(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0165433
(43) 공개일자 2024년11월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/14 (2006.01) *A61K 31/4178* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01) *C07D 405/14* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 403/14 (2013.01)
A61K 31/4178 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7035218
(22) 출원일자(국제) 2023년03월22일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년10월22일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/015914
(87) 국제공개번호 WO 2023/183394
국제공개일자 2023년09월28일
(30) 우선권주장
63/323,421 2022년03월24일 미국(US)

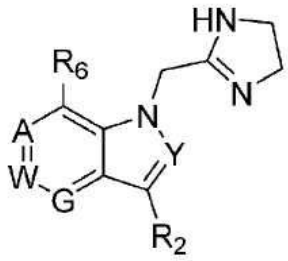
(71) 출원인
큐라센 테라퓨틱스, 인코포레이티드
미국, 캘리포니아 94070, 샌 카를로스, 733 인더스트리얼 로드
(72) 발명자
카터 데이비드 스콧
미국, 캘리포니아 94070, 샌 카를로스, 733 인더스트리얼 로드, 씨/오 큐라센 테라퓨틱스, 인코포레이티드
오양 쿤드
미국, 캘리포니아 94070, 샌 카를로스, 733 인더스트리얼 로드, 씨/오 큐라센 테라퓨틱스, 인코포레이티드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 **알파 1A-아드레날린성 수용체 작용제 및 사용 방법**

(57) 요 약

본 개시내용은 아드레날린성 수용체를 조절하는 화합물의 식별 및 아드레날린성 수용체와 연관된 질환을 치료하기 위해 이를 사용하는 방법에 적어도 부분적으로 기반된다. 예를 들어, 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



(I)

(52) CPC특허분류
A61P 25/28 (2018.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 403/06 (2013.01)
C07D 405/14 (2013.01)
C07D 413/14 (2013.01)
C07D 471/04 (2022.08)

(72) 발명자
포드 안토니 피.
미국, 캘리포니아 94070, 샌 카를로스, 733 인더스트리얼 로드, 씨/오 큐라젠 테라퓨틱스, 인코포레이티드

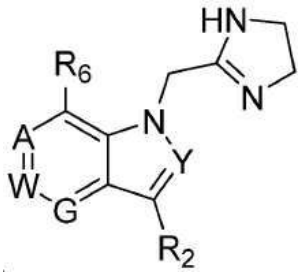
첸 웨이
미국, 캘리포니아 94070, 샌 카를로스, 733 인더스트리얼 로드, 씨/오 큐라젠 테라퓨틱스, 인코포레이티드

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)에 따른 화합물:



화학식 (I)

또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물, 식중

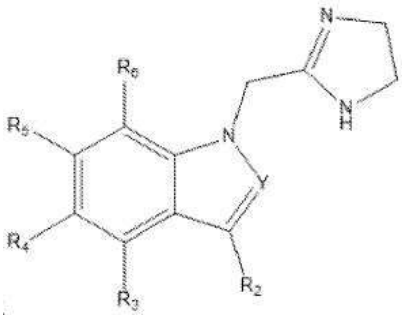
A, W, 및 G는 독립적으로 질소, CR_3, CR_4 또는 CR_5이고,

Y는 N 또는 CR_1이고,

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, 및 R_6은 수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, 니트로, 미치환된 또는 치환된 술포닐, 미치환된 또는 치환된 아미노, 미치환된 또는 치환된 알킬, 미치환된 또는 치환된 알콕시, 미치환된 또는 치환된 알케닐, 미치환된 또는 치환된 알키닐, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 아릴, 및 미치환된 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택됨.

청구항 2

화학식 (II)에 따른 화합물:



화학식 (II)

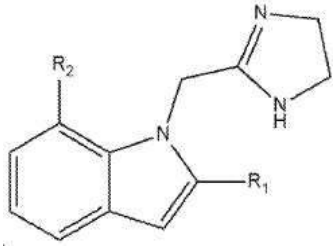
또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물, 식중

Y는 N 또는 CR_1이고,

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, 및 R_6은 수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, 니트로, 미치환된 또는 치환된 술포닐, 미치환된 또는 치환된 아미노, 미치환된 또는 치환된 알킬, 미치환된 또는 치환된 알콕시, 미치환된 또는 치환된 알케닐, 미치환된 또는 치환된 알키닐, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 아릴, 및 미치환된 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택됨.

청구항 3

화학식 (III)에 따른 화합물:



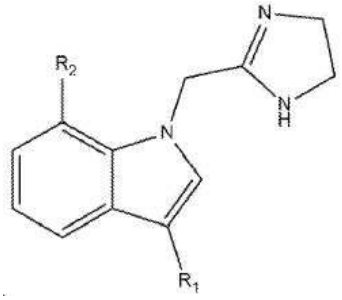
화학식 (III)

또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물, 식중

R_1 및 R_2는 수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, 니트로, 미치환된 또는 치환된 술포닐, 미치환된 또는 치환된 아미노, 미치환된 또는 치환된 알킬, 미치환된 또는 치환된 알콕시, 미치환된 또는 치환된 알케닐, 미치환된 또는 치환된 알키닐, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 아릴, 및 미치환된 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택됨.

청구항 4

화학식 (IV)에 따른 화합물:



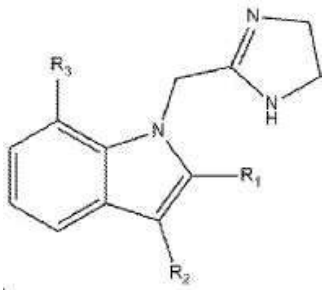
화학식 (IV)

또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물, 식중

R_1 및 R_2는 수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, 니트로, 미치환된 또는 치환된 술포닐, 미치환된 또는 치환된 아미노, 미치환된 또는 치환된 알킬, 미치환된 또는 치환된 알콕시, 미치환된 또는 치환된 알케닐, 미치환된 또는 치환된 알키닐, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 아릴, 및 미치환된 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택됨.

청구항 5

화학식 (V)에 따른 화합물:



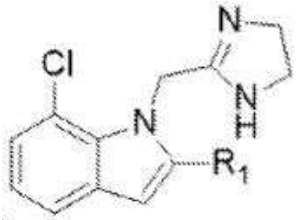
화학식 (V)

또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물, 식중

R_1, R_2, 및 R_3은 수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, 니트로, 미치환된 또는 치환된 술포닐, 미치환된 또는 치환된 아미노, 미치환된 또는 치환된 알킬, 미치환된 또는 치환된 알콕시, 미치환된 또는 치환된 알케닐, 미치환된 또는 치환된 알키닐, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 아릴, 및 미치환된 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택됨.

청구항 6

화학식 (VI)에 따른 화합물:



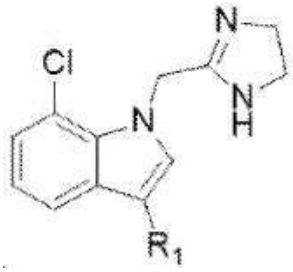
화학식 (VI)

또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물, 식중

R_1은 수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, 니트로, 미치환된 또는 치환된 술포닐, 미치환된 또는 치환된 아미노, 미치환된 또는 치환된 알킬, 미치환된 또는 치환된 알콕시, 미치환된 또는 치환된 알케닐, 미치환된 또는 치환된 알키닐, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 아릴, 및 미치환된 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택됨.

청구항 7

화학식 (VII)에 따른 화합물:



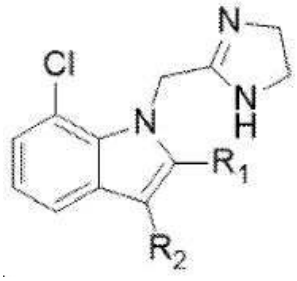
화학식 (VII)

또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물, 식중

R_1은 수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, 니트로, 미치환된 또는 치환된 술포닐, 미치환된 또는 치환된 아미노, 미치환된 또는 치환된 알킬, 미치환된 또는 치환된 알콕시, 미치환된 또는 치환된 알케닐, 미치환된 또는 치환된 알키닐, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 아릴, 및 미치환된 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택됨.

청구항 8

화학식 (VIII)에 따른 화합물:



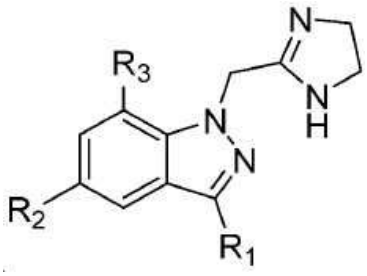
화학식 (VIII)

또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물, 식중

R_1 및 R_2는 수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, 니트로, 미치환된 또는 치환된 술포닐, 미치환된 또는 치환된 아미노, 미치환된 또는 치환된 알킬, 미치환된 또는 치환된 알콕시, 미치환된 또는 치환된 알케닐, 미치환된 또는 치환된 알키닐, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 아릴, 및 미치환된 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택됨.

청구항 9

화학식 (IX)에 따른 화합물:



화학식 (IX)

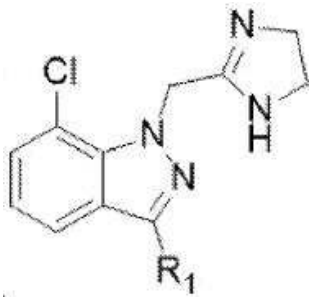
또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물, 식중

R_1 및 R_3은 수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, 니트로, 미치환된 또는 치환된 술포닐, 미치환된 또는 치환된 아미노, 미치환된 또는 치환된 알킬, 미치환된 또는 치환된 알콕시, 미치환된 또는 치환된 알케닐, 미치환된 또는 치환된 알키닐, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 아릴, 및 미치환된 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택됨.

R_3은 수소, 중수소 및 할로겐으로 이루어지는 군으로부터 선택됨.

청구항 10

화학식 (X)에 따른 화합물:



화학식 (X)

또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물, 식중

R_1은 수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, 니트로, 미치환된 또는 치환된 술포닐, 미치환된 또는 치환된 아미노, 미치환된 또는 치환된 알킬, 미치환된 또는 치환된 알콕시, 미치환된 또는 치환된 알케닐, 미치환된 또는 치환된 알키닐, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 아릴, 및 미치환된 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택됨.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 아드레날린성 수용체의 작용제, 부분적 작용제, 또는 길항제인, 화합물.

청구항 12

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 α_{1A}-아드레날린성 수용체의 부분적 작용제인, 화합물.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 14

치료적으로 유효량의 제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 질환이 있는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 15

치료적으로 유효량의 제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 대상체에게 투여하고, 이에 의해 대상체를 치료하는 것을 포함하는, 질환이 있는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 16

치료적으로 유효량의 제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 아드레날린성 수용체와 연관된 질환이 있는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 17

제 14 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환이 신경퇴행성 질환인, 방법.

청구항 18

제 17 항에 있어서, 상기 질환이 MCI (경도 인지 장애), aMCI (건망증성 MCI), 혈관성 치매, 혼합형 치매, FTD (전두측두엽 치매; 픽 병), HD (헌팅턴 병), 레트 증후군, PSP (진행성 핵상 마비), CBD (피질기저핵 변성), SCA (척추소뇌성 실조증), MSA (다계통 위축증), SDS (샤이-드래거 증후군), 올리브교소뇌 위축증, TBI (외상성 뇌손상), CTE (만성 외상성 뇌병증), 뇌졸중, WKS (베르니케-코르사코프 증후군; 알코올성 치매 & 티아민 결핍증), 정상압 수두증, 과다수면증/기면증, ASD (자폐 스펙트럼 장애), FXS (취약 X 증후군), TSC (복합 결절성 경화증), 프리온-관련 질환 (크로이츠펠트-야콥 질환 (CJD), 등), 우울성 장애, DLB (루이소체 치매), PD (파킨슨 병), PDD (PD 치매), ADHD (주의력 결핍 과잉행동 장애), 알츠하이머 병 (AD), 초기 AD, 및 다운 증후군 (DS)으로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상인, 방법.

청구항 19

제 14 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환이 nOH인, 방법.

청구항 20

제 14 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 인간인, 방법.

청구항 21

제 14 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 경구, 장내, 국부, 흡입, 경점막, 정맥내, 근육내, 복강내, 피하, 비강내, 경막외, 뇌내, 뇌실내, 경피, 양막외, 동맥내, 관절내, 심장내, 해면체내, 피내, 병변내, 안내, 골내 주입, 복강내, 척수강내, 자궁내, 질내, 방광내, 유리체내, 경피, 혈관주위, 협측, 질, 설하, 또는 직장 루트를 통해서 대상체에게 투여되는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련된 출원에 대한 교차 참조**

[0002] 본 출원은 2022년 3월 24일 출원된, 미국 특허 가출원 번호 63/323,421의 35 U.S.C. § 19(e) 하에 우선권의 이익을 주장한다. 선행 출원의 개시내용은 본 출원의 부분으로 간주되고 이 전체가 본 출원의 개시내용에서 참조로 본원에 편입된다.

[0003] **발명의 분야**

[0004] 본 개시내용은 일반적으로 화학 화합물 그리고, 일부 구현예에서, α_{1A}-아드레날린성 수용체 작용제 및 아드레날린성 수용체와 연관된 질환의 치료에서 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] **배경**

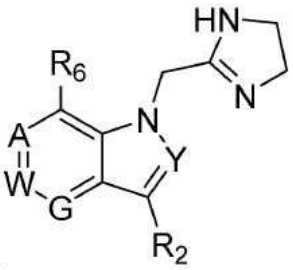
[0006] PCT 특허 출원 공개 번호 WO2008112773은 "본 출원은 병태, 예컨대 뉴런으로 매개된 자세성 저혈압의 치료를 위한, 단독으로 또는 하나 이상의 추가의 성분과 조합으로, 드록시도파의 용도에 관한 것이다"라고 명시한다.

[0007] 미국 번호 5,952,362는 "메틸페닐, 메톡시페닐, 및 아미노페닐 알킬술폰아미드 및 우레아의 다양한 2-이미다졸린, 2-옥사졸린, 2-티아졸린, 및 4-이미다졸 유도체"를 개시하고 "다양한 질환 상태 예컨대 요실금, 비강 충혈, 음경거세증, 우울증, 불안, 치매, 노화(senility), 알츠하이머병, 주의력 및 인지 결핍, 그리고 섭식 장애 예컨대, 비만, 폭식증, 및 거식증의 치료에서 알파$_{1A/1L}$ 작용제로서, 상기 화합물 및 이를 함유하는 조성물의 용도를 포함한다." '362 특허는 화합물 N-[6-클로로-3-(4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일메톡시)-2-메틸페닐]메탄술폰아마이드 히드로클로리드를 개시한다.

발명의 내용

[0008] **개요**

[0009] 본 개시내용은 아드레날린성 수용체를 조절하는 화합물의 식별 및 아드레날린성 수용체와 연관된 질환을 치료하기 위해 이를 사용하는 방법에 적어도 부분적으로 기반된다. 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



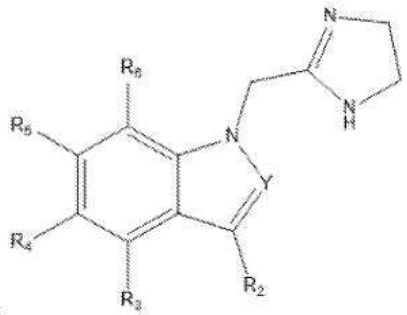
[0010] 화학식 (I)

[0011] 일부 구현예에 있어서, A, W, 및 G는 독립적으로 질소, CR_3, CR_4, 또는 CR_5이다.

[0012] 일부 구현예에 있어서, Y는 N 또는 CR_1이다.

[0013] 일부 구현예에 있어서, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, 및 R_6은 수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, 니트로, 미치환된 또는 치환된 술포닐, 미치환된 또는 치환된 아미노, 미치환된 또는 치환된 알킬, 미치환된 또는 치환된 알콕시, 미치환된 또는 치환된 알케닐, 미치환된 또는 치환된 알키닐, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 아릴, 및 미치환된 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0014] 화학식 (II)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 또한 본원에 개시된다.



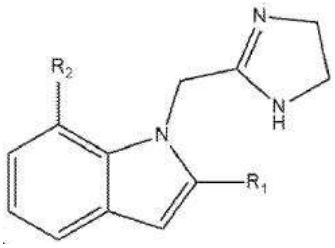
[0015] 화학식 (II)

[0016] 일부 구현예에 있어서, Y는 N 또는 CR_1이다.

[0017] 일부 구현예에 있어서, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, 및 R_6은 수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, 니트로, 미치환된 또는 치환된 술포닐, 미치환된 또는 치환된 아미노, 미치환된 또는 치환된 알킬, 미치환된 또는 치환된 알콕시, 미치환된 또는 치환된 알케닐, 미치환된 또는 치환된 알키닐, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 아릴, 및 미치환된 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부

터 독립적으로 선택된다.

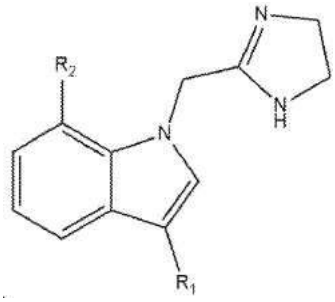
[0018] 화학식 (II)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 또한 본원에 개시된다.



[0019] 화학식 (III)

[0020] 일부 구현예에 있어서, R_1 및 R_2는 수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, 니트로, 미치환된 또는 치환된 술포닐, 미치환된 또는 치환된 아미노, 미치환된 또는 치환된 알킬, 미치환된 또는 치환된 알콕시, 미치환된 또는 치환된 알케닐, 미치환된 또는 치환된 알키닐, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 아릴, 및 미치환된 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

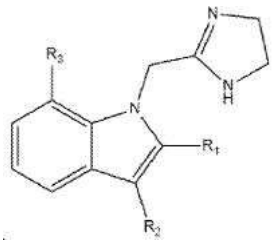
[0021] 화학식 (IV)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 또한 본원에 개시된다.



[0022] 화학식 (IV)

[0023] 일부 구현예에 있어서, R_1 및 R_2는 수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, 니트로, 미치환된 또는 치환된 술포닐, 미치환된 또는 치환된 아미노, 미치환된 또는 치환된 알킬, 미치환된 또는 치환된 알콕시, 미치환된 또는 치환된 알케닐, 미치환된 또는 치환된 알키닐, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 아릴, 및 미치환된 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

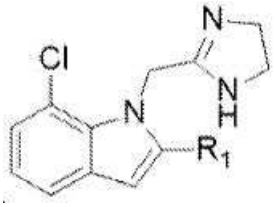
[0024] 화학식 (V)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 또한 본원에 개시된다.



[0025] 화학식 (V)

[0026] 일부 구현예에 있어서, R_1, R_2, 및 R_3은 수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, 니트로, 미치환된 또는 치환된 술포닐, 미치환된 또는 치환된 아미노, 미치환된 또는 치환된 알킬, 미치환된 또는 치환된 알콕시, 미치환된 또는 치환된 알케닐, 미치환된 또는 치환된 알키닐, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 아릴, 및 미치환된 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

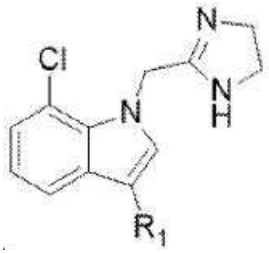
[0027] 화학식 (VI)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 또한 본원에 개시된다.



[0028] 화학식 (VI)

[0029] 일부 구현예에 있어서, R_1은 수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, 니트로, 미치환된 또는 치환된 술포닐, 미치환된 또는 치환된 아미노, 미치환된 또는 치환된 알킬, 미치환된 또는 치환된 알콕시, 미치환된 또는 치환된 알케닐, 미치환된 또는 치환된 알키닐, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 아릴, 및 미치환된 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

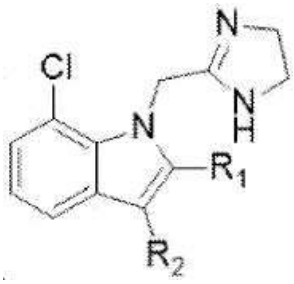
[0030] 화학식 (VII)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 또한 본원에 개시된다.



[0031] 화학식 (VII)

[0032] 일부 구현예에 있어서, R_1은 수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, 니트로, 미치환된 또는 치환된 술포닐, 미치환된 또는 치환된 아미노, 미치환된 또는 치환된 알킬, 미치환된 또는 치환된 알콕시, 미치환된 또는 치환된 알케닐, 미치환된 또는 치환된 알키닐, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 아릴, 및 미치환된 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0033] 화학식 (VIII)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 또한 본원에 개시된다.



