



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0017795
(43) 공개일자 2019년02월20일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 231/56 (2006.01) **A61K 31/416** (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) **A61P 9/10** (2006.01)
C07D 295/185 (2006.01) **C07D 401/12** (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) **C07D 405/12** (2006.01)

- (52) CPC특허분류
C07D 231/56 (2013.01)
A61K 31/416 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-7036246

(22) 출원일자(국제) 2017년05월12일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2018년12월13일

(86) 국제출원번호 PCT/US2017/032505

(87) 국제공개번호 WO 2017/197324
국제공개일자 2017년11월16일

(30) 우선권주장

62/336,370 2016년05월13일 미국(US)

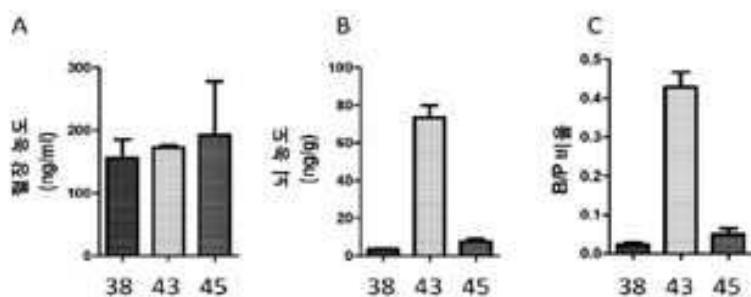
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 아드레날린 수용체 조절 화합물 및 이의 사용 방법

(57) 요 약

아드레날린 수용체 조절 화합물 및 이를 사용하는 방법이 제공된다. 또한 본 화합물의 치료학적 유효량을 투여하는 것을 포함하여 아드레날린 수용체와 관련된 피험체의 질병이나 병태를 치료하는 방법도 제공된다. 본 개시의 양태에는 세포에서의 TNF-알파의 생산과 같이 세포에서 염증 경로를 조절하는 방법이 포함된다. 이 방법은 세포에서 베타-아레스틴 경로보다 cAMP 경로를 선택적으로 활성화하기 위해 세포를 β 1-선택적 아드레날린 수용체 조절 화합물과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 본 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 키트가 제공된다.

대 표 도 - 도8



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 25/28 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 9/10 (2018.01)

C07D 205/04 (2013.01)

C07D 295/185 (2013.01)

C07D 401/12 (2013.01)

C07D 403/12 (2013.01)

C07D 405/12 (2013.01)

(72) 발명자

이 비트나

미국 캘리포니아 94401 산마테오 사우스 노포크 스
트리트 401 #123

에반스 앤드류 켈리

미국 버몬트 05452 에섹스 정크션 그린필드 로드
53

그린 마이클 존


미국 캘리포니아 94019 하프 문 베이 발보아 불러
바드 400

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 아드레날린 수용체 조절 화합물, 또는 이의 전구 약물 또는 이의 염으로서,



식 중,

L은 링커이며;

R^4 는 알킬, 치환 알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로사이클, 치환 헤테로사이클, 헤테로아릴 또는 치환 헤�테로아릴이며;

a) R^5 및 R^6 는 고리형으로 연결되어 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는 축합 5원 헤테로사이클 고리를 형성하며, 알킬 또는 치환 알킬로 선택적으로 치환되며, $\text{R}^7\text{---}\text{R}^9$ 은 H, 알킬, 치환 알킬, 할로겐, 히드록실, 시아노, 불소화 알킬기(예: CF_3 와 같이 1-6 플루오로로 치환된 알킬기), 알콕시, 치환 알콕시, OCOR' , OCONR' 로부터 독립적으로 선택되며, R' 및 R'' 는 독립적으로 R^5 , 아릴, 치환 아릴, 알킬 또는 시클로알킬이고, 선택적으로 1-6플루오로로 추가적으로 치환되거나, 또는 R' 및 R'' 는 연결된 N과 함께 헤�테로사이클 또는 치환 헤�테로사이클을 형성하거나;

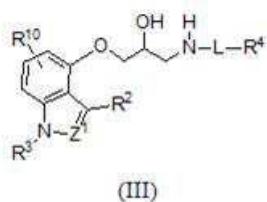
또는

b) R^7 은 히드록시, 알콕시, 치환 알콕시, OCOR' , $\text{OCONR}'\text{R}''$ 이며, R' 및 R'' 는 독립적으로 R^5 , 아릴, 치환 아릴, 알킬 또는 시클로알킬이고, 선택적으로 1-6 플루오로로 추가로 치환되거나, 또는 R' 및 R'' 는 연결된 N과 함께 헤�테로사이클 또는 치환 헤�테로사이클을 형성하며, R^6 및 R^9 은 독립적으로 플루오로 또는 H이고, R^5 및 R^8 은 수소이며;

상기 화합물은 사모테롤 또는 표 1의 화합물 43이나 44가 아닌, 아드레날린 수용체 조절 화합물, 또는 이의 전구 약물 또는 이의 염.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (III), 또는 이의 전구 약물 또는 이의 염이며:



식 중:

Z^1 은 N 또는 CR^1 이고;

R^1 , R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 H, 알킬 또는 치환 알킬이고;

R^{10} 은 H 및 R^7 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기인, 아드레날린 수용체 조절 화합물, 또는 이의 전구 약물 또는 이의 염.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

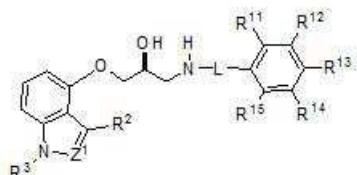
R^7 은 히드록시, 알콕시, 치환 알콕시, $OCOR'$, $OCONR'R''$ 이며, R' 및 R'' 은 독립적으로 R^5 아릴, 치환 아릴, 알킬 또는 시클로알킬이며, 1-6 플루오로로 선택적으로 추가 치환되거나, 또는 R' 및 R'' 은 연결된 N과 함께 헤테로사이클 또는 치환 헤�테로사이클을 형성하며;

R^6 및 R^9 은 독립적으로 플루오로 또는 H이며, R^6 및 R^9 은 중 적어도 하나는 플루오로이고;

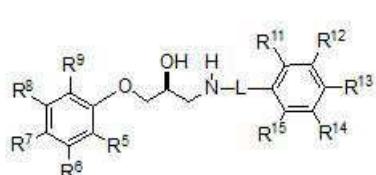
R^5 및 R^8 은 수소인, 아드레날린 수용체 조절 화합물.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (IV) 또는 (V)이며:



(IV)



(V)

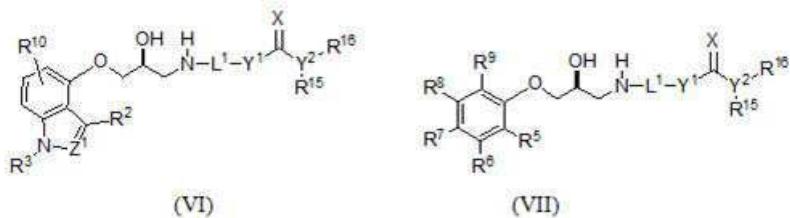
식 중,

R^{11} - R^{15} 은 각각 H, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR_{10}$, $-C(O)R_{10}$, $-CO_2R_{10}$, $-O(CO)R_{10}$, $-C(O)NR_{10}R_{20}$, $-OC(O)NR_{10}R_{20}$, $-SR_{10}$, $-SOR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, $-SO_2NR_{10}R_{20}$, $-NR_{10}R_{20}$, $-NR_{10}C(O)R_{20}$, $-NR_1C(O)_2R_{20}$, $-NR_1SO_2R_{20}$, $-NR_1(CO)NR_{20}R_{30}$, 비치환 또는 치환 C_{1-8} 알킬, 비치환 또는 치환 C_{2-8} 알케닐, 비치환 또는 치환 C_{2-8} 알키닐, 비치환 또는 치환 C_{3-8} 시클로알킬, 비치환 또는 치환 C_{6-10} 아릴, 비치환 또는 치환 5원 내지 10원 헤테로아릴, 비치환 또는 치환 3원 내지 10원 헤�테로시클로부터 독립적으로 선택되며,

R_{10} , R_{20} 및 R_{30} 은 각각 수소, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 할로알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 시클로알킬, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알케닐, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알키닐, 비치환 또는 치환 C_{6-10} 아릴, 비치환 또는 치환 5원 내지 10원 헤�테로아릴, 비치환 또는 치환 아릴- C_{1-4} 알킬, 비치환 또는 치환 아릴- C_{1-4} 알킬, 비치환 또는 치환 아릴옥시- C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 2개의 R_{10} , R_{20} 는 함께 또는 R_{10} 및 R_{30} 는 그것에 부착된 원자와 함께 비치환 또는 치환 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성할 수 있는, 아드레날린 수용체 조절 화합물.

청구항 5

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물을 하기 화학식 (VI) 또는 (VII) 이며:



식 중,

R^{10} 은 할로젠, C1-C6 알킬, 치환 C1-C6 알킬, 히드록실, C1-C6 알콕시, 치환 C1-C6 알콕시로부터 선택되는 하나 이상의 선택적 치환기고;

L^1 은 링커이고;

y^1 을 없거나 NR이며 각 R 은 돌립점으로 H 알킬 치화 알킬 시클로알킬 또는 치화 시클로알킬이며;

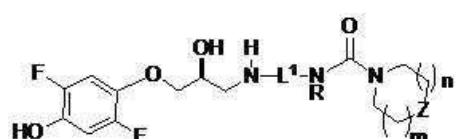
X 는 0 또는 5이고;

Y^2 는 CH 또는 N 이고;

R^{15} 및 R^{16} 은 H, 알킬 및 치환 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{15} 및 R^{16} 은 고리형으로 연결되며, Y^2 와 함께 서태적으로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로사이클을 형성하는 아드레날린 수용체 조절 항합물

6

제 5 항에 있어서 상기 환급률은 다음의 구조를 가지며:



식중

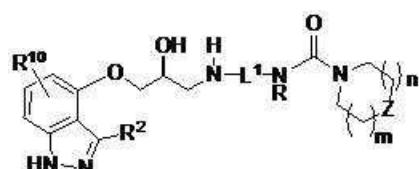
Z는 0, NR 또는 CHR이며; R은 H, 알킬, 치환 알킬, 시클로알킬 또는 치환 시클로알킬이고;

m 및 n 은 독립적으로 0 또는 1이고;

L^1 은 C2-C6 알킬 링커인, 아드레날린 수용체 조절 화합물.

청구항 7

제 5 항에 있어서. 상기 화합물을 다음의 구조를 가지며:



식 중.

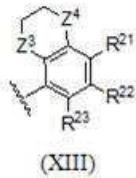
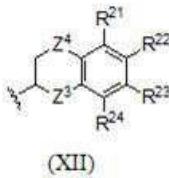
Z는 0, NR 또는 CHR이며; R은 H, 히드록실, 알콕시, 치환 알콕시, 알킬, 치환 알킬, 시클로알킬 또는 치환 시클로알킬이고;

m 및 n은 독립적으로 0 또는 1이고;

L¹은 C2-C6 알킬 렁커인, 아드레날린 수용체 조절 화합물.

청구항 8

제 1 항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴는 하기 화학식 (XII) 또는 (XIII) 이며:



식 중,

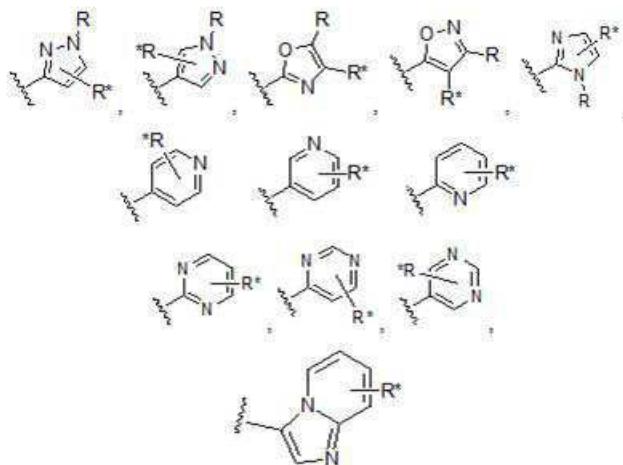
Z³ 및 Z⁴는 독립적으로 0, CH₂ 또는 NR이며, R은 H, 알킬 또는 치환 알킬이고;

R²¹ ~ R²⁴는 각각 독립적으로 H, 할로겐, -CN, -NO₂, -OH, -OR₁₀, -C(O)R₁₀, -CO₂R₁₀, -O(CO)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₂₀, -OC(O)NR₁₀R₂₀, -SR₁₀, -SOR₁₀, -SO₂R₁₀, -SO₂NR₁₀R₂₀, -NR₁₀R₂₀, -NR₁₀C(O)R₂₀, -NR₁C(O)R₂₀, -NR₁SO₂R₂₀, -NR₁(CO)NR₂₀R₃₀, 비치환 또는 치환 C₁₋₈ 알킬, 비치환 또는 치환 C₂₋₈ 알케닐, 비치환 또는 치환 C₂₋₈ 알키닐, 비치환 또는 치환 C₃₋₈ 시클로알킬, 비치환 또는 치환 C₆₋₁₀ 아릴, 비치환 또는 치환 5원 내지 10원 헤테로아릴, 비치환 또는 치환 3원 내지 10원 헤테로시클릴로부터 선택되며,

R₁₀, R₂₀ 및 R₃₀는 각각 수소, 비치환 또는 치환 C₁₋₆ 할로알킬, 비치환 또는 치환 C₁₋₆ 알킬, 비치환 또는 치환 C₃₋₆ 시클로알킬, 비치환 또는 치환 C₂₋₆ 알케닐, 비치환 또는 치환 C₂₋₆ 알키닐, 비치환 또는 치환 C₆₋₁₀ 아릴, 비치환 또는 치환 5원 내지 10원 헤테로아릴, 비치환 또는 치환 아릴-C₁₋₄ 알킬, 비치환 또는 치환 아릴-C₁₋₄ 알킬, 비치환 또는 치환 아릴옥시-C₁₋₄ 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 2개의 R₁₀, R₂₀는 함께 또는 R₁₀ 및 R₃₀는 그것에 부착된 원자와 함께 비치환 또는 치환 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성할 수 있는, 아드레날린 수용체 조절 화합물.

청구항 9

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴는, 다음 중 하나로부터 선택되며:

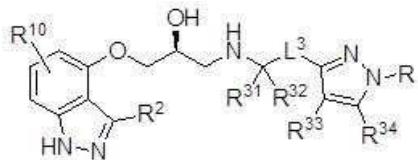


식 중, R은 H, 알킬, 치환 알킬, 할로겐, 시아노, 알콕시, 치환 알콕시이며; R*은 알킬, 치환 알킬, 할로겐, 히드록시, 시아노, 알콕시 및 치환 알콕시로부터 선택되는 하나 이상의 선택적 치환기인, 아드레날린 수용체 조절

화합물.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 상기 화합물은 다음의 화학식을 가지며:



식 중,

R³³ 및 R³⁴는 H, 알킬, 치환 알킬, 할로겐, 히드록시, 시아노, 알콕시 및 치환 알콕시로부터 독립적으로 선택되며;

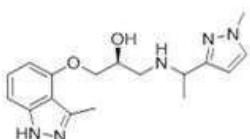
R³¹ 및 R³²는 H, 중수소, C1-C6 알킬, 치환 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택되며;

R²는 C1-C6 알킬 링커 또는 치환 C1-C6 알킬 링커이고;

L³는 공유 결합, C1-C5 알킬 링커 또는 치환 C1-C5 알킬 링커인, 아드레날린 수용체 조절 화합물.

청구항 11

제 20항에 있어서, 상기 화합물은 다음의 구조를 갖는, 아드레날린 수용체 조절 화합물:



청구항 12

약제학적 조성물로서,

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 이의 염; 및

약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 13

아드레날린 수용체를 조절하는 방법으로서,

아드레날린 수용체를 포함하는 샘플을 제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항의 아드레날린 수용체 조절 화합물 또는 제 12 항의 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 아드레날린 수용체를 조절하는 방법.

청구항 14

제 13항에 있어서, 상기 아드레날린 수용체는 β 1-아드레날린 수용체인, 아드레날린 수용체를 조절하는 방법.

청구항 15

제 13항에 있어서, 상기 아드레날린 수용체는 β 2-아드레날린 수용체인, 아드레날린 수용체를 조절하는 방법.

청구항 16

제 13 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 샘플은 세포를 포함하며, 상기 아드레날린 수용체를 조절하는 것은 상기 세포에서 생리학적 프로세스를 조절하는 것인, 아드레날린 수용체를 조절하는 방법.

청구항 17

아드레날린 수용체와 관련된 질병이나 병태에 대해 피험체를 치료하는 방법으로서,

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항의 아드레날린 수용체 조절 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 이의 염의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물; 또는 제 24 항의 약제학적 조성물을 상기 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험체를 치료하는 방법.

청구항 18

제 17 항에 있어서, 상기 질병 또는 병태는 신경 퇴행성 질병 또는 병태인, 피험체를 치료하는 방법.

청구항 19

제 17 항에 있어서, 상기 질병 또는 병태는 암, 염증성 장애, 신경 정신 장애, 신경 발달 장애, 호흡기 장애, 기억 장애, 우울증, 뇌졸중, 허혈성 뇌 또는 조직 손상 및 암으로부터 선택되는, 피험체를 치료하는 방법.

청구항 20

제 17 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서, 두 번째 활성 약제의 치료적 유효량을 상기 피험체에 투여하는 단계를 추가적으로 포함하는, 피험체를 치료하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

상호 참조

[0002]

본 출원은 2016년 5월 13일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/336,370호의 이익을 주장하며, 그 출원은 그 전체가 본원에 참조로서 포함된다.

[0003]

정부 지원의 진술

[0004]

본 발명은 미국 국립보건원(National Institutes of Health)에 의해 수여된 계약 TR001085에 따른 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 본 발명에 대해 특정 권리를 가진다.

배경 기술

[0005]

서문

[0006]

아드레날린 수용체(ADR)는 신체 전체에 걸쳐 널리 발현되는 G-단백질 결합 수용체(GPCR)이며; 인지, 스트레스 관련 행동, 염증, 평활근 수축/화장, 심장 근육 수축, 기도 반응 및 인지를 포함한 여러 가지 생리학적 프로세스의 조절에서 중요한 역할을 한다. 또한 아드레날린 수용체는 여러 질병과도 관련이 있다. 여러 개의 아형이 존재한다. 이런 아형들은 독특한 패턴으로 발현되고 생리학적 프로세스에 관여하기 때문에 하나의 아형을 선택적으로 표적화할 수 있는 리간드는 여러 질병에 대한 치료적 잠재력을 가진다. 그러나 그런 아형들이 공유하는 높은 수준의 서열 상동성으로 인해 그동안 아형 선택적 리간드의 발견이 어려웠다. G-단백질 결합 수용체의 한 부류인 아드레날린 수용체는 G-단백질 및 베타-아레스틴 의존적 경로를 통해 신호를 보낸다. G-단백질 또는 베타-아레스틴 신호 전달은 다양한 생리학적 반응을 중재할 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007]

아드레날린 수용체는 노르아드레날린(NA)과 아드레날린의 중추 및 말초 효과를 중재한다. ADR의 여러 아형들이 존재한다. 각 아형은 독특한 패턴으로 발현되며, 다양한 생리학적 프로세스에 관여한다. 따라서 하나의 아형을 선택적으로 표적적으로 하는 리간드는 다양한 ADR 아형들의 역할을 파악하는 연구 도구로서 그리고 NA 및 아드레날린 시스템의 기능 장애와 관련된 여러 질병에 대한 치료제로서 가치가 있다.

과제의 해결 수단

[0008]

아드레날린 수용체 조절 화합물 및 이를 사용하는 방법이 제공된다. 또한 본 화합물의 치료학적 유효량을 투여하는 것을 포함하여 아드레날린 수용체와 관련된 피험체의 질병이나 병태를 치료하는 방법도 제공된다. 본 개시

의 양태에는 세포에서의 TNF-알파의 생산과 같이 세포에서 염증 경로를 조절하는 방법이 포함된다. 이 방법은 세포에서 베타-아레스틴 경로보다 cAMP 경로를 선택적으로 활성화하기 위해 세포를 β 1-선택적 아드레날린 수용체 조절 화합물과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 본 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 키트가 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0009]

첨부된 도면과 함께 다음의 상세한 설명을 읽으면 본 발명을 쉽게 이해할 수 있다. 특히 또는 출원 파일에는 컬러로 된 적어도 한 개의 도면이 포함되어 있다. 통례에 따라 도면의 다양한 피처들(features)은 축척대로 도시되지 않는다는 점을 강조한다. 반면에, 다양한 피처들의 치수는 명확성을 위해 임의로 확대 또는 축소된다. 도면에는 다음의 도면들이 포함된다.

도 1은 대조 화합물인 이소프로테레놀이 세포에서 cAMP 및 β -아레스틴 경로를 활성화하는 것을 예시한다.

도 2a-2c는 cAMP 및 β -아레스틴 경로에서 이소프로테레놀과 비교한 관심 화합물의 활성을 예시한다.

도 3a-3f는 이소프로테레놀과 비교할 때, β -아레스틴 경로보다 cAMP 경로의 활성화에 대한 예시적 관심 화합물의 효능을 예시한다.

도 4a-4c는 화합물이 아드레날린 수용체 베타 2(ADRB2)보다 아드레날린 수용체 베타 1(ADRB1)에 대한 아형 선택성을 가지고 있음을 보여주는, 예시적 관심 화합물에 대한 데이터의 그래프이다.

도 5a-5f는 화합물이 아드레날린 수용체 베타 2(ADRB2)보다 아드레날린 수용체 베타 1(ADRB1)에 대한 아형 선택성을 가지고 있음을 보여주는 예시적 관심 화합물에 대한 데이터의 그래프이다.

도 6a-6c는 화합물이 아드레날린 수용체 베타 3(ADRB3)보다 아드레날린 수용체 베타 1(ADRB1)에 대한 아형 선택성을 가지고 있음을 보여주는 예시적 관심 화합물에 대한 데이터의 그래프이다.

도 7a-7f는 화합물이 아드레날린 수용체 베타 3(ADRB3)보다 아드레날린 수용체 베타 1(ADRB1)에 대한 아형 선택성을 가지고 있음을 보여주는 예시적 관심 화합물에 대한 데이터의 그래프이다.

도 8, 패널 A-C는 마우스에 투여한 후 혈장내 농도(패널 A) 대 뇌내 농도(패널 B)를 보여주는 선택된 화합물에 대한 데이터이다. 패널 C는 화합물 43이 최대 5배의 뇌 농도로 더 높은 뇌 노출을 보인다는 것을 입증하는 뇌 대 혈장 농도의 비율이다.

도 9는 기준 화합물인 이소프레날린 및 ICI 118,551과 비교하여 래트의 평균 심박수에 대한 예시 화합물의 영향을 예시한다.

도 10은 기준 화합물 이소프레날린 및 ICI 118,551과 비교하여 래트의 혈압에 대한 예시 화합물의 영향을 예시한다.

도 11은 종양괴사인자(TNF α) 생산 및 지질 다당류(LPS)에 대한 염증 반응에 대한 예시 화합물의 억제 효과를 예시한다.

도 12는 ADRB1을 통한 cAMP 경로에 대한 (S) 및 (R)-사모테롤의 농도-반응 효과를 보여준다. 데이터는 완전 항진제인 이소프로테레놀로 얻은 최대 효능의 백분율로 표시된다. 값은 평균 \pm SEM($n=1-2$ 로 1-2회 실험)을 나타낸다.

도 13은 ADRB1을 통한 β -아레스틴 경로에 대한 화합물들의 농도-반응 효과를 보여준다. 데이터는 완전 항진제인 이소프로테레놀로 얻은 최대 효능의 백분율로 표시된다. 값은 평균 \pm SEM($n=1-2$ 로 1-2회 실험)을 나타낸다.

도 14는 1차 소교 세포에서 LPS 유도된 TNF- α 반응에 대한 ADRB1 리간드의 억제 효과를 보여준다. 데이터는 2 건의 독립적 실험의 평균 \pm SEM으로 표시된다(LPS 단독 노출에 대비한 일원 ANOVA 후 Dunnett의 다중 비교).

도 15, 패널 A-B는 마우스에서 LPS 유도된 혈장 TNF- α 반응에 대한 ADRB1 리간드의 억제 효과를 보여준다. (패널 A) LPS 주사 90분 후 사모테롤 또는 화합물 43으로 전치료된 동물 및 대조 동물에서의 혈장 TNF α 농도. (패널 B) LPS 주사 90분 후 사모테롤 또는 화합물 43으로 전치료된 대조군 마우스 및 동물의 균질화된 피질 조직에서의 TNF α , IL1 β 및 IL6 mRNA 발현. 데이터는 3번의 독립적인 실험의 평균 \pm SEM으로 표시된다. (### p <0.001 대 비-LPS 대조군). * P <0.05 및 *** p <0.001 대 LPS 단독, 일원 ANOVA 및 Dunnett의 다중 비교).

도 16, 패널 A-C는 마우스 및 사람 마이크로솜에서의 대사 안정성을 보여준다. 화합물 43과 2종의 기준 화합물

인 베라파밀 및 프로프라놀롤을 마우스(패널 A), 래트(패널 B) 또는 사람(패널 C)의 간 마이크로솜에서 0.1uM으로 배양하였다. 연속 샘플을 60분까지 이동시켰다. 모든 실험은 이중으로 수행하였고, 데이터는 평균 ± SEM으로 표시된다.

도 17, 패널 A-B는 화합물 43의 약동학을 사모테롤과 비교하여 보여준다. 정맥(IV), 복강(IP) 및 경구(PO) 투여를 통한 사모테롤(10mg/kg) 또는 화합물 43(10mg/kg)의 단회 주사 후 시간의 함수로서의 사모테롤 및 화합물 43의 전신(패널 A) 및 문맥(패널 B) 혈장 농도.

도 18, 패널 A-B는 IV, IP 및 PO 투여를 통한 단회 주사후 20분 후에 수집된 래트에서의 사모테롤 및 화합물 43(10mg/kg)의 혈장 및 뇌 농도를 보여준다. 데이터는 평균 ± SEM(경로 당 N=3)으로 표시된다.

도 19, 패널 A-H는 알츠하이머 병 5XFAD 마우스 모델에서 나타낸 사모테롤의 항염증 효과를 예시한다. IL6을 제외한 모든 유전자(Iba1, TNFa, IL1b, CD14, CD74, TGFb 및 CD68)는 야생형 운반체에 비해 5XFAD 운반체로 치료된 마우스에서 증가하였다. 사모테롤을 이용한 장기 치료는 Iba1, CD74, CD14 및 TGFb의 발현 증가를 감소시켰다.

도 20은 마우스에서 예시 화합물 92의 투여가 체중 변화로 측정된 바와 같이 일반적 독성을 일으키지 않음을 예시하는 데이터를 보여준다.

도 21은 화합물 92가 모리스 수중 미로 검사에서 인지 기능 개선 효과가 있음을 입증하는 데이터를 보여준다. 화합물 92로 치료한 형질 전환 마우스는 운반체로 치료한 형질 전환 마우스에 비해 가상 플랫폼을 찾는데 더 적은 시간을 소비했다. WT, 야생형; Tg, 형질 전환.

도 22, 패널 A-C는 ADRB1의 G-단백질 편향 작용제(β-아레스틴 신호 전달의 길항제)가 β-아레스틴 신호 전달에 길항 작용함으로써 섬유증과 관련된 질병에 사용될 수 있음을 예시한다. 패널 A는 비편향 작용제인 이소프로테레놀이 폐에서 섬유증 변화를 유발하고, 투여 24일 후 폐 중량을 증가시키는 것을 나타내는 데이터를 보여준다. G-단백질 편향 작용제(예시 화합물 75 및 92)는 이런 변화를 유발하지 않았다. 패널 B는 비편향 작용제인 이소프로테레놀이 심장에서 섬유증 변화를 유발하고, 투여 24일 후 심장 중량을 증가시키는 것을 나타내는 데이터를 보여준다. G-단백질 편향 작용제(예시 화합물 75 및 92)는 이런 변화를 유발하지 않았다. 패널 C는 비편향 작용제 이소프로테레놀의 장기 투여가 심장에서 형태학적 변화를 일으킨다는 것을 보여준다. G-단백질 편향 작용제, 예시 화합물 75 및 92는 이런 변화를 유발하지 않았다.

도 23, 패널 A 및 B는 일시적 중대뇌동맥 폐색(tMCAO) 뇌졸중 래트 모델에서 사모테롤(3mg/kg)이 경색 부피를 감소시킨다는 것을 예시한다.

도 24, 패널 A 및 B는 tMCAO 뇌졸중 래트 모델에서 사모테롤이 감각 운동 기능을 향상시킨다는 것을 예시한다.

도 25는 단기 강화(STP) 및 장기 강화(LTP)에 대한 사모테롤과 아밀로이드 β(1-42)의 효과를 보여준다.

도 26, 패널 A-C는 ADRB1의 G-단백질 편향 부분 작용제(사모테롤)가 마우스에서 신경 발생을 증가시킨다는 것을 예시한다. 운반체 치료와 비교하여 사모테롤로 치료한 마우스의 해마의 치아 이랑에서 신경모세포 수가 증가하였다. (* p < .05; t-검정). DG, 치아 이랑

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010]

정의

[0011]

달리 정의하지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야에 통상적인 지식을 갖고 있는 사람들이 일반적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 여기에 언급된 모든 특허 및 출판물은 참조로써 포함된다. 명세서 및 청구범위에서 사용된 단수 형태 "한(a)", "하나(an)" 및 "그(the)"는 문맥상 명확히 달리 지시하지 않는 한, 복수 표현을 포함한다.

[0012]

"알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자, 예컨대 1 내지 6개의 탄소 원자, 또는 1 내지 5개 또는 1 내지 4개 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 1가 포화 지방족 히드로카르빌기를 지칭한다. 이 용어는 메틸(CH₃-), 에틸(CH₃CH₂-), n-프로필(CH₃CH₂CH₂-), 이소프로필((CH₃)₂CH-), n-부틸(CH₃CH₂CH₂CH₂-), 이소부틸((CH₃)₂CHCH₂-), sec-부틸((CH₃)(CH₃CH₂)CH-), t-부틸((CH₃)₃C-), n-펜틸(CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-), 네오펜틸((CH₃)₃CCH₂-) 같은 선형 및 분기형 히드로카르빌기를 포함한다.

- [0013] 용어 "치환 알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭하며, 여기에서 알킬쇄의 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로 $-0-$, $-N-$, $-S-$, $-S(O)_n-$ (여기에서 n 은 0 내지 2), $-NR-$ (여기에서 R은 수소 또는 알킬)로 대체되고; 알콕시, 치환 알콕시, 시클로알킬, 치환 시클로알케닐, 치환 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 시아노, 할로겐, 히드록실, 옥소, 티오케토, 카복실, 카복실알킬, 티오아릴옥시, 티오헵테로아릴옥시, 티오헵테로시클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤�테로아릴옥시, 헤�테로시클릴, 헤�테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, $-SO-$ 알킬, $-SO-$ 아릴, $-SO-$ 헵테로아릴, $-SO_2-$ 알킬, $-SO_2-$ 아릴, $-SO_2-$ 헵테로아릴 및 $-NR^aR^b$ (여기에서 R' 및 R'' 는 동일하거나 상이할 수 있으며; 수소, 임의 치환된 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 아릴, 헤�테로아릴 및 헤�테로시클릴로부터 선택됨)로 이루어진 기로부터 선택된 1개 내지 5개의 치환기를 갖는다.
- [0014] "알킬렌"은 $-O-$, $-NR^{10}-$, $-NR^{10}C(O)-$, $-C(O)NR^{10}-$ 등으로부터 선택된 하나 이상의 기를 사용하여 선택적으로 인터럽트되는 바람직하게는 1개 내지 6개, 그리고 보다 바람직하게는 1개 내지 3개의 직쇄 또는 분기형 탄소 원자를 가지는 2가 지방족 히드로카르빌기를 지칭한다. 이 용어에는 메틸렌($-CH_2-$), 에틸렌($-CH_2CH_2-$), n-프로필렌($-CH_2CH_2CH_2-$), 이소프로필렌($-CH_2CH(CH_3)-$), $(-C(CH_3)_2CH_2CH_2-)$, $(-C(CH_3)_2CH_2C(O)-)$, $(-C(CH_3)_2CH_2C(O)NH-)$, $(-CH(CH_3)CH_2-)$ 등이 포함된다.
- [0015] "치환 알킬렌"은 아래의 "치환"에 대한 정의에서 탄소에 대해 기술된 바와 같이 치환기로 대체된 1개 내지 3개의 수소를 갖는 알킬렌기를 의미한다.
- [0016] 용어 "알칸"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬기 및 알킬렌기를 지칭한다.
- [0017] 용어 "알킬아미노", "알킬아미노알케닐" 및 "알킬아미노알키닐"은 $R'NHR$ 기를 지칭한다. 여기에서 R' 은 본원에 정의된 바와 같은 알킬기이며, R'' 은 본원에 정의된 바와 같은 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌기이다.
- [0018] 용어 "알카릴" 또는 "아랄킬"은 알킬렌-아릴 및 치환 알킬렌-아릴기를 지칭한다. 여기에서 알킬렌, 치환 알킬렌 및 아릴은 본원에 정의되어 있다.
- [0019] "알콕시"는 $O-$ 알킬기를 지칭하며, 여기에서 알킬은 본원에 정의된 바와 같다. 알콕시는 예로서, 메톡시, 에톡시, n-프로록시, 이소프로록시, n-부톡시, t-부톡시, sec-부톡시 및 n-펜톡시 등을 포함한다. 또한 용어 "알콕시"는 알케닐- $O-$, 시클로알킬- $O-$, 시클로알케닐- $O-$ 및 알키닐- $O-$ 기를 지칭하며, 여기에서 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐 및 알키닐은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0020] 용어 "치환 알콕시"는 치환 알킬- $O-$, 치환 알케닐- $O-$, 치환 시클로알킬- $O-$, 치환 시클로알케닐- $O-$ 및 치환 알키닐- $O-$ 기를 지칭하고, 여기에서 치환 알킬, 치환 알케닐, 치환 시클로알킬, 치환 시클로알케닐 및 치환 알키닐은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0021] 용어 "알콕시아미노"는 $-NH-$ 알콕시기를 지칭하며, 여기에서 알콕시는 본원에 정의된 바와 같다.
- [0022] 용어 "할로알콕시"는 알킬- $O-$ 기를 지칭하며, 여기에서 알킬기의 하나 이상의 수소 원자는 할로기로 치환되었고, 예로서, 트리플루오로메톡시와 같은 기를 포함한다.
- [0023] 용어 "할로알킬"은 위에 기술된 치환 알킬기를 지칭하며, 여기에서 알킬기의 하나 이상의 수소 원자가 할로기로 치환되었다. 이런 기의 예로는 제한 없이, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로에틸 등과 같은 플루오로알킬기가 포함된다.
- [0024] 용어 "알킬알콕시"는 -알킬렌- $O-$ 알킬, 알킬렌- $O-$ 치환 알킬, 치환 알킬렌- $O-$ 알킬 및 치환 알킬렌- $O-$ 치환 알킬기를 지칭하며, 여기에서 알킬, 치환 알킬, 알킬렌 및 치환 알킬렌은 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0025] 용어 "알킬티오알콕시"는 -알킬렌- $S-$ 알킬, 알킬렌- $S-$ 치환 알킬, 치환 알킬렌- $S-$ 알킬 및 치환 알킬렌- $S-$ 치환 알킬을 지칭하며, 여기에서 알킬, 치환 알킬, 알킬렌 및 치환 알킬렌은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0026] "알케닐"은 2개 내지 6개의 탄소 원자(바람직하게는 2개 내지 4개)를 가지며, 적어도 1개(바람직하게는 1개 내지 2개)의 이중 결합 불포화 부위를 갖는 직쇄 또는 분기형 히드로카르빌기를 지칭한다. 이 용어에는 예로서, 바이-비닐, 알릴 및 부트-3-엔-1-일(*but3enyl*)이 포함된다. 이 용어에는 시스(*cis*) 및 트랜스(*trans*) 이성질체 또는 이들 이성체의 혼합물이 포함된다.

- [0027] 용어 "치환 알케닐"은 알콕시, 치환 알콕시, 시클로알킬, 치환 시클로알케닐, 치환 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 시아노, 할로겐, 히드록실, 옥소, 티오케토, 카복실, 카복실알킬, 티오아릴옥시, 티오헵테로아릴옥시, 티오헵테로사이클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로사이클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, $-SO_2$ -알킬, $-SO_2$ -치환 알킬, $-SO_2$ -아릴, $-SO_2$ -헵테로아릴, $-SO_2$ -알킬, $-SO_2$ -치환 알킬, $-SO_2$ -아릴 및 $-SO_2$ -헵테로아릴로부터 선택된 1개 내지 5개의 치환기 또는 1개 내지 3개의 치환기를 갖는 본원에 정의된 바와 같은 알케닐기를 나타낸다.
- [0028] "알키닐"은 2개 내지 6개의 탄소 원자, 바람직하게는 2개 내지 3개의 탄소 원자를 가지며, 적어도 1개, 바람직하게는, 1개 내지 2개의 삼중 결합 불포화 부위를 갖는 직쇄 또는 분기형 1가 히드로카빌기를 지칭한다. 이런 알키닐기의 예로는 아세틸레닐($-C\equiv CH$) 및 프로파길($CH_2C\equiv CH$)이 포함된다.
- [0029] 용어 "치환 알키닐"은 알콕시, 치환 알콕시, 시클로알킬, 치환 시클로알케닐, 치환 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 시아노, 할로겐, 히드록실, 옥소, 티오케토, 카복실, 카복실알킬, 티오아릴옥시, 티오헵테로아릴옥시, 티오헵테로사이클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤�테로아릴, 헤�테로아릴옥시, 헤�테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 헤�테로사이클로아미노, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, $-SO_2$ -알킬, $-SO_2$ -치환 알킬, $-SO_2$ -아릴, $-SO_2$ -헵테로아릴, $-SO_2$ -알킬, $-SO_2$ -치환 알킬, $-SO_2$ -아릴 및 $-SO_2$ -헵테로아릴로부터 선택된 1개 내지 5개의 치환기 또는 1개 내지 3개의 치환기를 갖는 본원에 정의된 바와 같은 알키닐기를 지칭한다.
- [0030] "알키닐옥시"는 $-O-$ -알키닐기를 지칭하며, 여기에서 알키닐은 본원에 정의된 바와 같다. 알키닐옥시는 예로서, 에티닐옥시, 프로피닐옥시 등을 포함한다.
- [0031] "아실"은 $H-C(O)-$, 알킬- $C(O)-$, 치환 알킬- $C(O)-$, 알케닐- $C(O)-$, 알키닐- $C(O)-$, 치환 알키닐- $C(O)-$, 시클로알킬- $C(O)-$, 치환 시클로알킬- $C(O)-$, 시클로알케닐- $C(O)-$, 치환 시클로알케닐- $C(O)-$, 아릴- $C(O)-$, 치환 아릴- $C(O)-$, 헤테로아릴- $C(O)-$, 치환 헤테로아릴- $C(O)-$, 헤�테로시클릴- $C(O)-$ 및 치환 헤�테로시클릴- $C(O)-$ 기를 지칭하며, 여기에서 알킬, 치환 알킬, 알케닐, 치환 알케닐, 알키닐, 치환 알키닐, 시클로알킬, 치환 시클로알케닐, 시클로알케닐, 치환 시클로알케닐, 아릴, 치환 아릴, 헤�테로아릴, 치환 헤�테로아릴, 헤�테로사이클릭 및 치환 헤�테로사이클릭은 본원에 정의된 바와 같다. 예를 들어, 아실은 "아세틸"기 $CH_3C(O)-$ 를 포함한다.
- [0032] "아실아미노"는 $-NR^{20}C(O)$ 알킬, $-NR^{20}C(O)$ 치환 알킬, $NR^{20}C(O)$ 시클로알킬, $-NR^{20}C(O)$ 치환 시클로알킬, $-NR^{20}C(O)$ 시클로알케닐, $-NR^{20}C(O)$ 치환 시클로알케닐, $-NR^{20}C(O)$ 알케닐, $-NR^{20}C(O)$ 치환 알케닐, $-NR^{20}C(O)$ 알키닐, $-NR^{20}C(O)$ 치환 알키닐, $-NR^{20}C(O)$ 아릴, $-NR^{20}C(O)$ 치환 아릴, $-NR^{20}C(O)$ 헵테로아릴, $-NR^{20}C(O)$ 치환 헤�테로아릴, $-NR^{20}C(O)$ 헵테로사이클릭 및 $NR^{20}C(O)$ 치환 헤�테로사이클릭기를 지칭하며, 여기에서 R^{20} 은 수소 또는 알킬이며, 알킬, 치환 알킬, 알케닐, 치환 알케닐, 알키닐, 치환 알키닐, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환 시클로알케닐, 헤�테로아릴, 치환 헤�테로아릴, 헤�테로사이클릭 및 치환 헤�테로사이클릭은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0033] "아미노카보닐" 또는 용어 "아미노아실"은 $-C(O)NR^{21}R^{22}$ 기를 지칭하며, 여기에서 R^{21} 및 R^{22} 는 수소, 알킬, 치환 알킬, 알케닐, 치환 알케닐, 알키닐, 치환 알키닐, 아릴, 치환 아릴, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환 시클로알케닐, 헤�테로아릴, 치환 헤�테로아릴, 헤�테로사이클릭 및 치환 헤�테로사이클릭으로 이루어진 기로부터 독립적으로 선택되며, R^{21} 및 R^{22} 는 그것에 결합된 질소와 선택적으로 결합되어 헤�테로사이클릭 또는 치환 헤�테로사이클릭기를 형성하며, 알킬, 치환 알킬, 알케닐, 치환 알케닐, 알키닐, 치환 알키닐, 시클로알킬, 치환 시클로알케닐, 시클로알케닐, 치환 시클로알케닐, 아릴, 치환 아릴, 헤�테로아릴, 치환 헤�테로아릴, 헤�테로사이클릭 및 치환 헤�테로사이클릭은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0034] "아미노카보닐아미노"는 $-NR^{21}C(O)NR^{22}R^{23}$ 기를 지칭하며, 여기에서 R^{21} , R^{22} 및 R^{23} 은 수소, 알킬, 아릴 또는 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 2개의 R기가 결합되어 헤�테로시클릴기를 형성한다.
- [0035] 용어 "알콕시카보닐아미노"는 $-NRC(O)OR$ 기를 지칭하며, 여기에서 각 R은 독립적으로 수소, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴이며, 여기에서 알킬, 치환 알킬, 아릴, 헤�테로아릴 및 헤�테로시클릴은 본원

에 정의된 바와 같다.

[0036] 용어 "아실옥시"는 알킬-C(0)0-, 치환 알킬-C(0)0-, 시클로알킬-C(0)0-, 치환 시클로알킬-C(0)0-, 아릴-C(0)0-, 헤테로아릴-C(0)0- 및 헤테로시클릴-C(0)0-기를 지칭하며, 여기에서 알킬, 치환 알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은 본원에 정의된 바와 같다.

[0037] "아미노술포닐"은 $-\text{SO}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 기를 지칭하며, 여기에서 R^{21} 및 R^{22} 는 수소, 알킬, 치환 알킬, 알케닐, 치환 알케닐, 알키닐, 치환 알키닐, 아릴, 치환 아릴, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환 헤테로아릴, 치환 헤테로아릴, 헤테로사이클릭, 치환 헤테로사이클릭으로 이루어진 기로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 R^{21} 및 R^{22} 는 선택적으로 질소와 결합되어 헤테로사이클릭기 또는 치환 헤테로사이클릭기를 형성하며; 알킬, 치환 알킬, 알케닐, 치환 알케닐, 알키닐, 치환 알키닐, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환 시클로알케닐, 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴, 치환 헤테로아릴, 헤테로사이클릭 및 치환 헤테로사이클릭은 본원에 정의된 바와 같다.

[0038] "술포닐아미노"는 $-\text{NR}^{21}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 기를 지칭하며, 여기에서 R^{21} 및 R^{22} 는 수소, 알킬, 치환 알킬, 알케닐, 치환 알케닐, 알키닐, 치환 알키닐, 아릴, 치환 아릴, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환 헤테로아릴, 치환 헤테로아릴, 헤테로사이클릭 및 치환 헤테로사이클릭으로 이루어진 기로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 R^{21} 및 R^{22} 는 그에 결합된 원자와 선택적으로 결합되어 헤테로사이클릭 또는 치환 헤테로사이클릭을 형성하며; 여기에서 알킬, 치환 알킬, 알케닐, 치환 알케닐, 알키닐, 치환 알키닐, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환 시클로알케닐, 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴, 치환 헤테로아릴, 헤테로사이클릭 및 치환 헤테로사이클릭은 본원에 정의된 바와 같다.

[0039] "아릴" 또는 "Ar"은 단일 고리(페닐기에 존재하는 것과 같음) 또는 다중 축합 고리를 갖는 고리계(이러한 방향족 고리계의 예는 나프틸, 안트릴 및 인다닐을 포함한다)을 가진 6개 내지 18개의 탄소 원자로 이루어진 1가 방향족 카보사이클릭기를 지칭하며, 여기에서 축합 고리는 방향족 고리일 수도 있고 아닐 수도 있으나 단, 부착 지점이 방향족 고리의 원자를 통한다. 이 용어는 예로서, 페닐 및 나프틸 같은 것을 포함한다. 아릴 치환기에 대한 정의에 의해 달리 제한되지 않는 한, 그런 아릴기는 아실옥시, 히드록시, 티올, 아실, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환 알킬, 치환 알콕시, 치환 알케닐, 치환 알키닐, 치환 시클로알킬, 치환 시클로알케닐, 아미노, 치환 아미노, 아미노아실, 아실아미노, 알카릴, 아릴, 아릴옥시, 아지도, 카복실, 카복실알킬, 시아노, 할로겐, 니트로, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로사이클로옥시, 아미노아실옥시, 옥시아실아미노, 티오알콕시, 치환 티오알콕시, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, $-\text{SO}-$ 알킬, $-\text{SO}-$ 치환 알킬, $-\text{SO}-$ 아릴, $-\text{SO}-$ 치환 아릴, $-\text{SO}_2-$ 알킬, $-\text{SO}_2-$ 치환 알킬, $-\text{SO}_2-$ 아릴, $-\text{SO}_2-$ 헤테로아릴 및 트리할로메틸로부터 선택된 1개 내지 5개의 치환기 또는 1개 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0040] "아릴옥시"는 $-0-$ 아릴기를 지칭하며, 여기에서 아릴은 본원에 정의된 바와 같고, 예로서, 역시 본원에 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 아릴기를 포함한 폐녹시, 나프록시 등을 포함한다.

[0041] "아미노"는 $-\text{NH}_2$ 기를 지칭한다.

[0042] 용어 "치환 아미노"는 $-\text{NRR}'$ 기를 지칭하며, 여기에서 각 R 은 수소, 알킬, 치환 알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 알케닐, 치환 알케닐, 시클로알케닐, 치환 시클로알케닐, 알키닐, 치환 알키닐, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로 이루어진 기로부터 독립적으로 선택되며, 적어도 하나의 R 은 수소가 아니다.

[0043] 용어 "아지도"는 $-\text{N}_3$ 기를 지칭한다.

[0044] "카복실", "카복시" 또는 "카복실레이트"는 $-\text{CO}_2\text{H}$ 또는 이의 염을 지칭한다.

[0045] "카복실 에스테르" 또는 "카복시 에스테르" 또는 "카복시알킬" 또는 "카복실알킬"이란 용어는 $-\text{C}(0)0-$ 알킬, $-\text{C}(0)0-$ 치환 알킬, $-\text{C}(0)0-$ 알케닐, $-\text{C}(0)0-$ 치환 알케닐, $-\text{C}(0)0-$ 알키닐, $-\text{C}(0)0-$ 치환 알키닐, $-\text{C}(0)0-$ 아릴, $-\text{C}(0)0-$ 치환 아릴, $-\text{C}(0)0-$ 시클로알킬, $-\text{C}(0)0-$ 치환 시클로알킬, $-\text{C}(0)0-$ 시클로알케닐, $-\text{C}(0)0-$ 치환 시클로알케닐, $-\text{C}(0)0-$ 헤테로아릴, $-\text{C}(0)0-$ 치환 헤테로아릴, $-\text{C}(0)0-$ 헤테로사이클릭 및 $-\text{C}(0)0-$ 치환 헤테로사이클릭기를 지칭하며, 여기에서 알킬, 치환 알킬, 알케닐, 치환 알케닐, 알키닐, 치환 알키닐, 시클로알킬, 치환 시클로알케닐, 시클로알케닐, 치환 시클로알케닐, 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴, 치환 헤테로아릴, 헤테로사이클릭 및 치

환 헤테로사이클릭은 본원에 정의된 바와 같다.

- [0046] "(카복시실 에스테르)옥시" 또는 "카보네이트"는 $-O-C(O)O-$ 알킬, $-O-C(O)O-$ 치환 알킬, $-OC(O)O-$ 알케닐, $-OC(O)O-$ 치환 알케닐, $-OC(O)O-$ 알키닐, $-OC(O)O-$ 치환 알키닐, $-OC(O)O-$ 아릴, $-OC(O)O-$ 치환 아릴, $-OC(O)O-$ 시클로알킬, $-OC(O)O-$ 치환 시클로알케닐, $-OC(O)O-$ 헤테로아릴, $-OC(O)O-$ 치환 헤테로아릴, $-OC(O)O-$ 헤테로사이클릭 및 $-OC(O)O-$ 치환 헤테로사이클릭기를 지칭하며, 여기에서 알킬, 치환 알킬, 알케닐, 치환 알케닐, 알키닐, 치환 알키닐, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환 시클로알케닐, 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴, 치환 헤테로아릴, 헤테로사이클릭 및 치환 헤테로사이클릭은 본원에 정의된 바와 같다.

[0047] "시아노" 또는 "니트릴"은 $-CN$ 기를 지칭한다.

[0048] "시클로알킬"은 축합, 가교 결합 및 스피로 고리계를 포함한 단일 또는 다환 고리를 갖는 3개 내지 10개의 탄소원자로 이루어진 사이클릭 알킬기를 지칭한다. 적합한 시클로알킬기의 예에는 예를 들어, 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로옥틸 등이 포함된다. 이런 시클로알킬기에는 예로서, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로옥틸 등과 같은 단일 고리 구조 또는 아다만타닐 등과 같은 다중 고리 구조 등이 포함된다.

[0049] 용어 "치환 시클로알킬"은 알킬, 치환 알킬, 알콕시, 치환 알콕시, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 시아노, 할로겐, 히드록실, 옥소, 티오케토, 카복실, 카복실알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로사이클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로사이클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, $-SO-$ 알킬, $-SO-$ 치환 알킬, $-SO-$ 아릴, $-SO-$ 헤테로아릴, $-SO_2-$ 알킬, $-SO_2-$ 치환 알킬, $-SO_2-$ 아릴 및 $-SO_2-$ 헤테로아릴로부터 선택된 1개 내지 5개의 치환기 또는 1개 내지 3개의 치환기를 갖는 시클로알킬기를 지칭한다.

[0050] "시클로알케닐"은 단일 또는 다중 고리를 가지며, 적어도 하나의 이중 결합, 바람직하게는, 1개 내지 2개의 이중 결합을 갖는 3개 내지 10개의 탄소 원자의 비방향족 사이클릭 알킬기를 지칭한다.

[0051] 용어 "치환 시클로알케닐"은 알콕시, 치환 알콕시, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 시아노, 할로겐, 히드록실, 케토, 티오케토, 카복실, 카복실알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로사이클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로사이클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, $-SO-$ 알킬, $-SO-$ 치환 알킬, $-SO-$ 아릴, $-SO-$ 헤테로아릴, $-SO_2-$ 알킬, $-SO_2-$ 치환 알킬, $-SO_2-$ 아릴 및 $-SO_2-$ 헤테로아릴로부터 선택된 1개 내지 5개의 치환기 또는 1개 내지 3개의 치환기를 갖는 시클로알케닐기를 지칭한다.

[0052] "시클로알키닐"은 단일 또는 다중 고리를 갖고 적어도 한 개의 삼중 결합을 갖는 5개 내지 10개의 탄소 원자로 이루어진 비방향족 시클로알킬기를 지칭한다.

