

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

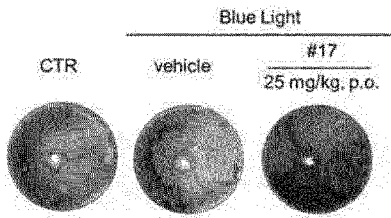
WO 2023/182871 A1

(43) 국제공개일
2023년 9월 28일 (28.09.2023) WIPO | PCT

- (51) 국제특허분류: C07D 261/08 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2023/003991
- (22) 국제출원일: 2023년 3월 24일 (24.03.2023)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2022-0037633 2022년 3월 25일 (25.03.2022) KR
- (71) 출원인: 바스테라 주식회사 (VASTHERA CO., LTD.) [KR/KR]; 03760 서울특별시 서대문구 이화여대길 52, 종합과학관 씨동 504호, Seoul (KR). 이화여자대학교 산학협력단 (EWAH UNIVERSITY - INDUSTRY COLLABORATION FOUNDATION) [KR/KR]; 03760 서울특별시 서대문구 이화여대길 52, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 정광원 (JEONG, Kwang Won); 06995 서울특별시 동작구 동작대로39길 39, 107동 901호, Seoul (KR). 서승용 (SEO, Seung-Yong); 22001 인천광역시 연수구 컨벤시아대로42번길 77, 901동 1303호, Incheon (KR). 이경주 (LEE, Kyung Joo); 04180 서울특별시 마포구 새창로8길 72, 210동 1001호, Seoul (KR). 강상원 (KANG, Sang Won); 06517 서울특별시 서초구 잠원로 166-17, 2동 1003호, Seoul (KR). 강동훈 (KANG, Dong Hoon); 10322 경기도 고양시 일산동구 위시티4로 46, 212동 404호, Gyeonggi-do (KR). 장지용 (JANG, Ji Yong); 07666 서울특별시 강서구 공항대로58가길 46-2, 404호, Seoul (KR). 엄호현 (EOM, Ho Hyen); 17027 경기도 용인시 처인구 포곡읍 둔전로 15, 103동 606호, Gyeonggi-do (KR). 박근형 (PARK, Keun Hyeong); 10125 경기도 김포시 고촌읍 신곡로 33, 103동 1504호, Gyeonggi-do (KR).
- (74) 대리인: 특허법인 필앤온지 (PHIL & ONZI INT'L PATENT & LAW FIRM); 06643 서울특별시 서초구 서초중앙로 36, 3층, Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(54) Title: 3-PHENYLISOXAZOLE DERIVATIVE, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING EYE DISEASE, CONTAINING SAME AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 발명의 명칭: 3-페닐이속사졸 유도체 및 이를 유효성분으로 함유하는 안질환 예방 또는 치료용 약학 조성물



(57) Abstract: The present invention relates to a 3-phenylisoxazole derivative, a preparation method therefor, and a pharmaceutical composition for preventing or treating eye disease, containing same as an active ingredient. The 3-phenylisoxazole derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof, of the present invention, increases autophagy activity so as to promote the removal of residues of metabolites such as A2E and the like accumulated in the eyeball, and effectively inhibits ocular cell damage or death caused by A2E oxidized by blue light, and thus can be provided as a new concept first-in class therapeutic agent for eye diseases such as dry macular degeneration for which there has been no fundamental treatment thus far.

(57) 요약서: 본 발명은 3-페닐이속사졸 유도체, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 안질환 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 3-페닐이속사졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 오토파지(autophagy) 활성을 증가시켜, 안구에 축적된 A2E와 같은 대사 산물 등의 찌꺼기의 제거를 촉진시키고, 청색광에 의해 산화된 A2E로부터 야기되는 안구 세포의 손상이나 사멸을 효과적으로 억제하는 바, 건성 황반변성과 같이 아직까지 근본적인 치료제가 없는 안질환에 대하여 새로운 개념의 First-in class 치료제로서 제공될 수 있다.



WO 2023/182871 A1

공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))
- 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))
- 명세서의 서열목록 부분과 함께 (규칙 5.2(a))

명세서

발명의 명칭: 3-페닐이속사졸 유도체 및 이를 유효성 분으로 함유하는 안질환 예방 또는 치료용 약학 조성물 기술분야

- [1] 본 출원은 2022년 3월 25일에 출원된 한국특허출원 제10-2022-0037633호에 기초한 우선권을 주장하며, 해당 출원의 명세서 및 도면에 개시된 모든 내용은 본 출원에 원용된다.
- [2] 본 발명은 3-페닐이속사졸 유도체, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 안질환 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다. 즉, 본 발명은 신규 화합물 및 이의 의약 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 발명의 화합물들을 이용하여 안질환을 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것이다.

[3]

배경기술

- [4] 현대인들은 대부분의 시간을 컴퓨터, 스마트폰 등 다양한 디지털 스크린 앞에서 보내고 있는데, 이러한 환경적 영향으로 시력 저하율이 지속적으로 상승하고 있다. 스마트 기기 화면에 LED가 자주 사용됨으로써 청색광으로 인해 눈 건강이 악화되고 있는 것이다. 청색광은 가시광선 중에서 400~500nm 영역의 푸른색을 띄는 빛으로 디지털기기나 스마트폰에서 나오는 빛을 의미한다. 야간에 디지털 기기를 켜 때 전체적으로 푸르스름한 빛으로 느끼는 이유는 청색광으로 인한 것이다.
- [5] 청색광에 오랜 시간 노출될 경우 눈의 시신경을 자극하게 되어 눈의 피로를 유발하고 각종 안질환의 원인이 된다. 청색광은 에너지가 크고 투과력도 높기 때문에 눈에 그대로 들어오게 될 경우 망막에 초점을 불투명하게 맺히게 하여 선명도를 떨어뜨리고, 만성적으로 노출되는 경우에는 망막의 노화와 퇴화의 원인이 된다. 청색광이 인체에 미치는 영향으로는 안구 건조, 눈 피로, 시력감퇴, 각종 안질환, 망막 노화 촉진, 황반변성 및 멜라토닌 생성억제로 인한 불면증 등이 알려져 있다(Ganka Gakkai Zasshi. 2001 Oct;105(10):687-95; Archives of Ophthalmology 1992; 110:99-104; Review of Ophthalmology Oct 15 2003; 10(10)).
- [6] 노인성 황반변성은 건성과 습성 두 가지 형태가 있다. 건성 황반변성은 노인성 황반변성환자의 90%에 해당하며, 드루젠과 같은 찌꺼기가 망막에 쌓이는 것으로 진행되는 반면, 습성 황반변성은 노인성황반변성환자의 10% 정도로 황반에 신생혈관이 발생하여 혈액 내 체액성분과 혈액자체가 누출이 되어 진행된다.
- [7] 망막 조직, 특히 간상세포 광수용체가 많이 밀집되어 있는 망막 중심부 아래의 망막색소상피세포는 대사성 폐기 부산물들의 축적이 가장 활발하게 일어나는 부위다. 인간이 특정 한계 연령에 도달하면 이러한 대사성 폐기 부산물을 망막 내에서 처리하는 인체의 생리적 능력이 쇠퇴하며, 망막색소상피층에 드루젠

(망막에 존재하는 노란색의 침전물)이 형성된다. 이렇게 형성된 드루젠은 적절한 영양소가 광수용체들에 도달하는 것을 허여하는 통상의 생리적/대사적 활동을 방해하고, 망막색소상피세포의 사멸을 유도함으로써 건성 황반변성(age-related macular degeneration: AMD)에 일조한다고 여겨진다.

- [8] 이러한 대사성 폐기 부산물은 특정 형광단들(fluorophores)에 의해 특징지어진다. 이들 중 가장 중요한 것으로는 리포푸신 성분인 N-레티닐리덴-N-레티닐-에탄올아민(N-retinylidene-N-retinyl-ethanolamine: A2E)이 있는데, A2E는 청색광에 노출되었을 때 광산화가 일어나 활성산소종의 생성을 야기하는 등, 광독성에 의한 망막질환의 주요 원인물질로 알려져 있다.
- [9] 건성 황반변성과 습성 황반변성의 차이에 따라 예방과 치료법이 다르다. 습성 황반변성의 경우 주요요인인 이상혈관 출혈을 막는 방법으로 예방을 하게 되며, 치료 방법으로는 눈에 항혈관성장인자 주사제를 투여하거나 특수 레이저를 이용한 광역학 방법(Photodynamic Therapy, PDT)이 주로 진행된다. 또한 습성 황반변성의 치료제는 주로 이상혈관을 억제 또는 개선하고자 하는 방향에 초점이 있다.
- [10] 이에 반해 건성 황반변성은 표준화된 치료법이 아직 없으며, 단지 드루젠과 같은 찌꺼기의 원료가 되는 지질의 양을 감소시키기 위하여 고지혈증 약물(스타틴 계열 약물)을 사용하거나, 루테인, 지아잔틴 등의 Flavonoid류의 강력한 항산화제를 처방하고 있는 실정이다. 그러나, 이러한 방법들은 모두 간접적인 치료 방법일 뿐, 아직까지 망막세포에 축적된 대사 산물을 직접 제거하는 치료제는 없다.

[11]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [12] 본 발명의 목적은 안질환, 특히 건성 황반변성과 같이 아직까지 근본적인 치료 약물이 없는 안질환을 예방 또는 치료하는데 유용한 신규 화합물을 제공하는 것이다. 특히, 축적된 A2E를 제거하여 청색광에 의해 산화된 A2E로부터 야기되는 망막 세포의 손상이나 사멸을 직접적으로 억제하여 안질환을 예방 또는 치료할 수 있는 신규 화합물을 제공하는 것이다.
- [13] 본 발명의 다른 목적은 상기 화합물의 제조방법을 제공하는 것이다.
- [14] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 화합물을 유효성분으로 함유하는 안질환, 특히 건성 황반변성의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 것이다. 즉, 본 발명의 다른 목적은 본 발명에 따른 화합물을 안질환의 치료 또는 예방이 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 안질환, 특히 건성 황반변성의 치료 또는 예방 방법을 제공하는 것이다.
- [15] 본 발명의 다른 목적은 상기 화합물을 유효성분으로 함유하는 안질환의 개선에 도움이 되는 건강기능성식품 조성물을 제공하는 것이다.

[16] 본 발명의 또 다른 목적은 청색광에 의한 망막 손상 보호에 유용한 건강기능성 식품 또는 약학 조성물을 제공하는 것이다. 즉, 본 발명의 다른 목적은 본 발명에 따른 화합물을 망막 보호가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 청색광에 의한 망막 손상을 보호하는 방법을 제공하는 것이다.

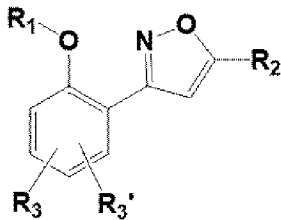
[17]

과제 해결 수단

[18] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[19] [화학식 1]

[20]



[21] 상기 화학식 1에서,

[22] R_1 은 수소, C_{1-6} 알킬 (바람직하게는 메틸), 또는 C_{3-6} 싸클로알킬이고, 여기에서 선택적으로 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 싸클로알킬은 하나 이상의 수소가 히드록시, C_{1-3} 알콕시 및 할로젠(예를 들어 F)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환되고,

[23] R_2 는 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, C_{3-6} 싸클로알킬, $-C_{1-6}$ 알콕시, $-C_{1-3}$ 알킬렌-ORa, $-C_{1-3}$ 알킬렌-NRaRb, $-C_{1-3}$ 알킬렌-헤테로싸클로알킬 (바람직하게는 헤테로싸클로알킬은 피페라진, 피페리딘, 모르포린, 피롤리딘, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane, 또는 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octane), 또는 $-C_{1-3}$ 알킬렌-헤테로아릴 (바람직하게는 헤테로아릴은 4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazine)이며, 여기에서 Ra와 Rb는 서로 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 싸클로알킬, 알릴, 벤질, $-C_{1-3}$ 알킬렌-NH- C_{1-3} 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬렌-OH, $-C_{1-3}$ 알킬렌-COOH, $-C_{1-3}$ 알킬렌-COO- C_{1-3} 알킬, 파이롤리딘, $-C_{1-3}$ 알킬렌-파이롤리딘, 아릴, 또는 헤테로아릴 (예를 들어, 퀴나졸린, 피리딜)이며, 여기에서 선택적으로 상기 $-C_{1-6}$ 알킬, C_{3-6} 싸클로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 알킬렌 또는 헤테로싸클로알킬의 하나 이상의 수소는 =O, $-C_{1-3}$ 알킬, -OH, -COOH, -CO- C_{1-3} 알킬, -CONH₂, -SO₂- C_{1-3} 알킬, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, 할로젠, 알릴, 페닐, 벤질, $-C_{1-3}$ 알킬렌-OH, $-C_{1-3}$ 알킬렌-COOH, $-C_{1-3}$ 알킬렌-COOC₁₋₃알킬, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 또는 tert-부톡시카르보닐로 치환되며,

[24] R_3 및 R_3' 는 서로 독립적으로 수소, 할로젠 (바람직하게는 Br, F), C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 싸클로알킬, 헤테로싸클로알킬(바람직하게는 morpholine), $-CH_2-CR_4(=CR_5R_6)$ (예를 들어, 알릴), -CN, 할로 C_{1-3} 알킬 (바람직하게는 CF₃), $-C_{1-3}$ 알킬렌-

OR₄, -C(O)R₄, -C₁₋₃알킬렌-C(O)R₄, -C₁₋₃알킬렌-COOH, 또는 -COOH이고, 여기에서 R₄, R₅, 및 R₆는 서로 독립적으로 수소, 메틸, 또는 -NH₂임.

[25]

[26] 상기와 같은 배경 하에, 본 발명자들은 안질환, 특히 건성 황반변성과 같이 아직까지 근본적인 치료 약물이 없는 안질환에 대하여 신규 치료제를 개발하기 위해 노력하였다. 그러던 중, 본 발명이 제공하는 3-페닐이속사졸 유도체가 다양한 측면에서 망막 세포의 손상이나 사멸을 억제하는 효과가 뛰어날 뿐 아니라, 오토파지(autophagy) 활성을 증가시켜 안구에 축적된 A2E와 같은 대사 산물 등의 찌꺼기의 제거를 촉진하는 바, 건성 황반변성과 같은 안질환을 근본적으로 치료할 수 있는 First-in class 치료제로 사용될 수 있음을 확인하여, 본 발명을 완성하였다.

[27] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 안질환, 특히 건성 황반변성의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[28] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 안질환 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[29] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 치료가 필요한 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 안질환, 특히 건성 황반변성의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[30] 나아가, 본 발명은 안질환의 예방 또는 치료 약물의 제조에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.

[31] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 청색광에 의한 망막 손상 보호용 약학 또는 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[32] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 개선 또는 보호가 필요한 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 청색광에 의한 망막 손상 개선 또는 보호 방법을 제공한다.

[33] 나아가, 본 발명은 청색광에 의한 망막 손상 개선용 제품의 제조에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.

[34]

발명의 효과

[35] 본 발명의 3-페닐이속사졸 유도체, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 오토파지(autophagy) 활성을 증가시켜, 안구에 축적된 A2E와 같은 대사 산물 등의 찌꺼기의 제거를 촉진시키고, 청색광에 의해 산화된 A2E로부터 야기되는 안구 세포의 손상이나 사멸을 효과적으로 억제하는 바, 건성 황반

변성과 같이 아직까지 근본적인 치료제가 없는 안질환에 대하여 새로운 개념의 First-in class 치료제로서 제공될 수 있는 유용한 효과가 있다.

[36]

도면의 간단한 설명

[37]

도 1은 인간망막색소상피세포(ARPE-19)에 형광 표지된 A2E (A2E-BDP)를 축적시킨 후 본 발명 실시예 17번 화합물의 농도별 처리로부터 확인한 형광세기의 변화를 나타낸 사진이다.

[38]

도 2는 인간망막색소상피세포(ARPE-19)에 A2E를 축적시킨 후 본 발명 실시예 17번 화합물의 농도별 처리로부터 확인한 A2E 제거 효과를 확인하기 위하여, HPLC법으로 세포내 A2E의 양을 측정하는 방법으로 나타낸 그래프이다.

[39]

도 3은 청색광(Blue light; BL)과 A2E에 의해 야기되는 인간망막색소상피세포(ARPE-19)의 사멸에 대하여 본 발명 실시예 17번 화합물의 농도별 처리에 따른 세포 사멸 억제 효과를 나타낸 사진 결과 및 세포 생존율을 평가한 결과이다.

[40]

도 4는 청색광과 A2E에 의해 야기되는 NF- κ B의 활성화에 대한 본 발명 실시예 17번 화합물의 농도별 처리에 따른 효과를 확인하기 위하여, 웨스턴 면역블롯팅으로 확인한 세포질 내 또는 핵 내 단백질 변화를 분석한 사진이다.

[41]

도 5는 청색광과 A2E에 의해 야기되는 인간망막색소상피세포(ARPE-19)에서의 염증 반응에 대한 본 발명 실시예 17번 화합물의 농도별 처리에 따른 효과를 확인하기 위하여 측정된 염증 관련 유전자의 mRNA 발현량을 나타낸 그래프이다.

[42]

도 6의 위쪽 그래프는 청색광과 A2E에 의해 야기되는 인간망막색소상피세포(ARPE-19)의 오토파지 활성 변화에 대한 본 발명 실시예 17번 화합물의 농도별 처리에 따른 효과를 확인하기 위해, 웨스턴 면역블롯팅으로 오토파지 마커인 LC3-II 단백질 변화를 측정된 그래프이며, 도 6의 아래쪽 사진은 GFP-LC3의 puncta 형성을 공 초점 레이저 스캐닝 현미경 (일본 도쿄 니콘)을 사용하여 관찰한 사진이다.

[43]

도 7은 본 발명 실시예 17번 화합물 처리에 따른 인간망막색소상피세포(ARPE-19)의 오토파지 flux 개선 효과를 확인하기 위하여, 웨스턴 면역블롯팅으로 오토파지 마커인 LC3-II 단백질 변화를 각각 바필로마이신 A1 존재 또는 부재하에 분석한 사진 및 바필로마이신 A1이 유무에 따른 LC3-II 단백질 양의 차이를 계산하여 오토파지 flux를 정량적으로 나타낸 그래프이다.

[44]

도 8은 A2E가 축적된 인간망막색소상피세포(ARPE-19)에 대하여 본 발명 실시예 17번 화합물 처리에 따른 오토파지 활성화 효과를 확인한 웨스턴 면역블롯팅 사진과 이를 정량적으로 나타낸 그래프이다.

[45]

도 9는 A2E가 축적된 인간망막색소상피세포(ARPE-19)에 대하여 본 발명 실시예 17번 화합물 처리에 따른 오토파지 flux 개선 효과를 확인한 웨스턴 면역블롯팅 사진과 이를 정량적으로 나타낸 그래프이다.

- [46] 도 10은 청색광과 A2E에 의해 야기되는 오토파지 억제에 따라 세포내 축적된 p62 단백질에 대하여 본 발명 실시예 17번 화합물의 농도별 처리에 따른 효과를 확인한 웨스턴 면역블롯팅 사진과 이를 정량적으로 나타낸 그래프이다.
- [47] 도 11는 청색광을 조사한 동물에 대하여 본 발명의 실시예 17번 화합물 처리에 따른 망막손상 및 개선 효과를 안저카메라로 안저부위를 촬영하여 나타낸 사진이다.
- [48] 도 12은 청색광을 조사한 동물에 대하여 본 발명의 실시예 17번 화합물 처리에 따른 ONL(outer nuclear layer) 및 IS/OS(inner segments/outer segments layer) 두께의 감소 및 회복을 평가한 결과이다. Hematoxylin and Eosin staining 하여 Axio Vision SE644(ZEISS) 프로그램을 통해 측정된 ONL 및 IS/OS 두께의 평균값을 정량적으로 나타낸 그래프이다.
- [49] 도 13은 인간망막색소상피세포(ARPE-19)에 A2E-BDP를 축적시킨 후 시험 화합물들의 농도별 처리로부터 확인한 본 발명의 바람직한 실시예 화합물들의 A2E 제거 평가 결과이다.
- [50] 도 14는 세린 349번 잔기가 인산화된 p62 단백질 (p-p62(S349))의 농도 변화를 이용하여 평가한, 본 발명의 바람직한 실시예 화합물들의 오토파지 활성화 평가 결과이다.
- [51] 도 15 및 16은 LC3-II 단백질의 농도 변화를 이용하여 평가한, 본 발명에 따른 일부 실시예 화합물들의 오토파지 활성화 평가 결과이다.

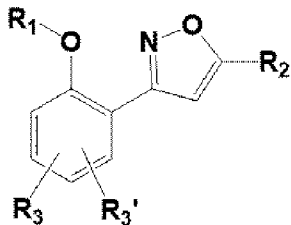
[52]

발명의 실시를 위한 형태

- [53] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [54] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[55] [화학식 1]

[56]



[57] 상기 화학식 1에서,

[58] R₁은 수소, C₁₋₆알킬 (바람직하게는 메틸), 또는 C₃₋₆싸클로알킬이고, 여기에서 선택적으로 C₁₋₆알킬 또는 C₃₋₆싸클로알킬은 하나 이상의 수소가 히드록시, C₁₋₃알콕시 및 할로젠(예를 들어 F)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환되고,

[59] R₂는 수소, -C₁₋₆알킬, C₃₋₆싸클로알킬, -C₁₋₆알콕시, -C₁₋₃알킬렌-ORa, -C₁₋₃알킬렌-NRaRb, -C₁₋₃알킬렌-헤테로싸클로알킬 (바람직하게는 헤테로싸클로알킬은 피

페라진, 피페리딘, 모르포린, 피롤리딘, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane, 또는 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octane), 또는 -C₁₋₃알킬렌-헤테로아릴 (바람직하게는 헤테로아릴은 4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazine)이며, 여기에서 Ra와 Rb는 서로 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, C₃₋₆싸클로알킬, 알릴, 벤질, -C₁₋₃알킬렌-NH-C₁₋₃알킬, -C₁₋₃알킬렌-OH, -C₁₋₃알킬렌-COOH, -C₁₋₃알킬렌-COO-C₁₋₃알킬, 파이롤리딘, -C₁₋₃알킬렌-파이롤리딘, 아릴, 또는 헤테로아릴 (예를 들어, 퀴나졸린, 피리딜)이며, 여기에서 선택적으로 상기 -C₁₋₆알킬, C₃₋₆싸클로알킬, C₁₋₆알콕시, C₁₋₃알킬렌 또는 헤테로싸클로알킬의 하나 이상의 수소는 =O, -C₁₋₃알킬, -OH, -COOH, -CO-C₁₋₃알킬, -CONH₂, -SO₂-C₁₋₃알킬, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, 할로젠, 알릴, 페닐, 벤질, -C₁₋₃알킬렌-OH, -C₁₋₃알킬렌-COOH, -C₁₋₃알킬렌-COOC₁₋₃알킬, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 또는 tert-부톡시카르보닐로 치환되며,

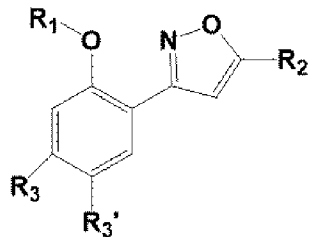
- [60] R₃ 및 R_{3'}는 서로 독립적으로 수소, 할로젠 (바람직하게는 Br, F), C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, C₃₋₆싸클로알킬, 헤테로싸클로알킬(바람직하게는 morpholine), -CH₂-CR₄(=CR₅R₆) (예를 들어, 알릴), -CN, 할로C₁₋₃알킬 (바람직하게는 CF₃), -C₁₋₃알킬렌-OR₄, -C(O)R₄, -C₁₋₃알킬렌-C(O)R₄, -C₁₋₃알킬렌-COOH, 또는 -COOH이고, 여기에서 R₄, R₅, 및 R₆는 서로 독립적으로 수소, 메틸, 또는 -NH₂임.

[61]

- [62] 본 발명의 일 양태에서, 본 발명은 상기 화학식 1이 하기 화학식 1a의 구조를 가지며,

[63] [화학식 1a]

[64]



- [65] 상기 화학식 1a에서,

[66] R₁은 수소, C₁₋₆알킬 (바람직하게는 메틸), 또는 C₃₋₆싸클로알킬이고, 여기에서 선택적으로 C₁₋₆알킬 또는 C₃₋₆싸클로알킬은 하나 이상의 수소가 히드록시, C₁₋₃알콕시 및 할로젠(예를 들어 F)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환되고,

[67] R₂는 수소, -C₁₋₆알킬, C₃₋₆싸클로알킬, -C₁₋₆알콕시, -C₁₋₃알킬렌-ORa, -C₁₋₃알킬렌-NRaRb, -C₁₋₃알킬렌-헤테로싸클로알킬 (바람직하게는 헤테로싸클로알킬은 피페라진, 피페리딘, 모르포린, 피롤리딘, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane, 또는 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octane), 또는 -C₁₋₃알킬렌-헤테로아릴 (바람직하게는 헤테로아릴은 4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]py

razine)이며, 여기에서 Ra와 Rb는 서로 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, C₃₋₆싸클로알킬, 알릴, 벤질, -C₁₋₃알킬렌-NH-C₁₋₃알킬, -C₁₋₃알킬렌-OH, -C₁₋₃알킬렌-COOH, -C₁₋₃알킬렌-COO-C₁₋₃알킬, 파이롤리딘, -C₁₋₃알킬렌-파이롤리딘, 아릴, 또는 헤테로아릴(예를 들어, 퀴나졸린, 피리딜)이며, 여기에서 선택적으로 상기 -C₁₋₆알킬, C₃₋₆싸클로알킬, C₁₋₆알콕시, C₁₋₃알킬렌 또는 헤테로싸클로알킬의 하나 이상의 수소는 =O, -C₁₋₃알킬, -OH, -COOH, -CO-C₁₋₃알킬, -CONH₂, -SO₂-C₁₋₃알킬, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, 할로젠, 알릴, 페닐, 벤질, -C₁₋₃알킬렌-OH, -C₁₋₃알킬렌-COOH, -C₁₋₃알킬렌-COOC₁₋₃알킬, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 또는 tert-부톡시카르보닐로 치환되며,

- [68] R₃ 및 R₃'는 서로 독립적으로 수소, 할로젠(바람직하게는 Br, F), C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, C₃₋₆싸클로알킬, 헤테로싸클로알킬(바람직하게는 morpholine), -CH₂-CR₄(=CR₅R₆) (예를 들어, 알릴), -CN, 할로C₁₋₃알킬(바람직하게는 CF₃), -C₁₋₃알킬렌-OR₄, -C(O)R₄, -C₁₋₃알킬렌-C(O)R₄, -C₁₋₃알킬렌-COOH, 또는 -COOH이고, 여기에서 R₄, R₅, 및 R₆는 서로 독립적으로 수소, 메틸, 또는 -NH₂인,
- [69] 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.
- [70]
- [71] 본 발명의 바람직한 일 양태에서, 본 발명은 상기 화학식 1a에서
- [72] R₁은 수소, 또는 C₁₋₆알킬(바람직하게는 메틸)이고, 여기에서 선택적으로 C₁₋₆알킬은 하나 이상의 수소가 할로젠(예를 들어 F)에서 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환되고,
- [73] R₂는 -C₁₋₆알킬, -C₁₋₃알킬렌-ORa, -C₁₋₃알킬렌-NRaRb, 또는 -C₁₋₃알킬렌-피페라진, -C₁₋₃알킬렌-피페리딘, -C₁₋₃알킬렌-모르포린, -C₁₋₃알킬렌-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine, -C₁₋₃알킬렌-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazine, -C₁₋₃알킬렌-피롤리딘, -C₁₋₃알킬렌-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane, 또는 -C₁₋₃알킬렌-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octane이며, 여기에서 Ra와 Rb는 서로 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, C₃₋₆싸클로알킬, 알릴, 벤질, C₁₋₃알킬렌-OH, -C₁₋₃알킬렌-COOH, -C₁₋₃알킬렌-COO-C₁₋₃알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴(예를 들어, 퀴나졸린, 피리딜)이며, 여기에서 선택적으로 상기 -C₁₋₆알킬, C₃₋₆싸클로알킬, C₁₋₆알콕시, C₁₋₃알킬렌 또는 헤테로싸클로알킬의 하나 이상의 수소는 =O, -C₁₋₃알킬, -OH, -COOH, -CO-C₁₋₃알킬, -CONH₂, -SO₂-C₁₋₃알킬, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, 할로젠, 알릴, 페닐, 벤질, -C₁₋₃알킬렌-OH, -C₁₋₃알킬렌-COOH, -C₁₋₃알킬렌-COOC₁₋₃알킬, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 또는 tert-부톡시카르보닐로 치환되며,
- [74] R₃ 및 R₃'는 서로 독립적으로 수소, 할로젠(바람직하게는 Br, F), C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 헤테로싸클로알킬(바람직하게는 morpholine), -CH₂-CR₄(=CR₅R₆) (예를 들어, 알릴), -CN, 할로C₁₋₃알킬(바람직하게는 CF₃), -C₁₋₃알킬렌-OR₄, -C(O)R₄, -C₁₋₃알킬렌-C(O)R₄, -C₁₋₃알킬렌-COOH, 또는 -COOH이고, 여기에서 R₄, R₅, 및 R₆는 서로 독립적으로 수소, 메틸, 또는 -NH₂인,