[0034] 화학식 (VIII)

[0035] 일부 구현예에 있어서, R_1 및 R_2는 수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, 니트로, 미치환된 또는 치환된 술포닐, 미치환된 또는 치환된 아미노, 미치환된 또는 치환된 알킬, 미치환된 또는 치환된 알콕시, 미치환된 또는 치환된 알케닐, 미치환된 또는 치환된 알키닐, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 아릴, 및 미치환된 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0036] 화학식 (IX)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 또한 본원에 개시된다.

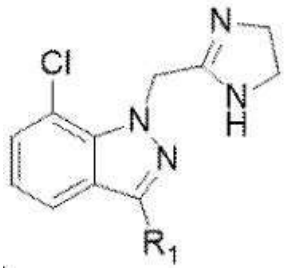


[0037] 화학식 (IX)

[0038] 일부 구현예에 있어서, R_1 및 R_3은 수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, 니트로, 미치환된 또는 치환된 술포닐, 미치환된 또는 치환된 아미노, 미치환된 또는 치환된 알킬, 미치환된 또는 치환된 알콕시, 미치환된 또는 치환된 알케닐, 미치환된 또는 치환된 알키닐, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 아릴, 및 미치환된 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0039] 일부 구현예에 있어서, R_2는 수소, 및 할로겐으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0040] 화학식 (X)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 또한 본원에 개시된다.



[0041] 화학식 (X)

[0042] 일부 구현예에 있어서, R_1은 수소,할로겐, 히드록실, 시아노, 니트로, 미치환된 또는 치환된 술포닐, 미치환된 또는 치환된 아미노, 미치환된 또는 치환된 알킬, 미치환된 또는 치환된 알콕시, 미치환된 또는 치환된 알케닐, 미치환된 또는 치환된 알키닐, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 아릴, 및 미치환된 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0043] 일부 구현예에서 본원에 개시된 대로 화합물은 아드레날린성 수용체의 작용제, 부분적 작용제 또는 길항제이고; 일부 구현예에서 화합물은 α_{1A}-아드레날린성 수용체 작용제이고; 일부 구현예에서 화합물은 α_{1A}-아드레날린성 수용체 부분적 작용제이고; 일부 구현예에서 화합물은 α_{1A}-아드레날린성 수용체 길항제이다.

[0044] 본원에 개시된 대로 화합물, 즉, 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III), 화학식 (IV), 화학식 (V), 화학식 (VI), 화학식 (VII), 화학식 (VIII), 화학식 IX), 또는 화학식 (X)의 구조를 갖는 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 또한 본원에 개시된다.

[0045] 질환이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 본원에 개시된 대로 치료적으로 유효량의 화합물, 즉, 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III), 화학식 (IV), 화학식 (V), 화학식 (VI), 화학식 (VII), 화학식 (VIII), 화학식 IX), 또는 화학식 (X)의 구조를 갖는 화합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 추가로 개시된다. 일부 구현예에서, 질환은 아드레날린성 수용체와 연관된 질환이다. 일부 구현예에서, 질환은 신경퇴행성 질환이다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0046] 일부 구현예에서, 질환은 심근경색, 뇌졸중, 허혈, 알츠하이머 병, 파킨슨 병, 게릭 병 (근위축성 측색 경화증), 헌팅턴 병, 다발성 경화증, 노인성 치매, 피질하 치매, 동맥경화성 치매, AIDS-연관 치매, 기타 치매, 뇌혈관염, 간질, 투렛 증후군, 윌슨 병, 픽 병, 뇌염, 뇌척수염, 수막염, 프리온 병, 소뇌 운동실조증, 소뇌 변성증, 척수소뇌 변성 증후군, 프리드리히 운동실조증, 모세혈관확장성 운동실조증, 척수 근위축증, 진행성 핵상 마비, 근육긴장이상, 근육 경직, 떨림, 망막색소변성증, 줄무늬체 흑질 변성증, 미토콘드리아 뇌근병증, 및 뉴런 세로이드 지방갈색증으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 화합물은 경구, 장내, 국부, 흡입, 경점막, 정맥내, 근육내, 복강내, 피하, 비강내, 경막외, 뇌내, 뇌실내, 경피, 양막외, 동맥내, 관절내, 심장내, 해면체내, 피내, 병변내, 안내, 골내 주입, 복강내, 척수강내, 자궁내, 질내, 방광내, 유리체내, 경피, 혈관주위, 협측, 질, 설하, 또는 직장 루트를 통해서 대상체에게 투여된다.

[0047] 일부 구현예에서, 질환은 MCI (경도 인지 장애), aMCI (건망증성 MCI), 혈관성 치매, 혼합형 치매, FTD (전두측두엽 치매; 픽 병), HD (헌팅턴 병), 레트 증후군, PSP (진행성 핵상 마비), CBD (피질기저핵 변성), SCA (척추소뇌성 실조증), MSA (다계통 위축증), SDS (샤이-드래거 증후군), 올리브교소뇌 위축증, TBI (외상성 뇌손상), CTE (만성 외상성 뇌병증), 뇌졸중, WKS (베르니케-코르사코프 증후군; 알코올성 치매 & 티아민 결핍증), 정상압 수두증, 과다수면증/기면증, ASD (자폐 스펙트럼 장애), FXS (취약 X 증후군), TSC (복합 결절성 경화증), 프리온-관련 질환 (CJD 등.), 우울성 장애, DLB (루이소체 치매), PD (파킨슨 병), PDD (PD 치매), ADHD (주의력 결핍 과잉행동 장애), 알츠하이머 병 (AD), 초기 AD, 및 다운 증후군 (DS)으로 이루어지는 군으로부터 선택

된 하나 이상인 신경퇴행성 질환이다. 일부 구현예에서 질환은 MCI, aMCI, 혈관성 치매, 혼합형 치매, FTD (전두측두엽 치매; 픽 병), HD (헌팅턴 병), 레트 증후군, PSP (진행성 핵상 마비), CBD (피질기저핵 변성), SCA (척추소뇌성 실조증), MSA (다계통 위축증), SDS (샤이-드래거 증후군), 올리브교소뇌 위축증, TBI (외상성 뇌손상), CTE (만성 외상성 뇌병증), 뇌졸중, WKS (베르니케-코르사코프 증후군; 알코올성 치매 & 티아민 결핍증), 정상압 수두증, 과다수면증/기면증, ASD (자폐 스펙트럼 장애), FXS (취약 X 증후군), TSC (복합 결절성 경화증), 프리온-관련 질환 (CJD 등.), 우울성 장애, DLB (루이소체 치매), PD (파킨슨 병), PDD (PD 치매), 및 ADHD (주의력 결핍 과잉행동 장애)로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상인 신경퇴행성 질환이다. 일부 구현예에서 대상체는 알츠하이머 병 (AD)을 갖지 않는다. 일부 구현예에서 대상체는 다운 증후군을 갖지 않는다.

[0048] nOH가 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 본원에 개시된 대로 치료적으로 유효량의 화합물, 즉, 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III), 화학식 (IV), 화학식 (V), 화학식 (VI), 화학식 (VII), 화학식 (VIII), 화학식 IX), 또는 화학식 (X)의 구조를 갖는 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 또한 개시된다

[0049] 용어 "부분적 작용제"는 본원에 사용된 경우에 수용체에 작용제로 작용하지만 전체 수용체 점유에서 조차 시스템의 최대 반응 능력에 도달하지 못하는 리간드를 의미한다; 즉, 부분적 작용제는 총 수용체 집단을 점유하는 때조차 최대 미만 활성화를 생산하므로, 적용된 농도와 관계없이 최대 반응을 생산할 수 없다. 일부 구현예에서, 부분적 작용제는 동일한 수용체의 상응하는 전체 작용제의 효능의 1%; 또는 5%; 또는 10%; 또는 15%; 또는 20%; 또는 25%; 또는 30%; 또는 35%; 또는 40%; 또는 45%; 또는 50%; 또는 55%; 또는 60%; 또는 65%; 또는 70%; 또는 75%; 또는 80%; 또는 85% 미만인 최대 효능을 나타낸다 (α_{1A}-아드레날린성 수용체의 전체 작용제의 예는 노르아드레날린 및 아미드프린을 포함한다).

[0050] 용어 "α_{1A}-아드레날린성 수용체 부분적 작용제"는 본원에 사용된 경우에 α_{1A}-아드레날린성 수용체의 부분적 작용제인 리간드를 의미한다. 본 출원에서, 용어 "α_{1A}-아드레날린성 수용체 부분적 작용제", "α_{1A}-ADR 부분적 작용제", "α_{1A}-AR 작용제" 및 "α_{1A} 부분적 작용제"는 교환가능하게 사용될 수 있다. 일부 구현예에서 α_{1A}-아드레날린성 부분적 작용제는 α_{1A}-아드레날린성 수용체의 상응하는 전체 작용제의 내재 활성의 10% 미만; 또는 15% 미만; 또는 20% 미만; 또는 25% 미만; 또는 30% 미만; 또는 35% 미만; 또는 40% 미만; 또는 45% 미만; 또는 50% 미만; 또는 55% 미만; 또는 60% 미만; 또는 65% 미만; 또는 70% 미만; 또는 75% 미만; 또는 80% 미만; 또는 85% 미만 또는 15 내지 75%; 또는 20 내지 65%; 또는 20 내지 60%; 또는 20 내지 55%; 또는 20 내지 50%; 또는 20 내지 45%; 또는 25 내지 60%; 또는 25 내지 55%; 또는 25 내지 35%; 또는 30 내지 40%; 또는 40 내지 50%; 또는 45 내지 55%인 최대 효능 (또는 내재 활성, "IA")을 나타낸다 (α_{1A}-아드레날린성 수용체의 전체 작용제의 예는 노르아드레날린 및 아미드프린을 포함한다). 일부 구현예에서 α_{1A}-아드레날린성 부분적 작용제는 30% 미만; 또는 35% 미만; 또는 40% 미만; 또는 45% 미만; 또는 50% 미만; 또는 55% 미만; 또는 60% 미만; 또는 65% 미만; 또는 70% 미만; 또는 75% 미만; 또는 80% 미만; 또는 85% 미만이지만 -- 5%; 또는 10%; 또는 15% 또는 20% 초과인 최대 효능 (또는 내재 활성, "IA")을 나타낸다. (이 전체가 참조로 이로써 편입된) Blue *et al.*, *BJU International*, (2004) 93:162-170은 부분적 작용성, 및 α_{1A}-아드레날린성 수용체의 부분적 작용성을 특히 결정하는데 사용될 수 있는 조성물 및 방법을 제공하고, 예시적 α_{1A}-아드레날린성 부분적 작용제를 입증한다. 특정 구현예에서, α_{1A}-ADR 부분적 작용제는 Blue *et al.*에 기재된 InsPs 축적 검정을 사용하는 전체 작용제의 활성의 35% 미만; 또는 40% 미만; 또는 45% 미만; 또는 50% 미만; 또는 55% 미만; 또는 60% 미만; 또는 65% 미만; 또는 70% 미만; 또는 75% 미만; 또는 80% 미만; 또는 85% 미만; 또는 15 내지 75%; 또는 20 내지 65%; 또는 25 내지 60%; 또는 25 내지 55%; 또는 25 내지 35%; 또는 30 내지 40%; 또는 40 내지 50%; 또는 45 내지 55%를 갖는다 (예를 들어, InsPs 축적 검정에서 노르아드레날린과 비교된 경우에 RO 115-1240 (다부잘그론) 유리 염기에 대하여 0.31 그리고 RO 115-1240 (다부잘그론) HCl 염에 대하여 0.27의 내재 활성을 보여주는 Blue *et. al.*, 표 1, 참조). 일부 구현예에서, α_{1A}-ADR 부분적 작용제는 Blue *et al.*에 기재된 FLIPR 검정을 사용하는 전체 작용제의 활성의 35% 미만; 또는 40% 미만; 또는 45% 미만; 또는 50% 미만; 또는 55% 미만; 또는 60% 미만; 또는 65% 미만; 또는 70% 미만; 또는 75% 미만; 또는 80% 미만; 또는 85% 미만 또는 15 내지 75%; 또는 20 내지 65%; 또는 25 내지 60%; 또는 25 내지 55%; 또는 25 내지 35%; 또는 30 내지 40%; 또는 40 내지 50%; 또는 45 내지 55%를 갖는다 (예를 들어, FLIPR 검정에서 노르아드레날린과 비교된 경우에 RO 115-1240 (다부잘

그론) HCl 염에 대하여 0.51의 내재 활성을 보여주는 Blue *et al.,* 표 1, 참조). 많은 구현예에서, α_{1A}-ADR 부분적 작용제는 전체 작용제와 비교된 경우에 α_{1A}- 아드레날린성 수용체에 대하여 유사한 친화도를 가질 수 있다. 용어 α_{1A}-ADR 부분적 작용제는 본원에 사용된 경우에 일부 구현예에서 임의의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 전구약물을 고려한다.

[0051] 일부 구현예에서, α_{1A}-ADR 부분적 작용제는 선택적 α_{1A}-아드레날린성 부분적 작용제이다. 본원에 사용된 경우에 "선택적 α_{1A}-ADR 부분적 작용제"는 α_{1A}-아드레날린성 수용체에 대하여 부분적 작용성을 나타내지만 다른 수용체, 예컨대 다른 α_1-아드레날린성 수용체 아형 (예를 들면, α_{1B}-ADR 또는 α_{1D}-ADR)에 대하여 상당한 작용성을 나타내지 않는다. (이 전체가 참조로 이로써 편입된) Blue *et al., BJU International*, (2004) 93:162-170은 선택적 작용성 (및 선택적 부분적 작용성), 및 α_{1A}-ADR 수용체의 선택적 작용성 (및 선택적 부분적 작용성)을 특히 결정하는데 사용될 수 있는 조성물 및 방법을 제공하고, α_{1A}-ADR 부분적 작용제로서 예시적 선택도를 입증한다. 일부 구현예에서, 선택적 α_{1A}-ADR 작용제 또는 선택적 α_{1A}-ADR 부분적 작용제는 본원에 사용된 경우에 (예를 들어 Blue et al에 기재된 방법을 사용하여 α_{1B}-ADR 또는 α_{1D}-ADR을 발현하는 CHO 세포에서) α_{1B}-ADR 또는 α_{1D}-ADR 수용체를 포함하는 다른 수용체에 대하여 작용제 활성을 나타내지 않는다. 일부 구현예에서 선택적 α_{1A}-ADR 작용제 또는 선택적 α_{1A}-ADR 부분적 작용제는 본원에 사용된 경우에 8.0 미만; 또는 7.5 미만; 또는 7.0 미만; 또는 6.5 미만; 또는 6.0 미만; 또는 5.5 미만; 또는 5 미만; 또는 4.5 미만; 또는 4 미만; 또는 3.5 미만; 또는 2.5 내지 6; 또는 3 내지 5.5; 또는 3 내지 5.0; 또는 3 내지 5인 α_{1B}-ADR 및 α_{1D}-ADR 수용체에 대한 pEC_{50}을 갖는다. 일부 구현예에서 선택적 α_{1A}-ADR 작용제 또는 선택적 α_{1A}-ADR 부분적 작용제는 본원에 사용된 경우에 Blue *et al.*에 기재된 InsPs 축적 검정을 사용하여 7.0 미만; 또는 6.5 미만; 또는 6.0 미만; 또는 5.5 미만; 또는 5 미만; 또는 4.5 미만; 또는 4 미만; 또는 3.5 미만; 또는 2.5 내지 6; 또는 3 내지 5.5; 또는 3 내지 5.0; 또는 3 내지 5인 α_{1B}-ADR 및 α_{1D}-ADR 수용체에 대한 pEC_{50}을 갖는다 (예를 들어, InsPs 축적 검정에서 α_{1B}-ADR 및 α_{1D}-ADR 수용체의 경우에 HCl 염 및 RO 115-1240 (다부잘그론) 유리 염기에 대하여 >4.0의 pEC_{50}을 보여주는 Blue *et al.,* 표 1, 참조). 일부 구현예에서 선택적 α_{1A}-AR 작용제 또는 선택적 α_{1A}-AR 부분적 작용제는 본원에 사용된 경우에 Blue *et al*에 기재된 FLIPR 검정을 사용하여 7.0 미만; 또는 6.5 미만; 또는 6.0 미만; 또는 5.5 미만; 또는 5 미만; 또는 4.5 미만; 또는 4 미만; 또는 3.5 미만; 또는 2.5 내지 6; 또는 3 내지 5.5; 또는 3 내지 5.0; 또는 3 내지 5인 α_{1B}-AR 및 α_{1D}-AR 수용체에 대한 pEC_{50}을 갖는다 (예를 들어, FLIPR 축적 검정에서 α_{1B}-AR 및 α_{1D}-AR 수용체의 경우에 HCl 염 및 RO 115-1240 (다부잘그론) 유리 염기에 대하여 >5.0의 pEC_{50}을 보여주는 Blue *et al.,* 표 1, 참조). 일부 구현예에서 선택적 α_{1A}-AR 작용제 또는 선택적 α_{1A}-AR 부분적 작용제는 본원에 사용된 경우에 비-선택적 작용제 예컨대 노르아드레날린의 것의 85% 미만; 또는 80% 미만; 또는 75% 미만; 또는 65% 미만; 또는 60% 미만; 또는 55% 미만; 또는 50% 미만인 α_{1B}-AR 및 α_{1D}-AR 수용체에 대한 pEC_{50}을 갖는다. 일부 구현예에서 선택적 α_{1A}-AR 작용제 또는 선택적 α_{1A}-AR 부분적 작용제는 본원에 사용된 경우에는 Blue et al에 기재된 InsPs 축적 검정을 사용하여 비-선택적 작용제 예컨대 노르아드레날린의 것의 85% 미만; 또는 80% 미만; 또는 75% 미만; 또는 65% 미만; 또는 60% 미만; 또는 55% 미만; 또는 50% 미만인 α_{1B}-AR 및 α_{1D}-AR 수용체에 대한 pEC_{50}을 갖는다. 일부 구현예에서 선택적 α_{1A}-AR 작용제 또는 선택적 α_{1A}-AR 부분적 작용제는 본원에 사용된 경우에 Blue et al에 기재된 FLIPR 검정을 사용하여 비-선택적 작용제 예컨대 노르아드레날린의 것의 85% 미만; 또는 80% 미만; 또는 75% 미만; 또는 65% 미만; 또는 60% 미만; 또는 55% 미만; 또는 50% 미만인 α_{1B}-AR 및 α_{1D}-AR 수용체에 대한 pEC_{50}을 갖는다. 일부 구현예에서, 선택적 α_{1A}-AR 작용제 또는 선택적 α_{1A}-AR 부분적 작용제는 본원에 사용된 경우에 30 μMol/L 이하; 50 μMol/L 이하; 75 μMol/L 이하; 또는 100 μMol/L 이하의 농도에서 (예를 들어 Blue et al.에 기재된 방법을 사용하여 α_{1B}-AR 또는 α_{1D}-AR을 발현하는 CHO 세포에서) α_{1B}-AR 또는 α_{1D}-AR 수용체를 포함하는 다른 수용체에 대하여 작용제 활성을 나타내지 않는다. 일부 구현예에서 선택적 α_{1A}-AR 작용제 또는 선택적 α_{1A}-AR 부분적 작용제는 (예를 들어 Blue et al에 기재된 방법론을 사용하여) 5.5 초과; 또는 6.0 초과; 또는 6.5 초과; 또는 7.0 초과; 또는 7.2 초과; 또는 7.5 초과; 또는 7.8 초과; 또는 8.0 초과; 또는 9.0 초과 pK_i로 다른 수용체에 결합하지

않는다. 일부 구현예에서 선택적 α_{1A}-AR 작용제 또는 선택적 α_{1A}-AR 부분적 작용제는 (예를 들어 Blue et al에 기재된 방법론을 사용하여) 5.0 초과; 또는 5.5 초과; 또는 6.0 초과; 또는 7.0 초과; 또는 8.0 초과; 또는 9.0 초과 pK_i로 α_{1B}-AR 또는 α_{1D}-AR 수용체에 결합하지 않는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0052] **상세한 설명**

[0053] 본 개시내용의 구현예의 하기 상세한 설명에서, 수많은 특정 상세는 개시된 구현예의 철저한 이해를 제공하기 위해 제시된다. 하지만, 본 개시내용의 구현예가 이들 특정 상세 없이 실시될 수 있음이 당업자에게 명백할 것이다. 다른 경우에, 잘 알려진 방법, 절차, 성분, 및 순회는 본 개시내용의 구현예의 양태를 불필요하게 모호하게 하지 않기 위해 상세히 기재되지 않았다.

