患有药物诱发的运动障碍的受试者的运动症状的方法，该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的具有式(I)的化合物或其

药学上可接受的盐，或者包含治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。在一些实施例中，该药物诱发的运动障碍选自药物诱发的帕金森病、迟发性异动症、迟发性肌张力障碍、静坐无力、肌阵挛以及震颤。该方法可治疗受试者的运动症状、控制受试者的运动症状和/或减轻受试者的运动症状。

[0320] 这些化合物和组合物可进一步用于如下方法中，该方法用于预防、治疗、控制、改善本文所述疾病、障碍和病症或降低其风险。这些化合物和组合物可进一步与其他药剂组合用于如下方法中，该方法用于预防、治疗、控制、改善上述疾病、障碍和病症或降低其风险。

[0321] 在诸如将受益于mAChR M_4的拮抗作用的症状的治疗中，合适的剂量水平可以是每天约0.01至500mg/kg患者体重，该合适的剂量水平能以单剂量或多剂量施用。该剂量水平可以是每天约0.1至约250mg/kg、或每天约0.5至约100mg/kg。合适的剂量水平可以是每天约0.01至250mg/kg、每天约0.05至100mg/kg、或每天约0.1至50mg/kg。在该范围内，该剂量可以是每天0.05至0.5、0.5至5或5至50mg/kg。对于口服施用，该组合物能以片剂的形式提供，这些片剂含有1.0至1000毫克的活性成分，具体地1.0、5.0、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900或1000毫克活性成分用于对所治疗的患者的症状的剂量调节。该化合物可以每天1至4次的方案施用，优选每天一次或两次。可以调整该剂量方案以提供最佳治疗应答。但是，应当理解，对于任何特定患者的具体剂量水平和施用频率可以变化，并且取决于多种因素，该多种因素包括所用具体化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用时间、年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、施用方式和时间、排泄率、药物组合、特定疾病的严重程度以及接受治疗的宿主。

[0322] 因此，在一些实施例中，本披露涉及用于拮抗至少一个细胞中的mAChR M_4受体的方法，该方法包括使该至少一个细胞以有效拮抗该至少一个细胞中的mAChR M_4的量与至少一种披露的化合物或披露的方法的至少一种产物接触的步骤。在一些实施例中，该细胞是哺乳动物的，例如人类的。在一些实施例中，在接触步骤之前，已经从受试者分离了该细胞。在一些实施例中，通过向受试者施用来接触。

[0323] 在一些实施例中，本发明涉及用于拮抗受试者的mAChR M_4受体的方法，该方法包括以有效拮抗受试者的mAChR M_4受体的剂量和量向受试者施用至少一种披露的化合物或披露的方法的至少一种产物的步骤。在一些实施例中，该受试者是哺乳动物，例如人类。在一些实施例中，在施用步骤之前，已经诊断出该哺乳动物需要mAChR M_4拮抗作用。在一些实施例中，在施用步骤之前，已经诊断出该哺乳动物需要mAChR M_4拮抗作用。在一些实施例中，该方法还包括以下步骤：鉴定需要mAChR M_4拮抗作用的受试者。

[0324] b.毒蕈碱性乙酰胆碱受体的拮抗作用

[0325] 在一些实施例中，本披露涉及用于拮抗哺乳动物的mAChR M_4的方法，该方法包括以下步骤：向该哺乳动物施用有效量的至少一种披露的化合物或其药学上可接受的盐的，或者包含至少一种披露的化合物或其药物上可接受的盐的药物组合物。

[0326] 在一些实施例中，该毒蕈碱性乙酰胆碱受体的拮抗作用降低了毒蕈碱性乙酰胆碱受体的活性。

[0327] 在一些实施例中，施用的化合物拮抗mAChR M_4，其IC_{50}小于约10μM、小于约5μM、小于约1μM、小于约500nM、或小于约100nM。在一些实施例中，施用的化合物拮抗mAChR M_4，其

IC_{50}在约10μM和约1nM之间、约1μM和约1nM之间、约100nM和约1nM之间、或约10nM和约1nM之间。

[0328] 在一些实施例中，该哺乳动物是人类。在一些实施例中，在施用步骤之前，已经诊断出该哺乳动物需要降低毒蕈碱性乙酰胆碱受体的活性。在一些实施例中，该方法还包括以下步骤：鉴定需要降低毒蕈碱性乙酰胆碱受体活性的哺乳动物。在一些实施例中，毒蕈碱性乙酰胆碱受体的拮抗作用可治疗与哺乳动物的毒蕈碱性乙酰胆碱受体活性相关的障碍。在一些实施例中，该毒蕈碱性乙酰胆碱受体为mAChR M_4。

[0329] 在一些实施例中，哺乳动物的毒蕈碱性乙酰胆碱受体的拮抗作用与和毒蕈碱受体功能障碍相关的障碍(例如本文所披露的障碍)的治疗相关。在一些实施例中，该毒蕈碱性受体是mAChR M_4。

[0330] 在一些实施例中，本披露提供了用于拮抗细胞中的毒蕈碱性乙酰胆碱受体的方法，该方法包括以下步骤：使该细胞与有效量的至少一种披露的化合物或其药学上可接受的盐接触。在一些实施例中，该细胞为哺乳动物的(例如，人类的)。在一些实施例中，在接触步骤之前，已经从哺乳动物中分离了该细胞。在一些实施例中，通过向哺乳动物施用来接触。

[0331] c.共治疗方法

[0332] 本披露还涉及mAChR M_4拮抗剂(例如选择性mAChR M_4拮抗剂)的施用以改善治疗结果。即，在一些实施例中，本披露涉及共治疗方法，该方法包括以下步骤：向哺乳动物施用有效量和剂量的至少一种披露的化合物或其药学上可接受的盐。

[0333] 在一些实施例中，在认知或行为疗法的背景下，施用改善了治疗效果。与认知或行为疗法结合的施用可以是连续的或间歇的。施用不需要与疗法同时进行，并且可以在疗法之前、期间和/或之后进行。例如，可以在施用该化合物之前或之后的1、2、3、4、5、6、7天内提供认知或行为疗法。作为另外的实例，可以在施用化合物之前或之后的1、2、3、或4周内提供认知或行为疗法。作为仍另外的实例，可以在施用的化合物的1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个半衰期的一段时间内在施用之前或之后提供认知或行为疗法。

[0334] 在一些实施例中，在物理或作业疗法的背景下，施用改善了治疗效果。与该物理或作业疗法有关的施用可以是连续的或间歇的。施用不需要与疗法同时进行，并且可以在疗法之前、期间和/或之后进行。例如，可以在该化合物的施用的1、2、3、4、5、6、7天之前或之后提供物理或作业疗法。作为另外的实例，可以在该化合物的施用的1、2、3、4周之前或之后提供物理或作业疗法。作为仍另外的实例，可以在施用的化合物的1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个半衰期的一段时间内在施用之前或之后提供物理或作业疗法。

[0335] 应当理解，所披露的共治疗方法可以与所披露的化合物、组合物、试剂盒以及用途结合使用。

[0336] d.组合疗法

[0337] 在本文所述的使用方法中，一种或多种另外的治疗剂可以与所披露的化合物和组合物同时或依次施用。依次施用包括在所披露的化合物和组合物之前或之后施用。在一些实施例中，一种或多种另外的治疗剂能以与所披露的化合物相同的组合物施用。在其他实施例中，在施用另外的治疗剂和所披露的化合物之间可能存在时间间隔。在一些实施例中，将另外的治疗剂与所披露的化合物一起施用可以允许其他治疗剂的更低剂量和/或以较低

的频率间隔施用。当与一种或多种其他活性成分组合使用时，本发明的化合物以及其他活性成分可以比单独使用时更低的剂量使用。因此，本发明的药物组合物还包括除具有式(I)的化合物外含有一种或多种其他活性成分的药物组合物。上述组合不仅包括本发明的化合物与一种其他活性化合物的组合，而且还包括本发明的化合物与两种或更多种其他活性化合物的组合。

[0338] 所披露的化合物可以用作单一药剂、或与一种或多种其他药物组合用于治疗、预防、控制、改善前述疾病、障碍和病症(对其而言该化合物或其他药物具有效用)或降低其风险，其中药物组合在一起比单独使用任何一种药物更安全或更有效。一种或多种其他药物可以通过一种途径以及其通常使用的量与所披露的化合物同时或依次施用。当所披露的化合物与一种或多种其他药物同时使用时，可以使用含有此类药物和所披露的化合物的单位剂型的药物组合物。然而，组合疗法还能以重叠的时间表施用。还设想一种或多种活性成分和所披露的化合物的组合可以比作为单一药剂更有效。因此，当与一种或多种其他活性成分组合使用时，所披露的化合物以及其他活性成分能以比每种单独使用时更低的剂量使用。

[0339] 本发明的药物组合物以及方法可以进一步包含本文所提及的其他治疗活性化合物，这些治疗活性化合物通常被应用于治疗上述病理症状。

[0340] 上文的组合不仅包括所披露的化合物与一种其他活性化合物的组合，还包括与两种或更多种其他活性化合物的组合。同样地，所披露的化合物可以与用于预防、治疗、控制、改善疾病或病症(对其而言本披露的化合物是有用的)或降低其风险的其他药物组合使用。此类其他药物可以通过一种途径以及其通常使用的量与本发明的化合物同时或依次施用。当本发明的化合物与一种或多种其他药物同时使用时，除了包含所披露的化合物之外，该药物组合物还优选包含此类其他药物。因此，除了本发明的化合物外，药物组合物还包括那些也含有一种或多种其他活性成分的药物组合物。