- [75] 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.
- [76]
- [77] 본 발명의 더욱 바람직한 양태에서, 본 발명은 상기 화학식 1a에서
- [78] R_1 은 수소, 메틸, 또는 $-CF_3$ 이고,
- [79] R_2 는 $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬렌-ORa, $-C_{1-3}$ 알킬렌-피페라진, $-C_{1-3}$ 알킬렌-피페리딘, $-C_{1-3}$ 알킬렌-모르포린, $-C_{1-3}$ 알킬렌-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine, 또는 $-C_{1-3}$ 알킬렌-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazine이며, 여기에서 Ra와 Rb는 서로 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 알릴, 벤질, $-C_{1-3}$ 알킬렌-COO- C_{1-3} 알킬, 페닐, 퀴나졸린, 또는 피리딜이며, 여기에서 선택적으로 상기 $-C_{1-6}$ 알킬, C_{1-3} 알킬렌 또는 헤테로씨클로알킬의 하나 이상의 수소는 =O, $-C_{1-3}$ 알킬, -OH, -COOH, -CO- C_{1-3} 알킬, -CONH₂, -SO₂- C_{1-3} 알킬, 할로젠, 알릴, 페닐, 벤질, $-C_{1-3}$ 알킬렌-OH, $-C_{1-3}$ 알킬렌-COOH, $-C_{1-3}$ 알킬렌-COOC₁₋₃알킬, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 또는 tert-부톡시카르보닐로 치환되며,
- [80] R_3 및 R_3' 는 서로 독립적으로 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 헤테로씨클로알킬(바람직하게는 morpholine), $-CH_2-CR_4(=CR_5R_6)$ (예를 들어, 알릴), -CN, -할로 C_{1-3} 알킬 (바람직하게는 CF_3), $-C_{1-3}$ 알킬렌-OR₄, -C(O)R₄, $-C_{1-3}$ 알킬렌-C(O)R₄, $-C_{1-3}$ 알킬렌-COOH, 또는 -COOH이고, 여기에서 R₄, R₅, 및 R₆는 서로 독립적으로 수소 또는 메틸인,
- [81] 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.
- [82]
- [83] 본 발명의 일 구체예에서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 바람직한 예는
- [84] (1) 3-(5-브로모-2-메톡시페닐)-5-프로필이속사졸;
- [85] (2) 4-브로모-2-(5-프로필이속사졸-3-일)페놀;
- [86] (3) 3-(2-메톡시-5-프로필페닐)-5-프로필이속사졸;
- [87] (4) 3-(5-알릴-2-메톡시페닐)-5-프로필이속사졸;
- [88] (5) 4-알릴-2-(5-프로필이속사졸-3-일)페놀;
- [89] (6) 4-프로필-2-(5-프로필이속사졸-3-일)페놀;
- [90] (7) (3-(5-브로모-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메탄올;
- [91] (8) 4-브로모-2-(5-(히드록시메틸)이속사졸-3-일)페놀;
- [92] (9) 5-((알릴옥시)메틸)-3-(5-브로모-2-메톡시페닐)이속사졸;
- [93] (10) (3-(2-메톡시-5-프로필페닐)이속사졸-5-일)메탄올;
- [94] (11) 5-((벤질옥시)메틸)-3-(5-브로모-2-메톡시페닐)이속사졸;
- [95] (12) 에틸 2-((3-(5-브로모-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메톡시)아세테이트;
- [96] (13) 3-(5-브로모-2-메톡시페닐)-5-(메톡시메틸)이속사졸;
- [97] (14) 2-(5-(히드록시메틸)이속사졸-3-일)-4-프로필페놀;
- [98] (15) (3-(5-알릴-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메탄올;
- [99] (16) 4-알릴-2-(5-(히드록시메틸)이속사졸-3-일)페놀;

- [100] (17) 3-(5-알릴-2-메톡시페닐)-5-((알릴옥시)메틸)이속사졸;
- [101] (18) 3-(5-알릴-2-메톡시페닐)-5-((벤질옥시)메틸)이속사졸;
- [102] (19) 에틸 2-((3-(5-알릴-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메톡시)아세테이트;
- [103] (20) 3-(2-메톡시-5-프로필페닐)-5-(메톡시메틸)이속사졸;
- [104] (21) tert-부틸 4-((3-(5-브로모-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트;
- [105] (22) 3-(5-알릴-2-메톡시페닐)-5-((4-알릴피페라진-1-일)메틸)이속사졸;
- [106] (23) 3-(5-알릴-2-메톡시페닐)-5-((4-벤질피페라진-1-일)메틸)이속사졸;
- [107] (24) 에틸 2-(4-((3-(5-알릴-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-일)아세테이트;
- [108] (25) tert-부틸 4-((3-(5-알릴-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트;
- [109] (26) tert-부틸 4-((3-(2-메톡시-5-프로필페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트;
- [110] (27) 4-알릴-2-(5-((알릴옥시)메틸)이속사졸-3-일)페놀;
- [111] (28) 3-(5-브로모-2-메톡시페닐)-5-(피페라진-1-일메틸)이속사졸;
- [112] (29) 3-(5-알릴-메톡시페닐)-5-(피페라진-1-일메틸)이속사졸;
- [113] (30) 3-(2-메톡시-5-프로필페닐)-5-(피페라진-1-일메틸)이속사졸;
- [114] (31) (3-(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-5-일)메탄올;
- [115] (32) 2-(3-(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-5-일)프로판-2-올;
- [116] (33) 2-(3-(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-5-일)에탄-1-올;
- [117] (34) 3-(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)-5-(피페라진-1-일메틸)이속사졸;
- [118] (35) (3-(2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-5-일)메탄올;
- [119] (36) 2-((3-(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-5-일)메톡시)아세트산;
- [120] (37) 4-((3-(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-5-일)메틸)-1-메틸피페라진-2-온;
- [121] (38) (3-(2-메톡시-5-모폴리노페닐)이속사졸-5-일)메탄올;
- [122] (39) 2-(3-(5-알릴-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)프로판-2-올;
- [123] (40) 2-(3-(2-메톡시-5-프로필페닐)이속사졸-5-일)프로판-2-올;
- [124] (41) 3-(5-알릴-2-메톡시페닐)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)이속사졸;
- [125] (42) 3-(2-메톡시-5-프로필페닐)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)이속사졸;
- [126] (43) (3-(5-알릴-2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-5-일)메탄올;
- [127] (44) (3-(4-알릴-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메탄올;
- [128] (45) (3-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메탄올;
- [129] (46) tert-부틸 4-((3-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트;
- [130] (47) 3-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-5-(피페라진-1-일메틸)이속사졸;

- [131] (48) tert-부틸 4-((3-(4-알릴-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트;
- [132] (49) 3-(4-알릴-2-메톡시페닐)-5-(피페라진-1-일메틸)이속사졸;
- [133] (50) tert-부틸 4-((3-(5-알릴-2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트;
- [134] (51) 3-(5-알릴-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-5-(피페라진-1-일메틸)이속사졸;
- [135] (52) 3-(5-알릴-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)이속사졸;
- [136] (53) (2S,6R)-4-((3-(2-메톡시-5-프로필페닐)이속사졸-5-일)메틸)-2,6-디메틸모르폴린;
- [137] (54) 3-(2-메톡시-5-프로필페닐)-5-((4-메톡시피페리딘-1-일)메틸)이속사졸;
- [138] (55) 1-((3-(2-메톡시-5-프로필페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카르복실산;
- [139] (56) 5-((6,7-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-5(4H)-일)메틸)-3-(2-메톡시-5-프로필페닐)이속사졸;
- [140] (57) 5-((5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-일)메틸)-3-(2-메톡시-5-프로필페닐)이속사졸;
- [141] (58) 3-(4-플루오로-2-메톡시-5-프로필페닐)-5-(피페라진-1-일메틸)이속사졸;
- [142] (59) 3-(4-플루오로-2-메톡시-5-프로필페닐)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)이속사졸;
- [143] (60) 5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-3-(5-프로필-2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸;
- [144] (61) 2-(4-메톡시-3-(5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)이속사졸-3-일)페닐)에탄-1-올;
- [145] (62) 3-(2-메톡시-5-(2-메톡시에틸)페닐)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)이속사졸;
- [146] (63) 1-(4-((3-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-일)에탄-1-올;
- [147] (64) 3-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-5-((4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)메틸)이속사졸;
- [148] (65) 3-(5-알릴-2-메톡시페닐)-5-((퀴나졸린-4-일옥시)메틸)이속사졸;
- [149] (66) tert-부틸 4-((3-(2-메톡시-5-(2-메틸알릴)페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트;
- [150] (67) 3-(2-메톡시-5-(2-메틸알릴)페닐)-5-(피페라진-1-일메틸)이속사졸;
- [151] (68) (3-(2-메톡시-5-(2-메틸알릴)페닐)이속사졸-5-일)메탄올;
- [152] (69) 3-(2-메톡시-5-(3-메틸부트-2-엔-1-일)페닐)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)이속사졸, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.
- [153]
- [154] 상기 화합물 (1) 내지 (69) 중에서 특히,

- [155] (11) 5-((벤질옥시)메틸)-3-(5-브로모-2-메톡시페닐)이속사졸;
- [156] (15) (3-(5-알릴-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메탄올;
- [157] (17) 3-(5-알릴-2-메톡시페닐)-5-((알릴옥시)메틸)이속사졸;
- [158] (18) 3-(5-알릴-2-메톡시페닐)-5-((벤질옥시)메틸)이속사졸;
- [159] (21) tert-부틸 4-((3-(5-브로모-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트;
- [160] (25) tert-부틸 4-((3-(5-알릴-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트;
- [161] (26) tert-부틸 4-((3-(2-메톡시-5-프로필페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트;
- [162] (28) 3-(5-브로모-2-메톡시페닐)-5-(피페라진-1-일)메틸이속사졸;
- [163] (29) 3-(5-알릴-메톡시페닐)-5-(피페라진-1-일)메틸이속사졸;
- [164] (30) 3-(2-메톡시-5-프로필페닐)-5-(피페라진-1-일)메틸이속사졸;
- [165] (34) 3-(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)-5-(피페라진-1-일)메틸이속사졸;
- [166] (41) 3-(5-알릴-2-메톡시페닐)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)이속사졸;
- [167] (42) 3-(2-메톡시-5-프로필페닐)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)이속사졸;
- [168] (43) (3-(5-알릴-2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-5-일)메탄올;
- [169] (44) (3-(4-알릴-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메탄올;
- [170] (47) 3-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-5-(피페라진-1-일)메틸이속사졸;
- [171] (48) tert-부틸 4-((3-(4-알릴-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트;
- [172] (50) tert-부틸 4-((3-(5-알릴-2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트;
- [173] (51) 3-(5-알릴-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-5-(피페라진-1-일)메틸이속사졸;
- [174] (52) 3-(5-알릴-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)이속사졸;
- [175] (58) 3-(4-플루오로-2-메톡시-5-프로필페닐)-5-(피페라진-1-일)메틸이속사졸;
- [176] (59) 3-(4-플루오로-2-메톡시-5-프로필페닐)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)이속사졸;
- [177] (60) 5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-3-(5-프로필-2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸;
- [178] (66) tert-부틸 4-((3-(2-메톡시-5-(2-메틸알릴)페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트;
- [179] (67) 3-(2-메톡시-5-(2-메틸알릴)페닐)-5-(피페라진-1-일)메틸이속사졸;
- [180] (68) (3-(2-메톡시-5-(2-메틸알릴)페닐)이속사졸-5-일)메탄올; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 본 발명의 여러 목적상 더욱 바람직하다.
- [181]
- [182] 특히, 상기 화합물들 중에서

- [183] (28) 3-(5-브로모-2-메톡시페닐)-5-(피페라진-1-일메틸)이속사졸;
- [184] (30) 3-(2-메톡시-5-프로필페닐)-5-(피페라진-1-일메틸)이속사졸;
- [185] (34) 3-(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)-5-(피페라진-1-일메틸)이속사졸;
- [186] (41) 3-(5-알릴-2-메톡시페닐)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)이속사졸;
- [187] (42) 3-(2-메톡시-5-프로필페닐)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)이속사졸;
- [188] (47) 3-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-5-(피페라진-1-일메틸)이속사졸;
- [189] (58) 3-(4-플루오로-2-메톡시-5-프로필페닐)-5-(피페라진-1-일메틸)이속사졸;
- [190] (59) 3-(4-플루오로-2-메톡시-5-프로필페닐)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)이속사졸;
- [191] (60) 5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-3-(5-프로필-2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 본 발명의 여러 목적상 더욱 더 바람직하다.
- [192]
- [193] 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산, 아인산 등과 같은 무기산류, 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 히드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설포산류 등과 같은 무독성 유기산, 아세트산, 안식향산, 구연산, 젖산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설포산, 4-톨루엔설포산, 주석산, 푸마르산 등과 같은 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염의 종류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노히드로젠 포스페이트, 디히드로젠 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β -히드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만델레이트 등을 포함한다. 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 화학식 1의 유도체를 메탄올, 에탄올, 아세톤, 메틸렌클로라이드, 아세트니트릴 등과 같은 유기용매에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조시켜 제조하거나, 용매

와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조시켜 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.

- [194] 본 발명의 일 양태에 있어, 본 발명에 따른 약학적으로 허용 가능한 염은 염산염 (예를 들어, 이염산염)이다.
- [195] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산염)과 반응시켜 얻는다.
- [196] 본 명세서에서 용어 "치환기(substituent)", "라디칼(radical)", "기(group)", "모이 어티(moiety)", 및 "절편(fragment)"은 서로 바꾸어 사용할 수 있다.
- [197] 만약 치환기가 "임의로 치환된" 또는 "선택적으로 치환된"으로 설명된다면, 상기 치환기는 (1) 치환되지 않거나 (2) 또는 정의된 치환기들 중 하나 이상으로 치환될 수 있다. 만약 치환 가능한 위치가 치환되지 않은 경우 기본(default) 치환기는 수소이다.
- [198] 본 명세서에서 사용된 용어 "알킬"은 (탄소수가 특별히 한정되지 않은 경우) 탄소수 1 내지 10을 가진 포화된 직쇄상 또는 분지상의 비-고리(non-cyclic) 탄화수소를 의미한다. "저급 알킬"은 탄소수가 1 내지 4인 직쇄상 또는 분지상 알킬을 의미한다. 대표적인 포화 직쇄상 알킬은 -메틸, -에틸, -n-프로필, -n-부틸, -n-펜틸, -n-헥실, -n-헵틸, -n-옥틸, -n-노닐 과 -n-데실을 포함하고, 반면에 포화 분지상 알킬은 -이소프로필, -sec-부틸, -이소부틸, -tert-부틸, 이소펜틸, 2-메틸헥실, 3-메틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2-메틸헥실, 3-메틸헥실, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2-메틸헥실, 3-메틸헥실, 4-메틸헥실, 5-메틸헥실, 2,3-디메틸부틸, 2,3-디메틸펜틸, 2,4-디메틸펜틸, 2,3-디메틸헥실, 2,4-디메틸헥실, 2,5-디메틸헥실, 2,2-디메틸펜틸, 2,2-디메틸헥실, 3,3-디메틸펜틸, 3,3-디메틸헥실, 4,4-디메틸헥실, 2-에틸펜틸, 3-에틸펜틸, 2-에틸헥실, 3-에틸헥실, 4-에틸헥실, 2-메틸-2-에틸펜틸, 2-메틸-3-에틸펜틸, 2-메틸-4-에틸펜틸, 2-메틸-2-에틸헥실, 2-메틸-3-에틸헥실, 2-메틸-4-에틸헥실, 2,2-디에틸펜틸, 3,3-디에틸헥실, 2,2-디에틸헥실, 및 3,3-디에틸헥실을 포함한다. 본 발명의 바람직한 일 양태에서, 상기 알킬은 메틸, 에틸 또는 이소프로필이다.
- [199] 본 명세서에서 사용된 용어 "알콕시"는 $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_2CH_3$, $-OC(CH_3)_2H$, $-OC(CH_3)_3$, 및 이와 유사한 것을 포함하는 $-O$ (알킬)을 의미하며, 여기에서 알킬은 위에서 정의된 것과 같다.
- [200] 본 명세서에서 " C_{1-6} ", " $C1-6$ ", 또는 " $C1-C6$ "와 같이 기재될 경우 이는 탄소수가 1 내지 6개임을 의미한다. 예를 들어, C_{1-6} 알킬은 탄소수가 1 내지 6인 알킬을 의미한다.

- [201] 본 명세서에서 사용된 용어 "할로젠" 및 "할로"는 플루오린, 클로린, 브로민 또는 아이오딘을 의미한다. 본 발명의 바람직한 일 태양에 있어, 할로젠은 브로민 또는 플루오린이다.
- [202] 본 명세서에서 사용된 용어 "할로알킬", "할로알콕시", "할로알케닐" 또는 "할로알키닐"은 각각 하나 이상의 수소 원자가 할로젠 원자로 치환된 알킬, 알콕시, 알케닐 또는 알키닐 그룹을 의미한다. 예를 들어, 할로알킬은 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CBr_3$, $-CHBr_2$, $-CH_2Br$, $-CCl_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2Cl$, $-Cl_3$, $-CHI_2$, $-CH_2I$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CH_2F$, $-CH_2-CBr_3$, $-CH_2-CHBr_2$, $-CH_2-CH_2Br$, $-CH_2-CCl_3$, $-CH_2-CHCl_2$, $-CH_2-CH_2Cl$, $-CH_2-Cl_3$, $-CH_2-CHI_2$, $-CH_2-CH_2I$, 및 이와 유사한 것을 포함한다. 본 발명의 바람직한 일 태양에서, 할로알킬은 CF_3 이다. 여기에서 알킬 및 할로젠은 위에서 정의된 것과 같다.
- [203] 본 명세서에서 사용된 용어 "싸클로알킬(cycloalkyl)"은 탄소 및 수소 원자를 가지며 탄소-탄소 다중 결합을 가지지 않는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 포화 고리(ring)를 의미한다. 모노사이클릭 고리의 예는 (C_3 - C_7)사이클로알킬 (예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸)을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. 폴리사이클릭 고리의 예는 octahydropentalene, decahydronaphthalene 등과 같은 융합된(fused) 바이사이클릭(bicyclic) 고리; spiro[3.3]heptane, spiro[3.4]octane, spiro[3.5]nonane, spiro[4.4]nonane, spiro[4.5]decane, spiro[5.5]undecane 등과 같은 스피로 고리; 및 bicyclo[2.1.1]hexane, bicyclo[2.2.1]heptane, bicyclo[2.2.2]octane 등과 같은 가교된(bridged) 바이사이클릭 고리를 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. 사이클로알킬 그룹은 선택적으로 치환될 수 있다. 일 실시예에서, 사이클로알킬 그룹은 모노사이클릭 링(고리)이다.
- [204] 본 명세서에서 사용된 "헤테로사이클(헤테로고리)" 또는 "헤테로싸클로알킬"은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4의 헤테로원자를 함유하는 포화된 4- 내지 7-멤버의 모노사이클릭, 또는 7- 내지 12-멤버의 바이사이클릭 링(고리)를 의미하며, 여기에서 질소 및 황 헤테로원자는 선택적으로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 선택적으로 사가화(quaternized)될 수 있다. 대표적인 헤테로고리는 옥시란(oxiran), 옥세탄(oxetan), 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran), 테트라하이드로피란(tetrahydropyran), 1,4-디옥산(1,4-dioxane), 아지리딘(aziridine), 아제티딘(azetidine), 피롤리딘(pyrrolidine), 피페리딘(piperidine), 피페라진(piperazine), 피롤리디논(pyrrolidinone), 히단토인(hydantoin), 발레롤락탐(valerolactam), 티이란(thiirane), 티에탄(thietane), 테트라하이드로티오펜(tetrahydrothiophene), 테트라하이드로티오피란(tetrahydrothiopyra), 모포린(morpholine), 테트라하이드로피리딘(tetrahydropyridine), 테트라하이드로피리미딘(tetrahydropyrimidine) 등을 포함한다. 헤테로사이클에는 헤테로고리 중 일부가 벤젠 또는 cyclopenta-1,3-diene 고리에 융합한

바이사이클릭 링이 포함된다. 헤테로고리는 헤테로원자 또는 탄소 원자에 의하여 부착될 수 있다. 또한, 헤테로사이클에는 앞서 언급된 폴리사이클릭 고리의 1개 이상의 탄소 원자가 질소, 산소 또는 황 원자로 치환된 융합된(fused) 바이사이클릭(bicyclic) 고리, 스피로 고리 및 가교된(bridged) 바이사이클릭 고리가 포함된다. 이러한 예로는, 예를 들어, 헤테로원자가 질소일 경우 octahydrocyclopenta[c]pyrrole, octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole, decahydroisoquinoline, decahydro-2,6-naphthyridine 등과 같은 융합된(fused) 헤테로바이사이클릭(bicyclic) 고리; 2-azaspiro[3.3]heptane, 2,6-diazaspiro[3.3]heptane, 2-azaspiro[3.4]octane, 2,6-diazaspiro[3.4]octane, 2-azaspiro[3.5]nonane, 2,7-diazaspiro[3.5]nonane, 2-azaspiro[4.4]nonane, 2,7-diazaspiro[4.4]nonane, 8-azaspiro[4.5]decane, 2,8-diazaspiro[4.5]decane, 3-azaspiro[5.5]undecane, 3,9-diazaspiro[5.5]undecane 등과 같은 스피로 고리; 및 2-azabicyclo[2.1.1]hexane, 2-azabicyclo[2.2.1]heptane, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane, 2-azabicyclo[2.2.2]octane, 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octane, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane 등과 같은 가교된(bridged) 헤테로바이사이클릭 고리를 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다.

[205] 본 명세서에서 사용된 용어 "아릴"은 5 내지 10의 고리 원자를 함유하는 탄소고리 방향족 그룹을 의미한다. 대표적인 예는 페닐(벤젠), 톨일(tolyl), 자이릴(xyllyl), 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 안트라세닐(anthracenyl), 플루오레닐(flourenyl), 인데닐(indenyl), 아주레닐(azulenyl) 등을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. 탄소고리 방향족 그룹은 선택적으로 치환될 수 있다.

[206] 본 명세서에서 사용된 "헤테로아릴"은 질소, 산소 및 황으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 가지고, 모노- 및 바이사이클릭 링 시스템을 포함하는 적어도 하나의 탄소 원자를 포함하는 5 내지 10 멤버의 방향족 헤테로고리(heterocycle) 링이다. 대표적인 헤테로아릴은 furan, 4H-pyran, pyrrole, imidazole, pyrazole, triazole, tetrazole, pyridine, pyrimidine, pyridazine, pyrazine, triazine, thiophene, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, oxadiazole, benzofuran, benzothiophene, quinoline, dihydroquinoline, isoquinoline, dihydroisoquinoline, indole, benzoxazole, benzimidazole, benzothiazole, cinnoline, phthalazine, quinazoline, 1H-azepine, thiadiazole, tetrahydroisoquinoline, tetrahydropyrazolopyrazine 등이다. 상기 헤테로아릴에서 특별한 언급이 없을 경우 2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazole, 4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazine 등과 같이 이중 결합에 수소 원자들이 추가된 dihydro, tetrahydro 형태도 해당 정의에 포함된다.

[207]

[208] 본 명세서에서 사용된 용어인 "본 발명의 화합물"은 화학식 1 각각의 화합물들 뿐만 아니라, 이들의 클라드레이트(clathrates), 수화물, 용매화물, 또는 다형체를 포함하는 의미이다. 또한 용어 "본 발명의 화합물"은 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 언급되지 않을 경우 본 발명 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염도 포

합하는 의미이다. 일 실시예에 본 발명의 화합물은 입체이성질체적으로 순수한 화합물들(예를 들어, 다른 입체이성질체가 실질적으로 없는(예를 들어, 85% ee 이상, 90% ee 이상, 95% ee 이상, 97% ee 이상, 또는 99% ee 이상))로 존재할 수 있다. 즉, 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 또는 그의 염이 호변이성적(tautomeric) 이성질체 및/또는 입체이성질체(예를 들어, 기하이성질체(geometrical isomer) 및 배좌 이성질체(conformational isomers))일 경우 그들의 분리된 이성질체 및 혼합물 각각 또한 본 발명의 화합물의 범주에 포함된다. 본 발명의 화합물 또는 그의 염이 구조 내에 비대칭 탄소(asymmetric carbon)를 가지고 있는 경우에, 그들의 광학 활성 화합물 및 라세믹 혼합물들 또한 본 발명의 화합물의 범위에 포함된다.

- [209] 본 명세서에서 사용될 경우, 용어 "결정다형(polymorph)"은 본 발명의 화합물의 고체 결정 형태 또는 그것의 복합체를 의미한다. 같은 화합물의 다른 결정다형은 다른 물리적, 화학적 그리고/또는 스펙트럼적 특성을 보인다. 물리적 특성 측면의 차이점으로는 안정성(예를 들어, 열 또는 빛 안정성), 압축성과 밀도(제제화 및 생산물 제조에 중요함), 그리고 용해율(생물학적 이용률에 영향을 줄 수 있음)을 포함하나, 이에 한정되지 아니한다. 안정성에서 차이는 화학반응성 변화들(예를 들어, 또 다른 다형으로 구성되었을 때보다 하나의 다형으로 구성되었을 때 더 빠르게 변색이 되는 것 같은 차별적 산화) 또는 기계적인 특징들(예를 들어 동역학적으로 선호된 다형체로서 저장된 정제 파편들이 열역학적으로 더 안정된 다형으로 변환) 또는 둘 다(하나의 다형의 정제는 높은 습도에서 더 분해에 예민)를 야기한다. 결정다형의 다른 물리적 성질들은 그들의 가공에 영향을 줄 수 있다. 예를 들어, 한 결정다형은 또 다른 결정다형에 비하여, 예를 들어, 그것의 형태 또는 입자의 크기 분포에 기인하여 용매화합물을 형성할 가능성이 많을 수 있거나, 여과 또는 세척이 더 어려울 수 있다.
- [210] 본 명세서에서 사용된 용어 "용매 화합물"은 비공유 분자간의 힘에 의해 결합된 화학량론적 또는 비-화학량론적인 양의 용매를 포함하는 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 의미한다. 바람직한 용매들은 휘발성이고, 비독성이며, 인간에게 극소량 투여될 수 있다.
- [211] 본 명세서에서 사용된 용어 "수화물(hydrate)"은 비공유 분자간의 힘에 의해 결합된 화학량론적 또는 비-화학량론적인 양의 물을 포함하는 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 의미한다.
- [212] 본 명세서에서 사용된 용어 "클라드레이트(clathrate)"은 게스트 분자(예를 들어, 용매 또는 물)를 가두어 놓은 공간(예를 들어, 채널(channel))을 포함한 결정 격자의 형태의 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다.
- [213] 본 명세서에서 사용된 용어 "정제된(purified)"은 분리될 때, 분리체는 90% 이상 순수한 것을 의미하며, 일 실시예에서는 95% 이상 순수하고, 다른 실시 예에서는 99% 이상 순수하고, 또 다른 실시예에서는 99.9% 이상 순수한 것을 의미한다.

- [214] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 안질환, 특히 건성 황반변성의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [215] 본 발명의 일 측면에서, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물은 오토파지 활성을 증가시키고, 오토파지 flux를 촉진시키는데, 예를 들어 안구에 축적된 불필요한 성분에 대한 제거 효과를 상승시키는 바, 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 안질환, 예를 들어 안구의 세포에 대사 산물과 같은 불필요한 성분으로부터 야기되는 안질환의 예방 또는 치료에 사용될 수 있고, 특히 건성 황반변성의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.
- [216] 본 발명에 있어서, "치료"는 본 발명에 따른 조성물의 투여로 안질환의 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.
- [217] 본 발명에 있어서, "예방"은 본 발명에 따른 조성물의 투여로 안질환의 발병을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 의미한다.
- [218] 본 발명에 있어서, "안질환"은 예를 들어 안구에 축적되는 불필요한 성분으로부터 야기되는 질환이라면 모두 포함될 수 있고, 구체적으로 A2E와 청색광에 의해 야기되는 망막질환을 의미할 수 있다. 구체적으로, 상기 안질환은 건성 황반변성(dry macular degeneration)이다. 또한, A2E와 청색광은 녹내장, 망막색소변성증(retinitis pigmentosa), 스타가트병(Stargardt disease), 맥락막 결손(choroideremia), 맥락망막 위축(gyrate-atrophy), 안구 건조증(dry eye syndrome), 눈 피로(eye strain) 등을 악화시킬 수 있으며, 이들의 치료 또는 예방에 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 유용할 수 있다.
- [219] 노인성 황반변성, 특히 건성 황반변성에 대한 정확한 병인은 대표적으로 노화에 따른 망막색소상피세포에 과도한 색소물질의 축적이 황반변성의 초기 진행 단계에 나타나는 것으로 알려져 있으며, 올-트랜스-레티날(all-trans-retinal)과 에탄올아민(ethanolamine)의 합성에 의해 생성되는 A2E은 대표적으로 망막상피세포에 축적되는 물질이며, 이는 청색광에 의해 1중항산소(singlet oxygen)를 생성하고, 탄소간 이중결합부위가 산화되면서 망막색소상피세포에 손상을 일으킬 수 있다.
- [220] 상기 안질환, 특히 건성 황반변성의 예방 또는 치료는 안구의 세포에서 오토파지 활성을 증가시키고, 오토파지 flux를 촉진시킴으로써 달성되는 것일 수 있다. 또한 A2E와 청색광에 의한 세포 사멸을 억제함으로써 달성되는 것일 수 있다.
- [221] 본 발명의 일 측면에서, 상기 안질환의 예방 또는 치료는 안구 세포에 축적된 N-레티닐리덴-N-레티닐-에탄올아민(N-retinylidene-Nretinyl-ethanolamine: A2E)이 청색광에 노출되어 손상된 ONL(outernuclear layer) 및/또는 IS/OS(inner segments/outer segments layer)가 회복됨으로써 달성되는 것일 수 있다.
- [222] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 오토파지(autophagy) 활성을 증가시킨다.

