



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119013020 A

(43) 申请公布日 2024. 11. 22

(21) 申请号 202380029402.1

(22) 申请日 2023.03.22

(30) 优先权数据

63/323,421 2022.03.24 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.09.23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2023/015914 2023.03.22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/183394 EN 2023.09.28

(71) 申请人 库拉森疗法公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 D·S·卡特 C·奥扬

A·P·福特 陈伟

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245

专利代理师 张全信

(51) Int.Cl.

A61K 31/4035 (2006.01)

A61K 31/417 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/33 (2006.01)

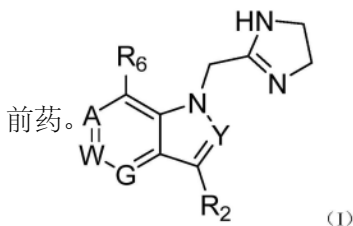
权利要求书5页 说明书47页

(54) 发明名称

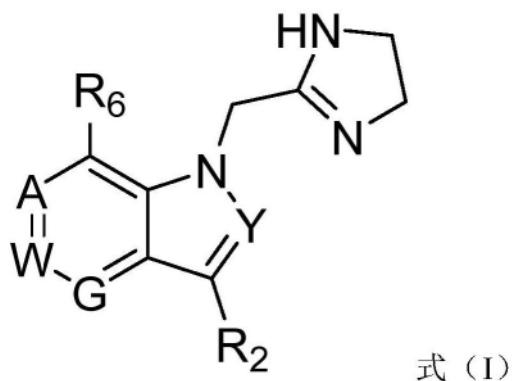
α 1A-肾上腺素能受体激动剂和使用方法

(57) 摘要

本公开至少部分基于对调节肾上腺素能受体的化合物的鉴定以及使用所述化合物来治疗与肾上腺素能受体相关的疾病的方法。例如,本文公开了一种根据式(I)的化合物或其光学上纯的立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或



1. 一种根据式 (I) 的化合物

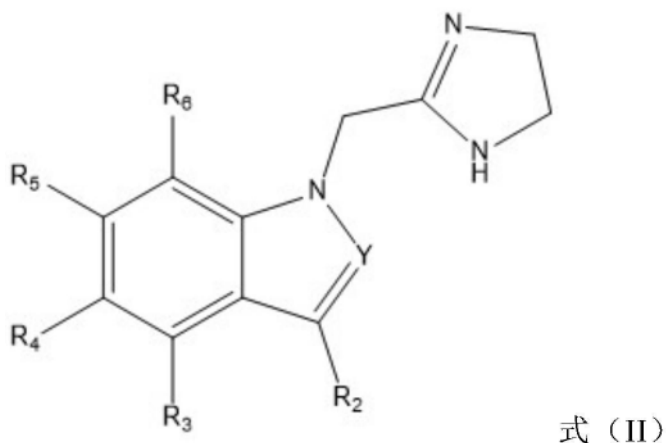


或其光学上纯的立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中A、W和G独立地是氮、CR₃、CR₄或CR₅,

Y是N或CR₁,并且

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅和R₆独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、氰基、硝基、未经取代的或经取代的磺酰基、未经取代的或经取代的氨基、未经取代的或经取代的烷基、未经取代的或经取代的烷氧基、未经取代的或经取代的烯基、未经取代的或经取代的炔基、未经取代的或经取代的环烷基、未经取代的或经取代的杂环烷基、未经取代的或经取代的芳基以及未经取代的或经取代的杂芳基。

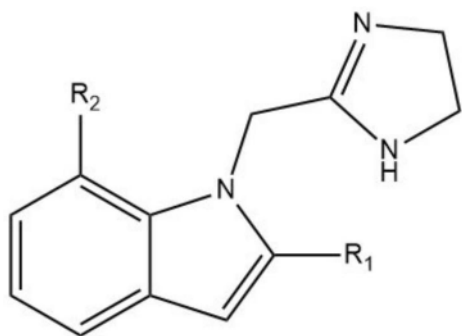
2. 一种根据式 (II) 的化合物



或其光学上纯的立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中Y是N或CR₁,并且

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅和R₆独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、氰基、硝基、未经取代的或经取代的磺酰基、未经取代的或经取代的氨基、未经取代的或经取代的烷基、未经取代的或经取代的烷氧基、未经取代的或经取代的烯基、未经取代的或经取代的炔基、未经取代的或经取代的环烷基、未经取代的或经取代的杂环烷基、未经取代的或经取代的芳基以及未经取代的或经取代的杂芳基。

3. 一种根据式 (III) 的化合物

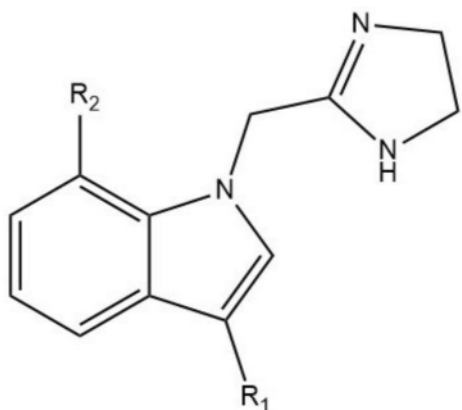


式 (III)

或其光学上纯的立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中

R_1 和 R_2 独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、氰基、硝基、未经取代的或经取代的磺酰基、未经取代的或经取代的氨基、未经取代的或经取代的烷基、未经取代的或经取代的烷氧基、未经取代的或经取代的烯基、未经取代的或经取代的炔基、未经取代的或经取代的环烷基、未经取代的或经取代的杂环烷基、未经取代的或经取代的芳基以及未经取代的或经取代的杂芳基。

4.一种根据式 (IV) 的化合物

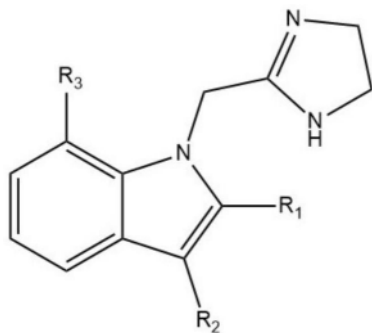


式 (IV)

或其光学上纯的立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中

R_1 和 R_2 独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、氰基、硝基、未经取代的或经取代的磺酰基、未经取代的或经取代的氨基、未经取代的或经取代的烷基、未经取代的或经取代的烷氧基、未经取代的或经取代的烯基、未经取代的或经取代的炔基、未经取代的或经取代的环烷基、未经取代的或经取代的杂环烷基、未经取代的或经取代的芳基以及未经取代的或经取代的杂芳基。

5.一种根据式 (V) 的化合物

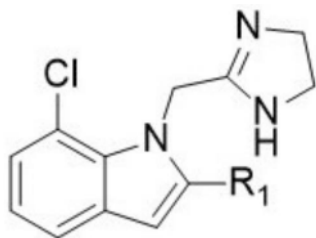


式 (V)

或其光学上纯的立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中

R_1 、 R_2 和 R_3 独立地选自由以下组成的组：氢、卤素、羟基、氰基、硝基、未经取代的或经取代的磺酰基、未经取代的或经取代的氨基、未经取代的或经取代的烷基、未经取代的或经取代的烷氧基、未经取代的或经取代的烯基、未经取代的或经取代的炔基、未经取代的或经取代的环烷基、未经取代的或经取代的杂环烷基、未经取代的或经取代的芳基以及未经取代的或经取代的杂芳基。

6. 一种根据式 (VI) 的化合物

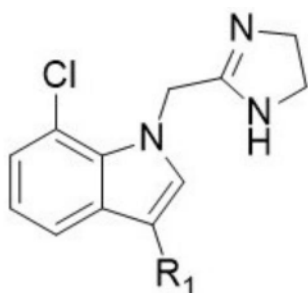


式 (VI)

或其光学上纯的立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中

R_1 选自由以下组成的组：氢、卤素、羟基、氰基、硝基、未经取代的或经取代的磺酰基、未经取代的或经取代的氨基、未经取代的或经取代的烷基、未经取代的或经取代的烷氧基、未经取代的或经取代的烯基、未经取代的或经取代的炔基、未经取代的或经取代的环烷基、未经取代的或经取代的杂环烷基、未经取代的或经取代的芳基以及未经取代的或经取代的杂芳基。

7. 一种根据式 (VII) 的化合物

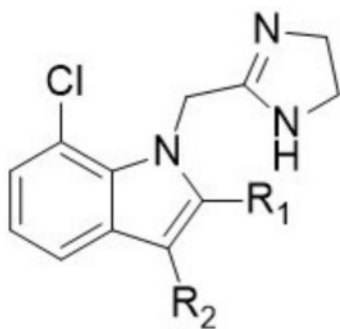


式 (VII)

或其光学上纯的立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中

R_1 选自由以下组成的组：氢、卤素、羟基、氰基、硝基、未经取代的或经取代的磺酰基、未经取代的或经取代的氨基、未经取代的或经取代的烷基、未经取代的或经取代的烷氧基、未经取代的或经取代的烯基、未经取代的或经取代的炔基、未经取代的或经取代的环烷基、未经取代的或经取代的杂环烷基、未经取代的或经取代的芳基以及未经取代的或经取代的杂芳基。

8. 一种根据式 (VIII) 的化合物

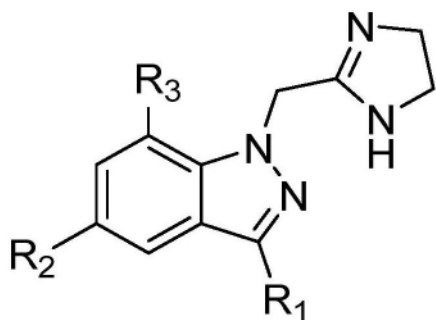


式 (VIII)

或其光学上纯的立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中

R_1 和 R_2 选自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、氰基、硝基、未经取代的或经取代的磺酰基、未经取代的或经取代的氨基、未经取代的或经取代的烷基、未经取代的或经取代的烷氧基、未经取代的或经取代的烯基、未经取代的或经取代的炔基、未经取代的或经取代的环烷基、未经取代的或经取代的杂环烷基、未经取代的或经取代的芳基以及未经取代的或经取代的杂芳基。

9.一种根据式 (IX) 的化合物



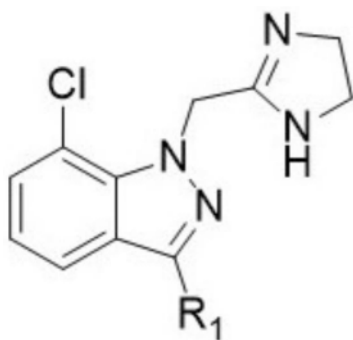
式 (IX)

或其光学上纯的立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中

R_1 和 R_3 选自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、氰基、硝基、未经取代的或经取代的磺酰基、未经取代的或经取代的氨基、未经取代的或经取代的烷基、未经取代的或经取代的烷氧基、未经取代的或经取代的烯基、未经取代的或经取代的炔基、未经取代的或经取代的环烷基、未经取代的或经取代的杂环烷基、未经取代的或经取代的芳基以及未经取代的或经取代的杂芳基,

R_2 选自由以下组成的组:氢、氖和卤素。

10.一种根据式 (X) 的化合物



式 (X)

或其光学上纯的立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中

R₁选自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、氰基、硝基、未经取代的或经取代的磺酰基、未经取代的或经取代的氨基、未经取代的或经取代的烷基、未经取代的或经取代的烷氧基、未经取代的或经取代的烯基、未经取代的或经取代的炔基、未经取代的或经取代的环烷基、未经取代的或经取代的杂环烷基、未经取代的或经取代的芳基以及未经取代的或经取代的杂芳基。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的化合物,其中所述化合物是肾上腺素能受体的激动剂、部分激动剂或拮抗剂。

12. 根据权利要求1至10中任一项所述的化合物,其中所述化合物是 α_{1A} -肾上腺素能受体的部分激动剂。

13. 一种药物组合物,其包括根据权利要求1至12中任一项所述的化合物以及药学上可接受的赋形剂。

14. 一种治疗患有疾病的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至12中任一项所述的化合物。

15. 一种治疗患有疾病的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至12中任一项所述的化合物,由此治疗所述受试者。

16. 一种治疗患有与肾上腺素能受体相关的疾病的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至12中任一项所述的化合物。

17. 根据权利要求14至16中任一项所述的方法,其中所述疾病是神经退行性疾病。

18. 根据权利要求17所述的方法,其中所述疾病是选自由以下组成的组中的一种或多种:MCI(轻度认知障碍)、aMCI(遗忘性MCI)、血管性痴呆、混合性痴呆、FTD(额颞叶痴呆;匹克氏病(Pick's disease))、HD(亨廷顿氏病(Huntington disease))、瑞特综合征(Rett Syndrome)、PSP(进行性核上麻痹)、CBD(皮质基底节变性)、SCA(脊髓小脑共济失调)、MSA(多系统萎缩)、SDS(夏-德综合征(Shy-Drager syndrome))、橄榄体脑桥小脑萎缩、TBI(创伤性脑损伤)、CTE(慢性创伤性脑病)、中风、WKS(韦尼克-科萨科夫综合征(Wernicke-Korsakoff syndrome);酒精性痴呆和硫胺素缺乏症)、正常压力脑积水、睡眠过度/嗜睡症、ASD(自闭症谱系障碍)、FXS(脆性X综合征)、TSC(结节性硬化复合症)、朊病毒相关疾病(克雅二氏症(Creutzfeldt-Jakob disease,CJD)等)、抑郁症、DLB(路易体痴呆(dementia with Lewy bodies))、PD(帕金森氏病(Parkinson's disease))、PDD(PD痴呆症)、ADHD(注意力缺陷多动障碍)、阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease,AD)、早期AD和唐氏综合征(Down Syndrome,DS)。

19. 根据权利要求14至16中任一项所述的方法,其中所述疾病是nOH。

20. 根据权利要求14至19中任一项所述的方法,其中所述受试者是人。

21. 根据权利要求14至20中任一项所述的方法,其中所述化合物通过口服、肠内、局部、吸入、经粘膜、静脉内、肌肉内、腹膜内、皮下、鼻内、硬膜外、脑内、脑室内、表皮、羊膜外、动脉内、关节内、心内、海绵窦内、皮内、病变内、眼内、骨内输注、腹膜内、鞘内、子宫内、阴道内、膀胱内、玻璃体内、经皮、血管周、颊、阴道、舌下或直肠途径施用于所述受试者。

α_{1A} -肾上腺素能受体激动剂和使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据35U.S.C. §119(e) 要求于2022年3月24日提交的美国临时专利申请第63/323,421号的优先权权益。在先申请的公开内容被视为本申请的公开内容的一部分并且通过引用以其整体并入本申请的公开内容中。

技术领域

[0003] 本公开总体上涉及化学化合物,并且在一些实施例中,涉及 α_{1A} -肾上腺素能受体激动剂和在治疗与肾上腺素能受体相关的疾病中的用途。

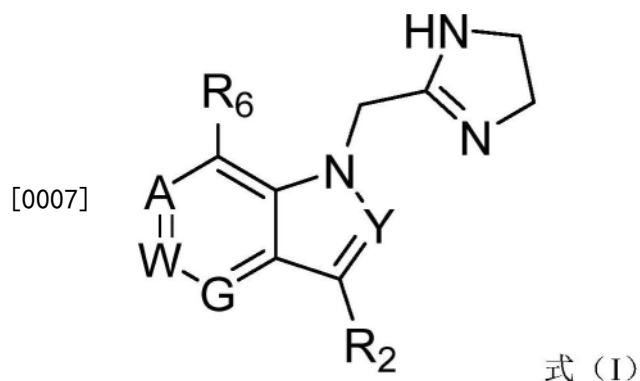
背景技术

[0004] PCT专利申请公开第W0 2008112773号声明了“本申请涉及屈昔多巴(droxidopa)单独或与一种或多种另外的组分组合用于治疗如神经介导的体位性低血压等病状的用途”。

[0005] 美国专利第5,952,362号公开了“甲基苯基、甲氧基苯基和氨基苯基烷基磺酰胺和脲的各种2-咪唑啉、2-噁唑啉、2-噻唑啉和4-咪唑啉衍生物”和“包含上述化合物和含有其的组合物作为 $\alpha_{1A/1L}$ 激动剂在治疗各种疾病状态中的用途,所述疾病状态如尿失禁、鼻塞、阴茎异常勃起、抑郁症、焦虑、痴呆、衰老、阿尔茨海默氏病、注意力和认知缺陷以及如肥胖症、贪食症和厌食症等饮食失调”。’362专利公开了化合物N-[6-氯-3-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基甲氧基)-2-甲基苯基]甲磺酰胺盐酸盐。

发明内容

[0006] 本公开至少部分基于对调节肾上腺素能受体的化合物的鉴定以及使用所述化合物来治疗与肾上腺素能受体相关的疾病的方法。本文公开了一种根据式(I)的化合物或其光学上纯的立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。



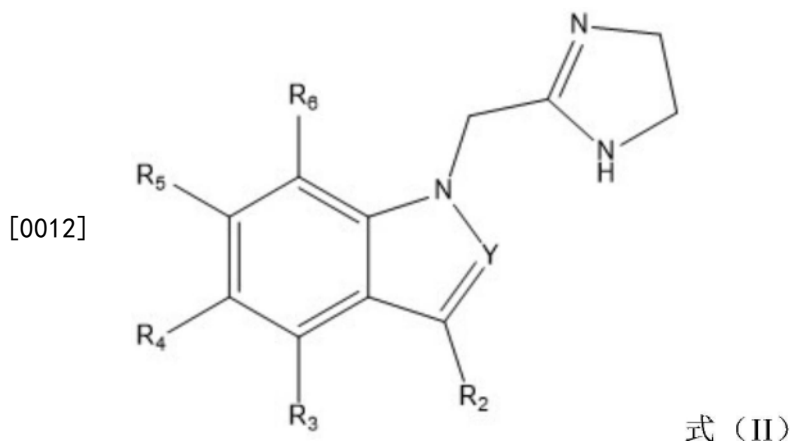
[0008] 对于一些实施例,A、W和G独立地是氮、CR₃、CR₄或CR₅。

[0009] 对于一些实施例,Y是N或CR₁。

[0010] 对于一些实施例,R₁、R₂、R₃、R₄、R₅和R₆独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、氰基、硝基、未经取代的或经取代的磺酰基、未经取代的或经取代的氨基、未经取代的或经

取代的烷基、未经取代的或经取代的烷氧基、未经取代的或经取代的烯基、未经取代的或经取代的炔基、未经取代的或经取代的环烷基、未经取代的或经取代的杂环烷基、未经取代的或经取代的芳基以及未经取代的或经取代的杂芳基。

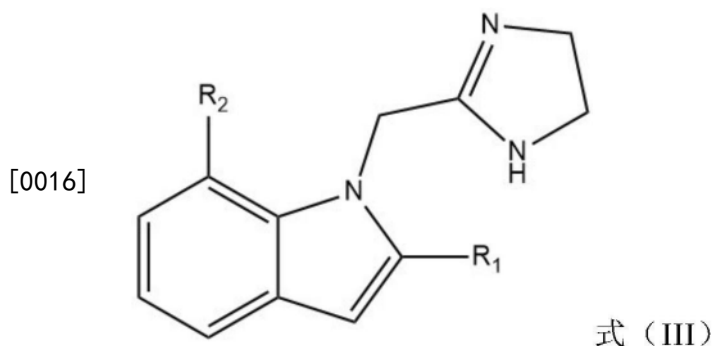
[0011] 本文还公开了一种根据式 (II) 的化合物或其光学上纯的立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。



