



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109310651 A

(43)申请公布日 2019.02.05

(21)申请号 201780038617.4

(22)申请日 2017.05.12

(30)优先权数据

62/336,370 2016.05.13 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.12.20

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/032505 2017.05.12

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/197324 EN 2017.11.16

(71)申请人 小利兰·斯坦福大学董事会

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 M·沙姆洛 A·贾汉吉尔 B·易

A·K·埃文斯 M·J·格林

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 岑晓东

(51)Int.Cl.

A61K 31/133(2006.01)

A61K 31/138(2006.01)

A61K 31/404(2006.01)

C07D 209/00(2006.01)

C07D 209/02(2006.01)

C07D 209/04(2006.01)

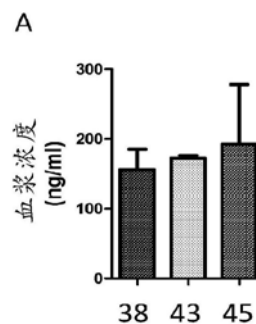
权利要求书5页 说明书93页 附图38页

### (54)发明名称

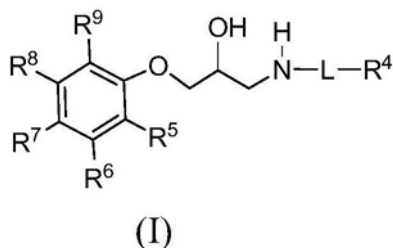
肾上腺素能受体调节化合物及其使用方法

### (57)摘要

提供肾上腺素能受体调节化合物和使用其的方法。还提供了治疗受试者的与肾上腺素能受体相关的疾病或病症的方法,包括施用治疗有效量的主题化合物。本公开的方面包括调节细胞中的炎性途径如在细胞中产生TNF- $\alpha$ 的方法。该方法可包括将细胞与 $\beta$ 1-选择性肾上腺素能受体调节化合物接触,以对于 $\beta$ -抑制途径选择性地激活细胞中的cAMP途径。提供包括本主题化合物的药物组合物和试剂盒。



1. 一种式 (I) 的肾上腺素能受体调节化合物:



其中

L是连接基;

R<sup>4</sup>为烷基、取代烷基、环烷基、取代环烷基、芳基、取代芳基、杂环、取代杂环、杂芳基或取代杂芳基;和以下二者之一

a) R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>循环连接形成稠合的5元杂环,该杂环包含至少一个氮并且任选被烷基或取代的烷基取代;和

R<sup>7</sup>-R<sup>9</sup>独立地选自H、烷基、取代的烷基、卤素、羟基、氰基、氟化烷基(例如被1-6个氟取代的烷基,例如CF<sub>3</sub>)、烷氧基、取代的烷氧基、OCOR'、OCONR'R'',其中R'和R''独立地为R<sup>5</sup>、芳基、取代的芳基、烷基或环烷基,任选地进一步被1-6个氟取代,或R'和R''与连接的N一起形成杂环或取代的杂环;

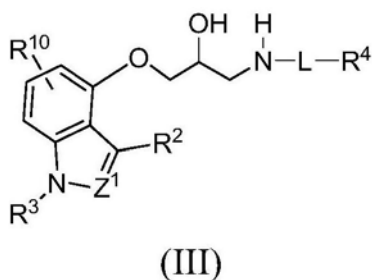
或

b) R<sup>7</sup>是羟基、烷氧基、取代的烷氧基、OCOR'、OCONR'R'',其中R'和R''独立地为R<sup>5</sup>、芳基、取代的芳基、烷基或环烷基,任选地进一步被1-6个氟取代,或R'和R''与连接的N一起形成杂环或取代的杂环;

R<sup>6</sup>和R<sup>9</sup>独立地为氟或H;和

R<sup>5</sup>和R<sup>8</sup>是氢;其中化合物不是扎莫特罗或表1的化合物43或44;或其前药或其盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式 (III):



其中:

Z<sup>1</sup>是N或CR<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自独立地为H、烷基或取代的烷基;

R<sup>10</sup>为选自H和R<sup>7</sup>的一个或多个取代基;

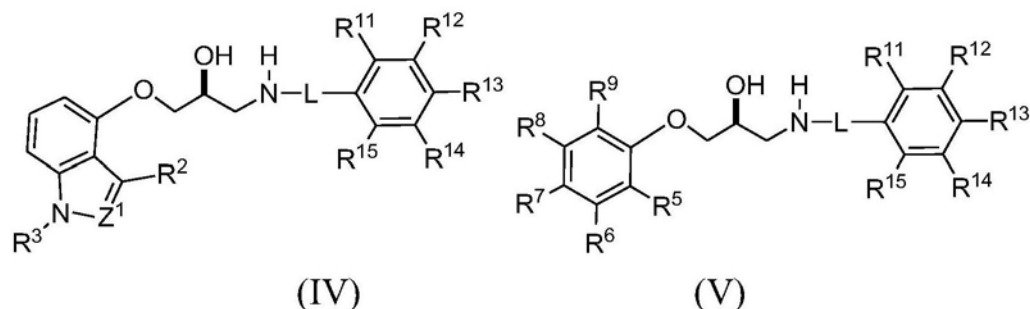
或其前药或其盐。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其中:

R<sup>7</sup>是羟基、烷氧基、取代的烷氧基、OCOR'、OCONR'R'',其中R'和R''独立地为R<sup>5</sup>、芳基、取代的芳基、烷基或环烷基,任选地进一步被1-6个氟取代,或R'和R''与连接的N一起形成杂环或取代的杂环;

$R^6$ 和 $R^9$ 独立地为氟或H,其中 $R^6$ 和 $R^9$ 中的至少一个为氟;和  
 $R^5$ 和 $R^8$ 是氢。

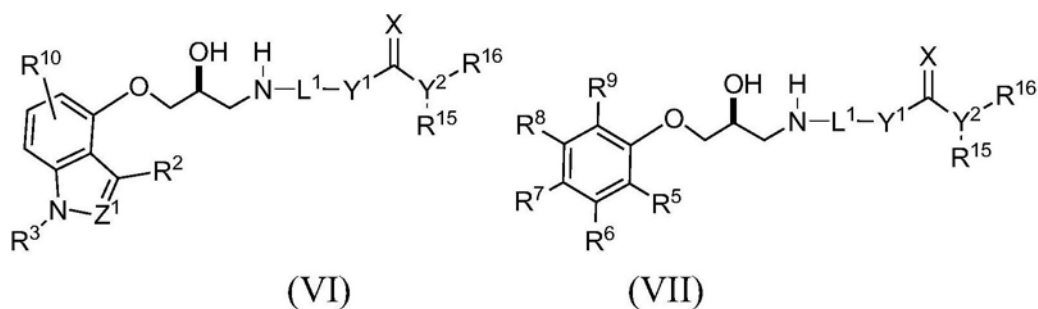
4. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式(IV)或(V):



其中

$R^{11}$ - $R^{15}$ 各自独立地选自H、卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sub>10</sub>、-C(O)R<sub>10</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、-O(CO)R<sub>10</sub>、-C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>20</sub>、-OC(O)NR<sub>10</sub>R<sub>20</sub>、-SR<sub>10</sub>、-SOR<sub>10</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>20</sub>、-NR<sub>10</sub>R<sub>20</sub>、-NR<sub>10</sub>C(O)R<sub>20</sub>、-NR<sub>1</sub>C(O)<sub>2</sub>R<sub>20</sub>、-NR<sub>1</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>20</sub>、-NR<sub>1</sub>(CO)NR<sub>20</sub>R<sub>30</sub>、未取代或取代的C<sub>1-8</sub>烷基、未取代或取代的C<sub>2-8</sub>烯基、未取代或取代的C<sub>2-8</sub>炔基、未取代或取代的C<sub>3-8</sub>环烷基、未取代或取代的C<sub>6-10</sub>芳基、未取代或取代的5至10元杂芳基和未取代或取代的3至10元杂环基;其中R<sub>10</sub>、R<sub>20</sub>和R<sub>30</sub>各自独立地选自氢、未取代的或取代的C<sub>1-6</sub>卤代烷基、未取代的或取代的C<sub>1-6</sub>烷基、未取代的或取代的C<sub>3-6</sub>环烷基、未取代的或取代的C<sub>2-6</sub>烯基、未取代的或取代的C<sub>2-6</sub>炔基、未取代或取代的C<sub>6-10</sub>芳基、未取代或取代的5至10元杂芳基、未取代或取代的芳基-C<sub>1-4</sub>烷基、未取代或取代的芳基-C<sub>1-4</sub>烷基、和未取代或取代的芳氧基-C<sub>1-4</sub>烷基;或者R<sub>10</sub>、R<sub>20</sub>一起或R<sub>10</sub>和R<sub>30</sub>中的两个与它们所连接的原子一起形成未取代或取代的5-、6-或7-元环。

5. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式(VI)或(VII):



其中

$R^{10}$ 为一个或多个选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、取代的C<sub>1-6</sub>烷基、羟基、C<sub>1-6</sub>烷氧基和取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基的任选的取代基;

$L^1$ 是连接基;

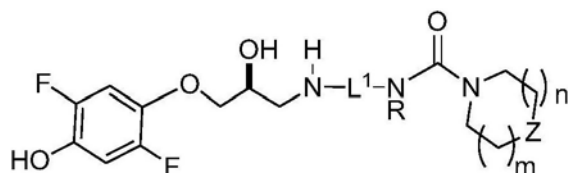
$Y^1$ 不存在或是NR,其中每个R独立地为H、烷基、取代的烷基、环烷基或取代的环烷基;

X是O或S;

$Y^2$ 是CH或N;和

$R^{15}$ 和 $R^{16}$ 独立地选自H、烷基和取代的烷基,或 $R^{15}$ 和 $R^{16}$ 循环连接并与 $Y^2$ 一起形成任选取代的环烷基或杂环。

6. 根据权利要求5所述的化合物,其中所述化合物具有以下结构:



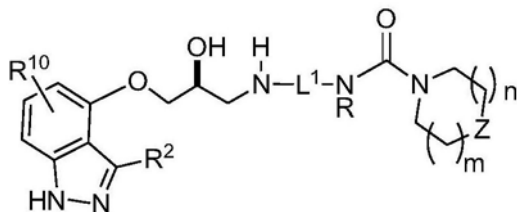
其中

Z是O、NR或CHR，其中R是H、烷基、取代的烷基、环烷基或取代的环烷基；

m和n独立地为0或1；和

L¹是C2-C6烷基连接基。

7. 根据权利要求5所述的化合物，其中所述化合物具有以下结构：



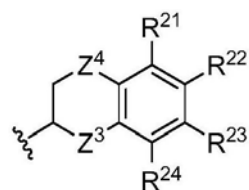
其中

Z为O、NR或CHR，其中R为H、羟基、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、环烷基或取代的环烷基；

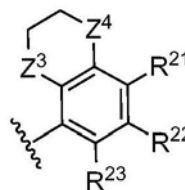
m和n独立地为0或1；和

L¹是C2-C6烷基连接基。

8. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物，其中R⁴具有式 (XII) 或 (XIII)：



(XII)



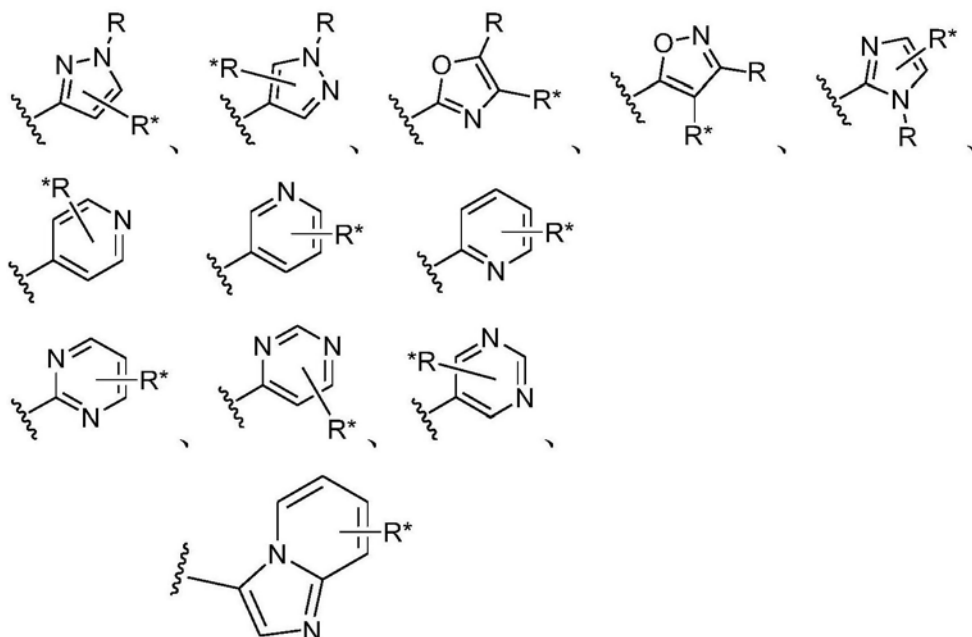
(XIII)

其中

Z³和Z⁴独立地为O、CH₂或NR，其中R为H、烷基或取代的烷基；和

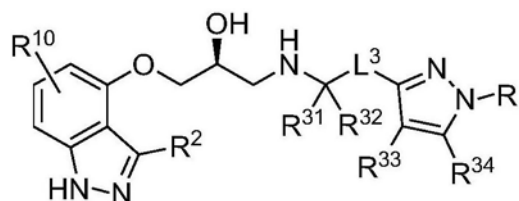
R²¹-R²⁴各自独立地选自H、卤素、—CN、—NO₂、—OH、—OR₁₀、—C(O)R₁₀、—CO₂R₁₀、—O(CO)R₁₀、—C(O)NR₁₀R₂₀、—OC(O)NR₁₀R₂₀、—SR₁₀、—SOR₁₀、—SO₂R₁₀、—SO₂NR₁₀R₂₀、—NR₁₀R₂₀、—NR₁₀C(O)R₂₀、—NR₁C(O)R₂₀、—NR₁SO₂R₂₀、—NR₁(CO)NR₂₀R₃₀、未取代或取代的C₁-₈烷基、未取代或取代的C₂-₈烯基、未取代或取代的C₂-₈炔基、未取代或取代的C₃-₈环烷基、未取代或取代的C₆-₁₀芳基、未取代或取代的5至10元杂芳基和未取代或取代的3至10元杂环基；其中R₁₀、R₂₀和R₃₀各自独立地选自氢、未取代的或取代的C₁-₆卤代烷基、未取代的或取代的C₁-₆烷基、未取代的或取代的C₃-₆环烷基、未取代的或取代的C₂-₆烯基、未取代的或取代的C₂-₆炔基、未取代或取代的C₆-₁₀芳基、未取代或取代的5至10元杂芳基、未取代或取代的芳基-C₁-₄烷基、未取代或取代的芳基-C₁-₄烷基、和未取代或取代的芳氧基-C₁-₄烷基；或者R₁₀、R₂₀一起或R₁₀和R₃₀中的两个与它们所连接的原子一起形成未取代或取代的5-、6-或7-元环。

9. 根据权利要求1-3任一项所述的化合物，其中R⁴选自下列中的一个：



其中R是H、烷基、取代烷基、卤素、氰基、烷氧基、取代的烷氧基；R\*是一个或多个选自烷基、取代的烷基、卤素、羟基、氰基、烷氧基和取代的烷氧基的任选取代基。

10. 根据权利要求9所述的化合物，其中所述化合物具有下式：



其中

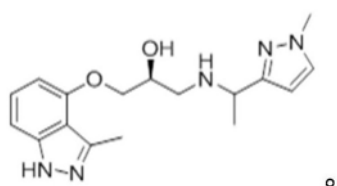
R<sup>33</sup>和R<sup>34</sup>独立地选自H、烷基、取代的烷基、卤素、羟基、氰基、烷氧基和取代的烷氧基；

R<sup>31</sup>和R<sup>32</sup>独立地选自H、氘、C1-C6烷基、取代的C1-C6烷基；

R<sup>2</sup>是C1-C6烷基连接基或取代的C1-C6烷基连接基；和

L<sup>3</sup>是共价键、C1-C5烷基连接基或取代的C1-C5烷基连接基。

11. 根据权利要求20所述的化合物，其中所述化合物具有以下结构：



12. 一种药物组合物，其包括：

权利要求1-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐；和  
药学上可接受的赋形剂。

13. 一种调节肾上腺素能受体的方法，所述方法包括：

使包含肾上腺素能受体的样品与根据权利要求1-11中任一项所述的肾上腺素能受体调节化合物或根据权利要求12所述的药物组合物接触。

14. 根据权利要求13所述的方法，其中所述肾上腺素能受体是β1-肾上腺素能受体。

15. 根据权利要求13所述的方法，其中所述肾上腺素能受体是β2-肾上腺素能受体。

16. 根据权利要求13-15中任一项所述的方法, 其中所述样品包括细胞并且调节肾上腺素能受体调节细胞中的生理过程。

17. 一种治疗受试者的与肾上腺素能受体相关的疾病或病症的方法, 所述方法包括:

给所述受试者施用包含治疗有效量的权利要求1-11中任一项所述的肾上腺素能受体调节化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物, 或权利要求12所述的药物组合物。

18. 根据权利要求17所述的方法, 其中所述疾病或病症是神经退行性疾病或病症。

19. 根据权利要求17所述的方法, 其中所述疾病或病症选自癌症、炎性病症、神经精神病症、神经发育病症、呼吸病症、记忆障碍、抑郁症、中风、缺血脑或组织损伤和癌症。

20. 根据权利要求17-19中任一项所述的方法, 其进一步包括向所述受试者施用治疗有效量的第二活性剂。

## 肾上腺素能受体调节化合物及其使用方法

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求2016年5月13日提交的美国临时专利申请62/336,370的权益,所述申请通过引用以其全部并入本文。

[0003] 政府支持声明

[0004] 本发明是在国立卫生研究院授予的合同TR001085的政府支持下完成的。政府拥有本发明的某些权利。

### 背景技术

[0005] 肾上腺素能受体(ADR)是G蛋白偶联受体(GPCR),在全身广泛表达,在调节多种生理过程中发挥重要作用,包括认知、压力相关行为、炎症和平滑肌收缩/扩张、心脏肌肉收缩、气道反应和认知。此外,肾上腺素能受体与许多疾病有关。存在多个亚型。因为这些亚型以不同的模式表达并且参与不同的生理过程,所以可以选择性地靶向一种亚型的配体具有多种疾病的治疗潜力。然而,由于这些亚型共有高水平的序列同源性,亚型选择性配体的发现一直具有挑战性。作为一类G蛋白偶联受体,肾上腺素能受体通过G蛋白和 $\beta$ -抑制蛋白依赖性途径发出信号。G蛋白或 $\beta$ -抑制蛋白信号传导可介导不同的生理反应。

[0006] 肾上腺素能受体介导去甲肾上腺素(NA)和肾上腺素的中枢和外周作用。存在多种ADR亚型。每种亚型以不同的模式表达并参与不同的生理过程。因此,选择性靶向一种亚型的配体作为鉴定不同ADR亚型的作用的研究工具和作为与NA和肾上腺素系统功能障碍相关的多种疾病的治疗剂是有价值的。

### 发明内容

[0007] 提供肾上腺素能受体调节化合物和使用其的方法。还提供了治疗受试者的与肾上腺素能受体相关的疾病或病症的方法,包括施用治疗有效量的主题化合物。本公开的方面包括调节细胞中的炎性途径如生产在细胞的TNF- $\alpha$ 的方法。该方法可包括将细胞与 $\beta$ 1-选择性肾上腺素能受体调节化合物接触,以对于 $\beta$ -抑制途径选择性地激活细胞中的cAMP途径。提供药物组合物和试剂盒,其包括本主题化合物。

### 附图说明

[0008] 当结合附图阅读时,从以下详细描述中可以最好地理解本发明。该专利或申请文件包含至少一幅彩色附图。需要强调的是,根据惯例,附图的各种特征不是按比例。相反,为了清楚起见,各种特征的尺寸被任意扩大或缩小。附图中包括以下附图。

[0009] 图1说明对照化合物异丙肾上腺素激活细胞中的cAMP和 $\beta$ -抑制蛋白途径。

[0010] 图2A-2C说明了相对于异丙肾上腺素,目标化合物对cAMP和 $\beta$ -抑制蛋白途径的活性。

[0011] 图3A-3F示出了相对于异丙肾上腺素,示例性目标化合物相对于 $\beta$ -抑制蛋白途径激活cAMP途径的功效。

[0012] 图4A-4C显示了示例性目标化合物的数据图,其证明化合物对肾上腺素能受体 $\beta 1$  (ADRB1)相对于肾上腺素能受体 $\beta 2$  (ADRB2)具有亚型选择性。

[0013] 图5A-5F显示了示例性目标化合物的数据图,其证明化合物对肾上腺素能受体 $\beta 1$  (ADRB1)相对于肾上腺素能受体 $\beta 2$  (ADRB2)具有亚型选择性。

[0014] 图6A-6C显示了示例性目标化合物的数据图,其证明化合物对肾上腺素能受体 $\beta 1$  (ADRB1)相对于肾上腺素能受体 $\beta 3$  (ADRB3)具有亚型选择性。

[0015] 图7A-7F显示了示例性目标化合物的数据图,其证明化合物对肾上腺素能受体 $\beta 1$  (ADRB1)相对于肾上腺素能受体 $\beta 3$  (ADRB3)具有亚型选择性。

[0016] 图8图片A-C显示了在小鼠中给药后所选化合物的数据,说明血浆中的浓度(图片A)与脑中的浓度(图片B)。图片C显示了脑与血浆浓度的比率,表明化合物43具有较高的脑暴露,脑浓度高达5倍。

[0017] 图9说明了与参考化合物异丙肾上腺素和ICI 118,551相比,示例性化合物对大鼠平均心率的影响。

[0018] 图10说明了与参考化合物异丙肾上腺素和ICI 118,551相比,示例性化合物对大鼠血压的影响。

[0019] 图11说明了示例性化合物对肿瘤坏死因子(TNF $\alpha$ )产生和对脂多糖(LPS)的炎症反应的抑制作用。

[0020] 图12显示了(S)和(R)-扎莫特罗(xamoterol)通过ADRB1对cAMP途径的浓度-反应效应。数据表示为用完全激动剂异丙肾上腺素获得的最大功效的百分比。值代表平均值 $\pm$  S.E.M. (1-2次实验,  $n=1-2$ )。

[0021] 图13显示化合物通过ADRB1对 $\beta$ -抑制蛋白途径的浓度-反应作用。数据表示为用完全激动剂异丙肾上腺素获得的最大功效的百分比。值代表平均值 $\pm$  S.E.M. (1-2次实验,  $n=1-2$ )。

[0022] 图14显示ADRB1配体对原代小胶质细胞中LPS诱导的TNF- $\alpha$ 应答的抑制作用。数据表示为两个独立实验的平均值 $\pm$  S.E.M. (单向ANOVA,然后是针对单独的LPS暴露的Dunnett多重比较)。

[0023] 图15图片A-B显示ADRB1配体对小鼠中LPS诱导的血浆TNF- $\alpha$ 应答的抑制作用。(图片A)对照动物和LPS注射后90分钟用扎莫特罗或化合物43预处理的动物的血浆TNF $\alpha$ 浓度。(图片B)来自对照小鼠和在LPS注射后90分钟用扎莫特罗或化合物43预处理的动物的匀浆皮质组织中的TNF $\alpha$ 、IL1 $\beta$ 和IL6mRNA表达。数据表示为三次独立实验的平均值 $\pm$  S.E.M.。(###与无LPS对照相比 $p<0.001$ 。与单独的LPS相比, \* $p<0.05$ 和 \* \* \* $p<0.001$ ,单向ANOVA,然后是Dunnett的多重比较)。

[0024] 图16图片A-C显示小鼠和人微粒体中的代谢稳定性。将化合物43和两种参考化合物维拉帕米(verapamil)和普萘洛尔(propranolol)以0.1 $\mu$ M在小鼠(图片A)、大鼠(图片B)或人(图片C)肝微粒体中温育。取出系列样品直至60分钟。所有实验一式两份进行,数据表示为平均值 $\pm$  S.E.M.。

[0025] 图17图片A-B显示化合物43与扎莫特罗相比的药代动力学。通过静脉注射(IV)、腹膜内(IP)和口服(PO)施用单次注射扎莫特罗(10mg/kg)或化合物43(10mg/kg)后,全身(图片A)和门静脉(图片B)扎莫特罗和化合物43的血浆浓度随时间的变化。



[0026] 图18图片A-B显示通过IV、IP和PO施用单次注射扎莫特罗或化合物(10mg/kg)后20分钟收集的大鼠中扎莫特罗和化合物43的血浆和脑浓度。数据表示为平均值±SEM(每条路线N=3)。

[0027] 图19图片A-H显示了阿尔茨海默氏病的5XFAD小鼠模型中显示的扎莫特罗的抗炎作用。除IL6外,所有基因(Iba1、TNF $\alpha$ 、IL1b、CD14、CD74、TGFb和CD68)相对于野生型载体在5XFAD载体处理的小鼠中升高。用扎莫特罗慢性治疗减弱Iba1、CD74、CD14和TGFb的升高的表达。

[0028] 图20显示了说明通过体重变化测量的小鼠中示例性化合物92的施用不会引起一般毒性的数据。

[0029] 图21显示了证明化合物92在莫里斯水迷宫测试中产生认知增强作用的数据。与用载体处理的转基因小鼠相比,用92处理的转基因小鼠花费更少的时间找到虚拟平台。WT,野生型;Tg,转基因。

[0030] 图22图片A-C显示ADRB1的G蛋白偏向激动剂( $\beta$ -抑制蛋白信号传导的拮抗剂)可通过拮抗 $\beta$ -抑制蛋白信号传导而用于与纤维化相关的疾病。图片A显示了说明无偏向激动剂异丙肾上腺素在给药24天后诱导肺中的纤维化变化并增加肺重量的数据。G蛋白偏向激动剂(示例性化合物75和92)不诱导这些变化。图片B显示了说明无偏向激动剂异丙肾上腺素在给药24天后诱导心脏中的纤维化变化并增加心脏重量的数据。G蛋白偏向激动剂(示例性化合物75和92)不诱导这些变化。图片C证明长期施用无偏向激动剂异丙肾上腺素在心脏中产生形态学变化。G蛋白偏向激动剂示例性化合物75和92不诱导这些变化。

[0031] 图23图片A和B说明扎莫特罗(3mg/kg)减少大鼠中风的短暂大脑中动脉闭塞(tMCAO)模型中的梗塞体积。

[0032] 图24图片A和B说明扎莫特罗改善tMCAO大鼠中风模型中的感觉运动功能。

[0033] 图25显示了扎莫特罗和 $\beta$ 淀粉样蛋白(1-42)对短期增强(STP)和长期增强(LTP)的影响。

[0034] 图26图片A-C说明ADRB1(扎莫特罗)的G蛋白偏向部分激动剂增加小鼠的神经发生。相对于载体处理,在扎莫特罗处理的小鼠的海马齿状回中神经母细胞计数升高>(\*p<.05;t-检验)。DG,齿状回。

[0035] 定义

[0036] 除非另外限定,否则本文使用的所有技术和科学术语具有本公开所述领域的技术人员通常所理解的含义。本文提及的所有专利和出版物均以引用的方式并入。如说明书和权利要求书中所使用的,单数形式“一”、“一个”和“该”包括复数指代,除非上下文另有明确说明。

[0037] “烷基”是指具有1至10个碳原子且例如1至6个碳原子、或1至5、或1至4、或1至3个碳原子的单价饱和脂族烃基。举例来说,该术语包括直链和支链烃基,例如甲基(CH<sub>3</sub>-)、乙基(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-)、正丙基(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、异丙基((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-)、正丁基(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、异丁基((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-)、仲丁基((CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)CH-)、叔丁基((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-)、正戊基(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)和新戊基((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>-)。

[0038] 术语“取代的烷基”是指如本文所定义的烷基,其中烷基链中的一个或多个碳原子任选地被杂原子取代,例如-O-、-N-、-S-、-S(O)<sub>n</sub>- (其中n为0至2)、-NR- (其中R为氢或烷基)

且具有1至5个选自以下的取代基：烷氧基、取代的烷氧基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨基酰基、氨基酰氧基、氧氨基酰基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、氧代、硫代酮、羧基、羧基烷基、硫代芳氧基、硫代杂芳氧基、硫代杂环氧基、硫醇、硫代烷氧基、取代的硫代烷氧基、芳基、芳氧基、杂芳基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟基氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO<sub>2</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-芳基、-SO<sub>2</sub>-杂芳基和-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>，其中R'和R"可以相同或不同并且选自氢、任选被取代的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基和杂环基。

[0039] “亚烷基”是指二价脂族烃基，优选具有1至6个、更优选1至3个碳原子，其为直链或支链的，并且任选地被一个或多个选自-O-、-NR<sup>10</sup>-、-NR<sup>10</sup>C(O)-、-C(O)NR<sup>10</sup>-等的基团中断。该术语包括例如亚甲基(-CH<sub>2</sub>-)、亚乙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、亚正丙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、亚异丙基(-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-)、(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)-)、(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH-)、(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-)等。

[0040] “取代的亚烷基”是指具有1至3个氢的亚烷基被取代基取代，如针对下文“取代”定义中的碳所述。

[0041] 术语“烷烃”是指如本文所定义的烷基和亚烷基。

[0042] 术语“烷基氨基烷基”、“烷基氨基烯基”和“烷基氨基炔基”是指基团R'NHR"-，其中R'为如本文所定义的烷基和R"是如本文定义的亚烷基、亚烯基或亚炔基。

[0043] 术语“烷芳基”或“芳烷基”是指基团-亚烷基-芳基和-取代的亚烷基-芳基，其中亚烷基、取代的亚烷基和芳基如本文所定义。

[0044] “烷氧基”是指基团-O-烷基，其中烷基如本文所定义。举例来说，烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基等。术语“烷氧基”还指基团烯基-O-、环烷基-O-、环烯基-O-和炔基-O-，其中烯基、环烷基、环烯基和炔基如本文所定义。

[0045] 术语“取代的烷氧基”是指基团取代的烷基-O-、取代的烯基-O-、取代的环烷基-O-、取代的环烯基-O-和取代的炔基-O-，其中取代的烷基、取代的烯基、取代的环烷基、取代的环烯基和取代的炔基如本文所定义。

[0046] 术语“烷氧基氨基”是指基团-NH-烷氧基，其中烷氧基如本文所定义。

[0047] 术语“卤代烷氧基”是指烷基-O-基团，其中烷基上的一个或多个氢原子已经被卤素基团取代，并且举例来说，包括诸如三氟甲氧基等基团。

[0048] 术语“卤代烷基”是指如上所述的取代的烷基，其中烷基上的一个或多个氢原子已被卤素基团取代。这类基团的实例包括但不限于氟代烷基，如三氟甲基、二氟甲基、三氟乙基等。

[0049] 术语“烷基烷氧基”是指基团-亚烷基-O-烷基、亚烷基-O-取代的烷基、取代的亚烷基-O-烷基和取代的亚烷基-O-取代的烷基，其中烷基、取代的烷基、亚烷基和取代的亚烷基如本文定义。

[0050] 术语“烷硫基烷氧基”是指基团-亚烷基-S-烷基、亚烷基-S-取代的烷基、取代的亚烷基-S-烷基和取代的亚烷基-S-取代的烷基，其中烷基、取代的烷基、亚烷基和取代的亚烷基如本文所定义。

[0051] “烯基”是指具有2至6个碳原子、优选2至4个碳原子并且具有至少1个、优选1至2个

双键不饱和位点的直链或支链烃基。举例来说,该术语包括二乙烯基、烯丙基和丁-3-烯-1-基。该术语包括顺式和反式异构体或这些异构体的混合物。

[0052] 术语“取代的烯基”是指如本文所定义的烯基,其具有1至5个取代基,或1至3个取代基,选自烷氧基、取代的烷氧基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、取代氨基、氨基酰基、氨基酰氧基、氧氨基酰基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、氧代、硫代酮、羧基、羧基烷基、硫代芳氧基、硫代杂芳氧基、硫代杂环氧基、硫醇、硫代烷氧基、取代的硫代烷氧基、芳基、芳氧基、杂芳基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟基氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-取代的烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO<sub>2</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-取代的烷基、-SO<sub>2</sub>-芳基和-SO<sub>2</sub>-杂芳基。

[0053] “炔基”是指具有2至6个碳原子、优选2至3个碳原子且具有至少1个、优选1至2个三键不饱和位点的直链或支链一价烃基。这种炔基的实例包括乙炔基(-C≡CH)和炔丙基(-CH<sub>2</sub>C≡CH)。

[0054] 术语“取代的炔基”是指如本文所定义的炔基,其具有1至5个取代基,或1至3个取代基,选自烷氧基、取代的烷氧基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、取代氨基、氨基酰基、氨基酰氧基、氧氨基酰基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、氧代、硫代酮、羧基、羧基烷基、硫代芳氧基、硫代杂芳氧基、硫代杂环氧基、硫醇、硫代烷氧基、取代的硫代烷氧基、芳基、芳氧基、杂芳基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟基氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-取代的烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO<sub>2</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-取代的烷基、-SO<sub>2</sub>-芳基和-SO<sub>2</sub>-杂芳基。

[0055] “炔氧基”是指基团-O-炔基,其中炔基如本文所定义。举例来说,炔氧基包括乙炔氧基、丙炔氧基等。

[0056] “酰基”是指基团HC(O)-、烷基-C(O)-、取代的烷基-C(O)-、烯基-C(O)-、取代的烯基-C(O)-、炔基-C(O)-、取代的炔基-C(O)-、环烷基-C(O)-、取代的环烷基-C(O)-、环烯基-C(O)-、取代的环烯基-C(O)-、芳基-C(O)-、取代的芳基-C(O)-、杂芳基-C(O)-、取代的杂芳基-C(O)-、杂环基-C(O)-和取代的杂环基-C(O)-,其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所定义。例如,酰基包括“乙酰基”基团CH<sub>3</sub>C(O)-。

[0057] “酰氨基”是指基团-NR<sup>20</sup>C(O)烷基、-NR<sup>20</sup>C(O)取代的烷基、NR<sup>20</sup>C(O)环烷基、-NR<sup>20</sup>C(O)取代的环烷基、-NR<sup>20</sup>C(O)环烯基、-NR<sup>20</sup>C(O)取代的环烯基、-NR<sup>20</sup>C(O)链烯基、-NR<sup>20</sup>C(O)取代的链烯基、-NR<sup>20</sup>C(O)炔基、-NR<sup>20</sup>C(O)取代的炔基、-NR<sup>20</sup>C(O)芳基、-NR<sup>20</sup>C(O)取代的芳基、-NR<sup>20</sup>C(O)杂芳基、-NR<sup>20</sup>C(O)取代的杂芳基、-NR<sup>20</sup>C(O)杂环基、和-NR<sup>20</sup>C(O)取代的杂环基,其中R<sup>20</sup>是氢或烷基,并且其中烷基、取代的烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所定义。

[0058] “氨基羰基”或术语“氨基酰基”是指基团-C(O)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>,其中R<sup>21</sup>和R<sup>22</sup>独立地选自氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基,并且其中R<sup>21</sup>和R<sup>22</sup>任选地与结合在其上的氮连接在一起形成杂环基或取代的杂环基,其中烷基、取代

的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所定义。

[0059] “氨基羰基氨基”是指基团 $\text{-NR}^{21}\text{C(=O)NR}^{22}\text{R}^{23}$ ，其中 $\text{R}^{21}$ 、 $\text{R}^{22}$ 和 $\text{R}^{23}$ 独立地选自氢、烷基、芳基或环烷基，或其中两个R基团连接形成杂环基。

[0060] 术语“烷氧基羰基氨基”是指基团 $\text{-NRC(=O)OR}$ ，其中每个R独立地是氢、烷基、取代的烷基、芳基、杂芳基或杂环基，其中烷基、取代的烷基、芳基、杂芳基和杂环基如本文所定义。

[0061] 术语“酰氧基”是指基团烷基 $\text{-C(=O)O-}$ 、取代的烷基 $\text{-C(=O)O-}$ 、环烷基 $\text{-C(=O)O-}$ 、取代的环烷基 $\text{-C(=O)O-}$ 、芳基 $\text{-C(=O)O-}$ 、杂芳基 $\text{-C(=O)O-}$ 和杂环基 $\text{-C(=O)O-}$ ，其中烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、芳基、杂芳基和杂环基如本文所定义。

[0062] “氨基磺酰基”是指基团 $\text{-SO}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ ，其中 $\text{R}^{21}$ 和 $\text{R}^{22}$ 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基、取代的杂环基，并且其中 $\text{R}^{21}$ 和 $\text{R}^{22}$ 任选地与结合在其上的氮连接在一起形成杂环基或取代的杂环基，以及烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所定义。

[0063] “磺酰氨基”是指基团 $\text{-NR}^{21}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ ，其中 $\text{R}^{21}$ 和 $\text{R}^{22}$ 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基，并且其中 $\text{R}^{21}$ 和 $\text{R}^{22}$ 任选地与结合在其上的原子连接在一起形成杂环基或取代的杂环基，以及其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所定义。

[0064] “芳基”或“Ar”是指具有6-18个碳原子的单价芳族碳环基团，其具有单个环（例如苯基中存在的）或具有多个稠环的环系统（这种芳环系统的实例包括萘基、蒽基和茚满基），如果连接点是通过芳环的原子，则稠环可以是或可以不是芳族的。该术语包括例如苯基和萘基。除非另外受芳基取代基的定义限制，否则此类芳基可任选地被1至5个取代基或1至3个取代基取代，所述取代基选自酰氧基、羟基、硫醇、酰基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、取代的烷基、取代的烷氧基、取代的烯基、取代的炔基、取代的环烷基、取代的环烯基、氨基、取代的氨基、氨基酰基、酰氨基、烷芳基、芳基、芳氧基、叠氮基、羧基、羧基烷基、氰基、卤素、硝基、杂芳基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、氨基酰氧基、氧酰氨基、硫代烷氧基、取代的硫代烷氧基、硫代芳氧基、硫代杂芳氧基、 $\text{-SO-}$ 烷基、 $\text{-SO-}$ 取代的烷基、 $\text{-SO-}$ 芳基、 $\text{-SO-}$ 杂芳基、 $\text{-SO}_2\text{-}$ 烷基、 $\text{-SO}_2\text{-}$ 取代的烷基、 $\text{-SO}_2\text{-}$ 芳基、 $\text{-SO}_2\text{-}$ 杂芳基和三卤甲基。

[0065] “芳氧基”是指基团 $\text{-O-芳基}$ ，其中芳基如本文所定义，包括例如苯氧基、萘氧基等，包括如本文中定义的任选取代的芳基。

[0066] “氨基”是指基团 $\text{-NH}_2$ 。

[0067] 术语“取代的氨基”是指基团 $\text{-NRR}$ ，其中每个R独立地选自氢、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、烯基、取代的烯基、环烯基、取代的环烯基、炔基、取代的炔基、芳基、杂芳基和杂环基，条件是至少一个R不是氢。

[0068] 术语“叠氮基”是指基团 $\text{-N}_3$ 。

[0069] “羧基”、“羧”或“羧酸根”是指 $\text{-CO}_2\text{H}$ 或其盐。

[0070] “羧基酯”或“羧酯”或术语“羧基烷基”或“羧烷基”是指基团-C(O)O-烷基、-C(O)O-取代的烷基、-C(O)O-链烯基、-C(O)O-取代的链烯基、-C(O)O-炔基、-C(O)O-取代的炔基、-C(O)O-芳基、-C(O)O-取代的芳基、-C(O)O-环烷基、-C(O)O-取代的环烷基、-C(O)O-环烯基、-C(O)O-取代的环烯基、-C(O)O-杂芳基、-C(O)O-取代的杂芳基、-C(O)O-杂环基和-C(O)O-取代的杂环基,其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所定义。

[0071] “(羧基酯)氧基”或“碳酸酯”是指基团-O-C(O)O-烷基、-O-C(O)O-取代的烷基、-O-C(O)O-链烯基、-O-C(O)O-取代的链烯基、-O-C(O)O-炔基、-O-C(O)O-取代的炔基、-O-C(O)O-芳基、-O-C(O)O-取代的芳基、-O-C(O)O-环烷基、-O-C(O)O-取代的环烷基、-O-C(O)O-环烯基、-O-C(O)O-取代的环烯基、-O-C(O)O-杂芳基、-O-C(O)O-取代的杂芳基、-O-C(O)O-杂环基和-O-C(O)O-取代的杂环基,其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所定义。

[0072] “氰基”或“腈”是指基团-CN。

[0073] “环烷基”是指具有3-10个碳原子的环状烷基,其具有单环或多环,包括稠环、桥环和螺环体系。合适的环境烷基的实例包括,例如,金刚烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环辛基等。举例来说,这种环烷基包括单环结构,例如环丙基、环丁基、环戊基、环辛基等,或多环结构,例如金刚烷基等。

[0074] 术语“取代的环烷基”是指具有1至5个取代基或1至3个取代基的环烷基,取代基选自烷基、取代的烷基、烷氧基、取代的烷氧基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、取代氨基、氨基酰基、氨基酰氧基、氧氨基酰基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、氧代、硫代酮、羧基、羧基烷基、硫代芳氧基、硫代杂芳氧基、硫代杂环氧基、硫醇、硫代烷氧基、取代的硫代烷氧基、芳基、芳氧基、杂芳基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟基氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-取代的烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO<sub>2</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-取代的烷基、-SO<sub>2</sub>-芳基和-SO<sub>2</sub>-杂芳基。

[0075] “环烯基”是指具有3或10个碳原子的非芳族环状烷基,其具有单环或多环并且具有至少一个双键,优选1至2个双键。

[0076] 术语“取代的环烯基”是指具有1至5个取代基或1至3个取代基的环烯基,取代基选自烷氧基、取代的烷氧基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、取代氨基、氨基酰基、氨基酰氧基、氧氨基酰基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代酮、羧基、羧基烷基、硫代芳氧基、硫代杂芳氧基、硫代杂环氧基、硫醇、硫代烷氧基、取代的硫代烷氧基、芳基、芳氧基、杂芳基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟基氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-取代的烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO<sub>2</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-取代的烷基、-SO<sub>2</sub>-芳基和-SO<sub>2</sub>-杂芳基。

[0077] “环炔基”是指具有5或10个碳原子的非芳族环烷基,其具有单环或多环并具有至少一个三键。

[0078] “环烷氧基”是指-O-环烷基。

[0079] “环烯基氧基”是指-O-环烯基。

[0080] “卤基”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

[0081] “羟”或“羟基”是指基团-OH。

[0082] “杂芳基”是指在环内具有1至15个碳原子,例如1至10个碳原子和1至10个选自氧、氮和硫的杂原子的芳族基团。此类杂芳基可在环系统中具有单环(例如吡啶基、咪唑基或呋喃基)或多个稠环(例如,如在诸如吡嗪基、喹啉基、苯并呋喃基、苯并咪唑基或苯并噻吩基的基团中),其中环系统内的至少一个环是芳族的,并且环系统中的至少一个环是芳族的,条件是连接点是通过芳环的原子。在某些实施方案中,杂芳基的氮和/或硫原子任选被氧化以提供N-氧化物(N→O)、亚磺酰基或磺酰基部分。举例来说,该术语包括吡啶基、吡咯基、吡嗪基、噻吩基和呋喃基。除非另外受杂芳基取代基的定义限制,否则此类杂芳基可任选地被1至5个取代基或1至3个取代基取代,所述取代基选自酰氧基、羟基、硫醇、酰基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、取代的烷基、取代的烷氧基、取代的烯基、取代的炔基、取代的环烷基、取代的环烯基、氨基、取代的氨基、氨基酰基、酰氨基、烷芳基、芳基、芳氧基、叠氮基、羧基、羧基烷基、氰基、卤素、硝基、杂芳基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、氨基酰氧基、氧酰氨基、硫代烷氧基、取代的硫代烷氧基、硫代芳氧基、硫代杂芳氧基、-SO-烷基、-SO-取代的烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO<sub>2</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-取代的烷基、-SO<sub>2</sub>-芳基及-SO<sub>2</sub>-杂芳基和三卤甲基。

[0083] 术语“杂芳烷基”是指基团-亚烷基-杂芳基,其中亚烷基和杂芳基如本文所定义。该术语包括例如吡啶基甲基、吡啶基乙基、吡嗪基甲基等。

[0084] “杂芳氧基”是指-O-杂芳基。

[0085] “杂环”、“杂环的”、“杂环烷基”和“杂环基”是指具有单环或多个稠环的饱和或不饱和基团,包括稠合桥环和螺环系,并且具有3至20个环原子,包括1至10个杂原子。这些环原子选自氮、硫或氧,其中,在稠环系统中,一个或多个环可以是环烷基、芳基或杂芳基,条件是连接点是通过非芳香环。在某些实施方案中,杂环基团的氮和/或硫原子任选被氧化以提供N-氧化物、-S(O)-或-SO<sub>2</sub>-部分。

[0086] 杂环和杂芳基的实例包括但不限于氮杂环丁烷、吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吡嗪、异吡啶、吡啶、二氢吡啶、吡啶、嘌呤、喹啉、异喹啉、喹啉、酞嗪、萘基吡啶、喹啉、喹啉、噻吩、蝶啶、呋喃、呋喃、菲啶、吡啶、菲啶、异噻唑、吩嗪、异噻唑、吩噻唑、吩噻唑、咪唑烷、咪唑啉、哌啶、哌嗪、二氢吡啶、邻苯二甲酰亚胺、1,2,3,4-四氢异喹啉、4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩、噻唑、噻唑烷、噻吩、苯并[b]噻吩、吗啉基、硫代吗啉基(也称为噻吗啉基)、1,1-二氧化硫代吗啉基、哌啶基、吡咯烷、四氢呋喃基等等。

[0087] 除非另外受限于杂环取代基的定义,否则这种杂环基团可任选地被1至5个或1至3个取代基取代,取代基选自烷氧基、取代的烷氧基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、取代氨基、氨基酰基、氨基酰氧基、氧氨基酰基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、氧代、硫代酮、羧基、羧基烷基、硫代芳氧基、硫代杂芳氧基、硫代杂环氧基、硫醇、硫代烷氧基、取代的硫代烷氧基、芳基、芳氧基、杂芳基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟基氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-取代的烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO<sub>2</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-取代的烷基、-SO<sub>2</sub>-芳基、-SO<sub>2</sub>-杂芳基和稠合杂环。

[0088] “杂环氧基”是指基团-O-杂环基。

[0089] 术语“杂环基硫基”是指基团杂环-S-

[0090] 术语“亚杂环基”是指由杂环形成的双自由基,如本文所定义。

[0091] 术语“羟基氨基”是指基团-NHOH。

[0092] “硝基”是指基团-NO<sub>2</sub>。

[0093] “氧代”是指原子(=O)。

[0094] “磺酰基”是指基团SO<sub>2</sub>-烷基、SO<sub>2</sub>-取代的烷基、SO<sub>2</sub>-链烯基、SO<sub>2</sub>-取代的链烯基、SO<sub>2</sub>-环烷基、SO<sub>2</sub>-取代的环烷基、SO<sub>2</sub>-环烯基、SO<sub>2</sub>-取代的环烯基、SO<sub>2</sub>-芳基、SO<sub>2</sub>-取代的芳基、SO<sub>2</sub>-杂芳基、SO<sub>2</sub>-取代的杂芳基、SO<sub>2</sub>-杂环和SO<sub>2</sub>-取代的杂环,其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所定义。举例来说,磺酰基包括甲基-SO<sub>2</sub>-、苯基-SO<sub>2</sub>-和4-甲基苯基-SO<sub>2</sub>-。

[0095] “磺酰氧基”是指基团-OSO<sub>2</sub>-烷基、OSO<sub>2</sub>-取代的烷基、OSO<sub>2</sub>-链烯基、OSO<sub>2</sub>-取代的链烯基、OSO<sub>2</sub>-环烷基、OSO<sub>2</sub>-取代的环烷基、OSO<sub>2</sub>-环烯基、OSO<sub>2</sub>-取代的环烯基、OSO<sub>2</sub>-芳基、OSO<sub>2</sub>-取代的芳基、OSO<sub>2</sub>-杂芳基、OSO<sub>2</sub>-取代的杂芳基、OSO<sub>2</sub>-杂环和OSO<sub>2</sub>取代的杂环,其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所定义。

[0096] 术语“氨基羰基氧基”是指基团-OC(O)NRR,其中每个R独立地是氢、烷基、取代的烷基、芳基、杂芳基或杂环基,其中烷基、取代的烷基、芳基、杂芳基和杂环基如本文所定义。

[0097] “硫醇”是指基团-SH。

[0098] “硫代(Thioxo)”或术语“硫酮(thioketo)”是指原子(=S)。

[0099] “烷硫基”或术语“硫代烷氧基”是指基团-S-烷基,其中烷基如本文所定义。在某些实施方案中,硫可被氧化成-S(O)-。亚砷可以作为一种或多种立体异构体存在。

[0100] 术语“取代的硫代烷氧基”是指基团-S-取代的烷基。

[0101] 术语“硫代芳氧基”是指基团芳基-S-,其中芳基如本文所定义,包括也在本文中定义的任选取代的芳基。

[0102] 术语“硫代杂芳氧基”是指基团杂芳基-S-,其中杂芳基如本文所定义,包括如本文所定义的任选取代的芳基。

[0103] 术语“硫代杂环氧基”是指基团杂环基-S-,其中杂环基如本文所定义,包括如本文中定义的任选取代的杂环基。

[0104] 除了本文的公开内容之外,术语“取代的”,当用于修饰特定的基团或自由基时,还可以表示特定基团或自由基的一个或多个氢原子彼此独立地被相同或不同的取代基取代,如下定义的。

[0105] 除了本文中关于各个术语所公开的基团之外,除非另有说明,否则特定基团或自由基中的饱和碳原子上的取代一个或多个氢的取代基(单个碳上的任何两个氢可以被取代为=O、=NR<sup>70</sup>、=N-OR<sup>70</sup>、=N<sub>2</sub>或=S)为-R<sup>60</sup>、卤素、=O、-OR<sup>70</sup>、-SR<sup>70</sup>、-NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>、三卤代甲基、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO<sub>2</sub>、=N<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>、-SO<sub>2</sub>O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-SO<sub>2</sub>OR<sup>70</sup>、-OSO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>、-OSO<sub>2</sub>O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-OSO<sub>2</sub>OR<sup>70</sup>、-P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>(M<sup>+</sup>)<sub>2</sub>、-P(O)(OR<sup>70</sup>)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-P(O)(OR<sup>70</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>70</sup>、-C(S)R<sup>70</sup>、-C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup>、-C(O)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-C(O)OR<sup>70</sup>、-C(S)OR<sup>70</sup>、-C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>、-C(NR<sup>70</sup>)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>、-OC(O)R<sup>70</sup>、-OC(S)R<sup>70</sup>、-OC(O)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-OC(O)OR<sup>70</sup>、-OC(S)OR<sup>70</sup>、-NR<sup>70</sup>C(O)R<sup>70</sup>、-NR<sup>70</sup>C(S)R<sup>70</sup>、-NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>、-

$\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$ 和 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$ ,其中 $\text{R}^{60}$ 选自任选取代的烷基、环烷基、杂烷基、杂环烷基烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳基烷基,每个 $\text{R}^{70}$ 独立地为氢或 $\text{R}^{60}$ ;每个 $\text{R}^{80}$ 独立地为 $\text{R}^{70}$ ,或者两个 $\text{R}^{80}$ 与它们所键合的氮原子一起形成5-、6-或7-元杂环烷基,其可任选地包括1至4个选自O、N和S的相同或不同的另外的杂原子,其中N可具有-H或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基取代基;并且每个 $\text{M}^+$ 是具有净单正电荷的抗衡离子。每个 $\text{M}^+$ 可以独立地例如碱金属离子,例如 $\text{K}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Li}^+$ ;铵离子,如 $^+\text{N}(\text{R}^{60})_4$ ;或者碱土离子,如 $[\text{Ca}^{2+}]_{0.5}$ 、 $[\text{Mg}^{2+}]_{0.5}$ 或 $[\text{Ba}^{2+}]_{0.5}$ (“下标0.5表示这种二价碱土离子的一个抗衡离子可以是本发明化合物的离子化形式而另一个是典型的抗衡离子如氯离子,或本文公开的两个离子化化合物可用作这种二价碱土离子的抗衡离子,或本发明的双离子化化合物可用作这种二价碱土金属离子的抗衡离子)。作为具体实例, $-\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$ 意指包括 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH-}$ 烷基、N-吡咯烷基、N-哌嗪基、4N-甲基-哌嗪-1-基和N-吗啉基。

[0106] 除了本文的公开内容之外,除非另有说明,否则“取代的”烯烃、炔烃、芳基和杂芳基中的不饱和碳原子上的氢的取代基是 $-\text{R}^{60}$ 、卤基、 $-\text{O-M}^+$ 、 $-\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{SR}^{70}$ 、 $-\text{S-M}^+$ 、 $-\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$ 、三卤甲基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCN}$ 、 $-\text{SCN}$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{70}$ 、 $-\text{SO}_3^-\text{M}^+$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^{70}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{70}$ 、 $-\text{OSO}_3^-\text{M}^+$ 、 $-\text{OSO}_3\text{R}^{70}$ 、 $-\text{PO}_3^{2-}(\text{M}^+)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})\text{O-M}^+$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{CO}_2^-\text{M}^+$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{70}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{OCO}_2^-\text{M}^+$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{70}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2^-\text{M}^+$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2\text{R}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$ 和 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$ ,其中 $\text{R}^{60}$ 、 $\text{R}^{70}$ 、 $\text{R}^{80}$ 和 $\text{M}^+$ 如前所定义,条件是在取代的烯烃或炔烃的情况下,所述取代基不是 $-\text{O-M}^+$ 、 $-\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{SR}^{70}$ 或 $-\text{S-M}^+$ 。

[0107] 除了本文中关于各个术语公开的基团之外,除非另有说明,“取代的”杂烷基和环杂烷基中的氮原子上的氢的取代基是 $-\text{R}^{60}$ 、 $-\text{O-M}^+$ 、 $-\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{SR}^{70}$ 、 $-\text{S-M}^+$ 、 $-\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$ 、三卤甲基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{70}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{O-M}^+$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{70}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{O-M}^+$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)_2(\text{M}^+)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})\text{O-M}^+$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$ 和 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$ ,其中 $\text{R}^{60}$ 、 $\text{R}^{70}$ 、 $\text{R}^{80}$ 和 $\text{M}^+$ 如前所定义。

[0108] 除了本文的公开内容之外,在某个实施方案中,被取代的基团具有1、2、3或4个取代基,1、2或3个取代基,1或2个取代基或1个取代基。

[0109] 应当理解,在上面定义的所有取代基团中,通过用其自身的进一步的取代基限定取代基(例如,具有本身被取代的芳基取代的取代的芳基作为取代基的取代的芳基进一步被取代的芳基取代等)而得到的聚合物不打算包括在本文中。在这种情况下,这种取代的最大数量是三个。例如,本文特别考虑的取代芳基的连续取代限于取代的芳基-(取代的芳基)-取代的芳基。

[0110] 除非另有说明,否则本文未明确定义的取代基的命名是通过命名官能团的末端部分,然后将相邻官能团命名为连接点而得到的。例如,取代基“芳基烷氧基羰基”是指基团(芳基)-(烷基)- $\text{OC}(\text{O})-$ 。

[0111] 对于本文公开的含有一个或多个取代基的任何基团,当然应理解这些基团不含任何在空间上不实用和/或在合成上不可行的取代或取代模式。此外,本发明化合物包括由这些化合物的取代产生的所有立体化学异构体。



[0112] 如本文所用,术语“连接基”或“连接”是指连接两个基团并且具有100个原子或更少长度的主链的连接部分。连接基或连接可以是连接两个基团或1至100个原子长度的链的共价键,例如1、2、3、4、5、6、8、10、12、14、16、18或20个碳原子长度,其中连接基可以是直链、支链、环状或单个原子。在某些情况下,连接基主链的一个、两个、三个、四个或五个或更多个碳原子可任选地被硫、氮或氧杂原子取代。主链原子之间的键可以是饱和的或不饱和的,通常不超过一个、两个或三个不饱和键存在于连接基主链中。连接基可包括一个或多个取代基,例如具有烷基、芳基或烯基。连接基可以包括但不限于聚(乙二醇);醚、硫醚、叔胺、烷基,其可以是直链或支链的,例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)等。连接基主链可包括环状基团,例如芳基、杂环或环烷基,其中环状基团中2个或更多个原子,例如2、3或4个原子包括在主链中。连接基可以是可切割的或不可切割的。连接基可以是氘代的。

[0113] 术语“药学上可接受的盐”是指对患者(例如哺乳动物)给药可接受的盐(具有对于给定剂量方案具有可接受的哺乳动物安全性的抗衡离子的盐)。这些盐可以衍生自药学上可接受的无机或有机碱和药学上可接受的无机或有机酸。“药学上可接受的盐”是指化合物的药学上可接受的盐,所述盐衍生自本领域熟知的各种有机和无机抗衡离子,并且仅举例来说包括钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵等;并且当分子含有碱性官能团时,有机或无机酸的盐,如盐酸盐、氢溴酸盐、甲酸盐、酒石酸盐、苯磺酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、马来酸盐、草酸盐等。

[0114] 术语“其盐”是指当酸的质子被阳离子(例如金属阳离子或有机阳离子等)代替时形成的化合物。在适用的情况下,盐是药学上可接受的盐,尽管对于不打算给患者给药的中间体化合物的盐不是必需的。举例来说,本发明化合物的盐包括其中化合物被无机或有机酸质子化形成阳离子的盐,其中无机或有机酸的共轭碱作为盐的阴离子组分。

[0115] “溶剂化物”是指通过溶剂分子与溶质的分子或离子的组合形成的复合物。溶剂可以是有机化合物、无机化合物或两者的混合物。溶剂的一些实例包括但不限于甲醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二甲基亚砷和水。当溶剂是水时,形成的溶剂化物是水合物。