- [223] 오토파지(자가포식)는 불필요하거나 기능하지 않는 세포 구성성분을 자연적으로 분해하는 파괴 기전으로서, 다양한 세포에 불필요한 대사 산물과 같은 성분은 세포내의 다른 성분들과는 격리되어 이중막에 둘러싸이는데, 이를 오토파고솜 (autophagosome) 형성이라 한다. 오토파고솜은 그 이후 라이소솜과 융합하고 내용물들은 분해시킨다. 예를 들어 건성 황반변성의 경우 A2E와 같은 대사 산물이 발병 원인이 된다. A2E는 레티놀 유래의 대사 산물로서, 트랜스-레티날이 포스포티딜에탄올아민을 만나 A2E가 생성되는데, A2E는 청색광에 노출되면 A2E-에폭사이드 구조를 만들게 되는데 이 과정에서 활성산소종이 만들어 지고, 이로 인해 망막세포의 비가역적인 손상 또는 세포 사멸을 야기한다. 젊거나 또는 건강한 사람의 경우 A2E와 같은 불필요한 대사 산물은 오토파지 활성으로 세포에서 제거되는데, 노인과 같이 오토파지 활성이 저하되거나 또는 오토파지 활성이 손상된 사람의 경우 망막세포에서 A2E가 제거가 원활히 이루어지지 못하여, 결국 망막세포 손상과 사멸을 야기하고, 건성 황반변성이 야기된다.
- [224] 본 발명의 일 측면에서, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 3-페닐이속사졸 유도체는 놀랍게도 오토파지 활성을 증가시켜, 다시 말해 오토파지 flux를 촉진 시킴으로써, 망막세포에 불필요한 대사 산물 예를 들어 A2E를 제거하는 것으로 확인되었다. 따라서, 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 안질환, 예를 들어 안구의 세포에 대사 산물과 같은 불필요한 성분으로부터 야기되는 안질환의 예방 또는 치료에 사용될 수 있고, 특히 건성 황반변성의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 종래 간접적인 치료법만 존재했었던 건성 황반변성에 있어서 새로운 개념의 First-in class 치료제로 제공될 수 있다.
- [225] 본 발명의 일 구체예에서, 망막색소상피세포 내 A2E-형광표지물질(A2E-BDP)을 축적시킨 후 본 발명 화합물을 처리하였을 때 A2E-BDP 시그널이 현저히 감소됨을 확인하여, 본 발명 화합물이 A2E-BDP를 제거한다는 것을 확인하였다(표 1 및 도 1 참조). 또한, 망막색소상피세포 내 A2E를 축적시킨 후, 본 발명 화합물을 처리하였을 때 축적된 A2E의 양이 농도 의존적으로 감소됨을 확인하여, 본 발명 화합물이 A2E를 직접적으로 제거한다는 것을 확인하였다(도 2 참조).
- [226] 본 발명의 다른 일 구체예에서, A2E와 청색광으로 망막색소상피세포 사멸을 유도하였고, 본 발명 화합물을 처리하였을 때 농도 의존적으로 세포 사멸이 억제됨을 확인하였다(도 3 참조).
- [227] 본 발명의 또 다른 일 구체예에서, A2E와 청색광으로 유도된 망막색소상피세포 내 NF- κ B의 활성화에 대하여 본 발명 화합물을 처리하였을 때 A2E와 청색광으로 유도된 p65의 핵 내부로 이동이 억제되고, NF- κ B의 활성화가 저해되는 것을 확인하였다(도 4 참조).
- [228] 본 발명의 다른 일 구체예에서, 망막색소상피세포에서 A2E와 청색광으로 유도된 염증 관련 유전자 발현 증가에 대하여 본 발명 화합물을 처리하였을 때 농도

- 의존적으로 염증 유전자(IL-1 β , IL-6 및 CXCL8)의 발현이 억제되는 것을 확인하였다(도 5 참조).
- [229] 본 발명의 또 다른 일 구체예에서, 망막색소상피세포에 본 발명 화합물을 처리하였을 때 농도 의존적으로 오토파지 마커인 LC3-II가 증가됨을 확인하였다(도 6 참조).
- [230] 본 발명의 다른 일 구체예에서, 바필로마이신 A1을 포화농도로 처리 또는 처리하지 않은 조건에서 망막색소상피세포에 본 발명 화합물을 처리하였을 때 농도 의존적으로 오토파지 flux가 증가됨을 확인하였다(도 7 참조).
- [231] 본 발명의 또 다른 일 구체예에서, A2E가 축적된 망막색소상피세포에 본 발명 화합물을 처리하였을 때 농도 의존적으로 오토파지 마커인 LC3-II가 증가됨을 확인하였다(도 8 참조).
- [232] 본 발명의 다른 일 구체예에서, 바필로마이신 A1을 포화농도로 처리 또는 처리하지 않은 조건에서 A2E가 축적된 망막색소상피세포에 본 발명 화합물을 처리하였을 때 농도 의존적으로 오토파지 flux가 증가됨을 확인하였다(도 9 참조).
- [233] 본 발명의 또 다른 일 구체예에서, A2E와 청색광에 의해 억제된 망막색소상피세포의 오토파지에 대하여 본 발명 화합물을 처리하였을 때 농도 의존적으로 p62 단백질 농도를 감소시키는 바, A2E와 청색광에 의하여 저하된 인간망막색소상피세포내의 오토파지 활성을 복구시키는 것을 확인하였다(도 10 참조).
- [234] 본 발명의 또 다른 일 구체예에서, 실험동물에게 청색광을 조사하여, 망막색소상피세포를 손상시킨 후, 본 발명 화합물을 처리하였을 때 망막손상이 개선되었고(도 11 참조), ONL, IS/OS 두께도 회복시키는 것을 확인하였다(도 12 참조).
- [235] 따라서, 본 발명 화학식 1 화합물은 안질환, 예를 들어 안구에 축적된 불필요한 성분으로부터 야기되는 안질환의 예방 또는 치료에 유용하며, 특히 A2E와 청색광에 의해 유발된 안질환을 예방 또는 치료하는데 유용하다.
- [236] 본 발명의 약학 조성물은 단일제로도 사용할 수 있으며, 공인된 안질환 예방 또는 치료 효과를 가진다고 알려진 약학 조성물을 추가로 포함하여 복합제제로 제조하여 사용할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 또는 희석제를 추가하여 약제학적 단위 투여형으로 제형화할 수 있다.
- [237] 본 발명에 있어서, "약학적으로 허용가능한"이란 생물체를 상당히 자극하지 않고 투여 활성 물질의 생물학적 활성 및 특성을 저해하지 않는 것을 의미한다.
- [238] 본 발명에서 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 상기 약학 조성물은 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제, 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제, 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제 및 좌제로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 제형을 가질 수 있다.
- [239] 상기 약학 조성물은 경구 또는 비경구의 여러 가지 제형일 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다.

- [240] 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 하나 이상의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구투여를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.
- [241] 비경구투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제가 포함될 수 있다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텡솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 구체적으로, 안내 투여를 위한 안약, 예를 들어 점안제가 포함될 수 있다.
- [242] 본 발명의 조성물에서 화학식 1 화합물은 약학적으로 유효한 양으로 포함될 수 있다. "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분하며 부작용을 일으키지 않을 정도의 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 건강상태, 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 방법, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료 기간, 배합 또는 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고, 종래의 치료제와 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [243] 예를 들어, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 임의의 적합한 경로에 의하여 이러한 경로에 적당한 약학 조성물의 형태, 그리고 의도된 치료를 위하여 효과적인 투여량으로 투여될 수 있다. 효과적인 투여량은 단일 또는 분할 투여로 일반적으로 약 0.001 내지 약 100 mg/체중kg/일이고, 바람직하게는 약 0.01 내지 약 50 mg/kg/일이다. 나이, 중, 및 치료될 질병 또는 상태 (condition)에 따라 이 범위의 하한 미만의 투여량 수준이 적합할 수 있다. 다른 경우에는, 여전히 더 큰 투여량이 해로운 부작용없이 사용될 수 있다. 더 큰 투여량은 하루 동안 투여를 위하여, 여러 작은 투여량으로 분할될 수 있다.
- [244] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 안질환 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

- [245] 본 발명에 있어서, "개선"은 상기 조성물의 섭취로 치료되는 상태와 관련된 파라미터, 예를 들면 증상의 정도를 감소시키는 모든 행위를 의미한다.
- [246] 상기 건강식품이란 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 정제, 캡슐, 분말, 과립, 액상 및 환 등의 형태로 제조 및 가공한 식품을 의미한다. 본 발명의 건강기능식품은 당업계에서 통상적으로 사용되는 방법에 의하여 제조 가능하며, 상기 제조시에는 당업계에서 통상적으로 첨가하는 원료 및 성분을 첨가하여 제조할 수 있다. 또한 상기 건강기능식품의 제형 또한 건강기능식품으로 인정되는 제형이면 제한 없이 제조될 수 있다.
- [247] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 치료가 필요한 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 안질환 예방 또는 치료 방법을 제공한다.
- [248] 본 발명에 있어서, "대상"란 상기 안질환이 발병하였거나 발병할 가능성이 있는 포유류와 비포유류를 모두 포함하며, 예를 들어 인간을 포함한 원숭이, 소, 말, 양, 돼지, 닭, 칠면조, 메추라기, 고양이, 개, 마우스, 쥐, 토끼 또는 기니아 피그를 포함한 모든 동물을 의미하고, 바람직하게 인간이다.
- [249] 본 발명에 있어서, "투여"란 임의의 적절한 방법으로 환자에게 소정의 물질을 제공하는 것을 의미하며, 본 발명의 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있다. 예를 들어 안내 투여, 정맥 투여, 경구 투여, 국소 투여 등이 있으나, 이에 제한되지는 않는다.
- [250] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 청색광에 의한 망막 손상 보호용 약학 또는 건강기능식품 조성물을 제공한다.
- [251] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 개선 또는 보호가 필요한 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 청색광에 의한 망막 손상 개선 또는 보호 방법을 제공한다.
- [252] 나아가, 본 발명은 청색광에 의한 망막 손상 개선용 제품의 제조에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.
- [253]
- [254] 이하, 본 발명을 실시예 및 실험예에 의해 상세히 설명한다.
- [255] 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예 및 실험예에 한정되는 것은 아니다.
- [256]
- [257] <실시예 1> 3-(5-브로모-2-메톡시페닐)-5-프로필이속사졸의 제조
- [258] 하기 실시예 17의 단계 1과 2를 수행하고, 단계 3의 프로파길 알코올 대신 펜틴을 사용하여 단계 3을 수행하는 것으로부터 목적 화합물을 제조하였다.
- [259]
- [260] <실시예 2> 4-브로모-2-(5-프로필이속사졸-3-일)페놀의 제조

- [261] 상기 실시예 1과 같이 수행하되, 출발 물질로 5-브로모-2-메톡시벤즈알데히드 대신 5-브로모-2-히드록시벤즈알데히드를 사용하여 목적 화합물을 제조하였다.
- [262]
- [263] <실시예 3> 3-(2-메톡시-5-프로필페닐)-5-프로필이속사졸의 제조
- [264] 하기 실시예 17의 단계 1과 2를 수행하고, 단계 3의 프로파길 알코올 대신 펜틴을 사용하여 단계 3을 수행하고, 단계 4를 수행하였다. 얻어진 화합물을 메탄올 중에 H₂, Pd/C를 이용하여 반응시키고, 얻어진 생성물을 정제하여 목적 화합물을 제조하였다.
- [265]
- [266] <실시예 4> 3-(5-알릴-2-메톡시페닐)-5-프로필이속사졸의 제조
- [267] 하기 실시예 17의 단계 1과 2를 수행하고, 단계 3의 프로파길 알코올 대신 펜틴을 사용하여 단계 3을 수행하였다. 그 다음 단계 4를 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.
- [268]
- [269] <실시예 5> 4-알릴-2-(5-프로필이속사졸-3-일)페놀의 제조
- [270] 상기 실시예 4와 같이 수행하되, 출발 물질로 5-브로모-2-메톡시벤즈알데히드 대신 5-브로모-2-히드록시벤즈알데히드를 사용하여 목적 화합물을 제조하였다.
- [271]
- [272] <실시예 6> 4-프로필-2-(5-프로필이속사졸-3-일)페놀의 제조
- [273] 상기 실시예 3과 같이 수행하되, 출발 물질로 5-브로모-2-메톡시벤즈알데히드 대신 5-브로모-2-히드록시벤즈알데히드를 사용하여 목적 화합물을 제조하였다.
- [274]
- [275] <실시예 7> 3-(5-브로모-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메탄올의 제조
- [276] 하기 실시예 17의 단계 3까지 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.
- [277]
- [278] <실시예 8> 4-브로모-2-(5-(히드록시메틸)이속사졸-3-일)페놀의 제조
- [279] 상기 실시예 7과 같이 수행하되, 출발 물질로 5-브로모-2-메톡시벤즈알데히드 대신 5-브로모-2-히드록시벤즈알데히드를 사용하여 목적 화합물을 제조하였다.
- [280]
- [281] <실시예 9> 5-((알릴옥시)메틸)-3-(5-브로모-2-메톡시페닐)이속사졸의 제조
- [282] 하기 실시예 17과 같이 수행하되, 단계 4를 제외하고, 단계 1, 2, 3 및 5를 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.
- [283]
- [284] <실시예 10> 3-(2-메톡시-5-프로필페닐)이속사졸-5-일)메탄올의 제조
- [285] 하기 실시예 17의 단계 4까지 수행한 뒤, 얻어진 화합물을 메탄올 중에 H₂, Pd/C를 이용하여 반응시키고, 얻어진 생성물을 정제하여 목적 화합물을 제조하였다.
- [286]
- [287] <실시예 11> 5-((벤질옥시)메틸)-3-(5-브로모-2-메톡시페닐)이속사졸의 제조

- [288] 하기 실시예 17의 단계 3까지 수행한 뒤, 얻어진 화합물을 DMF 중에서 NaH 및 벤질 브로마이드와 반응시키고, 얻어진 생성물을 정제하여 목적 화합물을 제조하였다.
- [289]
- [290] <실시예 12> 에틸 2-((3-(5-브로모-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메톡시)아세트이트의 제조
- [291] 상기 실시예 11과 같이 수행하되, 벤질 브로마이드 대신 에틸 2-브로모아세트이트를 사용하여 목적 화합물을 제조하였다.
- [292]
- [293] <실시예 13> 3-(5-브로모-2-메톡시페닐)-5-(메톡시메틸)이속사졸의 제조
- [294] 상기 실시예 11과 같이 수행하되, 벤질 브로마이드 대신 브로모메탄을 사용하여 목적 화합물을 제조하였다.
- [295]
- [296] <실시예 14> 2-(5-(히드록시메틸)이속사졸-3-일)-4-프로필페놀의 제조
- [297] 상기 실시예 10과 같이 수행하되, 출발 물질로 5-브로모-2-메톡시벤즈알데히드 대신 5-브로모-2-히드록시벤즈알데히드를 사용하여 목적 화합물을 제조하였다.
- [298]
- [299] <실시예 15> (3-(5-알릴-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메탄올의 제조
- [300] 하기 실시예 17의 단계 4까지 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.
- [301]
- [302] <실시예 16> 4-알릴-2-(5-(히드록시메틸)이속사졸-3-일)페놀의 제조
- [303] 상기 실시예 15와 같이 수행하되, 출발 물질로 5-브로모-2-메톡시벤즈알데히드 대신 5-브로모-2-히드록시벤즈알데히드를 사용하여 목적 화합물을 제조하였다.
- [304]
- [305] <실시예 17> 3-(5-알릴-2-메톡시페닐)-5-((알릴옥시)메틸)이속사졸의 제조
- [306] 단계 1: (E)-5-브로모-2-메톡시벤즈알데히드 옥심의 제조
- [307] 5-브로모-2-메톡시벤즈알데히드 (1g, 4.65mmol)의 0.5M NaOH H₂O (23mL) 용액에 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (320mg, 4.60mmol)를 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 그리고 유기층은 염수와 물로 씻어주었다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 감압하에 농축하고 실리카 겔 (EtOAc/헥산=1:20)상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 (960 mg, 90 %)을 얻었다.
- [308] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 7.78 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 156.7, 145.7, 133.8, 129.8, 122.6, 113.3, 113.0, 56.0.
- [309] 단계 2: (Z)-5-브로모-N-히드록시-2-메톡시벤즈이미도일 클로라이드

- [310] (E)-5-브로모-2-메톡시벤즈알데히드 옥심 (950 mg, 4.13 mmol)의 DMF (4 mL) 용액에 N-클로로숙신이미드 (551 mg, 4.13 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 이후, 유기층은 염수와 물로 씻어주었다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 감압하에 농축시켰다.
- [311] 단계 3: (3-(5-브로모-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메탄올의 제조
- [312] 상기 단계 2에서 생성된 혼합물에 프로파길 알코올 (0.26mL, 4.54mmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (31mg, 0.12mmol), 소듐 아스코르베이트 (82mg, 0.41mmol), t-BuOH/ H_2O (1/1, 20 mL), 및 KHCO_3 (1.24g, 12.4mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반 하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 그리고 유기층은 소금물과 물로 씻어주었다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 감압하에 농축하고 실리카겔 (EtOAc/헥산=1 : 3)상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 (630 mg, 54 %)을 얻었다.
- [313] ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.61 (s, 2H). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 159.1, 156.4, 133.9, 132.0, 119.7, 113.3, 113.3, 103.5, 56.6, 56.0.
- [314] 단계 4: (3-(5-알릴-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메탄올.
- [315] (3-(5-브로모-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메탄올 (500mg, 1.76mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (203mg, 0.176mmol)의 DMF (6mL) 용액에 쉘드 튜브의 알릴트리부틸틴(Sn) (0.65 mL, 2.11 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 질소 가스를 용매에 10분 동안 버블링하여 공기를 제거하였다. 혼합물을 90 °C로 가열하고 2 시간 동안 교반 하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl 용액으로 쿨링하고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 그리고 유기층은 염수와 물로 씻어주었다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 감압하에 농축하고 실리카겔 (EtOAc/헥산=1 : 4)상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 (350 mg, 81 %)을 얻었다.
- [316] ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.96 (ddt, J=16.9, 10.0, 6.7 Hz, 1H), 5.14-4.98 (m, 2H), 4.82 (d, J=4.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.37 (d, J=6.7 Hz, 2H). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 160.3, 155.8, 137.5, 132.7, 131.4, 129.7, 117.8, 116.1, 111.7, 103.7, 56.8, 55.8.
- [317] 단계 5: 3-(5-알릴-2-메톡시페닐)-5-((알릴옥시)메틸)이속사졸의 제조
- [318] (3-(5-알릴-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메탄올 (340 mg, 1.39 mmol)의 DMF (4 mL) 용액에 알릴 브로마이드 (0.16 mL, 01.86 mmol)를 첨가하였다. 그 후 0°C에서 NaH (57 mg, 1.43 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl 용액으로 쿨링하고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 감압하에 농축하고 실리카겔

(EtOAc/헥산=1 : 10)상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 (370mg, 93 %)을 수득하였다.

[319]

[320] <실시예 18> 3-(5-알릴-2-메톡시페닐)-5-((벤질옥시)메틸)이속사졸의 제조

[321] 상기 실시예 17과 같이 수행하되, 단계 5의 알릴 브로마이드 대신 벤질 브로마이드를 사용하여 목적 화합물을 제조하였다.

[322]

[323] <실시예 19> 에틸 2-((3-(5-알릴-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메톡시)아세테이트의 제조

[324] 상기 실시예 17과 같이 수행하되, 단계 5의 알릴 브로마이드 대신 에틸 2-브로모아세테이트를 사용하여 목적 화합물을 제조하였다.

[325]

[326] <실시예 20> 3-(2-메톡시-5-프로필페닐)-5-(메톡시메틸)이속사졸의 제조

[327] 상기 실시예 17과 같이 수행하되, 단계 5의 알릴 브로마이드 대신 브로모메탄을 사용하여 단계를 수행한 뒤, 얻어진 화합물을 메탄올 중에 H₂, Pd/C 를 이용하여 반응시키고, 얻어진 생성물을 정제하여 목적 화합물을 제조하였다.

[328]

[329] <실시예 21> tert-부틸 4-((3-(5-브로모-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트의 제조

[330] 상기 실시예 17의 단계 3까지 수행하되, 단계 3의 프로파길 알코올 대신 tert-부틸 4-(프로-2-핀-1-일)피페라진-1-카복실레이트를 사용하여 목적 화합물을 제조하였다.

[331]

[332] <실시예 22> 3-(5-알릴-2-메톡시페닐)-5-((4-알릴피페라진-1-일)메틸)이속사졸의 제조

[333] 상기 실시예 21에서 제조한 화합물을 톨루엔 하에 Pd(PPh₃)₄ 및 알릴트리부틸틴(Sn)을 첨가하여 반응시켰다. 얻어진 화합물을 TFA하에 CH₂Cl₂와 반응시켜 Boc 기를 제거하고, 이어서 THF하에 NaH와 알릴 브로마이드를 반응시켜, 목적 화합물을 제조하였다.

[334]

[335] <실시예 23> 3-(5-알릴-2-메톡시페닐)-5-((4-벤질피페라진-1-일)메틸)이속사졸의 제조

[336] 상기 실시예 22와 같이 수행하되, 알릴 브로마이드 대신 벤질 브로마이드를 사용하여, 목적 화합물을 제조하였다.

[337]

[338] <실시예 24> 에틸 2-(4-((3-(5-알릴-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-일)아세테이트의 제조

- [339] 상기 실시예 22와 같이 수행하되, 알릴 브로마이드 대신 에틸 브로모아세테이트를 사용하여, 목적 화합물을 제조하였다.
- [340]
- [341] <실시예 25> tert-부틸 4-((3-(5-알릴-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트의 제조
- [342] 상기 실시예 21에서 제조한 화합물을 톨루엔 하에 Pd(PPh₃)₄ 및 알릴트리부틸틴(Sn)을 첨가하여 반응시켜 목적 화합물을 제조하였다.
- [343]
- [344] <실시예 26> tert-부틸 4-((3-(2-메톡시-5-프로필페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트의 제조
- [345] 상기 실시예 25 화합물의 메탄올 중에 H₂, Pd/C를 첨가하여 반응시키고, 얻어진 생성물을 정제하여 목적 화합물을 제조하였다.
- [346]
- [347] <실시예 27> 4-알릴-2-(5-((알릴옥시)메틸)이속사졸-3-일)페놀의 제조
- [348] 상기 실시예 17의 화합물 (15 mg)을 2 mL의 디클로로메탄에 녹였다. 이후 0°C에서 보론 트리브로마이드 (0.15 mL, 1M 디클로로메탄 용액)를 넣은 후 질소분위기 하에서 교반하였다. 반응완료 후 디클로로메탄으로 희석 후 유기층을 염수와 물로 씻어 주었다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 감압하에 농축하고 실리카 겔 (EtOAc/헥산=1/3)상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적화합물을 얻었다 (13 mg, 90%).
- [349]
- [350] <실시예 28> 3-(5-브로모-2-메톡시페닐)-5-(피페라진-1-일메틸)이속사졸·염산염의 제조
- [351] 상기 실시예 21의 화합물 (53 mg)에 다이옥산에 녹아 있는 염산액 1 mL를 넣은 후 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에서 농축한 후, 실리카 겔 (디클로메탄/메탄올=10/1) 상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적화합물을 얻었다 (30 mg, 66%).
- [352]
- [353] <실시예 29> 3-(5-알릴-메톡시페닐)-5-(피페라진-1-일메틸)이속사졸·염산염의 제조
- [354] 상기 실시예 25의 화합물 (25 mg)에 다이옥산에 녹아 있는 염산액 0.6 mL를 넣은 후 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에서 농축한 후, 실리카 겔 (디클로메탄/메탄올=10/1) 상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적화합물을 얻었다 (14 mg, 77%).
- [355]
- [356] <실시예 30> 3-(2-메톡시-5-프로필페닐)-5-(피페라진-1-일메틸)이속사졸·염산염의 제조

- [357] 상기 실시예 26의 화합물 (49 mg)에 다이옥산에 녹아 있는 염산액 1 mL를 넣은 후 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에서 농축한 후, 실리카 겔 (디클로메탄/메탄올=10/1) 상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적화합물을 얻었다 (26 mg, 53%).
- [358]
- [359] <실시예 31> (3-(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-5-일)메탄올의 제조
- [360] 상기 실시예 17의 단계 3까지 수행하되, 출발물질로 2-메톡시-5-트리플루오로메틸 벤즈알데히드를 사용하여 목적화합물을 제조하였다.
- [361]
- [362] <실시예 32> 2-(3-(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-5-일)프로판-2-올의 제조
- [363] 상기 실시예 31의 방법과 같이 합성하되, 단계 3에서 2,2-다이메틸프로파질 알코올을 사용하여 목적화합물을 제조하였다.
- [364]
- [365] <실시예 33> 2-(3-(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-5-일)에탄-1-올의 제조
- [366] 상기 실시예 31의 방법과 같이 합성하되, 단계 3에서 but-3-yn-1-ol을 사용하여 목적화합물을 제조하였다.
- [367]
- [368] <실시예 34> 3-(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)-5-(피페라진-1-일메틸)이속사졸의 제조
- [369] 상기 실시예 31의 방법과 같이 합성하되, 단계 3의 프로파질 알코올 대신 t-부틸-4-(프로-2-핀-1-일)-피페라진-1-카르복실레이트를 사용하여 중간체를 합성하였다. 이후, 염산/다이옥산액을 사용하여 Boc 기를 제거하여 목적화합물을 제조하였다.
- [370]
- [371] <실시예 35> (3-(2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-5-일)메탄올의 제조
- [372] 상기 실시예 31의 방법과 같이 합성하되, 출발물질로 2-메톡시-4-트리플루오로메틸 벤즈알데히드를 사용하여 목적화합물을 제조하였다.
- [373]
- [374] <실시예 36> 2-((3-(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-5-일)메톡시)아세트산의 제조
- [375] 실시예 31에서 얻어진 화합물을 DMF 하에서 t-부틸브로모 아세테이트/NaH 와 반응시킨 후, DCM 하에서 TFA (trifluoro acetic acid) 를 사용하여 t-부틸기를 제거하여 목적화합물을 제조하였다.
- [376]

- [377] <실시예 37> 4-((3-(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-5-일)메틸)-1-메틸피페라진-2-온의 제조
- [378] 상기 실시예 31의 방법과 같이 합성하되, 단계 3의 프로파질 알코올 대신 1-methyl-4-(prop-2-yn-1-yl)piperazine-2-one 을 사용하여 목적화합물을 제조하였다.
- [379]
- [380] <실시예 38> (3-(2-메톡시-5-모폴리노페닐)이속사졸-5-일)메탄올의 제조
- [381] 상기 실시예 7의 화합물을 사용하여 상기 실시예 17의 단계 4를 수행하되, morpholine을 RuPhos-Pd-G3/세슘카보네이트 하에서 반응시켜 목적화합물을 제조하였다.
- [382]
- [383] <실시예 39> 2-(3-(5-알릴-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)프로판-2-올의 제조
- [384] 상기 실시예 17의 단계 4까지 수행하되, 단계 3에서 2-methylbut-3-yn-2-ol 을 사용하여 목적화합물을 제조하였다.
- [385]
- [386] <실시예 40> 2-(3-(2-메톡시-5-프로필페닐)이속사졸-5-일)프로판-2-올의 제조
- [387] 상기 실시예 39의 화합물을 메탄올 하에서 H₂와 Pd/C을 이용하여 환원시킴으로써 목적화합물을 제조하였다.
- [388]
- [389] <실시예 41> 3-(5-알릴-2-메톡시페닐)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)이속사졸의 제조
- [390] 상기 실시예 17의 단계 4까지 수행하되, 단계 3에서 1-methyl-4-(prop-2-yn-1-yl)piperazine을 사용하여 목적화합물을 제조하였다.
- [391]
- [392] <실시예 42> 3-(2-메톡시-5-프로필페닐)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)이속사졸의 제조
- [393] 상기 실시예 41의 화합물을 메탄올 하에서 H₂와 Pd/C을 이용하여 환원시킴으로써 목적화합물을 제조하였다.
- [394]
- [395] <실시예 43> (3-(5-알릴-2-(트리플루오로메톡시)페닐)이소옥사졸-5-일)메탄올 제조
- [396] 상기 실시예 15와 같이 수행하되, 출발 물질로 5-브로모-2-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드를 사용하여 목적 화합물을 제조하였다.
- [397]
- [398] <실시예 44> (3-(4-알릴-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메탄올 제조
- [399] 상기 실시예 15와 같이 수행하되, 출발 물질로 4-브로모-2-메톡시벤즈알데히드를 사용하여 목적 화합물을 제조하였다.
- [400]
- [401] <실시예 45> (3-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메탄올 제조