[0013] 对于一些实施例, Y是N或CR₁。

[0014] 对于一些实施例, R₁、R₂、R₃、R₄、R₅和R₆独立地选自由以下组成的组: 氢、卤素、羟基、氰基、硝基、未经取代的或经取代的磺酰基、未经取代的或经取代的氨基、未经取代的或经取代的烷基、未经取代的或经取代的烷氧基、未经取代的或经取代的烯基、未经取代的或经取代的炔基、未经取代的或经取代的环烷基、未经取代的或经取代的杂环烷基、未经取代的或经取代的芳基以及未经取代的或经取代的杂芳基。

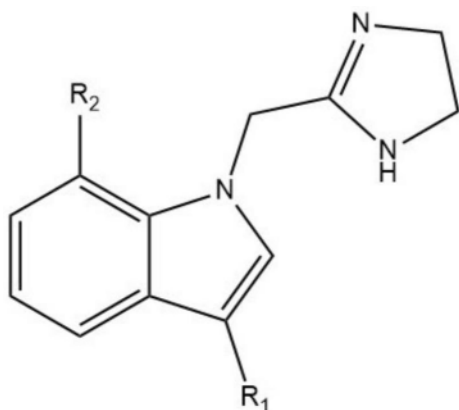
[0015] 本文还公开了一种根据式 (II) 的化合物或其光学上纯的立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。



[0017] 对于一些实施例, R₁和R₂独立地选自由以下组成的组: 氢、卤素、羟基、氰基、硝基、未经取代的或经取代的磺酰基、未经取代的或经取代的氨基、未经取代的或经取代的烷基、未经取代的或经取代的烷氧基、未经取代的或经取代的烯基、未经取代的或经取代的炔基、未经取代的或经取代的环烷基、未经取代的或经取代的杂环烷基、未经取代的或经取代的芳基以及未经取代的或经取代的杂芳基。

[0018] 本文还公开了一种根据式 (IV) 的化合物或其光学上纯的立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0019]

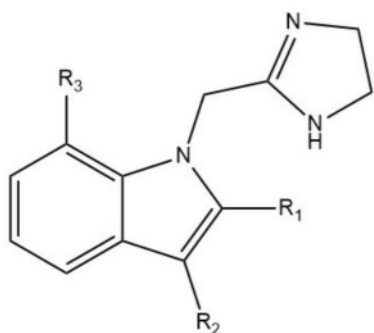


式 (IV)

[0020] 对于一些实施例, R_1 和 R_2 独立地选自由以下组成的组: 氢、卤素、羟基、氰基、硝基、未经取代的或经取代的磺酰基、未经取代的或经取代的氨基、未经取代的或经取代的烷基、未经取代的或经取代的烷氧基、未经取代的或经取代的烯基、未经取代的或经取代的炔基、未经取代的或经取代的环烷基、未经取代的或经取代的杂环烷基、未经取代的或经取代的芳基以及未经取代的或经取代的杂芳基。

[0021] 本文还公开了一种根据式 (V) 的化合物或其光学上纯的立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0022]

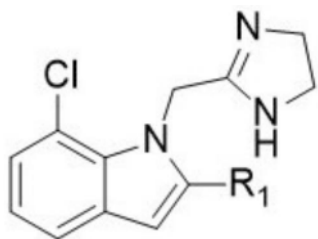


式 (V)

[0023] 对于一些实施例, R_1 、 R_2 和 R_3 独立地选自由以下组成的组: 氢、卤素、羟基、氰基、硝基、未经取代的或经取代的磺酰基、未经取代的或经取代的氨基、未经取代的或经取代的烷基、未经取代的或经取代的烷氧基、未经取代的或经取代的烯基、未经取代的或经取代的炔基、未经取代的或经取代的环烷基、未经取代的或经取代的杂环烷基、未经取代的或经取代的芳基以及未经取代的或经取代的杂芳基。

[0024] 本文还公开了一种根据式 (VI) 的化合物或其光学上纯的立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0025]

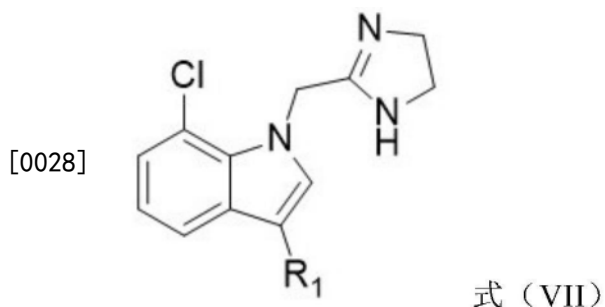


式 (VI)

[0026] 对于一些实施例, R_1 选自由以下组成的组: 氢、卤素、羟基、氰基、硝基、未经取代的或经取代的磺酰基、未经取代的或经取代的氨基、未经取代的或经取代的烷基、未经取代的或经取代的烷氧基、未经取代的或经取代的烯基、未经取代的或经取代的炔基、未经取代的

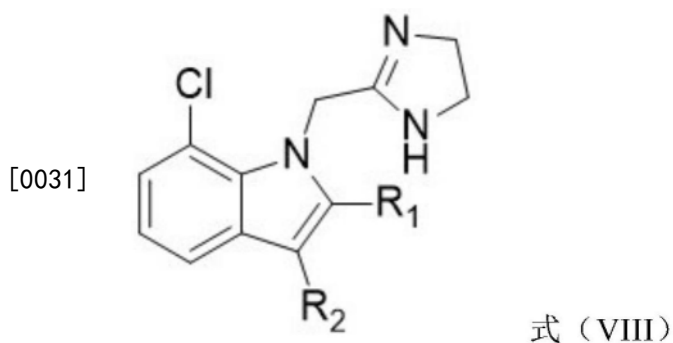
或经取代的环烷基、未经取代的或经取代的杂环烷基、未经取代的或经取代的芳基以及未经取代的或经取代的杂芳基。

[0027] 本文还公开了一种根据式 (VII) 的化合物或其光学上纯的立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。



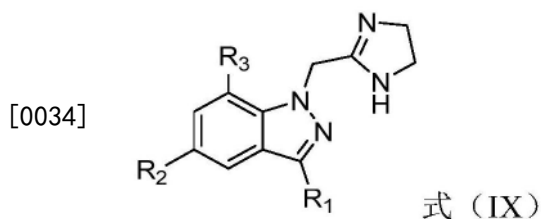
[0029] 对于一些实施例, R_1 选自由以下组成的组: 氢、卤素、羟基、氰基、硝基、未经取代的或经取代的磺酰基、未经取代的或经取代的氨基、未经取代的或经取代的烷基、未经取代的或经取代的烷氧基、未经取代的或经取代的烯基、未经取代的或经取代的炔基、未经取代的或经取代的环烷基、未经取代的或经取代的杂环烷基、未经取代的或经取代的芳基以及未经取代的或经取代的杂芳基。

[0030] 本文还公开了一种根据式 (VIII) 的化合物或其光学上纯的立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。



[0032] 对于一些实施例, R_1 和 R_2 选自由以下组成的组: 氢、卤素、羟基、氰基、硝基、未经取代的或经取代的磺酰基、未经取代的或经取代的氨基、未经取代的或经取代的烷基、未经取代的或经取代的烷氧基、未经取代的或经取代的烯基、未经取代的或经取代的炔基、未经取代的或经取代的环烷基、未经取代的或经取代的杂环烷基、未经取代的或经取代的芳基以及未经取代的或经取代的杂芳基。

[0033] 本文还公开了一种根据式 (IX) 的化合物或其光学上纯的立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

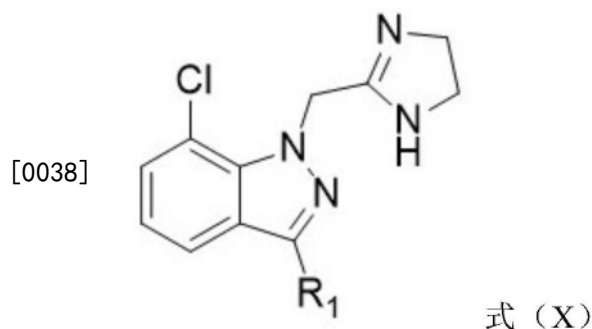


[0035] 对于一些实施例, R_1 和 R_3 选自由以下组成的组: 氢、卤素、羟基、氰基、硝基、未经取代的或经取代的磺酰基、未经取代的或经取代的氨基、未经取代的或经取代的烷基、未经取

代的或经取代的烷氧基、未经取代的或经取代的烯基、未经取代的或经取代的炔基、未经取代的或经取代的环烷基、未经取代的或经取代的杂环烷基、未经取代的或经取代的芳基以及未经取代的或经取代的杂芳基。

[0036] 对于一些实施例, R_2 选自由氢和卤素组成的组。

[0037] 本文还公开了一种根据式 (X) 的化合物或其光学上纯的立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。



[0039] 对于一些实施例, R_1 选自由以下组成的组: 氢、卤素、羟基、氰基、硝基、未经取代的或经取代的磺酰基、未经取代的或经取代的氨基、未经取代的或经取代的烷基、未经取代的或经取代的烷氧基、未经取代的或经取代的烯基、未经取代的或经取代的炔基、未经取代的或经取代的环烷基、未经取代的或经取代的杂环烷基、未经取代的或经取代的芳基以及未经取代的或经取代的杂芳基。

[0040] 在一些实施例中, 如本文所公开的化合物是肾上腺素能受体的激动剂、部分激动剂或拮抗剂; 在一些实施例中, 所述化合物是 α_{1A} -肾上腺素能受体激动剂; 在一些实施例中, 所述化合物是 α_{1A} -肾上腺素能受体部分激动剂; 在一些实施例中, 所述化合物是 α_{1A} -肾上腺素能受体拮抗剂。

[0041] 本文还公开了一种药物组合物, 所述药物组合物包含如本文所公开的化合物, 即具有式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (V)、式 (VI)、式 (VII)、式 (VIII)、式 (IX) 或式 (X) 结构的化合物以及药学上可接受的赋形剂。

[0042] 进一步公开了一种治疗患有疾病的受试者的方法, 所述方法包含向所述受试者施用治疗有效量的如本文所公开的化合物, 即具有式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (V)、式 (VI)、式 (VII)、式 (VIII)、式 (IX) 或式 (X) 结构的化合物。在一些实施例中, 所述疾病是与肾上腺素能受体相关的疾病。在一些实施例中, 所述疾病是神经退行性疾病。在一些实施例中, 所述受试者是人。

[0043] 在一些实施例中, 所述疾病选自: 心肌梗塞、中风、缺血、阿尔茨海默氏病 (Alzheimer's disease)、帕金森氏病 (Parkinson's disease)、盖氏病 (肌萎缩性侧索硬化)、亨廷顿氏病、多发性硬化症、其它脱髓鞘相关型病症、老年痴呆、皮质下痴呆、动脉硬化性痴呆、AIDS 相关的痴呆、其它痴呆、脑血管炎、癫痫、图雷特氏综合征、威尔逊氏病、匹克氏病、脑炎、脑脊髓炎、脑膜炎、朊病毒病、小脑共济失调、小脑变性、脊髓小脑变性综合征、弗里德里希共济失调、共济失调毛细血管扩张、脊髓营养不良、进行性核上性麻痹、肌张力障碍、肌痉挛、震颤、视网膜色素变性、纹状体黑质变性、线粒体脑肌病和神经元蜡样脂褐质沉积症。在一些实施例中, 所述化合物通过口服、肠内、局部、吸入、经粘膜、静脉内、肌内、腹膜内、皮下、鼻内、硬膜外、脑内、脑室内、表皮、羊膜外、动脉内、关节内、心内、海绵窦内、皮内、

病变内、眼内、骨内输注、腹膜内、鞘内、子宫内、阴道内、膀胱内、玻璃体内、经皮、血管周、颊、阴道、舌下或直肠途径施用于所述受试者。

[0044] 在一些实施例中,所述疾病是选自由以下组成的组中的一种或多种的神经退行性疾病:MCI(轻度认知障碍)、aMCI(遗忘性MCI)、血管性痴呆、混合性痴呆、FTD(额颞叶痴呆;皮克氏病)、HD(亨廷顿氏病)、瑞特综合征、PSP(进行性核上麻痹)、CBD(皮质基底节变性)、SCA(脊髓小脑共济失调)、MSA(多系统萎缩)、SDS(夏-德综合征)、橄榄体脑桥小脑萎缩、TBI(创伤性脑损伤)、CTE(慢性创伤性脑病)、中风、WKS(韦尼克-科萨科夫综合征;酒精性痴呆和硫胺素缺乏症)、正常压力脑积水、睡眠过度/嗜睡症、ASD(自闭症谱系障碍)、FXS(脆性X综合征)、TSC(结节性硬化复合症)、朊病毒相关疾病(CJD等)、抑郁症、DLB(路易体痴呆)、PD(帕金森氏病)、PDD(PD痴呆症)、ADHD(注意力缺陷多动障碍)、阿尔茨海默氏病(AD)、早期AD和唐氏综合征(DS)。在一些实施例中,所述疾病是选自由以下组成的组中的一种或多种的神经退行性疾病:MCI、aMCI、血管性痴呆、混合性痴呆、FTD(额颞叶痴呆;皮克氏病)、HD(亨廷顿氏病)、瑞特综合征、PSP(进行性核上麻痹)、CBD(皮质基底节变性)、SCA(脊髓小脑共济失调)、MSA(多系统萎缩)、SDS(夏-德综合征)、橄榄体脑桥小脑萎缩、TBI(创伤性脑损伤)、CTE(慢性创伤性脑病)、中风、WKS(韦尼克-科萨科夫综合征;酒精性痴呆和硫胺素缺乏症)、正常压力脑积水、睡眠过度/嗜睡症、ASD(自闭症谱系障碍)、FXS(脆性X综合征)、TSC(结节性硬化复合症)、朊病毒相关疾病(CJD等)、抑郁症、DLB(路易体痴呆)、PD(帕金森氏病)、PDD(PD痴呆症)和ADHD(注意力缺陷多动障碍)。在一些实施例中,所述受试者不患有患阿尔茨海默氏病(AD)。在一些实施例中,所述受试者不患有唐氏综合征。

[0045] 还公开了一种治疗患有nOH的受试者的方法,所述方法包含向所述受试者施用治疗有效量的如本文所公开的化合物,即具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)或式(X)结构的化合物以及药学上可接受的赋形剂。

[0046] 如本文所使用的术语“部分激动剂”意指充当受体激动剂但即使在完全受体占有率时也不能达到系统的最大应答能力的配体;即部分激动剂即使在占有总受体群体时也会产生亚最大激活,因此无论所施加的浓度如何,都不能产生最大应答。在一些实施例中,部分激动剂表现出的最大功效小于相同受体的对应的完全激动剂的功效的1%;或5%;或10%;或15%;或20%;或25%;或30%;或35%;或40%;或45%;或50%;或55%;或60%;或65%;或70%;或75%;或80%;或85%(α_{1A} -肾上腺素能受体的完全激动剂的实例包含去甲肾上腺素和阿米福林)。

[0047] 如本文所使用的术语“ α_{1A} -肾上腺素能受体部分激动剂”意指作为 α_{1A} -肾上腺素能受体的部分激动剂的配体。在本申请中,术语“ α_{1A} -肾上腺素能受体部分激动剂”、“ α_{1A} -ADR部分激动剂”、“ α_{1A} -AR激动剂”和“ α_{1A} 部分激动剂”可以互换使用。在一些实施例中, α_{1A} -肾上腺素能部分激动剂表现出的最大功效(或内在活性,“IA”)小于 α_{1A} -肾上腺素能受体的对应的完全激动剂的内在活性的10%;或15%;或20%;或25%;或30%;或35%;或40%;或45%;或50%;或55%;或60%;或65%;或70%;或75%;或80%;或85%或15%至75%;或20%至65%;或20%至60%;或20%至55%;或20%至50%;或20%至45%;或25%至60%;或25%至55%;或25%至35%;或30%至40%;或40%至50%;或45%至55%(α_{1A} -肾上腺素能受体的完全激动剂的实例包含去甲肾上腺素和阿米福林)。在一些实施例中, α_{1A} -肾上腺素能部分激动剂表现出的最大功效(或内在活性,“IA”)小于30%;或小于35%;或小于

40%；或小于45%；或小于50%；或小于55%；或小于60%；或小于65%；或小于70%；或小于75%；或小于80%；或小于85%——但大于5%；或10%；或15%或20%。Blue等人,《英国国际泌尿学杂志(BJU international)》,(2004)93:162-170(特此通过引用整体并入本文)提供了可以用于确定部分激动作用,并且具体地 α_{1A} -肾上腺素能受体的部分激动作用的组合物和方法,并证明了示例性 α_{1A} -肾上腺素能部分激动剂。在某些实施例中,使用Blue等人所描述的InsPs累积测定, α_{1A} -ADR部分激动剂的活性小于完全激动剂的活性的35%；或40%；或45%；或50%；或55%；或60%；或65%；或70%；或75%；或80%；或85%；或15%至75%；或20%至65%；或25%至60%；或25%至55%；或25%至35%；或30%至40%；或40%至50%；或45%至55%。(参见例如Blue等人,表1示出了在InsPs累积测定中,与去甲肾上腺素相比,R0 115-1240(达布扎琼(dabuzalgron))游离碱的内在活性为0.31并且R0 115-1240(达布扎琼)HCl盐的内在活性为0.27)。在一些实施例中,使用Blue等人所描述的FLIPR测定, α_{1A} -ADR部分激动剂的活性小于完全激动剂的活性的35%；或40%；或45%；或50%；或55%；或60%；或65%；或70%；或75%；或80%；或85%；或15%至75%；或20%至65%；或25%至60%；或25%至55%；或25%至35%；或30%至40%；或40%至50%；或45%至55%。(参见例如Blue等人,表1示出了在FLIPR测定中,与去甲肾上腺素相比,R0 115-1240(达布扎琼)HCl盐的内在活性为0.51)。在许多实施例中,与完全激动剂相比, α_{1A} -ADR部分激动剂可以对 α_{1A} -肾上腺素能受体具有类似的亲和力。在一些实施例中,如本文所使用的术语 α_{1A} -ADR部分激动剂涵盖其任何药学上可接受的盐或前药。