[0054] 용어 및 방법의 하기 설명은 본 개시내용을 더 잘 설명하도록 그리고 본 개시내용의 실시에서 당업자를 안내하도록 제공된다. 단수 용어 "a", "an", 및 "the"는 문맥이 달리 명확히 지시하지 않는 한 복수 참조물을 포함한다. 유사하게, 단어 "또는"은 문맥이 달리 명확히 지시하지 않는 한 "및"을 포함하도록 의도된다. 용어 "포함하다(comprises)"는 "포함하다(includes)"를 의미한다. 그래서, "A 또는 B를 포함하는"은 추가의 요소를 배제함 없이 "A, B, 또는 A 및 B를 포함하는"을 의미한다. 용어 "약"은 당업자에 의해 이해될 것이다. 용어 "약"이 명시적으로 사용되는지 여부와 관계없이, 본원에 주어진 모든 수량은 실제 주어진 값을 지칭하고, 또한 당업계에서 통상적 기술에 근거하여 합리적으로 추론될 이러한 주어진 값에 대한 근사치를 지칭하는 것이 의미된다.

[0055] 핵산 또는 폴리펩티드에 대하여 주어진 모든 염기 크기 또는 아미노산 크기, 및 모든 분자량 또는 분자 질량 값이 대략적이고, 설명을 위하여 제공됨이 추가로 이해되어야 한다. 본원에 기재된 것들과 유사하거나 동등한 방법 및 재료가 본 개시내용의 실시 또는 시험에서 사용될 수 있어도, 적합한 방법 및 재료는 아래에 기재된다.

[0056] 달리 설명되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 당업계에서 숙련된 기술자에 의해 흔히 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 분자 생물학에서 일반적 용어의 정의는 Benjamin Lewin, Genes V, 옥스포드 대학교 출판부에서 출판, 1994 (ISBN 0-19-854287-9); Kendrew et al. (eds.), 분자 생물학 백과사전, Blackwell Science Ltd.에서 출판, 1994 (ISBN 0-632-02182-9); 및 Robert A. Meyers (ed.), 분자 생물학 및 생물공학: 포괄적 데스크 참조, VCH Publishers, Inc.에서 출판, 1995 (ISBN 1-56081-569-8)에서 찾아질 수 있다.

[0057] 달리 지시되지 않는 한, 본원에 명시적으로 정의되지 않는 치환체의 명명법은 부착점을 향해 인접 관능기 뒤에 관능기의 말단 부분을 명명함으로써 도출된다. 당업자는 상기 정의가 허용할 수 없는 치환 패턴 (예를 들면, 5개 상이한 기로 치환된 메틸, 5가 탄소, 및 기타 등등)을 포함하도록 의도되지 않음을 인식할 것이다. 이러한 허용할 수 없는 치환 패턴은 당업자에 의해 쉽게 인식된다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 및 기타 참조는 그들 전체가 참조로 편입된다. 상충의 경우에, 용어의 설명을 포함하는 본 명세서가 우선할 것이다. 이외에도, 재료, 방법, 및 예는 단지 실례적이고 제한되도록 의도되지 않는다.

[0058] 알킬 기는, 1 내지 12개 탄소 원자, 및 전형적으로 1 내지 약 10개 탄소 또는 일부 구현예에서, 1 내지 약 6개 탄소 원자가 있거나, 다른 구현예에서 1, 2, 3 또는 4개 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄를 포함하는, 임의의 탄소 원자로부터 수소 원자의 제거에 의한 알칸에서 유래된 1가 기를 지칭한다. 직쇄 알킬 기의 예는, 비제한적으로, 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, 및 n-헥실 기를 포함한다. 분지쇄 알킬 기의 예는, 비제한적으로 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸 및 tert-부틸 기를 포함한다. 알킬 기는 치환될 수 있거나 미치환될 수 있다. 대표적 치환된 알킬 기는 단일-치환될 수 있거나 1회 이상 치환될 수 있고, 예컨대, 비제한적으로, 단일-, 이중- 또는 삼중-치환될 수 있다. 이러한 치환체는, 비제한적으로, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, 할로, I, Br, Cl, F, -OH, -COOH, 술프히드릴, (C_1-C_6-알킬) S-, C_1-C_6-알킬술피닐, 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, $-NH_2$, =O, =S, =N-CN, =N-OH, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, $-SO_2-NH_2$, C_1-C_6-알콕시, -C(O)O-(C_1-C_6 알킬), -O-C(O)-(C_1-C_6 알킬), $-C(O)-NH_2$, -C(O)-N(H)-C_1-C_6 알킬, -C(O)-N(C_1-C_6 알킬)$_2$, $-OC(O)-NH_2$, -C(O)-H, -C(O)-(C_1-C_6 알킬), -C(S)-(C_1-C_6 알킬), R^{70} 및 R^{72}가 H, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, 및 C(O)-C_1-C_6-알킬로부터 각각 독립적으로 선택되는 $-NR^{70}R^{72}$를 포함할 수 있다. 본원에 사용된 경우에, 용어 알킬은, 달리 명시되지 않는 한, 양쪽 환식 및 비환식 기를 지칭한다.

[0059] 용어 "환식 알킬" 또는 "시클로알킬"은 고리 탄소 원자로부터 수소 원자의 제거에 의한 시클로알칸에서 유래된 1가 기를 지칭한다. 시클로알킬 기는 3 내지 14개 탄소 원자, 또는 일부 구현예에서, 3 내지 12, 또는 3 내지 10, 또는 3 내지 8, 또는 3, 4, 5, 6 또는 7개 탄소 원자를 갖는 단리된, 융합된, 브릿징된, 및 스피로 고리 시스템을 포함하는 단일 고리 또는 다중 고리가 있는 포화된 또는 부분적으로 포화된 비-방향족 구조이다. 시클로알킬 기는 치환될 수 있거나 미치환될 수 있다. 시클로알킬 기는 기 예컨대 알킬에 대하여 위에 제시된 것들로 치환될 수 있다. 대표적 치환된 시클로알킬 기는 단일-치환될 수 있거나 1회 이상 치환될 수 있고, 예컨대, 비제한적으로, 단일-, 이중- 또는 삼중-치환될 수 있다. 단환식 시클로알킬 기의 예는, 비제한적으로 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 및 시클로헥실 기를 포함한다. 다중-환식 고리 시스템의 예는, 비제한적으로, 비사이클[4.4.0]데칸, 비사이클[2.2.1]헵탄, 스피로[2.2]펜탄, 및 기타 등등을 포함한다. (시클로알킬)옥시는 -O-시클로알킬기을 지칭한다. (시클로알킬)티오는 -S-시클로알킬기을 지칭한다. 이 용어는 황의 산화된 형태, 예컨대 -S(O)-시클로알킬, 또는 --$S(O)_2$-시클로알킬을 또한 포괄한다.

[0060] 알케닐 기는, 2개 탄소 원자 사이 하나 이상의 이중 결합이 있는, 위에 정의된 대로 직쇄 및 분지쇄 및 시클로알킬 기를 지칭한다. 알케닐 기는 2 내지 약 12개 탄소 원자, 또는 일부 구현예에서 1 내지 약 10개 탄소 또는 다른 구현예에서, 1 내지 약 6개 탄소 원자, 또는 1, 2, 3 또는 4개 탄소 원자를 다른 구현예에서 가질 수 있다. 알케닐 기는 치환될 수 있거나 미치환될 수 있다. 알케닐 기는 기 예컨대 알킬에 대하여 위에 제시된 것들로 치환될 수 있다. 대표적 치환된 알케닐 기는 단일-치환될 수 있거나 1회 이상 치환될 수 있고, 예컨대, 비제한적으로, 단일-, 이중- 또는 삼중-치환될 수 있다. 알케닐 기의 예는, 비제한적으로, 비닐, 알릴, -CH=CH(CH_3), -CH=C(CH_3)$_2$, -C(CH_3)=CH_2, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 부타디에닐, 펜타디에닐, 및 헥사디에닐을, 기타 중에서 포함한다.

[0061] 알키닐 기는, 2개 탄소 원자 사이 하나 이상의 삼중 결합이 있는, 위에 정의된 대로 직쇄 분지쇄 및 시클로알킬 기를 지칭한다. 알키닐 기는 2 내지 약 12개 탄소 원자, 또는 일부 구현예에서 1 내지 약 10개 탄소 또는 다른 구현예에서, 1 내지 약 6개 탄소 원자, 또는 1, 2, 3 또는 4개 탄소 원자를 다른 구현예에서 가질 수 있다. 알키닐 기는 치환될 수 있거나 미치환될 수 있다. 알키닐 기는 기 예컨대 알킬에 대하여 위에 제시된 것들로 치환될 수 있다. 대표적 치환된 알키닐 기는 단일-치환될 수 있거나 1회 이상 치환될 수 있고, 예컨대, 비제한적으로, 단일-, 이중- 또는 삼중-치환될 수 있다. 예시적 알키닐 기는, 비제한적으로, 에티닐, 프로파르길, 및 -C≡C(CH_3)을, 기타 중에서 포함한다.

[0062] 아릴 기는, 분리된 및/또는 융합된 아릴 기를 함유하는 다중 고리 화합물을 포함하는, 단일 및 다중 고리 화합물을 포함하는 환식 방향족 탄화수소이다. 아릴 기는 6 내지 약 18개 고리 탄소, 또는 일부 구현예에서 6 내지 14개 고리 탄소 또는 심지어 6 내지 10개 고리 탄소를 다른 구현예에서 함유할 수 있다. 아릴 기는, 5개 이상 고리 구성원을 함유하는 방향족 고리 화합물이고, 이들 중 하나 이상의 고리 탄소 원자가 헤테로원자 예컨대, 비제한적으로, N, O, 및 S로 대체되는, 헤테로아릴 기를 또한 포함한다. 아릴 기는 치환될 수 있거나 미치환될 수 있다. 아릴 기는 기 예컨대 알킬에 대하여 위에 제시된 것들로 치환될 수 있다. 대표적 치환된 아릴 기는 단일-치환될 수 있거나 1회 이상 치환될 수 있고, 예컨대, 비제한적으로, 단일-, 이중- 또는 삼중-치환될 수 있다. 아릴 기는, 비제한적으로, 페닐, 비페닐레닐, 트리페닐레닐, 나프틸, 안트릴, 및 피레닐 기를 포함한다. 아릴옥시는 -O-아릴을 지칭한다. 아릴티오는 -S-아릴을 지칭하고, 여기서 아릴은 본원에 정의된 바와 같다. 이 용어는 황의 산화된 형태, 예컨대 --S(O)-아릴, 또는 -$S(O)_2$-아릴을 또한 포괄한다. 헤테로아릴옥시는 -O-헤테로아릴을 지칭한다. 헤테로아릴티오는 -S-헤테로아릴을 지칭한다. 이 용어는 황의 산화된 형태, 예컨대 -S(O)-헤테로아릴, 또는 -$S(O)_2$-헤테오라릴을 또한 포괄한다.

[0063] 적합한 헤테로시클릴 기는 이의 고리의 구성원으로서 적어도 2개 상이한 요소의 원자가 있고, 이들 중 하나 이상이 헤테로원자 예컨대, 비제한적으로, N, O, 또는 S인 환식 기를 포함한다. 헤테로시클릴 기는 3 내지 약 20개 고리 구성원, 또는 3 내지 18개 일부 구현예에서, 또는 약 3 내지 15, 3 내지 12, 3 내지 10, 또는 3 내지 6개 고리 구성원을 포함할 수 있다. 헤테로시클릴 기에서 고리 시스템은 불포화, 부분적으로 포화, 및/또는 포화될 수 있다. 헤테로시클릴 기는 치환될 수 있거나 미치환될 수 있다. 헤테로시클릴 기는 기 예컨대 알킬에 대하여 위에 제시된 것들로 치환될 수 있다. 대표적 치환된 헤테로시클릴 기는 단일-치환될 수 있거나 1회 이상 치환될 수 있고, 예컨대, 비제한적으로, 단일-, 이중- 또는 삼중-치환될 수 있다. 예시적 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 피롤리디닐, 테트라히드로푸릴, 디히드로푸릴, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로티오피라닐, 피페리딜, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티옥사닐, 피페라지닐, 아제티디닐, 아지리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로티오페닐, 테트라히드로푸라닐, 디옥솔릴, 푸라닐, 티오페닐, 피롤릴, 이미다

졸릴, 피라졸릴, 피라졸리닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아졸리닐, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리딜, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리딜, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥솔라닐, 디옥사닐, 푸리닐, 퀴놀리지닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 및 벤조티아졸릴 기를 포함한다. 헤테로시클릴옥시는 -O-헤테로시실을 지칭한다. 헤테로시클릴티오는 -S-헤테로시실을 지칭한다. 이 용어는 황의 산화된 형태, 예컨대 -S(O)-헤테로시클릴, 또는 -$S(O)_2$-헤테로시클릴을 또한 포괄한다.

[0064] 다환식 또는 폴리시클릴 기는 2개 이상 탄소가 2개 인접 고리에 공통인 2개 이상 고리를 지칭하고, 여기서 고리는 "융합된 고리"이고; 고리가 1개 공통 탄소 원자에 의해 결합되면, 이들은 "스피로" 고리 시스템이다. 비-인접 원자를 통해서 결합되는 고리는 "브릿징된" 고리이다. 다환식 기는 치환될 수 있거나 미치환될 수 있다. 다환식 기는 기 예컨대 알킬에 대하여 위에 제시된 것들로 치환될 수 있다. 대표적 다환식 기는 1 회 이상 치환될 수 있다.

[0065] 할로겐 기는 F, Cl, Br, 및 I를 포함하고; 니트로 기는 -NO_2를 지칭하고; 시아노 기는 -CN을 지칭하고; 이소시아노 기는 -N≡C를 지칭하고; 에폭시 기는, 본질적으로 환식 에테르 구조인, 산소 원자가 탄소 쇄 또는 고리 시스템의 2개 인접 또는 비-인접 탄소 원자에 직접적으로 부착되는 구조를 포괄한다. 에폭시드는 3-원자 고리가 있는 환식 에테르이다.

[0066] 알콕시 기는, 산소에 단수 결합된, 위에 정의된 대로, 치환된 또는 미치환된 알킬 기이다. 알콕시 기는 치환될 수 있거나 미치환될 수 있다. 대표적 치환된 알콕시 기는 1 회 이상 치환될 수 있다. 알콕시 기는 기 예컨대 알킬에 대하여 위에 제시된 것들로 치환될 수 있다. 예시적 알콕시 기는, 비제한적으로, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 펜톡시, 헥속시, 이소프로폭시, sec-부톡시, tert-부톡시, 시클로프로필옥시, 시클로부틸옥시, 시클로펜틸옥시, 및 시클로헥실옥시 기를 포함한다.

[0067] 티올은 -SH를 지칭한다. 티오카르보닐은 (=S)를 지칭한다. 술포닐은 -SO_2-할로겐, -SO_2-알킬, -SO_2-치환된 알킬, -SO_2-시클로알킬, -SO_2-치환된 시클로알킬, -SO_2-아릴, -SO_2-치환된 아릴, -SO_2-헤테로아릴, -SO_2-치환된 헤테로아릴, -SO_2-헤테로시클릴, 및 -SO_2-치환된 헤테로시클릴을 지칭한다. 술포닐아미노는 -NR^aSO_2-알킬, -NR^aSO_2-치환된 알킬, -NR^aSO_2-시클로알킬, -NR^aSO_2-치환된 시클로알킬, -NR^aSO_2-아릴, -NR^aSO_2-치환된 아릴, -NR^aSO_2-헤테로아릴, -NR^aSO_2-치환된 헤테로아릴, -NR^aSO_2-헤테로시클릴, -NR^aSO_2-치환된 헤테로시클릴을 지칭하고, 여기서 각 R^a는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 치환된 헤테로시클릴로부터 선택된다.

[0068] 카르복실은 -COOH 또는 이의 염을 지칭한다. 카르복시에스테르는 -C(O)O-알킬, -C(O)O- 치환된 알킬, -C(O)O-아릴, -C(O)O-치환된 아릴, -C(O)β-시클로알킬, -C(O)O-치환된 시클로알킬, -C(O)O-헤테로아릴, -C(O)O-치환된 헤테로아릴, -C(O)O-헤테로시클릴, 및 -C(O)O-치환된 헤테로시클릴을 지칭한다. (카르복시에스테르)아미노는 -NR^a-C(O)O-알킬, -NR^a-C(O)O-치환된 알킬, -NR^a-C(O)O-아릴, -NR^a-C(O)O-치환된 아릴, -NR^a-C(O)β-시클로알킬, --NR^a-C(O)O-치환된 시클로알킬, -NR^a-C(O)O-헤테로아릴, --NR^a-C(O)O-치환된 헤테로아릴, -NR^a-C(O)O-헤테로시클릴, 및 -NR^a-C(O)O-치환된 헤테로시클릴을 지칭하고, 여기서 R^a는 본원에 언급된 바와 같다. (카르복시에스테르)옥시는 -O-C(O)O-알킬, -O-C(O)O- 치환된 알킬, -O-C(O)O-아릴, -O-C(O)O-치환된 아릴, -O-C(O)O-시클로알킬, -O-C(O)O-치환된 시클로알킬, -O-C(O)O-헤테로아릴, -O-C(O)O-치환된 헤테로아릴, -O-C(O)O-헤테로시클릴, 및 -O-C(O)O-치환된 헤테로시클릴을 지칭한다. 옥소는 (=O)를 지칭한다.

[0069] 용어 "아민" 및 "아미노"는 암모니아의 유도체를 지칭하고, 여기서 더 많은 수소 원자 중 하나는, 비제한적으로 알킬, 알케닐, 아릴, 및 헤테로시클릴 기를 포함하는 치환체에 의해 대체되었다. 일부 구현예에서, 치환된 아미노는 -NH-CO-R을 포함할 수 있다. 카르바메이트 기는 -O(C=O)NR_1R_2를 지칭하고, 여기서 R_1 및 R_2는 독립적으로 수소, 지방족 기, 아릴 기, 또는 헤테로시클릴 기이다.

[0070] 아미노카르보닐은 -C(O)N(R^b)$_2$를 지칭하고, 여기서 각 R^b는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 치환된 헤테로시클릴로부터 선택된다. 또한, 각 R^b는 헤테로시클릴 또는 치환된 헤테로시클릴 기를 형성하기 위해 거기에 결합된 질소

와 함께 임의로 결합될 수 있고, 다만 양쪽 R^b는 둘 모두 수소가 아니다. 아미노카르보닐알킬은 -알킬$C(O)N(R^b)_2$를 지칭하고, 여기서 각 R^b는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 치환된 헤테로시클릴로부터 선택된다. 또한, 각 R^b는 헤테로시클릴 또는 치환된 헤테로시클릴 기를 형성하기 위해 거기에 결합된 질소와 함께 임의로 결합될 수 있고, 다만 양쪽 R^b는 둘 모두 수소가 아니다. 아미노카르보닐아미노는 $-NR^aC(O)N(R^b)_2$를 지칭하고, 여기서 R^a 및 각 R^b는 본원에 정의된 바와 같다. 아미노디카르보닐아미노는 $-NR^aC(O)C(O)N(R^b)_2$를 지칭하고, 여기서 R^a 및 각 R^b는 본원에 정의된 바와 같다. 아미노카르보닐옥시는 $-O-C(O)N(R^b)_2$를 지칭하고, 여기서 각 R^b는 독립적으로 본원에 정의된 바와 같다. 아미노술포닐은 $-SO_2N(R^b)_2$를 지칭하고, 여기서 각 R^b는 독립적으로 본원에 정의된 바와 같다.

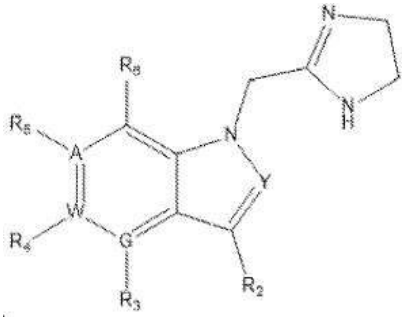
[0071] 이미노는 R^c가 수소, 아미노카보닐알킬옥시, 치환된 아미노카보닐알킬옥시, 아미노카보닐알킬아미노, 및 치환된 아미노카보닐알킬아미노로부터 선택될 수 있는 $-N=R^c$를 지칭한다.

[0072] 본원에 기재된 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은, 예를 들면, 비-독성 유기 또는 무기 산으로부터 화합물의 종래 비독성 염 또는 4차 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 종래 비독성 염은 무기 산 예컨대 염화수소, 브롬화수소, 황산, 술팜산, 인산, 질산, 및 기타 등등에서 유래된 것들; 및 유기 산 예컨대 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 팔미트산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 술파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄 디술폰산, 옥살산, 이소티온산, 및 기타 등등으로부터 제조된 염을 포함한다. 다른 경우에, 기재된 화합물은 하나 이상의 산성 작용기를 함유할 수 있고, 그래서, 약학적으로 허용가능한 염기와 약학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있다. 이들 염은 마찬가지로 투여 비히클 또는 투약 형태 제조 공정에서 원위치에, 또는 정제된 화합물을 이의 유리 산 형태로 적합한 염기, 예컨대 약학적으로 허용가능한 금속 양이온의 히드록시드, 카르보네이트 또는 비카르보네이트와, 암모니아와, 또는 약학적으로 허용가능한 유기 1차, 2차 또는 3차 아민과 별도로 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 대표적 알칼리 또는 알칼리토 염은 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 및 알루미늄 염 및 기타 등등을 포함한다. 염기 부가 염의 형성에 유용한 대표적 유기 아민은 에틸아민, 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진 및 기타 등등을 포함한다.