[0341] 所披露的化合物与第二活性成分的重量比可以变化，并将取决于每种成分的有效剂量。通常，将使用各自的有效剂量。因此，例如，当本发明的化合物与另一种药剂组合时，所披露的化合物与另一种药剂的重量比的范围通常为从约1000:1至约1:1000、优选从约200:1至约1:200。本发明的化合物与其他活性成分的组合物通常也将在上述范围内，但是在每种情况下，应使用每种活性成分的有效剂量。

[0342] 在此类组合中，所披露的化合物以及其他活性剂可以分开施用或联合施用。此外，一种元素的施用可以在另一种或多种药剂施用之前、同时、或随后进行。

[0343] 因此，所披露的化合物可以单独使用或与已知在受试者适应症中有益的其他药剂或影响受体或酶的其他药物组合使用，这可以增加所披露的化合物的功效、安全性、方便性或降低所披露的化合物的不需要的副作用或毒性。主题化合物和其他药剂可以在伴随疗法中或以固定组合来共同施用。

[0344] 在一些实施例中，化合物可与用于治疗本文所述障碍的任何其他药剂组合使用，例如对可受益于mAChR M_4拮抗作用的障碍(如本文描述的障碍)的标准护理疗法。例如，在一些实施例中，该化合物可与以下组合使用：帕金森病药物(例如，L-DOPA或卡比多巴/左旋多巴)、$mGlu_4$正向别构调节剂、$mGlu_5$负向别构调节剂、A_2A抑制剂、T型钙通道拮抗剂、VMAT2抑制剂、肌肉松弛剂(例如巴氯芬)、抗胆碱能剂、止吐药、典型或非典型的抑制神经的药剂

(例如利培酮、齐拉西酮、氟哌啶醇、匹莫齐德、氟奋乃静)、抗高血压剂(例如可乐定或胍法辛)、三环抗抑郁药(例如阿米替林、布匹替林、氯米帕明、地昔帕明、多苏平、多塞平、丙咪嗪、依普利多、洛非帕明、去甲替林、普鲁替林或曲美拉明)、一种增加细胞外多巴胺水平的药剂(例如,苯丙胺、哌甲酯或利地塞米)、用于治疗日间过度嗜睡的药剂(例如钼酸钠或觉醒促进剂,如阿莫非尼或莫非尼)和去甲肾上腺素重摄取抑制剂(包括选择性NRI,例如托莫西汀以及非选择性NRI,例如安非他酮)。

[0345] e.施用方式

[0346] 治疗的方法可以包括施用所披露的组合物的任何数量的方式。施用方式可以包括片剂,丸剂,糖衣丸,硬和软凝胶胶囊,颗粒,球粒,水性、脂质、油性或其他溶液,乳液(例如水包油乳液),脂质体,水性或油性悬浮液,糖浆,酏剂,固体乳液,固体分散体或可分散的粉末。为了制备用于口服施用的药物组合物,可以将该药剂与通常已知与使用的佐剂和赋形剂混合,该佐剂和赋形剂例如阿拉伯树胶、滑石粉、淀粉、糖类(例如,如,甘露糖、甲基纤维素、乳糖)、明胶、表面活性剂、硬脂酸镁、水性或非水溶剂、石蜡衍生物、交联剂、分散剂、乳化剂、润滑剂、防腐剂、调味剂(例如,醚油)、溶解度增强剂(例如,苯甲酸苄酯或苯甲醇)或生物利用度增强剂(例如Gelucire^{TM})。在药物组合物中,该药剂还可以分散在微粒(例如纳米微粒组合物)中。

[0347] 对于肠胃外施用,可以将该药剂溶于或悬浮于生理学上可接受的稀释剂中,例如水、缓冲液、含或不含增溶剂的油、表面活性剂、分散剂或乳化剂。作为油类,例如但不限于,可以使用橄榄油、花生油、棉籽油、大豆油、蓖麻油和芝麻油。更一般地说,对于肠胃外施用,药剂可以处于水性、脂质、油性或其他种类的溶液或悬浮液的形式,或甚至以脂质体或纳米悬浮液的形式施用。

[0348] 如本文所用,术语"肠胃外"是指包括静脉内、肌内、腹膜内、胸骨内、皮下以及关节内注射和输注的施用方式。

[0349] 5.试剂盒

[0350] 在一方面,本披露提供了试剂盒,该试剂盒包含至少一种披露的化合物或其药学上可接受的盐,或者药物组合物,该药物组合物包含至少一种披露的化合物或其药学上可以接受的盐、以及以下中的一个或多个:

[0351] (a)至少一种已知增加mAChR M_4活性的药剂;

[0352] (b)至少一种已知减少mAChR M_4活性的药剂;

[0353] (c)至少一种已知治疗与mAChR M_4相关的障碍(例如本文所述的障碍)的药剂;以及

[0354] (d)施用该化合物的说明书。

[0355] 在一些实施例中,该至少一种披露的化合物和该至少一种药剂是共同配制的。在一些实施例中,该至少一种披露的化合物和该至少一种药剂是共同包装的。试剂盒还可以包含与其他组分共同包装、共同配制、和/或共同递送的化合物和/或产品。例如,药物制造商、药物经销商、医师、配药店或药剂师可以提供如下试剂盒,该试剂盒包含所披露的化合物和/或产品、以及另一种组分用于递送至患者。

[0356] 所披露的试剂盒可以与所披露的使用方法结合使用。

[0357] 试剂盒可以进一步包含信息、说明书或两者,使得使用该试剂盒将为哺乳动物(特

别是人类)的医学病症提供治疗。该信息和说明书可以是文字、图片或这两者等的形式。除此之外或替代性地,该试剂盒可以包括化合物、组合物或两者;以及关于化合物或组合物(优选具有治疗或预防哺乳动物(例如人类)的医学病症的益处)的给予的方法的信息、说明书或两者。

[0358] 通过参考以下实例将更好地理解本发明的化合物和方法,这些实例旨在说明而不是限制本发明的范围。

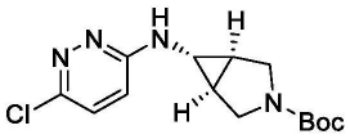
[0359] 6.实例

[0360] 在400MHz AMX Bruker NMR光谱仪上记录所有NMR光谱。以氘代溶剂作为内标,以ppm低场的δ值报告^{1}H化学位移。数据报告如下:化学位移、多重性(s=单峰、bs=宽单峰、d=二重峰、t=三重峰、q=四重峰、dd=双重峰、m=多重峰、ABq=AB四重峰)、耦合常数、积分。采用以下参数、使用Agilent 1200系统进行反相LCMS分析,该系统由带有脱气装置的二元泵、高性能自动进样器、恒温柱室、C18柱、二极管阵列检测器(DAD)和Agilent 6150MSD组成。梯度条件为5%至95%乙腈,并且水相0.1%TFA于水中,经1.4分钟。将样品在Waters Acquity UPLC BEH C18柱(1.7μm,1.0x 50mm)上以0.5mL/min分离,并且柱温度和溶剂温度保持在55℃。将DAD设定为从190nm扫描到300nm,并且使用的信号是220nm和254nm(两者的带宽均为4nm)。MS检测器配置有电喷雾电离源,并且通过从140扫描至700AMU(步长为0.2AMU、在0.13周/秒、峰宽为0.008分钟)获得低分辨率质谱。将干燥气体流量设定为在300℃每分钟13升,并且将雾化器压力设定为30psi。将毛细管针电压设定为3000V,并且将碎裂电压设定为100V。使用Agilent Chemstation和Analytical Studio Reviewer软件进行数据采集。

[0361] 以下实例中使用的缩写包括以下各项:BrettPhos-Pd-G3是[(2-二-环己基膦基-3,6-二甲氧基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯基)-2-(2′-氨基-1,1′-联苯基)]钯(II)甲磺酸盐(CAS号1470372-59-8);DCE是1,2-二氯乙烷;DCM是二氯甲烷;DIPEA是N,N-二异丙基乙胺;DMF是N,N-二甲基甲酰胺;DMSO是二甲亚砜;EtOAc是乙酸乙酯;eq.是当量;Fmoc是芴甲氧羰基;h是小时;IPA是异丙醇;MeOH是甲醇;min是分钟;n-BuOH是正丁醇;rt或r.t.是室温;RuPhos-Pd-G3是(2-二环己基膦基-2′,6′-二异丙氧基-1,1′-联苯基)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯基)]钯(II)甲磺酸盐(CAS号1445085-77-7);TFA是三氟乙酸;并且THF是四氢呋喃。

[0362] 实例1.(1R,5S,6s)-3-(3,3-二甲基丁基)-N-[6-(1,3-二甲基吡唑-4-基)哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺(化合物1)