- [402] 상기 실시예 17의 단계 3까지 수행하되, 출발 물질로 5-브로모-2-메톡시벤즈알데히드 대신 5-이소프로필-2-메톡시벤즈알데히드를 사용하여 목적 화합물을 제조하였다.
- [403]
- [404] <실시예 46> tert-부틸 4-((3-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트 제조
- [405] 상기 실시예 17의 단계 3까지 수행하되, 출발 물질로 5-이소프로필-2-메톡시벤즈알데히드를 사용하고, 단계 3의 프로파길 알코올 대신 tert-부틸 4-(프로-2-핀-1-일)피페라진-1-카르복실레이트를 사용하여 목적 화합물을 제조하였다.
- [406]
- [407] <실시예 47> 3-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-5-(피페라진-1-일메틸)이속사졸 제조
- [408] 상기 실시예 46와 같이 수행한 후 염산/디옥산액을 사용하여 Boc기를 제거하여 목적 화합물을 제조하였다.
- [409]
- [410] <실시예 48> tert-부틸 4-((3-(4-알릴-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트 제조
- [411] 상기 실시예 17의 단계 3까지 수행하되, 출발 물질로 4-브로모-2-메톡시벤즈알데히드를 사용하고, 단계 3의 프로파길 알코올 대신 tert-부틸 4-(프로-2-핀-1-일)피페라진-1-카르복실레이트를 사용하여 목적 화합물을 제조하였다.
- [412]
- [413] <실시예 49> 3-(4-알릴-2-메톡시페닐)-5-(피페라진-1-일메틸)이속사졸 제조
- [414] 상기 실시예 48와 같이 수행한 후 염산/디옥산액을 사용하여 Boc기를 제거하여 목적 화합물을 제조하였다.
- [415]
- [416] <실시예 50> tert-부틸 4-((3-(5-알릴-2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트 제조
- [417] 상기 실시예 17의 단계 4까지 수행하되, 출발 물질로 5-브로모-2-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드를 사용하고, 단계 3의 프로파길 알코올 대신 tert-부틸 4-(프로-2-핀-1-일)피페라진-1-카르복실레이트를 사용하여 목적 화합물을 제조하였다.
- [418]
- [419] <실시예 51> 3-(5-알릴-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-5-(피페라진-1-일메틸)이속사졸 제조
- [420] 상기 실시예 50와 같이 수행한 후 염산/디옥산액을 사용하여 Boc기를 제거하여 목적 화합물을 제조하였다.
- [421]

- [422] <실시예 52> 3-(5-알릴-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)이속사졸 제조
- [423] 상기 실시예 17의 단계 4까지 수행 후 염산/디옥산액을 사용하여 염 형태로 합성하되, 출발 물질로 5-브로모-2-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드를 사용하고, 단계 3의 프로파길 알코올 대신 1-메틸-4-(프로프-2-인-1-일)피페라진을 사용하여 목적 화합물을 제조하였다.
- [424]
- [425] <실시예 53> (2S,6R)-4-((3-(2-메톡시-5-프로필페닐)이속사졸-5-일)메틸)-2,6-디메틸모르폴린의 제조
- [426] 단계 1: 3-(2-메톡시-5-프로필페닐)이속사졸-5-일)메탄올
- [427] 상기 실시예 17의 단계 3까지 진행하되, 출발물질로서 2-methoxy-5-propylbenzaldehyde 을 사용하여 목적화합물을 노란색 고체로 얻었다.
- [428] LC-MS, m/z [M+1]=248.1
- [429] 단계 2: 3-(2-메톡시-5-프로필페닐)이속사졸-5-카르보알데하이드
- [430] 단계 1의 화합물 (2.3g, 9.3mmol)을 DCM (30mL)에 녹이고 Dess-Martin 페리오디난 (4.1g, 8.1mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 여과하였다. 여과된 케이크를 DCM (20mL)으로 세척하였다. 여액을 농축하여 원하는 화합물을 (1.7g, 수율 74%) 노란색 고체 형태로 얻었다.
- [431] LC-MS, m/z [M+1]=246.1
- [432] 단계 3: (2S,6R)-4-((3-(2-메톡시-5-프로필페닐)이속사졸-5-일)메틸)-2,6-디메틸모르폴린
- [433] 단계 2의 화합물 (100mg, 0.41mmol)을 DCM 에 녹이고, (2S,6R)-2,6-디메틸모르폴린 (56mg, 0.49mmol)의 용액에 아세트산 (0.05mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반 후 반응 혼합물에 NaBHAc₃ (174mg, 0.82mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반 후 반응 혼합물을 물로 퀘칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 유리 염기 형태의 화합물을 얻었다. 이를 2N HCl로 처리하여 HCl 염 형태의 목적 화합물 (94.8mg)을 노란색 고체로 얻었다.
- [434]
- [435] <실시예 54> 3-(2-메톡시-5-프로필페닐)-5-((4-메톡시피페리딘-1-일)메틸)이속사졸의 제조
- [436] 상기 실시예 53의 방법과 같이 합성하되, 단계 3에서 디메틸모르폴린 대신 4-메톡시피페리딘을 사용하여 목적화합물을 제조하였다.
- [437]
- [438] <실시예 55> 1-((3-(2-메톡시-5-프로필페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카르복실산의 제조

- [439] 상기 실시예 53의 방법과 같이 합성하되, 단계 3에서 디메틸모르폴린 대신 피페리딘-4-카르복실산을 사용하여 목적화합물을 제조하였다.
- [440]
- [441] <실시예 56> 5-((6,7-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-5(4H)-일)메틸)-3-(2-메톡시-5-프로필페닐)이속사졸의 제조
- [442] 상기 실시예 53의 방법과 같이 합성하되, 단계 3에서 디메틸모르폴린 대신 4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine 을 사용하여 목적화합물을 제조하였다.
- [443]
- [444] <실시예 57> 5-((5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-일)메틸)-3-(2-메톡시-5-프로필페닐)이속사졸의 제조
- [445] 상기 실시예 53의 방법과 같이 합성하되, 단계 3에서 디메틸모르폴린 대신 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazine 을 사용하여 목적화합물을 제조하였다.
- [446]
- [447] <실시예 58> 3-(4-플루오로-2-메톡시-5-프로필페닐)-5-(피페라진-1-일)메틸)이속사졸의 제조
- [448] 상기 실시예 17의 단계 3까지 수행하되, 출발물질로 2-methoxy-4-fluoro-5-propylbenzaldehyde 를 사용하고, 단계 3의 프로파질 알코올 대신 t-부틸-4-(프로-2-핀-1-일)-피페라진-1-카르복실레이트를 사용하여 중간체를 합성한 후, 염산/디옥산액을 사용하여 Boc 기를 제거하여 목적화합물을 제조하였다.
- [449]
- [450] <실시예 59> 3-(4-플루오로-2-메톡시-5-프로필페닐)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)이속사졸의 제조
- [451] 상기 실시예 58과 유사하게 진행하되, 단계 3의 t-부틸-4-(프로-2-핀-1-일)-피페라진-1-카르복실레이트 대신 4-메틸피페라진을 사용하여 목적화합물을 제조하였다.
- [452]
- [453] <실시예 60> 5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-3-(5-프로필-2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸의 제조
- [454] 상기 실시예 17의 단계 3까지 수행하되, 출발물질로 2-trifluoromethoxy-5-propylbenzaldehyde 를 사용하고, 단계 3에서 1-methyl-4-(prop-2-yn-1-yl)piperazine 을 사용하여 목적화합물을 제조하였다.
- [455]
- [456] <실시예 61> 2-(4-메톡시-3-(5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)이속사졸-3-일)페닐)에탄-1-올의 제조
- [457] 상기 실시예 17의 단계 3까지 수행하되, 출발물질로 3-formyl-4-methoxyphenethyl acetate 를 사용하고, 단계 3에서 1-methyl-4-(prop-2-yn-1-yl)piperazine 을 사용하여 hydroxyl 기가 아세틸기로 보호된 중간체 (4-methoxy-3-

(5-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)isoxazol-3-yl)phenethyl acetate) 를 얻었다. 이 중간체를 수산화리튬 용액으로 가수분해하여 목적화합물을 얻었다.

[458]

[459] <실시예 62> 3-(2-메톡시-5-(2-메톡시에틸)페닐)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)이속사졸의 제조

[460] 상기 실시예 17의 단계 3까지 수행하되, 출발물질로 2-methoxy-5-(2-methoxyethyl)benzaldehyde 를 사용하고, 단계 3에서 1-methyl-4-(prop-2-yn-1-yl)piperazine 을 사용하여 목적화합물을 얻었다.

[461]

[462] <실시예 63> 1-(4-((3-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-일)에탄-1-온 제조

[463] 상기 실시예 29에서 제조한 화합물을 THF하에 트리에틸아민 및 염화아세틸을 첨가하여 반응시켜, 목적 화합물을 제조하였다.

[464]

[465] <실시예 64> 3-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-5-((4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)메틸)이속사졸 제조

[466] 상기 실시예 29에서 제조한 화합물을 THF하에 트리에틸아민 및 메탄술포닐 클로라이드를 첨가하여 반응시켜, 목적 화합물을 제조하였다.

[467]

[468] <실시예 65> 3-(5-알릴-2-메톡시페닐)-5-((퀴나졸린-4-일옥시)메틸)이속사졸 제조

[469] 상기 실시예 15에서 제조한 화합물을 DMF하에 4-클로로퀴나졸린 첨가하고 그 후 0°C에서 NaH를 첨가하여 상온에서 반응시켜, 목적 화합물을 제조하였다.

[470]

[471] <실시예 66> tert-부틸 4-((3-(2-메톡시-5-(2-메틸알릴)페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[472] 상기 실시예 17의 단계 4까지 수행한 후 제조하되, 단계 3의 프로판길 알코올 대신 1-메틸-4-(프로프-2-인-1-일)피페라진을 사용하고, 단계 4의 알릴트리부틸 틴(Sn) 대신 tributyl (2-methylallyl)stannane 을 사용하여 목적 화합물을 제조하였다.

[473]

[474] <실시예 67> 3-(2-메톡시-5-(2-메틸알릴)페닐)-5-(피페라진-1-일메틸)이속사졸 제조

[475] 상기 실시예 66과 같이 수행한 후 염산/디옥산액을 사용하여 Boc기를 제거하여 목적화합물을 제조하였다.

[476]

[477] <실시예 68> (3-(2-메톡시-5-(2-메틸알릴)페닐)이속사졸-5-일)메탄올 제조

[478] 상기 실시예 15와 같이 수행하되, 단계 4의 알릴트리부틸 틴(Sn) 대신 tributyl (2-methylallyl)stannane 을 사용하여 목적 화합물을 제조하였다.

[479]

[480] <실시예 69> 3-(2-메톡시-5-(3-메틸부트-2-엔-1-일)페닐)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)이속사졸 제조

[481] 상기 실시예 17의 단계 4까지 수행 후 염산/디옥산액을 사용하여 염형태로 합성하되, 단계 3의 프로파길 알코올 대신 1-메틸-4-(프로프-2-인-1-일)피페라진을 사용하고, 단계 4의 알릴트리부틸 틴(Sn) 대신 tributyl (3-methylbut-2-en-1-yl)stannane 을 사용하여 목적 화합물을 제조하였다.

[482]

[483] 상기 실시예 1-69에서 제조한 화합물들의 NMR 및 Mass 측정결과를 하기 표에 종합하여 나타내었다.

[484] [표1]

Example No.	NMR and Mass
1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.97 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.44 (dd, 1H, J=8.8 and 2.9 Hz), 8.83 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6.43 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.75 (t, 2H, J=7.8 Hz), 1.79 (m, 2H), 1.00 (t, 3H, J=7.8 Hz); ¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) δ 173.1, 158.7, 156.2, 133.3, 131.8, 120.2, 113.1, 112.9, 102.0, 55.8, 28.6, 20.9, 13.6; LRMS (ESI) m/z 318.0 (M+Na ⁺).
2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.63 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.41 (dd, 1H, J=2.4 and 8.7 Hz), 6.97 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6.37 (s, 3H), 2.82 (t, 2H, J=7.8 Hz), 1.8 (m, 2H), 1.05 (t, 3H, J=7.3 Hz); ¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) δ 173.6, 161.3, 155.7, 133.9, 130.1, 119.3, 115.3, 111.3, 98.4, 28.4, 20.8, 13.6; LRMS (ESI) m/z 281.0 (M+H ⁺).
3	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 7.67 (d, 1H, J=1.6 Hz), 7.17 (dd, 1H, J=1.6, 5.6 Hz), 6.88 (d, 1H, J=5.6 Hz), 6.46 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.74 (m, 2H), 2.54 (t, 2H, J=5.2 Hz), 1.76 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.02 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.93 (t, J=7.2 Hz, 3H); ¹³ C NMR (150 MHz, CDCl ₃) δ 172.7, 160.1, 155.3, 135.1, 130.8, 129.3, 118.0, 111.4, 102.3, 55.7, 37.0, 28.8, 24.7, 21.0, 13.8, 13.8.
4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.70 (d, 1H, J=2.6 Hz), 7.22 (dd, 1H, J=2.4 and 8.2 Hz), 6.93 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6.47 (s, 1H), 6.01 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.37 (d, 2H, J=6.3 Hz), 2.78 (t, 2H, J=7.3 Hz), 1.82 (m, 2H), 1.04 (t, 3H, J=7.3 Hz); ¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) δ 172.7, 159.9, 155.6, 137.4, 132.4, 130.8, 129.5, 118.2, 115.7, 111.5, 102.2, 55.6, 39.2, 28.7, 20.9, 13.7; LRMS (ESI) m/z 296.0 (M+K ⁺).
5	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.47 (br s, 1H), 7.27 (d, 1H, J=1.9 Hz), 7.16 (dd, 1H, J=8.3 and 2.4 Hz), 7.01 (d, 1H, J=8.3 Hz), 6.4 (s, 1H), 6.01 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 3.37 (d, 2H, J=6.8 Hz), 2.81 (t, 2H, J=7.3 Hz), 1.84 (m, 2H), 1.05 (t, 3H, J=7.3 Hz); ¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) δ 173.0, 162.4, 154.9, 137.4, 131.7, 131.7, 130.9, 127.5, 117.3, 115.7, 113.2, 98.4, 39.1, 28.3, 20.8, 13.5; LRMS (ESI) m/z 244.1 (M+H ⁺) and 266.1 (M+Na ⁺).
6	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.42 (s, 1H), 7.25 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 2.78-2.75 (m, 2H), 2.54 (t, J=1.8 Hz, 2H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.65-1.59 (m, 2H), 1.02 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.93 (t, J=7.2 Hz, 3H); ¹³ C NMR (150 MHz, CDCl ₃) δ 173.1, 162.6, 154.6, 133.7, 131.6, 127.5, 117.2, 113.1, 98.6, 37.1, 28.5, 24.8, 20.9, 13.7, 13.6.
7	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.98 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.49 (dd, 1H, J=9.3, 2.9 Hz), 6.86 (d, 1H, J=9.3 Hz), 6.71 (s, 1H), 4.80 (d, 2H, J=5.4 Hz), 3.85 (s, 3H), 2.20 (br s, 1H); ¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) δ 170.7, 158.9, 156.2, 133.7, 131.9, 119.6, 113.1, 103.3, 56.6, 55.8, 29.6; LRMS (ESI) m/z 305.9 (M+Na ⁺).
8	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.46 (s, 1H), 7.57 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.85 (s, 2H); ¹³ C NMR (150 MHz, CDCl ₃) δ 171.3, 161.5, 155.7, 134.4, 130.29, 119.5, 114.9, 111.5, 99.6, 56.5.
9	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.00 (d, J=3 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=9, 2.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J=9 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.95-5.88 (m, 1H), 5.32 (ddd, J=17.2, 3.1, 1.5 Hz, 1H), 5.23 (ddd, J=10.4, 2.6, 1.2 Hz, 1H), 4.61 (d, J=0.6 Hz, 2H), 4.10-4.08 (m, 2H), 3.84 (s, 3H). ¹³ C NMR (150 MHz, CDCl ₃) δ 168.9, 158.9, 156.3, 133.8, 133.7, 131.8, 119.7, 118.2, 113.2, 113.1, 104.5, 71.9, 62.7, 55.9. HRMS (EI): mass calculated for C ₁₄ H ₁₄ BrNO ₃ [M ⁺], 323.0157; found, 323.0157.
10	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 7.67 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.80 (d, J=6.0, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.56 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.65-1.56 (m, 2H), 0.91 (t, J=7.2 Hz, 3H); ¹³ C NMR (150 MHz, CDCl ₃) δ 170.2, 160.3, 155.4, 135.2, 131.2, 129.3, 117.4, 111.4, 103.6, 56.7, 55.7, 37.0, 24.7, 13.8.
11	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.05 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.50-7.49 (m, 1H), 7.39-7.38 (m, 5H), 6.86 (dd, J=9, 1.2 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.87 (d, J=1.8 Hz, 3H). ¹³ C NMR (150 MHz, CDCl ₃) δ 168.9, 158.9, 156.3, 137.2, 133.8, 131.9, 128.6, 128.1, 128.0, 119.7, 113.3, 113.2, 104.6, 72.9, 62.8, 55.9. HRMS (EI): mass calculated for C ₁₅ H ₁₆ BrNO ₃ [M ⁺], 373.0314; found, 373.0316.
12	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.01-8.00 (m, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 6.86 (d, J=9 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.23 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.29 (t, J=7.2 Hz, 3H). ¹³ C NMR (150 MHz, CDCl ₃) δ 169.8, 167.9, 159.0, 156.4, 133.9, 132.0, 119.6, 113.3, 113.3, 105.2, 67.8, 63.9, 61.2, 55.9, 14.3. HRMS (EI): mass calculated for C ₁₅ H ₁₆ BrNO ₃ [M ⁺], 369.0212; found, 369.0212.
13	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.00 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.56 (d, J=3.0, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.44 (s, 3H); ¹³ C NMR (150 MHz, CDCl ₃) δ 168.7, 158.9, 156.3, 133.7, 131.9, 119.7, 113.2, 113.2, 104.4, 65.3, 58.9, 55.9.
14	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.27 (s, 1H), 7.23 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 2.53 (t, J=7.2, 2H), 2.50 (bs, 1H), 1.63-1.57 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.2, 3H); ¹³ C NMR (150 MHz, CDCl ₃) δ 170.8, 162.6, 154.4, 134.1, 131.9, 127.6, 117.2, 112.7, 99.7, 56.5, 37.1, 24.7, 13.7.

[485]

15	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.32 (s, 1H), 7.27 (d, 1H, J=1.9 Hz), 7.18 (dd, 1H, J=8.8 and 2.4 Hz), 7.01 (d, 1H, J=8.3 Hz), 6.66 (s, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.36 (d, 2H, J=6.8 Hz), 2.37 (br s, 1H); ¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) δ 170.7, 162.5, 154.8, 137.3, 132.1, 131.2, 127.7, 117.4, 115.9, 112.8, 99.6, 56.5, 39.1; LRMS (ESI) m/z 254.0 (M+Na ⁺).
16	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.32 (s, 1H), 7.27 (d, 1H, J=1.9 Hz), 7.18 (dd, 1H, J=8.8 and 2.4 Hz), 7.01 (d, 1H, J=8.3 Hz), 6.66 (s, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.36 (d, 2H, J=6.8 Hz), 2.37 (br s, 1H); ¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) δ 170.7, 162.5, 154.8, 137.3, 132.1, 131.2, 127.7, 117.4, 115.9, 112.8, 99.6, 56.5, 39.1; LRMS (ESI) m/z 254.0 (M+Na ⁺).
17	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 7.72 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.99-5.91 (m, 2H), 5.36-5.24 (m, 2H), 5.10-5.05 (m, 2H), 4.64 (d, J=0.6 Hz, 2H), 4.12-4.10 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.37 (d, J=6.7 Hz, 2H). ¹³ C NMR (150 MHz, CDCl ₃) δ 168.5, 160.2, 155.8, 137.5, 133.9, 132.6, 131.3, 129.6, 118.2, 117.8, 116.0, 111.7, 104.7, 71.9, 62.8, 55.8, 39.3. HRMS (EI): mass calculated for C ₁₇ H ₁₉ NO ₃ [M ⁺], 285.1365; found, 285.1368.
18	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 7.74 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 4H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.24 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.01-5.94 (ddt, J=16.8, 10.0, 6.7 Hz, 1H), 5.12-5.06 (m, 2H), 4.68 (d, J=0.5 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.38 (d, J=6.7 Hz, 2H). ¹³ C NMR (150 MHz, CDCl ₃) δ 168.5, 160.2, 155.8, 137.5, 137.4, 132.6, 131.4, 129.7, 128.7, 128.1, 117.8, 116.0, 111.7, 104.9, 72.9, 62.9, 55.8, 39.3. HRMS (EI): mass calculated for C ₂₁ H ₂₁ NO ₃ [M ⁺], 335.1521; found, 335.1522.
19	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 7.71 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.98-5.92 (m, 1H), 5.09-5.05 (m, 2H), 4.78 (d, J=0.5 Hz, 2H), 4.23 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.36 (d, J=6.7 Hz, 2H), 1.29 (t, J=7.1 Hz, 3H). ¹³ C NMR (150 MHz, CDCl ₃) δ 169.8, 167.4, 160.3, 155.8, 137.5, 132.6, 131.4, 129.6, 117.6, 116.0, 111.6, 105.4, 67.8, 63.9, 61.2, 55.8, 39.3, 14.3. HRMS (EI): mass calculated for C ₁₉ H ₂₁ NO ₅ [M ⁺], 331.1420; found, 331.1420.
20	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 7.69 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.56 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 2.54 (t, J=9.0 Hz, 2H), 1.64-1.58 (m, 2H), 0.90 (t, J=7.2 Hz, 3H). ¹³ C NMR (150 MHz, CDCl ₃) δ 168.2, 160.2, 155.4, 135.1, 131.1, 129.3, 117.4, 111.4, 104.7, 65.3, 58.8, 55.6, 37.0, 24.7, 13.8.
21	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 7.98 (s, 1H), 7.43-7.45 (m, 1H), 6.83 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.43 (s, 4H), 2.47 (s, 4H), 1.41 (s, 9H). ¹³ C NMR (150 MHz, CDCl ₃) δ 168.5, 158.8, 156.3, 154.7, 133.7, 131.9, 119.7, 113.2, 113.2, 105.0, 79.8, 55.9, 53.3, 52.6, 29.7, 28.4. HRMS (EI): mass calculated for C ₂₆ H ₂₆ BrN ₃ O ₄ [M ⁺], 451.1107; found, 451.1106.
22	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 7.71 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.99-5.92 (m, 1H), 5.89-5.82 (m, 1H), 5.20-5.14 (m, 2H), 5.10-5.05 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.36 (d, J=6.7 Hz, 2H), 3.01 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.62-2.52 (m, 8H). ¹³ C NMR (150 MHz, CDCl ₃) δ 168.4, 160.1, 155.8, 137.5, 134.9, 132.6, 131.2, 129.7, 118.4, 118.0, 116.0, 111.7, 105.1, 61.8, 55.8, 53.5, 53.0, 52.9, 39.3. HRMS (EI): mass calculated for C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O ₂ [M ⁺], 353.2103; found, 353.2100.
23	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 7.72 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.31-7.30 (m, 4H), 7.25-7.21 (m, 2H), 6.92 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.99-5.92 (m, 1H), 5.10-5.05 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.37 (d, J=6.7 Hz, 2H), 2.60-2.52 (m, 8H). ¹³ C NMR (150 MHz, CDCl ₃) δ 168.5, 160.1, 155.8, 137.5, 132.6, 131.2, 129.7, 129.3, 128.7, 128.4, 127.2, 127.1, 118.0, 116.0, 111.7, 105.1, 63.1, 55.8, 53.5, 53.0, 39.3. HRMS (EI): mass calculated for C ₂₅ H ₂₉ N ₃ O ₂ [M ⁺], 403.2260; found, 403.2256.
24	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 7.70 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.98-5.92 (m, 1H), 5.09-5.04 (m, 2H), 4.17 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.36 (d, J=6.7 Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.64 (s, 7H), 1.26 (t, J=7.1 Hz, 3H). ¹³ C NMR (150 MHz, CDCl ₃) δ 170.3, 168.3, 160.1, 155.8, 137.5, 132.6, 131.2, 129.7, 117.9, 116.0, 111.6, 105.1, 60.8, 59.5, 55.8, 53.5, 53.0, 52.7, 39.3, 14.4. HRMS (EI): mass calculated for C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₄ [M ⁺], 399.2158; found, 399.2160.
25	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 7.71 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.92-5.96 (m, 1H), 5.03-5.08 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.45 (t, J=4.2 Hz, 4H), 3.35 (d, J=6.6 Hz, 2H), 2.49 (s, 4H), 1.43 (s, 9H). ¹³ C NMR (150 MHz, CDCl ₃) δ 168.1, 160.1, 155.7, 154.7, 137.4, 132.6, 131.3, 129.6, 117.8, 115.9, 111.6, 105.1, 79.8, 55.7, 53.5, 52.7, 39.3, 28.5. HRMS (EI): mass calculated for C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₄ [M ⁺], 413.2315; found, 413.2318.
26	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 7.68 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.44 (t, J=4.2 Hz, 4H), 2.54 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.48 (bs, 4H), 1.64-1.59 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 0.90 (t, J=7.2 Hz, 3H); ¹³ C NMR (150 MHz, CDCl ₃) δ 168.0, 160.2, 155.3, 154.7, 135.2, 131.1, 129.3, 117.5, 111.4, 105.1, 79.7, 55.7, 53.4, 52.6, 37.0, 28.4, 24.7, 13.8.

[486]

27	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.33 (s, 1H), 7.29 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.02 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.95 (m, 2H), 5.36 (dq, J=17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.29 (dq, J=10.4, 1.3 Hz, 1H), 5.09 (m, 2H), 4.68 (d, J=0.8 Hz, 2H), 4.13 (dt, J=5.7, 1.4 Hz, 2H), 3.37 (d, J=6.6 Hz, 2H). ¹³ C NMR (150 MHz, CDCl ₃) δ 169.2, 162.6, 155.1, 137.6, 133.7, 132.2, 131.3, 127.9, 118.6, 117.7, 116.1, 113.0, 100.7, 72.2, 62.8, 39.4.; HRMS (EI+) calcd for C ₁₆ H ₁₇ NO ₃ (M ⁺) 271.1208, found 271.1206.
28	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.01 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J=0.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (d, J=0.7 Hz, 2H), 2.91 (t, J=4.9 Hz, 4H), 2.52 (s, 4H); ¹³ C NMR (150 MHz, CDCl ₃) δ 169.0, 158.9, 156.4, 133.7, 132.1, 120.0, 113.3, 113.3, 104.9, 56.0, 54.4, 54.1, 46.1.; HRMS (EI+) calcd for C ₁₅ H ₁₆ BrN ₃ O ₂ (M ⁺) 351.0582, found 351.0577.
29	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 7.71 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.95 (ddt, J=16.9, 10.0, 6.7 Hz, 1H), 5.07 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.36 (d, J=6.7 Hz, 2H), 2.95 (t, J=4.9 Hz, 4H), 2.58 (s, 4H); ¹³ C NMR (150 MHz, CDCl ₃) δ 168.4, 160.1, 155.8, 137.5, 132.6, 131.3, 129.7, 117.9, 116.0, 111.7, 105.1, 55.8, 54.0, 53.9, 45.9, 39.3.; HRMS (EI+) calcd for C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₂ (M ⁺) 313.1790, found 313.1789.
30	¹ H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 7.64 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J=0.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.65 (d, J=0.7 Hz, 2H), 2.85 (t, J=4.9 Hz, 4H), 2.49 (m, 2H), 2.46 (s, 4H), 1.57 (m, 2H), 0.86 (t, J=7.3 Hz, 3H); ¹³ C NMR (150 MHz, CDCl ₃) δ 168.4, 160.2, 155.4, 135.2, 131.1, 129.4, 117.7, 111.5, 105.1, 55.8, 54.3, 54.1, 46.1, 37.1, 24.8, 13.9.; HRMS (EI+) calcd for C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₂ (M ⁺) 315.1947, found 315.1944.
31	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 2.04 (br t, J=6.32 Hz, 1H) 3.97 (s, 3H) 4.86 (d, J=6.13 Hz, 2H) 6.78 (s, 1H) 7.09 (d, J=8.63 Hz, 1H) 7.69 (dd, J=8.63, 1.88 Hz, 1H) 8.18 (d, J=1.88 Hz, 1H). LC-MS, m/z [M+1]=274.3.
32	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.70 (s, 6H) 2.18 (br s, 1H) 3.97 (s, 3H) 6.66 (s, 1H) 7.08 (d, J=8.80 Hz, 1H) 7.68 (dd, J=8.68, 1.83 Hz, 1H) 8.16 (d, J=1.96 Hz, 1H). LC-MS, m/z [M+1]=302.2
33	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.11 (t, J=6.25 Hz, 2H) 3.97 (s, 3H) 4.03 (t, J=6.25 Hz, 2H) 6.63 (s, 1H) 7.08 (d, J=8.63 Hz, 1H) 7.67 (dd, J=8.76, 2.00 Hz, 1H) 8.16 (d, J=2.13 Hz, 1H). LC-MS, m/z [M+1]=288.1
34	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 3.33-3.41 (m, 4H) 3.45-3.55 (m, 4H) 4.02 (s, 3H) 4.49 (s, 2H) 7.20 (s, 1H) 7.36 (d, J=8.68 Hz, 1H) 7.80 (dd, J=8.74, 1.65 Hz, 1H) 8.10 (d, J=1.83 Hz, 1H). LC-MS, m/z [M+1]=342.0
35	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 7.95 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.71 (t, J=6.0 Hz, 1H), 4.63 (dd, J=6.0, 0.5 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H). LC-MS, m/z [M+1]=274
36	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.82 (s, 1H), 8.02 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.97 (s, 3H). LC-MS, m/z [M+1]=332
37	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 8.03 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.32-3.24 (m, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.79-2.71 (m, 2H). LC-MS, m/z [M+1]=370
38	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 7.28 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J=1.5 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.67 (t, J=6.0 Hz, 1H), 4.60 (d, J=5.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (t, J=4.6 Hz, 4H), 3.03 (t, J=4.7 Hz, 4H). LC-MS, m/z [M+1]=291
39	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.54 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.11 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.96-5.94 (m, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.10-5.04 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.35 (d, J=6.4 Hz, 2H), 1.50 (s, 6H). LC-MS, m/z [M+1]=274
40	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.53 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.56-2.52 (m, 2H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.50 (s, 6H), 0.89 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS, m/z [M+1]=276.2
41	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.59 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=11.6, 3.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J=11.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.03-5.94 (m, 1H), 5.14-5.06 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.48-2.35 (m, 8H), 2.17 (s, 3H). LC-MS, m/z [M+1]=328.1.
42	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.56 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 2.56-2.54 (m, 2H), 2.50-2.32 (m, 8H), 2.14 (s, 3H), 1.60-1.55 (m, 2H), 0.89 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS, m/z [M+1]=330.1
43	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7.81-7.77 (m, 1H), 7.30 (d, J=1.9 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.00-5.91 (m, 1H), 5.15-5.09 (m, 2H), 4.85 (dd, J=6.5, 0.6 Hz, 2H), 3.44 (d, J=6.7 Hz, 2H). LC-MS, m/z [M+1]=300.1
44	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7.80 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.91-6.86 (m, 1H), 6.82 (d, J=1.1 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.98 (ddt, J=16.9, 10.1, 6.7 Hz, 1H), 5.17-5.10 (m, 2H), 4.82 (dd, J=6.5, 0.5 Hz, 2H), 3.89 (d, J=3.8 Hz, 3H), 3.43 (d, J=6.7 Hz, 2H). LC-MS, m/z [M+1]=246.1.
45	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7.74 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.92 (dt, J=13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.27-1.24 (m, 6H). LC-MS, m/z [M+1]=248.1.