[0073] "전구약물"은 활성 제제를 방출하기 위해 신체 내에서 변형을 필요로 하는 활성 제제의 유도체를 지칭한다. 특정 구현예에서, 변형은 효소적 변형이다. 전구약물은 빈번하게, 반드시 그런 것은 아니지만, 활성 제제로 전환된 때까지 약리학적으로 비활성이거나 덜 활성이다. "프로모이어티"는, 활성 제제 내에서 작용기를 마스킹하기 위해 사용된 때, 활성 제제를 전구약물로 전환시키는 보호기의 한 형태를 지칭한다. 일부 경우에, 프로모이어티는 생체내 효소적 또는 비-효소적 수단에 의해 절단되는 결합(들)을 통해 약물에 부착될 것이다. 대상 화합물의 임의의 편리한 전구약물 형태는, 예를 들면, Rautio et al.에 의해 기재된 전략 및 방법에 따라 제조될 수 있다 ("전구약물: 설계 및 임상 적용", Nature Reviews Drug Discovery 7, 255-270 (2008년 2월)).

[0074] 동위원소적으로 풍부화된 원자 (예를 들면, 중수소)를 언급함으로써 구체적으로 달리 명시되지 않는 한, 본원에 묘사된 대로 구조는 하나 이상의 동위원소적으로 풍부화된 원자의 존재 하에서 단지 상이한 화합물을 포함하도록 또한 의미된다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소 원자의 대체, ^{13}C- 또는 ^{14}C-풍부화된 탄소 원자에 의한 탄소 원자의 대체, ^{19}F-풍부화된 불소 원자에 의한 불소 원자의 대체, 등을 포함하는 본 구조를 갖는 화합물은 본 개시내용의 범위 내에 있다.

[0075] 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



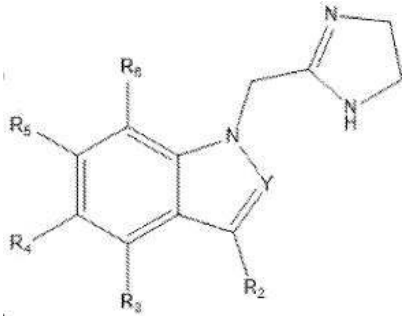
[0076] 화학식 (I)

[0077] 일부 구현예에 있어서, A, W, 및 G는 독립적으로 질소, CR_3, CR_4, 또는 CR_5이다.

[0078] 일부 구현예에 있어서, Y는 N 또는 CR_1이다.

[0079] 일부 구현예에 있어서, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, 및 R_6은 수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, 니트로, 미치환된 또는 치환된 술포닐, 미치환된 또는 치환된 아미노, 미치환된 또는 치환된 알킬, 미치환된 또는 치환된 알콕시, 미치환된 또는 치환된 알케닐, 미치환된 또는 치환된 알키닐, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 아릴, 및 미치환된 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0080] 화학식 (II)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 또한 본원에 개시된다.

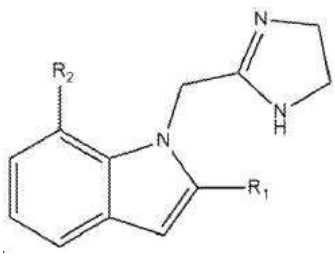


[0081] 화학식 (II)

[0082] 일부 구현예에 있어서, Y는 N 또는 CR_1이다.

[0083] 일부 구현예에 있어서, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, 및 R_6은 수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, 니트로, 미치환된 또는 치환된 술포닐, 미치환된 또는 치환된 아미노, 미치환된 또는 치환된 알킬, 미치환된 또는 치환된 알콕시, 미치환된 또는 치환된 알케닐, 미치환된 또는 치환된 알키닐, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 아릴, 및 미치환된 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0084] 화학식 (II)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 또한 본원에 개시된다.

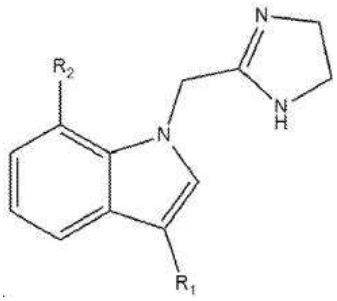


[0085] 화학식 (III)

[0086] 일부 구현예에 있어서, R_1 및 R_2는 수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, 니트로, 미치환된 또는 치환된 술포닐, 미치환된 또는 치환된 아미노, 미치환된 또는 치환된 알킬, 미치환된 또는 치환된 알콕시, 미치환된 또는 치환된 알케닐, 미치환된 또는 치환된 알키닐, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클로

알킬, 미치환된 또는 치환된 아릴, 및 미치환된 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

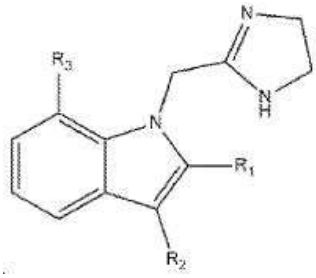
[0087] 화학식 (IV)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 또한 본원에 개시된다.



[0088] 화학식 (IV)

[0089] 일부 구현예에 있어서, R_1 및 R_2는 수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, 니트로, 미치환된 또는 치환된 술포닐, 미치환된 또는 치환된 아미노, 미치환된 또는 치환된 알킬, 미치환된 또는 치환된 알콕시, 미치환된 또는 치환된 알케닐, 미치환된 또는 치환된 알키닐, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 아릴, 및 미치환된 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

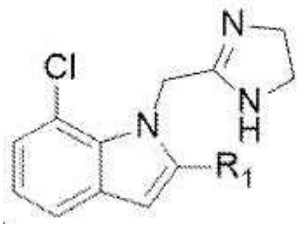
[0090] 화학식 (V)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 또한 본원에 개시된다.



[0091] 화학식 (V)

[0092] 일부 구현예에 있어서, R_1, R_2, 및 R_3은 수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, 니트로, 미치환된 또는 치환된 술포닐, 미치환된 또는 치환된 아미노, 미치환된 또는 치환된 알킬, 미치환된 또는 치환된 알콕시, 미치환된 또는 치환된 알케닐, 미치환된 또는 치환된 알키닐, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 아릴, 및 미치환된 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0093] 화학식 (VI)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 또한 본원에 개시된다.

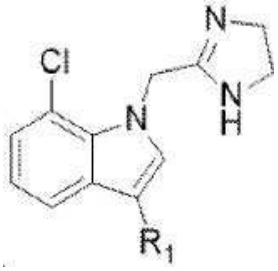


[0094] 화학식 (VI)

[0095] 일부 구현예에 있어서, R_1은 수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, 니트로, 미치환된 또는 치환된 술포닐, 미치환된 또는 치환된 아미노, 미치환된 또는 치환된 알킬, 미치환된 또는 치환된 알콕시, 미치환된 또는 치환된 알케닐, 미치환된 또는 치환된 알키닐, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 아릴, 및 미치환된 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0096] 화학식 (VII)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물,

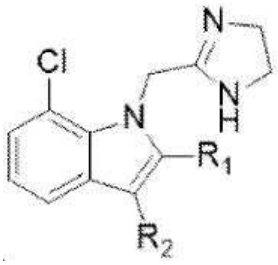
또는 전구약물이 또한 본원에 개시된다.



[0097] 화학식 (VII)

[0098] 일부 구현예에 있어서, R_1은 수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, 니트로, 미치환된 또는 치환된 술포닐, 미치환된 또는 치환된 아미노, 미치환된 또는 치환된 알킬, 미치환된 또는 치환된 알콕시, 미치환된 또는 치환된 알케닐, 미치환된 또는 치환된 알키닐, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 아릴, 및 미치환된 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0099] 화학식 (VIII)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 또한 본원에 개시된다.



[0100] 화학식 (VIII)

[0101] 일부 구현예에 있어서, R_1 및 R_2는 수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, 니트로, 미치환된 또는 치환된 술포닐, 미치환된 또는 치환된 아미노, 미치환된 또는 치환된 알킬, 미치환된 또는 치환된 알콕시, 미치환된 또는 치환된 알케닐, 미치환된 또는 치환된 알키닐, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 아릴, 및 미치환된 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0102] 화학식 (IX)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 또한 본원에 개시된다.



[0103] 화학식 (IX)

[0104] 일부 구현예에 있어서, R_1 및 R_3은 수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, 니트로, 미치환된 또는 치환된 술포닐, 미치환된 또는 치환된 아미노, 미치환된 또는 치환된 알킬, 미치환된 또는 치환된 알콕시, 미치환된 또는 치환된 알케닐, 미치환된 또는 치환된 알키닐, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 아릴, 및 미치환된 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0105] 일부 구현예에 있어서 R_2는 수소, 및 할로겐으로부터 선택된다.

[0106] 화학식 (X)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 또한 본원에 개시된다.



[0107] 화학식 (X)

[0108] 일부 구현예에 있어서, R_1은 수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, 니트로, 미치환된 또는 치환된 술포닐, 미치환된 또는 치환된 아미노, 미치환된 또는 치환된 알킬, 미치환된 또는 치환된 알콕시, 미치환된 또는 치환된 알케닐, 미치환된 또는 치환된 알키닐, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 아릴, 및 미치환된 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0109] 일부 구현예에서 화합물은 본원에 개시된 대로 아드레날린성 수용체의 작용제, 부분적 작용제 또는 길항제이고; 일부 구현예에서 화합물은 α_{1A}-아드레날린성 수용체 작용제이고; 일부 구현예에서 화합물은 α_{1A}-아드레날린성 수용체 부분적 작용제이고; 일부 구현예에서 화합물은 α_{1A}-아드레날린성 수용체 길항제이다.

[0110] 질환이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 본원에 개시된 대로 치료적으로 유효량의 화합물, 즉, 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III), 화학식 (IV), 화학식 (V), 화학식 (VI), 화학식 (VII), 화학식 (VIII), 화학식 IX), 또는 화학식 (X)의 구조를 갖는 화합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 추가로 개시된다. 일부 구현예에서, 질환은 아드레날린성 수용체와 연관된 질환이다. 일부 구현예에서, 질환은 신경퇴행성 질환이다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0111] 일부 구현예에서, 질환은 심근경색, 뇌졸중, 허혈, 알츠하이머 병, 파킨슨 병, 게릭 병 (근위축성 측색 경화증), 헌팅턴 병, 다발성 경화증, 노인성 치매, 피질하 치매, 동맥경화성 치매, AIDS-연관 치매, 기타 치매, 뇌혈관염, 간질, 투렛 증후군, 윌슨 병, 픽 병, 뇌염, 뇌척수염, 수막염, 프리온 병, 소뇌 운동실조증, 소뇌 변성증, 척수소뇌 변성 증후군, 프리드리히 운동실조증, 모세혈관확장성 운동실조증, 척수 근위축증, 진행성 핵상 마비, 근육긴장이상, 근육 경직, 떨림, 망막색소변성증, 줄무늬체 흑질 변성증, 미토콘드리아 뇌근병증, 및 뉴런 세로이드 지방갈색증으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 화합물은 경구, 장내, 국부, 흡입, 경점막, 정맥내, 근육내, 복강내, 피하, 비강내, 경막외, 뇌내, 뇌실내, 경피, 양막외, 동맥내, 관절내, 심장내, 해면체내, 피내, 병변내, 안내, 골내 주입, 복강내, 척수강내, 자궁내, 질내, 방광내, 유리체내, 경피, 혈관주위, 협측, 질, 설하, 또는 직장 루트를 통해서 대상체에게 투여된다.

[0112] 일부 구현예에서, 질환은 MCI (경도 인지 장애), aMCI (건망증성 MCI), 혈관성 치매, 혼합형 치매, FTD (전두측두엽 치매; 픽 병), HD (헌팅턴 병), 레트 증후군, PSP (진행성 핵상 마비), CBD (피질기저핵 변성), SCA (척추소뇌성 실조증), MSA (다계통 위축증), SDS (샤이-드래거 증후군), 올리브교소뇌 위축증, TBI (외상성 뇌손상), CTE (만성 외상성 뇌병증), 뇌졸중, WKS (베르니케-코르사코프 증후군; 알코올성 치매 & 티아민 결핍증), 정상압 수두증, 과다수면증/기면증, ASD (자폐 스펙트럼 장애), FXS (취약 X 증후군), TSC (복합 결절성 경화증), 프리온-관련 질환 (CJD 등.), 우울성 장애, DLB (루이소체 치매), PD (파킨슨 병), PDD (PD 치매), ADHD (주의력 결핍 과잉행동 장애), 알츠하이머 병 (AD), 초기 AD, 및 다운 증후군 (DS)으로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상인 신경퇴행성 질환이다. 일부 구현예에서 질환은 MCI, aMCI, 혈관성 치매, 혼합형 치매, FTD (전두측두엽 치매; 픽 병), HD (헌팅턴 병), 레트 증후군, PSP (진행성 핵상 마비), CBD (피질기저핵 변성), SCA (척추소뇌성 실조증), MSA (다계통 위축증), SDS (샤이-드래거 증후군), 올리브교소뇌 위축증, TBI (외상성 뇌손상), CTE (만성 외상성 뇌병증), 뇌졸중, WKS (베르니케-코르사코프 증후군; 알코올성 치매 & 티아민 결핍증), 정상압 수두증, 과다수면증/기면증, ASD (자폐 스펙트럼 장애), FXS (취약 X 증후군), TSC (복합 결절성 경화증), 프리온-관련 질환 (CJD 등.), 우울성 장애, DLB (루이소체 치매), PD (파킨슨 병), PDD (PD 치매), 및 ADHD (주의력 결핍 과잉행동 장애)로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상인 신경퇴행성 질환이다. 일부 구현예에서 대상체는 알츠하이머 병 (AD)을 갖지 않는다. 일부 구현예에서 대상체는 다운 증후군을 갖지 않는다.

[0113] 용어 "치료"는 용어 "치료적 방법"과 본원에 교환가능하게 사용되고 양쪽 1) 진단된 병리학적 병태, 질환 또는 장애를 치유, 저속화, 이의 증상을 약화, 및/또는 이의 진행을 중지시키는 치료적 처치 또는 조치, 및 2) 및 예방성/ 예방적 조치를 지칭한다. 치료를 필요로 하는 이들은 특정한 의학적 질환 또는 장애를 이미 갖는 개인 뿐

만 아니라 장애를 궁극적으로 얻을 수 있는 이들 (즉, 위험에 처해 있거나 예방적 조치가 필요한 이들)을 포함할 수 있다.

[0114] 용어 "대상체"는 본원에 사용된 경우에 대상 방법이 수행되는 임의의 개인 또는 환자를 지칭한다. 일반적으로, 대상체는 인간이고, 당업자에 의해 이해될 바와 같아도, 대상체는 동물일 수 있다.

[0115] 용어 "치료적으로 유효량", "유효 용량", "치료적으로 유효 용량", "유효량", 또는 기타 등등은 상기 화합물을 투여함으로써 얻고자 하는 조직, 시스템, 동물 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 이끌어낼 대상 화합물의 양을 지칭한다. 일반적으로, 반응은 어느 한쪽 환자에서 증상의 호전 또는 원하는 생물학적 성과이다. 일부 구현예에서, 이러한 양은 아드레날린성 수용체를 조절하는데 충분해야 한다.

[0116] 일부 구현예에서, 아드레날린성 수용체 조절 화합물의 유효량은 약 50 ng/ml 내지 50 pg/ml (예를 들면, 약 50 ng/ml 내지 40 pg/ml, 약 30 ng/ml 내지 20 pg/ml, 약 50 ng/ml 내지 10 μg/ml, 약 50 ng/ml 내지 1 μg/ml, 약 50 ng/ml 내지 800 ng/ml, 약 50 ng/ml 내지 700 ng/ml, 약 50 ng/ml 내지 600 ng/ml, 약 50 ng/ml 내지 500 ng/ml, 약 50 ng/ml 내지 400 ng/ml, 약 60 ng/ml 내지 400 ng/ml, 약 70 ng/ml 내지 300 ng/ml, 약 60 ng/ml 내지 100 ng/ml, 약 65 ng/ml 내지 85 ng/ml, 약 70 ng/ml 내지 90 ng/ml, 약 200 ng/ml 내지 900 ng/ml, 약 200 ng/ml 내지 800 ng/ml, 약 200 ng/ml 내지 700 ng/ml, 약 200 ng/ml 내지 600 ng/ml, 약 200 ng/ml 내지 500 ng/ml, 약 200 ng/ml 내지 400 ng/ml, 또는 약 200 ng/ml 내지 약 ng/ml) 범위인 양이다.

[0117] 일부 구현예에서, 아드레날린성 수용체 조절 화합물의 유효량은 약 10 pg 내지 100 mg, 예를 들면, 약 10 pg 내지 50 pg, 약 50 pg 내지 150 pg, 약 150 pg 내지 250 pg, 약 250 pg 내지 500 pg, 약 500 pg 내지 750 pg, 약 750 pg 내지 1 ng, 약 1 ng 내지 10 ng, 약 10 ng 내지 50 ng, 약 50 ng 내지 150 ng, 약 150 ng 내지 250 ng, 약 250 ng 내지 500 ng, 약 500 ng 내지 750 ng, 약 750 ng 내지 1 mg, 약 1 pg 내지 10 pg, 약 10 pg 내지 50 pg, 약 50 pg 내지 150 pg, 약 150 pg 내지 250 pg, 약 250 pg 내지 500 pg, 약 500 pg 내지 750 pg, 약 750 pg 내지 1 mg, 약 1 mg 내지 50 mg, 약 1 mg 내지 100 mg, 또는 약 50 mg 내지 100 mg 범위인 양이다. 양은 단일 용량 양일 수 있거나 총 일일 양일 수 있다. 총 일일 양은 약 10 pg 내지 100 mg 범위일 수 있거나, 약 100 mg 내지 500 mg 범위일 수 있거나, 약 500 mg 내지 1000 mg 범위일 수 있다.

[0118] 본원에 개시된 대로 화합물, 즉, 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III), 화학식 (IV), 화학식 (V), 화학식 (VI), 화학식 (VII), 화학식 (VIII), 화학식 IX), 또는 화학식 (X)의 구조를 갖는 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 또한 본원에 개시된다.

[0119] 용어 "약학적으로 허용가능한 담체"는, 본 개시내용의 화합물과 함께, 환자에게 투여될 수 있고, 이의 약리학적 활성을 파괴하지 않는 비-독성 담체를 지칭한다. 이들 조성물에서 사용될 수 있는 약학적으로 허용가능한 담체는, 비제한적으로, 이온 교환제, 알루미나, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충액 물질 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화된 식물성 지방산의 부분적 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질 예컨대 프로타민 술페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스-기반 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 폴리머, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모 지방을 포함한다.

[0120] 활성 성분으로서 본원에 기재된 화합물만을 포함하는 약학적 조성물에서, 이들 조성물을 투여하는 방법은 대상체에게 추가의 제제 또는 요법 투여하기의 단계를 추가적으로 포함할 수 있다. 이러한 요법은, 비제한적으로, 빈혈 요법, 당뇨병 요법, 고혈압 요법, 콜레스테롤 요법, 신경약리학적 약물, 심혈관 기능을 조절하는 약물, 염증, 면역 기능, 혈액 세포의 생성을 조절하는 약물; 호르몬 및 길항제, 위장관 기능에 영향을 미치는 약물, 미생물성 질환의 화학요법, 및/또는 신생물성 질환의 화학요법을 포함한다. 다른 약리학적 요법은 임의의 약물 계열에서 발견된 다른 약물 또는 생물제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 다른 약물 계열은 알레르기/감기/이비인후과 요법, 진통제, 마취제, 항염제, 항균제, 항바이러스제, 천식/폐 요법, 심혈관 요법, 피부과 요법, 내분비/대사 요법, 위장관 요법, 암 요법, 면역학 요법, 신경학적 요법, 안과 요법, 정신과 요법 또는 류마티스 요법을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 화합물과 투여될 수 있는 제제 또는 요법의 다른 예는 매트릭스 메탈로프로테아제 억제제, 리폭시게나아제 억제제, 사이토카인 길항제, 면역억제제, 사이토카인, 성장 인자, 면역조절제, 프로스타글란딘 또는 항-혈관성 과증식 화합물을 포함한다.