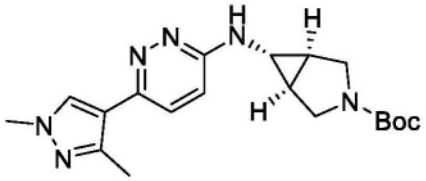
[0363] 叔丁基(1R,5S,6s)-6-[(6-氯哒嗪-3-基)氨基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸酯

[0364] 

[0365] 将(1R,5S,6s)-叔丁基6-氨基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸酯(CAS号273206-92-1)(250mg,1.26mmol,1.0当量)溶解于n-BuOH(6.3mL,0.2M)中。添加DIPEA(0.66mL,3.78mmol,3.0当量),然后添加3,6-二氯哒嗪(564mg,3.78mmol,3.0当量)。将反应混合物在100℃下搅拌过夜,然后将反应冷却至室温,并用DCM和饱和$NaHCO_3$溶液稀释。将水层用IPA/$CHCl_3$(1:3,3x)萃取。将合并的萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将粗残余物通过硅胶快速

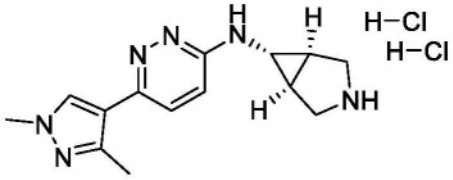
柱色谱法(0-40%EtOAc/己烷,然后40%-80%EtOAc/DCM)纯化以提供呈黄色粘性油状物的标题化合物(150mg,38%)。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.51(s,1H),7.43(d,J=9.3Hz,1H),6.97(d,J=9.4Hz,1H),3.56(d,J=10.8Hz,2H),2.41-3.55(m,2H),2.34-2.30(m,1H),1.73-1.66(m,2H),1.39(s,9H);ES-MS[M+H]$^+$=[M+H]$^+$-叔丁基=255.3。

[0366] 叔丁基(1R,5S,6s)-6-[[6-(1,3-二甲基吡唑-4-基)哒嗪-3-基]氨基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸酯

[0367] 

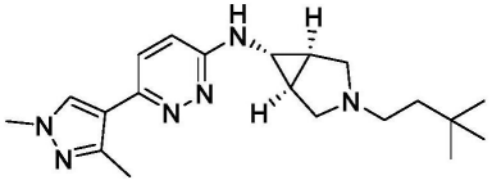
[0368] 将叔丁基(1R,5S,6s)-6-[(6-氯哒嗪-3-基)氨基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸酯(150mg,0.48mmol,1.0当量)、1,3-二甲基吡唑-4-硼酸频哪醇酯(182mg,0.821mmol,1.7当量)、K_2CO_3(203mg,1.45mmol,3.0当量)和BrettPhos-Pd-G3(22mg,0.024mmol,0.05当量)装入反应瓶中。添加5:1(v/v)的1,4-二噁烷/H_2O(3.1mL)的脱气混合物。将所得悬浮液在100℃下搅拌1小时。冷却至室温后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤,将该垫用EtOAc充分洗涤。将滤液在减压下浓缩。将粗残余物通过快速柱色谱法(0-70%EtOAc/己烷,然后DCM中0-75%MeOH/DCM/NH_4OH(10:89:1))纯化以给出呈浅黄色油状物的标题化合物(85mg,47%)。ES-MS[M+H]$^+$=371.3。

[0369] (1R,5S,6s)-N-[6-(1,3-二甲基吡唑-4-基)哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺二盐酸盐

[0370] 

[0371] 将叔丁基(1R,5S,6s)-6-[[6-(1,3-二甲基吡唑-4-基)哒嗪-3-基]氨基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸酯(85mg,0.229mmol,1.0当量)溶解于1,4-二噁烷(2.0mL)中。逐滴添加1,4-二噁烷溶液中的4M HCl(1.0mL,4.0mmol,17.4当量)。在室温下搅拌2小时后,在减压下去除溶剂。将粗材料与甲苯共沸(3x),以提供呈灰白色粉末的标题化合物,其无需进一步纯化即可作为HCl盐使用。ES-MS[M+H]$^+$=271.4。

[0372] (1R,5S,6s)-3-(3,3-二甲基丁基)-N-[6-(1,3-二甲基吡唑-4-基)哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺(化合物1)

[0373] 

1

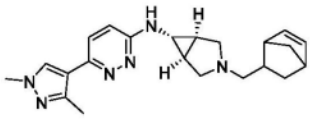
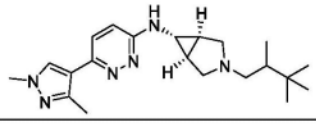
[0374] 将(1R,5S,6s)-N-[6-(1,3-二甲基吡唑-4-基)哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺二盐酸盐)(18mg,0.052mmol,1.0当量)悬浮于DCE(1.0mL)和乙酸(0.1mL)中。添加3,3-二甲基丁醛(26.3μL,0.262mmol,5.0当量)。将混合物在50℃下搅拌1小时并且添加三

乙酰氧基硼氢化钠(55.5mg,0.262mmol,5.0当量)。将所得溶液在室温搅拌16小时,然后将反应混合物用饱和$NaHCO_3$溶液淬灭,然后用氯仿/IPA(3:1,v/v)萃取。将合并的萃取物通过相分离器过滤并浓缩。将粗残余物通过反相HPLC纯化以给出呈浅黄色粉末的标题化合物(3.0mg,16%)。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.03(s,1H),7.47(d,J=9.2Hz,1H),6.96(d,J=2.7Hz,1H),6.84(d,J=9.3Hz,1H),3.79(s,3H),3.13(d,J=8.7Hz,1H),2.79-2.76(m,1H),2.39(s,3H),2.37-2.35(m,1H),2.29(d,J=8.3Hz,2H),1.53-1.49(m,2H),1.35-1.31(m,2H),0.88(s,9H);ES-MS$[M+H]^+$=355.5。

[0375] 使用合适的起始材料,以类似于化合物1的方式制备表1中所示的化合物。

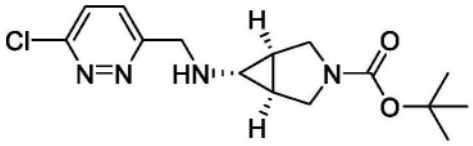
[0376] 表1

[0377]

化合物编号	名称	结构	ES-MS $[M+1]^+$
2	(1R,5S,6*s*)-3-(5-二环[2.2.1]庚-2-烯基甲基)-*N*-[6-(1,3-二甲基吡唑-4-基)哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺		377.4
3	(1R,5S,6*s*)-*N*-[6-(1,3-二甲基吡唑-4-基)哒嗪-3-基]-3-(2,3,3-三甲基丁基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺		369.4

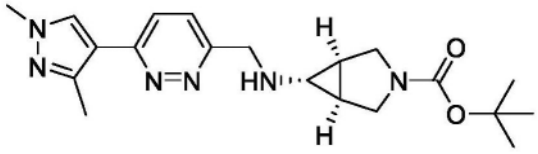
[0378] 实例2.(1R,5S,6s)-N-((6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-基)甲基)-3-(3,3-二甲基丁基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺(化合物4)

[0379] 叔丁基(1R,5S,6s)-6-(((6-氯哒嗪-3-基)甲基)氨基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸酯

[0380] 

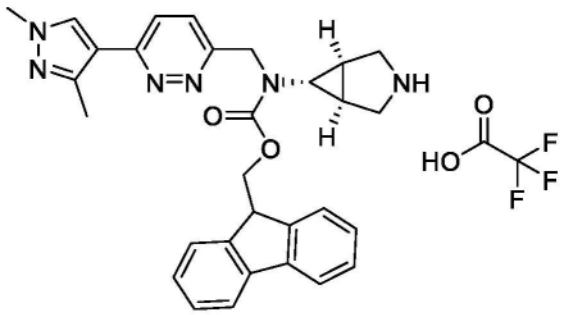
[0381] 将6-氯-3-哒嗪甲醛(300mg,2.10mmol)溶解于DCE(10mL)中,并添加叔丁基(1R,5S,6s)-6-氨基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸酯(626mg,3.16mmol)。将所得溶液在室温下搅拌30分钟,然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(669mg,3.16mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜,然后将反应用饱和$NaHCO_3$淬灭,并用DCM和3:1氯仿/IPA萃取水层。将收集的有机萃取物通过相分离器过滤并浓缩,并将粗残余物通过RP-HPLC纯化。用3:1氯仿/IPA萃取含产物的级分,并将合并的有机萃取物用Na_2SO_4干燥。将溶剂过滤并去除,以给出呈淡黄色油状物的标题化合物(251mg,37%)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.50-7.25(m,2H),4.17-4.08(m,2H),3.52(d,J=10.9Hz,1H),3.44(d,J=10.9Hz,1H),3.37-3.29(m,2H),2.01(t,J=2.1Hz,1H),1.60-1.54(m,2H),1.42(s,9H)。ES-MS$[M+H]^+$=225.4(-BOC)。

[0382] 叔丁基(1R,5S,6s)-6-(((6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-基)甲基)氨基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸酯

[0383] 