[0053] "시클로알콕시"는 $-O-$ 시클로알킬을 지칭한다.

[0054] "시클로알케닐옥시"는 $-O-$ 시클로알케닐을 지칭한다.

[0055] "할로" 또는 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드를 지칭한다.

[0056] "히드록시" 또는 "히드록실"은 $-OH$ 기를 지칭한다.

[0057] "헤테로아릴"은 1개 내지 15개의 탄소 원자(예: 1개 내지 10개의 탄소 원자) 및 고리 내에 산소, 질소, 황으로 이루어진 기로부터 선택된 1개 내지 10개의 헤테로 원자를 포함하는 방향족기를 지칭한다. 이런 헤테로아릴기는 고리계에 단일 고리(예: 퍼리디닐, 이미다졸릴 또는 푸릴) 또는 다중 축합 고리(예: 인돌리지닐, 퀴놀리닐, 벤조퓨란, 벤즈이미다졸릴 또는 벤조티에닐과 같은 기에서와 같음)를 가질 수 있으며, 고리계 내의 적어도 한 개의 고리는 방향족이고, 고리계 내의 적어도 한 개의 고리는 방향족이지만 부착 지점은 방향족 고리의 원자를 통한다. 일부 구현예에서 헤테로아릴기의 질소 및/또는 황 고리 원자는 선택적으로 산화되어 N -옥사이드($N \rightarrow 0$), 설피닐 또는 설포닐 부분을 제공한다. 이 용어는 예로서, 퍼리디닐, 퍼롤릴, 인돌릴, 티오페닐 및 퓨라닐을 포함한다. 헤테로아릴 치환기에 대한 정의에 의해 달리 제한되지 않는 한, 그런 헤테로아릴기는 아실옥시, 히드록시, 티올, 아실, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환 알킬, 치환 알콕시, 치환 알케닐, 치환 알키닐, 치환 헤테로아릴, 치환 헤테로사이클릭 및 치환 헤테로사이클릭기를 지칭한다.

환 알케닐, 치환 알키닐, 치환 시클로알킬, 치환 시클로알케닐, 아미노, 치환 아미노, 아미노아실, 아실아미노, 알카릴, 아릴, 아릴옥시, 아지도, 카복실, 카복실알킬, 시아노, 할로겐, 니트로, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤�테로사이클로옥시, 아미노아실옥시, 옥시아실아미노, 티오알콕시, 치환 티오알콕시, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, $-SO_2$ -알킬, $-SO_2$ -치환 알킬, $-SO_2$ -아릴, $-SO_2$ -헤테로아릴, $-SO_2$ -알킬, $-SO_2$ -치환 알킬, $-SO_2$ -아릴, $-SO_2$ -헤테로아릴, 트리할로메틸로부터 선택된 1개 내지 5개의 치환기 또는 1개 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0058] 용어 "헤테로아릴킬"은 $-alkyl-HeTeRoAr$ 기를 지칭하며, 여기에서 알킬렌 및 헤테로아릴은 본원에 정의되어 있다. 이 용어는 예로서, 퍼리딜메틸, 퍼리딜에틸, 인돌릴메틸 등을 포함한다.

[0059] "헤테로아릴옥시"는 $-O-HeTeRoAr$ 을 지칭한다.

[0060] "헤테로사이클", "헤테로사이클릭", "헤테로사이클로알킬" 및 "헤테로시클릴"은 축합, 가교 및 스피로 고리계를 포함한 단일 고리 또는 다중 축합 고리를 가지며, 1개 내지 10개의 헤테로 원자를 포함하여 3개 내지 20개의 고리 원자를 갖는 포화기 또는 불포화기를 지칭한다. 이 고리 원자들은 질소, 황 또는 산소로 이루어진 기로부터 선택되며, 여기에서 축합 고리계의 하나 이상의 고리는 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴일 수 있으며, 단, 부착 지점은 비방향족 고리를 통한다. 일부 구현예에서 헤�테로사이클릭기의 질소 및/또는 황 원자는 선택적으로 산화되어 N-옥사이드, $-S(O)$ 또는 $-SO_2^-$ 부분을 제공한다.

[0061] 헤테로사이클 및 헤�테로아릴의 예에는 아제티딘, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 인돌리진, 아이소인돌, 인돌, 다이하이드로인돌, 인다졸, 퓨린, 퀴놀리진, 아이소퀴놀린, 퀴놀린, 프탈라진, 나프틸피리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프테리딘, 카르바졸, 카르볼린, 폐난트리딘, 아크리딘, 폐난트롤린, 이소티아졸, 페나진, 이속사졸, 폐녹사진, 폐노티아진, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌린, 프탈이미드, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜, 티아졸, 티아졸리딘, 티오펜, 벤조[b]티오펜, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐(티아모르폴리닐이라고도 함), 1,1-디옥소티오모르폴리닐, 피페리디닐, 피롤리딘, 테트라하이드로푸라닐 등이 포함되며 이에 국한되지 않는다.

[0062] 헤�테로사이클릭 치환기에 대한 정의에 의해 달리 제한되지 않는 한, 그런 헤�테로사이클릭기는 알콕시, 치환 알콕시, 시클로알킬, 치환 시클로알케닐, 치환 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 시아노, 할로겐, 히드록실, 옥소, 티오케토, 카복실, 카복실알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티올, 티오알콕시, 치환 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤�테로아릴, 헤�테로아릴옥시, 헤�테로시클릴, 헤�테로사이클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, $-SO_2$ -알킬, $-SO_2$ -치환 알킬, $-SO_2$ -아릴, $-SO_2$ -헤�테로아릴, $-SO_2$ -알킬, $-SO_2$ -치환 알킬, $-SO_2$ -아릴, $-SO_2$ -헤�테로아릴 및 축합 헤�테로사이클로부터 선택되는 1개 내지 5개 또는 1개 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0063] "헤테로시클릴옥시"는 $-O-HeTeRoSiCkL$ 기를 지칭한다.

[0064] 용어 "헤테로시클릴티오"는 헤�테로사이클릭-S-기를 지칭한다.

[0065] "헤테로사이클렌"이란 용어는 본원에 정의된 바와 같은 헤�테로사이클로부터 형성된 디라디칼기를 지칭한다.

[0066] 용어 "히드록시아미노"는 $-NHOH$ 기를 지칭한다.

[0067] "니트로"는 $-NO_2$ 기를 지칭한다.

[0068] "옥소"는 원자(=O)를 지칭한다.

[0069] "설포닐"은 SO_2^- -알킬, SO_2^- -치환 알킬, SO_2^- -알케닐, SO_2^- -치환 알케닐, SO_2^- -시클로알킬, SO_2^- -시클로알케닐, SO_2^- -치환 시클로알케닐, SO_2^- -아릴, SO_2^- -치환 아릴, SO_2^- -헤테로아릴, SO_2^- -치환 헤�테로아릴, SO_2^- -헤테로사이클릭 및 SO_2^- -치환 헤�테로사이클릭 기를 지칭하며, 여기에서 알킬, 치환 알킬, 알케닐, 치환 알케닐, 알카릴, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환 시클로알케닐, 아릴, 치환 아릴, 헤�테로아릴, 치환 헤�테로아릴, 헤�테로사이클릭 및 치환 헤�테로사이클릭은 본원에 정의된 바와 같다. 설포닐에는 예로서, 메틸- SO_2^- , 페닐- SO_2^- 및 4-페닐페닐- SO_2^- 가 포함된다.

- [0070] "설포닐옥시"는 OSO_2 -알킬, OSO_2 -치환 알킬, OSO_2 -알케닐, OSO_2 -치환 알케닐, OSO_2 -시클로알킬, OSO_2 -치환 시클로알킬, OSO_2 -아릴, OSO_2 -치환 아릴, OSO_2 -헵테로아릴, OSO_2 -치환 헵테로아릴, OSO_2 -헵테로사이클릭 및 OSO_2 -치환 헵테로사이클릭기를 지칭하며, 여기에서 알킬, 치환 알킬, 알케닐, 치환 알케닐, 알키닐, 치환 알키닐, 시클로알킬, 치환 시클로알케닐, 치환 시클로알케닐, 아릴, 치환 아릴, 헵테로아릴, 치환 헵테로아릴, 헵테로사이클릭 및 치환 헵테로사이클릭은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0071] "아미노카보닐옥시"란 용어는 $-\text{OC(O)NRR}$ 기를 지칭하며, 여기에서 각 R은 독립적으로 수소, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 헵테로아릴 또는 헵테로사이클릭이고, 여기에서 알킬, 치환 알킬, 아릴, 헵테로아릴 및 헵테로사이클릭은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0072] "티올"은 $-\text{SH}$ 기를 지칭한다.
- [0073] "티옥소" 또는 "티오케토"라는 용어는 원자(=S)를 지칭한다.
- [0074] "알킬티오" 또는 "티오알콕시"란 용어는 $-\text{S-}$ 알킬기를 지칭하며, 여기에서 알킬은 본원에 정의된 바와 같다. 일부 구현예에서 횡은 $-\text{S(O)-}$ 로 산화될 수 있다. 설포사이드는 하나 이상의 입체이성질체로서 존재할 수 있다.
- [0075] 용어 "치환 티오알콕시"는 $-\text{S-}$ 치환 알킬기를 지칭한다.
- [0076] 용어 "티오아릴옥시"는 아릴-S- 기를 지칭하며, 여기에서 아릴기는 본원에 또한 정의된 선택적으로 치환되는 아릴기를 포함하여 본원에 정의된 바와 같다.
- [0077] 용어 "티오헵테로아릴옥시"는 헵테로아릴-S- 기를 지칭하며, 여기에서 헵테로아릴기는 본원에 또한 정의된 선택적으로 치환되는 아릴기를 포함하여 본원에 정의된 바와 같다.
- [0078] 용어 "티오헵테로사이클로옥시"는 헵테로시클릴-S- 기를 지칭하며, 여기에서 헵테로시클릴기는 본원에 또한 정의된 선택적으로 치환되는 헵테로시클릴을 포함하여 본원에 정의된 바와 같다.
- [0079] 본원의 개시에 추가하여, 용어 "치환"은 또한 특정한 기 또는 라디칼을 변형시키는 데 사용되는 경우, 특정한 기 또는 라디칼의 하나 이상의 수소 원자가 각각 서로 독립적으로 아래에 정의된 바와 같이 동일하거나 상이한 치환기로 대체되는 것을 의미할 수 있다.
- [0080] 본원의 개별 용어와 관련하여 개시된 기 이외에, 특정한 기 또는 라디칼의 포화된 탄소 원자의 하나 이상의 수소(단일 탄소의 임의의 2개의 수소는 $=\text{O}$, $=\text{NR}^{70}$, $=\text{N-OR}^{70}$, $=\text{N}_2$ 또는 $=\text{S}$ 로 대체될 수 있음)를 치환하는 치환기는, 달리 명시하지 않는 한, $-\text{R}^{60}$, 할로, $=\text{O}$, $-\text{OR}^{70}$, $-\text{SR}^{70}$, $-\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, 트리할로메틸, $-\text{CN}$, $-\text{OCN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{SO}_2\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{70}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{OSO}_2\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{OSO}_2\text{OR}^{70}$, $-\text{P(O)(O}^-\text{)}_2(\text{M}^+)_2$, $-\text{P(O)(OR}^{70})\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{P(O)(OR}^{70})_2$, $-\text{C(O)R}^{70}$, $-\text{C(S)R}^{70}$, $-\text{C(NR}^{70})\text{R}^{70}$, $-\text{C(O)O}^-\text{M}^+$, $-\text{C(O)OR}^{70}$, $-\text{C(S)OR}^{70}$, $-\text{C(O)NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{C(NR}^{70})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{OC(O)R}^{70}$, $-\text{OC(S)R}^{70}$, $-\text{OC(O)O}^-\text{M}^+$, $-\text{OC(O)OR}^{70}$, $-\text{OC(S)OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(O)R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(S)R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2\text{M}^+$, $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(S)OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(O)NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(NR}^{70})\text{R}^{70}$ 및 $-\text{NR}^{70}\text{C(NR}^{70})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$ 이며, 여기에서 R^{60} 은 선택적으로 치환된 알킬, 시클로알킬, 헵테로알킬, 헵테로사이클로알킬알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헵테로아릴 및 헵테로아릴알킬로 이루어진 기로부터 선택되며, 각 R^{70} 은 독립적으로 수소 또는 R^{60} 이다. 각 R^{80} 은 독립적으로 R^{70} 이거나 또는 대안적으로, 2개의 R^{80} 은 그것에 결합된 질소 원자와 함께 5-, 6- 또는 7원 헵테로사이클로알킬을 형성하며, 이것은 O, N 및 S로 이루어진 기로부터 선택된 1개 내지 4개의 동일하거나 상이한 추가적인 이종원자를 선택적으로 포함할 수 있고, 그 중에서 N은 $-\text{H}$ 또는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬 치환을 가질 수 있다. 각 M^+ 는 순수한 단일 양전하를 갖는 반대 이온이다. 각 M^+ 는 독립적으로, 예를 들어, K^+ , Na^+ , Li^+ 와 같은 알칼리 이온; $^+\text{N}(\text{R}^{60})_4$ 와 같은 암모늄 이온 또는 $[\text{Ca}2^+]_{0.5}$, $[\text{Mg}2^+]_{0.5}$ 또는 $[\text{Ba}2^+]_{0.5}$ 와 같은 알칼리 토 이온일 수 있다(아래첨자 0.5는 이런 2가 알칼리 토 이온의 반대 이온 중 하나가 본 발명의 화합물의 이온화된 형태 및 전형적인 반대 이온(예: 염화물)일 수 있음을 의미하거나, 또는 본원에 개시된 2종의 이온화된 화합물은 그런 2가 알칼리 토 이온의 반대 이온으로서 작용할 수 있거나, 또는 본 발명의 이중 이온화된 화합물은 그런 2가 알칼리 토 이온의 반대 이온으로

작용할 수 있다). 구체적인 예로서, $-\text{NR}^{80} \text{R}^{80}$ 은 $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ -알킬, N -피롤리디닐, N -피페라지닐, $4N$ -메틸-피페라진-1-일 및 N -모르폴리닐이 있다.

[0081] 본원의 개시 외에도, "치환" 알켄, 알킨, 아릴 및 헤테로아릴 기의 불포화 탄소 원자에서 수소의 치환기는, 달리 명시되지 않는 한, $-\text{R}^{60}$, 할로, $-\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{OR}^{70}$, $-\text{SR}^{70}$, $-\text{S}^-\text{M}^+$, $-\text{NR}^{80} \text{R}^{80}$, 트리할로메틸, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{SO}_3^-\text{M}^+$, $-\text{SO}_3\text{R}^{70}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{OSO}_3^-\text{M}^+$, $-\text{OSO}_3\text{R}^{70}$, $-\text{PO}_3^{2-}(\text{M}^+)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$, $-\text{CO}_2^-\text{M}^+$, $-\text{CO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{80} \text{R}^{80}$, $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{NR}^{80} \text{R}^{80}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{70}$, $-\text{OCO}_2^-\text{M}^+$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2^-\text{M}^+$, $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{80} \text{R}^{80}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$ 및 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{NR}^{80} \text{R}^{80}$ 이며, 여기에서 R^{60} , R^{70} , R^{80} 및 M^+ 는 앞에 정의된 바와 같다. 단, 치환 알켄 또는 알킨의 경우, 치환기는 O^-M^+ , OR^{70} , SR^{70} , 또는 $-\text{S}^-\text{M}^+$ 가 아니다.

[0082] 본원의 개별 용어와 관련하여 개시된 기 외에도, "치환" 헤테로알킬 및 시클로헤테로알킬 기의 질소 원자의 수소 치환기는, 달리 명시하지 않는 한, $-\text{R}^{60}$, $-\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{OR}^{70}$, $-\text{SR}^{70}$, $-\text{S}^-\text{M}^+$, $-\text{NR}^{80} \text{R}^{80}$, 트리할로메틸, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{70}$, $-\text{S}(\text{O})_2^-\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{70}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{70}$, $-\text{OS}(\text{O})_2^-\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}^{70}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)_2(\text{M}^+)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})(\text{OR}^{70})$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{70}$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{80} \text{R}^{80}$, $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{NR}^{80} \text{R}^{80}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{70}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{70}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{80} \text{R}^{80}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$ 및 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{NR}^{80} \text{R}^{80}$ 이며, 여기에서 R^{60} , R^{70} , R^{80} 및 M^+ 는 앞에 정의된 바와 같다.

[0083] 본원의 개시 외에도, 일부 구현예에서, 치환되는 기는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기; 1개, 2개 또는 3개의 치환기, 1개 또는 2개의 치환기 또는 1개의 치환기를 갖는다.

[0084] 위에 정의된 모든 치환기에서, 그 자체에 추가적인 치환기를 갖는 치환기를 정의함으로써 도달되는 중합체(예: 그 자체가 치환 아릴기로 치환되고, 그것이 다시 치환 아릴기 등으로 치환되는 치환 아릴기를 치환기로서 갖는 치환 아릴)는 본원에 포함되는 것으로 의도되지 않는 것으로 이해되어야 한다. 그런 경우, 그런 치환의 최대수는 3이다. 예를 들어, 본원에서 구체적으로 고려되는 치환 아릴기의 연속(serial) 치환은 치환 아릴-(치환 아릴)-치환 아릴로 제한된다.

[0085] 달리 명시하지 않는 한, 본원에 명시적으로 정의되지 않은 치환기의 명명은 작용기의 말단 부분을 명명하고, 이어서 부착점을 향한 인접 작용기를 명명함으로써 이루어진다. 예를 들어, 치환기 "아릴알킬옥시카보닐"은 (아릴)-(알킬)-0-C(0)- 기를 지칭한다.

[0086] 하나 이상의 치환기를 포함하는 본원에 개시된 임의의 기와 관련하여, 그런 기는 입체적으로 비현실적이며/이거나 합성이 불가능한 임의의 치환 또는 치환 패턴을 포함하지 않는 것으로 이해해야 한다. 또한 본 화합물에는 이를 화합물의 치환으로 인해 발생하는 모든 입체화학적 이성질체가 포함된다.

[0087] 본원에 사용된 용어 "링커" 또는 "연결"은 2개의 기를 연결하고, 길이가 100원자 이하인 백본을 갖는 연결 모이어티(linking moiety)를 지칭한다. 링커 또는 연결은 2개의 기 또는 길이가 원자 1개 내지 100개의 사슬을 연결하는 공유 결합일 수 있으며(예: 길이가 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 또는 20개의 탄소 원자), 여기에서 링커는 선형, 분기형, 환형 또는 단일 원자일 수 있다. 특정한 경우, 링커 백본의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이상의 탄소 원자는 선택적으로 황, 질소 또는 산소 헤테로원자로 치환될 수 있다. 백본 원자들 사이의 결합은 포화이거나 불포화일 수 있으며, 보통 1개, 2개 또는 3개 이하의 불포화 결합이 링커 백본에 존재할 것이다. 링커는 하나 이상의 치환기, 예를 들어 알킬, 아릴 또는 알케닐기를 포함할 수 있다. 링커는 직쇄 또는 분기형의 폴리(에틸렌 글리콜); 에테르, 티오에테르, 3차 아민, 알킬을 제한 없이 포함할 수 있다. 예: 메틸, 에틸, n-프로필, 1-메틸에틸(이소-프로필), n-부틸, n-펜틸, 1,1-디메틸에틸(t-부틸) 등. 링커 백본은 아릴, 헤테로사이클 또는 시클로알킬기 같은 사이클릭기를 포함할 수 있으며, 여기에서 사이클릭기의 2개 이상의 원자(예: 2, 3 또는 4개의 원자)가 백본에 포함된다. 링커는 절단 가능하거나 불가능할 수 있다. 링커는 중수소화할 수 있다.

- [0088] "약제학적으로 허용 가능한 염"이란 용어는 포유동물 같은 피험체에게 투여가 허용되는 염을 의미한다(특정 투여법에서 허용 가능한 포유동물 안전성을 보이는 반대 이온을 가진 염). 이런 염은 약제학적으로 허용 가능한 무기 또는 유기 염기 및 약제학적으로 허용되는 무기산 또는 유기산으로부터 유도될 수 있다. "약제학적으로 허용 가능한 염"이란 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 지칭하며, 이런 염은 이 기술 분야에 널리 알려진 다양한 유기 및 무기 반대 이온으로부터 유도되며, 단지 예로서, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등을 포함하며, 분자가 염기성 작용기를 함유하는 경우, 염산염, 브롬화수소산염, 포름산염, 타르타르산염, 베실산염, 메실산염, 아세트산염, 말레산염, 옥살산염 등과 같은 유기산 또는 무기산의 염이다.
- [0089] "이의 염"이란 용어는 산의 양성자가 금속 양이온이나 유기 양이온 등과 같은 양이온으로 대체될 때 형성되는 화합물을 의미한다. 해당되는 경우, 염은 약제학적으로 허용 가능한 염이지만 환자에게 투여하기 위한 것이 아닌 중간 화합물의 염에는 필요하지 않다. 예를 들면, 본 화합물의 염에는 화합물이 무기산 또는 유기산에 의해 양성자화되어 양이온을 형성하며, 무기산 또는 유기산의 공액 염기를 염의 음이온성 성분으로 갖는 것이 포함된다.
- [0090] "용매화물"이란 용질의 분자 또는 이온과 용매 분자가 결합하여 형성된 복합체를 지칭한다. 용매는 유기 화합물, 무기 화합물 또는 둘 모두의 혼합물일 수 있다. 용매의 몇 가지 예로는 메탄올, N, N-디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 디메틸실록시드 및 물이 포함되며 이에 한정되지 않는다. 용매가 물인 경우, 형성된 용매화물은 수화물이다.
- [0091] "입체 이성질체"는 동일한 원자적 연결성을 갖지만 공간에서 상이한 원자 배열을 갖는 화합물을 지칭한다. 입체 이성질체에는 시스-트랜스 이성질체, E 및 Z 이성질체, 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체가 포함된다.
- [0092] "호변 이성질체"는 원자의 전자 결합 및/또는 에놀-캐토 및 이민-에나민 호변 이성질체와 같이 양성자의 위치만 상이한 다른 형태의 분자, 또는 피라졸, 이미다졸, 벤즈이미다졸, 트리아졸 및 테트라아졸 같은 $-N=C(H)-NH-$ 고리 원자 배열을 포함하는 호변 이성질체 형태의 헤테로아릴기를 지칭한다. 이 기술 분야에 통상적인 지식을 가진 사람은 다른 호변체적 고리 원자 배열이 가능하다는 것을 알 것이다.
- [0093] 용어 "또는 이의 염 또는 용매화물 또는 입체 이성질체"는 본 화합물의 입체 이성질체의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용매화물과 같이 염, 용매화물 및 입체 이성질체를 모두 포함시키려는 것임을 알 수 있을 것이다.
- [0094] "약제학적 유효량" 및 "치료학적 유효량"은 특정 장애나 질환 또는 이의 하나 이상의 증상을 치료하고/하거나 질병 또는 장애의 발생을 예방하기에 충분한 화합물의 양을 지칭한다. 종양원성 증식성 장애와 관련하여 약제학적 또는 치료학적 유효량은 무엇보다도 종양이 축소되거나 종양의 성장 속도를 감소시키기에 충분한 양을 포함한다.
- [0095] "환자"는 사람 및 사람이 아닌 피험체, 특히 포유류 피험체를 의미한다.
- [0096] 본원에 사용된 용어 "치료하는(treating)" 또는 "치료"는 포유동물(특히 사람)과 같은 환자에서 질병이나 의학적 병태의 치료를 의미하며, 여기에는 (a) 피험체의 예방적 치료와 같이 질병 또는 의학적 병태의 발생을 방지하는 것; (b) 환자의 질환 또는 의학적 병태를 제거하거나 회귀시키는 것과 같이 질병 또는 의학적 병태를 개선하는 것; (c) 환자의 질병 또는 의학적 병태의 발달을 늦추거나 저지시킴으로써 질병 또는 의학적 병태를 억제하는 것; 또는 (d) 환자의 질병 또는 의학적 병태의 증상을 경감시키는 것이 포함된다.
- [0097] 본 발명의 화합물, 조성물, 방법 및 프로세스를 기술할 때, 달리 언급하지 않는 한, 다음의 용어들은 본원에 정의된 의미를 갖는다.
- [0098] 상세한 설명
- [0099] 위에서 요약했듯이 아드레날린 수용체 조절 화합물 및 이를 사용하는 방법이 제공된다. 또한 본 화합물의 치료학적 유효량을 투여하는 것을 포함하여 아드레날린 수용체와 관련된 피험체의 질병이나 병태를 치료하는 방법도 제공된다. 본 개시의 양태에는, 세포를 β 1-선택적 아드레날린 수용체 조절 화합물과 접촉시킴으로써 세포에서 베타-어레스틴 경로보다 cAMP 경로를 선택적으로 활성화하는 단계를 포함하는, 세포 내 염증 반응 및 TNF-알파의 생산을 조절하는 방법이 포함된다. 본 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 키트가 제공된다.
- [0100] 다양한 구현예들에 대하여 기술하기에 앞서, 본 개시의 교시는 기술된 일부 구현예에 한정되지 않으며, 당연히 변경될 수 있는 것으로 이해해야 한다. 또한, 본원에 사용된 용어는 단지 일부 구현예만을 설명하기 위한 것이며, 본 교시의 범위는 첨부된 청구항에 의해서만 제한되므로 제한하려는 의도가 있지 않는 것으로 이해해야 한

다.

[0101] 여기에 사용된 섹션 제목은 단지 구성 목적을 위한 것이며, 기술된 주제를 어떤 식으로든 제한하는 것으로 해석해서는 안 된다. 본 교시는 다양한 구현예와 관련하여 기술되지만 그런 구현예로 한정되는 것은 아니다. 반대로, 본 교시는 이 기술 분야에 지식을 갖고 있는 사람들이 이해하는 바와 같이 다양한 대안, 수정 및 균등물을 포함한다.

[0102] 달리 정의하지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시가 속하는 기술 분야에 통상적인 지식을 갖고 있는 사람들이 공통적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기술된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 재료가 본 교시의 실시 또는 시험에 사용될 수 있더라도 여기에는 일부 예시적인 방법 및 재료가 기술된다.

[0103] 모든 간행물(publication)의 인용은 출원일 이전의 그것의 개시에 대한 것이며, 본 청구가 선행 발명으로 인해 그런 간행물보다 날짜가 앞설 수 없음을 인정하는 것으로 해석해서는 안 된다. 또한 제공되는 간행물의 날짜는 실제 공개일자와 다를 수 있으며, 이것은 독립적으로 확인될 수 있다.

[0104] 본 개시를 읽을 때 이 기술 분야에 지식을 갖고 있는 사람들에게 명백한 바와 같이, 여기에 기술되고 도시된 개별 구현예는 본 교시의 범위 또는 취지로부터 벗어남이 없이 다른 여러 구현예들의 특징과 쉽게 분리되거나 결합될 수 있는 개별적 구성 요소 및 특징을 갖는다. 언급된 모든 방법은 사건의 언급 순서대로 또는 논리적으로 가능한 다른 순서로 수행될 수 있다.

[0105] 이러한 특허 및 간행물 안에 개시된 모든 시퀀스를 포함하여, 본원에 언급된 모든 특허 및 간행물이 참조로서 명시적으로 포함된다.

아드레날린 수용체의 조절

[0107] 본 개시는 아드레날린 수용체 조절 화합물 및 이의 염 그리고 용매화물, 수화물 및/또는 이의 전구 약물 형태, 및 이를 포함하는 조성물을 제공한다. 또한 표적 아드레날린 수용체의 활성 조절에서의 사용 방법도 제공된다. 본원에서 사용되는 용어 "아드레날린 수용체"는 신호 송신 및 다양한 세포 내의 다양한 프로세스 조절에 관여하는 G-단백질 결합 수용체 패밀리의 구성원을 지칭하는데 사용된다. 아드레날린 수용체는 2개의 주요 그룹, 즉, 알파와 베타로 분류될 수 있으며, 각 그룹 안에 여러 개의 아형이 있다. α -아드레날린 수용체에는 아형 $\alpha 1$ 과 $\alpha 2$ 가 포함된다. β -아드레날린 수용체에는 아형 $\beta 1$, $\beta 2$ 및 $\beta 3$ 이 포함되며, 이것들은 Gs 단백질과 결합하고 (어떤 경우에는 $\beta 2$ 도 Gi에 커플링됨), 다시 아데닐레이트 시클라제와 결합할 수 있다. 어떤 경우에는 관심 아드레날린 수용체와 결합하는 작용제가 메신저인 사이클릭 아데노신 모노포스페이트(cAMP)의 세포 내 농도를 상승시킬 수 있고, cAMP 의존성 경로를 통해 다양한 세포 내 사건을 매개할 수 있다. 본 화합물을 사용하여 표적화할 수 있는 관심 아드레날린 수용체 패밀리 구성원에는 $\beta 1$ -아드레날린 수용체, $\beta 2$ -아드레날린 수용체, $\beta 3$ -아드레날린 수용체, $\alpha 1$ -아드레날린 수용체 및 $\alpha 2$ -아드레날린 수용체가 포함되며 이에 한정되지 않는다. 어떤 경우, 표적 아드레날린 수용체는 관심 질병에 관련되는 것이다.

[0108] 본 발명의 다양한 양태를 추가로 설명할 때 아드레날린 수용체 조절 화합물의 다양한 구현예의 기능 및 구조를 먼저 상세히 기술하고, 이어서 화합물이 사용되는 방법 및 용도에 대해 기술한다.

아드레날린 수용체 활성을 조절하는 화합물

[0110] 위에 요약된 바와 같이, 본 개시의 양태에는 아드레날린 수용체 조절 화합물이 포함된다. 아드레날린 수용체 조절 화합물은 샘플 또는 이의 성분과 접촉했을 때 샘플에서 표적 아드레날린 수용체의 활성을 조절하는 화합물이다. 일부 구현예에서, 본 화합물은 $\beta 1$ -아드레날린 수용체를 조절한다. 일부 구현예에서 본 화합물은 $\beta 2$ -아드레날린 수용체를 조절한다. 일부 구현예에서 본 화합물은 $\beta 3$ -아드레날린 수용체를 조절한다. 일부 구현예에서 본 화합물은 $\alpha 1$ -아드레날린 수용체를 조절한다. 일부 구현예에서 본 화합물은 $\alpha 2$ -아드레날린 수용체를 조절한다.

[0111] 특정한 관심 아드레날린 수용체 및 세포 내에서의 그것의 활성 및 기능에 따라 부분 또는 완전 작용제로 수용체를 활성화하는 것이 바람직할 수 있다. 이에 따라서, 아드레날린 수용체 활성의 조절은 활성의 부분적 또는 완전한 작용성을 포함할 수 있다. 본 화합물은 수용체 활성을 활성화시킴으로써 아드레날린 수용체 활성을 조절할 수 있다. 일부의 경우, 본 화합물은 부분 작용제이다.

[0112] 다른 경우, 길항제를 사용하여 세포에서 아드레날린 수용체의 활성 및 기능을 차단하는 것이 바람직할 수 있다. 본 개시는 관심 아드레날린 수용체에서 길항적 활성을 가질 수 있는 아드레날린 수용체 조절 화합물을

제공한다. 일부의 경우, 본 화합물은 아드레날린 수용체의 활성을 부분적으로 또는 완전히 차단할 수 있다.

[0113] 일부의 경우, 아드레날린 수용체의 활성을 조절한다는 것은 세포에서 아드레날린 수용체와 관련된 활성이 대조(예: 관심 화합물과 접촉하지 않은 세포)에 비해 10% 이상, 예를 들어 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 100% 이상, 200% 또는 그 이상으로 활성화하는 것을 의미한다.

[0114] 일부의 경우, 아드레날린 수용체의 활성을 조절한다는 것은 세포에서의 아드레날린 수용체의 부분적 작용성, 예를 들어, 본 화합물이 대조(예: 완전 활성화된 수용체)에 비해 수용체의 10% 이상, 예를 들어 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상 또는 90% 이상의 활성화를 달성하는 것을 의미한다. 부분적 작용성은 임의의 알맞은 방법, 예를 들어 100% 활성화 대조로 알려진 완전 작용제를 사용하는 세포 기반 분석법을 사용하여 평가할 수 있으며, 이때 수용체의 상대적 최대 활성화를 완전 작용제와 비교하여 측정할 수 있다(예: 도 2a 참고).

[0115] 일부의 경우, 아드레날린 수용체의 활성을 조절한다는 것은 세포에서 아드레날린 수용체와 관련된 활성이 대조(예: 관심 화합물과 접촉하지 않은 세포)에 비해 10% 이상, 예를 들면 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 그 이상으로 억제된다는 의미이다.

[0116] 샘플에서 아드레날린 수용체의 활성을 조절하는 본 화합물의 능력을 평가하고 분류하는 데 임의의 알맞은 방법을 이용할 수 있다. 일부의 경우, 표적 아드레날린 수용체의 활성 조절은 cAMP 경로의 신호를 관찰함으로써 평가할 수 있다. 관심 아드레날린 수용체의 신호 및 활성의 조절은 관심 아드레날린 수용체에 대한 임의의 알맞은 기능적 GPCR 세포 기반 분석법 및 본원의 실시에 섹션에 기술된 분석법(예: 형광 에너지 전달(FRET) 기술 또는 심장 혈관 평가를 이용한 세포 기반 cAMP 분석법)과 같은 임의의 알맞은 방법을 사용하여 평가할 수 있다. 일부 예에서 본 화합물이 활성을 나타내는 세포 유형은 관심 아드레날린 수용체를 포함하는 것이다.

구조적 피처

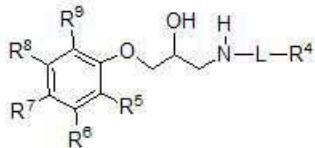
[0118] 아드레날린 수용체 조절 화합물에는 아미노 글리세를 함유 링커를 통해 말단기에 결합되는 치환 페닐기가 포함될 수 있다. 일부의 경우, 치환 페닐기는 축합된 5원 고리를 정의하는 치환기를 포함한다. 일부의 경우, 치환 페닐기는 최대 5개의 개별적 비연결 치환기로 치환되는 단일 고리(즉, 페닐 고리)를 포함한다. 일부의 경우, 치환 페닐기는 2, 3, 4 또는 5개의 개별적 비연결 치환기로 치환되는 단일 고리(즉, 페닐 고리)를 포함한다. 아드레날린 수용체 조절 화합물에는 아미노 글리세를 함유 링커를 통해 말단기에 결합된 5-6 축합 바이사이클릭 헤테로사이클이 포함될 수 있다. 5-6 축합 바이사이클릭 헤�테로사이클은 하나 이상의 질소 원자를 포함하는 5원 헤테로사이클에 축합된 페닐 고리를 포함할 수 있다. 이에 따라서, 5-6 축합 바이사이클릭 헤테로사이클은 헤테로아릴일 수 있다. 축합된 5원 헤�테로사이클은 1, 2 또는 3개의 질소 원자 및 선택적으로 1개의 산소 또는 황원자를 포함할 수 있다. 관심 5-6 축합 바이사이클릭 헤�테로사이클은 인다졸, 벤조트리아졸, 벤조이미다졸, 벤조옥사졸, 벤조티아졸, 벤조이소티아졸, 벤조이소옥사졸, 벤조티아디아졸 및 벤조옥사다이아졸을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 일부의 경우, 5-6 축합 바이사이클릭 헤�테로사이클은 축합된 페닐 고리의 알맞은 위치에서 링커에 연결된 인다졸 또는 치환 인다졸이다. 인다졸기는 4-위치를 통해 링커에 연결될 수 있다. 일부의 경우, 5-6 축합 바이사이클릭 헤�테로사이클은 축합된 페닐 고리의 알맞은 위치에서 링커와 연결된 인돌 또는 치환 인돌이다. 인돌기는 4-위치를 통해 링커에 연결될 수 있다. 일부의 경우, 화합물은 사모테롤이 아니다.

[0119] 아미노 글리세를 함유 링커는 아미노글리세를 연결기를 포함한다. 일부의 경우, 아미노글리세를 연결기는 화학식 $-O-CH_2CH(OH)CH_2NH-$ 를 갖거나 이의 치환 유도체이다. 일부의 경우, 아미노글리세를 연결기는 $CH(OH)$ 탄소에서 (S) 입체 화학을 갖는다. 임의의 알맞은 추가적 연결기가 아미노 글리세를 함유 링커에 포함되어 5-6 축합 바이사이클릭 헤�테로사이클을 연결된 말단기에 연결할 수 있다. 일부의 경우, 추가적인 연결기는 길이 1 내지 10개의 원자 또는 2 내지 6개의 원자와 같은 1 내지 20개의 원자의 백본을 갖는다. 이 연결기는 고리 구조(예: 헤테로사이클기 또는 시클로알킬기)를 포함할 수 있고, 1개 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있고/있거나 선택적으로 치환될 수 있다. 일부의 경우, 이 연결기는 탄소 사슬(예: 치환 또는 비치환된 C1-C10 알킬 링커), 에테르를 포함하는 탄소 사슬, 아미노 또는 아미도 작용기를 포함하는 사슬 및 폴리에틸렌글리콜(PEG) 또는 변형된 PEG 사슬로부터 선택된다. 일부의 경우, 추가적인 연결기에는 선택적으로 치환되며, (본원에 기술된 바와 같은) 아미노 글리세를 링커의 아미노기에 결합되는 C1-C6 알킬 연결기가 포함된다. 일부의 경우, NH- 질소를 통해 아미노글리세를 연결기에 연결되는 추가적인 연결기는 -NH- 질소가 2차 아미노기가 되도록 선택된다. 추가적 연결기는 길이가 1 내지 12 개의 탄소 원자(예: 1 내지 6 또는 1 내지 4개의 원자 길이)인 알킬 또는 치환 알킬 링커와 같은, 알킬 또는 치환 알킬 링커이다. 일부의 경우, 알킬 링커는 중수소화되고, 예를 들어 -NH- 질소에 인

접한 탄소 원자에 1개 또는 2개의 중수소를 포함한다.

[0120] 임의의 알맞은 밀단기가 본 화합물에 포함될 수 있다. 5-6 축합 바이사이클릭 헤테로사이클에 연결될 수 있는 관심 밀단기에는 알킬, 치환 알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로사이클 및 치환 헤테로사이클기가 포함되며 이에 한정되지 않는다.

[0121] 일부 구현예에서 화합물은 화학식 (I)의 화합물이며:



(I)

[0122]

식 중,

[0124] R^5 내지 R^9 는 H, 알킬, 치환 알킬, 할로겐, 히드록실, 시아노, 불소화 알킬기(예: CF_3 과 같이 1-6 플루오로로 치환되는 알킬기), 알콕시, 치환 알콕시 치환, $OCOR'$, $OCONR'R''$ 로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 R' 및 R'' 는 독립적으로 R^5 , 아릴, 치환 아릴, 알킬 또는 시클로알킬이며, 선택적으로 1-6 플루오로로 추가적으로 치환되거나, 또는 R' 및 R'' 는 연결된 N과 함께 헤테로사이클 또는 치환 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 여기에서 R^5 내지 R^9 중 임의의 2개는 고리형으로(cyclically) 연결되어 축합 5원 헤테로사이클 고리를 형성하며;

[0125] L은 링커이며;

[0126] R^4 는 알킬, 치환 알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로사이클, 치환 헤테로사이클, 헤테로아릴 또는 치환 헤테로아릴;

[0127] 또는, 이의 전구 약물 또는 이의 염이다.

[0128] 화학식 (I)의 일부 구현예에서, R^7 은 OH 또는 OP이며, 여기에서 P는 전구 약물의 프로모이어티(promoietty)이다. 화학식 (I)의 일부 구현예에서 R^5 내지 R^9 의 적어도 하나는 할로겐이다(예: R^5 내지 R^9 플루오로 중 적어도 하나). 화학식 (I)의 일부 구현예에서 R^5 내지 R^9 의 적어도 2개는 할로겐이다(예: 적어도 하나의 R^5 내지 R^9 플루오로). 일부의 경우, 화합물은 사모테롤이 아니다. 화학식 (I)의 일부 구현예에서, R^6 및 R^9 의 적어도 하나는 할로겐이다(예: R^6 및 R^9 플루오로 중 적어도 하나). 화학식 (I)의 일부 구현예에서, R^6 과 R^9 는 모두 할로겐이다(예: 플루오로).

[0129] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 (I)의 화합물이며, 여기에서,

[0130] R^5 내지 R^9 는 H, 알킬, 치환 알킬, 할로겐, 히드록실, 시아노, 불소화 알킬기(예: CF_3 과 같이 1-6 플루오로로 치환되는 알킬기), 알콕시, 치환 알콕시, $OCOR'$, $OCONR'R''$ 로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 R' 및 R'' 는 독립적으로 R^5 , 아릴, 치환 아릴, 알킬 또는 시클로알킬이며, 선택적으로 1-6 플루오로로 추가적으로 치환되거나, 또는 R' 및 R'' 는 연결된 N과 함께 헤테로사이클 또는 치환 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 여기에서 R^5 내지 R^9 중 임의의 2개는 고리형으로 연결되어 축합 5원 헤테로사이클 고리를 형성하며;

[0131] L은 링커이며;

[0132] R^4 는 알킬, 치환 알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로사이클, 치환 헤테로사이클, 헤테로아릴 또는 치환 헤테로아릴;

[0133] 또는 이의 전구 약물 또는 이의 염이다.

[0134] 화학식 (I)의 일부 구현예에서, R^5 , R^6 , R^8 및 R^9 은 H, 알킬, 치환 알킬, 할로겐, 히드록실, 시아노, 불소화 알

킬기(예: CF_3 와 같이 1-6 플루오로 치환되는 알킬기), 알콕시, 치환 알콕시 또는 (1-6 플루오로 치환된) 불소화 알콕시로부터 독립적으로 선택되며; R^7 은 R^5 , OH , $-\text{OCOR}'$ 및 $-\text{OCNR}''\text{R}''$ 로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 R' 및 R'' 는 아릴, 치환 아릴, 알킬, 치환 알킬, 시클로알킬 및 치환 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R' 및 R'' 는 연결된 N과 함께 헤테로사이클 또는 치환 헤�테로사이클을 형성한다. 일부의 경우, R^7 은 1-6 플루오로로 치환되는 기이다.

[0135] 일부 구현예에서 R^7 은 수소가 아니다. 일부 구현예에서 R^7 은 히드록실이다. 일부 구현예에서 R^7 은 알콕시 또는 치환 알콕시이다. 일부 구현예에서 R^7 은 $-\text{OCOR}'$ 이며, 여기에서 R' 은 알킬, 치환 알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴 또는 치환 헤�테로아릴이다.

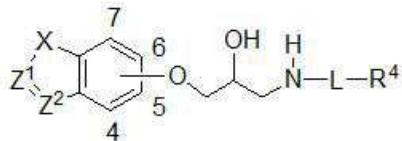
[0136] 일부의 경우, R^5 , R^6 , R^8 및 R^9 중 적어도 하나는 수소가 아니다. 화학식 (I)의 일부 예에서 R^6 및 R^9 은 각각 독립적으로 할로겐이다. 화학식 (I)의 일부 예에서 R^6 및 R^9 은 독립적으로 플루오로 또는 H이다. 일부의 경우, R^6 및 R^9 중 적어도 하나는 플루오로이다. 화학식 (I)의 일부 예에서 R^6 및 R^9 은 독립적으로 플루오로 또는 H이며, 여기에서 R^6 및 R^9 중 적어도 하나는 할로겐(예: 플루오로)이고, R^5 및 R^8 은 수소이다. 화학식 (I)의 일부 예에서 R^6 및 R^9 은 각각 플루오로이다. 화학식 (I)의 일부 예에서 R^6 및 R^8 의 적어도 하나는 H이다. 화학식 (I)의 일부 예에서 R^6 및 R^8 은 각각 H이다. 화학식 (I)의 일부 예에서 R^9 은 H이다. 화학식 (I)의 일부 구현예에서 이 화합물은 다음의 $\text{R}^5\text{-R}^9$ 그룹의 조합 중 하나를 가지며:

구현예	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9
1	H	F	OH	H	F
2	H	H	OH	H	F
3	H	F	OH	H	H
4	H	F	OP	H	F
5	H	H	OP	H	F
6	H	F	OP	H	H

[0137]

[0138] 여기에서 P는 알킬 치환 알킬 또는 전구 약물(예: 에스테르 전구 약물)의 프로모이어티다(예: 아실, 치환 아실).

[0139] 일부 구현예에서 이 화합물은 화학식 (II)의 화합물이며:



(II)

[0140] 식 중,

[0142] Z^1 은 N 또는 CR^1 이고;

[0143] Z^2 는 N 또는 CR^2 이며;

[0144] X는 NR^3 , O 또는 S이며;

[0145] R^1 , R^2 및 R^3 는 각각 독립적으로 H, 알킬 또는 치환 알킬이고;

- [0146] L은 링커이며;
- [0147] R^4 는 알킬, 치환 알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로사이클, 치환 헤테로사이클, 헤테로아릴 또는 치환 헤�테로아릴이며;
- [0148] 5-6 축합 바이사이클릭 헤테로사이클은 알킬, 치환 알킬, 할로겐, 히드록실, 시아노, 불소화 알킬기(예: CF_3 와 같이 1-6 플루오로로 치환된 알킬기), 알콕시, 치환 알콕시, (1-6 플루오로로 치환된) 불소화 알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 R^{10} 기로 선택적으로 추가 치환되거나;
- [0149] 또는 이의 전구 약물 또는 이의 염이다.
- [0150] 화학식 (II)의 일부 구현예에서 Z^1 은 N이다. 화학식 (II)의 일부 구현예에서 Z^1 은 CR^1 이다. 화학식 (I-I)의 일부 구현예에서 Z^2 는 N이다. 화학식 (II)의 일부 구현예에서 Z^2 는 CR^2 이다. 화학식 (II)의 일부 구현예에서 X는 NR^3 이다. 화학식 (II)의 일부 구현예에서 X는 NH이다. 화학식 (II)의 일부 구현예에서 X는 O이다. 화학식 (II)의 일부 구현예에서 X는 S이다. 화학식 (II)의 일부 구현예에서 X는 NR^3 이고, Z^1 은 N이다. 화학식 (II)의 일부 구현예에서 X는 NR^3 이고, Z^1 은 CR^1 이다. 화학식 (II)의 일부 구현예에서 Z^1 은 N이고, Z^2 는 CR^2 이고, X는 NR^3 이다. 화학식 (II)의 일부 구현예에서 Z^1 은 CR^1 이고, Z^2 는 N이고, X는 NR^3 이다. 화학식 (II)의 일부 구현예에서 Z^1 은 N이고, Z^2 는 N이고, X는 NR^3 이다.
- [0151] 화학식 (II)의 일부 구현예에서 R^1 은 H이다. 화학식 (II)의 일부 구현예에서 R^2 는 H이다. 화학식 (II)의 일부 구현예에서 R^3 는 H이다. 화학식 (II)의 일부 구현예에서 R^1 은 알킬 또는 치환 알킬이다. 화학식 (II)의 일부 구현예에서 R^2 는 알킬 또는 치환 알킬이다. 화학식 (II)의 일부 구현예에서 R^3 은 메틸이다. 화학식 (II)의 일부 구현예에서 R^1 은 알킬 또는 치환 알킬이다.
- [0152] 화학식 (I)-(II)의 일부 구현예에서 R^4 는 알킬 또는 치환 알킬이다. 화학식 (I)-(II)의 일부 구현예에서 R^4 는 시클로알킬 또는 치환 시클로알킬이다. 화학식 (I)-(II)의 일부 구현예에서 R^4 는 아릴 또는 치환 아릴이다. 화학식 (I)-(II)의 일부 구현예에서 R^4 는 폐닐 또는 치환 폐닐이다. 화학식 (I)-(II)의 일부 구현예에서 R^4 는 헤테로사이클 또는 치환 헤�테로사이클이다.
- [0153] 예를 들면, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR_{10}$, $-C(O)R_{10}$, $-CO_2R_{10}$, $-O(CO)R_{10}$, $-C(O)NR_{10}R_{20}$, $-OC(O)NR_{10}R_{20}$, $-SR_{10}$, $-SOR_{10}$, $-SO_2NR_{10}R_{20}$, $-NR_{10}R_{20}$, $-NR_{10}C(O)R_{20}$, $-NR_1C(O)R_{20}$, $-NR_1SO_2R_{20}$, $-NR_1(CO)NR_{20}R_{30}$, 비치환 또는 치환 C_{1-8} 알킬, 비치환 또는 치환 C_{2-8} 알케닐, 비치환 또는 치환 C_{2-8} 알키닐, 비치환 또는 치환 C_{3-8} 사이클로알킬, 비치환 또는 치환 C_{6-10} 아릴, 비치환 또는 치환 5원 내지 10원 헤테로아릴, 비치환 또는 치환 3원 내지 10원 헤테로시클로부터 선택된 임의의 알맞은 치환기와 같은, 다양한 관심 치환기가 본 화합물에, 예를 들면 축합 폐닐 고리의 4-7 위치 중 어느 하나에, 링커에 포함되거나 또는 화학식 (I)-(III) 중 어느 하나의 R^1 내지 R^4 기에 포함될 수 있으며, 여기에서 R_{10} , R_{20} 및 R_{30} 은 수소, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 할로알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 시클로알킬, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알케닐, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알키닐, 비치환 또는 치환 C_{6-10} 아릴, 비치환 또는 치환 5원 내지 10원 헤�테로아릴, 비치환 또는 치환 아릴- C_{1-4} 알킬, 비치환 또는 치환 아릴- C_{1-4} 알킬 및 비치환 또는 치환 아릴옥시- C_{1-4} 알킬로부터 각각 독립적으로 선택된다. 또는 2개의 R_{10} , R_{20} 은 함께 또는 R_{10} 과 R_{20} 은 그것에 부착된 원자와 함께 비치환 또는 치환 5원, 6원, 7원 고리를 형성할 수 있다.
- [0154] 화학식 (I)-(V)의 일부 구현예에서, L은 알킬, 치환 알킬, 알케닐, 치환 알케닐, 알키닐, 치환 알키닐, 알콕시, 치환 알콕시, 아미노, 치환 아미노, 카복실, 카복실 에스테르, 아실 아미노, 알킬아미드, 치환 알킬아미드, 아릴, 치환 아릴, 헤�테로아릴, 치환 헤�테로아릴, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 헤�테로시클 및 치환 헤�테로시클로부터 선택된 기를 포함한다. 일부 구현예에서 L은 알킬 또는 치환 알킬기를 포함한다. 일부 구현예에서 L

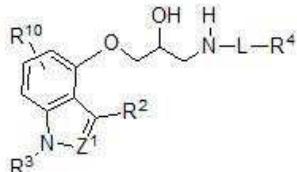
은 알킬아미드 또는 치환 알킬아미드기를 포함한다. 일부 구현예에서 L은 시클로알킬 또는 치환 시클로알킬기를 포함한다.

[0155] 일부 구현예에서 L은 폴리머를 포함한다. 예를 들어, 폴리머는 폴리에틸렌 글리콜, 메톡시폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 호모폴리머, 폴리 프로필렌 글리콜 호모폴리머, 에틸렌 글리콜과 프로필렌 글리콜의 코폴리머(예: 호모폴리머 및 코폴리머가 비치환되거나 알킬기로 한쪽 말단에서 치환된 경우), 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 에틸 에테르, 폴리비닐 피롤리돈, 이들의 조합 등을 포함하는 폴라아킬렌 글리콜 및 이의 유도체를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서 폴리머는 폴리알킬렌 글리콜이다. 일부 구현예에서 폴리머는 폴리에틸렌 글리콜이다.