[0121] 용어 "치료적으로 유효량"은 본원에 사용된 경우에, 하기 중 하나 이상을 포함하는, 연구원, 수의사, 의사 또는 기타 임상의에 의해 얻고자 하는 조직, 시스템, 동물, 개인 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 이끌어

내는 활성 화합물 또는 약학적 제제의 양을 지칭한다: (1) 질환 예방하기; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애에 걸리기 쉬울 수 있지만 질환의 병리 또는 증상을 아직 경험하거나 나타내지 않는 개인에서 질환, 병태 또는 장애 예방하기, (2) 질환 억제하기; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 증상을 경험하고 있거나 나타내고 있는 개인에서 질환, 병태 또는 장애 억제하기 (즉, 병리 및/또는 증상의 추가 발달 정지하기), 및 (3) 질환 호전하기; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 증상을 경험하고 있거나 나타내고 있는 개인에서 질환, 병태 또는 장애 호전하기 (즉, 병리 및/또는 증상 반전하기).

[0122] 일부 구현예에서, 화합물은 본원에 개시된 대로 아드레날린성 수용체 조절 화합물 (예를 들면, 아드레날린성 수용체의 작용제, 부분적 작용제 또는 길항제)일 수 있다. 본 개시내용의 아드레날린성 수용체 조절 화합물은 일부 구현예에서 시험관내 또는 생체내 표적 아드레날린성 수용체의 활성 조절하기에서 사용할 수 있다. 대상 방법의 양태는 샘플을 (예를 들면, 본원에 기재된 대로) 유효량의 아드레날린성 수용체 조절 화합물과 접촉시켜 원하는 활성이 실재하는지를 결정하는 것을 포함한다.

[0123] 아드레날린성 수용체 (ADR)는 신체 전체에 걸쳐 널리 발현되고 인지, 스트레스-관련 행동, 염증, 및 평활근 수축/확장, 심장근 수축, 기도 반응도 및 인지를 포함하는 여러 생리학적 과정 조절하기에서 중요한 역할을 하는 G-단백질 커플링된 수용체 (GPCR)이다. 아드레날린성 수용체는 노르아드레날린 (NA) 및 아드레날린의 중추 및 말초 효과를 매개한다. α-아드레날린성 수용체 및 β-아드레날린성 수용체를 포함하는, ADR의 여러 아형이 실재한다. 각 아형은 뚜렷한 패턴으로 발현되고 상이한 생리학적 과정에 관여된다. 그러므로, 1개 아형을 선택적으로 표적하는 리간드는 양쪽 상이한 ADR 아형의 역할을 식별하기 위한 연구 도구로서 그리고 NA 및 아드레날린 시스템의 기능장애와 관련된 여러 질환에 대한 치료적 제제로서 귀중하다.

[0124] α-아드레날린성 수용체는 3개 아형: α_{1A}-아드레날린성 수용체 (α_{1A}-ADR), α_{1B}-아드레날린성 수용체 (α_{1B}-ADR), 및 α_{1D}-아드레날린성 수용체 (α_{1D}-ADR)를 추가로 포함한다. 이들 아형이 뚜렷한 패턴으로 발현되고 상이한 생리학적 과정에 관여되기 때문에, 1개 아형을 선택적으로 표적하는 리간드는 여러 질환에 대한 치료적 잠재력을 갖는다. 하지만, 아형-선택적 리간드의 발견은 이들 아형에 의해 공유된 높은 수준의 서열 상동성으로 인해 어려웠다. α-아드레날린성 수용체에 대한 많은 기존 작용제는 열등한 혈액-뇌-장벽 (BBB) 침투를 또한 나타낸다. 하지만, 양호한 약물 BBB 침투는 대부분의 중추 신경계 (CNS) 지표에 대한 효과가 있는 요법에 종종 요구된다.

[0125] G-단백질 커플링된 수용체의 한 계열로서, 아드레날린성 수용체는 G 단백질- 및 아레스틴-의존적 경로를 통해 신호전달한다. G 단백질- 또는 아레스틴 신호전달은 상이한 생리학적 반응을 매개할 수 있다. 최근, 작용제가 신호전달 경로의 편향된 활성화를 보여줄 수 있음이 명백해졌다. 리간드가 수용체를 활성화하고 경로-의존적 방식으로 반응을 생산하는 능력은 "신호전달 편향" 또는 "기능적 선택도"로 불려졌다. G 단백질 및 아레스틴이 뚜렷한 생리학적 과정을 매개함에 따라, 편향된 작용제는 감소된 부작용이 있는 개선된 치료적 선택도를 제공할 수 있다. 그래서, 본 개시내용은 개선된 혈액-뇌-장벽 (BBB) 침투가 있는 아드레날린성 수용체 아형-선택적 작용제에 관한 것이다.

[0126] 아드레날린성 수용체 조절 화합물은 표적 아드레날린성 수용체의 작용제일 수 있다. 일부 경우에, 아드레날린성 수용체 조절 화합물의 유효량은 대조군, 예를 들면, 수용체의 알려진 활성 수준을 나타내는 대조군 세포에 비해 10% 이상, 예컨대 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 100% 이상, 200% 또는 심지어 그 이상만큼 세포에서 아드레날린성 수용체에 관련된 활성을 활성화시키는데 충분한 양이다.

[0127] 아드레날린성 수용체 조절 화합물은 표적 아드레날린성 수용체의 부분적 작용제일 수 있다. 일부 경우에, 아드레날린성 수용체 조절 화합물의 유효량은 세포에서 아드레날린성 수용체의 부분적으로 작용성을 달성하는데 충분한 양이고, 예를 들면, 여기에서 대상 화합물은 대조군, 예를 들면, 완전히 활성화되는 수용체에 비해 수용체의 10% 이상 활성화, 예컨대 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 또는 90% 이상을 달성한다. 부분적 작용성은 임의의 편리한 방법, 예컨대 100% 활성화 대조군으로서 알려진 전체 작용제를 사용하는 세포-기반된 검정을 사용하여 평가될 수 있고, 여기에서 수용체의 상대 최대 활성화는 전체 작용제에 비해 측정될 수 있다.

[0128] 아드레날린성 수용체 조절 화합물은 표적 아드레날린성 수용체의 길항제일 수 있다. 일부 경우에, 아드레날린성 수용체 조절 화합물의 유효량은 대조군, 예를 들면, 관심의 화합물과 접촉되지 않는 샘플에 비해 10% 이상, 예컨대 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 또는 심지어 그 이

상만큼 샘플에서 표적 아드레날린성 수용체의 활성을 억제 또는 감소시키는데 충분한 양이다.

[0129] 본 방법의 일부 구현예에서, 표적 아드레날린성 수용체는 α_{1A}-아드레날린성 수용체이다.

[0130] 표적 아드레날린성 수용체는 세포에서 세포내 신호 또는 경로 매개하기를 담당하는 것일 수 있다. 일부 구현예에서, 샘플은 세포를 포함하고 아드레날린성 수용체 조절하기는 세포에서 생리학적 과정을 조절한다. 임의의 편리한 생리학적 과정은 대상 방법을 사용하여 세포에서 조절에 표적화될 수 있다. 일부 구현예에서, 생리학적 과정은 심장 기능에 연루되는 것이고, 특정한 경우에, 생리학적 과정은 인지 기능에 연루되는 것이다. 특정한 경우에, 생리학적 과정은 염증성 경로 또는 병태에 연루되는 것이다. 대상 방법은 세포에서 신호전달 분자, 예컨대 cAMP의 세포내 농도의 매개를 제공할 수 있다. 대상 방법은 샘플에서 cAMP의 조절 (예를 들면, 활성화)을 초래하기 위해 표적 아드레날린성 수용체의 부분적 또는 전체 차단을 제공할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 방법은 세포의 β-아레스틴 경로를 조절하지 않는다. 일부 경우에, 세포는 염증성 세포이고 세포의 기능은 조절된다. 대상 방법은 세포에서 염증성 경로의 억제를 제공할 수 있다. 일부 경우에, TNF-알파는 세포에서 억제되고, 예를 들면, TNF-알파의 농축 또는 생산은 대상 방법을 실시함으로써 감소된다. 본 방법의 특정 구현예에서, 세포는 뉴런이다. 일부 구현예에서, 아드레날린성 수용체 조절하기는 신경발생을 향상시킨다.

[0131] 본 개시내용의 화합물은, 비제한적으로, 심근경색, 뇌졸중, 허혈, 알츠하이머 병, 파킨슨 병, 게릭 병 (근위축성 측색 경화증), 헌팅턴 병, 다발성 경화증, 노인성 치매, 피질하 치매, 동맥경화성 치매, AIDS-연관 치매, 기타 치매, 뇌혈관염, 간질, 투렛 증후군, 윌슨 병, 픽 병, 뇌염, 뇌척수염, 수막염, 프리온 병, 소뇌 운동실조증, 소뇌 변성증, 척수소뇌 변성 증후군, 프리드리히 운동실조증, 모세혈관확장성 운동실조증, 척수 근위축증, 진행성 핵상 마비, 근육긴장이상, 근육 경직, 떨림, 망막색소변성증, 줄무늬체 흑질 변성증, 미토콘드리아 뇌근병증, 및 뉴런 세로이드 지방갈색증, 피질하 경색을 동반한 상염색체 우성 뇌동맥병증 (CADASIL) 및 당뇨병성 망막병증을 포함하는, 본원에 기재된 질환을 제어, 예방, 치료하기 위하여 종래 방식으로 이용될 수 있다. 이러한 치료 방법, 그들의 투약 수준 및 요건은 이용가능한 방법 및 기법으로부터 당업자에 의해 선택될 수 있다.

[0132] 본 개시내용의 일부 양태 및 구현예는, 적어도 부분적으로, α_{1A}-AR 부분적 작용제의 비교적 낮은 용량으로 α_{1A}-AR 수용체의 부분적 작용성이, 세동맥 혈관성 저항에서 동반 증가 없이, 개선된 정맥 환류 및 심근 수축성에서 비롯하는, 심장 박출량을 증가시켜서, 뇌를 포함하는, 신체의 다양한 부분으로 혈류에서의 증가를 초래할 수 있다는 발견에 기반된다. 그러므로, nOH, 또는 낮은 뇌 혈류 (CBF) 및/또는 CBF에서의 변동과 연관된 질환 또는 장애를 갖는 환자를 식별하고 환자에게 α_{1A}-AR 부분적 작용제를 투여하는 것을 포함하는 조성물 및 방법이 본원에 제공된다.

[0133] 이와 관련하여, 임의의 하나의 특정한 이론에 의해 구속됨의 바램 없이, α_{1A}-AR 수용체는 정맥 혈관성 분지 및 심실 근세포에서 우선적으로 발견된다. α_{1A}-AR 수용체의 활성화는 정맥 혈관성 분지에서 평활근을 활성화시켜, 정맥 용량을 낮추고 심장으로 혈액이 돌아가도록 촉진하고, 또한 심근세포를 활성화시켜 펌프 작용 - 생리학적 근육수축성 효과가 있는 강심제를 증가시킨다. 증가된 정맥 환류로, 전부하가 증가되어서, 심장의 충전 용량을 올리고; 근육수축성 효과로, 배출 기능이 향상되고, 둘 다 조합하여 동맥에 더 많은 박출량을 전달한다. 하지만, 간접 교감신경흥분제 드록시도파 / 노세라 또는 비-선택적 α1-AR 작용제 미도드린과 달리, α_{1A}-AR 부분적 작용제는, 특정 구현예에서 세동맥 평활근 (주로 α_{1B}-AR 및 α_{1D}-AR 기능)을 아낄 것이고, 그래서 말초 혈관성 저항은 유의미하게 오르지 않는다 ('후부하' 상승 없음). 이와 같이, BP 상승은 (특히 앙와위 자세에서) 덜 강해질 것이고 증가된 심장 박출량은 뇌를 포함하는, 장기를 용이하게 관류할 것이다.

[0134] 따라서, 본 개시내용은 (a) 심장 박출량 및 (b) 정맥 환류의 한쪽 또는 양쪽에서 손상 (또는 상대적 감소)와 연관되거나, 이에 의해 야기되는 질환, 장애, 또는 병태를 치료하기 위한 방법 및 조성물을 포함한다.

[0135] 본 개시내용의 특정 양태 및 구현예에서 조성물 및 방법은 환자에서 개선된 인지, 상승된 뇌 대사성 활동 및/또는 개선된 염증성 제어를 초래한다. 일부 구현예에서 본원에 기재된 방법은 환자에 있어서, 예를 들어 인지 테스트 또는 모델; 기억 테스트, 정신 상태, 뇌 기능, 정신 병태의 진단 지표; 맥락적 학습 테스트; 또는 또는 기타 등등에서 개선에 의해 입증된 대로 개선 인지를 초래한다. 이러한 인지적 테스트, 진단 및 모델은 당업계에서 잘 알려진다. 다양한 양태 및 구현예에서, 동물 또는 인간에 대하여 많은 허용된 맥락적 학습 테스트들 중 임의의 것은 기준선 인지적 기능을 평가하는데 및/또는 개선된 인지적 기능을 측정 또는 정량화하는데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물 및 방법은 하기와 같이 하나 이상의 테스트, 진단 및 모델의

개선을 초래할 수 있다. 마찬가지로, 상승된 뇌 대사성 활동 및 개선된 염증성 제어를 위하여 - 이들은 특정 구현예에서 FDG-PET를 통해 그리고 염증성 사이토카인 및 신경교 세포 활성화의 마커의 측정을 허용하는 뇌척수액(CSF)의 샘플링을 통해 영상화될 수 있다.

[0136] 자세성 저혈압으로서 또한 알려진, 기립성 저혈압 (OH)은 사람이 일어설 때 발생하는 저혈압의 한 형태이다. 의학적 용어로, OH는 누운 자세에서 똑바로 선 자세로 자세를 바꾼 3 분 이내에 적어도 20 또는 30 mm Hg의 수축기 혈압 또는 적어도 10 mm Hg의 이완기 혈압에서 하락으로서 정의된다 (Neurology 1996; 46:1470). OH는 현기증, 어지러움, 실신 (기절), 뿐만 아니라 가슴 위쪽 및 어깨 부위에서의 불편함 ('옷걸이' 통증)을 포함하는 매우 다양한 증상을 생산할 수 있다. 이들 증상으로 인해, OH는 종종 서 있기 또는 걷기가 필요한 일상 활동을 제한하거나 심지어 방해한다. 추가적으로, OH는 증가된 이환율 및 사망률과 연관된다. 예를 들어, Jones et al, 심장 혈관 요법의 전문가 리뷰, 2015; 13:11, 1263-1276; Kuritzky et al., Postgrad. Med. 2015; 127(7):702-715; 및 Low et al, J. Clin. Neurol., 2015; 11(3):220-226, 참조.

[0137] OH의 기저 원인은 신경원성 및 비-신경원성 범주로 크게 나뉠 수 있다. 신경원성 기립성 저혈압 (nOH)은 신경계를 포함하는 OH의 한 형태, 예를 들면, 말초 또는 중추 신경계 장애에 의해 야기된 OH, 예컨대 1차 자율신경 부전 (순수한 자율신경 부전, 다계통 위축증, 및 파킨슨 병 포함), 및 자율신경 신경병증 (자율신경실조증) (당뇨성 및 비당뇨성 자율신경 신경병증 포함)이다 (Arbique et al., JAMDA 15 (2014) 234-239). 이러한 장애는 자세 변화에 반응하여 혈압을 조절하는 1차 신경전달물질인 노르에피네프린의 결핍 또는 조절이상을 일으킬 수 있다 (Loavenbruck et al, Curr. Med. Res. Opin., 2015; 31:2095-2104). 결과적으로, 자율신경 신경계는 자세 변화 동안 혈압을 적절하게 조절하지 못하고 환자는, 예를 들면, 현기증, 어지러움, 또는 실신을 초래하는 유의미한 혈압 하락을 경험한다.

[0138] 따라서, nOH 병태의 관리는, 가장 근본적으로, 환자의 앙와위부터 서 있기 자세 변화에서 그 이외의 혈압의 병리학적 하락의 맥락에서 뇌 혈류 (CBF) 증가시키기를 요구한다. 본원에 제공된 조성물 및 방법의 다양한 양태 및 구현예에서, α1A-AR 부분적 작용제는 nOH를 갖는 환자에게 투여되고, 부분적 작용제의 작용은 어지러움 / 현기증, 실신전 증상, 실신/블랙아웃, 및 '옷걸이 통증'을 포함하여, nOH의 덜 빈번하고 덜 심각한 연관된 징후 및 증상을 만든다. 더욱 양호한 CBF를 유지함으로써, 환자는 일부 구현예에서, 특히 nOH와 종종 전형적으로 연관된 시누클레인증 병태에서 일반적으로 보이는 '변동'에 걸리기 쉬운 이들은 개선된 인지적 기능을 또한 유지할 것이다. nOH에 대한 증상/테스트/스크리닝 일부 치료의 설명은 Eschlbock et al, J Neural Tansm,(2017) 124:1567-1605 및 Gibbons et al, J Neurol, (2017) 264:1567-1582에서 찾아질 수 있다.

[0139] 본원에 사용된 경우에, 용어 "조합", "조합된", 및 관련된 용어는 본 개시내용에 따라 치료적 제제의 동시 또는 순차적 투여를 지칭한다. 예를 들어, 기재된 화합물은 별도 단위 투약 형태로 또는 함께 단일 단위 투약 형태로 동시에 또는 순차적으로 또 다른 치료적 제제와 투여될 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 기재된 화합물, 추가의 치료적 제제, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 보조제, 또는 비히클을 포함하는 단일 단위 투약 형태를 제공한다. 2개 이상의 제제는 환자 또는 개인이 양쪽 제제에 동시에 노출되는 때 "조합으로" 투여되는 것으로 전형적으로 간주된다. 많은 구현예에서, 2개 이상의 제제는 환자 또는 개인이 특정한 표적 조직 또는 샘플에서 (예를 들면, 뇌에서, 혈청에서, 등) 제제의 치료적으로 관련한 수준을 동시에 보여주는 때 "조합으로" 투여되는 것으로 간주된다.

[0140] 본 개시내용의 화합물이 다른 제제와 조합 요법으로 투여되는 때, 이들은 환자에게 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다. 대안적으로, 본 개시내용에 따른 약학적 또는 예방성 조성물은 이버멕틴, 또는 본원에 기재된 임의의 다른 화합물, 및 또 다른 치료적 또는 예방성 제제의 조합을 포함한다. 특정한 질환 또는 병태를 치료하기 위해 정상적으로 투여되는 추가의 치료적 제제는 "치료되고 있는 질환, 또는 병태에 적절한 제제"로서 지칭될 수 있다.

[0141] 일부 구현예에서, 대상 방법은 치료적으로 유효량의 하나 이상의 추가의 활성 제제를 투여하는 것을 포함한다. 조합 요법은 아드레날린성 수용체 조절 화합물이 단일 질환 또는 병태를 치료하기 위해 또 다른 치료적 제제와 조합으로 사용될 수 있음을 의미한다. 특정한 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은, 본 개시내용의 화합물을 포함하는 조성물의 성분으로서 또는 상이한 조성물의 성분으로서 투여될 수 있는, 또 다른 치료적 제제의 투여와 동시에 투여된다.

[0142] 대상 화합물은 다양한 치료적 적용에서 다른 치료적 제제와 조합으로 투여될 수 있다. 조합 요법을 위한 관심의 치료적 적용은 표적 아드레날린성 수용체의 활성이 질환 진행에서 원인 또는 복합 인자인 그들 적용을 포함한다. 이와 같이, 대상 화합물은 대상체에서 표적 아드레날린성 수용체의 억제가 원해지는 조합 요법으로

사용한다. 대상 화합물을 포함하는 조합 요법에 의해 치료될 수 있는 질환 병태의 예는, 비제한적으로, 심장 병태 또는 질환, 신경퇴행성 또는 신경발달성 질환, 호흡기 장애, 천식, 기억 장애, 우울증, 염증성 질환, 뇌졸중, 허혈성 뇌 또는 조직 손상 및 암을 포함한다. 대상 아드레날린성 수용체 조절 화합물과 공동으로 사용될 수 있는 관심의 제제는, 비제한적으로, 항우울제, 항정신병제, 베타-차단제, 혈관수축제, 항저혈압제, 충혈완화제, 화학치료적 제제, 알츠하이머 병에 사용된 제제, 및 항-염증성 제제를 포함한다.