[0048] 在一些实施例中, α_{1A} -ADR部分激动剂是选择性 α_{1A} -肾上腺素能部分激动剂。如本文所使用的,“选择性 α_{1A} -ADR部分激动剂”对 α_{1A} -肾上腺素能受体表现出部分激动作用,但对其它受体,如其它 α_1 -肾上腺素能受体亚型(例如, α_{1B} -ADR或 α_{1D} -ADR)不表现出明显的激动作用。Blue等人,《英国国际泌尿学杂志》,(2004)93:162-170(特此通过引用整体并入本文)提供了可以用于确定选择性激动作用(和选择性部分激动作用),并且具体地 α_{1A} -ADR受体的选择性激动作用(和选择性部分激动作用)的组合物和方法,并证明了作为 α_{1A} -ADR部分激动剂的示例性选择性。在一些实施例中,如本文所使用的选择性 α_{1A} -ADR激动剂或选择性 α_{1A} -ADR部分激动剂对包含 α_{1B} -ADR或 α_{1D} -ADR受体的其它受体不表现出激动剂活性(例如,在表达 α_{1B} -ADR或 α_{1D} -ADR的CHO细胞中使用Blue等人所描述的方法)。在一些实施例中,如本文所使用的选择性 α_{1A} -ADR激动剂或选择性 α_{1A} -ADR部分激动剂对 α_{1B} -ADR和 α_{1D} -ADR受体的 pEC_{50} 小于8.0；或小于7.5；或小于7.0；或小于6.5；或小于6.0；或小于5.5；或小于5；或小于4.5；或小于4；或小于3.5；或介于2.5与6之间；或介于3与5.5之间；或介于3与5.0之间；或介于3与5之间。在一些实施例中,使用Blue等人所描述的InsPs累积测定,如本文所使用的选择性 α_{1A} -ADR激动剂或选择性 α_{1A} -ADR部分激动剂对 α_{1B} -ADR和 α_{1D} -ADR受体的 pEC_{50} 小于7.0；或小于6.5；或小于6.0；或小于5.5；或小于5；或小于4.5；或小于4；或小于3.5；或介于2.5与6之间；或介于3与5.5之间；或介于3与5.0之间；或介于3与5之间。(参见例如Blue等人,表1示出了在InsPs累积测定中,R0 115-1240(达布扎琼)游离碱和HCl盐对 α_{1B} -ADR和 α_{1D} -ADR受体的 $pEC_{50}>4.0$)。在一些实施例中,使用Blue等人所描述的FLIPR测定,如本文所使用的选择性 α_{1A} -AR激动剂或选择性 α_{1A} -AR部分激动剂对 α_{1B} -AR和 α_{1D} -AR受体的 pEC_{50} 小于7.0；或小于6.5；或小于6.0；或小于5.5；或小于5；或小于4.5；或小于4；或小于3.5；或介于2.5与6之间；或介于3与5.5之间；或介于3与5.0之间；或介于3与5之间(参见例如Blue等人,表1示出了在

FLIPR累积测定中,RO 115-1240(达布扎琼)游离碱和HCl盐对 α_{1B} -AR和 α_{1D} -AR受体的 $pEC_{50} > 5.0$ 。在一些实施例中,如本文所使用的选择性 α_{1A} -AR激动剂或选择性 α_{1A} -AR部分激动剂对 α_{1B} -AR和 α_{1D} -AR受体的 pEC_{50} 小于如去甲肾上腺素等非选择性激动剂对 α_{1B} -AR和 α_{1D} -AR受体的 pEC_{50} 的85%;或80%;或75%;或65%;或60%;或55%;或50%。在一些实施例中,使用Blue等人所描述的InsPs累积测定,如本文所使用的选择性 α_{1A} -AR激动剂或选择性 α_{1A} -AR部分激动剂对 α_{1B} -AR和 α_{1D} -AR受体的 pEC_{50} 小于如去甲肾上腺素等非选择性激动剂对 α_{1B} -AR和 α_{1D} -AR受体的 pEC_{50} 的85%;或80%;或75%;或65%;或60%;或55%;或50%。在一些实施例中,使用Blue等人所描述的FLIPR测定,如本文所使用的选择性 α_{1A} -AR激动剂或选择性 α_{1A} -AR部分激动剂对 α_{1B} -AR和 α_{1D} -AR受体的 pEC_{50} 小于如去甲肾上腺素等非选择性激动剂对 α_{1B} -AR和 α_{1D} -AR受体的 pEC_{50} 的85%;或80%;或75%;或65%;或60%;或55%;或50%。在一些实施例中,如本文所使用的选择性 α_{1A} -AR激动剂或选择性 α_{1A} -AR部分激动剂在30 μ Mol/L或更低;50 μ Mol/L或更低;75 μ Mol/L或更低;或100 μ Mol/L或更低的浓度下对包含 α_{1B} -AR或 α_{1D} -AR受体的其它受体不表现出激动剂活性(例如在表达 α_{1B} -AR或 α_{1D} -AR的CHO细胞中使用Blue等人所描述的方法)。在一些实施例中,(例如使用Blue等人所描述的方法)选择性 α_{1A} -AR激动剂或选择性 α_{1A} -AR部分激动剂不与 pK_i 高于5.5;或高于6.0;或高于6.5;或高于7.0;或高于7.2;或高于7.5;或高于7.8;或高于8.0;或高于9.0的其它受体结合。在一些实施例中,选择性 α_{1A} -AR激动剂或选择性 α_{1A} -AR部分激动剂不与 pK_i 高于5.0;或高于5.5;或高于6.0;或高于7.0;或高于8.0;或高于9.0的 α_{1B} -AR或 α_{1D} -AR受体结合(例如使用Blue等人所描述的方法)。

具体实施方式

[0049] 在本公开的实施例的以下具体实施方式中,阐述了许多具体细节以提供对所公开的实施例的透彻理解。然而,本领域的技术人员将显而易见的是,可以在没有这些具体细节的情况下实践本公开的实施例。在其它实例中,并未详细描述熟知方法、程序、组分以及电路以免不必要地模糊本公开的实施例的各方面。

[0050] 提供以下术语和方法的解释是为了更好地描述本公开,并指导本领域普通技术人员实践本公开。除非上下文另外清楚地指出,否则单数术语“一个/种(a)”、“一个/种(an)”和“所述(the)”包含复数指代物。类似地,除非上下文另外清楚地指示,否则词语“或/或者(or)”旨在包含“和/以及(and)”。术语“包括”意指“包含”。因此,“包括A或B”意指“包含A、B或A和B”,不排除另外的元素。本领域普通技术人员将理解术语“约”。无论是否明确使用术语“约”,本文给出的每个数量是指实际给定值,并且还意在是指基于本领域的普通技术人员将合理地推断出的此类给定值的近似值。

[0051] 应进一步理解,针对核酸或多肽给出的所有碱基大小或氨基酸大小以及所有分子量或分子质量值都是近似的并且是为了描述而提供的。尽管与本文所描述的方法和材料类似或等效的那些方法和材料可以用于实施或测试本公开,但在下文描述适合的方法和材料。

[0052] 除非另有解释,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同的含义。分子生物学中常用术语的定义可以在Benjamin Lewin,《基因V(Genes V)》,牛津大学出版社(Oxford University Press)出版,1994(ISBN

0-19-854287-9); 等人(编辑),《分子生物学百科全书(The Encyclopedia of Molecular Biology)》,布莱克威尔科学有限责任公司(Blackwell Science Ltd.)出版,1994(ISBN 0-632-02182-9); 以及Robert A.Meyers(编辑),《分子生物学与生物技术:综合案头参考(Molecular Biology and Biotechnology:a Comprehensive Desk Reference)》,VCH出版社有限公司(VCH Publishers,Inc.)出版,1995(ISBN 1-56081-569-8)中找到。

[0053] 除非另有说明,否则在本文中未明确定义的取代基的命名通过将官能团的端部分命名,然后将朝连接点的相邻官能团命名而达成。本领域普通技术人员将认识到,上述定义并不旨在包含不允许的取代模式(例如,被5个不同基团取代的甲基、五价碳等)。此类不允许的取代模式很容易被本领域普通技术人员识别。本文所提及的所有出版物、专利申请、专利和其它参考通过引用整体并入本文。在冲突的情况下,应以本说明书(包含术语的解释)为准。另外,材料、方法和实例仅是说明性的并且不旨在进行限制。

[0054] 烷基是指通过从任何碳原子上去除氢原子而从烷烃衍生的单价基团,所述单价基团包含具有1个至12个碳原子,并且通常具有1个至约10个碳,或者在一些实施例中,具有1个至约6个碳原子,或者在其它实施例中具有1个、2个、3个或4个碳原子的直链和支链。直链烷基的实例包含但不限于甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基和正己基。支链烷基的实例包含但不限于异丙基、异丁基、仲丁基和叔丁基。烷基可以是经取代的或未经取代的。代表性的经取代的烷基可以是经单取代的或经取代多于一次的,如但不限于经单取代的、经二取代的或经三取代的。此类取代基可以包含但不限于 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、卤素、I、Br、Cl、F、-OH、-COOH、巯基、(C_1-C_6 -烷基)S-、 C_1-C_6 -烷基亚磺酰基、硝基、氰基、三氟甲基、-NH₂、=O、=S、=N-CN、=N-OH、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-SCF₃、-SO₂-NH₂、 C_1-C_6 -烷氧基、-C(O)O- (C_1-C_6 烷基)、-O-C(O)- (C_1-C_6 烷基)、-C(O)-NH₂、-C(O)-N(H)- C_1-C_6 烷基、-C(O)-N(C_1-C_6 烷基)₂、-OC(O)-NH₂、-C(O)-H、-C(O)- (C_1-C_6 烷基)、-C(S)- (C_1-C_6 烷基)、-NR⁷⁰R⁷², 其中R⁷⁰和R⁷²各自独立地选自H、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基和C(O)- C_1-C_6 -烷基。如本文所使用的,除非另有说明,否则术语烷基是指环状和非环状基团。

[0055] 术语“环状烷基”或“环烷基”是指通过从环碳原子上去除氢原子而从环烷烃衍生的单价基团。环烷基是具有包含分离的、稠合的、桥接的和螺环系统的单环或多环的饱和或部分饱和的非芳香族结构,所述环烷基具有3个至14个碳原子,或者在一些实施例中,具有3个至12个、或3个至10个、或3个至8个、或3个、4个、5个、6个或7个碳原子。环烷基可以是经取代的或未经取代的。环烷基可以被如上述那些烷基等基团取代。代表性的经取代的环烷基可以是经单取代的或经取代多于一次的,如但不限于经单取代的、经二取代的或经三取代的。单环环烷基的实例包含但不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基。多环系统的实例包含但不限于双环[4.4.0]癸烷、双环[2.2.1]庚烷、螺环[2.2]戊烷等。(环烷基)氧是指-O-环烷基。(环烷基)硫代是指-S-环烷基。此术语还涵盖硫的氧化形式,如-S(O)-环烷基或-S(O)₂-环烷基。

[0056] 烯基是指在两个碳原子之间具有一个或多个双键的如上定义的直链和支链以及环烷基。烯基可以具有2个至约12个碳原子,或者在一些实施例中具有1个至约10个碳原子,或者在其它实施例中具有1至约6个碳原子,或者在其它实施例中具有1个、2个、3个或4个碳原子。烯基可以是经取代或未经取代的。烯基可以被如上述那些烷基等基团取代。代表性的经取代的烯基可以是经单取代的或经取代多于一次的,如但不限于经单取代的、经二取代

的或经三取代的。烯基的实例包含但不限于乙烯基、烯丙基、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、环戊烯基、环己烯基、丁二烯基、戊二烯基和己二烯基等。

[0057] 炔基是指在两个碳原子之间具有一个或多个三键的如上定义的直链和支链以及环烷基。炔基可以具有2个至约12个碳原子,或者在一些实施例中具有1个至约10个碳原子,或者在其它实施例中具有1个至约6个碳原子,或者在其它实施例中具有1个、2个、3个或4个碳原子。炔基可以是经取代的或未经取代的。炔基可以被如上述那些烷基等基团取代。代表性的经取代的炔基可以是经单取代的或经取代多于一次的,如但不限于经单取代的、经二取代的或经三取代的。示例性炔基包含但不限于乙炔基、炔丙基和 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 等。

[0058] 芳基是包含单环和多环化合物(包含含有单独和/或稠合芳基的多环化合物)的环状芳香烃。芳基可以含有6个至约18个环碳,或者在一些实施例中含有6个至14个环碳,或在其它实施例中甚至含有6个至10个环碳。芳基还包含杂芳基,其是含有5个或更多个环成员的芳香环化合物,其中一个或多个环碳原子经如但不限于N、O和S等杂原子置换。芳基可以是经取代的或未经取代的。芳基可以被如上述那些烷基等基团取代。代表性的经取代的芳基可以是经单取代的或经取代多于一次的,如但不限于经单取代的、经二取代的或经三取代的。芳基包含但不限于苯基、联亚苯基、三亚苯基、萘基、蒽基和茈基。芳氧基是指-O-芳基。芳硫基是指-S-芳基,其中芳基如本文所定义的。该术语还涵盖硫的氧化形式,如-S(O)-芳基或-S(O)₂-芳基。杂芳氧基是指-O-杂芳基。杂芳基硫基是指-S-杂芳基。此术语还涵盖硫的氧化形式,如-S(O)-杂芳基或-S(O)₂-杂芳基。

[0059] 合适的杂环基包含具有至少两种不同元素的原子作为其环成员的环状基团,其中一个或多个是杂原子,如但不限于N、O或S。杂环基可以包含3个至约20个环成员,或者在一些实施例中包含3个至18个环成员,或约3个至15个环成员、3个至12个环成员、3个至10个环成员或3个至6个环成员。杂环基中的环系统可以是不饱和的、部分饱和的和/或饱和的。杂环基可以是经取代的或未经取代的。杂环基可以被如上述那些烷基等基团取代。代表性的经取代的杂环基可以是经单取代的或经取代多于一次的,如但不限于经单取代的、经二取代的或经三取代的。示例性的杂环基包含但不限于吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、噻噁烷基(thioxanyl)、哌嗪基、氮杂环丁烷基、丙啶基、咪唑烷基、吡唑烷基、四氢噻唑基、四氢苯硫基、四氢呋喃基、二氧基、呋喃基、苯硫基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡唑啉基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻唑啉基、氧杂环丁烷基(oxetanyl)、硫杂环丁烷基(thietanyl)、高哌啶基、氧杂环庚烷基(oxepanyl)、硫杂环庚烷基(thiepanyl)、氧杂杂茛基(oxazepinyl)、二氮杂茛基(diazepinyl)、硫杂杂茛基(thiazepinyl)、1,2,3,6-四氢吡啶基、吡啶基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧戊环基、二氧杂环己烷基(dioxanyl)、嘌呤基、喹啉基、肉桂基、酞嗪基、蝶啶基和苯并噻唑基。杂环氧基是指-O-杂环基。杂环基硫代是指-S-杂环基。此术语还涵盖硫的氧化形式,如S(O)-杂环基或-S(O)₂-杂环基。

[0060] 多环或多环基是指两个或更多个环,其中两个或更多个碳为两个相邻环共有,其中所述环是“稠环”;如果环由一个共同的碳原子连接,则这些环是“螺”环系统。通过非相邻原子连接的环是“桥”环。多环基可以是经取代的或未经取代的。多环基可以被如上述那些烷基等基团取代。代表性的多环基团可以经取代一次或多次。

[0061] 卤素基团包含F、Cl、Br和I;硝基是指-NO₂;氰基是指-CN;异氰基是指-N≡C;环氧

基涵盖氧原子与碳链或环系统的两个相邻或不相邻的碳原子直接连接的结构,所述结构本质上是环醚结构。环氧化物是具有三原子环的环醚。

[0062] 烷氧基是如上所定义的与氧单键合的经取代的或未经取代的烷基。烷氧基可以是经取代的或未经取代的。代表性的经取代的烷氧基可以经取代一次或多次。烷氧基可以被如上述那些烷基等基团取代。示例性的烷氧基包含但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、异丙氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基和环己氧基。

[0063] 硫醇是指-SH。硫代羰基是指(=S)。磺酰基是指-SO₂-卤素、-SO₂-烷基、经-SO₂-取代的烷基、-SO₂-环烷基、经-SO₂-取代的环烷基、-SO₂-芳基、经-SO₂-取代的芳基、-SO₂-杂芳基、经-SO₂-取代的杂芳基、-SO₂-杂环基和经-SO₂-取代的杂环基。磺酰基氨基是指-NR^aSO₂-烷基、经-NR^aSO₂-取代的烷基、-NR^aSO₂-环烷基、经-NR^aSO₂-取代的环烷基、-NR^aSO₂-芳基、经-NR^aSO₂-取代的芳基、-NR^aSO₂-杂芳基、经-NR^aSO₂-取代的杂芳基、-NR^aSO₂-杂环基、经-NR^aSO₂-取代的杂环基,其中每个R^a独立地选自氢、烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、环烷基、经取代的环烷基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基、经取代的杂环基。

[0064] 羧基是指-COOH或其盐。羧酸酯是指-C(O)O-烷基、经-C(O)O-取代的烷基、-C(O)O-芳基、经-C(O)O-取代的芳基、-C(O)β-环烷基、经-C(O)O-取代的环烷基、-C(O)O-杂芳基、经-C(O)O-取代的杂芳基、-C(O)O-杂环基和经-C(O)O-取代的杂环基。(羧酸酯)氨基是指-NR^a-C(O)O-烷基、-NR^a-C(O)O-经取代的烷基、-NR^a-C(O)O-芳基、-NR^a-C(O)O-经取代的芳基、-NR^a-C(O)β-环烷基、-NR^a-C(O)O-经取代的环烷基、-NR^a-C(O)O-杂芳基、-NR^a-C(O)O-经取代的杂芳基、-NR^a-C(O)O-杂环基和NR^a-C(O)O-经取代的杂环基,其中R^a如本文所叙述的。(羧基酯)氧是指-O-C(O)O-烷基、经-O-C(O)O-取代的烷基、-O-C(O)O-芳基、经-O-C(O)O-取代的芳基、-O-C(O)O-环烷基、经-O-C(O)O-取代的环烷基、-O-C(O)O-杂芳基、经-O-C(O)O-取代的杂芳基、-O-C(O)O-杂环基和经-O-C(O)O-取代的杂环基。Oxo是指(=O)。

[0065] 术语“胺”和“氨基”是指氨的衍生物,其中多个氢原子之一已经经取代基替代,所述取代基包含但不限于烷基、烯基、芳基和杂环基。在一些实施例中,经取代的氨基可以包含-NH-CO-R。氨基甲酸酯基团是指-O(C=O)NR₁R₂,其中R₁和R₂独立地是氢、脂肪族基、芳基或杂环基。

[0066] 氨基羰基是指-C(O)N(R^b)₂,其中每个R^b独立地选自氢、烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、环烷基、经取代的环烷基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基、经取代的杂环基。此外,每个R^b可以任选地与结合到其上的氮结合在一起形成杂环基或经取代的杂环基,条件是两个R^b不都是氢。氨基羰基烷基是指-烷基C(O)N(R^b)₂,其中每个R^b独立地选自氢、烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、环烷基、经取代的环烷基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基、经取代的杂环基。此外,每个R^b可以任选地与结合到其上的氮结合在一起形成杂环基或经取代的杂环基,条件是两个R^b不都是氢。氨基羰基氨基是指-NR^aC(O)N(R^b)₂,其中R^a和每个R^b如本文所定义。氨基二羰基氨基是指-NR^aC(O)C(O)N(R^b)₂,其中R^a和每个R^b如本文所定义。氨基羰氧基是指-O-C(O)N(R^b)₂,其中每个R^b独立地如本文所定义。氨基磺酰基是指-SO₂N(R^b)₂,其中每个R^b独立地如本文所定义。

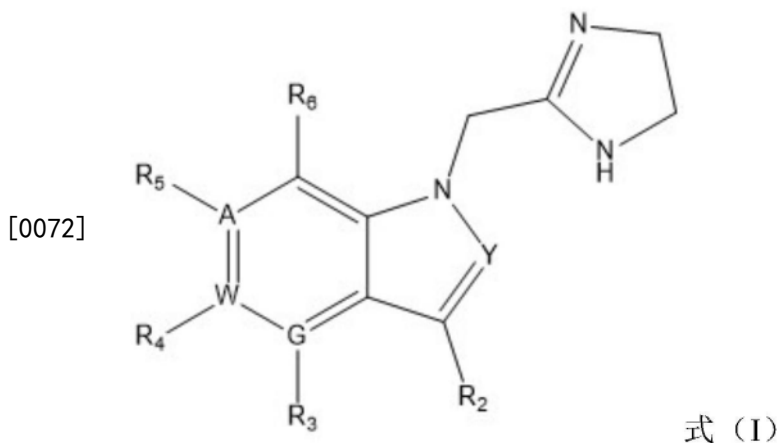
[0067] 亚氨基是指-N=R^c,其中R^c可以选自氢、氨基羰基烷氧基、经取代的氨基羰基烷氧基、氨基羰基烷基氨基和经取代的氨基羰基烷基氨基。