[0156] 본원에 기술된 화학식(예: 화학식 (I)-(V))의 일부 구현예에서 링커기 L은 $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-0-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{OCH}_2--$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_4-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_5-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{S}(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{S}(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{S}(\text{CH}_2)_4-$, $-\text{S}(\text{CH}_2)_5-$, $-\text{SOCH}_2-$, $-\text{SO}(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{SO}(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{SO}(\text{CH}_2)_4-$, $-\text{SO}(\text{CH}_2)_5-$, $-\text{N}(\text{R})\text{CH}_2-$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$, $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_4-$, $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_5-$, $-\text{N}(\text{R})-$, $-\text{N}(\text{R})(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{N}(\text{R})(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{N}(\text{R})(\text{CH}_2)_4-$, $-\text{N}(\text{R})(\text{CH}_2)_5-$, $-\text{N}(\text{R})(\text{C}=\text{O})-$, $-(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R})-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2-\text{SO}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{SO}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2-\text{SO}-(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{SO}-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{SO}-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{SO}-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{SO}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R})-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{R})-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{R})-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{R})-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{R})-(\text{CH}_2)_2-$ 으로부터 선택된 하나 이상의 연결기를 포함하며, 여기에서 R은 H, 알킬(예: 메틸) 또는 치환 알킬 또는 이의 중수소화 버전이다. 본원에 기술된 화학식(예: 화학식 (I)-(V))의 일부 구현예에서 링커기 L은 $-\text{NH}-$ 질소에 인접한 다음의 기 중 하나를 포함하며: $-\text{CD}_2-$, $-\text{CDR}-$, 여기에서 R은 알킬 또는 치환 알킬이다. 화학식 (I)-(III)의 일부 구현예에서 링커기에는 선택적으로 치환된 C1-C6 알킬 링커가 포함된다. 화학식 (I)-(III)의 일부 구현예에서 링커기는 예를 들어, $-\text{NH}-$ 질소 원자에 인접한 링커의 탄소 원자에서 1, 2 또는 그 이상의 중수소로 치환된 C1-C6 알킬 링커를 포함한다. 화학식 (I)-(III)의 일부 구현예에서 링커기에는 C1-C6 알킬 링커 및 연결 작용기, 예를 들면 아미도, 카바메이트, 에테르, 셀론아미드, 카보닐, 셀포닐, 아미노, 티오카보닐, 티오카바메이트, 티오아미도 등이 포함된다. 화학식 (I)-(III)의 일부 구현예에서 링커기는 $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{N}(\text{R})-\text{CO}-$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{N}(\text{R})-\text{CS}-$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{N}(\text{R})-\text{SO}_2-$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{CO}-$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{CS}-$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{SO}_2-$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{N}(\text{R})-\text{C}(\text{=NR})-$ 에서 선택된 기를 포함하며, 여기에서 R은 H, 알킬 또는 치환 알킬(예: 메틸)이다.

[0157] 화학식 (I)-(V)의 일부 예에서 L은 L^1-Z^3 이며, 여기에서 L^1 은 알킬 또는 치환 알킬 연결기이며(예: C1-C6 연결기), Z^3 는 없거나 $-0-$, $-\text{NR}-$, $-\text{N}(\text{R})(\text{C}=\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R})(\text{SO}_2)-$, $-\text{N}(\text{R})(\text{C}=\text{O})\text{NR}-$, $-\text{N}(\text{R})(\text{C}=\text{S})\text{NR}-$, $-\text{N}(\text{R})(\text{C}=\text{O})\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R})(\text{C}=\text{S})\text{O}-$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R})-$, $-\text{O}(\text{C}=\text{S})\text{N}(\text{R})-$ 및 $-\text{C}(\text{=O})-\text{NR}-$ 로부터 선택되며, 여기에서 R은 H, 알킬(예: 메틸) 또는 치환 알킬이다.

[0158] 화학식 (II)의 일부 예에서 화합물은 하기 화학식 (III)를 갖는다:

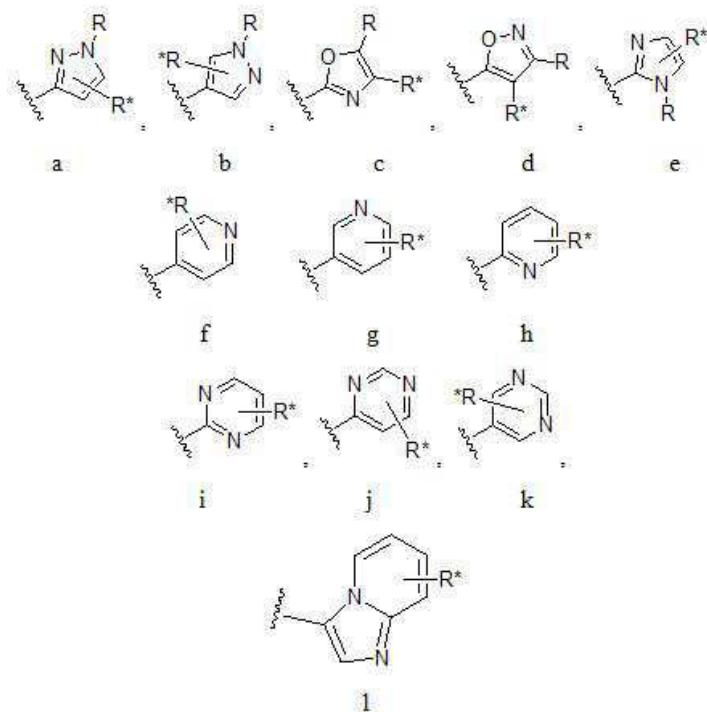


(III).

[0159] 화학식 (III)의 일부 구현예에서 Z¹은 N이다. 화학식 (III)의 일부 구현예에서 Z¹은 CR¹이다. 화학식 (III)의 일부 구현예에서 Z¹은 CH이다. 화학식 (III)의 일부 구현예에서 R²는 H이다. 화학식 (III)의 일부 구현예에서 R³는 H이다. 화학식 (III)의 일부 구현예에서 R¹은 알킬 또는 치환 알킬이다. 화학식 (III)의 일부 구현예에서 R²는

알킬 또는 치환 알킬이다. 화학식 (III)의 일부 구현예에서 R^2 는 메틸이다. 화학식 (III)의 일부 구현예에서 R^3 는 알킬 또는 치환 알킬이다.

[0161] 화학식 (I)-(III)의 일부 구현예에서 R^4 는 알킬 또는 치환 알킬이다. 화학식 (I)-(III)의 일부 예에서 R^4 는 저급 알킬 또는 치환 저급 알킬이다. 화학식 (I)-(III)의 일부 예에서 R^4 는 터트-부틸, 이소프로필, 이소부틸 및 이소펜틸로부터 선택된다. 일부 예에서 알킬기는 히드록시, 알콕시 또는 할로겐 같은 것으로 추가로 치환될 수 있다. 일부 예에서 L은 공유 결합이고, R4는 알킬 또는 치환 알킬이다. 화학식 (I)-(III)의 일부 구현예에서 R^4 는 시클로알킬 또는 치환 시클로알킬이다. 화학식 (I)-(III)의 일부 구현예에서 R^4 는 아릴 또는 치환 아릴이다. 화학식 (I)-(III)의 일부 구현예에서 R^4 는 페닐 또는 치환 페닐이다. 화학식 (I)-(III)의 일부 구현예에서 R^4 는 헤테로사이클 또는 치환 헤테로사이클이다. 화학식 (I)-(III)의 일부 구현예에서 R^4 는 모르폴린이다. 화학식 (I)-(III)의 일부 구현예에서 R^4 는 헤테로아릴 또는 치환 헤�테로아릴이다. 화학식 (I)-(III)의 일부 구현예에서 R^4 는 피라졸, 치환 피라졸, 옥사졸, 치환 옥사졸, 티오펜, 치환 티오펜, 피리딘, 치환 피리딘이다. 화학식 (I)-(III)의 일부 구현예에서 R^4 는 다음의 헤�테로사이클 a-1 중 하나로부터 선택된다:



[0162]

식 중, R은 H, 알킬, 치환 알킬, 할로겐, 시아노, 알콕시, 치환 알콕시이며; R^* 은 알킬, 치환 알킬, 할로겐, 히드록시, 시아노, 알콕시 및 치환 알콕시로부터 선택되는 하나 이상의 선택적 치환기다. 화학식 (I)-(III)의 일부 구현예에서 R^4 는 (전술된 바와 같이) 헤테로아릴 또는 치환 헤�테로아릴이며, L은 L^1-Z 이며, 여기에서 L^1 은 C1-C6 알킬 또는 치환 알킬 연결기이며, Z는 $-NR-$, $-O-$ 및 $-S-$ 로부터 선택된 선택적 연결기이다.

[0164] 화학식 (I)의 일부 구현예에서 R^4 는 (전술한 바와 같이) 헤�테로사이클 a-1로부터 선택되고;

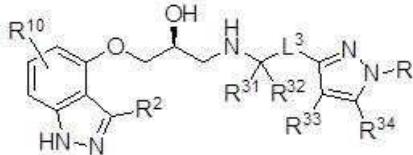
[0165] L은 공유 결합, C1-C6 알킬 또는 치환 C1-C6 알킬이며;

[0166] R^7 은 히드록시, 알콕시, 치환 알콕시, $OCOR'$, $OCONR'R''$ 이며, 여기에서 R' 및 R'' 는 독립적으로 R^5 , 아릴, 치환 아릴, 알킬 또는 시클로알킬이며, 1-6 플루오로로 선택적으로 추가 치환되거나, 또는 R' 및 R'' 는 연결된 N과 함께 헤�테로사이클 또는 치환 헤�테로사이클을 형성하며;

[0167] R^6 및 R^9 은 독립적으로 플루오로 또는 H이며, 여기에서 적어도 하나의 R^6 및 R^9 은 플루오로이고;

[0168] R^5 및 R^8 은 수소이다.

[0169] 화학식 (III)의 일부의 경우, R^4 는 (예컨대, 위에 기술된 바와 같이) 헤테로사이클 a-1로부터 선택되며; L은 공유 결합, C1-C6 알킬 또는 치환 C1-C6 알킬이다. 일부 예에서 화합물은 다음의 화학식을 가지며:



[0170]

식 중,

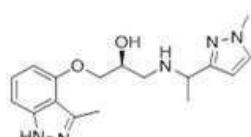
[0172] R^{10} 및 R^2 는 위에 정의된 바와 같으며;

[0173] R^{33} 및 R^{34} 는 H, 알킬, 치환 알킬, 할로겐, 히드록시, 시아노, 알콕시 및 치환 알콕시로부터 독립적으로 선택되며;

[0174] R^{31} 및 R^{32} 는 H, 중수소, C1-C6 알킬, 치환 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택되며;

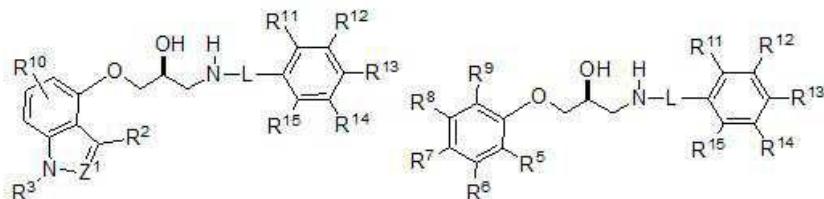
[0175] R^2 는 C1-C6 알킬 링커 또는 치환 C1-C6 알킬 링커이고;

[0176] L³는 공유 결합, C1-C5 알킬 링커 또는 치환 C1-C5 알킬 링커이다. 일부 예에서 화합물은 다음의 구조를 갖는다:



[0177]

화학식 (I)-(III)의 일부 구현예에서 화합물은 화학식 (IV) 또는 (V)를 가지며:



[0179]

[0180] 식 중, R^1 - R^{10} 및 L은 위에 정의된 바와 같으며; R^{11} - R^{15} 는 각각 독립적으로 H, 할로겐, -CN, -NO₂, -OH, -OR₁₀, -C(O)R₁₀, -CO₂R₁₀, -O(CO)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₂₀, -OC(O)NR₁₀R₂₀, -SR₁₀, -SOR₁₀, -SO₂R₁₀, -SO₂NR₁₀R₂₀, -NR₁₀C(O)R₂₀, -NR₁C(O)R₂₀, -NR₁SO₂R₂₀, -NR₁(CO)NR₂₀R₃₀, 비치환 또는 치환 C₁₋₈ 알킬, 비치환 또는 치환 C₂₋₈ 알케닐, 비치환 또는 치환 C₂₋₈ 알키닐, 비치환 또는 치환 C₃₋₈ 시클로알킬, 비치환 또는 치환 C₆₋₁₀ 아릴, 비치환 또는 치환 5원 내지 10원 헤테로아릴, 및 비치환 또는 치환 3원 내지 10원 헤테로시클릴로부터 선택되며, 여기에서 R₁₀, R₂₀ 및 R₃₀은 각각 독립적으로 수소, 비치환 또는 치환 C₁₋₆ 할로알킬, 비치환 또는 치환 C₁₋₆ 알킬, 비치환 또는 치환 C₃₋₆ 시클로알킬, 비치환 또는 치환 C₂₋₆ 알케닐, 비치환 또는 치환 C₂₋₆ 알키닐, 비치환 또는 치환 C₆₋₁₀ 아릴, 비치환 또는 치환 5원 내지 10원 헤�테로아릴, 비치환 또는 치환 아릴-C₁₋₄ 알킬, 비치환 또는 치환 아릴-C₁₋₄ 알킬, 및 비치환 또는 치환 아릴옥시-C₁₋₄ 알킬로부터 선택되며, 또는 2개의 R₁₀, R₂₀이 함께 또는 R₁₀과 R₃₀이 그것에 결합된 원자와 함께 비치환 또는 치환 5, 6 또는 7원 고리를 형성할 수 있다.

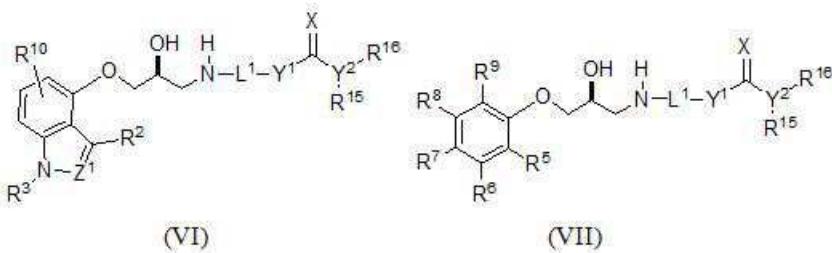
[0181] 화학식 (IV)의 일부 구현예에서 Z¹은 N이다. 화학식 (IV)의 일부 구현예에서 Z¹은 CR¹이다. 화학식 (IV)의 일부

구현예에서 Z^1 은 CH이다. 화학식 (IV)의 일부 구현예에서 R^2 는 H이다. 화학식 (IV)의 일부 구현예에서 R^3 은 H이다. 화학식 (IV)의 일부 구현예에서 R^1 은 알킬 또는 치환 알킬이다. 화학식 (IV)의 일부 구현예에서 R^2 는 알킬 또는 치환 알킬이다. 화학식 (IV)의 일부 구현예에서 R^2 는 메틸이다. 화학식 (IV)의 일부 구현예에서 R^3 은 알킬 또는 치환 알킬이다. 화학식 (IV)의 일부 구현예에서 Z^1 은 N이고, R^2 는 메틸이며, R^3 은 수소이다.

[0182] 화학식 (V)의 일부 구현예에서 R^5 , R^6 , R^8 및 R^9 은 독립적으로 H, 알킬, 치환 알킬, 할로겐, 히드록실, 시아노, 불소화 알킬기(예: CF_3 같이 1-6 플루오로로 치환된 알킬기), 알콕시, 치환 알콕시, 또는 (예컨대, 1-6 플루오로로 치환된) 불소화 알콕시로부터 선택되고; R^7 은 독립적으로 R^5 , OH, $-OCOR'$ 및 $-OCNR''R''$ 로부터 선택되며, 여기에서 R' 및 R'' 는 각각 독립적으로 아릴, 치환 아릴, 알킬, 치환 알킬, 및 시클로알킬로부터 선택되거나, 또는 R' 및 R'' 는 연결된 N과 함께 헤테로사이클 또는 치환 헤�테로사이클을 형성한다. 일부의 경우, R^7 은 1-6 플루오로로 치환된 기이다. 일부 구현예에서 R^7 은 수소가 아니다. 일부의 경우, R^5 , R^6 , R^8 및 R^9 중 적어도 하나는 수소가 아니다. 화학식 (V)의 일부 예에서 R^6 및 R^9 는 각각 독립적으로 할로겐이다. 일부 구현예에서 R^7 은 히드록실이다. 일부 구현예에서 R^7 은 알콕시 또는 치환 알콕시이다. 일부 구현예에서 R^7 은 $-OCOR'$ 이며, 여기에서 R' 은 알킬, 치환 알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴 또는 치환 헤�테로아릴이다.

[0183] 일부의 경우, R^5 , R^6 , R^8 및 R^9 중 적어도 하나는 수소가 아니다. 화학식 (V)의 일부 예에서 R^6 및 R^9 은 각각 독립적으로 할로겐이다. 화학식 (V)의 일부 예에서 R^6 및 R^9 은 각각 플루오로이다. 화학식 (I)의 일부 예에서 R^6 및 R^8 중 적어도 하나는 H이다. 화학식 (V)의 일부 예에서 R^6 및 R^8 은 각각 H이다.

[0184] 화학식 (I)-(III)의 일부 구현예에서 화합물은 화학식 (VI) 또는 (VII)을 가지며:



[0185]

식 중,

[0187] R^1-R^{10} 은 위에 정의된 바와 같고;

[0188] L^1 은 링커이고;

[0189] Y^1 은 없거나 NR이며, 여기에서 각 R은 독립적으로 H, 알킬 또는 치환 알킬이고;

[0190] X는 O 또는 S이고;

[0191] Y^2 는 CH 또는 N이고;

[0192] R^{15} 및 R^{16} 은 독립적으로 H, 알킬 및 치환 알킬로부터 선택되거나, 또는 R^{15} 및 R^{16} 은 고리형으로 연결되어 선택적으로 치환된 시클로알킬 또는 헤�테로사이클을 형성한다.

[0193] 화학식 (VI)-(VII)의 일부 구현예에서 L^1 은 백본에서 1개 또는 2개의 산소 원자로 선택적으로 치환된 C1-C6 알킬 링커이다. 화학식 (VI)-(VII)의 일부 구현예에서 L^1 은 예를 들어, $-NH-$ 질소에 인접한 탄소 원자에서 1개, 2개 또는 그 이상의 중수소로 선택적으로 치환된 C1-C6 알킬 링커이다. 화학식 (VI)-(VII)의 일부 구현예에서 L^1 은 C2 알킬 링커이다. 화학식 (VI)-(VII)의 일부 구현예에서 Y^1 은 결여되었다. 화학식 (VI)-(VII)의 일부 구현예에서 Y^1 은 NR이며, 여기에서 각 R은 H, 알킬 또는 치환 알킬이다. 일부의 경우, Y^1 의 R은 시클로프로필, 시

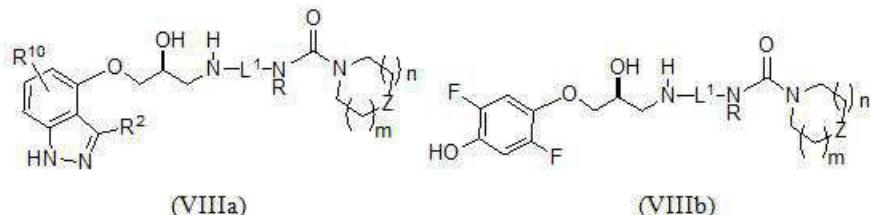
클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실 같은 시클로알킬 또는 치환 시클로알킬이다. 화학식 (VI)-(VII)의 일부 구현예에서 Y^1 은 NH이다. 화학식 (VI)-(VII)의 일부 구현예에서 X는 O이다. 화학식 (VI)-(VII)의 일부 구현예에서 X는 S이다. 화학식 (VI)-(VII)의 일부 구현예에서 Y^2 는 N이다. 화학식 (VI)-(VII)의 일부 구현예에서 Y^1 은 NH이고, X는 O이며, Y^2 는 N이다. 화학식 (VI)-(VII)의 일부 구현예에서 Y^1 은 없고, X는 O이며, Y^2 는 N이다. 화학식 (VI)-(VII)의 일부 구현예에서 Y^1 은 NH이고, X는 S이며, Y^2 는 N이다. 화학식 (VI)-(VII)의 일부 구현예에서 Y^1 은 없고, X는 S이며, Y^2 는 N이다. 화학식 (VI)-(VII)의 일부 구현예에서 Y^2 는 CH이다. 화학식 (VI)-(VII)의 일부 구현예에서 Y^1 은 NH이고, X는 O이며, Y^2 는 CH이다. 화학식 (VI)-(VII)의 일부 구현예에서 R^{15} 및 R^{16} 은 독립적으로 H, 알킬 및 치환 알킬로부터 선택된다. 화학식 (VI)-(VII)의 일부 구현예에서 R^{15} 및 R^{16} 은 고리형으로 연결되어 선택적으로 추가 치환된 4원 내지 6원 시클로알킬 또는 헤테로사이클 같이 선택적으로 치환된 시클로알킬 또는 헤�테로사이클을 형성한다.

화학식 (VI)의 일부 구현예에서 Z^1 은 N이다. 화학식 (VI)의 일부 구현예에서 Z^1 은 CR¹이다. 화학식 (VI)의 일부 구현예에서 Z^1 은 CH이다. 화학식 (VI)의 일부 구현예에서 R^2 는 H이다. 화학식 (VI)의 일부 구현예에서 R^3 은 H이다. 화학식 (VI)의 일부 구현예에서 R^1 은 알킬 또는 치환 알킬이다. 화학식 (VI)의 일부 구현예에서 R^2 는 알킬 또는 치환 알킬이다. 화학식 (VI)의 일부 구현예에서 R^2 는 메틸이다. 화학식 (VI)의 일부 구현예에서 R^3 은 알킬 또는 치환 알킬이다. 화학식 (VI)의 일부 구현예에서 Z^1 은 N이고, R^2 는 메틸이며, R^3 은 수소이다. 화학식 (VI)의 일부 구현예에서 R^{10} 은 H이다. 화학식 (VI)의 일부 예에서 R^{10} 은 할로젠, C1-C6 알킬, 치환 C1-C6 알킬, 히드록실, C1-C6 알콕시 및 치환 C1-C6 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 선택적 치환기다.

화학식 (VII)의 일부 구현예에서 R^5 , R^6 , R^8 및 R^9 은 독립적으로 H, 알킬, 치환 알킬, 할로겐, 히드록실, 시아노, 불소화 알킬기(예: CF_3 같이 1-6 플루오로로 치환된 알킬기), 알콕시, 치환 알콕시, 또는 (예컨대, 1-6 플루오로로 치환된)불소화 알콕시로부터 선택되고; R^7 은 독립적으로 R^5 , OH, $-OCOR'$ 및 $-OCONR''R''$ 로부터 선택되며, 여기에서 R' 및 R'' 는 각각 독립적으로 아릴, 치환 아릴, 알킬, 치환 알킬, 및 시클로알킬로부터 선택되거나, 또는 R' 및 R'' 는 연결된 N과 함께 헤테로사이클 또는 치환 헤�테로사이클을 형성한다. 일부의 경우, R^7 은 1-6 플루오로로 치환된 기이다. 일부 구현예에서 R^7 은 수소가 아니다. 일부의 경우, R^5 , R^6 , R^8 및 R^9 중 적어도 하나는 수소가 아니다. 화학식 (VII)의 일부 예에서 R^6 및 R^9 은 각각 독립적으로 할로겐이다. 일부 구현예에서 R^7 은 히드록실이다. 일부 구현예에서 R^7 은 알콕시 또는 치환 알콕시이다. 일부 구현예에서 R^7 은 $-OCOR'$ 이며, 여기에서 R' 은 알킬, 치환 알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴 또는 치환 헤�테로아릴이다.

일부의 경우, R^5 , R^6 , R^8 및 R^9 중 적어도 하나는 수소가 아니다. 화학식 (VII)의 일부 예에서 R^6 및 R^9 은 각각 독립적으로 할로겐이다. 화학식 (VII)의 일부 예에서 R^6 및 R^9 은 독립적으로 플루오로 또는 H이며, 여기에서 R^6 및 R^9 중 적어도 하나는 플루오로이다. 화학식 (VII)의 일부 예에서 R^6 및 R^9 은 각각 플루오로이다. 화학식 (VII)의 일부 예에서 R^6 및 R^8 중 적어도 하나는 H이다. 화학식 (VII)의 일부 예에서 R^6 및 R^9 은 각각 H이다.

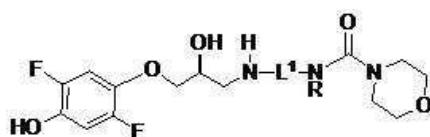
화학식 (VI)의 일부 구현예에서 이 화합물은 화학식 (VIIa) 또는 (VIIb)를 가지며:



식 중, L^1 은 C1-C6 링커이고; Z는 O, NR 또는 CHR이고; m 몇 n은 독립적으로 0 또는 1이고; R은 H, 히드록실,

알콕시, 치환 알콕시, 알킬, 치환 알킬, 시클로알킬 또는 치환 시클로알킬이다. 일부의 경우, L^1 은 C2-C6 알킬 링커, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이다. 일부의 경우, L^1 은 예를 들어, $-\text{NH}-$ 질소에 인접한 탄소 원자에서 1, 2 또는 그 이상의 중수소 원자로 선택적으로 치환된다. 일부의 경우, R은 저급 알킬이다. 일부의 경우, R은 시클로알킬, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이다. 화학식 (VIIIa)-(VIIIb)의 일부 예에서 Z는 NR이고, R은 알킬 또는 치환 알킬이고, n 및 m은 각각 1이다. 화학식 (VIIIa)-(VIIIb)의 일부 예에서 Z는 CHR이고; R은 H, 히드록실, 알킬 또는 치환 알킬이며; n 및 m은 각각 0이다. 화학식 (VIIIa)-(VIIIb)의 일부 예에서 Z는 CHR이고; R은 H, 히드록실, 알콕시, 치환 알콕시, 알킬 또는 치환 알킬이며; n 및 m은 각각 1이다. 화학식 (VIIIa)-(VIIIb)의 일부 예에서 Z는 0이고, n 및 m은 각각 1이다. 화학식 (VIIIa)-(VIIIb)의 일부 예에서 n 및 m은 각각 1이다. 화학식 (VIIIa)의 일부 예에서 R^{10} 은 할로겐, C1-C6 알킬, 치환 C1-C6 알킬, 히드록실, C1-C6 알콕시 및 치환 C1-C6 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 선택적 치환기다. 화학식 (VIIIa)의 일부 예에서 R^2 는 C1-C8 알킬(예: C1-C6 알킬)이다. 화학식 (VIIIa)의 일부 예에서 R^2 는 메틸 또는 에틸이다.

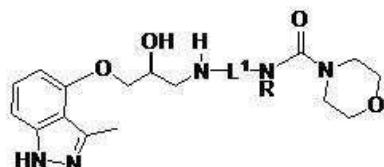
[0200] 화학식 (VIIIb)의 일부 구현예에서 이 화합물은 다음의 구조를 가지며:



[0201]

[0202] 식 중, L^1 은 C1-C6 링커(예컨대, C2-C6 알킬 링커)이고, R은 H, 알킬, 치환 알킬, 시클로알킬 또는 치환 시클로알킬이다.

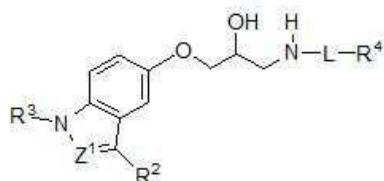
[0203] 화학식 (VIIIa)의 일부 구현예에서 이 화합물은 다음의 구조를 가지며:



[0204]

[0205] 식 중, L^1 은 C1-C6 링커(예: C2-C6 알킬 링커)이고, R은 H, 알킬, 치환 알킬, 시클로알킬 또는 치환 시클로알킬이다. 일부의 경우, L^1 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이다. 일부의 경우, R은 저급 알킬이다. 일부의 경우, R은 시클로알킬, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이다. 일부의 경우, R은 시클로프로필이다. 일부의 경우, R은 메틸이다.

[0206] 화학식 (I)의 일부 구현예에서 이 화합물은 화학식 (IX)를 갖는다:



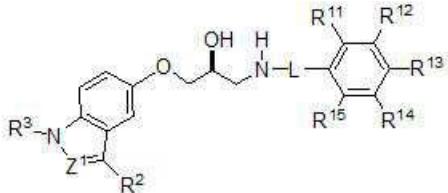
(IX).

[0207]

[0208] 화학식 (IX)의 일부 구현예에서 Z^1 은 N이다. 화학식 (IX)의 일부 구현예에서 Z^1 은 CR^1 이다. 화학식 (IX)의 일부 구현예에서 Z^1 은 CH이다. 화학식 (IX)의 일부 구현예에서 R^2 는 H이다. 화학식 (IX)의 일부 구현예에서 R^3 은 H이다. 화학식 (IX)의 일부 구현예에서 R^1 은 알킬 또는 치환 알킬이다. 화학식 (IX)의 일부 구현예에서 R^2 는 알킬 또는 치환 알킬이다. 화학식 (IX)의 일부 구현예에서 R^2 는 메틸이다. 화학식 (IX)의 일부 구현예에서 R^3 은 알킬 또는 치환 알킬이다.

[0209] 화학식 (IX)의 일부 구현예에서 R^4 는 알킬 또는 치환 알킬이다. 화학식 (IX)의 일부 구현예에서 R^4 는 시클로알킬 또는 치환 시클로알킬이다. 화학식 (IX)의 일부 구현예에서 R^4 는 아릴 또는 치환 아릴이다. 화학식 (IX)의 일부 구현예에서 R^4 는 폐닐 또는 치환 폐닐이다. 화학식 (IX)의 일부 구현예에서 R^4 는 헤테로사이클 또는 치환 헤테로사이클이다. 화학식 (IX)의 일부 구현예에서 R^4 는 헤테로아릴 또는 치환 헤테로아릴이다.

[0210] 화학식 (IX)의 일부 예에서 이 화합물은 화학식 (X)를 가지며:



(X)

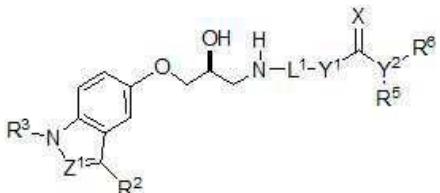
[0211]

[0212] 식 중, R^{11} - R^{15} 은 각각 H, 할로겐, -CN, -NO₂, -OH, -OR₁₀, -C(O)R₁₀, -CO₂R₁₀, -O(CO)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₂₀, -OC(O)NR₁₀R₂₀, -SR₁₀, -SOR₁₀, -SO₂R₁₀, -SO₂NR₁₀R₂₀, -NR₁₀R₂₀, -NR₁₀C(O)R₂₀, -NR₁C(O)R₂₀, -NR₁SO₂R₂₀, -NR₁(CO)NR₂₀R₃₀, 비치환 또는 치환 C₁₋₈ 알킬, 비치환 또는 치환 C₂₋₈ 알케닐, 비치환 또는 치환 C₂₋₈ 알키닐, 비치환 또는 치환 C₃₋₈ 시클로알킬, 비치환 또는 치환 C₆₋₁₀ 아릴, 비치환 또는 치환 5원 내지 10원 헤테로아릴, 비치환 또는 치환 3원 내지 10원 헤테로시클로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 R₁₀, R₂₀ 및 R₃₀은 각각 수소, 비치환 또는 치환 C₁₋₆ 할로알킬, 비치환 또는 치환 C₁₋₆ 알킬, 비치환 또는 치환 C₃₋₆ 시클로알킬, 비치환 또는 치환 C₂₋₆ 알케닐, 비치환 또는 치환 C₂₋₆ 알키닐, 비치환 또는 치환 C₆₋₁₀ 아릴, 비치환 또는 치환 5원 내지 10원 헤테로아릴, 비치환 또는 치환 아릴-C₁₋₄ 알킬, 비치환 또는 치환 아릴-C₁₋₄ 알킬, 및 비치환 또는 치환 아릴옥시-C₁₋₄ 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 2개의 R₁₀, R₂₀는 함께 또는 R₁₀ 및 R₃₀는 이들에 부착된 원자와 함께 비치환 또는 치환 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성할 수 있다.

[0213] 화학식 (X)의 일부 구현예에서 Z¹은 N이다. 화학식 (X)의 일부 구현예에서 Z¹은 CR¹이다. 화학식 (X)의 일부 구현예에서 Z¹은 CH이다. 화학식 (X)의 일부 구현예에서 R²는 H이다. 화학식 (X)의 일부 구현예에서 R³는 H이다. 화학식 (X)의 일부 구현예에서 R¹은 알킬 또는 치환 알킬이다. 화학식 (X)의 일부 구현예에서 R²는 알킬 또는 치환 알킬이다. 화학식 (X)의 일부 구현예에서 R³는 알킬 또는 치환 알킬이다. 화학식 (X)의 일부 구현예에서 Z¹은 N이고, R²는 메틸이며, R³는 수소이다.

[0214] 화학식 (I)-(X)의 일부 구현예에서, L은 -(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-, -(CH₂CH₂O)_p-(CH₂)_m-, -(CH₂CH₂O)_p-, -(CH₂)_n-CO-, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-CO-, -(CH₂CH₂O)_p-(CH₂)_m-CO-, -(CH₂)_n-NHCO-, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-NHCO-, -(CH₂CH₂O)_p-(CH₂)_m-NHCO- 중에서 선택되며, 여기에서 n은 2 - 6 사이의 정수이고, m 및 p는 각각 독립적으로 1 내지 6 사이의 정수이다. 일부 예에서 링커(예: L 또는 L¹)는 공유 결합, -CH₂-, -(CH₂)_n-, -(CR₂)_n-, -(CH₂)_n-O-, -(CR₂)_n-O-(CR₂)_m-, -(CH₂CH₂O)_p-(CH₂)_m-, -(CH₂CH₂O)_p-, -(CR₂)_n-CO-, -(CR₂)_n-O-(CH₂)_m-CO-, -(CH₂CH₂O)_p-(CH₂)_m-CO-, -(CR₂)_n-NHCO-, -(CR₂)_n-O-(CH₂)_m-NHCO- 및 -(CH₂CH₂O)_p-(CH₂)_m-NHCO- 중에서 선택되며, 여기에서 각 R은 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₆ 치환 알킬이고, n은 1 내지 6 사이의 정수이며, m 및 p는 각각 독립적으로 1 내지 6 사이의 정수이다. 일부의 경우, n은 2이다. 일부의 경우, n은 3이다. 일부의 경우, p는 1이다. 일부의 경우, p는 2이다. 일부의 경우, m은 2이다. 일부의 경우, m은 3이다. 일부의 경우, n + m은 6 이하, 예를 들어, 5 이하, 4 이하, 3 이하이다. 일부의 경우, p + m은 6 이하, 예를 들어, 5 이하, 4 이하, 3 이하이다.

[0215] 화학식 (IX)의 일부 구현예에서 이 화합물은 화학식 (XI)를 가지며:



(XI)

[0216]

[0217] 식 중,

[0218] L^1 은 링커이고;

[0219] Y^1 은 없거나 NR이며, 여기에서 각 R은 독립적으로 H, 알킬 또는 치환 알킬이고;

[0220] X는 O 또는 S이고;

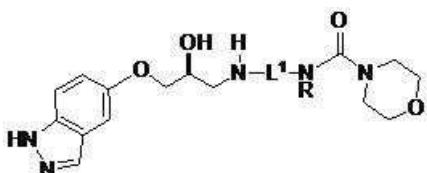
[0221] Y^2 는 CH 또는 N이고;

[0222] R^5 및 R^6 은 독립적으로 H, 알킬 및 치환 알킬로부터 선택되거나, 또는 R^5 및 R^6 은 고리형으로 연결되어 선택적으로 치환된 시클로알킬 또는 해테로사이클을 형성할 수 있다.

[0223] 화학식 (XI)의 일부 구현예에서 L^1 은 1개 또는 2개의 산소 원자로 백본에서 선택적으로 치환된 C1-C6 알킬 링커이다. 화학식 (XI)의 일부 구현예에서 L^1 은 C2 알킬 링커이다. 화학식 (XI)의 일부 구현예에서 L^1 은 예를 들면, -NH- 질소에 인접한 링커의 탄소 원자에서 1개, 2개 또는 그 이상의 중수소로 치환된 C1-C6 알킬 링커이다. 화학식 (XI)의 일부 구현예에서 Y^1 은 결여되었다. 화학식 (XI)의 일부 구현예에서 Y^1 은 NR이며, 여기에서 각 R은 H, 알킬 또는 치환 알킬이다. 화학식 (XI)의 일부 구현예에서 Y^1 은 NH이다. 화학식 (XI)의 일부 구현예에서 X는 O이다. 화학식 (XI)의 일부 구현예에서 X는 S이다. 화학식 (XI)의 일부 구현예에서 Y^2 는 N이다. 화학식 (XI)의 일부 구현예에서 Y^1 은 NH이고, X는 O이며, Y^2 는 N이다. 화학식 (XI)의 일부 구현예에서 Y^1 은 NH이고, X는 S이며, Y^2 는 N이다. 화학식 (XI)의 일부 구현예에서 Y^1 은 없고, X는 O이며, Y^2 는 N이다. 화학식 (XI)의 일부 구현예에서 Y^1 은 NH이고, X는 S이며, Y^2 는 N이다. 화학식 (XI)의 일부 구현예에서 Y^2 는 CH이다. 화학식 (XI)의 일부 구현예에서 Y^1 은 NH이고, X는 O이며, Y^2 는 CH이다.

[0224] 화학식 (XI)의 일부 구현예에서 Z^1 은 N이다. 화학식 (XI)의 일부 구현예에서 Z^1 은 CR¹이다. 화학식 (XI)의 일부 구현예에서 Z^1 은 CH이다. 화학식 (XI)의 일부 구현예에서 R^2 는 H이다. 화학식 (XI)의 일부 구현예에서 R^3 는 H이다. 화학식 (XI)의 일부 구현예에서 R^1 은 알킬 또는 치환 알킬이다. 화학식 (XI)의 일부 구현예에서 R^2 는 알킬 또는 치환 알킬이다. 화학식 (XI)의 일부 구현예에서 R^2 는 메틸이다. 화학식 (XI)의 일부 구현예에서 R^3 는 알킬 또는 치환 알킬이다. 화학식 (XI)의 일부 구현예에서 Z^1 은 N이고, R^2 는 메틸이며, R^3 는 수소이다.

[0225] 화학식 (XI)의 일부 구현예에서 이 화합물은 다음의 구조를 가지며:

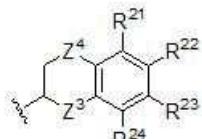


[0226]

[0227] 식 중, L^1 은 C1-C6 링커이고; R은 H, 알킬, 치환 알킬, 시클로알킬 또는 치환 시클로알킬이다. 일부의 경우, L^1 은 -CH₂CH₂-이다. 일부의 경우, R은 저급 알킬이다. 일부의 경우, R은 시클로알킬, 예를 들어 시클로프로필, 시

클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이다.

화학식 (I)-(III) 및 (IX)의 일부 구현예에서, R^4 는 화학식 (XII) 또는 (XIII)로 기술되며:



(XII)



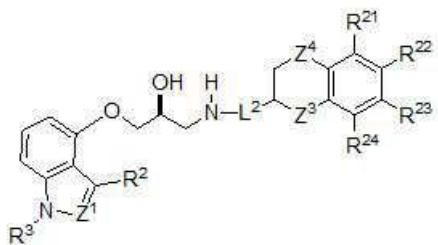
(XIII)

식 중,

Z^3 및 Z^4 는 독립적으로 0, CH_2 또는 NR 이며; R은 H, 알킬 또는 치환 알킬이고;

$R^{21} - R^{24}$ 는 각각 독립적으로 H, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR_{10}$, $-C(O)R_{10}$, $-CO_2R_{10}$, $-O(CO)R_{10}$, $-C(O)NR_{10}R_{20}$, $-OC(O)NR_{10}R_{20}$, $-SR_{10}$, $-SOR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, $-SO_2NR_{10}R_{20}$, $-NR_{10}R_{20}$, $-NR_{10}C(O)R_{20}$, $-NR_1C(O)_2R_{20}$, $-NR_1SO_2R_{20}$, $-NR_1(CO)NR_{20}R_{30}$, 비치환 또는 치환 C_{1-8} 알킬, 비치환 또는 치환 C_{2-8} 알케닐, 비치환 또는 치환 C_{2-8} 알키닐, 비치환 또는 치환 C_{3-8} 시클로알킬, 비치환 또는 치환 C_{6-10} 아릴, 비치환 또는 치환 5원 내지 10원 헤테로아릴, 및 비치환 또는 치환 3원 내지 10원 헤테로시클릴로부터 선택되며, 여기에서 R_{10} , R_{20} 및 R_{30} 는 각각 수소, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 할로알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 시클로알킬, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알케닐, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알키닐, 비치환 또는 치환 C_{6-10} 아릴, 비치환 또는 치환 5원 내지 10원 헤�테로아릴, 비치환 또는 치환 아릴- C_{1-4} 알킬, 비치환 또는 치환 아릴- C_{1-4} 알킬, 및 비치환 또는 치환 아릴옥시- C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 2개의 R_{10} , R_{20} 는 함께 또는 R_{10} 및 R_{30} 는 이들에 부착된 원자와 함께 비치환 또는 치환 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성할 수 있다.

화학식 (II)의 일부 구현예에서 이 화합물은 화학식 (XIV)를 가지며:

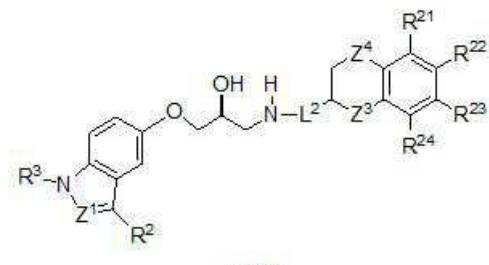


(XIV)

식 중, L^2 는 링커이다. 화학식 (XIV)의 일부 구현예에서 L^2 는 1개 또는 2개의 산소 원자로 백분에서 선택적으로 치환된 C1-C6 알킬 링커이며, 예를 들어, L^2 는 $-(CH_2)_q-$ 이며, 여기에서 q 는 1 ~ 3 사이의 정수이며; Z^3 및 Z^4 는 독립적으로 0, CH_2 또는 NR 이며; R 은 H, 알킬 또는 치환 알킬이며; $R^{21}-R^{24}$ 는 위에 정의된 바와 같다. 화학식 (XIV)의 일부 구현예에서 L^2 는 예를 들면, $-NH-$ 질소에 인접한 링커의 탄소 원자에서 1개, 2개 또는 그 이상의 중수소로 치환된 C1-C6 알킬 링커이다. 화학식 (XIV)의 일부 구현예에서 Z^1 은 N이다. 화학식 (XIV)의 일부 구현예에서 Z^1 은 CR^1 이다. 화학식 (XIV)의 일부 구현예에서 Z^1 은 CH이다. 화학식 (XIV)의 일부 구현예에서 R^2 는 H이다. 화학식 (XIV)의 일부 구현예에서 R^3 은 H이다. 화학식 (XIV)의 일부 구현예에서 R^1 은 알킬 또는 치환 알킬이다. 화학식 (XIV)의 일부 구현예에서 R^2 는 알킬 또는 치환 알킬이다. 화학식 (XIV)의 일부 구현예에서 R^2 는 메틸이다. 화학식 (XIV)의 일부 구현예에서 R^3 은 알킬 또는 치환 알킬이다. 화학식 (XIV)의 일부 구현예에

서 R^2 는 메틸이고, Z^1 은 N이며, R^3 는 수소이다.

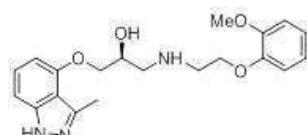
화학식 (III)의 일부 구현예에서 이 화합물은 화학식 (XV)를 가지며:



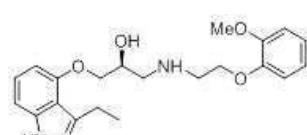
식 중, L^2 는 링커이다. 화학식 (XV)의 일부 구현예에서 L^2 는 백본에서 1개 또는 2개의 산소 원자로 선택적으로 치환된 C1-C6 알킬 링커이며, 예를 들어, L^2 는 $-(CH_2)_q-$ 이며, 여기에서 q 는 1 - 3 사이의 정수이다. 화학식 (XV)의 일부 구현예에서 Z^1 은 N이다. 화학식 (XV)의 일부 구현예에서 Z^1 은 CR^1 이다. 화학식 (XV)의 일부 구현예에서 Z^1 은 CH이다. 화학식 (XV)의 일부 구현예에서 R^2 는 H이다. 화학식 (XV)의 일부 구현예에서 R^3 는 H이다. 화학식 (XV)의 일부 구현예에서 R^1 은 알킬 또는 치환 알킬이다. 화학식 (XV)의 일부 구현예에서 R^2 는 알킬 또는 치환 알킬이다. 화학식 (XV)의 일부 구현예에서 R^2 는 메틸이다. 화학식 (XV)의 일부 구현예에서 R^3 는 알킬 또는 치환 알킬이다. 화학식 (XV)의 일부 구현예에서 R^2 는 메틸이고, Z^1 은 N이며, R^3 는 수소이다. 화학식 (XV)의 일부 구현예에서 L^2 는 예를 들면, $-NH-$ 질소에 인접한 링커의 탄소 원자에서 1개, 2개 또는 그 이상의 중수소로 치환된 C1-C6 알킬 링커이다.

화학식(XV)의 일부 구현예에서 Z^4 는 0이고, Z^3 은 CH_2 이다. 화학식 (XV)의 일부 구현예에서 Z^4 및 Z^3 은 각각 0이다. 화학식 (XV)의 일부 구현예에서 Z^4 는 CH_2 이고, Z^3 은 0이다. 화학식 (XV)의 일부 구현예에서 Z^4 는 CH_2 이고, Z^3 은 CH_2 이다.

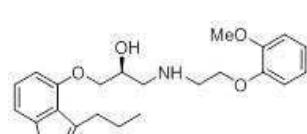
일부 예에서 이 화합물은 다음의 구조를 갖는다.

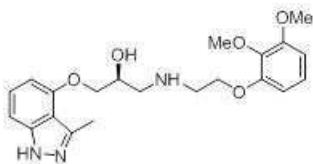


이부 예에서 이 항목은 다음의 구조를 갖는다



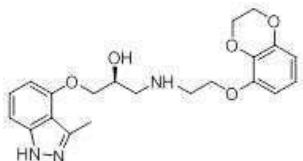
이번 세미나는 회회모임 다음의 그림을 갖는다.





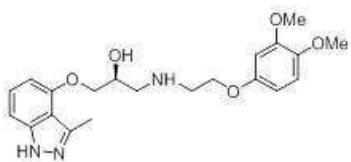
[0247]

일부 예에서 이 화합물은 다음의 구조를 갖는다.



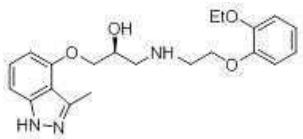
[0249]

일부 예에서 이 화합물은 다음의 구조를 갖는다.



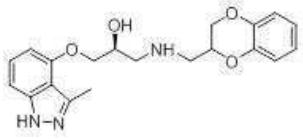
[0251]

일부 예에서 이 화합물은 다음의 구조를 갖는다.



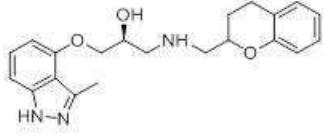
[0253]

일부 예에서 이 화합물은 다음의 구조를 갖는다.



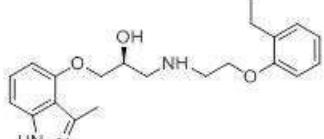
[0255]

일부 예에서 이 화합물은 다음의 구조를 갖는다.



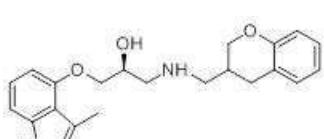
[0257]

일부 예에서 이 화합물은 다음의 구조를 갖는다.



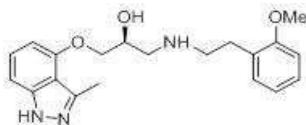
[0259]

일부 예에서 이 화합물은 다음의 구조를 갖는다.



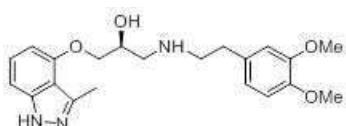
[0261]

일부 예에서 이 화합물은 다음의 구조를 갖는다.



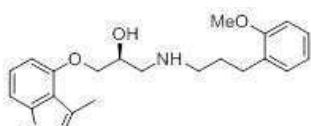
[0263]

일부 예에서 이 화합물은 다음의 구조를 갖는다.



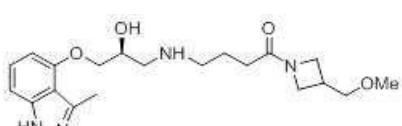
[0265]

일부 예에서 이 화합물은 다음의 구조를 갖는다.



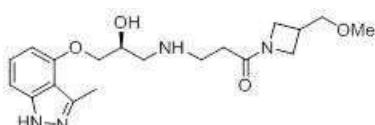
[0267]

일부 예에서 이 화합물은 다음의 구조를 갖는다.



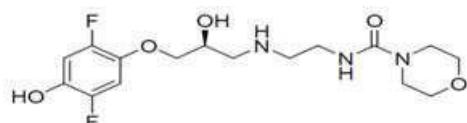
[0269]

일부 예에서 이 화합물은 다음의 구조를 갖는다.



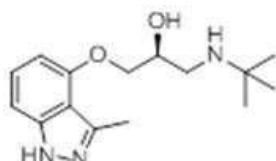
[0271]

일부 예에서 이 화합물은 다음의 구조를 갖는다.



[0273]

일부 예에서 이 화합물은 다음의 구조를 갖는다.



[0275]

일부의 경우, 이 화합물은 표 1의 화합물이다. 일부 예에서 이 화합물은 표 1의 화합물 3-6, 8 및 10으로부터 선택된다. 일부 예에서 이 화합물은 표 1의 화합물 24 - 31로부터 선택된다. 일부 예에서 이 화합물은 표 1의 화합물 1 - 2로부터 선택된다. 일부 예에서 이 화합물은 표 1의 화합물 11 - 21로부터 선택된다. 일부 예에서 이 화합물은 표 1의 화합물 43 - 48로부터 선택된다.