[0384] 将叔丁基(1R,5S,6s)-6-(((6-氯哒嗪-3-基)甲基)氨基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸酯(91mg,0.28mmol)、1,3-二甲基吡唑-4-硼酸频哪醇酯(75mg,0.34mmol)、K_2CO_3(118mg,0.84mmol)和RuPhos-Pd-G3(23mg,0.028mmol)合并在置于惰性气氛下的密封小瓶中。然后通过注射器添加1,4-二噁烷/H_2O溶液(5:1,2mL,脱气的),并将所得溶液加热至100℃持续2小时,然后将反应冷却至室温并用饱和$NaHCO_3$和DCM稀释。用DCM萃取水层(2x),并将有机萃取物通过相分离器过滤并浓缩,并将粗残余物通过RP-HPLC纯化。用3:1氯仿/IPA萃取含产物的级分,并将合并的有机萃取物通过相分离器过滤并浓缩,以给出呈无色油状物的标题化合物(56mg,52%)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.92(s,1H),7.54(d,J=8.7Hz,1H),7.39(d,J=8.7Hz,1H),4.16-4.06(m,2H),3.91(s,3H),3.53(d,J=10.9Hz,1H),3.45(d,J=10.8Hz,1H),3.38-3.30(m,2H),2.57(s,3H),2.03(t,J=2.1Hz,1H),1.61-1.56(m,2H),1.41(s,9H)。ES-MS[M+H]$^+$=385.4。

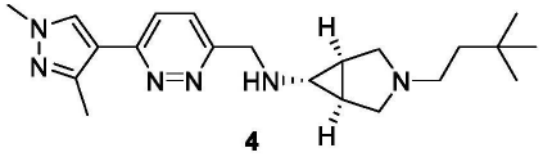
[0385] (9H-芴-9-基)甲基((1R,5S,6s)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-基)((6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-基)甲基)氨基甲酸酯2,2,2-三氟乙酸酯

[0386] 

[0387] 将叔丁基(1R,5S,6s)-6-(((6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-基)甲基)氨基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸酯(55mg,0.14mmol)溶解于THF(1mL)中并冷却至0℃。然后顺序添加DIPEA(0.032mL,0.19mmol)和Fmoc-Cl(41mg,0.16mmol),并将所得溶液在0℃下搅拌1.5小时,然后用H_2O淬灭该反应,并用DCM萃取水层。将合并的有机萃取物通过相分离器过滤并浓缩,并将所得黄色泡沫在真空下干燥,其无需进一步纯化即可直接使用。ES-MS[M+H]$^+$=607.3。

[0388] 将残余物溶解于DCM(2mL)中,并逐滴添加TFA(0.5mL)。将所得溶液在室温下搅拌30分钟,然后在减压下去除溶剂,以给出呈黄色油状物的标题化合物,将其在真空下干燥且其无需进一步纯化即可直接使用(89mg,100%)。ES-MS[M+H]$^+$=507.4。

[0389] (1R,5S,6s)-N-((6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-基)甲基)-3-(3,3-二甲基丁基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺(化合物4)

[0390] 

4

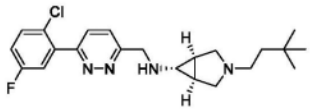
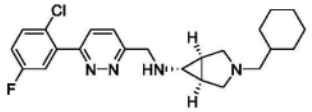
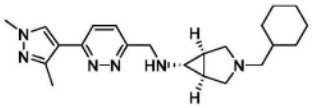
[0391] 将(9H-芴-9-基)甲基((1R,5S,6s)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-基)((6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-基)甲基)氨基甲酸酯2,2,2-三氟乙酸酯(29.6mg,0.048mmol)溶解于DCM(1mL)中,并添加3,3-二甲基丁醛(23.8mg,0.24mmol),然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(50.5mg,0.24mmol)。将所得溶液在室温搅拌1.5小时,然后将反应用H_2O淬灭,并用DCM

和3:1氯仿/IPA萃取。将有机萃取物通过相分离器过滤并浓缩，并将残余物吸收于哌啶在DMF中的20％溶液(v/v，1mL)中，并搅拌20分钟，然后将粗残余物直接通过RP-HPLC纯化。将含产物的级分用饱和$NaHCO_3$碱化，并用3:1氯仿/IPA萃取。将合并的有机萃取物通过相分离器过滤并浓缩，以给出呈白色固体的标题化合物(4.9mg，28％)。^{1}H-NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ 7.90(s，1H)，7.51(d，J＝8.7Hz，1H)，7.41(d，J＝8.7Hz，1H)，4.09(s，2H)，3.91(s，3H)，3.03(d，J＝8.9Hz，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。

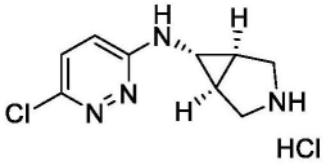
[0392] 使用合适的起始材料，以类似于化合物4的方式制备表2中所示的化合物。

[0393] 表2

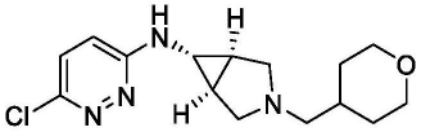
[0394]

化合物编号	名称	结构	ES-MS $[M+1]^+$
5	(1*R*,5*S*,6*s*)-*N*-((6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基)甲基)-3-(3,3-二甲基丁基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺		403.4
6	(1*R*,5*S*,6*s*)-*N*-((6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基)甲基)-3-(环己基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺		415.4
7	(1*R*,5*S*,6*s*)-3-(环己基甲基)-*N*-((6-(1,3-二甲基吡唑-4-基)哒嗪-3-基)甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺		381.5

[0395] 实例3.(1R,5S,6s)-N-(6-(2-氯苯基)哒嗪-3-基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺

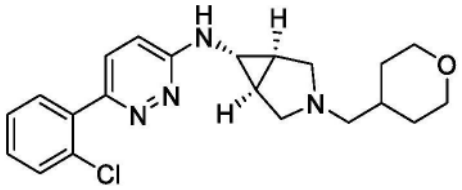
[0396] 

[0397] (1R,5S,6s)-N-(6-氯哒嗪-3-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺盐酸盐。将叔丁基(1R,5S,6s)-6-((6-氯哒嗪-3-基)氨基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸酯(409mg，1.32mmol)溶解于1,4-二噁烷(8mL)和MeOH(3mL)中，并逐滴添加4M HCl在二噁烷中的溶液(4mL)。将所得浑浊溶液在室温搅拌2小时，然后在减压下浓缩溶剂，并将所得白色固体在真空下干燥且无需进一步纯化即可直接使用(325mg，100％)。ES-MS$[M+H]^+$＝211.4。

[0398] 

[0399] (1R,5S,6s)-N-(6-氯哒嗪-3-基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺。将(1R,5S,6s)-N-(6-氯哒嗪-3-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺盐酸盐(325mg，1.32mmol)悬浮于DCM(4mL)和THF(4mL)中，并添加4-氧杂环己醛(oxanaldehyde)(451mg，3.95mmol)，然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(837mg，3.95mmol)。将所得溶液在室温搅拌1小时，然后将反应混合物用饱和的$NaHCO_3$淬灭，并用DCM和3:1氯仿/

IPA(v/v)萃取。将合并的有机萃取物通过相分离器过滤,并在减压下浓缩。将粗残余物通过RP-HPLC(2%-32%MeCN在0.1%TFA水溶液中,经20分钟)纯化。将含产物的级分用饱和$NaHCO_3$碱化,并用3:1氯仿/IPA萃取。将合并的有机萃取物用$MgSO_4$干燥,并且将溶剂过滤并在减压下浓缩,以给出呈白色固体的标题化合物(288mg,71%)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.21(d,J=9.3Hz,1H),6.91(d,J=9.3Hz,1H),6.06(br,1H),3.92(dd,J=11.1,3.6Hz,2H),3.34(td,J=12.0,1.7Hz,2H),3.13(d,J=8.8Hz,2H),2.78(s,1H),2.39(d,J=8.1Hz,2H),2.26(d,J=6.7Hz,2H),1.62-1.59(m,5H),1.23-1.13(m,2H)。ES-MS$[M+H]^+$=309.5。

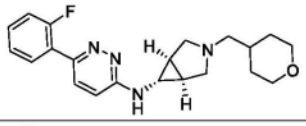
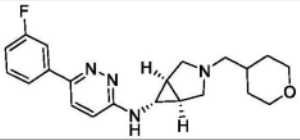
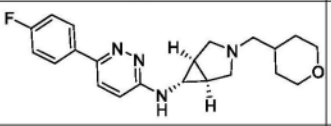
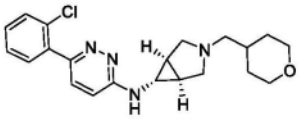
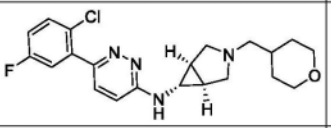
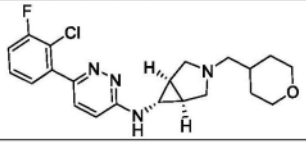
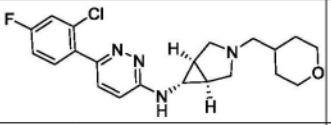
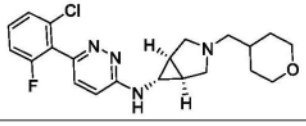
[0400] 