[0068] 本文所描述的化合物的药学上可接受的盐包含化合物的常规无毒盐或季铵盐,例如来自无毒有机酸或无机酸。例如,此类常规无毒盐包含那些衍生自如以下无机酸的盐:盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、氨基磺酸盐、磷酸盐、硝酸盐等;以及由如以下有机酸制备的盐:乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、棕榈酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、磺胺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、异硫脲酸等。在其它情况下,所描述的化合物可以含有一个或多个酸性官能团,并且因此能够与药学上可接受的碱形成药学上可接受的盐。这些盐同样可以在施用媒剂或剂型制造过程中原位制备,或者通过使其游离酸形式的经纯化的化合物单独与合适的碱,如药学上可接受的金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐、与氨或与药学上可接受的有机伯胺、仲胺或叔胺反应来制备。代表性的碱金属或碱土金属盐包含锂盐、钠盐、钾盐、钙盐、镁盐和铝盐等。可用于形成碱加成盐的代表性有机胺包含乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等。

[0069] “前药”是指需要在体内转化以释放活性剂的活性剂的衍生物。在某些实施例中,转化是酶促转化。前药通常(尽管不是必须的)是药理学上无活性的或活性较低,直到转化成活性剂为止。“前体部分”是指当用于掩蔽活性剂中的官能团时将活性剂转化为前药的保护基团的形式。在一些情况下,前体部分将通过在体内通过酶促或非酶促方式裂解的键与药物连接。例如,可以根据Rautio等人(“前药:设计和临床应用(Prodrugs: design and clinical applications)”,《自然评论药物发现(Nature Reviews Drug Discovery)》7, 255-270 (2008年2月))描述的策略和方法制备主题化合物的任何方便的前药形式。

[0070] 除非通过列举同位素富集的原子(例如,氘)另有特别说明,否则如本文所描述的结构也意味着包含仅在一个或多个同位素富集的原子存在方面不同的化合物。例如,具有包含由氘或氚替代氢原子、由 ^{13}C -或 ^{14}C -富集碳原子替代碳原子、由 ^{19}F -富集氟原子替代氟原子等的本发明结构的化合物处于本公开的范围。

[0071] 本文公开了一种根据式(I)的化合物或其光学上纯的立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。



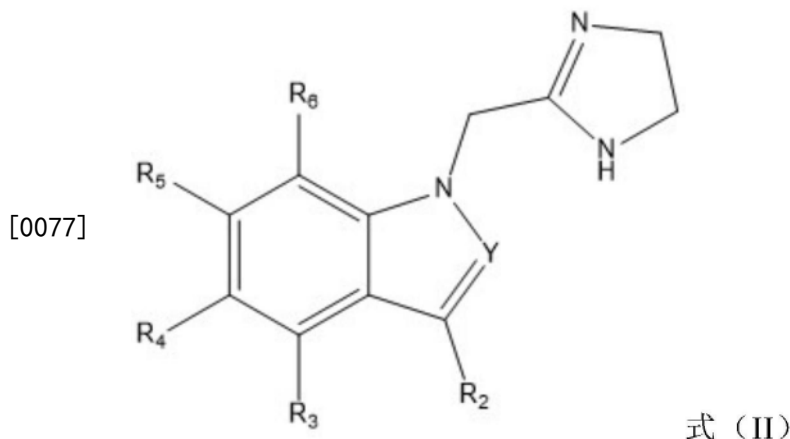
[0073] 对于一些实施例,A、W和G独立地是氮、 CR_3 、 CR_4 或 CR_5 。

[0074] 对于一些实施例,Y是N或 CR_1 。

[0075] 对于一些实施例, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地选自以下组成的组:氢、卤素、羟基、氰基、硝基、未经取代的或经取代的磺酰基、未经取代的或经取代的氨基、未经取代的或经

取代的烷基、未经取代的或经取代的烷氧基、未经取代的或经取代的烯基、未经取代的或经取代的炔基、未经取代的或经取代的环烷基、未经取代的或经取代的杂环烷基、未经取代的或经取代的芳基以及未经取代的或经取代的杂芳基。

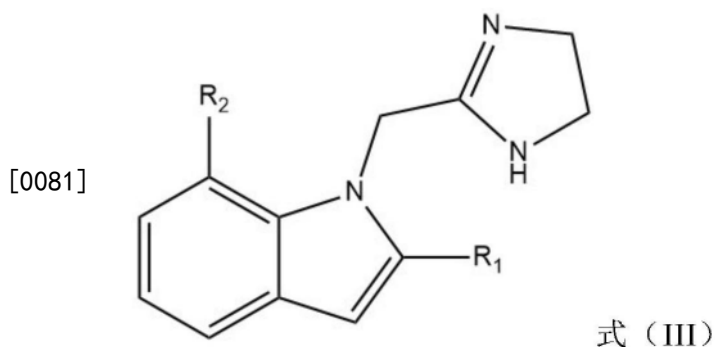
[0076] 本文还公开了一种根据式 (II) 的化合物或其光学上纯的立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。



[0078] 对于一些实施例, Y是N或CR₁。

[0079] 对于一些实施例, R₁、R₂、R₃、R₄、R₅和R₆独立地选自由以下组成的组: 氢、卤素、羟基、氰基、硝基、未经取代的或经取代的磺酰基、未经取代的或经取代的氨基、未经取代的或经取代的烷基、未经取代的或经取代的烷氧基、未经取代的或经取代的烯基、未经取代的或经取代的炔基、未经取代的或经取代的环烷基、未经取代的或经取代的杂环烷基、未经取代的或经取代的芳基以及未经取代的或经取代的杂芳基。

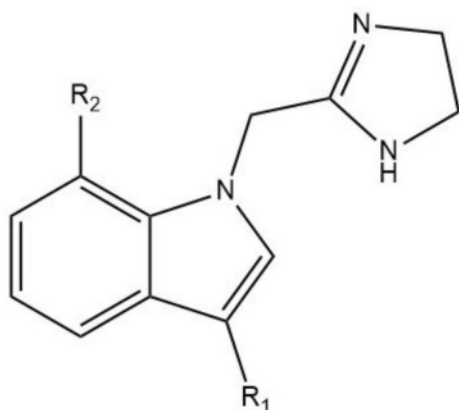
[0080] 本文还公开了一种根据式 (II) 的化合物或其光学上纯的立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。



[0082] 对于一些实施例, R₁和R₂独立地选自由以下组成的组: 氢、卤素、羟基、氰基、硝基、未经取代的或经取代的磺酰基、未经取代的或经取代的氨基、未经取代的或经取代的烷基、未经取代的或经取代的烷氧基、未经取代的或经取代的烯基、未经取代的或经取代的炔基、未经取代的或经取代的环烷基、未经取代的或经取代的杂环烷基、未经取代的或经取代的芳基以及未经取代的或经取代的杂芳基。

[0083] 本文还公开了一种根据式 (IV) 的化合物或其光学上纯的立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0084]

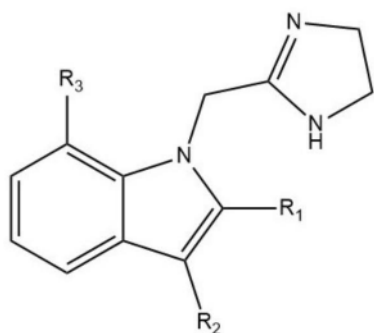


式 (IV)

[0085] 对于一些实施例, R_1 和 R_2 独立地选自由以下组成的组: 氢、卤素、羟基、氰基、硝基、未经取代的或经取代的磺酰基、未经取代的或经取代的氨基、未经取代的或经取代的烷基、未经取代的或经取代的烷氧基、未经取代的或经取代的烯基、未经取代的或经取代的炔基、未经取代的或经取代的环烷基、未经取代的或经取代的杂环烷基、未经取代的或经取代的芳基以及未经取代的或经取代的杂芳基。

[0086] 本文还公开了一种根据式 (V) 的化合物或其光学上纯的立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0087]

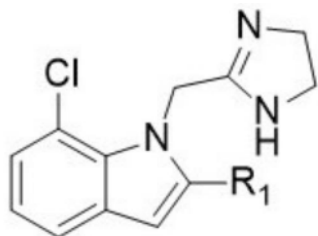


式 (V)

[0088] 对于一些实施例, R_1 、 R_2 和 R_3 独立地选自由以下组成的组: 氢、卤素、羟基、氰基、硝基、未经取代的或经取代的磺酰基、未经取代的或经取代的氨基、未经取代的或经取代的烷基、未经取代的或经取代的烷氧基、未经取代的或经取代的烯基、未经取代的或经取代的炔基、未经取代的或经取代的环烷基、未经取代的或经取代的杂环烷基、未经取代的或经取代的芳基以及未经取代的或经取代的杂芳基。

[0089] 本文还公开了一种根据式 (VI) 的化合物或其光学上纯的立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0090]

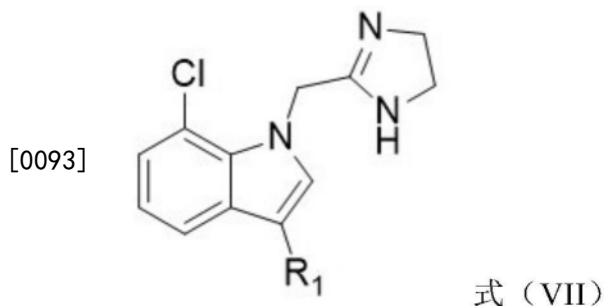


式 (VI)

[0091] 对于一些实施例, R_1 选自由以下组成的组: 氢、卤素、羟基、氰基、硝基、未经取代的或经取代的磺酰基、未经取代的或经取代的氨基、未经取代的或经取代的烷基、未经取代的

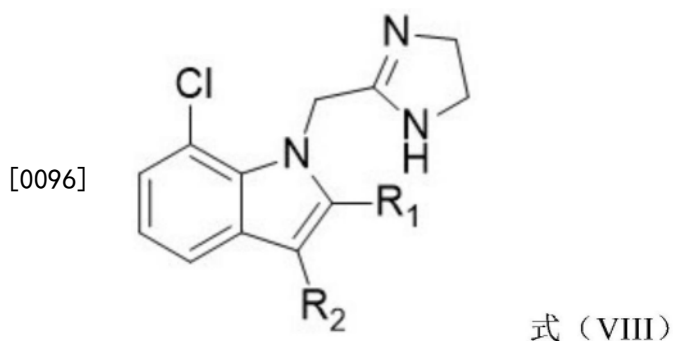
或经取代的烷氧基、未经取代的或经取代的烯基、未经取代的或经取代的炔基、未经取代的或经取代的环烷基、未经取代的或经取代的杂环烷基、未经取代的或经取代的芳基以及未经取代的或经取代的杂芳基。

[0092] 本文还公开了一种根据式 (VII) 的化合物或其光学上纯的立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。



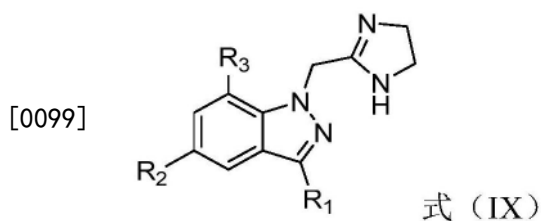
[0094] 对于一些实施例, R_1 选自由以下组成的组: 氢、卤素、羟基、氰基、硝基、未经取代的或经取代的磺酰基、未经取代的或经取代的氨基、未经取代的或经取代的烷基、未经取代的或经取代的烷氧基、未经取代的或经取代的烯基、未经取代的或经取代的炔基、未经取代的或经取代的环烷基、未经取代的或经取代的杂环烷基、未经取代的或经取代的芳基以及未经取代的或经取代的杂芳基。

[0095] 本文还公开了一种根据式 (VIII) 的化合物或其光学上纯的立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。



[0097] 对于一些实施例, R_1 和 R_2 选自由以下组成的组: 氢、卤素、羟基、氰基、硝基、未经取代的或经取代的磺酰基、未经取代的或经取代的氨基、未经取代的或经取代的烷基、未经取代的或经取代的烷氧基、未经取代的或经取代的烯基、未经取代的或经取代的炔基、未经取代的或经取代的环烷基、未经取代的或经取代的杂环烷基、未经取代的或经取代的芳基以及未经取代的或经取代的杂芳基。

[0098] 本文还公开了一种根据式 (IX) 的化合物或其光学上纯的立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

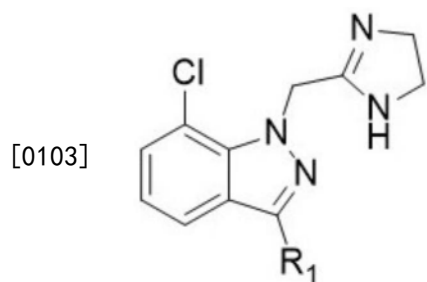


[0100] 对于一些实施例, R_1 和 R_3 选自由以下组成的组: 氢、卤素、羟基、氰基、硝基、未经取

代的或经取代的磺酰基、未经取代的或经取代的氨基、未经取代的或经取代的烷基、未经取代的或经取代的烷氧基、未经取代的或经取代的烯基、未经取代的或经取代的炔基、未经取代的或经取代的环烷基、未经取代的或经取代的杂环烷基、未经取代的或经取代的芳基以及未经取代的或经取代的杂芳基。

[0101] 对于一些实施例, R_2 选自由氢和卤素。

[0102] 本文还公开了一种根据式 (X) 的化合物或其光学上纯的立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。



式 (X)

[0104] 对于一些实施例, R_1 选自由以下组成的组: 氢、卤素、羟基、氰基、硝基、未经取代的或经取代的磺酰基、未经取代的或经取代的氨基、未经取代的或经取代的烷基、未经取代的或经取代的烷氧基、未经取代的或经取代的烯基、未经取代的或经取代的炔基、未经取代的或经取代的环烷基、未经取代的或经取代的杂环烷基、未经取代的或经取代的芳基以及未经取代的或经取代的杂芳基。

[0105] 在一些实施例中, 如本文所公开的化合物是肾上腺素能受体的激动剂、部分激动剂或拮抗剂; 在一些实施例中, 所述化合物是 α_{1A} -肾上腺素能受体激动剂; 在一些实施例中, 所述化合物是 α_{1A} -肾上腺素能受体部分激动剂; 在一些实施例中, 所述化合物是 α_{1A} -肾上腺素能受体拮抗剂。

[0106] 进一步公开了一种治疗患有疾病的受试者的方法, 所述方法包含向所述受试者施用治疗有效量的如本文所公开的化合物, 即具有式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (V)、式 (VI)、式 (VII)、式 (VIII)、式 (IX) 或式 (X) 结构的化合物。在一些实施例中, 所述疾病是与肾上腺素能受体相关的疾病。在一些实施例中, 所述疾病是神经退行性疾病。在一些实施例中, 所述受试者是人。

[0107] 在一些实施例中, 所述疾病选自: 心肌梗塞、中风、缺血、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、盖氏病 (肌萎缩性侧索硬化)、亨廷顿氏病、多发性硬化症、其它脱髓鞘相关型病症、老年痴呆、皮质下痴呆、动脉硬化性痴呆、AIDS 相关的痴呆、其它痴呆、脑血管炎、癫痫、图雷特氏综合征、威尔逊氏病、匹克氏病、脑炎、脑脊髓炎、脑膜炎、朊病毒病、小脑共济失调、小脑变性、脊髓小脑变性综合征、弗里德里希共济失调、共济失调毛细血管扩张、脊髓营养不良、进行性核上性麻痹、肌张力障碍、肌痉挛、震颤、视网膜色素变性、纹状体黑质变性、线粒体脑肌病和神经元蜡样脂褐质沉积症。在一些实施例中, 所述化合物通过口服、肠内、局部、吸入、经粘膜、静脉内、肌内、腹膜内、皮下、鼻内、硬膜外、脑内、脑室内、表皮、羊膜外、动脉内、关节内、心内、海绵窦内、皮内、病变内、眼内、骨内输注、腹膜内、鞘内、子宫内、阴道内、膀胱内、玻璃体内、经皮、血管周、颊、阴道、舌下或直肠途径施用于所述受试者。

[0108] 在一些实施例中, 所述疾病是选自由以下组成的组中的一种或多种的神经退行性

疾病:MCI (轻度认知障碍)、aMCI (遗忘性MCI)、血管性痴呆、混合性痴呆、FTD (额颞叶痴呆; 皮克氏病)、HD (亨廷顿氏病)、瑞特综合征、PSP (进行性核上麻痹)、CBD (皮质基底节变性)、SCA (脊髓小脑共济失调)、MSA (多系统萎缩)、SDS (夏-德综合征)、橄榄体脑桥小脑萎缩、TBI (创伤性脑损伤)、CTE (慢性创伤性脑病)、中风、WKS (韦尼克-科萨科夫综合征; 酒精性痴呆和硫胺素缺乏症)、正常压力脑积水、睡眠过度/嗜睡症、ASD (自闭症谱系障碍)、FXS (脆性X综合征)、TSC (结节性硬化复合症)、朊病毒相关疾病 (CJD等)、抑郁症、DLB (路易体痴呆)、PD (帕金森氏病)、PDD (PD痴呆症)、ADHD (注意力缺陷多动障碍)、阿尔茨海默氏病 (AD)、早期AD 和唐氏综合征 (DS)。在一些实施例中,所述疾病是选自以下组成的组中的一种或多种的神经退行性疾病:MCI、aMCI、血管性痴呆、混合性痴呆、FTD (额颞叶痴呆; 皮克氏病)、HD (亨廷顿氏病)、瑞特综合征、PSP (进行性核上麻痹)、CBD (皮质基底节变性)、SCA (脊髓小脑共济失调)、MSA (多系统萎缩)、SDS (夏-德综合征)、橄榄体脑桥小脑萎缩、TBI (创伤性脑损伤)、CTE (慢性创伤性脑病)、中风、WKS (韦尼克-科萨科夫综合征; 酒精性痴呆和硫胺素缺乏症)、正常压力脑积水、睡眠过度/嗜睡症、ASD (自闭症谱系障碍)、FXS (脆性X综合征)、TSC (结节性硬化复合症)、朊病毒相关疾病 (CJD等)、抑郁症、DLB (路易体痴呆)、PD (帕金森氏病)、PDD (PD痴呆症) 和ADHD (注意力缺陷多动障碍)。在一些实施例中,所述受试者不患有患阿尔茨海默氏病 (AD)。在一些实施例中,所述受试者不患有唐氏综合征。

[0109] 术语“治疗”在本文中与术语“治疗方法”可互换地使用,并且是指1) 治愈、减缓、减轻所诊断的病理病状、疾病或病症的症状和/或中止其进展的治疗性治疗或措施,以及2) 以及预防/预防性措施两者。需要治疗的患者可以包含已经患有特定医学疾病或病症的个体以及最终可能获得所述病症的个体 (即,处于风险中或需要预防性措施的个体)。