[487]

46	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7.76 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.47 (s, 4H), 2.91 (dt, J=14.0, 7.0 Hz, 1H), 2.52-2.50 (m, 4H), 1.44 (d, J=10.3 Hz, 9H), 1.27-1.23 (m, 6H).
47	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.62 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.14 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.44 (s, 4H), 3.38 (s, 4H), 2.91 (dt, J=13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.21 (d, J=6.9 Hz, 6H). LC-MS, m/z [M+1]=316.2.
48	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7.81 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.98 (ddd, J=16.9, 6.7, 3.5 Hz, 1H), 5.18-5.10 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.47 (s, 4H), 3.32 (d, J=2.4 Hz, 2H), 2.51 (s, 4H), 1.45 (s, 9H). LC-MS, m/z [M+1]=414.3.
49	LC-MS, m/z [M+1]=314.2.
50	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7.79 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.00-5.92 (m, 1H), 5.12 (ddd, J=4.2, 3.2, 1.6 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.50-3.45 (m, 4H), 3.44 (d, J=6.7 Hz, 2H), 2.53-2.48 (m, 4H), 1.45 (s, 9H). LC-MS, m/z [M+1]=488.2.
51	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.72 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.04-5.95 (m, 1H), 5.13 (t, J=13.6 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.48 (d, J=6.8 Hz, 2H), 3.24 (s, 4H), 3.01 (s, 4H). LC-MS, m/z [M+1]=368.2.
52	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.72 (dd, J=2.2, 0.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.00 (d, J=6.7 Hz, 1H), 5.12 (dd, J=13.6, 4.0 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.31 (d, J=1.6 Hz, 4H), 3.30 (d, J=1.6 Hz, 4H), 2.94 (s, 3H). LC-MS, m/z [M+1]=382.2.
53	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.07 (s, 1H), 7.60 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.13 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.95-3.83 (m, 5H), 3.35 (d, J=11.2 Hz, 2H), 2.69-2.54 (m, 4H), 1.61-1.56 (m, 2H), 1.13 (d, J=6.4 Hz, 6H), 0.89 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS, m/z [M+1]=345.1.
54	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.67 (s, 1H), 7.59 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.13 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.44-3.24 (m, 4H), 3.07-3.05 (m, 2H), 2.56 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.15-2.12 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.76-1.73 (m, 1H), 1.63-1.54 (m, 2H), 0.89 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS, m/z [M+1]=345.1.
55	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.29 (s, 1H), 7.60 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.13 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.47-3.33 (m, 2H), 3.03-3.01 (m, 2H), 2.56 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 2H), 0.89 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS, m/z [M+1]=359.1.
56	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.66 (s, 1H), 7.61 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.14 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J=5.2 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.49-3.42 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.56 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.61-1.54 (m, 2H), 0.89 (t, J=7.6 Hz, 3H). LC-MS, m/z [M+1]=369.1.
57	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.65 (dd, J=8.8 Hz, 2.4 Hz, 2H), 7.57 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.14 (s, 4H), 4.08 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.13 (t, J=5.2 Hz, 2H), 2.55 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.81-1.55 (m, 2H), 0.89 (t, J=7.2 Hz, 2H). LC-MS, m/z [M+1]=353.1.
58	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.09 (s, 2H), 7.65 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J=12.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.17 (s, 4H), 2.86 (s, 2H), 2.57 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.59-1.54 (m, 2H), 0.90 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS, m/z [M+1]=334.1.
59	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.61 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J=12.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.39 (d, J=12.0 Hz, 2H), 3.07-3.04 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.67-2.61 (m, 2H), 2.57 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.59-1.54 (m, 2H), 0.90 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS, m/z [M+1]=348.1.
60	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.06 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.45 (d, J=12.0 Hz, 3H), 3.15 (s, 4H), 2.82-2.75 (m, 5H), 2.66 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.66-1.58 (m, 2H), 0.91 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS, m/z [M+1]=384.1.
61	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.90 (s, 1H), 7.60 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.58 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.45 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.19 (s, 4H), 2.84-2.69 (m, 7H). LC-MS, m/z [M+1]=332.
62	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.91 (s, 1H), 7.61 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.53-3.40 (m, 4H), 3.23-3.05 (m, 7H), 2.81-2.66 (m, 7H). LC-MS, m/z [M+1]=346.
63	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.63 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.63-3.56 (m, 4H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.25 (s, 3H). LC-MS, m/z [M+1]=358.2.

[488]

64	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.64 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.28-3.25 (m, 4H), 2.85 (s, 4H), 2.68 (d, J=4.5 Hz, 4H), 1.27 (s, 3H), 1.25 (s, 3H). LC-MS, m/z [M+1]=394.2
65	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.85 (s, 1H), 8.22 (ddd, J=8.2, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.87 (ddd, J=8.5, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.24 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.9 Hz, 2H), 5.96 (dd, J=16.9, 10.1 Hz, 1H), 5.77 (d, J=0.5 Hz, 2H), 5.11-5.07 (m, 1H), 5.07-5.05 (m, 1H), 3.88 (d, J=1.5 Hz, 3H), 3.38 (d, J=6.7 Hz, 2H). LC-MS, m/z [M+1]=374.2
66	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.74(s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.46 (s, 4H), 3.30 (s, 2H), 2.51 (s, 4H), 1.67 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 1H). LC-MS, m/z [M+1] = 428.3
67	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.75 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.92 (d, J=2.5 Hz, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.49-3.46 (m, 4H), 3.34 (s, 4H), 3.06 (s, 2H), 1.56 (s, 3H). LC-MS, m/z [M+1]=328.2
68	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7.70 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.83 (d, J=6.5 Hz, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 1.68 (s, 3H). LC-MS, m/z [M+1]=260.1
69	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.87 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J=12.6 Hz, 1H), 3.94 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.88 (d, J=3.3 Hz, 3H), 3.85 (d, J=3.3 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.17 (s, 8H), 2.83-2.70 (m, 9H). LC-MS, m/z [M+1]=356.2

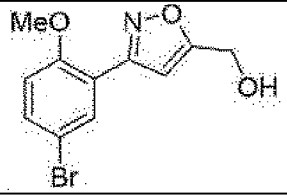
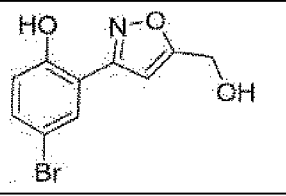
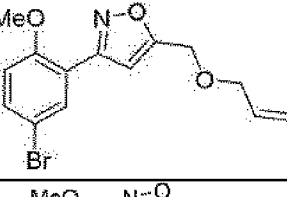
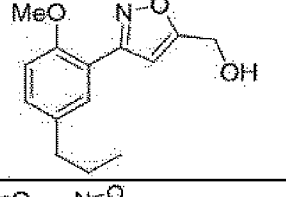
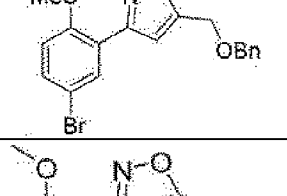
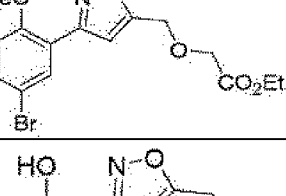
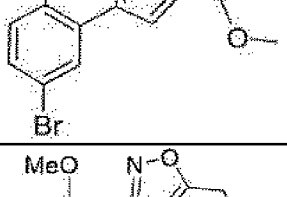
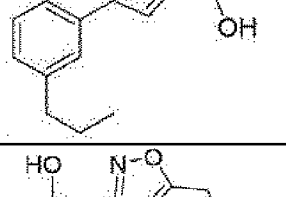
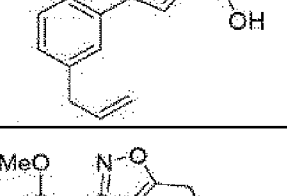
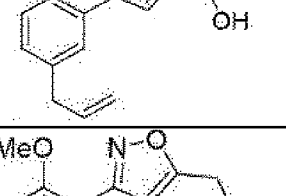
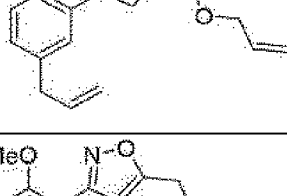
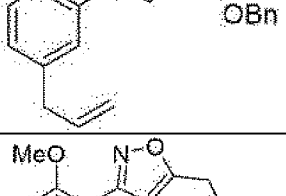
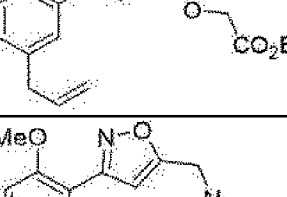
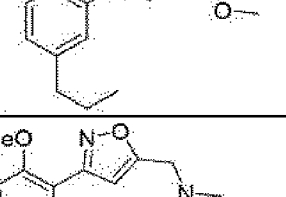
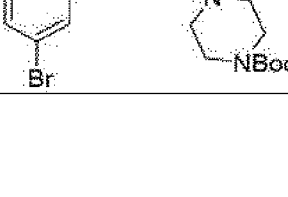

[489]

[490] 상기 실시예 1-69에서 제조한 화합물의 화학 구조식을 하기 표에 종합하여 나타내었다.

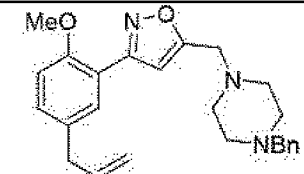
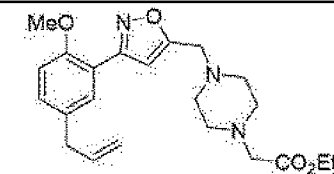
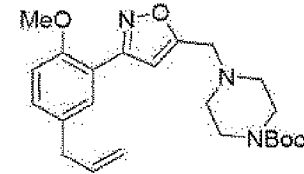
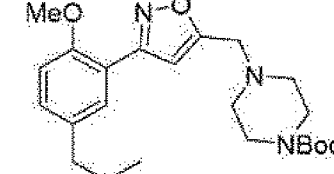
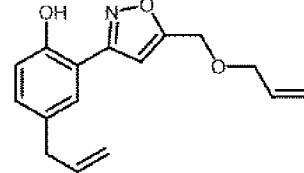
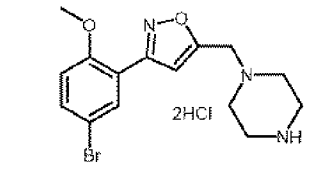
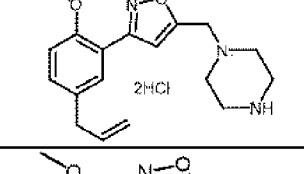
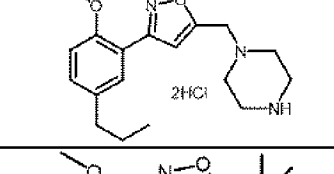
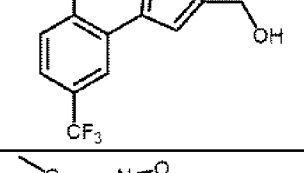
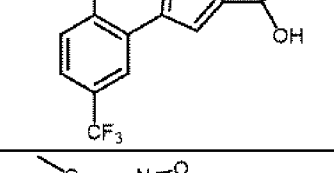
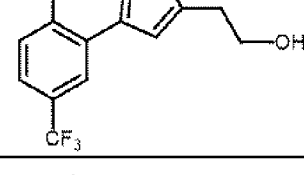
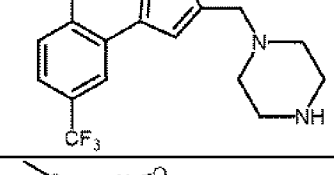
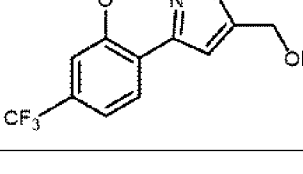
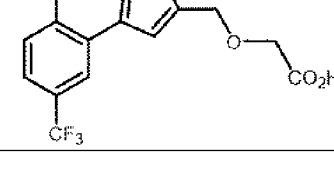
[491] [표2]

Example No.	Chemical Structure	Example No.	Chemical Structure
1		2	
3		4	
5		6	

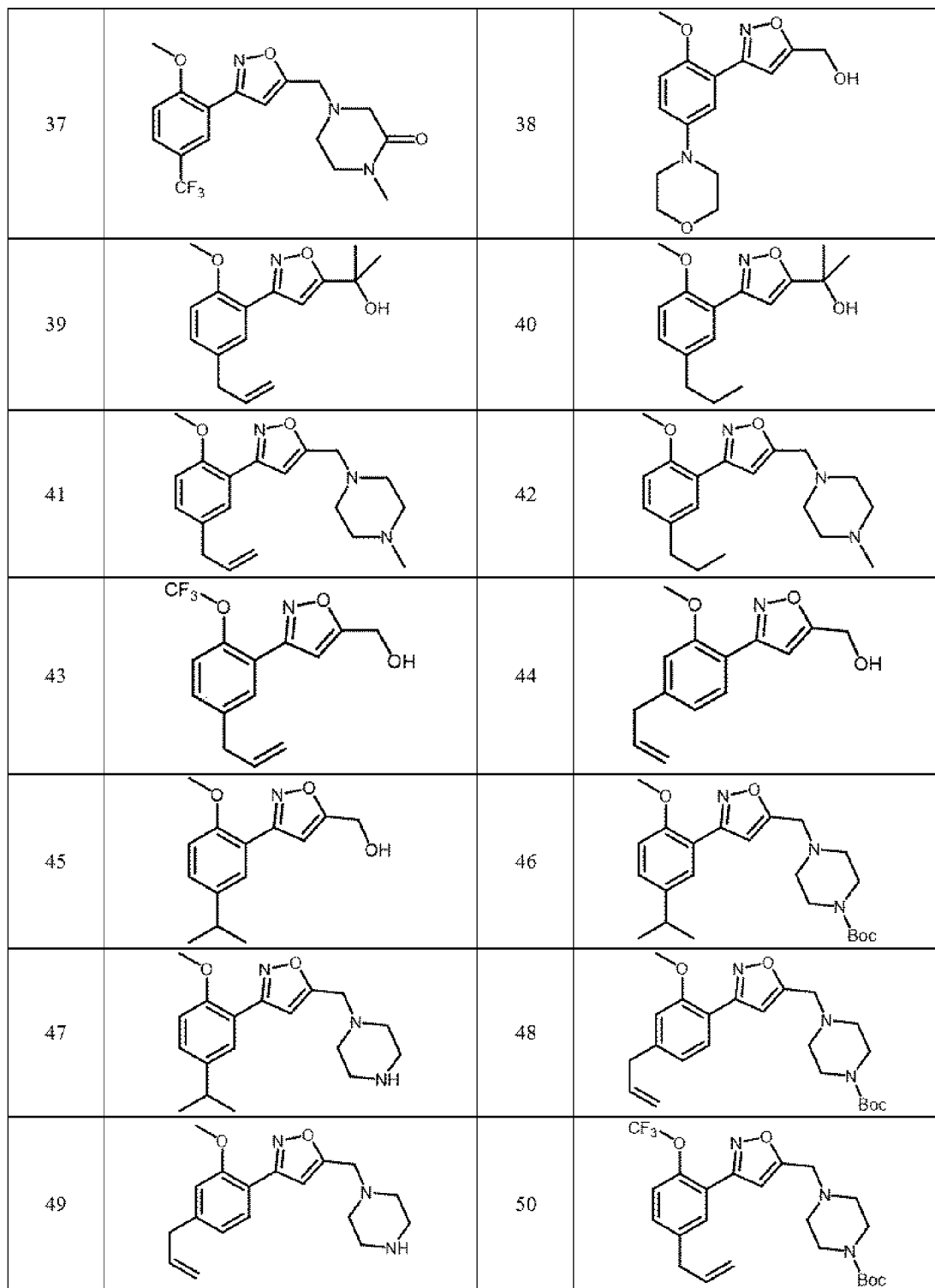
[492]

7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	

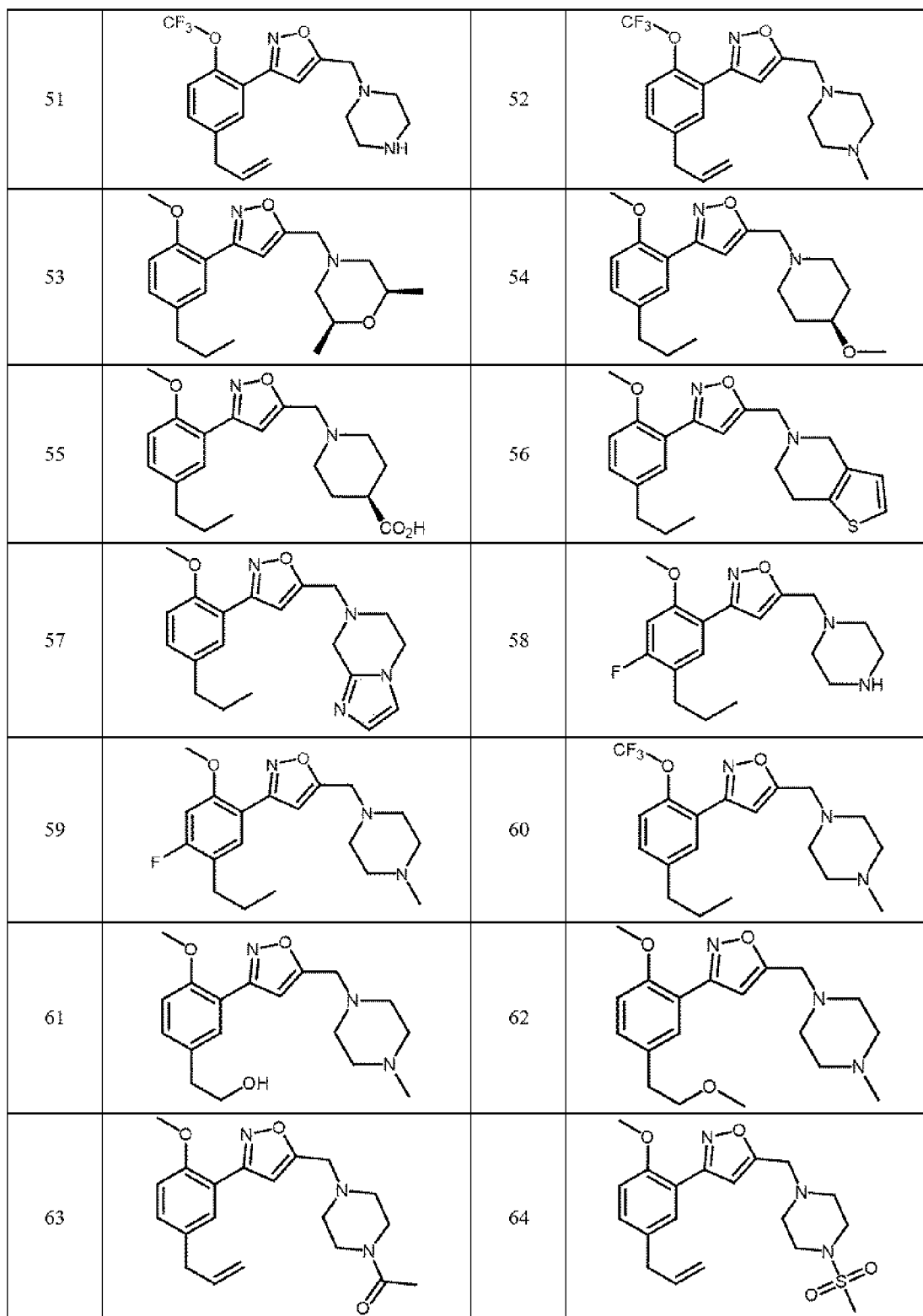
[493]

23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

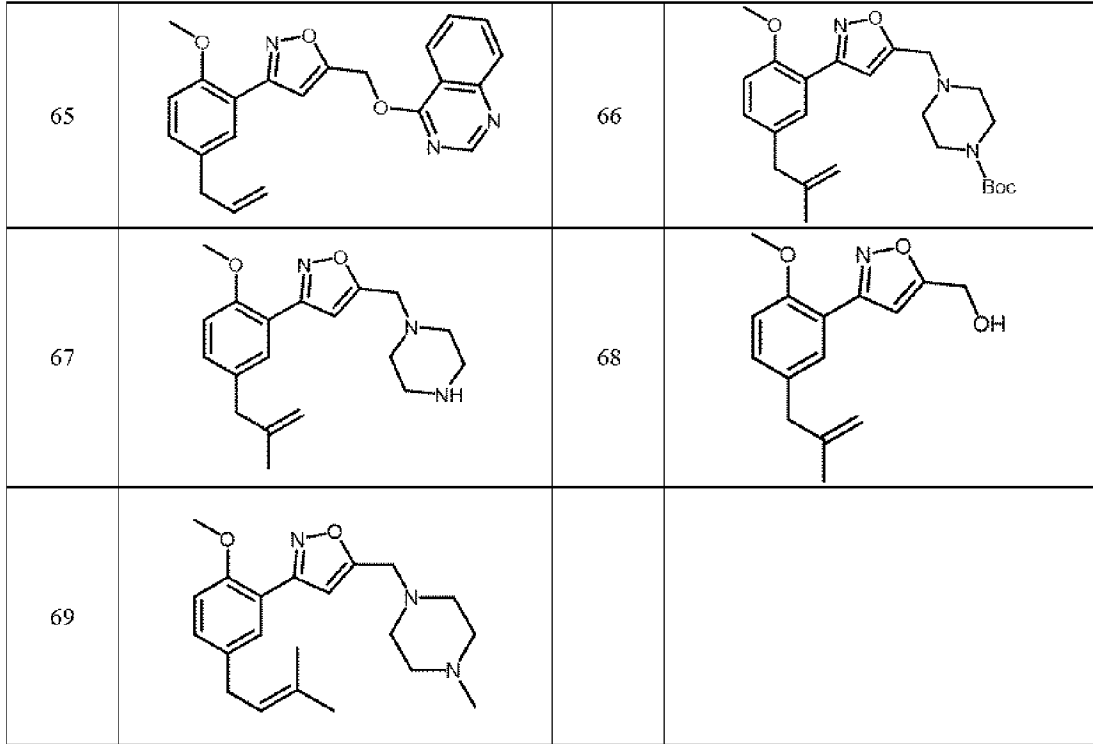
[494]



[495]



[496]



[497]

[498]

<실험 예 1> 인간 망막색소상피세포 내에 존재하는 A2E-형광표지물질(A2E-BDP) 제거 능력을 가지는 화합물 스크리닝

[499]

<1-1> 실험 방법

[500]

실험에 사용된 인간 망막색소상피세포주(ARPE-19)는 ATCC (American Type Culture Collection)로부터 분양받았다. ARPE-19 세포주는 10% FBS를 함유한 DMEM 배지에서 배양되었다. 배양 후 4×10^3 cell/well 농도로 96-well 플레이트에 분주하고 24시간 배양하였다. A2E-형광표지 물질(A2E-BDP)을 $10 \mu\text{M}$ 농도로 ARPE-19 세포주에 24시간 처리하여 ARPE-19 세포주에 A2E-BDP의 축적을 유도하였다.

[501]

본 발명 화합물에 의한 세포내 A2E 제거능을 평가하기 위하여, 검출이 용이한 A2E-형광표지 물질(A2E-BDP)을 사용하였다. 위의 방법으로 준비된 A2E-BDP가 축적된 ARPE-19 세포에 각각의 시험 화합물을 $50 \mu\text{M}$ 의 농도로 단회 처리 후 24시간 동안 배양하였다. 각각의 96-well 내에 단백질 분해효소 억제제가 함유된 세포용해 완충액 (50mM Tris-chloride, pH 8.0, 150mM 염화나트륨, 1% NP-40, 1% 나트륨 테옥시콜레이트, 1% 나트륨 도데실 설페이트 및 2 mM 에틸렌디아민 테트라 아세트산)을 가하여 세포를 파쇄하였다. 만들어진 세포 파쇄액을 백색 96-well 플레이트로 옮긴 후 형광 마이크로 플레이트 리더 (VICTOR™ X3, Perkin Elmer, USA)를 이용하여 형광 강도를 측정하였다 (excitation 485nm, emission 535nm). 그 결과를 하기 표에 나타내었다.

[502]

<1-2> 실험 결과

[503] [표3]

실시예	50 μ M에서 A2E-BDP의 제거능 (%)
1	20.8
2	28.2
3	0.6
4	24.7
5	26.9
6	24.0
7	16.6
8	-15.3
9	26.2
10	7.7
11	65.0
12	21.7
13	31.0
14	35.2
15	48.1
16	49.9
17	61.7
18	65.1
19	37.4
20	17.2
21	64.9
22	47.4
23	45.5
24	38.5
25	45.9
26	66.7

[504] 상기 표 3을 살펴보면, ARPE-19 세포내 A2E-형광표지물질(A2E-BDP)을 축적시킨 후 본 발명 실시예 화합물을 처리하였을 때 형광측정에 의한 A2E-BDP 시그널이 현저히 감소됨이 확인된다. 따라서 본 발명 화합물이 A2E-BDP를 제거한다

는 것을 알 수 있다. 특히 실시예 11, 17, 18, 21 및 26 화합물이 60% 이상의 높은 제거능을 나타내었다.

[505]

[506] 추가 화합물을 중심으로 후속 LC3-II 생성 능력의 평가를 다음과 같이 수행하였다. ARPE-19를 1×10^5 cell/well 농도로 6-well 플레이트에 분주하고 24시간 배양하였다. 이후 하기 표 4에 나열된, 본 발명에 따른 실시예 화합물들을 1, 5, 10, 25, 및 $50 \mu\text{M}$ 농도로 12시간 처리하였다. 이후, 단백질 분해효소 억제제가 함유된 세포용해 완충액을 가하여 세포 파쇄액을 만들었다. LC3-II 수준은 항-LC3-II 항체 (Cell Signaling Technology, MA, USA)를 사용하여 웨스턴 면역블롯팅 방법으로 측정하였다. 내부 대조군으로 β -actin (Cell Signaling Technology)에 대한 항체를 이용하여 위와 동일하게 웨스턴 면역블롯팅에 의해 측정하였다. 그 결과를 표 4에 나타내었다.

[507]

[표4]

실시예	10 μM 에서 LC3-I I 생성능력(fold)	실시예	10 μM 에서 LC3-I I 생성능력(fold)
28	4.6	49	1.1
29	5.8	50	>25
30	2.3	51	>15
31	0.8	52	>13
32	0.9	53	0.9
33	1.5	54	2.8
34	2.5	55	1.8
35	1.1	56	1.5
36	2.3	57	1.1
37	2.2	58	3.2
38	1.2	59	3.1
39	0.7	60	3.1
40	1.6	61	0.9
41	2.3	62	2.4
42	2.3	63	1.9
43	19.7	64	2.6
44	3.8	65	1.8
45	2.5	66	>18

46	1.5	67	22.7
47	2.7	68	7.7
48	>15	69	5

[508]

[509] <실험예 2> 농도별 A2E-형광표지 물질의 제거 효과

[510] <2-1> 실험 방법

[511] ARPE-19 세포주를 4×10^4 cell/well 농도로 24-well 플레이트에 분주하고 24시간 배양하였다. ARPE-19 세포주에 A2E-BDP 축적을 유도 하기 위하여, A2E를 $10 \mu\text{M}$ 농도로 24시간 처리하였다. 상기 A2E-BDP 함유 ARPE-19 세포를 17번 화합물(10, 25, $50 \mu\text{M}$)로 24 시간 동안 처리하였다. 각각의 세포내 A2E-BDP 정도를 Nikon Eclipse Ti-U 형광 현미경 (일본 도쿄)을 이용하여 510nm에서 형광 이미지를 측정하였다. 또한 일반 위상차 현미경을 이용하여 화합물 처리에 따른 세포수의 변화 유무를 관찰하였고, 그 결과를 도 1에 나타내었다. 한편, 대조물질로 루테인(lutein)이 사용되었다.