[0401] (1R,5S,6s)-N-(6-(2-氯苯基)哒嗪-3-基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺。将(1R,5S,6s)-N-(6-氯哒嗪-3-基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺(20.6mg,0.067mmol)、2-氯苯基硼酸(15.6mg,0.10mmol)、碳酸钾(28.1mg,0.20mmol)和BrettPhos-Pd-G3(6.1mg,0.007mmol)在密封小瓶中合并,然后通过注射器添加5:1的1,4-二噁烷/H_2O(1mL,脱气的)。将所得混合物在惰性气氛下在100℃下搅拌2小时,然后将反应混合物冷却至室温,并浓缩溶剂。将粗残余物吸收于DMSO中,并通过注射器过滤去除另外的固体。将粗残余物通过RP-HPLC(5%-35%MeCN在0.1%TFA水溶液中,经5分钟)纯化。将含产物的级分用饱和$NaHCO_3$碱化,并用3:1氯仿/IPA萃取。将合并的有机萃取物通过相分离器过滤并浓缩,以给出呈淡橙色固体的标题化合物(7.9mg,31%)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.69-7.65(m,2H),7.46(dd,J=7.2,2.0Hz,1H),7.39-7.32(m,2H),7.01(d,J=9.2Hz,1H),5.97(br,1H),3.95(dd,J=11.4,3.3Hz,2H),3.40-3.27(m,4H),3.03(br,1H),2.60(br,2H),2.42(d,J=4.8Hz,2H),1.75-1.66(m,4H),1.30-1.20(m,3H)。ES-MS$[M+H]^+$=385.0。

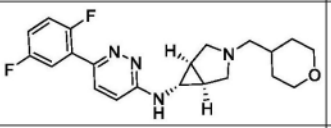
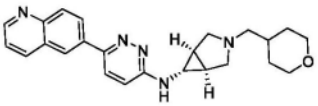
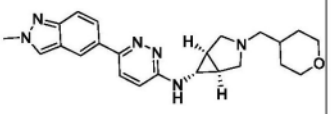
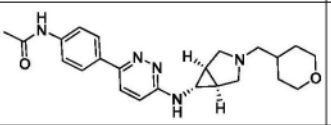
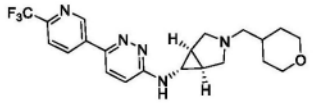
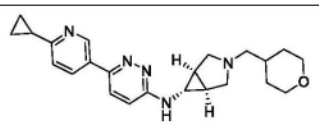
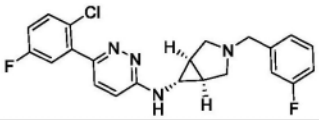
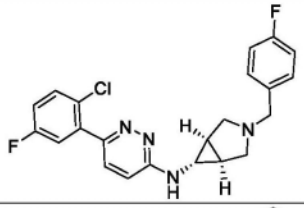
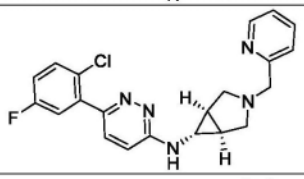
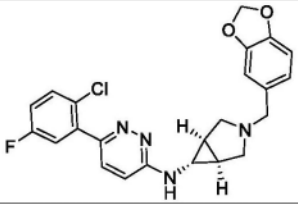
[0402] 使用合适的起始材料,以类似于上述化合物的方式制备表3中所示的化合物。

[0403] 表3

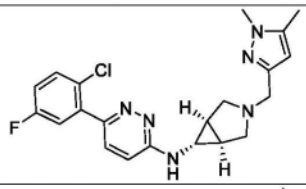
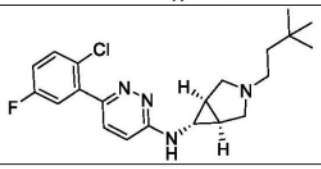
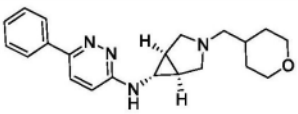
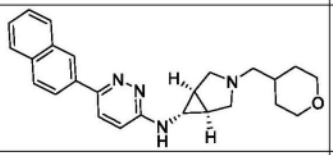
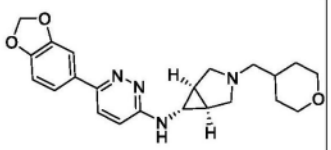
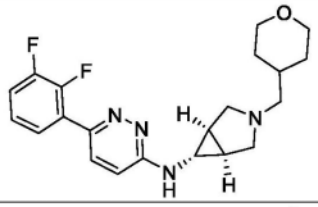
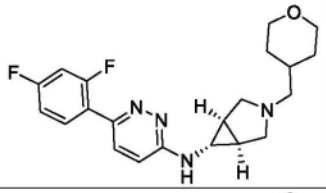
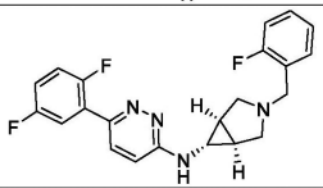
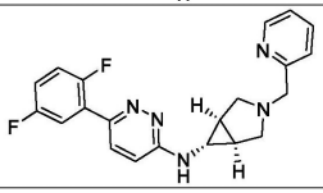
[0404]

化合物编号	名称	结构	ES-MS $[M+1]^+$
8	(1R,5S,6s)-N-[6-(2-氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺		369
9	(1R,5S,6s)-N-[6-(3-氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺		369
10	(1R,5S,6s)-N-[6-(4-氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺		369
11	(1S,5R,6s)-N-[6-(2-氯苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺		385
12	(1R,5S,6s)-N-[6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺		403
13	(1R,5S,6s)-N-[6-(2-氯-3-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺		403
14	(1R,5S,6s)-N-[6-(2-氯-4-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺		403
15	(1R,5S,6s)-N-[6-(2-氯-6-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺		403

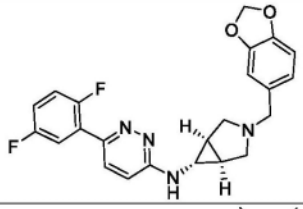
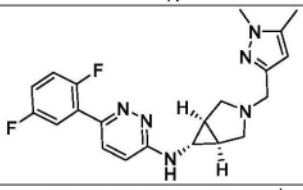
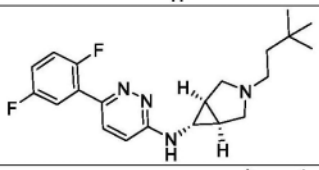
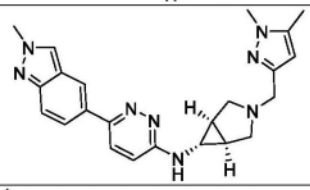
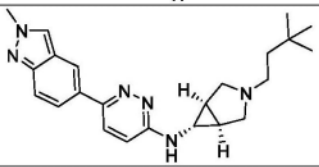
[0405]

化合物编号	名称	结构	ES-MS $[M+1]^+$
16	(1R,5S,6s)-N-[6-(2,5-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺		387
17	(1R,5S,6s)-N-[6-(6-喹啉基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺		402.2
18	(1R,5S,6s)-N-[6-(2-甲基吲唑-5-基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺		405
19	N-[4-[6-[[(1R,5S,6s)-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-基]氨基]哒嗪-3-基]苯基]乙酰胺		408
20	(1R,5S,6s)-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-N-[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺		420
21	(1R,5S,6s)-N-[6-(6-环丙基-3-吡啶基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺		392
22	(1R,5S,6s)-N-[6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-[(3-氟苯基)甲基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺		413
23	(1R,5S,6s)-N-[6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-[(4-氟苯基)甲基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺		413
24	(1R,5S,6s)-N-[6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-(2-吡啶基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺		395.9
25	(1R,5S,6s)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基甲基)-N-[6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺		438.9

[0406]

化合物编号	名称	结构	ES-MS $[M+1]^+$
26	(1R,5S,6s)-N-[6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-[(1,5-二甲基吡唑-3-基)甲基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺		413
27	(1R,5S,6s)-N-[6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-(3,3-二甲基丁基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺		389
28	(1R,5S,6s)-N-(6-苯基哒嗪-3-基)-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺		351.2
29	(1R,5S,6s)-N-[6-(2-萘基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺		401
30	(1R,5S,6s)-N-[6-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺		395
31	(1R,5S,6s)-N-[6-(2,3-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺		387
32	(1R,5S,6s)-N-[6-(2,4-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺		387
33	(1R,5S,6s)-N-[6-(2,5-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-[(2-氟苯基)甲基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺		397.4
34	(1R,5S,6s)-N-[6-(2,5-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(2-吡啶基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺		380.4

[0407]

化合物编号	名称	结构	ES-MS [M+1]+
35	(1R,5S,6s)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基甲基)-N-[6-(2,5-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺		423.4
36	(1R,5S,6s)-N-[6-(2,5-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-[(1,5-二甲基吡唑-3-基)甲基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺		396.4
37	(1R,5S,6s)-N-[6-(2,5-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(3,3-二甲基丁基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺		373.4
38	(1R,5S,6s)-3-[(1,5-二甲基吡唑-3-基)甲基]-N-[6-(2-甲基吲唑-5-基)哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺		415.4
39	(1R,5S,6s)-3-(3,3-二甲基丁基)-N-[6-(2-甲基吲唑-5-基)哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺		391.5