[0110] 如本文所使用的,术语“受试者”是指对其进行主题方法的任何个体或患者。通常,受试者是人,但是如本领域的技术人员将理解的,受试者可以是动物。

[0111] 术语“治疗有效量”、“有效剂量”、“治疗有效剂量”、“有效量”等是指通过施用所述化合物而在组织、系统、动物或人中诱发生物学或医学应答的主题化合物的量。通常,应答是患者症状的改善或期望的生物学结果。在一些实施例中,此类量应该足以调节肾上腺素能受体。

[0112] 在一些实施例中,肾上腺素能受体调节化合物的有效量是范围为约50ng/ml至50pg/ml (例如,约50ng/ml至40pg/ml、约30ng/ml至20pg/ml、约50ng/ml至10μg/ml、约50ng/ml至1μg/ml、约50ng/ml至800ng/ml、约50ng/ml至700ng/ml、约50ng/ml至600ng/ml、约50ng/ml至500ng/ml、约50ng/ml至400ng/ml、约60ng/ml至400ng/ml、约70ng/ml至300ng/ml、约60ng/ml至100ng/ml、约65ng/ml至85ng/ml、约70ng/ml至90ng/ml、约200ng/ml至900ng/ml、约200ng/ml至800ng/ml、约200ng/ml至700ng/ml、约200ng/ml至600ng/ml、约200ng/ml至500ng/ml、约200ng/ml至400ng/ml或约200ng/ml至约ng/ml) 的量。

[0113] 在一些实施例中,肾上腺素能受体调节化合物的有效量是范围为约10pg至100mg, 例如,约10pg至50pg、约50pg至150pg、约150pg至250pg、约250pg至500pg、约500pg至750pg、约750pg至1ng、约1ng至10ng、约10ng至50ng、约50ng至150ng、约150ng至250ng、约250ng至500ng、约500ng至750ng、约750ng至1mg、约1pg至10pg、约10pg至50pg、约50pg至150pg、约150pg至250pg、约250pg至500pg、约500pg至750pg、约750pg至1mg、约1mg至50mg、约1mg至100mg或约50mg至100mg的量。所述量可以是单剂量量或者可以是每日总量。每日总量的范

围可以为约10pg至100mg,或范围可以为约100mg至500mg或范围可以为约500mg至1000mg。

[0114] 本文还公开了一种药物组合物,所述药物组合物包含如本文所公开的化合物,即具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)或式(X)结构的化合物以及药学上可接受的赋形剂。

[0115] 术语“药学上可接受的载体”是指可以与本公开的化合物一起施用于患者并且不破坏其药理活性的无毒载体。可以用于这些组合物的药学上可接受的载体包含但不限于:离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白如人血清白蛋白、缓冲物质如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质,如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0116] 在仅包括本文所描述的化合物作为活性组分的药物组合物中,用于施用这些组合物的方法可以另外地包括向受试者施用另外的药剂或疗法的步骤。此类疗法包含但不限于:贫血疗法、糖尿病疗法、高血压疗法、胆固醇疗法、神经药理学药物、调节心血管功能的药物、调节炎症、免疫功能、血细胞生成的药物;激素和拮抗剂、影响胃肠功能的药物、微生物疾病的化疗药物和/或肿瘤疾病的化疗药物。其它药物疗法可以包含在任何药物类别中发现的任何其它药物或生物制剂。例如,其它药物类别可以包括过敏/感冒/ENT疗法、镇痛药、麻醉药、抗炎药、抗菌药、抗病毒药、哮喘/肺疗法、心血管疗法、皮肤病学疗法、内分泌/代谢疗法、胃肠疗法、癌症疗法、免疫学疗法、神经病学疗法、眼科疗法、精神病学疗法或风湿病疗法。可以与本文所描述的化合物一起施用的药剂或疗法的其它实例包含基质金属蛋白酶抑制剂、脂氧合酶抑制剂、细胞因子拮抗剂、免疫抑制剂、细胞因子、生长因子、免疫调节剂、前列腺素或抗血管过度增殖化合物。

[0117] 如本文所使用的术语“治疗有效量”是指研究者、兽医、医生或其它临床医生寻求在组织、系统、动物、个体或人中引起生物或药物应答的活性化合物或药剂的量,所述生物或药物应答包含以下中的一个或多个:(1) 预防疾病;例如,预防易患疾病、病状或病症但尚未经历或表现出疾病的病理学或症状学的个体的所述疾病、病状或病症,(2) 抑制疾病;例如,抑制正在经历或表现出疾病、病状或病症的病理学或症状学的个体的所述疾病、病状或病症(即阻止病理学和/或症状学上的进一步发展),以及(3) 缓解疾病;例如,缓解正在经历或表现出疾病、病状或病症的病理学或症状学的个体的所述疾病、病状或病症(即,逆转病理学和/或症状学)。

[0118] 在一些实施例中,如本文所公开的化合物可以是肾上腺素能受体调节化合物(例如,肾上腺素能受体的激动剂、部分激动剂或拮抗剂)。在一些实施例中,发现本公开的肾上腺素能受体调节性化合物可用于体外或体内调节靶肾上腺素能受体的活性。主题方法的各方面包含使样品与有效量的肾上腺素能受体调节性化合物(例如,如本文所描述的)接触,以确定是否存在期望的活性。

[0119] 肾上腺素能受体(ADR)是G蛋白偶联受体(GPCR),所述受体在整个身体中被广泛表达并在调节多种生理过程中发挥重要作用,包含认知、应激相关行为、炎症、平滑肌收缩/扩张、心肌收缩、气道反应性和认知。肾上腺素能受体介导去甲肾上腺素(NA)和肾上腺素的中枢和外周效应。ADR存在多种亚型,包含 α -肾上腺素能受体和 β -肾上腺素能受体。每种亚型

以不同的模式表达并且参与不同的生理过程。因此,选择性地靶向一种亚型的配体作为用于鉴定不同ADR亚型的作用的研究工具和作为用于与NA和肾上腺素系统的功能障碍相关的多种疾病的治疗剂两者都是有价值的。

[0120] α -肾上腺素能受体进一步包含三种亚型: α_{1A} -肾上腺素能受体(α_{1A} -ADR)、 α_{1B} -肾上腺素能受体(α_{1B} -ADR)和 α_{1D} -肾上腺素能受体(α_{1D} -ADR)。因为这些亚型以不同的模式表达并参与不同的生理过程,可以选择性靶向一种亚型的配体具有治疗多种疾病的潜力。然而,由于这些亚型具有高水平的序列同源性,亚型选择性配体的发现一直具有挑战性。许多现有的 α -肾上腺素能受体激动剂也表现出血脑屏障(BBB)渗透性。然而,对于大多数中枢神经系统(CNS)适应症的有效疗法,通常需要良好的药物BBB渗透。

[0121] 作为一类G蛋白偶联受体,肾上腺素能受体通过G蛋白和抑制蛋白依赖性通路发出信号。G蛋白或抑制蛋白信号传导可以介导不同的生理应答。最近,已经清楚的是,激动剂可以显示信号传导通路的偏向激活。配体以通路依赖性方式激活受体并产生应答的能力被称为“信号传导偏向”或“功能选择性”。由于G蛋白和抑制蛋白介导不同的生理过程,偏向激动剂可以提供改善的治疗选择性和减少的不良影响。因此,本公开涉及具有改善的血脑屏障(BBB)渗透性的肾上腺素能受体亚型选择性激动剂。

[0122] 肾上腺素能受体调节化合物可以是靶肾上腺素能受体的激动剂。在一些情况下,肾上腺素能受体调节化合物的有效量是相对于对照,例如,表现出已知受体活性水平的对照细胞足以激活与细胞中肾上腺素能受体有关的活性10%或更多,如20%或更多、30%或更多、40%或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多、80%或更多、90%或更多、100%或更多、200%或甚至更多的量。

[0123] 肾上腺素能受体调节化合物可以是靶肾上腺素能受体的部分激动剂。在一些情况下,肾上腺素能受体调节化合物的有效量是相对于对照,例如,被完全激活的受体足以实现细胞中肾上腺素能受体的部分激动作用的量,例如,其中主题化合物实现10%或更多,如20%或更多、30%或更多、40%或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多、80%或更多或90%或更多的受体激活。可以使用任何方便的方法来评估部分激动作用,如使用已知完全激动剂作为100%激活对照的基于细胞的测定,其中可以相对于完全激动剂来测量受体的相对最大激活。

[0124] 肾上腺素能受体调节化合物可以是靶肾上腺素能受体的拮抗剂。在一些情况下,肾上腺素能受体调节化合物的有效量是相对于对照,例如,未与所关注化合物接触的样品足以抑制或降低样品中靶肾上腺素能受体的活性10%或更多,如20%或更多、30%或更多、40%或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多、80%或更多、90%或更多或甚至更多的量。

[0125] 在所述方法的一些实施例中,靶肾上腺素能受体是 α_{1A} -肾上腺素能受体。

[0126] 靶肾上腺素能受体可以是负责介导细胞中的细胞内信号或通路的受体。在一些实施例中,样品包含细胞,并且调节肾上腺素能受体调节细胞中的生理过程。使用主题方法,任何方便的生理过程可以靶向细胞中的调节。在一些实施例中,生理过程是与心脏功能有关的过程,在某些情况下,生理过程是与认知功能有关的过程。在某些情况下,生理过程是与炎症通路或病状有关的过程。主题方法可以提供对如cAMP等细胞中的信号传导分子的细胞内浓度的介导。主题方法可以提供靶肾上腺素能受体的部分或完全阻断,以引起样品中

cAMP的调节(例如,激活)。在一些实施例中,所述方法不调节细胞的 β -抑制蛋白通路。在一些情况下,细胞是炎性细胞,并且细胞的功能受到调节。主题方法可以提供对细胞中的炎性通路的抑制。在一些情况下,TNF- α 在细胞中受到抑制,例如,通过实践主题方法,TNF- α 的浓度或产量降低。在所述方法的某些实施例中,细胞是神经元。在一些实施例中,调节肾上腺素能受体增强了神经发生。

[0127] 本公开的化合物可以以常规方式用于控制、预防、治疗本文所描述的疾病,包括但不限于心肌梗塞、中风、缺血、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、盖氏病(肌萎缩性侧索硬化)、亨廷顿氏病、多发性硬化症、其它脱髓鞘相关型病症、老年痴呆、皮质下痴呆、动脉硬化性痴呆、AIDS相关的痴呆、其它痴呆、脑血管炎、癫痫、图雷特氏综合征、威尔逊氏病、匹克氏病、脑炎、脑脊髓炎、脑膜炎、朊病毒病、小脑共济失调、小脑变性、脊髓小脑变性综合征、弗里德里希共济失调、共济失调毛细血管扩张、脊髓营养不良、进行性核上性麻痹、肌张力障碍、肌痉挛、震颤、视网膜色素变性、纹状体黑质变性、线粒体脑肌病、神经元蜡样脂褐质沉积症、伴有皮质下梗死的脑常染色体显性动脉病(CADASIL)和糖尿病视网膜病变。本领域普通技术人员可以从可用的方法和技术中选择此类治疗方法、其剂量水平和要求。

[0128] 本公开的一些方面和实施例至少部分地基于以下发现:用相对低剂量的 α_{1A} -AR部分激动剂对 α_{1A} -AR受体进行部分激动作用可以增加心输出量,这是由于静脉回流和心肌收缩性的改善,而不伴随小动脉血管阻力增加,因此导致流向身体各个部位,包含脑的血流量增加。因此,本文提供了组合物和方法,所述组合物和方法包含鉴定患有nOH或与低脑血流量(CBF)和/或CBF波动相关的疾病或病症的患者,并对所述患者施用 α_{1A} -AR部分激动剂。

[0129] 在这方面,尽管不希望受任何特定理论的束缚, α_{1A} -AR受体优先在静脉血管分支和心室肌细胞上发现。 α_{1A} -AR受体的激活激活了静脉血管分支中的平滑肌,以降低静脉电容并促进血液回流以供给心脏,并且还激活了心肌细胞增加了泵血作用——具有生理性肌力作用的强心剂。随着静脉回流的增加,前负荷增加,因此增加心脏的充盈量;由于肌力作用,射血功能增强,两者组合向动脉递送更多输出。然而,与间接拟交感神经药屈昔多巴(droxidopa/Northera)或非选择性 α_1 -AR激动剂米多君(midodrine)不同,在某些实施例中, α_{1A} -AR部分激动剂将保留小动脉平滑肌(主要是 α_{1B} -AR和 α_{1D} -AR功能),并且因此外周血管阻力没有显著升高(无‘后负荷’升高)。因此,BP升高将会减弱(特别是在仰卧位置)并且增加的心输出量将容易灌注器官,包含脑。

[0130] 因此,本公开包含用于治疗与(a)心输出量和(b)静脉回流中的一种或两种受损(或相对减少)相关或由其引起的疾病、病症或病状的方法和组合物。

[0131] 在本公开的某些方面和实施例中,组合物和方法使得患者认知改善、脑代谢活性提高和/或炎症控制改善。在一些实施例中,本文所描述的方法使得认知改善,例如通过患者的认知测试或模型;记忆力测试;精神状态、脑功能、精神状况的诊断指标;情境学习测试类的改善来证明。此类认知测试、诊断和模型是本领域中熟知的。在各个方面和实施例中,许多被接受的用于动物或人类的情境学习测试中的任何一种可以用于评估基线认知功能和/或测量或定量改善的认知功能。在一些实施例中,本文所描述的组合物和方法可以使得如下一种或多种测试、诊断和模型改善。同样,对于脑代谢活性提高和炎症控制改善——在某些实施例中,这些可以通过FDG-PET和通过脑脊液(CSF)取样成像,允许测量炎性细胞因子和神经胶质细胞激活的标志物。

[0132] 直立性低血压 (OH), 也被称为体位性低血压, 是当人站起来时发生的低血压。在医学术语中, OH被定义为在从仰卧到直立位置的姿势变化的三分钟内收缩压下降至少20或30mm Hg或舒张压下降至少10mm Hg (《神经病学 (Neurology)》1996; 46: 1470)。OH可以产生多种症状, 包含头晕、头昏眼花和晕厥 (昏厥), 以及上胸部和肩部不适 (‘衣架’ 疼痛 (‘coat hanger’ pain))。由于这些症状, OH经常减少或甚至阻止需要站立或行走的日常活动。另外地, OH与发病率和死亡率的增加相关。参见例如Jones等人, 《心血管疗法专家综述 (Expert Review of Cardiovascular Therapy)》, 2015; 13: 11, 1263-1276; Kuritzky等人, 《研究生医学 (Postgrad. Med.)》2015; 127 (7) : 702-715; 以及Low等人, 《临床神经病学杂志 (J. Clin. Neurol.)》, 2015; 11 (3) : 220-226。

[0133] OH的根本原因可以大致分为神经性和非神经性两类。神经源性直立性低血压 (nOH) 是涉及神经系统的OH的形式, 例如, 由外周或中枢神经病症引起的OH, 如原发性自主神经衰竭 (包含纯自主神经衰竭、多系统萎缩和帕金森氏病), 和自主神经病变 (自主神经障碍) (包含糖尿病和非糖尿病自主神经病变) (Arbique等人, 《美国医学主任协会杂志 (JAMDA)》15 (2014) 234-239)。此类病症可以导致去甲肾上腺素的缺乏或失调, 所述去甲肾上腺素是应答于姿势变化调节血压的主要神经递质 (Loavenbruck等人, 《当代医学研究与见解 (Curr. Med. Res. Opin.)》, 2015; 31: 2095-2104)。结果, 自主神经系统在姿势变化期间不能适当地调节血压并且患者经历了血压的显著下降, 导致例如头晕、头昏眼花或晕厥。

[0134] 因此, nOH病状的管理最根本地要求在患者从仰卧到站立姿势变化时, 在血压病理性下降的情况下增加脑血流量 (CBF)。在本文所提供的组合物和方法的各个方面和实施例中, 对患有nOH的患者施用 α 1A-AR部分激动剂, 并且所述部分激动剂的作用使得nOH的相关体征和症状不太频繁和不太严重, 包含头昏眼花/头晕、晕厥前症状、晕厥/眩晕和‘衣架疼痛’。通过维持更好的CBF, 在一些实施例中, 患者还将维持改善的认知功能, 特别是那些容易出现‘波动’的患者, 这通常在通常与nOH相关的突触核蛋白病病状中常见。nOH的症状/测试/筛查和一些治疗的描述可以在Eschlbock等人, 《神经传输杂志 (J Neural Transm)》, (2017) 124: 1567-1605和Gibbons等人, 《神经病学杂志 (J Neurol)》, (2017) 264: 1567-1582中找到。

[0135] 如本文所使用的, 术语“组合”、“组合的”和相关术语是指根据本公开同时或顺序施用治疗剂。例如, 可以将所描述的化合物与另一种治疗剂以单独的单位剂型同时或者顺序地施用或者以单一单位剂型一起施用。因此, 本公开提供了一种单一单位剂型, 其包括所描述的化合物、另外的治疗剂以及药学上可接受的载体、佐剂或媒剂。当患者或个体同时暴露于两种或更多种药剂时, 通常认为两种药剂“组合”施用。在许多实施例中, 当患者或个体在特定靶组织或样品 (例如, 在脑中、在血清中等) 中同时显示出治疗相关的药剂水平时, 两种或更多种药剂被职位是“组合”施用。

[0136] 当本公开的化合物与其它药剂在组合疗法中施用时, 所述化合物可以依次或同时施用于患者。可替代地, 根据本公开的药物或预防组合物包括伊维菌素 (ivermectin) 或本文所描述的任何其它化合物与另一种治疗剂或预防剂的组合。通常被施用以治疗特定疾病或病状的另外的治疗剂可以称为“适合于所治疗的疾病或病状的药剂”。

[0137] 在一些实施例中, 主题方法包含施用治疗有效量的一种或多种另外的活性剂。组合疗法意指肾上腺素能受体调节化合物可以与另一种治疗剂组合使用来治疗单一疾病或

病状。在特定实施例中,本公开的化合物与另一种治疗剂的施用同时施用,所述治疗剂可以作为包含本公开的化合物的组合物的组分或作为不同组合物的组分施用。

[0138] 在各种治疗应用中,主题化合物可以与其它治疗剂组合施用。组合疗法所关注的治疗应用包含其中靶肾上腺素能受体的活性是疾病进展的原因或复合因素的那些应用。如此,发现主题化合物用于其中期望抑制受试者中的靶肾上腺素能受体的组合疗法。可以通过包含主题化合物的组合疗法治疗的疾病病状的实例包含但不限于心脏病状或疾病、神经退行性或神经发育性疾病、呼吸障碍、哮喘、记忆障碍、抑郁症、炎性疾病、中风、缺血性脑或组织损伤和癌症。可以与主题肾上腺素能受体调节性化合物联合使用的所关注药剂包含但不限于抗抑郁药、抗精神病药、 β -阻断剂、血管收缩剂、抗高血压药、减充血剂、化学治疗剂、用于阿尔茨海默氏病的药剂和抗炎剂。

[0139] 主题肾上腺素能受体调节化合物可以与用于治疗心脏病状的任何药剂联合使用,如心源性休克、高血压、充血性心力衰竭、冠心病、心律失常、心肌梗塞或缺血性心脏疾病。可以与主题肾上腺素能受体调节化合物联合使用的所关注药剂包含但不限于:地诺帕明(denopamine)、多巴酚丁胺、扎莫洛尔、醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、吡洛洛尔、艾司洛尔、美托洛尔、奈必洛尔、沃替西汀(vortioxetine)、卡维地洛(Carvedilol)、拉贝洛尔、酚妥拉明(Phentolamine)、哌唑嗪(Prazosin)、西拉唑啉(Cirazoline)、甲氧胺(Methoxamine)、脱氧肾上腺素(Synephrine)、依替福林(Etilefrine)、间羟胺(Metaraminol)、米多君和香豆素(cumarin)。