표 1: 관심 화합물

표 1

화합물 번호	화합물 구조
1	
2	
3	
4	
5	
6	

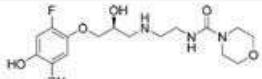
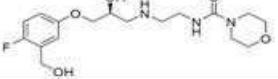
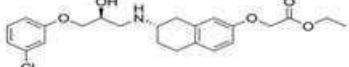
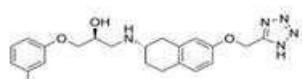
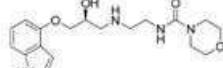
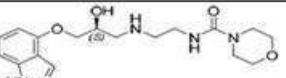
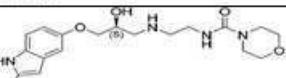
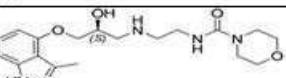
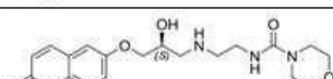
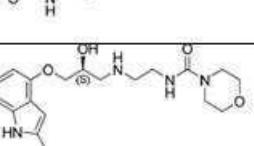
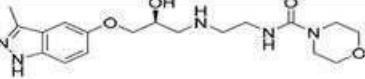
[0278]

7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	

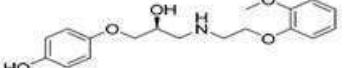
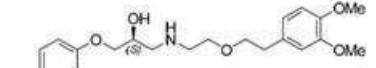
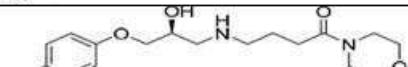
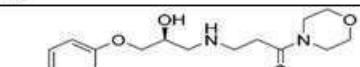
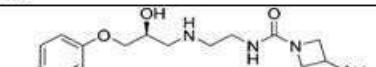
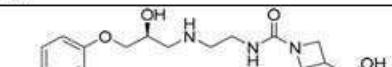
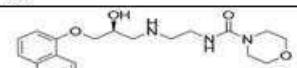
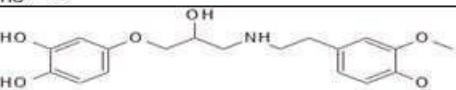
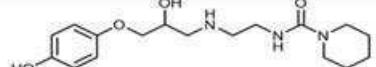
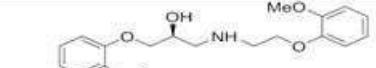
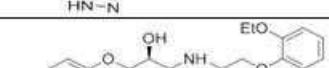
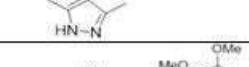
[0279]

18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	

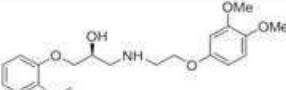
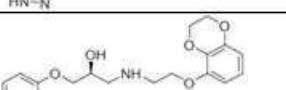
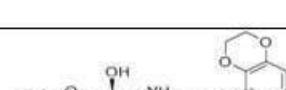
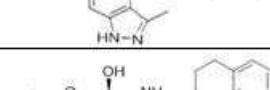
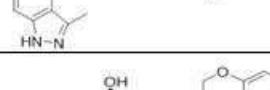
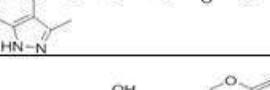
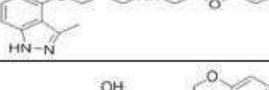
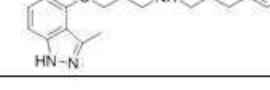
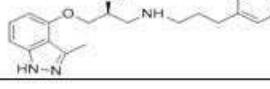
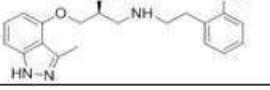
[0280]

31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	

[0281]

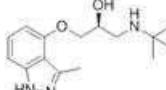
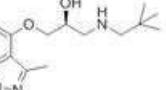
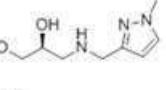
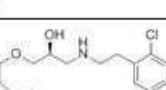
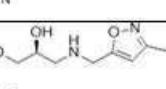
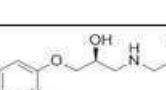
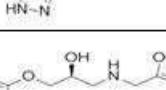
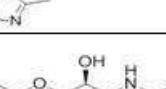
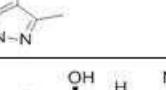
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	

[0282]

55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	

65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	
74	

[0284]

75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	

[0285]

84	
85	
86	
87	
88	
89	
90	
91	
92	

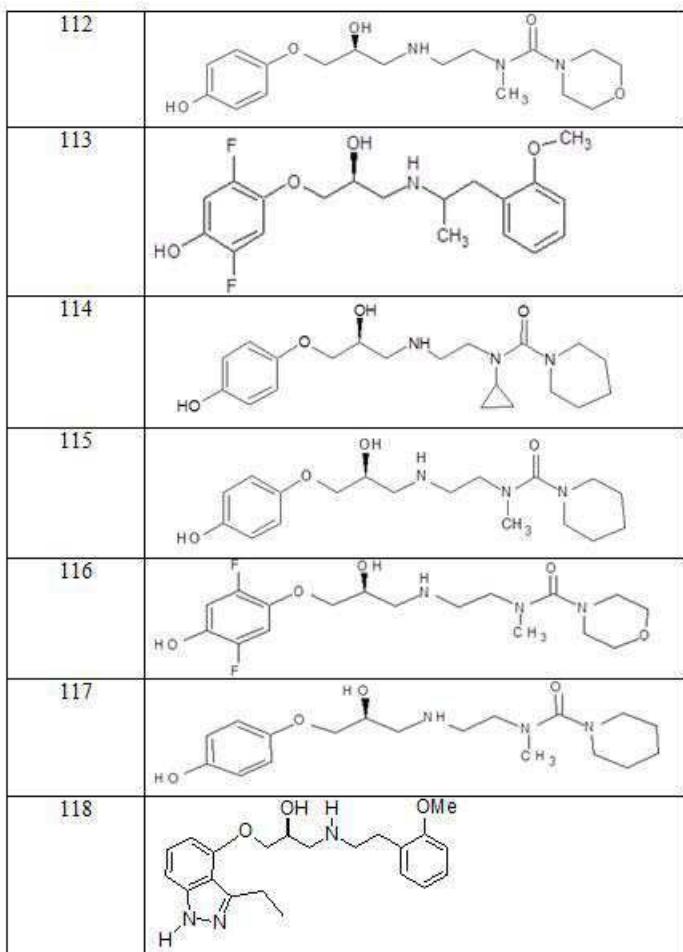
[0286]

93	
94	
95	
96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	

[0287]

103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	
111	

[0288]



[0289]

[0290]

본 개시의 양태에는 아드레날린 수용체 조절 화합물, 이의 염(예: 약제학적으로 허용 가능한 염) 및/또는 용매화물, 수화물 및/또는 이의 전구 약물 형태가 포함된다. 또한 본원에 기술된 하나 이상의 키랄 중심을 갖는 임의의 화합물에서 절대 입체화학이 명시되지 않으면 각 중심은 독립적으로 R-구성이나 S-구성 또는 이의 혼합물일 수 있는 것으로 이해해야 한다. 염, 용매화물, 수화물, 전구 약물 및 입체 이성질체의 모든 치환물들(permutations)이 본 개시에 포함되는 것으로 이해해야 한다.

[0291]

본 개시의 일부 화합물은 비대칭 탄소 원자(광학 중심) 또는 이중 결합을 가지며; 라세미 화합물, 부분 입체 이성질체, 기하 이성질체 및 개별 이성질체(예: 분리된 거울상 이성질체)가 모두 본 개시의 범위 내에 포함된다. 또한 본 개시의 화합물들은 그런 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 비자연적인 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 예를 들어, 본 화합물은 방사성 동위원소(예: 삼중수소, 요오드-¹²⁵I 또는 ¹⁴C)로 방사성 표지될 수 있다. 본원에 개시된 화합물에 포함될 수 있는 동위원소의 예로는 ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O 등이 있으며 이제 한정되지 않는다. 본 화합물의 모든 동위원소 변형은 방사성이든 아니든 본 개시의 범위 내에 포함되도록 의도된다.

[0292]

관심 생물학적 활성 화합물의 중수소화는 향상된 약물동태학(PK), 약력학(PD) 및/또는 독성 프로파일을 갖는 유사체를 생산할 수 있다. 일부 구현예에서 관심 화합물(예: 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나)은 분자의 알맞은 위치에 중수소 치환기를 포함하고 있다. 본 화합물의 일부 예에서 화합물은 2개 이상의 중수소 치환기(예: 3개 이상, 4개 이상 또는 5개 이상의 중수소 치환기)를 포함하도록 추가적으로 변형된다. 일부의 경우, 중수소 치환기는 화합물의 알킬 또는 치환 알킬기의 탄소 원자에 위치한다.

[0293]

화합물은 비용매화된 형태 뿐만 아니라 수화된 형태를 포함한 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로 화합물은 수화되거나 용매화될 수 있다. 일부 화합물은 여러 결정 또는 비결정 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로 모든 물리적 형태는 본원에서 고려되는 용도와 동등하고, 본 개시의 범위 내에 있다.

[0294]

또한 달리 언급한 것을 제외하고는, 본 구현예의 화학적 방법 및 기법은 일반적으로 당 업계에 공지된 통상적인 방법에 따라 그리고 본 명세서 전반에 걸쳐 인용되고 설명되는 다양한 일반적이고 보다 구체적인 참고 문헌에

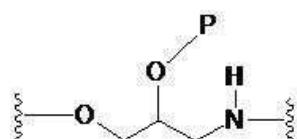
기술된 바와 같이 수행된다. 예를 들어 Loudon, *Organic Chemistry*, Fourth Edition, New York: Oxford University Press, 2002, pp. 360-361, 1084-1085; Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*(고급 유기 화학 : 반응, 메커니즘 및 구조), Fifth Edition, Wiley-Interscience, 2001을 참고한다.

[0295] 개시된 화합물을 합성하는 데 유용한 널리 알려진 화학적 합성 방법 및 조건을 제공하는 많은 일반적 참고 자료가 이용가능하다(예: Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Fifth Edition, Wiley-Interscience, 2001; Vogel, *A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis*, Fourth Edition, New York: Longman, 1978 참고).

[0296] 일부 구현예에서 본 화합물 또는 이의 전구 약물 형태는 약제학적으로 허용 가능한 염의 형태로 제공된다. 아민 또는 질소 함유 헤테로아릴기를 함유하는 화합물은 본질적으로 염기성일 수 있고, 따라서 임의의 수의 무기산 및 유기산과 반응하여 약제학적으로 허용 가능한 산 부가염을 형성할 수 있다. 그런 염을 형성하는데 일반적으로 사용되는 산에는 염산, 브롬산, 요오드화수소산, 황산, 및 인산과 같은 무기산 뿐만 아니라, 파라-톨루엔су 폰산, 메탄 술폰산, 옥살산, 파라-브로모페닐술폰산, 탄산, 숙신산, 시트르산, 벤조산 및 아세트산과 같은 유기산, 및 관련 무기산과 유기산이 포함된다. 따라서 이러한 약제학적으로 허용 가능한 염에는 황산염, 피로황산염, 중황산염, 아황산염, 중아황산염, 인산염, 일수소산인산염, 이수소산인산염, 메타인산염, 피로인산염, 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 아세테이트, 프로피온산염, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헬타노에이트, 프로피오레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 수베로네이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈산염, 술폰산염, 자일렌술폰산염, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트르산, 젖산, β -히드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타르트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-술포네이트, 나프탈렌-2-술포네이트, 만텔레이트, 히푸레이트, 글루코네이트, 락토바이오네이트 및 유사한 염이 포함된다. 일부 구체적인 구현예에서 약제학적으로 허용 가능한 산 부가염에는 염산 및 브롬산과 같은 무기산으로 형성된 것과 푸마르산 및 말레산과 같은 유기산으로 형성된 것이 포함된다.

[0297] 일부 구현예에서 본 화합물은 전구 약물 형태로 제공된다. "전구 약물"은 활성 작용제를 방출하기 위해 신체 내에서 변환을 필요로 하는 활성 작용제의 유도체를 말한다. 일부 구현예에서 그런 변환은 효소적 변환이다. 전구 약물은 종종 활성제로 변환될 때까지 약리학적으로 불활성인 경우가 종종 있지만 반드시 그렇지는 않다. "프로모이어티(promoiet)"이란 활성 작용제 내에서 작용기를 차폐하기 위해 사용될 때 활성제를 전구 약물로 변환시키는 보호기의 한 형태를 의미한다. 일부의 경우, 프로모이어티는 생체 내에서 효소 또는 비효소적 수단에 의해 분할되는 결합을 통해 약물에 부착된다. 본 화합물의 알맞은 전구 약물 형태는 예를 들어, Rautio 등이 기술한 전략 및 방법에 따라 제조될 수 있다. ("Prodrugs: design and clinical applications(전구 약물: 설계 및 임상 적용)" , *Nature Reviews Drug Discovery* 7, 255-270 (February 2008)).

[0298] 일부 구현예에서 본 화합물은 다음과 같이 아미노글리세롤 링커기에 결합되는 프로모이어티를 포함하는 화학식 (I)-(IX) 중 하나의 전구 약물 형태이며:



[0299] 여기에서 P는 프로모이어티다. 일부 예에서 -OP는 에테르이다. 일부 예에서 -OP는 탄산염이다. 일부 예에서 -OP는 인산염이다. 일부 예에서 -OP는 알콕시포스페이트이다. 일부 예에서 -OP는 에스테르이다. 일부 예에서 P는 아실 또는 치환 아실이다. 일부 구현예에서 P는 $-C(O)R_{10}$ 이며, 여기에서 R_{10} , R_{20} 및 R_{30} 은 각각 독립적으로 할로겐, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 할로알킬, 비치환 또는 치환 C_{1-6} 알킬, 비치환 또는 치환 C_{3-6} 시클로알킬, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알케닐, 비치환 또는 치환 C_{2-6} 알키닐, 비치환 또는 치환 C_{6-10} 아릴, 비치환 또는 치환 5원 내지 10원 헤테로아릴, 비치환 또는 치환 아릴- C_{1-4} 알킬, 비치환 또는 치환 아릴- C_{1-4} 알킬, 비치환 또는 치환 아릴옥시- C_{1-4} 알킬로부터 선택된다. 일부의 경우, P는 다음 그룹 중 하나로부터 선택된다: $-COCH_3$, : $-COCH_2H_5$, $-COC(CH_3)_3$, $-CO_2CH(CH_3)_2$, $-CO_2CH_3$ 및 $-CO_2C_2H_5$.

- [0301] 일부 구현예에서 본 화합물은 폐놀성 치환기(예: 아릴-O-P, 여기에서 P는 (예컨대, 본원에 기술된 바와 같은) 프로모이어티임)에 결합되는 프로모이어티를 포함하는 화학식 (I)-(IX) 중 하나의 전구 약물 형태이다. 예를 들어, 화학식 (IV) 및 (V)의 일부 예에서 R¹¹-R¹⁵ 중 하나가 히드록시기일 때, 본 화합물은 히드록시기가 위에 정의된 바와 같은 프로모이어티 P(예: 아실 또는 치환 아실기)로 치환되는 전구 약물 형태로 존재할 수 있다.
- [0302] 일부 구현예에서 본 화합물, 전구 약물, 입체 이성질체 또는 이의 염은 용매화물(예: 수화물)의 형태로 제공된다. 본원에서 사용되는 용어 "용매화물"은 하나 이상의 용질 분자(예: 전구 약물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염) 및 하나 이상의 용매 분자에 의해 형성되는 복합체 또는 응집체를 의미한다. 전형적으로 이런 용매화물은 실질적으로 고정된 몰비의 용질 및 용매를 갖는 결정성 고체이다. 대표적인 용매는 예로서, 물, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 아세트산 등을 포함한다. 용매가 물인 경우, 형성되는 용매화물은 수화물이다.
- [0303] 약제학적 조제품
- [0304] 약제학적 조제품도 제공된다. 약제학적 조제품은 약제학적으로 허용 가능한 운반체 안에 아드레날린 수용체 조절 화합물(예: 단독 또는 하나 이상의 추가적인 활성제의 존재 하의 하나 이상의 본 화합물)을 포함하는 조성물이다. "약제학적으로 허용 가능한 운반체"는 연방 정부 또는 주 정부의 규제 기관이 승인하거나 미국 약전 또는 인간과 같은 포유동물에서 사용할 수 있도록 일반적으로 인정되는 약전에 등재된 운반체일 수 있다. 용어 "운반체"는 포유동물에 투여하기 위해 본 개시의 화합물과 함께 제형화되는 희석제, 보조제, 부형제 또는 담체를 의미한다. 이런 약제학적 운반체는 물 및 오일(땅콩유, 대두유, 광유, 참기름 등과 같은 석유, 동물, 식물 또는 합성 유래의 오일)과 같은 액체일 수 있다. 약제학적 운반체는 식염수, 아라비아 고무, 젤라틴, 전분, 활석, 케라틴, 콜로이드성 실리카, 우레아 등일 수 있다. 또한 보조제, 안정제, 농축제, 윤활제 및 착색제를 사용할 수 있다.
- [0305] 포유동물에게 투여할 때 본 개시의 화합물 및 조성물과 약제학적으로 허용 가능한 운반체, 부형제 또는 희석제는 무균 상태일 수 있다. 일부의 경우, 수성 매질은 본 화합물이 물, 식염수 및 수성 텍스트로스 및 글리세롤 용액과 같이 정맥 내 투여될 때 운반체로서 사용된다.
- [0306] 약제학적 조성물은 캡슐, 정제, 환제, 펠릿, 로젠지, 분말, 과립, 시럽, 엘리서, 용액, 혼탁액, 에멀젼, 쥐약, 서방형 제형 또는 포유 동물에게 투여하기에 적합한 임의의 기타 형태를 취할 수 있다. 일부의 경우, 약제학적 조성물은 사람에서 경구 또는 정맥 내 투여하기에 적합한 약제학적 조성물로서 통상적인 절차에 따라 투여하기 위해 제형화된다. 적합한 약제학적 운반체의 예 및 이의 제형화 방법은 본원에 참조로서 포함된 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Alfonso R. Gennaro ed., Mack Publishing Co. Easton, Pa., 19th ed., 1995, 86, 87, 88, 91 및 92장에 기술되어 있다. 부형제의 선택은 부분적으로 특정 화합물뿐 아니라 조성물 투여에 사용되는 특정 방법에 의해 결정될 것이다. 따라서 본 약제학적 조성물에 적합한 매우 다양한 제형이 있다.
- [0307] 본 화합물의 투여는 전신 또는 국소적일 수 있다. 일부 구현예에서 포유류의 투여는 본 개시의 화합물의 전신 방출(예: 혈류 내)을 초래할 것이다. 투여 방법은 경구, 볼점막, 설하 및 직장과 같은 장 경로; 경피 및 피내 투여와 같은 국소 투여 그리고 비경구 투여가 포함될 수 있다. 적합한 비경구 경로에는 피하 주사 또는 카테터, 예를 들면 정맥 내, 근육 내, 피하, 피내, 복강 내, 동맥 내, 심실 내, 경막 내 및 대장 내 주사; 절내, 직장 또는 비강 투여와 같은 비주사 경로를 통한 주사가 포함된다. 일부 구현예에서 본 개시의 화합물 및 조성물은 피하 투여된다. 일부 구현예에서 본 개시의 화합물 및 조성물은 경구 투여된다. 일부 구현예에서 본 개시의 하나 이상의 화합물을 치료가 필요한 부위에 국소적으로 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 이것은 수술 중 국소 주입, 수술 후 상처 드레싱과 함께 이루어지는 국소 도포, 주사, 카테터, 쥐제 또는 임플란트를 사용하여 달성될 수 있으며, 전술한 임플란트는 시알라스틱 막이나 섬유와 같은 막을 포함하는 다공성, 비다공성 또는 젤라틴 성 물질로 제조된다.
- [0308] 눈 질환의 치료를 위해 본 발명의 약제학적 제형은 예를 들면 점안약, 결막하 주사, 결막하 임플란트, 유리체강 내 주사, 유리체강 내 임플란트, 서브 테논(sub-Tenon's) 주사 또는 서브 테논 임플란트로 투여될 수 있다.
- [0309] 이 화합물은 식물성 또는 기타 유사한 오일, 합성 지방산 글리세라이드, 고급 지방산 또는 프로필렌 글리콜의 에스테르와 같은 수성 또는 비수성 용매에 용해, 혼탁 또는 유화시킴으로써 그리고 원한다면 용해화제, 등장화제, 혼탁화제, 유화제, 안정화제 및 방부제와 같은 통상적인 첨가제를 사용하여 주사용 제제로 제형화할 수 있다.
- [0310] 본 화합물은 또한 경구 투여용으로 제형화할 수 있다. 경구용 약제학적 제형의 경우, 적절한 부형제에는

만니톨, 락토오스, 글루코오스, 수크로즈, 전분, 셀룰로즈, 젤라틴, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 사카린 및/ 또는 마그네슘 카보네이트와 같은 약제학적 등급의 담체가 포함된다. 경구용 액체 제형으로 사용하기 위해 본 조성물은 수성 식염수, 수성 텍스트로즈, 글리세롤 또는 에탄올, 바람직하게는, 물 또는 일반 생리식염수 같은 수성 담체에서의 수화에 적합한 고체 또는 액체 형태로 공급되는 용액, 혼탁액, 에멀젼 또는 시럽으로서 제조될 수 있다. 또한 원한다면 조성물은 습윤제, 유화제 또는 완충액과 같은 소량의 비독성 보조 물질을 함유할 수 있다. 일부 구현예에서 경구 투여에 적합한 제형에는 (a) 액체 용액, 예를 들어 물 또는 식염수와 같은 희석제에 용해된 유효량의 화합물; (b) 미리 결정된 양의 활성 성분을 고체 또는 과립으로 함유한 캡슐, 사세(sachet) 또는 정제; (c) 적절한 액체의 혼탁액 및 (d) 적합한 에멀젼이 포함될 수 있다. 정제 형태에는 하나 이상의 락토오스, 만니톨, 옥수수 전분, 감자 전분, 미세 결정 셀룰로오스, 아라비아 고무, 젤라틴, 콜로이드성이산화규소, 크로스카멜로스 나트륨, 활석, 마그네슘 스테아레이트, 스테아린산 및 기타 부형제, 착색제, 희석제, 완충제, 습윤제, 방부제, 향료 및 약리학적으로 허용되는 부형제가 포함될 수 있다. 로젠지 형태에는 보통 수크로오스 및 아라비아 또는 트라가칸트 고무 같은 향미제 뿐만 아니라 젤라틴 및 글리세린과 같은 불활성 염기에 활성 성분을 함유한 향정 또는 활성 성분 외에 본원에 기술된 부형제를 함유한 수크로스 및 아라비아 고무, 에멀젼, 젤 등이 포함될 수 있다.

[0311] 본 제형은 흡입을 통해 투여되는 에어로졸 제형으로 제조될 수 있다. 이런 에어로졸 제형은 디클로로디플루오로메탄, 프로판, 질소 등과 같이 가압된 허용 가능한 추진체 안에 넣어질 수 있다. 이들은 또한 분무기 또는 스프레이에서 사용하기 위한 것과 같이 비압식 제제용 의약품으로도 제형화될 수 있다.

[0312] 일부 구현예에서 비경구 투여에 적합한 제형에는 항산화제, 완충액, 제균제 그리고 제형을 의도된 수혜자의 혈액과 등장화하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 등장성 멸균 주사 용액과; 혼탁화제, 용해화제, 증점제, 안정화제 및 방부제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 혼탁액이 포함된다. 제형은 앰풀 및 바이알과 같은 단위 용량 또는 다중 용량 밀봉 용기로 제공될 수 있으며, 주사를 위해 사용 직전에 무균 액체 부형제(예: 물)의 첨가만을 필요로 하는 동결 건조 상태로 보관할 수 있다. 즉석 주사 용액 및 혼탁액은 전술한 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조할 수 있다.

[0313] 국소 투여에 적합한 제형은 활성 성분 이외에 적절한 담체를 함유하는 크림, 젤, 페이스트 또는 거품으로 제공될 수 있다. 일부 구현예에서 국소 제형은 구조화제, 증점제 또는 겔화제 및 연화제 또는 유후제로부터 선택된 하나 이상의 성분을 함유한다. 빈번하게 사용되는 구조화제에는 스테아릴 알코올 및 글리세릴 에테르 또는 에스테르 및 올리고(에틸렌 옥사이드) 에테르 또는 이의 에스테르와 같은 장체 알코올이 포함된다. 증점제 및 겔화제에는 아크릴 또는 메타크릴산 및 이의 에스테르의 중합체, 폴리아크릴아미드 그리고 한천, 카라기난, 젤라틴 및 구아검과 같은 천연 증점제가 포함된다. 연화제의 예에는 트리글리세리드 에스테르, 지방산 에스테르 및 아미드, 왁스(예: 밀랍, 경랍 또는 카르나우바 왁스), 인지질(예: 레시틴), 스테롤 및 이의 지방산 에스테르가 포함된다. 국소 제형에는 다른 성분, 예컨대, 수렴제, 방향제, 안료, 피부 침투 강화제, 선스크린(예: 자외선 차단제) 등이 추가로 포함될 수 있다.

[0314] 시럽, 엘리서 및 혼탁액과 같은 경구 또는 직장 투여용 단위 투여 형태가 제공될 수 있으며, 여기에서 티스푼, 테이블 스푼, 정제 또는 좌제와 같은 각 투여량 단위는 하나 이상의 억제제를 함유하는 소정량의 조성물을 함유한다. 마찬가지로, 주사 또는 정맥 내 투여용 단위 투여 형태는 멸균수, 일반 생리 식염수 또는 약제학적으로 허용되는 다른 담체의 용액으로서 조성물에 억제제를 포함할 수 있다.

[0315] 본원에 사용된 용어 "단위 투여 형태"는 인간 및 동물 대상체를 위한 단일 투여량으로 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며, 각 단위는 약제학적으로 허용 가능한 희석제, 담체 또는 운반체와 관련하여 목적하는 효과를 내기에 충분한 양으로 계산된 본 개시의 화합물의 소정량을 함유한다. 본 개시의 새로운 단위 투여 형태에 대한 명세는 사용된 특정 화합물 및 달성될 효과 그리고 호스트에서 각 화합물과 관련된 약력학에 의존한다. 약제학적 투여 형태에서 화합물은 유리 염기, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 형태로 투여될 수 있으며, 단독으로 또는 적절한 조합으로 뿐만 아니라, 약제학적으로 활성인 다른 화합물과 조합하여 사용할 수 있다.

[0316] 투여량은 각 화합물의 작용, 운반체의 성질 등에 따라 달라질 수 있다. 특정 화합물의 바람직한 투여량은 다양한 수단으로 용이하게 결정할 수 있다. 본원에서 동물, 특히 사람에게 투여되는 양은 (본원에 보다 상세히 기술된 바와 같이) 본 개시의 맥락에서 적당한 기간에 걸쳐 동물에서 예방적 또는 치료적 반응을 내기에 충분해야 한다. 투여량은 사용된 특정 화합물의 강도, 동물의 상태 및 동물의 체중뿐 아니라 질병의 중증도 및 병기를 포함하는 다양한 인자에 좌우될 것이다. 투여량의 크기는 또한 특정 화합물의 투여와 함께 발생할 수 있는 부작용의 존재, 특성 및 정도에 의해 결정된다.

[0317] 아드레날린 수용체 조절 방법

[0318] 본 개시의 아드레날린 수용체 조절 화합물은 샘플에서 표적 아드레날린 수용체의 활성을 조절하는 데 사용된다. 본 방법의 양태에는 샘플을 (예컨대, 본원에 기술된 바와 같은) 유효량의 아드레날린 수용체 조절 화합물과 접촉시키는 것이 포함된다.

[0319] 이 아드레날린 수용체 조절 화합물은 표적 아드레날린 수용체의 작용제일 수 있다. 일부의 경우, 아드레날린 수용체 조절 화합물의 유효량은 세포에서 아드레날린 수용체와 관련된 활성을 대조군, 예를 들어 수용체의 알려진 활성 수준을 나타내는 대조 세포에 비해 10% 이상, 예를 들어 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 100% 이상, 200% 또는 그 이상으로 활성화하기에 충분한 양이다.

[0320] 이 아드레날린 수용체 조절 화합물은 표적 아드레날린 수용체의 부분적 작용제일 수 있다. 일부의 경우, 아드레날린 수용체 조절 화합물의 유효량은 세포에서 아드레날린 수용체의 부분적 작용성을 탈성하기에 충분한 양이며, 예컨대, 본 화합물은 수용체의 활성화를 대조군(예: 완전 활성화된 수용체)에 비해 10% 이상, 예를 들어 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상 또는 90% 이상 탈성한다. 부분적 작용성을 임의의 알맞은 방법, 예를 들어 100% 활성화 대조로 알려진 완전 작용제를 사용하는 세포 기반 분석법을 사용하여 평가할 수 있으며, 이때 수용체의 상대적 최대 활성화를 완전 작용제와 비교하여 측정할 수 있다 (예: 도 2a 참고).

[0321] 이 아드레날린 수용체 조절 화합물은 표적 아드레날린 수용체의 길항제일 수 있다. 일부의 경우, 아드레날린 수용체 조절 화합물의 유효량은 샘플에서 표적 아드레날린 수용체의 활성을 대조군(예: 관심 화합물과 접촉하지 않은 샘플)에 비해 10% 이상, 예를 들어 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 그 이상으로 억제 또는 감소시키기에 충분한 양이다.

[0322] 이 방법의 일부 구현예에서 표적 아드레날린 수용체는 β 1-아드레날린 수용체이다. 이 방법의 일부 구현예에서 표적 아드레날린 수용체는 β 2-아드레날린 수용체이다. 이 방법의 일부 구현예에서 표적 아드레날린 수용체는 β 3-아드레날린 수용체이다. 이 방법의 일부 구현예에서 표적 아드레날린 수용체는 α 1-아드레날린 수용체이다. 이 방법의 일부 구현예에서 표적 아드레날린 수용체는 α 2-아드레날린 수용체이다. 일부 예에서 이 화합물은 β 2-아드레날린 수용체보다 β 1-아드레날린 수용체에 대해 선택적이다. 일부의 경우, 이 화합물은 β 3-아드레날린 수용체보다 β 1-아드레날린 수용체에 대해 선택적이다.

[0323] 본원에 사용된 용어 "샘플"은 경우에 따라 액체 형태이며, 하나 이상의 관심 분석물을 함유하는 물질 또는 물질의 혼합물을 나타낸다. 일부 구현예에서 가장 넓은 의미로 사용되는 이 용어는 세포를 포함하거나 세포 대사를 질을 생산하는 임의의 식물, 동물 또는 박테리아 물질을 지칭하며, 예를 들면 개체로부터 분리되거나(혈장, 혈청, 뇌척수액, 림프액, 눈물, 타액 및 조직 절편 포함) 또는 시험관 내 세포 배양 성분으로부터 분리된 조직이나 유체와 같은 것들이다. "샘플"이라는 용어는 "생물학적 샘플"을 나타낼 수도 있다. 본원에 사용된 용어 "생물학적 샘플"은 전체 유기체 또는 이의 조직, 세포 또는 구성 부분들의 집합(예: 혈액, 점액, 림프액, 활액, 뇌척수액, 타액, 양수, 양막 제대혈, 소변, 질 분비물 및 정액을 포함하는 체액)을 나타낸다. "생물학적 샘플"은 또한 전체 유기체 또는 이의 조직, 세포, 구성 부분들의 집합 또는 이들의 분획이나 일부(혈장, 혈청, 뇌척수액, 림프액, 피부의 외부 부분, 호흡기, 장, 비뇨 생식기, 눈물, 타액, 젖, 혈액 세포, 종양 및 기관을 포함하나 이에 한정되지 않음)로부터 만들어진 균질물, 용해물 또는 추출물을 지칭할 수 있다. 일부 구현예에서 샘플은 동물 또는 식물로부터 제거된 것이다. 생물학적 샘플에는 세포가 포함될 수 있다. "세포"라는 용어는 적어도 핵과 세포막이 있는 살아 있는 유기체(진핵 및 원핵 생물)의 기본 구조 단위를 지칭하는 전통적인 의미로 사용된다. 일부 구현예에서 세포에는 박테리아와 같은 원핵 세포가 포함된다. 다른 구현예에서 세포에는 동물, 식물 또는 진균류로부터 채취한 생물학적 샘플로부터 얻은 세포와 같은 진핵 세포가 포함된다.

[0324] 표적 아드레날린 수용체는 세포에서 세포 내 신호 또는 경로를 중개하는 역할을 담당하는 것일 수 있다. 일부 예에서 이 샘플에는 세포가 포함되며, 아드레날린 수용체를 조절한다는 것은 세포에서 생리학적 프로세스를 조절하는 것이다. 어떤 알맞은 생리학적 프로세스가 이 방법을 사용하여 세포에서 조절하는 표적이 될 수 있다. 일부의 경우, 이 생리학적 프로세스는 심장 기능과 관련이 있다. 일부의 경우, 이 생리학적 프로세스는 인지 기능과 관련된 것이다. 일부 예에서 이 생리학적 프로세스는 염증 경로 또는 상태와 관련된 것이다. 본 방법은 cAMP와 같은 세포 내 신호 전달 분자의 세포 내 농도의 조절을 제공할 수 있다. 본 방법은 표적 아드레날린 수용체의 부분 또는 완전 차단을 제공하여 샘플에서 cAMP를 조절할 수 있다(예: 활성화). 일부 구현예에서 이 방법은 세포의 베타-어레스틴 경로를 조절하지 않는다. 일부의 경우, 세포는 염증 세포이며, 그 세포의 기능이 조절된다. 본 방법은 세포에서 염증 경로를 억제할 수 있다. 일부의 경우, TNF- α 가 세포에서 억제되는 경우가

있는데, 예를 들어 본 방법을 실시함으로써 TNF- α 의 농도나 생산이 감소한다. 본 방법의 일부 구현예에서 세포는 뉴런이다. 일부의 경우, 아드레날린 수용체를 조절하면 신경 발생이 촉진된다.

[0325] 일부의 경우, 샘플은 세포 샘플이다. 샘플은 시험관 내 또는 생체 내에 존재할 수 있다. 본 방법의 양태에는 샘플에서 표적 아드레날린 수용체의 활성을 평가하는 것이 포함된다. 본원에 사용된 "평가", "결정", "측정" 및 "산정", "분석"이라는 용어는 상호 교환이 가능하며, 양적 및 질적 측정을 모두 포함한다. 표적 아드레날린 수용체의 활성 평가는 샘플이 본 화합물과 접촉되기 전 또는 후에 실시될 수 있고, 직접 방법(예: 아드레날린 수용체 활성의 분석 또는 표적 아드레날린 수용체의 직접 결합의 억제 분석)과 간접 방법(예: 표적 아드레날린 수용체가 생산하는 다운스트림 신호의 측정)을 모두 포함하는 알맞은 방법을 사용하여 달성할 수 있다. 표적 아드레날린 수용체의 활성을 평가하는 다양한 방법을 활용할 수 있으며, 예를 들면 관심 아드레날린 수용체를 위한 알맞은 기능 GPCR 세포 기반 분석법과 실시예 색션의 분석법들이 있다.

[0326] 세포에서 염증 경로를 조절하는 방법

[0327] 본 개시의 양태에는 세포에서 염증 경로를 조절하는 방법이 포함된다. 본 출원인은 세포에서 관심 β 1-아드레날린 수용체의 선택적 활성화로써 세포에서 베타-아레스틴 경로는 조절하지 않으면서 수용체와 관련된 cAMP 경로를 선택적으로 활성화할 수 있는 방법을 발견했다. 일부의 경우, 이 방법에는 염증 반응(예: 염증 신호 또는 상태에 대한 염증 반응)을 조절하는 것이 포함된다. 일부의 경우, 이 방법은 관심 세포에서 TNF-알파를 조절하는데 적용할 수 있으며(예: TNF-알파의 생산 조절), 다양한 치료 및 연구에 사용할 수 있다. 그러므로 이 방법에는 세포를 β 1-선택적 아드레날린 수용체 조절 화합물과 접촉시켜 세포에서 베타-아레스틴 경로보다 cAMP 경로를 선택적으로 활성화하는 것이 포함된다. 일부 구현예에서 이 방법은 세포에서 베타-아레스틴 경로를 조절하지 않는다. 이 방법은 세포에서 TNF-알파의 생산을 조절할 수 있다. 염증 경로의 조절이란 관심 경로의 임의의 적절한 구성원의 농도를 조절하는 것을 의미한다. 일부의 경우, 조절은 염증 경로의 표적 구성원의 농도를 대조군(예: 관심 대상 화합물과 접촉하지 않은 세포)에 비해 10% 이상, 예를 들면 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 그 이상으로 감소시킨다. 일부의 경우, "TNF-알파의 조절"이란 세포에서 TNF-알파의 생산 농도가 대조군(예: 관심 화합물과 접촉하지 않은 세포)에 비해 10% 이상, 예를 들어 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 그 이상으로 감소됨을 의미한다. 이 방법의 일부의 경우, 세포에서 염증 경로가 억제된다. 일부의 경우, 세포는 염증 세포이며 세포의 기능이 조절된다.

[0328] 임의의 알맞은 β 1-선택적 아드레날린 수용체 조절 화합물이 본 방법에 사용될 수 있다. 일부의 경우, 본 방법에서 사용되는 화합물들은 (예컨대, 본원에 기술된 바와 같은) 화학식 (I)-(IX) 중 어느 하나의 화합물이다. 일부의 경우, β 1-선택적 아드레날린 수용체 조절 화합물은 표 1의 화합물이다. 일부의 경우, β 1-선택적 아드레날린 수용체 조절 화합물은 화합물 43-48 중 하나이다(표 1 참고).

[0329] 본 방법의 일부 구현예에서 화합물은 β 1-아드레날린 수용체의 부분 작용제이다. 본 방법의 일부 구현예에서 화합물은 β 1-아드레날린 수용체의 길항제이다. 일부의 경우, 화합물은 β 2-아드레날린 수용체보다 β 1-아드레날린 수용체에 대해 선택적이다. 일부 예에서 화합물은 β 3-아드레날린 수용체보다 β 1-아드레날린 수용체에 대해 선택적이다. 일부 예에서 화합물은 세포에서 β 2-아드레날린 수용체 및 β 3-아드레날린 수용체보다 β 1-아드레날린 수용체에 대해 선택적이다.

[0330] 세포는 시험관 내 또는 생체 내에 존재할 수 있다. 일부 예에서 세포는 생체 내에 있으며, 이 방법에는 피험체의 염증 병태를 치료하는 것이 포함된다. 일부 예에서 염증 병태는 건선이다. 이런 경우, 접촉은 β 1-선택적 아드레날린 수용체 조절 화합물을 이를 필요로 하는 피험체에게 투여하는 것을 포함한다. (예컨대, 본원에 기술된 바와 같은) 임의의 알맞은 경로 및 투여 방법이 이 방법에 사용될 수 있다. 일부 예에서 투여 경로는 경구이다. 일부 예에서 투여 경로는 피부이다(예: 적절한 약제학적 조성물의 국소 도포를 통해). 일부 예에서 투여 경로는 비강 내이다.

[0331] 이 방법의 일부 구현예에서 표적 아드레날린 수용체 및 세포는 피험체, 예를 들면 신경 퇴행성 질환(예: 본원에 된 기술된 바와 같은)을 치료할 필요가 있는 피험체의 뇌에 위치한다. 이런 경우, 화합물은 투여 후 피험체의 혈액-뇌 장벽을 통과한다. 혈액-뇌 장벽을 통과할 수 있는 화합물이 본 방법에서 사용된다. 이 방법의 일부 구현예에서 표적 아드레날린 수용체 및 세포는 피험체, 예를 들어 심혈관 질환의 치료가 필요한 피험체의 말초 기관에 위치한다. 이런 경우, 혈액-뇌 장벽을 통과할 수 없는 화합물(예: 화합물 38)이 CNS 관련 부작용이 없이 본 방법에 사용된다.

[0332] 치료 방법

본 개시의 아드레날린 수용체 조절 화합물은 아드레날린 수용체의 활성과 (본원에 기술된 바와 같이) 관련이 있는 피험체에서 병태나 질병의 치료에 사용된다. 이 방법의 양태에는 피험체를 치료하기 위해 아드레날린 수용체 조절 화합물의 치료학적 유효량을 이를 필요로 하는 피험체에게 투여하는 것이 포함된다. "치료학적 유효량"이란 원하는 생물학적 효과(예를 들어, 질병 또는 병태의 치료)를 유도하기에 충분한 화합물의 농도를 의미한다. "치료"란 호스트를 괴롭히는 병태와 관련된 증상이 적어도 개선되는 것을 의미하며, 여기에서 개선은 매개변수, 즉 치료될 병태와 관련된 증상의 규모 감소를 나타내는 넓은 의미로 사용된다. 이와 같이 치료는 또한 병리학적 병태 또는 적어도 그와 관련된 증상이 완전히 억제되어, 예컨대, 발생이 방지되거나, 또는 중지되어, 예컨대, 종결되어, 호스트가 병태 또는 적어도 그런 병태를 특징으로 하는 증상으로 더 이상 고통을 받지 않는 상황을 포함한다. 따라서 치료에는 (i) 예방, 즉 임상 증상이 발달하지 않도록 만드는 것, 예컨대 질환의 해로운 상태로 진행하는 것을 방지하는 것을 포함한, 임상 증상 발달 위험의 감소; (ii) 억제, 즉 임상 증상의 발달 또는 추가적인 발달을 억제하는 것, 예로 들면, 활성 질환을 완화 또는 완전히 억제하는 것 및/또는 (iii) 경감, 즉 임상 증상의 퇴보를 유도하는 것이 포함된다.

본 발명의 화합물로 치료할 수 있는 질병이나 병태의 예로는 심장 질환, 염증 질환, 신경 퇴행성 질환(예: 알츠하이머 병), 신경 정신 장애, 신경 발달 장애(예: 다운 증후군 또는 자폐증), 호흡 장애, 기억 장애, 우울증, 뇌졸중, 허혈성 뇌 또는 조직 손상 및 암이 있으며 이에 한정되지 않는다.

일부 예에서 본 화합물은 β 1-아드레날린 수용체 작용제이다. 일부 예에서 본 화합물은 β 1-아드레날린 수용체 부분 작용제이다. 일부 예에서 본 화합물은 심인성 쇼크 같은 심장 이상이나 질환에 사용할 수 있는 β 1-아드레날린 수용체 또는 부분 작용제이다. 일부 예에서 본 화합물은 심장 이상이나 질환, 예를 들면 고혈압, 관상동맥 질환, 부정맥, 심근 경색 또는 허혈성 심장 질환에 사용할 수 있는 β 1-아드레날린 수용체 길항제이다.

일부 예에서 본 화합물은 알츠하이머 병, 기억 장애, 우울증, 뇌졸중, 허혈성 뇌 또는 조직 손상과 같은 신경 퇴행성 또는 신경 발달 질환에 사용할 수 있는 β 1-아드레날린 수용체 작용제 또는 부분 작용제이다. 일부 예에서 본 화합물은 신경 퇴행성 또는 신경 발달 질환에 사용할 수 있는 β 1-아드레날린 수용체 길항제이다.

일부 예에서 본 화합물은 β 2-아드레날린 수용체 작용제이다. 일부 예에서 본 화합물은 β 2-아드레날린 수용체 부분 작용제이다. 일부 예에서 본 화합물은 심인성 쇼크 같은 심장 이상이나 질환에 사용할 수 있는 β 2-아드레날린 수용체 또는 부분 작용제이다. 일부 예에서 본 화합물은 심장 이상이나 질환, 예를 들면, 고혈압, 관상동맥 질환, 부정맥, 심근 경색 또는 허혈성 심장 질환에 사용할 수 있는 β 2-아드레날린 수용체 길항제이다. 일부 예에서 본 화합물은 알츠하이머 병, 기억 장애, 우울증, 뇌졸중, 허혈성 뇌 또는 조직 손상과 같은 신경 퇴행성 또는 신경 발달 질환에 사용할 수 있는 β 2-아드레날린 수용체 작용제 또는 부분 작용제이다. 일부 예에서 본 화합물은 신경 퇴행성 또는 신경 발달 질환에 사용할 수 있는 β 2-아드레날린 수용체 길항제이다.

[0338] 암과 관련하여 "치료"라는 용어에는 고형 종양의 성장 감소, 암 세포의 복제 억제, 전반적 종양 부하의 감소 및 암과 관련된 하나 이상의 증상의 개선 중 임의의 어느 하나 또는 전부가 포함된다.

[0339] 신경 퇴행성 질환의 맥락에서 "치료"란 용어에는 베타-아밀로이드 신경반의 감소, 신경 내 신경 섬유 매듭의 감소, 아밀로이드 혈관 장애의 감소, 신경 퇴행의 예방, 신경 탈수초화의 예방, 이상 단백질 또는 독소의 신경 또는 신경 외 누적 축적의 예방 또는 억제, 신경 퇴행성 질환과 관련된 하나 이상의 증상 개선의 어느 하나 또는 전부가 포함된다.

[0340] 심장 병태의 맥락에서 "치료"란 용어에는 고혈압 환자의 혈압 강하, 심인성 쇼크, 저혈압 환자의 심장 수축성 개선 등의 어느 하나 또는 전부가 포함된다.

[0341] 염증성 질환의 맥락에서 "치료"란 용어에는 베타-아밀로이드 베타 신경반의 감소, 아밀로이드 베타 신경반에 대한 소교 세포 반응의 변화, 신경 염증 반응에 대한 반응에서의 신경 세포 손실 감소, 신경 퇴행성 장애 환자에서 인지 기능 개선 등의 어느 하나 또는 전부가 포함된다. 일부 예에서 이 방법은 (예: 본원에 기술된 바와 같은) 아밀로이드 베타 유도 장기 증강(LTP)을 조절한다.

[0342] 치료될 피험체는 치료가 필요한 피험체일 수 있으며, 치료될 호스트는 아드레날린 수용체 조절 화합물

을 사용하여 치료가 가능한 호스트이다. 일부 구현예에서 피험체는 신경 퇴행성 질환 또는 병태를 갖고 있다. 일부 구현예에서 피험체는 알츠하이머 병을 갖고 있다. 일부 구현예에서 피험체는 심장 질환 또는 병태를 가졌거나 가진 것으로 의심된다. 일부 구현예에서 피험체는 염증성 이상 또는 병태를 갖고 있다. 일부의 경우, 본 방법으로 치료되는 질병 또는 병태는 암, 염증성 장애, 신경 정신 장애, 신경 발달 장애(예: 다운 증후군 또는 자폐증), 호흡기 장애, 기억 장애, 우울증, 뇌졸중, 허혈성 뇌 또는 조직 손상으로부터 선택된다.

[0343] 일부의 경우, 본 치료 방법에는 치료 대상이 표적 아드레날린 수용체와 관련된 질환 또는 병태를 갖고 있는지를 결정하거나 진단하는 단계가 포함된다. 결정 단계는 임의의 알맞은 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 일부의 경우, 결정 단계에는 치료 대상으로부터 생물학적 샘플을 얻고, 표적 아드레날린 수용체를 포함한 세포의 존재 여부를 확인하기 위해 샘플을 분석하는 것이 포함된다. 샘플은 세포 샘플일 수 있다. 일부의 경우, 샘플은 생검(예: 종양 생검)이다. 결정 단계에는 표적 아드레날린 수용체의 바람직하지 않은 활성의 직접적 또는 간접적 확인이 포함될 수 있다.

[0344] 따라서 다양한 피험체가 본원에 개시된 아드레날린 수용체 조절 화합물 및 약제학적 조성물로 치료가 가능할 수 있다. 본원에 사용된 "피험체", "호스트" 및 "환자"라는 용어는 서로 바꿔서 사용된다. 일반적으로 그런 대상은 "포유동물"이며, 사람도 관심 대상이다. 다른 피험체로는 반려 동물(예: 개, 고양이), 가축(예: 소, 돼지, 염소, 말 등), 설치류(예컨대, 동물 질환 모델과 같은 마우스, 기니피그 및 래트) 그리고 비인간 영장류(예: 침팬지 및 원숭이)가 포함된다.

[0345] 투여되는 아드레날린 수용체 조절 화합물의 양은 임의의 알맞은 방법으로 약제학적으로 허용가능한 희석제, 담체 또는 운반체와 관련하여 원하는 효과를 내기에 충분한 양으로 결정될 수 있다. 본 개시의 단위 투여 형태에 대한 명세는 사용되는 특정 화합물 및 달성될 효과 그리고 호스트에서의 각 화합물과 관련된 약력학에 의존할 것이다.

[0346] 일부 구현예에서 아드레날린 수용체 조절 화합물의 유효량은 약 50ng/ml 내지 약 50 μg/ml, 예컨대, 약 50ng/ml 내지 약 40 μg/ml, 약 30ng/ml 내지 약 20 μg/ml, 약 50ng/ml 내지 약 10 μg/ml, 약 50ng/ml 내지 약 1 μg/ml, 약 50ng/ml 내지 약 800ng/ml, 약 50ng/ml 내지 약 700ng/ml, 약 50ng/ml 내지 약 600ng/ml, 약 50ng/ml 내지 약 500ng/ml, 약 50ng/ml 내지 약 400ng/ml, 약 60ng/ml 내지 약 400ng/ml, 약 70ng/ml 내지 약 300ng/ml, 약 60ng/ml 내지 약 100ng/ml, 약 65ng/ml 내지 약 85ng/ml, 약 70ng/ml 내지 약 90ng/ml, 약 200ng/ml 내지 약 900ng/ml, 약 200ng/ml 내지 약 800ng/ml, 약 200ng/ml 내지 700ng/ml, 약 200ng/ml 내지 약 600ng/ml, 약 200ng/ml 내지 약 500ng/ml, 약 200ng/ml 내지 약 400ng/ml 또는 약 200ng/ml 내지 약 300ng/ml의 범위이다.

[0347] 일부 구현예에서 아드레날린 수용체 조절 화합물의 유효량은 약 10pg 내지 약 100mg, 예컨대, 10pg 내지 약 50pg, 약 50pg 내지 약 150pg, 약 150pg 내지 약 250pg, 약 250pg 내지 약 500pg, 약 500pg 내지 약 750pg, 약 750pg 내지 약 1ng, 약 1ng 내지 약 10ng, 약 10ng 내지 약 50ng, 약 50ng 내지 약 150ng, 약 150ng 내지 약 250ng, 약 250ng 내지 약 500ng, 약 500ng 내지 약 750ng, 약 750ng 내지 약 1 μg, 약 1 μg 내지 약 10 μg, 약 10 μg 내지 약 50 μg, 약 50 μg 내지 약 150 μg, 약 150 μg 내지 약 250 μg, 약 250 μg 내지 약 500 μg, 약 500 μg 내지 약 750 μg, 약 750 μg 내지 약 1mg, 약 1mg 내지 약 50mg, 약 1mg 내지 약 100mg 또는 약 50mg 내지 약 100mg의 범위이다. 이 양은 단회 투여량일 수도 있고, 일일 총량일 수도 있다. 일일 총량은 10pg 내지 100mg의 범위이거나 또는 100mg 내지 약 500mg의 범위이거나 500mg 내지 약 1000mg의 범위일 수 있다.

[0348] 일부 구현예에서 본 화합물의 단일 용량이 투여된다. 다른 구현예에서는 본 화합물의 다회 용량이 투여된다. 다회 용량이 일정 기간에 걸쳐 투여되는 경우, 아드레날린 수용체 조절 화합물은 일정 기간 동안 매일 2회(QID), 매일 1회(QD), 격일(QOD), 3일 1회, 주 3회(TIW) 또는 주 2회(BIW) 투여된다. 예를 들어, 화합물을 하루 내지 약 2년 이상의 일정 기간에 걸쳐 QID, QD, QOD, TIW 또는 BIW로 투여한다. 예를 들어, 화합물을 다양한 인자에 따라, 전술한 빈도로 1주일, 2주일, 1개월, 2개월, 6개월, 1년 또는 2년이나 그 이상의 기간 동안 투여한다.

[0349] 치료 방법의 효과 여부를 결정하기 위해 다양한 방법을 사용할 수 있다. 예를 들어, 본 방법으로 치료 받은 개체로부터 얻은 생물학적 샘플을 표적 아드레날린 수용체와 관련된 활성 또는 생물학적 기능에 대해 분석할 수 있다. 피험체에서의 치료 방법의 효과 평가에는 임의의 알맞은 방법을 사용한 치료 전, 치료 중 및/또는 치료 후 피험체 평가가 포함될 수 있다. 본 방법의 양태에는 치료에 대한 피험체의 치료 반응 평가 단계가 추가로 포함된다.

[0350] 일부 구현예에서 이 방법에는 (예컨대, 본원에 기술된 바와 같은) 치료되는 관심 질환 또는 병태와 관련된 피험체의 하나 이상의 증상을 진단 또는 평가하는 것을 포함한 피험체의 병태에 대한 평가가 포함된다. 일부 구현

예에서 이 방법에는 피험체로부터 생물학적 샘플을 얻고, (예컨대, 본원에 기술된 바와 같은) 관심 질환 또는 병태와 관련된 특정 유형의 세포의 존재에 대해 샘플을 분석하는 것이 포함된다. 샘플은 세포 샘플일 수 있다. 본 방법의 평가 단계는 임의의 알맞은 방법을 사용하여 본 화합물의 투여 전, 투여 중 및/또는 투여 후 1회 이상 수행될 수 있다.

[0351] 일부의 경우, 평가 단계에는 피험체의 생리학적 특징이나 증상의 확인이 포함된다. 일부 예에서 피험체 평가에는 피험체가 신경 퇴행성 질환이나 병태를 갖고 있는지를 진단하는 것이 포함된다. 일부 예에서 신경 퇴행성 질환은 알츠하이머 병이다. 일부의 경우, 평가 단계에는 피험체의 공간 작업 기억을 평가하는 단계가 포함된다. 본 치료 방법은 예를 들어, β 1-아드레날린 수용체의 작용제 자극을 통해 피험체의 공간 작업 기억을 개선할 수 있다.

병합 요법

[0353] 본 개시의 양태에는 병합 요법이 추가로 포함된다. 일부 구현예에서 본 방법은 치료학적 유효량의 하나 이상의 추가 활성제를 투여하는 것을 포함한다. 병합 요법이란 단일한 질환 또는 병태를 치료하기 위해 아드레날린 수용체 조절 화합물(예: 본원에 기술된 것)을 다른 치료제와 병합 사용할 수 있다는 의미이다. 특정 구현예에서 본 개시의 화합물은 본 개시의 화합물을 포함하는 조성물의 한 성분으로서 또는 상이한 조성물의 한 성분으로서 투여될 수 있는 다른 치료제와 동시에 투여된다. 일부 구현예에서 본 개시의 화합물을 포함하는 조성물은 다른 치료제의 투여 전 또는 투여 후에 투여된다.