[512] <2-2> 실험 결과

[513] 도 1을 살펴보면, 본 발명 실시예 17번 화합물의 처리 후 위상차 현미경으로 관찰한 결과, 의미 있는 세포수의 변화는 없었다. 따라서 실시예 17번 화합물은 실험에 사용한 농도에서 ARPE-19세포에 대한 세포독성은 없는 것으로 확인되었다.

[514] 한편, A2E와 A2E-BDP를 ARPE-19 세포에 축적시킨 후 형광현미경(Nikon NIS-Elements, AR, Japan)으로 관찰하였을 때 A2E-BDP가 쉽게 확인되었고, 본 발명 실시예 17번 화합물을 10, 25 및 $50 \mu\text{M}$ 농도별로 A2E와 함께 처리한 실험군에서는 농도 의존적으로 형광세기의 감소가 관찰되었다. 이는 실시예 17번 화합물 처리에 의하여 세포내 A2E-BDP의 양적 감소가 일어났음을 의미한다. 대조군으로 사용한 루테인 처리군의 경우 형광세기의 감소가 관찰되었으나, 본 발명 실시예 17번 화합물이 루테인에 비하여 더욱 우수한 A2E-BDP의 제거능을 갖는 것으로 확인되었다.

[515]

[516] <실험예 3> 인간 망막색소상피세포 내 A2E의 제거 효과 확인

[517] 상기 표 1과 도 1에서 화합물에 의한 세포 내 A2E의 감소를 측정하기 위하여 형광 관찰이 용이한 A2E-형광물질(A2E-BDP)를 이용하였다. 선행연구 보고에서 A2E-BDP는 A2E와 세포내 동태 및 특성이 동일하다고 알려졌으나, 생체 내에 실제하는 물질은 A2E이므로, HPLC법을 이용하여 아래와 같이 실험하여 세포내 A2E의 양적 변화를 직접 측정하였다.

[518] <3-1> 실험 방법

[519] ARPE-19 세포주를 4×10^3 cell/well 농도로 6-well 플레이트에 분주하고 24시간 배양하였다. ARPE-19 세포주에 A2E를 $50 \mu\text{M}$ 농도로 48시간 처리하여 A2E를 세

포내 축적시켰다. A2E 제거능 평가를 위해, A2E 함유 ARPE-19 세포에 본 발명 실시예 17번 화합물(10, 25, 50 μ M)로 24 시간 동안 처리하였다. 이후 ARPE-19 세포를 인산염 완충 식염수 (PBS)로 세척한 후 단백질 분해효소 억제제가 함유된 세포용해 완충액을 가하여 세포 파쇄액을 만들었다. 위에서 얻은 시료에 클로로포름과 메탄올 (2 : 1, vol / vol)을 가하고 흔들어서 A2E를 추출한 다음 10,000g에서 10 분 동안 원심 분리했다. 유기상(organic phase)을 진공 조건에서 건조시키고 100mL의 아세토니트릴에 재용해 시켰다. LC-MS (Shimadzu LC-MS 2010EV) 분석은 C18 컬럼 (2 '50mm)과 아세토니트릴 및 0.1 % 포름산(농도 구배, 0-100 %, 0-10 분; 유속 1.0 ml/분; 503 nm에서 모니터링)을 이용하여 수행되었다. ARPE-19 세포의 세포질에 존재하는 A2E의 추출 과정상의 모든 작업은 A2E의 파괴를 막기 위하여 약한 적색 광 아래에서 진행되었다. 실험 결과는 도 2에 나타내었다.

[520] <3-2> 실험 결과

[521] 도 2를 살펴보면, A2E가 축적된 ARPE-19 세포를 본 발명 실시예 17번 화합물 처리 시 축적된 A2E의 양이 농도의존적으로 현저히 감소됨이 확인된다. 따라서 본 발명 화합물이 A2E를 직접적으로 제거한다는 것을 알 수 있다.

[522]

[523] <실험예 4> 청색광 유도 망막색소상피세포 사멸 억제 효과

[524] <4-1> 실험 방법

[525] 인간 망막색소상피세포에 축적된 A2E는 청색광 조사에 의해 세포독성을 유발하는 것으로 알려져 있다. 인간 망막색소상피세포주를 이용하여, 본 발명 화합물의 청색광 조사에 의한 세포 사멸을 억제하는 효과를 측정하였다.

[526] ARPE-19 세포주를 2×10^4 cell/well 농도로 6-well 플레이트에 분주하고 24시간 배양하였다. ARPE-19 세포주에 A2E 축적을 유도하기 위하여, A2E를 25 μ M 농도로 48시간 간격으로 총 3회 처리하였다. 마지막 A2E를 처리하고 24시간 후, 본 발명 실시예 17번 화합물을 10, 25, 50 μ M 농도로 각각 24시간 간격으로 총 2회 처리하였다. 이후 추가로 24시간 배양한 후에 청색광(BL, 430 nm, 7500 lux)을 30분 조사하고, 24시간 동안 배양하였다. 현미경으로 세포 사멸 여부를 관찰하였으며, Image J(National Institutes of Health, USA)를 이용하여 살아있는 세포 수를 측정함으로써 정량적인 세포 생존율을 계산하였다. 결과를 도 3에 나타내었다.

[527] <4-2> 실험 결과

[528] 도 3의 위쪽 사진 결과를 살펴보면, A2E 축적 단독(A2E 그룹)으로는 세포 생존율에 어떠한 변화도 나타나지 않았고, A2E와 청색광 조사를 함께 시행했을 때 (AB 그룹) ARPE-19 세포의 사멸이 유도됨이 확인된다. A2E와 청색광 조사를 함께 시행한 세포사멸 모델에 본 발명 실시예 17번 화합물을 처리한 실험군에서는 세포 사멸이 현저히 억제됨을 확인하였다.

[529] 도 3의 아래쪽 실험 결과를 보면, Image J를 이용하여 정량화 한 세포 생존율에서도 본 실시예 17번 화합물 처리에 따라 통계적으로 유의하게 A2E와 청색광 조사에 의한 세포사멸이 억제되는 효과를 확인하였다.

[530]

[531] <실험예 5> 망막색소상피세포에서 청색광 유도 NF-κB 활성화 억제 효과

[532] <5-1> 실험 방법

[533] 세포는 외부의 병원성 분자(PAMP) 등의 자극을 받으면 IκB로부터 NF-κB 이합체(p50-p65 이합체)가 분리되고 활성화된다. 분리된 NF-κB 이합체는 핵막을 통과하여 핵안으로 들어가서 DNA와 결합, 유전자 전사를 활성화시키는 과정에 이르게 되고, 이는 NF-κB의 활성화를 의미한다. 따라서, p65의 세포질 또는 핵내 수준의 변화를 측정함으로써 NF-κB 활성화에 대한 본 발명 화합물의 억제 효과를 평가할 수 있다. 아래와 같이 실험하였다.

[534] ARPE-19 세포주를 2×10^4 cell/well 농도로 6-well 플레이트에 분주하고 24시간 배양하였다. ARPE-19 세포주에 A2E 축적을 유도 하기 위하여, A2E를 25μM 농도로 48시간 간격으로 총 3회 처리하였다. 마지막 A2E를 처리하고 24시간 후, 본 발명 실시예 17번 화합물을 10, 25μM 농도로 각각 24시간 간격으로 총 2회 처리하였다. 이후 추가로 24시간 배양한 후에 청색광(BL, 430 nm, 7500 lux)을 30분 조사하고, 24시간 동안 배양하였다. 세포질내 단백질은 단백질 분해효소 억제제가 포함된 세포질 추출 버퍼 (10mM HEPES, 60mM KCl, 1mM EDTA, 0.03 %, 1mM DTT, pH 7.6)를 사용하여 추출되었다. 원심 분리에 의해 핵을 수집한 후, 핵 단백질을 단백질 분해효소 억제제가 포함된 Nuclear Extract Buffer (20mM Tris.HCl, 420mM NaCl, 1.5mM MgCl₂, 0.2mM EDTA 및 25 % glycerol, pH 8.0)를 사용하여 추출하였다. p65의 수준은 항-p65 항체 (Cell Signaling Technology, MA, USA)를 사용하여 웨스턴 면역블롯팅 방법으로 측정하였다. 세포질 및 핵 분획에 대한 내부 대조군으로 각각 α-tubulin (Cell Signaling Technology)과 히스톤 H3 (Abcam, Cambridge, UK)에 대한 항체를 이용하여 위와 동일하게 웨스턴 면역블롯팅에 의해 측정되었다. 그 결과를 도 4에 나타내었다.

[535] <5-2> 실험 결과

[536] 도 4를 살펴보면, ARPE-19 세포에 A2E와 청색광을 조사하였을 때 p65의 핵 내부로의 이동이 관찰되었고, 이는 NF-κB의 활성화를 의미한다. 한편, 본 발명의 실시예 17번 화합물 처리에 의하여 p65의 핵 내부로의 이동이 억제됨으로써, NF-κB의 활성화가 억제되었음을 알 수 있다.

[537]

[538] <실험예 6> 망막색소상피세포에서 청색광 유도 염증 유전자 발현 억제 효과

[539] <6-1> 실험 방법

[540] ARPE-19 세포주를 2×10^4 cell/well 농도로 6-well 플레이트에 분주하고 24시간 배양하였다. ARPE-19 세포주에 A2E를 축적시키고, 청색광을 조사하고, 본 발명 실시예 17번 화합물을 처리하는 과정은 상기 실험예 5와 동일하게 수행하였다. 청색광을 조사하고 24시간 경과 후, 트리졸 시약(Trizole reagent, Invitrogen)을 사용하여 ARPE-19 세포로부터 총 RNA를 분리하였으며, 총 RNA를 나노드랍

(Nanodrop, Thermo Scientific)을 이용하여 정량하였다. 이후, 0.5 µg의 총 RNA를 이용하여 cDNA를 합성하였고, 이를 주형으로 하여 하기 표 5에 기재된 프라이머 (primer) 및 실시간 유전자 증폭기 LC480(Roche)를 이용하여 증폭하였다(PCR 조건: 변성- 95°C, 10초; 프라이머 결합- 60°C, 10초; 신장- 72°C, 10초).

[541] [표5]

유전자	프라이머(forward)	프라이머(reverse)
18S	GAGGATGAGGTGGAACGTGT	TCTTCAGTCGCTCCAGGTCT
IL1β	CCACCTCCAGGGACAGGATA	AACACGCAGGACAGGTACAG
IL6	CCCCAGGAGAAGATTCCAAA	TTGTTTTCTGCCAGTGCCTC
CXCL8	TGAATTACGGAATAATGAGTT AGAAC	TCAACCAGCAAGAAATTACTAA T

[542] 이때, 18S에 대한 PCR 결과를 대조군으로 이용하여, ARPE-19 세포주에서 측정된 유전자의 상대적 양을 보정하였고, 실험 결과는 도 5에 나타내었다.

[543] <6-2> 실험 결과

[544] 도 5를 살펴보면, A2E 축적과 청색광 조사에 의하여 ARPE-19 세포주에서 염증 관련 유전자(IL-1β, IL-6 및 CXCL8)의 mRNA의 발현이 현저히 증가하는 것을 알 수 있다. 한편, 본 발명 실시예 17번 화합물 처리에 의하여 이들 유전자의 발현이 통계학적으로 유의성이 있게 감소됨이 확인되었다(P<0.05).

[545]

[546] <실험예 7> 망막색소상피세포에서 오토파지(autophagy) 활성화 효과

[547] <7-1> 실험 방법

[548] ARPE-19를 1X10⁵ cell/well 농도로 6-well 플레이트에 분주하고 24시간 배양하였다. 이후 본 발명 실시예 17번 화합물을 10, 25, 및 50 µM 농도로 12시간 처리하였다. 이후, 단백질 분해효소 억제제가 함유된 세포용해 완충액을 가하여 세포 파쇄액을 만들었다. LC3-II 수준은 항-LC3-II 항체 (Cell Signaling Technology, MA, USA)를 사용하여 웨스턴 면역블롯팅 방법으로 측정하였다. 내부 대조군으로 β-actin (Cell Signaling Technology)에 대한 항체를 이용하여 위와 동일하게 웨스턴 면역블롯팅에 의해 측정되었고, 도 6 (위쪽 그래프)에 나타내었다.

[549] 한편, 세포내 오토파고좀 형성을 다음과 같이 관찰하였다. 세포를

Lipofectamine™ 2000 시약 (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)을 사용하여 GFP-LC3 (Addgene Inc., MA, USA)을 발현하는 플라스미드로 ARPE-19 세포주에 형질 감염시켰다. 48시간 배양한 후, 본 발명 실시예 17번 화합물을 25µM 농도로 처리하였다. 추가로 12시간 배양한 후 세포는 4 % 파라포름알데히드를 사용하여 10분 동안 고정되었다. 이어서 세포를 5분마다 PBS로 3회 세척 하였다. 마지막으로 GFP-LC3의 puncta 형성을 공 초점 레이저 스캐닝 현미경 (일본 도쿄 니콘)을 사

용하여 관찰하였다. 핵을 1 μ g/mL의 Hoechst 33342 (Thermo Scientific, Rockford, IL, USA)로 염색하였고, 관찰된 이미지를 도 6 (아래쪽 사진 결과)에 나타내었다.

[550] <7-2> 실험 결과

[551] 도 6의 그래프 결과를 살펴보면, ARPE-19 세포주에 본 발명 실시예 17번 화합물 처리에 의하여 오토파지 마커인 LC3-II의 증가가 관찰되었다. LC3-II는 오토파지 활성화의 주요 지표 단백질의 중의 하나이다. 오토파지가 활성화되면 LC3-II는 오토파고솜 형성에 관여하여 세포질 내에서 puncta를 형성하게 된다.

[552] 도 6의 사진 결과를 살펴보면, 실시예 화합물 17번 처리에 의하여 세포내 LC3-II puncta가 관찰되었다. 이에, 본 발명의 화합물은 오토파지 과정을 활성화 시키는 것으로 확인된다.

[553]

[554] <실험예 8> 망막색소상피세포에서 오토파지 flux 개선 효과

[555] <8-1> 실험 방법

[556] 오토파지 flux는 바필로마이신 A1 (Abcam, Cambridge, United Kingdom)의 존재 및 부재 하에 본 발명 실시예 17번 화합물 처리에 의한 LC3-II 단백질 형성의 변화 정도를 웨스턴 블롯팅으로 비교함으로써 측정되었다(Seranova E. et al. Autophagy: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology, vol. 1880, pp 389-428, 2019, https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8873-0_26).

[557] 본 실험의 오토파지 flux 측정은 오토파지 억제제로 알려진 바필로마이신 A1을 포화농도로 이용하였다. 바필로마이신 A1은 리소솜 V-ATPase를 억제하여 이의 산성화를 억제하고, Ca²⁺ 펌프 SERCA를 억제하여 오토파고솜-리소솜 융합을 막음으로써, 오토파지 flux를 차단한다. 오토파지 동안 LC3는 오토파고솜 막에서 LC3-I에서 LC3-II로 전환되고, 후속적으로 LC3-II는 결국 분해되는데, 바필로마이신 A1과 같은 억제제에 노출되면 오토파고솜-리소솜 융합이 억제되는바 LC3-II 축적이 발생된다. 따라서, 바필로마이신 A1 포화농도로 존재 또는 부재하에 본 발명 실시예 화합물 처리에 따른 LC3-II의 수준을 살핌으로써 오토파지 flux에 대한 본 발명 실시예 화합물의 효과를 판단할 수 있다.

[558] 본 실험은 구체적으로, ARPE-19 세포주를 1X10⁵ cell/well 농도로 6-well 플레이트에 분주하고 24시간 배양하였다. ARPE-19 세포주에 본 발명 실시예 17번 화합물을 10, 25, 50 μ M 농도로 12 시간 동안 처리 하였다. 여기에 단백질 분해효소 억제제가 함유된 세포용해 완충액을 가하여 세포 파쇄액을 만들었다. LC3-II 수준은 특정 항-LC3-II 항체 (Cell Signaling Technology, MA, USA)를 사용하여 웨스턴 면역블롯팅 방법으로 측정하였다. 한편, 바필로마이신 A1를 2nM 농도로 4시간 처리 조건에서 실시예 17번 화합물을 위와 동일하게 처리 후 LC3-II의 양을 웨스턴 면역블롯팅 방법으로 측정하였다. 내부 대조군으로 β -actin (Cell Signaling Technology)의 양을 측정하였다. 상기에서 얻은 밴드의 density를 Image J 프로그램을 이용하여 정량화 한 후, 바필로마이신 A1이 있을 때와 없을 때의 LC3-II 단

백질 양의 차이를 계산하여 오토파지 flux를 측정하였고, 그 결과를 도 7에 나타내었다.

[559] <8-2> 실험 결과

[560] 도 7에서와 같이, 본 발명 실시예 17번 화합물은 바필로마이신이 없을 때와 비교하여 바필로마이신 존재 하에 더욱 현저한 LC3-II의 증가를 보였다. 이는 결과적으로 본 발명 실시예 17번 화합물이 AREP-19 세포주에서 오토파지 flux를 현저히 증가시키는 화합물이라는 것을 확인한 것이다.

[561]

[562] <실험예 9> A2E 축적된 망막색소상피세포에서 오토파지 활성화 효과

[563] <9-1> 실험 방법

[564] A2E는 세포내 오토파지 작용을 억제하는 것으로 알려져 있다. 따라서 본 발명 실시예 17번 화합물이 A2E가 축적된 ARPE-19 세포주에서도 오토파지를 증가시키는지 여부를 측정하였다.

[565] 구체적으로, ARPE-19 세포주를 1×10^5 cell/well 농도로 6-well 플레이트에 분주하고 24시간 배양하였다. A2E를 $25 \mu\text{M}$ 농도로 24시간 처리하였다. 이후, 본 발명 실시예 17번 화합물을 25, 50, $100 \mu\text{M}$ 농도로 각각 12시간 처리하였다. 이후 세포 파쇄액 제조와 웨스턴 면역블롯팅 방법에 의한 LC3-II의 측정은 상기 실험예 7과 동일하게 진행하였고, 그 결과를 도 8에 나타내었다.

[566] <9-2> 실험 결과

[567] 도 8에서와 같이, A2E가 축적된 ARPE-19 세포주에 본 발명 실시예 17번 화합물 처리에 의하여 오토파지의 마커인 LC3-II의 증가가 관찰되었다. 이는 본 발명의 화합물이 A2E가 축적되어있는 ARPE-19 세포주에서도 오토파지 과정을 활성화시키는 것으로 확인되는 것이다.

[568]

[569] <실험예 10> A2E 축적된 망막색소상피세포에서 오토파지 flux 개선 효과

[570] <10-1> 실험 방법

[571] 본 발명 실시예 17번 화합물이 A2E가 축적된 ARPE-19 세포주에서도 오토파지 flux를 증가시키는지 여부를 측정 하였다. 즉, ARPE-19 세포주를 1×10^5 cell/well 농도로 6-well 플레이트에 분주하고 24시간 배양하였다. A2E를 $25 \mu\text{M}$ 농도로 24시간 처리하였다. 본 발명 실시예 17번 화합물은 10, 25, $50 \mu\text{M}$ 농도로 각각 12시간 처리하였다. 바필로마이신 처리 (2 nM 4시간 처리), 세포 파쇄액 제조와 웨스턴 법에 의한 LC3-II의 측정 방법은 상기 실험예 8과 동일하게 진행하였다.

[572] <10-2> 실험 결과

[573] 실험 결과를 도 9에 나타내었다. 도 9에서와 같이, 본 발명 실시예 17번 화합물은 A2E가 축적된 ARPE-19 세포주에서도 바필로마이신 존재 하에 더욱 현저한 LC3-II의 증가를 보였다. 결과적으로 실시예 17번 화합물은 A2E가 축적된 AREP-19 세포주에서 오토파지 flux를 현저히 증가시킴을 알 수 있었고, 또한 이

로부터 실시예 17번 화합물이 오토파지 flux를 개선시키고 이로부터 세포에 축적된 A2E가 제거되는 것임을 알 수 있었다.

[574]

[575] <실험예 11> A2E와 청색광에 의해 억제된 오토파지에 대하여 화합물의 개선 효과

[576] <11-1> 실험 방법

[577] A2E는 청색광에 의하여 활성화된 후에 오토파지 과정을 더욱 현저히 억제하는 것으로 알려져 있다. 따라서 A2E와 청색광에 의하여 억제된 오토파지를 본 발명 화합물이 복원시킬 수 있는지를 확인하였다.

[578] 오토파고좀 형성과정에서 p62는 분해시킬 물질에 특이적으로 결합하고, 동시에 LC3 단백질에 결합함으로써 자가포식체를 형성한다. 오토파지가 억제되면 p62와 유비퀴틴화된 단백질들로 구성된 응집체(agggregates)가 형성되고 세포에 p62이 축적된다. 따라서, 세포내 p62의 수준 변화를 측정함으로써 A2E와 청색광에 의하여 억제된 오토파지에 대하여 본 발명 화합물의 개선 효과를 평가할 수 있고, 아래와 같이 실험하였다.

[579] 구체적으로, ARPE-19 세포주를 2×10^4 cell/well 농도로 6-well 플레이트에 분주하고 24시간 배양하였다. ARPE-19 세포주에 A2E 축적을 유도 하기 위하여, A2E를 $25 \mu\text{M}$ 농도로 48시간 간격으로 총 3회 처리하였다. 마지막 A2E를 처리하고 24시간 후, 실시예 화합물 17을 각각 24시간 간격으로 총 2회 처리하였다. 이후 추가로 24시간 배양한 후에 청색광(BL, 430nm, 7500 lux)을 30분 조사하고, 24시간 동안 배양하였다. 각각의 세포에 단백질 분해효소 억제제가 함유된 세포용해 완충액을 가하여 세포파쇄액을 만들었다. 세포내 p62 양은 항-p62 항체 (Santa Cruz, TX, USA)를 이용하여 웨스턴 면역 블롯팅 방법으로 측정하였다. 항- β -actin 항체 (Santa Cruz)를 이용하여 동일한 방법으로 세포내 β -actin의 양을 측정하여 대조군으로 사용하였다. 그 결과를 도 10에 나타내었다.

[580] <11-2> 실험 결과

[581] 실험 결과를 도 10에 나타내었다. 도 10을 보면, ARPE-19 세포주에서 A2E의 축적과 청색광 조사에 의하여 p62 단백질의 현저한 증가가 관찰되었다. A2E의 축적과 청색광 조사에 의하여 증가된 p62 단백질에 대하여 본 발명 실시예 17번 화합물을 처리한 결과, 농도 의존적으로 p62 단백질 농도를 감소시키는 것을 확인되었다. 따라서, 본 발명의 화합물은 A2E와 청색광에 의하여 저하된 인간망막색소상피세포내의 오토파지 활성을 복구시켜주는 효능을 가지며, 오토파지 활성을 복구시켜 세포에 축적된 A2E의 제거를 촉진시킨다는 것을 알 수 있다.

[582]

[583] <실험예 12> 청색광 유도 망막손상 동물모델에 대한 화합물의 개선 효과

[584] 실험동물(Balb/c mice)에서 청색광으로 유도한 망막손상에 대하여 본 발명 화합물의 개선 효과를 확인하였다. 실시예 화합물을 4주간 반복 경구 투여하여 아래의 실험을 실시하였다. 모든 시험은 한국건설생활환경시험연구원(KCL, Korea

Conformity Laboratories) 바이오본부(송도, 인천) 비임상센터에서 진행하였으며 동물실험윤리위원회의 승인(승인번호: IA20-04287)을 거쳐 수행되었다.

[585] <12-1> 실험 방법

[586] 특정병원균 부재(SPF) 슛컷 BALB/c 마우스 (오리엔트바이오, 한국), 80 마리 (5 주령)를 1주일간 순화하였다. 이후 투여 전일에 체중을 측정하고 excel program을 이용하여 순위화한 체중으로 군 분리를 실시하였다. 평균체중의 $\pm 20\%$ 범위 내에 속하는 동물만을 시험에 사용하였다. 군 분리 후 24 시간 암실조건을 유지하였으며 이후 청색광 조사기간 내내 암실조건을 유지하였다.

[587] 실험동물을 isoflurane으로 흡입마취한 후 청색광 조사장치를 이용하여 10,000 lux의 청색광을 2주간 총 14회 (1 hr /day) 조사하였다. 시험물질은 HP-beta-cyclodextrin를 5% CMC Na 용액에 용해시켜 10% 농도로 만든 것에 본 발명의 실시예 17번 화합물을 용해시켜 사용하였다. 10 ml/kg/day을 투여액량으로하여 각 실험동물 당 25mg/kg/day 용량으로 투여 하였다. 시험물질 투여는 시험동물의 경배부 피부를 잡아 보정한 후 경구투여용 존데를 이용하여 강제 경구투여 하였다. 1 회/일, 7 일/주, 4 주간, 투여 당일 오전 중에 투여하였다. 초기 2주간은 청색광 조사 기간과 겹치며 청색광 조사 종료 후 2주를 더하여 총 4 주간 투여하였다. 투여 당일에는 청색광 조사 전 시험물질을 투여하였다. 투여 개시 전 및 1 회/주에 모든 동물의 양안을 검사하였다. 산동제를 점적하여 동공을 확장시킨 후 안저카메라(Genesis-D, Kowa Co. Ltd., Japan)를 이용하여 눈의 안저부위를 관찰하고 시험물질 투여 종료 후에 각 동물에 대하여 사진을 촬영하였다.

[588] 실험 종료 후 모든 동물에 대해서 양쪽 안구를 적출하여 Davidson's 액에 고정하였다. Hematoxylin and Eosin staining (H&E)을 하였으며 Axio Vision SE644(ZEISS) 프로그램을 이용하여 망막신경중추로부터 140 μm (좌/우) 위치에서 ONL (outernuclear layer)과 IS/OS (inner segments/outer segments layer) 두께의 평균값을 측정하였다. 반대쪽 안구의 ONL 및 IS/OS 두께를 유사한 방법으로 측정 후 양안의 평균값을 최종 두께로 사용하였다. 각 군간의 일원배치 분산분석(one-way ANOVA test)과 student's t-test를 사용하였고 $p < 0.05$ 이하일 때 통계학적으로 유의하다고 판정하였다. 통계분석 프로그램은 상용으로 널리 사용되는 통계 패키지인 SPSS 12.0 K 프로그램(SPSS, Chicago, IL, U.S.A.)을 이용하였다. 시험모델이 형성되지 않은 동물에 대하여 통계에서 제외하였다.

[589] <12-2> 실험 결과

[590] 실험결과를 도 11 및 12에 나타내었다. 안저카메라를 이용하여 관찰한 결과, 정상대조군에 비해 청색광 조사 대조군에서 망막손상을 확인되었다. 안구조직의 조직형태학적 분석결과도, 정상대조군에 비해 청색광 조사 대조군에서 ONL 및 IS/OS 두께가 감소가 확인되었다. 반면에 본 발명 실시예 화합물의 25 mg/kg/day 경구 투여군에서는 안저검사상 망막손상이 개선되었다(도 11). 또한 청색광 조사에 의해 현저하게 감소된 ONL 및 IS/OS 두께도 본 발명 실시예 화합물 투여로 통계학적으로 유의하게 ($p < 0.01$) 회복되었다(도 12).

[591]

[592] <실험예 13> 다른 실시예 화합물들의 농도별 A2E-BDP 제거능 평가

[593] 상기 표 3의 실험결과에서 60% 이상의 높은 제거능을 나타낸 실시예 11, 17, 18, 21 및 26 화합물들에 대해 농도별 A2E-BDP 제거능을 다시 평가하였다. A2E-형 광표지물질(A2E-BDP) 제거 능력은 (시험 화합물을 표시된 농도로 처리한 것을 제외하고는) 실험예 1에 따라 평가하였다. 그 결과를 도 13에 나타내었다.

[594] 도 13에 나타나는 바와 같이, 본 발명에 따른 실시예 17 화합물뿐만 아니라, 실시예 11, 18, 21 및 26 화합물들 또한 농도 의존적으로 A2E의 양이 감소됨을 확인하였다. 따라서 본 발명 화합물이 A2E를 직접적으로 제거한다는 것을 알 수 있다.

[595]

[596] <실험예 14> 다른 실시예 화합물들의 오토파지 활성화 평가

[597] 상기 표 3의 실험결과에서 60% 이상의 높은 제거능을 나타낸 실시예 11, 17, 18, 21 및 26 화합물의 인간 망막색소상피세포 내 오토파지 활성화 효과를 평가하였다. 시험 화합물을 표시된 농도로 처리하고 세린 349번 잔기가 인산화된 p62 단백질 (p-p62(S349))의 증가를 통한 오토파지 활성화 효과를 항 p-p62-항체를 이용하여 웨스턴 면역 블롯팅 방법으로 측정하였으며, 그 결과를 도 14에 나타내었다. 세포 내 P-p62(S439) 수준의 증가는 오토파지 활성화를 나타내는 주요 지표 중의 하나이다.

[598] 도 14에 나타나는 바와 같이, 본 발명에 따른 실시예 17 화합물뿐만 아니라, 실시예 11, 18, 21 및 26 화합물들 또한 농도 의존적으로 오토파지를 활성화시킴을 알 수 있었다.