[0140] 主题肾上腺素能受体调节化合物可以与用于治疗神经退行性或神经发育性疾病的任何药剂联合使用,如阿尔茨海默氏病、记忆障碍、认知障碍、抑郁症、中风和缺血性脑或组织损伤、唐氏综合征或自闭症。可以与主题肾上腺素能受体调节化合物联合使用的所关注药剂包含但不限于乙酰丙嗪(acepromazine)。在一些实施例中,主题肾上腺素能受体调节化合物可以与胆碱酯酶抑制剂或NMDA受体调节剂组合用于治疗疾病,如神经退行性或神经发育性疾病。所关注药剂包含但不限于:多奈哌齐(Donepezil)、安理申(Aricept)、加兰他敏(Galantamine)、加兰他敏(Razadyne)、美金刚(Memantine)、盐酸美金刚(Namenda)、卡巴拉汀(Rivastigmine)、艾斯能(Exelon)、他克林(Tacrine)和他克林(Cognex)。可以与主题肾上腺素能受体调节化合物联合使用的其它所关注药剂包含但不限于:4-NEMD、7-甲基-麻噻尼定(7-Me-marsanidine)、胍丁胺(Agmatine)、阿可乐定(Apraclonidine)、溴莫尼定(Brimonidine)、大麻萜酚(Cannabigerol)、可乐定(Clonidine)、地托咪定(Detomidine)、右美托咪定(Dexmedetomidine)、法度咪定(Fadolmidine)、胍那苄(Guanabenz)、胍法辛(Guanfacine)、洛非西定(Lofexidine)、麻噻尼定(Marsanidine)、美托咪定(Medetomidine)、甲基苯丙胺(Methamphetamine)、米伐西醇(Mivazerol)、利美尼定(Rilmenidine)、罗米非定(Romifidine)、他利克索(Talipexole)、噻美尼定(Tiamenidine)、替扎尼定(Tizanidine)、托洛尼定(Tolonidine)、甲苯噻嗪(Xylazine)、赛洛唑啉(Xylometazoline)、阿立哌唑(Aripiprazole)、阿塞那平(Asenapine)、阿替美唑(Atipamezole)、西拉唑啉(Cirazoline)、氯氮平(Clozapine)、依法克生(Efaroxan)、亚达唑散(Idazoxan)、鲁拉西酮(lurasidone)、美哌隆(Melperone)、米安色林(Mianserin)、米氮平(Mirtazapine)、萘吡坦(Napitane)、奥氮平(Olanzapine)、帕潘立酮(Paliperidone)、氧苯苄胺(Phenoxybenzamine)、酚妥拉明、吡贝地尔(Piribedil)、育亨宾碱

(Rauwolscine)、利培酮(Risperidone)、罗替戈汀(Rotigotine)、奎硫平(Quetiapine)、去甲喹硫平(Norquetiapine)、司普替林(Setiptiline)、妥拉唑林(Tolazoline)、育亨宾(Yohimbine)、齐拉西酮(Ziprasidone)和佐替平(Zotepine)。可以与主题肾上腺素能受体调节化合物联合使用的其它所关注药剂包括但不限于:比托特罗(bitolterol)、非诺特罗、己丙肾上腺素(hexoprenaline)、异丙肾上腺素(isoprenaline或isoproterenol)、左沙丁胺醇或左旋沙丁胺醇(levsalbutamol)、硫酸奥西那林(orcioprenaline)或奥西那林、吡布特罗、丙卡特罗、沙丁胺醇(salbutamol或albuterol)、特布他林、班布特罗、克仑特罗、福莫特罗、沙美特罗、卡莫特罗(carmoterol)、茚达特罗、米维特罗(milveterol)、奥达特罗、维兰特罗、非诺特罗、己丙肾上腺素、异舒普林(isoxsuprine)、利托君、沙丁胺醇、特布他林、齐帕特罗(zilpaterol)、ICI-118,551和布托沙明(butoxamine)。

[0141] 本公开的组合物和方法中使用的化合物也可以通过附加适当的官能度来修饰以增强选择性生物学性质。此类修饰是本领域已知的,并且包含以下那些:增加生物渗透到给定的生物系统(例如,血液、淋巴系统或中枢神经系统)中、增加口服利用度、增加溶解性以允许通过注射施用、改变新陈代谢和/或改变排泄率。

[0142] 根据优选实施例,本公开的组合物被调配用于向受试者或患者(例如,哺乳动物,优选地人类)进行药物施用。此类药物组合物用于改善、治疗或预防受试者的本文所描述的疾病中的任何疾病。

[0143] 本公开的药剂通常作为药物组合物施用,所述药物组合物包括活性治疗剂,即和多种其它药学上可接受的组分。参见《雷明顿氏药物科学(Remington's Pharmaceutical Science)》(第15版,宾夕法尼亚州伊斯顿市的马克出版公司(Mack Publishing Company, Easton, Pa.), 1980)。优选的形式取决于预期的施用模式和治疗应用。根据期望的调配物,组合物还可以包含被定义为通常用于调配药物组合物以供动物或人施用的媒剂的药学上可接受的无毒载体或稀释剂。对稀释剂进行选择以免影响所述组合的生物活性。此类稀释剂的实例是蒸馏水、生理磷酸盐缓冲盐水、林格氏溶液、右旋糖溶液和汉克(Hank)溶液。另外,药物组合物或调配物还可以包含其它载体、佐剂或无毒性、非治疗性、非免疫原性稳定剂等。

[0144] 在一些实施例中,本公开提供了药学上可接受的组合物,所述组合物包括治疗有效量的所描述的化合物中的一种或多种化合物,所述化合物与一种或多种药学上可接受的载体(添加剂)和/或稀释剂一起调配,用于治疗本文所描述的疾病,包括但不限于中风、缺血、阿尔茨海默氏病、强直性脊柱炎、关节炎、骨关节炎、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、哮喘动脉粥样硬化、克罗恩病、结肠炎、皮炎憩室炎、纤维肌痛、肝炎、肠易激综合征、系统性红斑狼疮、肾炎、溃疡性结肠炎和帕金森氏病。虽然所描述的化合物有可能被单独施用,但优选的是将所述化合物作为如本文所描述的药物调配物(组合物)施用。所描述的化合物可以通过与其它药物类似的方式调配用于以任何方便的方式施用以用于人或兽医学中。

[0145] 如详细描述,可以特别地调配本公开的药物组合物以用于以固体形式或液体形式施用,包含适于以下的那些:口服施用,例如浸液(水性或非水性溶液或悬浮液)、片剂例如靶向用于口腔、舌下和全身吸收的那些、大丸剂、粉末、颗粒剂、用于向舌施用的糊剂;肠胃外施用,例如通过皮下、肌内、静脉内或硬膜外注射,作为例如无菌溶液或悬浮液或者持续释放调配物;局部施用,例如作为乳膏、软膏或受控释放的贴剂或施用于皮肤、肺或口腔

的喷雾;阴道内地或直肠内地,例如,作为阴道栓、乳膏或泡沫;舌下地;经眼地;经皮地;或鼻腔地、肺的和向其它粘膜表面。

[0146] 润湿剂、乳化剂和如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁等润滑剂以及着色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和香味剂、防腐剂和抗氧化剂也可以存在于组合物中。

[0147] 药学上可接受的抗氧化剂的实例包含:水溶性抗氧化剂,如抗坏血酸、盐酸半胱氨酸、硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠等;油溶性抗氧化剂,如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基羟基茴香醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 α -生育酚等;以及金属螯合剂,如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨醇、酒石酸、磷酸等。

[0148] 根据本公开的供使用的调配物包含适合于口服、鼻腔、局部(包含颊和舌下)、直肠、阴道和/或肠胃外施用的调配物。所述调配物可以方便地以单位剂型呈现并且可以通过制药业领域中熟知的任何方法来制备。可以与载体材料组合以产生单个剂型的活性成分的量将根据正在被治疗的宿主和特定施用模式而变化。可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量通常是产生治疗效果的化合物的量。通常,该量将在活性成分的约1%至约99%的范围内。在一些实施例中,此量将在约5%至约70%、约10%至约50%或约20%至约40%的范围内。

[0149] 在某些实施例中,如本文所描述的调配物包括选自由以下组成的组的赋形剂:环糊精、脂质体、胶束形成剂,例如胆汁酸和聚合物载体,例如聚酯和聚酐;以及本公开的化合物。在某些实施例中,上述调配物使本公开的所述化合物具有口服生物利用性。

[0150] 制备包括所述化合物的调配物或组合物的方法包含使本公开的化合物与载体和任选地一种或多种辅助成分缔合的步骤。通常,调配物可以通过将本公开的化合物与液体载体或精细分散的固体载体或两者均匀且紧密地结合以及然后在必要时使产物成形来制备。

[0151] 药物组合物可以呈无菌可注射制剂形式,例如呈一种无菌可注射水性或油性悬浮液形式。此悬浮液可以根据本领域中已知的技术,使用合适的分散剂或湿润剂(例如,Tween80)和悬浮剂进行调配。无菌可注射制剂还可以为在无毒胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如呈在1,3-丁二醇中的溶液形式。可以采用的可接受的媒剂和溶剂为甘露醇、水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,无菌不挥发性油常规地用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以采用包含合成甘油单酯或甘油二酯的任何温和的不挥发性油。如油酸等脂肪酸和其甘油酯衍生物可用于制备可注射物,天然的药学上可接受的油类(如橄榄油或蓖麻油),尤其是其聚氧乙烯化的形式也是如此。这些油溶液或悬浮液也可以含有长链醇稀释剂或分散剂,如《瑞士药典(Pharmacopeia Helvetica)》中所述的稀释剂或分散剂,或类似的醇。出于调配物的目的,还可以使用如吐温(Tween)、司盘(Span)等其它常用的表面活性剂和其它常用于制造药学上可接受的固体、液体或其它剂型的乳化剂或生物利用度增强剂。

[0152] 在一些情况下,为了延长药物的作用,可以期望的是减缓皮下注射或肌肉内注射的药物的吸收。这可以通过使用水溶性不良的结晶或无定形材料的液体悬浮液来实现。然后,药物的吸收速率取决于其溶解速率,所述溶解速率进而可以取决于晶体大小和晶形。可替代地,肠胃外施用的药物形式的延迟吸收通过将药物溶解或悬浮在油性媒剂中来实现。

[0153] 通过在如聚丙交酯-聚乙交酯等可生物降解的聚合物中形成所述化合物的微囊基

质来制备可注射储库型 (depot) 形式。取决于药物与聚合物的比率以及所采用的特定聚合物的性质,可以对药物释放速率进行控制。其它可生物降解的聚合物的实例包含聚(原酸酯)和聚(酸酐)。储库型可注射调配物还通过将药物截留在与身体组织相容的脂质体或微乳液中来制备。

[0154] 本公开的药物组合物可以以任何口服可接受的剂型口服施用,所述剂型包含但不限于胶囊、片剂、水性悬浮液和溶液。在用于口服使用的片剂情况下,常见使用的载体包含乳糖和玉米淀粉。典型地还添加如硬脂酸镁等润滑剂。对于以胶囊形式口服施用而言,有用的稀释剂包含乳糖和干玉米淀粉。当口服施用水性悬浮液和溶液以及丙二醇时,将活性成分与乳化剂和悬浮剂组合。如果需要,可以添加某些甜味剂和/或调味剂和/或着色剂。

[0155] 适于口服施用的本文所描述的调配物可以呈胶囊、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂(使用调味基质,通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)、粉末、颗粒剂的形式;或作为水性或非水性液体中的溶液或悬浮液;或作为水包油或油包水液体乳剂;或作为酞剂或糖浆;或作为软锭剂(使用惰性基质,如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶);和/或作为漱口剂等,各自含有预定量的本公开的化合物作为活性成分。本文所描述的化合物也可以作为大丸剂、药糖剂或糊剂施用。

[0156] 在用于口服施用的固体剂型(胶囊、片剂、丸剂、糖衣丸、粉末、颗粒剂等)中,活性成分与如柠檬酸钠或磷酸二钙等一种或多种药学上可接受的载体,和/或以下中的任何一种混合:填充剂或增充剂,如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸;粘合剂,例如,羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;保湿剂,如甘油;崩解剂,如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐以及碳酸钠;溶液阻滞剂,如石蜡;吸收促进剂,如季铵化合物;润湿剂,例如,鲸蜡醇、甘油单硬脂酸酯和非离子表面活性剂;吸附剂,如高岭土和膨润土;润滑剂,如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠和其混合物;以及着色剂。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,药物组合物还可以包括缓冲剂。类似类型的固体组合物也可以作为使用如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂的软壳明胶胶囊和硬壳明胶胶囊中的填充剂。

[0157] 片剂可以通过任选地与一种或多种辅助成分压制或模制来制备。经压制的片剂可以使用粘合剂(例如,明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如,羧基乙酸淀粉钠或交联的羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂来制备。经模制的片剂可以在合适的机器中制备,其中粉末化合物的混合物用惰性液体稀释剂润湿。如果使用固体载体,则制剂可以呈片剂形式,以粉末或丸剂形式或以糖锭或锭剂形式置于硬明胶胶囊中。固体载体的量将在例如从约25mg至800mg,优选地从约25mg至400mg变化。当使用液体载体时,制剂可以呈例如糖浆、乳液、软明胶胶囊、无菌可注射液体如安瓿或非水性液体悬浮液的形式。当组合物呈胶囊形式时,任何常规封装都是合适的,例如,在硬明胶胶囊壳中使用上述载体。

[0158] 片剂和其它固体剂型,如糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂,可以任选地用如药物调配领域熟知的肠溶衣和其它包衣等包衣和外壳来包叠或制备。所述剂型可以替代地或另外地被调配成使用例如不同比例的羟丙基甲基纤维素使活性成分在其中缓释或控释以提供期望的释放曲线、其它聚合物基质、脂质体和/或微球。所述剂型可以被调配用于快释,例如,被调配为冷冻干燥的。所述剂型可以例如在即将使用之前通过细菌截留过滤器进行过滤或

者通过并入可以溶于无菌水或一些其它无菌可注射介质中的呈无菌固体组合物形式的灭菌剂来灭菌。这些组合物还可以任选地含有乳浊剂并且所述组合物的组成可以使得其仅或优选地在胃肠道的某一部分中任选地以延迟的方式释放一种或多种活性成分。可以使用的包埋组合物的实例包含聚合物物质和蜡。如果适当,活性成分也可以与一种或多种上述赋形剂一起呈微囊化形式。

[0159] 用于口服施用本公开的化合物的液体剂型包含药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除活性成分以外,液体剂型可以含有本领域中常用的惰性稀释剂,例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂,如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(具体地,棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃甲醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯和其混合物。

[0160] 除了惰性稀释剂,口服组合物还可以包含佐剂,如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂、着色剂、芳香剂和防腐剂。

[0161] 除活性化合物之外,悬浮液可以含有悬浮剂,例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂-琼脂和黄蓍胶和其混合物等。

[0162] 本公开的药物组合物可以以直肠施用的栓剂形式来施用。这些组合物可以通过将本公开的化合物与合适的无刺激性赋形剂混合来制备,所述赋形剂在室温下呈固体但在直肠温度下呈液体,并且因此将在直肠中融化以释放活性组分。此类材料包含但不限于可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0163] 当期望的治疗涉及易于通过局部应用接近的区域或器官时,本公开的药物组合物的局部施用尤其有用。关于对皮肤的局部施用,应该用含有悬浮或溶解于载体中的活性组分的合适软膏来调配药物组合物。用于本公开的化合物的局部施用的载体包含但不限于矿物油、液体凡士林、白凡士林、丙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。可替代地,所述药物组合物可以用含有悬浮或溶解于载体中的活性化合物的合适的洗液或乳膏来调配。合适的载体包含但不限于矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、十六烷基酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水。本公开的药物组合物也可以通过直肠栓剂调配物或以合适的灌肠调配物局部适于下肠道。本公开还包含局部施用的经皮贴剂。

[0164] 本公开的药物组合物也可以通过鼻用气溶胶或吸入来施用。此类组合物根据药物调配物领域中众所周知的技术制备的,并且可以采用苯甲醇或其它合适的防腐剂、用于增强生物利用度的吸收促进剂、氟碳化合物和/或本领域已知的其它增溶剂或分散剂制备为盐水中的溶液。

[0165] 对于眼科使用,药物组合物可以调配为等渗pH调节的无菌盐水中的微粒化悬浮液,或优选地等渗pH调节的无菌盐水中的溶液,具有或不具有如苯扎氯铵等防腐剂。可替代地,对于眼科使用,可以将药物组合物调配在如凡士林等软膏中。

[0166] 经皮贴剂具有额外的优点,即提供本公开的化合物到身体的受控递送。将化合物溶解或分散在合适的介质中可以制备此类剂型。还可以使用吸收增强剂来提供化合物穿过皮肤的通量。提供速率控制膜或将化合物分散在聚合物基质或凝胶中可以控制此类通量的速率。

[0167] 本公开的药物组合物中可以采用的适合的水性和非水性载体的实例包含水、乙

醇、多元醇(如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)、以及其适合的混合物、植物油,如橄榄油和可注射的有机酯,如油酸乙酯。可以例如通过使用如卵磷脂等包衣材料,在分散液的情况下通过维持所需粒径以及通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。

[0168] 此类组合物还可以含有佐剂,如防腐剂、润湿剂、乳化剂以及分散剂。在某些实施例中,可能期望包含一种或多种抗菌剂和/或抗真菌剂,例如尼泊金、氯丁醇、苯酚山梨酸等。可能可替代地或另外期望将如糖、氯化钠等等渗剂包含到组合物中。另外,通过包含延迟吸收的药剂,如单硬脂酸铝以及明胶可以实现可注射药物形式的延长吸收。

[0169] 在某些实施例中,所描述的化合物或药物制剂是口服施用的。在其它实施例中,所描述的化合物或药物制剂是静脉内施用的。替代性施用途径包含舌下、肌肉内和经皮施用。

[0170] 当本文所描述的化合物作为药物施用于人和动物时,所述化合物可以本身进行给予或者作为含有例如0.1%至99.5%(更优选地,0.5%至90%)的活性成分与药学上可接受的载体组合的药物组合物进行给予。

[0171] 本文所描述的制剂可以经口服、肠胃外、局部或直肠给予。当然,所述制剂以适合于相关施用途径的形式给予。例如,所述制剂以片剂或胶囊形式通过注射、吸入、眼用洗剂、软膏、栓剂等施用;通过注射、输注或吸入施用;通过洗剂或软膏局部施用;以及通过栓剂直肠施用。口服施用是优选的。

[0172] 此类化合物可以通过任何合适的施用途径施用于人和其它动物以进行疗法,所述施用途径包含口服、鼻腔(如通过例如喷雾)、直肠、阴道内、肠胃外、脑池内和局部(如通过粉末、软膏或滴剂),包含经颊和舌下。

[0173] 无论选择哪种施用途径,可以将以合适的水合形式使用的本文所描述的化合物和/或本公开的药物组合物通过本领域的技术人员已知的常规方法调配成药学上可接受的剂型。