[0354] 본 화합물은 다양한 치료학적 적용에서 다른 치료제와 함께 투여될 수 있다. 병합 요법을 위한 치료적 적용에는 표적 아드레날린 수용체의 활성이 질병 진행의 원인이나 복합 요인인 경우가 포함된다. 그러므로 본 화합물은 피험체에서 표적 아드레날린 수용체의 억제가 요구되는 병합 요법에 사용될 수 있다. 본 화합물을 포함하는 병합 요법으로 치료될 수 있는 질병 및 병태의 예로는 심장 이상이나 질병, 신경 퇴행성 또는 신경 발달 질환, 호흡기 질환, 천식, 기억 장애, 우울증, 염증성 질환, 뇌졸중, 허혈성 뇌 또는 조직 손상 및 암이 있다. 본 아드레날린 수용체 조절 화합물과 함께 사용할 수 있는 관심 약제로는 항우울제, 항정신병 약물, 베타 차단제, 혈관 수축제, 저혈압 치료제, 충혈 제거제, 화학 요법제, 알츠하이머 병에 사용되는 약제 및 항염증제가 있으며 이에 한정되지 않는다.

[0355] 본 아드레날린 수용체 조절 화합물은 심인성 쇼크, 고혈압, 울혈성 심부전, 관상동맥 질환, 부정맥, 심근 경색증 또는 허혈성 심장 질환 같은 심장 이상의 치료에 유용한 임의의 작용제와 공동으로 사용할 수 있다. 본 아드레날린 수용체 조절 화합물과 함께 사용할 수 있는 관심 약제에는 데노파민, 도부타민, 사모데롤, 아세부톨롤, 아테놀롤, 베타솔롤, 비소프롤롤, 편돌롤, 에스모롤, 메토프롤롤, 네비볼롤, 보티옥세틴, 카베딜롤, 라베틸롤, 펜톨라민, 프라조신, 시라졸린, 메톡사민, 시네프린, 에틸레프린, 메타라미놀, 미도드린 및 쿠마린이 있고, 이에 한정되지 않는다.

[0356] 본 아드레날린 수용체 조절 화합물은 알츠하이머 병, 기억 장애, 인지 장애, 우울증, 뇌졸중 및 허혈성 뇌 또는 조직 손상, 다운 증후군이나 자폐증과 같은 신경 퇴행성 또는 신경 발달 질병의 치료에 사용되는 약제와 함께 사용할 수 있다. 본 아드레날린 수용체 조절 화합물과 함께 사용할 수 있는 관심 약제로는 아세프로마진이 있으며, 이에 한정되지 않는다.

[0357] 일부의 경우, 본 아드레날린 수용체 조절 화합물은 콜린에스테라제 억제제 또는 NMDA 수용체 조절제와 병합하여 신경 퇴행성 또는 신경 발달 질환 같은 질병의 치료에 사용할 수 있다. 관심 약제로는 도네페질, 아리셉트, 갈란타민, 라자딘, 메만틴, 나멘다, 리바스티그민, 엑셀론, 타크린, 코그넥스가 있고, 이에 한정되지 않는다.

[0358] 본 아드레날린 수용체 조절 화합물과 함께 사용할 수 있는 다른 관심 약제로는 4-NEMD, 7-Me-마사니딘, 아그마틴, 아프라클로니딘, 브리모니딘, 카나비게롤, 글로니딘, 데토미딘, 텍스메데토미딘, 파돌미딘, 구아나벤즈, 구안파신, 로페시딘, 마르사니딘, 메데토미딘, 메스암페타민, 미바제롤, 릴메니딘, 로미피딘, 탈리페솔, 티아메니딘, 티자니딘, 톨로니딘, 자일라진, 자일로메타졸린, 아리피프라졸, 아세나핀, 아티파메졸, 시라졸린, 클로자핀, 에파록산, 이다족산, 루라시돈, 멜페론, 미안세린, 미르타자핀, 나피탄, 올란자핀, 파리페리돈, 페녹시벤자민, 펜토라민, 피리베딜, 라우릴신, 리스페리돈, 로티고틴, 쿠에티아핀, 노르쿠에티아핀, 세티프틸린, 틀라졸린, 요힘빈, 지프라시돈, 조테핀이 있으며, 이에 한정되지 않는다.

[0359] 본 아드레날린 수용체 조절 화합물과 함께 사용할 수 있는 다른 약제로는 비톨테롤, 페노테롤, 헥소프레날린, 이소프레날린 또는 이소프로테레놀, 레보살부타몰 또는 레발부테롤, 오르시프레날린 또는 메타프로테레놀, 피르부테롤, 프로카테롤, 살부타몰 또는 알부테롤, 테르부탈린, 밤부테롤, 클렌부테롤, 포르모테롤, 살메테롤, 카르

모테롤, 인다카테롤, 밀베테롤, 올로다테롤, 빌란테롤, 페노테롤, 헥소프레날린, 이속수프린, 리토드린, 살부타몰 또는 알부테롤, 테르부탈린, 질파테롤, ICI-118,551 및 부톡사민이 있으며, 이에 한정되지 않는다.

[0360] 활용

[0361] 본원에 기술된 바와 같은 아드레날린 수용체 조절 화합물 및 이의 사용 방법은 다양한 응용에 사용된다. 관심을 받는 응용에는 치료적 응용, 진단적 활용 및 연구적 응용이 있으며, 이에 국한되지 않는다.

[0362] 본 개시의 아드레날린 수용체 조절 화합물 및 이를 포함한 약제학적 조성물은 다양한 치료적 응용에서 사용된다. 관심 받는 치료적 응용에는 표적 아드레날린 수용체 활성이 질병 진행의 원인이나 복합 요인인 경우가 포함된다. 아드레날린 수용체는 수많은 질병과 관련이 있다. 독특한 패턴으로 발현되고, 다양한 생리학적 프로세스에 관여하는 아드레날린 수용체의 여러 아형이 있다. 일부의 경우, 하나의 아형을 선택적으로 표적화할 수 있는 본 화합물은 다수의 질병에 대한 치료적 잠재력을 갖는다. 그러므로 본 화합물은 호스트의 표적 아드레날린 수용체의 조절이 요구되는 다양한 병태의 치료에서 사용된다. 본 발명의 화합물로 치료할 수 있는 질환 또는 병태의 예로는 심장 질환, 염증성 질환, 신경 퇴행성 질환(예: 알츠하이머 병), 신경 정신병 장애, 신경 발달 장애(예: 다운 증후군 또는 자폐증), 호흡 장애, 기억 장애, 우울증, 뇌졸중, 허혈성 뇌 또는 조직 손상 및 암이 있으며, 이에 한정되지 않는다.

[0363] 일부 예에서 본 화합물은 심인성 쇼크 같은 심장 질환이나 병태에서 사용할 수 있는 β 1-아드레날린 수용체 작용제 또는 부분 작용제이다. 일부 예에서 본 화합물은 고혈압, 관상동맥 질환, 부정맥, 심근 경색증 또는 허혈성 심장 질환 같은 심장 이상이나 질환에 사용할 수 있는 β 1-아드레날린 수용체 길항제이다.

[0364] 일부 예에서 본 화합물은 알츠하이머 병, 기억 장애, 우울증, 뇌졸중, 허혈성 뇌 또는 조직 손상 같은 신경 퇴행성 또는 신경 발달 질환에 사용할 수 있는 β 1-아드레날린 수용체 작용제 또는 부분 작용제이다. 일부 예에서 본 화합물은 신경 퇴행성 또는 신경 발달 질환에 사용할 수 있는 β 1-아드레날린 수용체 길항제이다.

[0365] 일부 예에서 본 화합물은 알츠하이머 병, 기억 장애, 우울증, 뇌졸중, 허혈성 뇌 또는 조직 손상, 다운 증후군 또는 자폐증 같은 신경 퇴행성 또는 신경 발달 질환에 사용할 수 있는 β 1-아드레날린 수용체 작용제 또는 부분 작용제이다. 일부 예에서 본 화합물은 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은) 신경 퇴행성 또는 신경 발달 질환에 사용할 수 있는 β 1-아드레날린 수용체 길항제이다.

[0366] 본 화합물은 (예를 들어, 의약품 개발을 위한) 후보 아드레날린 수용체 조절 화합물을 동정 및 시험하고, 표적 아드레날린 수용체의 활동과 관련된 관심 병태에 대한 연구를 수행하는 것을 포함하여 다양한 연구에 사용할 수 있다. 연구적 응용은, 높은 처리량의 스크리닝 분석, 효능 분석, 그리고 본 화합물이 대조 화합물로서 또는 관심 세포의 병리학 조사에서 하나의 도구로서 유용할 수 있는 경쟁적 억제 분석을 포함한 다양한 시험 관내 분석에서의 본 화합물의 사용을 포함할 수 있다.

[0367] 시스템 및 키트

[0368] 또한, 본원에 설명된 바와 같은 아드레날린 수용체 조절 화합물을 포함하는 키트도 제공된다. 본 개시의 시스템에는 환자와 같은 피험체에게 투여하기 위해 예를 들어, 건강 관리 종사자가 조제한 활성 약제들이 포함된다. 이런 시스템에는 아드레날린 수용체 조절 화합물 및 (예컨대, 본원에 기술된 바와 같은) 하나 이상의 추가 활성 약제가 포함될 수 있다. 아드레날린 수용체 조절 화합물이 포함되어 제공되는 키트에는 하나 이상의 아드레날린 수용체 투여량 및 선택적으로 하나 이상의 추가적인 활성 약제의 하나 이상의 투여량이 포함될 수 있다. 편의적으로, 그런 제형은 단위 투여 형태로 제공될 수 있다. 그런 키트에는 그런 제형(예: 단위 투여량)이 들어 있는 용기 외에도 본 발명의 방법에서 제형의 사용에 대하여 기술한 정보용 포장 삽입물(예: 세포 증식성 질병 상태를 치료하기 위한 단위 투여량의 사용 지침)이 들어 있다. 그런 지침은 여러 가지 형태의 시스템 및 키트에 들어 있을 수 있으며, 하나 이상의 키트에 들어 있을 수 있다. 그런 지침이 들어 있을 수 있는 한 가지 형태는 적절한 매체 또는 기재(예: 정보가 인쇄된 종이), 키트의 포장재, 포장 삽입물 등에 인쇄된 정보이다. 또 다른 수단은 컴퓨터 판독 가능 매체, 예를 들면 정보가 기록된 디스크, CD 등이다. 존재할 수 있는 또 다른 수단은 인터넷을 통해 제거된 사이트의 정보에 액세스하는 데 사용할 수 있는 웹사이트 주소이다. 알맞은 수단이 키트에 포함될 수 있다.

[0369] 실시예

[0370] 다음의 실시예들은 이 분야에 통상의 지식을 가진 사람들에게 본 발명을 행하고 사용하는 방법에 대한 완전한 개시 및 설명을 제공하기 위해 제시되며, 발명자가 그의 발명으로 간주하는 것의 범위를 제한하거나 아래의 실

험이 수행된 전부 또는 유일한 실험임을 나타내려는 의도가 아니다. 사용된 수치(예: 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 기하기 위해 노력했지만 일부 실험 오류 및 편차를 참작해야 한다.

[0371] 도입

[0372] ADR의 다수의 아형 중에서 베타1-아드레날린 수용체(ADRB1)는 다양한 치료 분야에서 중요한 표적이다. 예를 들어, ADRB1 길항제(베타 차단제)는 1960년대부터 심혈관 질환 치료에 사용되어 왔으며, 오늘날에도 여전히 가장 많이 사용되는 약물 중 하나이다. 당 연구실은 또한 ADRB1이 알츠하이머 병의 병리 생리학에서 핵심적인 역할을 담당하며, 알츠하이머 병에서 가장 과소 평가된 치료 표적중 하나임을 확인했다. 예를 들어, 본 연구자들은 ADRB1의 활성화가 인간 아밀로이드 베타 단백질 전구체(APP)를 과발현한 형질 전환 마우스에서 알츠하이머 병 같은 인지적 결핍을 반전시킨다는 사실을 종전에 입증했다(Coutellier et al. "Beta1-adrenergic receptor activation enhances memory in Alzheimer's disease model(베타1-아드레날린 수용체 활성화는 알츠하이머 병 모델에서 기억력을 향상시킨다)." Ann Clin Transl Neurol. 2014;1(5):348-60). 마찬가지로, 본 연구자들은 ADRB1의 급성 활성화가 가속화된 AD와 같은 병리학을 보이는 다른 증후군 Ts65Dn 마우스 모델에서 관찰된 맥락 기억 및 공간 기억 결핍을 구제한다는 것을 입증했다(Faizi et al. "Comprehensive behavioral phenotyping of Ts65Dn mouse model of Down syndrome: activation of betal-adrenergic receptor by xamoterol as a potential cognitive enhancer(다운 증후군 Ts65Dn 마우스 모델의 포괄적 행동 표현형: 잠재적 인지 기능 증진 물질인 사모테롤에 의한 베타1-아드레날린 수용체의 활성화)." Neurobiol Dis. 2011;43(2):397-413). 인지 기능 향상 효과 외에도 본 연구자들은 ADRB1 활성화가 베타-아밀로이드 부하, 타우 병리 및 신경 염증을 포함한 AD의 병리학적 특징을 약화시킨다는 것을 관찰했다(Ardestani et al. "Modulation of neuroinflammation and pathology in the 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease using a biased and selective beta-1 adrenergic receptor partial agonist(편향적 및 선택적 베타-1 아드레날린 수용체 부분 작용제를 사용한 알츠하이머 병 5XFAD 마우스 모델에서의 신경 염증 및 병리학의 조절)." Neuropharmacology. 2017;116:371-86).

[0373] ADRB1 작용제는 인지 증상 및 AD 병리학을 모두 해결할 수 있는 AD 치료 잠재력을 가지고 있을 수 있다. AD에 관여하는 것 외에도 NA 시스템과 ADRB1은 신경 면역 반응의 조절에 중요한 역할을 한다는 많은 증거가 있다. 신경 염증은 다발성 경화증 및 파킨슨 병을 비롯한 많은 만성 및 급성 병리학적 상태에서 중요한 역할을 하기 때문에 면역계 조절에 대한 ADRB1의 관여는 큰 관심사이다. 신경 염증 프로세스를 조절함으로써 ADRB1 리간드는 경우에 따라 신경 염증과 관련된 질병을 위한 치료적 이점을 제공할 수 있다. 따라서 본 개시는 AD 및 신경 염증 질환의 치료제로서의 ADRB1 작용제의 개발에 대하여 기술한다.

[0374] GPCR 신호 전달의 전통적 관점에서, ADRB1의 활성화는 도처에 존재하며 일반적인 2가지 작용 기전, 즉 G-단백질 신호 전달과 β -어레스틴 신호 전달의 자극으로 이어진다. 첫째, 작용제로 ADRB1을 자극하면 이종 삼량체 G-단백질이 활성화되고, 표준 2차 전달자 cAMP 신호 전달이 유도된다. 동시에 ADRB1 활성화는 β -어레스틴이 수용체로 모이도록 자극한다. β -어레스틴이 수용체에 모이면 G-단백질 신호 전달을 추가적으로 저해하여 G-단백질 신호의 지속 시간을 제한한다. 또한 β -어레스틴은 수용체 내재화를 매개함으로써 스캐폴드 단백질로서 작용한다. 그러나 최근 작용제가 신호 전달 경로의 편향적 활성화를 보여줄 수 있다는 것이 분명해졌다. 수용체를 활성화하고 경로 의존적인 방식의 반응을 유발하는 리간드의 능력을 "신호 전달 편향" 또는 "기능적 선택성"이라고 한다. G-단백질과 β -어레스틴은 별개의 생리적 과정을 매개하므로 편향적 작용제는 부작용이 감소된 향상된 치료적 선택성을 제공할 수 있다. AD 및 신경 염증 질환의 치료적 잠재성이 있는 화합물을 찾기 위해 본 연구자들은 ADRB1의 G-단백질 편향적 부분 작용제를 동정하였다. 부분 작용제인 이 화합물들은 완전 작용제에 비해 말초에서 보다 미묘한 효과를 나타내지만 AD 및 신경 염증 질환을 위한 치료적 이점을 제공하기에 충분히 효과적이다. ADRB1 G-단백질 신호 전달을 선택적으로 활성화하고, β -어레스틴 신호 전달에 대하여는 최소 또는 전무한 활성을 보임으로써 이들 화합물은 또한 작용제 유도성 내성을 일으키지 않으면서 질병 관련 신호 전달 경로를 특이적으로 표적화할 수 있다. .

[0375] 사모테롤(ICI118578)은 ADRB1의 선택적 부분 작용제이다. 이것은 완전 작용제인 이소프로테레놀에 비해 약 50%의 효능을 내는 부분 작용제이며, 한때 심혈관 질환의 치료에 사용되었다. 그러나 사모테롤은 경구 생체이용률이 5%인 매우 극성의 화합물이다($clogP = 0.4$). 또한 극성 때문에 중추 신경계(CNS) 침투율이 낮다. 따라서 본 개시의 초점은 (1) ADRB1의 부분 작용제이며, (2) β -어레스틴 신호 전달에 대한 영향이 최소이거나 전혀 없이 cAMP 신호 전달 단계에 대하여 기능적 선택성을 나타내며, (3) 뇌 침투가 향상된 ADRB1 리간드이다. 본 개시에는 매우 강력하고 선택적인 약물 유사 ADRB1 부분 작용제를 포함한 일련의 화합물들이 포함되었다.

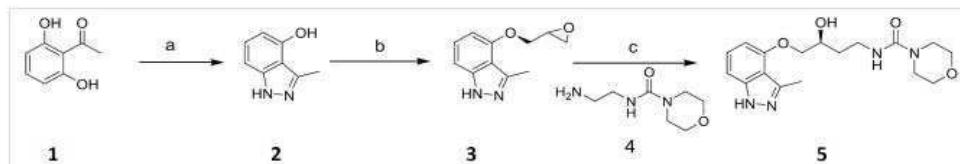
[0376] 실시예 1: 화합물의 예시적 합성

[0377]

다음의 대표적인 합성 방법 및 전략을 변형하여 본 화합물의 제조에 사용할 수 있다.

[0378]

반응식 1:



[0379]

시약 및 조건: a, 히드라진 수화물, 에틸렌 글리콜, 25-160°C, 2.5시간; b, (R) - 에피클로로히드린, CSF, DMF, 50°C, 48시간; c, 4, 2-프로판올, 50°C, 12시간.

[0381]

3-메틸-1H-인다졸-4-올(2): 1-(2,6-디히드록시페닐)에탄-1-원(1)(5.0g, 32.86mmol)을 에틸렌 글리콜(70ml)에 섞은 혼합물에 에틸렌 글리콜(20ml) 중의 히드라진 수화물(3.29g, 65.72mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한 후, 160°C에서 추가로 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시키고 물(200ml)로 희석한 후, HOAc(2.5ml)를 첨가하여 pH=6으로 조정하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3x50ml)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 후, 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래시 컬럼(헥산: EtOAc = 1:1)으로 정제하여 3-메틸-1H-인다졸-4-올(2)(2.0g, 41.1%)을 갈색 고체로 얻었다.

[0382]

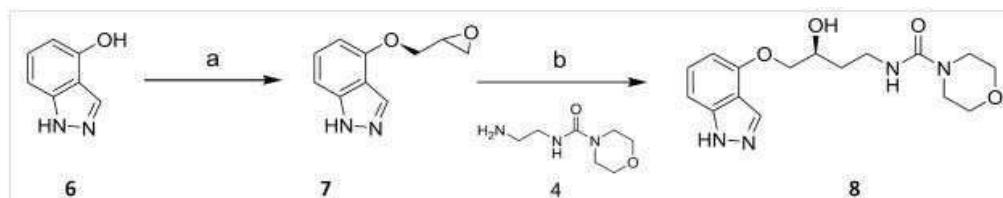
(S)-3-메틸-4-(옥시란-2-일메톡시)-1H-인다졸(3): 3-메틸-1H-인다졸-4-올(2)(1.0g, 6.75mmol) 및 (R)-2-(클로로메틸) 옥시란(0.94g, 10.12mmol)을 DMF(10ml)에 용해시킨 용액을 0°C에서 교반하였다. 이어서 그 혼합물을 CsF(1.54g, 10.12mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 50°C에서 48시간 동안 가열하였다. 그 반응 혼합물을 물과 EtOAc 사이에 분배했다. 유기층을 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 후, 여과액을 감압 하에서 농축하여 얻은 미정제 생성물을 실리카 컬럼으로 정제하여 (S)-3-메틸-4-(옥시란-2-일메톡시)-1H-인다졸(3)(0.8g, 46.4%)을 고체로 얻었다.

[0383]

(S)-N-(3-히드록시-4-((3-메틸-1H-인다졸-4-일) 옥시)부틸)모르폴린-4-카복스아미드(5): 3(0.8g, 3.92mmol)을 2-프로판올(20ml)에 용해시킨 용액에 N-(2-아미노에틸) 모르폴린-4-카복스아미드(4)(2.04g, 11.75mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 5시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각시키고, 물로 처리하여 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄위에서 건조시키고, 여과액을 감압 하에서 농축하여 얻은 미정제 생성물을 실리카 컬럼으로 정제하여 (S)-N-(3-히드록시-4-((3-메틸-1H-인다졸-일) 옥시)부틸)모르폴린-4-카복스아미드(5)(0.2g, 13.5%)를 고체로 얻었다.

[0384]

반응식 2:



[0385]

시약 및 조건: a, (R)-에피클로로히드린, CsF, DMF, 50°C, 48시간; b, 4, 2-프로판올, 50°C, 12시간.

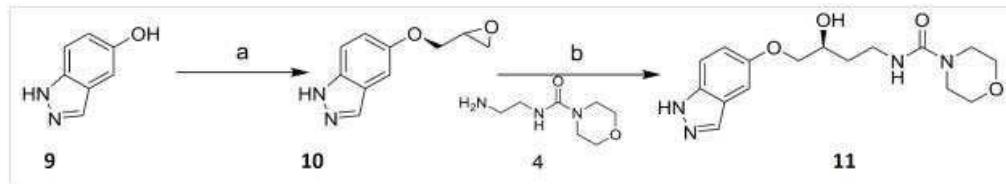
[0386]

(S)-4-(옥시란-2-일메톡시)-1H-인다졸(7): 3의 제조에 대해 위에 기술한 것과 유사한 절차를 수행하여 (S)-4-(옥시란-2-일메톡시)-1H-인다졸(7)(1.1g, 38%)을 무색 오일로 얻었다.

[0387]

(S)-N-(4-((1H- 인다졸-4-일)옥시)-3-히드록시부틸)모르폴린-4-카복스아미드(8): 5의 제조에 대해 위에 기술한 것과 유사한 과정을 수행하여 (S)-N-(4-((1H-인다졸-4-일)옥시)-3-히드록시부틸)모르폴린-4-카복스아미드(20%)를 황색 오일로 얻었다.

[0389]

반응식 3:

[0390]

시약 및 조건: a, (R)-에피클로로히드린, CsF, DMF, 50°C, 48시간; c, 4, 2-프로판올, 50°C, 12시간.

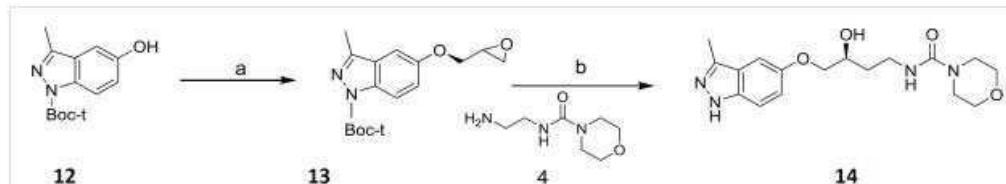
[0392]

(S)-5-(옥시란-2-일메톡시)-1H-인다졸(10): 3의 제조에 대해 위에 기술한 것과 유사한 절차를 수행하여 (S)-5-(옥시란-2-일메톡시)-1H-인다졸(10)을 무색 오일로 얻었다.

[0393]

(S)-N-(4-((1H-인다졸-5-일)옥시)-3-히드록시부틸)모르폴린-4-카복스아미드(11): 5의 제조에 대해 전술한 것과 유사한 절차를 수행하여 (S)-N-(4-((1H-인다졸-5-일)옥시)-3-히드록시부틸)모르폴린-4-카복시아미드(11)(19%)를 황색 오일로 얻었다.

[0394]

반응식 4:

[0395]

시약 및 조건: a, (R)-에피클로로히드린, CsF, DMF, 50°C, 48시간; c, (i) 4, 2-프로판올, 50°C, 12시간. (ii) HCl/EtOH, 2시간 후 pH 8.

[0397]

(S)-터트-부틸 3-메틸-5-(옥시란-2-일메톡시)-1H-인다졸-1-카복실레이트(13): 터트-부틸 5-히드록시-3-메틸-1H-인다졸-1-카복실레이트(12)(0.80g, 3.22mmol) 및 (R)-2-(클로로메틸)옥시란(0.90g, 9.72mmol)을 DMF(8m1)에 용해시킨 용액에 0°C에서 CsF(1.47g, 9.68mmol)를 적가하였다. 이 혼합물을 50°C에서 12시간 동안 교반한 후, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하여 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 플래시로 정제하여 13(0.5g, 1.64mmol)을 황색 고체로 얻었다. (10)을 무색 오일로 얻었다.

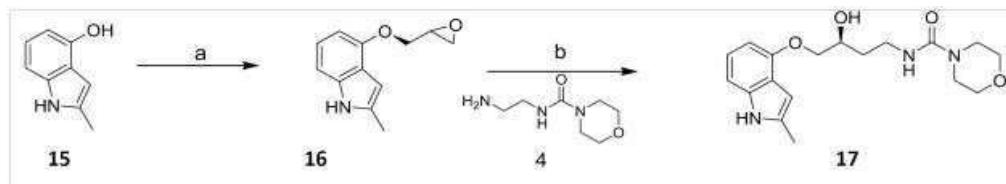
[0398]

(S)-N-(4-((1H-인다졸-5-일)옥시)-3-히드록시부틸)모르폴린-4-카복스아미드(14): 13(0.5g, 1.64mmol) 및 N-(2-아미노에틸)모르폴린-4-카복스아미드(4)(0.71g, 3.28mmol)를 IPA(5m1)에 용해시킨 용액을 50°C에서 12시간 동안 교반한 후, 물로 희석하여 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 후, 농축하였다. 이 잔류물을 HCl/Et₂O에 용해시키고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 농축하여 NaHCO₃으로 pH 8로 조정하고, 플래쉬로 정제하여 14(0.35g, 0.93mmol)를 회백색 고체로 얻었다.

[0399]

15

[0400]

반응식 5:

[0401]

시약 및 조건: a, (R)-에피클로로히드린, CsF, DMF, 50°C, 48시간; c, 4, 2-프로판올, 50°C, 12시간.

[0403]

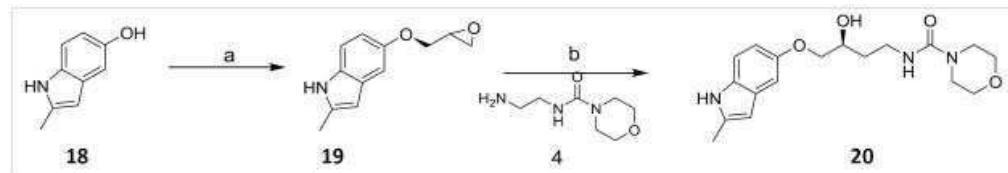
(S)-2-메틸-4-(옥시란-2-일메톡시)-1H-인돌(16): i) 화합물을 위에 기술된 절차에 따라 2-메틸-1H-인돌-4-올(15)로부터 제조하였다.

[0404]

(S)-N-(3-히드록시)-4-((2-메틸-1H-인돌-4-일)옥시)부틸)모르폴린-4-카복스아미드(17): i) 화합물을 위에 기술

된 절차에 따라 16으로부터 제조하였다.

[0405] 반응식 6:



[0406]

[0407] 시약 및 조건: a, (R)-에피클로로히드린, CsF, DMF, 50°C, 48시간; c, 4, 2-프로판올, 50°C, 12시간.

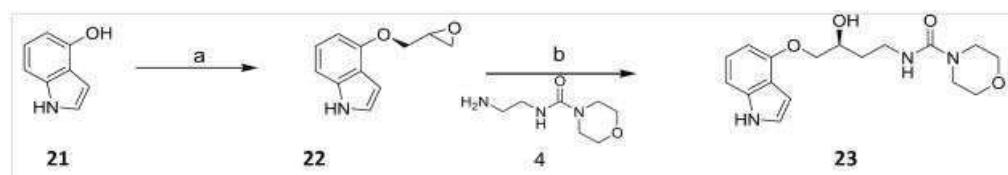
[0408]

(S)-2-메틸-5-(옥시란-2-일메톡시)-1H-인돌(19): 이 화합물을 위에 기술된 절차에 따라 2-메틸-1H-인돌-5-올(18)로부터 제조하였다.

[0409]

(S)-N-(3-히드록시-4-((2-메틸-1H-인돌-5-일)옥시)부틸)모르폴린-4-카복스아미드(20): 이 화합물을 위에 기술된 절차에 따라 19로부터 제조하였다.

[0410] 반응식 7:



[0411]

[0412] 시약 및 조건: a, (R)-에피클로로히드린, CsF, DMF, 50°C, 48시간; c, 4, 2-프로판올, 50°C, 12시간.

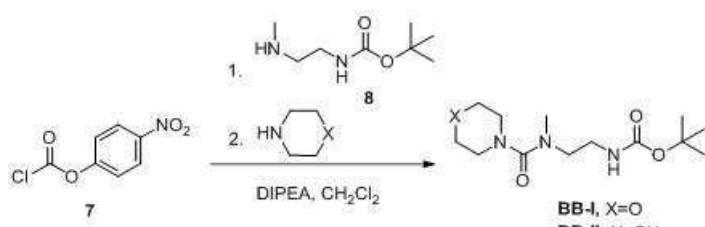
[0413]

(S)-4-(옥시란-2-일메톡시)-1H-인돌(22): 이 화합물을 본원에 기술된 절차에 따라 1H-인돌-4-올(21)로부터 제조하여 22를 백색 고체로 얻고, 다음 단계에서 사용하였다.

[0414]

(S)-N-(4-((1H-인돌-4-일)옥시)-3-히드록시부틸)모르폴린-4-카복스아미드(23): 이 화합물을 본원에 기술된 절차에 따라 22로부터 제조하여, 23을 얻었다.

[0415] 반응식 8

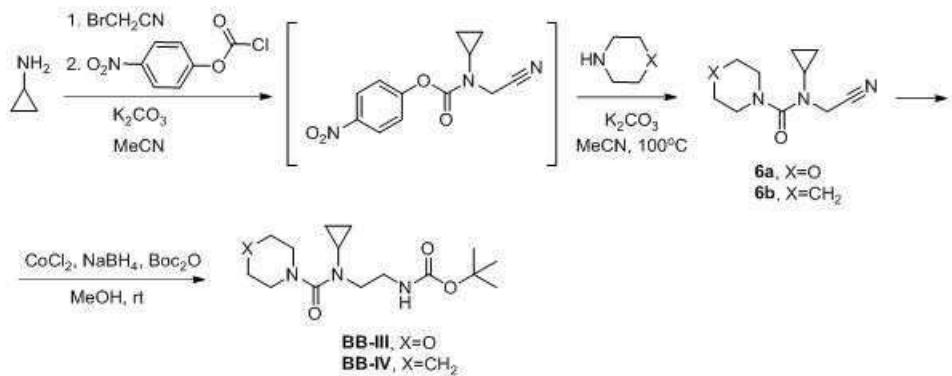


[0416]

[0417] BB-1 및 BB-II의 합성을 위한 일반적인 절차 C.

[0418]

4-나트로페닐 클로로포르메이트(7)(1.39g, 6.9mmol, 1.2 당량)를 무수 CH₂Cl₂(13mL)에 용해시킨 용액에 터트-부틸 (2-(메틸아미노)에틸)카바메이트(8)(1.0g, 5.7mmol, 1 당량) 및 i-PrNEt₂(1.49mL, 8.6mmol, 1.5 당량)를 CH₂Cl₂(2mL)에 용해시킨 용액을 0°C에서 적가하였다. 이 밝은 녹색 용액을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하자 색상이 황색으로 변하였다. 이 반응 혼합물을 원래 부피의 1/3로 농축한 후, 적절한 아민(40mmol, 7 당량)을 첨가하여 생성된 혼탁액을 100°C에서 8시간 동안 격렬히 교반하였다. 이 혼탁액을 실온으로 냉각시키고 물(25mL)에 부었다. 1M NaOH 수용액을 첨가하여 pH 10으로 염기성화한 후, 생성물을 EtOAc(2x20mL)로 추출하였다. 이 조합된 유기 추출물을 2:1의 염수/수성 4M HCl(20mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 후 농축시켰다. 그 잔류물을 EtOAc를 이동상으로 사용하여 실리카 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

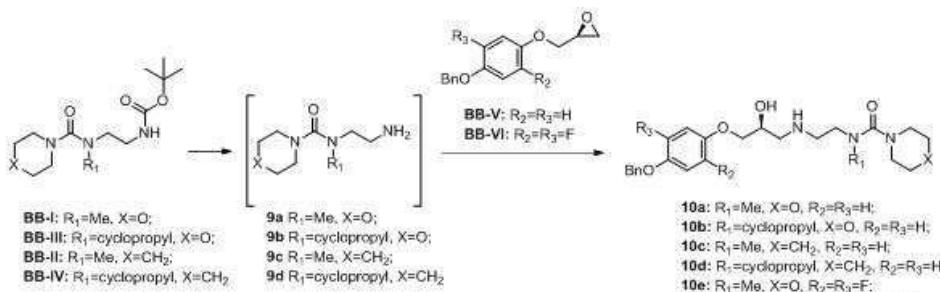


[0419]

[0420] 니트릴 6a, b의 합성을 위한 일반적 절차 A

[0421]

암력 투브에 K_2CO_3 (2.0g, 14.4mmol, 1.2 당량), 사이클로프로파민(0.84ml, 12mmol, 1 당량), 브로모아세토니트릴(0.85ml, 12.6mmol, 1.05 당량) 및 무수 MeCN(20ml)을 채우고 캡으로 밀봉하여 생성된 혼탁액을 60°C에서 1시간 동안 교반하자 색상이 황색으로 변하였다. 이 혼탁액을 실온으로 냉각시키고 밀봉을 제거하였다. 고체 4-니트로페닐 클로로포르메이트(2.9g, 14.4mmol, 1.2 당량) 및 K_2CO_3 (2.0g, 14.4mmol, 1.2 당량)를 첨가하고, 그 혼탁액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 적절히 아민(36mmol, 3 당량)을 첨가하고, 바이알을 밀봉한 후, 혼탁액을 100°C에서 3시간 동안 교반하면서 가열하였다. 그 혼탁액을 실온으로 냉각시키고 물(50mL)에 부었다. 1M NaOH로 pH 10으로 염기성화한 후, 그 혼합물을 EtOAc(2x30mL)로 추출하였다. 4:1(v:v) 염수/수성 4M HCl(20mL)으로 세척한 후, Na_2SO_4 로 건조시키고 농축시켰다. 그 오일성 잔류물을 구배 용리를 사용하여 실리카상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 1:1(v:v) 석유 에테르/EtOAc에서 순수 EtOAc로 정제하였다.



[0422]

[0423] 에폭시드 고리 개방을 위한 일반적 절차.

[0424]

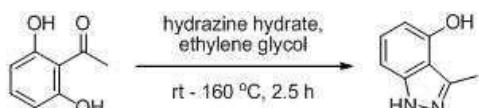
N -Boc 아민 BB-I-IV(2 당량)을 무수 DCM(3.4mL/mmol)에 용해시킨 용액을 0°C로 냉각시키고, 순수 TFA(10 당량)를 적가했다. 그 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 진공에서 농축시키고, DCM(3mL)에 재용해시켰다. 생성된 용액을 다시 농축시키고, 용해-농축 과정을 2회 반복했다. 최종 농도에 도달한 아민 9a-d를 이소프로판올(1.3mL/mmol)에 용해시키고, $NaHCO_3$ (10 당량)를 첨가했다. 생성된 황색 용액을 환류 하에서 약 10분 동안 가열하고, 2:1(v:v) 이소프로판올/DMF(3.9mL/mmol) 중의 BB-V 또는 BB-VI(1 당량)를 뜨거운 아민 용액에 (10-15분 이내) 적가했다. 환류 하에서 3시간 동안 계속 가열했다. 실온으로 냉각시킨 후, 물을 첨가하고, 그 생성물을 EtOAc(3x5mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 하에서 농축하고, 실리카겔상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제했다.

[0425]

실시예 2: 화합물의 합성

[0426]

반응식: 1단계

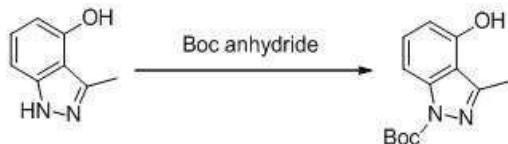


[0427]

절차: 에틸렌 글리콜(140mL) 중의 1-(2,6-디히드록시페닐)에타논(10g, 65.7mmol) 혼합물에 에틸렌 글리콜(40mL) 중의 히드라진 수화물(6.58g, 131.4mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 20분 및 추가로 160°C에서

2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨 후, 물(400mL)로 희석하였다. 아세트산(5mL)을 첨가하여 pH=6으로 조정하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3×100 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 후, 여과하여 감압 하에서 농축시키고, 결정화하여(9.9g, 100%) 갈색 고체로 정제했다.

[0429] 반응식: 2단계



[0430]

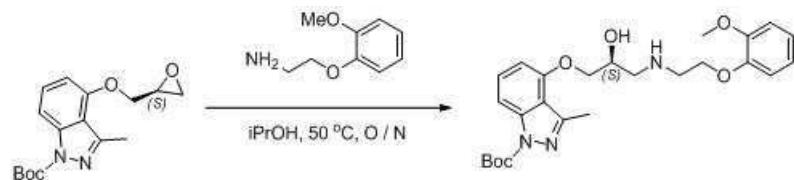
[0431] 절차: 건조 THF(35mL) 중의 1단계 생성물(2g, 13.5mmol), TEA(5.61mL, 40.4mmol) 및 DMAP(100mg)의 혼합물에 -15°C에서 THF(5mL) 중의 (BOC)₂O(2.94g, 13.5mmol)를 적가하였다. 그 반응 혼합물을 -15°C에서 1시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 그 반응물을 물(50mL)로 희석하였다. EtOAc(2x50mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 후 여과하여 감압 하에서 농축하고, 헥산 중 에틸 아세테이트를 용리액(1.3g, 38.80%)으로 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 갈색 고체로 정제하였다.

[0432] 반응식: 3단계

[0433] 절차: 건조 DMF(59mL) 중의 2단계 생성물(5.9g, 23.7mmol) 및 Cs₂CO₃(14.98g, 47.4mmol)의 혼합물에 10°C에서 R-(+)-에피코로 히드린(3.29g, 35.6mmol)을 적가하였다. 그 반응 혼합물을 25-30°C에서 16시간 동안 교반하였다. 그 반응물을 여과하고 여과액을 물(100mL)로 웬치시켰다(quench). EtOAc(2x50mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 물(50mL), 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 하에서 농축하여(6.1g, 84.7%) 갈색 오일을 얻었다(다음 단계에서 이렇게 사용함).

[0434] 라이브러리 단계:

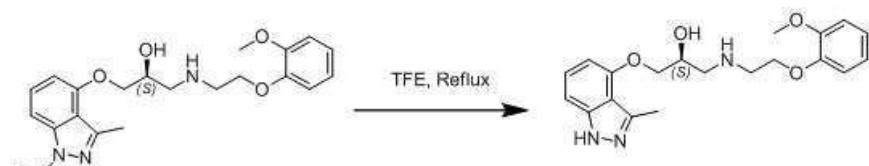
[0435] 반응식: 1단계



[0436]

[0437] 절차: iPrOH(10mL) 중의 옥시란 중간체(0.44g, 1.44mmol) 용액에 2-메톡시 페녹시에틸아민(0.24g, 1.44mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 60°C 미만에서 12시간 동안 교반하고, 감압 하에서 농축하고, 에틸 아세테이트 중의 1% 메탄올을 용리제로 사용해서 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (0.35g, 51%)의 결쪽한 액체를 얻었다.

[0438] 반응식: 2단계



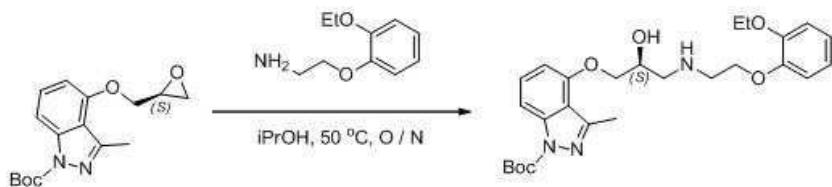
[0439]

[0440] 절차: 트리플루오로 에탄올(5mL) 중의 Boc 인다졸(0.35g, 0.74mmol) 용액을 74°C 미만에서 2일 동안 교반하고, 감압 하에서 농축한 후, DCM 중의 4% 메탄올을 용리제로 사용해서 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (0.11g, 40%)의 고체를 얻었다.

[0441] 화합물 02

[0442]

반응식: 1단계



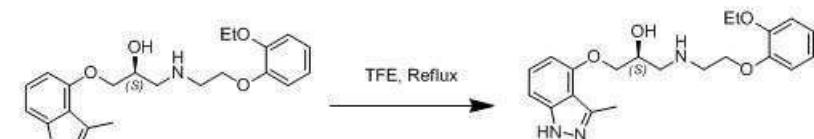
[0443]

[0444]

절차: iPrOH(20ml) 중의 옥시란 중간체(1.0g, 3.3mmol) 용액에 2-에톡시 폐녹시 에틸 아민(0.89g, 4.92mmol)을 첨가하였다. 그 반응 혼합물을 60°C 미만에서 16시간 동안 교반하고, 감압 농축한 후, 에틸 아세테이트 중의 1% 메탄올을 용리제로 사용해서 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (0.3g, 18%)의 결죽한 액체를 얻었다.

[0445]

반응식: 2단계



[0446]

[0447]

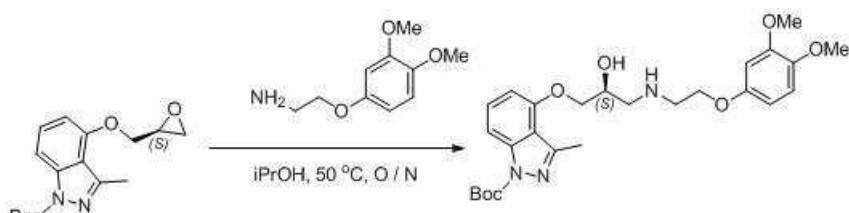
절차: 트리플루오로 에탄올(5mL) 중의 Boc 인다졸(0.3g, 0.6mmol) 용액을 74°C 미만에서 2일 동안 교반하고 감압 농축한 후, DCM 중의 4% 메탄올을 용리제로 사용해서 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (0.13g, 40%)의 결죽한 액체를 얻고, 그것을 1mL의 메탄올에 용해시킨 후, 푸마르산(19.5mg, 0.16mmol)을 첨가하였다. 투명한 용액을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하고, 진공에서 농축한 후, 고진공에서 건조시켜 고형물(0.13g)을 얻었다.

[0448]

화합물 04

[0449]

반응식: 1단계



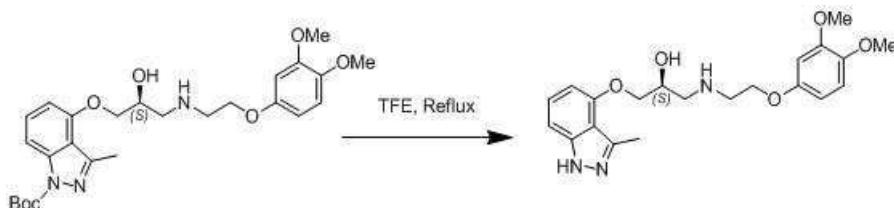
[0450]

[0451]

절차: iPrOH(20ml) 중의 옥시란 중간체(1.0g, 3.28mmol) 용액에 3,4-디메톡시 폐녹시 에틸 아민(0.97g, 4.92mmol)을 첨가하였다. 그 반응 혼합물을 60°C 미만에서 16시간 동안 교반한 후, 감압 농축하고, 에틸 아세테이트 중의 1% 메탄올을 용리제로 사용해서 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (0.62g, 37.8%)의 결죽한 오일을 얻었다.

[0452]

반응식: 2단계



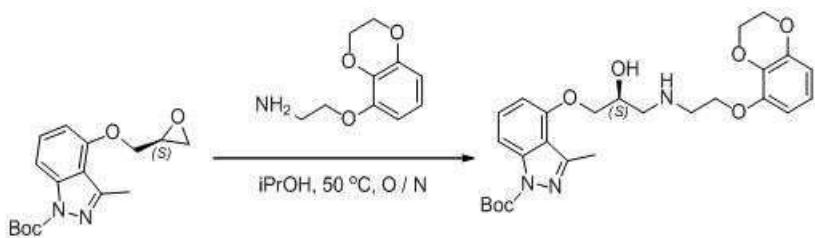
[0453]

[0454]

절차: 트리플루오로 에탄올(5mL) 중의 Boc 인다졸(0.62g, 1.2mmol) 용액을 74°C 미만에서 2일 동안 교반하고 감압 농축한 후, DCM 중의 4% 메탄올을 용리제로 사용해서 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (0.150mg, 27.5%)의 결죽한 액체를 얻은 후, 그것을 메탄올 1mL에 용해시켰다. 이어서 그 투명한 용액에 푸마르산(21.7mg, 0.18mmol)을 첨가한 후, 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 그 반응물을 진공에서 농축하고, 고진공에서 건조시켜 고체(0.11g)를 얻었다.

[0455] 화합물 05

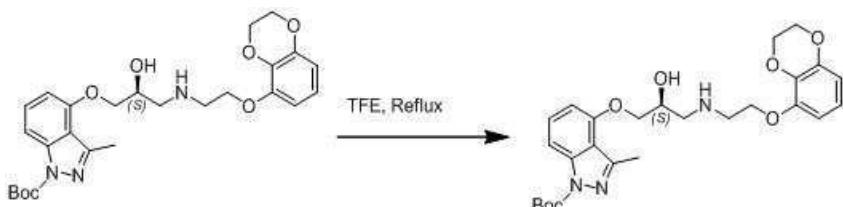
[0456] 반응식: 1단계



[0457]

[0458] 절차: *i*PrOH(22mL) 중의 옥시란 중간체(1.1g, 3.65mmol) 용액에 피로갈률 아민(0.7g, 3.65mmol)을 첨가하였다. 그 반응 혼합물을 60°C 미만에서 8시간 동안 교반하고, 감압 농축한 후, 에틸 아세테이트 중의 1% 메탄올을 용리제로 사용해서 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (0.6g, 41%)의 결쪽한 액체를 얻었다.

[0459] 반응식: 2단계

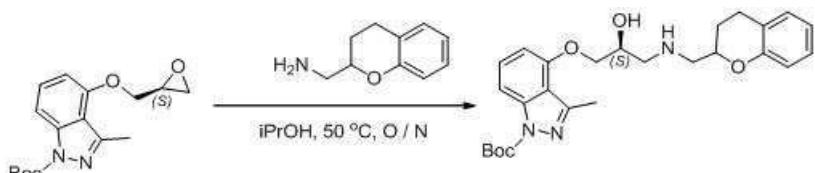


[0460]

[0461] 절차: 트리플루오로 에탄올(5ml) 중의 Boc 인다졸(0.6g, 1.2mmol) 용액을 74°C 미만에서 2일 동안 교반하고, 감압 농축한 후, DCM 중의 4% 메탄올을 용리제로 사용해서 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (0.140mg, 29%)의 고체를 얻었다.

[0462] 화합물 06

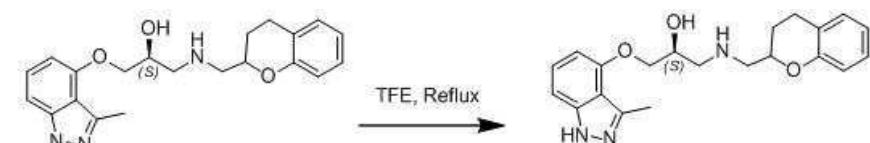
[0463] 반응식: 1단계



[0464]

[0465] *i*PrOH(20mL) 중의 옥시란 중간체(1.0g, 3.28mmol) 용액에 2-크로만 메틸 아민(0.53g, 3.28mmol)을 첨가하였다. 그 반응 혼합물을 60°C 미만에서 24시간 동안 교반하고, 감압 농축한 후, 에틸 아세테이트 중의 1% 메탄올을 용리제로 사용해서 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (0.5g, 32%)의 결쪽한 액체를 얻었다.

[0466] 반응식: 2단계



[0467]

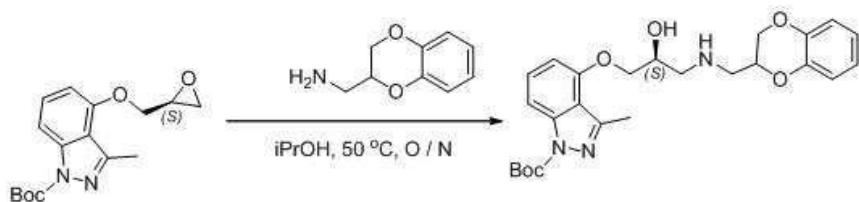
[0468] 절차: 트리플루오로 에탄올(5ml) 중의 Boc 인다졸(0.5g, 1.0mmol) 용액을 74°C 미만에서 2일 동안 교반하고, 감압 농축한 후, DCM 중의 4% 메탄올을 용리제로 사용해서 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (240mg, 61%)의 결쪽한 액체를 얻은 후, 그것을 메탄올 1mL에 용해시켰다. 이어서 푸마르산(21.7mg, 0.18mol)을 첨가하였다. 투명한 용액을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하고, 농축한 후, 고진공에서 건조시켜 고체(0.11g, 43%)를 얻었다.

[0469]

화합물 07

[0470]

반응식: 1단계



[0471]

[0472]

절차: iPrOH(20mL) 중의 옥시란 중간체(1.0g, 3.28mmol) 용액에 (2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-2-일)(0.53g, 3.28mmol)을 첨가하였다. 그 반응 혼합물을 60°C 미만에서 24시간 동안 교반하고, 감압 농축한 후, 에틸 아세테이트 중의 1% 메탄올을 용리제로 사용해서 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (0.6g, 38%)의 결죽한 액체를 얻었다.

[0473]

반응식: 2단계



[0474]

[0475]

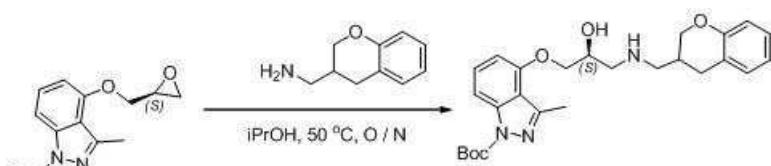
절차: 트리플루오로 에탄올(5mL) 중의 Boc 인다졸(0.6g, 1.3mmol) 용액을 74°C 미만에서 2일 동안 교반하고, 감압 농축한 후, DCM 중의 4% 메탄올을 용리제로 사용해서 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (240mg, 61%)의 결죽한 액체를 얻은 후, 그것을 메탄올 1mL에 용해시키고, 푸마르산(21.7mg, 0.18mol)을 첨가하였다. 맑은 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하고, 진공에서 농축한 후, 고진공에서 건조시켜 고체(0.23g, 43%)를 얻었다.

[0476]

화합물 08

[0477]

반응식: 1단계



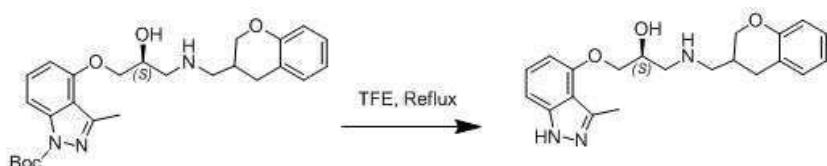
[0478]

[0479]

절차 : iPrOH(20mL) 중 옥시란 중간체(1.0g, 3.28mmol) 용액에 2-크로만 메틸 아민(0.53g, 3.28mmol)을 첨가하였다. 그 반응 혼합물을 60°C 미만에서 24시간 동안 교반하고, 감압 농축한 후, 에틸 아세테이트 중의 1% 메탄올을 용리제로 사용해서 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (0.49g, 32%)의 결죽한 액체를 얻었다.