[0143] 대상 아드레날린성 수용체 조절 화합물은 심장 병태, 예컨대 심인성 쇼크, 고혈압, 울혈성 심부전, 관상 동맥 심장 질환, 부정맥, 심근경색 또는 허혈성 심장 질환의 치료에서 유용한 임의의 제제와 공동으로 사용될 수 있다. 대상 아드레날린성 수용체 조절 화합물과 공동으로 사용될 수 있는 관심의 제제는, 비제한적으로, 데노파민, 도부타민, 자모테롤, 아세부톨롤, 아테놀롤, 베탁솔롤, 비소프롤롤, 핀돌롤, 에스몰롤, 메토프롤롤, 네비볼롤, 보르티옥세틴, 카르베딜롤, 라베탈롤, 펜톨라민, 프라조신, 시라졸린, 메톡사민, 시네프린, 에틸레프린, 메타라미놀, 미도드린, 및 쿠마린을 포함한다.

[0144] 대상 아드레날린성 수용체 조절 화합물은 신경퇴행성 또는 신경발달성 질환, 예컨대 예컨대 알츠하이머 병, 기억 손상, 인지 장애, 우울증, 뇌졸중 및 허혈성 뇌 또는 조직 손상, 다운 증후군 또는 자폐증의 치료에서 유용한 임의의 제제와 공동으로 사용될 수 있다. 대상 아드레날린성 수용체 조절 화합물과 공동으로 사용될 수 있는 관심의 제제는, 비제한적으로, 아세프로마진을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상 아드레날린성 수용체 조절 화합물은, 콜린에스테라제 억제제 또는 NMDA 수용체 조절제와 조합으로, 질환, 예컨대 신경퇴행성 또는 신경발달성 질환의 치료에서 사용될 수 있다. 관심의 제제는, 비제한적으로, 도네페질, 아리셉트, 갈란타민, 라자다인, 메만틴, 나멘다, 리바스티그민, 엑셀론, 타크린 및 코그넥스를 포함한다. 대상 아드레날린성 수용체 조절 화합물과 공동으로 사용될 수 있는 관심의 다른 제제는, 비제한적으로, 4-NEMD, 7-Me-마르사니딘, 아그마틴, 아프라클로니딘, 브리모니딘, 칸나비게롤, 클로니딘, 데토미딘, 덱스메데토미딘, 파돌미딘, 구아나벤즈, 구안파신, 로펙시딘, 마르사니딘, 메데토미딘, 메스암페타민, 미바제롤, 릴메니딘, 로미피딘, 탈리펙솔, 티아메니딘, 티자니딘, 톨로니딘, 실라진, 실로메타졸린, 아리피프라졸, 아세나핀, 아티파메졸, 시라졸린, 클로자핀, 에파록산, 이다족산, 루라시돈, 멜페론, 미안세린, 미르타자핀, 나피탄, 올란자핀, 팔리페리돈, 페녹시벤자민, 펜톨라민, 피리베딜, 라우볼신, 리스페리돈, 로티고틴, 퀘티아핀, 노르퀘티아핀, 세티프틸린, 톨라졸린, 요힘빈, 지프라시돈 및 조테핀을 포함한다. 대상 아드레날린성 수용체 조절 화합물과 공동으로 사용될 수 있는 관심의 다른 제제는, 비제한적으로, 비톨테롤, 페노테롤, 헥소프레날린, 이소프레날린 또는 이소프로테레놀, 레보살부타몰 또는 레발부테롤, 오르시프레날린 또는 메타프로테레놀, 피르부테롤, 프로카테롤, 살부타몰 또는 알부테롤, 테르부탈린, 밤부테롤, 클렌부테롤, 포르모테롤, 살메테롤, 카르모테롤, 인다카테롤, 밀베테롤, 올로다테롤, 빌란테롤, 페노테롤, 헥소프레날린, 이속수프린, 리토드린, 살부타몰 또는 알부테롤, 테르부탈린, 질파테롤, ICI-118,551 및 부톡사민을 포함한다.

[0145] 본 개시내용의 조성물 및 방법에서 활용된 화합물은 선택적 생물학적 특성을 향상시키기 위해 적절한 관능기를 첨부함으로써 또한 변형될 수 있다. 이러한 변형은 당업계에서 알려지고, 주어진 생물학적 시스템 (예를 들면, 혈액, 림프계, 또는 중추 신경계)으로 생물학적 침투를 증가, 경구 이용가능성을 증가, 주사에 의한 투여를 허용하도록 용해도를 증가, 대사를 변경 및/또는 배출의 속도를 변경하는 것들을 포함한다.

[0146] 바람직한 구현예에 따라, 본 개시내용의 조성물은 대상체 또는 환자, 예를 들면, 포유동물, 바람직하게는 인간에게 약학적 투여를 위하여 제형화된다. 이러한 약학적 조성물은 대상체에서 본원에 기재된 질환들 중 임의의 것을 호전, 치료 또는 예방하는데 사용된다.

[0147] 본 개시내용의 제제는 활성 치료적 제제, 즉, 및 다양한 다른 약학적으로 허용가능한 성분을 포함하는 약학적 조성물로서 종종 투여된다. Remington's Pharmaceutical Science (15th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1980) 참조. 바람직한 형태는 의도된 투여 모드 및 치료적 적용에 의존한다. 조성물은, 원하는 제형에 따라, 동물 또는 인간 투여를 위하여 약학적 조성물을 제형화하는데 일반적으로 사용된 비히클로서 정의되는, 약학적으로 허용가능한, 비-독성 담체 또는 희석제를 또한 포함할 수 있다. 희석제는 조합의 생물학적 활성에 영향을 미치지 않도록 선택된다. 이러한 희석제의 예는 증류수, 생리학적 인산염-완충 식염수, 링거액, 덱스트로스 용액, 및 행크스 용액이다. 이외에도, 약학적 조성물 또는 제형은 다른 담체, 보조제, 또는 비독성, 비치료적, 비면역원성 안정제 및 기타 등등을 또한 포함할 수 있다.

[0148] 일부 구현예에서, 본 개시내용은, 비제한적으로 뇌졸중, 허혈, 알츠하이머 병, 강직성 척추염, 관절염, 골관절염, 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 천식 죽상경화증, 크론병, 대장염, 피부염 게실염, 섬유근육통, 간염, 과민성 대장 증후군, 전신성 홍반 루푸스, 신염, 궤양성 대장염 및 파킨슨 병을 포함하는, 본원에 기재된 질환 치

료하기에서 사용을 위한 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 (첨가제) 및/또는 희석제와 함께 제형화된, 치료적으로 유효량의 하나 이상의 기재된 화합물을 포함하는 약학적으로 허용가능한 조성물을 제공한다. 기재된 화합물이 단독으로 투여되는 것이 가능한 한편, 본원에 기재된 대로 약학적 제형 (조성물)으로서 기재된 화합물을 투여하는 것이 바람직하다. 기재된 화합물은, 다른 약학제와 유사하게, 인간 또는 수의학에서 사용을 위하여 임의의 편리한 식으로 투여를 위하여 제형화될 수 있다.

[0149] 상세히 기재된 대로, 본 개시내용의 약학적 조성물은, 하기를 위하여 적응된 것들을 포함하는, 고체 또는 액체 형태로 투여를 위하여 특별히 제형화될 수 있다: 경구 투여, 예를 들어, 관주제 (수성 또는 비-수성 용액 또는 현탁액), 정제, 예를 들면, 협측, 설하, 및 전신 흡수를 위하여 표적화된 것들, 볼루스, 분말, 과립, 혀에 바르는 페이스트; 예를 들어, 멸균 용액 또는 현탁액, 또는 지속-방출 제형으로서, 예를 들어, 피하, 근육내, 정맥내 또는 경막외 주사에 의한, 비경구 투여; 예를 들어, 피부, 폐 또는 구강에 적용된 크림, 연고, 또는 제어-방출 패치 또는 스프레이로서 국부 적용; 예를 들어, 페서리, 크림 또는 폼으로서 질내 또는 직장내; 설하로; 안구로; 경피로; 또는 비강으로, 폐 및 기타 점막 표면에.

[0150] 습식화 제제, 유화제 및 윤활제, 예컨대 나트륨 라우릴 술페이트 및 스테아르산마그네슘, 뿐만 아니라 착색화 제제, 이형 제제, 코팅 제제, 감미, 향미 및 향수 제제, 방부제 및 항산화제는 조성물에서 또한 존재할 수 있다.

[0151] 약학적으로 허용가능한 항산화제의 예는 다음을 포함한다: 수용성 항산화제, 예컨대 아스코르브산, 시스테인 히드로클로리드, 나트륨 비술페이트, 나트륨 메타비술파이트, 나트륨 술파이트 및 기타 등등; 유용성 항산화제, 예컨대 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화된 히드록시아니솔 (BHA), 부틸화된 히드록시톨루엔 (BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤, 및 기타 등등; 및 금속 킬레이트화 제제, 예컨대 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산, 및 기타 등등.

[0152] 본 개시내용에 따라 사용을 위한 제형은 경구, 비강, 국부 (협측 및 설하 포함), 직장, 질 및/또는 비경구 투여에 적합한 것들을 포함한다. 제형은 단위 투약 형태로 편리하게 제시될 수 있고 약학의 분야에서 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 단일 투약 형태를 생산하기 위해, 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 구성성분의 양은 치료되고 있는 숙주, 및 특정한 투여 모드에 따라 다양할 것이다. 단일 투약 형태를 생산하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 구성성분의 양은 일반적으로 치료적 효과를 가져오는 화합물의 그 양일 것이다. 일반적으로, 이 양은 활성 구성성분의 약 1% 내지 약 99% 범위일 것이다. 일부 구현예에서, 이 양은 약 5% 내지 약 70%, 약 10% 내지 약 50%, 또는 약 20% 내지 약 40% 범위일 것이다.

[0153] 특정 구현예에서, 제형은 본원에 기재된 대로 시클로덱스트린, 리포솜, 미셀 형성 제제, 예를 들면, 담즙 산, 및 폴리머성 담체, 예를 들면, 폴리에스테르 및 폴리안히드리드로 이루어지는 군으로부터 선택된 부형제; 및 본 개시내용의 화합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 상기언급된 제형은 본 개시내용의 기재된 화합물을 경구로 생물학적으로 이용가능하게 만든다.

[0154] 기재된 화합물을 포함하는 제형 또는 조성물을 제조하는 방법은 본 개시내용의 화합물을 담체 및, 임의로, 하나 이상의 보조 구성성분과 결합하기의 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 본 개시내용의 화합물을 액체 담체, 또는 미분된 고체 담체, 또는 양쪽과 균일하고 친밀하게 결합시키고, 그 다음, 필요한 경우, 생성물을 성형함으로써 제조될 수 있다.

[0155] 약학적 조성물은, 예를 들어, 멸균 주사가능한 수성 또는 유질 현탁액으로서 멸균 주사가능한 제조물의 형태일 수 있다. 이 현탁액은 적합한 분산화 또는 습식화 제제 (예컨대, 예를 들어, Tween 80) 및 현탁화 제제를 사용하여 당업계에서 알려진 기법에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제조물은 또한, 예를 들어, 1,3-부탄디올내 용액으로서 비-독성 비경구로 허용가능한 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 이용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매 중에는 만니톨, 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 이외에도, 멸균, 고정유는 용매 또는 현탁화 매질로서 관례적으로 이용된다. 이 목적을 위하여, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하는 임의의 연한 고정유는 이용될 수 있다. 지방산, 예컨대 올레산 및 이의 글리세리드 유도체는, 특히 그들의 폴리옥시에틸화된 버전으로, 천연 약학적으로 허용가능한 오일, 예컨대 올리브유 또는 피마자유가 그런 것처럼, 주사물의 제조에서 유용하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 장-쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 예컨대 Pharmacopeia Helvetica에 기재된 것들, 또는 유사한 알코올을 또한 함유할 수 있다. 다른 일반적으로 사용된 계면활성제, 예컨대 약학적으로 허용가능한 고체, 액체, 또는 다른 투약 형태의 제조에서 일반적으로 사용되는 Tweens, Spans 및 다른 유탁화 제제 또는 생물학적 이용가능성 향상제는 제형의 목적으로 또한 사용될 수 있다.

[0156] 일부 경우에, 약물의 효과를 연장하기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터 약물의 흡수를 느리게 하는 것이 바람직할 수 있다. 이것은 수용해도가 불량한 결정질 또는 비정질 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 성취될 수 있다. 약물의 흡수의 속도는 그 다음 이의 분해의 속도에 의존하고, 이는 차례로, 결정 크기 및 결정질 형태에 의존할 수 있다. 대안적으로, 비경구로 투여된 약물 형태의 지연된 흡수는 오일 비히클에서 약물을 용해 또는 현탁시킴으로써 성취된다.

[0157] 주사가능한 데포 형태는 생분해성 폴리머 예컨대 폴리락티드-폴리글리콜리드에서 기재된 화합물의 마이크로캡슐 매트릭스를 형성함으로써 만들어진다. 약물 대 폴리머의 비율, 및 이용된 특정한 폴리머의 성격에 따라, 약물 방출의 속도는 제어될 수 있다. 다른 생분해성 폴리머의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(안히드리드)를 포함한다. 데포 주사가능한 제형은, 신체 조직과 호환성인, 리포솜 또는 마이크로에멀젼에서 약물을 포집함으로써 또한 제조된다.

[0158] 본 개시내용의 약학적 조성물은, 비제한적으로, 캡슐, 정제, 및 수성 현탁액 및 용액을 포함하여 임의의 경구로 허용가능한 투약 형태로 경구로 투여될 수 있다. 경구 사용을 위한 정제의 경우에, 일반적으로 사용되는 담체는 락토스 및 옥수수 전분을 포함한다. 윤활화 제제, 예컨대 스테아르산마그네슘이 또한 전형적으로 첨가된다. 캡슐 형태로 경구 투여를 위하여, 유용한 희석제는 락토스 및 건조된 옥수수전분을 포함한다. 수성 현탁액 및 용액 및 프로필렌 글리콜이 경구로 투여되는 때, 활성 구성성분은 유탁화 및 현탁화 제제와 조합된다. 원하는 경우, 특정 감미 및/또는 향미 및/또는 착색화 제제가 첨가될 수 있다.

[0159] 경구 투여에 적합한 본원에 기재된 제형은, 활성 구성성분으로서 본 개시내용의 화합물의 사전결정된 양을 각각 함유하는, 캡슐, 카세, 알약, 정제, 로젠지 (향미된 기반, 보통 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 사용), 분말, 과립의 형태로, 또는 수성 또는 비-수성 액체 중 용액 또는 현탁액으로서, 또는 수중유 또는 유중수 액체 에멀젼으로서, 또는 엘릭서 또는 시럽으로서, 또는 파스틸 (불활성 염기, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아 사용)로서 및/또는 구강 세정제 및 기타 등등으로서 일 수 있다. 본원에 기재된 화합물은 볼루스, 지약 또는 페이스트로서 또한 투여될 수 있다.

[0160] 경구 투여를 위한 고체 투약 형태 (캡슐, 정제, 알약, 당의정, 분말, 과립 및 기타 등등)에서, 활성 구성성분은 하나 이상의 약학적으로-허용가능한 담체, 예컨대 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘, 및/또는 하기 중 임의의 것과 혼합된다: 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 및/또는 규산; 결합제, 예컨대, 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스 및/또는 아카시아; 습윤제, 예컨대 글리세롤; 붕해화 제제, 예컨대 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트, 및 탄산나트륨; 용액 지연화 제제, 예컨대 파라핀; 흡수 촉진제, 예컨대 4차 암모늄 화합물; 습식화 제제, 예컨대, 예를 들어, 세틸 알코올, 글리세롤 모노스테아레이트, 및 비-이온성 계면활성제; 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토; 윤활제, 예컨대 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 술페이트, 및 이들의 혼합물; 및 착색화 제제. 캡슐, 정제 및 알약의 경우에, 약학적 조성물은 완충화 제제를 또한 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 락토스 또는 유당과 같은 부형제, 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 및 기타 등등을 사용하여 연질 및 경질-껍질화된 젤라틴 캡슐내 충전제로서 또한 이용될 수 있다.

[0161] 정제는, 임의로 하나 이상의 보조 구성성분과, 압축 또는 성형에 의해 만들어질 수 있다. 압축된 정제는 결합제 (예를 들어, 젤라틴 또는 히드록시프로필메틸 셀룰로스), 윤활제, 불활성 희석제, 방부제, 붕해제 (예를 들어, 나트륨 전분 글리콜레이트 또는 가교된 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스), 표면-활성 또는 분산화 제제를 사용하여 제조될 수 있다. 성형된 정제는 분말화된 화합물의 혼합물이 불활성 액체 희석제로 보습화된 적합한 기계에서 만들어질 수 있다. 고체 담체가 사용되면, 제조물은, 분말 또는 펠렛 형태로, 또는 트로키 또는 로젠지의 형태로 경질 젤라틴 캡슐에서 배치된, 정제 형태일 수 있다. 고체 담체의 양은, 예를 들면, 약 25 내지 800 mg, 바람직하게는 약 25 mg 내지 400 mg으로 다양할 것이다. 액체 담체가 사용되는 때, 제조물은, 예를 들면, 시럽, 에멀젼, 연질 젤라틴 캡슐, 멸균 주사가능한 액체 예컨대 앰풀 또는 비수성 액체 현탁액의 형태일 수 있다. 조성물이 캡슐의 형태인 경우, 예를 들어, 경질 젤라틴 캡슐 껍질에서 상기언급된 담체를 사용하여, 임의의 일상적 캡슐화는 적합하다.

[0162] 정제 및 다른 고체 투약 형태, 예컨대 당의정, 캡슐, 알약 및 과립은 코팅 및 껍질, 예컨대 장용 코팅 및 약학적-제형화 분야에서 잘 알려진 다른 코팅으로 임의로 스코어링 또는 제조될 수 있다. 이들은 대안적으로 또는 추가적으로, 예를 들어, 원하는 방출 프로파일을 제공하기 위해 다양한 분율로 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 다른 폴리머 매트릭스, 리포솜 및/또는 미소구체를 사용하여 그안에 활성 구성성분의 느리거나 제어된 방출을

제공하도록 제형화될 수 있다. 이들은 신속한 방출을 위하여 제형화, 예를 들면, 냉동-건조될 수 있다. 이들은, 예를 들어, 박테리아-보유 필터를 통해서 여과에 의해, 또는 멸균수, 또는 사용 직전에 일부 다른 멸균 주사가능한 매질에 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 멸균화 제제 편입하기에 의해 멸균화될 수 있다. 이들 조성물은 또한 임의로 불투명화 제제를 함유할 수 있고 이들이 활성 구성성분(들)을 단독으로, 또는 우선적으로, 위장관의 특정 부문에서, 임의로, 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 폴리머성 서브스턴스 및 왁스를 포함한다. 활성 구성성분은 또한, 적절한 경우, 위-기재된 부형제의 하나 이상과 마이크로-캡슐화된 형태일 수 있다.

[0163] 본 개시내용의 화합물의 경구 투여를 위한 액체 투약 형태는 약학적으로 허용가능한 에멀젼, 마이크로에멀젼, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서를 포함한다. 활성 구성성분 이외에도, 액체 투약 형태는 당업계에서 일반적으로 사용된 불활성 희석제, 예컨대, 예를 들어, 물 또는 다른 용매, 가용화 제제 및 유화제, 예컨대 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일 (특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참기름), 글리세롤, 테트라히드로푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0164] 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 보조제 예컨대 습식화 제제, 유탁화 및 현탁화 제제, 감미, 향미, 착색화, 향수 및 방부 제제를 또한 포함할 수 있다.

[0165] 현탁액은, 활성 화합물 이외에도, 예를 들어, 에톡실화된 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정질 셀룰로스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 한천 및 트라가칸트, 및 이들의 혼합물처럼 현탁화 제제를 함유할 수 있다.

[0166] 본 개시내용의 약학적 조성물은 직장 투여를 위한 좌약의 형태로 또한 투여될 수 있다. 이들 조성물은, 실온에서 고체이지만 직장 온도에서 액체이고 그러므로 직장에서 용융하여 활성 성분을 방출할, 적합한 비-자극 부형제와 본 개시내용의 화합물을 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질은, 비제한적으로, 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0167] 본 개시내용의 약학적 조성물의 국부 투여는 원하는 치료가 국부 적용에 의해 용이하게 접근가능한 영역 또는 기관을 포함하는 때 특히 유용하다. 피부에 국부로 적용을 위하여, 약학적 조성물은 담체에서 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고로 제형화되어야 한다. 본 개시내용의 화합물의 국부 투여를 위한 담체는, 비제한적으로, 미네랄 오일, 액체 석유, 백색 석유, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 화합물, 유탁화 왁스 및 물을 포함한다. 대안적으로, 약학적 조성물은 담체에서 현탁되거나 용해된 활성 화합물을 함유하는 적합한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 적합한 담체는, 비제한적으로, 미네랄 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물을 포함한다. 본 개시내용의 약학적 조성물은 직장 좌약 제형에 의해 또는 적합한 관장 제형으로 하부 장관에 국부적으로 또한 적용될 수 있다. 국부적으로-투여된 경피 패치는 본 개시내용에 또한 포함된다.