[599]

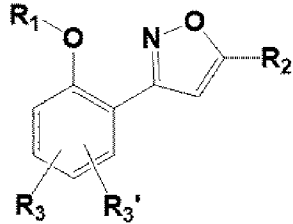
[600] <실험예 15> 다른 실시예 화합물들의 오토파지 활성화 평가

[601] 상기 표 2의 실시예 화합물 중에서 오토파지 활성화 능력을 가지며 세포 독성이 낮은 것으로 예상되는 실시예 화합물들의 인간 망막색소상피세포 내 오토파지 활성화 효과를 실험예 7에 따라 평가하였다. 즉, LC3-II의 증가를 통한 오토파지 활성화 효과를 농도 의존적으로 평가하였으며, 그 결과를 도 15 및 16에 나타내었다.

[602] 도 15 및 16에 나타나는 바와 같이, 본 발명에 따른 실시예 28, 30, 34, 41, 42, 47, 58, 59, 및 60 화합물들은 화합물의 농도 의존적인 우수한 오토파지 활성화 효과를 나타내었다.

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
[화학식 1]



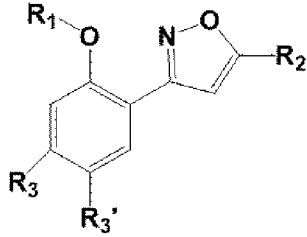
상기 화학식 1에서,

R₁은 수소, C₁₋₆알킬, 또는 C₃₋₆싸클로알킬이고, 여기에서 선택적으로 C₁₋₆알킬 또는 C₃₋₆싸클로알킬은 하나 이상의 수소가 히드록시, C₁₋₃알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환되고,

R₂는 수소, -C₁₋₆알킬, C₃₋₆싸클로알킬, -C₁₋₆알콕시, -C₁₋₃알킬렌-ORa, -C₁₋₃알킬렌-NRaRb, -C₁₋₃알킬렌-헤테로싸클로알킬, 또는 -C₁₋₃알킬렌-헤테로아릴이며, 여기에서 Ra와 Rb는 서로 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, C₃₋₆싸클로알킬, 알릴, 벤질, -C₁₋₃알킬렌-NH-C₁₋₃알킬, -C₁₋₃알킬렌-OH, -C₁₋₃알킬렌-COOH, -C₁₋₃알킬렌-COO-C₁₋₃알킬, 파이롤리딘, -C₁₋₃알킬렌-파이롤리딘, 아릴, 또는 헤테로아릴이며, 여기에서 선택적으로 상기 -C₁₋₆알킬, C₃₋₆싸클로알킬, C₁₋₆알콕시, C₁₋₃알킬렌 또는 헤테로싸클로알킬의 하나 이상의 수소는 =O, -C₁₋₃알킬, -OH, -COOH, -CO-C₁₋₃알킬, -CONH₂, -SO₂-C₁₋₃알킬, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, 할로젠, 알릴, 페닐, 벤질, -C₁₋₃알킬렌-OH, -C₁₋₃알킬렌-COOH, -C₁₋₃알킬렌-COOC₁₋₃알킬, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 또는 tert-부톡시카르보닐로 치환되며,

R₃ 및 R₃'는 서로 독립적으로 수소, 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, C₃₋₆싸클로알킬, 헤테로싸클로알킬, -CH₂-CR₄(=CR₅R₆), -CN, 할로C₁₋₃알킬, -C₁₋₃알킬렌-OR₄, -C(O)R₄, -C₁₋₃알킬렌-C(O)R₄, -C₁₋₃알킬렌-COOH, 또는 -COOH이고, 여기에서 R₄, R₅, 및 R₆는 서로 독립적으로 수소, 메틸, 또는 -NH₂인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 화학식 1은 하기 화학식 1a의 구조를 가지며,
[화학식 1a]



상기 화학식 1a에서,

R_1 은 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-6} 싸클로알킬이고, 여기에서 선택적으로 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 싸클로알킬은 하나 이상의 수소가 히드록시, C_{1-3} 알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환되고,

R_2 는 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, C_{3-6} 싸클로알킬, $-C_{1-6}$ 알콕시, $-C_{1-3}$ 알킬렌-ORa, $-C_{1-3}$ 알킬렌-NRaRb, $-C_{1-3}$ 알킬렌-헤테로싸클로알킬, 또는 $-C_{1-3}$ 알킬렌-헤테로아릴이며, 여기에서 Ra와 Rb는 서로 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 싸클로알킬, 알릴, 벤질, $-C_{1-3}$ 알킬렌-NH- C_{1-3} 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬렌-OH, $-C_{1-3}$ 알킬렌-COOH, $-C_{1-3}$ 알킬렌-COO- C_{1-3} 알킬, 파이롤리딘, $-C_{1-3}$ 알킬렌-파이롤리딘, 아릴, 또는 헤테로아릴이며, 여기에서 선택적으로 상기 $-C_{1-6}$ 알킬, C_{3-6} 싸클로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 알킬렌 또는 헤테로싸클로알킬의 하나 이상의 수소는 =O, $-C_{1-3}$ 알킬, -OH, -COOH, -CO- C_{1-3} 알킬, -CONH₂, -SO₂- C_{1-3} 알킬, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, 할로젠, 알릴, 페닐, 벤질, $-C_{1-3}$ 알킬렌-OH, $-C_{1-3}$ 알킬렌-COOH, $-C_{1-3}$ 알킬렌-COOC C_{1-3} 알킬, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 또는 tert-부톡시카르보닐로 치환되며,

R_3 및 R_3' 는 서로 독립적으로 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 싸클로알킬, 헤테로싸클로알킬, $-CH_2-CR_4(=CR_5R_6)$, -CN, 할로 C_{1-3} 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬렌-OR₄, -C(O)R₄, $-C_{1-3}$ 알킬렌-C(O)R₄, $-C_{1-3}$ 알킬렌-COOH, 또는 -COOH이고, 여기에서 R₄, R₅, 및 R₆는 서로 독립적으로 수소, 메틸, 또는 -NH₂인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 3]

제2항에 있어서,

상기 화학식 1a에서,

R_1 은 수소, 또는 C_{1-6} 알킬이고, 여기에서 선택적으로 C_{1-6} 알킬은 하나 이상의 수소가 할로젠에서 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환되고,

R_2 는 $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬렌-ORa, $-C_{1-3}$ 알킬렌-NRaRb, 또는 $-C_{1-3}$ 알킬렌-피페라진, $-C_{1-3}$ 알킬렌-피페리딘, $-C_{1-3}$ 알킬렌-모르포린, $-C_{1-3}$ 알킬렌-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine, $-C_{1-3}$ 알킬렌-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazine, $-C_{1-3}$ 알킬렌-피롤리딘, $-C_{1-3}$ 알킬렌-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane, 또는 $-C_{1-3}$ 알킬렌-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octane이며, 여기에서 Ra와 Rb는 서로 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 싸클로알킬, 알릴, 벤질, C_{1-3} 알킬렌-OH,

-C₁₋₃알킬렌-COOH, -C₁₋₃알킬렌-COO-C₁₋₃알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이며, 여기에서 선택적으로 상기 -C₁₋₆알킬, C₃₋₆싸클로알킬, C₁₋₆알콕시, C₁₋₃알킬렌 또는 헤테로싸클로알킬의 하나 이상의 수소는 =O, -C₁₋₃알킬, -OH, -COOH, -CO-C₁₋₃알킬, -CONH₂, -SO₂-C₁₋₃알킬, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, 할로젠, 알릴, 페닐, 벤질, -C₁₋₃알킬렌-OH, -C₁₋₃알킬렌-COOH, -C₁₋₃알킬렌-COOC₁₋₃알킬, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 또는 tert-부톡시카르보닐로 치환되며,

R₃ 및 R₃'는 서로 독립적으로 수소, 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 헤테로싸클로알킬, -CH₂-CR₄(=CR₅R₆) (예를 들어, 알릴), -CN, 할로C₁₋₃알킬, -C₁₋₃알킬렌-OR₄, -C(O)R₄, -C₁₋₃알킬렌-C(O)R₄, -C₁₋₃알킬렌-COOH, 또는 -COOH이고, 여기에서 R₄, R₅, 및 R₆는 서로 독립적으로 수소, 메틸, 또는 -NH₂인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 4]

제3항에 있어서,

상기 화학식 1a에서,

R₁은 수소, 메틸, 또는 -CF₃이고,

R₂는 -C₁₋₆알킬, -C₁₋₃알킬렌-ORa, -C₁₋₃알킬렌-피페라진, -C₁₋₃알킬렌-피페리딘, -C₁₋₃알킬렌-모르포린, -C₁₋₃알킬렌-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine, 또는 -C₁₋₃알킬렌-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazine이며, 여기에서 Ra와 Rb는 서로 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, 알릴, 벤질, -C₁₋₃알킬렌-COO-C₁₋₃알킬, 페닐, 퀴나졸린, 또는 피리딜이며, 여기에서 선택적으로 상기 -C₁₋₆알킬, C₁₋₃알킬렌 또는 헤테로싸클로알킬의 하나 이상의 수소는 =O, -C₁₋₃알킬, -OH, -COOH, -CO-C₁₋₃알킬, -CONH₂, -SO₂-C₁₋₃알킬, 할로젠, 알릴, 페닐, 벤질, -C₁₋₃알킬렌-OH, -C₁₋₃알킬렌-COOH, -C₁₋₃알킬렌-COOC₁₋₃알킬, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 또는 tert-부톡시카르보닐로 치환되며,

R₃ 및 R₃'는 서로 독립적으로 수소, 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 헤테로싸클로알킬, -CH₂-CR₄(=CR₅R₆), -CN, -할로C₁₋₃알킬, -C₁₋₃알킬렌-OR₄, -C(O)R₄, -C₁₋₃알킬렌-C(O)R₄, -C₁₋₃알킬렌-COOH, 또는 -COOH이고, 여기에서 R₄, R₅, 및 R₆는 서로 독립적으로 수소 또는 메틸인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 5]

제1항에 있어서, 상기 화합물은

- (1) 3-(5-브로모-2-메톡시페닐)-5-프로필이속사졸;
- (2) 4-브로모-2-(5-프로필이속사졸-3-일)페놀;
- (3) 3-(2-메톡시-5-프로필페닐)-5-프로필이속사졸;
- (4) 3-(5-알릴-2-메톡시페닐)-5-프로필이속사졸;
- (5) 4-알릴-2-(5-프로필이속사졸-3-일)페놀;
- (6) 4-프로필-2-(5-프로필이속사졸-3-일)페놀;

- (7) 3-(5-브로모-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메탄올;
- (8) 4-브로모-2-(5-(히드록시메틸)이속사졸-3-일)페놀;
- (9) 5-((알릴옥시)메틸)-3-(5-브로모-2-메톡시페닐)이속사졸;
- (10) 3-(2-메톡시-5-프로필페닐)이속사졸-5-일)메탄올;
- (11) 5-((벤질옥시)메틸)-3-(5-브로모-2-메톡시페닐)이속사졸;
- (12) 에틸 2-((3-(5-브로모-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메톡시)아세테이트;
- (13) 3-(5-브로모-2-메톡시페닐)-5-(메톡시메틸)이속사졸;
- (14) 2-(5-(히드록시메틸)이속사졸-3-일)-4-프로필페놀;
- (15) 3-(5-알릴-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메탄올;
- (16) 4-알릴-2-(5-(히드록시메틸)이속사졸-3-일)페놀;
- (17) 3-(5-알릴-2-메톡시페닐)-5-((알릴옥시)메틸)이속사졸;
- (18) 3-(5-알릴-2-메톡시페닐)-5-((벤질옥시)메틸)이속사졸;
- (19) 에틸 2-((3-(5-알릴-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메톡시)아세테이트;
- (20) 3-(2-메톡시-5-프로필페닐)-5-(메톡시메틸)이속사졸;
- (21) tert-부틸 4-((3-(5-브로모-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트;
- (22) 3-(5-알릴-2-메톡시페닐)-5-((4-알릴피페라진-1-일)메틸)이속사졸;
- (23) 3-(5-알릴-2-메톡시페닐)-5-((4-벤질피페라진-1-일)메틸)이속사졸;
- (24) 에틸 2-(4-((3-(5-알릴-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-일)아세테이트;
- (25) tert-부틸 4-((3-(5-알릴-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트;
- (26) tert-부틸 4-((3-(2-메톡시-5-프로필페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트;
- (27) 4-알릴-2-(5-((알릴옥시)메틸)이속사졸-3-일)페놀;
- (28) 3-(5-브로모-2-메톡시페닐)-5-(피페라진-1-일)메틸)이속사졸;
- (29) 3-(5-알릴-메톡시페닐)-5-(피페라진-1-일)메틸)이속사졸;
- (30) 3-(2-메톡시-5-프로필페닐)-5-(피페라진-1-일)메틸)이속사졸;
- (31) 3-(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-5-일)메탄올;
- (32) 2-(3-(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-5-일)프로판-2-올;
- (33) 2-(3-(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-5-일)에탄-1-올;
- (34) 3-(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)-5-(피페라진-1-일)메틸)이속사졸;
- (35) 3-(2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-5-일)메탄올;
- (36) 2-((3-(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-5-일)메톡시)아세트산;

- (37) 4-((3-(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-5-일)메틸)-1-메틸피페라진-2-온;
- (38) (3-(2-메톡시-5-모폴리노페닐)이속사졸-5-일)메탄올;
- (39) 2-(3-(5-알릴-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)프로판-2-올;
- (40) 2-(3-(2-메톡시-5-프로필페닐)이속사졸-5-일)프로판-2-올;
- (41) 3-(5-알릴-2-메톡시페닐)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)이속사졸;
- (42) 3-(2-메톡시-5-프로필페닐)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)이속사졸;
- (43) (3-(5-알릴-2-(트리플루오로메톡시)페닐)이소옥사졸-5-일)메탄올;
- (44) (3-(4-알릴-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메탄올;
- (45) (3-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메탄올;
- (46) tert-부틸 4-((3-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트;
- (47) 3-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-5-(피페라진-1-일)메틸이속사졸;
- (48) tert-부틸 4-((3-(4-알릴-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트;
- (49) 3-(4-알릴-2-메톡시페닐)-5-(피페라진-1-일)메틸이속사졸;
- (50) tert-부틸 4-((3-(5-알릴-2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트;
- (51) 3-(5-알릴-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-5-(피페라진-1-일)메틸이속사졸;
- (52) 3-(5-알릴-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)이속사졸;
- (53) (2S,6R)-4-((3-(2-메톡시-5-프로필페닐)이속사졸-5-일)메틸)-2,6-디메틸모르폴린;
- (54) 3-(2-메톡시-5-프로필페닐)-5-((4-메톡시피페리딘-1-일)메틸)이속사졸;
- (55) 1-((3-(2-메톡시-5-프로필페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카르복실산;
- (56) 5-((6,7-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-5(4H)-일)메틸)-3-(2-메톡시-5-프로필페닐)이속사졸;
- (57) 5-((5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-일)메틸)-3-(2-메톡시-5-프로필페닐)이속사졸;
- (58) 3-(4-플루오로-2-메톡시-5-프로필페닐)-5-(피페라진-1-일)메틸이속사졸;
- (59) 3-(4-플루오로-2-메톡시-5-프로필페닐)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)이속사졸;
- (60) 5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-3-(5-프로필-2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸;

- (61) 2-(4-메톡시-3-(5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)이속사졸-3-일)페닐)에탄-1-올;
- (62) 3-(2-메톡시-5-(2-메톡시에틸)페닐)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)이속사졸;
- (63) 1-(4-((3-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-일)에탄-1-올;
- (64) 3-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-5-((4-(메틸술폰닐)피페라진-1-일)메틸)이속사졸;
- (65) 3-(5-알릴-2-메톡시페닐)-5-((퀴나졸린-4-일옥시)메틸)이속사졸;
- (66) tert-부틸 4-((3-(2-메톡시-5-(2-메틸알릴)페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트;
- (67) 3-(2-메톡시-5-(2-메틸알릴)페닐)-5-(피페라진-1-일메틸)이속사졸;
- (68) (3-(2-메톡시-5-(2-메틸알릴)페닐)이속사졸-5-일)메탄올; 또는
- (69) 3-(2-메톡시-5-(3-메틸부트-2-엔-1-일)페닐)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)이속사졸인
화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 6]

제5항에 있어서, 상기 화합물은

- (11) 5-((벤질옥시)메틸)-3-(5-브로모-2-메톡시페닐)이속사졸;
- (15) (3-(5-알릴-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메탄올;
- (17) 3-(5-알릴-2-메톡시페닐)-5-((알릴옥시)메틸)이속사졸;
- (18) 3-(5-알릴-2-메톡시페닐)-5-((벤질옥시)메틸)이속사졸;
- (21) tert-부틸 4-((3-(5-브로모-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트;
- (25) tert-부틸 4-((3-(5-알릴-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트;
- (26) tert-부틸 4-((3-(2-메톡시-5-프로필페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트;
- (28) 3-(5-브로모-2-메톡시페닐)-5-(피페라진-1-일메틸)이속사졸;
- (29) 3-(5-알릴-메톡시페닐)-5-(피페라진-1-일메틸)이속사졸;
- (30) 3-(2-메톡시-5-프로필페닐)-5-(피페라진-1-일메틸)이속사졸;
- (34) 3-(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)-5-(피페라진-1-일메틸)이속사졸;
- (41) 3-(5-알릴-2-메톡시페닐)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)이속사졸;
- (42) 3-(2-메톡시-5-프로필페닐)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)이속사졸;
- (43) (3-(5-알릴-2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-5-일)메탄올;
- (44) (3-(4-알릴-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메탄올;
- (47) 3-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-5-(피페라진-1-일메틸)이속사졸;

- (48) tert-부틸 4-((3-(4-알릴-2-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트;
- (50) tert-부틸 4-((3-(5-알릴-2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트;
- (51) 3-(5-알릴-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-5-(피페라진-1-일메틸)이속사졸;
- (52) 3-(5-알릴-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)이속사졸;
- (58) 3-(4-플루오로-2-메톡시-5-프로필페닐)-5-(피페라진-1-일메틸)이속사졸;
- (59) 3-(4-플루오로-2-메톡시-5-프로필페닐)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)이속사졸;
- (60) 5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-3-(5-프로필-2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸;
- (66) tert-부틸 4-((3-(2-메톡시-5-(2-메틸알릴)페닐)이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트;
- (67) 3-(2-메톡시-5-(2-메틸알릴)페닐)-5-(피페라진-1-일메틸)이속사졸; 또는
- (68) (3-(2-메톡시-5-(2-메틸알릴)페닐)이속사졸-5-일)메탄올인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 7]

제6항에 있어서, 상기 화합물은

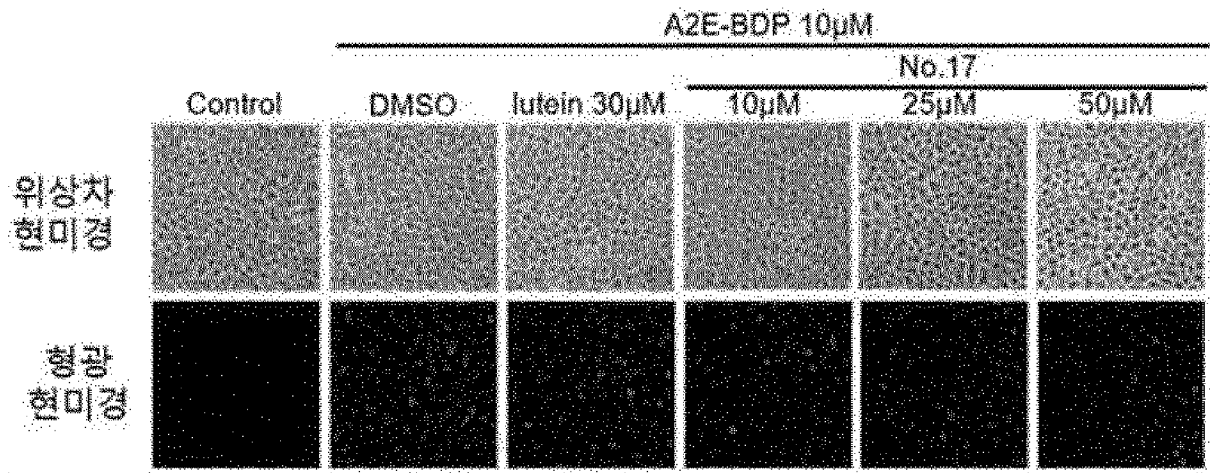
- (28) 3-(5-브로모-2-메톡시페닐)-5-(피페라진-1-일메틸)이속사졸;
- (30) 3-(2-메톡시-5-프로필페닐)-5-(피페라진-1-일메틸)이속사졸;
- (34) 3-(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)-5-(피페라진-1-일메틸)이속사졸;
- (41) 3-(5-알릴-2-메톡시페닐)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)이속사졸;
- (42) 3-(2-메톡시-5-프로필페닐)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)이속사졸;
- (47) 3-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-5-(피페라진-1-일메틸)이속사졸;
- (58) 3-(4-플루오로-2-메톡시-5-프로필페닐)-5-(피페라진-1-일메틸)이속사졸;
- (59) 3-(4-플루오로-2-메톡시-5-프로필페닐)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)이속사졸; 또는
- (60) 5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-3-(5-프로필-2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 8]

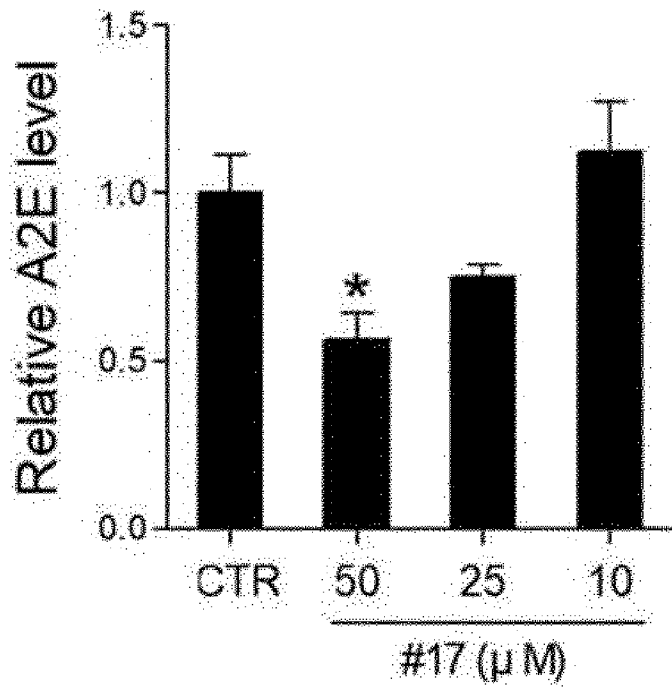
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 안질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

- [청구항 9] 제8항에 있어서, 상기 안질환은 안구 세포에 N-레티닐리덴-N-레티닐-에탄올아민(N-retinylidene-Nretinyl-ethanolamine: A2E)이 축적된 안질환인 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.
- [청구항 10] 제8항에 있어서, 상기 안질환은 건성 황반변성(dry macular degeneration)인, 약학 조성물.
- [청구항 11] 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는, 청색광에 의한 망막 손상 보호용 조성물.

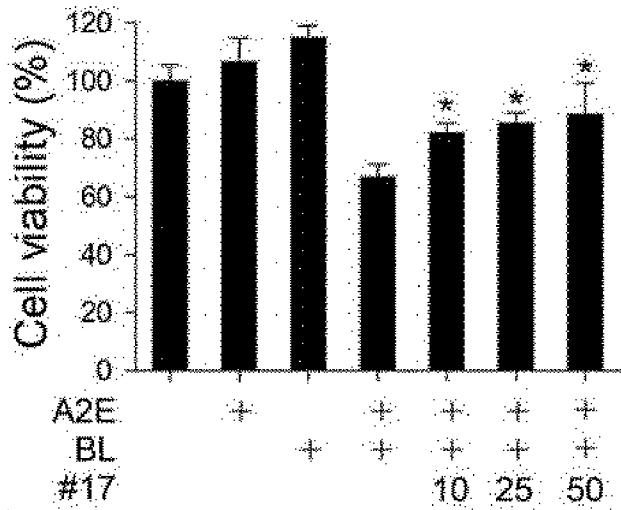
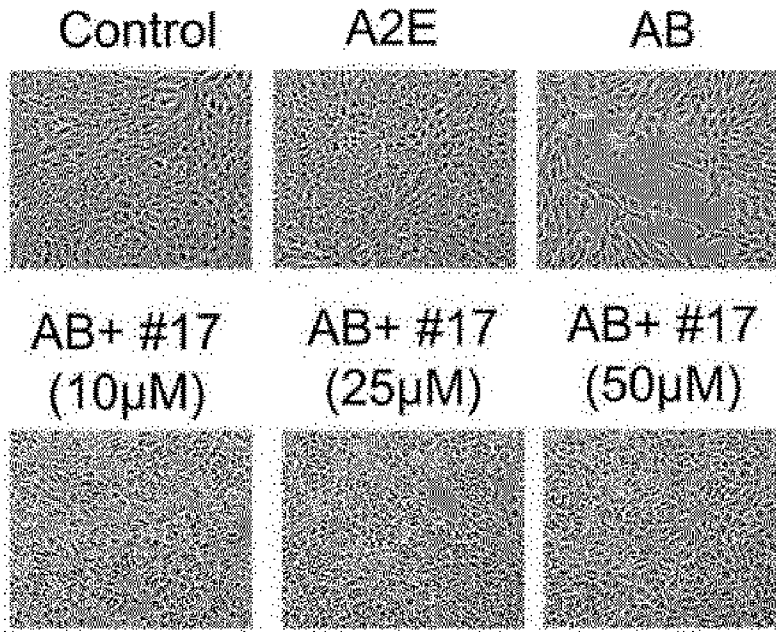
[도1]



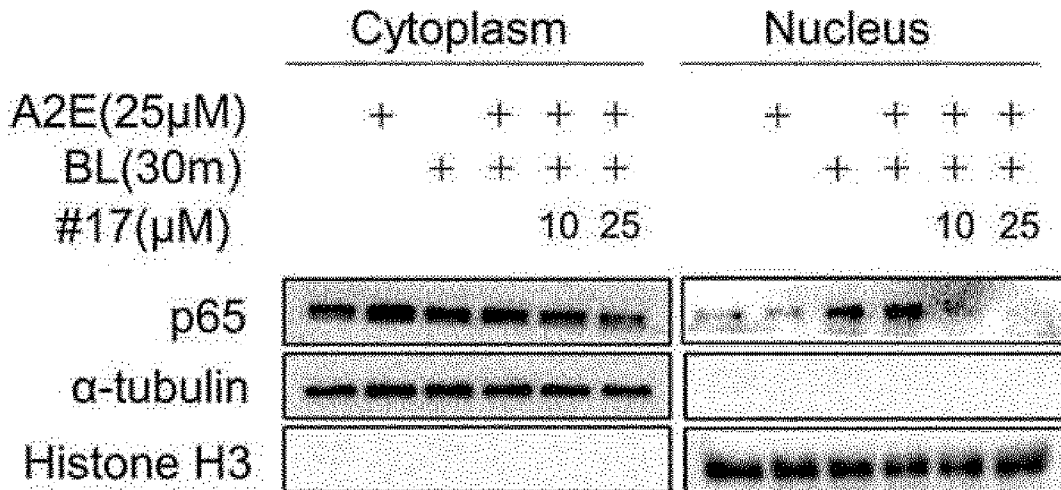
[도2]



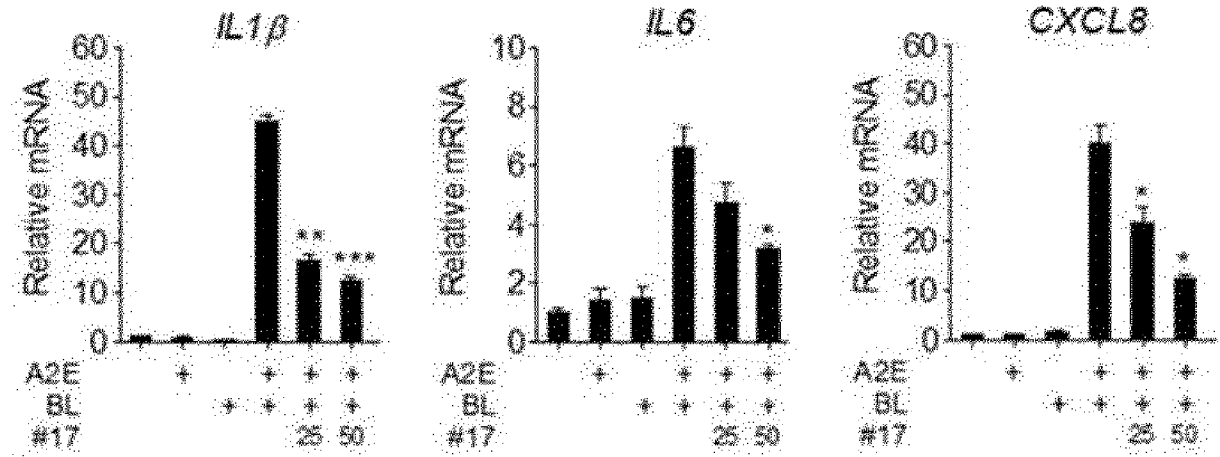
[도3]