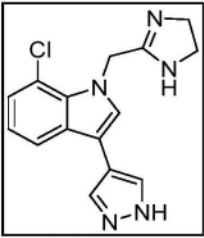
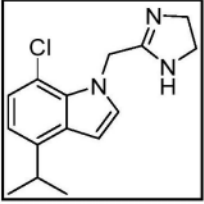
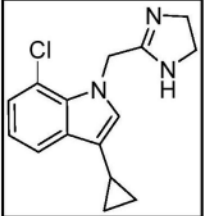
[0174] 可以改变本公开的药物组合物中的活性成分的实际剂量水平以获得对于特定患者、组合物和施用模式有效实现期望治疗应答而对患者无毒性的活性成分的量。

[0175] 还提供了包含所公开的肾上腺素能受体调节化合物的试剂盒。本公开的系统包含例如由健康护理从业者收集在一起的活性剂的集合,用于向如患者等受试者施用。此类系统可以包含肾上腺素能受体调节化合物和本文所公开的一种或多种另外的活性剂。所提供的试剂盒包含肾上腺素能受体调节化合物,所述试剂盒可以包含一种或多种剂量的肾上腺素能受体调控化合物,以及任选地一种或多种剂量的一种或多种另外的活性剂。方便地,调配物可以以单位剂量形式提供。在此类试剂盒中,除了含有调配物,例如单位剂量的容器之外,还有信息包装插页,描述主题调配物在如本文所公开的方法中的用途,例如使用主题单位剂量治疗细胞增殖性疾病的说明。这些说明可以以各种形式存在于本主题系统和试剂盒中,其中的一种或多种可以存在于试剂盒中。这些说明可以存在的一种形式是在合适的介质或底物上的印刷信息,例如在试剂盒的包装中、在包装插页中印刷信息的一张或多张纸等。又另一种方式是已经记录有信息的计算机可读介质,例如软盘、CD等。可能存在的又一个途径是可以用于通过因特网在远离的站点访问信息的网站地址。任何方便的方式都可以存在于试剂盒中。

[0176] 提供以下实例以进一步展示本公开的优点和特征,但其并不旨在限制本公开的范围。尽管实例是可能使用的典型实例,但也可以可替代地使用本领域技术人员已知的其它

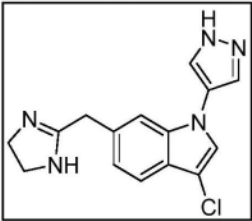
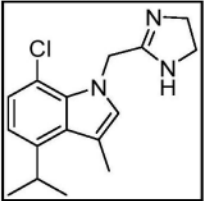
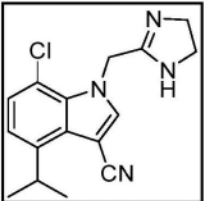
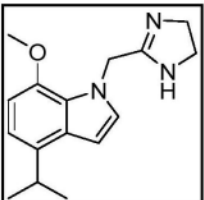
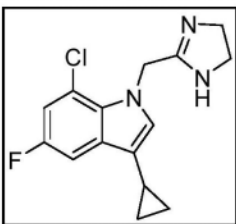
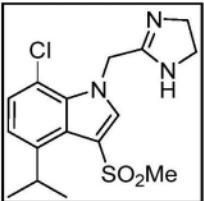
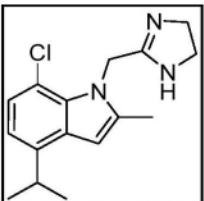
程序、方法或技术。下表1展示了本公开的合成的示例性化合物。

[0177] 表1. 示例性化合物

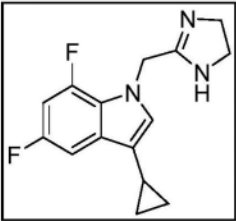
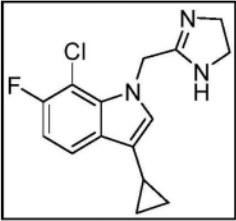
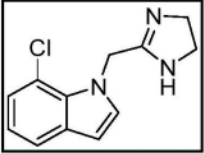
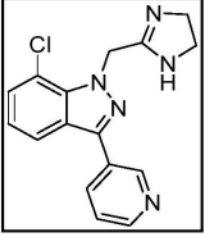
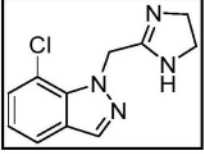
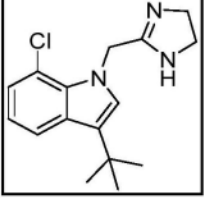
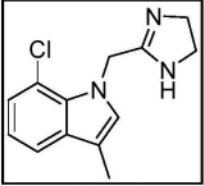
化合物	结构	[M+H]
1		309.1
2		290.1
3		274.1

[0178]

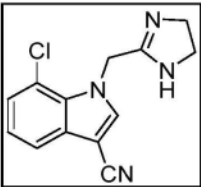
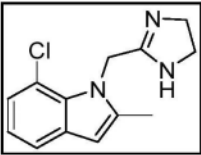
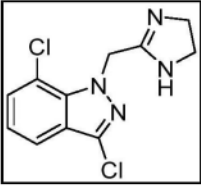
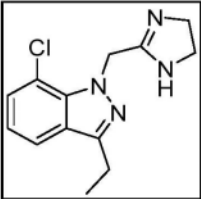
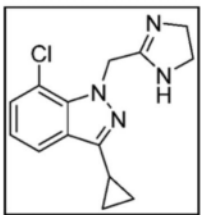
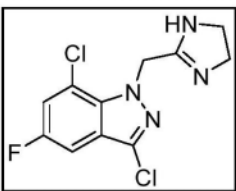
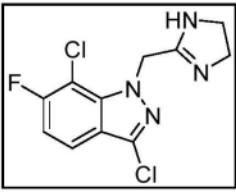
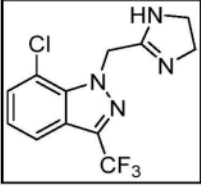
[0179]

4		300.1
5		290.1
6		301.1
7		272.1
8		292.0
9		354.0
10		290.1

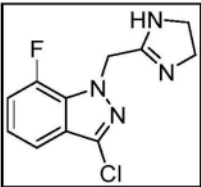
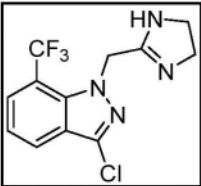
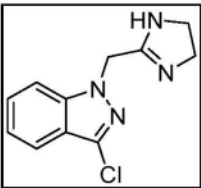
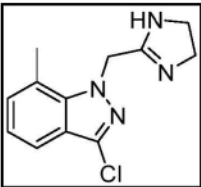
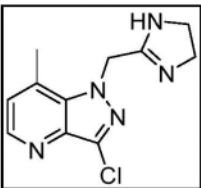
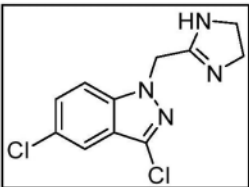
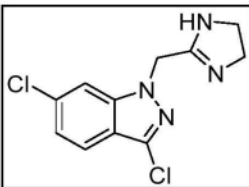
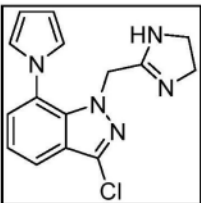
[0180]

11		276.0
12		292.0
13		234.1
14		311.0
15		235.0
16		290.1
17		248.0

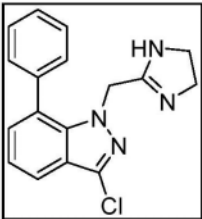
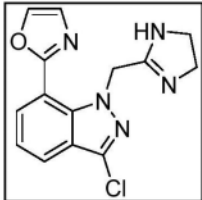
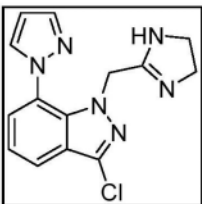
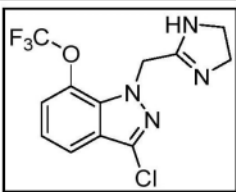
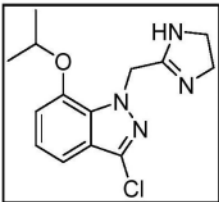
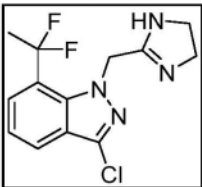
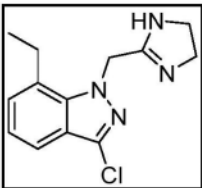
[0181]

18		259.0
19		248.2
20		269.0
21		263.1
22		275.1
23		287.0
24		287.0
25		303.0

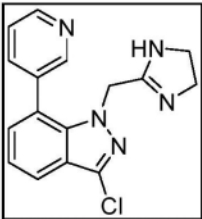
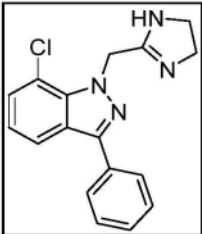
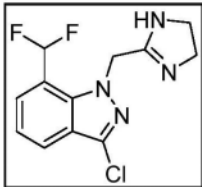
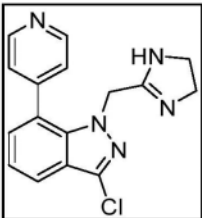
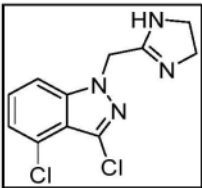
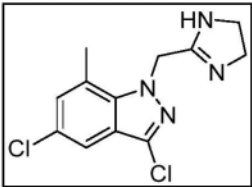
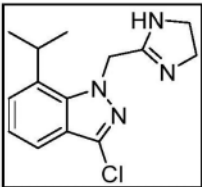
[0182]

26		253.1
27		303.0
28		248.71
29		235.0
30		250.0
31		269.0
32		268.9
33		300.0

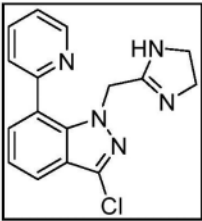
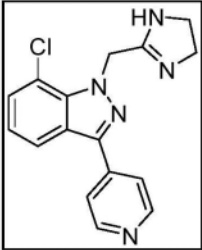
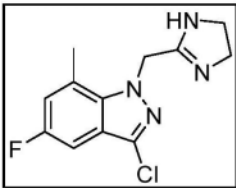
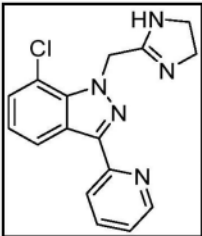
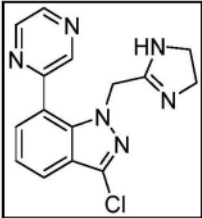
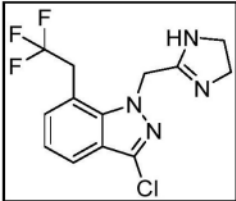
[0183]

34		311.0
35		301.0
36		301.0
37		319.0
38		293.00
39		299.00
40		263.25

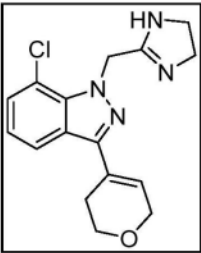
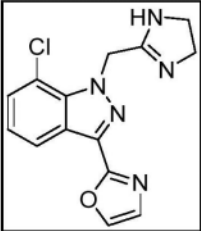
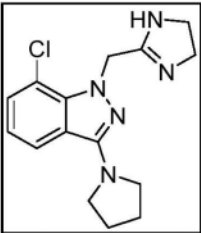
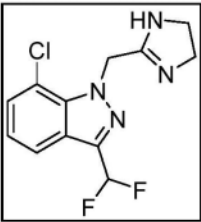
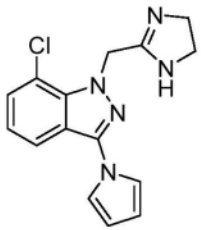
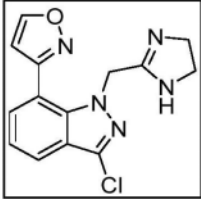
[0184]

41		313.0
42		311.2
43		285.2
44		313.0
45		270.9
46		283.0
47		277.3

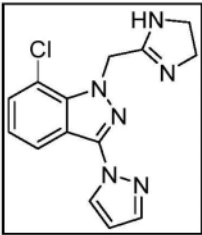
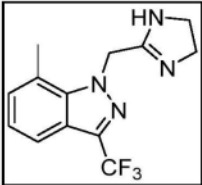
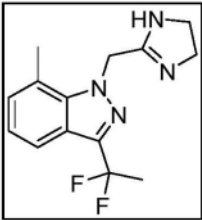
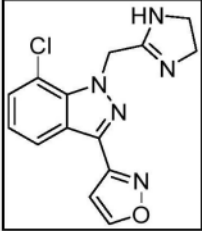
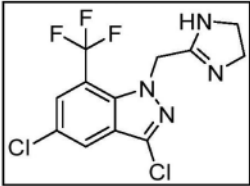
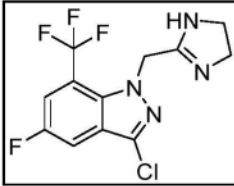
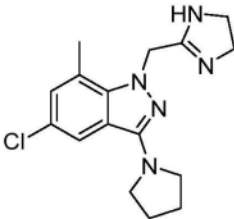
[0185]

48		312.0
49		312.8
50		267.0
51		312.3
52		313.3
53		317.1

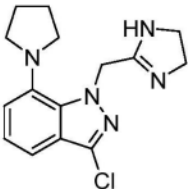
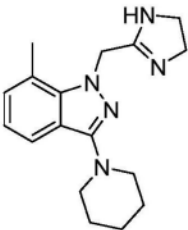
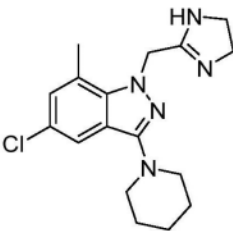
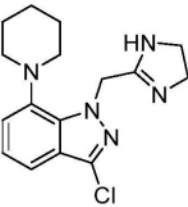
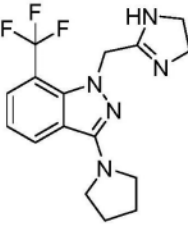
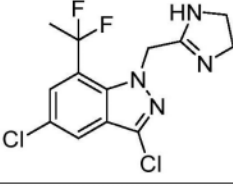
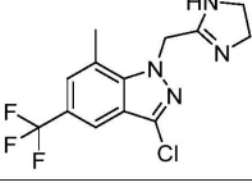
[0186]

54		317.2
55		302.2
56		304.1
57		265.1
58		300.5
59		302.0

[0187]

60		301.0
61		283.1
62		279.2
63		302.0
64		337.1
65		321.2
66		318.3

[0188]

67		304.0
68		298.1
69		332.0
70		318.1
71		338.1
72		333.0
73		317.0

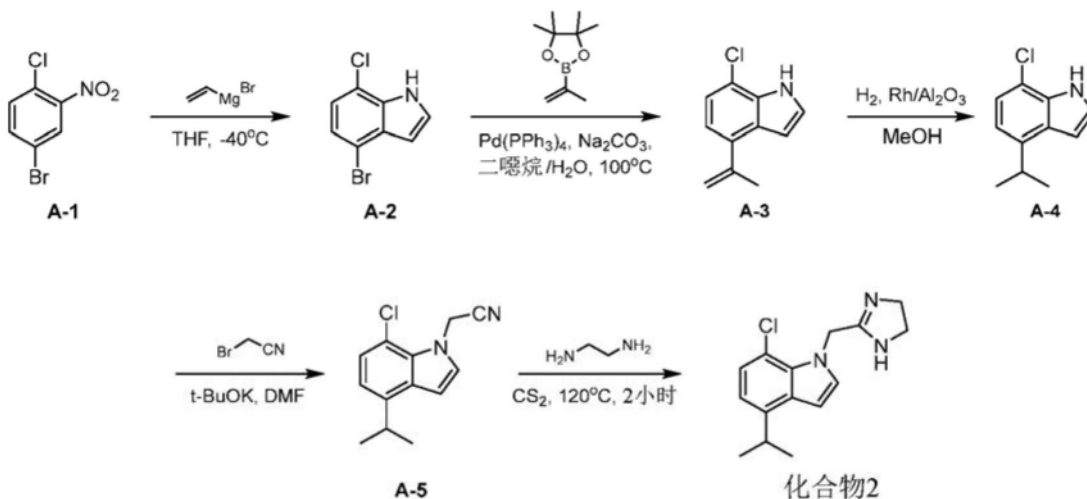
[0189]

74		334.2
75		317.1
76		372.0
77		302.2

[0190] 实例

[0191] 实例1

[0192] 方案1:化合物2的制备实例I



[0193]

[0194] 在-40℃下,向3-溴-2-硝基氯苯(A-1)(20g,104.5mmol)于THF(1000mL)中的溶液中添加乙烯基溴化镁(418mL,418mmol,1M于THF中),并将混合物在-40℃下搅拌1小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=3/1)指示起始材料被消耗并产生三个新斑点。将混合物用饱和NH₄Cl水溶液(500mL)淬灭,并用EtOAc(2×300mL)萃取。将组合的有机物经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下蒸发以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(用石油醚/乙酸乙酯=50/1洗脱)纯化,

以得到呈浅棕色固体的吡啶A-2 (3.6g, 15% 产率); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 -d) δ 8.50 (br s, 1H), 7.33 (t, $J=2.76\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.65 (t, $J=2.8\text{Hz}$, 1H)。

[0195] 向吡啶A-2 (1g, 4.34mmol) 于二噁烷 (20mL) 和 H_2O (5mL) 中的溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (1.1g, 6.51mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.50g, 0.043mmol)、 Na_2CO_3 (0.9g, 8.68g), 并将混合物在 N_2 气氛下在 100°C 下搅拌3小时。TLC指示起始材料被消耗并产生一个新斑点。在冷却至 20°C 之后, 将反应混合物用EtOAc (100mL) 稀释, 用盐水 (50mL) 洗涤, 将EtOAc层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且将滤液在减压下浓缩, 以得到残余物。将残余物通过快速色谱法 (硅胶, 用石油醚/乙酸乙酯=50/1至10/1洗脱) 纯化, 以得到呈浅红色油的异丙基吡啶A-3 (0.6g, 72% 产率); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 -d) δ 8.42 (br s, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.18 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.78 (dd, $J=3.1, 2.2\text{Hz}$, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.32 (d, $J=1.32\text{Hz}$, 1H), 2.21-2.31 (m, 3H)。

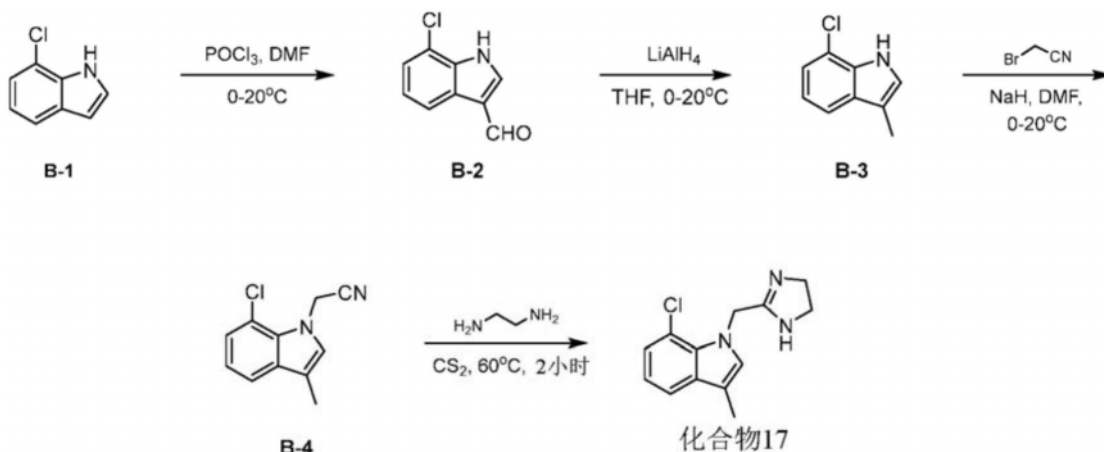
[0196] 将异丙基吡啶A-3 (500mg, 2.61mmol) 和 $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$ (500mg) 于MeOH (30mL) 中的混合物在 25°C 下在 H_2 气氛 (15psi) 下搅拌。在12小时之后, TLC (石油醚/EtOAc=6/1) 显示起始材料被消耗并检测到新斑点。将反应混合物过滤并在减压下浓缩, 以得到呈黄色油的异丙基吡啶A-4 (400mg, 79% 产率); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 -d) δ 8.38 (br s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.16 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.68 (t, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 3.27-3.41 (m, 1H), 1.38 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H)。