[0480]

반응식: 2단계



[0481]

[0482]

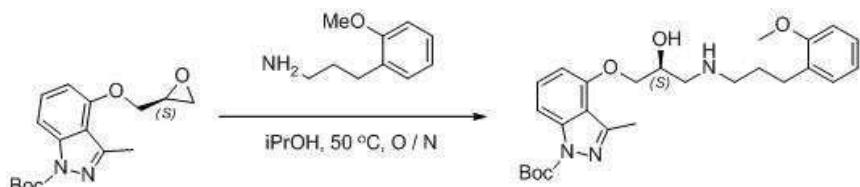
절차: 트리플루오로 에탄올(5mL) 중의 Boc 인다졸(0.49g, 1.0mmol) 용액을 74°C 미만에서 2일 동안 교반하고, 감압 농축한 후, DCM 중의 4% 메탄올을 용리제로 사용해서 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (130mg, 34%)의 고체를 얻었다.

[0483]

화합물 09

[0484]

반응식: 1단계



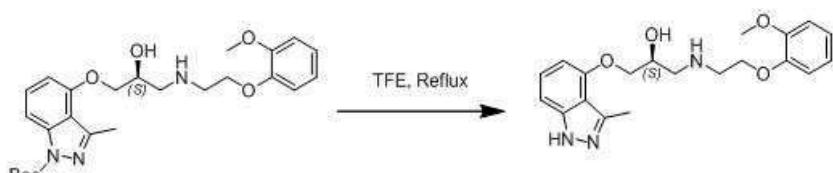
[0485]

[0486]

iPrOH(200mL) 중의 옥시란 중간체(1.0g, 3.3mmol) 용액에 2-메톡시 페닐 프로필 아민(0.53g, 3.3mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 60°C 미만에서 12시간 동안 교반하고, 감압 농축한 후, 에틸 아세테이트 중의 1% 메탄올을 용리제로 사용해서 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (0.45g, 29%)의 걸쭉한 오일을 얻었다.

[0487]

반응식: 2단계



[0488]

[0489]

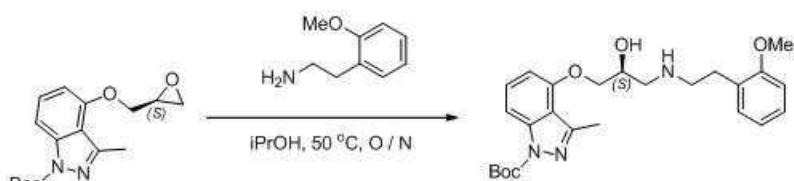
절차: 트리플루오로 에탄올(5mL) 중의 Boc 인다졸(0.45g, 0.95mmol) 용액을 74°C 미만에서 2일 동안 교반하고, 감압 농축한 후, DCM 중의 4% 메탄올을 용리제로 사용해서 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (0.11g, 31%)의 고체를 얻었다.

[0490]

화합물 10

[0491]

반응식: 1단계



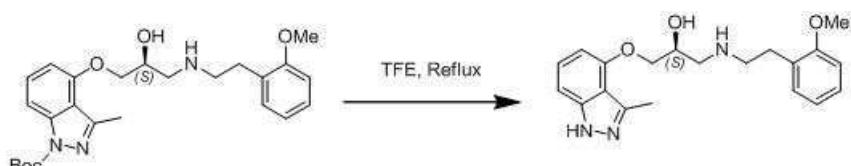
[0492]

[0493]

절차: iPrOH(200mL) 중의 옥시란 중간체(1.0g, 3.3mmol) 용액에 2-메톡시 페닐 프로필 아민(0.50g, 3.3mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 60°C 미만에서 12시간 동안 교반하고, 감압 농축한 후, 에틸 아세테이트 중의 1% 메탄올을 용리제로 사용해서 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (0.50g, 33%)의 걸쭉한 오일을 얻었다.

[0494]

반응식: 2단계



[0495]

[0496]

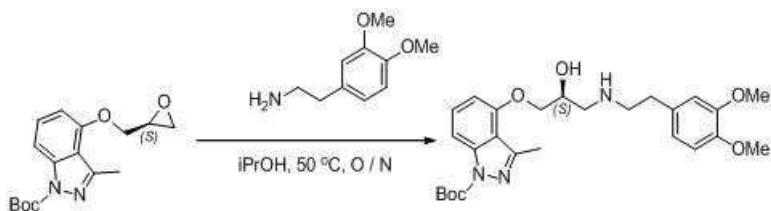
절차: 트리플루오로 에탄올(5mL) 중의 Boc 인다졸(0.45g, 0.98mmol) 용액을 74°C 미만에서 2일 동안 교반하고, 감압 농축한 후, DCM 중의 4% 메탄올을 용리제로 사용해서 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (0.11g, 31%)의 고체를 얻었다.

[0497]

화합물 11

[0498]

반응식: 1단계



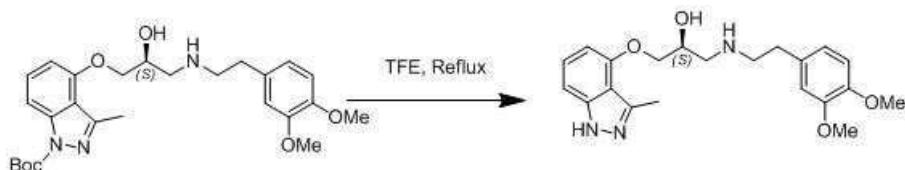
[0499]

[0500]

절차: iPrOH(200mL) 중의 옥시란 중간체(1.0g, 3.3mmol) 용액에 2-메톡시 폐닐 프로필 아민(0.59g, 3.3mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 60°C 미만에서 12시간 동안 교반하고, 감압 농축한 후, 에틸 아세테이트 중의 1% 메탄올을 용리제로 사용해서 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (0.6g, 37%)의 결쪽한 오일을 얻었다.

[0501]

반응식: 2단계

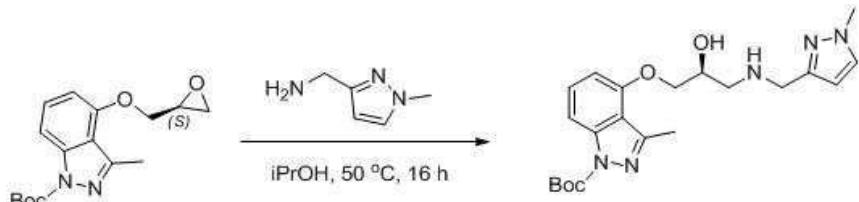


[0502]

[0503]

절차: 트리플루오로 에탄올(5mL) 중의 Boc 인다졸(0.45g, 1.1mmol) 용액을 74°C 미만에서 2일 동안 교반하고, 감압 하에서 농축한 후, DCM 중의 4% 메탄올을 용리제로 사용해서 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (180mg, 41%)의 고체를 얻었다.

[0504]

표 1의 화합물 92

[0505]

[0506]

iPrOH(200mL) 중의 옥시란 중간체(16.0g, 52.56mmol) 용액에 (1-메틸-1H-피라졸-3-일)메탄아민(8.76g, 78.84mmol)을 첨가하였다. 그 반응 혼합물을 50°C 미만에서 16시간 동안 교반하고, 감압 농축한 후, 100% 에틸 아세테이트를 용리제로 사용해서 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (8.8g, 40%)의 결쪽한 액체를 얻었다.

[0507]

트리플루오로 에탄올(100mL) 중의 Boc 인다졸(8.8g, 21.16mmol) 용액을 80°C 미만에서 2일 동안 교반하고, 감압 하에서 농축한 후, 5% 메탄올: EtOAc를 용리제로 사용해서 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (4.26g, 88%)의 갈색 고체를 얻었다.

[0508]

실시예 3 : 화합물 평가를 위한 분석

[0509]

본 화합물의 활성을 평가하기 위해 적용할 수 있는 분석에는 문헌[Shamloo et al., *Neurobiology of Disease* 43(2011) 397-413]에 기술된 것들이 포함된다. 또한 다음 물질 및 일반적인 방법은 본 화합물의 활성, 예를 들어 알츠하이머 병(AD) 모델에서 신경 염증, 병리학 및 활성의 조절을 평가하기 위해 적용될 수 있다.

[0510]

행동 테스트

[0511]

개방 장소: 저조도 환경의 사각형 공간(76cm x 76cm x 50cm)에서 일반 운동 활동을 평가했다. 마우스를 개방 장소 실험장의 한쪽 구석에 배치하고, 천장에 장착된 카메라를 통한 자동 추적 시스템(Ethovision)으로 추적되는 상태에서 10분 동안 자유롭게 탐색할 수 있게 했다. 각 실험이 끝나면 실험장의 표면을 1% Virkon 소독제로 닦았다.

[0512]

활동 챔버: 일반 운동 활동을 전술한 바와 같이 평가했다(Shamloo et al. (2011) *Comprehensive behavioral phenotyping of Ts65Dn mouse model of Down syndrome*(다운 증후군 Ts65Dn 마우스 모델의 포괄적 행동 표현

형): Neurobiol Dis 43, 397-413). 간단히 설명하면, 마우스를 어두운 흡음실($66 \times 55.9 \times 55.9 \text{cm}^3$) 내부에 있는 사각형 실험장($43 \times 43 \text{cm}^2$)의 한쪽 구석에 배치하고 실험장을 자유롭게 탐색할 수 있게 했다. 10분의 실험 중에 마우스의 움직임을 3면에 적외선 탐지기가 있는 자동 추적 시스템으로 추적했다. 각 실험 사이에 실험장 표면을 1% Virkon 소독제로 닦았다.

[0513]

Y형 미로: Y형 미로는 탐색 및 공간 기억을 평가하기 위해 사용했다. 이 대칭형 Y형 미로는 아크릴로 만들어졌으며, 120° 각도로 분기된 3개의 팔 부분으로 구성되었다. 각 팔 부분은 길이 40cm, 폭 8cm이며, 높이 15cm의 벽이 있다. 간략히 설명하면, 마우스를 Y형 미로의 중앙에 배치하고 미로를 5분 동안 자유롭게 탐색할 수 있게 했다. 팔 부분의 진입은 그 내부로 4개의 팔다리가 모두 들어간 것으로 정의했다. 마우스가 들어간 팔 부분의 순서와 총수를 기록했다. 각 실험 사이에 실험장의 표면을 1% Virkon으로 닦았다. 트라이어드(triad)는 3회의 연속적 팔 부분 진입으로 정의했다. 교대는 3회의 개별 팔 부분 진입(예: ABC 대 ABA)으로 이루어진 트라이어드로 정의된다. 교대율은 교대 횟수를 가능한 총 교대(총진입 - 2)로 나눈 값으로 계산된다.

[0514]

사회적 차별 : 새로운 미성년 동료와 익숙한 청소년 동료의 인지는 "홈 케이지" 사회적 차별 과제로 시험된다 (Macbeth AH, Edds JS, Young WS, III(2009) Housing conditions and stimulus females: a robust social discrimination task for studying male rodent social recognition(수용 조건 및 자극 암컷: 수컷 설치류의 사회적 인지를 연구하기 위한 강력한 사회적 차별 과제). Nat Protoc 4, 1574-1581). 실험은 깨끗한 케이지에서 이루어지며, 실험 간 간격(ITI)이 없는 3회의 세션 즉, 20분 1회의 습관 훈련 세션과 10분 2회의 사회적 세션으로 구성되었다. 첫 번째 사회적 세션(학습) 중에 낯선 미성년(4-5주령) 수컷 마우스(C57BL/6J)를 케이지 한쪽에 있는 스테인레스 철망컵 아래에 배치했고, 유사한 빈 컵을 반대쪽에 두었다. 자극 마우스의 위치는 피험체가 교체될 때 왼쪽과 오른쪽으로 변경했다. 두 번째 사회적 세션(인지) 중에 낯선 미성년을 이전에 빈 컵이 있었던 케이지 쪽의 컵 아래에 배치하고, 새로운 낯선 C57BL/6J 미성년(익숙한 미성년 케이지 동료가 아님)을 케이지 반대쪽에 있는 새 컵 아래에 배치했다. 각 세션 중에 실험 동물은 10분 동안 전체 실험장 안을 자유롭게 돌아다니는 것이 허용되었으며, 각 컵의 냄새를 맡는 시간이 기록되었다. 실험장과 컵은 마우스가 교체될 때 1% Virkon으로 청소했다. 차별 지수는 (새로운 동료와의 시간 - 익숙한 동료와의 시간) / (새로운 동료와의 시간 + 익숙한 동료와의 시간)으로 계산했다.

[0515]

새로운 물체 인지: 실험 전날 15분 동안 익혔던 $20 \times 40 \text{cm}$ 실험장에서 마우스를 실험했다. 실험 첫날, 벽에서 5cm 떨어진 곳에 2개의 똑같고 낯선 물체가 있는 실험장에 마우스를 배치했다. 10분간의 실험(훈련 세션) 중에 마우스가 실험장과 물체를 탐색할 수 있게 했다. 24시간 후, 물체들 중 하나는 새로 낯선 것으로 교체했고, 다른 물체는 훈련 세션 중에 사용한 것과 동일했다. 다시 마우스가 10분간의 실험(실험 세션) 중에 실험장과 물체를 탐색할 수 있게 했다. 각 실험을 천장 카메라를 사용하여 기록했다. 냄새를 맡거나 각 물체로부터 1cm 이내에 머리를 가져가는 데 소비된 시간은 물체 탐색으로 간주했다. 각 실험이 끝나면 실험장과 물체를 1% Virkon을 사용하여 청소했다. 차별 지수는 (새로운 동료와의 시간 - 익숙한 동료와의 시간) / (새로운 동료와의 시간 + 익숙한 동료와의 시간)으로 계산했다.

[0516]

십자형 높은 미로 : 불안 관련 행동을 십자형 높은 미로에서 평가했다. 사전에 익숙해지게 함이 없이 마우스를 2개의 마주보는 "열린" 팔 부분(벽이 없음)과 2개의 마주보는 "닫힌" 팔 부분(투명 플렉시글라스 벽이 있음)이 있는 높은(50cm) 미로의 중앙 교차점에 배치했다. 팔 부분은 폭 5cm, 길이 30cm이며, 닫힌 팔 부분의 벽은 높이가 15cm였다. 마우스가 8분 동안 미로를 탐색할 수 있게 하고, 그동안 행동을 천장에 장착된 카메라로 기록하여 Ethovision 소프트웨어로 분석했다. 처음 5분 및 전체 8분 동안 열린 팔 및 닫힌 팔 부분에 들어간 시간을 분석했다.

[0517]

모리스 수중 미로(MWM): 직경 17cm의 침수된 원형 플랫폼(수면 아래 $\sim 1 \text{ cm}$ 및 벽으로부터 $\sim 50 \text{ cm}$ 떨어짐)이 있는 대형 물탱크(직경 178cm, $22.0 \pm 1.5^\circ \text{ C}$)에서 마우스를 실험했다. 비독성 템페라 페인트(Elmers)를 사용하여 물을 불투명하게 만들었다. 4개의 서로 다른 시각적 단서가 있는 브라이버시 블라인드로 탱크를 둘러싸고, 탱크의 중심으로부터 $\sim 150 \text{ cm}$ 거리에 배치했다. 실험은 희미한 백색광(수면에서 40勒스) 하에서 수행했다. 활동은 천장 비디오 시스템을 통해 Ethovision으로 모니터링했다. 마우스는 4-6일간 숨겨진 플랫폼 훈련을 받았다(의사 랜덤 투입 위치에서 플랫폼을 찾는 데 60초). 각 실험일은 4회 실험(실험 간 30분 간격)으로 구성되었으며, 각 실험은 마우스가 플랫폼 위에서 10초간 휴식하거나 실험 시간이 경과하면 종료되었다. 실험 시간이 종료되면 마우스를 플랫폼으로 유도했다. 4-6일의 숨겨진 플랫폼 훈련을 완료한 후, 마지막 훈련 세션으로부터 24시간이 경과했을 때 플랫폼이 없는 상태에서 60초 검사 실험(probe trial)을 실시했다. 모리스 수중 미로(MWM)의 성공적인 학습은 검사 실험 중의 탈출 소요 시간 감소 및 상이한 사분원 탐색으로 결정되었다. 검사 실

험 후, 플랫폼을 새로운 위치로 옮기고 마우스에게 최대 3일의 반전 훈련을 제공했다. 반전 훈련 후, 보이는 플랫폼 훈련을 실시하여 전체 감각 운동 또는 시각 장애가 없음을 확인했다. 보이는 플랫폼 훈련 중에는 10cm의 나무 막대에 부착된 흑백 탁구공으로 플랫폼을 표시했다.

[0518] 공포 조건화: 조건화된 공포에 기반한 학습 및 기억은 이전에 기술된 프로토콜(Shamloo et al., (2012) Thy1-hAPP(Lond/Swe+) mouse model of Alzheimer's disease displays broad behavioral deficits in sensorimotor, cognitive and social function(알츠하이머 병 Thy1-hAPP(Lond/Swe+) 마우스 모델은 감각 운동, 인지 및 사회적 기능에서 광범한 행동 결손을 보인다.). Brain Behav 2, 142-154)에 기초하여 수정하여 평가했다. 조건화 및 실험은 Coulbourn Instruments 공포 조건화 챔버(Whitehall, PA)를 사용하여 수행했다. 흔적 공포 조건화 프로토콜을 사용하여 훈련한 후, 소리 단서 및 맥락 기억 검색 실험을 수행했다. 첫째 날(조건화), 3분의 기저선 기록을 위해 마우스를 챔버에 넣고, 이어서 100초의 실험 간격(ITI)과 함께 5회의 소리-충격을 가했다. 충격 (0.5mA, 2초)은 소리(70dB, 2kHz, 20초)가 끝나고 18초 후에 가했다. 소리 후 충격에 앞선 18초의 시간은 충격을 예상한 동결 반응의 분석을 위한 흔적 기간으로 정의했다. 연속적 흔적 기간 중의 동결 반응의 증가를 학습의 지표로 사용했다. 둘째 날(단서 회상), 소리-단서 실험을 위해 새로운 상황이 사용되었다(새로운 후각 환경, 다른 모양의 챔버, 새로운 바닥 질감, 벽으로 사용된 파란색 플라스틱 인서트, 파란색 추가 광원, 시각적 단서). 3분의 기저선 기록 후, 3회의 소리를 충격 없이 100초의 간격(ITI)으로 마우스에게 가했다. 소리 후 20초의 흔적 시간 동안의 동결 반응을 단서 회상의 지표로 사용했다. 실험 세째 날(맥락 회상), 맥락 기억 인출을 실험하기 위해 마우스를 충격이나 소리 없이 첫째 날과 동일한 상황에 5분 동안 두었다(Saxe et al. (2006) Ablation of hippocampal neurogenesis impairs contextual fear conditioning and synaptic plasticity in the dentate gyrus(해마 신경 발달의 제거는 치아 이랑에서 맥락적 공포 조건화 및 시냅스 가소성을 저해한다.) Proc Natl Acad Sci U S A 103, 17501-17506에 기술된 방법을 변경함). 챔버는 제1일 및 3일에 1% Virkon으로 청소했다. 둘째 날, 챔버를 알시드(Alcid)로 처음 청소한 후, 젖은 종이 타월로 닦았다. 동결 반응은 FreezeFrame 소프트웨어(Actimetrics, Evanston, IL)로 평가한 최소 0.75초 동안의 완전한 운동 결여로 정의했다.

[0519] 조직 채취

[0520] 마우스를 이소플루레인으로 완전 마취했다. 관류하기 전에 혈장 수집을 위해 심장 천자를 통해 우심실에서 리튬 혼합 함유 바이알(BD 마이크로테이너 혈장 튜브, Becton Dickinson 365958)로 전혈을 채취했다. 우심방을 열고, 마우스를 냉냉 인산염 완충 식염수(PBS, pH=7.4)로 경막 외로 관류시켰다. 실험 동물의 절반에서 뇌를 수집하여 액체 질소로 급속 냉동시킨 후, 나중에 단백질 및 유전자 발현을 분석할 수 있도록 -80°C에서 보관하고, 나머지 절반의 뇌는 4% 파라포름알데히드(PBS 중)로 관류시킨 후 4°C에서 동일한 고정액에 24시간 동안 고정했다(post-fixed). 고정된 뇌는 PBS 중 30% 자당에서 적어도 72시간 동안(침강될 때까지) 동결 보호했다. 이후, 고정된 뇌를 드라이아이스-이소펜탄으로 급속 냉동시켰다. 냉동된 모든 뇌와 혈장을 -80°C에서 보관했다.

[0521] 아밀로이드 베타 ELISA

[0522] 대뇌피질 조직의 가용성 및 불용성 아밀로이드 베타 이성체, 아밀로이드 베타(1-40)(A β 40) 및 아밀로이드 베타(1-42)(A β 42)의 양을 결정하기 위해 피질 조직의 샘플을 전술한 바와 같이 처리하였다(Lemere CA 2008). 보체 C3 결핍은 아밀로이드 전구체 단백질 형질 전환 마우스에서 아밀로이드 베타 플라크 침착과 신경 퇴화의 가속화 및 소교 세포/대식세포 표현형의 조절로 이어진다. J Neurosci 28, 6333-634). 간략히 설명하면, 냉동된 피질 조직을 절개하여 칭량하고, 단백질 분해효소 억제제 카테일을 함유한 10부피의 트리스-완충 식염수(TBS)로 균질화했다. 그후, 샘플을 4°C에서 175,000g으로 30분 동안 원심 분리했다. 상청액(TBS 가용성 균질액)을 수집하여 -20°C에서 보관했다. 펠릿을 4°C에서 동일한 용량의 TBS-T(단백질 가수분해효소 억제제 카테일을 함유한 TBS/1% 트리톤 X-100)에서 재균질화하고, 4°C에서 30분 동안 175,000g으로 원심 분리하여 생성된 상청액(TBS-T 가용성 균질액)을 수집하여 -20°C에서 보관했다. 이어서 펠릿을 50mM Tris(pH 8.0) 중의 냉냉 5M 구아니딘-HCl로 균질화했다. 그 균질물을 실온에서 4시간 동안 혼합하여 불용성 A β 40 및 A β 42의 측정에 사용했다. 마지막으로, TBS 용해성 및 구아니딘 용해성 형태의 A β 의 양을 사람 A β 40 및 A β 42에 특이적인 ELISA 키트를 사용하여 정량화했다. 최종값을 적재된 습윤 조직의 양에 대하여 정규화했다.

[0523] 면역 조직 화학

[0524] 소교세포/대식세포 마커 이온화 칼슘 결합 어댑터 분자-1(Iba1), 아밀로이드 베타(6E10) 및 혼산 염료 4', 6-디 아미디노-2-페닐인돌 디히드로클로라이드(DAPI)에 관하여 면역 조직 화학을 수행했다. 고정된 뇌를 6개 시리즈 (40 마이크로미터 절편, 각 시리즈 내의 절편들 사이 240 마이크로미터)에 걸쳐 세로 방향을 지나도록 (Microm

HM-550 저온 유지 장치를 사용하여 -18°C 에서) 관상면을 연속 절단하여 동결 방지 저장 완충액(30% 에틸렌 글리콜, 0.05M 인산 완충액 중의 20% 글리세롤, pH 7.4)에 보관했다. 다중 라벨 형광 면역화학법을 사용하여 문측 해마(0.26 내지 2.92mm 브레그마)까지 1개 시리즈의 뇌 절편을 염색했다. 절차 내내 부동 절편을 케도 진탕기에서 약하게 진탕되는 24-웰 조직 배양 플레이트에서 실온으로 배양했다. 달리 명시되지 않는 한, 모든 세정은 15분이다. 절편을 0.05 M PBS로 3회 세정하고, 1% Triton X-100(PBST) 및 6% 정상 당나귀 혈청을 함유한 PBS에서 1시간 동안 예비 배양했다. 절편을 1:1000 희석된 토끼 항-Iba1 일차 항체(019-19741, WACO Chemicals USA, 리치몬드, 버지니아) 및 0.3% PBST 및 2% 정상 당나귀 혈청으로 1:1000 희석된 마우스 항-6E10 일차 항체 (#803001, Biolegend, 샌디에이고, 캘리포니아)와 함께 18시간 동안 배양한 후, 3회 PBS 세정하고, CY3-conjugated 당나귀 항토끼(711-165-152, Jackson Immunoresearch, Maine USA) 및 PBS로 1:200 희석된 AlexaFluor 488 당나귀 항마우스(715-545-151, Jackson Immunoresearch, Maine USA) IgG 이차 항체에서 2시간 배양했다. 그런 다음, 절편을 2회 세정하고, PBS로 1:5000 희석된 DAPI(D9542, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)와 함께 30분 동안 배양했다. 그런 다음, 부동 절편을 PBS로 3회 세정하고, 0.15% 젤라틴 수용액으로 간단히 세정한 후, 깨끗한 유리 슬라이드 위에 올리고 공기 건조시켜서 절편을 고정시킨 후 즉시 DABCO 안티페이드(10981, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)와 함께 폴리비닐 알코올 봉입제로 봉입했다. 이미지 분석: Iba1-면역 반응성(-ir) 및 6E10-ir은 팽대후부피질(RS), 기저외측편도체(BLA), 해마의 CA3, 치아 이랑(DG) 및 해마이행부(SUB)에서 각 구조 전체적으로 (구조에 따라) 3-6개의 연속 절편에 걸쳐 평가했다(관심 영역의 묘사는 도 3 참고). 해마, 편도체 및 팽대후부피질은 LC로부터의 조밀한 말단 돌기와 학습 및 기억에의 참여에 대한 증거에 기초하여 선택했다. 면역 염색법은 분석을 위한 반구의 구별이 없이 각 세로 수준에서 왼쪽 및 오른쪽 반구 모두에서 정량화했다. Stereo Investigator 10.0 소프트웨어(MicroBrightField Bioscience, Vermont)를 갖춘 Zeiss Axioscope M2 현미경을 사용하여 5배로 이미지를 캡처했다. 이미지는 NIH ImageJ 1.49를 사용하여 정량화했다. RGB 이미지는 이미지 정량화를 위해 RGB 단색 스택으로 변환했다. DAPI 단색 스택으로 영역의 윤곽을 먼저 결정하고, "평균 그레이값"은 Iba1 및 6E10 스택 내에서 정량화했다. 연속 절편의 평균 그레이값(피험체당 6-12개; 3-6개의 세로 수준에 걸쳐 좌우 반구)이 GraphPad Prism 5.0 소프트웨어에서의 분산 분석을 위한 피험체 복제본 이내에서와 같이 입력되었다.

[0525] 더블코르틴(DCX) 항체(토끼 항-DCX, 1:1000, Cell Signaling #4604S)를 가진 시각 신경 모세포에 대해 단일 표지 아비딘-바이오틴-페록시다이아제(디아미노벤자린) 면역조직화학법을 사용했다. 프로토콜은 다음의 예외를 제외하고는 위와 동일했다. 초기 차단 단계 이전에 절편을 PBS 중의 1% 과산화수소에서 15분 동안 배양한 후, 2x15분 세척하였다. 하룻밤 1차 배양 후, 절편을 비오틴화 염소 항-토끼 이차 항체(1:400; 90분; Jackson Immunoresearch 111-065-003)에서 배양한 후, 2x15분 세척하고, 아비딘-바이오틴 복합 용액(Vector ABC, 1:200, 60분)을 사용하여 배양했다. 절편을 0.0075% 과산화수소(10분)로 활성화된 0.05% 디아미노벤자린에서 배양하여 항체 복합체를 시각화하였다. 슬라이드를 농도가 높아지는 에탄올 시리즈를 통해 탈수시키고, Cytoseal XYL(Richard-Allen Scientific, 8312-4)로 봉입했다. DCX 이미지 분석: StereoInvestigator 10.0 소프트웨어가 포함된 Zeiss axioscope M2 현미경에서 5배 배율로 촬영한 이미지의 치아 이랑을 통해 연속 절편에서 DCX 면역 반응 세포를 계수했다.

정량적 RT-PCR

[0527] 총 RNA는 RNeasy Lipid Tissue Mini Kit(Qiagen)을 사용하여 50mg의 피질에서 분리했다. 총 RNA 1mg o cDNA(Superscript III, Invitrogen)로 전사되었다. PCR은 TaqMan 유전자 발현 마스터 믹스(Applied Biosystems) 및 검증된 TaqMan 유전자 발현 검정 Iba1(Mm00479862_g1), CD14(Mm00438094_g1), CD74(Mm00658576_m1), CD68(Mm03047340_m1), IL1 β (Mm00434228_m1), IL6(Mm00446190_m1), TNF α (Mm0443258_m1), TGF β (Mm01178820_m1), 글리세르알데히드-3-인산 탈수소 효소(GAPDH; Mm99999915_g1)를 사용하여 이중으로 수행했다. 증폭은 StepOnePlus(Applied Biosystems)를 사용하여 실시했다. 대조군과 비교한 발현의 배수 차이(fold change)는 GAPDH에 대한 정규화 후에 결정되었다. 상대 정량 및 배수 차이는 비교 CT 법을 사용하여 계산했다(Schmittgen TD, Livak KJ (2008) Analyzing real-time PCR data by the comparative CT method(비교 CT 법에 의한 실시간 PCR 데이터 분석). Nat Protoc 3, 1101-1108).

평균 동맥 혈압(BP)의 측정

[0529] 성체 래트를 이소플루레인으로 마취하고, 36°C 로 데워진 플랫폼에 수용했다. 2.5% 이소플루레인 하에서 경정맥 카테터(약물의 IV 투여용) 및 동맥 내 카테터(혈압 측정용, 꼬리 동맥)를 삽입했다. 응고를 피하기 위해 정맥 내 삽관 후 모든 동물에게 혼파린을 1회 투여했다. 이후, 동맥 내 카테터를 컴퓨터 데이터 수집 시스템(PowerLab)과 이의 응용 소프트웨어(LabChart 8)[AD Instruments(호주)]에 연결된 압력 변환기에 연결했다. 프

리즘 소프트웨어를 사용하여 평균 혈압과 심박수를 분석하고 그래프화했다.

[0530] 시험관 내 소교 세포 증식 분석

선택된 화합물이 소교 세포 증식에 미치는 영향을 래트에서 추출한 일차 소교 세포에서 측정했다. 간략히 설명하면, 혼합된 아교 세포를 생후 1-3일 된 스프라그-다울리(Sprague Dawley) 래트 새끼의 대뇌 피질에서 얻은 후, 10% 소 태아 혈청이 보충된 DMEM에서 배양했다. 시험관 내에서 8-14일 후, 성장 플라스크의 약한 진탕으로 소교 세포를 수확하여 96 웰 플레이트에 7 x 104세포/웰의 밀도로 플레이팅했다. 이 세포는 다음날 사용했다. 선택된 화합물이 소교 세포 증식에 미치는 영향을 BrdU 세포 증식 분석 키트(Roche Molecular Biochemicals; Mannheim, Germany)를 사용하여 측정했다. 간략히 설명하면, 소교 세포를 이소프레날린(양성 대조군) 또는 선택된 시험 화합물로 처리했다. 배양 24시간 후, BrdU를 첨가하고, 세포를 추가로 2시간 동안 배양했다. BrdU 배양 후, 표지 배지를 제거하고, 세포를 밤새 건조 고정시켰다. BrdU 결합은 항BrdD-페록시다아제(POD) 항체 용액과 함께 배양한 후, 기질 용액과 반응시켜 검출했다. DNA로의 BrdU 결합은 자동 마이크로 플레이트 판독기를 사용하여 화학 발광 기질 반응의 흡광도로 정량화했다.

[0532] cAMP 분석

ADRB1에 의해 매개되는 cAMP 경로에서의 화합물의 약리학적 효과는 인간 재조합 ADRB1을 안정적으로 발현한 HEK-293 세포를 이용한 동종 시분해 형광 검출법을 사용하여 cAMP 생산을 측정함으로써 평가했다. 간략히 말하면, 세포를 20mM HEPES(pH 7.4) 및 500 μ M IBMX(3-이소부틸-1-메틸잔틴)으로 완성된 HBSS 완충액에 혼탁시키고, 3x10³ 세포/웰의 밀도로 분포시켰다. 이어서 세포를 HBSS(기초 대조군), 완전 항진제인 이소프로테레놀 하이드로클로라이드, 사모테롤 또는 시험 화합물과 함께 30분 동안 배양했다. 배양 후, 세포를 용해시키고, 형광 수용체(D2 표지된 cAMP) 및 형광 공여체(유로피움 크립테이트로 표지된 항cAMP 항체)를 첨가했다. 실온에서 형광 공여체 및 수용체와 함께 60분 배양 후, 마이크로 플레이트 판독기를 사용하여 337nm(여기) 그리고 620 및 665nm(방출)에서 형광 이동을 측정했다. cAMP 농도는 665nm에서 측정한 신호를 620nm에서 측정한 신호(비율)로 나누어서 결정했다. 결과는 이소프로테레놀로 얻은 최대 효능의 백분율로 표현했다. ADRB2 및 ADRB3가 매개하는 cAMP 경로에서의 화합물의 약리학적 효과는 인간 재조합 ADRB2를 안정적으로 발현한 CHO 세포 및 ADRB3를 내생적으로 발현한 인간 SK-N-MC 신경 세포를 각각 사용하여 위에 기술한 바와 같이 측정했다.

[0534] β -어레스틴 분석

β -어레스틴 경로에서 ADRB1이 매개하는 화합물의 약리학적 활성을 효소 단편 상보성 방법과 β -베타갈락토시다제 기능 보고체를 이용하여 평가했다. 조작된 CHO-K1-ADRB1 PathHunter 세포주(DiscoveRx)가 분석에 사용되었다. 이 세포주에서 효소 수용체(β -갈락토시다아제 단편)는 β -어레스틴에 융합했고, 효소 공여체(β -갈락토시다아제 단편)는 ADRB1에 융합했다. 따라서 ADRB1의 활성화는 β -어레스틴과 ProLink 태깅 ADRB1의 결합을 자극하고, 2개의 효소 단편의 상보성을 강제하여 활성 β -갈락토시다제 효소의 형성을 초래한다. 간략히 설명하면, CHO-K1-ADRB1 PathHunter 세포주를 총 20 μ L의 세포 플레이팅 시약(DiscoveRx, 93-0563R0A)에 2,500 세포/웰의 밀도로 플레이팅하여 384 웰 마이크로 플레이트에 넣고, 37°C의 온도 및 5% CO₂에서 하룻밤 배양했다. 다음날, 5 μ L의 완전 작용제 이소프로테레놀, 사모테롤(S) 또는 시험 화합물을 세포에 첨가하고, 37°C에서 90분 동안 배양했다. 90분 배양 후, PathHunter Detection 시약 칵테일(DiscoveRx, 93-0001) 15 μ L를 첨가하고, 실온에서 60분 배양했다. 화학 발광 신호를 PerkinElmer EnvisionTM 기기로 읽었다. 결과는 이소프로테레놀로 얻은 최대 효능의 백분율로 표현했다.

[0536] 시험관내1차 소교 세포 종양因子인자 α (TNF- α) 분석

혼합된 아교 세포는 생후 1-3일의 스프라그 다울리(Sprague Dawley) 래트 새끼의 대뇌 피질에서 얻었다. 간략히 설명하면, 신생 래트를 침수하여 희생시키고, 피질 분리를 위해 뇌 조직을 수집했다. 분리한 피질을 트립신 처리하고 분쇄하여 10% 소 태아 혈청 및 1% 페니실린/스트렙토마이신이 보충된 DMEM이 담긴 조직 배양 플라스크에 넣었다. 시험관 내에서 10일 후, 성장 플라스크를 약하게 진탕하여 소교 세포를 수확하고, 96 웰 플레이트에 30,000세포/웰의 밀도로 플레이팅하여 37°C에서 하룻밤 배양했다. 다음날, 소교 세포를 37°C에서 10 μ M의 농도의 이소프로테레놀, 사모테롤(S) 또는 화합물 43과 함께 리포폴리사카라이드(LPS)(10ng/ml)로 4시간 동안 자극했다. 4시간 배양한 후, 세포 배지를 수집하고, TNF- α 의 농도를 제조자의 지시에 따라 ELISA(Invitrogen, KRC3011)로 측정했다.

[0538]

마이크로솜 안정성 분석

[0539]

시험 화합물을 10mM의 MgCl₂를 함유한 100mM의 인산 칼륨 완충액(pH 7.4)에 들어 있는 풀링된 인간 또는 마우스 마이크로솜과 함께 37°C의 진탕 항온 수조에서 5분 동안 사전 배양했다. 사전 배양 후, 새로 제조된 NADPH를 첨가하여 반응을 시작하고 1mM의 최종 농도를 얻었다. 반응 샘플의 분취액을 반응 시작 후 0분, 15분, 30분, 45분 및 60분에 수집하고, 동량의 아세토니트릴로 훈칭시켰다. 그런 다음, 샘플을 혼합 및 원심 분리하고, 상청액을 동량의 물로 희석하여 LC-MS/MS 분석에 사용하고 화합물 43의 농도를 결정했다. 여러 시점에서의 분석물 피크 면적을 기록하고, 잔여 화합물은 각 시점의 피크 면적을 시점 0과 비교하여 계산했다. 반감기는 시간 대비 잔여 화합물(%)의 로그 곡선의 초기 선형 범위의 기울기로부터 계산했고, 1차 역학을 가정했다.

[0540]

실험 동물

[0541]

생체 내 LPS 연구를 위해 총 45마리의 10-12주령 수컷 C57B1/6J 마우스(Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA)를 사용하였다. 약물동태학 연구를 위해 체중이 280-380g인 총36마리의 스프라그-다울리(Sprague-Dawley) 수컷 래트(Charles River, Wilmington, MA, USA)를 사용하였다. 모든 동물은 8:30 AM에 불이 꺼지고, 8:30 PM에 불이 켜지는 역전 광-암흑 주기 하에서 온도와 습도가 조절되는 환경에 두었으며, 먹이와 물을 자유롭게 먹을 수 있게 했다. 모든 실험은 스탠포드 대학 실험동물 관리 패널(Stanford University Administrative Panel for Laboratory Animal Care)의 승인을 받은 프로토콜에 따라 수행했으며, 실험 동물의 관리 및 사용을 위한 미국 국립보건원 지침(U.S. National Institutes of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)을 준수했다.

[0542]

생체 내 LPS 분석

[0543]

C57BL/6J 마우스(10-12주령)에 사모테롤(3mg/kg; 피하; n=11), 화합물 43(3 mg/kg; 복강 내; n=4) 또는 운반체(5% DMSO/20% PEG400/물; 복강 내; n=12)를 LPS(50ug/kg; 복강 내) 15분 전에 주사했다. 대조군에는 식염수 15분 전에 운반체를 주사했다(n=18). 주사 후, 마우스를 단독 수용했다. LPS/생리 식염수 90분 후, 마우스를 이소플루레인으로 깊이 마취시키고, 심장 천자(23g 바늘)를 통해 혈액을 우심실에서 리튬 혼화린 함유 바이알(BD 마이크로테이너 혈장 투브)에 수집했다. 수집 30분 이내에 원심 분리(11,000rpm에서 3분)로 혈장을 분리하고, 분석할 때까지 -80°C에서 보관했다. 수집된 혈장 중의 TNF-α 농도를 제조자의 지시에 따라 ELISA(Invitrogen, KMC3012)로 측정했다.

[0544]

약동학 시험

[0545]

2마리의 스프라그-다울리 래트가 2건의 독립적 시험에 사용되었다. 모든 동물은 실험 전에 하룻밤 금식시키고, 물은 자유롭게 먹을 수 있게 했다. 시험 1에서 총 18마리의 래트를 4시간의 약동학(PK) 시험에 사용하였다. 실험 1-2일 전에 전술한 바와 같이 화합물 투여 및/또는 혈액 샘플 채취를 위해 래트를 3% 이소플루레인으로 마취시키고 카테터를 경정맥 및/또는 문맥에 삽입했다. 실험 당일, 사모테롤을 생리 식염수로 새로 준비했다. 화합물은 5% DMSO, 20% PEG 및 75% 종류수로 새로 조제했다. 조제한 사모테롤 또는 화합물 10mg/kg을 정맥 내(IV), 복강 내(IP) 또는 경구(PO)(경로당 n=3)를 통해 캐뉼러가 삽입된 래트에 투여했다. IV 및 IP 군에서는 약 150 μL의 혈액 샘플을 약물 투여 전에 경정맥 카테터를 통해 채취하고, 약물 투여 후 1, 5, 10, 45, 60, 90, 120 및 180분에 채취했다. PO 군에서는 약 150 μL의 혈액 샘플을 약물 투여 전에 경정맥 및 문맥 카테터를 통해 채취하고, 약물 투여 후 1, 5, 10, 45, 60, 90, 120 및 180분에 채취했다. 투여 4시간 후, 래트를 이소플루레인으로 깊이 마취하고, 심장 천자를 통해 혈액 샘플을 수집했다. 시험 2에서는 총 18마리의 래트를 투여 20분 후 수집 시험에 사용하였다. 사모테롤과 화합물을 위에 기술한 대로 새로 준비하고 IV, IP 또는 PO 경로(경로당 n=3)를 통해 10mg/kg의 용량으로 래트에게 투여했다. 투여 20분 후, 래트를 이소플루레인으로 깊게 마취하고, 심장 천자를 통해 혈액 샘플을 수집했다. 인산 완충 식염수로 관류한 후, 뇌를 수집했다. 모든 혈장 샘플은 원심 분리(11,000rpm, 3분)를 이용한 수집 후 즉시 분리하고, 분석할 때까지 -80°C에서 보관했다. 뇌 조직 샘플을 종류 수로 1:3 비율(조직 중량:물 부피)로 균질화하고, 분석할 때까지 균질물을 -80°C에서 보관했다. 혈장 및 뇌의 사모테롤 및 화합물 43의 농도를 LC-MS/MS를 사용하여 측정했다. LC 분리는 Phenomenex Synergi Polar-RP 컬럼(2.5 μm, 2mm × 50mm)에서 0.25mL/분의 유속으로 실온에서 수행했다. 이동상 A는 10mM 아세트산 암모늄 및 0.1% 포름산을 LCMS 등급의 물에 용해시킨 것이었다. 이동상 B는 10mM 아세트산 암모늄 및 0.1% 포름산을 LCMS 등급 아세토니트릴:물 90:10%(v/v)에 혼합한 것이었다. HPLC 용출 프로그램은 다음과 같다: 35% B(0.3분) → 85% B(1.2분; 선형적 증가) → 35% B(0.1분; 선형적 감소) → 35% B(0.9분). 추출된 샘플 5 μL를 주입했다. 질량 분석기는 포지티브 모드로 작동했으며, 전이 m/z 334.1 → 210.1 및 334.1 → 100.2로 다중 반응 모니터링

(MRM)을 실시했다.

[0546] 심장 혈관 시험

심장 박동과 혈압에 대한 화합물의 영향을 유체가 채워진 카테터-트랜스듀서 시스템을 장착한 스프라그-다울리 래트에서 Quad Bridge Amp(AD instruments)가 있는 PowerLab 8/30 기록 장치에 연결된 일회용 혈압 변환기 MLT 0699를 사용하여 측정했다. 간략히 설명하면, 래트를 3-4% 이소플루레인으로 마취시키고, 꼬리의 복부 쪽을 1cm 세로 절개하여 꼬리 동맥을 노출시켰다. 헤파린 침가 식염수가 채워진 폴리에틸렌 카테터(PE50)를 꼬리 동맥에 삽입하고, 혈압 변환기 시스템에 연결했다. 기포가 없는 것을 확인한 후, 5-10분간 기저 수축기 혈압 및 이완기 혈압과 함께 심박수를 LabChart Pro(AD Instruments)를 사용하여 기록했다. 기저값을 확인한 후, 사모테롤 또는 화합물 43을 피하 투여하고, 혈압과 심박수의 변화를 추가로 30분간 기록했다. 심박수에 대한 사모테롤 또는 화합물 43의 영향은 기저값 기록 중에 기록된 평균값과 화합물 투여 후 10분 동안 기록된 평균값 사이의 차이로 계산했다. 사모테롤 또는 화합물 43이 혈압에 미치는 영향은 기저값 기록 중에 측정한 평균값과 화합물 투여 후 10분 동안 측정한 최저값 사이의 차이로 계산했다.

[0548] 계산 및 통계

cAMP 경로에 대한 시험관 내 약리학 데이터는 단일 또는 이중으로 수행된 2-5회의 실험을 나타낸다. β -어레스틴 경로에 대한 시험관 내 약리학 데이터는 단일 실험 내에서의 기술적 복제를 나타낸다. 곡선 적합은 GraphPad Prism 5.0 소프트웨어를 사용하여 가변적 기울기를 갖는 단일 사이트 S자형, 용량-반응 곡선에 대한 방정식으로 수행했다. EC₅₀ 값은 기하 평균(95% 신뢰 한계)으로 표현되었다. 통계 분석은 GraphPad Prism 5.0을 사용하여 수행했다. 시험관 내 및 생체 내 TNF- α 데이터의 분석을 위해 일원 분산 분석에 이어 사후 분석을 위한 Dunnett 검정을 실시했다. 약동학적 분석은 Phoenix[®] WinNonlin[®] Professional Edition 컴퓨터 소프트웨어 버전 2.0(Certara, NJ)을 사용하여 수행했다. 차이는 $p < 0.05$ 의 수준에서 유의한 것으로 간주되었다.

[0550] 실시예 3: 선택된 화합물의 아드레날린 조절 활성

cAMP 및 β -어레스틴 경로 조절과 관련하여 여러 관심 화합물들의 활성을 대조 화합물인 이소프로테레놀과 비교 평가했다. cAMP 신호 전달 경로에 대한 화합물의 영향은 인간 β 1 아드레날린 수용체를 안정적으로 발현한 인간 배아 신장 293(HEK 293) 세포와 함께 시분해 FRET 기술을 사용하여 측정했다. 간략히 설명하면, 인간 β 1- 아드레날린 수용체를 안정적으로 발현한 HEK293 세포를 20mM HEPES(pH 7.4) 및 500 μ M IBMX가 보충된 완충액에 혼탁 시킨 후, 마이크로 플레이트에 3000세포/웰의 밀도로 분주하고, 완충액(기저 대조군), 시험 화합물 또는 이소프로테레놀(기준 완전 작용제)이 있는 상태에서 30분간 배양했다. 화합물과 함께 30분 배양 후, 세포를 용해시키고, 형광 공여체(유로퓸-킬레이트-표지 cAMP 트레이서; Eu-cAMP 트레이서) 및 형광 수용체(ULightTM 염료 표지 cAMP 특이적 단클론 항체)를 첨가했다. 형광 공여체 및 수용체와 함께 1시간 배양한 후, 마이크로 플레이트 판독기를 사용하여 320nm(여기)과 615 및 665nm(방출)에서 형광 이동을 측정했다. 결과는 10 μ M 이소프로테레놀에 대한 대조군 반응의 백분율로 표시했다. 아형 선택성 결정을 위해 인간 β 2-아드레날린 수용체를 안정적으로 발현한 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포 또는 β 3-아드레날린 수용체를 발현한 SK-N-MC 인간 신경 모세포종 세포 주를 사용하여 동일한 절차를 수행했다.

β -어레스틴 신호 전달 경로에 대한 화합물의 영향을 인간 β 1-아드레날린 수용체 또는 인간 β 2-아드레날린 수용체를 안정적으로 발현한 CHO 세포를 사용하여 PathHunter[®]의 β -어레스틴 GPCR 분석 시스템(DiscoveRx)으로 측정했다. 이 시스템에서 아드레날린 수용체는 작은 효소 조각인 ProLinkTM와 융합되었고, β -어레스틴의 융합 단백질 및 그보다 큰 β -갈락토시다제 효소의 N 말단 결실 돌연변이체를 안정적으로 발현한 세포에서 동시에 발현되었다. 아드레날린 수용체의 활성화는 ProLink 태깅된 수용체에 대한 β -어레스틴의 결합을 자극하고, 두 효소 조각의 상보성을 강제하여 활성 β -gal 효소의 형성을 초래한다. 이런 상호 작용은 효소 활성을 증가시키며, 이것은 화학 발광 검출 시약을 사용하여 측정할 수 있다. β -어레스틴 신호 전달 경로에 대한 화합물의 영향은 세포를 시험 화합물과 함께 배양 후 90분에 측정했다.

표 2는 도 1 - 3f에 열거된 화합물의 구조를 보여준다. 예시적 관심 화합물들의 수용체 아형 선택성은 아드레날린 수용체 베타 2(ADRB2)보다 아드레날린 수용체 베타 1(ADRB1)에 대하여 높은 것으로 평가되었다. 표 2는 도 4a - 5f에 열거된 화합물의 구조를 보여준다. 예시적 관심 화합물들의 수용체 아형 선택성은 아드레날린 수용체 베타 3(ADRB3)보다 아드레날린 수용체 베타 1(ADRB1)에 대하여 높은 것으로 평가되었다. 표 2는 도 4a - 5f에 열거된 화합물의 구조를 보여준다.

[0554] 선택된 화합물들의 혈장내 농도(도 8a)와 뇌내 농도(도 8a)를 마우스 투여 후에 평가하였다. 간략히 설명하면, 선택된 화합물을 피하 경로를 통해 마우스에게 투여했다. 화합물 투여 30분 후, 혈장 및 뇌 샘플을 수집하였다. 선택된 화합물의 혈장 및 뇌내 농도는 LC/MS/MS로 측정했다. 패널 C는 화합물 43이 5배 이상의 뇌 농도로 뇌 노출을 항상시켰음을 입증하는 뇌와 혈장 농도의 비율을 보여준다. 표 2는 도 8, 패널 A-C에 나열된 화합물의 구조를 보여준다.

[0555] 도 9는 래트의 평균 심박수에 대한 예시 화합물의 영향을 기준 화합물인 이소프레날린 및 ICI 118,551과 비교하여 보여준다. 도 10은 래트의 혈압에 대한 예시 화합물의 영향을 기준 화합물 이소프레날린 및 ICI 118,551과 비교하여 보여준다. 심장수 및 혈압의 동맥 내 측정은 래트를 2.5% 이소플루레인으로 마취하고 Labchart 소프트웨어를 사용하여 래트의 꼬리 동맥에서 기록했다.

[0556] 도 11은 선택된 예시 화합물에 의한 종양 피사 인자(TNF) 생산 및 리포 다당류(LPS 10)에 대한 세포 염증 반응의 억제를 보여준다. LPS에 대한 세포 염증 반응에 대한 선택된 화합물의 영향은 래트에서 추출한 일차 소교 세포에서 측정했다. 간략히 설명하면, 혼합된 아교 세포를 생후 1-3일의 스프라그-다울리(Sprague Dawley) 래트 새끼의 대뇌 피질에서 얻은 후, 10% 소 태아 혈청이 보충된 DMEM에서 배양했다. 시험관 내에서 7일 후, 성장 플라스크의 약한 진탕으로 소교 세포를 수확하여 96 웰 플레이트에 3×10^4 세포/웰의 밀도로 플레이팅했다. 이 세포는 다음날 사용했다. LPS 유도 TNF 생산에 대한 화합물의 영향은 시험 화합물과 함께 또는 화합물이 없이 LPS와 함께 세포를 4 시간 동안 배양하여 측정했다. 4 시간 배양 후 세포 배지를 수거하여 ELISA로 TNF α 농도를 측정하였다.

[0557] 표 2는 도 9 - 도 11에 열거된 화합물의 구조를 보여준다.

표 2

화합물 ID	구조/이름	데이터
	이소프로테네놀/이소프레날린	도 1 도 9 도 10
ICI 118,551	(RS,SR)-3-(이소프로필아미노)-1-[[7-메틸-4-인다닐]옥시]부탄-2-올	도 9 도 10
38		도 2a 도 4a 도 6a 도 8 도 9 도 10
41		도 2b 도 4b 도 6b 도 9 도 10
42		도 2c 도 4c 도 6c 도 9 도 10
43		도 3a 도 5a 도 7a

[0558]

		도 8 도 9 도 10
44		도 3b 도 5b 도 7b 도 9 도 10
45		도 3c 도 5c 도 7c 도 8 도 9 도 10
46		도 3d 도 5d 도 7d 도 9 도 10
47		도 3e 도 5e 도 7e 도 9 도 10
48		도 3f 도 5f 도 7f 도 9 도 10

[0559]

[0560] 실시예 4: ADRB1이 매개하는 cAMP 경로에서의 화합물의 구조-활성 관계

[0561]

β -아미노알코올 연결 모이어티(linking moiety)는 사모테롤을 포함한 대부분의 ADRB1 결합 화합물의 약리작용 단 요소이다. 결과적으로 구조-활성 관계(SAR) 시험 및 약물 발견 프로그램은 ADRB1 결합 분자의 두 말단 부위에서 구조적 변화를 만드는 데 중점을 두었다. ADRB1에 대한 친화성 및 선택성은 폐놀 및 모르폴리노 서브 사이트에서 사모테롤에 대한 적절한 구조적 변화를 일으킴으로써 크게 향상되고 조정될 수 있다. 그리하여 본 연구자들은 (1) ADRB1에 대한 친화성 및 효능을 유지하고, (2) 뇌 침투를 증가시키는 목적으로 18가지의 사모테롤 유사체를 준비했다. 그리고 ADRB1에 대한 이 유사체의 약리학적 영향을 cAMP 생산을 측정하여 평가하였다.