[0116] “立体异构体”和“各立体异构体”是指具有相同原子连接但在空间中具有不同原子排列的化合物。立体异构体包括顺式-反式异构体、E和Z异构体、对映异构体和非对映异构体。

[0117] “互变异构体”是指仅在原子的电子键合和/或质子的位置上不同的分子的替代形式,例如烯醇-酮和亚胺-烯胺互变异构体,或含有 $-N=C(H)-NH-$ 环原子排列的杂芳基的互变异构形式,例如吡唑、咪唑、苯并咪唑、三唑和四唑。本领域普通技术人员将认识到其他互变异构环原子排列是可能的。

[0118] 应理解,术语“或其盐或溶剂化物或立体异构体”旨在包括盐、溶剂化物和立体异构体的所有排列,例如主题化合物的立体异构体的药学上可接受的盐的溶剂化物。

[0119] “药学有效量”和“治疗有效量”是指足以治疗特定病症或疾病或其一种或多种症状和/或预防疾病或病症发生的化合物的量。关于致瘤性增殖性疾病,药学或治疗有效量包括足以引起肿瘤缩小或降低肿瘤生长速率的量。

[0120] “患者”是指人和非人受试者,尤其是哺乳动物受试者。

[0121] 本文所用的术语“正治疗”或“治疗”是指正治疗或治疗患者,例如哺乳动物(特别

是人)的疾病或医学病症,其包括:(a)预防疾病或医学病症的发生,例如,预防性治疗受试者;(b)改善疾病或医疗状况,例如消除或导致患者的疾病或病情消退;(c)抑制疾病或医疗状况,例如通过减缓或阻止患者的疾病或病症的发展;或(d)减轻患者的疾病或医疗状况的症状。

[0122] 当描述本发明的化合物、组合物、方法和过程时,除非另有说明,否则下列术语具有本文定义的含义。

### 具体实施方式

[0123] 如上概述,提供肾上腺素能受体调节化合物和使用其的方法。还提供了治疗受试者的与肾上腺素能受体相关的疾病或病症的方法,包括施用治疗有效量的主题化合物。本公开的方面包括调节细胞的炎症反应和产生TNF- $\alpha$ 的方法,包括将细胞与 $\beta$ 1-选择性肾上腺素能受体调节化合物接触,以对于 $\beta$ -抑制途径选择性地激活细胞中的cAMP途径。提供药物组合物和试剂盒,其包括本主题化合物。

[0124] 在描述各种实施方案之前,应理解,本公开的教导不限于所描述的特定实施方案,并且因此当然可以改变。也应理解,本文使用的术语仅仅为了描述具体实施方案的目的,并且不旨在是限制性的,因为本教导的范围仅仅由所附的权利要求限制。

[0125] 这里使用的章节标题仅用于组织目的,不应被解释为以任何方式限制所描述的主题。虽然结合各种实施方案描述了本教导,但是并不意味着本教导限于这些实施方案。相反,如本领域技术人员将理解的,本教导包含各种替代、修改和等同物。

[0126] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同的含义。尽管与本文所述的那些类似或等同的任何方法和材料也可用于实施或测试本教导,但是现在描述示意性方法和材料。

[0127] 任何出版物的引用是为了其在申请日之前的公开内容并且不应解释为承认由于是在先发明而本权利要求无权占先于这种出版物。另外,所提供的公开日期可不同于可被独立确认的实际公开日期。

[0128] 当阅读了本公开,对本领域技术人员显而易见,本文描述和阐释的每个单个实施方案具有分开的组分和特征,其可容易与任何其他数个实施方案的特征分开或结合,而不背离本教导的精神或范围。任何叙述的方法可以以所叙述事件的顺序或以逻辑上可能的任何其他顺序进行。

[0129] 本文提及的所有专利和出版物,包括在这些专利和出版物中公开的所有序列,都明确地通过引用并入本文。

[0130] 调节肾上腺素能受体

[0131] 本公开提供肾上腺素能受体调节化合物和其盐以及它们的溶剂化物、水合物和/或前药形式,和包括其的组合物。还提供了可用于调节靶标肾上腺素能受体的活性的方法。如本文所用,术语“肾上腺素能受体”用于指涉及发送信号和调节各种不同的细胞内的各种过程的G蛋白偶联受体家族的成员。肾上腺素能受体可分为两个主要的组, $\alpha$ 和 $\beta$ ,每组内有几个亚型。 $\alpha$ -肾上腺素能受体包括亚型 $\alpha$ 1和 $\alpha$ 2。 $\beta$ -肾上腺素能受体包括亚型 $\beta$ 1、 $\beta$ 2和 $\beta$ 3,它们与Gs蛋白连接(尽管在某些情况下 $\beta$ 2也与Gi偶联),后者又可与腺苷酸环化酶连接。在一些情况下,与目标肾上腺素能受体结合的激动剂可引起信使环腺苷一磷酸(cAMP)的细胞内

浓度升高并介导多种细胞内事件,例如通过cAMP依赖性途径。可以使用本发明化合物靶向的目标肾上腺素能受体的家庭成员包括但不限于 $\beta$ 1-肾上腺素能受体、 $\beta$ 2-肾上腺素能受体、 $\beta$ 3-肾上腺素能受体、 $\alpha$ 1-肾上腺素能受体和 $\alpha$ 2-肾上腺素能受体。在某些情况下,目标肾上腺素能受体是牵涉关注的疾病的肾上腺素能受体。

[0132] 在进一步描述本发明的各个方面时,首先更详细地描述肾上腺素能受体调节化合物的各种实施方案的功能和结构,然后描述化合物可用于的方法和应用。

[0133] 调节肾上腺素能受体活性的化合物

[0134] 如上概述,本公开的方面包含肾上腺素能受体调节化合物。肾上腺素能受体调节化合物是在与样品或其组分接触时调节样品中靶标肾上腺素能受体活性的化合物。在一些实施方案中,主题化合物调节 $\beta$ 1-肾上腺素能受体。在一些实施方案中,主题化合物调节 $\beta$ 2-肾上腺素能受体。在一些实施方案中,主题化合物调节 $\beta$ 3-肾上腺素能受体。在一些实施方案中,主题化合物调节 $\alpha$ 1-肾上腺素能受体。在一些实施方案中,主题化合物调节 $\alpha$ 2-肾上腺素能受体。

[0135] 取决于特定的目标肾上腺素能受体及其在细胞中的活性和功能,可期望用部分或完全激动剂激活受体。因此,肾上腺素能受体活性的调节可包括活性的部分或完全激动。本发明化合物可通过激活受体的活性来调节肾上腺素能受体活性。在某些情况下,主题化合物是部分激动剂。

[0136] 在其他情况下,可期望使用拮抗剂阻断细胞中肾上腺素能受体的活性和功能。本公开提供了肾上腺素能受体调节化合物,其可以对目标肾上腺素能受体具有拮抗活性。在一些情况下,主题化合物可部分或完全阻断目标肾上腺素能受体的活性。

[0137] 在一些情况下,调节肾上腺素能受体的活性意指与细胞中的肾上腺素能受体相关的活性相对于对照(例如不接触感兴趣的化合物的细胞)被激活10%或更多,例如20%或更多、30%或更多、40%或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多、80%或更多、90%或更多、100%或更多、200%或更多甚至更多。

[0138] 在一些情况下,调节肾上腺素能受体的活性是指相对于对照(例如完全活化的受体)细胞中肾上腺素能受体的部分激动,例如,其中主题化合物实现受体的10%或更多的活化,例如20%或更多、30%或更多、40%或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多、80%或更多、或90%或更多。可以使用任何方便的方法评估部分激动,例如使用已知的完全激动剂作为100%激活对照的基于细胞的测定,其中可以相对于完全激动剂测量受体的相对最大激活(参见例如图2A)。

[0139] 在一些情况下,调节肾上腺素能受体的活性意指与细胞中的肾上腺素能受体相关的活性相对于对照(例如不接触感兴趣的化合物的细胞)被抑制10%或更多,例如20%或更多、30%或更多、40%或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多、80%或更多、90%或更多、或甚至更多。

[0140] 任何方便的方法可用于评估和分类主题化合物调节样品中肾上腺素能受体活性的能力。在一些情况下,可以通过观察cAMP途径的信号来评估靶标肾上腺素能受体活性的调节。可以使用任何方便的方法评估感兴趣的肾上腺素能受体的信号和活性的调节,例如对于目标肾上腺素能受体的任何方便的基于功能GPCR细胞的测定和本文实施例部分中描述的测定,例如基于细胞的cAMP,其使用荧光能量转移(FRET)技术,或心血管评估。在一些

情况下,主题化合物显示活性的细胞类型是包括目标肾上腺素能受体的细胞类型。

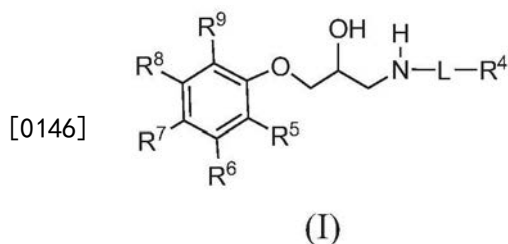
#### [0141] 结构特征

[0142] 肾上腺素能受体调节化合物可包括通过含氨基甘油的连接基与末端基团连接的取代的苯基。在一些情况下,取代的苯基包括限定稠合的5元环的取代基。在一些情况下,取代的苯基包括被最多五个单独的未连接的取代基取代的单环(即苯环)。在一些情况下,取代的苯基包括被2、3、4或5个单独的未连接的取代基取代的单环(即苯环)。肾上腺素能受体调节化合物可包括5-6稠合双环杂环,其通过含氨基甘油的连接基与末端基团连接。5-6稠合双环杂环可包括与包含至少一个氮原子的五元杂环稠合的苯环。因此,5-6稠合双环杂环可以是杂芳基。稠合的五元杂环可包括1、2或3个氮原子,和任选的一个氧或硫原子。感兴趣的5-6稠合双环杂环包括但不限于吲唑、苯并三唑、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并异噻唑、苯并异噁唑、苯并噻二唑和苯并噁二唑。在一些情况下,5-6稠合双环杂环是吲唑或取代的吲唑,其在稠合苯环的方便位置与连接基连接。吲唑基团可以通过4-位连接到连接基。在一些情况下,5-6稠合双环杂环是吲哚或取代的吲哚,其在稠合苯环的方便位置与连接基连接。吲哚基团可以通过4-位连接到连接基。在某些情况下,该化合物不是扎莫特罗。

[0143] 含氨基甘油的连接基包括氨基甘油连接基团。在一些情况下,氨基甘油连接基团具有式 $-O-CH_2CH(OH)CH_2NH-$ 或为其取代的衍生物。在一些情况下,氨基甘油连接基团在CH(OH)碳上具有(S)立体化学。任何方便的另外的连接基团可以包括在含氨基甘油的连接基中,以将5-6稠合双环杂环连接到连接的末端基团。在一些情况下,另外的连接基团具有长度为1至20个原子的主链,例如长度为1至10个或2至6个原子。连接基团可包括环结构(例如,杂环基团或环烷基基团),并且可包括1个或更多个杂原子,和/或可任选地被取代。在某些情况下,连接基团选自碳链(例如,取代或未取代的C1-C10烷基连接基),包含醚的碳链,包含氨基或酰氨基官能团的链和聚乙二醇(PEG)或改性的PEG链。在某些情况下,另外的连接基团包括任选取代的C1-C6烷基连接基团,其连接于氨基甘油连接基的氨基(例如,如本文所述)。在一些情况下,选择通过NH-氮与氨基甘油连接基团连接的另外的连接基团,使得-NH-氮是仲氨基。另外的连接基团是烷基或取代的烷基连接基,例如长度为1-12个碳原子的烷基或取代的烷基连接基,例如长度为1至6个或1至4个原子。在某些情况下,烷基连接基是氘代的,例如在与-NH-氮相邻的碳原子上包含1或2个氘。

[0144] 任何方便的末端基团可包括在主题化合物中。可被连接到5-6稠合二环杂环的感兴趣的末端基团包括,但不限于,烷基、取代烷基、环烷基、取代环烷基、芳基、取代芳基、杂环和取代的杂环基团。

[0145] 在一些实施方案中,该化合物具有式(I):



[0147] 其中

[0148]  $R^5$ 至 $R^9$ 独立地选自H、烷基、取代的烷基、卤素、羟基、氰基、氟化烷基(例如被1-6个氟取代的烷基,例如 $CF_3$ )、烷氧基、取代的烷氧基、 $OCOR'$ 、 $OCONR'R''$ ,其中 $R'$ 和 $R''$ 独立地为 $R^5$ 、

芳基、取代的芳基、烷基或环烷基,任选地进一步被1-6个氟取代,或R'和R''与连接的N一起形成杂环或取代的杂环;或其中R<sup>5</sup>至R<sup>9</sup>中的任何两个循环地连接形成稠合的5元杂环;

[0149] L是连接基;和

[0150] R<sup>4</sup>为烷基、取代烷基、环烷基、取代环烷基、芳基、取代芳基、杂环、取代杂环、杂芳基或取代杂芳基;

[0151] 或其前药或其盐。

[0152] 在式(I)的一些实施方案中,R<sup>7</sup>是OH或OP,其中P是前药的保护部分(promoiety)。在式(I)的一些实施方案中,R<sup>5</sup>至R<sup>9</sup>中的至少一个是卤素(例如R<sup>5</sup>至R<sup>9</sup>中的至少一个是氟)。在式(I)的一些实施方案中,R<sup>5</sup>至R<sup>9</sup>中的至少两个是卤素(例如R<sup>5</sup>至R<sup>9</sup>中的至少一个是氟)。在某些情况下,该化合物不是扎莫特罗。在式(I)的一些实施方案中,R<sup>6</sup>和R<sup>9</sup>中的至少一个是卤素(例如R<sup>6</sup>和R<sup>9</sup>中的至少一个是氟)。在式(I)的一些实施方案中,R<sup>6</sup>和R<sup>9</sup>都是卤素(例如氟)。

[0153] 在一些实施方案中,该化合物具有式(I):其中:

[0154] R<sup>5</sup>至R<sup>9</sup>独立地选自H、烷基、取代的烷基、卤素、羟基、氰基、氟化烷基(例如被1-6个氟取代的烷基,例如CF<sub>3</sub>)、烷氧基、取代的烷氧基、OCOR'、OCONR'R'',其中R'和R''独立地为R<sup>5</sup>、芳基、取代的芳基、烷基或环烷基,任选地进一步被1-6个氟取代,或R'和R''与连接的N一起形成杂环或取代的杂环;或其中R<sup>5</sup>至R<sup>9</sup>中的任何两个循环地连接形成稠合的5元杂环;

[0155] L是连接基;和

[0156] R<sup>4</sup>为烷基、取代烷基、环烷基、取代环烷基、芳基、取代芳基、杂环、取代杂环、杂芳基或取代杂芳基;

[0157] 或其前药或其盐。

[0158] 在式(I)的一些实施方案中,R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>独立地选自H、烷基、取代烷基、卤素、羟基、氰基、氟代烷基(例如,1-6个氟取代的烷基,例如CF<sub>3</sub>)、烷氧基、取代的烷氧基或氟代烷氧基(被1-6个氟取代);R<sup>7</sup>独立地选自R<sup>5</sup>、OH、-OCOR'和-OCONR'R'',其中R'和R''独立地选自芳基、取代的芳基、烷基、取代的烷基、环烷基和取代的环烷基,或R'和R''与连接的N一起形成杂环或取代的杂环。在某些情况下,R<sup>7</sup>是被1-6个氟取代的基团。

[0159] 在某些实施方案中,R<sup>7</sup>不是氢。在某些实施方案中,R<sup>7</sup>是羟基。在某些实施方案中,R<sup>7</sup>是烷氧基或取代的烷氧基。在某些实施方案中,R<sup>7</sup>是-OCOR',其中R'是烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基。

[0160] 在某些情况下,R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>中的至少一个不是氢。在式(I)的某些情况下,R<sup>6</sup>和R<sup>9</sup>各自独立地为卤素。在式(I)的某些情况下,R<sup>6</sup>和R<sup>9</sup>独立地为氟或H。在一些情况下,R<sup>6</sup>和R<sup>9</sup>中的至少一个是氟。在式(I)的某些情况下,R<sup>6</sup>和R<sup>9</sup>独立地是氟或H,其中R<sup>6</sup>和R<sup>9</sup>中的至少一个是卤素(例如氟)并且R<sup>5</sup>和R<sup>8</sup>是氢。在式(I)的某些情况下,R<sup>6</sup>和R<sup>9</sup>各自为氟。在式(I)的某些情况下,R<sup>6</sup>和R<sup>8</sup>中的至少一个是H。在式(I)的某些情况下,R<sup>6</sup>和R<sup>8</sup>各自为H。在式(I)的某些情况下,R<sup>8</sup>是H。在式(I)的某些实施方案中,该化合物具有R<sup>5</sup>-R<sup>9</sup>基团的以下组合之一:

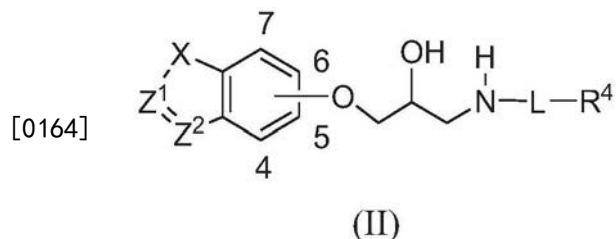
[0161]

实施方案	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>
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

[0162] 其中P是烷基取代的烷基,或前药(例如酯前药)的保护部分(例如酰基、取代的酰基)。

[0163] 在一些实施方案中,该化合物具有式(II):



[0165] 其中

[0166]  $Z^1$ 是N或 $CR^1$ ;

[0167]  $Z^2$ 是N或 $CR^2$ ;

[0168] X是 $NR^3$ 、O或S;

[0169]  $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地为H、烷基或取代的烷基;

[0170] L是连接基;

[0171]  $R^4$ 为烷基、取代烷基、环烷基、取代环烷基、芳基、取代芳基、杂环、取代杂环、杂芳基或取代杂芳基;和

[0172] 5-6稠合双环杂环是任选进一步取代一个或多个 $R^{10}$ 基团,其独立地选自烷基、取代的烷基、卤素、羟基、氰基、氟化烷基(例如,被1-6个氟取代的烷基,例如 $CF_3$ )、烷氧基、取代的烷氧基和氟化烷氧基(被1-6个氟取代);

[0173] 或其前药或其盐。

[0174] 在式(II)的某些实施方案中, $Z^1$ 为N。在式(II)的某些实施方案中, $Z^1$ 是 $CR^1$ 。在式(II)的某些实施方案中, $Z^2$ 是N。在式(II)的某些实施方案中, $Z^2$ 是 $CR^2$ 。在式(II)的某些实施方案中,X是 $NR^3$ 。在式(II)的某些实施方案中,X是NH。在式(II)的某些实施方案中,X是O。在式(II)的某些实施方案中,X是S。在式(II)的某些实施方案中,X是 $NR^3$ 和 $Z^1$ 是N。在式(II)的某些实施方案中,X为 $NR^3$ 且 $Z^1$ 为 $CR^1$ 。在式(II)的某些实施方案中, $Z^1$ 是N、 $Z^2$ 为 $CR^2$ 且X是 $NR^3$ 。在式(II)的某些实施方案中, $Z^1$ 为 $CR^1$ 、 $Z^2$ 是N且X是 $NR^3$ 。在式(II)的某些实施方案中, $Z^1$ 为N、 $Z^2$ 是N且X是 $NR^3$ 。

[0175] 在式(II)的某些实施方案中, $R^1$ 是H。在式(II)的某些实施方案中, $R^2$ 是H。在式(II)的某些实施方案中, $R^3$ 是H。在式(II)的某些实施方案中, $R^1$ 是烷基或取代的烷基。在式(II)的某些实施方案中, $R^2$ 是烷基或取代的烷基。在式(II)的某些实施方案中, $R^2$ 是甲基。在式(II)的某些实施方案中, $R^3$ 是烷基或取代的烷基。

[0176] 在式(I)-(II)的某些实施方案中, $R^4$ 是烷基或取代的烷基。在式(I)-(II)的某些实施方案中, $R^4$ 是环烷基或取代的环烷基。在式(I)-(II)的某些实施方案中, $R^4$ 是芳基或取代芳基。在式(I)-(II)的某些实施方案中, $R^4$ 是苯基或取代的苯基。在式(I)-(II)的某些实施方案中, $R^4$ 是杂环或取代的杂环。

[0177] 多种感兴趣的取代基可包括在本主题化合物中,例如,在稠合苯环的4至7位的任一个中,在连接基L中,或包含在式(I)-(III)的任何一个的基团 $R^1$ 至 $R^4$ 的任一个中,如任何适宜的取代基选自卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sub>10</sub>、-C(O)R<sub>10</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、-O(CO)R<sub>10</sub>、-C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>20</sub>、-OC(O)NR<sub>10</sub>R<sub>20</sub>、-SR<sub>10</sub>、-SOR<sub>10</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>20</sub>、-NR<sub>10</sub>R<sub>20</sub>、-NR<sub>10</sub>C(O)R<sub>20</sub>、-NR<sub>1</sub>C(O)R<sub>20</sub>、-NR<sub>1</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>20</sub>、-NR<sub>1</sub>(CO)NR<sub>20</sub>R<sub>30</sub>、未取代或取代的C<sub>1-8</sub>烷基、未取代或取代的C<sub>2-8</sub>烯基、未取代或取代的C<sub>2-8</sub>炔基、未取代或取代的C<sub>3-8</sub>环烷基、未取代或取代的C<sub>6-10</sub>芳基、未取代或取代的5至10元杂芳基和未取代或取代的3至10元杂环基;其中R<sub>10</sub>、R<sub>20</sub>和R<sub>30</sub>各自独立地选自氢、未取代的或取代的C<sub>1-6</sub>卤代烷基、未取代的或取代的C<sub>1-6</sub>烷基、未取代的或取代的C<sub>3-6</sub>环烷基、未取代的或取代的C<sub>2-6</sub>烯基、未取代的或取代的C<sub>2-6</sub>炔基、未取代或取代的C<sub>6-10</sub>芳基、未取代或取代的5至10元杂芳基、未取代或取代的芳基-C<sub>1-4</sub>烷基、未取代或取代的芳基-C<sub>1-4</sub>烷基、和未取代或取代的芳氧基-C<sub>1-4</sub>烷基;或者R<sub>10</sub>、R<sub>20</sub>一起或R<sub>10</sub>和R<sub>30</sub>中的两个与它们所连接的原子一起形成未取代或取代的5-、6-或7-元环。

[0178] 在式(I)-(V)的某些实施方案中,L包括选自以下的基团:烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、氨基、取代的氨基、羧基、羧基酯、酰基氨基、烷基酰胺、取代的烷基酰胺、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、环烷基、取代的环烷基、杂环基和取代的杂环基。在某些实施方案中,L包括烷基或取代的烷基。在某些实施方案中,L包括烷基酰胺或取代的烷基酰胺基团。在某些实施方案中,L包括环烷基或取代的环烷基。

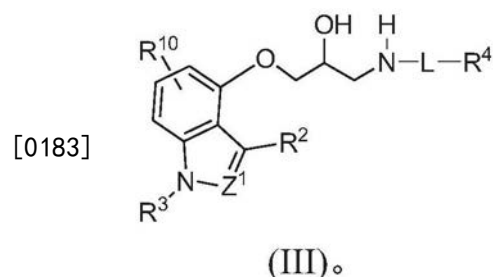
[0179] 在某些实施方案中,L包括聚合物。例如,聚合物可包括聚亚烷基二醇及其衍生物,包括聚乙二醇、甲氧基聚乙二醇、聚乙二醇均聚物、聚丙二醇均聚物、乙二醇与丙二醇的共聚物(例如,其中均聚物和共聚物在一端未被取代或被烷基取代)、聚乙烯醇、聚乙烯基乙醚、聚乙烯吡咯烷酮、它们的组合和类似物。在某些实施方案中,聚合物是聚亚烷基二醇。在某些实施方案中,聚合物是聚乙二醇。

[0180] 在本文所述的任何式(例如式(I)-(V))的一些实施方案中,连接基团L包含选自以下的一个或多个连接基团:-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-、-O-、-C(=O)-、-OCH<sub>2</sub>-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-、-SCH<sub>2</sub>-、-S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-S(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-S(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-、-S(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-、-SOCH<sub>2</sub>-、-SO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-SO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-SO(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-、-SO(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-、-N(R)CH<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-、-SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-、-N(R)-、-N(R)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-N(R)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-N(R)(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-、-N(R)(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-、-N(R)(C=O)-、-(C=O)N(R)-、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-S-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-SO-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SO-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-SO-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-N(R)-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-N(R)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-N(R)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(R)-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(R)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(R)-CH<sub>2</sub>-和-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(R)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-,其中R是H、烷基(例如甲基)或取代的烷基或其氧化形式。在本文所述的任何式(例如式(I)-(V))的一些实施方案中,连接基团L包含与-NH-氮相邻的以下基团中的一个:-CD<sub>2</sub>-、-CDR-,其中R是烷基或取代的烷基。在式(I)-(III)的一些实施方案中,连接基团包含

任选取代的C1-C6烷基连接基。在式(I)-(III)的一些实施方案中,连接基团包含被1、2或更多个氘取代的C1-C6烷基连接基,例如,在与-NH-氮原子相邻的连接基的碳原子上。在式(I)-(III)的一些实施方案中,连接基团包含C1-C6烷基连接基和连接官能团,例如酰氨基、氨基甲酸酯、醚、磺酰胺、羰基、磺酰基、氨基、硫代羰基、硫代氨基甲酸酯、硫代酰胺基等。在式(I)-(III)的一些实施方案中,连接基团包含选自以下的基团: $-(CH_2)_{1-6}-N(R)-CO-$ 、 $-(CH_2)_{1-6}-N(R)-CS-$ 、 $-(CH_2)_{1-6}-N(R)-SO_2-$ 、 $-(CH_2)_{1-6}-CO-$ 、 $-(CH_2)_{1-6}-CS-$ 、 $-(CH_2)_{1-6}-SO_2-$ 、 $-(CH_2)_{1-6}-N(R)-C(=NR)-$ ,其中R是H、烷基或取代的烷基(例如甲基)。

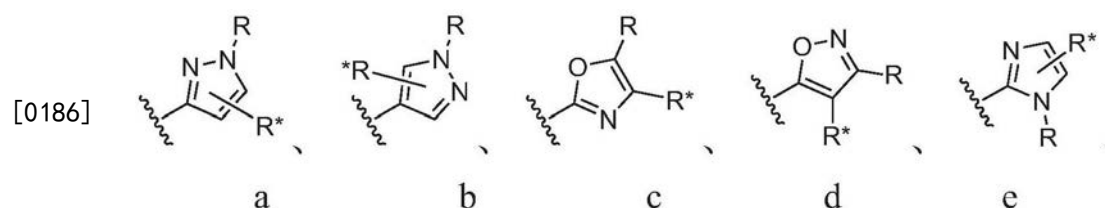
[0181] 在式(I)-(V)的一些实例中,L是 $L^1-Z^3$ ,其中 $L^1$ 是烷基或取代的烷基连接基团(例如C1-C6连接基团)并且 $Z^3$ 不存在或选择 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-N(R)-C(=O)-$ 、 $-N(R)-SO_2-$ 、 $-N(R)-C(=O)-NR-$ 、 $-N(R)-C(=S)NR-$ 、 $-N(R)-C(=O)O-$ 、 $-N(R)-C(=S)O-$ 、 $-O-C(=O)-N(R)-$ 、 $-O-C(=S)-N(R)-$ 和 $-C(=O)-NR-$ ,其中R是H、烷基(例如甲基)或取代的烷基。

[0182] 在式(II)的一些实例中,所述化合物具有式(III):

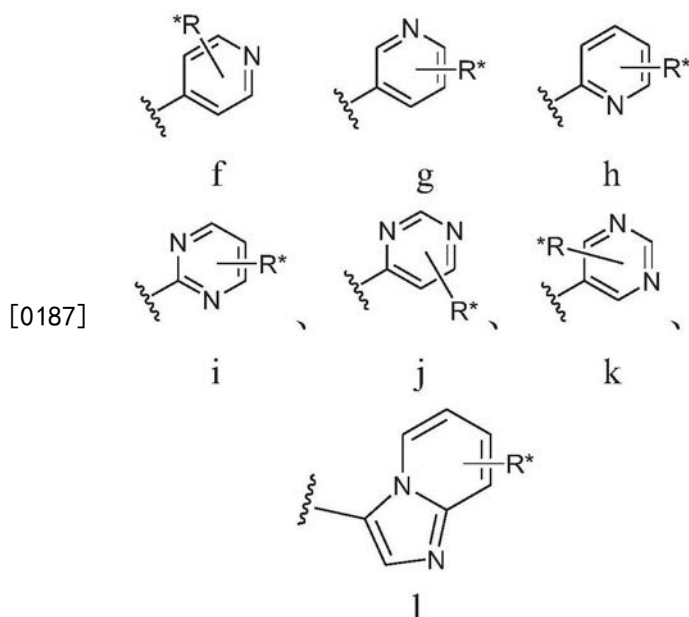


[0184] 在式(III)的某些实施方案中, $Z^1$ 是N。在式(III)的某些实施方案中, $Z^1$ 是 $CR^1$ 。在式(III)的某些实施方案中, $Z^1$ 是CH。在式(III)的某些实施方案中, $R^2$ 是H。在式(III)的某些实施方案中, $R^3$ 是H。在式(III)的某些实施方案中, $R^1$ 是烷基或取代的烷基。在式(III)的某些实施方案中, $R^2$ 是烷基或取代的烷基。在式(III)的某些实施方案中, $R^2$ 是甲基。在式(III)的某些实施方案中, $R^3$ 是烷基或取代的烷基。

[0185] 在式(I)-(III)的某些实施方案中, $R^4$ 是烷基或取代的烷基。在式(I)-(III)的某些情况下, $R^4$ 是低级烷基或取代的低级烷基。在式(I)-(III)的某些情况下, $R^4$ 选自叔丁基、异丙基、异丁基和异戊基。在某些情况下,烷基可以进一步被取代,例如用羟基、烷氧基或卤素。在某些情况下,L是共价键, $R^4$ 是烷基或取代的烷基。在式(I)-(III)的某些实施方案中, $R^4$ 是环烷基或取代的环烷基。在式(I)-(III)的某些实施方案中, $R^4$ 是芳基或取代芳基。在式(I)-(III)的某些实施方案中, $R^4$ 是苯基或取代的苯基。在式(I)-(III)的某些实施方案中, $R^4$ 是杂环或取代的杂环。在式(I)-(III)的某些实施方案中, $R^4$ 是吗啉。在式(I)-(III)的某些实施方案中, $R^4$ 是杂芳基或取代的杂芳基。在式(I)-(III)的某些实施方案中, $R^4$ 是吡唑、取代的吡唑、噁唑、取代的噁唑、噻吩、取代的噻吩、吡啶、取代的吡啶。在式(I)-(III)的某些实施方案中, $R^4$ 选自以下杂环a-1之一:







[0188] 其中R是H、烷基、取代烷基、卤素、氰基、烷氧基、取代的烷氧基；R\*是一个或多个选自烷基、取代的烷基、卤素、羟基、氰基、烷氧基和取代的烷氧基的任取代基。在式(I) - (III)的某些实施方案中，R<sup>4</sup>是杂芳基或取代的杂芳基(例如，如上所述)，并且L是L<sup>1</sup>-Z，其中L<sup>1</sup>是C1-C6烷基或取代烷基连接基团和Z是选自-NR-、-O-和-S-的任选连接基团。

[0189] 在式(I)的一些实施方案中，R<sup>4</sup>选自杂环a-1(例如如上所述)；

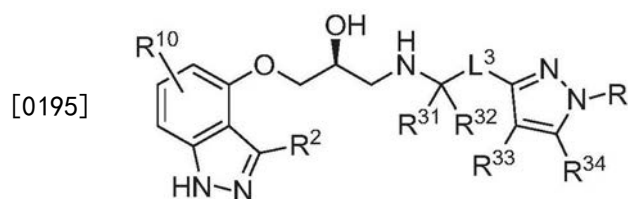
[0190] L是共价键、C1-C6烷基或取代的C1-C6烷基；

[0191] R<sup>7</sup>是羟基、烷氧基、取代的烷氧基、OCOR'、OCONR'R''，其中R'和R''独立地为R<sup>5</sup>、芳基、取代的芳基、烷基或环烷基，任选地进一步被1-6个氟取代，或R'和R''与连接的N一起形成杂环或取代的杂环；

[0192] R<sup>6</sup>和R<sup>9</sup>独立地为氟或H，其中R<sup>6</sup>和R<sup>9</sup>中的至少一个为氟；和

[0193] R<sup>5</sup>和R<sup>8</sup>是氢。

[0194] 在式(III)的一些情况下，R<sup>4</sup>选自杂环a-1(例如如上所述)；L是共价键、C1-C6烷基或取代的C1-C6烷基。在某些情况下，该化合物具有下式：



[0196] 其中

[0197] R<sup>10</sup>和R<sup>2</sup>如上所定义；

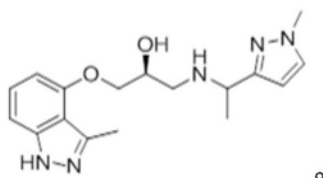
[0198] R<sup>33</sup>和R<sup>34</sup>独立地选自H、烷基、取代的烷基、卤素、羟基、氰基、烷氧基和取代的烷氧基；

[0199] R<sup>31</sup>和R<sup>32</sup>独立地选自H、氘、C1-C6烷基、取代的C1-C6烷基；

[0200] R<sup>2</sup>是C1-C6烷基连接基或取代的C1-C6烷基连接基；和

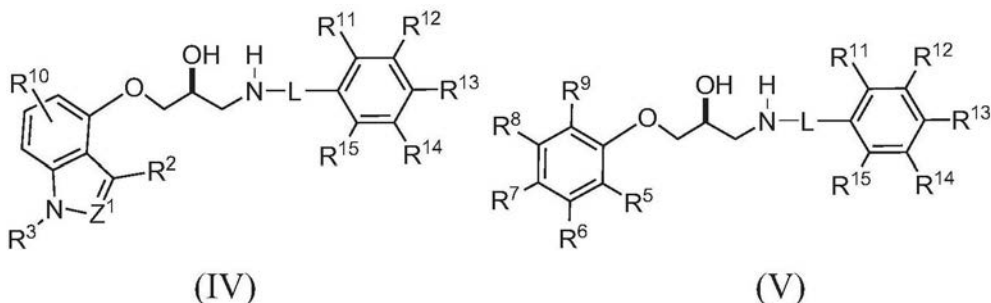
[0201] L<sup>3</sup>是共价键、C1-C5烷基连接基或取代的C1-C5烷基连接基。在某些情况下，该化合物具有以下结构：

[0202]



[0203] 在式(I)-(III)的一些实施方案中,化合物具有式(IV)或(V):

[0204]



[0205] 其中: $R^1$ - $R^{10}$ 和L如上所定义;和 $R^{11}$ - $R^{15}$ 各自独立地选自H、卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sub>10</sub>、-C(O)R<sub>10</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、-O(CO)R<sub>10</sub>、-C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>20</sub>、-OC(O)NR<sub>10</sub>R<sub>20</sub>、-SR<sub>10</sub>、-SOR<sub>10</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>20</sub>、-NR<sub>10</sub>R<sub>20</sub>、-NR<sub>10</sub>C(O)R<sub>20</sub>、-NR<sub>1</sub>C(O)<sub>2</sub>R<sub>20</sub>、-NR<sub>1</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>20</sub>、-NR<sub>1</sub>(CO)NR<sub>20</sub>R<sub>30</sub>、未取代或取代的C<sub>1-8</sub>烷基、未取代或取代的C<sub>2-8</sub>烯基、未取代或取代的C<sub>2-8</sub>炔基、未取代或取代的C<sub>3-8</sub>环烷基、未取代或取代的C<sub>6-10</sub>芳基、未取代或取代的5至10元杂芳基和未取代或取代的3至10元杂环基;其中R<sub>10</sub>、R<sub>20</sub>和R<sub>30</sub>各自独立地选自氢、未取代的或取代的C<sub>1-6</sub>卤代烷基、未取代的或取代的C<sub>1-6</sub>烷基、未取代的或取代的C<sub>3-6</sub>环烷基、未取代的或取代的C<sub>2-6</sub>烯基、未取代的或取代的C<sub>2-6</sub>炔基、未取代或取代的C<sub>6-10</sub>芳基、未取代或取代的5至10元杂芳基、未取代或取代的芳基-C<sub>1-4</sub>烷基、未取代或取代的芳基-C<sub>1-4</sub>烷基、和未取代或取代的芳氧基-C<sub>1-4</sub>烷基;或者R<sub>10</sub>、R<sub>20</sub>一起或R<sub>10</sub>和R<sub>30</sub>中的两个与它们所连接的原子一起形成未取代或取代的5-、6-或7-元环。

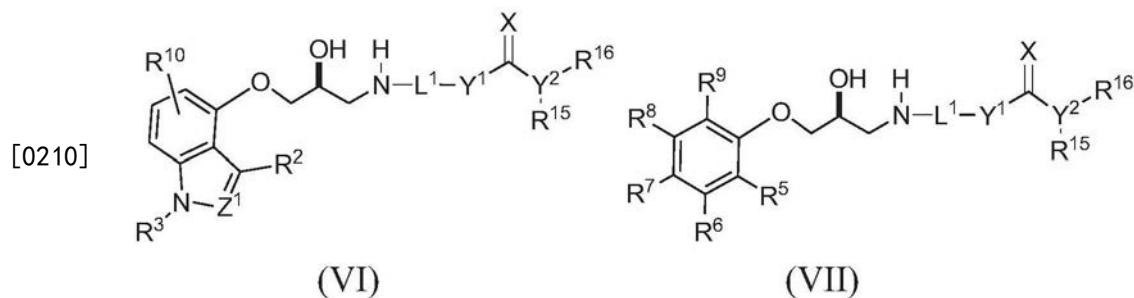
[0206] 在式(IV)的某些实施方案中,Z<sup>1</sup>为N。在式(IV)的某些实施方案中,Z<sup>1</sup>是CR<sup>1</sup>。在式(IV)的某些实施方案中,Z<sup>1</sup>是CH。在式(IV)的某些实施方案中,R<sup>2</sup>是H。在式(IV)的某些实施方案中,R<sup>3</sup>是H。在式(IV)的某些实施方案中,R<sup>1</sup>是烷基或取代的烷基。在式(IV)的某些实施方案中,R<sup>2</sup>是烷基或取代的烷基。在式(IV)的某些实施方案中,R<sup>2</sup>是甲基。在式(IV)的某些实施方案中,R<sup>3</sup>是烷基或取代的烷基。在式(IV)的某些实施方案中,Z<sup>1</sup>是N、R<sup>2</sup>为甲基、R<sup>3</sup>为氢。

[0207] 在式(V)的某些实施方案中,R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>独立地选自H、烷基、取代烷基、卤素、羟基、氰基、氟代烷基(例如,1-6个氟取代的烷基,例如CF<sub>3</sub>)、烷氧基、取代的烷氧基或氟代烷氧基(被1-6个氟取代);R<sup>7</sup>独立地选自R<sup>5</sup>、OH、-OCOR'和-CONR'R'',其中R'和R''独立地选自芳基、取代的芳基、烷基、取代的烷基、环烷基和取代的环烷基,或R'和R''与连接的N一起形成杂环或取代的杂环。在某些情况下,R<sup>7</sup>是被1-6个氟取代的基团。在某些实施方案中,R<sup>7</sup>不是氢。在某些情况下,R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>中的至少一个不是氢。在式(V)的某些情况下,R<sup>6</sup>和R<sup>9</sup>各自独立地为卤素。在某些实施方案中,R<sup>7</sup>是羟基。在某些实施方案中,R<sup>7</sup>是烷氧基或取代的烷氧基。在某些实施方案中,R<sup>7</sup>是-OCOR',其中R'是烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基。

[0208] 在某些情况下,R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>中的至少一个不是氢。在式(V)的某些情况下,R<sup>6</sup>和R<sup>9</sup>各自独立地为卤素。在式(V)的某些情况下,R<sup>6</sup>和R<sup>9</sup>各自为氟。在式(V)的某些情况下,R<sup>6</sup>和R<sup>8</sup>

中的至少一个是H。在式(V)的某些情况下,  $R^6$ 和 $R^8$ 各自为H。

[0209] 在式(I)–(III)的某些实施方案中, 所述化合物具有式(VI)或(VII):



[0211] 其中

[0212]  $R^1$ – $R^{10}$ 如上所定义;

[0213]  $L^1$ 是连接基;

[0214]  $Y^1$ 不存在或是NR, 其中每个R独立地为H、烷基或取代的烷基;

[0215] X是O或S;

[0216]  $Y^2$ 是CH或N; 和

[0217]  $R^{15}$ 和 $R^{16}$ 独立地选自H、烷基和取代的烷基, 或 $R^{15}$ 和 $R^{16}$ 循环连接形成任选取代的环烷基或杂环。

[0218] 在式(VI)–(VII)的某些实施方案中,  $L^1$ 为C1–C6烷基连接基, 任选地在主链中取代有1或2个氧原子。在式(VI)–(VII)的某些实施方案中,  $L^1$ 为C1–C6烷基连接基团, 任选地被1、2或多个氖原子取代, 例如在邻接–NH–氮的碳原子处。在式(VI)–(VII)的某些实施方案中,  $L^1$ 为C2烷基连接基。在式(VI)–(VII)的某些实施方案中,  $Y^1$ 不存在。在式(VI)–(VII)的某些实施方案中,  $Y^1$ 是NR, 其中每个R是H、烷基或取代的烷基。在某些情况下,  $Y^1$ 的R是环烷基或取代的环烷基, 例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在式(VI)–(VII)的某些实施方案中,  $Y^1$ 是NH。在式(VI)–(VII)的某些实施方案中, X为O。在式(VI)–(VII)的某些实施方案中, X是S。在式(VI)–(VII)的某些实施方案中,  $Y^2$ 是N。在式(VI)–(VII)的某些实施方案中,  $Y^1$ 是NH、X是O且 $Y^2$ 是N。在式(VI)–(VII)的某些实施方案中,  $Y^1$ 不存在, X为O且 $Y^2$ 为N。在式(VI)–(VII)的某些实施方案中,  $Y^1$ 是NH, X是S且 $Y^2$ 是N。在式(VI)–(VII)的某些实施方案中,  $Y^1$ 不存在, X是S且 $Y^2$ 是N。在式(VI)–(VII)的某些实施方案中,  $Y^2$ 是CH。在式(VI)–(VII)的某些实施方案中,  $Y^1$ 是NH, X是O且 $Y^2$ 是CH。在式(VI)–(VII)的某些实施方案中,  $R^{15}$ 和 $R^{16}$ 独立地选自H、烷基和取代的烷基。在式(VI)–(VII)的某些实施方案中,  $R^{15}$ 和 $R^{16}$ 循环连接以形成任选取代的环烷基或杂环, 例如任选地被进一步取代的4至6元环烷基或杂环。

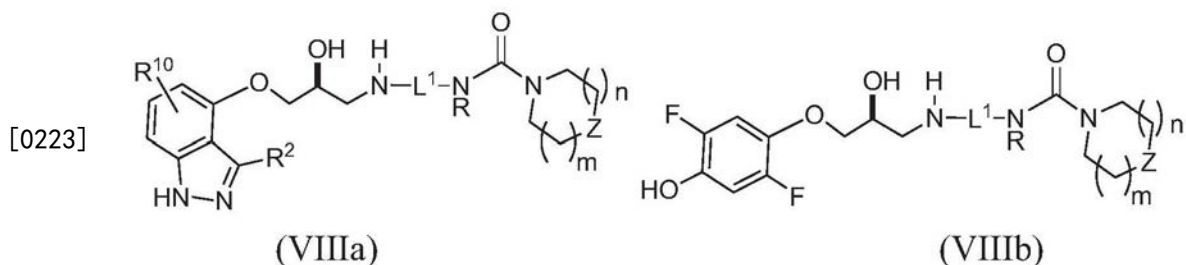
[0219] 在式(VI)的某些实施方案中,  $Z^1$ 是N。在式(VI)的某些实施方案中,  $Z^1$ 是 $CR^1$ 。在式(VI)的某些实施方案中,  $Z^1$ 是CH。在式(VI)的某些实施方案中,  $R^2$ 是H。在式(VI)的某些实施方案中,  $R^3$ 是H。在式(VI)的某些实施方案中,  $R^1$ 是烷基或取代的烷基。在式(VI)的某些实施方案中,  $R^2$ 是烷基或取代的烷基。在式(VI)的某些实施方案中,  $R^2$ 是甲基。在式(VI)的某些实施方案中,  $R^3$ 是烷基或取代的烷基。在式(VI)的某些实施方案中,  $Z^1$ 是N,  $R^2$ 为甲基,  $R^3$ 为氢。在式(VI)的某些实施方案中,  $R^{10}$ 是H。在式(VI)的某些实例中,  $R^{10}$ 为一个或多个选自卤素、C1–C6烷基、取代的C1–C6烷基、羟基、C1–C6烷氧基和取代的C1–C6烷氧基的任选的取代基。

[0220] 在式(VII)的某些实施方案中,  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^8$ 和 $R^9$ 独立地选自H、烷基、取代烷基、卤素、

羟基、氰基、氟代烷基(例如,1-6个氟取代的烷基,例如CF<sub>3</sub>)、烷氧基、取代的烷氧基或氟代烷氧基(被1-6个氟取代);R<sup>7</sup>独立地选自R<sup>5</sup>、OH、-OCOR'和-CONR'R'',其中R'和R''独立地选自芳基、取代的芳基、烷基、取代的烷基、环烷基和取代的环烷基,或R'和R''与连接的N一起形成杂环或取代的杂环。在某些情况下,R<sup>7</sup>是被1-6个氟取代的基团。在某些实施方案中,R<sup>7</sup>不是氢。在某些情况下,R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>中的至少一个不是氢。在式(VII)的某些情况下,R<sup>6</sup>和R<sup>9</sup>各自独立地为卤素。在某些实施方案中,R<sup>7</sup>是羟基。在某些实施方案中,R<sup>7</sup>是烷氧基或取代的烷氧基。在某些实施方案中,R<sup>7</sup>是-OCOR',其中R'是烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基。

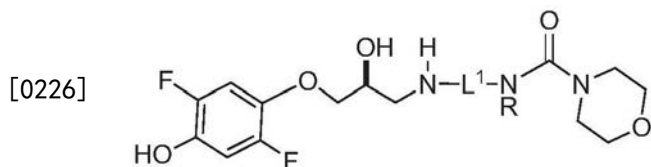
[0221] 在某些情况下,R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>中的至少一个不是氢。在式(VII)的某些情况下,R<sup>6</sup>和R<sup>9</sup>各自独立地为卤素。在式(VII)的某些情况下,R<sup>6</sup>和R<sup>9</sup>独立地是氟或H,其中R<sup>6</sup>和R<sup>9</sup>中的至少一个是氟。在式(VII)的某些情况下,R<sup>6</sup>和R<sup>9</sup>各自为氟。在式(VII)的某些情况下,R<sup>6</sup>和R<sup>8</sup>中的至少一个是H。在式(VII)的某些情况下,R<sup>6</sup>和R<sup>8</sup>各自为H。

[0222] 在式(VI)的一些实施方案中,化合物具有式(VIIIa)或(VIIIb):



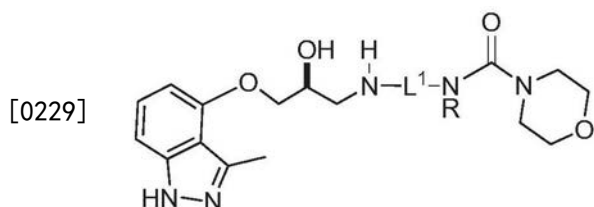
[0224] 其中L<sup>1</sup>是C1-C6连接基;Z是O、NR或CHR;m和n独立地为0或1;R是H、羟基、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、环烷基或取代的环烷基。在某些情况下,L<sup>1</sup>是C2-C6烷基连接基,例如-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-。在某些情况下,L<sup>1</sup>任选地被1、2或更多个氘原子取代,例如,在与-NH-氮相邻的碳原子上。在某些情况下,R是低级烷基。在某些情况下,R是环烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在式(VIIIa)-(VIIIb)的某些情况下,Z是NR,R是烷基或取代的烷基,n和m各自是1。在式(VIIIa)-(VIIIb)的某些情况下,Z是CHR,R是H、羟基、烷基或取代的烷基,n和m各自是0。在式(VIIIa)-(VIIIb)的某些情况下,Z是CHR,R是H、羟基、烷氧基、取代的烷氧基、烷基或取代的烷基,n和m各自为1。在式(VIIIa)-(VIIIb)的某些情况下,Z为O,n和m各自为1。在式(VIIIa)-(VIIIb)的某些情况下,n和m各自为1。在式(VIIIa)的某些情况下,R<sup>10</sup>为一个或多个选自卤素、C1-C6烷基、取代的C1-C6烷基、羟基、C1-C6烷氧基和取代的C1-C6烷氧基的任选的取代基。在式(VIIIa)的某些情况下,R<sup>2</sup>是C1-C8烷基,例如C1-C6烷基。在式(VIIIa)的某些情况下,R<sup>2</sup>是甲基或乙基。

[0225] 在式(VIIIb)的一些实施方案,化合物具有以下结构:



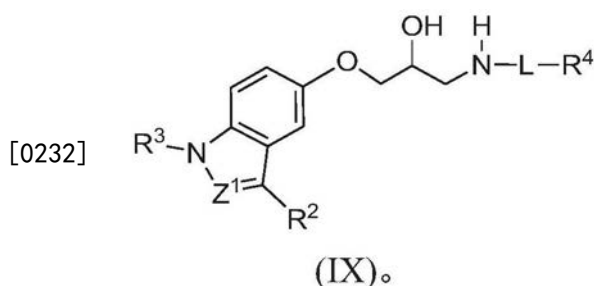
[0227] 其中L<sup>1</sup>是C1-C6连接基(例如,C2-C6烷基连接基),并且R是H、烷基、取代的烷基、环烷基或取代的环烷基。

[0228] 在式(VIIIa)的一些实施方案中,化合物具有以下结构:



[0230] 其中 $L^1$ 是C1-C6连接基(例如,C2-C6烷基连接基),并且R是H、烷基、取代的烷基、环烷基或取代的环烷基。在某些情况下, $L^1$ 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。在某些情况下,R是低级烷基。在某些情况下,R是环烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在某些情况下,R是环丙基。在某些情况下,R是甲基。

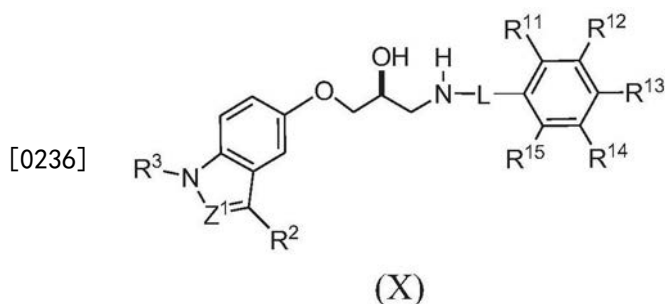
[0231] 在式(I)的某些实施方案中,化合物具有式(IX):



[0233] 在式(IX)的某些实施方案中, $Z^1$ 是N。在式(IX)的某些实施方案中, $Z^1$ 是 $\text{CR}^1$ 。在式(IX)的某些实施方案中, $Z^1$ 是CH。在式(IX)的某些实施方案中, $R^2$ 是H。在式(IX)的某些实施方案中, $R^3$ 是H。在式(IX)的某些实施方案中, $R^1$ 是烷基或取代的烷基。在式(IX)的某些实施方案中, $R^2$ 是烷基或取代的烷基。在式(IX)的某些实施方案中, $R^2$ 是甲基。在式(IX)的某些实施方案中, $R^3$ 是烷基或取代的烷基。

[0234] 在式(IX)的某些实施方案中, $R^4$ 是烷基或取代的烷基。在式(IX)的某些实施方案中, $R^4$ 是环烷基或取代的环烷基。在式(IX)的某些实施方案中, $R^4$ 是芳基或取代芳基。在式(IX)的某些实施方案中, $R^4$ 是苯基或取代的苯基。在式(IX)的某些实施方案中, $R^4$ 是杂环或取代的杂环。在式(IX)的某些实施方案中, $R^4$ 是杂芳基或取代的杂芳基。

[0235] 在式(IX)的一些实例中,化合物具有式(X):



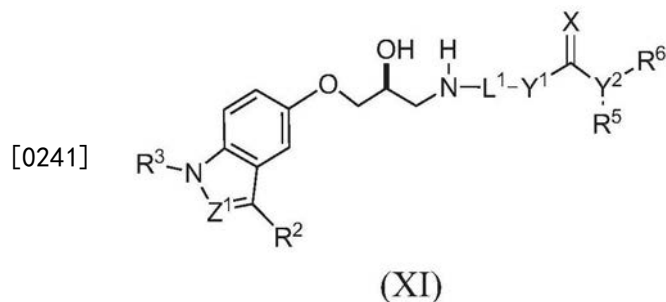
[0237] 其中: $R^{11}-R^{15}$ 各自独立地选自H、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}_{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{20}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{20}$ 、 $-\text{SR}_{10}$ 、 $-\text{SOR}_{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{10}\text{R}_{20}$ 、 $-\text{NR}_{10}\text{R}_{20}$ 、 $-\text{NR}_{10}\text{C}(\text{O})\text{R}_{20}$ 、 $-\text{NR}_1\text{C}(\text{O})\text{R}_{20}$ 、 $-\text{NR}_1\text{SO}_2\text{R}_{20}$ 、 $-\text{NR}_1(\text{CO})\text{NR}_{20}\text{R}_{30}$ 、未取代或取代的 $\text{C}_{1-8}$ 烷基、未取代或取代的 $\text{C}_{2-8}$ 烯基、未取代或取代的 $\text{C}_{2-8}$ 炔基、未取代或取代的 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基、未取代或取代的 $\text{C}_{6-10}$ 芳基、未取代或取代的5至10元杂芳基和未取代或取代的3至10元杂环基;其中 $\text{R}_{10}$ 、 $\text{R}_{20}$ 和 $\text{R}_{30}$ 各自独立地选自氢、未取代的或取代的 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基、未取代的或取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、未取代的或取代

的C<sub>3-6</sub>环烷基、未取代的或取代的C<sub>2-6</sub>烯基、未取代的或取代的C<sub>2-6</sub>炔基、未取代或取代的C<sub>6-10</sub>芳基、未取代或取代的5至10元杂芳基、未取代或取代的芳基-C<sub>1-4</sub>烷基、未取代或取代的芳基-C<sub>1-4</sub>烷基、和未取代或取代的芳氧基-C<sub>1-4</sub>烷基；或者R<sub>10</sub>、R<sub>20</sub>一起或R<sub>10</sub>和R<sub>30</sub>中的两个与它们所连接的原子一起形成未取代或取代的5-、6-或7-元环。

[0238] 在式(X)的某些实施方案中,Z<sup>1</sup>是N。在式(X)的某些实施方案中,Z<sup>1</sup>是CR<sup>1</sup>。在式(X)的某些实施方案中,Z<sup>1</sup>是CH。在式(X)的某些实施方案中,R<sup>2</sup>是H。在式(X)的某些实施方案中,R<sup>3</sup>是H。在式(X)的某些实施方案中,R<sup>1</sup>是烷基或取代的烷基。在式(X)的某些实施方案中,R<sup>2</sup>是烷基或取代的烷基。在式(X)的某些实施方案中,R<sup>2</sup>是甲基。在式(X)的某些实施方案中,R<sup>3</sup>是烷基或取代的烷基。在式(X)的某些实施方案中,Z<sup>1</sup>是N,R<sup>2</sup>为甲基,R<sup>3</sup>为氢。

[0239] 在式(I)-(X)的某些实施方案中,L选自:-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>p</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>p</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO-、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>p</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHC(=O)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHC(=O)-、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>p</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHC(=O)-,其中n是2-6的整数,m和p各自独立地是1-6。在某些情况下,连接基(例如,L或L<sup>1</sup>)选自:共价键、-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-(CR<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-、-(CR<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-、-(CR<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>p</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>p</sub>-、-(CR<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO-、-(CR<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO-、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>p</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO-、-(CR<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHC(=O)-、-(CR<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHC(=O)-和-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>p</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHC(=O)-,其中每个R独立地为H、C1-C6烷基或C1-C6取代的烷基,n为1-6的整数,m和p各自独立地为1-6的整数。在某些情况下,n是2。在某些情况下,n是3。在某些情况下,p为1。在某些情况下,p为2。在某些情况下,m是2。在某些情况下,m是3。在某些情况下,n+m为6或更小,例如5或更小、4或更小、3或更小。在某些情况下,p+m为6或更小,例如5或更小、4或更小、3或更小。

[0240] 在式(IX)的某些实施方案中,该化合物具有式(XI):



[0242] 其中

[0243] L<sup>1</sup>是连接基;

[0244] Y<sup>1</sup>不存在或是NR,其中每个R独立地为H、烷基或取代的烷基;

[0245] X是O或S;

[0246] Y<sup>2</sup>是CH或N;和

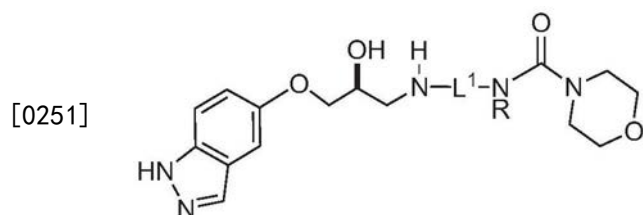
[0247] R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>独立地选自H、烷基和取代的烷基,或R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>可以循环地连接形成任选取代的环烷基或杂环。