[0408] 生物活性

[0409] A.表达毒蕈碱性乙酰胆碱受体的细胞系

[0410] 使用Lipofectamine2000,将人M_4 cDNA与嵌合G蛋白G_{qi5}一起转染到从美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection)购买的中国仓鼠卵巢(CHO-K1)细胞中。M_4/G_{qi5}/CHO细胞在含10%热灭活胎牛血清(FBS)、20mM HEPES、500μg/mL G418硫酸盐和200μg/mL潮霉素B的Ham's F-12培养基中生长。

[0411] B.毒蕈碱性乙酰胆碱受体活性的基于细胞的功能测定

[0412] 对于激动剂诱发的细胞内钙增加的高通量测量,在Griner 384孔黑壁组织培养(TC)处理的透明底板(VWR)中以15,000个细胞/20μL/孔,将稳定表达毒蕈碱性受体的CHO-K1细胞铺板于缺乏G418和潮霉素的生长培养基中。在37℃和5%CO_2下将细胞孵育过夜。第二天,使用含测定缓冲液的ELX 405(伯腾公司(BioTek))洗涤细胞;然后将最终体积吸取至20μL。然后,将20μL的2.3μM Fluo-4/乙酰氧甲基酯原料(英杰公司(Invitrogen),卡尔斯巴德,加利福尼亚州)(作为DMSO中的2.3mM原料制备并以1:1比率与10%(w/v)Pluronic F-127混合,并且稀释于测定缓冲液中)添加到孔,并将细胞板在37℃和5%CO_2孵育50分钟。通过用ELX 405洗涤去除染料,并将最终体积吸出至20μL。使用BRAVO液体处理器(安捷伦(Agilent))以10或1mM的起始浓度在100%DMSO中以10点浓度-应答曲线(CRC)格式(1:3稀释)设置化合物主板。然后使用Echo回声板重组器(Echo acoustic plate reformatter)(Labcyte公司,森尼维尔市,加利福尼亚州)将测试化合物CRC转移至子板(240nL),然后使

用Thermo Fisher Combi(Thermo Fisher Scientific(赛默飞世尔科技),沃尔瑟姆,马萨诸塞州)将测试缓冲液(40μL)稀释至2×原料中。

[0413] 使用功能性药物筛选系统(FDSS)6000或7000(滨松公司(Hamamatsu Corporation),东京,日本)测量钙通量,示为荧光静态比率的增加。使用FDSS的自动化系统以2秒将化合物应用于细胞(20μL,2X),并收集1Hz下数据。在143s时,添加10μL EC_{20}浓度的毒蕈碱受体激动剂乙酰胆碱(5X),接着在268s的时间点添加12μL EC_{80}浓度的乙酰胆碱(5X)。将激动剂活性分析为化合物添加后钙动员的浓度依赖性增加。将正向别构调节剂活性分析为EC_{20}乙酰胆碱应答的浓度依赖性增加。将拮抗剂活性分析为EC_{80}乙酰胆碱应答的浓度依赖性降低;为了本文中表的目的,将IC_{50}(抑制浓度50)计算为由EC_{80}浓度的乙酰胆碱引起的应答的浓度依赖性降低。使用用于Excel(微软公司,雷德蒙德,华盛顿)或Prism(图形软件公司(GraphPad Software,Inc.),圣地亚哥,加利福尼亚州)的XLFit曲线拟合软件(IDBS公司,布里奇沃特,新泽西州)或Dotmatics软件平台(Dotmatics公司(Dotmatics),彼索普斯托福(Bishop's Stortford),英国))中的四参数逻辑方程生成浓度-应答曲线。

[0414] 上述测定也以第二方式操作,其中在建立荧光基线约3秒后将适当固定浓度的本发明的化合物添加到细胞中,并测量在这些细胞中的应答。140s后,添加由增加浓度的激动剂组成的完整浓度-应答范围,并测量钙应答(最大-局部最小应答)。通过非线性曲线拟合确定在存在或不存在测试化合物的情况下激动剂的EC_{50}值。随着本发明的化合物浓度的增加而降低的激动剂的EC_{50}值(激动剂浓度-应答曲线的向左移动)表明在给定浓度的本发明的化合物下毒蕈碱性正向别构调节的程度。随着本发明的化合物浓度的增加而增加的激动剂的EC_{50}值(激动剂浓度-应答曲线的向右移动)表明在给定浓度的本发明的化合物下毒蕈碱性拮抗作用的程度。第二方式还表明本发明的化合物是否也影响毒蕈碱性受体对激动剂的最大应答。

[0415] C.基于mAChR M_4细胞的测定中化合物的活性

[0416] 如上所述合成化合物。如上所述,在基于mAChR M_4细胞的功能测定中确定活性(IC_{50}和E_{min}),并且数据显示于表2中。化合物编号对应于实例1和2与表1和2中使用的化合物编号。

[0417] 表4.

[0418]

化合物编号	人 M_4 IC_{50}(μM)	E_{min} (%)*
1	0.28	4.8
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

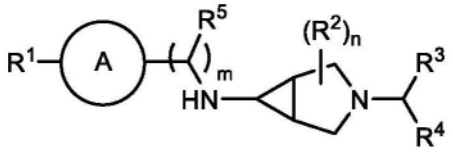
[0419]

化合物编号	人 M_4 IC_{50}(μM)	E_{min} (%)*
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

[0420] *30μM时的%ACh最大值。

[0421] 出于完整性的原因，本发明的各个方面将在以下编号的条款中阐述：

[0422] 条款1.一种具有式(I)的化合物：

[0423] 

(I)

[0424] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0425] A为具有1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的五元或六元杂亚芳基；

[0426] m是0或1；

[0427] n是1或2；

[0428] R^1选自杂芳基、芳基、杂环基、和环烷基；

[0429] 每个R^2独立地选自氢、C_1-C_4烷基、卤代、和-OR^a；

[0430] R^3选自氢和C_1-C_4烷基；

[0431] R^4选自-$(CR^bR^c)_p$-Y、C_1-C_8烷基、和C_1-C_8烯基；

[0432] R^5选自氢、C_1-C_4烷基、卤代、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4烷氧基、和C_1-C_4卤代烷氧基；

[0433] Y’选自环烷基、环烯基、杂环、芳基、和杂芳基；

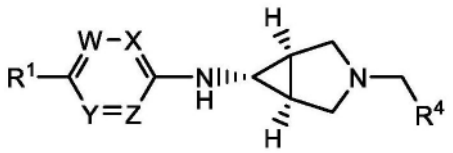
[0434] 每个R^a独立地选自氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、和芳基；

[0435] 每个R^b独立地选自氢和C_1-C_4烷基；

[0436] 每个R^C独立地选自氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、和芳基；以及p是0、1、2、3或4；

[0437] 其中每个芳基、杂芳基、杂亚芳基、环烷基、环烯基、和杂环独立地是未经取代的或被1、2或3个取代基取代。

[0438] 条款2.如条款1所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中该化合物具有式(Ic)

[0439] 

(Ic)

[0440] 其中

[0441] 含有W、X、Y和Z的环是含有两个或一个氮原子的6元杂芳基环，并且W、X、Y和Z独立地为N或CH；

[0442] R^1为5至10元芳香族环系统，其任选地含有1-2个氮原子并且任选地被1-3个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：卤素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、-$NHCOR^e$和C_3-C_6环烷基；

[0443] R^e为氢或C_1-C_4烷基；

[0444] R^4为C_4-C_6烷基或-$(CR^bR^c)_p$-Y’；

[0445] 每个R^b独立地为氢或C_1-C_4烷基；

[0446] 每个R^c独立地为氢或C_1-C_4烷基；

[0447] p是0、1、2、3或4;以及

[0448] Y'为C_3-C_{10}环烷基;C_3-C_8环烯基;芳基;具有1、2、或3个独立地选自N、O、和S的杂原子的5或6元杂芳基;或者具有1、2、或3个独立地选自N、O、和S的杂原子的5、6、或7元杂环;

[0449] 其中Y'是未经取代的或被一个或两个独立地选自卤代和C_1-C_4烷基的取代基取代。

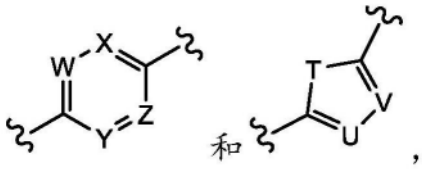
[0450] 条款3.如条款1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中环A是未经取代的。

[0451] 条款4.如条款1或3所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个芳基、杂芳基、杂亚芳基、环烷基、环烯基、和杂环独立地是未经取代的或被1、2、或3个独立地选自以下的取代基取代:C_1-C_4烷基、卤代、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4卤代烷氧基、C_1-C_4羟基烷基、羟基、氰基、-$NHCOR^e$、和苄基。

[0452] 条款5.如条款4所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^e为氢或C_1-C_4烷基。

[0453] 条款6.如条款1或3所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个芳基、杂芳基、杂亚芳基、环烷基、环烯基、和杂环独立地是未经取代的或被1、2、或3个独立地选自以下的取代基取代:C_1-C_4烷基、卤代、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4卤代烷氧基、C_1-C_4羟基烷基、羟基、氰基、-$NHCOR^e$、C_3-C_6环烷基和苄基;以及R^e为氢或C_1-C_4烷基。