[0562]

CNS 적응증에서 사모테롤의 주요 단점은 낮은 경구 생체이용률(약 5%)과 신속한 제거이다. 인체에 흡수된 약물의 대부분은 변화하지 않은 상태로 소변으로 배출되며, 간을 처음 통과한 후에도 상당한 양이 황산염으로 배설된다. 폐놀기의 구조적 변형이 분자의 PK 특성을 향상시킬 수 있을 것으로 예상되었다. 화합물의 첫 번째 시리즈에서 사모테롤의 폐놀기는 다양한 전자 공여 기 및 전자 흡인 기로 대체되었다(표 3). 이런 다양한 구조적 변형은 또한 화합물의 친유성을 변화시키고 tPSA와 같은 기타 분자 속성을 조절하여 경구 흡수를 향상시킬 수 있다. 사모테롤의 (S)-광학 이성질체는 (R)-광학 이성질체보다 강력하고 효과적이기 때문에 모든 구조적 변형이 (S)-광학 이성질체에서 이루어졌다(도 12, 표 3).

[0563]

표 3. cAMP 경로에서 ADRB1이 매개하는 사모테롤의 폐놀성 OH 모이어티의 구조적 변형의 영향.

표 3

화합물	clogP ^a	cAMP 경로		β-어레스틴 경로	
		ADRB1		ADRB1	
		EC ₅₀ (nM) ^b	% Iso max ^c	EC ₅₀ (nM) ^b	% Iso max ^c
(S)-사모테를	0.44	A	50.9 ± 3.9	반응 없음	~ ^d
(R)-사모테를	0.44	C	40.4 ± 13.9	-	-
24	0.88	반응 없음	~ ^d	-	-
25	1.04	반응 없음	~ ^d	-	-
26	1.41	반응 없음	~ ^d	-	-
29	0.54	A	25.1 ± 4.7	-	-
28	0.62	A	21.5 ± 0.5	-	-
30	0.62	반응 없음	~ ^d	-	-
27	1.06	반응 없음	~ ^d	-	-
31	0.56	반응 없음	~ ^d	-	-
32	0.17	반응 없음	~ ^d	-	-
49	1.56	반응 없음	~ ^d	-	-

[0564]

[0565] clogP^a, ChemDraw Pro Version 16.0(PerkinElmer Health Sciences, CT)으로 계산됨; EC₅₀ (nM)^b, A = 1-10nM, B = 10-100nM, C = 100nM-1uM; % Iso max^c, 이소프로테레놀로 달성된 최대 반응과 비교한 효능(%); ~^d, 측정할 수 없음.

[0566]

두 번째 화합물 시리즈에서 유사체는 사모테롤의 모폴리노 우레아 모이어티의 구조적 변형을 포함했다(표 4). 중요한 점은, ADRB1을 통해 cAMP 경로에서 부분 작용제 활성을 보이는 두 번째 화합물 시리즈 중의 어떤 것도 ADRB2 또는 ADRB3을 통해 cAMP 경로에서 활성을 나타내지 않았는데, 이것은 그들이 ADRB2 및 ADRB3에 비해 ADRB1에 대하여 선택적인 부분 작용제임을 시사한다(데이터 미제공).

[0567]

표 4. cAMP 경로에서 ADRB1이 매개하는 사모테롤의 모폴리노 우레아 모이어티의 구조적 변형의 영향.

표 4

화합물	clogP ^a	cAMP 경로		β-어레스틴 경로	
		ADRB1		ADRB1	
		EC ₅₀ (nM) ^b	% Iso max ^c	EC ₅₀ (nM) ^b	% Iso max ^c
(S)-사모테를	0.44	A	50.9 ± 3.9	반응 없음	~ ^d
43	2.08	B	83.3 ± 15.65	B	18.3
44	2.16	C	60.2 ± 9.9	C	14
45	0.43	B	71.9 ± 1.3	C	18.6
46	0.24	C	73.9 ± 10.2	B	13.7
47	0.31	C	42.0 ± 2.4	반응 없음	~ ^d
48	-1.12	B	40.12 ± 3.9	반응 없음	~ ^d
50	1.47	A	104.2 ± 23.9	B	36.5

[0568]

[0569] clogP^a, ChemDraw Pro Version 16.0으로 계산됨; EC₅₀ (nM)^b, A = 1-10nM, B = 10-100nM, C = 100nM-1uM; % Iso max^c, 이소프로테레놀로 달성된 최대 반응과 비교한 효능(%); ~^d, 결정할 수 없음.

[0570]

주요 화합물의 신호 전달 편향성

[0571]

ADRB1의 G-단백질 편향적 작용제임을 확인하기 위해 본 연구자들은 ADRB1 매개 β-어레스틴 경로에 비해 cAMP 경로에서 유의한 작용제적 활성을 보여준 화합물(예: 화합물 43-48 및 50)의 약리학적 활성을 평가하였다. 전형

적인 비편향적 작용제인 이소프로테레놀은 ADRB1을 통해 β -어레스틴 경로에서 농도 의존적인 반응을 일으켰으며, EC_{50} 값은 31.3nM이었다(도 13). 대조적으로 사모테롤(S)는 30 μ M까지 농도 의존적 반응을 나타내지 않았는데, 이것은 이 약물이 cAMP 경로에 대하여 매우 높은 기능적 선택성을 갖고 있음을 시사한다(도 13). 화합물 43부터 화합물 46까지의 부분 작용제는 β -어레스틴 경로에서 매우 약한 부분 작용제 활성을 보였고, 완전 작용제 이소프로테레놀에 비해 20% 미만의 효능을 냈다(표 4, 도 13). 다른 두 화합물인 화합물 47과 48은 30 μ M까지 농도 의존적 반응을 나타내지 않았다(표 4). 한편, ADRB1 매개 cAMP 통로에서 완전 작용제 활성을 보인 화합물 50은 ADRB1 매개 β -어레스틴 경로에서 부분 작용제 활성을 나타냈으며, 32.2nM의 EC_{50} 값으로 36.5%의 효능을 달성했다. cAMP 경로에서의 효능 및 부분 작용제 활성과 β -어레스틴 경로에 비해 cAMP 경로에 대한 기능적 선택성에 근거하여 화합물 43을 추가적인 시험관 내 및 생체 내 시험을 위해 선택하였다.

[0572] 주요 화합물의 약리학 특이성

약물 개발의 관점에서 선도 화합물의 오프-타겟 효과를 특성화하는 것은 중요한 문제인데, 오프-타겟 분자와의 상호 작용이 바람직하지 않은 부작용으로 이어질 수 있기 때문이다. 따라서 연구자들은 사모테롤(S) 및 주요 화합물인 화합물 43을 G-단백질 결합 수용체 및 수송체를 포함한 CNS 관련 표적 패널에 대하여 조사하였다. 사모테롤(S)는 ADRB1에 대하여 독특한 선호를 보이며, 광범위한 신경전달물질 전달체, 이온 채널 및 기타 CNS 단백질(아편 유사체, 도파민, 세로토닌, 니코틴성 아세틸콜린, 무스카린 아세틸콜린, N-메틸-D-아스파테이트 수용체 포함)에 대하여 낮은 오프-타겟 친화성($K_i > 10 \mu$ M)을 보인다(데이터는 미제공). 대조적으로, 화합물 43은 5-HT_{1A}, 5-HT_{2B}, α_{1A} 아드레날린, α_{1D} 아드레날린 및 D₃ 도파민 수용체를 포함한 비ADRB1 결합에 대하여 유의한 친화도를 나타내면서 아편 유사체, 히스타민 및 무스카린 아세틸콜린 수용체를 비롯한 몇몇 다른 CNS 단백질에 대하여 낮은 친화성을 유지한다.

[0574] 주요 화합물의 신경 면역 조절 효과

TNF- α 신호 전달 경로는 AD 병리학 및 신경 염증 질환과 강한 연관성이 있다. AD 및 신경 염증 질환의 치료 가능성을 가진 화합물을 확인하기 위해 연구자들은 주요 화합물인 화합물 43이 TNF- α 신호 전달 경로를 조절할 수 있는지 평가했다. 첫째, 시험 화합물의 부재 또는 존재 하에서 4시간 동안 세균내독소 LPS로 1차 소교 세포를 자극하여 TNF- α 신호 경로에 대한 화합물 43의 영향을 시험관 내에서 평가하였다. 이 모델을 사용한 이전의 연구들은 LPS 유도 TNF- α 반응에 대한 사모테롤의 영향이 ADRB1에 의존적임을 보여주었고, 이의 영향은 선택적 ADRB2 길항제 ICI-118551이 아니라 선택적 ADRB1 길항제 CGP 20712A 또는 베타소로에 의해 반전되었다(Ardestani et al. "Modulation of neuroinflammation and pathology in the 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease using a biased and selective beta-1 adrenergic receptor partial agonist(편향적 및 선택적 베타-1 아드레날린 수용체 부분 작용제를 사용한 알츠하이머 병 5XFAD 마우스 모델에서의 신경 염증 및 병리학의 조절)." Neuropharmacology. 2017;116:371-86). 도 15에 도시된 바와 같이 LPS에 의한 1차 소교 세포의 자극은 TNF- α 수준의 유의한 증가로 이어졌다. ADRB1의 비편향적 완전 작용제인 이소프로테레놀을 사용한 치료는 LPS 유도 TNF- α 생산을 85% 억제하는 반면, 사모테롤(S)는 LPS 유도 TNF- α 생산을 약 60% 억제했다. 화합물 43은 LPS 유도 TNF- α 생산을 약 55% 감소시켰다. 화합물 43이 생체 내에서 TNF- α 반응도 억제할 수 있는지를 조사하기 위해 LPS에 노출된 마우스에서 화합물 43의 효과를 조사하였다. LPS 투여는 혈장 내 TNF- α 수준의 증가로 측정된 바와 같이 말초에서 염증 반응을 초래하였다(도 16, 패널 A). 말초에서의 LPS 유도 TNF- α 반응은 마우스를 사모테롤(S) 또는 화합물 43로 전치료함으로써 현저하게 억제되었다(도 16, 패널 A). 또한 LPS 투여는 CNS에서의 염증 반응으로 이어졌다. LPS를 주입한 마우스의 뇌 조직은 TNF- α , IL-1 β 및 IL-6와 같은 전염증성 사이토카인의 유전자 발현이 증가했다(도 16, 패널 B). 뇌에서의 LPS 유도 염증 반응은 마우스를 사모테롤(S) 또는 화합물 43로 전치료함으로써 약화되었다(도 16, 패널 B).

[0576] 주요 화합물의 약동학적 속성

유망한 시험관 내 약리학 프로파일을 고려하여 화합물 43을 시험관 내 마이크로솜 안정성 분석 및 생체 내 약물 동태학 연구를 사용하여 추가로 프로파일링하였다. 먼저, 화합물 43의 대사 안정성을 마우스, 래트 및 인간 마이크로솜을 사용하여 기준 화합물인 베라파밀(칼슘 채널 차단제) 및 프로프라놀롤(베타 차단제)과 함께 평가하였다. 마우스 마이크로솜에서 베라파밀과 프로프라놀롤은 쉽게 대사되어 30분 미만의 반감기를 보였다(도 17, 패널 A). 대조적으로 화합물 43은 마우스 간 마이크로솜에서 안정적이었는데, 60분 후에도 62.8%의 화합물이 남아 있었다(도 17, 패널 A). 베라파밀, 프로프라놀롤 및 화합물 43의 소실률은 마우스 마이크로솜에서 관찰된 것과 비교하여 래트에서 얻은 마이크로솜에서 더 컸다(도 17, 패널 B). 베라파밀과 프로프라놀롤은 각각 20.9분

및 7분의 반감기로 쉽게 대사되었다. 화합물 43은 래트 마이크로솜에서 25.2분의 반감기로 대사되었다. 인간 마이크로솜에서 베라파밀은 44.1분의 반감기로 대사되었고, 프로프라놀롤은 60분 후에 72.2%의 화합물이 남아 있어 안정적이었다(도 17, 패널 C). 화합물 43은 인간 마이크로솜에서 매우 안정적이었고, 60분 후에는 거의 감소하지 않았다 (도 17, 패널 C).

[0578] 또한 화합물 43의 생체 내 약물동태학적 특성을 수컷 스프라그-다울리 래트에서 10mg/kg의 화합물 43을 IV, IP 및 PO 투여한 후 4시간 시간 과정 PK 및 투여 후 20분 수집 연구에서 평가하였다. 비교를 위해 사모테롤의 약물동태학적 특성도 측정했다. 4시간 과정 PK 연구에서 사모테롤은 빠르게 제거되었다(도 18, 패널 A, 표 5). 사모테롤의 경구 생체이용률은 낮았다(1.7%). 경정맥과 문맥에서 사모테롤 농도는 일관되게 낮았는데, 사모테롤의 절대적 경구 생체이용률이 낮다는 것은 흡수가 좋지 않음을 의미한다. 사모테롤과 비교하여 화합물 43은 더 천천히 제거되고 더 오래 조직에 남아 있었다(도 18, 패널 A, 표 5). IP 주사 후, 화합물 43은 전신 혈장 농도(도 18, 패널 A)로 증명되듯이 신속하고 매우 유의하게 흡수되었다. IP 투여 후 90분에 전신 혈장에서 762ng/mL의 최대 농도(C_{max}) 농도가 달성되었다(표 5). 경구 투여 후, 경정맥과 문맥에서 채취한 혈장 중 화합물 43의 농도는 사모테롤과 같이 일관되게 낮았으며, 절대 경구 생체이용률(6%)도 낮았다(도 18, 패널 A-B). 전신(경정맥) 순환에서 화합물 43의 C_{max} 는 경구 투여 후 116ng/ml이었다. 문맥에서 화합물 43의 해당 C_{max} 는 946ng/ml이었다(표 5).

[0579] 투여 후 20분 수집 연구에서 경구 투여 후 사모테롤의 흡수는 경구 생체이용률과 마찬가지로 낮게 나타났다. PO 투여 후 20분에 사모테롤의 혈장 농도는 각각 IV 및 IP 투여를 통해 얻은 혈장 농도의 0.7% 및 0.2%이었다(도 19, 표 6). 화합물 43의 투여는 사모테롤의 투여로 얻은 것과 동등한 혈장 농도를 보였다. 한편, 화합물 43은 보다 높은 CNS 침투를 나타냈다. IV 후, 화합물 43의 뇌 농도는 사모테롤의 뇌 농도보다 22배 더 높았다(도 19, 표 6).

표 5. 4시간 과정 연구에서 측정된 사모테롤과 화합물 43의 약물동태학적 매개변수

표 5

	경로	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (h*ng/mL)
사모테롤	IV	22200 ± 4029	2446 ± 601
	IP	7443 ± 730	2834 ± 517
	PO - 전신	23 ± 16	42.5 ± 29.5
	PO - 문맥	79.8 ± 23.8	175.9 ± 53.4
화합물 43	IV	3997 ± 1107	1796 ± 256
	IP	762 ± 67	2159 ± 310
	PO - 전신	116 ± 78	101 ± 29
	PO - 문맥	946 ± 867	362 ± 367

[0581]

표 6. 투여 후 20분 수집 연구에서 측정된 사모테롤과 화합물 43의 약물동태학적 매개변수.

표 6

		혈장 농도(ng/ml)	뇌 농도 (ng/g)
사모테롤	IV	1121 ± 297.1	38.3 ± 9.3
	IP	3113 ± 388.6	26.5 ± 8.4
	PO	8.1 ± 2.0	15.8 ± 5.7
화합물 43	IV	1813 ± 67.41	838.7 ± 23.6
	IP	597.7 ± 149.8	96.0 ± 22.6
	PO	56.9 ± 29.2	41.7 ± 5.3

[0584] 주요 화합물의 심장혈관계 영향

[0585] 사모테롤과 화합물 43의 말초 효과를 평가하기 위해 본 연구자들은 마취된 래트에서 사모테롤 또는 화합물 43에

대한 심혈관 반응을 평가했다. 투여량 3mg/kg에서 사모테롤과 화합물 43은 심장에 발현된 ADRB1이 매개하는 것으로 알려진 프로세스인 심장 박동수에 유의한 영향을 미치지 않았다. 그러나 동일한 용량의 사모테롤과 화합물 43은 혈압을 유의하게 떨어뜨렸다.

[0586] 논의

[0587] 본 연구에서 연구자들은 ADRB1을 표적으로 하는 새로운 화학종에 대한 SAR을 입증했다. 예시 화합물 43은 G-단백질 신호 전달에 대하여 부분 작용제 활성을 보이며, 낮은 나노몰 범위의 EC₅₀ 값을 갖는 것으로 나타났고, 비편향적 작용제인 이소프로테레놀에 비해 β -어레스틴 신호 전달에는 거의 관여하지 않았다. 이 편향적 리간드는 ADRB1 활성화에 관한 새로운 양상을 나타내며, 비편향적 완전 작용제인 이소프로테레놀과 비교하여 분명히 다르다.

[0588] ADRB1은 학습 및 기억 기능에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 예를 들어, ADRB1 선택적 길항제 베타솔룰은 마우스에서 맥락 기억 장애를 유발하는 것으로 나타났는데, 이것은 ADRB1 선택적 부분 작용제 사모테롤에 의해 용량 의존적 방식으로 반전되었다. 마찬가지로, NA 결핍을 가진 마우스에서 나타나는 인출 장애는 ADRB1 선택적 부분 작용제인 사모테롤에 의해 회복되었다. NA 시스템의 심각한 신경 퇴행은 AD의 초기 단계에서 시작되므로 학습 및 기억에 대한 ADRB1의 관여는 AD에 중요한 임상 및 치료적 함의를 가진다. NA 신호 전달의 소실과 그로 인한 ADRB1의 저활성화는 AD의 인지 증상에 부분적으로 기여하는 것으로 여겨진다. 따라서 ADRB1 작용제는 소실된 NA 신호 전달을 복원함으로써 AD에서 인지 기능을 향상시키는 유망한 치료 전략을 제공할 수 있다. 학습 및 기억에서 단백질 키나아제 A(PKA)/cAMP 반응 요소 결합 단백질(CREB) 신호 전달 경로는 ADRB1의 인지 증진 효과를 매개하는 것으로 여겨진다. ADRB1을 조절함으로써 AD에서 치료적 이점을 얻기 위해 본 연구자들은 구체적으로 부분 작용제를 찾으려고 했으며, 그것들은 말초에서 더 미묘한 영향을 보이지만 AD에서 저하된 NA 신호 전달을 복구할 만큼 충분히 효과적일 것이다. 따라서 본 연구자들은 사모테롤을 선도 화합물로 선택하고, 이의 유사체들에서 구조-활성 관계(SAR)를 조사했다.

[0589] 본원에 기술된 SAR 연구는 일반적으로 사모테롤의 폐놀 고리의 치환이 잘 받아들여지지 않음을 보여주었다. 이것은 폐놀성 OH 기의 오르토(ortho) 위치에서 특히 그러하며, 알킬기 및 Cl은 활성의 완전한 소실로 이어졌다. 이것은 주로 입체 효과인 것으로 보였는데, 작은 F 원자 오르토를 사용한 OH기로의 치환이 약간의 효능 감소만을 보이는 화합물을 제공하기 때문이었다. 한편, 모폴리노 우레아 부위에서의 치환은 비교적 잘 받아들여졌지만 모두 사모테롤보다 덜 강력했다. 2종의 아제티딘 우레아 유사체를 제외하고, 모든 화합물은 ADRB1을 통해 cAMP 경로에서 사모테롤(S)에 비해 더 큰 효능을 나타냈다. 이 효과는 친유성(cLogP)과 상관 관계가 없었으며, 분자의 이 하위 집합의 명백히 다른 구조적 특징과도 상관 관계가 없었다. 따라서 관찰된 더 높은 효능은 비우레아(non-urea) 화합물의 측쇄의 형태적 유연성 증가 및 그에 따른 수용체 결합 부위로의 보다 용이한 결합 능력에 기인한 것으로 추측할 수 있다.

[0590] GPCR에서 리간드가 한 가지 세포내 신호 전달 경로를 다른 것에 비해 우선적으로 자극할 수 있다는 개념인 편향적 작용성은 GPCR 신호 전달에서 관심을 받고 있다. 경우에 따라 편향적 GPCR 리간드는 일부 수용체 매개 신호 전달을 선택적으로 표적화함으로써 비편향적 리간드에 비해 더 안전하고 효과적인 치료적 이점을 제공할 수 있다. 관심 GPCR에는 도파민 D2 수용체, 세로토닌 5-HT2A, 칸나비노이드 CB1 및 κ -오피오이드 수용체가 포함된다. 이 화합물들의 흥미로운 특성은 G-단백질 매개 cAMP 경로에 대한 기능적 편향성이다. ADRB1의 G-단백질 매개 신호 전달은 인지 기능 및 신경 염증과 관련이 있으며, β -어레스틴 매개 신호 전달은 약물 유도 내성의 발달과 관계가 있다. 따라서 ADRB1의 G-단백질 편향적 작용제의 개발은 기저 AD의 인지 기능 장애 및 병리는 물론 다른 신경 염증 질환을 개선할 ADRB1의 치료성을 최적으로 조정하면서도 심각한 타키필락시스(속성 내성)를 유발하지 않는 수단을 제공할 수 있다. 편향적 리간드는 세포 시스템 및 생체 내에서 ADRB1 매개 신호 전달 계통의 해명을 돋는 약리학적 도구로서 사용될 수 있다.

[0591] 축적되고 있는 데이터는 신경 염증과 AD 발병 사이에 밀접한 연관성이 존재함을 시사한다. 활성화된 소교 세포, 반응성 성상 세포 그리고 A β 침전물과 관련된 보체 인자 및 전염증성 사이토카인의 발현 증가를 특징으로 하는 면역 반응의 현저한 활성화가 AD 환자의 뇌 및 AD 형질 전환 마우스 모델에서 관찰되었다. TNF- α 는 AD 환자 및 AD 동물 모델의 뇌에서 상승하는 것으로 알려진 주요 전염증성 사이토카인 중 하나이며, AD 병리학과 강하게 연관되어 있다. 예를 들어, 정상인에 비해 높은 수준의 TNF- α 가 AD 환자의 혈청 및 뇌척수액(CSF)에서 관찰된다. 마찬가지로, TNF- α 의 과발현은 3xTg-AD 및 5XFAD 마우스 모델을 포함한 몇몇 동물 AD 모델에서도 나타났다. 더 중요한 점은, AD 모델에서 높은 TNF- α 수준은 질병 진행과 상관 관계가 있었다. 분자 수준에서 TNF- α 는 APP의

발현 뿐만 아니라 β -세크레타제 발현 및 γ -세크레타제 활성을 상향 조절함으로써 뉴런에서 A β 유도성 세포 사멸을 악화시키고 A β 생산을 증가시키는 것으로 나타났다. 또한 TNF- α 는 독성 A β 종의 식균 작용을 억제하여 뇌내 소교 세포에 의한 효율적인 플라크 제거를 방해할 수 있음이 입증되었다. TNF- α 의 과도한 발현은 AD의 진행에 기여하고 그것을 촉진시킬 수 있다. AD에서 TNF- α 신호 전달의 표적화된 억제는 AD의 진행을 멈추거나 감소시키는 효과적인 치료적 접근법일 수 있다. TNF- α 신호 전달의 억제는 플라크 형성 전 아밀로이드 관련 신경 병리를 방지하고, 형질 전환 마우스 AD 모델에서 플라크 축적과 타우 인산화를 감소시킨다는 사실도 이런 개념을 지지한다. 아드레날린계는 말초 및 중추 신경계 모두에서 일반적인 염증 반응 뿐만 아니라 TNF- α 신호 전달의 조절에도 관여하는 것으로 나타났다. 1차 소교 세포를 이용한 이전의 시험관 내 연구에서 본 연구자들은 고도로 선택적인 ADRB1 작용제인 사모테롤이 LPS 유도 TNF- α 반응을 억제한다는 것을 보여주었다. 그 효과는 ADRB1 선택적 길항제인 CGP 20712A 즉, 베타솔룰에 의해 반전되었지만 ADRB2 선택적 길항제인 ICI-118551에 의해서는 반전되지 않았는데, 이것은 사모테롤이 ADRB1을 통해 TNF- α 반응에 항염증 효과를 보임을 시사한다. 또한 5X FAD 마우스 AD 모델에 장기적으로 투여했을 때, 사모테롤은 항염증 효과를 나타냈고, 형질 전환 마우스의 뇌에 나타난 TNF- α 를 포함한 전염증성 표지의 발현 증가를 약화시켰다. 이것은 ADRB1이 면역 반응을 조절하는 데 중요한 역할을 하며, ADRB1 활성을 조절하는 것이 AD 및 다른 신경 염증성 질환에 대한 치료적 가능성이 있음을 시사한다. 주목할 점은, 예시 화합물 43은 LPS로 자극한 래트 일차 소교 세포에서 TNF- α 생산을 억제하는 것으로 밝혀졌다. LPS 자극 전에 마우스에 투여했을 때, 화합물 43은 물론 사모테롤도 LPS로 유발된 말초 및 CNS TNF- α 반응을 약화시켰다. 화합물 43이 다른 수용체들에서는 비특이적인 활성을 보이며, ADRB1에 대한 친화성이 유사한 5-HT 1A 및 5-HT 2B와 같은 몇몇 수용체와 결합한다는 사실을 고려하면 시험관 내 및 생체 내 연구에서 관찰된 이의 항염증 효과는 비ADRB1에 의해 매개될 수 있을 것이다.

본 화합물들의 약물 유사 속성을 평가하기 위해 본 연구자들은 시험관 내 마이크로솜 안정성 시험 및 생체 내 PK 연구를 수행했다. 마이크로솜 안정성 시험에서 예시 화합물 43은 마우스 및 인간 마이크로솜 모두에서 60분 이상의 반감기로 매우 안정적인 것으로 나타났다. 그러나 래트 마이크로솜에서 화합물 43은 비교적 덜 안정적이었고, 반감기 25.2분으로 대사되었다. 또한 20분 단일 시점 생체 내 연구에서는 특히 정맥 내 또는 복강 내 투여했을 때 높은 농도의 화합물 43이 뇌 조직에서 검출되었다. 이것은 CNS 적응증들에 대한 화합물 43의 유익한 치료적 가치를 시사한다. 그러나 화합물 43을 경구 투여했을 때는 생체이용률이 매우 낮았는데(6%), 이것은 위 장막을 통한 흡수가 나쁘거나 삼투성 당단백질 배출의 결과일 수 있다.

실시예 5

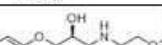
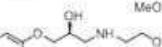
관심 대상인 일부 화합물의 아드레날린 수용체 베타 1(ADRB1)에 대한 아형 선택적 활성을 아드레날린 수용체 베타 2(ADRB2)와 비교하여 평가했다. 기능적 분석법(nM)^a의 ADRB1 EC50, 인간 재조합 ADRB1을 안정적으로 발현한 HEK-293 세포를 이용한 동종 시분해 형광 검출법을 사용하여 측정. 결합 분석법(nM)^b의 ADRB2 IC50, Tag-lite 아드레날린 수용체 베타2 수용체 리간드 결합 분석을 사용하여 측정함.

표 7: ADRB2 대비 ADRB1에 대한 아형 선택적 활성.

五 7

화합물 ID	구조	기능적 분석법의 ADRB1 EC50 (nM) ^a	결합 분석법의 ADRB2 IC50 (nM) ^b
72		0.8	0.009
69		1.0	0.048
90		3.4	0.019

[0596]

75		3.5	0.065
87		5.0	0.23
52		9.2	0.024
55		35.4	0.38
86		44.7	0.1442

[0597]

[0598]

실험 A. 가족성 알츠하이머 병(5XFAD 마우스)과 관련된 5가지 유전자 돌연변이를 발현한 야생형 마우스 및 형질 전환 마우스에 7.0 - 9.5월령부터 미니 삼투압 펌프를 사용하여 사모테롤(3mg/kg/일) 또는 운반체를 투여했다. 마취 하에서 각 마우스의 등에 펌프(모델 2006, Alzet, Cupertino, CA)를 피하 삽입하였다. 2.5개월의 사모테롤 투여 후, 마우스를 희생시키고 뇌 조직을 수집하였다. Rneasy Lipid 조직 미니 키트를 사용하여 피질에서 총 RNA를 추출하고, qRT-PCR을 실시하여 염증 관련 유전자의 발현을 측정하였다.

〔0600〕

도 19는 ADRB1(사모테롤)의 G-단백질 편향적 부분 작용제가 알츠하이머 병과 관련된 신경 염증에 대하여 억제 효과가 있음을 보여준다. 이것은 이런 종류의 리간드가 신경 염증과 관련된 질병에 치료적 가치가 있음을 시사한다. 구체적으로, 도 19는 알츠하이머 병의 5XFAD 마우스 모델에서 볼 수 있는 사모테롤의 항염증 효과를 예증한다. IL6을 제외한 모든 유전자(Iba1, TNF α , IL1b, CD14, CD74, TGF β 및 CD68)는 야생형 운반체에 비해 5XFAD 운반체로 치료된 마우스에서 증가하였다. 사모테롤을 이용한 장기 치료는 Iba1, CD74, CD14 및 TGF β 의 발현 증가를 감소시켰다. 일원 분산 분석(ANOVA) 및 사후 분석을 위한 Dunnett 검정(일원 분산 분석; $p < .05***$, 0.01***, 0.001), Veh, 운반체; Xam, 사모테롤.

[0601]

실험 B. 아밀로이드 베타 단백질 전구체(APP)를 발현한 형질 전환 마우스 및 야생형 마우스에게 KSN01-01-18(10mg/kg, 피하)을 장기 투여하였다. 체중 변화가 기록되었다. KSN01-01-18이 인지 기능에 미치는 영향을 모리스 수중 미로(MWM)에서 평가하였다. 간략히 설명하면, MWM에는 물이 채워진 대형 수조(직경 178cm)가 사용되었다. 원형 플랫폼은 수조의 한 개 사분원에서 벽으로부터 약 17cm 떨어진 곳의 수면 아래 약 1cm에 배치되었다. 물을 불투명하게 만들기 위하여 비독성 텁페라 페인트를 사용했다. 매일 연속적으로 진행된 숨겨진 플랫폼 훈련에서 마우스는 투입 위치에서 풀려나 플랫폼을 찾을 수 있도록 60초가 주어졌다. 숨겨진 플랫폼 훈련이 완료되면 플랫폼을 제거하고 60초의 검사 시험(probe trial)을 실시했다. MWM의 성공적인 학습은 숨겨진 플랫폼 훈련 중의 탈출 소요 시간의 점진적 감소 및 검사 시험 중의 상이한 사분원 탐색과 가상 플랫폼 도달 시간으로 결정되었다.

[0602]

도 20은 마우스에서 KSN01-01-18의 투여가 체중 변화로 측정한 바와 같이 일반적 독성을 일으키지 않음을 나타내는 데이터를 보여준다. 도 21은 화합물 92가 모리스 수중 미로 시험에서 인지 기능 향상 효과를 유발함을 입증하는 데이터를 보여준다. 화합물 92로 치료한 형질 전환 마우스는 운반체로 치료한 형질 전환 마우스에 비해 가상 플랫폼을 찾는 데 더 적은 시간을 소비했다. WT, 야생형; Tg, 형질 전환.

[0603]

실험 C. 마우스를 이소플루레인으로 마취시킨 후 희생시켰다. 뇌를 신속하게 제거하여 119 NaCl, 2.5 KCl, 1 CaCl₂, 3 MgSO₄, 1 NaH₂PO₄, 26 NaHCO₃ 및 10 글루코오스, 오스몰농도 ~305 mOsm(단위: mM)으로 이루어졌으며, 95% O₂-5% CO₂, pH=7.4로 지속적으로 거품이 있는 빙냉 저칼슘 변성 인공 뇌척수액(mACSF)에 2분 동안 침지시켰다. 빙냉 mACSF에서 Vibratome(Leica VT1000S, Nussloch, Germany)을 사용하여 해마를 중간 부분에서 절개하고 350mm 두께의 절편으로 절단했다. 실험 기록 전에 절편을 삼소가 증가된 33°C의 mACSF에서 10분간 회복시키고,

실온에서 추가로 2-3시간 동안 회복시켰다. 절편을 기록 챔버로 옮기고 119 NaCl, 2.5 KC1, 2.5 CaCl₂, 1.3 MgSO₄, 1 NaH₂PO₄, 26 NaHCO₃ 및 10 글루코오스(단위: mM)를 함유했으며, 95% O₂ - 5% CO₂, pH=7.4, 삼투질 농도 ~305m0sm으로 32°C에서 2.7mL/분의 일정한 속도로 지속적으로 거품이 이는 일반 ACSF로 관류시켰다. 기록 전극은 Sutter P-87 전극 풀러(Sutter Instruments, Novato, CA)를 사용하고, ACSF(저항 0.8-1MΩ)로 채워진 봉규산 유리 모세관(1B150F, World Precision Instruments, Sarasota, FL)으로 구성되었다. 단극 자극 전극은 100 μm 길이의 노출된 말단이 있는 직경 25.4 μm의 Pt/Ir(백금/이리듐) 와이어(PTT0110, World Precision Instruments, Sarasota, FL)로 만들어졌다. 자극 전극 및 기록 전극을 시각적 통제 하에서 절편 표면과 직각이 되도록 CA1 방사층(*stratum radiatum*)에 250-300mm 간격으로 삽입하였다. 필드 흥분성 시냅스 후전위(fEPSP)의 초기 기울기를 0.1 - 0.9ms의 대기 시간으로 측정했다. 시험 자극(지속 시간 100 μs, 전류 70mA)은 최대 70-80%의 진폭을 갖는 필드 반응을 유발했다. 반응이 안정화된 후, 일련의 자극 강도(30-150 μA 범위)를 사용하여 입력-출력 종속성을 측정했다. 강직 경련 전부터 기록이 끝날 때까지 3시간 동안 사모테롤(10uM) 또는 운반체를 투여했다. 강직 경련 전부터 기록이 끝날 때까지 2.5시간 동안 아밀로이드 베타 또는 운반체를 투여했다. 고주파 자극(1초간 70mA, 100Hz)으로 LTP를 유도했고, 강직 경련 후 1.5시간 동안 반응을 기록했다.

[0604] 이 반응은 아밀로이드 베타(AB)가 해마 절편에서 장기 강화(LTP)의 장애를 유도함을 보여준다. 이 반응은 사모테롤(10uM)이 AB로 유도된 LTP 장애를 차단한다는 것을 보여준다. 따라서 사모테롤은 해마 절편에서 AB 유도 LTP 장애를 감소시킨다. 시냅스 자극과 억제의 균형 및 시냅스 입력(시냅스 가소성)에 반응하여 시냅스가 시간이 지남에 따라 강화되거나 약화될 수 있는 능력은 인지 기능에 중요하다. 알츠하이머 병과 관련된 인지 장애에 대한 하나의 가설은 이런 동적 프로세스에 시냅스 연결의 약화(즉, 우울증)가 강화되면서 연결의 강화(즉, 증강)가 억제되는 불균형이 있다는 것이다. 이 가설은 아밀로이드 베타가 시냅스 기능을 방해하고, 해마 절편에서 장기 증강(LTP)을 억제한다는 연구 결과로 지지된다.

[0605] 이 수치들은 아밀로이드 베타(AB)가 마우스 해마 절편에서 LTP의 장애를 유도한다는 것을 보여준다. 사모테롤(10uM)은 AB 유도 LTP 장애를 차단한다. 단기 강화(STP)는 기준치와 강직 경련 후 2-15분 사이의 절편의 반응을 비교하여 측정했다. 장기 강화(LTP)는 기준치와 강직 경련 후 60-90분 사이의 절편의 반응을 비교하여 측정했다.

[0606] 도 25는 4그룹의 단기(강직 경련 후 2-15분) 및 장기(강직 경련 후 60-90분) 강화의 결과를 보여준다. p* = 0.026 - Veh+AB 대 Xam+AB 그룹 간 STP의 차이. LTP에 관한 동일한 비교는 p = 0.075, 그룹 당 n.s. n = 4를 제공한다. 이 데이터에는 마지막 2개 실험(그룹 당 n=2)의 결과가 포함되지 않았으므로 그룹 간 차이는 보여주지 않는다.

[0607] 실험 D. C57B1/6J 암컷 마우스에게 10mg/kg의 이소프로테레놀, KSN01-01-15 또는 KSN01-01-18을 24일 동안 투여하였다. 치료 24일 후, 마우스를 희생시키고 폐 및 심장 중량을 측정하였다. 그후, 심장을 10% 포르말린에 고정시키고, 섬유증 평가를 위해 Masson Trichrome으로 염색하였다.

[0608] 도 22, 패널 A-C는 ADRB1의 G-단백질 편향적 작용제(β-아레스틴 신호 전달 길항제)가 β-아레스틴 신호 전달에 대하여 길항 작용함으로써 섬유증과 관련된 질환에 사용될 수 있음을 예증한다. 패널 A는 비편향적 작용제인 이소프로테레놀이 폐에서 섬유증 변화를 유발하고, 투여 24일 후 폐 중량을 증가시키는 것을 나타내는 데이터를 보여준다. G-단백질 편향 작용제(예시 화합물 75 및 92)는 이런 변화를 유발하지 않았다. 패널 B는 비편향 작용제인 이소프로테레놀이 심장에서 섬유증 변화를 유발하고, 투여 24일 후 심장 중량을 증가시키는 것을 나타내는 데이터를 보여준다. G-단백질 편향 작용제(예시 화합물 75 및 92)는 이런 변화를 유발하지 않았다. 패널 C는 비편향 작용제 이소프로테레놀의 장기 투여가 심장에서 형태학적 변화를 일으킨다는 것을 보여준다. G-단백질 편향 작용제, 예시 화합물 75 및 92는 이런 변화를 유발하지 않았다. 비편향 작용제 이소프로테레놀은 장기 투여 후 섬유성 변화를 유도하는 반면, ADRB1의 G-단백질 편향적 작용제는 이런 변화를 일으키지 않는다. 이것은 ADRB1의 G-단백질 편향적 작용제(β-아레스틴 신호 전달 길항제)가 β-아레스틴 신호 전달에 대하여 길항 작용함으로써 섬유증과 관련된 질병에 사용될 수 있음을 시사한다.

[0609] 실험 E. 공기:산소 혼합비 3:1의 이소플루레인 흡입 마취(유도 시 4%; 유지 시 1.5 - 2.5%) 하에서 동물에 대하여 tMCAO를 실시했다. 복부쪽 목 부분을 전기 면도기로 면도하고, 베타단에 이어 70% 에탄올 용액으로 소독했다. 이어서 복부쪽 목 부위를 정중선 절개하고, 예리하고 무딘 절제 기법을 사용하여 좌측 총경동맥(CC A)과 내부 및 외부 경동맥(ICA 및 ECA)을 분리했다. 3-0 편조 실크 봉합사를 사용하여 분기점 아래에서 근위 CCA를 묶어서 결찰부와 분기점 사이에 필라멘트 삽입을 위한 충분한 공간을 만들었다. 이어서 ECA는 CCA 분기점에 가까운 기점에서 묶어서 후두 동맥이 결찰부의 근위에 있게 했다. 필라멘트 삽입 중에 과도한 출혈을 피하기

위해 미세 혈관 클립을 일시적으로 ICA에 설치했다. 중대뇌동맥(MCA)의 기점을 막기 위해 실리콘 코팅 말단(직경 0.39mm, 길이 5 - 6mm)이 있는 모노필라멘트를 CCA에 삽입하고, 필라멘트가 분기점에서 작은 수평 절개부를 통과하여 ICA 안으로 20mm 전진한 후 미세 혈관 클립을 제거했다. 필라멘트는 분기점과 근위 CCA 결찰부 사이에 배치된 봉합사로 제자리에 고정시켰다. 90분 후, 허혈성 뇌 영역에 재관류를 유도하기 위해 실리콘 말단이 CCA 및 절단부의 고정 매듭에 닿을 때까지 필라멘트를 이동시켰다. 절개부는 상처 클립으로 닫았다. tMCAO 24시간 후에 사모테롤 0.1, 1 또는 3mg/kg 투여하였고, 21일 동안 지속했다. 사모테롤 치료 21일 후, 래트를 희생시키고 뇌 조직을 수집하였다. 잘라낸 뇌 조직을 크레실 바이올렛 염색법으로 염색하여 허혈 손상 부위를 확인하였다. 도 23은 사모테롤(3mg/kg)이 래트에서 일과성 중대뇌동맥 폐색(tMCAO) 뇌졸중 래트 모델에서 경색 용적을 감소시킨다는 것을 예증한다.

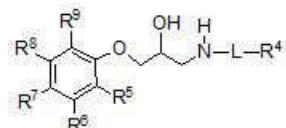
[0610] 실험 F. 공기:산소 혼합비 3:1의 이소플루레인 흡입 마취(유도 시 4%; 유지 시 1.5 - 2.5%) 하에서 동물에 대하여 tMCAO를 실시했다. 복부쪽 목 부분을 전기 면도기로 면도하고, 베타딘에 이어 70% 에탄올 용액으로 소독했다. 이어서 복부쪽 목 부위를 정중선 절개하고, 예리하고 무딘 절제 기법을 사용하여 좌측 총경동맥(CC A)과 내부 및 외부 경동맥(ICA 및 ECA)을 분리했다. 3-0 편조 실크 봉합사를 사용하여 분기점 아래에서 근위 CCA를 뚫어서 결찰부와 분기점 사이에 필라멘트 삽입을 위한 충분한 공간을 만들었다. 이어서 ECA는 CCA 분기점에 가까운 기점에서 뚫어서 후두 동맥이 결찰부의 근위에 있게 했다. 필라멘트 삽입 중에 과도한 출혈을 피하기 위해 미세 혈관 클립을 일시적으로 ICA에 설치했다. 중대뇌동맥(MCA)의 기점을 막기 위해 실리콘 코팅 말단(직경 0.39mm, 길이 5 - 6mm)이 있는 모노필라멘트를 CCA에 삽입하고, 필라멘트가 분기점에서 작은 수평 절개부를 통과하여 ICA 안으로 20mm 전진한 후 미세 혈관 클립을 제거했다. 필라멘트는 분기점과 근위 CCA 결찰부 사이에 배치된 봉합사로 제자리에 고정시켰다. 75분 후, 허혈성 뇌 영역에 재관류를 유도하기 위해 실리콘 말단이 CCA 및 절단부의 고정 매듭에 닿을 때까지 필라멘트를 이동시켰다. 절개부는 상처 클립으로 닫았다. tMCAO 24시간 후, 사모테롤(3mg/kg, 피하)을 투여하고, 28일 동안 매일(0.3mg/kg, 피하) 계속했다. 감각 운동 기능은 Paw-Whisker 테스트(vibrissae-evoked forelimb placement)로 뇌졸중 후 4주까지 일주일에 한 번 측정했다. 도 24는 사모테롤이 tMCAO 뇌졸중 래트 모델에서 감각 운동 기능을 향상시킨다는 것을 예증한다. 이것은 이런 종류의 리간드가 뇌졸중에 대한 치료적 가치가 있음을 시사한다.

[0611] 실험 G. C57b1/6J 마우스에게 3.5개월령부터 6.0개월령까지 사모테롤(0.3mg/kg, 피하) 또는 운반체를 매일 투여했다. 마우스를 희생시키고 그들의 뇌 조직을 수집하였다. 40마이크로미터 파라포름알데히드 고정 뇌 절편에서 면역조직화학 검사를 수행하여 치아 이랑에서 새로 생겨난 미성숙 신경모세포를 표지하는 신경모세포 표지자인 더블코르틴(DCX)에 대하여 면역 반응한 세포를 계수했다.

[0612] 도 26은 ADRB1의 G-단백질 편향적 부분 작용제(사모테롤)가 마우스에서 신경 발생을 증가시킨다는 것을 보여준다. 이것은 ADRB1의 부분 작용제가 신경 가소성을 증가시킬 수 있고, 신경 가소성이 손상되는 질환에서 치료적 가치가 있음을 시사한다. 이 도면은 사모테롤이 c57b1/6J 마우스의 신경 발생에 미치는 영향을 보여준다. 운반체 치료와 비교하여 사모테롤로 치료한 마우스의 해마의 치아 이랑에서 신경모세포 수가 증가하였다. (* p <.05; t-검정). DG, 치아 이랑

[0613] 첨부된 청구범위에도 불구하고, 본원에서 설명된 개시를 다음의 조항들로 기술한다.

[0614] 하기 화학식 I의 아드레날린 수용체 조절 화합물로서:



(I)

[0615] 식 중,

[0616] L은 링커이며;

[0617] R⁴는 알킬, 치환 알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로사이클, 치환 헤테로사이클, 헤테로아릴 또는 치환 헤�테로아릴이며;

[0618] a) R⁵ 및 R⁶는 고리형으로 연결되어 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는 축합 5원 헤테로사이클 고리를

형성하며, 알킬 또는 치환 알킬로 선택적으로 치환되며, R^7-R^9 은 H, 알킬, 치환 알킬, 할로겐, 히드록실, 시아노, 불소화 알킬기(예: CF_3 와 같이 1-6 플루오로로 치환된 알킬기), 알콕시, 치환 알콕시, $OCOR'$, $OCONR'$ 로부터 독립적으로 선택되며, R' 및 R'' 는 독립적으로 R^5 , 아릴, 치환 아릴, 알킬 또는 시클로알킬이고 선택적으로 1-6플루오로로 추가적으로 치환되거나, 또는 R' 및 R'' 는 연결된 N과 함께 헤테로사이클 또는 치환 헤�테로사이클을 형성하거나;

[0620]

또는

[0621]

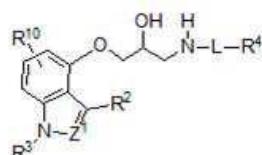
b) R^7 은 히드록시, 알콕시, 치환 알콕시, $OCOR'$, $OCONR'R''$ 이며, R' 및 R'' 는 독립적으로 R^5 , 아릴, 치환 아릴, 알킬 또는 시클로알킬이고 선택적으로 1-6 플루오로로 추가로 치환되거나, 또는 R' 및 R'' 는 연결된 N과 함께 헤�테로사이클 또는 치환 헤�테로사이클을 형성하며, R^6 및 R^9 은 독립적으로 플루오로 또는 H이고, R^5 및 R^8 은 수소이며;

[0622]

상기 화합물은 사모테롤 또는 표 1의 화합물 43 또는 44, 또는 이의 전구 약물 또는 이의 염이 아닌, 약제학적 조성물.

[0623]

2. 제 1 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (III)이며:



(III)

[0624]

[0625]

식 중, Z^1 은 N 또는 CR^1 이며; R^1 , R^2 및 R^3 는 각각 독립적으로 H, 알킬 또는 치환 알킬이고; R^{10} 은 H 및 R^7 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기 또는 이의 전구 약물 또는 이의 염인, 약제학적 조성물.

[0626]

3. 제 2 항에 있어서, Z^1 은 N인, 약제학적 조성물.

[0627]

4. 제 2 항에 있어서, Z^1 은 CR^1 인, 약제학적 조성물.

[0628]

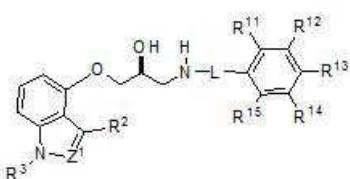
5. 제 2 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 H이며, R^2 는 C1-C6 알킬인, 약제학적 조성물.

[0629]

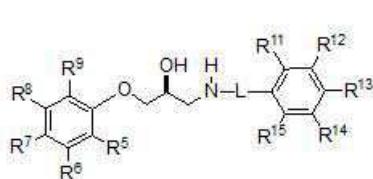
6. 제 1 항에 있어서, R^7 은 히드록시, 알콕시, 치환 알콕시, $OCOR'$, $OCONR'R''$ 이며, R' 및 R'' 는 독립적으로 R^5 , 아릴, 치환 아릴, 알킬 또는 시클로알킬이고 선택적으로 1-6 플루오로로 추가로 치환되거나, 또는 R' 및 R'' 는 연결된 N과 함께 헤�테로사이클 또는 치환 헤�테로사이클을 형성하며, R^6 및 R^9 은 독립적으로 플루오로 또는 H이며, R^6 및 R^9 은 중 적어도 하나는 플루오로이며, R^5 및 R^8 은 수소인, 약제학적 조성물.

[0630]

7. 제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (IV) 또는 (V)이며:



(IV)



(V)

[0631]

식 중,

[0632]

$R^{11}-R^{15}$ 은 각각 H, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR_{10}$, $-C(O)R_{10}$, $-CO_2R_{10}$, $-O(CO)R_{10}$, $-C(O)NR_{10}R_{20}$, $-OC(O)NR_{10}R_{20}$, $-SR_{10}$, $-SOR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, $-SO_2NR_{10}R_{20}$, $-NR_{10}R_{20}$, $-NR_{10}C(O)R_{20}$, $-NR_1C(O)_2R_{20}$, $-NR_1SO_2R_{20}$, $-$

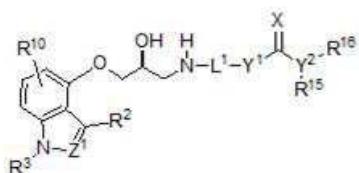
NR₁(CO)NR₂₀R₃₀, 비치환 또는 치환 C₁₋₈ 알킬, 비치환 또는 치환 C₂₋₈ 알케닐, 비치환 또는 치환 C₂₋₈ 알키닐, 비치환 또는 치환 C₃₋₈ 시클로알킬, 비치환 또는 치환 C₆₋₁₀ 아릴, 비치환 또는 치환 5원 내지 10원 헤테로아릴, 비치환 또는 치환 3원 내지 10원 헤테로시클로로부터 독립적으로 선택되며,

[0634] R₁₀, R₂₀ 및 R₃₀는 각각 수소, 비치환 또는 치환 C₁₋₆ 할로알킬, 비치환 또는 치환 C₁₋₆ 알킬, 비치환 또는 치환 C₃₋₆ 시클로알킬, 비치환 또는 치환 C₂₋₆ 알케닐, 비치환 또는 치환 C₂₋₆ 알키닐, 비치환 또는 치환 C₆₋₁₀ 아릴, 비치환 또는 치환 5원 내지 10원 헤�테로아릴, 비치환 또는 치환 아릴-C₁₋₄ 알킬, 비치환 또는 치환 아릴-C₁₋₄ 알키닐, 비치환 또는 치환 아릴옥시-C₁₋₄ 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 2개의 R₁₀, R₂₀는 함께 또는 R₁₀ 및 R₃₀는 그것에 부착된 원자와 함께 비치환 또는 치환 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성할 수 있는, 약제학적 조성물.

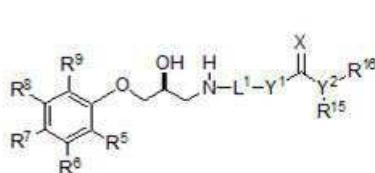
[0635] 8. 제 7 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 (IV)이며, Z¹은 N이고, R²는 C1-C6 알킬이고, R³는 수소인, 약제학적 조성물.

[0636] 9. 제 7 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 (V)이며, R⁷은 히드록실이고, R⁶ 및 R⁹은 각각 플루오로이며, R⁵ 및 R⁸은 수소인, 약제학적 조성물.