[0248] 在式(XI)的某些实施方案中,L<sup>1</sup>为C1-C6烷基连接基,任选地在主链中取代有1或2个氧原子。在式(XI)的某些实施方案中,L<sup>1</sup>为C2烷基连接基。在式(XI)的某些实施方案中,L<sup>1</sup>为C1-C6烷基连接基,其被1个、2个或多个氘取代,例如在邻近-NH-氮的连接基的碳原子上。在式(XI)的某些实施方案中,Y<sup>1</sup>不存在。在式(XI)的某些实施方案中,Y<sup>1</sup>是NR,其中每个R是

H、烷基或取代的烷基。在式 (XI) 的某些实施方案中,  $Y^1$  是 NH。在式 (XI) 的某些实施方案中, X 是 O。在式 (XI) 的某些实施方案中, X 是 S。在式 (XI) 的某些实施方案中,  $Y^2$  是 N。在式 (XI) 的某些实施方案中,  $Y^1$  是 NH, X 是 O 且  $Y^2$  是 N。在式 (XI) 的某些实施方案中,  $Y^1$  不存在, X 为 O 且  $Y^2$  为 N。在式 (XI) 的某些实施方案中,  $Y^1$  是 NH, X 是 S 且  $Y^2$  是 N。在式 (XI) 的某些实施方案中,  $Y^1$  不存在, X 为 S 且  $Y^2$  为 N。在式 (XI) 的某些实施方案中,  $Y^2$  是 CH。在式 (XI) 的某些实施方案中,  $Y^1$  是 NH, X 是 O 且  $Y^2$  是 CH。

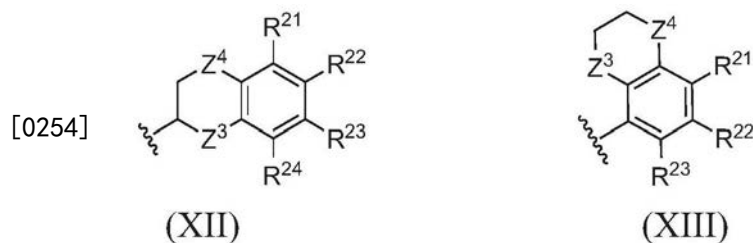
[0249] 在式 (XI) 的某些实施方案中,  $Z^1$  是 N。在式 (XI) 的某些实施方案中,  $Z^1$  是  $CR^1$ 。在式 (XI) 的某些实施方案中,  $Z^1$  是 CH。在式 (XI) 的某些实施方案中,  $R^2$  是 H。在式 (XI) 的某些实施方案中,  $R^3$  是 H。在式 (XI) 的某些实施方案中,  $R^1$  是烷基或取代的烷基。在式 (XI) 的某些实施方案中,  $R^2$  是烷基或取代的烷基。在式 (XI) 的某些实施方案中,  $R^2$  是甲基。在式 (XI) 的某些实施方案中,  $R^3$  是烷基或取代的烷基。在式 (XI) 的某些实施方案中,  $Z^1$  是 N,  $R^2$  为甲基,  $R^3$  为氢。

[0250] 在式 (XI) 的一些实施方案中, 化合物具有以下结构:



[0252] 其中  $L^1$  是 C1-C6 连接基, R 是 H、烷基、取代的烷基、环烷基或取代的环烷基。在某些情况下,  $L^1$  是  $-CH_2CH_2-$ 。在某些情况下, R 是低级烷基。在某些情况下, R 是环烷基, 例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0253] 在式 (I) - (III) 和 (IX) 的一些实施方案中,  $R^4$  由式 (XII) 或 (XIII) 描述:

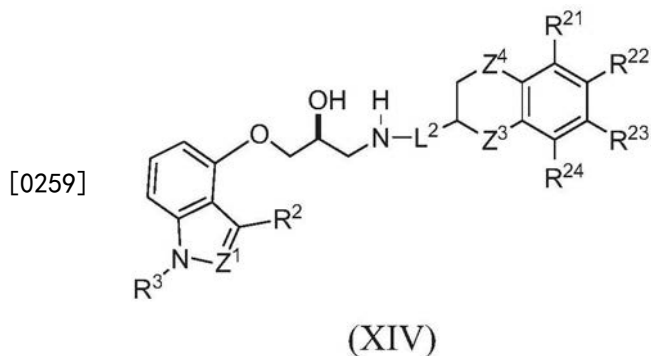


[0255] 其中

[0256]  $Z^3$  和  $Z^4$  独立地为 O、 $CH_2$  或 NR, 其中 R 为 H、烷基或取代的烷基; 和

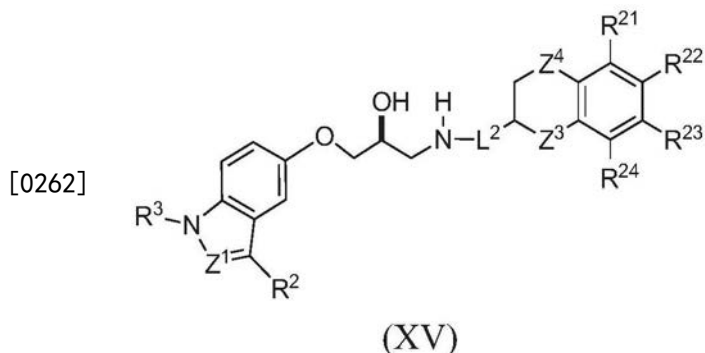
[0257]  $R^{21}-R^{24}$  各自独立地选自 H、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR_{10}$ 、 $-C(O)R_{10}$ 、 $-CO_2R_{10}$ 、 $-O(CO)R_{10}$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{20}$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{20}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-SOR_{10}$ 、 $-SO_2R_{10}$ 、 $-SO_2NR_{10}R_{20}$ 、 $-NR_{10}R_{20}$ 、 $-NR_{10}C(O)R_{20}$ 、 $-NR_1SO_2R_{20}$ 、 $-NR_1(CO)NR_{20}R_{30}$ 、未取代或取代的  $C_{1-8}$  烷基、未取代或取代的  $C_{2-8}$  烯基、未取代或取代的  $C_{2-8}$  炔基、未取代或取代的  $C_{3-8}$  环烷基、未取代或取代的  $C_{6-10}$  芳基、未取代或取代的 5 至 10 元杂芳基和未取代或取代的 3 至 10 元杂环基; 其中  $R_{10}$ 、 $R_{20}$  和  $R_{30}$  各自独立地选自氢、未取代的或取代的  $C_{1-6}$  卤代烷基、未取代的或取代的  $C_{1-6}$  烷基、未取代的或取代的  $C_{3-6}$  环烷基、未取代的或取代的  $C_{2-6}$  烯基、未取代的或取代的  $C_{2-6}$  炔基、未取代或取代的  $C_{6-10}$  芳基、未取代或取代的 5 至 10 元杂芳基、未取代或取代的芳基- $C_{1-4}$  烷基、未取代或取代的芳基- $C_{1-4}$  烷基、和未取代或取代的芳氧基- $C_{1-4}$  烷基; 或者  $R_{10}$ 、 $R_{20}$  一起或  $R_{10}$  和  $R_{30}$  中的两个与它们所连接的原子一起形成未取代或取代的 5-、6-或 7-元环。

[0258] 在式 (II) 的一些实施方案中, 化合物具有式 (XIV):



[0260] 其中 $L^2$ 是连接基。在式(XIV)的一些实施方案中, $L^2$ 是C1-C6烷基连接基,任选地在主链中被1或2个氧原子取代,例如, $L^2$ 是 $-(CH_2)_q-$ ,其中 $q$ 是1-3的整数; $Z^3$ 和 $Z^4$ 独立地为O、 $CH_2$ 或NR,其中R为H、烷基或取代的烷基, $R^{21}$ - $R^{24}$ 如上所定义。在式(XIV)的某些实施方案中, $L^2$ 为C1-C6烷基连接基,其被1个、2个或多个氘取代,例如在邻近-NH-氮的连接基的碳原子上。在式(XIV)的某些实施方案中, $Z^1$ 为N。在式(XIV)的某些实施方案中, $Z^1$ 为 $CR^1$ 。在式(XIV)的某些实施方案中, $Z^1$ 是CH。在式(XIV)的某些实施方案中, $R^2$ 是H。在式(XIV)的某些实施方案中, $R^3$ 是H。在式(XIV)的某些实施方案中, $R^1$ 是烷基或取代的烷基。在式(XIV)的某些实施方案中, $R^2$ 是烷基或取代的烷基。在式(XIV)的某些实施方案中, $R^2$ 是甲基。在式(XIV)的某些实施方案中, $R^3$ 是烷基或取代的烷基。在式(XIV)的一些实施方案中, $R^2$ 为甲基, $Z^1$ 是N, $R^3$ 为氢。

[0261] 在式(III)的一些实施方案中,化合物具有式(XV):

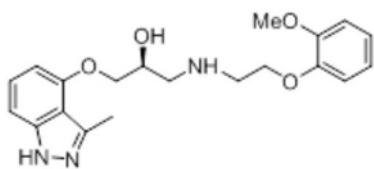


[0263] 其中 $L^2$ 是连接基。在式(XV)的一些实施方案中, $L^2$ 是C1-C6烷基连接基,任选地在主链中被1个或2个氧原子取代,例如, $L^2$ 是 $-(CH_2)_q-$ ,其中 $q$ 是1-3的整数。在式(XV)的某些实施方案中, $Z^1$ 为N。在式(XV)的某些实施方案中, $Z^1$ 为 $CR^1$ 。在式(XV)的某些实施方案中, $Z^1$ 是CH。在式(XV)的某些实施方案中, $R^2$ 是H。在式(XV)的某些实施方案中, $R^3$ 是H。在式(XV)的某些实施方案中, $R^1$ 是烷基或取代的烷基。在式(XV)的某些实施方案中, $R^2$ 是烷基或取代的烷基。在式(XV)的某些实施方案中, $R^2$ 是甲基。在式(XV)的某些实施方案中, $R^3$ 是烷基或取代的烷基。在式(XV)的一些实施方案中, $R^2$ 为甲基, $Z^1$ 是N, $R^3$ 为氢。在式(XV)的某些实施方案中, $R^2$ 为C1-C6烷基连接基,其被1个、2个或多个氘取代,例如在邻近-NH-氮的连接基的碳原子上。

[0264] 在式(XV)的一些实施方案中, $Z^4$ 是O,且 $Z^3$ 为 $CH_2$ 。在式(XV)一些实施方案中, $Z^4$ 和 $Z^3$ 各自是O。在式(XV)一些实施方案中, $Z^4$ 是 $CH_2$ 和 $Z^3$ 为O。在式(XV)的一些实施方案中, $Z^4$ 是 $CH_2$ 和 $Z^3$ 是 $CH_2$ 。在某些情况下,该化合物具有以下结构:

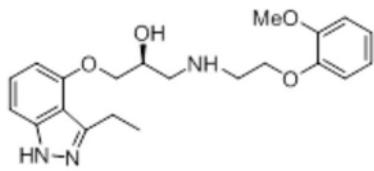


[0265]



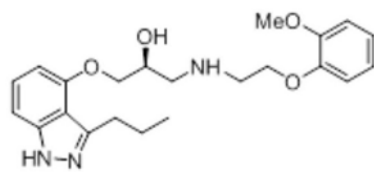
[0266] 在某些情况下,该化合物具有以下结构:

[0267]



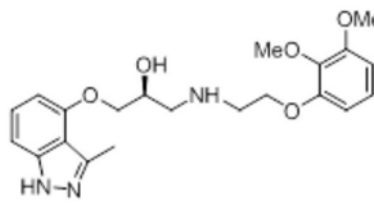
[0268] 在某些情况下,该化合物具有以下结构:

[0269]



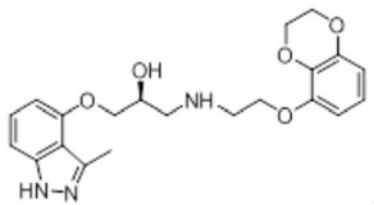
[0270] 在某些情况下,该化合物具有以下结构:

[0271]



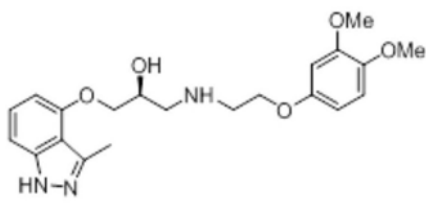
[0272] 在某些情况下,该化合物具有以下结构:

[0273]



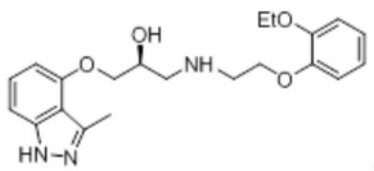
[0274] 在某些情况下,该化合物具有以下结构:

[0275]



[0276] 在某些情况下,该化合物具有以下结构:

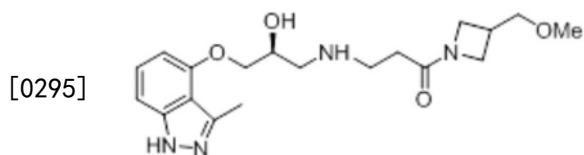
[0277]



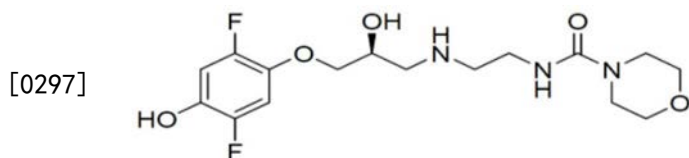
[0278] 在某些情况下,该化合物具有以下结构:



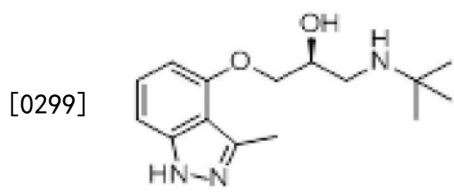
[0294] 在某些情况下,该化合物具有以下结构:



[0296] 在某些情况下,该化合物具有以下结构:

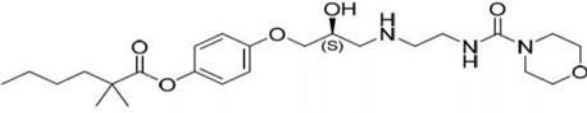
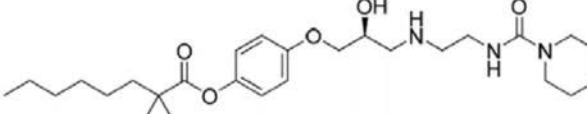
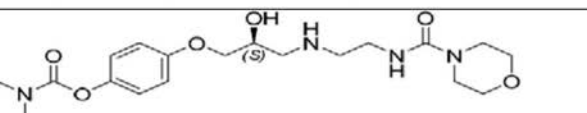
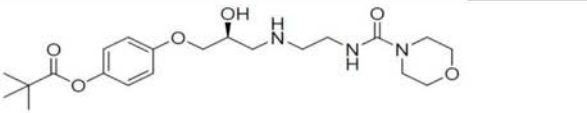
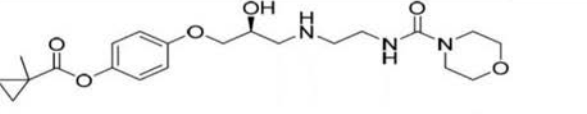
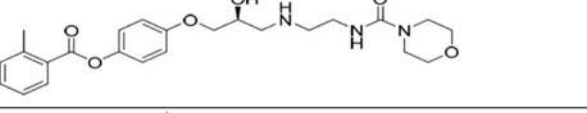
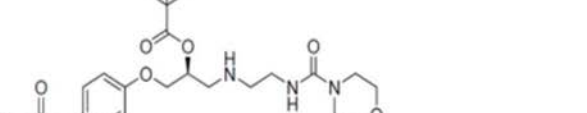
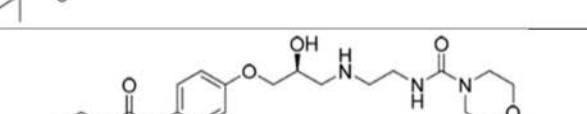

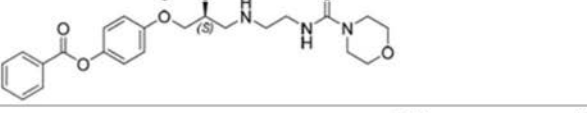
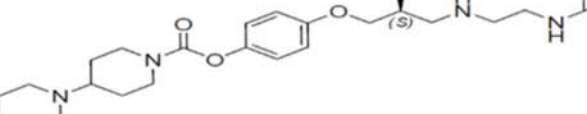


[0298] 在某些情况下,该化合物具有以下结构:



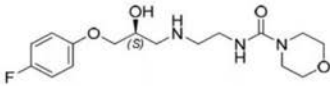
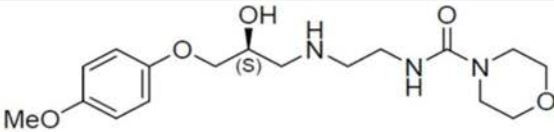
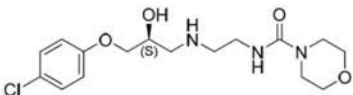
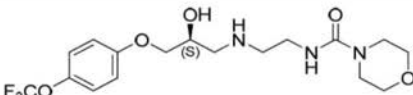
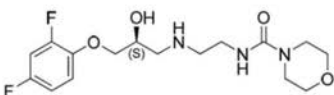
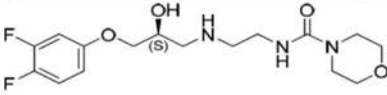
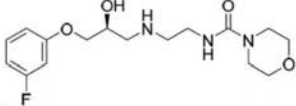
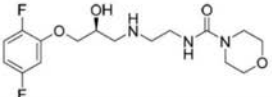
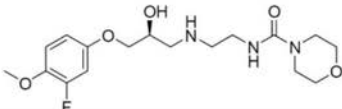
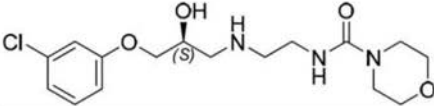
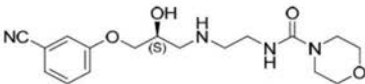
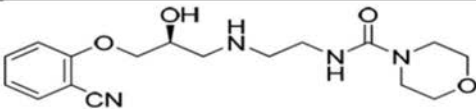
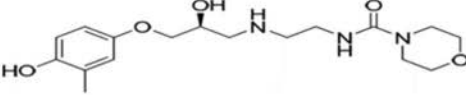
[0300] 在某些情况下,该化合物是表1的化合物。在某些情况下,该化合物选自表1的化合物3-6、8和10。在某些情况下,该化合物选自表1的化合物24-31。在某些情况下,该化合物选自表1的化合物1-2。在某些情况下,该化合物选自表1的化合物11-21。在某些情况下,该化合物选自表1的化合物43-48。

[0301] 表1:感兴趣的化合物

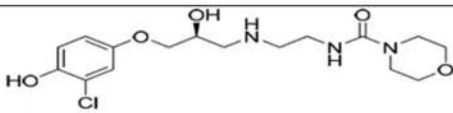
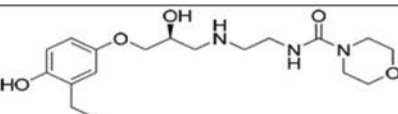
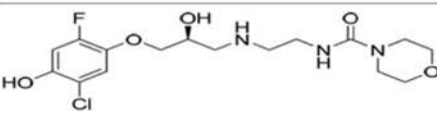
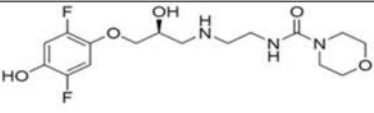
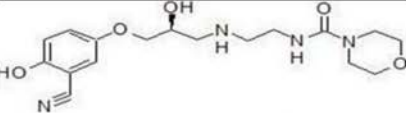
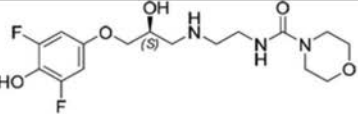
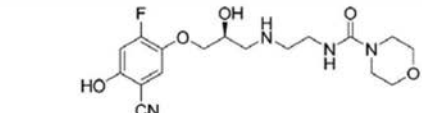
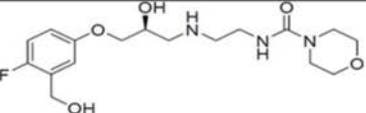
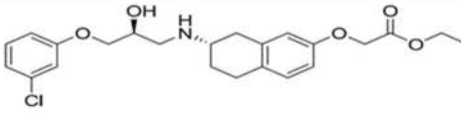
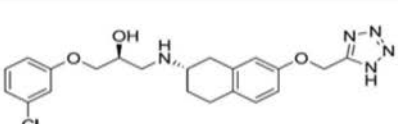
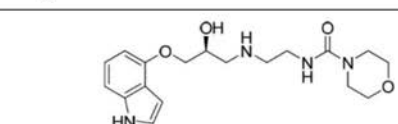
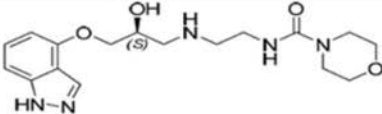
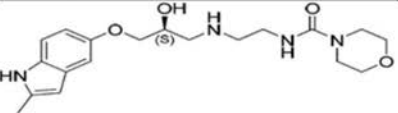
化合物编号	化合物结构
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

[0302]

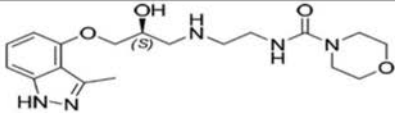
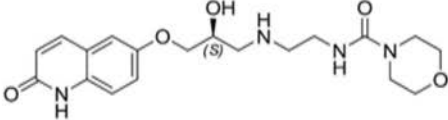
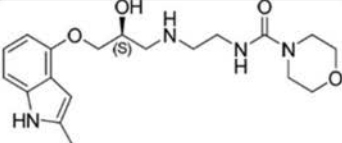
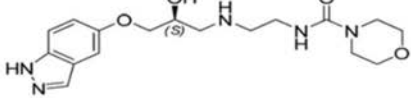
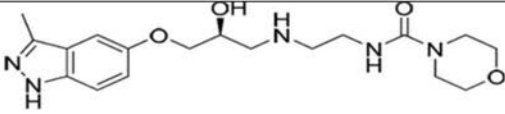
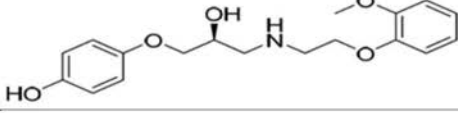
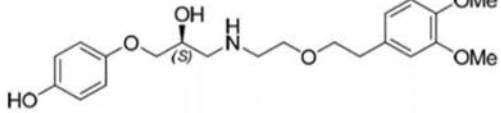
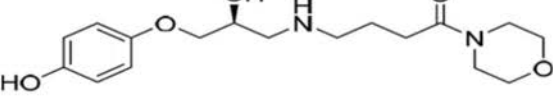
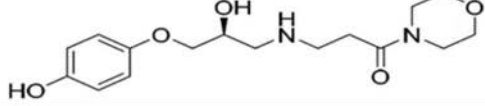
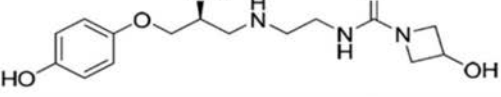
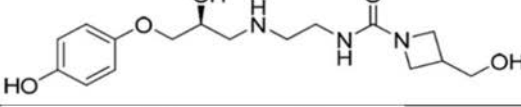
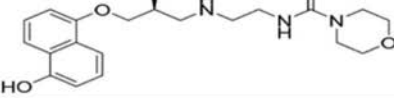
[0303]

12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	

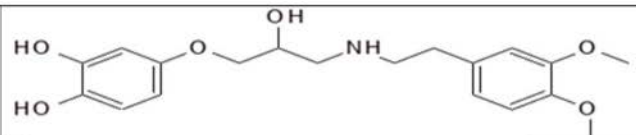
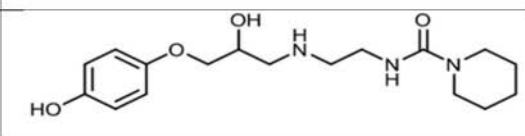
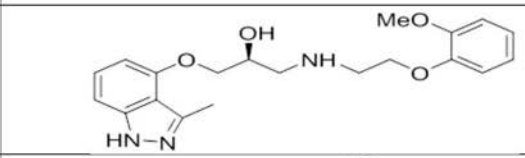
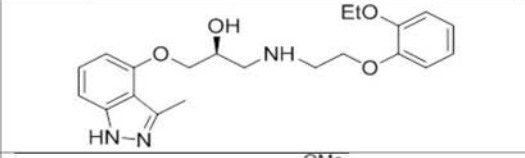
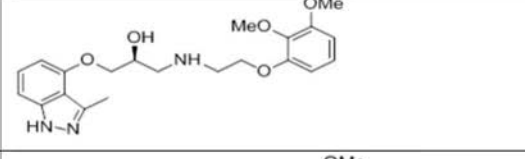
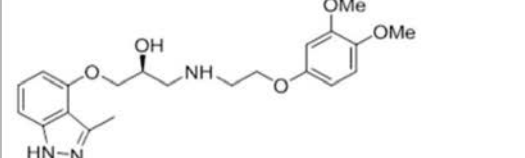
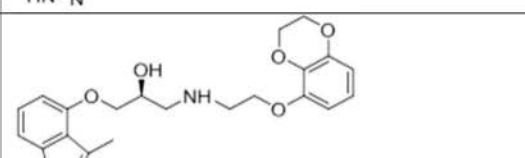
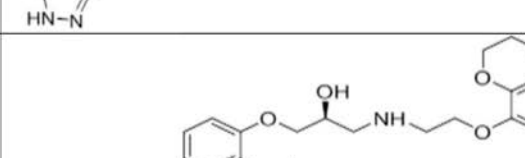
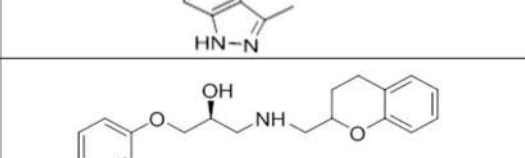
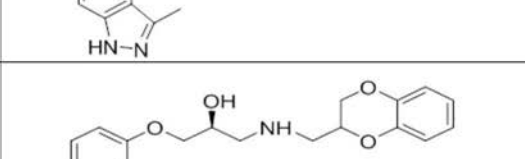
[0304]

25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	

[0305]

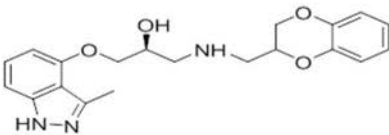
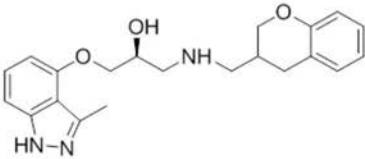
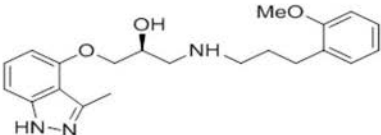
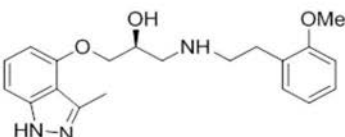
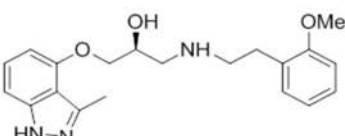
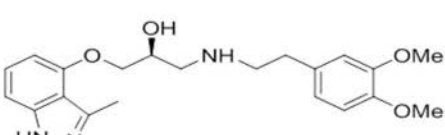
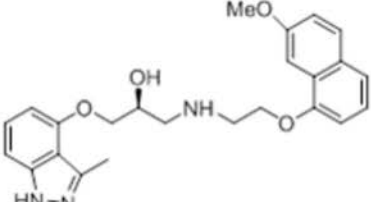
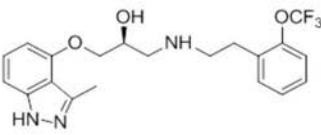
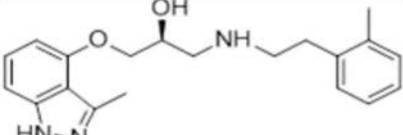
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	

[0306]

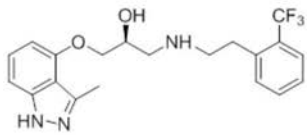
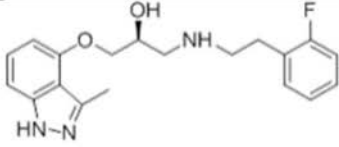
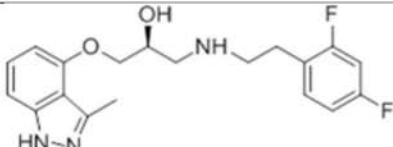
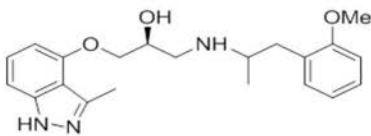
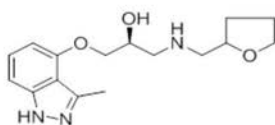
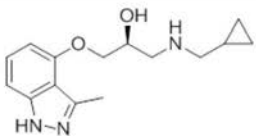
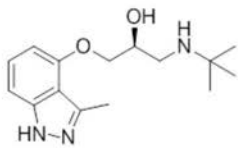
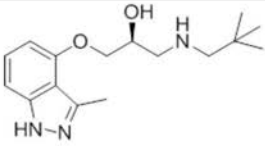
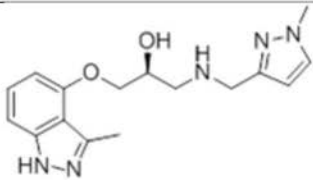
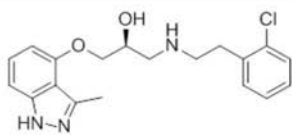
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	



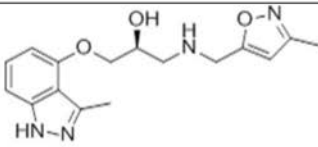
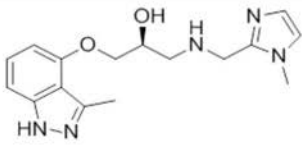
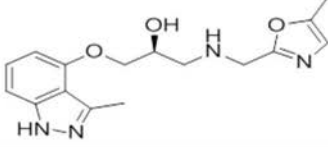
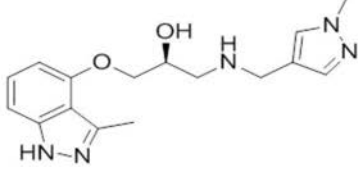
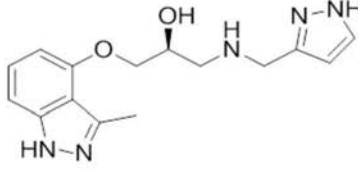
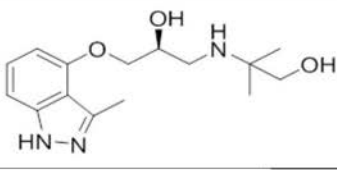
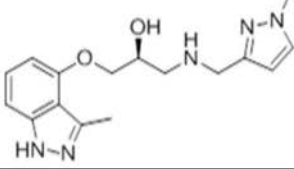
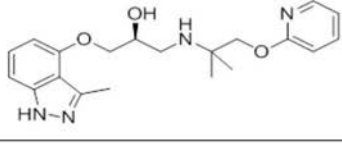
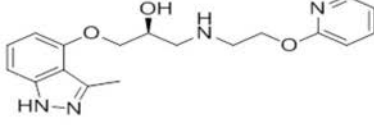
[0307]

60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	

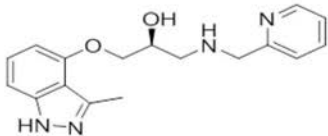
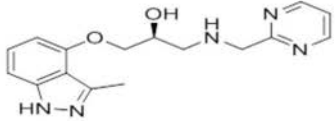
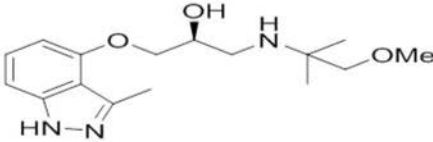
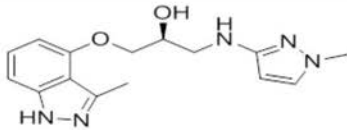
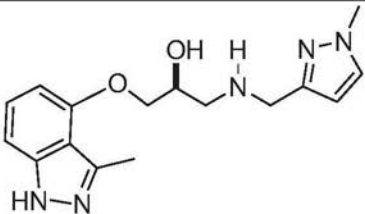
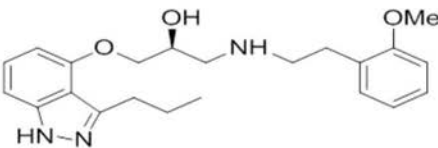
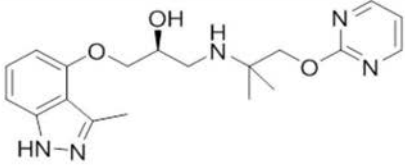
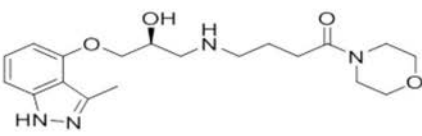
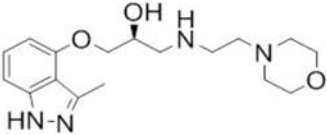
[0308]

69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	
76	
77	
78	

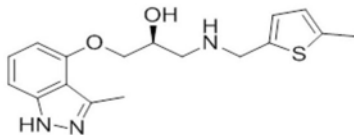
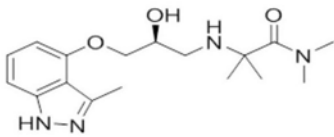
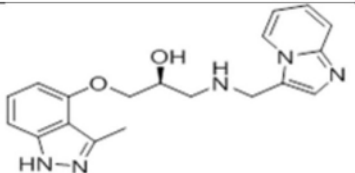
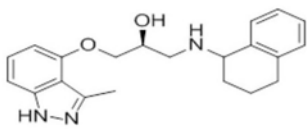
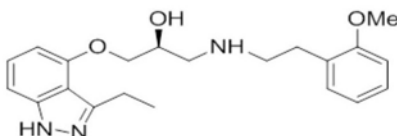
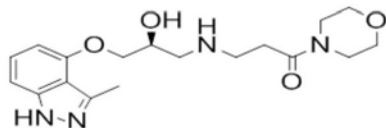
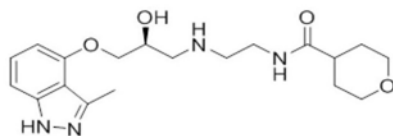
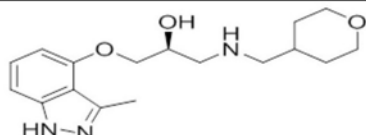
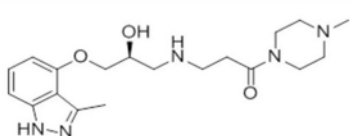
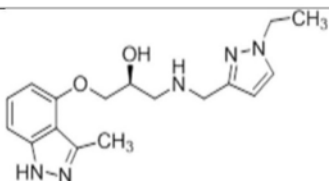
[0309]

79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	

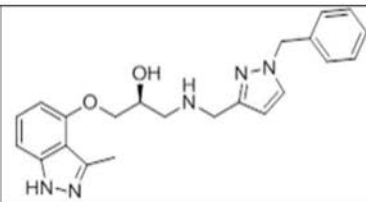
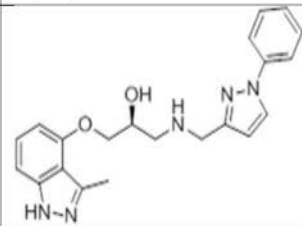
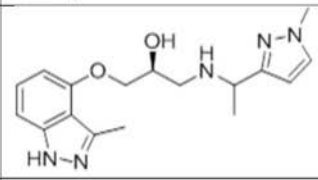
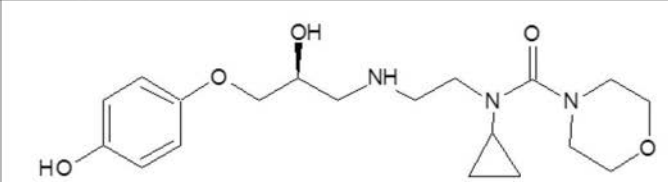
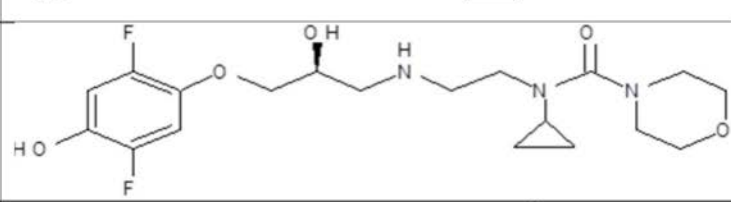
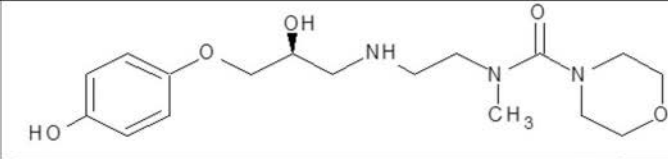
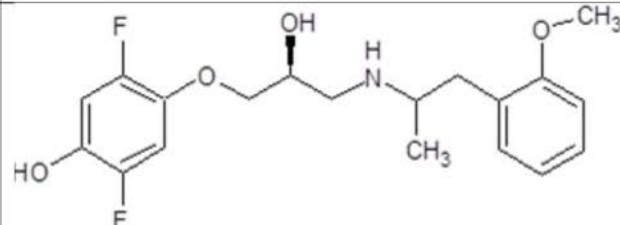
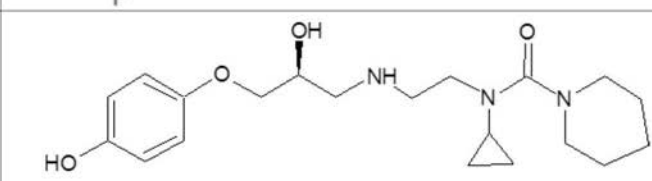
[0310]

88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	

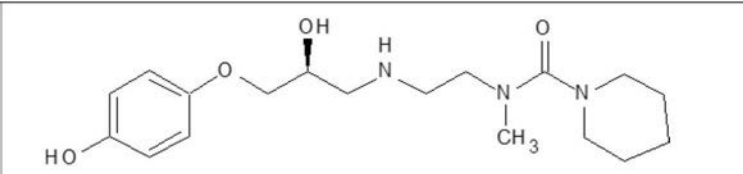
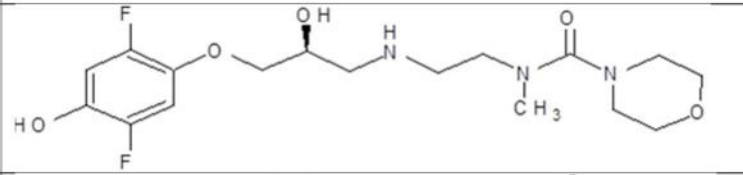
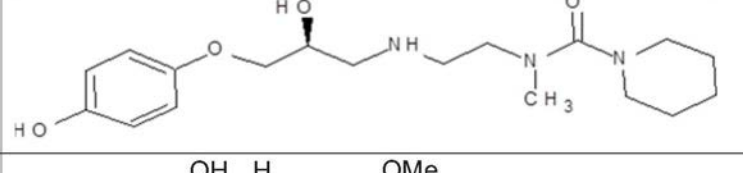
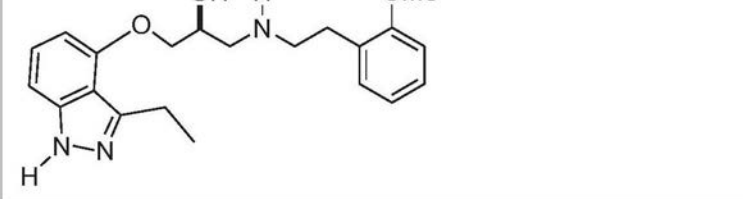
[0311]

97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	

[0312]

107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	
114	

[0313]

115	
116	
117	
118	

[0314] 本公开的各方面包括肾上腺素能受体调节化合物、它们的盐(例如药学上可接受的盐)和和/或其溶剂化物、水合物和/或前药形式。此外,可以理解的是,在本文所述的具有一个或多个手性中心的任何化合物中,如果绝对立体化学没有明确指示,则每个中心可以独立地为R-构型或S-构型或它们的混合物。应当理解的是盐、溶剂合物、水合物、前药和立体异构体的所有排列意欲由本公开涵盖。

[0315] 本发明的某些化合物具有不对称碳原子(光学中心)或双键;外消旋物、非对映异构体、几何异构体和单独的异构体(例如单独的对映异构体)都旨在包括在本公开的范围。本发明的化合物还可以在构成这些化合物的一个或多个原子上含有非天然比例的原子同位素。例如,主题化合物可以用放射性同位素放射性标记,例如氘、碘-<sup>125</sup>I或<sup>14</sup>C。可以被结合到本文公开的化合物中的同位素的实例包括但不限于<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>O、<sup>17</sup>O等。本发明化合物的所有同位素变体,无论是否具有放射性,都旨在包括在本公开的范围。

[0316] 感兴趣的生物活性化合物的氘化可产生具有改善的药代动力学(PK)、药效学(PD)和/或毒性特征的类似物。在一些实施方案中,感兴趣的化合物(例如,本文所述的任何一种化合物)在分子的任何方便位置包含氘取代基。在本发明化合物的某些情况下,化合物进一步被改性以包括氘,例如2个或更多个氘取代基,例如3个或更多个,4个或更多个,或5个或更多个氘取代基。在一些情况下,氘取代基位于化合物的烷基或取代的烷基的碳原子上。

[0317] 化合物可以非溶剂化形式以及溶剂化形式存在,包括水合形式。通常,化合物可以是水合的或溶剂化的。某些化合物可以以多种结晶或无定形形式存在。通常,所有物理形式对于本文考虑的用途是等同的,并且旨在落入本公开的范围。

[0318] 此外,除非另有说明,否则本发明实施方案的化学方法和技术通常根据本领域熟知的常规方法进行,并且如本说明书中引用和讨论的各种一般和更具体的参考文献中所述。参见,例如Loudon, Organic Chemistry, 第四版, New York: Oxford University Press, 2002, 360-361页, 1084-1085; Smith和March, March's Advanced Organic Chemistry:

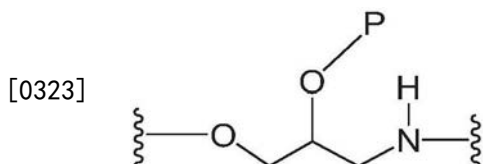
Reactions, Mechanisms, and Structure, 第五版, Wiley-Interscience, 2001。

[0319] 提供了可用于合成公开的化合物的公知化学合成方案和条件的许多一般参考文献是可获得的(参见例如Smith和March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第五版, Wiley-Interscience, 2001; 或Vogel, A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis, 第四版, New York: Longman, 1978)。

[0320] 在一些实施方案中, 主题化合物或其前药形式以药学上可接受的盐的形式提供。包含胺或含氮杂芳基的化合物可以是碱性属性的, 因此可以与任何数量的无机和有机酸反应形成药学上可接受的酸加成盐。通常用于形成这种盐的酸包括无机酸, 如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸和磷酸, 以及有机酸, 如对甲苯磺酸、甲磺酸、草酸、对溴苯磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸和乙酸, 以及相关的无机和有机酸。这样的药学上可接受的盐因此包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、癸酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、对苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯基乙酸盐、苯基丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 $\beta$ -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、扁桃酸盐、马尿酸盐、葡萄糖酸盐、乳糖酸盐等盐。在某些具体实施方案中, 药学上可接受的酸加成盐包括与无机酸如盐酸和氢溴酸形成的那些, 以及与有机酸如富马酸和马来酸形成的那些。

[0321] 在一些实施方案中, 主题化合物以前药形式提供。“前药”是指活性剂的衍生物, 其需要在体内转化以释放活性剂。在某些实施方案中, 转化是酶促转化。前药经常(尽管不是必需的)在药理学上无活性, 直到转化为活性剂。“保护部分”是指一种保护基团形式, 当用于掩蔽活性剂内的官能团时其将活性剂转化为前药。在一些情况下, 保护部分将通过在体内通过酶促或非酶促方式裂解的键连接到药物上。可以例如根据Rautio等人(“Prodrugs: design and clinical applications”, Nature Reviews Drug Discovery 7, 255-270 (2008年2月))描述的策略和方法制备主题化合物的任何方便的前药形式。

[0322] 在某些实施方案中, 主题化合物是式(I)-(IX)之一的前药形式, 其包括如下的与氨基甘油连接基连接的保护部分:



[0324] 其中P是保护部分。在某些情况下, -OP是醚。在某些情况下, -OP是碳酸酯。在某些情况下, -OP是磷酸酯。在某些情况下, -OP是烷氧基磷酸酯。在某些情况下, -OP是酯。在某些实施方案中, P是酰基或取代的酰基。在某些实施方案中, P是-C(O)R<sub>10</sub>, 其中R<sub>10</sub>、R<sub>20</sub>和R<sub>30</sub>各自独立地选自氢、未取代的或取代的C<sub>1-6</sub>卤代烷基、未取代的或取代的C<sub>1-6</sub>烷基、未取代的或取代的C<sub>3-6</sub>环烷基、未取代的或取代的C<sub>2-6</sub>烯基、未取代的或取代的C<sub>2-6</sub>炔基、未取代或取代的



C<sub>6-10</sub>芳基、未取代或取代的5至10元杂芳基、未取代或取代的芳基-C<sub>1-4</sub>烷基、未取代或取代的芳基-C<sub>1-4</sub>烷基和未取代或取代的芳氧基-C<sub>1-4</sub>烷基。在某些情况下,P选自下列基团中的一种:-COCH<sub>3</sub>、-COC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>和-CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>。

[0325] 在某些实施方案中,主题化合物是式(I)-(IX)之一的前药形式,其包括与酚取代基连接的保护部分,例如,芳基-O-P,其中P是保护部分(例如,如本文所述的)。例如,在式(IV)和(V)的某些情况下,当R<sup>11</sup>-R<sup>15</sup>之一是羟基时,主题化合物可以以前药形式存在,其中羟基被取代基P取代,如上定义的,例如酰基或取代的酰基。

[0326] 在一些实施方案中,主题化合物、前药、立体异构体或其盐以溶剂化物(例如水合物)的形式提供。本文所用的术语“溶剂化物”是指由一种或多种溶质分子(例如前药或其药学上可接受的盐)和一种或多种溶剂分子形成的复合物或聚集体。这种溶剂化物通常是结晶固体,其具有基本上固定的溶质与溶剂的摩尔比。代表性的溶剂包括例如水、甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸等。当溶剂是水时,形成的溶剂化物是水合物。

[0327] 药物制剂

[0328] 还提供了药物制剂。药物制剂是包括存在于药学上可接受的载体的肾上腺素能受体调节化合物(例如一种或多种本发明的化合物,单独或在一种或多种附加活性剂存在下)的组合物。“药学上可接受的载体”可以是由联邦或州政府的管理机构批准的或在美国药典或其他公认的药典中列出的用于哺乳动物(例如人)的载体。术语“载体”是指稀释剂、佐剂、赋形剂或运载体,本发明化合物与其配制用于施用至哺乳动物。这种药物载体可以是液体,例如水和油,包括石油、动物、植物或合成来源的那些,例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。药物载体可以是盐水、阿拉伯树胶、明胶、淀粉糊、滑石、角蛋白、胶体二氧化硅、尿素等。此外,可以使用辅助剂、稳定剂、增稠剂、润滑剂和着色剂。

[0329] 当施用于哺乳动物时,本公开的化合物和组合物以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂可以是无菌的。在一些情况下,当静脉内施用主题化合物时,使用水性介质作为载体,例如水、盐水溶液和葡萄糖水溶液和甘油溶液。

[0330] 药物组合物可以采取胶囊、片剂、药丸、丸剂、锭剂、粉末、颗粒、糖浆、酏剂、溶液、悬浮液、乳液、栓剂或其缓释制剂的形式,或适于给予哺乳动物的任何其他形式。在某些情况下,将药物组合物配制按照常规方法给药,作为适于口服或静脉内给予人的药物组合物。合适的药物载体及其制剂的方法的实例描述于Remington:The Science and Practice of Pharmacy,Alfonso R.Gennaro ed.,Mack Publishing Co.Easton,Pa.,第19版,1995,第86、87、88、91和92章,在此通过引用并入。赋形剂的选择将部分地由特定化合物以及用于施用组合物的特定方法确定。因此,本发明的药物组合物有多种合适的制剂。

[0331] 本发明化合物的施用可以是全身或局部的。在某些实施方案中,对哺乳动物的施用将导致本公开化合物的全身释放(例如进入血流)。施用方法可包括肠内途径,如口服、口腔、舌下和直肠;局部施用,如透皮和皮内;和肠外施用。合适的肠胃外途径包括通过皮下注射针或导管注射,例如静脉内、肌肉内、皮下、皮内、腹膜内、动脉内、心室内、鞘内和前房内注射,和非注射途径,例如阴道内直肠或鼻腔施用。在某些实施方案中,皮下施用本公开的化合物和组合物。在某些实施方案中,口服施用本公开的化合物和组合物。在某些实施方案中,可期望将一种或多种本公开的化合物局部施用于需要治疗的区域。这可以通过例如手术期间的局部输注,局部施用,例如结合手术后的伤口敷料,通过注射,借助于导管,通过栓

剂或通过植入物来实现,所述植入物是多孔的、无孔的或凝胶状的材料,包括膜,例如弹性膜,或纤维。

[0332] 对于眼病的治疗,本发明的药物制剂可以例如通过滴眼剂、结膜下注射、结膜下植入、玻璃体内注射、玻璃体内植入、眼球筋膜下注射或眼球筋膜下植入施用。

[0333] 通过将化合物溶解、悬浮或乳化在水性或非水性溶剂中,例如植物油或其它类似油、合成脂肪酸甘油酯、高级脂肪酸酯或丙二醇,可将化合物配制成注射用制剂;并且如果需要,可使用常规添加剂如增溶剂、等渗剂、悬浮剂、乳化剂、稳定剂和防腐剂。

[0334] 还可以配制主题化合物用于口服施用。对于口服药物制剂,合适的赋形剂包括药物级的运载体,例如甘露醇、乳糖、葡萄糖、蔗糖、淀粉、纤维素、明胶、硬脂酸镁、糖精钠和/或碳酸镁。对于在口服液体制剂中的用途,组合物可制成溶液、悬浮液、乳液或糖浆,以固体或液体形式提供,适于在含水载体中水合,例如含水盐水、葡萄糖水溶液、甘油或乙醇,优选水或生理盐水。如果需要,该组合物还可含有少量无毒辅助物质,如润湿剂、乳化剂或缓冲剂。在一些实施方案中,适于口服给药的制剂可包括(a)液体溶液,例如溶解在稀释剂例如水或盐水中的有效量的化合物;(b)胶囊、小袋或片剂,每片含有预定量的活性成分,为固体或颗粒;(c)适当的液体中的悬浮液;(d)合适的乳液。片剂形式可包括乳糖、甘露醇、玉米淀粉、马铃薯淀粉、微晶纤维素、阿拉伯胶、明胶、胶体二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸和其它赋形剂、着色剂、稀释剂、缓冲剂、润湿剂、防腐剂、调味剂和药学相容的赋形剂中的一种或多种。锭剂形式可包括调味剂通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶中的活性成分,以及包含惰性基质中的活性成分的锭剂,惰性基质例如明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯胶,乳剂,凝胶等,除活性成分外,还含有如本文所述的赋形剂。

[0335] 可以将本发明制剂制成气溶胶制剂,通过吸入给药。可以将这些气溶胶制剂置于加压的可接受的推进剂中,例如二氯二氟甲烷、丙烷、氮气等。它们还可以配制成用于非加压制剂的药物,例如用于喷雾器或雾化器中。

[0336] 在一些实施方案中,适于肠胃外给药的制剂包括水性和非水性等渗无菌注射液,其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和溶质,其使制剂与预期接受者的血液等渗,以及含水和非水无菌悬浮液,其可包括悬浮剂、增溶剂、增稠剂、稳定剂和防腐剂。制剂可以单位剂量或多剂量密封容器存在,例如安瓿和小瓶,并且可以在冷冻干燥(冻干)条件下储存,其仅需要在使用前立即添加无菌液体赋形剂例如水以便注射。临时注射液和悬浮液可由前述类型的无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0337] 适于局部给药的制剂可以作为乳膏、凝胶、糊剂或泡沫提供,除活性成分外,还含有适当的载体。在一些实施方案中,局部制剂含有一种或多种选自结构剂、增稠剂或胶凝剂和润肤剂或润滑剂的组分。经常使用的结构剂包括长链醇例如硬脂醇和甘油醚或酯以及低聚(环氧乙烷)醚或其酯。增稠剂和胶凝剂包括例如丙烯酸或甲基丙烯酸及其酯的聚合物,聚丙烯酰胺和天然存在的增稠剂,如琼脂、角叉菜胶、明胶和瓜尔胶。润肤剂的实例包括甘油三酯、脂肪酸酯和酰胺,蜡如蜂蜡、鲸蜡或巴西棕榈蜡,磷脂如卵磷脂、和甾醇及其脂肪酸酯。局部制剂可进一步包括其他组分,例如收敛剂、香料、颜料、皮肤渗透增强剂、防晒霜(例如防晒剂)等。

[0338] 可以提供用于口服或直肠给药的单位剂型,例如糖浆、酏剂和悬浮剂,其中每个剂量单位,例如一茶匙、大汤匙、片剂或栓剂,含有预定量的含有一种或多种抑制剂的组合物。

类似地,用于注射或静脉内施用的单位剂型可包括组合物中的抑制剂,其为无菌水、生理盐水或另一种药学上可接受的载体中的溶液。

[0339] 如本文所用,术语“单位剂型”是指适合作为人和动物受试者的单位剂量的物理上离散的单位,每个单位含有与药学上可接受的稀释剂、载体或媒介物结合的计算的预定量的本公开化合物,其量足以产生所需效果。本公开内容的新单位剂型的规格取决于所用的具体化合物和要实现的效果,以及与宿主中每种化合物相关的药效学。在药物剂型中,化合物可以以游离碱、其药学上可接受的盐的形式给药,或者它们也可以单独使用或以适当的组合使用,以及与其它药学活性化合物组合使用。

[0340] 剂量水平可以根据具体化合物、递送载体的性质等而变化。给定化合物的所需剂量可通过各种方法容易地确定。在本公开的上下文中施用于动物,特别是人的剂量应足以在合理的时间范围内在动物中实现预防或治疗反应,例如,如本文更详细描述。剂量取决于多种因素,包括所用特定化合物的强度、动物的状况和动物的体重、以及疾病的严重程度和疾病的阶段。剂量的大小还将取决于特定化合物给药可能伴随的任何不良副作用的存在、性质和程度。

[0341] 调节肾上腺素能受体的方法

[0342] 本发明的肾上腺素能受体调节化合物可用于调节样品中靶标肾上腺素能受体的活性。本方法的方面包括使样品与有效量的肾上腺素能受体调节化合物接触(例如,如本文所述)。

[0343] 肾上腺素能受体调节化合物可以是靶肾上腺素能受体的激动剂。在一些情况下,肾上腺素能受体调节化合物的有效量是相对于对照例如表现出已知的受体活性水平的对照细胞,足以以下述量激活与细胞中的肾上腺素能受体相关的活性的量:10%或更多,如20%或更多、30%或更多、40%或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多、80%或更多、90%或更多、100%或更多、200%或甚至更多。

[0344] 肾上腺素能受体调节化合物可以是靶肾上腺素能受体的部分激动剂。在一些情况下,肾上腺素能受体调节化合物的有效量是足以实现肾上腺素能受体在细胞中的部分激动作用的量,例如,其中相对于对照(例如完全活化的受体),主题化合物实现受体的10%或更多的活化,例如20%或更多、30%或更多、40%或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多、80%或更多、或90%或更多。可以使用任何方便的方法评估部分激动,例如使用已知的完全激动剂作为100%激活对照的基于细胞的测定,其中可以相对于完全激动剂测量受体的相对最大激活(参见例如图2A)。

[0345] 肾上腺素能受体调节化合物可以是靶肾上腺素能受体的拮抗剂。在一些情况下,肾上腺素能受体调节化合物的有效量是相对于对照(例如不接触感兴趣的化合物的样品)足以抑制或降低样品中目标肾上腺素能受体的活性10%或更多的量,如20%或更多、30%或更多、40%或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多、80%或更多、90%或更多、或甚至更多。

[0346] 在该方法的一些实施方案中,目标肾上腺素能受体是 $\beta$ 1-肾上腺素能受体。在该方法的一些实施方案中,目标肾上腺素能受体是 $\beta$ 2-肾上腺素能受体。在该方法的一些实施方案中,目标肾上腺素能受体是 $\beta$ 3-肾上腺素能受体。在该方法的一些实施方案中,目标肾上腺素能受体是 $\alpha$ 1-肾上腺素能受体。在该方法的一些实施方案中,目标肾上腺素能受体是 $\alpha$

2-肾上腺素能受体。在某些情况下,所述化合物相对于 $\beta$ 2-肾上腺素能受体对于 $\beta$ 1-肾上腺素能受体是选择性的。在某些情况下,该化合物相对于 $\beta$ 3-肾上腺素能受体对于 $\beta$ 1-肾上腺素能受体是选择性的。

[0347] 如本文所用,术语“样品”涉及含有一种或多种目标分析物的材料或材料混合物,在一些情况下为液体形式。在一些实施方案中,在其最广泛意义上使用的该术语是指含有细胞或产生细胞代谢物的任何植物、动物或细菌材料,例如从个体分离的组织或液体(包括但不限于血浆、血清、脑脊液、淋巴、泪液、唾液和组织切片)或来自体外细胞培养成分。术语“样品”也可以指“生物样品”。如本文所用,术语“生物样品”是指整个生物体或其组织、细胞或组成部分的子集(例如体液,包括但不限于血液、粘液、淋巴液、滑液、脑脊髓液、唾液、羊水、羊膜脐血、尿液、阴道液和精液)。“生物样品”还可以指从整个生物体或其组织、细胞或组成部分或其级分或部分(包括但不限于血浆、血清、脊髓液、淋巴液、皮肤外部分、呼吸道、肠道和泌尿生殖道、泪液、唾液、乳汁、血细胞、肿瘤和器官)制备的匀浆、裂解物或提取物。在某些实施方案中,样品已从动物或植物中移出。生物样品可包括细胞。术语“细胞”以其常规意义使用,是指真核生物和原核生物的基本结构单元,至少具有细胞核和细胞膜。在某些实施方案中,细胞包括原核细胞,例如来自细菌。在其他实施方案中,细胞包括真核细胞,例如从动物、植物或真菌的生物样品中获得的细胞。