[0168] 본 개시내용의 약학적 조성물은 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약학적 제형의 분야에서 잘-알려진 기법에 따라 제조되고, 벤질 알코올 또는 다른 적합한 방부제, 생체이용률을 향상시키는 흡수 촉진제, 플루오로카본, 및/또는 당업계에서 알려진 다른 가용화 또는 분산화 제제를 이용하여, 식염수내 용액으로서 제조될 수 있다.

[0169] 안과 사용을 위하여, 약학적 조성물은, 어느 한쪽 방부제 예컨대 벤질알코늄 클로리드 유무와 관계없이, 등장성, pH 조정된 멸균 식염수 중 미크로화된 현탁액으로서, 또는 바람직하게는, 등장성, pH 조정된 멸균 식염수 중 용액으로서 제형화될 수 있다. 대안적으로, 안과 사용을 위하여, 약학적 조성물은 연고 예컨대 바셀린으로 제형화될 수 있다.

[0170] 경피 패치는 신체에 본 개시내용의 화합물의 제어된 전달 제공하기의 부가된 이점을 갖는다. 적절한 매질에서 화합물 용해하기 또는 분산하기는 이러한 투약 형태를 만들 수 있다. 흡수 향상제는 피부를 가로질러 화합물의 플럭스를 증가시키는데 또한 사용될 수 있다. 폴리머 매트릭스 또는 겔에서 어느 한쪽 속도 제어 막 제공하기 또는 화합물 분산하기는 이러한 플럭스의 속도를 제어할 수 있다.

[0171] 본 개시내용의 약학적 조성물에서 이용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올 (예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 및 기타 등등), 및 이들의 적합한 혼합물, 식물성 오일, 예컨대 올리브유, 및 주사가능한 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트를 포함한다. 적절한 유동성은, 예를

들어, 코팅 물질, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우에서 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.

[0172] 이러한 조성물은 보조제 예컨대 방부제, 습식화 제제, 유탁화 제제 및 분산화 제제를 또한 함유할 수 있다. 하나 이상의 항박테리아성 및/또는 항진균성 제제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산, 및 기타 등등의 포함은 특정 구현예에서 바람직할 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로 등장성 제제, 예컨대 당, 염화나트륨, 및 기타 등등을 조성물에 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 이외에도, 주사가능한 약학적 형태의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예컨대 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 포함에 의해 유발될 수 있다.

[0173] 특정 구현예에서, 기재된 화합물 또는 약학적 제조물은 경구로 투여된다. 다른 구현예에서, 기재된 화합물 또는 약학적 제조물은 정맥내로 투여된다. 대안적 투여 루트는 설하, 근육내, 및 경피 투여를 포함한다.

[0174] 본원에 기재된 화합물이 약학제로서 인간 및 동물에게 투여되는 때, 이들은 그 자체로 또는, 예를 들어, 약학적으로 허용가능한 담체와 조합으로 0.1% 내지 99.5% (더욱 바람직하게는, 0.5% 내지 90%)의 활성 구성성분을 함유하는 약학적 조성물로서 주어질 수 있다.

[0175] 본원에 기재된 제조물은 경구로, 비경구로, 국부로, 또는 직장으로 주어질 수 있다. 이들은 물론 관련한 투여 루트에 적합한 형태로 주어진다. 예를 들어, 이들은 주사, 흡입, 눈 로션, 연고, 좌약, 등에 의한, 정제 또는 캡슐 형태로, 주사, 주입 또는 흡입에 의한 투여; 로션 또는 연고에 의한 국부; 및 좌약에 의한 직장으로 투여된다. 경구 투여가 바람직하다.

[0176] 이러한 화합물은, 경구로, 예를 들어, 스프레이에 의해서, 비강으로, 협측으로 및 설하로를 포함하는, 분말, 연고 또는 방울에 의해서, 직장으로, 질내로, 비경구로, 수조내로 및 국부로를 포함하는, 임의의 적합한 투여 루트에 의한 요법을 위하여 인간 및 다른 동물에게 투여될 수 있다.

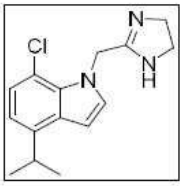
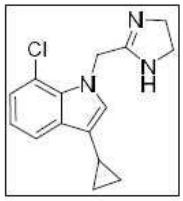
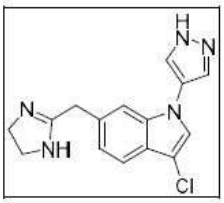
[0177] 선택된 투여 루트와 관계없이, 적합한 수화된 형태에서 사용될 수 있는 본원에 기재된 화합물, 및/또는 본 개시내용의 약학적 조성물은 당업자에게 알려진 종래 방법에 의해 약학적으로-허용가능한 투약 형태로 제형화된다.

[0178] 본 개시내용의 약학적 조성물에서 활성 구성성분의 실제 투약량 수준은, 환자에 대한 독성 없이, 특정한 환자에 대한 원하는 치료적 반응, 조성물, 및 투여 모드를 달성하는데 효과적인 활성 구성성분의 양을 수득하도록 가변될 수 있다.

[0179] 개시된 아드레날린성 수용체 조절 화합물을 포함하는 키트가 또한 제공된다. 본 개시내용의 시스템은 대상체, 예컨대 환자에게 투여를 위하여, 예를 들면, 건강 관리 실무자에 의해 모인 활성 제제의 수집물을 포함한다. 이러한 시스템은 아드레날린성 수용체 조절 화합물 및 본원에 개시된 하나 이상의 추가의 활성 제제를 포함할 수 있다. 제공되는 아드레날린성 수용체 조절 화합물을 포함하는 키트는 아드레날린성 수용체 조절 화합물의 하나 이상의 투약량, 및 임의로 하나 이상의 추가의 활성 제제의 하나 이상의 투약량을 포함할 수 있다. 편리하게도, 제형은 단위 투약 양식으로 제공될 수 있다. 이러한 키트에서, 제형(들), 예를 들면 단위 용량을 함유하는 컨테이너 이외에도, 본원에 개시된 대로의 방법에서 대상 제형의 용도를 설명하는 정보적 패키지 삽입물, 예를 들면, 세포성 증식적 질환 병태를 치료하기 위해 대상 단위 용량 사용하기에 대한 지침이 있다. 이들 지침은 대상 시스템 및 키트에서 다양한 형태로 존재할 수 있고, 이들 중 하나 이상은 키트에서 존재할 수 있다. 이들 지침이 존재할 수 있는 하나의 형태는 적합한 매체 또는 기면, 예를 들면, 정보가 키트의 패키징에서, 패키지 삽입물, 등에서 인쇄되는 한 장 또는 여러 장의 종이에 인쇄된 정보이다. 더욱 또 다른 수단은, 정보가 기록된, 컴퓨터 판독가능한 매체, 예를 들면, 디스켓, CD, 등일 것이다. 존재할 수 있는 더욱 또 다른 수단은 다른 사이트에서 정보에 접근하기 위해 인터넷을 통해 사용될 수 있는 웹사이트 주소이다. 임의의 편리한 수단은 키트에서 존재할 수 있다.

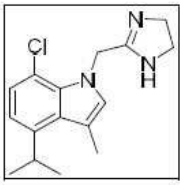
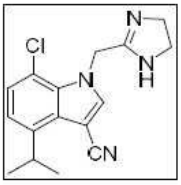
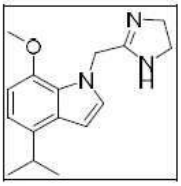
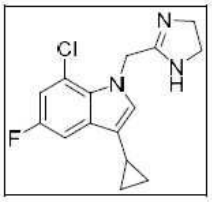
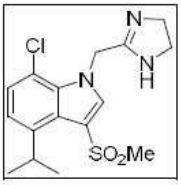
[0180] 하기 실시예는 본 개시내용의 이점 및 속성을 추가로 실례하기 위해 제공되지만, 이들은 본 개시내용의 범위를 제한하도록 의도되지 않는다. 실시예가 사용될 수 있는 것들의 전형적이어도, 당업자에게 알려진 다른 절차, 방법론, 또는 기법은 대안적으로 사용될 수 있다. 아래 표 1은 본 개시내용의 합성된 예시적 화합물을 실례한다.

표 1. 예시적 화합물

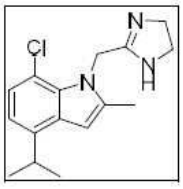
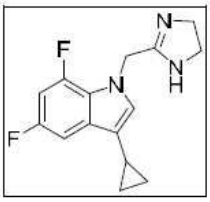
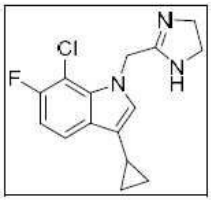
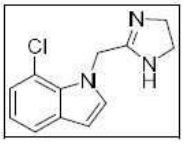
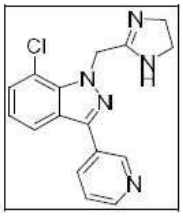
화합물	구조	[M+H]
1		309.1
2		290.1
3		274.1
4		300.1

[0181]

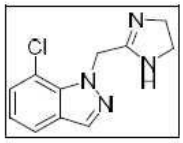
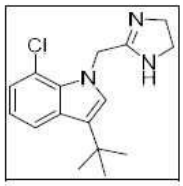
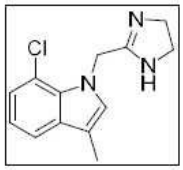
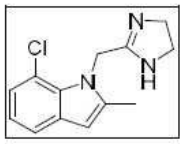
[0182]

5		290.1
6		301.1
7		272.1
8		292.0
9		354.0

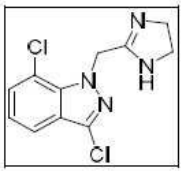
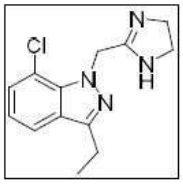
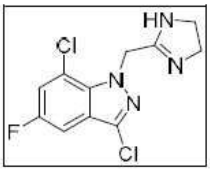
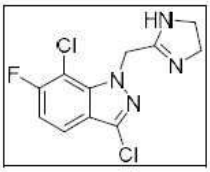
[0183]

10		290.1
11		276.0
12		292.0
13		234.1
14		311.0

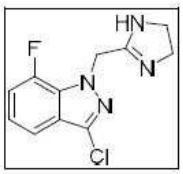
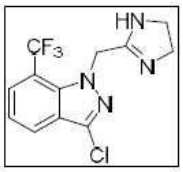
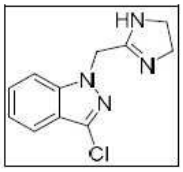
[0184]

15		235.0
16		290.1
17		248.0
18		259.0
19		248.2

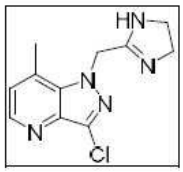
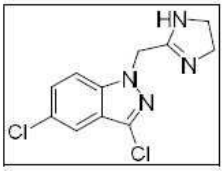
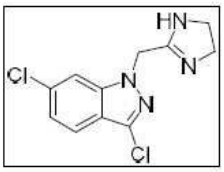
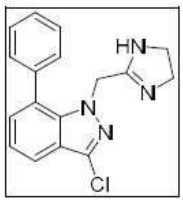
[0185]

20		269.0
21		263.1
22		275.1
23		287.0
24		287.0

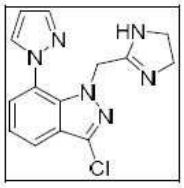
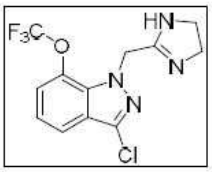
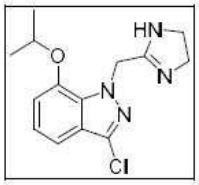
[0186]

25		303.0
26		253.1
27		303.0
28		248.71
29		235.0

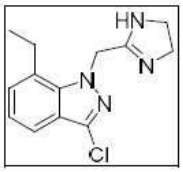
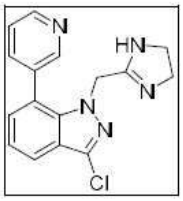
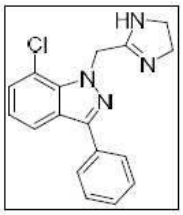
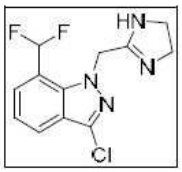
[0187]

30		250.0
31		269.0
32		268.9
33		300.0
34		311.0

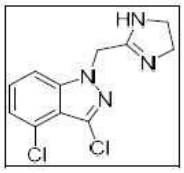
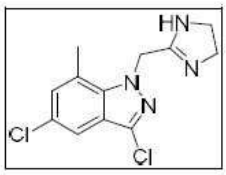
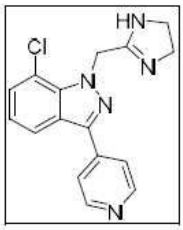
[0188]

35		301.0
36		301.0
37		319.0
38		293.00
39		299.00

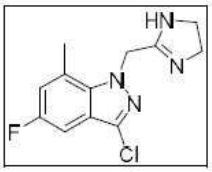
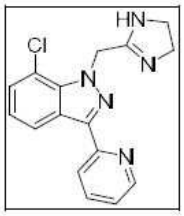
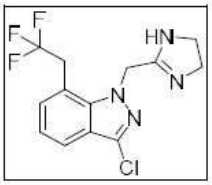
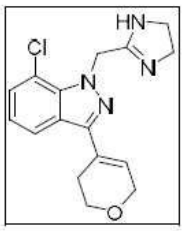
[0189]

40		263.25
41		313.0
42		311.2
43		285.2
44		313.0

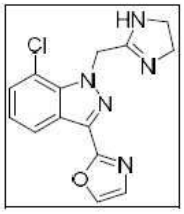
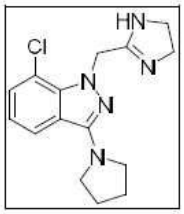
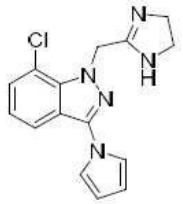
[0190]

45		270.9
46		283.0
47		277.3
48		312.0
49		312.8

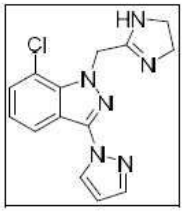
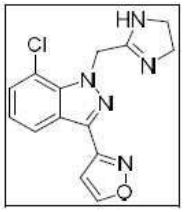
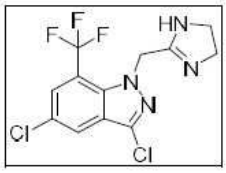
[0191]

50		267.0
51		312.3
52		313.3
53		317.1
54		317.2

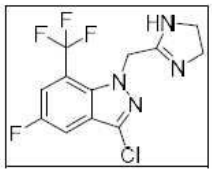
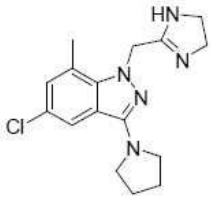
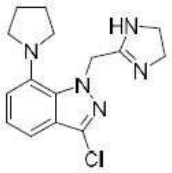
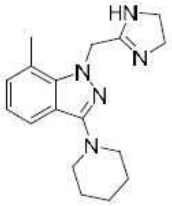
[0192]

55		302.2
56		304.1
57		265.1
58		300.5
59		302.0

[0193]

60		301.0
61		283.1
62		279.2
63		302.0
64		337.1

[0194]

65		321.2
66		318.3
67		304.0
68		298.1
69		332.0

[0195]

70		318.1
71		338.1
72		333.0
73		317.0
74		334.2

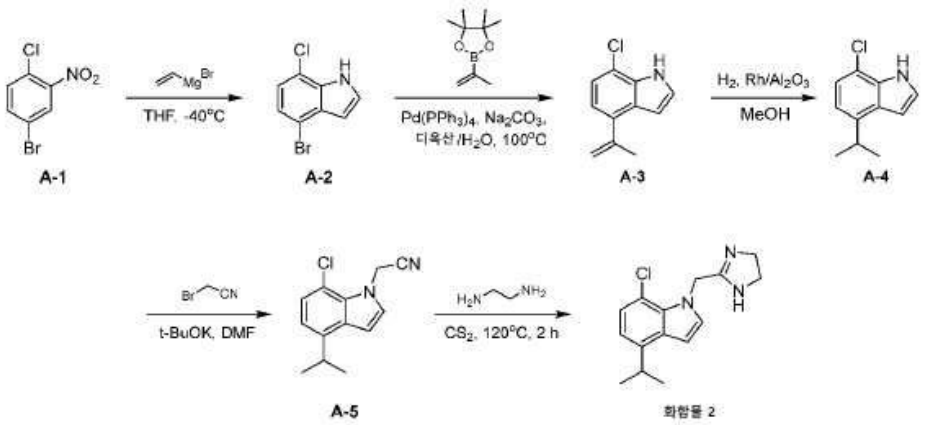
75		317.1
76		372.0
77		302.2

[0196]

[0197] **실시예**

[0198] **실시예 1**

[0199] 반응식 1: 화합물 2의 제조 실시예 I



[0200]

[0201] THF (1000 mL) 중 3-브로모-2-클로로니트로벤젠 (A-1) (20 g, 104.5 mmol)의 용액에 비닐 마그네슘 브로미드 (418 mL, 418 mmol, THF 중 1M)를 -40 ℃에서 첨가하였고 혼합물을 1 시간 동안 -40 ℃에서 교반시켰다. TLC (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1)는 출발 물질이 소모되었고 3개의 새로운 반점이 생성되었음을 나타냈다. 혼합물을 포화된 수성 NH_4Cl (500 mL)로 퀀칭하였고 EtOAc (2 × 300 mL)로 추출하였다. 조합된 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, 여과시켰고, 감압 하에 증발시켜 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/ 1로 용출됨)를 통해 정제시켜 인돌 **A-2** (3.6 g, 15% 수율)를 밝은 갈색 고체로서 제공하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 8.50 (br s, 1H), 7.33 (t, *J* = 2.76 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.65 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H).

[0202] 디옥산 (20 mL) 및 H_2O (5 mL) 중 인돌 **A-2** (1 g, 4.34 mmol)의 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(프로프-1-엔-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (1.1 g, 6.51 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0.50 g, 0.043 mmol), Na_2CO_3 (0.9 g, 8.68 g)을 첨가

하였고 혼합물을 3 시간 동안 100 ℃에서 N_2 분위기 하에 교반시켰다. TLC는 출발 물질이 소모되었고 한 새로운 반점이 생성되었음을 나타냈다. 20 ℃로 냉각후, 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하였고, 염수 (50 mL)로 세정하였고, EtOAc 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, 여과시켰고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1 내지 10/1로 용출됨)를 통해 정제시켜 이소프로페닐 인돌 **A-3** (0.6 g, 72% 수율)을 밝은 적색 오일로서 제공하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 8.42 (br s, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 3.1, 2.2 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.32 (d, *J* = 1.32 Hz, 1H), 2.21-2.31 (m, 3H)

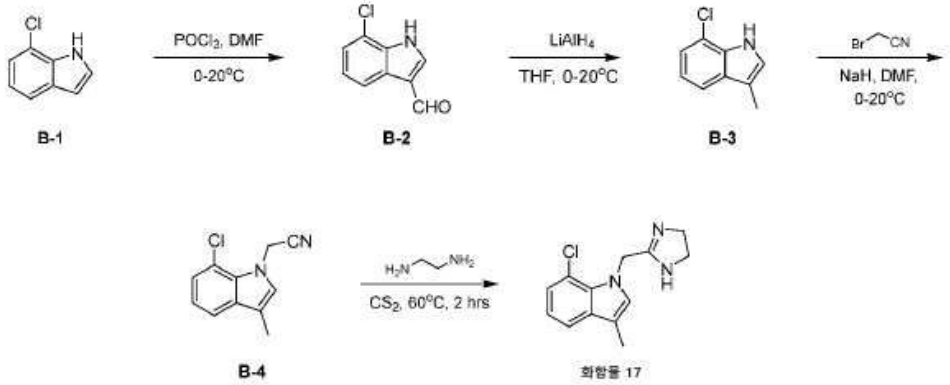
[0203] MeOH (30 mL) 중 이소프로페닐 인돌 **A**-3 (500 mg, 2.61 mmol) 및 Rh/Al_2O_3 (500 mg)의 혼합물을 H_2 분위기 (15 psi) 하에 25 ℃에서 교반시켰다. 12 시간후 TLC (석유 에테르/EtOAc= 6/1)는 출발 물질이 소모되었고 한 새로운 반점이 검출되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 여과시켰고 감압 하에 농축시켜 이소프로필 인돌 **A-4** (400 mg, 79% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 8.38 (br s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.68 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.27-3.41 (m, 1H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

[0204] 0 ℃에서 DMF (10 mL) 중 이소프로필 인돌 **A**-4 (0.5 g, 2.6 mmol)의 용액에 t-BuOK (440 mg, 3.9 mmol)를 첨가하였다. 20 분후 DMF (2 mL) 중 2-브로모아세토니트릴 (630 mg, 5.2 mol)의 용액을 첨가하였고 반응 혼합물을 20℃로 가온시켰다. 2시간후 TLC (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1)는 출발 물질이 소모되었음을 나타냈다. 반응을 H_2O (30 mL)로 퀀칭하였고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, 여과시켰고 여과물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 제공하였다. 플래시 크로마토그래피 (실리카, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 30/ 1 내지 5/1로 용출됨)를 통한 정제로 니트릴 **A-5** (0.4 g, 수율 66%)를 밝은 황색 고체로서 제공하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 7.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.32 (spt, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

[0205] 에탄-1,2-디아민 (4 mL) 중 니트릴 **A-5** (200 mg, 0.86 mmol)의 용액에 20 ℃에서 CS_2 (3.3 mg, 0.04 mmol)를 첨가하였고, 그 다음 반응 혼합물을 120 ℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. TLC (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1)는 출발 물질이 소모되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 20 ℃로 냉각시켰고, 감압 하에 농축시켰고, 그 다음 잔류물을 분취형-HPLC (HCl 완충액)에 의해 정제시켰고 동결건조시켜 화합물 **2** (63 mg, HCl 염, 24% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.29 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.96 (s, 4H), 5.67 (s, 2H), 3.32-3.41 (m, 1H), 1.34 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), M+H = 276.1.