[0454] 条款7.如条款1或3-6中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中A选自:

[0455] 

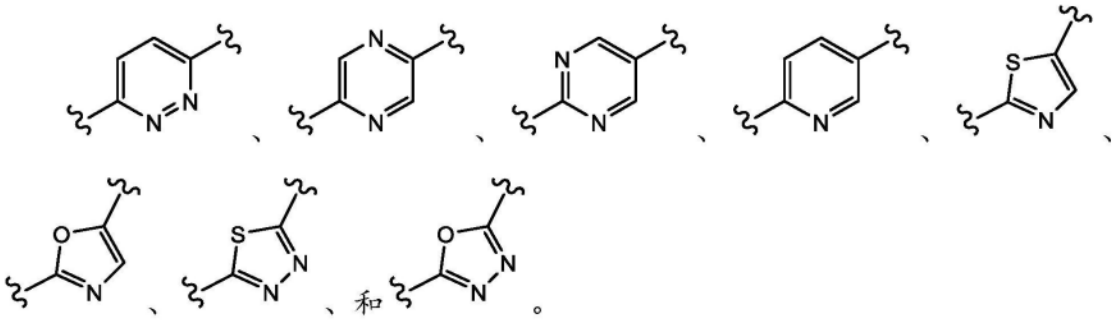
[0456] 其中:

[0457] T选自O、S和NH;

[0458] U、V、W、X、Y以及Z独立地选自N和CR^d,其中W、X、Y和Z中的至少一个为N,并且U和V中的至少一个为N;以及

[0459] 每个R^d独立地选自氢、C_1-C_4烷基、卤代、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4卤代烷氧基、和羟基。

[0460] 条款8.如条款7所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中A选自:

[0461] 

[0462] 条款9.如条款1或3-8中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为0。

[0463] 条款10.如条款1或3-8中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为1;并且R^5为氢。

[0464] 条款11.如条款1-10中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^1选自芳基和杂芳基。

[0465] 条款12.如条款11所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1为任选地被1-3个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的芳基：卤素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、-$NHCOR^e$和C_3-C_6环烷基。

[0466] 条款13.如条款12所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1上的芳基是苯基，或者是键合至母体分子部分并与5或6元杂芳基、含有1-2个氧原子的5至6元杂环、或第二苯基稠合的苯基。

[0467] 条款14.如条款11所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中

[0468] R^1为

[0469] a)苯基，

[0470] b)键合至母体分子部分并与选自由以下组成的组的第二环稠合的苯基：5或6元杂芳基、含有1-2个氧原子的5至6元杂环、和第二苯基，或者

[0471] c)具有1、2、或3个独立地选自N、O、和S的杂原子的5或6元杂芳基，

[0472] 其中R^1是未经取代的或被1、2、或3个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：卤代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、-$NHCOR^e$和C_3-C_6环烷基。

[0473] 条款15.如条款14所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1为苯基、喹啉基、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基、吲唑基、吡唑基、或吡啶基，其中R^1任选地被1-3个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：卤代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、-$NHCOR^e$和C_3-C_6环烷基。

[0474] 条款16.如条款15所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1为苯基、喹啉-6-基、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基、2H-吲唑-5-基、1H-吡唑-4-基、或吡啶-3-基，其中R^1任选地被1-3个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：卤代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、-$NHCOR^e$和C_3-C_6环烷基。

[0475] 条款17.如条款11所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1为苯基或具有1、2、或3个独立地选自N、O、和S的杂原子的5或6元杂芳基，

[0476] 其中该苯基或杂芳基是未经取代的或被1、2、或3个独立地选自以下的取代基取代：卤代、C_1-C_4烷基、和C_1-C_4卤代烷基。

[0477] 条款18.如条款11所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1为苯基、吡啶基、或吡唑基，

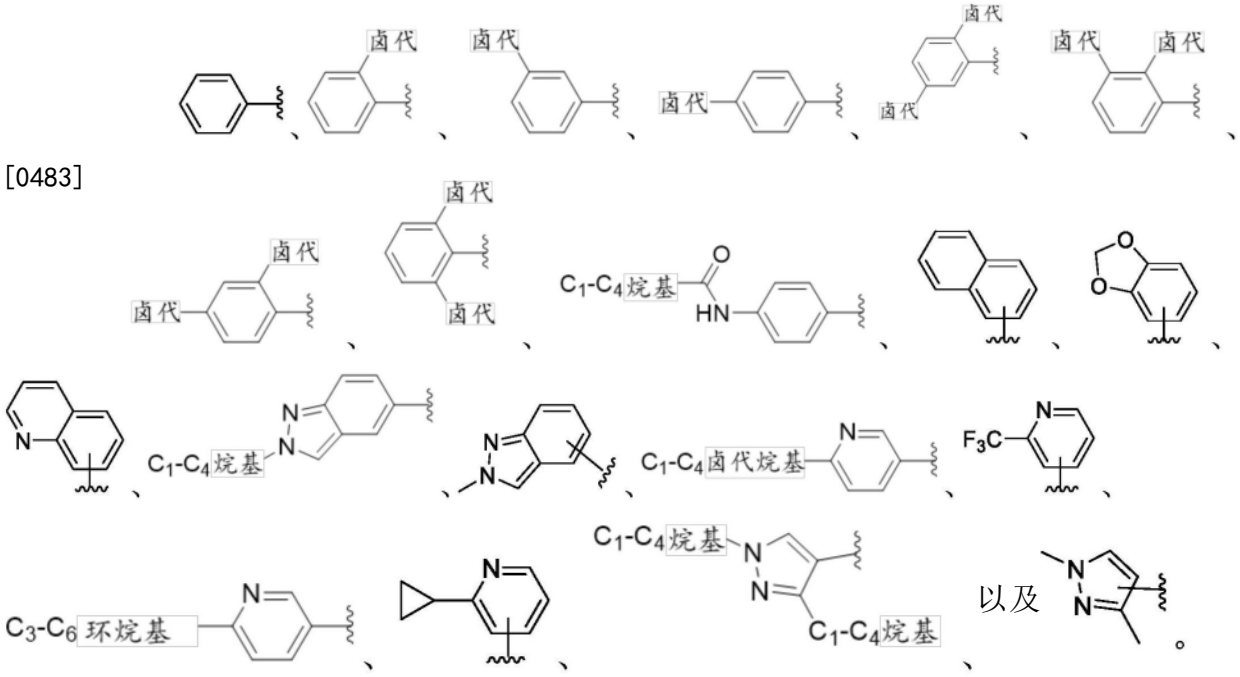
[0478] 其中该苯基、吡啶基、或吡唑基被1-2个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：卤素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、-$NHCOR^e$、和C_3-C_6环烷基。

[0479] 条款19.如条款17所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1为苯基或吡唑基，

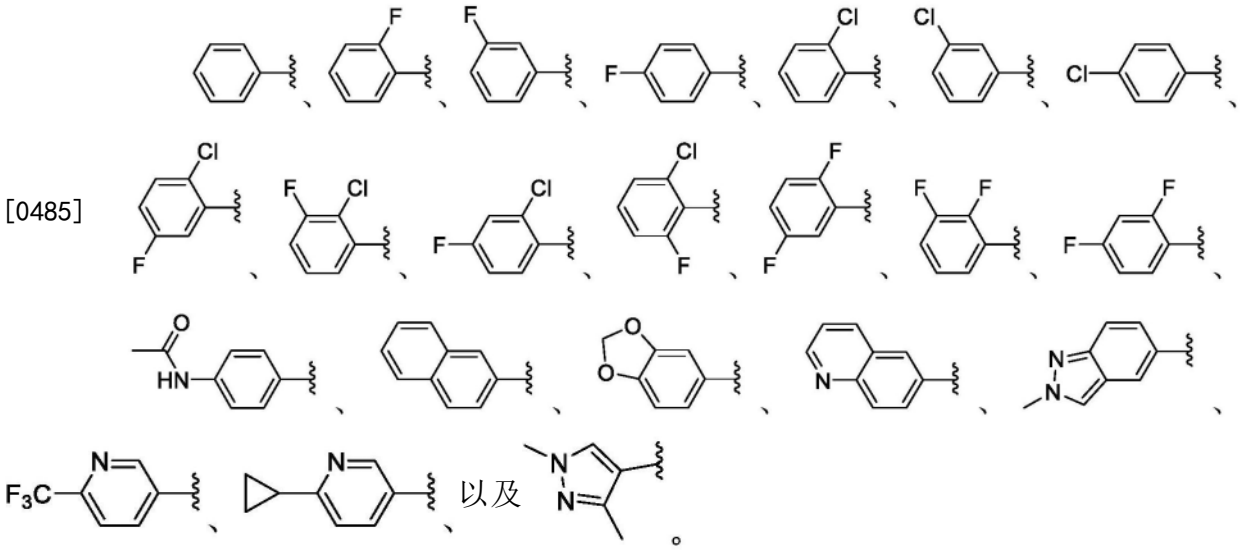
[0480] 其中该苯基或吡唑基被两个独立地选自卤代和C_1-C_4烷基的取代基取代。