[0348] 目标肾上腺素能受体可以是负责介导在细胞中的胞内信号或通路的那种。在某些情况下,样品包括细胞并且调节肾上腺素能受体调节细胞中的生理过程。任何方便生理过程可涉及用于使用本发明方法的细胞调节。在某些情况下,生理过程是与心脏功能有关的过程。在某些情况下,生理过程是涉及认知功能的过程。在某些情况下,生理过程是涉及炎症途径或病症的过程。本发明的方法可在细胞中提供信号传导分子的细胞内浓度的调节,如cAMP。本主题方法可提供用于部分或完全阻塞肾上腺素能受体,以导致样品中cAMP的调节(例如活化)。在某些实施方案中,该方法不调节细胞的 $\beta$ -抑制蛋白途径。在一些情况下,所述细胞是炎症细胞并且细胞的功能被调节。本主题方法可以抑制细胞中的炎症途径。在某些情况下,TNF- $\alpha$ 在细胞中被抑制,例如,TNF- $\alpha$ 浓度或生产通过实践本发明方法减少。在该方法的某些实施方案中,细胞是神经元。在某些情况下,调节肾上腺素能受体增强神经发生。

[0349] 在某些实例中,所述样品是细胞样品。样品可以是体外或体内的。本主题方法的方面包括评估样品中靶标肾上腺素能受体的活性。如本文所用的,术语“评估”、“测定”、“测量”和“估计”及“分析”可互换使用并包括定量和定性测定。评估所述目标肾上腺素能受体的活性可以在使样品与本发明化合物接触之前和/或之后执行,并且可以使用任何方便的方法实现,包括直接方法(例如肾上腺素能受体活性的测定或目标肾上腺素能受体直接结合的抑制测定)和间接方法(例如,测量由靶肾上腺素能受体产生的下行信号)。多种用于评估目标肾上腺素能受体的活性的方法可以利用,例如,用于感兴趣的肾上腺素能受体的任何方便的基于官能GPCR细胞的测定法和实施例部分的测定法。

[0350] 调节细胞中炎性途径的方法

[0351] 本公开内容的方面包括调节细胞中炎性途径的方法。申请人发现了一种方法,由此细胞中选择性激活感兴趣的 $\beta$ 1-肾上腺素能受体可以选择性地激活与受体相关的cAMP途径,而不调节细胞中的 $\beta$ -抑制蛋白途径。在一些情况下,本主题方法包括调节炎性反应,例

如对炎症信号或病症的炎症反应。在一些情况下,该方法可用于调节感兴趣的细胞中的TNF- $\alpha$  (例如,调节TNF- $\alpha$ 的产生),并且可用于多种治疗和研究应用。因此,该方法包括将细胞与 $\beta$ 1-选择性肾上腺素能受体调节化合物接触,以对于 $\beta$ -抑制途径选择性地激活细胞中的cAMP途径。在某些实施方案中,该方法不调节细胞的 $\beta$ -抑制蛋白途径。本主题方法可以导致细胞中TNF- $\alpha$ 产生的调节。调节炎症途径是指调节感兴趣途径的任何方便成员的浓度。在一些情况下,调节将炎症途径的靶成员的浓度降低10%或更多,例如20%或更多、30%或更多、40%或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多、80%或更多、90%或更多、或甚至更多。在一些情况下,“调节TNF- $\alpha$ ”是指相对于对照例如未与目标化合物接触的细胞,细胞中TNF- $\alpha$ 的产生的浓度降低10%或更多,例如20%或更多、30%或更多、40%或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多、80%或更多、90%或更多、或甚至更多。在该方法的一些情况下,细胞中的炎症途径受到抑制。在某些情况下,细胞是炎症细胞,并且细胞的功能受到调节。

[0352] 任何方便的 $\beta$ 1-选择性肾上腺素能受体调节化合物均可用于本发明方法中。在一些情况下,可用于本发明方法的化合物是式(I) - (IX) 中任一个的化合物(例如,如本文所述)。在一些情况下, $\beta$ 1-选择性肾上腺素能受体调节化合物是表1的化合物。在一些情况下, $\beta$ 1-选择性肾上腺素能受体调节化合物是化合物43-48之一(参见表1)。

[0353] 在该方法的一些实施方案中,所述化合物是 $\beta$ 1-肾上腺素能受体的部分激动剂。在该方法的某些实施方案中,该化合物是 $\beta$ 1-肾上腺素能受体的拮抗剂。在某些情况下,该化合物相对于 $\beta$ 2-肾上腺素能受体对于 $\beta$ 1-肾上腺素能受体是选择性的。在某些情况下,所述化合物相对于 $\beta$ 3-肾上腺素能受体对于 $\beta$ 1-肾上腺素能受体是选择性的。在某些情况下,所述化合物相对于细胞中 $\beta$ 2-肾上腺素能受体和 $\beta$ 3-肾上腺素能受体对于 $\beta$ 1-肾上腺素能受体是选择性的。

[0354] 细胞可以在体外或体内。在某些情况下,细胞是体内的,并且方法包括治疗受试者的炎症。在某些情况下,炎症病症是牛皮癣。在这种情况下,接触包括将 $\beta$ 1-选择性肾上腺素能受体调节化合物给予有需要的受试者。可以在主题方法中使用任何方便的给药途径和方法(例如,如本文所述)。在某些情况下,给药途径是口服。在一些情况下,给药途径是皮肤的,例如,通过局部施用合适的药物组合物。在某些情况下,给药途径是鼻内给药。

[0355] 在该方法的一些实施方案中,靶标肾上腺素能受体和细胞位于受试者的脑中,例如,需要治疗神经变性疾病的受试者(例如,如本文所述)。在这种情况下,化合物在给药后穿透受试者的血脑屏障。能够穿透血脑屏障的化合物可用于本发明方法。在该方法的某些实施方案中,靶标肾上腺素能受体和细胞位于受试者的外周器官中,例如需要治疗心血管疾病的受试者。在这种情况下,不能穿过血脑屏障的化合物(例如,化合物38)可用于本发明方法而没有任何CNS相关的副作用。

[0356] 治疗方法

[0357] 本发明的肾上腺素能受体调节化合物可用于治疗受试者的病症或疾病,其中涉及肾上腺素能受体的活性(例如,如本文所述)。所述方法的方面包括向需要其的受试者施用治疗有效量的肾上腺素能受体调节化合物以治疗受试者。“治疗有效量”是指足以引发所需生物效应(例如,治疗病症或疾病)的化合物浓度。“治疗”是指至少实现与患病宿主的病症相关的症状的改善,其中改善在广义上用于指至少减少与正在被治疗的病症相关的参数的

大小,例如症状。如此,治疗还包括其中病理病症或至少与其相关的症状被完全抑制,例如,预防发生或停止,例如终止,使得宿主不再患有病症或至少表征病症的症状。因此,治疗包括:(i) 预防,即降低临床症状发展的风险,包括引起临床症状不发展,例如,预防疾病进展为有害状态;(ii) 抑制,即阻止临床症状的发展或进一步发展,例如减轻或完全抑制活动性疾病;和/或(iii) 缓解,即引起临床症状消退。

[0358] 可以用本发明化合物治疗的疾病或病症的实例包括但不限于:心脏疾病、炎症性疾病、神经变性疾病(例如阿尔茨海默病)、神经精神病症、神经发育障碍(例如唐氏综合征或自闭症)、呼吸系统疾病、记忆障碍、抑郁症、中风、缺血性脑组织损伤和癌症。

[0359] 在某些情况下,本主题化合物是 $\beta$ 1-肾上腺素能受体激动剂。在某些情况下,本主题化合物是 $\beta$ 1-肾上腺素能受体部分激动剂。在某些情况下,本主题化合物是 $\beta$ 1-肾上腺素能受体激动剂或部分激动剂,其用于心脏病症或疾病,如心源性休克。在某些情况下,本主题化合物是 $\beta$ 1-肾上腺素能受体拮抗剂,其用于心脏病症或疾病,例如高血压、冠心病、心律失常、心肌梗死或局部缺血性心脏疾病。

[0360] 在一些情况下,本主题化合物是 $\beta$ 1-肾上腺素能受体激动剂或部分激动剂,其用于神经变性或神经发育疾病,如阿尔茨海默病、记忆障碍、抑郁症、中风和缺血性脑或组织损伤。在某些情况下,本主题化合物是 $\beta$ 1-肾上腺素能受体拮抗剂,其用于神经变性或神经发育疾病。

[0361] 在某些情况下,本主题化合物是 $\beta$ 2-肾上腺素能受体激动剂。在某些情况下,本主题化合物是 $\beta$ 2-肾上腺素能受体部分激动剂。在某些情况下,本主题化合物是 $\beta$ 2-肾上腺素能受体激动剂或部分激动剂,其用于心脏病症或疾病,如心源性休克。在某些情况下,本主题化合物是 $\beta$ 2-肾上腺素能受体拮抗剂,其用于心脏病症或疾病,例如高血压、冠心病、心律失常、心肌梗死或局部缺血性心脏疾病。在一些情况下,本主题化合物是 $\beta$ 2-肾上腺素能受体激动剂或部分激动剂,其用于神经变性或神经发育疾病,如阿尔茨海默病、记忆障碍、抑郁症、中风和缺血性脑或组织损伤。在某些情况下,本主题化合物是 $\beta$ 2-肾上腺素能受体拮抗剂,其用于神经变性或神经发育疾病。

[0362] 在癌症的背景下,术语“治疗”包括以下任何或全部:减少实体肿瘤的生长、抑制癌细胞的复制、减少总体肿瘤负荷,以及改善与癌症相关的一种或多种症状。

[0363] 在神经退行性疾病的背景下,术语“治疗”包括以下任何一种或全部:减少 $\beta$ -淀粉样蛋白神经炎斑块,减少神经元内神经原纤维缠结,减少淀粉样血管病,预防神经元变性,预防神经元脱髓鞘,预防或抑制异常蛋白质或毒素的神经元或神经元外积聚,以及改善与神经退行性疾病相关的一种或多种症状。

[0364] 在心脏病的情况下,术语“治疗”包括以下任一种或全部:降低患有高血压的患者的血压,改善患有心源性休克或低血压的患者的心脏收缩性等。

[0365] 在炎症情况下,术语“治疗”包括以下任何一种或全部:减少 $\beta$ 淀粉样蛋白斑块,改变小胶质细胞对淀粉样蛋白 $\beta$ 斑块的反应,改善神经元损伤以响应神经炎症反应,改善患神经退行性疾病的人的认知功能等。在一些情况下,该方法导致调节Abeta(淀粉状蛋白质)诱导的长期增强(LTP)损伤(例如,如本文所述)。

[0366] 待治疗的受试者可以是需要治疗的受试者,其中待治疗的宿主为适合使用肾上腺素能受体调节化合物治疗的宿主。在一些实施方案中,受试者是患有神经变性疾病或病症

的受试者。在某些实施方案中,受试者患有阿尔茨海默氏病。在一些实施方案中,受试者患有或怀疑患有心脏疾病或病症。在一些实施方案中,受试者是患有炎性疾病或病症的受试者。在一些情况下,通过主题方法治疗的疾病或病症选自癌症、炎性病症、神经精神病症、神经发育病症(例如唐氏综合征或自闭症)、呼吸病症、记忆障碍、抑郁症、中风、缺血脑或组织损伤和癌症。

[0367] 在一些情况下,本主题治疗方法包括确定或诊断受试者是否具有与目标肾上腺素能受体相关的疾病或病症的步骤。可以使用任何方便的方法执行确定步骤。在一些情况下,确定步骤包括从受试者获得生物样品并测定样品中是否存在包含靶标肾上腺素能受体的细胞。样品可以是细胞样品。在一些情况下,样品是活组织检查(例如,肿瘤活组织检查)。确定步骤可包括直接或间接鉴定目标肾上腺素能受体的不期望活性。

[0368] 因此,各种受试者可以适合于使用本文公开的肾上腺素能受体调节化合物和药物组合物进行治疗。如本文所用,术语“受试者”,“宿主”和“患者”可互换使用。通常这类受试者为“哺乳动物”,其中人为备受关注的。其它受试者可包括家养宠物(例如,狗和猫)、家畜(例如,牛、猪、山羊、马等)、啮齿动物(例如,小鼠、豚鼠和大鼠,例如,如在疾病的动物模型中),以及非人类灵长类动物(如黑猩猩和猴子)。

[0369] 施用的肾上腺素能受体调节化合物的量可以使用任何方便的方法测定,其量足以产生与药学上可接受的稀释剂、运载体或载体相关的期望效果。本公开内容的单位剂型的规格将取决于所用的具体化合物和要实现的效果,以及与宿主中每种化合物相关的药效学。

[0370] 在一些实施方案中,肾上腺素能受体调节化合物的有效量是在约50ng/ml至约50μg/ml范围中的量(例如约50ng/ml至约40μg/ml、约30ng/ml至约20μg/ml、约50ng/ml至约10μg/ml、约50ng/ml至约1μg/ml、约50ng/ml至约800ng/ml、约50ng/ml至约600ng/ml、约50ng/ml至约500ng/ml、约50ng/ml至约500ng/ml、约50ng/ml至约400ng/ml、约60ng/ml至约400ng/ml、约70ng/ml至约300ng/ml、约60ng/ml至约100ng/ml、约65ng/ml至约85ng/ml、约70ng/ml至约90ng/ml、约200ng/ml至约900ng/ml、约200ng/ml至约800ng/ml、约200ng/ml至约700ng/ml、约200ng/ml至约600ng/ml、约200ng/ml至约500ng/ml、约200ng/ml至约400ng/ml、或约200ng/ml至约300ng/ml)。

[0371] 在一些实施方案中,肾上腺素能受体调节化合物的有效量是在约10pg至约100mg范围中的量,例如约10pg至约50pg、约50pg至约150pg、约150pg至约250pg、约250pg至约500pg、约500pg至约750pg、约750pg至约1 ng、约1 ng至约10ng、约10ng至约50ng、约50ng至约150ng、约150ng至约250ng、约250ng至约500ng、约500ng至约750ng、约750ng至约1μg、约1μg至约10μg、约10μg至约50μg、约50μg至约150μg、约150μg至约250μg、约250μg至约500μg、约500μg至约750μg、约750μg至约1mg、约1 mg至约50mg、约1 mg至约100mg或约50mg至约100mg。该量可以是单剂量或可以是每日总量。每日总量可以为10pg至100mg,或者可以为100mg至约500mg,或者可以为500mg至约1000mg。

[0372] 在一些实施方案中,施用单剂量的主题化合物。在其他实施方案中,施用多剂量的主题化合物。在一段时间内给予多剂量的情况,肾上腺素能受体调节化合物每日两次(qid)、每日(qd)、隔日(qod)、每三天、每周三次(tiw)或者每周两次(biw)施用,持续一段时间。例如,化合物在一天至约2年或更长的时间内以qid、qd、qod、tiw或biw施用。例如,取决



于各种因素,化合物以任何上述频率施用一周、两周、一个月、两个月、六个月、一年或两年或更长时间。

[0373] 可以使用多种方法中的任何一种来确定治疗方法是否有效。例如,可以测定从用主题方法治疗的个体获得的生物样品的与靶标肾上腺素能受体相关的活性或生物学功能。对受试者的治疗方法的有效性的评估可包括使用任何方便的方法在治疗之前、期间和/或之后评估受试者。本方法的方面还包括评估受试者对治疗的治疗反应的步骤。

[0374] 在一些实施方案中,该方法包括评估受试者的状况,包括诊断或评估受试者的一种或多种症状,其与治疗的疾病或病症相关(例如,如本文所述)。在一些实施方案中,该方法包括从受试者获得生物样品并测定样品,例如,是否存在与感兴趣的疾病或病症相关的特定类型的细胞(例如,如本文所述)。样品可以是细胞样品。本发明方法的评估步骤可以在使用任何方便的方法施用主题化合物之前、期间和/或之后进行一次或多次。

[0375] 在某些情况下,评估步骤包括识别受试者的某些生理特征或症状。在某些情况下,评估受试者包括诊断受试者是否患有神经退行性疾病或病症。在某些情况下,神经变性疾病是阿尔茨海默氏病。在一些情况下,评估步骤包括评估受试者的空间工作记忆。主题治疗方法可以导致受试者的空间工作记忆的改善,例如,通过 $\beta 1$ -肾上腺素能受体的激动剂刺激。

[0376] 联合疗法

[0377] 本公开的方面还包括联合疗法。在某些实施方案中,主题方法包括施用治疗有效量的一种或多种另外的活性剂。联合疗法是指肾上腺素能受体调节化合物(例如,如本文所述)可以与另一种治疗剂组合使用以治疗单一疾病或病症。在具体的实施方案中,本公开的化合物与另一种治疗剂的施用同时施用,所述另一种治疗剂可以作为包含本公开的化合物的组合物的组分施用或作为不同组合物的组分施用。在某些实施方案中,在施用另一种治疗剂之前或之后施用包含本公开化合物的组合物。

[0378] 主题化合物可以在各种治疗应用中与其他治疗剂组合施用。对联合疗法感兴趣的治疗应用包括其中靶标肾上腺素能受体的活性是疾病进展的原因或复合因子的那些应用。因此,本发明化合物可用于联合疗法,其中需要抑制受试者中的靶肾上腺素能受体。可通过包括本发明化合物的联合疗法治疗的疾病状况的实例包括但不限于心脏病或疾病、神经变性疾病或神经发育疾病、呼吸系统疾病、哮喘、记忆障碍、抑郁、炎性疾病、中风、缺血性脑组织损伤和癌症。可与本主题肾上腺素能受体调节化合物联合使用的感兴趣的药剂包括但不限于抗抑郁药、抗精神病药、 $\beta$ -受体阻滞剂、血管收缩剂、抗低血压药、减充血剂、化学治疗剂、阿尔茨海默病中使用的药剂、和抗炎药。

[0379] 本主题肾上腺素能受体调节性化合物可以与在心脏病的治疗有用的任何药剂联合使用,心脏病诸如心源性休克、高血压、充血性心脏衰竭、冠状心脏疾病、心律失常、心肌梗塞或缺血性心脏病。其可以与本主题肾上腺素能受体调节化合物联合使用的药剂包括但不限于地诺帕明、多巴酚丁胺、扎莫特罗、醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、呋喃洛尔、艾司洛尔、美托洛尔、奈必洛尔、沃替西汀、卡维地洛、拉贝洛尔、酚妥拉明、哌唑嗪、西拉唑啉、甲氧胺、辛弗林、依替福林、间羟胺、米多君、和香豆素。

[0380] 本主题肾上腺素能受体调节化合物可以与可用于治疗神经变性或神经发育疾病的任何药剂联合使用,例如阿尔茨海默病、记忆障碍、认知功能障碍、抑郁症、中风和缺血性



脑或组织损伤、唐氏综合征或自闭症。可与本主题肾上腺素能受体调节化合物联合使用的感兴趣的药剂包括但不限于乙酰丙嗪。

[0381] 在一些情况下,本主题肾上腺素能受体调节化合物可与胆碱酯酶抑制剂或NMDA受体调节剂组合用于治疗疾病,例如神经变性或神经发育性疾病。感兴趣的药剂包括但不限于多奈哌齐、安理申、加兰他敏、Razadyne、美金刚胺、Namenda、利凡斯的明、艾斯能、他克林和康耐视。

[0382] 可以与本主题肾上腺素能受体调节化合物联合使用的其他感兴趣的药剂包括但不限于4-NEMD、7-Me-罗哌啶、胍丁胺、安普乐定、溴莫尼定、大麻酚、可乐定、地诺米定、右美托咪定、Fadolmidine、胍那苄、胍法新、洛非西定、Marsanidine、美托咪定、甲基苯丙胺、米伐西醇、利美尼定、罗米非定、他利克索、噻美尼定、替托尼定、甲氯后定、甲苯噻嗪、赛洛唑啉、阿立哌唑、阿塞那平、阿替美唑、西拉唑啉、氯氮平、依法克生、咪唑克生、鲁拉西酮、美哌隆、米安舍林、米尔塔扎平、萘吡坦、奥氮平、帕潘立酮、酚苄明、酚妥拉明、吡咯地尔、雷沃辛、利培酮、罗替戈汀、奎硫平、诺替地平、西替地平、托拉唑啉、育亨宾、齐拉西酮和佐替平。

[0383] 可与本主题肾上腺素能受体调节化合物联合使用的其他感兴趣的药剂包括但不限于比托特罗、非诺特罗、己丙肾上腺素、异丙肾上腺素或异丙肾上腺素、左旋沙丁胺醇或左旋沙丁胺醇、间羟异丙肾上腺素或间羟异丙肾上腺、吡布特罗、丙卡特罗、沙丁胺醇或沙丁胺醇、特布他林、班布特罗、克伦特罗、福莫特罗、沙美特罗、卡莫特罗、茚达特罗、米非特罗、奥达特罗、维兰特罗、非诺特罗、丁丙诺林、异丙肾上腺素、利托君、沙丁胺醇或沙丁胺醇、特布他林、齐帕特罗、ICI-118,551和丁氧胺。

[0384] 效用

[0385] 肾上腺素能受体调节化合物,例如,如本文所述的,以及使用其的方法可用于各种应用。感兴趣的应用包括但不限于:治疗应用、诊断应用和研究应用。

[0386] 本公开的肾上腺素能受体调节化合物和包括其的药物组合物可用于多种治疗应用。感兴趣的治疗应用包括其中靶标肾上腺素能受体的活性是疾病进展的原因或复合因子的应用。肾上腺素能受体与多种疾病相关联。存在多种肾上腺素能受体亚型,其以不同的模式表达并参与不同的生理过程。在一些情况下,可选择性靶向一种亚型的主题化合物具有多种疾病的治疗潜力。这样,本主题化合物可用于治疗其中期望在宿主中调节靶肾上腺素能受体的各种不同病症。可以用本发明化合物治疗的疾病或病症的实例包括但不限于:心脏疾病、炎性疾病、神经变性疾病(例如阿尔茨海默病)、神经精神病症、神经发育障碍(例如唐氏综合征或自闭症)、呼吸系统疾病、记忆障碍、抑郁症、中风、缺血性脑组织损伤和癌症。

[0387] 在某些情况下,本主题化合物是 $\beta$ 1-肾上腺素能受体激动剂或部分激动剂,其用于心脏病症或疾病,如心源性休克。在某些情况下,本主题化合物是 $\beta$ 1-肾上腺素能受体拮抗剂,其用于心脏病症或疾病,例如高血压、冠心病、心律失常、心肌梗死或局部缺血性心脏疾病。

[0388] 在一些情况下,本主题化合物是 $\beta$ 1-肾上腺素能受体激动剂或部分激动剂,其用于神经变性或神经发育疾病,如阿尔茨海默病、记忆障碍、抑郁症、中风和缺血性脑或组织损伤。在某些情况下,本主题化合物是 $\beta$ 1-肾上腺素能受体拮抗剂,其用于神经变性或神经发育疾病。

[0389] 在一些情况下,本主题化合物是 $\beta 1$ -肾上腺素能受体激动剂或部分激动剂,其用于神经变性或神经发育疾病,如阿尔茨海默病、记忆障碍、抑郁症、中风和缺血性脑或组织损伤、唐氏综合征或自闭症。在某些情况下,本主题化合物是 $\beta 1$ -肾上腺素能受体拮抗剂,其用于神经变性或神经发育疾病(例如,如本文所述)。

[0390] 主题化合物可用于各种研究应用,包括识别和测试候选的肾上腺素能受体调节化合物(例如,用于药物开发)和进行与靶标肾上腺素能受体的活性有关的感兴趣疾病状况的研究。感兴趣的研究应用可涉及在多种体外测定中使用主题化合物,包括高通量筛选测定、效力测定和竞争性抑制测定,其中主题化合物可用作对照化合物或作为研究感兴趣细胞的病理学的工具。

#### [0391] 系统和试剂盒

[0392] 还提供了包含肾上腺素能受体调节化合物(例如,如本文所述)的试剂盒。本公开的系统包括例如由医疗保健从业者放在一起的活性剂的集合,用于向受试者(例如患者)施用。这种系统可包括肾上腺素能受体调节化合物和一种或多种其它活性剂(例如,如本文所述)。包含提供的肾上腺素能受体调节化合物的试剂盒,其可包括一种或多种剂量的肾上腺素能受体调节化合物,和任选的一种或多种剂量的一种或多种另外的活性剂。方便地,制剂可以以单位剂量形式提供。在这样的试剂盒中,除了含有制剂(例如单位剂量)的容器之外,还有信息包装说明书,其描述了本发明方法中主题制剂的使用,例如,使用主题单位剂量治疗细胞增殖性疾病的说明书。这些说明书可以多种形式存在于主题系统和试剂盒中,其中一种或多种可以存在于试剂盒中。可以存在这些说明书的一种形式是在合适的介质或基底上的印刷信息,例如,在其上打印信息的一张或多张纸,在试剂盒的包装中,在包装插入说明书等中。另一种方法是计算机可读介质,例如磁盘、CD等,其上已经记录了信息。可能存在的另一种方法是可以因特网使用的网站地址以访问远程站点的信息。试剂盒中可以存在任何方便的方法。

#### [0393] 实施例

[0394] 提出以下实施例以便向所属领域的一般技术人员完整地公开且描述如何制备和使用本发明,并且并不旨在限制本发明人视为其发明的范围,也不旨在表示下文实验为所进行的全部或唯一实验。已努力确保关于所使用的数量(例如量、温度等)的准确性,但应当说明存在一些实验性误差和偏差。

#### [0395] 引言

[0396] 在ADR的许多亚型中, $\beta 1$ -肾上腺素能受体(ADRB1)是各种治疗领域的重要靶标。例如,自20世纪60年代以来,ADRB1拮抗剂( $\beta$ -受体阻滞剂)已被用于治疗心血管疾病,并且仍然是当今最常用的药物之一。我们的实验室还发现ADRB1是阿尔茨海默病(AD)病理生理学的关键参与者,也是AD中最被低估的治疗靶点之一。例如,我们以前表明,在转基因小鼠过表达人淀粉样蛋白 $\beta$ 蛋白前体(APP)中ADRB1的激活逆转AD样认知缺陷(Coutellier等, "Beta1-adrenergic receptor activation enhances memory in Alzheimer's disease model." *Ann Clin Transl Neurol.* 2014;1(5):348-60)。类似地,我们已经表明,ADRB1的急性激活挽救了唐氏综合征的Ts65Dn小鼠模型中观察到的情境记忆和空间记忆缺陷,其显示出加速的AD样病理学(Faizi等人, "Comprehensive behavioral phenotyping of Ts65Dn mouse model of Down syndrome: activation of beta1-adrenergic receptor by

xamoterol as a potential cognitive enhancer.”Neurobiol Dis.2011;43(2):397-413)。除了认知增强作用,我们还观察到,ADRB1的活化减弱了AD的病理特征,包括 $\beta$ -淀粉样蛋白负担、tau蛋白病理学和神经炎症(Ardestani等,“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.”Neuropharmacology.2017;116:371-86)。

[0397] ADRB1激动剂可能具有AD的治疗潜力,其可以解决认知症状和AD病理学。除了其涉及在AD外,累积的证据表明,NA系统和ADRB1起到调节神经免疫反应的关键作用。ADRB1参与免疫系统调节具有重要意义,因为神经炎症在许多慢性和急性病理状况中起主要作用,包括多发性硬化和帕金森病。通过调节神经炎症过程,ADRB1配体在某些情况下可以产生与神经炎症相关的疾病的治疗益处。因此,本公开描述ADRB1激动剂作为用于AD和神经炎性疾病的治疗剂的开发。

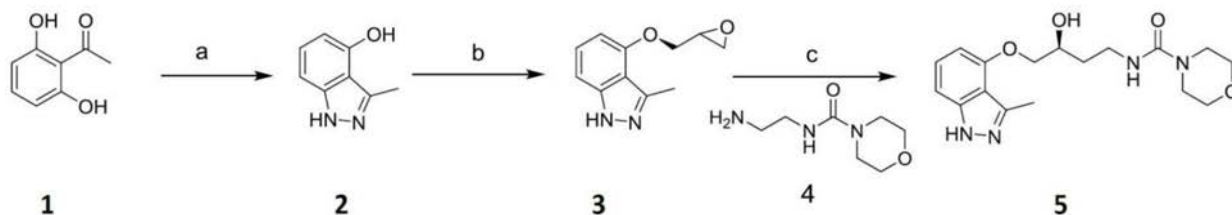
[0398] 在GPCR信号传导的经典观点中,ADRB1的激活导致刺激两个普遍存在和通用的机制:G蛋白信号传导和 $\beta$ 抑制蛋白信号传导。首先,用激动剂刺激ADRB1导致异源三聚体G蛋白的激活并诱导经典的第二信使cAMP信号传导。同时,ADRB1激活刺激 $\beta$ -抑制蛋白向受体的募集。向受体中募集 $\beta$ -抑制蛋白在空间上阻断了进一步的G蛋白信号传导,从而限制了G蛋白信号的持续时间。此外, $\beta$ -抑制蛋白通过介导受体内化而充当支架蛋白。但是,近来,已经清楚,激动剂可以显示信号通路的偏向激活。配体激活受体并以途径依赖性方式产生应答的能力被称为“信号传导偏向”或“功能选择性”。由于G蛋白和 $\beta$ -抑制蛋白介导不同的生理过程,因此偏向的激动剂可以提供改善的治疗选择性和减少的副作用。为了寻找具有AD和神经炎症疾病治疗潜力的化合物,我们鉴定了ADRB1的G蛋白偏向部分激动剂。作为部分激动剂,与完全激动剂相比,这些化合物在外周具有更微妙的作用,但足以产生对AD和神经炎症疾病的治疗益处。通过选择性激活对 $\beta$ -抑制蛋白信号传导具有最小活性或无活性的ADRB1 G蛋白信号传导,这些化合物还可以特异性地靶向疾病相关信号传导途径而不引起激动剂诱导的耐受性。。

[0399] 扎莫特罗(ICI118578)是ADRB1的选择性部分激动剂。与完全激动剂异丙肾上腺素相比,它是部分激动剂,产生约50%的功效,并且曾经用于治疗心血管疾病。然而,扎莫特罗是一种特殊的极性化合物( $clogP=0.4$ ),口服生物利用度仅为5%。此外,由于其极性,其中枢神经系统(CNS)穿透率较低。因此,本公开的焦点是ADRB1配体,其(1)是ADRB1的部分激动剂,(2)显示cAMP信号传导级联的功能选择性,而 $\beta$ -抑制蛋白信号传导最小或没有,和(3)显示改善的脑渗透。本公开包括一系列化合物,包括高效和选择性药物样ADRB1部分激动剂。

[0400] 实施例1:化合物的示例性合成以下代表性的合成方法和策略可以适用于制备主题化合物。

[0401] 方案1:

[0402]



[0403] 试剂和条件:a,水合肼,乙二醇,25-160℃,2.5小时;B,(R)-环氧氯丙烷,CSF,DMF,50℃,48小时;C,4,2-丙醇,50℃,12小时。

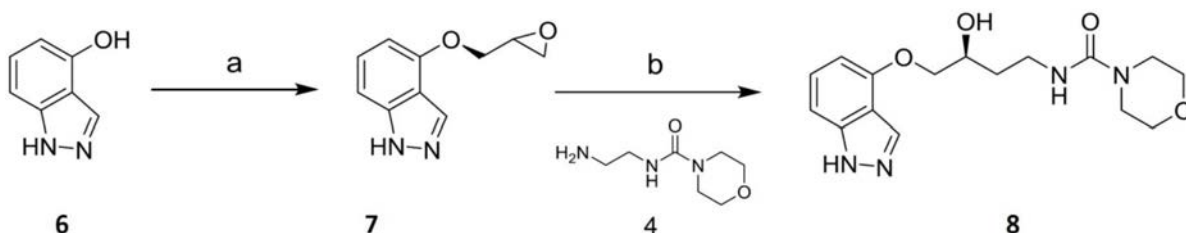
[0404] 3-甲基-1H-吡唑-4-醇(2):将1-(2,6-二羟基苯基)乙-1-酮(1)(5.0g,32.86mmol)在乙二醇(70ml)中的混合物加入水合肼(3.29g,65.72mmol)的乙二醇(20mL)溶液。将反应混合物在室温下搅拌20分钟,然后在160℃下加热额外的2小时。冷却至室温并用水(200mL)稀释后,加入H<sub>2</sub>OAc(2.5ml)以调节pH=6。用EtOAc(3×50ml)萃取所得混合物。将有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并将滤液减压浓缩。通过快速柱(己烷:EtOAc=1:1)纯化粗产物,得到3-甲基-1H-吡唑-4-醇(2)(2.0g,41.1%),为棕色固体。

[0405] (S)-3-甲基-4-(环氧乙烷-2-基甲氧基)-1H-吡唑(3):3-甲基-1H-吡唑-4-醇(2)(1.0g,6.75mmol)和(R)-2-(氯甲基)环氧乙烷(0.94克,10.12mmol)在DMF(10毫升)中的溶液在0℃下搅拌。然后向混合物中加入CsF(1.54g,10.12mmol),并将所得混合物在50℃加热48小时。然后将反应混合物在水和EtOAc之间分配。将有机层用水、盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,将滤液减压浓缩,并将粗产物通过硅胶柱纯化,得到(S)-3-甲基-4-(环氧乙烷-2-基甲氧基)-1H-吡唑(3)(0.8g,46.4%),为固体。

[0406] (S)-N-(3-羟基-4-((3-甲基-1H-吡唑-4-基)氧基)丁基)吗啉-4-甲酰胺(5):向3(0.8g,3.92)在2-丙醇(20ml)中的溶液加入N-(2-氨基乙基)吗啉-4-甲酰胺(4)(2.04g,11.75mmol)。将反应混合物在50℃搅拌5h,然后冷却至室温,用水处理并用EtOAc萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,将滤液减压浓缩,并将粗产物通过二氧化硅柱纯化,得到(S)-N-(3-羟基-4-((3-甲基-1H-吡唑-4-基)氧基)丁基)吗啉-4-甲酰胺(5)(0.2g,13.5%),为固体。

[0407] 方案2:

[0408]



[0409] 试剂和条件:a,(R)-环氧氯丙烷,CSF,DMF,50℃,48小时;C,4,2-丙醇,50℃,12小时。

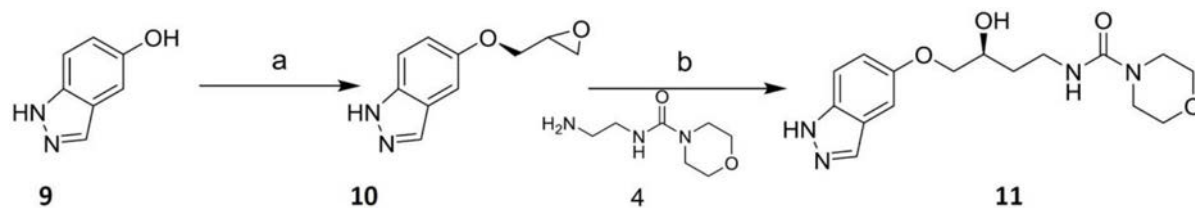
[0410] (S)-4-(环氧乙烷-2-基甲氧基)-1H-吡唑(7):按照与上述制备3相似的方法进行,得到(S)-4-(环氧乙烷-2-基甲氧基)-1H-吡唑(7)(1.1g,38%),为无色油状物。

[0411] (S)-N-(4-((1H-吡唑-4-基)氧基)-3-羟基丁基)吗啉-4-甲酰胺(8):按照与上述制备5相似的方法进行,得到(S)-N-(4-((1H-吡唑-4-基)氧基)-3-羟基丁基)吗啉-4-甲酰胺

胺 (20%), 为黄色油状物。

[0412] 方案3:

[0413]



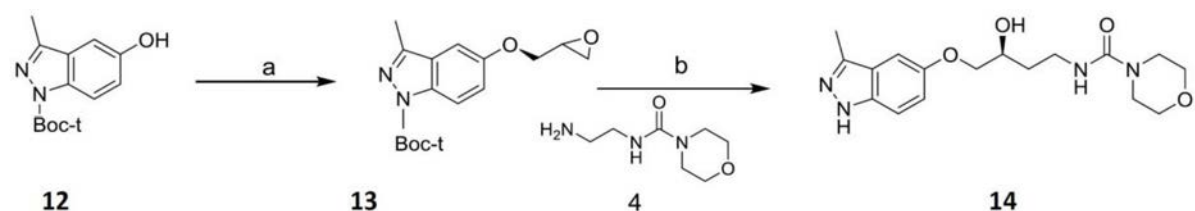
[0414] 试剂和条件: a, (R)-环氧氯丙烷, CSF, DMF, 50°C, 48小时; C, 4, 2-丙醇, 50°C, 12小时。

[0415] (S)-5-(环氧乙烷-2-基甲氧基)-1H-吡唑 (10): 按照与上述制备3相似的方法, 得到 (S)-5-(环氧乙烷-2-基甲氧基)-1H-吡唑 (10), 为无色油状物。

[0416] (S)-N-(4-((1H-吡唑-5-基)氧基)-3-羟基丁基)吗啉-4-甲酰胺 (11): 按照与上述制备5相似的方法进行, 得到 (S)-N-(4-((1H-吡唑-5-基)氧基)-3-羟基丁基)吗啉-4-甲酰胺 (11) (19%), 为黄色油状物。

[0417] 方案4:

[0418]



[0419] 试剂和条件: a, (R)-环氧氯丙烷, CSF, DMF, 50°C, 48小时; C, (i) 4, 2-丙醇, 50°C, 12小时。(ii) HCl/EtOH, 2小时, 然后pH8。

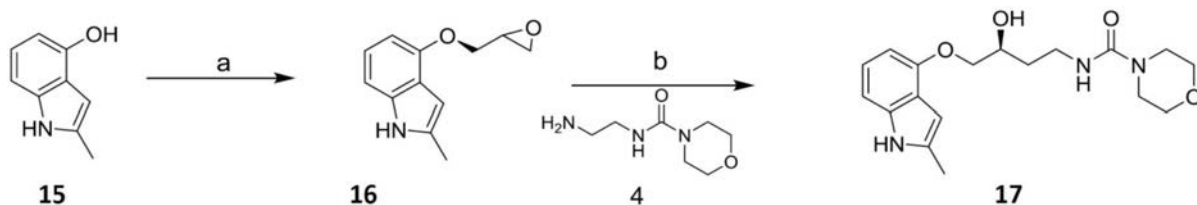
[0420] (S)-3-甲基-5-(环氧乙烷-2-基甲氧基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯 (13): 向5-羟基-3-甲基-1H-吡唑-1-羧酸叔丁基酯 (12) (0.80g, 3.22mmol) 和 (R)-2-(氯甲基)环氧乙烷 (0.90g, 9.72mmol) 在DMF (8mL) 中的溶液, 在0°C滴加CsF (1.47g, 9.68mmol)。将混合物在50°C搅拌12小时, 然后用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 然后在减压下浓缩。通过闪蒸纯化残余物, 得到13 (0.5g, 1.64mmol), 为黄色固体。(10) 无色油状物。

[0421] (S)-N-(4-((1H-吡唑-5-基)氧基)-3-羟基丁基)吗啉-4-甲酰胺 (14): 13 (0.5g, 1.64mmol) 和N-(2-氨基乙基)吗啉-4-甲酰胺 (4) (0.71g, 3.28mmol) 在IPA (5mL) 中的溶液在50°C下搅拌12小时, 然后用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。将残余物溶于HCl/Et<sub>2</sub>O中并在室温下搅拌2小时。浓缩混合物, 用NaHCO<sub>3</sub>调节pH8并通过闪蒸纯化至14 (0.35g, 0.93mmol), 为灰白色固体。

[0422] 15

[0423] 方案5:

[0424]



[0425] 试剂和条件: a, (R)-环氧氯丙烷, CsF, DMF, 50℃, 48小时; C, 4, 2-丙醇, 50℃, 12小时。

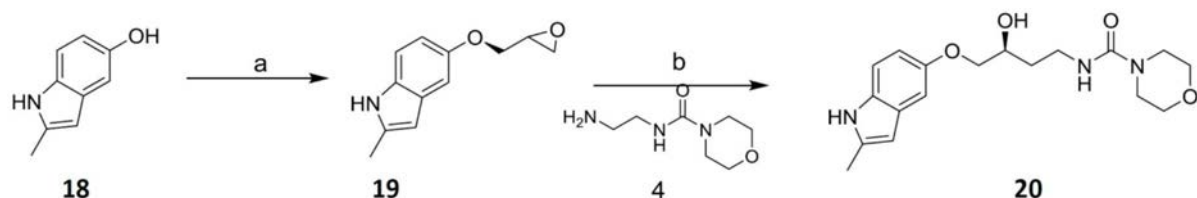
[0426] (S)-2-甲基-4-(环氧乙烷-2-基甲氧基)-1H-吡咯 (16): 该化合物按照上述步骤由2-甲基-1H-吡咯-4-醇 (15) 制备。

[0427] (S)-N-(3-羟基-4-((2-甲基-1H-吡咯-4-基)氧基)丁基)吗啉-4-甲酰胺 (17):

[0428] 按照上述方法由16制备该化合物。

[0429] 方案6:

[0430]



[0431] 试剂和条件: a, (R)-环氧氯丙烷, CsF, DMF, 50℃, 48小时; C, 4, 2-丙醇, 50℃, 12小时。

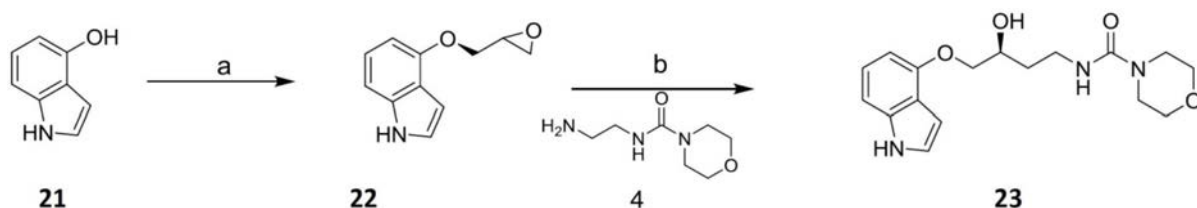
[0432] (S)-2-甲基-5-(环氧乙烷-2-基甲氧基)-1H-吡咯 (19): 按照上述方法, 由2-甲基-1H-吡咯-5-醇 (18) 制备该化合物。

[0433] (S)-N-(3-羟基-4-((2-甲基-1H-吡咯-5-基)氧基)丁基)吗啉-4-甲酰胺 (20):

[0434] 该化合物按照以上所述方法由19制备。

[0435] 方案7:

[0436]

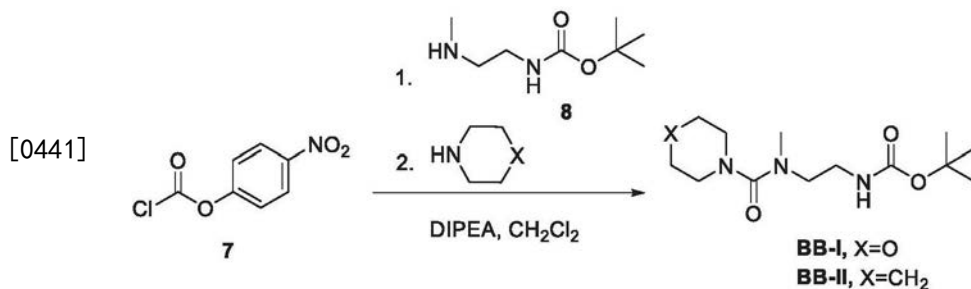


[0437] 试剂和条件: a, (R)-环氧氯丙烷, CsF, DMF, 50℃, 48小时; C, 4, 2-丙醇, 50℃, 12小时。

[0438] (S)-4-(环氧乙烷-2-基甲氧基)-1H-吡咯 (22): 按照本文所述的方法, 由1H-吡咯-4-醇 (21) 制备该化合物, 得到22, 为白色固体, 用于下一步。

[0439] (S)-N-(4-((1H-吡咯-4-基)氧基)-3-羟基丁基)吗啉-4-甲酰胺 (23): 按照本文所述的方法, 由22制备该化合物, 得到23。

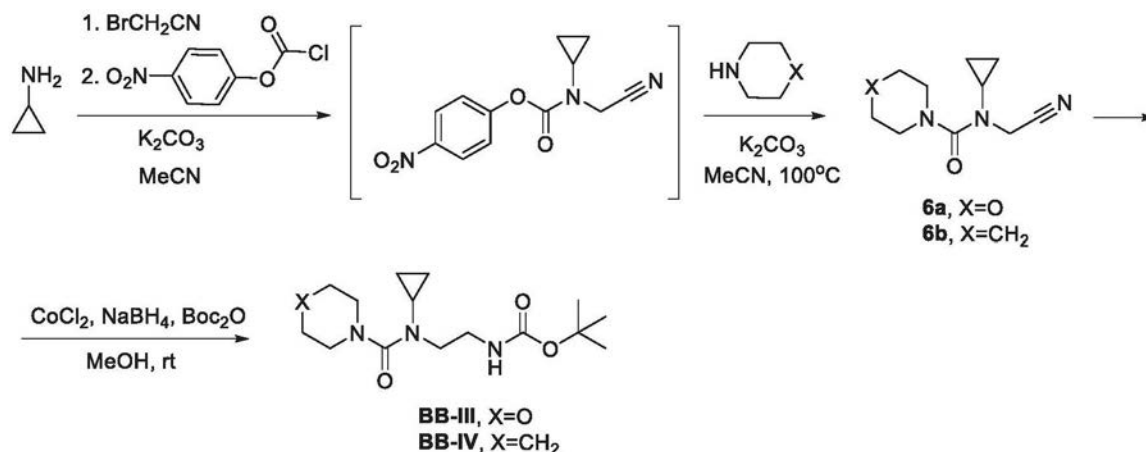
[0440] 方案8:



[0442] 用于合成BB-I和BB-II的通用方法C

[0443] 向搅拌的氯甲酸4-硝基苯酯 (7) (1.39g, 6.9mmol, 1.2当量) 在无水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (13mL) 中的溶液中, 在 $0^\circ\text{C}$ 滴加(2-(甲基氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯溶液 (8) (1.0g, 5.7mmol, 1当量) 和 $i\text{-PrNEt}_2$  (1.49mL, 8.6mmol, 1.5当量) 在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2mL) 中的溶液。将浅绿色溶液温热至室温并搅拌1小时, 随后颜色变为黄色。将反应混合物浓缩至原体积的三分之一, 加入适当的胺 (40毫摩尔, 7当量), 并将所得悬浮液在 $100^\circ\text{C}$ 下剧烈搅拌8小时。将悬浮液冷却至室温并倒入水 (25mL) 中。通过加入1M NaOH水溶液碱化至pH10后, 用EtOAc ( $2 \times 20\text{mL}$ ) 萃取产物。将合并的有机萃取液用2:1盐水/4M HCl水溶液 (20mL) 洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 使用EtOAc作为流动相。

[0444]

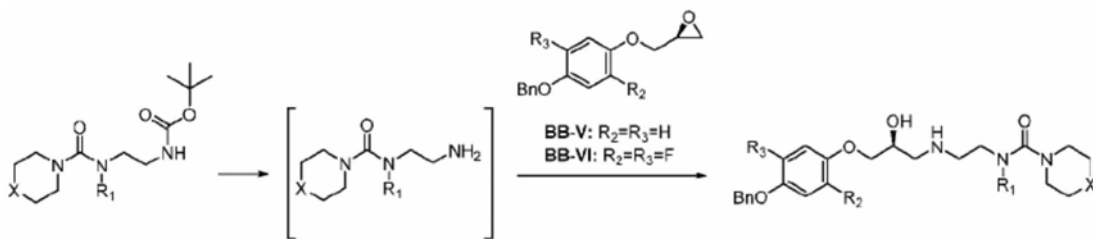


[0445] 用于合成腈6a,b的通用方法A

[0446] 向压力管中加入 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.0g, 14.4mmol, 1.2当量)、环丙胺 (0.84mL, 12mmol, 1当量)、溴乙腈 (0.85mL, 12.6mmol, 1.05当量) 和无水MeCN (20mL), 用盖子密封, 将所得悬浮液在 $60^\circ\text{C}$ 下搅拌1小时, 然后颜色变为黄色。将悬浮液冷却至室温并除去密封。加入固体4-硝基苯基氯甲酸酯 (2.9g, 14.4mmol, 1.2当量) 和 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.0g, 14.4mmol, 1.2当量), 并将悬浮液在室温下搅拌1小时。接着加入适当的胺 (36mmol, 3当量), 将小瓶密封并将悬浮液在 $100^\circ\text{C}$ 下加热并搅拌3小时。将悬浮液冷却至室温并倒入水 (50mL) 中。用1M NaOH碱化至pH10后, 用EtOAc ( $2 \times 30\text{mL}$ ) 萃取混合物。将合并的有机萃取物用4:1 (v:v) 盐水/4M HCl水溶液 (20mL) 洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并浓缩。将油状残余物通过快速柱色谱法在硅胶上使用从1:1 (v:v) 的石油醚/EtOAc至纯EtOAc的梯度洗脱纯化。



[0447]

**BB-I:**  $R_1=Me$ ,  $X=O$ ;**BB-III:**  $R_1=$ 环丙基,  $X=O$ ;**BB-II:**  $R_1=Me$ ,  $X=CH_2$ ;

[0448]

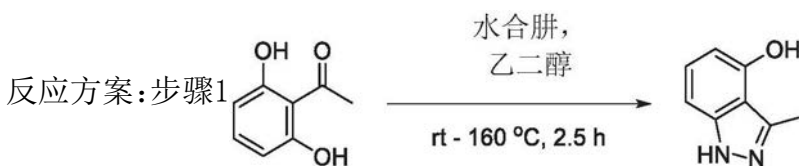
**BB-IV:**  $R_1=$ 环丙基,  $X=CH_2$ ;**9a**  $R_1=Me$ ,  $X=O$ ;**9b:**  $R_1=$ 环丙基,  $X=O$ ;**9c:**  $R_1=Me$ ,  $X=CH_2$ ;**9d:**  $R_1=$ 环丙基,  $X=CH_2$ ;**10a:**  $R_1=Me$ ,  $X=O$ ,  $R_2=R_3=H$ ;**10b:**  $R_1=$ 环丙基,  $X=O$ ,  $R_2=R_3=H$ ;**10c:**  $R_1=Me$ ,  $X=CH_2$ ,  $R_2=R_3=H$ ;**10d:**  $R_1=$ 环丙基,  $X=CH_2$ ,  $R_2=R_3=H$ ;**10e:**  $R_1=Me$ ,  $X=O$ ,  $R_2=R_3=F$ ;**10f:**  $R_1=$ 环丙基,  $X=O$ ,  $R_2=R_3=F$ ;

[0449] 环氧化物开环的一般程序

[0450] 将N-Boc-胺BB-I-IV (2当量) 在无水DCM (3.4mL/mmol) 中的溶液冷却至0℃' 并滴加纯TFA (10当量)。将溶液在室温下搅拌2小时, 真空浓缩并重新溶解在DCM (3mL) 中。将所得溶液再次浓缩, 并将溶解-浓缩程序重复两次。最终浓缩得到胺9a-d, 将其溶于异丙醇 (1.3mL/mmol) 中并加入NaHCO<sub>3</sub> (10当量)。将得到的淡黄色溶液在回流下加热约10分钟, 然后逐滴加入BB-V或BB-VI (1当量) 在2:1 (v:v) 异丙醇/DMF (3.9mL/mmol) 中的溶液 (在10-15分钟内) 到热胺溶液。继续加热回流3小时。冷却至室温后, 加入水, 用EtOAc (3×5mL) 萃取产物。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 在减压下浓缩并通过硅胶上的柱色谱法纯化。

[0451] 实施例2: 化合物的合成

[0452]



[0453] 过程: 向1-(2,6-二羟基苯基) 乙酮 (10g, 65.7mmol) 在乙二醇 (140mL) 中的混合物中加入水合肼 (6.58g, 131.4mmol) 的乙二醇 (40mL) 溶液。将反应混合物在室温下搅拌20分钟, 并在160℃另外搅拌2小时冷却至环境温度后, 将RM用水 (400mL) 稀释。加入乙酸 (5mL) 以调节pH=6。用EtOAc (3×100mL) 萃取所得混合物。用盐水洗涤有机层, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 减压浓缩, 通过结晶 (9.9g, 100%) 纯化, 为棕色固体。

[0454] 反应方案: 步骤2

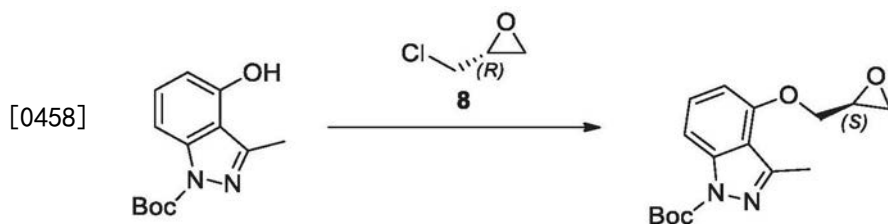
[0455]



[0456] 过程: 向步骤-1产物 (2g, 13.5mmol) 、TEA (5.61mL, 40.4mmol) 和DMAP (100mg) 在无水THF (35mL) 中的混合物中在-15℃滴加(BOC)<sub>2</sub>O (2.94g, 13.5mmol) 的THF (5毫升) 溶液。将反应混合物在-15℃下搅拌1个小时。冷却环境温度后, 将RM用水 (50mL) 稀释。用EtOAc (2×50mL) 萃取。将有机层用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 在减压下浓缩, 并使用己烷中的乙酸乙酯作为洗脱液 (1.3g, 38.80%) , 通过柱色谱法纯化, 为棕色固体。

[0457] 反应方案: 步骤3



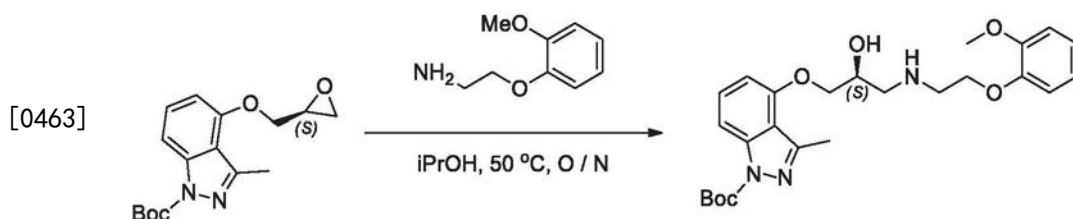


[0459] 过程:向步骤-2产物(5.9g,23.7mmol)和 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (14.98g,47.4mmol)在无水DMF(59mL)中的混合物中在10℃滴加R-(+)-表氯醇(3.29g,35.6mmol)。将反应混合物在25-30℃下搅拌16小时。过滤反应物质,滤液用水(100mL)淬灭。用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)盐水洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤,在减压下浓缩(6.1g,84.7%),得到棕色油状物(其原样用于下一步骤)。

[0460] -----

[0461] 图书馆步骤:

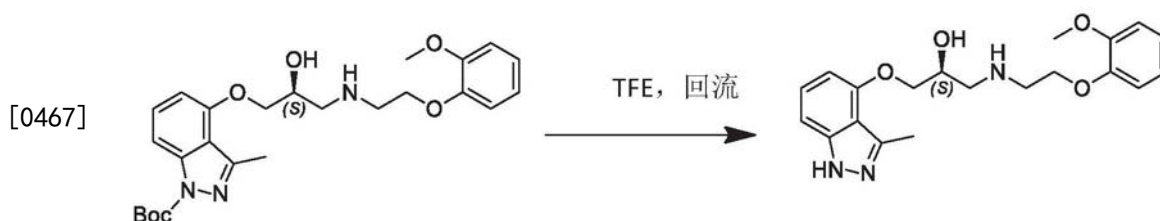
[0462] 反应方案:步骤-1



[0464] 过程:向环氧乙烷中间体(0.44g,1.44mmol)的iPrOH(10mL)溶液中加入2-甲氧基苯氧基乙胺(0.24g,1.44mmol)。将反应混合物在60℃搅拌12小时,在减压下浓缩,并通过在乙酸乙酯中用1%甲醇作为洗脱液的二氧化硅柱色谱纯化,得到(0.35克,51%),为粘稠液体。

[0465] -----

[0466] 反应方案:步骤-2

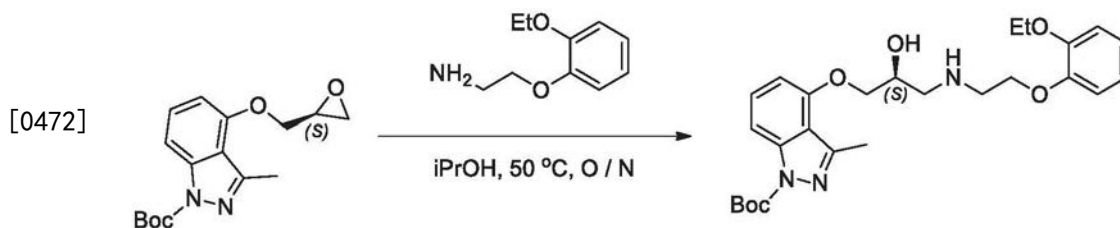


[0468] 过程:Boc吡唑(0.35g,0.74mmol)在三氟乙醇(5mL)中的溶液在74℃下搅拌2天,在减压下浓缩,并使用在DCM中的4%甲醇作为洗脱液通过二氧化硅柱色谱法纯化,得到(0.11g,40%),为固体。