[0206] **실시예 2**

[0207] 반응식 2: 화합물 17의 제조



[0208]

[0209] DMF (5 mL, 64.7 mmol) 중 7-클로르인돌 (B-1) (0.2 g, 1.3 mmol)의 용액에 $POCl_3$ (243 mg, 1.58 mmol)을 0 ℃에서 적가하였다. 용액을 45 ℃에서 교반시켰다. 2 시간후 TLC (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1, Rf = 0.

3)는 출발 물질이 소모되었고 한 새로운 반점이 검출되었음을 나타냈다. 용액을 수성 NaOH 용액 (2M, 5 mL)에 부었고 EtOAc (2×5 mL), 염수 (2×5 mL)로 추출하였고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 제공하였다. 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1)를 통한 정제는 인돌 **B-2** (0.2 g, 84% 수율)를 황색 액체로서 제공하였다, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 10.07 (s, 1 H), 8.99 (br s, 1 H), 8.22 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.31 - 7.35 (m, 1 H), 7.23 - 7.26 (m, 1 H).

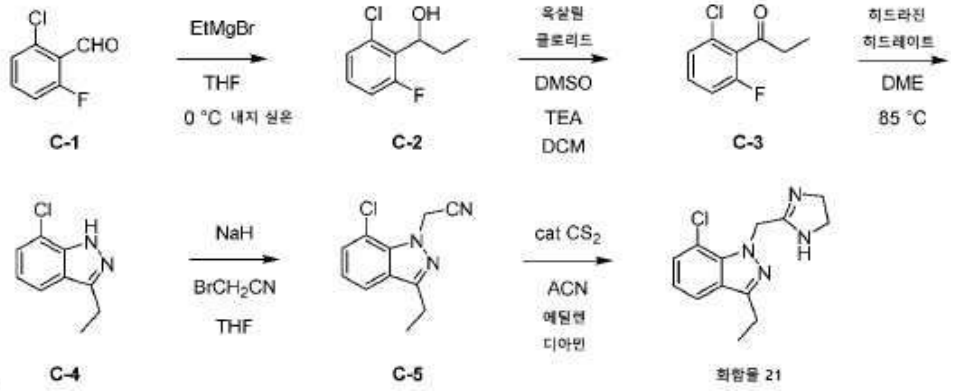
[0210] THF (10 mL) 중 인돌 **B-2** (0.5 g, 2.78 mmol)의 용액에 $LiAlH_4$ (159 mg, 4.18 mmol)를 부분적으로 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20 ℃로 가온시켰다. 12 시간후 TLC (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1, Rf = 0.4)는 출발 물질이 소모되었고 한 새로운 반점이 검출되었음을 나타냈다. 혼합물을 0 ℃로 냉각시켰고 1 N HCl (10 mL)의 첨가에 의해 퀀칭시켰다. 혼합물을 EtOAc (3x10 mL)로 추출하였다. 그 다음 조합된 유기물을 염수 (2x10 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, 여과시켰고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 제공하였다. 동일한 규모의 실험을 운영하였다. 양쪽 배치를 조합하였고 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1)를 통해 정제시켜 인돌 **B-3** (0.50 g, 54% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 8.11 (br s, 1 H), 7.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.20 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.01 - 7.10 (m, 2 H), 2.34 (d, *J* = 1.0 Hz, 3 H).

[0211] DMF (1 mL) 중 인돌 **B-3** (100.0 mg, 603.79 μmol)의 용액에 수소화나트륨 (48.30 mg, 1.21 mmol, 60% wt)을 첨가하였다. 그 다음 혼합물을 20 ℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 브로모 아세토니트릴을 첨가하였고 (144.85 mg, 1.21 mmol) 혼합물을 20 ℃에서 교반시켰다. 12 시간후 TLC (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1, Rf = 0.25)는 출발 물질의 대부분이 소모되었고 한 새로운 반점이 검출되었음을 나타냈다. 4개 동일한 규모 반응을 설정하였고 위에 기재된 대로 운영하였다. 이들 반응 혼합물을 조합하였고 물 (5 mL)로 희석하였고, EtOAc (3×10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기물을 염수 (5 mL)로 세정하였고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, 여과시켰고 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물을 제공하였다. 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1)를 통한 정제로 니트릴 **B-4** (200 mg, 32% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ 7.47 (dd, *J* = 7.9, 0.92 Hz, 1 H), 7.23 (dd, *J* = 7.6, 0.61 Hz, 1 H), 7.05 - 7.13 (m, 1 H), 6.85 (d, *J* = 0.9 Hz, 1 H), 5.42 (s, 2 H), 2.30 (s, 3 H).

[0212] 에틸렌디아민 (3 mL) 중 니트릴 **B-4** (100 mg, 488.6 μmol)의 용액에 한 방울의 이황화탄소를 첨가하였다. 혼합물을 60℃로 가온시켰다. 2 시간후 LC-MS는 출발 물질이 소모되었고 원하는 Ms (Rt =0.221)가 있는 90% 생성물이 검출되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 MeOH (3 mL)로 희석하였고, 여과시켜 잔류물을 제공하였다. 동일한 규모의 실험을 운영하였다. 양쪽 배치를 조합하였고 잔류물을 분취형-HPLC (HCl 완충액)를 통해 정제시켜 화합물 **17** (59.5 mg, 수율 25%, HCl 염)을 백색 고체로서 제공하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.51 (d, J = 7.87 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 7.51 Hz, 1 H), 7.05 - 7.11 (m, 2 H), 5.62 (s, 2 H), 3.96 (s, 4 H), 2.31 (s, 3 H) M+H = 248.0.

[0213] **실시예 3**

[0214] 반응식 3: 화합물 **21**의 제조



[0215]

[0216] 교반 막대 및 저온 온도계가 장착된 100 ml 3-목 RBF에 2-클로로-6-플루로벤즈알데히드 (C-1)를 첨가하였다. 플라스크를 질소로 플러싱하였다. 5 분후, 10 ml THF를 첨가하였고, 교반을 개시하였고 혼합물을 빙/H_2O 조에서 냉각시켰다. 10 분후 EtMgBr (THF 중 1.0 M)을 내부 온도를 ≤10 ℃ 유지하면서 적가하였다. 혼합물을 30 분 동안 교반시켰고 그 다음 실온으로 1 시간에 걸쳐 가온시켰다. 반응 혼합물을 빙/H_2O 조에서 냉각시켰고 그 다음 25 ml 포화 NH_4Cl 및 50 ml H_2O의 첨가에 의해 퀀칭시켰다. 혼합물을 3X50 ml EtOAc 추출하였다. 조합된 유기물을 50 ml H_2O, 이어서 50 ml 염수로 세정하였다. 용액을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, 여과시켰고 농축시켜 플래시 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 구배 1% 내지 10% EtOAc)를 통한 정제로 제공된 알코올 **C-2** (1.181 g, 51%)를 투명한 오일로서 제공하였다; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 7.22-7.12 (m, 2H), 7.02-6.92 (m, 1H), 5.11 (dd, J = 16.2, 6.9 Hz, 1H), 2.45 (dd, J = 9.8, 5.0 Hz, 1H), 2.10-1.80 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.7 Hz, 3H).

[0217] 교반 막대가 있는 100 ml 3-목 RBF에 중격으로 캡핑하였고 질소로 플러싱하였다. 플라스크를 30 ml DCM, 이어서 옥살릴 클로리드로 채웠다. 혼합물을 아세톤/드라이 아이스 조를 이용해 -78 ℃로 냉각시켰다. DMSO를 가스 발생하면서 적가하였다. 10 분후 10 ml DCM 중 알코올 **C-2**의 용액을 적가하였고 용액을 1 시간 동안 교반시켰다. TEA를 첨가하였고 반응 혼합물을 1 시간 동안 실온으로 가온시켰다. TLC는 반응이 완료되었음 (95:5 Hex/EtOAc)을 나타냈다. 반응 혼합물을 50 ml H_2O의 첨가에 의해 퀀칭시켰고 3X50 ml DCM으로 추출하였다. 조합된 유기물을 50 ml H_2O, 이어서 50 ml 염수로 세정하였다. 용액을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, 여과시켰고 농축시켜 0.163 g의 미정제 오일을 제공하였다. 플래시 크로마토그래피 (실리카, 10 컬럼 부피에 걸쳐 헥산 중 구배 1% 내지 5% EtOAc)를 통한 정제는 케톤 **C-3** (0.830 g, 84% 수율)을 투명한 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 7.30 (dd, *J* = 8.4, 5.8, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.06 (q, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H).

[0218] 교반 막대가 있는 50 ml RBF에 케톤 **C-3**을 첨가하였다. 플라스크를 환류 응축기가 장착된 질소로 플러싱하였다. 플라스크를 8 ml DME로 투입하였고, 교반을 개시하였고 8 ml 히드라진 히드레이트를 적가하였다. 교반 혼합물을 밤새 가열 환류시켰다. TLC는 한 새로운 반점 (9:1 Hex/EtOAc)을 나타낸다. 반응 혼합물을 냉각시켰고 농축시켰다. 50 ml H_2O를 첨가하였고, 혼합물을 3X50 ml EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기물을 50 ml H_2O, 이어서 염수로 세정하였다. 용액을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, 여과시켰고 농축시켜 1.094 g 미정제 오일을 제공하였다. 플래시 크로마토그래피 (실리카, 10 컬럼 부피에 걸쳐 헥산 중 구배 4% 내지 40% EtOAc)를 통한 정제는 인다졸 **C-4** (0.333 g, 41% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 10.21 (bs, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.1, 6.9 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 3.23 (q, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H).

[0219] 온도계 및 교반 막대가 장착된 100 ml 2-목 플라스크에 NaH (60% 분산액)를 첨가하였다. 플라스크를 10 분 동안 질소로 플러싱하였고 5 ml DMF를 첨가하였다. 교반을 개시하였고 혼합물을 빙/H_2O 조를 이용해 0 ℃로 냉각시켰다. 인다졸 **C-4**를 5 ml DMF에서 취하였고 H_2를 발생하면서 적가하였다. 30 분후, 브로모아세토니트릴을 적가하

였다. 내부 온도를 ≤10 ℃ 유지하였다. 반응 혼합물을 1 시간 실온으로 가온시켰다. TLC는 한 새로운 반점(9:1 Hex/EtOAc)을 나타냈다. 반응 혼합물을 50 ml H_2O 첨가에 의해 퀀칭시켰다. 혼합물을 3X30 ml 1:1 톨루엔/EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기물을 50 ml H_2O, 이어서 50 ml 염수로 세정하였다. 용액을 NaSO4 상에서 건조시켰고, 여과시켰고 농축시켜 0.477 g 화합물 **20**을 밝은 주황색 고체로서 제공하였다. 플래시 크로마토그래피(실리카, 헥산 중 1% 내지 10% EtOAc)를 통한 정제는 니트릴 **C-5** (0.167 g, 66% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 7.37 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.231 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.19 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

[0220] 환류 응축기가 장착된 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 교반 막대, 인다졸 **C-5** 및 3 ml 에틸렌 디아민을 첨가하였다. 플라스크를 질소로 5 분 동안 퍼징하였고, 그 다음 1 방울의 이황화탄소를 주의해서 첨가하였다. 혼합물을 120 ℃로 가온시켰다. 90 분후 TLC는 반응이 완료되었음 (60% 90/10/1 DCM/MeOH/NH_4OH)을 나타냈다. 혼합물을 냉각시켰고, 50 ml H_2O로 퀀칭시켰고 3X 25 ml EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기물을 50 ml H_2O 및 50 ml 염수로 세정하였다. 용액을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, 여과시켰고 농축시켜 주황색 고체를 제공하였다. 플래시 크로마토그래피 (실리카; 10 CV, 그 다음 100에서 10 CV에 걸쳐 DCM 중 구배 15 내지 100% 90/10/1 DCM/MeOH/NH4OH)를 통한 정제는 0.122 g 화합물 **21** (56% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$-*d*) □ 7.33 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz), 7.26 (t, 중첩, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.58 (s, 4H), 3.19 q, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.3 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H); M+H = 263.05.

[0221] **실시예 4**

[0222] 합성된 아드레날린성 수용체 작용제의 평가

[0223] 칼슘 플럭스 실험적 설계: 알파-1 아드레날린성 수용체 (α_1-ARs)는 G_q 단백질에 커플링하여, 포스포리파제 C의 다운스트림 활성화 및 세포내 저장소에서 칼슘의 방출을 초래한다. α_1-AR 활성화시 세포내 칼슘 증가는 칼슘 6 염료에 의해 검출될 수 있다.

[0224] 세포 제조: α_1-AR을 발현하는 세포를 가온된 인산염-완충 식염수에서 세정시켜 배지를 제거하였고 베르센(Caisson Labs, 카탈로그 # EDL01)을 사용하여 수확하였다. 세포를 250 x g로 5 분 동안 원심분리하였고, 성장 배지에서 재현탁시켰고, 혈구계로 계수하였고, 씨딩하였고 30 내지 50 μL 성장 배지에서 웰당 10,000개 세포로 검은색, 투명 바닥 384 웰 플레이트 (Corning cat.# 3764)에 밤새 조직 배양 인큐베이터에서 인큐베이션시켰다.

[0225] 칼슘 6 염료 (Molecular Devices cat.# R8190)의 1개 바이알을 20 mM HEPES (Caisson Labs cat.# HOL06)를 함유하는 10 mL 행크스 균형 염 용액 (HBSS, Corning cat.# 45000-462)에서 제조업체의 지침에 따라 재구성하였고 -20 ℃에 저장하였다. 검정의 당일에, 재구성된 칼슘 6을 2 mM $CaCl_2$ (VWR cat.# E506) 및 2 mM 프로베네시드 나트륨 염 (AAT Bioquest cat.# 20061)을 함유하는 HBSS/HEPES 중 1:8 희석시켜 세포 염료 용액을 창출하였다. 배지를 흡수성 와이프에서 플레이트를 뒤집어 두드리고, 이어서 재차 흡수성 와이프에서 15 초 뒤집어 50 x g 원심분리시킴으로써 세포로부터 제거하였다. 12 μL 세포 염료 용액을 시약 분배기 (Integra viaFILL)를 사용하여 세포에 첨가하였고 세포를 90 분 동안 37 ℃, 5 % CO_2에서 인큐베이션시켰다.

[0226] 화합물 제조: DMSO 중 10 mM로 용해된 후보 알파-아드레날린성 화합물을 검정 완충액 (2 mM $CaCl_2$ 및 2 mM 프로베네시드 나트륨 염을 함유하는 HBSS/HEPES)에 희석시켰다. 화합물 일련 희석물 (10개 농도, 5-배수 증분으로 일련으로 희석됨)을 96 웰 플레이트 (Corning 3365)를 사용하여 검정 완충액에서 제조하였다. 모든 검정 플레이트에서, 비히클 (DMSO) 및 양성 대조군 (10 μM 에피네프린) 조건뿐만 아니라 에피네프린의 용량-반응 곡선을 플레이트에서 포함시켰다. 완료된 96 웰 화합물 플레이트를 viaFLO 384 또는 viaFLO 96 전자 피펫 (Integra Biosciences)을 사용하여, 웰당 50 μL로, 384 웰 화합물 소스 플레이트 (Corning 3657)에 스탬핑시켜 용량당 4개 기술적 복제 웰을 창출하였다. 384 웰 화합물 플레이트를 250 x g로 간략히 원심분리시켰고, 밀봉하였고 (Axygen PCR-SP) 90 분 세포 염료 인큐베이션이 완료된 때까지 37 ℃에서 인큐베이션시켰다.

[0227] 칼슘 플럭스의 자극 및 정량화: Softmax Pro 소프트웨어 v7.0.3 (Molecular Devices)에 의해 제어된, FLIPR 테트라 피펫 팁 (Molecular Devices cat.# 9000-0763)으로 사전-로딩된 플렉스테이션(Flexstation) 3을 검정에 앞서 적어도 1 시간 동안 37 ℃로 설정하였다. 칼슘 6 염색된 세포 및 384 웰 화합물 플레이트를 플렉스테이션

에 로딩하였고 검정을 개시하기 전에 5 분 동안 기계에서 인큐베이션시켰다.

[0228] 칼슘 6 형광을, 515 nm 컷오프로, 485 nm에서 여기시키고 525 nm에서 방출을 측정함으로써 검출하였다. 각 검정 웰에 대하여, 기준선 칼슘 6 형광을 12 μL / 초로 12 μL 화합물 첨가에 앞서 18 초 동안 검출하였다. 칼슘 6 형광에서의 변화를 추가 22 초 동안, 40 초의 총 판독 시간 동안 검출하였다. 모든 검출을 중간 이득 감도, 하단 판독, 판독당 6회 플래시로 수행하였다.

[0229] 데이터 분석: 칼슘 플럭스에 대하여, 40-초 판독 시간에 걸쳐 기준선부터 최대 변화의 분석을 Softmax Pro를 사용하여 결정하였고 데이터를 원시 텍스트 파일로 추출하였다. 효력 추정치 (EC_{50})를 Graphpad Prism을 사용하여 4-파라미터 비선형 회귀에 의해 적합화된 용량 반응 곡선 (테스트 화합물의 기준선 대 로그 농도로부터 최대 변화)에서 유래하였다. 효능을 테스트 화합물 신호 윈도우 (적합화된 곡선 최대 - 최소)의 크기를 전체 작용제 대조군, 에피네프린의 신호 윈도우와 비교함으로써 결정하였다. 주어진 플레이트에서 모든 용량-반응 곡선을 동시에 분석하여 단일, 공유된 기준선 값을 정의하였고, 힐 기울기를 > 0으로 한정시켜, 비활성 화합물로부터 잘못된 곡선 적합을 피하였다. 모든 실험을, 보고된 플레이트내 전체 작용제 용량-반응 비교기에 비해 산술평균 (평균) 효력 및 최대 효과로, 최소 3회 반복하였다.

[0230] 효력 데이터를 아래 표 2에 나타낸다.

표 2. α_{1A}-AR에 대한 효력 데이터

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

[0231]

[0232]

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

[0233]

66	B	B
67	C	B
68	C	C
69	C	C
70	B	B
71	C	C
72	B	A
73	B	A
74	C	B
75	B	B
76	C	B
77	B	B

[0234] Ave pEC_{50}: **A** > 8.01; **B** = 8.00 - 6.01; **C** ≤ 6.00

[0235] Ave Emax: **A** > 61%; **B** = 21 - 60%; **C** ≤ 20%

[0236] 당업자는, 불과 일상적 실험작업을 사용하여, 본원에 기재된 특정 조성 및 절차에 대한 수많은 동등물을 인식할 것이거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 동등물은 본 개시내용의 범위 내에 있는 것으로 간주되고 하기 청구항에 의해 커버된다.

[0237] 본 발명이 현재 바람직한 구현예를 참조하여 설명되었어도, 본 발명의 정신에서 벗어나지 않고 다양한 수정이 이루어질 수 있음이 이해되어야 한다. 따라서 본 발명은 하기 청구항에 의해서만 제한된다.