[0637] 10. 제 1 항 내지 제 6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (VI) 또는 (VII)이며:



(VI)



(VII)

[0638]

식 중,

[0640] R¹⁰은 할로겐, C1-C6 알킬, 치환 C1-C6 알킬, 히드록실, C1-C6 알콕시, 치환 C1-C6 알콕시로부터 선택되는 하나 이상의 선택적 치환기고;

[0641]

L¹은 링커이고;

[0642]

Y¹은 없거나 NR이며, 각 R은 독립적으로 H, 알킬, 치환 알킬, 시클로알킬 또는 치환 시클로알킬이며;

[0643]

X는 O 또는 S이고;

[0644]

Y²는 CH 또는 N이고;

[0645]

R¹⁵ 및 R¹⁶은 H, 알킬 및 치환 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R¹⁵ 및 R¹⁶은 고리형으로 연결되며, Y²와 함께 선택적으로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로사이클을 형성하는, 약제학적 조성물.

[0646]

11. 제 10 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 (VI)이며, Z¹은 N이고, R²는 C1-C6 알킬이며, R³는 수소인, 약제학적 조성물.

[0647]

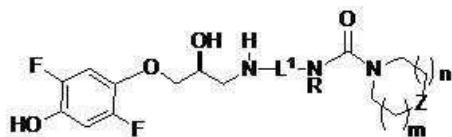
12. 제 10 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 (VII)이며, R⁷은 히드록실이며, R⁶ 및 R⁹은 독립적으로 플루오로 또는 H이고, R⁵ 및 R⁸은 수소이며;

[0648]

R⁶ 및 R⁹ 중 적어도 하나는 플루오로이거나, 또는 Y¹은 NR이며, R은 알킬, 시클로알킬, 치환 알킬 또는 치환 시클로알킬인, 약제학적 조성물.

[0649]

13. 제 12 항에 있어서, 상기 화합물은 다음의 구조를 가지며:

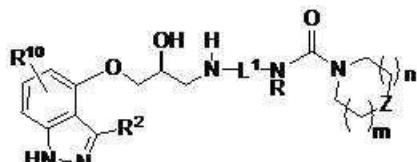


[0650]

식 중, Z는 0, NR 또는 CHR이며; R은 H, 알킬, 치환 알킬, 시클로알킬 또는 치환 시클로알킬이고; m 및 n은 독립적으로 0 또는 1이고; L¹은 C2-C6 알킬 링커인, 약제학적 조성물.

[0652]

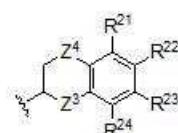
14. 제 10 항에 있어서, 상기 화합물은 다음의 구조를 가지며:



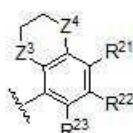
[0653]

식 중, Z는 0, NR 또는 CHR이며, R은 H, 히드록실, 알콕시, 치환 알콕시, 알킬, 치환 알킬, 시클로알킬 또는 치환 시클로알킬이고, m 및 n은 독립적으로 0 또는 1이고, L¹은 C2-C6 알킬 링커인, 약제학적 조성물.

[0655]

15. 제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴는 하기 화학식 (XII) 또는 (XIII)이며:

(XII)



(XIII)

[0656]

식 중,

[0658]

Z³ 및 Z⁴는 독립적으로 0, CH₂ 또는 NR이며, R은 H, 알킬 또는 치환 알킬이고;

[0659]

R²¹ - R²⁴는 각각 독립적으로 H, 할로겐, -CN, -NO₂, -OH, -OR₁₀, -C(O)R₁₀, -CO₂R₁₀, -O(CO)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₂₀, -OC(O)NR₁₀R₂₀, -SR₁₀, -SOR₁₀, -SO₂R₁₀, -SO₂NR₁₀R₂₀, -NR₁₀R₂₀, -NR₁₀C(O)R₂₀, -NR₁C(O)R₂₀, -NR₁SO₂R₂₀, -NR₁(CO)NR₂₀R₃₀, 비치환 또는 치환 C₁₋₈ 알킬, 비치환 또는 치환 C₂₋₈ 알케닐, 비치환 또는 치환 C₂₋₈ 알카닐, 비치환 또는 치환 C₃₋₈ 시클로알킬, 비치환 또는 치환 C₆₋₁₀ 아릴, 비치환 또는 치환 5원 내지 10원 헤테로아릴, 비치환 또는 치환 3원 내지 10원 헤테로시클릴로부터 선택되며,

[0660]

R₁₀, R₂₀ 및 R₃₀는 각각 수소, 비치환 또는 치환 C₁₋₆ 할로알킬, 비치환 또는 치환 C₁₋₆ 알킬, 비치환 또는 치환 C₃₋₆ 시클로알킬, 비치환 또는 치환 C₂₋₆ 알케닐, 비치환 또는 치환 C₂₋₆ 알카닐, 비치환 또는 치환 C₆₋₁₀ 아릴, 비치환 또는 치환 5원 내지 10원 헤테로아릴, 비치환 또는 치환 아릴-C₁₋₄ 알킬, 비치환 또는 치환 아릴-C₁₋₄ 알카닐, 비치환 또는 치환 아릴옥시-C₁₋₄ 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 2개의 R₁₀, R₂₀는 함께 또는 R₁₀ 및 R₃₀는 그것에 부착된 원자와 함께 비치환 또는 치환 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성할 수 있는, 약제학적 조성물.

[0661]

16. 제 15 항에 있어서, Z⁴는 0이고, Z³는 CH₂인, 약제학적 조성물.

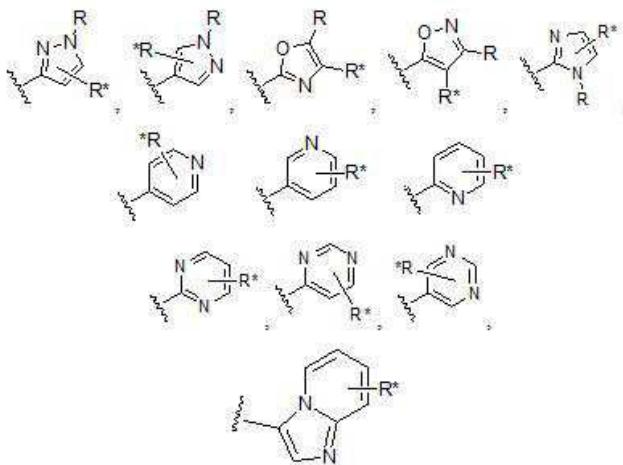
[0662]

17. 제 15 항에 있어서, Z⁴는 Z이고, Z³는 각각 0인, 약제학적 조성물.

[0663]

18. 제 15 항에 있어서, Z⁴는 CH₂이고, Z³는 0인, 약제학적 조성물.

[0664] 19. 제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 다음 중 하나로부터 선택되며:



[0665]

[0666] 식 중, R 은 H, 알킬, 치환 알킬, 할로겐, 시아노, 알콕시, 치환 알콕시이며; R^* 은 알킬, 치환 알킬, 할로겐, 히드록시, 시아노, 알콕시 및 치환 알콕시로부터 선택되는 하나 이상의 선택적 치환기인, 약제학적 조성물.

[0667] 20. 제 19 항에 있어서,

[0668] L은 공유 결합, C1-C6 알킬 또는 치환 C1-C6 알킬이며;

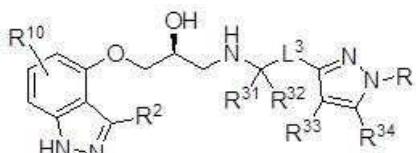
[0669] R^7 은 히드록시, 알콕시, 치환 알콕시, $OCOR'$, $OCONR'R''$ 이며, R' 및 R'' 는 독립적으로 R^5 , 아릴, 치환 아릴, 알킬 또는 시클로알킬이며 1-6 플루오로로 선택적으로 추가 치환되거나, 또는 R' 및 R'' 는 연결된 N과 함께 헤테로사이클 또는 치환 헤�테로사이클을 형성하며:

[0670] R^6 및 R^9 은 독립적으로 플루오로 또는 H이며, R^6 및 R^9 중 적어도 하나는 플루오로이고;

[0671] R^5 및 R^8 은 수소인, 약제학적 조성물.

[0672] 21. 제 19 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 (III)이며, L은 공유 결합, C1-C6 알킬 또는 치환 C1-C6 알킬인, 약제학적 조성물.

[0673] 22. 제 21 항에 있어서, 상기 화합물은 다음의 화학식을 가지며:



[0674]

[0675] 식 중,

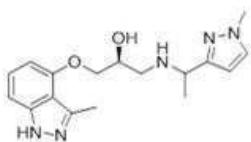
[0676] R^{33} 및 R^{34} 는 H, 알킬, 치환 알킬, 할로겐, 히드록시, 시아노, 알콕시 및 치환 알콕시로부터 독립적으로 선택되며;

[0677] R^{31} 및 R^{32} 는 H, 중수소, C1-C6 알킬, 치환 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택되며;

[0678] R^2 는 C1-C6 알킬 링커 또는 치환 C1-C6 알킬 링커이고;

[0679] L^3 는 공유 결합, C1-C5 알킬 링커 또는 치환 C1-C5 알킬 링커인, 약제학적 조성물.

[0680] 21. 제 20 항에 있어서, 상기 화합물은 다음의 구조를 갖는, 약제학적 조성물:



[0681]

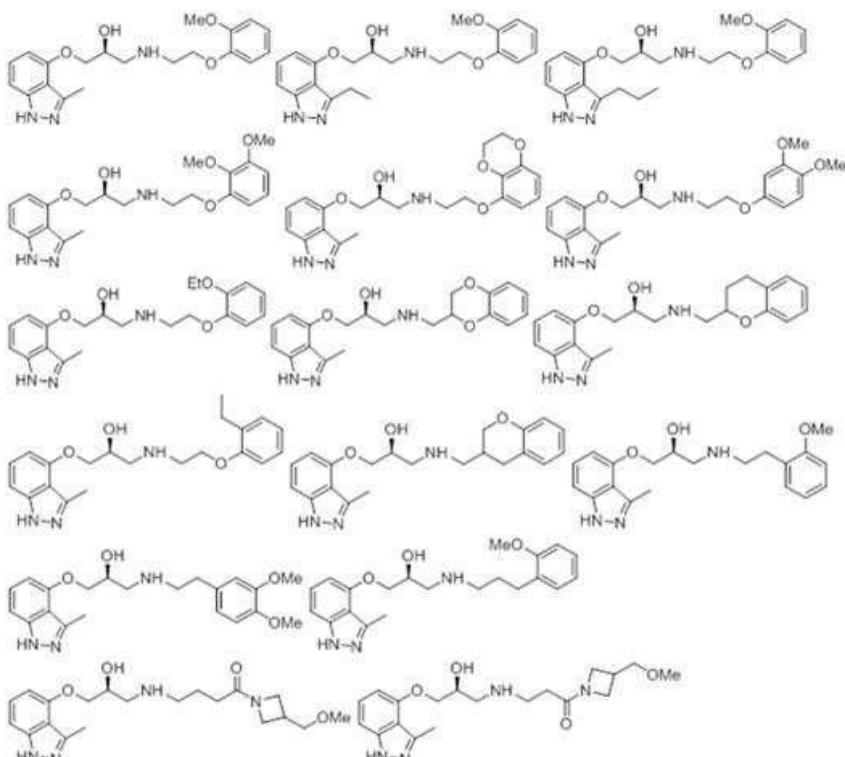
22. 제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링커 L 또는 L^1 은 공유 결합, $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CR}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$, $-(\text{CR}_2)_n-\text{O}-(\text{CR}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-$, $-(\text{CR}_2)_n-\text{CO}-$, $-(\text{CR}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-$, $-(\text{CR}_2)_n-\text{NHCO}-$, $-(\text{CR}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{NHCO}-$ 및 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-(\text{CH}_2)_m-\text{NHCO}-$ 중에서 선택되며, 각 R은 독립적으로 H, C1-C6 알킬 또는 C1-C6 치환 알킬이고, n은 1 내지 6 사이의 정수이며, m 및 p는 각각 독립적으로 1 내지 6 사이의 정수인, 약제학적 조성물.

[0683]

23. 제 1 항 내지 제 22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 표 1의 화합물인, 약제학적 조성물.

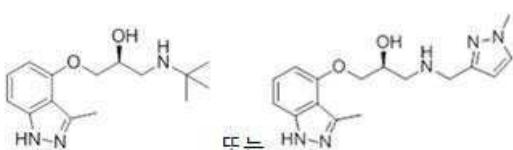
[0684]

24. 제 1 항에 있어서, 상기 화합물은 다음 중 하나의 구조를 갖는, 약제학적 조성물:



[0685]

25. 제 1 항에 있어서, 상기 화합물은 다음 중 하나의 구조를 갖는, .



[0687]

26. 제 1 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 이의 염; 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

[0689]

27. 아드레날린 수용체를 조절하는 방법으로서,

[0690]

상기 아드레날린 수용체를 포함하는 샘플을 제 1 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항의 아드레날린 수용체 조절 화합물 또는 제 24 항의 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 아드레날린 수용체를 조절하는 방법.

[0691]

28. 제 27 항에 있어서, 상기 화합물은 아드레날린 수용체의 작용제인, 아드레날린 수용체를 조절하는 방법.

- [0692] 29. 제 27 항에 있어서, 상기 화합물은 아드레날린 수용체의 부분 작용제인, 아드레날린 수용체를 조절하는 방법.
- [0693] 30. 제 27 항에 있어서, 상기 화합물은 아드레날린 수용체의 길항제인, 아드레날린 수용체를 조절하는 방법.
- [0694] 31. 제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아드레날린 수용체는 β 1-아드레날린 수용체인, 아드레날린 수용체를 조절하는 방법.
- [0695] 32. 제 31 항에 있어서, 상기 화합물은 β 2-아드레날린 수용체보다 β 1-아드레날린 수용체에 대해 선택적인, 아드레날린 수용체를 조절하는 방법.
- [0696] 33. 제 31 항 또는 제 32 항에 있어서, 상기 화합물은 β 3-아드레날린 수용체보다 β 1-아드레날린 수용체에 대해 선택적인, 아드레날린 수용체를 조절하는 방법.
- [0697] 34. 제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아드레날린 수용체는 β 2-아드레날린 수용체인, 아드레날린 수용체를 조절하는 방법.
- [0698] 35. 제 34 항에 있어서, 상기 화합물은 β 1-아드레날린 수용체보다 β 2-아드레날린 수용체에 대해 선택적인, 아드레날린 수용체를 조절하는 방법.
- [0699] 36. 제 27 항 내지 제 35 항 중 어느 항에 있어서, 상기 샘플은 세포를 포함하며, 상기 아드레날린 수용체를 조절하는 것은 세포에서 생리학적 프로세스를 조절하는 것인, 아드레날린 수용체를 조절하는 방법.
- [0700] 37. 제 36 항에 있어서, 상기 생리학적 프로세스는 심장 기능과 관련되는, 아드레날린 수용체를 조절하는 방법.
- [0701] 38. 제 36 항에 있어서, 상기 생리학적 프로세스는 인지 기능과 관련되는, 아드레날린 수용체를 조절하는 방법.
- [0702] 39. 제 36 항에 있어서, cAMP 경로가 세포 내에서 활성화되는, 아드레날린 수용체를 조절하는 방법.
- [0703] 40. 제 36 항에 있어서, 염증 경로가 세포 내에서 억제되는, 아드레날린 수용체를 조절하는 방법.
- [0704] 41. 제 36 항에 있어서, TNF-알파가 세포 내에서 억제되는, 아드레날린 수용체를 조절하는 방법.
- [0705] 42. 제 36 항에 있어서, 상기 세포는 염증 세포이며, 상기 세포의 기능이 조절되는, 아드레날린 수용체를 조절하는 방법.
- [0706] 43. 제 36 항에 있어서, 베타-아레스틴 경로는 세포 내에서 조절되지 않는, 아드레날린 수용체를 조절하는 방법.
- [0707] 44. 제 36 항에 있어서, 상기 세포는 신경 세포(neuron)이며, 상기 아드레날린 수용체를 조절하는 것은 신경 발생을 강화하는, 아드레날린 수용체를 조절하는 방법.
- [0708] 45. 아드레날린 수용체와 관련된 질병 또는 병태에 대해 피험체를 치료하는 방법으로서,
- [0709] 피험체에게 제 1 항 내지 제 23항 중 어느 한 항의 아드레날린 수용체 조절 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 이의 염의 치료적 유효량을 포함한 약제학적 조성물, 또는 제 24 항의 약제학적 조성물을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험체를 치료하는 방법.
- [0710] 46. 제 45 항에 있어서, 상기 질병 또는 병태는 신경 퇴행성 질병 또는 병태인, 피험체를 치료하는 방법.
- [0711] 47. 제 46 항에 있어서, 상기 신경 퇴행성 병태는 알츠하이머 병인, 피험체를 치료하는 방법.
- [0712] 48. 제 45 항 내지 제 47 항 중 어느 한 항에 있어서, 아밀로이드 베타 유도 장기 강화(LTP) 장애가 조절되는, 피험체를 치료하는 방법.
- [0713] 49. 제 45 항 내지 제 48 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피험체의 공간 작업 기억이 β 1-아드레날린 수용체의 작용제 자극으로 향상되는, 피험체를 치료하는 방법.
- [0714] 50. 제 45 항에 있어서, 상기 질병 또는 병태는 심장 질환 또는 병태인, 피험체를 치료하는 방법.

- [0715] 51. 제 45 항에 있어서, 상기 질병 또는 병태는 암, 염증성 장애, 신경 정신 장애, 신경 발달 장애(예: 다운 증후군 또는 자폐증), 호흡기 장애, 기억 장애, 우울증, 뇌졸중, 허혈성 뇌 또는 조직 손상 및 암으로부터 선택되는, 피험체를 치료하는 방법.
- [0716] 52. 제 45 항 내지 제 51 항 중 어느 한 항에 있어서, 두 번째 활성 약제의 치료적 유효량을 피험체에 투여하는 단계를 추가적으로 포함하는, 피험체를 치료하는 방법.
- [0717] 53. 제 51 항에 있어서, 상기 두 번째 활성 약제는 콜린에스테라제 억제제 또는 NMDA 수용체 조절제인, 피험체를 치료하는 방법.
- [0718] 54. 제 53 항에 있어서, 상기 두 번째 활성 약제는 도네페질, 아리셉트, 갈란타민, 라자딘, 메만틴, 나멘다, 리바스티그민, 엑셀론, 타크린, 코그넥스로부터 선택되는, 피험체를 치료하는 방법.
- [0719] 55. 세포의 염증 경로를 조절하는 방법으로서,
- [0720] 세포를 선택적 아드레날린 수용체 조절 화합물과 접촉시켜서 세포에서 베타-어레스틴 경로보다 cAMP 경로를 선택적으로 활성화시킴으로써 세포에서 TNF-알파를 조절하는 단계를 포함하는, 세포의 염증 경로를 조절하는 방법.
- [0721] 56. 제 55 항에 있어서, 상기 세포에서 염증 경로를 조절하는 것은 세포에서 TNF-알파의 생산을 조절하는 것을 포함하는, 세포의 염증 경로를 조절하는 방법.
- [0722] 57. 제 55 항에 있어서, 상기 화합물은 β 1-아드레날린 수용체의 부분 작용제인, 세포의 염증 경로를 조절하는 방법.
- [0723] 58. 제 55 항에 있어서, 상기 화합물은 β 1-아드레날린 수용체의 길항제인, 세포의 염증 경로를 조절하는 방법.
- [0724] 59. 제 55 항 내지 제 58 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 β 2-아드레날린 수용체보다 β 1-아드레날린 수용체에 대해 선택적인, 세포의 염증 경로를 조절하는 방법.
- [0725] 60. 제 55 항 내지 제 59 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 β 3-아드레날린 수용체보다 β 1-아드레날린 수용체에 대해 선택적인, 세포의 염증 경로를 조절하는 방법.
- [0726] 61. 제 55 항 또는 제 56 항에 있어서, 상기 화합물은 β 1-아드레날린 수용체보다 β 2-아드레날린 수용체에 대해 선택적인, 세포의 염증 경로를 조절하는 방법.
- [0727] 62. 제 55 항 내지 제 61 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염증 경로가 세포 내에서 억제되는, 세포의 염증 경로를 조절하는 방법.
- [0728] 63. 제 62 항에 있어서, 상기 세포는 염증 세포이며, 상기 세포의 기능이 조절되는, 세포의 염증 경로를 조절하는 방법.
- [0729] 64. 제 55 항 내지 제 63 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포는 시험관 내에 있는, 세포의 염증 경로를 조절하는 방법.
- [0730] 65. 제 55 항 내지 제 63 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포는 생체 내에 있는, 세포의 염증 경로를 조절하는 방법.
- [0731] 66. 제 65 항에 있어서, 상기 방법은 피험체를 염증 병태에 대해 치료하는 것을 포함하며, 상기 접촉은 β 1-선택적 아드레날린 수용체 조절 화합물을 이를 필요로 하는 피험체에게 투여하는 것(예: 경구, 경피, 비강 내 투여)을 포함하는, 세포의 염증 경로를 조절하는 방법.
- [0732] 67. 제 65 항에 있어서, 상기 화합물은 투여 후 피험체의 혈액-뇌 장벽을 통과하는, 세포의 염증 경로를 조절하는 방법.
- [0733] 68. 제 66 항에 있어서, 상기 염증 병태는 건선인, 세포의 염증 경로를 조절하는 방법.
- [0734] 69. 제 55 항 내지 제 68 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 제 1 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항의 아드레날린 수용체 결합 화합물 또는 제 26 항의 약제학적 조성물인, 세포의 염증 경로를 조절하는 방법.

[0735]

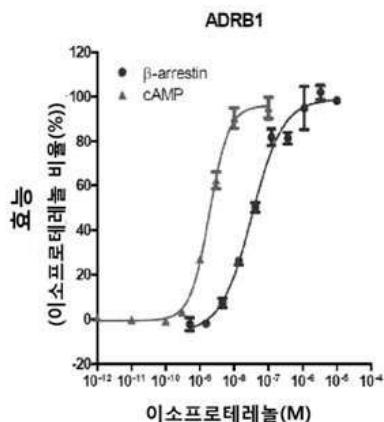
전술한 발명은 명확한 이해를 위한 예증 및 예시로서 어느 정도 상세하게 설명되었지만 본 발명의 교시적 관점에서 이 기술 분야에 통상의 지식을 가진 사람들은 첨부된 청구범위의 사상 또는 범위를 벗어남이 없이 본 발명에 대하여 일부 변경 및 수정이 이루어질 수 있음을 이해할 것이다.

[0736]

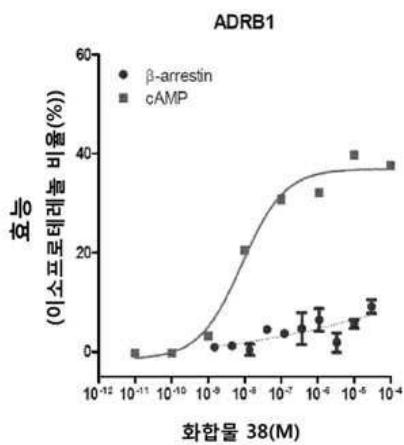
따라서, 전술한 내용은 단순히 본 발명의 원리를 예시한다. 이 기술 분야에 숙련된 사람들은 본원에 명시적으로 기술되거나 도시되지 않았지만 본 발명의 원리를 구현하고, 그 사상 및 범위 내에 포함되는 다양한 응용을 고안할 수 있을 것이다. 또한 본원에 언급된 모든 예시 및 조건부 전문용어들은 기본적으로 독자들이 본 발명의 원리 및 발명자들이 이 분야를 발전시키는 데 기여한 개념을 이해할 수 있도록 돕기 위한 것이며, 구체적으로 인용된 그런 예들과 조건들에 한정되지 않는 것으로 해석해야 한다. 또한, 본 발명의 원리, 양태 및 구현예와 이의 구체적인 실시예를 설명하는 본원의 모든 서술은 이의 구조적 및 기능적 균등물 모두를 포함하도록 의도된다. 또한 그런 균등물에는 현재 알려진 균등물 및 향후 개발되는 것, 즉 구조와 관계 없이 동일한 기능을 수행하도록 개발되는 임의의 요소들이 모두 포함된다. 따라서, 본 발명의 범위는 여기에 도시되고 기술된 예시적 구현예에 한정되지 않는다. 오히려 본 발명의 범위 및 사상은 다음에 의해 구체화된다.

도면

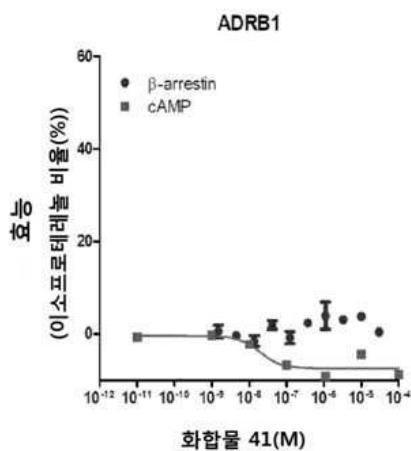
도면1



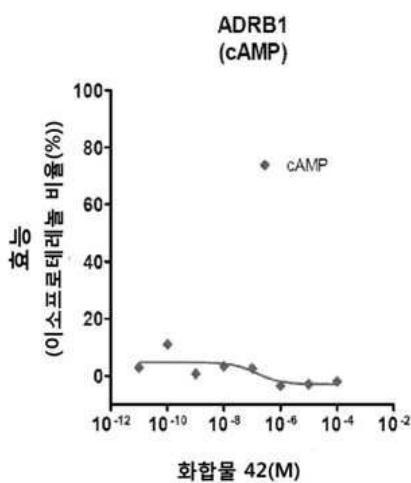
도면2a



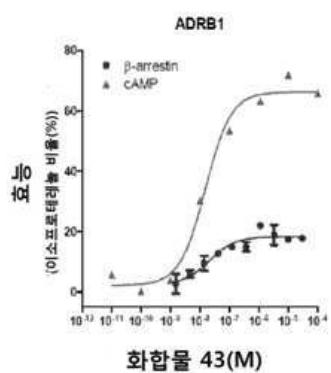
도면2b



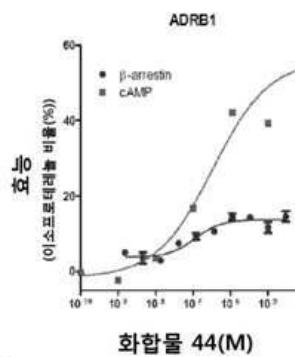
도면2c



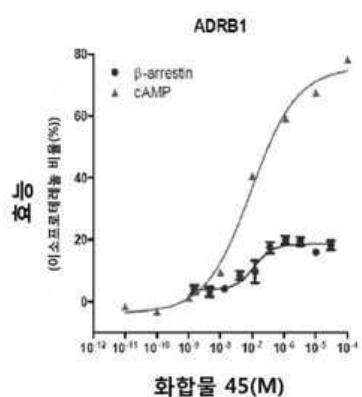
도면3a



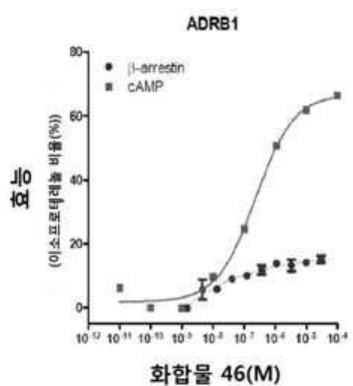
도면3b



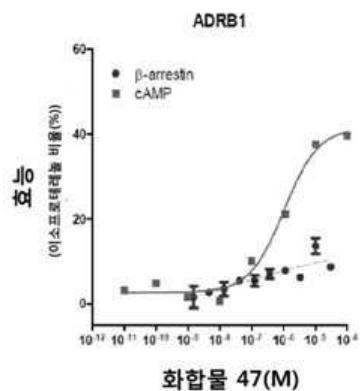
도면3c



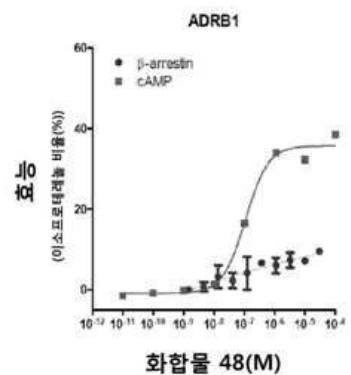
도면3d



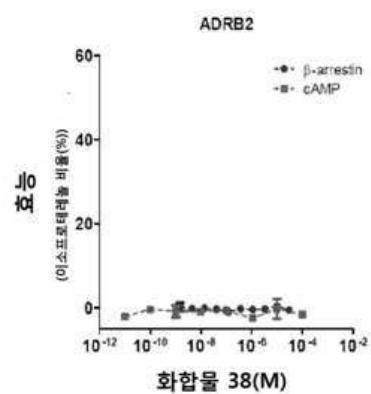
도면3e



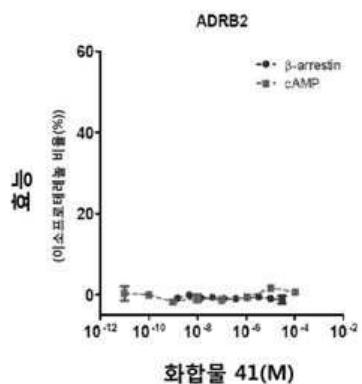
도면3f



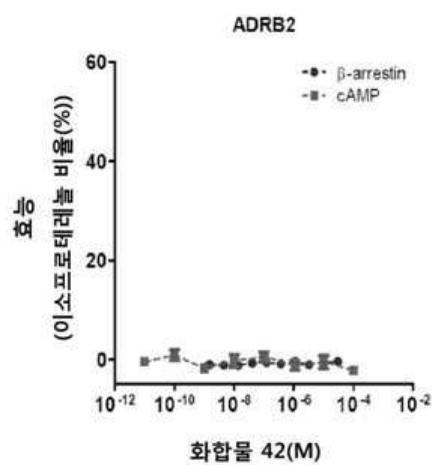
도면4a



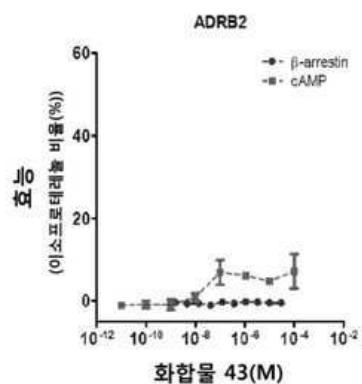
도면4b



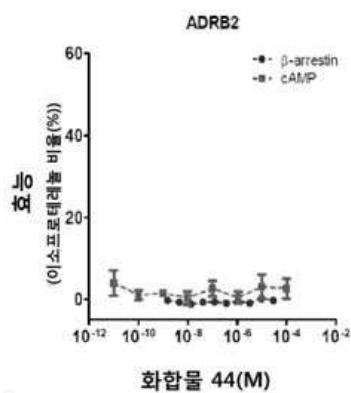
도면4c



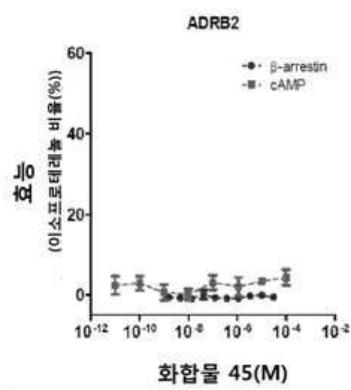
도면5a



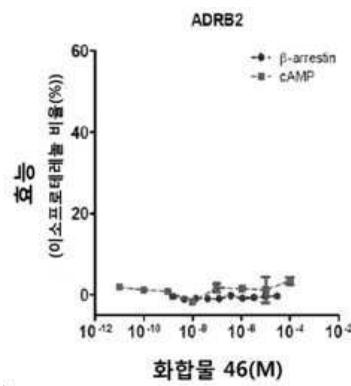
도면5b



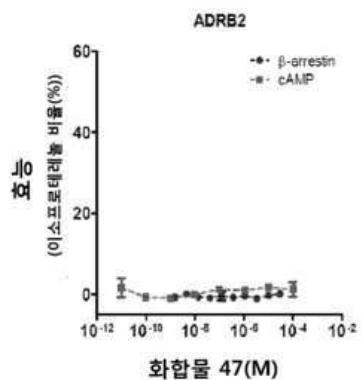
도면5c



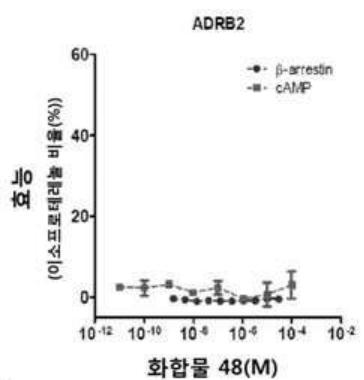
도면5d



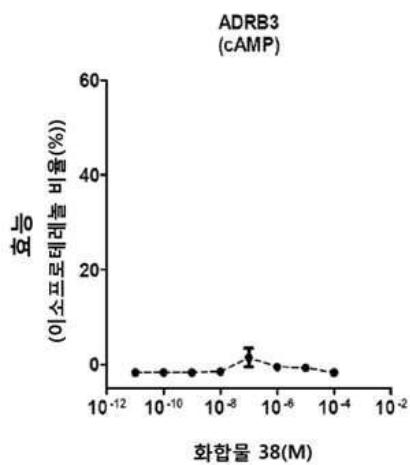
도면5e



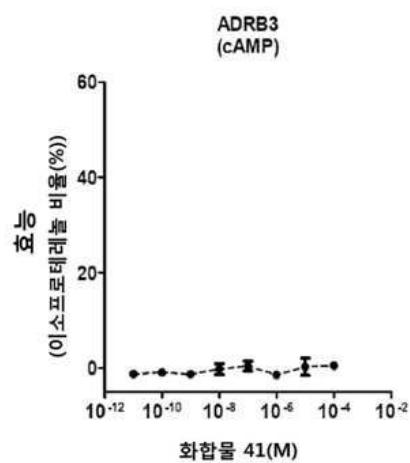
도면5f



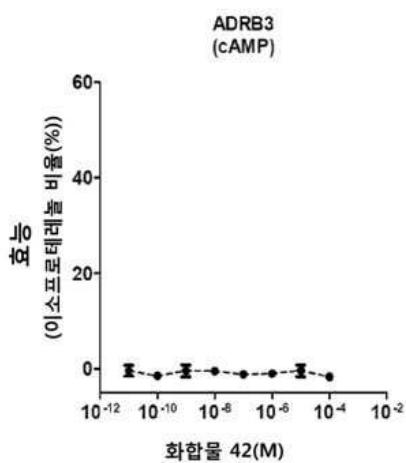
도면6a



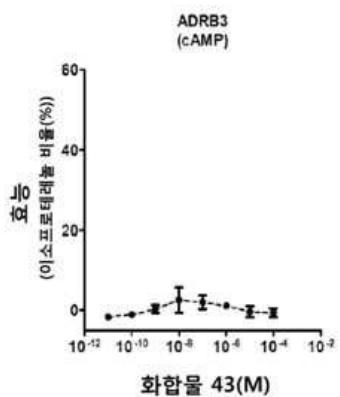
도면6b



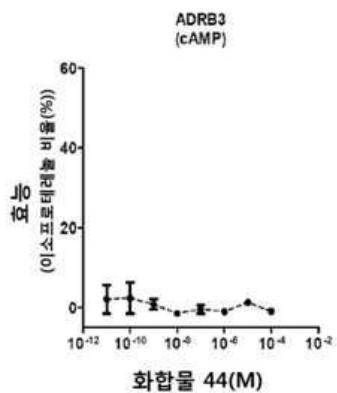
도면6c



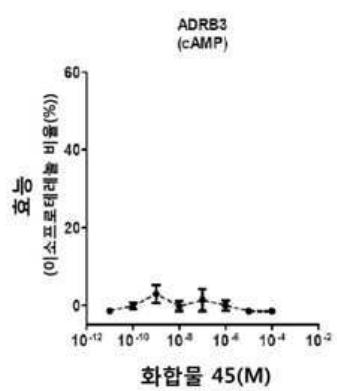
도면7a



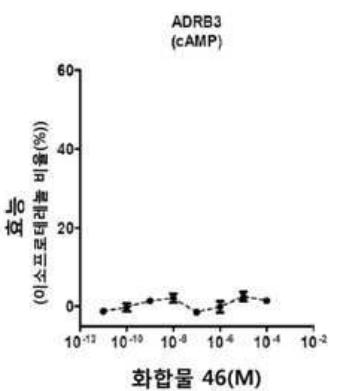
도면7b



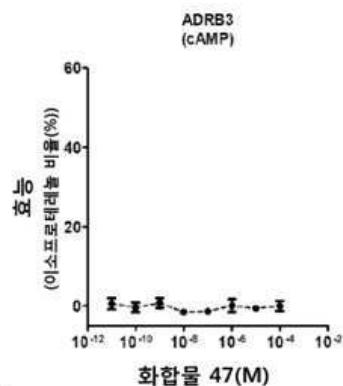
도면7c



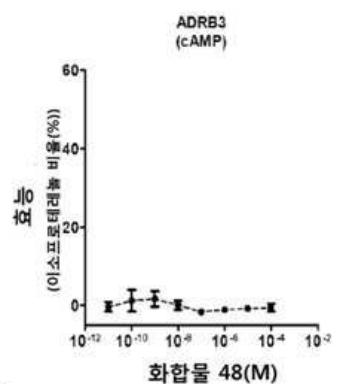
도면7d



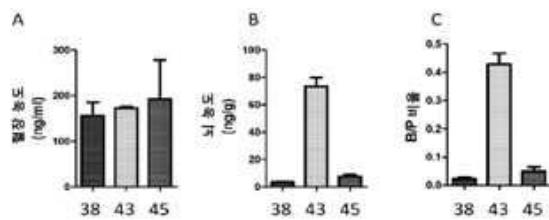
도면7e



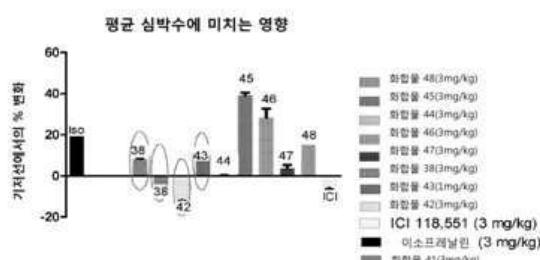
도면7f



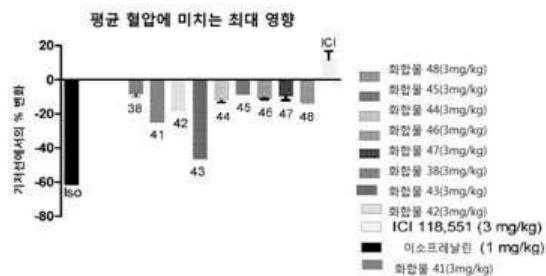
도면8



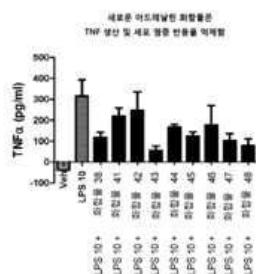
도면9



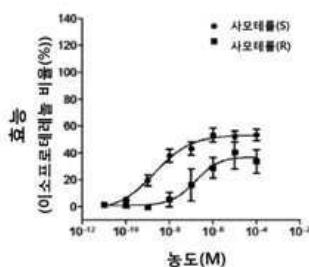
도면10



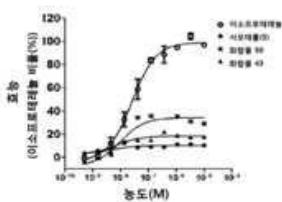
도면11



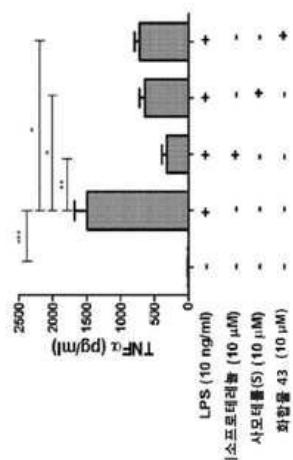
도면12



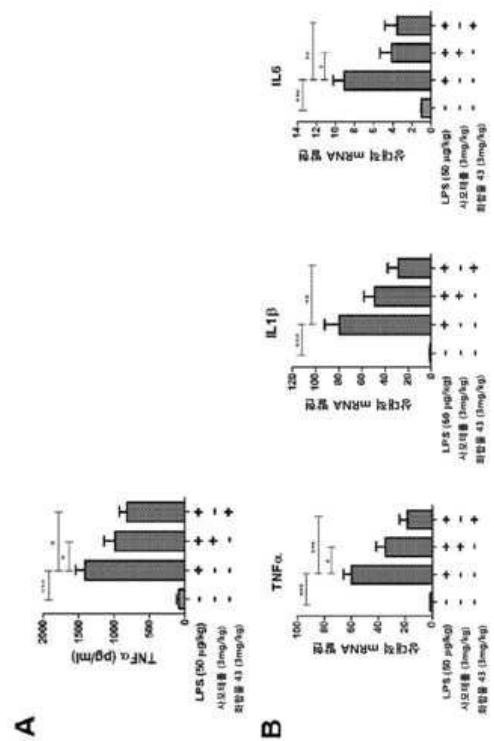
도면13



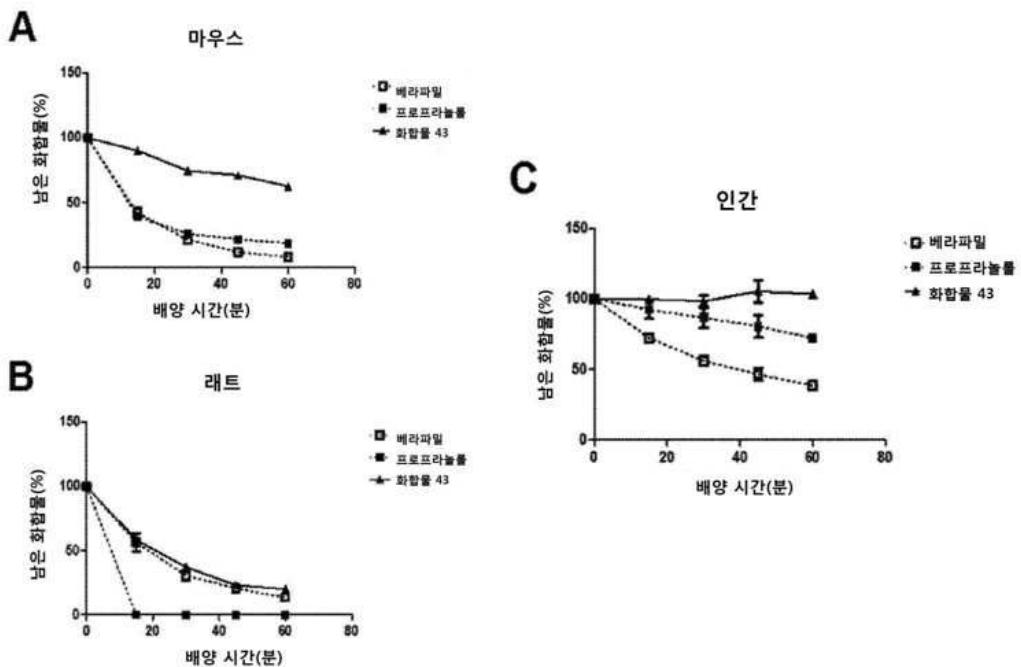
도면14



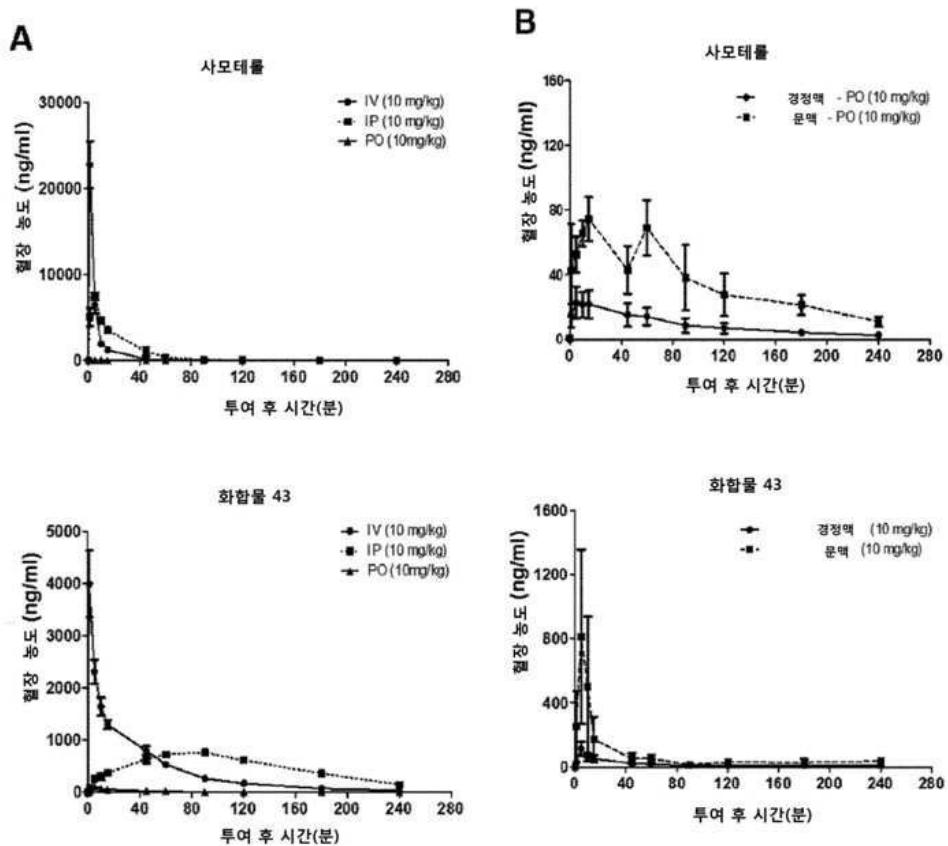
도면15



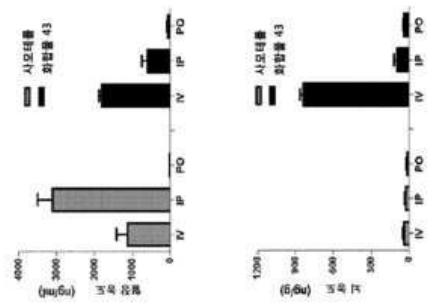
도면16



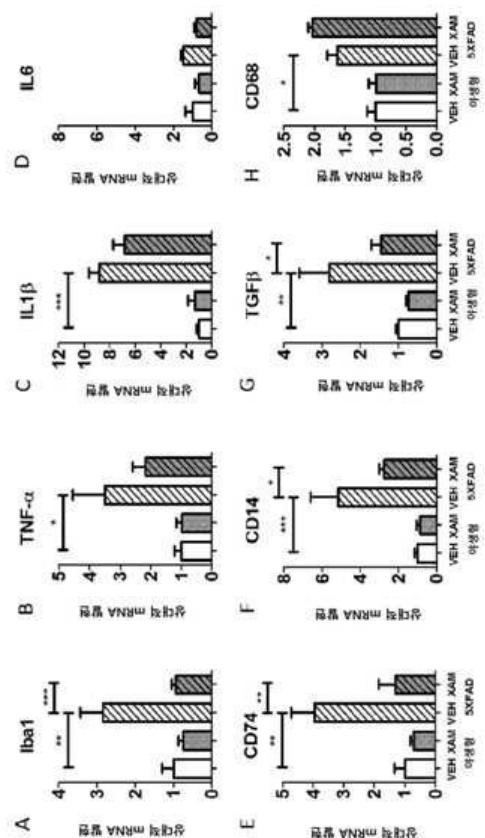
도면17



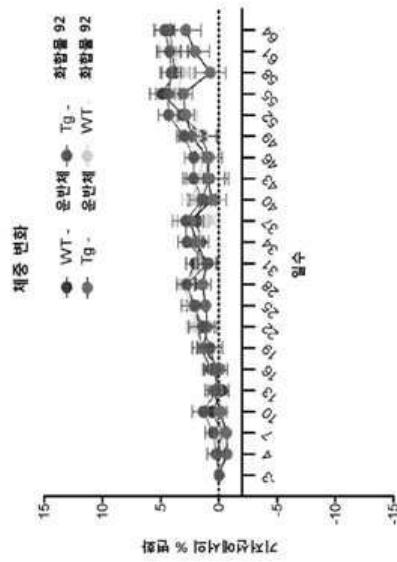
도면18



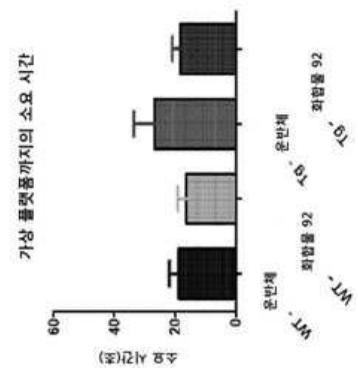
도면19



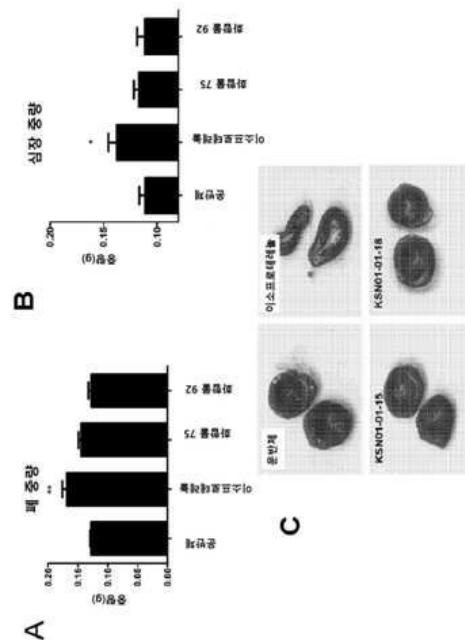
도면20



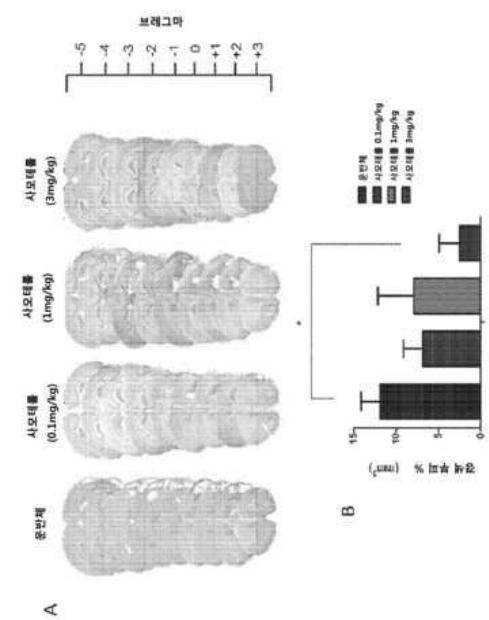
도면21



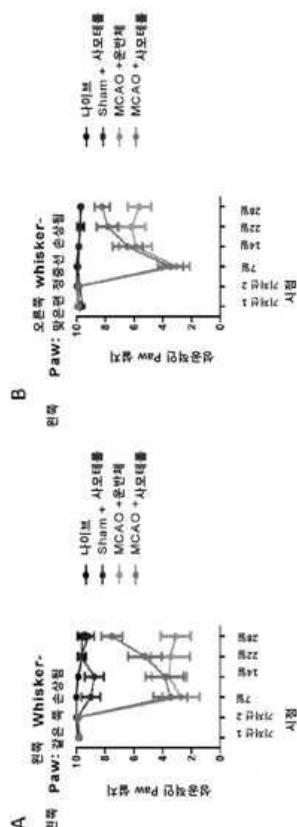
도면22



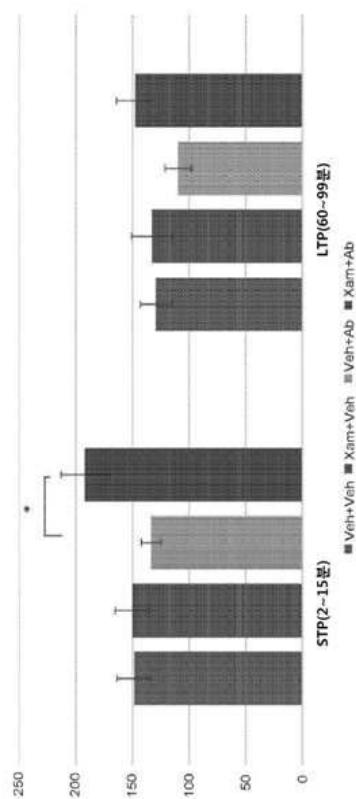
도면23



도면24



도면25



도면26