[0469] -----

[0470] 化合物02

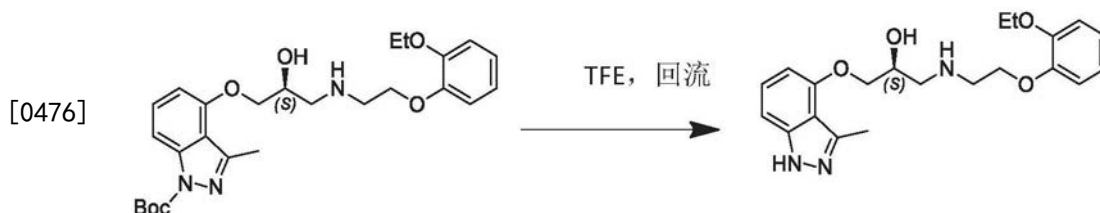
[0471] 反应方案:步骤-1



[0473] 过程:向环氧乙烷中间体 (1.0g, 3.3mmol) 的 iPrOH (20ml) 溶液中加入 2-乙氧基苯氧基乙胺 (0.89g, 4.92mmol)。将反应混合物在 60℃ 下搅拌 16 小时, 在此之后 RM 被减压浓缩, 并通过使用在乙酸乙酯中的 1% 甲醇作为洗脱液的二氧化硅柱色谱纯化, 得到 (0.3 克, 18%), 为粘稠的液体。

[0474] -----

[0475] 反应方案: 步骤-2

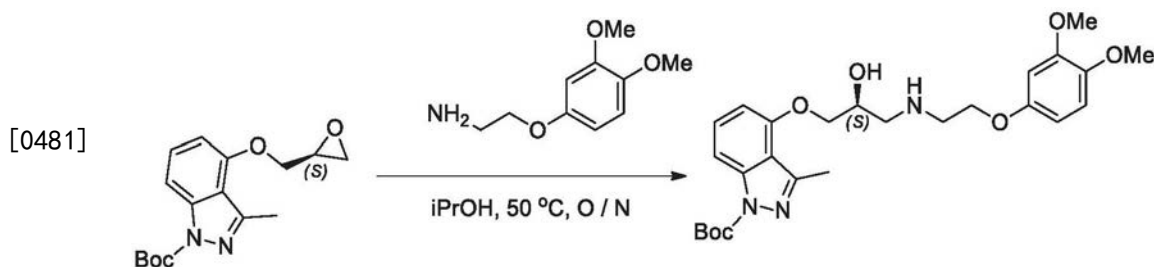


[0477] 过程: Boc 吡唑 (0.3 克, 0.6 摩尔) 在三氟乙醇中的溶液 (5mL) 在 74℃ 下搅拌 2 天, 在减压下浓缩, 并使用在 DCM 中的 4% 甲醇作为洗脱液通过二氧化硅柱色谱纯化, 得到 (0.13g, 40%), 为浓稠液体, 将其溶于 1mL 甲醇中并加入富马酸 (19.5mg, 0.16mol)。将澄清溶液在环境温度下搅拌 1 小时, 真空浓缩, 在高真空下干燥以得到固体 (0.13g)。

[0478] -----

[0479] 化合物 04

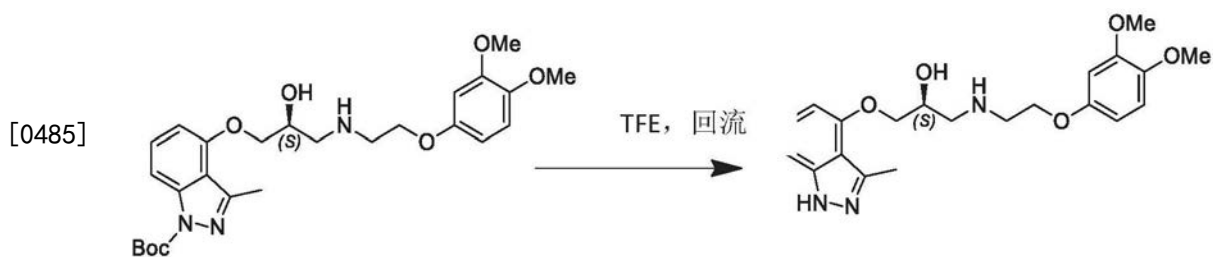
[0480] 反应方案: 步骤-1



[0482] 过程:向环氧乙烷中间体 (1.0g, 3.28mol) 的 iPrOH (20ml) 溶液中加入 3,4-二甲氧基苯氧基乙胺 (0.97g, 4.92mol)。将反应混合物在 60℃ 下搅拌 16 小时, 在此之后 RM 被减压浓缩, 并通过使用在乙酸乙酯中的 1% 甲醇作为洗脱液的二氧化硅柱色谱纯化, 得到 (0.62g, 37.8%), 为粘稠油状物。

[0483] -----

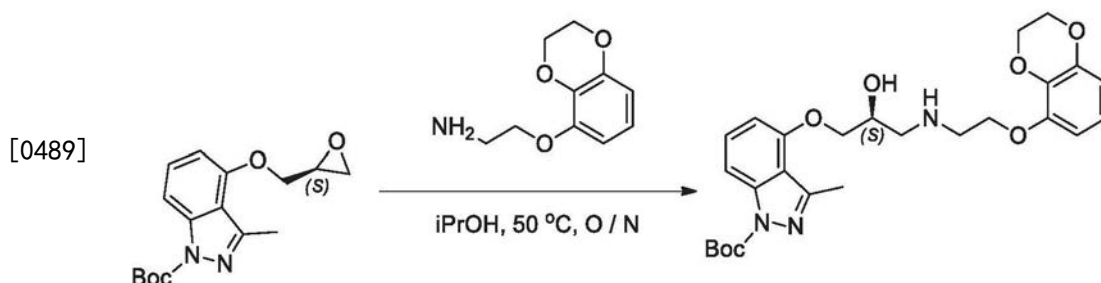
[0484] 反应方案: 步骤-2



[0486] 过程: Boc吡唑 (0.62g, 1.2mmol) 在三氟乙醇中的溶液 (5mL) 在74℃下搅拌2天, 在减压下浓缩, 并使用在DCM中的4% 甲醇作为洗脱液通过二氧化硅柱色谱纯化, 得到 (0.150mg, 27.5%), 为浓稠液体, 将其溶于1mL 甲醇中。然后向澄清溶液中加入富马酸 (21.7mg, 0.18mol) 并在环境温度下搅拌1小时。在真空下浓缩RM并在高真空下干燥以得到固体 (0.11g)

[0487] 化合物05

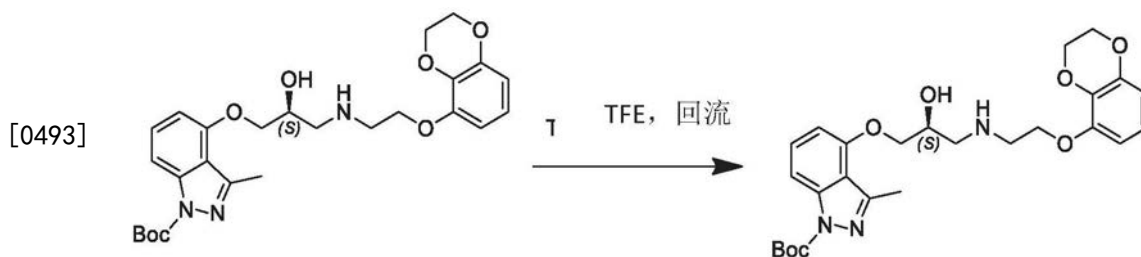
[0488] 反应方案: 步骤-1



[0490] 过程: 向环氧乙烷中间体 (1.1g, 3.65mmol) 的 iPrOH (22mL) 溶液中加入连苯三酚胺 (0.7g, 3.65mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌8小时, 在此之后RM被减压浓缩, 并通过使用在乙酸乙酯中的1% 甲醇作为洗脱液的二氧化硅柱色谱纯化, 得到 (0.6g, 41%), 为粘稠的液体。

[0491] -----

[0492] 反应方案: 步骤-2

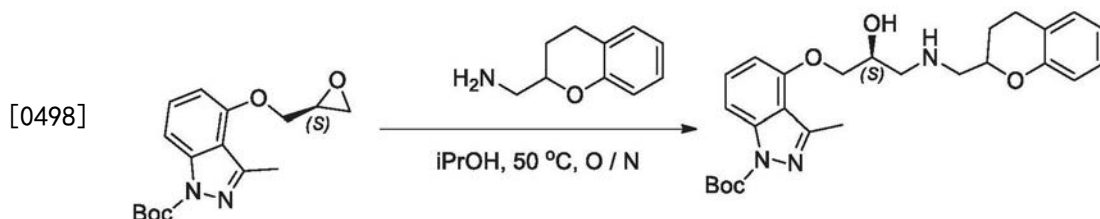


[0494] 过程: Boc吡唑 (0.6g, 1.2mmol) 在三氟乙醇 (5mL) 中的溶液在74℃下搅拌2天, 在减压下浓缩, 并使用在DCM中的4% 甲醇作为洗脱液通过二氧化硅柱色谱法纯化, 得到 (0.140mg, 29%), 为固体。

[0495] -----

[0496] 化合物06

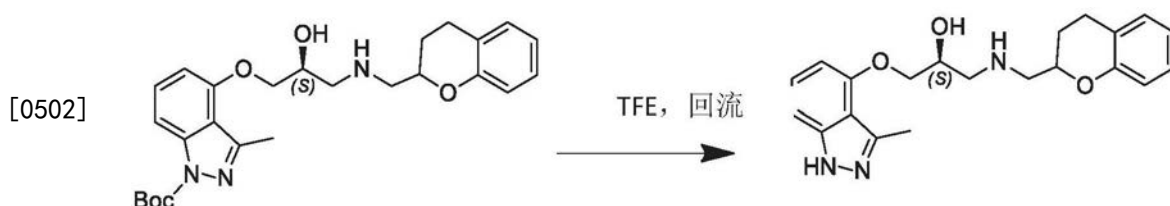
[0497] 反应方案: 步骤-1



[0499] 向环氧乙烷中间体 (1.0g, 3.28mmol) 的 iPrOH (20mL) 溶液中加入 2-苯并二氢吡喃甲胺 (0.53g, 3.28mmol)。将反应混合物在 60℃ 下搅拌 24 小时, 在此之后 RM 被减压浓缩, 并通过使用在乙酸乙酯中的 1% 甲醇作为洗脱液的二氧化硅柱色谱纯化, 得到 (0.5g, 32%), 为粘稠的液体。

[0500] -----

[0501] 反应方案: 步骤-2

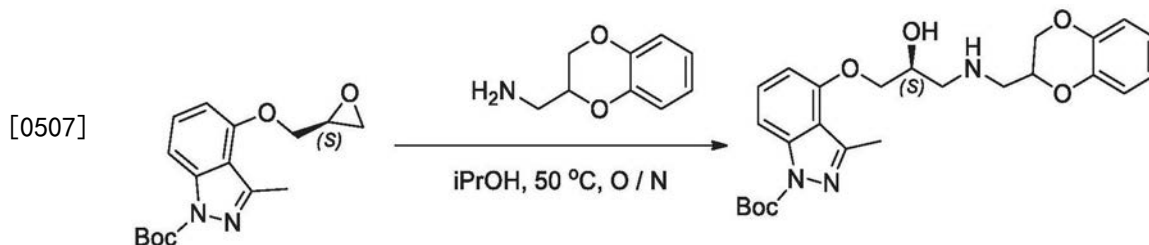


[0503] 过程: Boc 吡唑 (0.5g, 1.0mmol) 在三氟乙醇中的溶液 (5mL) 在 74℃ 下搅拌 2 天, 在减压下浓缩, 并使用在 DCM 中的 4% 甲醇作为洗脱液通过二氧化硅柱色谱纯化, 得到 (240mg, 61%), 为浓稠液体, 将其溶于 1mL 甲醇中。然后加入富马酸 (21.7mg, 0.18mmol)。将澄清溶液在环境温度下搅拌 1 小时, 浓缩, 在高真空下干燥, 得到固体 (0.11g, 43%)。

[0504] -----

[0505] 化合物 07

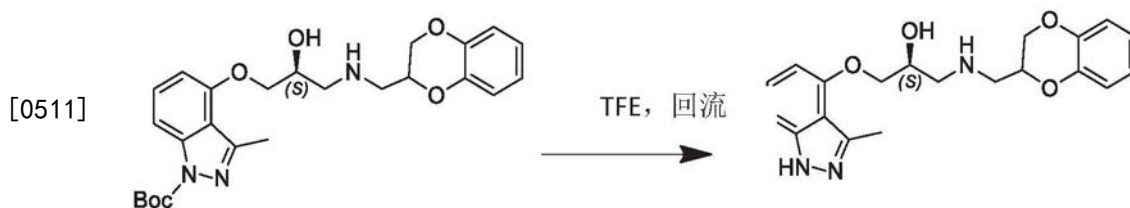
[0506] 反应方案: 步骤-1



[0508] 步骤: 向环氧乙烷中间体 (1.0g, 3.28mmol) 在 iPrOH (20mL) 中的溶液中加入 (2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁--2-基) 甲胺 (0.54g, 3.28mmol)。将反应混合物在 60℃ 下搅拌 24 小时, 在此之后 RM 被减压浓缩, 并通过使用在乙酸乙酯中的 1% 甲醇作为洗脱液的二氧化硅柱色谱纯化, 得到 (0.6g, 38%), 为粘稠的液体。

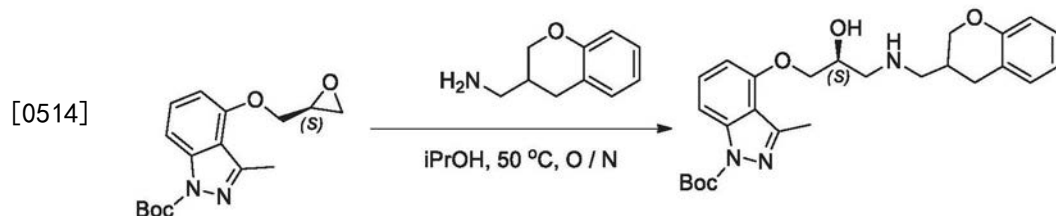
[0509] -----

[0510] 反应方案: 步骤-2



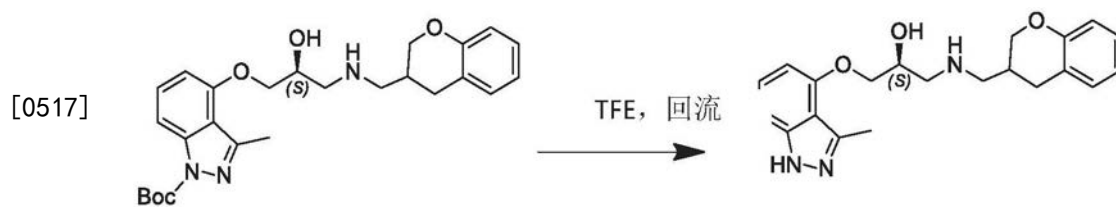
[0512] 过程:Boc吡唑(0.6g,1.3mmol)在三氟乙醇中的溶液(5mL)在74℃下搅拌2天,在减压下浓缩,并使用在DCM中的4%甲醇作为洗脱液通过二氧化硅柱色谱纯化,得到(240mg,61%),为浓稠液体,将其溶于1mL甲醇中,然后加入富马酸(21.7mg,0.18mol)。将澄清的RM在环境温度下搅拌1小时,在真空下浓缩,在高真空下干燥以得到固体(0.23g,43%)化合物08

[0513] 反应方案:步骤-1



[0515] 过程:向环氧乙烷中间体(1.0g,3.28mmol)的iPrOH(20ml)溶液中加入2-苯并二氢吡喃甲胺(0.53g,3.28mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌24小时,在此之后RM被减压浓缩,并通过使用在EA中的1%甲醇作为洗脱液的二氧化硅柱色谱纯化,得到(0.49g,32%),为粘稠的液体。

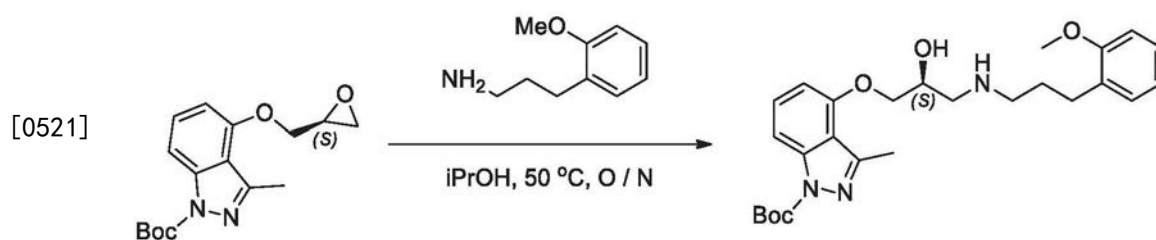
[0516] 反应方案:步骤-2



[0518] 过程:Boc吡唑(0.49g,1.0mmol)在三氟乙醇(5mL)中的溶液在74℃下搅拌2天,在减压下浓缩,并使用在DCM中的4%甲醇作为洗脱液通过二氧化硅柱色谱法纯化,得到(130mg,34%),为固体。

[0519] 化合物09

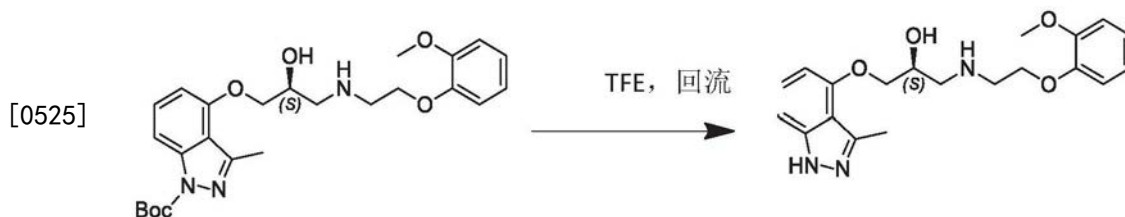
[0520] 反应方案:步骤-1



[0522] 过程:向环氧乙烷中间体(1.0g,3.3mmol)的iPrOH(200mL)溶液中加入2-甲氧基苯基丙胺(0.54g,3.3mmol)。将反应混合物在60℃搅拌12小时,在减压下浓缩,并通过在乙酸乙酯中用1%甲醇作为洗脱液的二氧化硅柱色谱纯化,得到(0.45g,29%),为粘稠油状物。

[0523] -----

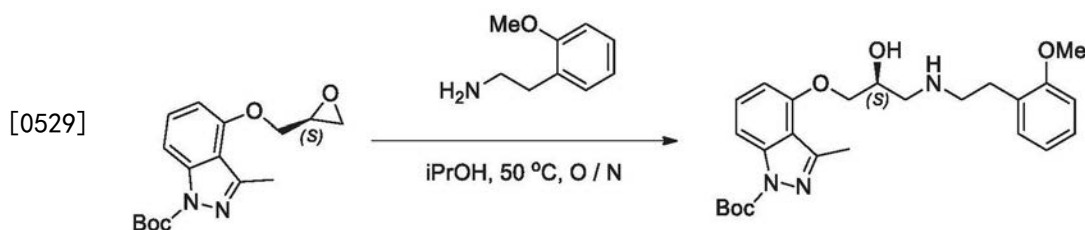
[0524] 反应方案:步骤-2



[0526] 过程: Boc吡唑 (0.45g, 0.95mmol) 在三氟乙醇 (5mL) 中的溶液在74℃下搅拌2天, 在减压下浓缩, 并使用在DCM中的4% 甲醇作为洗脱液通过二氧化硅柱色谱法纯化, 得到 (0.11g, 31%), 为固体。

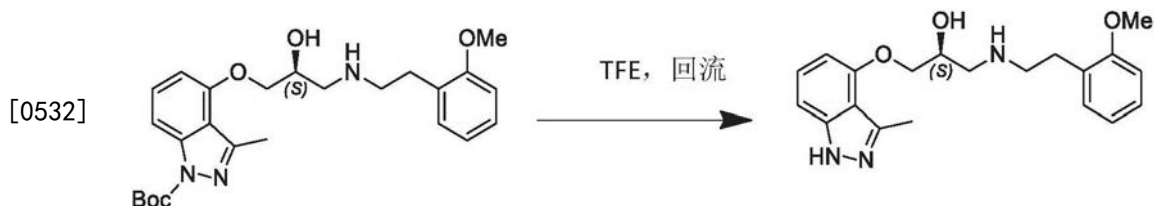
[0527] 化合物10

[0528] 反应方案: 步骤-1



[0530] 过程: 向环氧乙烷中间体 (1.0g, 3.3mmol) 的 iPrOH (200mL) 溶液中加入2-甲氧基苯基丙胺 (0.50g, 3.3mmol)。将反应混合物在60℃搅拌12小时, 在减压下浓缩, 并通过在乙酸乙酯中用1% 甲醇作为洗脱液的二氧化硅柱色谱纯化, 得到 (0.50g, 33%), 为粘稠油状物。

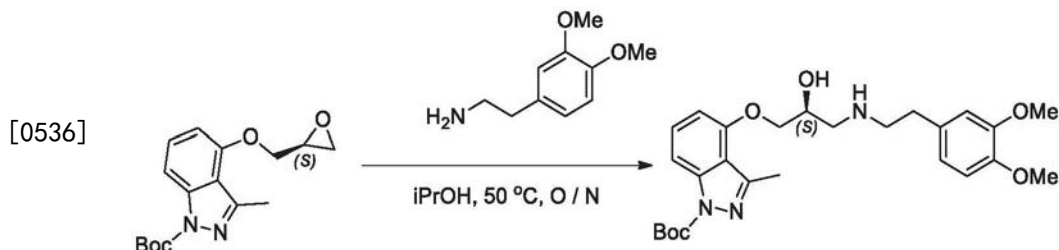
[0531] 反应方案: 步骤-2



[0533] 过程: Boc吡唑 (0.45g, 0.98mmol) 在三氟乙醇 (5mL) 中的溶液在74℃下搅拌2天, 在减压下浓缩, 并使用在DCM中的4% 甲醇作为洗脱液通过二氧化硅柱色谱法纯化, 得到 (0.11g, 31%), 为固体。

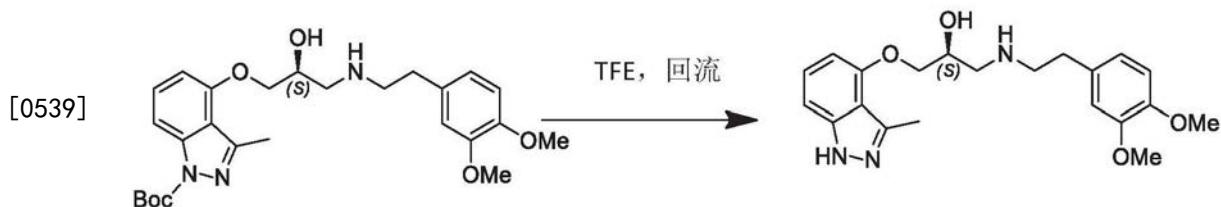
[0534] 化合物11

[0535] 反应方案: 步骤-1



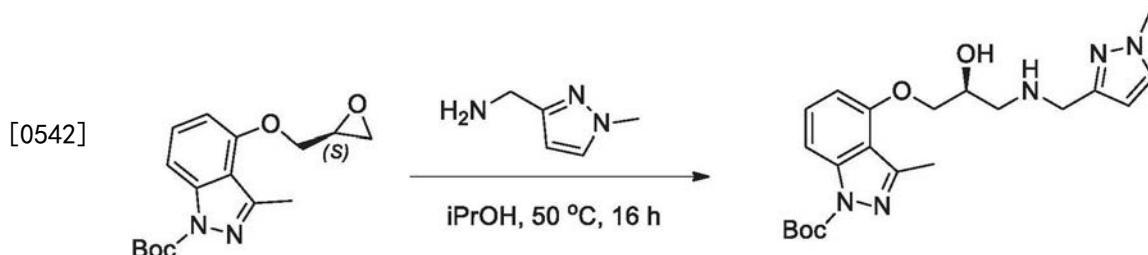
[0537] 过程: 向环氧乙烷中间体 (1.0g, 3.3mmol) 的 iPrOH (200mL) 溶液中加入2-甲氧基苯基丙胺 (0.59g, 3.3mmol)。将反应混合物在60℃搅拌12小时, 在减压下浓缩, 并通过在乙酸乙酯中用1% 甲醇作为洗脱液的二氧化硅柱色谱纯化, 得到 (0.6g, 37%), 为粘稠油状物。

[0538] 反应方案: 步骤-2



[0540] 过程:Boc吡唑(0.45g,1.1mmol)在三氟乙醇(5mL)中的溶液在74℃下搅拌2天,在减压下浓缩,并使用在DCM中的4%甲醇作为洗脱液通过二氧化硅柱色谱法纯化,得到(180mg,41%),为固体。

[0541] 表1的化合物92



[0543] 向环氧乙烷中间体(16.0g,52.56mmol)的iPrOH(200mL)溶液中加入(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲胺(8.76g,78.84mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌16小时,在此之后RM被减压浓缩,并通过使用在100%乙酸乙酯作为洗脱液的二氧化硅柱色谱纯化,得到(8.8g,40%),为粘稠的液体。

[0544] 将Boc吡唑(8.8g,21.16mmol)在三氟乙醇(100mL)中的溶液在80℃下搅拌2天,在减压下浓缩并通过二氧化硅柱色谱法纯化,使用5%甲醇:EtOAc作为洗脱剂,得到(4.26克,88%)棕色固体。

[0545] 实施例3:评估化合物的测定

[0546] 可以适用于评估主题化合物活性的测定包括Shamloo等,Neurobiology of Disease 43(2011)397-413描述的那些。此外,以下材料和一般方法可以适用于评估主题化合物的活性,例如,阿尔茨海默氏病(AD)模型中神经炎症的调节和病理学和活性。

[0547] 行为测试

[0548] 开放场地:在低光照条件下,在正方形场地(76cm×76cm×50cm)中评估一般运动活动。将小鼠放置在露天场地的一个角落,并允许自由探索10分钟,同时通过自动跟踪系统(Ethovision)从安装在天花板上的摄像机进行跟踪。在每次试验结束时,用1%Virkon消毒剂清洁场地表面。

[0549] 活动室:如前所述评估一般运动活动(Shamloo等,(2011)Comprehensive behavioral phenotyping of Ts65Dn mouse model of Down syndrome:.....Neurobiol Dis 43,397-413)。简而言之,将小鼠放置在位于黑暗声音衰减室(66×55.9×55.9cm<sup>3</sup>)内的方形场地(43x43cm<sup>2</sup>)的一个角落中,并允许自由探索场地。在10分钟的试验期间,通过具有三个红外探测器平面的自动跟踪系统跟踪运动。在每次试验之间,用1%Virkon消毒剂清洁场地表面。

[0550] Y迷宫:执行Y迷宫以评估探索和空间记忆。对称的Y形迷宫由丙烯酸制成,由三个分开120°角的臂组成。每只臂长40厘米,宽8厘米,壁高15厘米。简而言之,将小鼠置于Y-迷宫的中心,并允许通过迷宫自由探索5分钟。臂进入被定义为所有四肢在臂内。记录进入臂



的序列和总数。在每次试验之间,用1%的Virkon清洁场地表面。三元组被定义为一组3个连续的臂进入。交替被定义为由3个独特的臂进入组成的三元组(例如:ABC与ABA)。交替百分比计算为交替次数除以总的可能交替次数(总进入-2)。

[0551] 社会识别力:在“家笼(homecage)”社会识别力任务中测试对新的与熟悉的幼年同种的认知(基于Macbeth AH,Edds JS,Young WS,III(2009)Housing conditions and stimulus females:a robust social discrimination task for studying male rodent social recognition.Nat Protoc 4,1574-1581)。测试发生在干净的笼子里,包括三个没有试验间隔(ITI)的试验期,一个20分钟的习惯试验期,然后是两个10分钟的社交试验期。在第一次社交试验期(学习)期间,将不熟悉的幼年(4-5周龄)雄性小鼠(C57BL/6J)放置在笼子一侧的不锈钢丝网杯下面,同时将一个空的类似杯放在对面。在受试者之间左右之间改变刺激小鼠的位置。在第二次社交试验期(认知)期间,现在熟悉的幼年被放置在笼子一侧的杯子下面,该侧之前包含空杯子,并且将新的不熟悉的小鼠(C57BL/6J幼年(不是熟悉的幼年的笼子伙伴)放置在笼子另一侧的新杯子下面。在每次试验期期间,允许测试动物在整个场地中自由移动10分钟,并记录嗅闻每个杯子所花费的时间。在小鼠之间用1%Virkon清洁场地和杯子。识别力指数计算为(新鼠的时间-熟悉鼠的时间)/(新鼠的时间+熟悉鼠的时间)。

[0552] 新物体识别:在20×40cm的在测试前一天已经习惯15分钟的场地中对小鼠进行测试。在测试的第一天,将小鼠放置在具有2个相同的不熟悉物体的场地中,所述物体位于距离墙壁5cm处。允许小鼠在10分钟的试验(训练期)内探索场地和物体。二十四小时后,其中一个物体被更换为新的不熟悉物体,而另一个物体与训练期间使用的物体相同。再次,允许小鼠在10分钟的试验(测试期间)内探索场地和物体。每个试验使用高架摄像机记录。在每个物体1厘米内用头部嗅探所花费的时间被评分为物体的探索。在每次试验结束时,使用1%Virkon清洁场地和物体。识别力指数计算为(新鼠的时间-熟悉鼠的时间)/(新鼠的时间+熟悉鼠的时间)。

[0553] 高架十字迷宫:在高架十字迷宫中评估焦虑相关行为。在没有事先适应的情况下,将小鼠放置在具有2个相对的“开放”臂(没有壁)和2个相对的“闭合”臂(具有透明有机玻璃壁)的升高的(50cm)迷宫的中心交叉点处。臂宽5厘米,长30厘米,闭合臂壁高15厘米。允许小鼠探索迷宫8分钟,在此期间从安装在天花板上的摄像机记录行为并用Ethovision软件分析。分析前5分钟和完整8分钟的在开放和闭合臂的持续时间和进入。

[0554] Morris水迷宫(MWM):在大水箱(直径178厘米;22.0±1.5℃)中测试小鼠,其具有水面下的直径为17厘米的圆形平台(水面下~1cm,离壁~50cm)。无毒蛋彩画涂料(Elmers)用于使水不透明。具有四种不同视觉线索的隐私百叶窗包围箱并位于离箱中心150厘米处。在昏暗的白光下(水面上为40Lux)进行测试。通过高架视频系统使用Ethovision监控活动。小鼠完成4-6天的隐藏平台训练(从伪随机放置入位置释放时60秒以找到平台)。每天由4个试验组成(试验间隔30分钟),当小鼠在平台上停留10秒或试验持续时间到期时,每个试验结束。如果试验持续时间到期,则将小鼠引导至平台。在完成4-6天的隐藏平台训练后,在最后一次训练期后24小时,在没有平台的情况下进行60秒的探测试验。MWM的成功学习取决于探测试验期间减少的逃避潜伏期和识别性象限探索。在探针试验后,将平台移至新位置,并给予小鼠最多3天的逆转训练。在逆转训练之后,进行可见平台训练以确保不存在大的感觉运动或视觉缺陷。在可见平台训练期间,平台上标有一个黑白乒乓球,附在10厘米木棍上。



[0555] 恐惧调节: 基于先前描述的经过修改的方案评估调节的基于恐惧的学习和记忆 (Shamloo等人, (2012) *Thy1-hAPP (Lond/Swe+) mouse model of Alzheimer's disease displays broad behavioral deficits in sensorimotor, cognitive and social function. Brain Behav* 2, 142-154)。使用Coulbourn Instruments恐惧调节室 (Whitehall, PA) 进行调节和测试。踪迹恐惧调节方案用于训练日, 然后是音调和上下文记忆检索测试。在第一天 (调节), 将小鼠置于室中进行3分钟的基线记录, 然后进行5次音调-电击配对, 其中试验间隔 (ITI) 为100秒。在音调 (70dB, 2kHz, 20秒) 结束后18秒发出电击 (0.5mA, 2sec)。在音调之后和休克之前的18秒时段被定义为用于分析电击预期中保持不动的TRACE时段。连续TRACE期间的保持不动增加被用作学习的指示。在第二天 (线索性回忆), 一个新的背景被用于音调测试 (新的嗅觉环境, 不同形状的房间, 新的地板纹理, 墙壁的蓝色塑料插件, 额外的蓝光源和视觉线索)。在基线记录3分钟后, 向小鼠呈现三种音调, 没有ITI持续100秒的电击。在音调之后的20秒的TRACE期间保持不动被用作线索性回忆的指示。在实验的第三天 (情境回忆), 将小鼠置于与第一天相同的背景中, 持续5分钟, 没有电击或音调, 以测试情境记忆检索 (改进至Saxe等人 (2006) *Ablation of hippocampal neurogenesis impairs contextual fear conditioning and synaptic plasticity in the dentate gyrus. Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 17501-17506) 描述的方法。在第1天和第3天用1% Virkon清洁房间。在第2天, 首先用Alcid清洁房间, 然后用湿纸巾擦拭。保持不动定义为完全缺乏运动至少0.75秒, 如FreezeFrame软件 (Actimetrics, Evanston, IL) 所评估。

[0556] 组织收集

[0557] 用异氟烷深度麻醉小鼠。在灌注之前, 通过心脏穿刺从右心室收集全血, 进入含锂肝素的小瓶 (BD microtainer plasma管, Becton Dickinson 365958) 用于血浆收集。打开右心房, 用冰冷的磷酸盐缓冲盐水 (PBS, pH=7.4) 经心脏灌注小鼠。收集半数受试者的大脑, 在液氮上快速冷冻并储存在-80℃以便随后分析蛋白质和基因表达, 而另一半受试者的大脑用4%多聚甲醛 (在PBS中) 灌注并过后在4℃的相同固定剂中固定24小时。将固定的脑在PBS中的30%蔗糖中冷冻保护至少72小时 (直至沉没)。然后将固定的脑在干冰上的异戊烷中快速冷冻。所有冷冻的大脑和血浆都储存在-80℃。

[0558] 淀粉样蛋白 $\beta$  ELISA

[0559] 为了确定皮质组织中可溶性和不溶性淀粉样蛋白 $\beta$ 同种型淀粉样蛋白 $\beta$  (1-40) ( $A\beta$  40) 和淀粉样蛋白 $\beta$  (1-42) ( $A\beta$  42) 的量, 皮质组织的样品如以前所述进行处理 (Lemere CA (2008) *Complement C3 deficiency leads to accelerated amyloid beta plaque deposition and neurodegeneration and modulation of the microglia/macrophage phenotype in amyloid precursor protein transgenic mice. J Neurosci* 28, 6333-634)。简言之, 将冷冻的皮质组织解剖, 称重, 并在含有蛋白酶抑制剂混合物的10体积的tris缓冲盐水 (TBS) 中匀浆。然后将样品在175,000g下在4℃下离心30分钟。收集上清液 (TBS可溶性匀浆) 并保持在-20℃。将沉淀物在相同体积的TBS-T (含有蛋白酶抑制剂混合物的TBS/1% Triton X-100) 中于4℃再次匀浆, 在4℃下以175,000g离心30分钟, 并收集得到的上清液 (TBS-T-可溶性匀浆物), 其含有膜结合 $A\beta$ , 并将其保持在-20℃。随后, 将沉淀在冰冷的5M盐酸胍中在50mM Tris (pH8.0) 中匀浆。然后将匀浆物在室温下混合4小时, 并用于测

量不溶性A $\beta$ 40和A $\beta$ 42。最后,使用对人A $\beta$ 40和A $\beta$ 42特异的ELISA试剂盒定量可溶于TBS和可溶于胍的A $\beta$ 形式的量。将最终值归一化为加载的湿组织的量。

#### [0560] 免疫组织化学

[0561] 对小胶质细胞/巨噬细胞标记物离子化钙结合衔接分子-1 (Iba1)、淀粉样蛋白 $\beta$  (6E10) 和核酸染色剂4',6-二脒基-2-苯基吡啶二盐酸盐 (DAPI) 进行免疫组织化学。将固定的大脑在6个系列的冠状平面中通过大脑的延喙尾范围连续切片(在-18℃,使用Microm HM-550低温恒温器)(40微米切片;每个系列内的切片之间240微米),并储存在冷冻保护剂储存缓冲液(30%乙二醇,0.05%磷酸盐缓冲液中的20%甘油,pH7.4)中。多标记荧光免疫组织化学用于通过嘴侧海马体(从0.26至-2.92mm前囟门)染色1系列脑切片。将自由漂浮的切片在室温下在24孔组织培养板中温育,在整个过程中在轨道振荡器上轻轻摇动。除非另有说明,否则所有冲洗均为15分钟。将切片在0.05M PBS中漂洗三次,然后在含有1%Triton X-100 (PBST) 和6%正常驴血清的PBS中预孵育1小时。将切片与1:1000稀释的兔抗Iba1一抗(019-19741,WACOCHEMICALS USA,Richmond,VA)和在0.3%PBST和2%正常驴血清中以1:1000稀释的小鼠抗-6E10一抗(#803001,Biolegend,San Diego,CA;与淀粉样蛋白 $\beta$ 的氨基酸残基1-16结合)孵育18小时,然后用3次PBS冲洗,并在CY3-缀合的驴抗兔(711-165-152,Jackson ImmunoResearch,Maine USA)中和在PBS中以1:200稀释的AlexaFluor 488驴抗小鼠(715-545-151,Jackson ImmunoResearch,Maine USA) IgG二抗中孵育2小时。然后将切片冲洗2次,之后用PBS中1:5000稀释的DAPI (D9542,Sigma-Aldrich,St.Louis,MO) 孵育30分钟。然后将自由漂浮的切片在PBS中漂洗3次,在0.15%明胶水中短暂冲洗,安装在干净的载玻片上,并且风干以将切片固定到载玻片上,紧接之后用DABCO抗褪色的聚乙烯醇封固剂覆盖(10981,Sigma-Aldrich,St.Louis,MO)。图像分析:Iba1免疫反应性(-ir)和6E10-ir在皮质(RS)、基底外侧杏仁核(BLA)、海马CA3、齿状回(DG)和下丘脑(SUB)中进行评估整个相应结构的3-6个连续系列切片(取决于结构)(参见图3,其描述感兴趣的区域)。根据LC的密集末端投影和参与学习和记忆的证据选择海马、杏仁核和后躯体皮质。在每个延喙尾水平的左半球和右半球中定量免疫染色,而不区分半球用于分析。使用具有Stereo Investigator10.0软件(MicroBrightField Bioscience,Vermont)的Zeiss Axioscope M2显微镜以5X捕获图像。使用NIH ImageJ 1.49量化图像。RGB图像被转换为RGB单色堆栈以进行图像量化。区域首先在DAPI单色堆栈中概述,并且“平均灰度值”在Iba1和6E10堆栈内量化。连续系列切片的平均灰度值(每个受试者6-12个值;3-6个延喙尾水平的左半球和右半球)作为主题重复进入,用于GraphPad Prism 5.0软件中的方差分析。

[0562] 单标记抗生物素蛋白-生物素-过氧化物酶(二氨基联苯胺)免疫组织化学用于具有双皮质素(DCX)抗体(兔抗DCX,1:1000;Cell Signaling#4604S)的成神经细胞可视化。方案与上述相同,但有以下例外。在最初的封闭步骤之前,将切片在PBS中的1%过氧化氢中孵育15分钟,然后洗涤2x15分钟。在过夜初级温育后,将切片在生物素化的山羊抗兔二抗(1:400;90分钟;Jackson ImmunoResearch 111-065-003)中孵育,然后洗涤2x15分钟并与抗生物素蛋白-生物素复合物溶液(Vector ABC,1:200,60分钟)孵育。将切片在用0.0075%过氧化氢活化的0.05%二苯甲噻吩中孵育(10分钟)以显现抗体复合物。将载玻片通过上升的乙醇系列脱水并用Cytoseal XYL(Richard-Allen Scientific,8312-4)盖上盖玻片。DCX图像分析:使用StereoInvestigator10.0软件,在Zeiss axioscope M2显微镜上以5倍放大率拍摄

的图像通过齿状回连续切片计数DCX免疫反应细胞。

[0563] 定量RT-PCR

[0564] 使用RNeasy Lipid Tissue Mini Kit (Qiagen) 从50mg皮质中分离总RNA。将1mg总RNA转录成cDNA (Superscript III, Invitrogen)。使用TaqMan基因表达mastermix (Applied Biosystems) 和经验验证的TaqMan基因表达测定, Iba1 (Mm00479862\_g1)、CD14 (Mm00438094\_g1)、CD74 (Mm00658576\_m1)、CD68 (Mm03047340\_m1)、IL1 $\beta$  (Mm00434228\_m1)、IL6 (Mm00446190\_m1)、TNF $\alpha$  (Mm00443258\_m1)、TGF $\beta$  (Mm01178820\_m1) 和甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH; Mm99999915\_g1) 重复进行PCR。使用StepOnePlus (Applied Biosystems) 进行扩增。在归一化为GAPDH后确定相对于对照的表达的倍数变化。通过比较CT方法计算相对定量和倍数变化 (Schmittgen TD, Livak KJ (2008) Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method. Nat Protoc 3, 1101-1108)。

[0565] 平均动脉血压 (BP) 的测量

[0566] 使用异氟烷麻醉成年大鼠并将其容纳在温热至36℃的加热平台上。在2.5%异氟烷下植入颈静脉导管 (用于IV给药) 和动脉内导管 (用于血压测量的尾动脉)。为避免凝血, 所有动物在静脉内插管后接受单剂量的肝素。然后将动脉内导管连接到耦合至计算机化数据采集系统 (PowerLab) 及其应用软件 (LabChart 8) [AD Instruments (Australia)] 的压力传感器。使用棱镜软件分析平均血压和心率并绘图。

[0567] 体外小胶质细胞增殖试验

[0568] 在从大鼠中提取的原代小胶质细胞中测定所选化合物对小胶质细胞增殖的影响。简而言之, 在出生后第1-3天从Sprague Dawley大鼠幼鼠的大脑皮层获得混合神经胶质细胞, 并在补充有10%胎牛血清的DMEM中培养。在体外8-14天后, 通过温和摇动生长瓶收获小胶质细胞, 并以 $7 \times 10^4$ 个细胞/孔的密度接种在96孔板中。细胞在第二天使用。使用BrdU细胞增殖测定试剂盒 (德国慕尼黑Roche Molecular Biochemicals) 测定所选化合物对小胶质细胞增殖的影响。简言之, 用异丙肾上腺素 (阳性对照) 或选择的测试化合物处理小胶质细胞。温育24小时后, 加入BrdU, 将细胞再温育2小时。在BrdU孵育后, 除去标记培养基并将细胞干燥固定过夜。通过与抗BrdU-过氧化物酶 (POD) 抗体溶液一起温育, 然后与底物溶液反应来检测BrdU掺入。通过使用自动酶标仪的化学发光底物反应的分光光度吸光度来定量BrdU的掺入DNA。

[0569] cAMP测定

[0570] 通过使用均质时间分辨荧光检测方法用稳定表达人重组ADRB1的HEK-293细胞测量cAMP产生来评估化合物在ADRB1介导的cAMP途径中的药理作用。简而言之, 将细胞悬浮在用20mM HEPES (pH7.4) 和500 $\mu$ M IBMX (3-异丁基-1-甲基黄嘌呤) 完成的HBSS缓冲液中, 并以 $3 \times 10^3$ 细胞/孔的密度分布。随后, 将细胞与HBSS (基础对照)、完全激动剂异丙肾上腺素盐酸盐、扎莫特罗或测试化合物一起孵育30分钟。温育后, 裂解细胞并加入荧光受体 (D2标记的cAMP) 和荧光供体 (用销穴状化合物标记的抗cAMP抗体)。在室温下与荧光供体和受体孵育60分钟后, 使用酶标仪在337nm (激发) 以及620和665nm (发射) 下测量荧光转移。通过将665nm处测量的信号除以在620nm处测量的信号 (比率) 来确定cAMP浓度。结果表示为异丙肾上腺素达到的最大功效的百分比。如上所述, 使用分别稳定表达人重组ADRB2的CHO细胞和内源性表达ADRB3的人SK-N-MC神经肿瘤细胞, 测量化合物在由ADRB2和ADRB3介导的cAMP途

径中的药理作用。

#### [0571] $\beta$ -抑制蛋白测定

[0572] 用 $\beta$ -半乳糖苷酶功能性报告蛋白,采用酶片段互补法,评价通过ADRB1介导的 $\beta$ 抑制蛋白途径中化合物的药理活性。在该测定中使用工程改造的CHO-K1-ADRB1 PathHunter细胞系(DiscoveRx)。在该细胞系中,酶受体( $\beta$ -半乳糖苷酶片段)与 $\beta$ -抑制蛋白融合,酶供体( $\beta$ -半乳糖苷酶片段)与ADRB1融合。因此,ADRB1的激活刺激 $\beta$ -抑制蛋白与ProLink标记的ADRB1的结合,并迫使两个酶片段互补,导致形成活性 $\beta$ -半乳糖苷酶。简而言之,将CHO-K1-ADRB1 PathHunter细胞系以总体积20 $\mu$ L细胞铺板试剂(DiscoveRx,93-0563R0A)以2,500个细胞/孔的密度接种到384孔微量培养板中,并在37 $^{\circ}$ C下以5%CO<sub>2</sub>温育过夜。第二天,将5 $\mu$ L完全激动剂异丙肾上腺素、扎莫特罗(S)或测试化合物加入细胞中并在37 $^{\circ}$ C下孵育90分钟。孵育90分钟后,加入15 $\mu$ L PathHunter检测试剂混合物(DiscoveRx,93-0001),然后在室温下孵育60分钟。然后用PerkinElmerEnvision<sup>TM</sup>仪器读取化学发光信号。结果表示为异丙肾上腺素达到的最大功效的百分比。

#### [0573] 体外原代小胶质细胞肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) 测定

[0574] 在出生后第1-3天从Sprague Dawley大鼠幼鼠的大脑皮质获得混合的神经胶质细胞。简而言之,通过断头术对新生鼠实施安乐死,收集其脑组织用于分离皮质。然后将分离的皮质用胰蛋白酶消化,研磨,并置于补充有10%胎牛血清和1%青霉素/链霉素的DMEM中的组织培养瓶中。在体外10天后,小神经胶质细胞通过生长烧瓶轻轻摇动收获,以30,000个细胞/孔的密度接种于96孔板,并在37 $^{\circ}$ C下孵育过夜。第二天,小胶质细胞受到脂多糖(LPS)(10ng/ml)以及异丙肾上腺素、扎莫特罗(S)或化合物43的刺激,浓度为10 $\mu$ M,在37 $^{\circ}$ C下持续4h。温育4小时后,细胞培养基被收集和TNF- $\alpha$ 的浓度通过ELISA(Invitrogen,KRC3011)根据制造商的说明进行测定。

#### [0575] 微粒体稳定性测定

[0576] 在含有10mM MgCl<sub>2</sub>的100mM磷酸钾缓冲液(pH 7.4)中,在37 $^{\circ}$ C摇动水浴中,用混合人或小鼠微粒体预温育试验化合物5分钟。预孵育后,通过加入新制备的NADPH至终浓度为1mM来引发反应。在反应开始后0分钟、15分钟、30分钟、45分钟和60分钟收集等份的反应样品,并用等体积的乙腈猝灭。然后将样品混合并离心,并用等体积的水稀释上清液,并用于LC-MS/MS分析以确定化合物43的浓度。记录不同时间点的分析物峰面积,并通过比较每个时间点与时间零的峰面积来计算剩余化合物。假设一级动力学,从化合物剩余的对数曲线的初始线性范围(%)对时间的斜率计算半衰期。

#### [0577] 动物

[0578] 对于体内LPS研究,使用总共45只10-12周龄的雄性C57B1/6J小鼠(Jackson Laboratory,BarHarbor,ME,USA)。对于药代动力学研究,使用总重量为280-380g的36只Sprague-Dawley雄性大鼠(CharlesRiver,Wilmington,MA,USA)。将所有动物保持在逆光-暗循环中,在温度和湿度受控的环境中在上午8:30和下午8:30关灯,并随意给予食物和水。所有实验均按照斯坦福大学实验动物护理管理小组批准的方案进行,并符合美国国立卫生研究院关于实验动物护理和使用的指南。

[0579] 体内LPS测定在LPS(50 $\mu$ g/kg;腹膜内)之前15分钟,给C57B1/6J小鼠(10-12周龄)注射扎莫特罗(3mg/kg;皮下注射;n=11)、化合物43(3mg/kg;腹膜内;n=4)或载体(5%

DMSO/20%PEG400/水;腹膜内;n=12)。在盐水(n=18)之前15分钟向对照组注射载体。注射后,小鼠单独饲养。在LPS/盐水后90分钟,用异氟烷深度麻醉小鼠,并通过心脏穿刺(23g针)从右心室收集血液到含锂肝素的小瓶(BD microtainer血浆管)中。在收集后30分钟内通过离心(11,000rpm,3分钟)分离血浆,并储存在-80℃直至分析。根据制造商的说明,通过ELISA(Invitrogen,KMC3012)测量收集的血浆中TNF- $\alpha$ 的浓度。

#### [0580] 药代动力学研究

[0581] 两组Sprague-Dawley大鼠用于两项独立研究。所有动物在实验前禁食过夜,自由饮水。在研究1中,总共18只大鼠用于4小时时间过程药代动力学(PK)研究。用3%异氟烷麻醉大鼠,并将导管植入颈静脉和/或门静脉中,如前所述,在实验前1至2天进行化合物给药和/或血液采样。在实验当天,在盐水中新鲜制备扎莫特罗。该化合物在5%DMSO、20%PEG和75%蒸馏水中新制备。将制备的扎莫特罗或化合物以10mg/kg的剂量静脉内(IV)、腹膜内(IP)或口服(P0)(每个途径n=3)给予插管大鼠。对于IV和IP组,在施用药物之前并且在施用药物后1、5、10、45、60、90、120和180分钟通过颈静脉导管收集大约150 $\mu$ L等分试样的血液样品。对于P0组,在施用药物之前并且在施用药物后1、5、10、45、60、90、120和180分钟通过颈静脉和门静脉导管收集大约150 $\mu$ L等分试样的血液样品。给药后4小时,用异氟烷深度麻醉大鼠,并通过心脏穿刺收集血液样品。在研究2中,总共18只大鼠用于20分钟的剂量后收集研究。如上所述新鲜制备扎莫特罗和化合物,并通过IV、IP或P0途径(每个途径n=3)以10mg/kg的剂量给予大鼠。在20分钟给药后,将大鼠用异氟烷深度麻醉和血液样品通过心脏穿刺收集。在用磷酸盐缓冲盐水灌注后收集脑。所有血浆样品收集通过离心(11,000rpm,3分钟)后立即分离并储存在-80℃直至分析。将脑组织样品在蒸馏水中以1:3(组织重量:水的体积)的比例均质化,并将匀浆物储存在-80℃直至分析。使用LC-MS/MS测定血浆和脑中的扎莫特罗和化合物43的浓度。LC分离在Phenomenex Synergi Polar-RP柱(2.5 $\mu$ m,2mm $\times$ 50mm)上进行,室温下流速为0.25ml/min。流动相A由LCMS级水中的10mM乙酸铵和0.1%甲酸组成。流动相B由LCMS级乙腈:水90:10%(v/v)中的10mM乙酸铵和0.1%甲酸组成。HPLC洗脱程序如下:35%B(0.3分钟) $\rightarrow$ 85%B(1.2分钟线性增加) $\rightarrow$ 35%B(0.1分钟线性降低) $\rightarrow$ 35%B(0.9分钟)。注入5 $\mu$ L提取的样品。质谱仪以正模式操作,具有多反应监测(MRM),过渡m/z334.1 $\rightarrow$ 210.1和334.1 $\rightarrow$ 100.2。

#### [0582] 心血管研究

[0583] 使用连接到具有Quad Bridge Amp(AD仪器)的PowerLab 8/30记录单元的一次性血压传感器MLT 0699,在具有流体填充导管-传感器系统的Sprague-Dawley大鼠中测量化合物对心率和血压的影响。简而言之,用3-4%的异氟醚麻醉大鼠,并在尾部腹侧制造1cm纵向切口,暴露尾动脉。然后将填充有肝素化盐水的聚乙烯导管(PE50)插入尾动脉并连接到血压传感器系统。确保没有任何气泡后,使用LabChart Pro(AD Instruments)记录基线收缩压和舒张压5-10分钟以及心率。在建立基线后,皮下施用扎莫特罗或化合物43,并记录血压和心率的变化另外30分钟。扎莫特罗或化合物43对心率的影响计算为基线记录期间记录的平均值与化合物给药后10分钟内记录的平均值之间的差异。扎莫特罗或化合物43对血压的影响计算为基线记录期间测量的平均值与化合物给药后10分钟期间测量的最低值之间的差异。

#### [0584] 计算和统计

[0585] cAMP途径的体外药理学数据表示单独或一式两份进行的2-5个实验。 $\beta$ -抑制蛋白途径的体外药理学数据代表单个实验中的技术重复。使用GraphPadPrism 5.0软件,使用具有可变斜率的单点S形剂量响应曲线的等式,进行曲线拟合。 $EC_{50}$ 值表示为几何平均值(95%置信限)。用GraphPad Prism 5.0进行统计学分析。进行单因素方差分析,然后进行Dunnett的事后分析检验,以分析体外和体内TNF- $\alpha$ 数据。药代动力学分析使用Phoenix<sup>®</sup> WinNonlin<sup>®</sup>专业版计算机软件2.0版(Certara,NJ)进行。认为差异在 $p < 0.05$ 的水平上是显著的。

[0586] 实施例3:所选化合物的肾上腺素能调节活性

[0587] 评估几种目标化合物相对于对照化合物异丙肾上腺素调节cAMP和 $\beta$ -抑制蛋白途径的活性。使用稳定表达人 $\beta_1$ 肾上腺素能受体的人胚肾293 (HEK 293) 细胞,用时间分辨FRET技术,确定对cAMP信号转导途径的化合物的影响。简而言之,将稳定表达人 $\beta_1$ -肾上腺素能受体的HEK 293细胞悬浮于补充有20mM HEPES (pH 7.4) 和500 $\mu$ M IBMX的缓冲液中,随后将它们以3000个细胞/孔的密度分布在微量培养板中并在缓冲液(基础对照)、试验化合物或异丙肾上腺素(参考完全激动剂)的存在下孵育30分钟。与化合物孵育30分钟后,裂解细胞并加入荧光供体(铕螯合标记的cAMP示踪剂;Eu-cAMP示踪剂)和荧光受体(用ULight<sup>™</sup>染料标记的cAMP特异性单克隆抗体)。在与荧光供体和受体孵育1小时后,使用酶标仪在320nm(激发)以及615和665nm(发射)下测量荧光转移。结果表示为对10 $\mu$ M异丙肾上腺素的对照响应的百分比。对于亚型选择性测定,使用稳定表达人 $\beta_2$ -肾上腺素能受体的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞或表达 $\beta_3$ -肾上腺素能受体的SK-N-MC人神经母细胞瘤细胞系进行相同的程序。

[0588] 化合物对 $\beta$ 抑制蛋白信号途径的作用通过使用稳定表达人 $\beta_1$ 肾上腺素能受体或人 $\beta_2$ 肾上腺素能受体的CHO细胞,用PathHunter<sup>®</sup> $\beta$ 抑制蛋白GPCR测定系统(DiscoveRx)确定。在该系统中,肾上腺素能受体与小酶片段ProLink<sup>™</sup>框内融合,并在稳定表达 $\beta$ -抑制蛋白的融合蛋白和 $\beta$ -半乳糖苷酶的较大的N-末端缺失突变体的细胞中共表达。肾上腺素能受体的激活刺激 $\beta$ -抑制蛋白与ProLink标记的受体的结合,并迫使两个酶片段互补,导致活性 $\beta$ -gal酶的形成。这种相互作用导致酶活性的增加,其可以使用化学发光检测试剂来测量。化合物对 $\beta$ 抑制蛋白信号传导途径的效应在用测试化合物孵育细胞后测定90分钟。

[0589] 表2示出在图1至3F中所列的化合物的结构。评估肾上腺素能受体 $\beta_1$  (ADRB1) 相对于肾上腺素能受体 $\beta_2$  (ADRB2) 的感兴趣的示例性化合物的受体亚型选择性。表2显示了图4A至5F中列出的化合物的结构。评估肾上腺素能受体 $\beta_1$  (ADRB1) 相对于肾上腺素能受体 $\beta_3$  (ADRB3) 的感兴趣的示例性化合物的受体亚型选择性。表2显示了图6A-7F中列出的化合物的结构。

[0590] 在小鼠中给药后评估血浆中所选化合物的浓度(图8A)与脑中的浓度(图8A)。简而言之,通过皮下途径给小鼠施用所选化合物。化合物给药后30分钟,收集血浆和脑样品。通过LC/MS/MS测定血浆和脑中所选化合物的浓度。图片C显示了脑与血浆浓度的比率,表明化合物43具有提高的脑暴露,脑浓度高达5倍。表2显示了图8图片A-C中列出的化合物的结构。

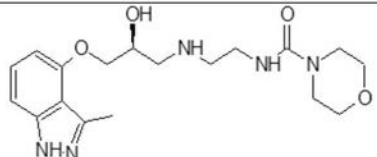
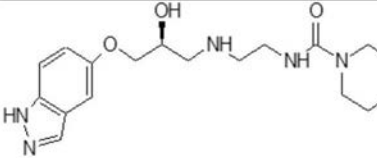
[0591] 图9说明了与参考化合物异丙肾上腺素和ICI 118,551相比,示例性化合物对大鼠平均心率的影响。图10说明了与参考化合物异丙肾上腺素和ICI118,551相比,示例性化合物对大鼠血压的影响。当用2.5%异氟烷麻醉大鼠时,使用Labchart软件记录大鼠尾动脉的心率和血压的动脉内测量。

[0592] 图11示出选择的示例性化合物的抑制肿瘤坏死因子(TNF  $\alpha$ )产生和脂多糖(LPS10)的细胞炎症应答。在从大鼠中提取的原代小胶质细胞中测定所选化合物对LPS的细胞炎症反应的影响。简而言之,在出生后第1-3天从Sprague Dawley大鼠幼鼠的大脑皮层获得混合神经胶质细胞,并在补充有10%胎牛血清的DMEM中培养。在体外7天后,通过温和摇动生长瓶收获小胶质细胞,并以 $3 \times 10^4$ 个细胞/孔的密度接种在96孔板中。细胞在第二天使用。化合物对LPS诱导的TNF  $\alpha$ 产生的作用通过用或不用试验化合物孵育细胞4小时来确定。温育4小时后,细胞培养基被收集并通过ELISA测量TNF  $\alpha$ 的浓度。