[0481] 条款20.如条款11-16或18中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1任选地被1-2个卤素、1-2个C_1-C_4烷基、-$NHCOR^e$、C_1-C_4卤代烷基或C_3-C_6环烷基取代。

[0482] 条款21.如条款11所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1选自由以下组成的组：

[0483] 

[0484] 条款22.如条款11所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^1选自由以下组成的组:

[0485] 

[0486] 条款23.如条款1或3-22中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中n为1;并且R^2为氢。

[0487] 条款24.如条款1或3-23中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^3为氢。

[0488] 条款25.如条款1-24中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中

[0489] R^4选自C_4-C_6烷基和-$(CR^bR^c)_p$-Y';

[0490] 每个R^b为氢;

[0491] 每个R^c为氢;

[0492] p是0、1、2或3;以及

[0493] Y'选自:C_3-C_{10}环烷基;C_3-C_8环烯基;芳基;具有1、2、或3个独立地选自N、O、和S的杂

原子的5或6元杂芳基;以及具有1、2、或3个独立地选自N、O、和S的杂原子的5、6、或7元杂环;

[0494] 其中Y'是未经取代的或被一个或两个独立地选自卤代和C_1-C_4烷基的取代基取代。

[0495] 条款26.如条款1-25中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中

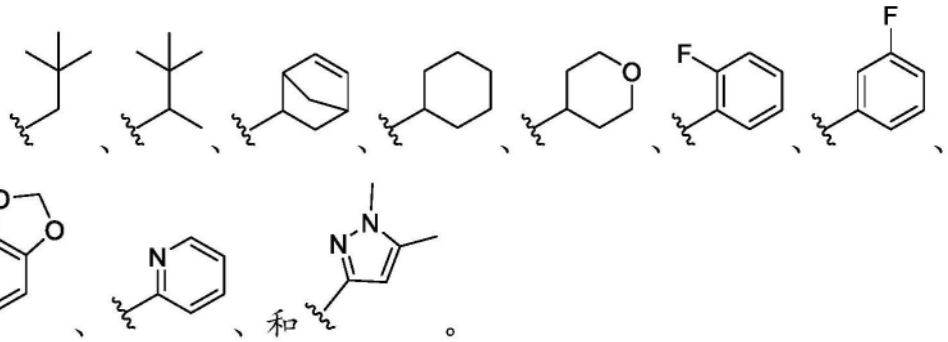
[0496] Y'选自:C_3-C_{10}环烷基;C_3-C_8环烯基;苯基;键合至母体分子部分并与含有1-2个氧原子的5至6元杂环稠合的苯基;具有1、2、或3个氮原子的5或6元杂芳基;和含有1个氧原子的5、6、或7元杂环;

[0497] 其中Y'是未经取代的或被一个或两个独立地选自卤代和C_1-C_4烷基的取代基取代。

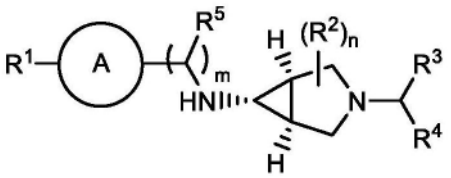
[0498] 条款27.如条款26所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中

[0499] Y'选自:C_3-C_7环烷基;C_3-C_8环烯基;苯基;苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基;吡啶基、吡唑基、和四氢吡喃基;

[0500] 其中Y'是未经取代的或被一个或两个独立地选自卤代和C_1-C_4烷基的取代基取代。

[0501] 条款28.如条款1-27中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^4选自由以下组成的组:

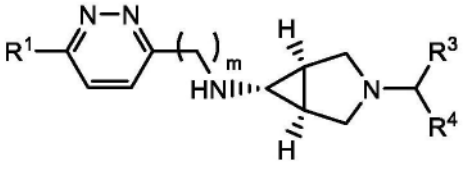
[0502] 条款29.如条款1或3-28中任一项所述的化合物,其中该化合物为具有式(Ia)的化合物:

[0503] 

(Ia)

[0504] 或其药学上可接受的盐。

[0505] 条款30.如条款1或3-29中任一项所述的化合物,其中该化合物为具有式(Ib)的化合物:

[0506] 

(Ib)

[0507] 或其药学上可接受的盐。

[0508] 条款31.如条款1所述的化合物,其中该化合物选自:

[0509] (1S,5R,6s)-3-(3,3-二甲基丁基)-N-[6-(1,3-二甲基吡唑-4-基)哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺;

[0510] (1S,5R,6s)-3-(5-二环[2.2.1]庚-2-烯基甲基)-N-[6-(1,3-二甲基吡唑-4-基)哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0511] (1S,5R,6s)-N-[6-(1,3-二甲基吡唑-4-基)哒嗪-3-基]-3-(2,3,3-三甲基丁基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0512] (1R,5S,6s)-N-((6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-基)甲基)-3-(3,3-二甲基丁基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0513] (1R,5S,6s)-N-((6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基)甲基)-3-(3,3-二甲基丁基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0514] (1R,5S,6s)-N-((6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基)甲基)-3-(环己基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0515] (1R,5S,6s)-3-(环己基甲基)-N-((6-(1,3-二甲基吡唑-4-基)哒嗪-3-基)甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0516] (1S,5R)-N-[6-(2-氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0517] (1S,5R)-N-[6-(3-氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0518] (1S,5R)-N-[6-(4-氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0519] (1S,5R)-N-[6-(2-氯苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0520] (1S,5R)-N-[6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0521] (1S,5R)-N-[6-(2-氯-3-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0522] (1S,5R)-N-[6-(2-氯-4-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0523] (1S,5R)-N-[6-(2-氯-6-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0524] (1S,5R)-N-[6-(2,5-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0525] (1S,5R)-N-[6-(6-喹啉基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0526] (1S,5R)-N-[6-(2-甲基吲唑-5-基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0527] N-[4-[6-[[(1S,5R)-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-基]氨基]哒嗪-3-基]苯基]乙酰胺；

[0528] (1S,5R)-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-N-[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0529] (1S,5R)-N-[6-(6-环丙基-3-吡啶基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮

杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0530] (1S,5R)-N-[6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-[(3-氟苯基)甲基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0531] (1S,5R)-N-[6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-[(4-氟苯基)甲基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0532] (1S,5R)-N-[6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-(2-吡啶基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0533] (1S,5R)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基甲基)-N-[6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0534] (1S,5R)-N-[6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-[(1,5-二甲基吡唑-3-基)甲基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0535] (1S,5R)-N-[6-(2-氯-5-氟-苯基)哒嗪-3-基]-3-(3,3-二甲基丁基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0536] (1S,5R)-N-(6-苯基哒嗪-3-基)-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0537] (1S,5R)-N-[6-(2-萘基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0538] (1S,5R)-N-[6-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0539] (1S,5R)-N-[6-(2,3-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0540] (1S,5R)-N-[6-(2,4-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0541] (1S,5R)-N-[6-(2,5-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-[(2-氟苯基)甲基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0542] (1S,5R)-N-[6-(2,5-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(2-吡啶基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0543] (1S,5R)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基甲基)-N-[6-(2,5-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0544] (1S,5R)-N-[6-(2,5-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-[(1,5-二甲基吡唑-3-基)甲基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0545] (1S,5R)-N-[6-(2,5-二氟苯基)哒嗪-3-基]-3-(3,3-二甲基丁基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0546] (1S,5R)-3-[(1,5-二甲基吡唑-3-基)甲基]-N-[6-(2-甲基吲唑-5-基)哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；以及

[0547] (1S,5R)-3-(3,3-二甲基丁基)-N-[6-(2-甲基吲唑-5-基)哒嗪-3-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-胺；

[0548] 或其药学上可接受的盐。

[0549] 条款32.如条款1-31中任一项所述的化合物，其中该化合物被同位素标记。

[0550] 条款33.一种药物组合物，该药物组合物包含治疗有效量的如条款1-32中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、以及药学上可接受的载体。

[0551] 条款34.一种用于拮抗受试者的mAChR M_4的方法，该方法包括向该受试者施用治疗有效量的如条款1-32中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或如条款33所述的药物组合物。

[0552] 条款35.一种用于治疗受试者的障碍的方法，其中该受试者将从mAChR M_4的拮抗作用中受益，该方法包括向哺乳动物施用治疗有效量的如条款1-32中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或如条款33所述的药物组合物。

[0553] 条款36.如条款35所述的方法，其中该障碍是运动障碍。

[0554] 条款37.如条款35所述的方法，其中该障碍选自帕金森病、药物诱发的帕金森病、肌张力障碍、图雷特氏综合征、异动症、精神分裂症、与精神分裂症相关的认知缺陷、日间过度嗜睡、注意力缺陷多动障碍(ADHD)、亨廷顿病、舞蹈症、大脑性瘫痪、以及进行性核上性麻痹。

[0555] 应理解以上详细说明和随附实例仅是说明性的，并且不应视为对本发明范围的限制，该范围仅由随附权利要求和它们的等效物限定。

[0556] 所披露的实施例的各种变化和修改对本领域技术人员将是显而易见的。可以在不脱离本发明的精神和范围的情况下进行此类变化和修改，包括但不限于与本发明的化学结构、取代基、衍生物、中间体、合成、组合物、配制品或使用方法有关的那些变化和修改。