[0197] 在 0°C 下, 向异丙基吡啶A-4 (0.5g, 2.6mmol) 于DMF (10mL) 中的溶液中添加 $t\text{-BuOK}$ (440mg, 3.9mmol)。在20分钟后之后, 添加2-溴乙腈 (630mg, 5.2mmol) 于DMF (2mL) 中的溶液, 并将反应混合物加热至 20°C 。在2小时之后, TLC (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 指示起始材料被消耗。将反应用 H_2O (30mL) 淬灭, 用EtOAc (2x30mL) 萃取。将合并的有机提取物经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且将滤液在减压下浓缩以得到残余物。通过快速色谱法 (硅胶, 用石油醚/乙酸乙酯=30/1至5/1洗脱) 纯化, 以得到呈浅黄色固体的腈A-5 (0.4g, 产率66%); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 -d) δ 7.19 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.69 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.32 (spt, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 1.35 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H)。

[0198] 在 20°C 下, 向腈A-5 (200mg, 0.86mmol) 于乙烷-1,2-二胺 (4mL) 中的溶液中添加 CS_2 (3.3mg, 0.04mmol), 然后将反应混合物在 120°C 下搅拌2小时。TLC (石油醚/乙酸乙酯=3/1) 指示起始材料被消耗。将反应混合物冷却至 20°C , 在减压下浓缩, 然后将残余物通过制备型HPLC (HCl缓冲液) 纯化并冻干, 以得到呈白色固体的化合物2 (63mg, HCl盐, 24% 产率); ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 7.29 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 3.96 (s, 4H), 5.67 (s, 2H), 3.32-3.41 (m, 1H), 1.34 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H), $M+H=276.1$ 。

[0199] 实例2

[0200] 方案2: 化合物17的制备



[0201]

[0202] 在0℃下,向7-氯吲哚 (B-1) (0.2g, 1.3mmol) 于DMF (5mL, 64.7mmol) 中的溶液中逐滴添加POCl₃ (243mg, 1.58mmol)。将溶液在45℃下搅拌。在2小时之后, TLC (石油醚/乙酸乙酯=3/1, R_f=0.3) 指示起始材料被消耗并检测到新斑点。将溶液倒入NaOH水溶液 (2M, 5mL) 中, 并用EtOAc (2×5mL)、盐水 (2×5mL) 萃取, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩, 以得到残余物。通过硅胶快速色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 纯化, 以得到呈黄色液体的吲哚B-2 (0.2g, 84% 产率), ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 10.07 (s, 1H), 8.99 (br s, 1H), 8.22 (dd, J=7.9, 0.9Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H)。

[0203] 在0℃下, 向吲哚B-2 (0.5g, 2.78mmol) 于THF (10mL) 中的溶液中逐滴添加LiAlH₄ (159mg, 4.18mmol)。将混合物温热至20℃。在12小时之后, TLC (石油醚/乙酸乙酯=5/1, R_f=0.4) 指示起始材料被消耗并检测到新斑点。将混合物冷却至0℃并通过添加1N HCl (10mL) 来淬灭。将混合物用EtOAc (3×10mL) 萃取。然后将组合的有机物用盐水 (2×10mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。进行了相同规模的实验。将两个批次合并, 并将残余物通过硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 纯化, 以得到呈白色固体的吲哚B-3 (0.50g, 54% 产率); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 8.11 (br s, 1H), 7.49 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.01-7.10 (m, 2H), 2.34 (d, J=1.0Hz, 3H)。

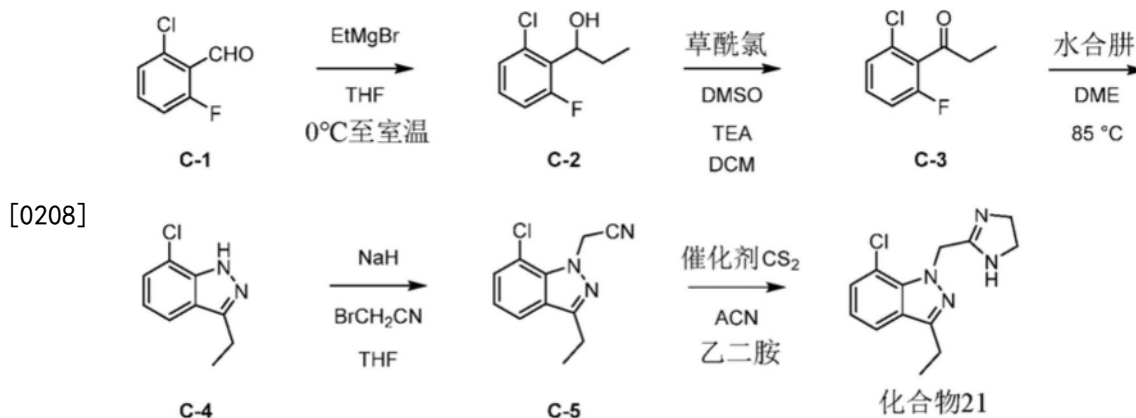
[0204] 向吲哚B-3 (100.0mg, 603.79μmol) 于DMF (1mL) 中的溶液中添加氢化钠 (48.30mg, 1.21mmol, 60% wt)。然后, 将混合物在20℃下搅拌1小时。添加溴乙腈 (144.85mg, 1.21mmol) 并将混合物在20℃下搅拌。在12小时之后, TLC (石油醚/乙酸乙酯=3/1, R_f=0.25) 指示大部分起始材料被消耗并检测到新斑点。如上文所描述的, 设置并进行四个相同规模的反应。将这些反应混合物合并并用水 (5mL) 稀释, 用EtOAc (3×10mL) 萃取。将合并的有机物用盐水 (5mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到粗产物。通过快速色谱法 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯=5/1) 纯化, 以得到呈白色固体的腈B-4 (200mg, 32% 产率); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 7.47 (dd, J=7.9, 0.92Hz, 1H), 7.23 (dd, J=7.6, 0.61Hz, 1H), 7.05-7.13 (m, 1H), 6.85 (d, J=0.9Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.30 (s, 3H)。

[0205] 向腈B-4 (100mg, 488.6μmol) 于乙二胺 (3mL) 中的溶液中添加一滴二硫化碳。将混合物温热至60℃。在2小时之后, LC-MS指示起始材料被消耗并检测到90% 具有期望的Ms (R_t=0.221) 的产物。将反应混合物用MeOH (3mL) 稀释, 浓缩, 以得到残余物。进行了相同规模的实验。将两个批次合并, 并将残余物通过制备型HPLC (HCl缓冲液) 纯化, 以得到呈白色固体的化合物17 (59.5mg, 产率25%, HCl盐); ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 7.51 (d, J=7.87Hz, 1H),

7.19 (d, $J=7.51\text{Hz}$, 1H), 7.05-7.11 (m, 2H), 5.62 (s, 2H), 3.96 (s, 4H), 2.31 (s, 3H) $M+H=248.0$ 。

[0206] 实例3

[0207] 方案3:化合物21的制备



[0209] 向配备有搅拌棒和低温温度计的100ml 3颈RBF中添加2-氯-6-氟苯甲醛(C-1)。将烧瓶用氮气冲洗。在5分钟之后,添加10ml THF,开始搅拌,并将混合物在冰/H₂O浴中冷却。在10分钟之后,逐滴添加EtMgBr(1.0M于THF中),维持内部温度 $\leq 10^{\circ}\text{C}$ 。将混合物搅拌30分钟,然后在1小时内加热至室温。将反应混合物在冰/H₂O浴中冷却,然后通过添加25ml饱和NH₄Cl和50ml H₂O淬灭。将混合物用3X 50ml EtOAc萃取。将合并的有机物用50ml H₂O洗涤,随后用50ml盐水洗涤。将溶液经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到。通过快速色谱法(硅胶,1%至10%的EtOAc/己烷梯度)纯化,得到呈澄清油的醇C-2(1.181g,51%);¹H NMR(300MHz,CDCl₃-d) δ 7.22-7.12 (m, 2H), 7.02-6.92 (m, 1H), 5.11 (dd, $J=16.2, 6.9\text{Hz}$, 1H), 2.45 (dd, $J=9.8, 5.0\text{Hz}$, 1H), 2.10-1.80 (m, 2H), 0.97 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 3H)。

[0210] 将带有搅拌棒的100ml 3颈RBF用隔膜盖住并用氮气冲洗。向烧瓶中装入30ml DCM,随后装入草酰氯。将混合物用丙酮/干冰浴冷却至 -78°C 。随着气体逸出,逐滴添加DMSO。在10分钟之后,逐滴添加醇C-2于10ml DCM中的溶液,并将溶液搅拌1小时。添加TEA,并将反应混合物温热至室温1小时。TLC指示反应完成(95:5Hex/EtOAc)。将反应混合物通过添加50ml H₂O淬灭,并用3X 50ml DCM萃取。将合并的有机物用50ml H₂O洗涤,随后用50ml盐水洗涤。将溶液经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到0.163g的粗油。通过快速色谱法(硅胶,1%至5% EtOAc/己烷梯度,在10柱体积内)纯化,得到呈澄清油的酮C-3(0.830g,84%产率)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃-d) δ 7.30 (dd, $J=8.4, 5.8$, 1H), 7.21 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.03 (dd, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 2.06 (q, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 1.21 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 3H)。

[0211] 向带有搅拌棒的50ml RBF中添加酮C-3。将烧瓶用氮气冲洗,配备有回流冷凝器。向烧瓶中装入8ml DME,开始搅拌并逐滴添加8ml水合肼。将搅拌混合物加热至回流过夜。TLC指示新斑点(9:1Hex/EtOAc)。将反应混合物冷却并浓缩。添加50ml H₂O,并将混合物用3X 50ml EtOAc萃取。将合并的有机物用50ml H₂O洗涤,随后用盐水洗涤。将溶液经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到1.094g粗油。通过快速色谱法(硅胶,4%至40%EtOAc/己烷梯度,在10柱体积内)纯化,得到呈白色固体的吡唑C-4(0.333g,41%产率);¹H NMR(300MHz,CDCl₃-d) δ 10.21 (bs, 1H), 7.32 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.24 (dd, $J=8.1, 6.9\text{Hz}$, 1H), 7.10 (dd, $J=8.1, 1.2\text{Hz}$, 1H), 3.23 (q, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 1.42 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 3H)。

[0212] 向配备有温度计和搅拌棒的100ml 2颈烧瓶中添加NaHH (60%分散液)。将烧瓶用氮气冲洗10分钟并添加5ml DMF。开始搅拌并将混合物用冰/H₂O浴冷却至0°C。将吡啶C-4溶于5ml DMF中,并随着H₂的逸出逐滴添加。在30分钟之后,逐滴添加溴乙腈。将内部温度维持<10°C。将反应混合物温热至室温1小时。TLC指示新斑点(9:1Hex/EtOAc)。将反应混合物通过添加50ml H₂O淬灭。将混合物用3X 30ml 1:1甲苯/EtOAc萃取。将合并的有机物用50ml H₂O洗涤,随后用50ml盐水洗涤。将溶液经NaSO₄干燥,过滤并浓缩,以得到0.477g呈浅橙色固体的化合物20。通过快速色谱法(硅胶,1%至10%EtOAc/己烷)纯化,得到呈白色固体的腈C-5(0.167g,66%产率);¹H NMR(300MHz,CDCl₃-d) δ7.37(dd,J=7.2,1.2Hz,1H),7.231(t,J=7.2Hz,1H),7.18(dd,J=6.9,1.2Hz,1H),5.22(s,2H),3.19(q,J=7.5Hz,2H),1.40(t,J=7.5Hz,3H)。

[0213] 向配备有回流冷凝器的100ml圆底烧瓶中添加搅拌棒、吡啶C-5和3ml乙二胺。将烧瓶用氮气吹扫5分钟,然后小心地添加1滴二硫化碳。将混合物温热至120°C。在90分钟之后,TLC指示反应完成(60%90/10/1DCM/MeOH/NH₄OH)。将混合物冷却,用50ml H₂O淬灭并用3X 25ml EtOAc萃取。将合并的有机物用50ml H₂O和50ml盐水洗涤。将溶液经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到橙色固体。通过快速色谱法(硅胶;15至100%90/10/1DCM/MeOH/NH₄OH/DCM梯度,在10CV内,然后在100下10CV)纯化,得到0.122g呈白色固体的化合物21(56%产率);¹H NMR(300MHz,CDCl₃-d) δ7.33(dd,J=8.4,1.2Hz),7.26(t,重叠,J=6.9Hz,1H),7.12(dd,J=6.9,1.2Hz,1H),5.10(s,2H),3.58(s,4H),3.19q,J=7.8Hz,2H),1.3(t,J=7.8Hz,3H);M+H=263.05。

[0214] 实例4

[0215] 合成肾上腺素能受体激动剂的评价

[0216] 钙流实验设计:α₁-肾上腺素能受体(α₁-AR)与Gq蛋白偶联,导致磷脂酶C的下游激活和钙从细胞内储存的释放。钙6染料可以检测到α₁-AR激活后细胞内钙的增加。

[0217] 细胞制备:将表达α₁-AR的细胞在温热的磷酸盐缓冲盐水中洗涤以去除培养基并使用维尔烯(versene)(Caisson Labs公司(Caisson Labs),目录号EDL01)收获。将细胞以250x g离心5分钟,重新悬浮于生长培养基中,用血细胞计数器计数,在黑色透明底384孔板(康宁公司(Corning)目录号3764)中以10,000个细胞/孔接种并在30至50μL生长培养基中在组织培养温育箱中温育过夜。

[0218] 根据制造商的说明,将一小瓶钙6染料(分子装置公司(Molecular Devices)目录号R8190)重构在含有20mM HEPES(Caisson Labs公司目录号HOL06)的10mL汉克氏平衡盐溶液(HBSS,康宁公司目录号45000-462)中并在-20°C下储存。在测定当天,将重构的钙6在含有2mM CaCl₂(VWR目录号E506)和2mM丙磺舒钠盐(AAT Bioquest公司(AAT Bioquest)目录号20061)的HBSS/HEPES中以1:8稀释以产生细胞染料溶液。通过在吸水纸巾上倒置轻敲板,然后再次在吸水纸巾上倒置50x g离心15秒,从细胞中去除培养基。使用试剂分配器(Integra viaFILL)将12μL细胞染料溶液添加到细胞中并将细胞在37°C、5%CO₂下温育90分钟。

[0219] 化合物制备:将在DMSO中溶解至10mM的候选α-肾上腺素能化合物在测定缓冲液(含有2mM CaCl₂和2mM丙磺舒钠盐的HBSS/HEPES)中稀释。使用96孔板(康宁公司3365)在测定缓冲液中制备化合物系列稀释液(10个浓度,以5倍增量系列稀释)。在所有测定板上,板

上包含媒剂(DMSO)和阳性对照($10\mu\text{M}$ 肾上腺素)条件,以及肾上腺素的剂量-应答曲线。使用viaFLO 384或viaFLO 96电子移液器(英特格拉生物科学公司(Integra Biosciences))将完成的96孔化合物板冲压到384孔化合物源板(康宁公司3657)中,每孔 $50\mu\text{L}$,以产生每剂量四个技术复制孔。将384孔化合物板以 $250\times g$ 短暂离心,密封(爱思进公司(Axygen)PCR-SP)并在 37°C 下温育,直到90分钟细胞染料温育完成为止。

[0220] 钙通量的刺激和定量:Flexstation 3,由Softmax Pro软件v7.0.3(分子装置公司)控制,预加载有FLIPR Tetra移液器吸头(分子装置公司目录号9000-0763),在测定之前至少1小时被设置为 37°C 。将钙6染色的细胞和384孔化合物板加载到Flexstation上并在开始测定之前在机器上温育5分钟。

[0221] 通过在485nm处激发和在525nm处测量发射来检测钙6荧光,截止值为515nm。对于每个测定孔,在以每秒 $12\mu\text{L}$ 添加 $12\mu\text{L}$ 化合物之前,检测基线钙6荧光18秒。在另外22秒内检测钙6荧光的变化,总读取时间为40秒。所有检测以中等增益灵敏度进行,底部读数,每次读数闪烁6次。

[0222] 数据分析:对于钙流量,使用Softmax Pro确定40秒读取时间内基线的最大变化分析并将数据导出为原始文本文件。使用Graphpad Prism通过四参数非线性回归拟合剂量应答曲线(基线的最大变化与测试化合物的对数浓度)得出效力估计值(EC_{50})。通过将测试化合物信号窗口(拟合曲线最大-最小)与完全激动剂对照肾上腺素的信号窗口的大小进行比较来确定功效。同时分析给定板上的所有剂量-应答曲线以定义单一的共享基线值,并将希尔斜率(Hill slope)限制为 >0 ,以避免非活性化合物的假曲线拟合。所有实验至少重复三次,报告相对于板内完全激动剂剂量-应答比较器的平均(均值)效力和最大效应。

[0223] 下表2中示出了效力数据。

[0224] 表2. α_{1A} -AR的效力数据

[0225]

化合物	平均 pEC50	平均 Emax (epi %)
1	A	B
2	B	B
3	A	B
4	C	C
5	B	A
6	B	A
7	B	A
8	B	C
9	C	C
10	B	A
11	A	A
12	A	B
13	B	B
14	C	C
15	C	C
16	C	C
17	A	A
18	B	A
19	C	C
20	B	A
21	B	B
22	B	A
23	B	A
24	B	A
25	B	B
26	B	B
27	B	A
28	B	B
29	C	B
30	B	A
31	C	B
32	B	A
33	B	A

[0226]

34	B	B
35	B	B
36	B	B
37	B	A
38	C	B
39	B	B
40	B	A
41	B	A
42	C	B
43	C	C
44	B	A
45	C	C
46	B	A
47	B	A
48	B	B
49	B	B
50	C	C
51	B	B
52	C	C
53	C	B
54	C	B
55	C	C
56	C	C
57	B	C
58	B	A
59	C	C
60	C	A
61	C	C
62	B	A
63	B	A
64	C	C
65	B	A
66	B	B
67	C	B
68	C	C
69	C	C

[0227]

70	B	B
71	C	C
72	B	A
73	B	A
74	C	B
75	B	B
76	C	B
77	B	B

[0228] 平均 pEC_{50} : $A > 8.01$; $B = 8.00 - 6.01$; $C \leq 6.00$

[0229] 平均 E_{max} : $A > 61\%$; $B = 21 - 60\%$; $C \leq 20\%$

[0230] 仅使用常规实验,本领域技术人员将认识到或能够确定本文所描述的具体组合物和程序的许多等同物。此类等效物被认为在本公开的范围内并且由以下权利要求所涵盖。

[0231] 尽管已经参考当前优选实施例描述了本发明,但是应当理解,可以在不背离本发明的精神的情况下进行各种修改。因此,本发明仅由以下权利要求限制。