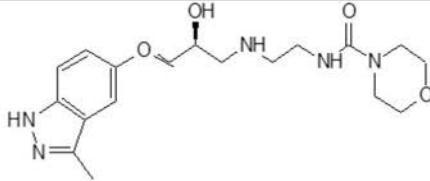
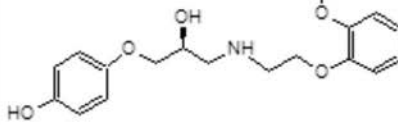
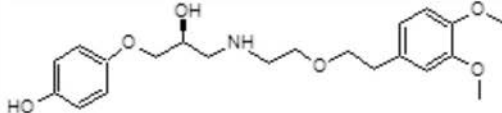
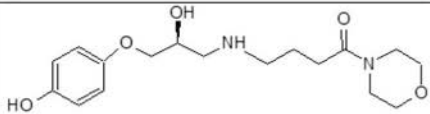
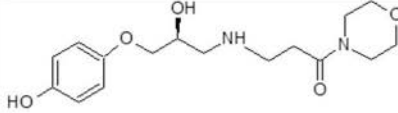
[0593] 表2显示了图9-11中列出的化合物的结构。

[0594] 表2

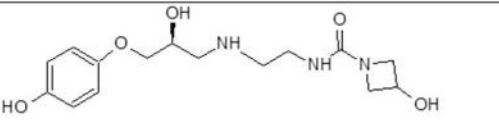
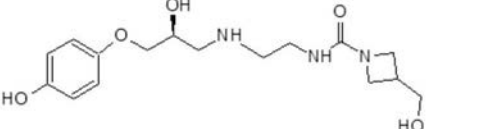
[0595]

化合物 ID	结构/名称	数据
	异丙肾上腺素/异丙肾上腺素 (isoproterenol/isoprenaline)	图 1 图 9 图 10
ICI 118,551	(RS, SR)-3-(异丙基氨基)-1- [(7-甲基-4-茚满基)氧基]丁-2-醇	图 9 图 10
38		图 2A 图 4A 图 6A 图 8 图 9 图 10
41		图 2B 图 4B 图 6B 图 9

[0596]

		图 10
42		图 2C 图 4C 图 6C 图 9 图 10
43		图 3A 图 5A 图 7A 图 8 图 9 图 10
44		图 3B 图 5B 图 7B 图 9 图 10
45		图 3C 图 5C 图 7C 图 8 图 9 图 10
46		图 3D 图 5D 图 7D 图 9 图 10



[0597]	<div style="text-align: center;">  </div>	图 3E 图 5E 图 7E 图 9 图 10
	<div style="text-align: center;">  </div>	图 3F 图 5F 图 7F 图 9 图 10

[0598] 实施例4:由ADRB1介导的cAMP途径中化合物的构效关系

[0599]  $\beta$ 氨基醇连接部分是大多数ADRB1结合化合物,包括扎莫特罗的药效元件。因此,构效关系(SAR)研究和药物开发项目主要集中在ADRB1结合分子的两个末端部位作出结构变化。ADRB1的亲力和选择性可以通过在酚类和吗啉代亚位对扎莫特罗进行适当的结构改变来显著改善和控制。因此,我们制备了18种扎莫特罗类似物,其目的是(1)维持ADRB1的亲力和功效,和(2)增加脑渗透。然后通过测量cAMP产生来评估类似物对ADRB1的药理学作用。

[0600] 扎莫特罗对CNS适应症的主要缺点是其口服生物利用度差(约5%)和快速清除。人体中大多数吸收的药物在尿液中排泄,没有变化,大量的药物在首次通过肝脏后也以硫酸盐的形式排出体外。设想酚基团的结构修饰可以增强分子的PK特性。在第一系列化合物中,扎莫特罗中的酚基团被各种给电子和吸电子基团取代(表3)。这些不同的结构修饰还改变了化合物的亲脂性并调节其他分子特性,例如tPSA,其可以增强口服吸收。由于扎莫特罗的(S)-对映体比(R)-对映体更有能力和有效,因此对(S)-对映体进行了所有结构修饰(图12,表3)。

[0601] 表3.扎莫特罗的酚OH部分的结构修饰对ADRB1介导的cAMP途径的影响。

[0602]

化合物	clogP <sup>a</sup>	cAMP 途径		β-抑制蛋白途径	
		ADRB1		ADRB1	
		EC <sub>50</sub> (nM) <sup>b</sup>	% Iso 最大值 <sup>c</sup>	EC <sub>50</sub> (nM) <sup>b</sup>	% Iso 最大值 <sup>c</sup>
(S)-扎莫特罗	0.44	A	50.9±3.9	没有应答	~ <sup>d</sup>
(R)-扎莫特罗	0.44	C	40.4±13.9	-	-
24	0.88	没有应答	~ <sup>d</sup>	-	-
25	1.04	没有应答	~ <sup>d</sup>	-	-
26	1.41	没有应答	~ <sup>d</sup>	-	-
29	0.54	A	25.1±4.7	-	-
28	0.62	A	21.5±0.5	-	-
30	0.62	没有应答	~ <sup>d</sup>	-	-
27	1.06	没有应答	~ <sup>d</sup>	-	-
31	0.56	没有应答	~ <sup>d</sup>	-	-
32	0.17	没有应答	~ <sup>d</sup>	-	-
49	1.56	没有应答	~ <sup>d</sup>	-	-

[0603] clogP<sup>a</sup>,用ChemDraw Pro Version 16.0(PerkinElmer Health Sciences,CT)计算;EC<sub>50</sub> (nM)<sup>b</sup>,A=1-10nM,B=10-100nM,C=100nM-1μM;% Iso最大值<sup>c</sup>,与用异丙肾上腺素达到的最大应答比较的百分比功效;~<sup>d</sup>,无法确定。

[0604] 在第二系列化合物中,类似物掺入了扎莫特罗的吗啉代脲部分的结构修饰(表4)。重要的是,对经由ADRB1的cAMP途径具有部分激动剂活性的第二系列化合物中没有显示对经由ADRB2或ADRB3的cAMP途径的活性,这表明它们是相对于ADRB2和ADRB3对ADRB1是选择性的部分激动剂(数据未显示)。

[0605] 表4. 扎莫特罗的吗啉代脲部分的结构修饰对ADRB1介导的cAMP途径的影响。

[0606]

化合物	clogP <sup>a</sup>	cAMP 途径		β-抑制蛋白途径	
		ADRB1		ADRB1	
		EC <sub>50</sub> (nM) <sup>b</sup>	% Iso 最大值 <sup>c</sup>	EC <sub>50</sub> (nM) <sup>b</sup>	% Iso 最大值 <sup>c</sup>

[0607]

(S)-扎莫特罗	0.44	A	50.9±3.9	没有应答	~ <sup>d</sup>
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	没有应答	~ <sup>d</sup>
48	-1.12	B	40.12 ± 3.9	没有应答	~ <sup>d</sup>
50	1.47	A	104.2±23.9	B	36.5

[0608]  $\text{clogP}^a$ , 用 ChemDraw Pro Version 16.0 计算;  $\text{EC}_{50}$  (nM)<sup>b</sup>,  $A=1-10\text{nM}$ ,  $B=10-100\text{nM}$ ,  $C=100\text{nM}-1\mu\text{M}$ ; % Iso 最大值<sup>c</sup>, 与用异丙肾上腺素达到的最大应答比较的百分比功效;  $\sim^d$ , 无法确定。

[0609] 关键化合物的信号传导偏向

[0610] 为了鉴定 ADRB1 的 G 蛋白偏向激动剂, 我们评估, 在 cAMP 途径表明显著激动活性的化合物 (例如化合物 43-48 和 50) 在 ADRB1 介导  $\beta$  抑制蛋白途径中的药理活性。作为经典的无偏向激动剂, 异丙肾上腺素通过 ADRB1 在  $\beta$ -抑制蛋白途径中产生浓度依赖性应答,  $\text{EC}_{50}$  值为  $31.3\text{nM}$  (图 13)。相反, 扎莫特罗 (S) 不会产生高达  $30\mu\text{M}$  的浓度依赖性应答, 表明它对 cAMP 途径具有非常高水平的功能选择性 (图 13)。部分激动剂化合物 43 至化合物 46 在  $\beta$  抑制蛋白途径显示非常弱的部分激动剂活性, 相比于完全激动剂异丙基肾上腺素产生小于 20% 的功效 (表 4, 图 13)。另外两种化合物化合物 47 和 48 在高达  $30\mu\text{M}$  时不产生浓度依赖性应答 (表 4)。在另一方面, 化合物 50, 其显示在 ADRB1 介导的 cAMP 途径的完全激动活性, 产生了对 ADRB1 介导的  $\beta$  抑制蛋白途径的部分激动活性, 实现 36.5% 的效力,  $\text{EC}_{50}$  值为  $32.2\text{nM}$ 。基于对 cAMP 途径的效力和部分激动活性和 cAMP 途径超过  $\beta$  抑制蛋白途径的功能选择性, 选择化合物 43 用于进一步在体外和体内测试。

[0611] 关键化合物的药理特异性

[0612] 从药物开发的角度来看, 表征先导化合物的脱靶效应是一个重要问题, 因为与脱靶分子的相互作用可能导致不期望的副作用。因此, 我们针对一组 CNS 相关靶标, 包括 G 蛋白偶联受体和转运蛋白, 筛选了扎莫特罗 (S) 和关键化合物 43。扎莫特罗 (S) 显示出对 ADRB1 的独特偏好, 并且对于广泛的神经递质转运蛋白、离子通道和其他 CNS 蛋白 (包括阿片类、多巴胺、5-羟色胺、烟碱乙酰胆碱、毒蕈碱乙酰胆碱和 N-甲基-D-天冬氨酸受体) 显示出低的脱靶亲和力 ( $K_i > 10\mu\text{M}$ ) (数据未显示)。相反, 化合物 43 显示出对非 ADRB1 结合的显著亲和力, 包括  $5\text{-HT}_{1A}$ 、 $5\text{-HT}_{2B}$ 、 $\alpha_{1A}$  肾上腺素能、 $\alpha_{1D}$  肾上腺素能和  $D_3$  多巴胺能受体, 同时保持对包括阿片类药物、组胺和毒蕈碱乙酰胆碱受体在内的几种其他 CNS 蛋白的名义亲和力。

[0613] 关键化合物的神经免疫调节作用

[0614]  $\text{TNF-}\alpha$  信号传导途径与 AD 病理学和神经炎症疾病密切相关。为了鉴定对 AD 和神经炎症疾病具有治疗潜力的化合物, 我们评估了我们的关键化合物 43 是否可以调节  $\text{TNF-}\alpha$  信号传导途径。首先, 在不存在或存在测试化合物的情况下, 通过用细菌内毒素 LPS 刺激原代小胶质细胞 4 小时, 体外评估化合物 43 对  $\text{TNF-}\alpha$  信号传导途径的作用。此模型的先前研究表明, 扎莫特罗对 LPS 诱导的  $\text{TNF-}\alpha$  反应的影响依赖于 ADRB1, 因为它的作用被选择性 ADRB1 拮抗剂 CGP 20712A 或 betaxolo 逆转, 而不是由选择性 ADRB2 拮抗剂 ICI-118551 逆转 (Ardestani 等, "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." *Neuropharmacology*. 2017; 116: 371-86)。如图 15 所示, 用 LPS 刺激原代小胶质细胞导致  $\text{TNF-}\alpha$  水平显著增加。用无偏向的 ADRB1 完全激动剂异丙肾上腺素治疗可使 LPS 诱导的  $\text{TNF-}\alpha$  产生抑制 85%, 而扎莫特罗 (S) 抑制 LPS 诱导的  $\text{TNF-}\alpha$  产生约 60%。化合物 43 使 LPS 诱导的  $\text{TNF-}\alpha$  产生减少约 55%。为了研究化合物 43 是否也能抑制体内  $\text{TNF-}\alpha$  反应, 还研究了化合物 43 对暴露于 LPS 的小鼠的作用。如通过血浆中  $\text{TNF-}\alpha$  水平的增加所测量的, LPS 的施用导致外周的炎症反应 (图 16, 图片 A)。通过用扎莫特罗 (S) 或化

合物43预处理小鼠,显著抑制外周中LPS诱导的TNF- $\alpha$ 反应(图16,图片A)。LPS的施用也导致CNS的炎症反应。来自注射LPS的小鼠的脑组织显示促炎细胞因子如TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6的基因表达增加(图16,图片B)。通过用扎莫特罗(S)或化合物43预处理小鼠来减弱脑中LPS诱导的炎症反应(图16,图片B)。

[0615] 关键化合物的药代动力学特性

[0616] 鉴于其有希望的体外药理学特征,使用体外微粒体稳定性测定和体内药代动力学研究进一步分析化合物43。首先,使用来自小鼠、大鼠和人的微粒体,与参考化合物维拉帕米(钙通道阻滞剂)和普萘洛尔( $\beta$ 阻滞剂)一起评估化合物43的代谢稳定性。在小鼠微粒体中,维拉帕米和普萘洛尔都易于代谢,显示半衰期小于30分钟(图17,图片A)。相比之下,化合物43在小鼠肝微粒体中是稳定的,60分钟后剩余62.8%的化合物(图17,图片A)。与用小鼠微粒体观察到的相比,用大鼠制备的微粒体中维拉帕米、普萘洛尔和化合物43的不适应率更高(图17,图片B)。维拉帕米和普萘洛尔很容易代谢,半衰期分别为20.9分钟和7分钟。化合物43在大鼠微粒体中以25.2分钟的半衰期代谢。在人微粒体中,维拉帕米被代谢,半衰期为44.1分钟;普萘洛尔稳定,60分钟后剩余72.2%的化合物(图17,图片C)。化合物43在人微粒体中非常稳定,60分钟后几乎没有减少。(图17,图片C)。

[0617] 化合物43的体内药代动力学性质也在雄性Sprague-Dawley大鼠中以4小时时间过程PK和20分钟后剂量收集研究在化合物43以10mg/kg剂量的IV、IP和PO施用后进行评估。相比之下,还测定了扎莫特罗的药代动力学特性。4小时时间过程PK研究显示扎莫特罗被迅速清除(图18图片A,表5)。扎莫特罗的口服生物利用度很低(1.7%)。颈静脉和门静脉中的扎莫特罗浓度始终较低,表明扎莫特罗的低绝对口服生物利用度是由于吸收不良。与扎莫特罗相比,化合物43更缓慢地清除并在系统中保留更长的时间(图18,图片A,表5)。在IP注射后,化合物43被快速且非常显著地吸收,如全身血浆浓度所证明的(图18,图A)。最大浓度( $C_{\text{最大}}$ )在给药后90分钟IP给药后,在全身血浆中达到762ng/mL(表5)。口服给药后,从颈静脉和门静脉采集的血浆中化合物43的浓度始终低,类似于扎莫特罗,导致绝对口服生物利用度低(6%)(图18,图片A-B)。在全身(颈静脉)循环中,口服给药后化合物43的 $C_{\text{最大}}$ 为116ng/mL。门静脉中化合物43的相应 $C_{\text{最大}}$ 为946ng/mL(表5)。

[0618] 给药后20分钟的收集研究表明,口服给药后扎莫特罗的吸收很差,这符合其低口服生物利用度。PO施用后的给药后20分钟时扎莫特罗的血浆浓度分别为0.7%和0.2%的血浆浓度,分别通过IV和IP给药获得(图19,表6)。化合物43的施用导致血浆浓度与施用扎莫特罗所获得的血浆浓度相当。另一方面,化合物43显示出更高的CNS渗透性。IV后,化合物43的脑浓度比扎莫特罗高22倍(图19,表6)。

[0619] 表5. 在4小时时间过程研究中测定扎莫特罗和化合物43的药代动力学参数。

	途径	C <sub>最大</sub> (ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> (h*ng/mL)
[0620]	扎莫特罗	IV	22200±4029
		IP	7443±730
		PO-全身性	23±16
		PO-门静脉	79.8±23.8
	化合物 43	IV	3997±1107
		IP	762±67
		PO-全身性	116±78
		PO-门静脉	946±867

[0621] 表6. 在给药后20分钟收集研究中测定扎莫特罗和化合物43的药代动力学参数。

		血浆浓度(ng/ml)	脑浓度 (ng/g)
[0622]	扎莫特罗	IV	1121±297.1
		IP	3113±388.6
		PO	8.1±2.0
	化合物 43	IV	1813±67.41
		IP	597.7±149.8
		PO	56.9±29.2

[0623] 关键化合物的心血管作用

[0624] 为了评估扎莫特罗和化合物43的外周作用,我们评估了麻醉大鼠中对扎莫特罗或化合物43的心血管反应。在3mg/kg的剂量下,扎莫特罗和化合物43对心率没有产生显著影响,已知该过程由心脏中表达的ADRB1介导。然而,相同剂量的扎莫特罗和化合物43导致血压显著降低。

[0625] 讨论

[0626] 在这项研究中,我们建立了针对ADRB1的新型化学型的SAR。示例性化合物43显示对G蛋白信号传导具有部分激动活性,EC<sub>50</sub>值在低纳摩尔范围内,但与未偏向激动剂异丙肾上腺素相比,其参与非常少的β-抑制蛋白信号传导。这种偏向配体代表了ADRB1活化的新模式,并且与完全和无偏向激动剂异丙肾上腺素相比明显不同。

[0627] 众所周知,ADRB1在学习和记忆功能中发挥着重要作用。例如,已显示ADRB1选择性拮抗剂倍他洛尔可诱导小鼠的情境记忆障碍,其被ADRB1选择性部分激动剂扎莫特罗以剂量依赖性方式逆转。类似地,具有NA缺陷的小鼠表现出的恢复缺陷已经被ADRB1选择性部分激动剂扎莫特罗拯救。ADRB1在学习和记忆中的参与对AD具有重要的临床和治疗意义,因为NA系统的严重神经变性开始于AD的早期阶段。据信NA信号传导的丧失和由此导致的ADRB1的低活化可能部分地促成AD中的认知症状。因此,ADRB1激动剂可通过恢复丢失的NA信号传导提供改善AD中认知功能的有希望的治疗策略。鉴于蛋白激酶A (PKA) /cAMP反应元件结合蛋白 (CREB) 信号传导在学习和记忆中的充分表征,ADRB1下游的环磷酸腺苷 (cAMP) 信号传

导途径被认为介导了ADRB1的认知增强作用。为了实现调节ADRB1以在AD中产生治疗益处的目标,我们特别寻求发现部分激动剂;这些将在外周具有更微妙的效果,但足以有效恢复AD背景下降低的NA信号传导。因此,我们选择了扎莫特罗作为我们的先导化合物,并利用其类似物的构效关系(SAR)。

[0628] 本文中所述的SAR的研究表明,一般来说,扎莫特罗的酚环的取代没有良好的耐受性。对于酚OH基团的邻位尤其如此,其中烷基和Cl导致完全丧失活性。这似乎主要是空间效应,因为用OH基团邻位的小F原子取代得到的化合物的效力仅有很小的降低。另一方面,吗啉代尿素位点的取代相对良好地耐受,尽管它们都比扎莫特罗效力低。除了两种氮杂环丁烷脲类似物之外,与扎莫特罗(S)相比,所有化合物在通过ADRB1的cAMP途径中显示出更高的功效。这种效应与亲脂性(cLogP)无关,也与该分子子集的任何其他明显的结构特征无关。因此有趣的是推测观察到的更高效力是由于非脲化合物侧链的构象灵活性增加及其随后更容易配合到受体结合位点的能力。

[0629] 有偏向的激动作用——GPCR中的配体可以优先刺激一种细胞内信号传导途径而不是另一种细胞内信号传导途径的概念——在GPCR信号传导中引起兴趣。在一些情况下,通过选择性地靶向受体介导的信号传导的子集,与非偏向配体相比,偏向的GPCR配体可以提供更安全和更有效的治疗益处。感兴趣的GPCR包括多巴胺D2受体、5-羟色胺5-HT<sub>2A</sub>、大麻素CB1和κ-阿片受体。本发明化合物的目标性质是对G蛋白介导的cAMP途径的功能偏向。G蛋白介导的ADRB1信号传导涉及认知功能和神经炎症,并且β-抑制蛋白介导的信号传导涉及药物诱导的耐受的发展。因此,在某些情况下,ADRB1的G蛋白偏向激动剂的开发可以提供最佳调节ADRB1治疗剂的手段,其将改善AD以及其他神经炎症性疾病的认知缺陷和病理学,而不产生显著的快速耐受性。偏向配体可用作药理学工具,以帮助阐明细胞系统和体内ADRB1介导的信号级联。

[0630] 累积数据表明神经炎症与AD发病机制之间存在密切关联。已经在AD患者的大脑以及AD的转基因小鼠模型中观察到以激活的小胶质细胞、反应性星形胶质细胞和补充因子和与Aβ沉积物相关的促炎细胞因子的表达增加为特征的免疫应答的显著激活。TNF-α是已知在AD患者和AD动物模型中脑中升高的主要促炎细胞因子之一,并且已经强烈地涉及AD病理学。例如,与正常受试者相比,AD患者的血清和脑脊液(CSF)中观察到TNF-α水平升高。类似地,已经在几种AD动物模型中显示TNF-α的过表达,包括3xTg-AD和5XFAD小鼠模型。更重要的是,AD模型中TNF-α水平的升高与疾病进展相关。在分子水平上,已显示TNF-α加剧Aβ诱导的神经元细胞凋亡,并通过上调β-分泌酶表达和γ-分泌酶活性以及APP的表达来增加Aβ的产生。还已经证明TNF-α抑制毒性Aβ物种的吞噬作用,这可能导致阻碍脑驻留小胶质细胞有效去除斑块。TNF-α的过度表达可能有助于并加速AD的进展。靶向抑制AD中的TNF-α信号传导可能是停止或减弱AD进展的有效治疗方法。为了支持这一想法,抑制TNF-α信号传导可防止前斑块淀粉样蛋白相关的神经病理学,并减少AD转基因小鼠模型中的斑块积聚和tau磷酸化。已显示肾上腺素能系统参与TNF-α信号传导的调节以及外周和CNS中的一般炎症反应。在我们之前对原代小胶质细胞的体外研究中,我们已经证明高选择性ADRB1激动剂扎莫特罗可抑制LPS诱导的TNFα反应。它的作用被ADRB1选择性拮抗剂CGP20712A或倍他洛尔逆转,但不被ADRB2选择性拮抗剂ICI-118551逆转,表明扎莫特罗通过ADRB1产生对TNFα应答的抗炎作用。当长期施用于AD的5X FAD小鼠模型时,扎莫特罗还产生抗炎作用并减弱促炎

性标记物(包括转基因小鼠脑中显示的TNF $\alpha$ )的增加的表达。这表明ADRB1是调节免疫应答的重要参与者,调节ADRB1活性对AD以及其他神经炎症疾病具有治疗潜力。值得注意的是,发现示例性化合物43抑制用LPS攻击的大鼠原代小胶质细胞中TNF- $\alpha$ 的产生。当在LPS攻击前给予小鼠时,化合物43以及扎莫特罗也减弱由LPS诱导的外周和CNS TNF- $\alpha$ 应答。鉴于化合物43对其他受体具有非特异性活性并且与具有与ADRB1相当的亲和力的几种受体如5-HT 1A和5-HT 2B结合的事实,在体外和体内研究中的其抗炎作用可以通过非ADRB1介导。

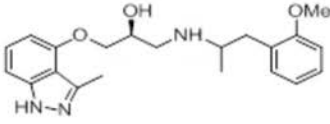
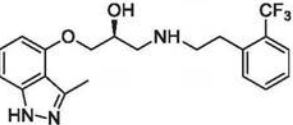
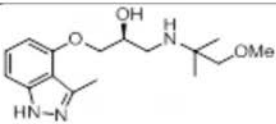
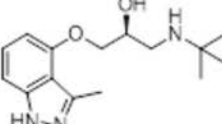
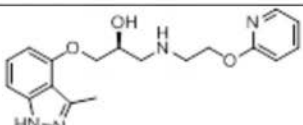
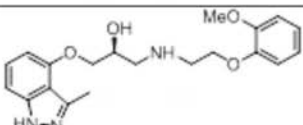
[0631] 为了评价主题化合物的药物样特性,我们进行了体外微粒体稳定性测试和体内PK研究。在微粒体稳定性测试中,显示示例性化合物43非常稳定,在小鼠和人微粒体中半衰期均大于60分钟。然而,在大鼠微粒体中,化合物43相对较不稳定,并且代谢半衰期为25.2分钟。20分钟的一次性体内研究还显示在脑组织中检测到高浓度的化合物43,特别是当化合物43静脉内或腹膜内给药时。这表明化合物43对CNS适应症可能具有有益的治疗价值。然而,当化合物43口服给药时,其生物利用度非常低(6%),这可能是由于通过肠膜吸收不良或通透性糖蛋白流出的结果。

#### [0632] 实施例5

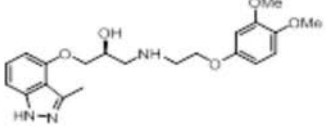
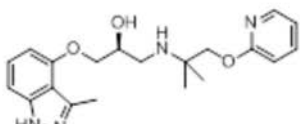
[0633] 评估肾上腺素能受体 $\beta$ 1 (ADRB1) 与肾上腺素能受体 $\beta$ 2 (ADRB2) 的一些目标化合物的亚型选择活性。来自功能测定 (nM)<sup>a</sup>的ADRB1 EC<sub>50</sub>,使用均质时间分辨荧光检测方法与稳定表达人重组ADRB1的HEK-293细胞测定。来自结合测定 (nM)<sup>b</sup>的ADRB2IC<sub>50</sub>,使用Tag-lite Adrenoceptor $\beta$ 2受体配体结合测定法测定。

[0634] 表7:ADRB1与ADRB2的亚型选择性活性。

[0635]

化合物 ID	结构	来自功能测定的 ADRB1 EC50 (nM) <sup>a</sup>	来自结合测定的 ADRB2 IC50 (nM) <sup>b</sup>
72		0.8	0.009
69		1.0	0.048
90		3.4	0.019
75		3.5	0.065
87		5.0	0.23
52		9.2	0.024

[0636]

55		35.4	0.38
86		44.7	0.1442

[0637] 实施例6

[0638] 实验A. 表达与家族性阿尔茨海默病相关的5个基因突变的野生型小鼠和转基因小鼠 (5XFAD小鼠) 通过在7.0至9.5个月龄使用微渗透泵给予扎莫特罗 (3mg/kg/天) 或载体。在麻醉下将泵 (型号2006, Alzet, Cupertino, CA) 皮下插入每只小鼠的背部。给予扎莫特罗2.5



个月,处死小鼠并收集其脑组织。使用Rneasy Lipid组织微型试剂盒从皮质中提取总RNA,并进行qRT-PCR以测量与炎症相关的基因的表达。

[0639] 图19显示ADRB1(扎莫特罗)的G蛋白偏向部分激动剂对与阿尔茨海默氏病相关的神经炎症产生抑制作用。这表明这类配体对与神经炎症相关的疾病具有治疗价值。具体而言,图19说明了阿尔茨海默氏病的5XFAD小鼠模型中显示的扎莫特罗的抗炎作用。除IL6外,所有基因(Iba1、TNF $\alpha$ 、IL1b、CD14、CD74、TGFb和CD68)相对于野生型载体在5XFAD载体处理的小鼠中升高。用扎莫特罗慢性治疗减弱Iba1、CD74、CD14和TGFb的升高的表达。单向ANOVA,然后是Dunnett的事后分析测试(单向ANOVA; $p < *.05 ** .01 *** .001$ )。Veh,载体;Xam,扎莫特罗。

[0640] 实验B.表达淀粉样蛋白 $\beta$ 蛋白前体(APP)的转基因小鼠和野生型小鼠被长期施用KSN01-01-18(10mg/kg,皮下)。记录体重变化。在Morris水迷宫(MWM)中评估KSN01-01-18对认知功能的影响。简而言之,在MWM中,使用充满水的大水箱(直径178cm)。将圆形平台放置在水面下约1cm处,在箱的一个20象限中距离壁约17cm处。使用无毒蛋彩画涂料使水不透明。在隐藏平台训练的连续几天期间,小鼠从放下位置释放并且给予60秒以找到平台。完成隐藏平台培训后,移除平台并进行60秒的探测试验。MWM的成功学习取决于隐藏平台训练期间逃逸潜伏期的逐渐减少以及在探测试验期间到达虚拟平台的区分象限探索和潜伏期。

[0641] 图20显示了说明通过体重变化测量的小鼠中KSN01-01-18的施用不会引起一般毒性的数据。图21显示了证明化合物92在莫里斯水迷宫测试中产生认知增强作用的数据。与用载体处理的转基因小鼠相比,用92处理的转基因小鼠花费更少的时间找到虚拟平台。WT,野生型;Tg,转基因。

[0642] 实验C.在断头前用异氟烷麻醉小鼠。大脑迅速取出并浸入冰冷的低钙改良人工脑脊液(mACSF)中2分钟,该人工脑脊液由以下组成(以mM计):119NaCl,2.5KCl,1 CaCl<sub>2</sub>,3MgSO<sub>4</sub>,1 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>,26NaHCO<sub>3</sub>和10葡萄糖,渗透压 $\sim 305$ mOsm,95%O<sub>2</sub>-5%CO<sub>2</sub>连续鼓泡,pH=7.4。将海马体解剖出来,并用在冰激冷的mACSF中用振动切片机(Leica VT1000S;德国Nussloch)切割,从海马体中部将其切成350 $\mu$ m厚的切片。使切片在含氧mACSF中在33 $^{\circ}$ C下恢复10分钟,然后在室温下另外2-3小时,然后实验记录。将切片转移到记录室,并用含有(以mM计)以下的定期ACSF灌流:119NaCl,2.5KCl,2.5CaCl<sub>2</sub>,1.3MgSO<sub>4</sub>,1 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>,26NaHCO<sub>3</sub>和10葡萄糖,连续用95%O<sub>2</sub>-5%CO<sub>2</sub>鼓泡,pH=7.4,渗透压 $\sim 305$ mOsm,在32 $^{\circ}$ C下以2.7mL/min的恒定速率。使用SutterP-87电极拉拔器(Sutter Instruments,Novato,CA),用硼硅酸盐玻璃毛细管(1B150F,World Precision Instruments,Sarasota,FL)制造记录电极,并填充ACSF(电阻 $\sim 0.8-1$ M $\Omega$ )。单极刺激电极由直径为25.4 $\mu$ m的Pt/Ir(铂/铱)线(PTT0110,World Precision Instruments,Sarasota,FL)制成,具有100 $\mu$ m长的暴露尖端。将刺激和记录电极都在垂直于切片表面的视觉控制下插入到距离彼此相距250-300 $\mu$ m的CA1层辐射中。在0.1-0.9ms的潜伏期测量场兴奋性突触后电位(fEPSP)的初始斜率。测试刺激(持续时间100 $\mu$ s,电流70mA)引起的场响应的幅度为最大值的70-80%。在响应稳定后,使用一系列刺激强度(范围30-150 $\mu$ A)测量输入-输出依赖性。在破伤风前3小时施用扎莫特罗(10 $\mu$ M)或载体直至记录结束。在破伤风前2.5小时施用淀粉样蛋白 $\beta$ 或载体直至记录结束。通过高频强化(70mA,100Hz,1秒)诱导LTP,并且在破伤风后1.5小时记录响应。

[0643] 该反应显示淀粉样蛋白 $\beta$ (Ab)诱导海马切片中的长期增强(LTP)损伤。该反应显示

扎莫特罗 (10uM) 阻断Ab诱导的LTP损伤。因此,扎莫特罗减弱了海马脑切片中Abeta诱导的LTP损伤。突触激发和抑制的平衡以及突触在突触输入(突触可塑性)响应中随时间增强或减弱的能力对于认知功能是重要的。与AD相关的认知障碍的一个假设是在这些动态过程中存在不平衡,其中突触连接的弱化(即,抑郁)被增强,同时连接的强化(即,增强)被抑制。这一假设得到了淀粉样蛋白 $\beta$ 破坏突触功能和抑制海马切片长时程增强(LTP)的研究结果的支持。

[0644] 这些图表明淀粉样蛋白 $\beta$  (Ab) 在小鼠海马切片中诱导LTP损伤。扎莫特罗 (10uM) 阻断Ab诱导的LTP损伤。通过比较破伤风后2-15分钟的基线值和切片反应来测量短期增强(STP)。通过比较破伤风后60-90分钟的基线值和切片反应来测量长时程增强(LTP)。

[0645] 图25显示了四组的短期(破伤风后2-15分钟)和长期(破伤风后60-90分钟)增强的结果。 $p^*=0.026$ -Veh+Ab与Xam+Ab组之间STP的差异。LTP的相同比较给出 $p=0.075$ , n.s. 每组 $n=4$ 。数据不包括最后两个实验的结果(每组 $n=2$ ),这两组之间没有显示任何差异。

[0646] 实验D. 给C57B1/6J雌性小鼠施用10mg/kg的异丙肾上腺素、KSN01-01-15或KSN01-01-18,持续24天。处理24天后,处死小鼠,测量肺和心脏重量。然后将心脏固定在10%福尔马林中,并用Masson三色染色以评估纤维化。

[0647] 图22图片A-C显示ADRB1的G蛋白偏向激动剂( $\beta$ -抑制蛋白信号传导的拮抗剂)可通过拮抗 $\beta$ -抑制蛋白信号传导而用于与纤维化相关的疾病。图片A显示了说明无偏向激动剂异丙肾上腺素在给药24天后诱导肺中的纤维化变化并增加肺重量的数据。G蛋白偏向激动剂(示例性化合物75和92)不诱导这些变化。图片B显示了说明无偏向激动剂异丙肾上腺素在给药24天后诱导心脏中的纤维化变化并增加心脏重量的数据。G蛋白偏向激动剂(示例性化合物75和92)不诱导这些变化。图片C证明长期施用无偏向激动剂异丙肾上腺素在心脏中产生形态学变化。G蛋白偏向激动剂示例性化合物75和92不诱导这些变化。无偏向的激动剂异丙肾上腺素在长期给药后诱导纤维化变化,而ADRB1的G蛋白偏向激动剂不引起这些变化。这表明ADRB1的G蛋白偏向激动剂( $\beta$ -抑制蛋白信号传导的拮抗剂)可通过拮抗 $\beta$ -抑制蛋白信号传导而用于与纤维化相关的疾病。

[0648] 实验E. 在空气:氧气混合比3:1中,tMCAO在异氟醚吸入麻醉下在动物上进行(4%用于诱导,1.5-2.5%用于维持)。用电动剃须刀剃除腹侧颈部区域,并使用聚维酮碘,然后使用70%乙醇溶液进行消毒。随后,在腹侧颈部区域进行中线切口,使用尖锐且钝的解剖技术来分离左颈总动脉(CCA)和颈内动脉和颈外动脉(分别为ICA和ECA)。使用3-0编织丝线缝合将近端CCA结扎在分叉下方,从而在结扎和分叉之间的区域中留下足够的空间用于插入细丝。随后,ECA在靠近CCA分叉处的原点处结扎,使枕骨动脉保持在结扎线的近端。将微血管夹暂时放置在ICA上以避免细丝插入期间过度出血。为了闭塞大脑中动脉(MCA)的起源,然后将具有硅涂层尖端(0.39mm直径,5-6mm长)的单丝插入CCA中,在细丝前进到ICA 20mm后从分叉处通过小而水平的切口移除微血管夹。通过置于分叉和近端CCA结扎线之间的缝线结将细丝固定在其位置。在90分钟后,为了诱导再灌注至缺血性脑区域,除去细丝直至硅酮尖端接触CCA上的安全结并切割。用伤口夹闭合切口。在tMCAO后24小时以0.1、1或3mg/kg施用扎莫特罗并持续21天。用扎莫特罗处理21天后,处死大鼠并收集脑组织。然后将切片的脑组织用甲酚紫染色剂染色以鉴定缺血性损伤的区域。图23说明扎莫特罗(3mg/kg)减少大鼠中风的短暂大脑中动脉闭塞(tMCAO)模型中的梗塞体积。

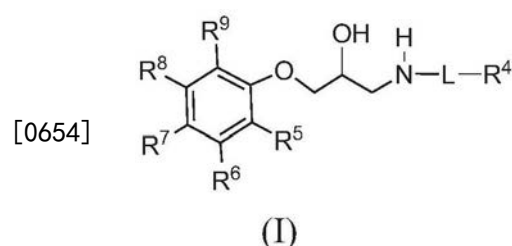
[0649] 实验F.在空气:氧气混合比3:1中,tMCAO在异氟醚吸入麻醉下在动物上进行(4%用于诱导,1.5-2.5%用于维持)。用电动剃须刀剃除腹侧颈部区域,并使用聚维酮碘,然后使用70%乙醇溶液进行消毒。随后,在腹侧颈部区域进行中线切口,使用尖锐且钝的解剖技术来分离左颈总动脉(CCA)和颈内动脉和颈外动脉(分别为ICA和ECA)。使用3-0编织丝线缝合将近端CCA结扎在分叉下方,从而在结扎和分叉之间的区域中留下足够的空间用于插入细丝。随后,ECA在靠近CCA分叉处的原点处结扎,使枕骨动脉保持在结扎线的近端。将微血管夹暂时放置在ICA上以避免细丝插入期间过度出血。为了闭塞大脑中动脉(MCA)的起源,然后将具有硅涂层尖端(0.39mm直径,5-6mm长)的单丝插入CCA中,在细丝前进到ICA 20mm后从分叉处通过小而水平的切口移除微血管夹。通过置于分叉和近端CCA结扎线之间的缝线结将细丝固定在其位置。在75分钟后,为了诱导再灌注至缺血性脑区域,除去细丝直至硅酮尖端接触CCA上的安全结并切割。用伤口夹闭合切口。在tMCAO后24小时施用扎莫特罗(3mg/kg,皮下)并且每天持续(0.3mg/kg,皮下),持续28天。感觉运动功能通过Paw-Whisker测试(触须放电诱发的前肢放置)每周一次测量直至中风后4周。图24说明扎莫特罗改善tMCAO大鼠中风模型中的感觉运动功能。这表明这类配体对中风具有治疗价值。

[0650] 实验G.从3.5至6.0月龄,每天给予C57b1/6J小鼠扎莫特罗(0.3mg/kg;皮下)或载体。处死小鼠并收集其脑组织。在40微米多聚甲醛固定的脑切片上进行免疫组织化学,用于计数对神经母细胞标记物双皮质素(DCX)具有免疫反应性的细胞,其标记在齿状回中新生的未成熟成神经细胞。

[0651] 图26显示ADRB1(扎莫特罗)的G蛋白偏向部分激动剂增加小鼠的神经发生。这表明ADRB1的部分激动剂可以增加神经可塑性,并且在神经可塑性受损的疾病中具有治疗价值。该图说明了扎莫特罗对c57b1/6J小鼠神经发生的作用。相对于载体处理,在扎莫特罗处理的小鼠的海马齿状回中神经母细胞计数升高。(\* $p < .05$ ; t-检验)。DG,齿状回。

[0652] 尽管有所附权利要求,但本文所述的公开内容也由以下条款描述:

[0653] 1.一种式(I)的肾上腺素能受体调节化合物:



[0655] 其中

[0656] L是连接基;

[0657]  $R^4$ 为烷基、取代烷基、环烷基、取代环烷基、芳基、取代芳基、杂环、取代杂环、杂芳基或取代杂芳基;和以下二者之一

[0658] a)  $R^5$ 和 $R^6$ 循环连接形成稠合的5元杂环,该杂环包含至少一个氮并且任选被烷基或取代的烷基取代;和

[0659]  $R^7$ - $R^9$ 独立地选自H、烷基、取代的烷基、卤素、羟基、氰基、氟化烷基(例如被1-6个氟取代的烷基,例如 $CF_3$ )、烷氧基、取代的烷氧基、 $OCOR'$ 、 $OCONR'R''$ ,其中 $R'$ 和 $R''$ 独立地为 $R^5$ 、芳基、取代的芳基、烷基或环烷基,任选地进一步被1-6个氟取代,或 $R'$ 和 $R''$ 与连接的N一起形成杂环或取代的杂环;

[0660] 或

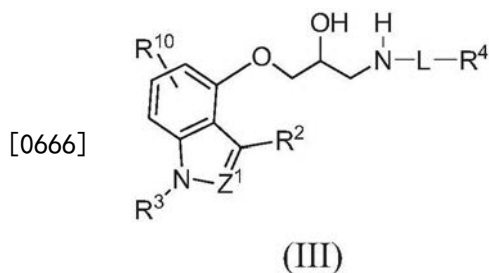
[0661] b)  $R^7$  是羟基、烷氧基、取代的烷氧基、 $OCOR'$ 、 $OCONR'R''$ ，其中  $R'$  和  $R''$  独立地为  $R^5$ 、芳基、取代的芳基、烷基或环烷基，任选地进一步被 1-6 个氟取代，或  $R'$  和  $R''$  与连接的 N 一起形成杂环或取代的杂环；

[0662]  $R^6$  和  $R^9$  独立地为氟或 H；和

[0663]  $R^5$  和  $R^8$  是氢；其中化合物不是扎莫特罗或表 1 的化合物 43 或 44；

[0664] 或其前药或其盐。

[0665] 2. 根据条款 1 所述的化合物，其中化合物具有式 (III)：



[0667] 其中： $Z^1$  是 N 或  $CR^1$ ； $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  各自独立为 H、烷基或取代的烷基； $R^{10}$  为选自 H 和  $R^7$  中的一个或多个取代基；或其前药或其盐。

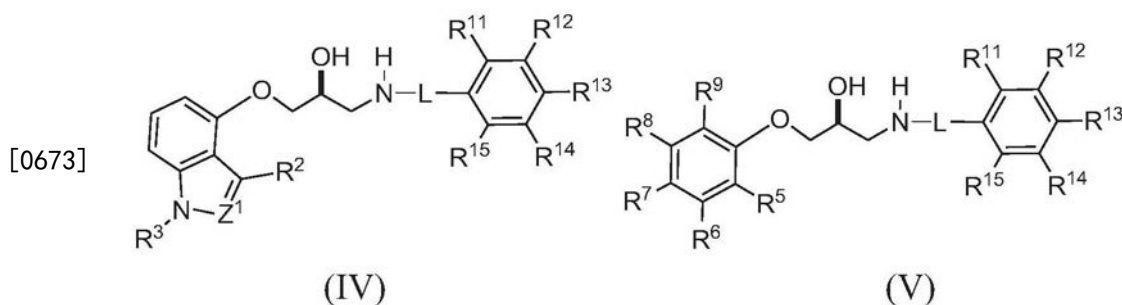
[0668] 3. 根据条款 2 所述的化合物，其中  $Z^1$  为 N。

[0669] 4. 根据条款 2 所述的化合物，其中  $Z^1$  为  $CR^1$ 。

[0670] 5. 根据条款 2-4 中任一项所述的化合物，其中  $R^3$  是 H，且  $R^2$  是 C1-C6 烷基。

[0671] 6. 根据条款 1 所述的化合物，其中： $R^7$  是羟基、烷氧基、取代的烷氧基、 $OCOR'$ 、 $OCONR'R''$ ，其中  $R'$  和  $R''$  独立地为  $R^5$ 、芳基、取代的芳基、烷基或环烷基，任选地进一步被 1-6 个氟取代，或  $R'$  和  $R''$  与连接的 N 一起形成杂环或取代的杂环； $R^6$  和  $R^9$  独立地是氟或 H，其中  $R^6$  和  $R^9$  中的任何一个为氟；以及  $R^5$  和  $R^8$  是氢。

[0672] 7. 根据条款 1-6 中任一项所述的化合物，其中所述化合物具有式 (IV) 或 (V)：



[0674] 其中

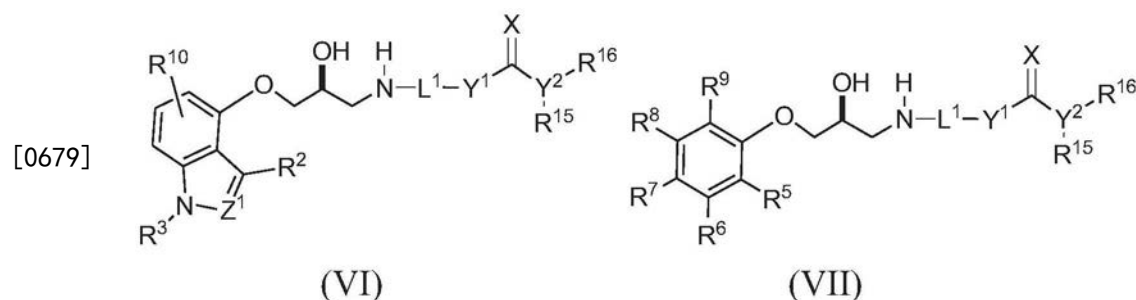
[0675]  $R^{11}$ - $R^{15}$  各自独立地选自 H、卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sub>10</sub>、-C(O)R<sub>10</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、-O(CO)R<sub>10</sub>、-C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>20</sub>、-OC(O)NR<sub>10</sub>R<sub>20</sub>、-SR<sub>10</sub>、-SOR<sub>10</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>20</sub>、-NR<sub>10</sub>R<sub>20</sub>、-NR<sub>10</sub>C(O)R<sub>20</sub>、-NR<sub>10</sub>C(O)NR<sub>20</sub>R<sub>30</sub>、未取代或取代的 C<sub>1-8</sub> 烷基、未取代或取代的 C<sub>2-8</sub> 烯基、未取代或取代的 C<sub>2-8</sub> 炔基、未取代或取代的 C<sub>3-8</sub> 环烷基、未取代或取代的 C<sub>6-10</sub> 芳基、未取代或取代的 5 至 10 元杂芳基和未取代或取代的 3 至 10 元杂环基；其中  $R_{10}$ 、 $R_{20}$  和  $R_{30}$  各自独立地选自氢、未取代的或取代的 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、未取代的或取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基、未取代的或取代的 C<sub>3-6</sub> 环烷基、未取代的或取代的 C<sub>2-6</sub> 烯基、未取代的或取代的 C<sub>2-6</sub> 炔基、未取代或取代的 C<sub>6-10</sub>

芳基、未取代或取代的5至10元杂芳基、未取代或取代的芳基-C<sub>1-4</sub>烷基、未取代或取代的芳基-C<sub>1-4</sub>烷基、和未取代或取代的芳氧基-C<sub>1-4</sub>烷基；或者R<sub>10</sub>、R<sub>20</sub>一起或R<sub>10</sub>和R<sub>30</sub>中的两个与它们所连接的原子一起形成未取代或取代的5-、6-或7-元环。

[0676] 8. 根据条款7所述的化合物，其中所述化合物具有式 (IV)，其中Z<sup>1</sup>是N，R<sup>2</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，R<sup>3</sup>为氢。

[0677] 9. 根据条款7所述的化合物，其中所述化合物具有式 (V)，其中R<sup>7</sup>为羟基，R<sup>6</sup>和R<sup>9</sup>各自是氟，且R<sup>5</sup>和R<sup>8</sup>为氢。

[0678] 10. 根据条款1-6中任一项所述的化合物，其中所述化合物具有式 (VI) 或 (VII)：



[0680] 其中

[0681] R<sup>10</sup>为一个或多个选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基和取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基的任选的取代基；

[0682] L<sup>1</sup>是连接基；

[0683] Y<sup>1</sup>不存在或是NR，其中每个R独立地为H、烷基、取代的烷基、环烷基或取代的环烷基；

[0684] X是O或S；

[0685] Y<sup>2</sup>是CH或N；和

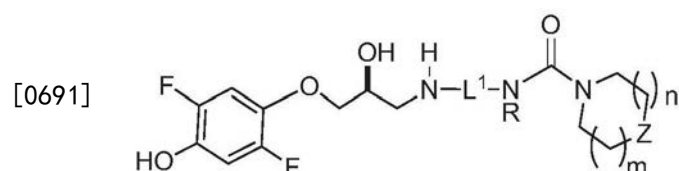
[0686] R<sup>15</sup>和R<sup>16</sup>独立地选自H、烷基和取代的烷基，或R<sup>15</sup>和R<sup>16</sup>循环连接并与Y<sup>2</sup>一起形成任选取代的环烷基或杂环。

[0687] 11. 根据条款10所述的化合物，其中所述化合物具有式 (VI)，其中Z<sup>1</sup>是N，R<sup>2</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，R<sup>3</sup>为氢。

[0688] 12. 根据条款10所述的化合物，其中所述化合物具有式 (VII)，其中R<sup>7</sup>为羟基，R<sup>6</sup>和R<sup>9</sup>独立地是氟或H，且R<sup>5</sup>和R<sup>8</sup>为氢；

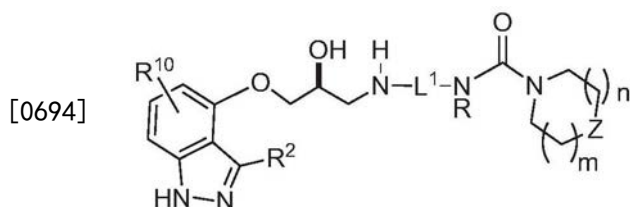
[0689] 其中R<sup>6</sup>和R<sup>9</sup>中的至少一个是氟，或Y<sup>1</sup>是NR，其中R是烷基、环烷基、取代的烷基或取代的环烷基。

[0690] 13. 根据条款12所述的化合物，其中所述化合物具有以下结构：



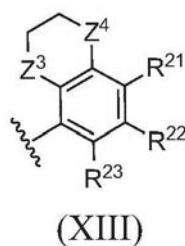
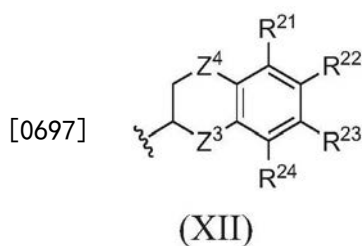
[0692] 其中：Z是O、NR或CHR，其中R是H、烷基、取代的烷基、环烷基或取代的环烷基；m和n独立地为0或1；L<sup>1</sup>是C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基连接基。

[0693] 14. 根据条款10所述的化合物，其中所述化合物具有以下结构：



[0695] 其中:Z是O、NR或CHR,其中R是H、羟基、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、环烷基或取代的环烷基;m和n独立地为0或1;L<sup>1</sup>是C2-C6烷基连接基。

[0696] 15. 根据条款1-6中任一项所述的化合物,其中R<sup>4</sup>具有式(XII)或(XIII):



[0698] 其中

[0699] Z<sup>3</sup>和Z<sup>4</sup>独立地为O、CH<sub>2</sub>或NR,其中R为H、烷基或取代的烷基;

[0700] 和

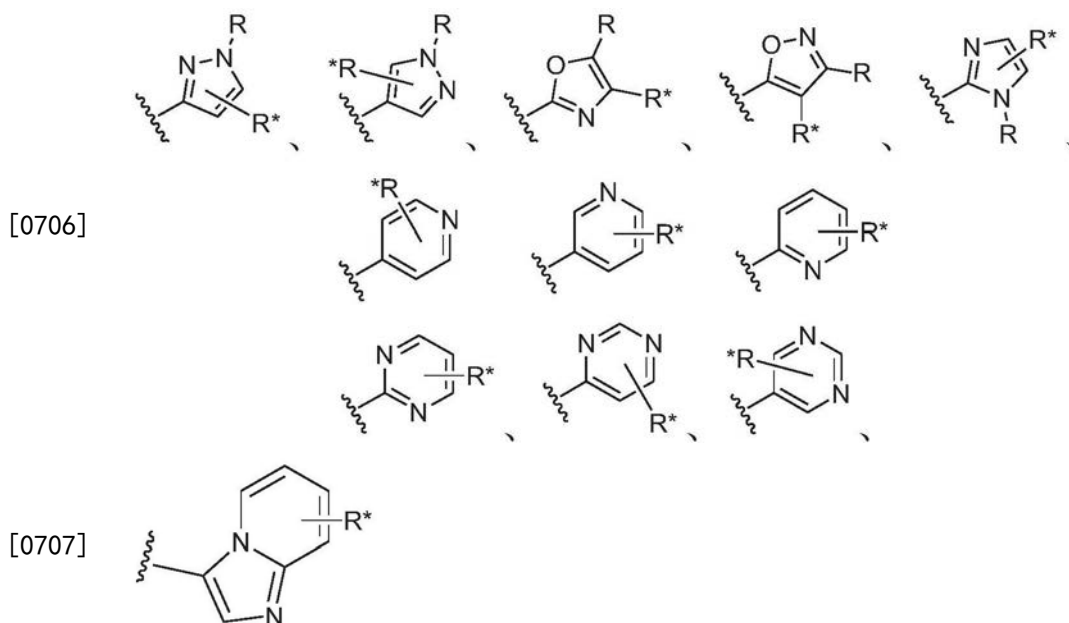
[0701] R<sup>21</sup>-R<sup>24</sup>各自独立地选自H、卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sub>10</sub>、-C(O)R<sub>10</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、-O(CO)R<sub>10</sub>、-C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>20</sub>、-OC(O)NR<sub>10</sub>R<sub>20</sub>、-SR<sub>10</sub>、-SOR<sub>10</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>20</sub>、-NR<sub>10</sub>R<sub>20</sub>、-NR<sub>10</sub>C(O)R<sub>20</sub>、-NR<sub>1</sub>C(O)R<sub>20</sub>、-NR<sub>1</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>20</sub>、-NR<sub>1</sub>(CO)NR<sub>20</sub>R<sub>30</sub>、未取代或取代的C<sub>1-8</sub>烷基、未取代或取代的C<sub>2-8</sub>烯基、未取代或取代的C<sub>2-8</sub>炔基、未取代或取代的C<sub>3-8</sub>环烷基、未取代或取代的C<sub>6-10</sub>芳基、未取代或取代的5至10元杂芳基和未取代或取代的3至10元杂环基;其中R<sub>10</sub>、R<sub>20</sub>和R<sub>30</sub>各自独立地选自氢、未取代的或取代的C<sub>1-6</sub>卤代烷基、未取代的或取代的C<sub>1-6</sub>烷基、未取代的或取代的C<sub>3-6</sub>环烷基、未取代的或取代的C<sub>2-6</sub>烯基、未取代的或取代的C<sub>2-6</sub>炔基、未取代或取代的C<sub>6-10</sub>芳基、未取代或取代的5至10元杂芳基、未取代或取代的芳基-C<sub>1-4</sub>烷基、未取代或取代的芳基-C<sub>1-4</sub>烷基、和未取代或取代的芳氧基-C<sub>1-4</sub>烷基;或者R<sub>10</sub>、R<sub>20</sub>一起或R<sub>10</sub>和R<sub>30</sub>中的两个与它们所连接的原子一起形成未取代或取代的5-、6-或7-元环。

[0702] 16. 根据条款15所述的化合物,其中Z<sup>4</sup>是O,且Z<sup>3</sup>为CH<sub>2</sub>。

[0703] 17. 根据条款15所述的化合物,其中Z<sup>4</sup>和Z<sup>3</sup>各自为O。

[0704] 18. 根据条款15所述的化合物,其中Z<sup>4</sup>是CH<sub>2</sub>和Z<sup>3</sup>为O。

[0705] 19. 根据条款1-6任一项所述的化合物,其中R<sup>4</sup>选自下列中的一个:



[0708] 其中R是H、烷基、取代烷基、卤素、氰基、烷氧基、取代的烷氧基；R\*是一个或多个选自烷基、取代的烷基、卤素、羟基、氰基、烷氧基和取代的烷氧基的任选取代基。

[0709] 20. 根据条款19所述的化合物，其中：

[0710] L是共价键、C1-C6烷基或取代的C1-C6烷基；

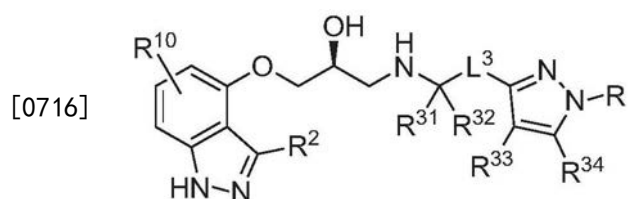
[0711]  $R^7$ 是羟基、烷氧基、取代的烷氧基、 $OCOR'$ 、 $OCNR'R''$ ，其中 $R'$ 和 $R''$ 独立地为 $R^5$ 、芳基、取代的芳基、烷基或环烷基，任选地进一步被1-6个氟取代，或 $R'$ 和 $R''$ 与连接的N一起形成杂环或取代的杂环；

[0712]  $R^6$ 和 $R^9$ 独立地为氟或H，其中 $R^6$ 和 $R^9$ 中的至少一个为氟；和

[0713]  $R^5$ 和 $R^8$ 是氢。

[0714] 21. 根据条款19所述的化合物，其中所述化合物具有式(III)并且L是共价键、C1-C6烷基或取代的C1-C6烷基。

[0715] 22. 根据条款21所述的化合物，其中所述化合物具有下式：



[0717] 其中

[0718]  $R^{33}$ 和 $R^{34}$ 独立地选自H、烷基、取代的烷基、卤素、羟基、氰基、烷氧基和取代的烷氧基；

[0719]  $R^{31}$ 和 $R^{32}$ 独立地选自H、氘、C1-C6烷基、取代的C1-C6烷基；

[0720]  $R^2$ 是C1-C6烷基连接基或取代的C1-C6烷基连接基；和

[0721]  $L^3$ 是共价键、C1-C5烷基连接基或取代的C1-C5烷基连接基。

[0722] 21. 根据条款20所述的化合物，其中所述化合物具有以下结构：





[0731] 26. 一种药物组合物,其包括:根据条款1-25中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐;和药学上可接受的赋形剂。

[0732] 27. 一种调节肾上腺素能受体的方法,所述方法包括:

[0733] 使包含肾上腺素能受体的样品与根据条款1-23中任一项所述的肾上腺素能受体调节化合物或根据条款24所述的药物组合物接触。

[0734] 28. 根据条款27所述的方法,其中所述化合物是所述肾上腺素能受体的激动剂。

[0735] 29. 根据条款27所述的方法,其中所述化合物是所述肾上腺素能受体的部分激动剂。

[0736] 30. 根据条款27所述的方法,其中所述化合物是所述肾上腺素能受体的拮抗剂。

[0737] 31. 根据条款27-30中任一项所述的方法,其中所述肾上腺素能受体是 $\beta_1$ -肾上腺素能受体。

[0738] 32. 根据条款31所述的方法,其中所述化合物相对于 $\beta_2$ -肾上腺素能受体对于 $\beta_1$ -肾上腺素能受体是选择性的。

[0739] 33. 根据条款31或32所述的方法,其中所述化合物相对于 $\beta_3$ -肾上腺素能受体对于 $\beta_1$ -肾上腺素能受体是选择性的。

[0740] 34. 根据条款27-30中任一项所述的方法,其中所述肾上腺素能受体是 $\beta_2$ -肾上腺素能受体。

[0741] 35. 根据条款34所述的方法,其中所述化合物相对于 $\beta_1$ -肾上腺素能受体对于 $\beta_2$ -肾上腺素能受体是选择性的。

[0742] 36. 根据条款27-35中任一项所述的方法,其中所述样品包括细胞并且调节肾上腺素能受体调节细胞中的生理过程。

[0743] 37. 根据条款36所述的方法,其中,其中所述生理过程与心脏功能有关。

[0744] 38. 根据条款36所述的方法,其中,其中所述生理过程与认知功能有关。

[0745] 39. 根据条款36所述的方法,其中cAMP途径在所述细胞中被激活。

[0746] 40. 根据条款36所述的方法,其中炎症途径在所述细胞中被抑制。

[0747] 41. 根据条款36所述的方法,其中TNF- $\alpha$ 在所述细胞中被抑制。

[0748] 42. 根据条款36所述的方法,其中所述细胞是炎症细胞并且所述细胞的功能被调节。

[0749] 43. 根据条款36所述的方法,其中 $\beta$ -抑制途径不在所述细胞中调节。

[0750] 44. 根据条款36所述的方法,其中所述细胞是神经元并且调节肾上腺素能受体增强神经发生。

[0751] 45. 一种治疗受试者的与肾上腺素能受体有关的疾病或病症的方法,所述方法包括:给所述受试者施用包含治疗有效量的条款1-23中任一项所述的肾上腺素能受体调节化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,或条款24所述的药物组合物。

[0752] 46. 根据条款45所述的方法,其中所述疾病或病症是神经退行性疾病或病症。

[0753] 47. 根据条款46所述的方法,其中所述神经退行性病症是阿尔茨海默氏病。

[0754] 48. 根据条款45-47中任一项所述的方法,其中Abeta诱导的长时程增强(LTP)损伤被调节。

[0755] 49. 根据条款45-48中任一项所述的方法,其中所述受试者的空间工作记忆由 $\beta_1$ -

肾上腺素能受体激动剂刺激改善。

[0756] 50. 根据条款45所述的方法,其中所述疾病或病症是心脏疾病或病症。

[0757] 51. 根据条款45的方法,其中所述疾病或病症选自癌症、炎性病症、神经精神病症、神经发育病症(例如唐氏综合症或自闭症)、呼吸病症、记忆障碍、抑郁症、中风、缺血脑或组织损伤和癌症。

[0758] 52. 根据条款45-51中任一项所述的方法,其进一步包括向所述受试者施用治疗有效量的第二活性剂。

[0759] 53. 根据条款51所述的方法,其中所述第二活性剂是胆碱酯酶抑制剂或NMDA受体调节剂。

[0760] 54. 根据条款53所述的方法,其中所述第二活性剂选自多奈哌齐、安理申、加兰他敏、Razadyne、美金刚胺、Namenda、利凡斯的明、艾斯能、他克林和康耐视。

[0761] 55. 一种调节细胞中的炎性途径的方法,所述方法包括:

[0762] 使细胞与选择性肾上腺素能受体调节化合物接触,以对于 $\beta$ -抑制途径选择性地激活细胞中的cAMP途径,从而调节细胞中的TNF- $\alpha$ 。

[0763] 56. 根据条款55所述的方法,其中调节细胞中的炎性途径包括调节细胞中TNF- $\alpha$ 的产生。

[0764] 57. 根据条款55所述的方法,其中所述化合物是 $\beta$ 1-肾上腺素能受体的部分激动剂。

[0765] 58. 根据条款55所述的方法,其中所述化合物是 $\beta$ 1-肾上腺素能受体的拮抗剂。

[0766] 59. 根据条款55-58中任一项所述的方法,其中所述化合物相对于 $\beta$ 2-肾上腺素能受体对于 $\beta$ 1-肾上腺素能受体是选择性的。

[0767] 60. 根据条款55-59中任一项所述的方法,其中所述化合物相对于 $\beta$ 3-肾上腺素能受体对于 $\beta$ 1-肾上腺素能受体是选择性的。

[0768] 61. 根据条款55-56中任一项所述的方法,其中所述化合物相对于 $\beta$ 1-肾上腺素能受体对于 $\beta$ 2-肾上腺素能受体是选择性的。

[0769] 62. 根据条款55-61中任一项所述的方法,其中炎性途径在所述细胞中被抑制。

[0770] 63. 根据条款62所述的方法,其中所述细胞是炎症细胞并且所述细胞的功能被调节。

[0771] 64. 根据条款55-63中任一项所述的方法,其中所述细胞是体外的。

[0772] 65. 根据条款55-63中任一项所述的方法,其中所述细胞是体内的。

[0773] 66. 根据条款65所述的方法,其中所述方法包括治疗受试者的炎性病症,并且所述接触包括将所述 $\beta$ 1-选择性肾上腺素能受体调节化合物施用(例如,口服、皮肤、鼻内施用)至有需要的受试者。

[0774] 67. 根据条款65所述的方法,其中所述化合物在施用后穿透受试者的血脑屏障。

[0775] 68. 根据条款66所述的方法,其中所述炎性病症是牛皮癣。

[0776] 69. 根据条款55-68中任一项所述的方法,其中所述化合物是条款1-25中任一项所述的肾上腺素能受体结合化合物或条款26所述的药物组合物。

[0777] 尽管为了清楚理解的目的已经通过图解和实施例,以一些细节描述了前述发明,但是鉴于本发明的教导,对于本领域技术人员容易显而易见的是可对其作出某些改变和修

饰而不背离所附权利要求的精神或范围。

[0778] 因此,前述仅仅说明了本发明的原理。认识到本领域技术人员能够想到各种布置,其尽管未在本文明确描述或显示,但体现了本发明的原理并且包括在其精神和范围内。此外,本文叙述的所有实施例和条件语言主要旨在帮助读者理解由发明人为将来的技术所贡献的本发明的原理和概念,并且应解释为但不限于这种具体叙述的实施例和条件。而且,本文叙述本发明的原理、方面和实施方案以及其具体例子的描述旨在包括结构和其功能等同方案。另外,期望这种等同方案包括目前已知的等同方案和将来发展的等同方案,即,发展的实施相同功能的任何要素,无论结构如何。所以,本发明的范围不旨在限于本文显示和描述的示例性实施方案。相反,本发明的范围和精神由所附的权利要求体现。

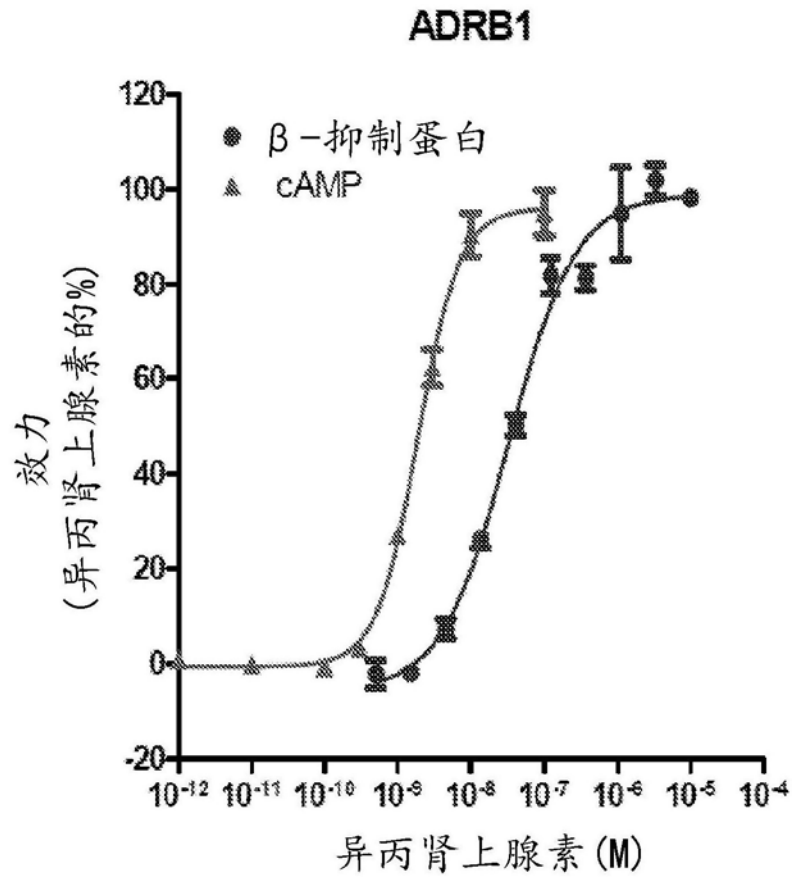


图1

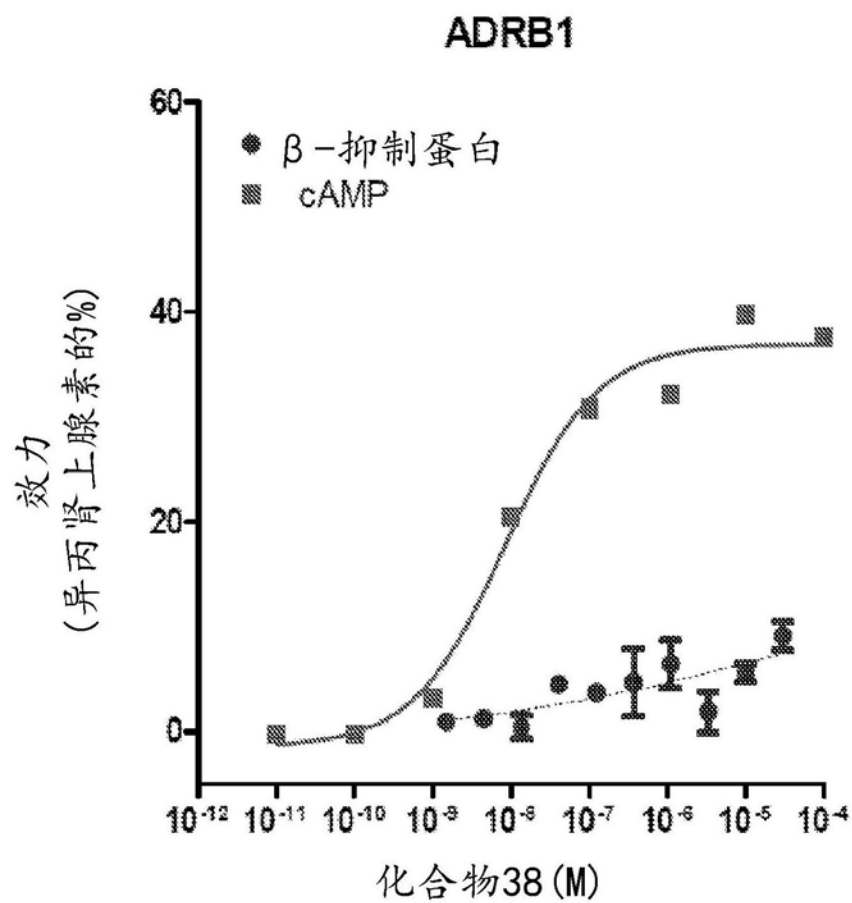


图2A

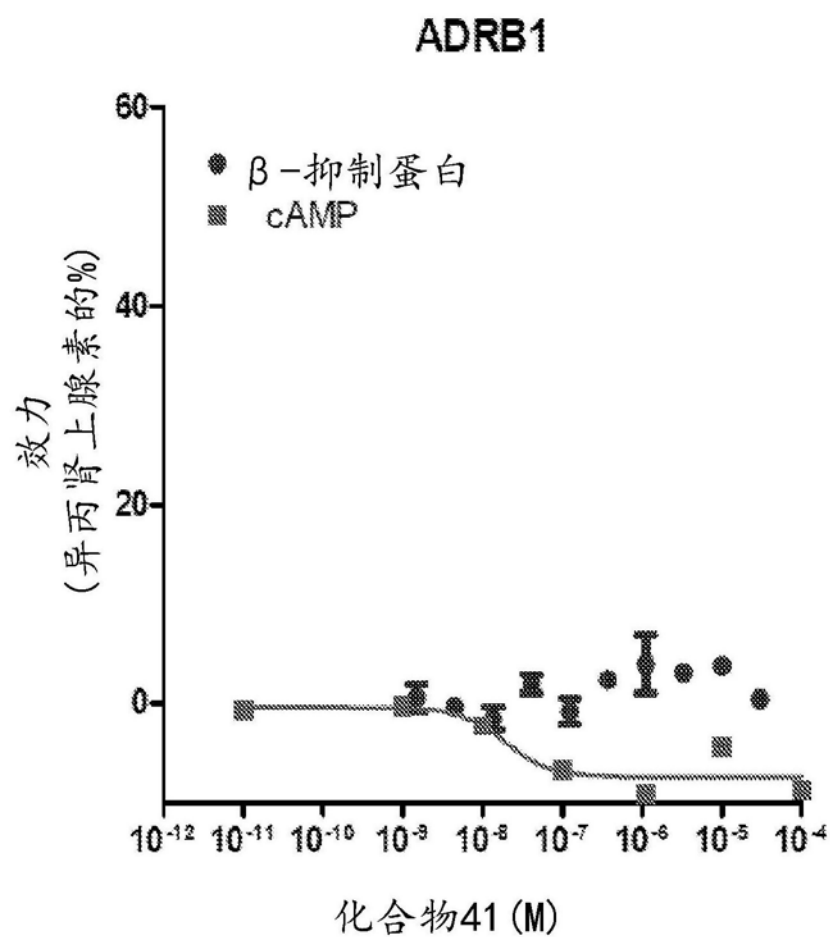


图2B

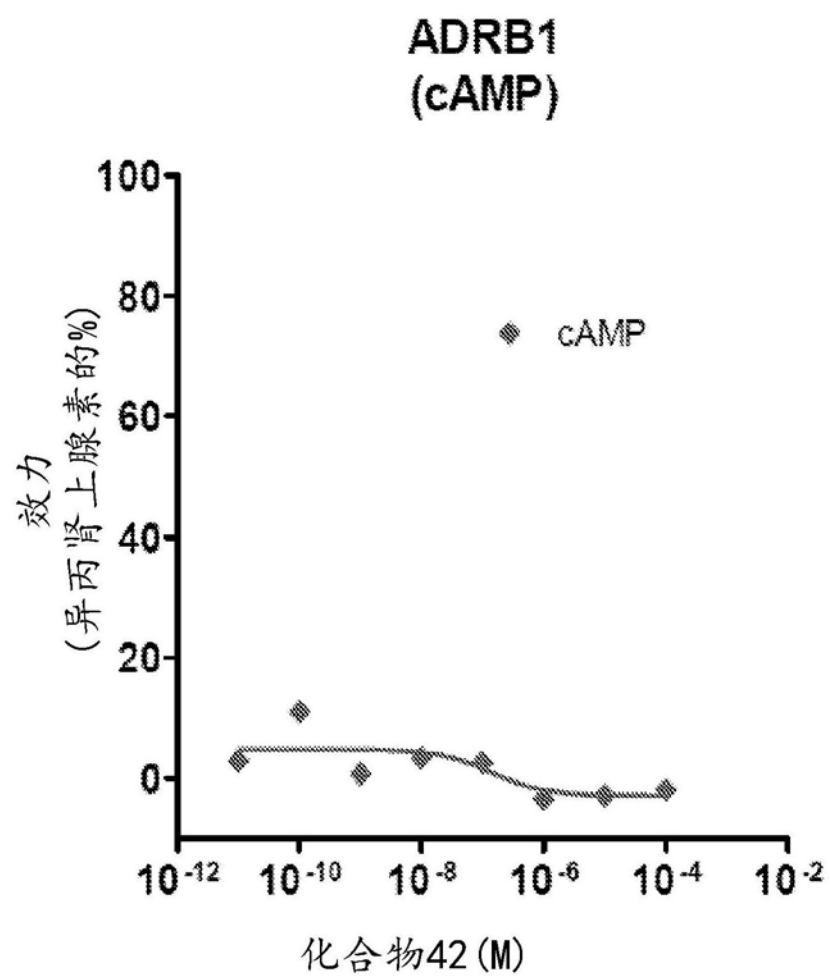


图2C

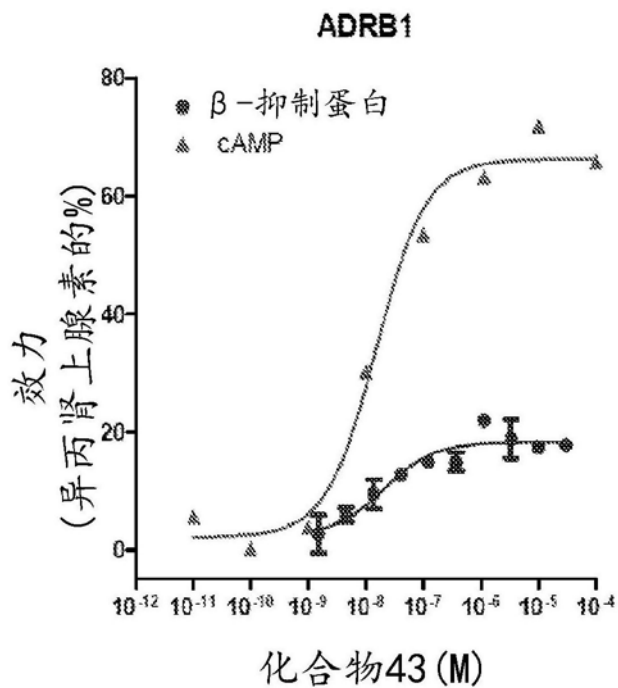


图3A

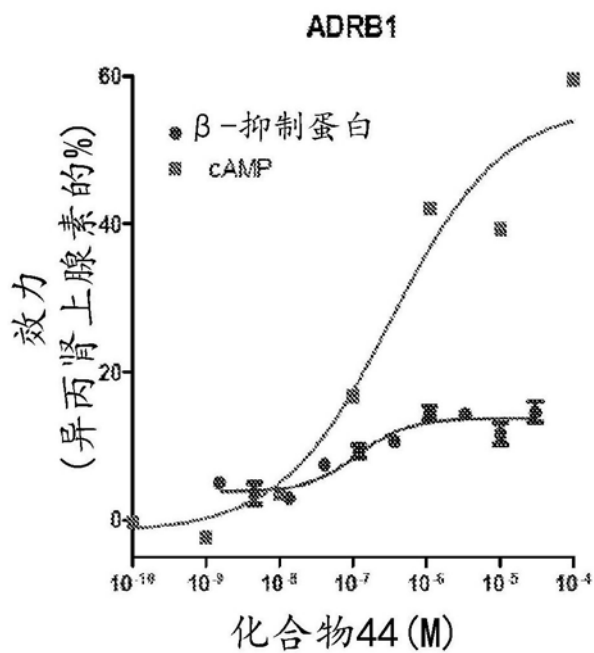


图3B



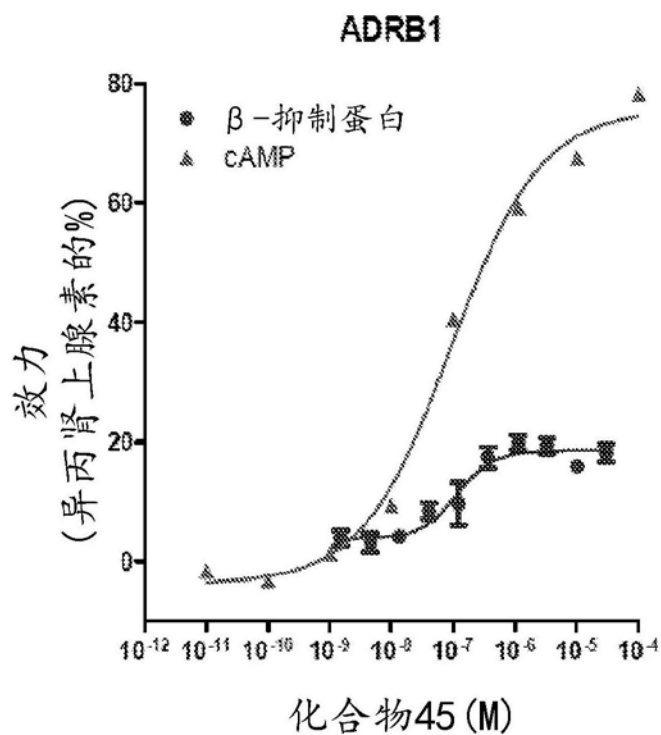


图3C

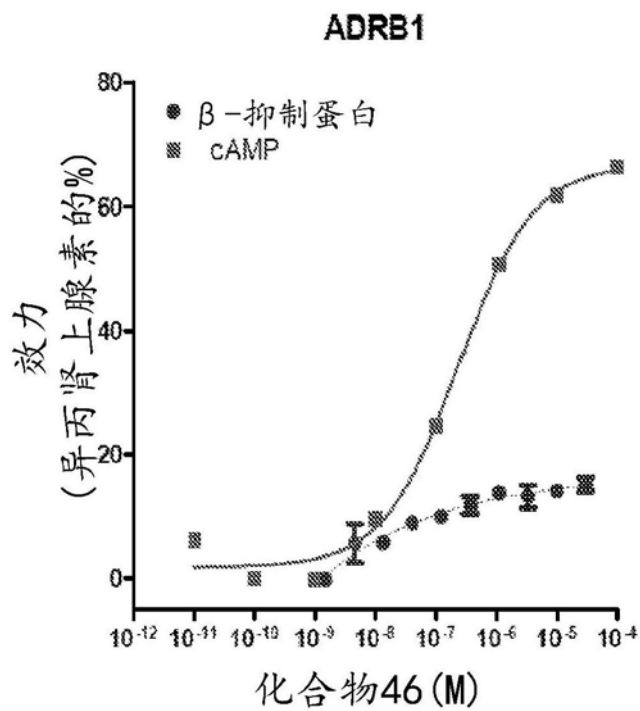


图3D

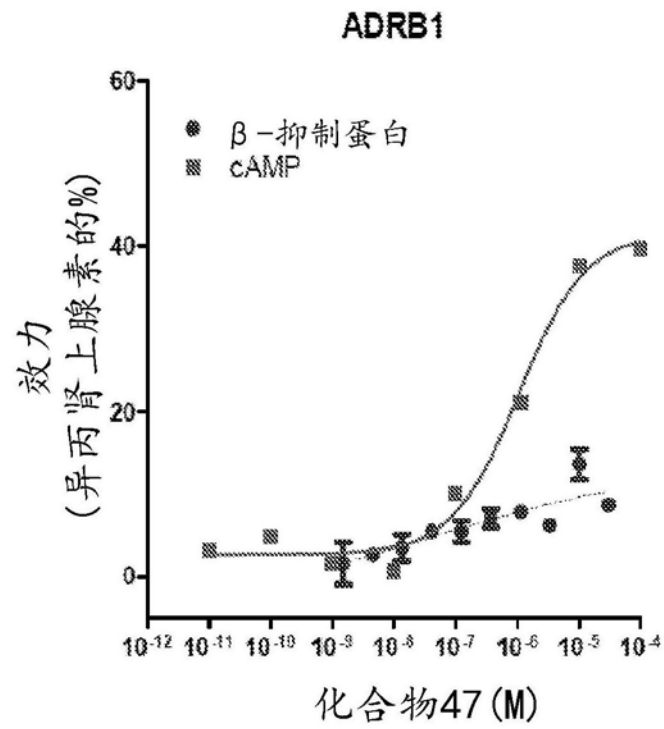


图3E

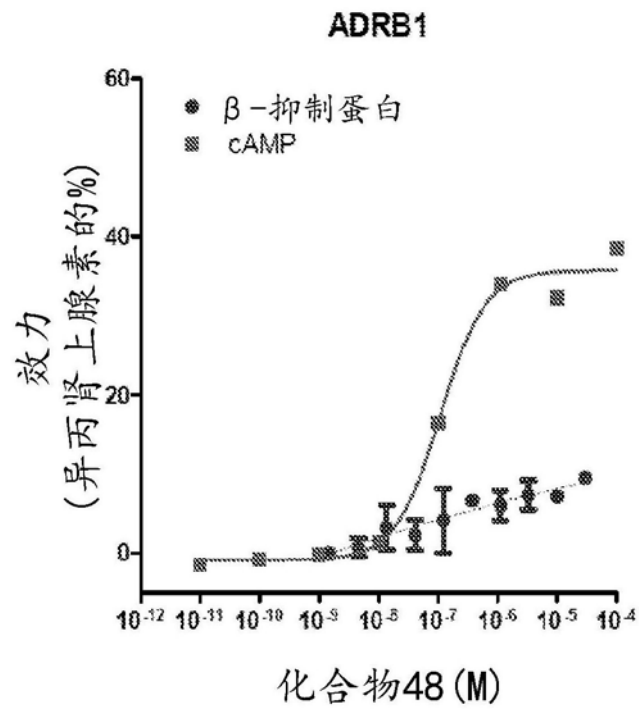


图3F

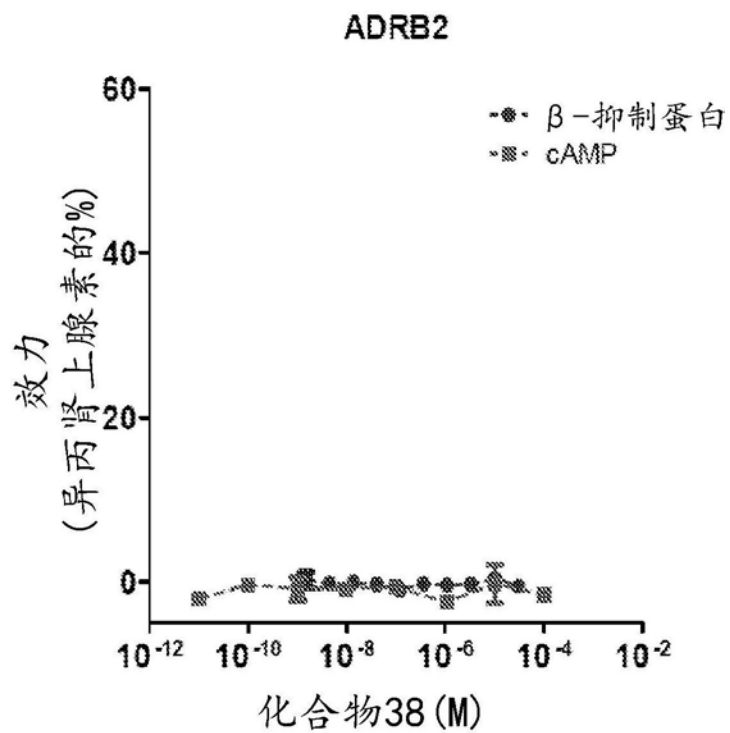


图4A

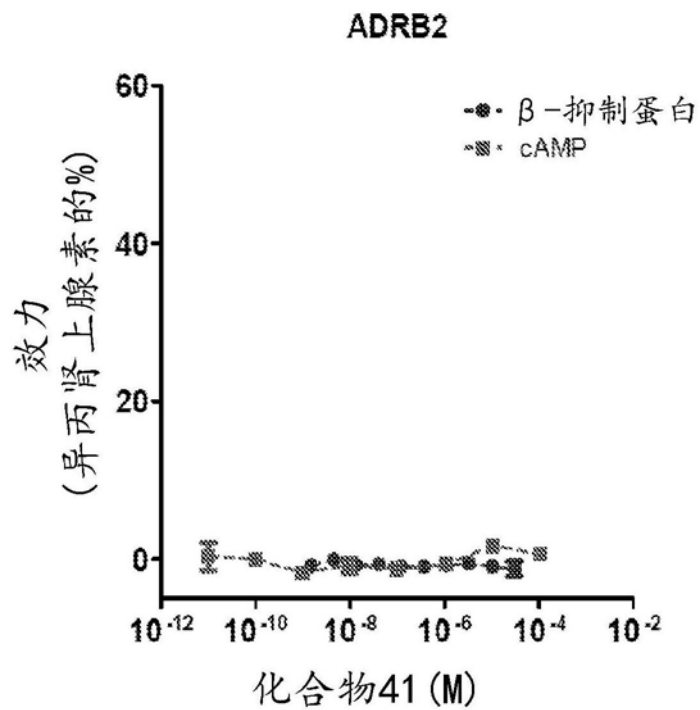


图4B

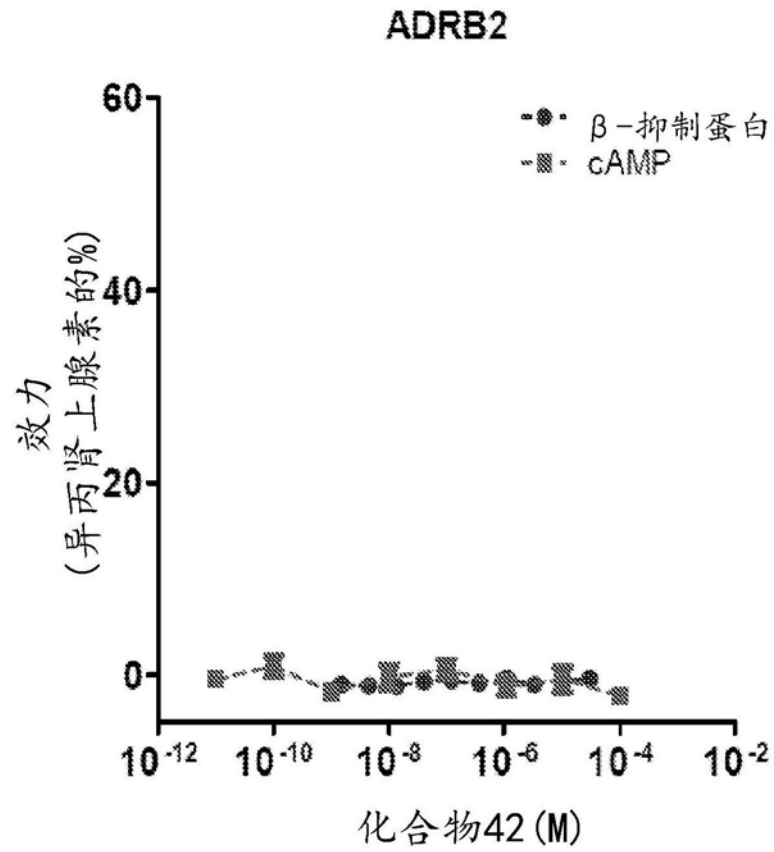


图4C

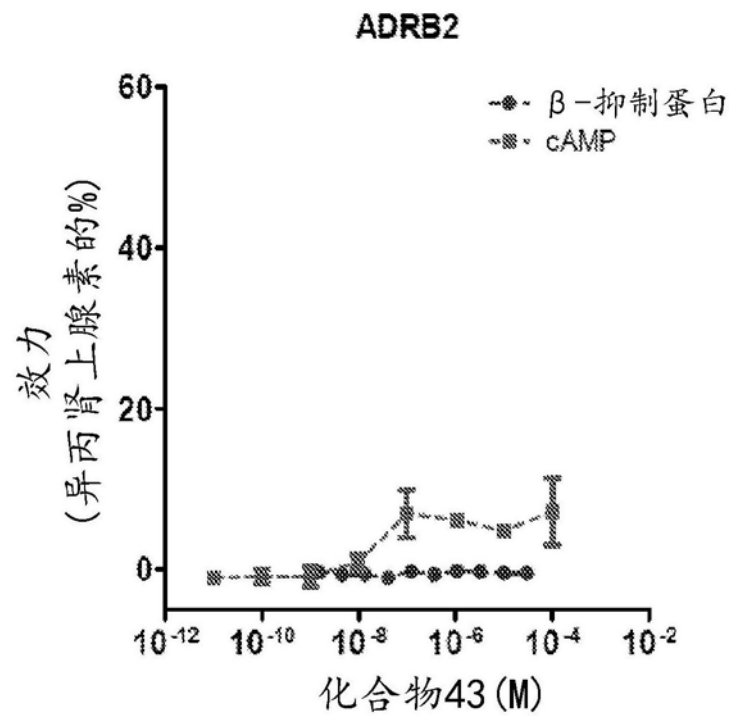


图5A

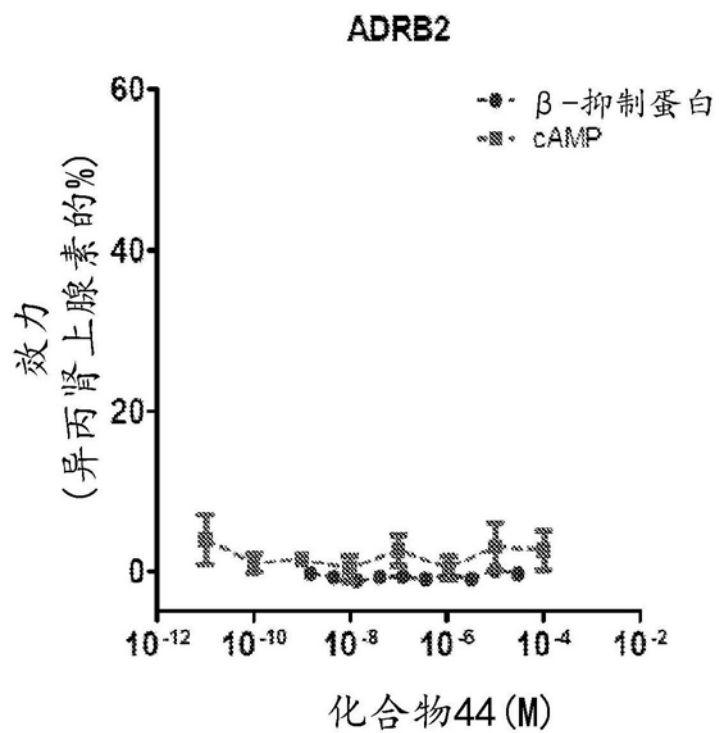


图5B

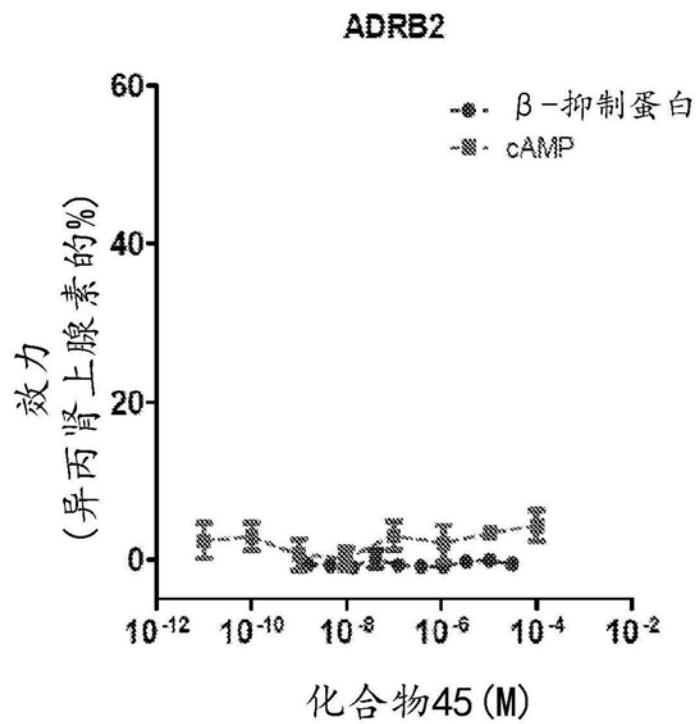


图5C

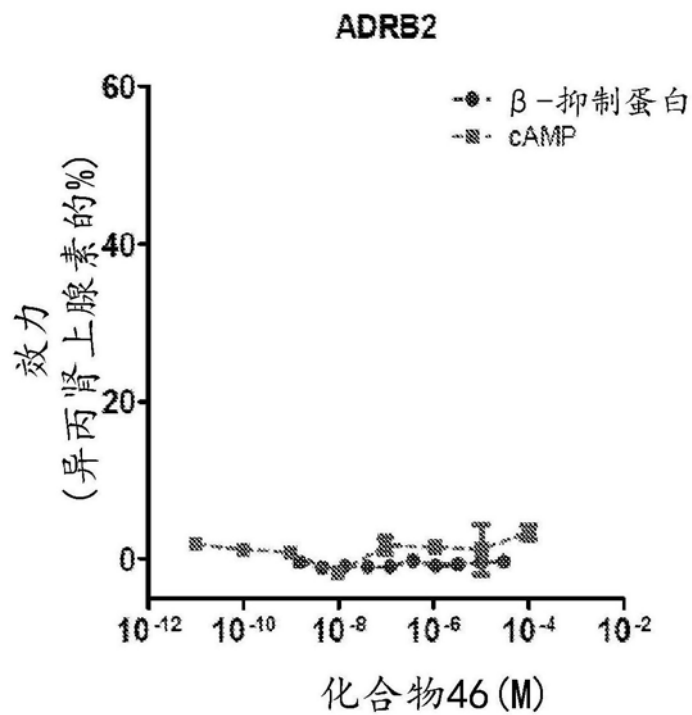


图5D

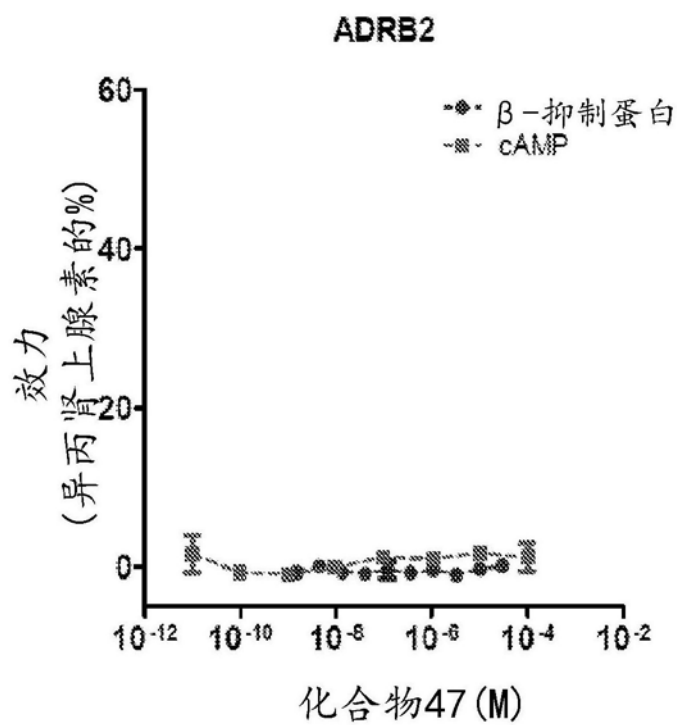


图5E

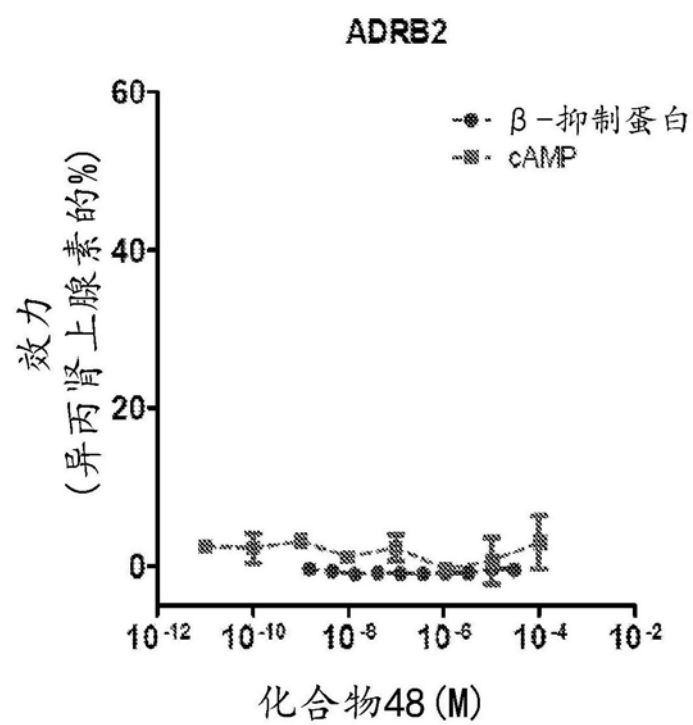


图5F

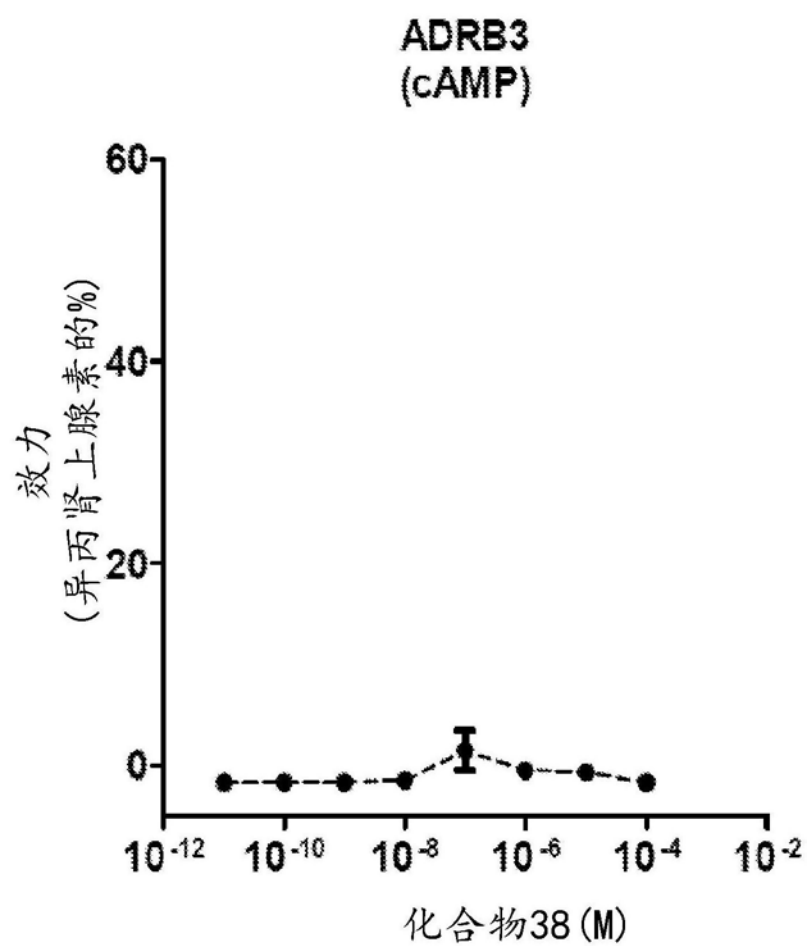


图6A



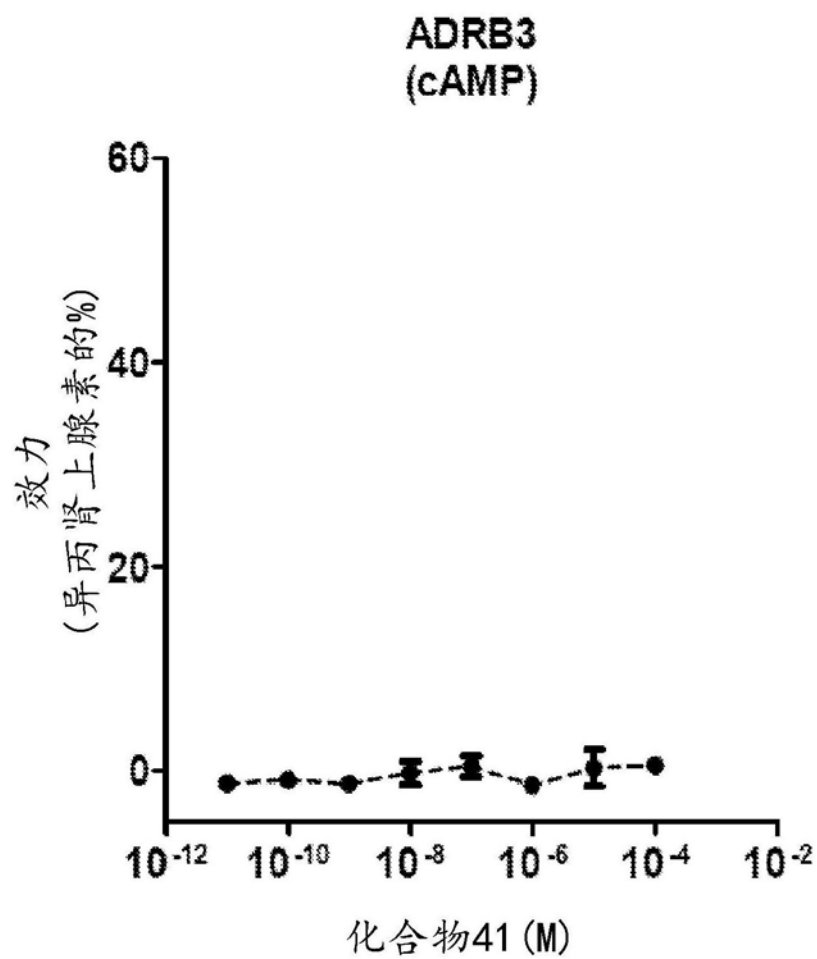


图6B

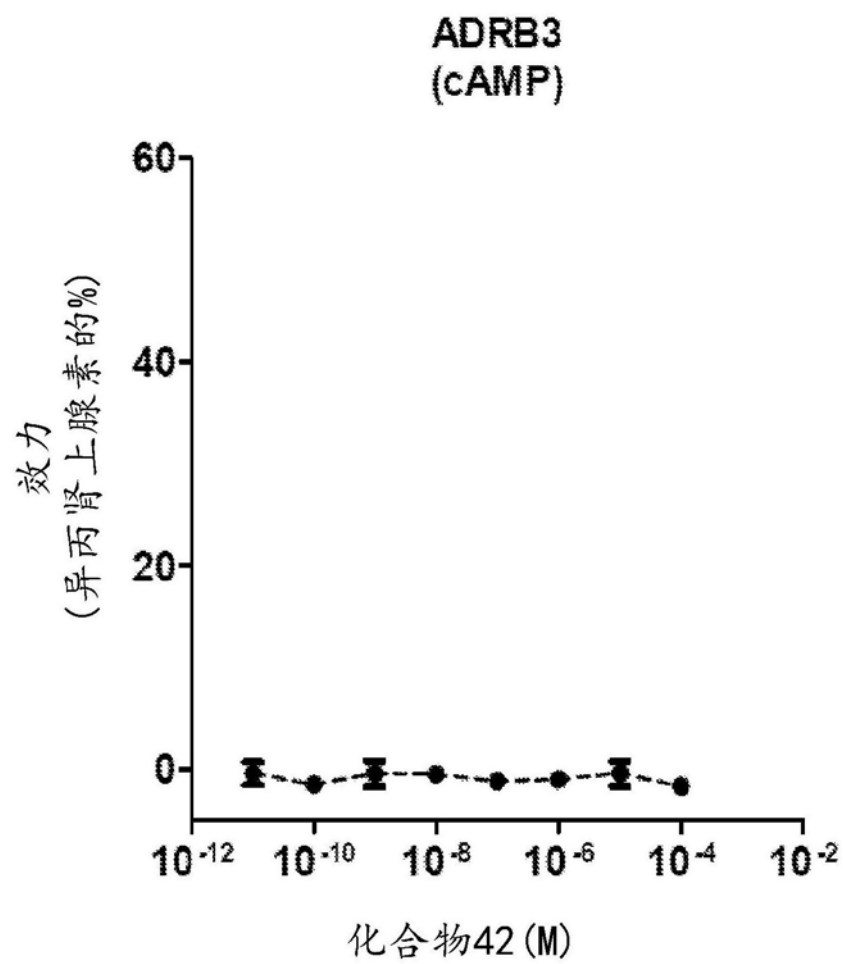


图6C

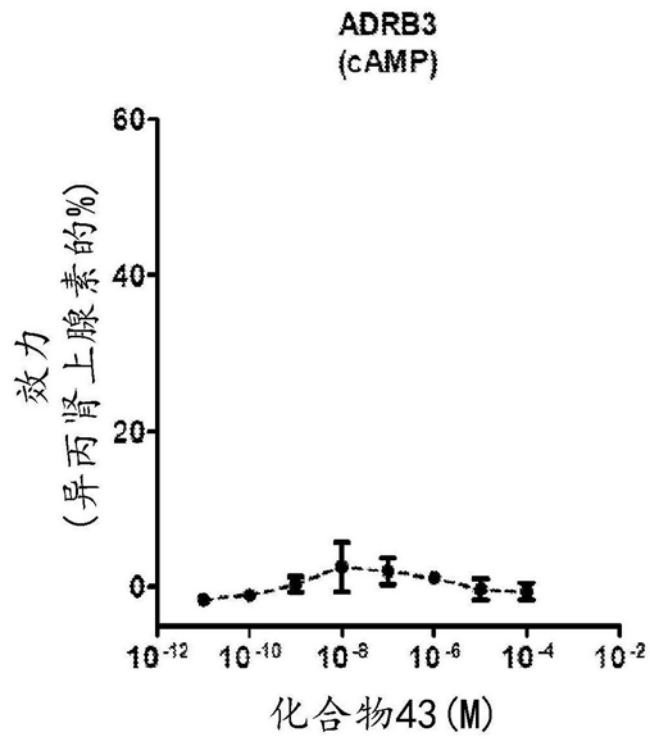


图7A

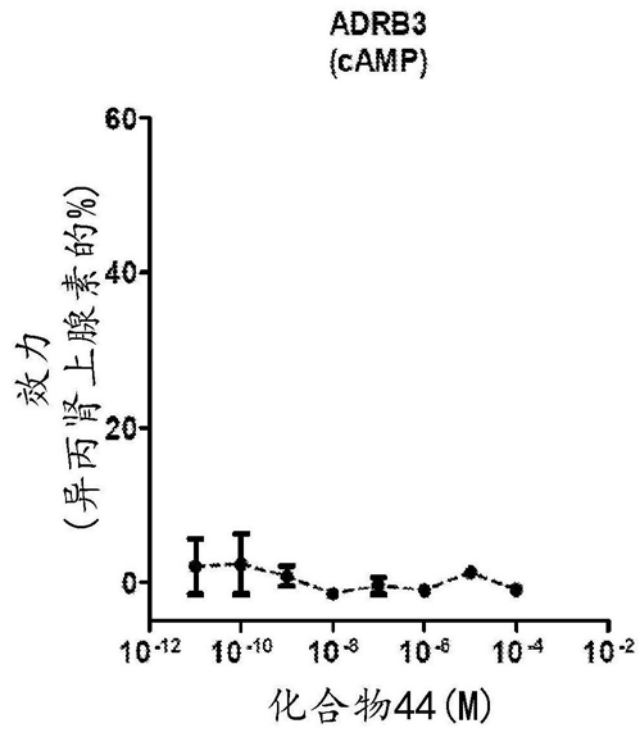


图7B

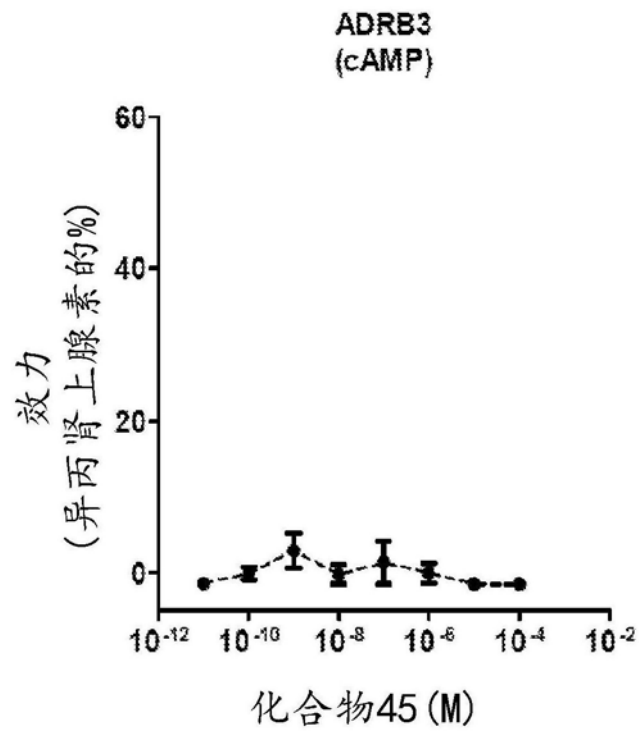


图7C

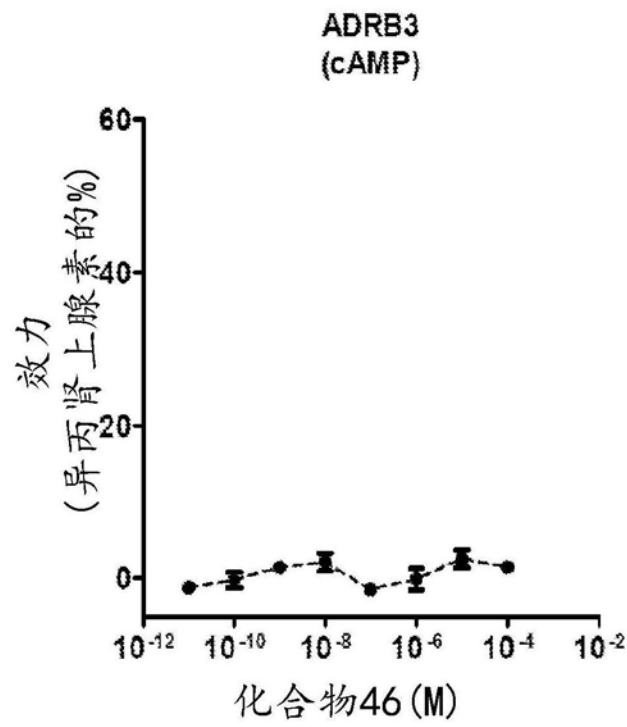


图7D

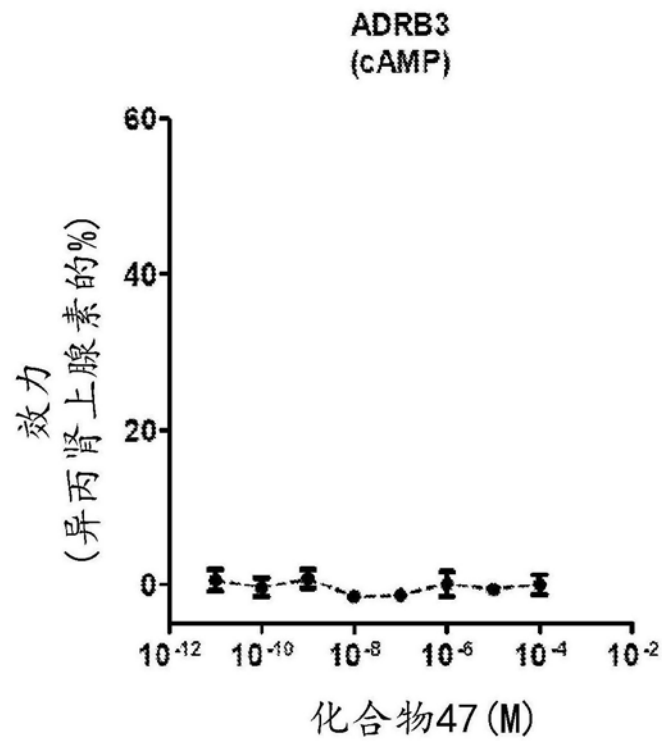


图7E

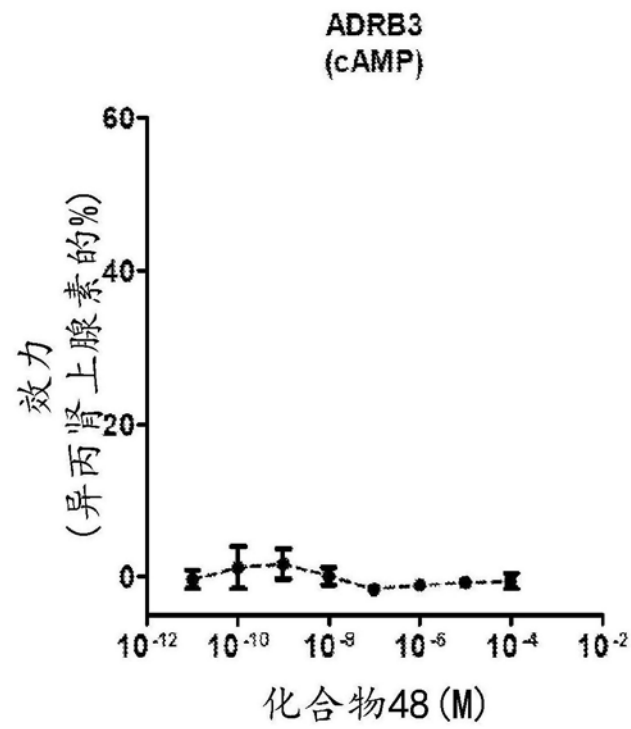


图7F

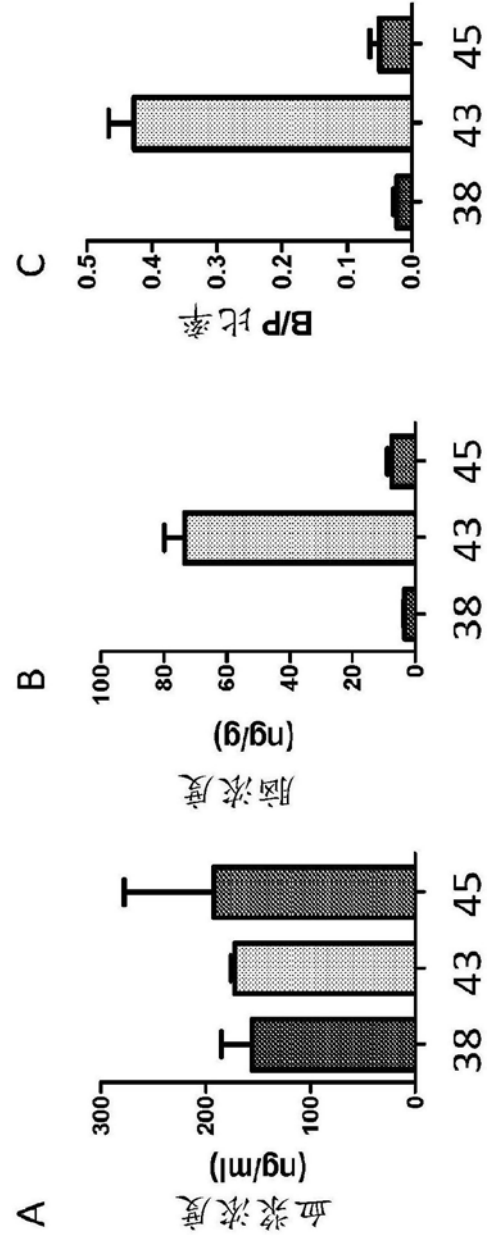


图8

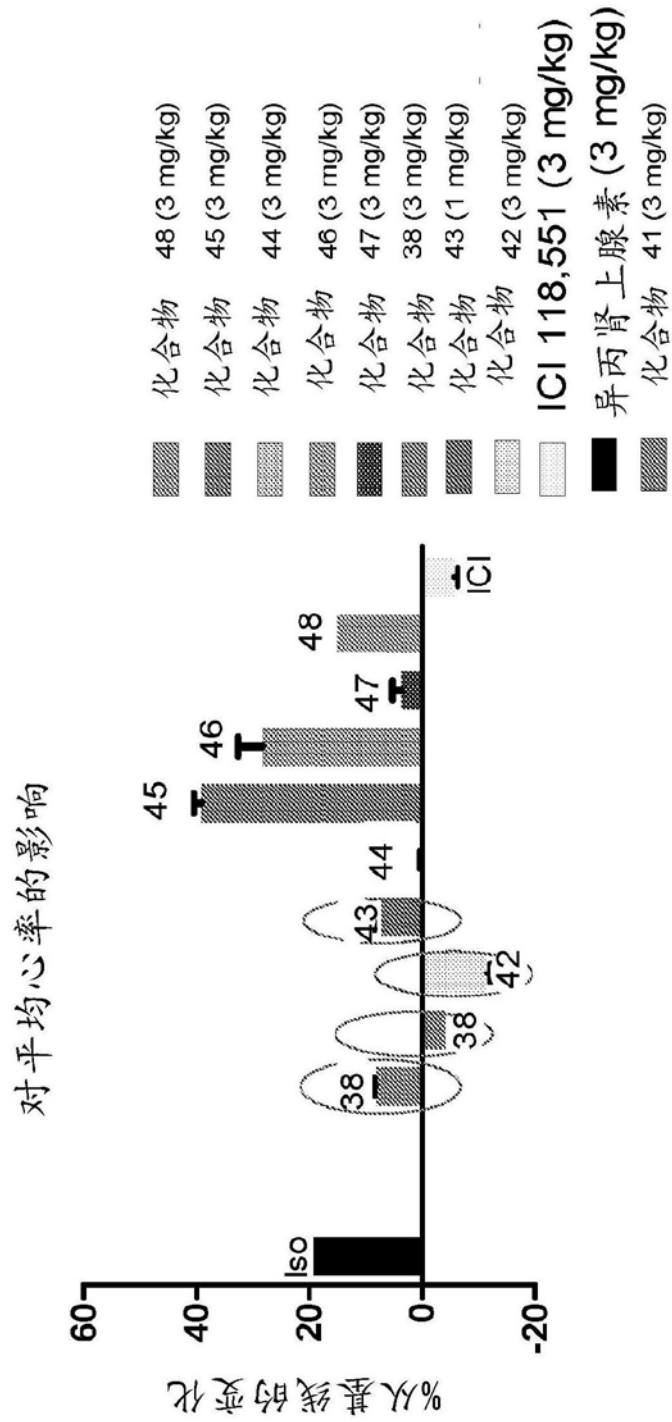


图9

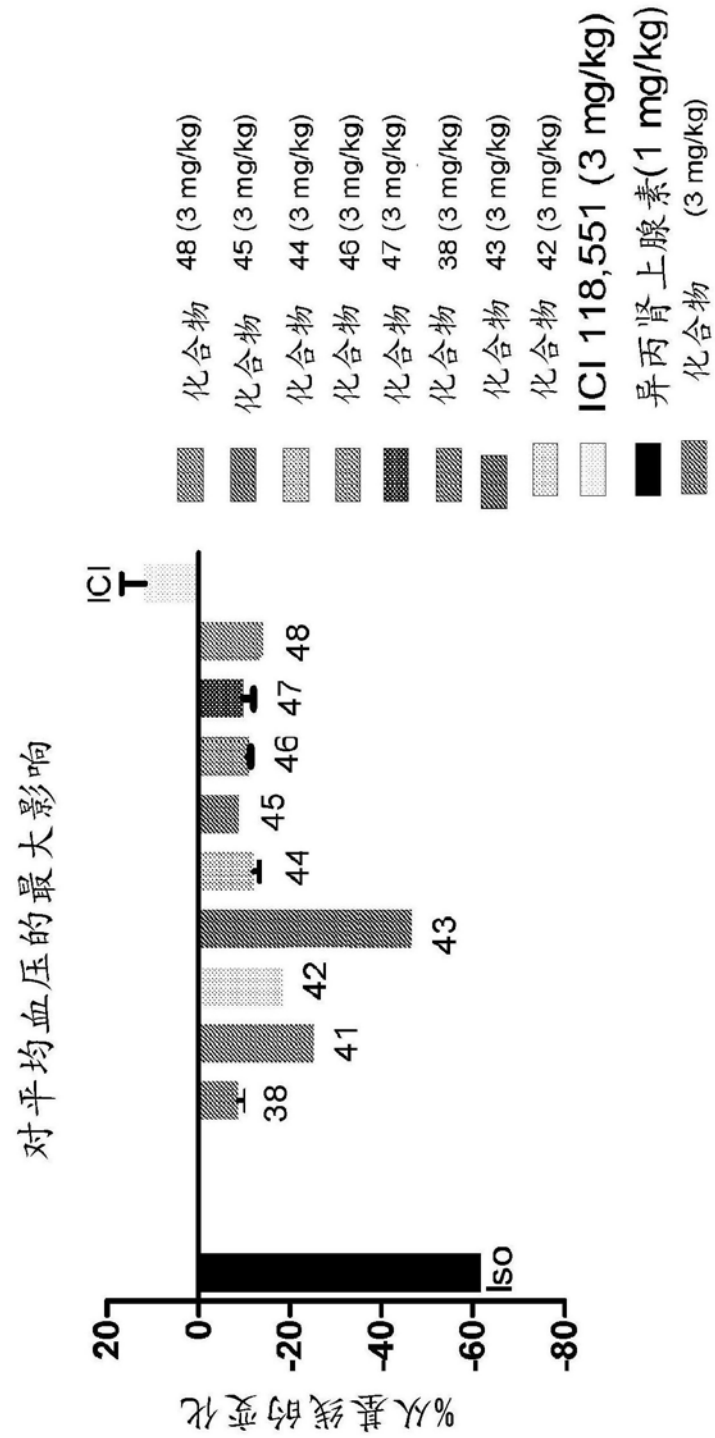


图10



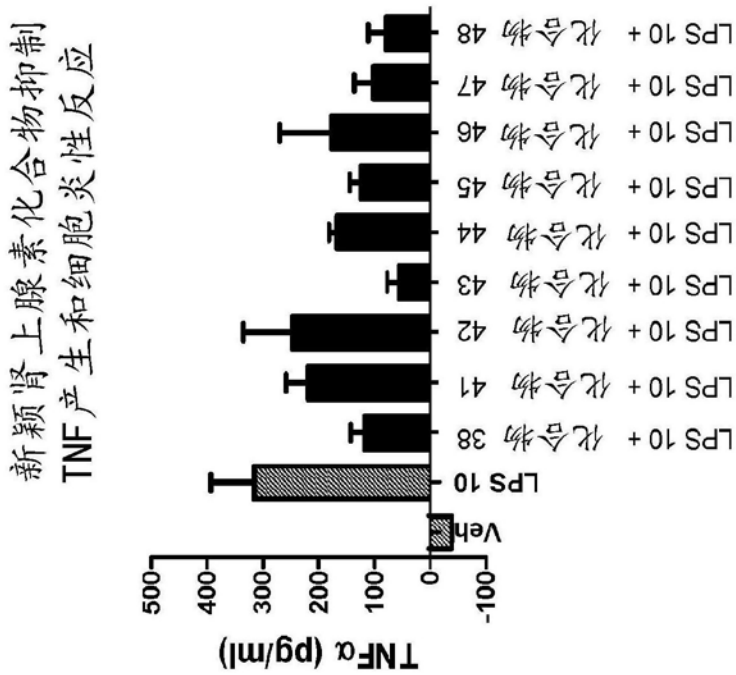


图11

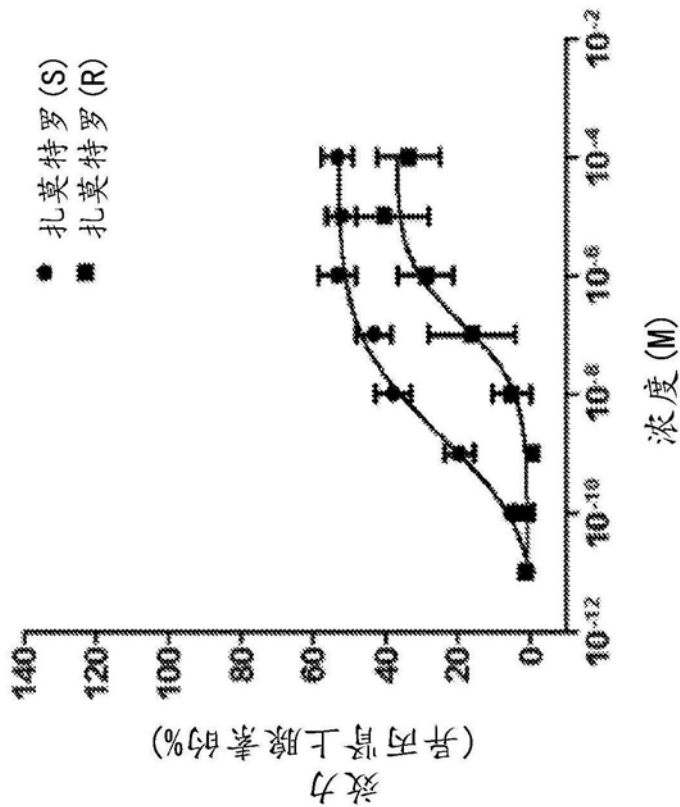


图12

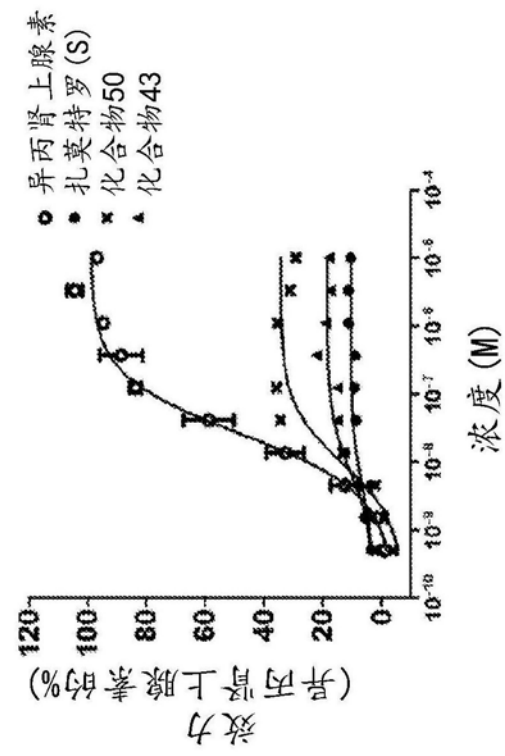


图13

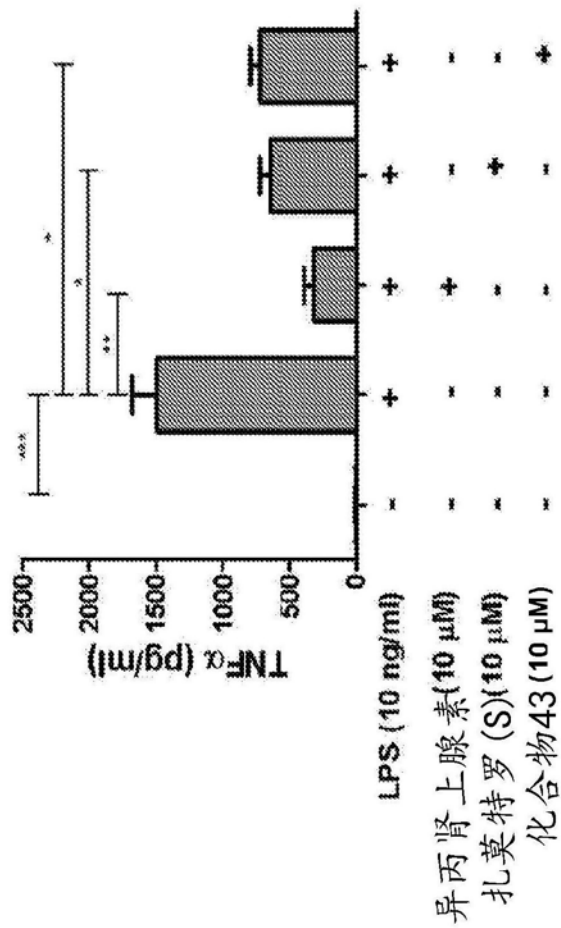


图14

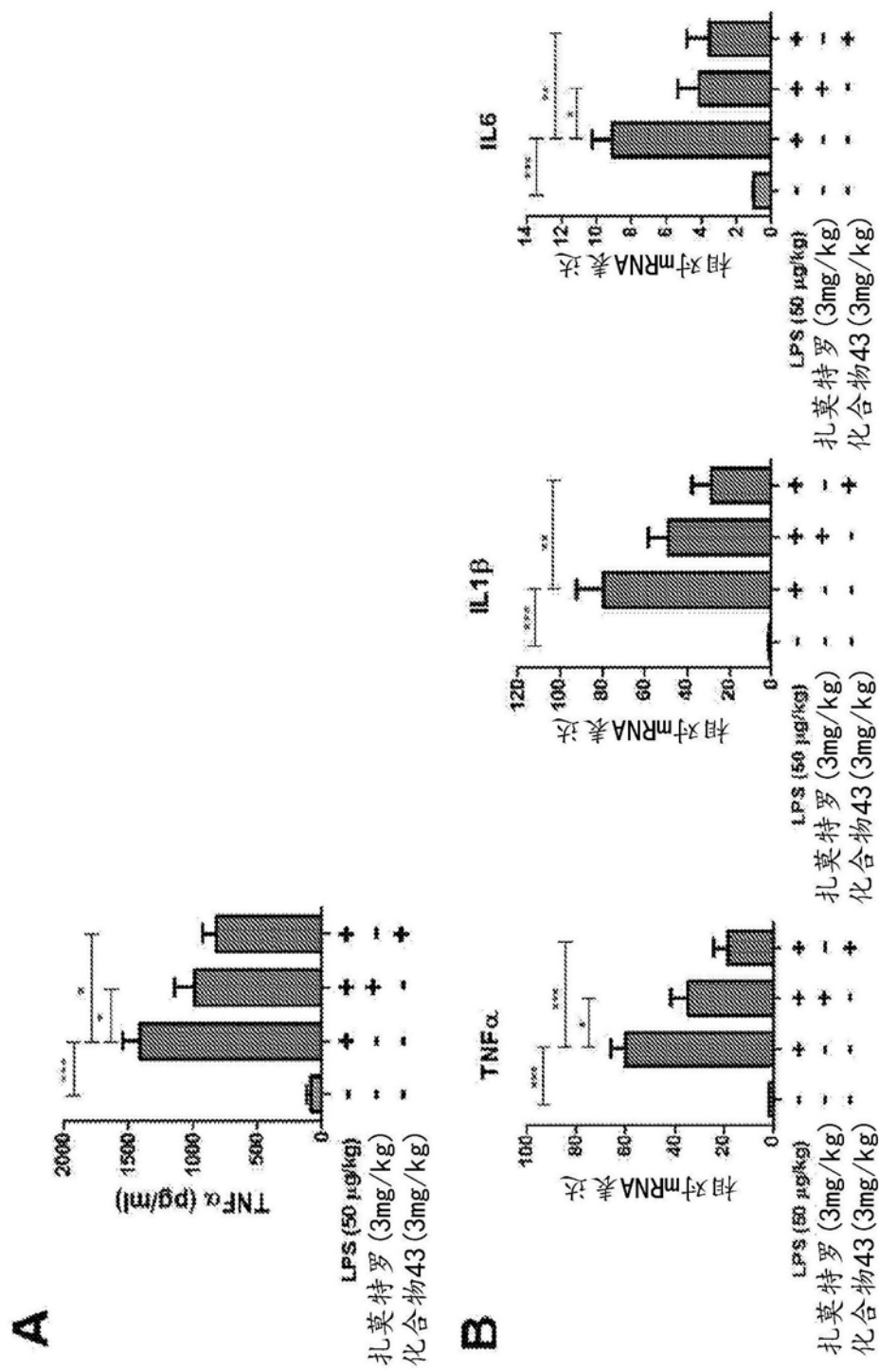


图15

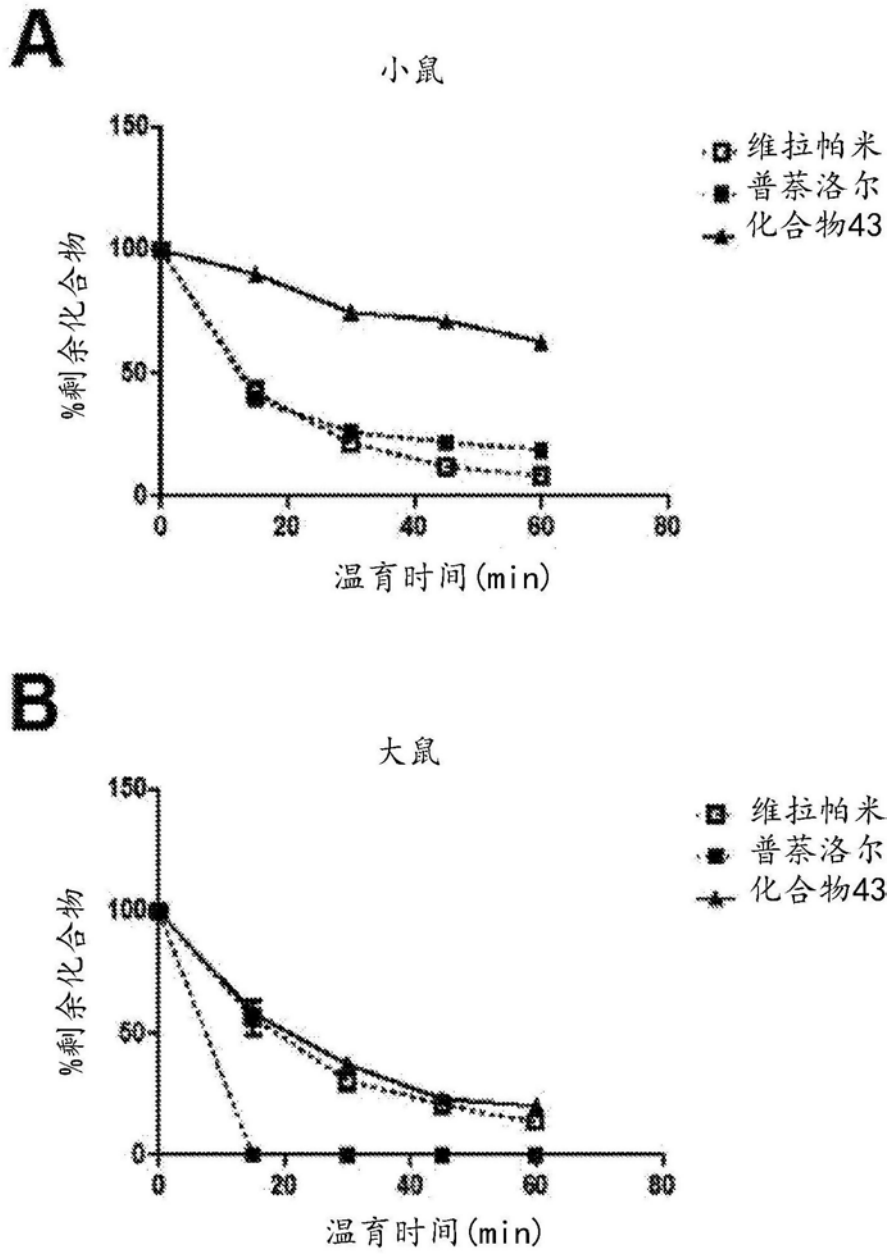


图16

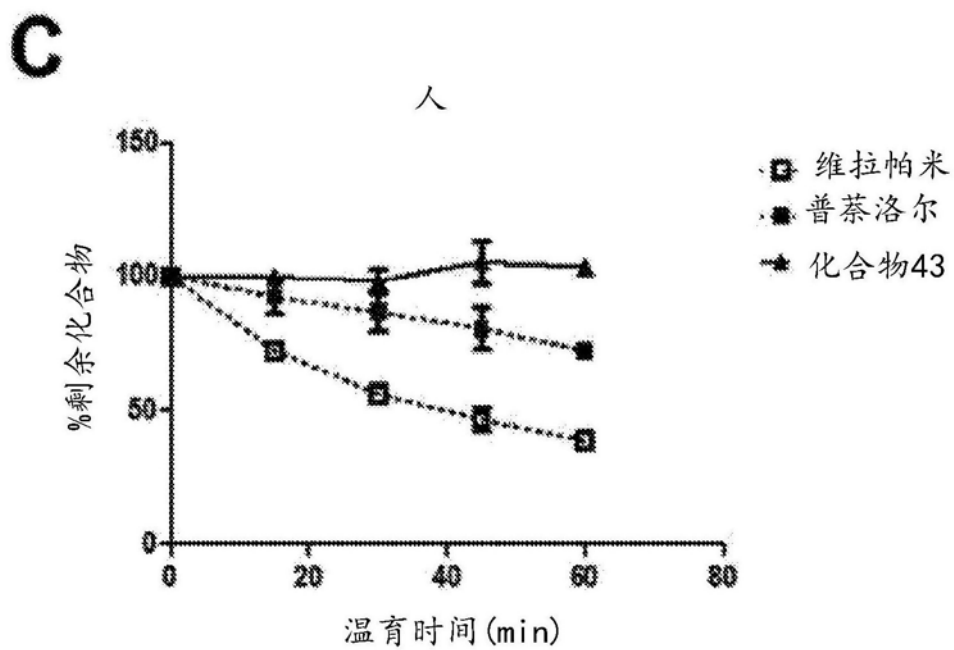


图16(续)

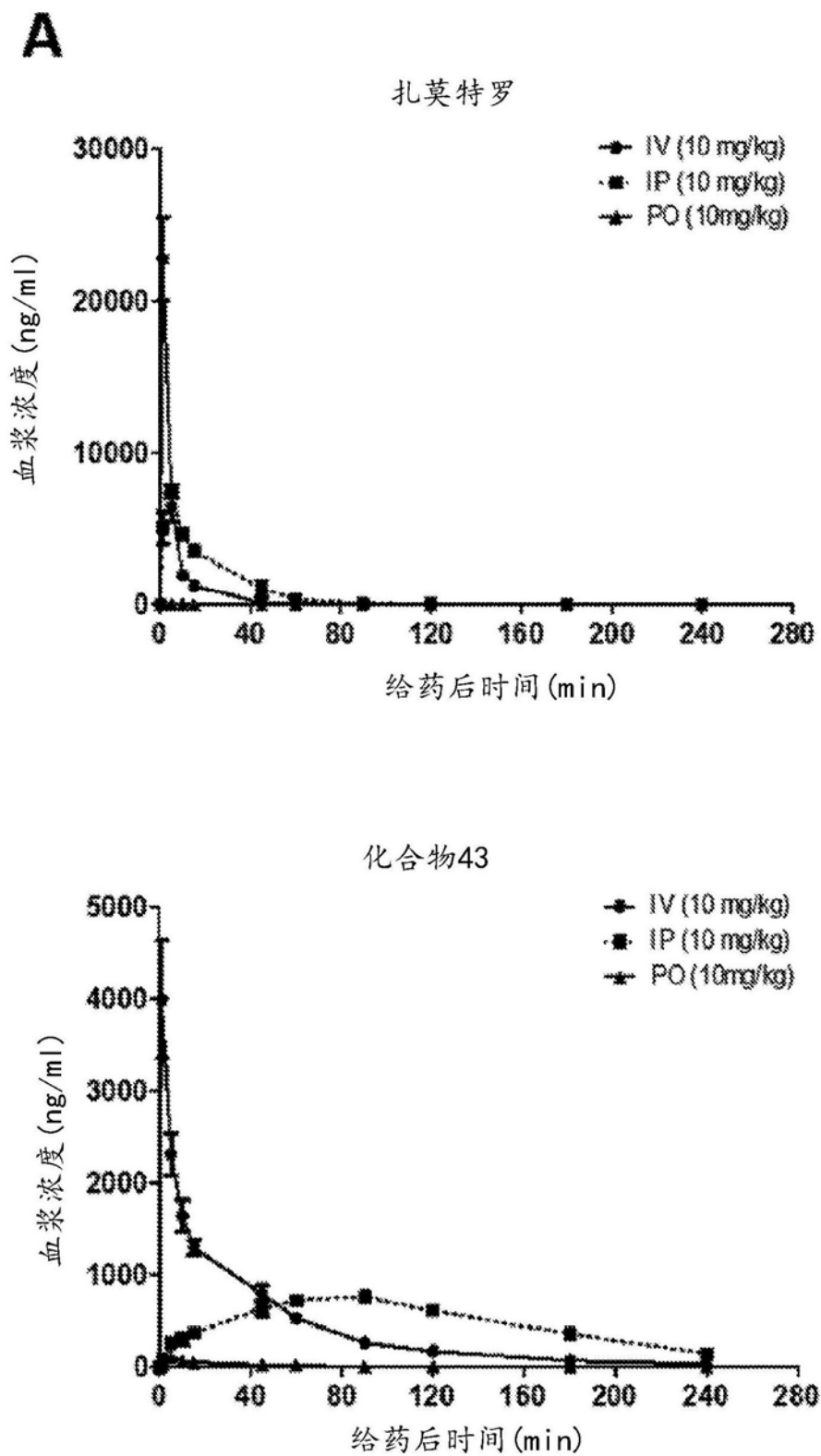
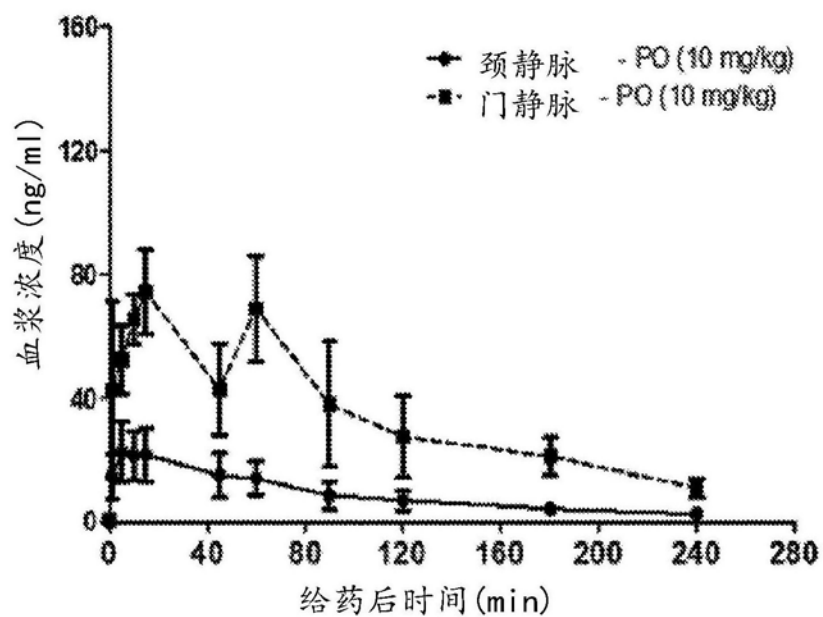


图17

**B**

扎莫特罗



化合物43

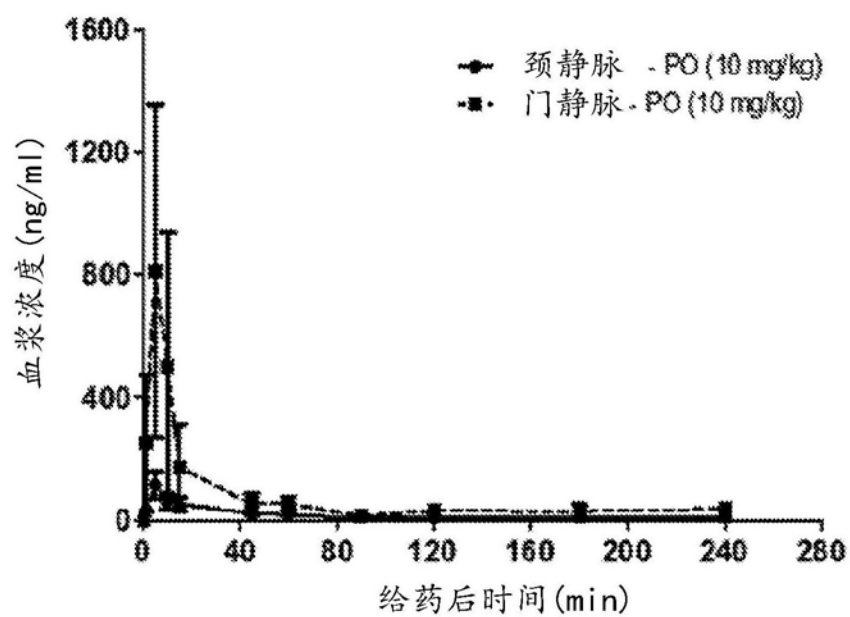


图17(续)



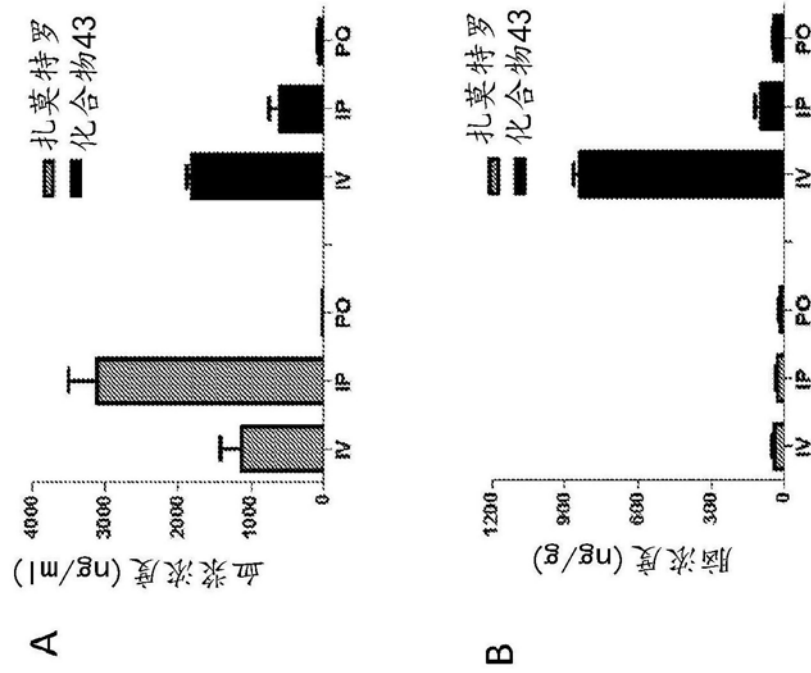


图18

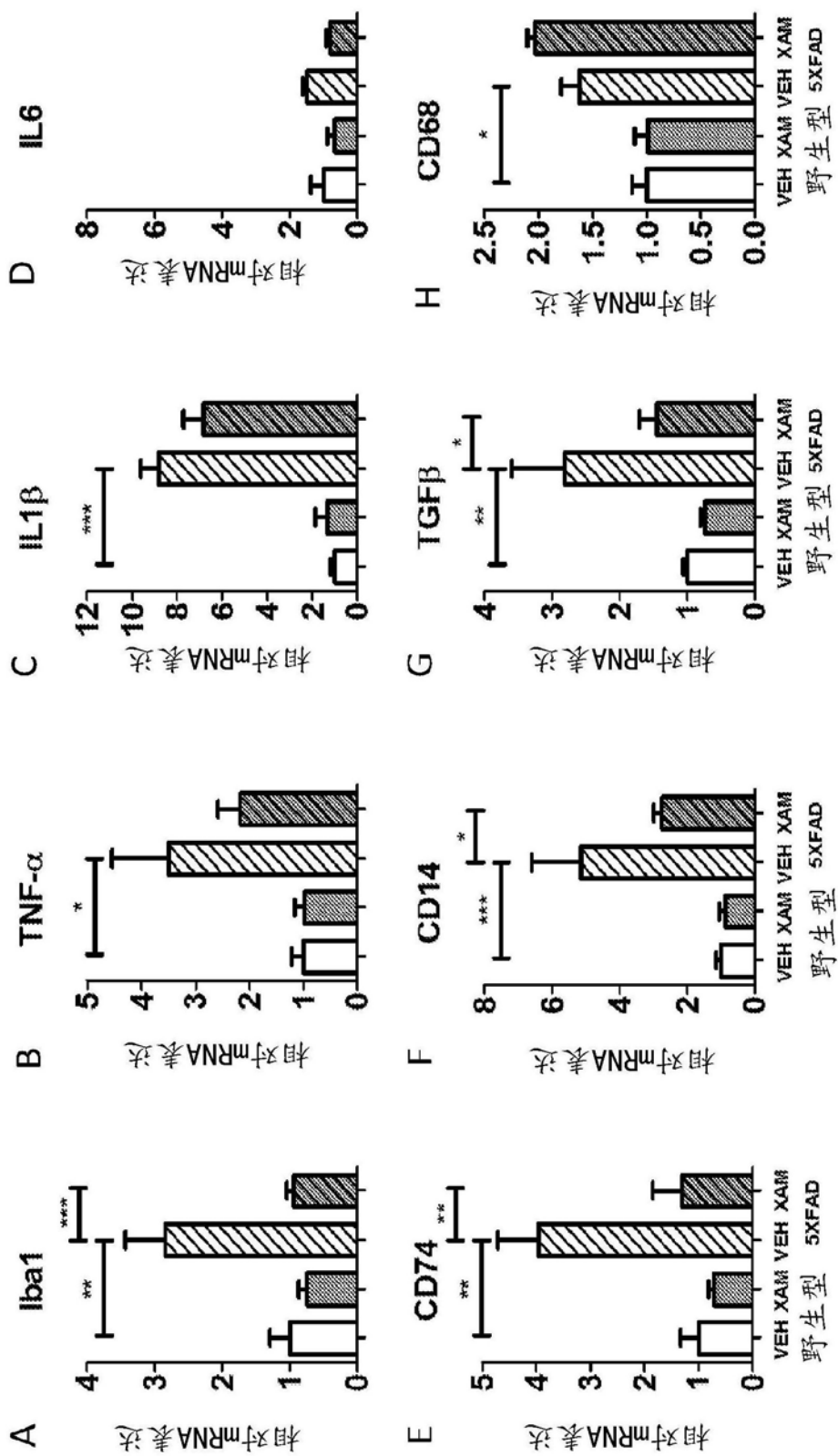


图19

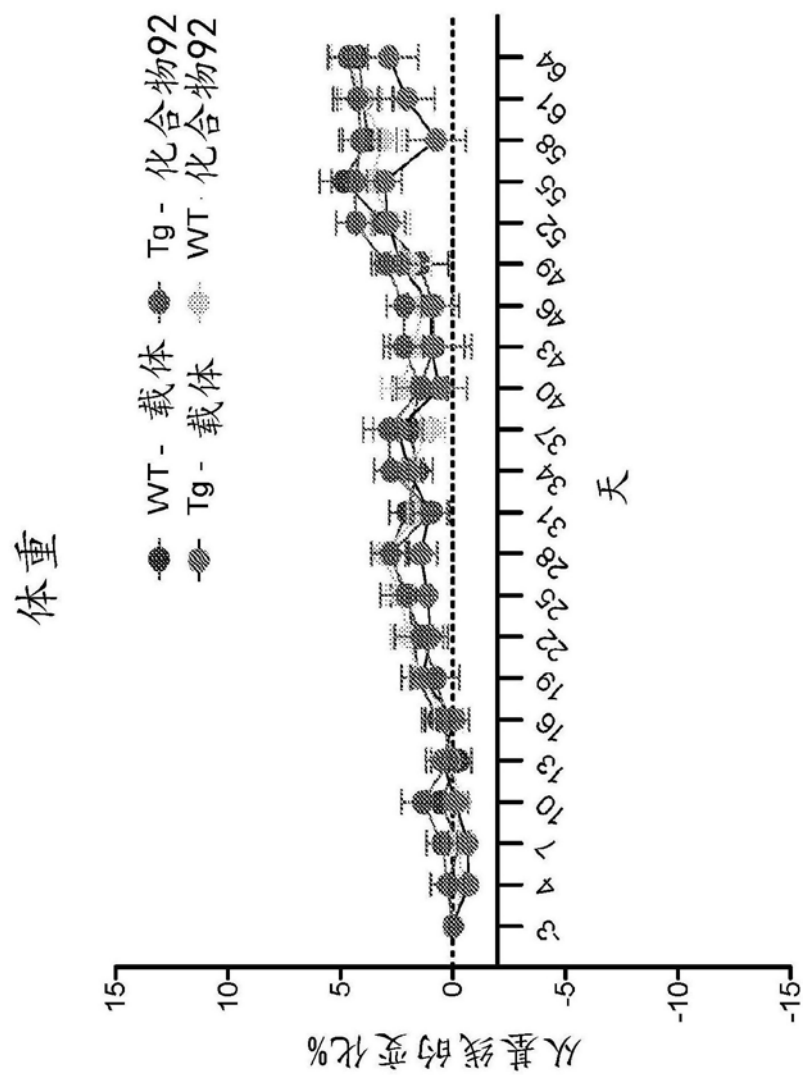


图20

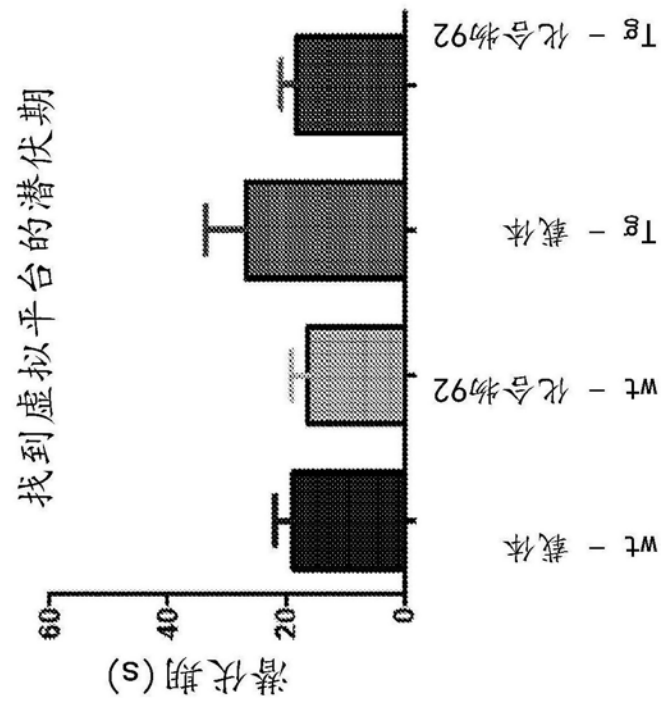


图21

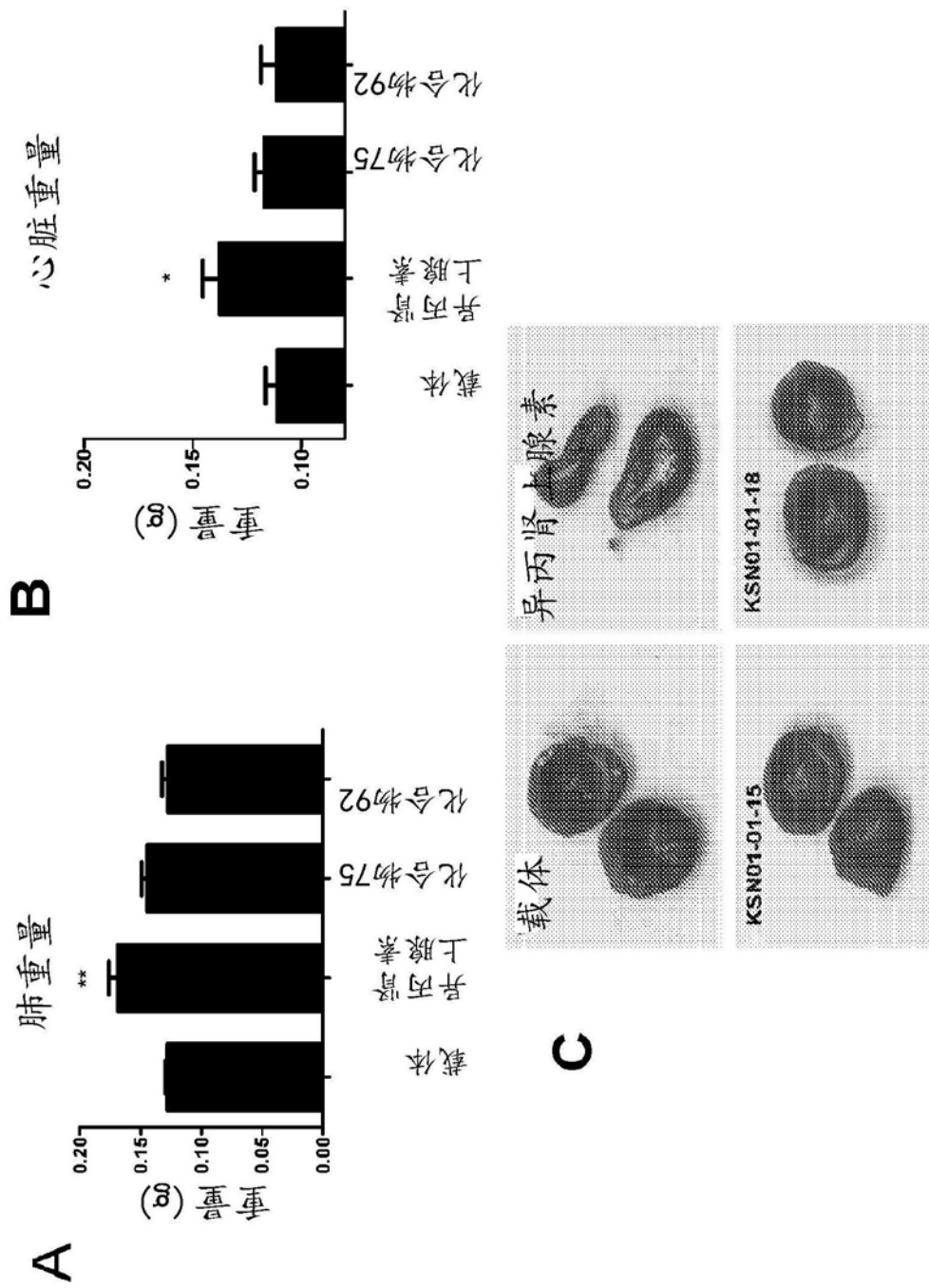


图22

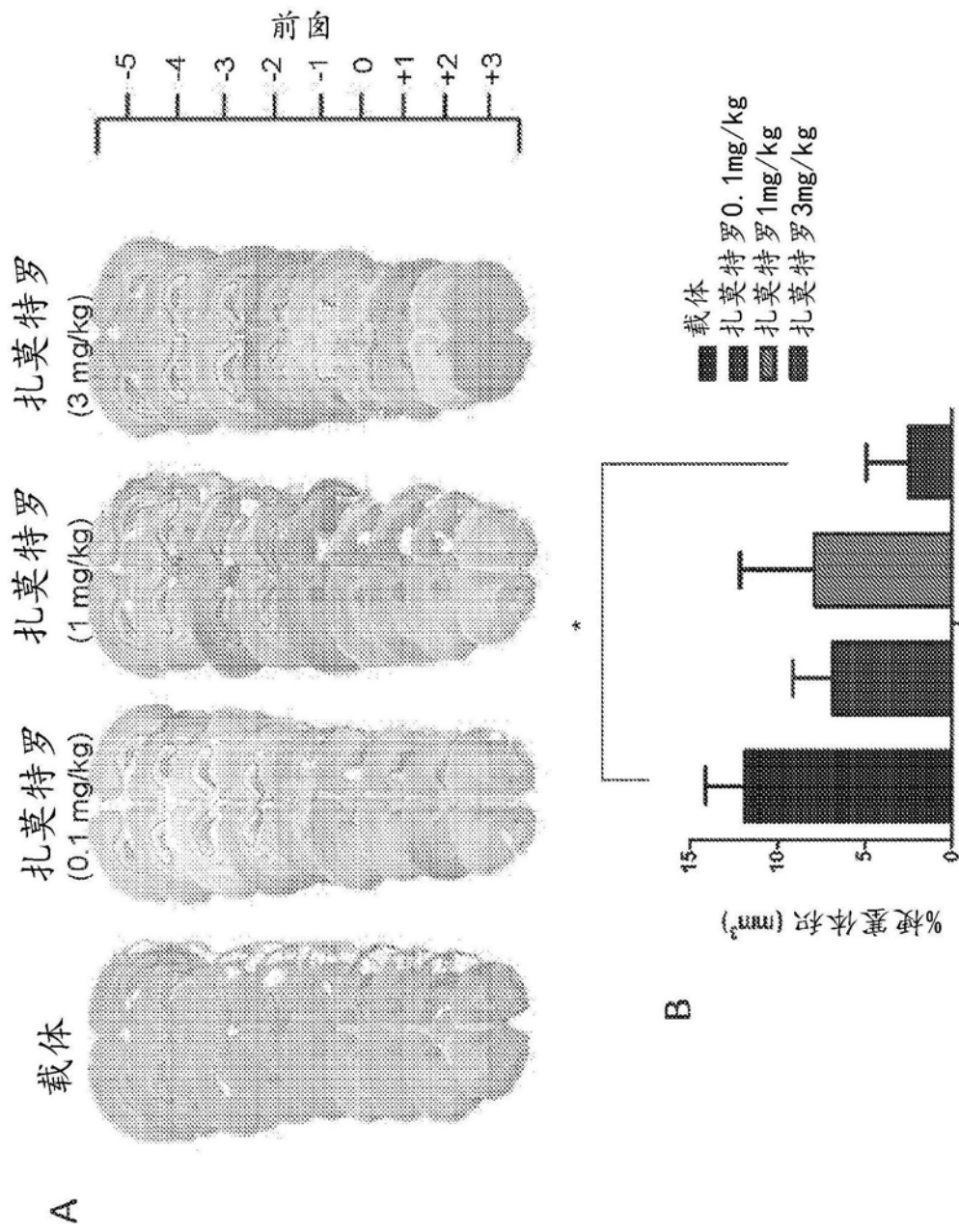


图23

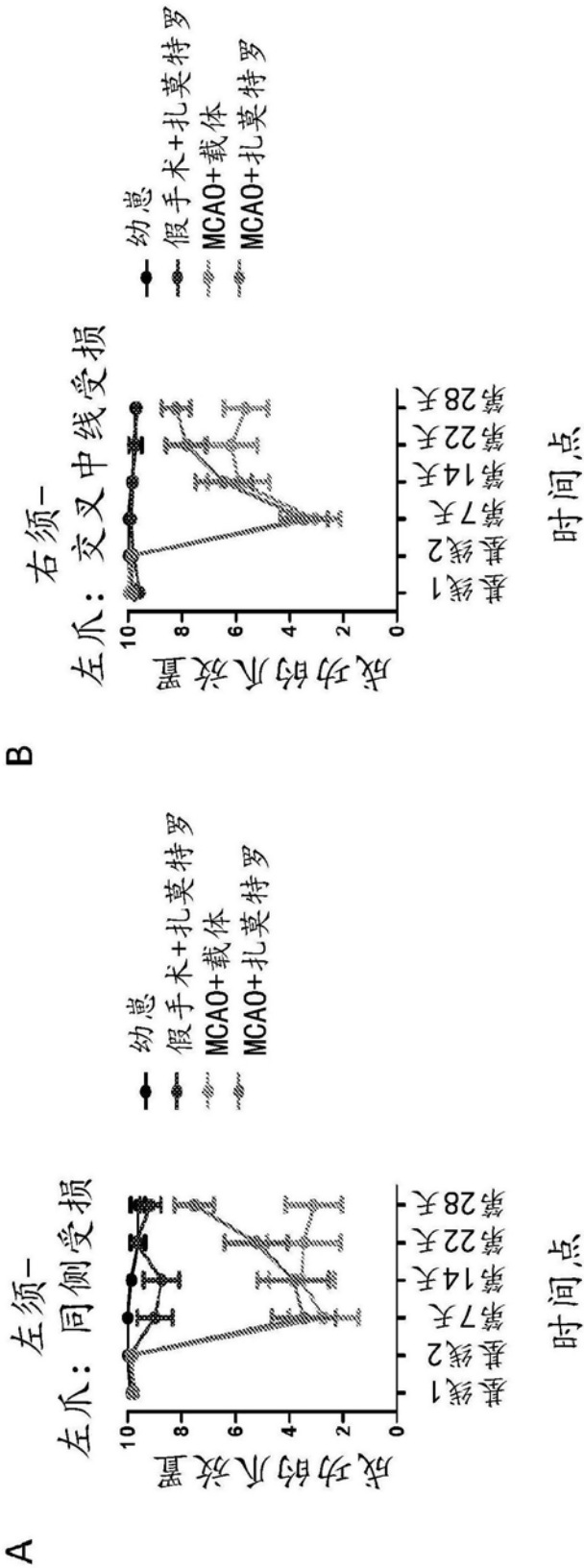


图24

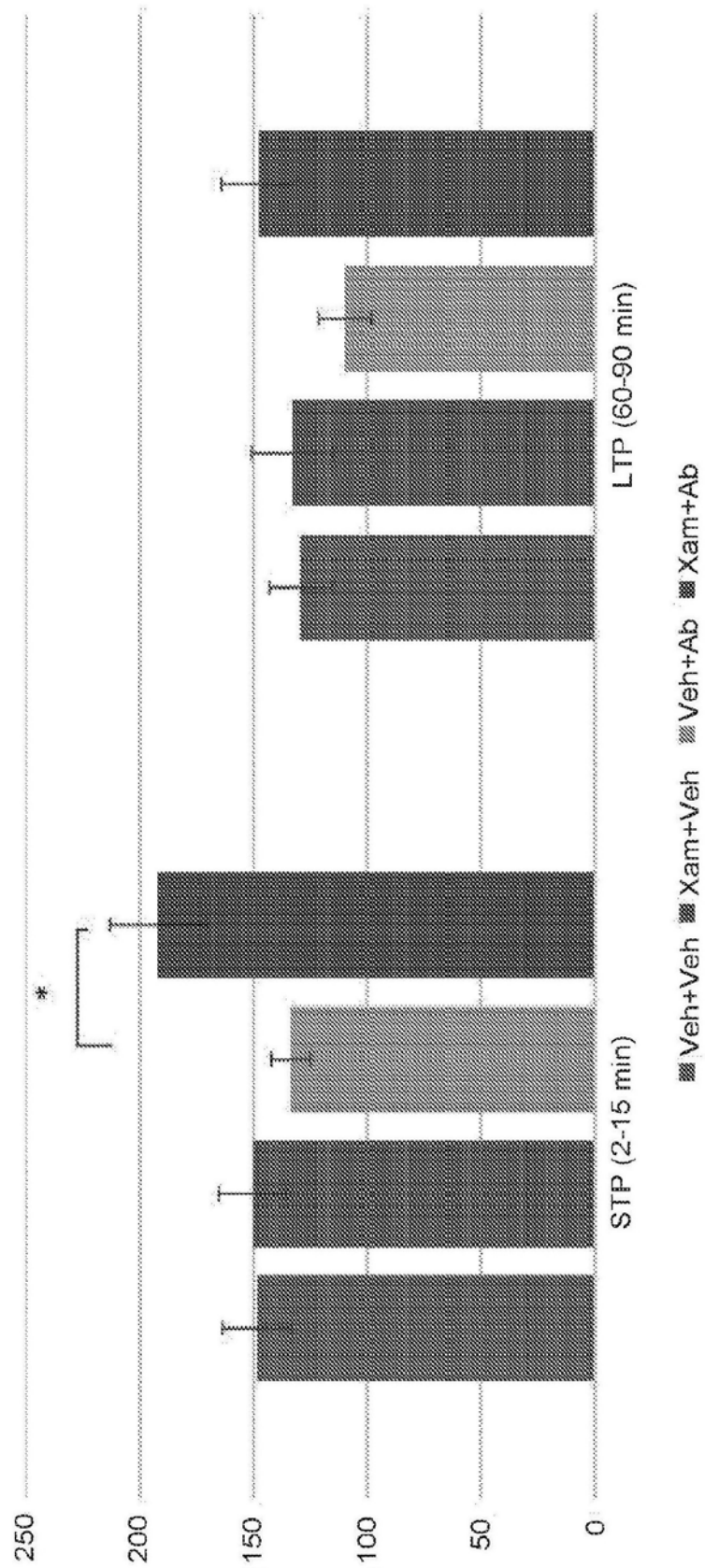


图25



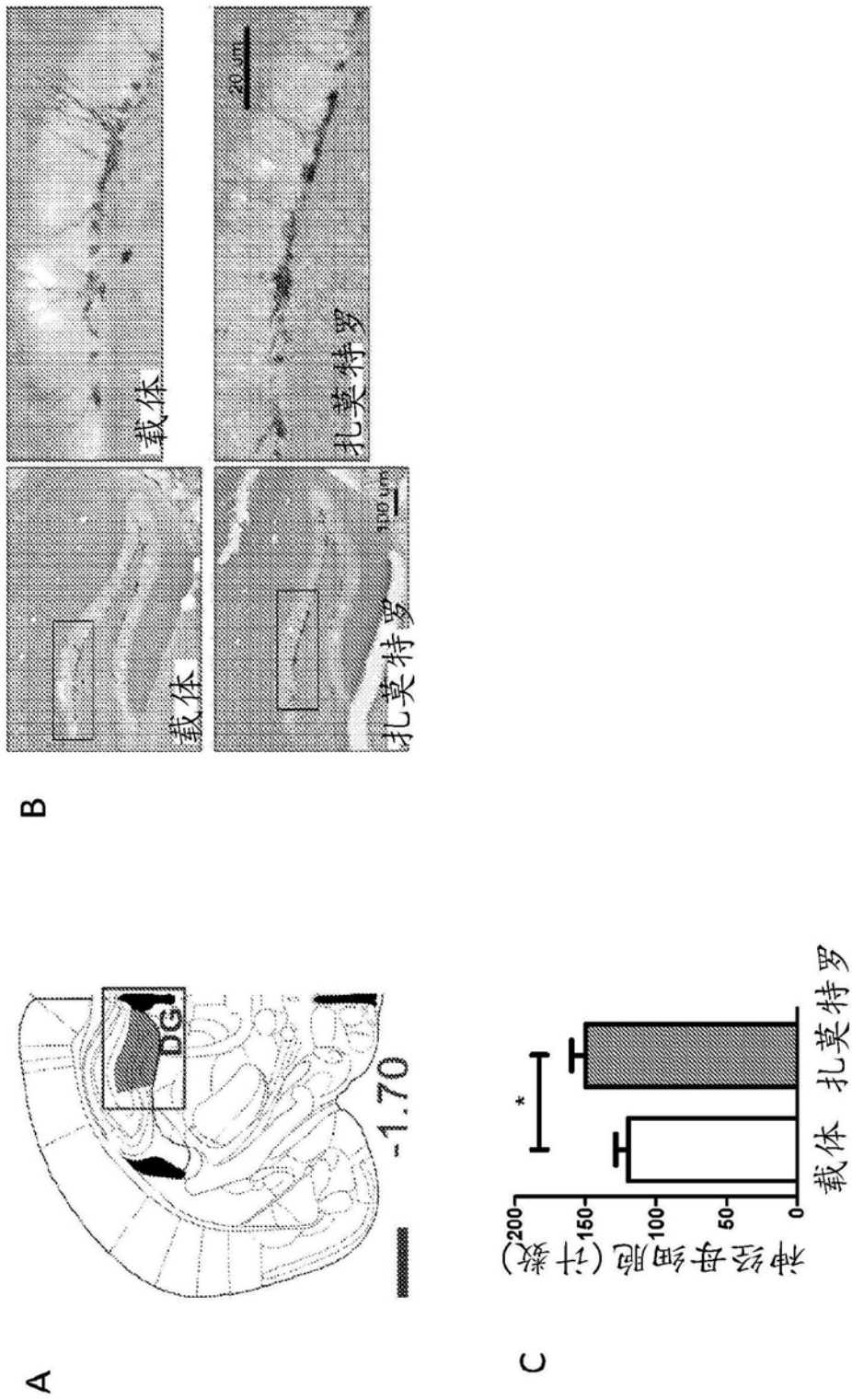


图26