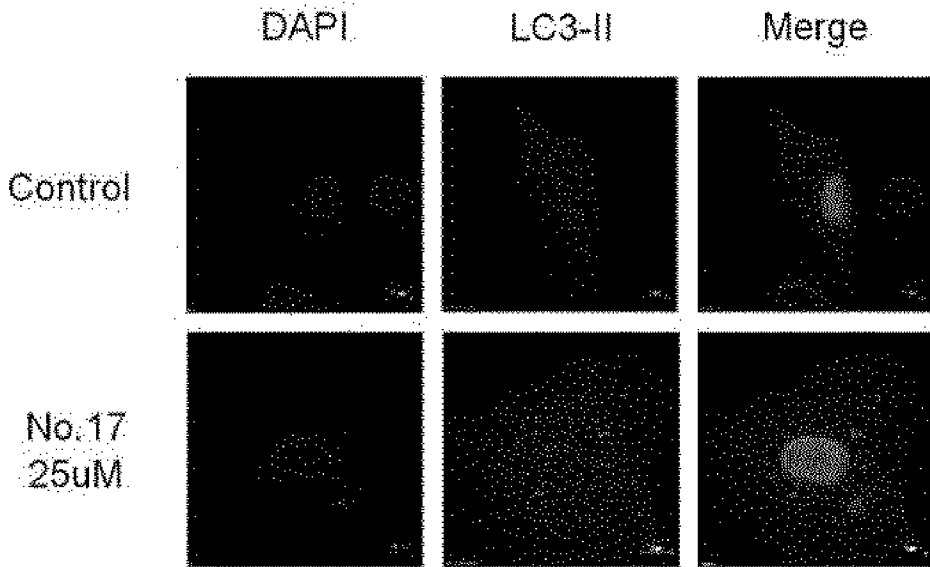
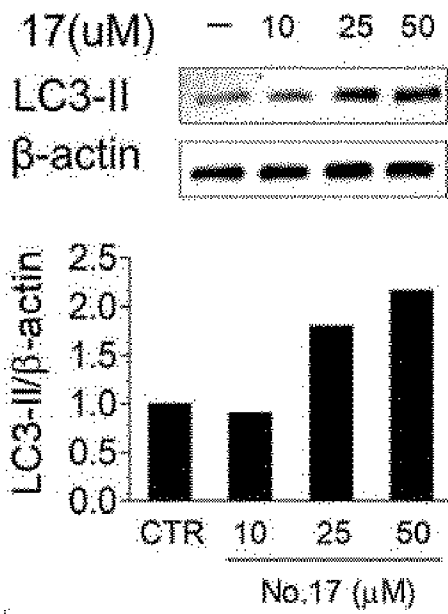
[도4]



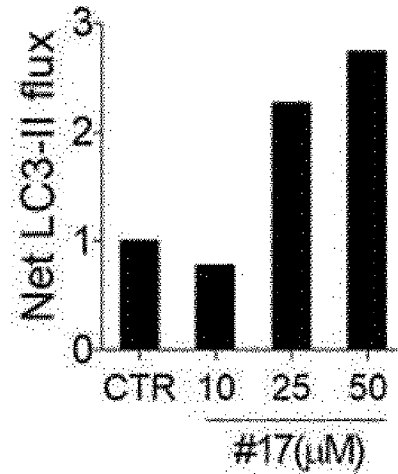
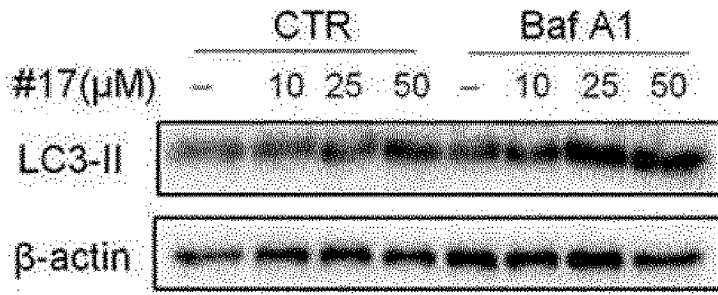
[도5]



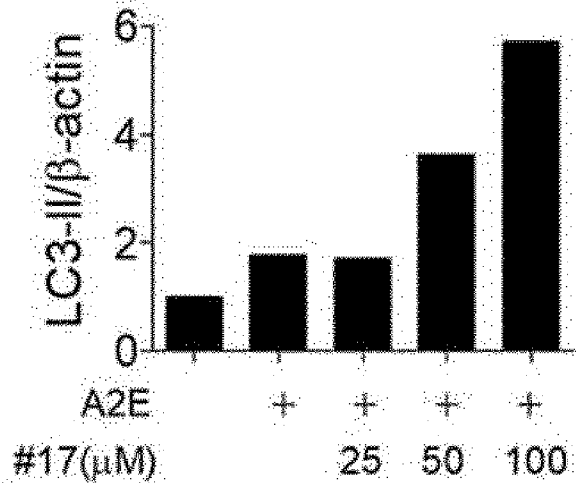
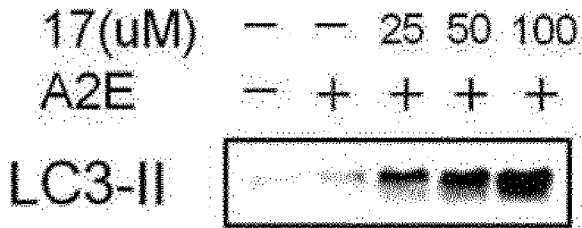
[도6]



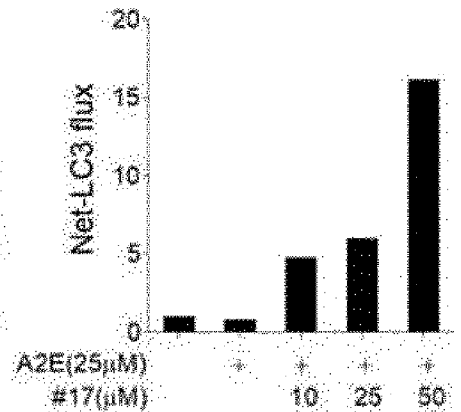
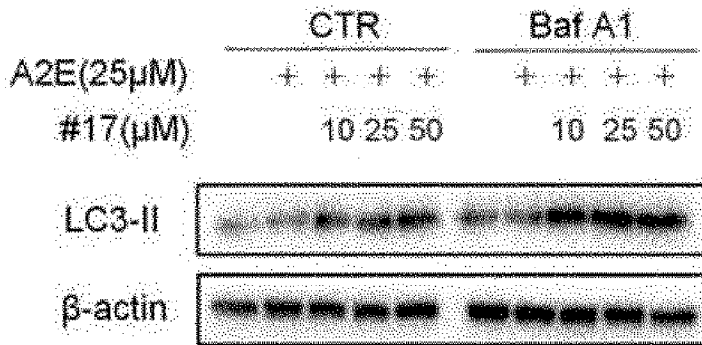
[도7]



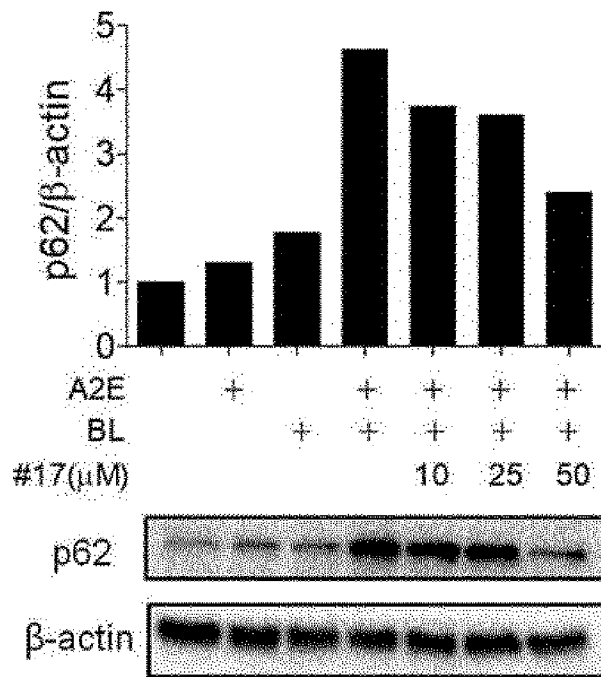
[도8]



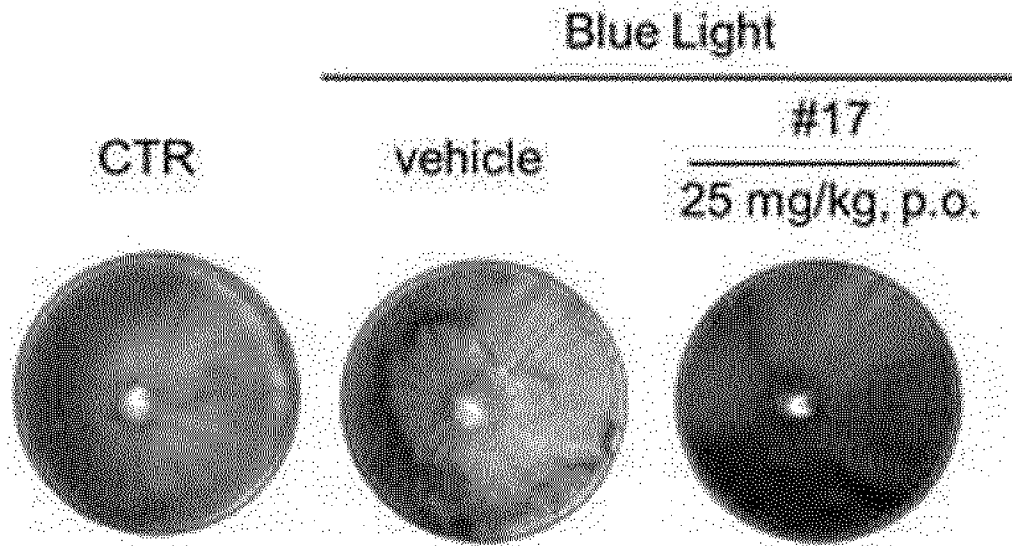
[도9]



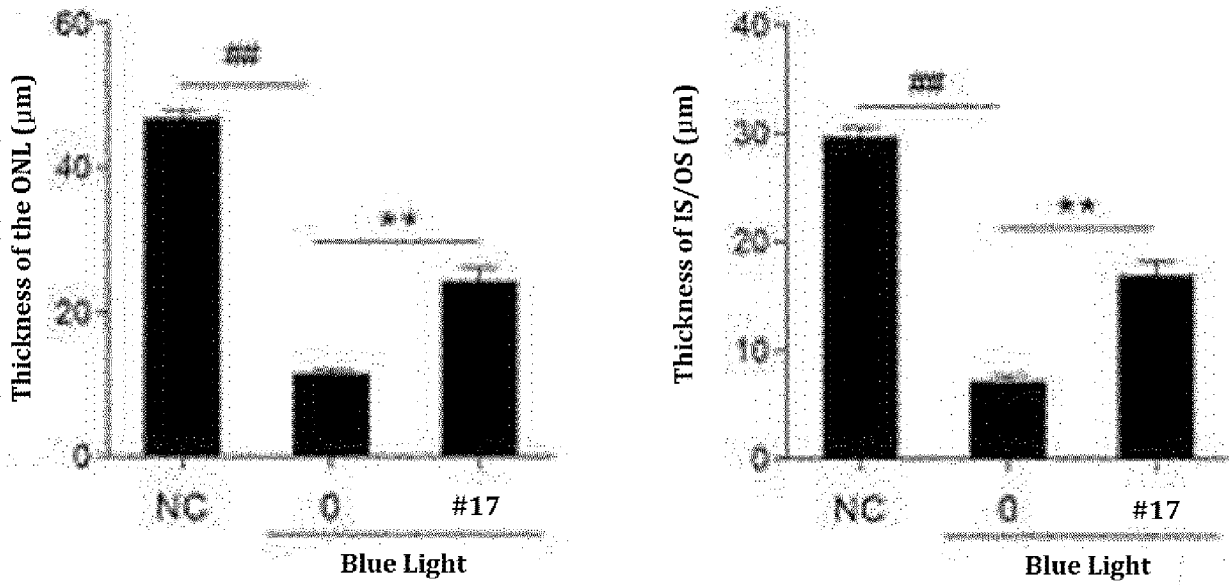
[도10]



[도11]

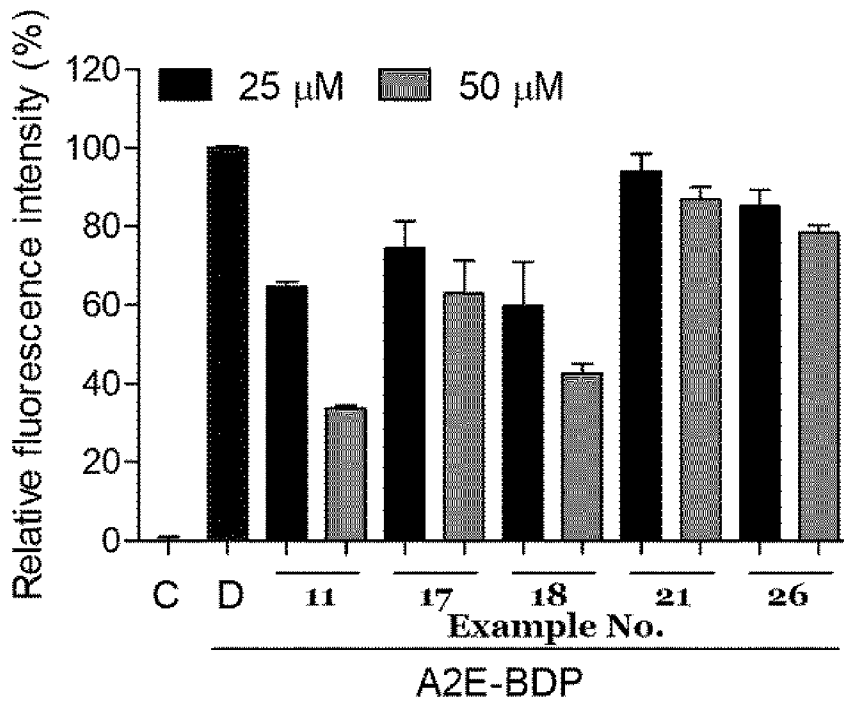


[Figure 12]

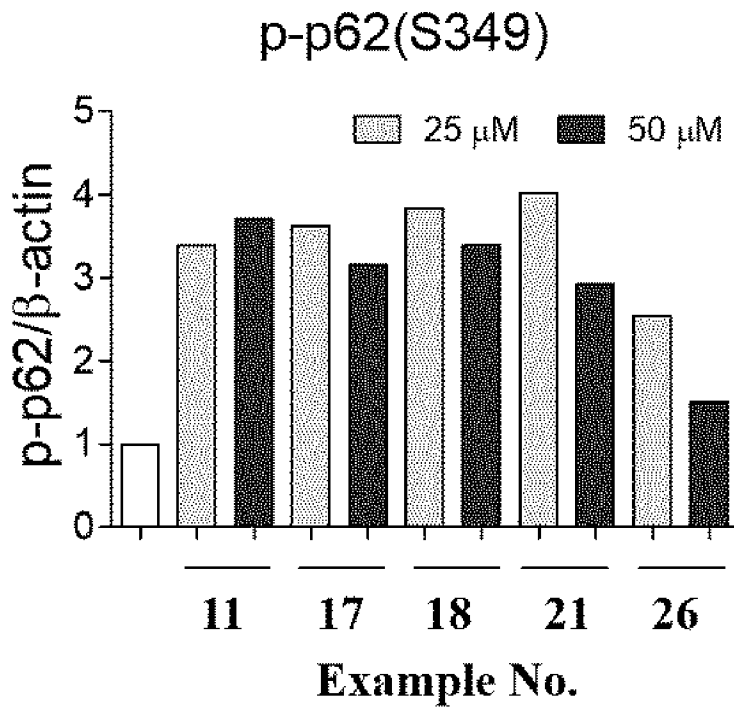


[Figure 13]

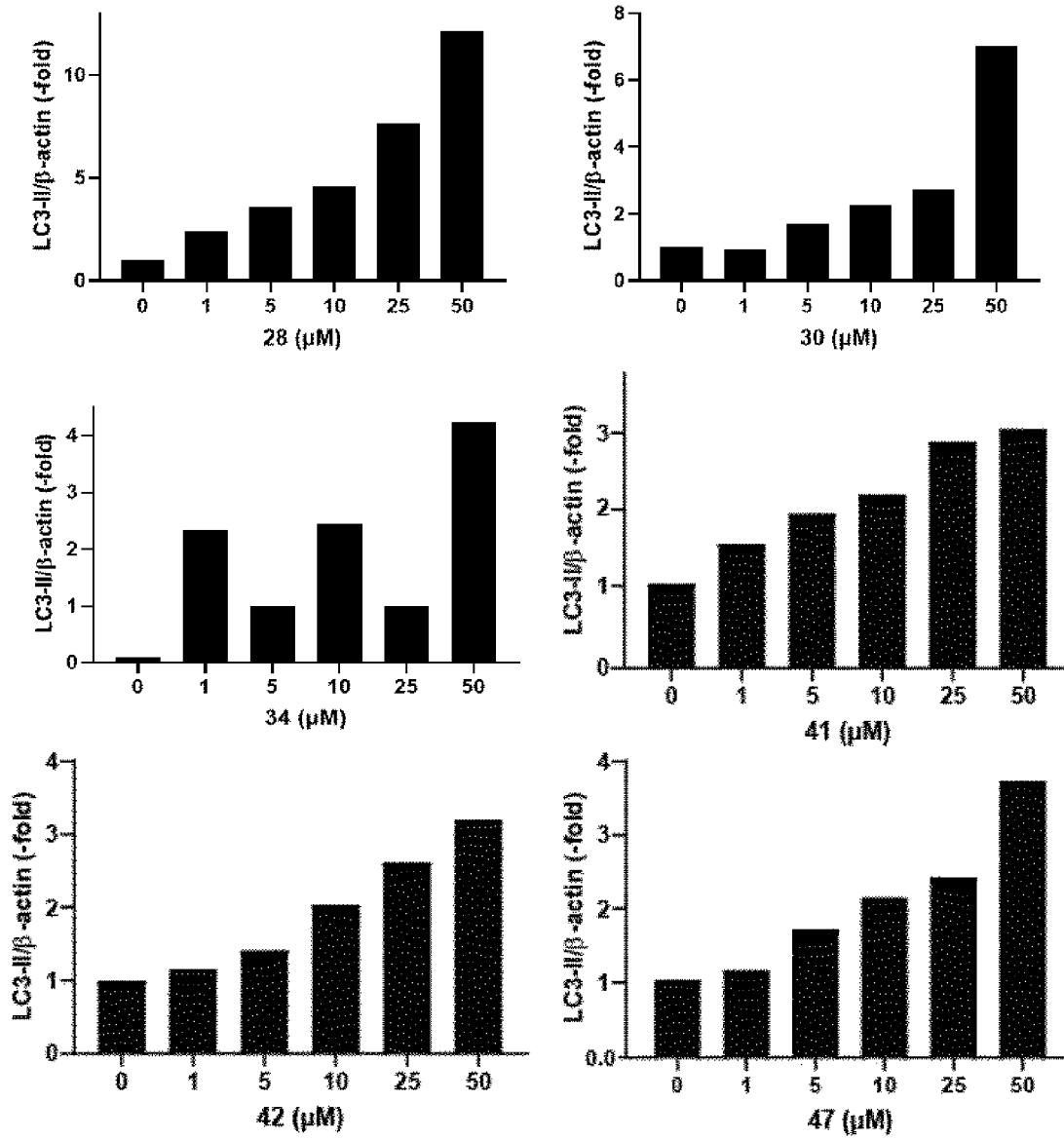
A2E-BDP removal



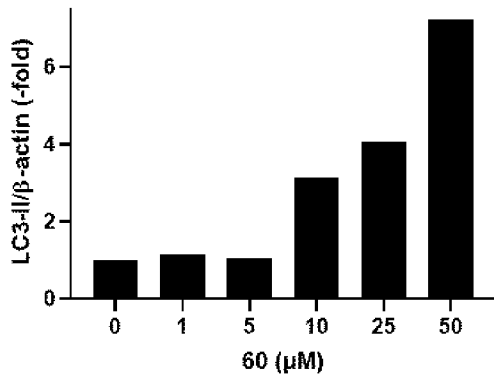
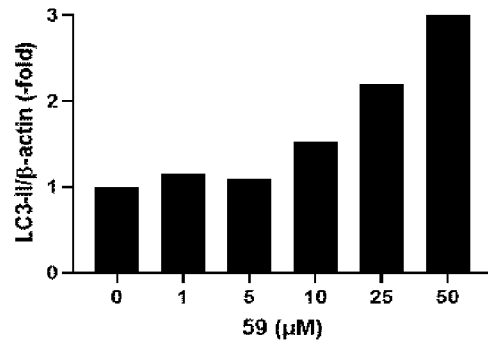
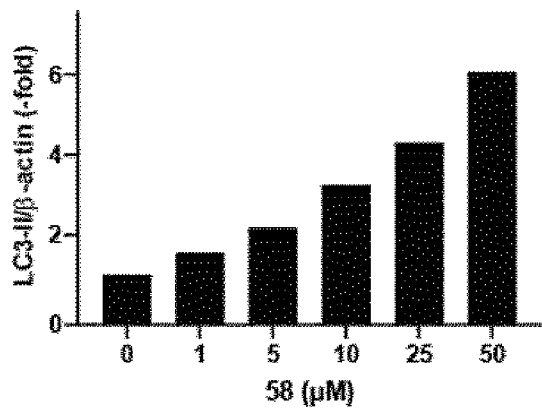
[도14]



[도 15]



[도 16]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2023/003991

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 261/08(2006.01)i; A61K 31/42(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61P 27/02(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 261/08(2006.01); A61K 31/41(2006.01); A61K 31/42(2006.01); A61K 31/4245(2006.01); A61K 31/4439(2006.01); C07D 401/12(2006.01); C07D 403/12(2006.01); C07D 413/12(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above
Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, Caplus) & keywords: 안질환(eye disease), 3-페닐이속사졸(3-phenylisoxazole), N-레티닐리덴-N-레티닐-에탄올아민(N-retinylidene-N-retinyl-ethanolamine, A2E)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	Chemical Abstract Compound. STNext. RN 1495437-60-9 (15 December 2013). See the compounds.	1-5 6-11
X	KR 10-2007-0067201 A (PTC THERAPEUTICS, INC.) 27 June 2007 (2007-06-27) See claims 10, 11 and 30.	1-4,8-11
A	KR 10-2020-0100722 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 26 August 2020 (2020-08-26) See entire document.	1-11
A	KR 10-2014-0027090 A (NOVARTIS AG) 06 March 2014 (2014-03-06) See entire document.	1-11
A	KR 10-1991-0004193 A (ALCON LABORATORIES INC.) 28 March 1991 (1991-03-28) See entire document.	1-11

 Further documents are listed in the continuation of Box C.
 See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“D” document cited by the applicant in the international application

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 July 2023

Date of mailing of the international search report

18 July 2023

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. forming part of the international application as filed.
 - b. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),
 accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2023/003991

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
KR 10-2007-0067201 A	27 June 2007	AU 2005-295727 A1	27 April 2006
		AU 2005-295730 A1	27 April 2006
		AU 2006-295778 A1	27 April 2006
		BR PI0515995 A	19 August 2008
		BR PI0516110 A	26 August 2008
		CA 2582885 A1	27 April 2006
		CA 2583159 A1	27 April 2006
		CA 2583976 A1	27 April 2006
		CN 101076703 A	21 November 2007
		EP 1799659 A1	27 June 2007
		EP 1815206 A1	08 August 2007
		EP 1815206 B1	06 April 2016
		EP 2301536 A1	30 March 2011
		EP 2301536 B1	09 April 2014
		EP 2363129 A1	07 September 2011
		EP 2402323 A2	04 January 2012
		EP 2402323 A3	30 May 2012
		EP 2939674 A1	04 November 2015
		EP 3067053 A1	14 September 2016
		JP 2008-515985 A	15 May 2008
		JP 2008-515990 A	15 May 2008
		JP 2008-515992 A	15 May 2008
		KR 10-2007-0065429 A	22 June 2007
		KR 10-2007-0067165 A	27 June 2007
		MX 2007004479 A	18 June 2007
		MX 2007004484 A	25 June 2007
		MX 2007004487 A	18 June 2007
		SG 156640 A1	26 November 2009
		SG 156641 A1	26 November 2009
		US 2008-0119473 A1	22 May 2008
		US 2008-0269191 A1	30 October 2008
		US 2008-0280869 A1	13 November 2008
		US 2009-0203752 A1	13 August 2009
		US 2009-0253699 A1	08 October 2009
		US 2011-0160164 A1	30 June 2011
		US 2014-0235586 A1	21 August 2014
		US 2015-0274674 A1	01 October 2015
		US 2016-0229818 A1	11 August 2016
		US 2017-0204073 A1	20 July 2017
		US 7902235 B2	08 March 2011
		US 8710031 B2	29 April 2014
		US 9051342 B2	09 June 2015
		US 9273076 B2	01 March 2016
		US 9315467 B2	19 April 2016
		US 9611230 B2	04 April 2017
		WO 2006-044456 A1	27 April 2006
		WO 2006-044502 A2	27 April 2006
		WO 2006-044502 A3	03 August 2006
		WO 2006-044505 A2	27 April 2006
		WO 2006-044505 A3	06 July 2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2023/003991

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
KR 10-2020-0100722 A	26 August 2020	CN 111479807 A	31 July 2020
		EP 3728209 A1	28 October 2020
		JP 2021-506878 A	22 February 2021
		US 11319309 B2	03 May 2022
		US 2020-0317656 A1	08 October 2020
		WO 2019-126086 A1	27 June 2019
KR 10-2014-0027090 A	06 March 2014	AR 084768 A1	26 June 2013
		AU 2012-204920 A1	18 July 2013
		AU 2012-204920 B2	07 August 2014
		BR 112013017316 A2	24 September 2019
		CA 2823665 A1	12 July 2012
		CL 2013001891 A1	05 September 2014
		CN 103402996 A	20 November 2013
		CN 103402996 B	11 February 2015
		CO 6791608 A2	14 November 2013
		CR 20130333 A	04 September 2013
		CU 20130094 A7	29 October 2013
		EA 023259 B1	31 May 2016
		EA 201391000 A1	30 December 2013
		EP 2661433 A1	13 November 2013
		EP 2661433 B1	16 August 2017
		ES 2647664 T3	26 December 2017
		GT 201300174 A	06 June 2014
		JP 2014-506877 A	20 March 2014
		JP 5921572 B2	24 May 2016
		MA 34837 B1	02 January 2014
		MX 2013007867 A	17 July 2013
		MX 347391 B	25 April 2017
		NZ 612899 A	31 July 2015
		PE 20140471 A1	13 April 2014
		PL 2661433 T3	31 January 2018
		PT 2661433 T	24 October 2017
		SG 191844 A1	30 August 2013
		TN 2013000275 A1	10 November 2014
		TW 201242959 A	01 November 2012
		US 2012-0295884 A1	22 November 2012
US 9085555 B2	21 July 2015		
UY 33858 A	31 August 2012		
WO 2012-093101 A1	12 July 2012		
ZA 201304684 B	26 March 2014		
KR 10-1991-0004193 A	28 March 1991	AT 148628 T	15 February 1997
		CA 2023560 A1	19 February 1991
		CA 2023560 C	12 December 2000
		EP 0413329 A2	20 February 1991
		EP 0413329 A3	15 April 1992
		EP 0413329 B1	05 February 1997
		JP 03-090024 A	16 April 1991
		JP 3131693 B2	05 February 2001
		KR 10-0192745 B1	15 June 1999
		TW 287948 B	11 October 1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2023/003991

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		US 5583150 A	10 December 1996
		US 5677335 A	14 October 1997
		ZA 906544 B	26 June 1991
<hr/>			

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) C07D 261/08(2006.01)i; A61K 31/42(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61P 27/02(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) C07D 261/08(2006.01); A61K 31/41(2006.01); A61K 31/42(2006.01); A61K 31/4245(2006.01); A61K 31/4439(2006.01); C07D 401/12(2006.01); C07D 403/12(2006.01); C07D 413/12(2006.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN(Registry, Caplus) & 키워드: 안질환(eye disease), 3-페닐이속사졸(3-phenylisoxazole), N-레티닐리덴-N-레티닐-에탄올아민(N-retinylidene-N-retinyl-ethanolamine, A2E)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X A	Chemical Abstract Compound, STNext. RN 1495437-60-9 (2013.12.15) 화합물	1-5 6-11
X	KR 10-2007-0067201 A (피티씨 테라퓨틱스, 인크.) 2007.06.27 청구항 10, 11, 30	1-4,8-11
A	KR 10-2020-0100722 A (브리스톨-마이어드스 스킵 컴퍼니) 2020.08.26 전체 문헌	1-11
A	KR 10-2014-0027090 A (노파르티스 아게) 2014.03.06 전체 문헌	1-11
A	KR 10-1991-0004193 A (알콘 레보레이토리 인코오포레이티드) 1991.03.28 전체 문헌	1-11
<input type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일	
2023년07월18일 (18.07.2023)	2023년07월18일 (18.07.2023)	
ISA/KR의 명칭 및 우편주소	심사관	
대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)	허주형	
팩스 번호 +82-42-481-8578	전화번호 +82-42-481-5373	

제1기재란 핵산염기 및/또는 아미노산 서열(첫 번째 용지의 1.c의 계속)

- 1. 국제출원에 개시된 핵산염기 및/또는 아미노산 서열과 관련하여, 국제조사는 다음에 기초하여 수행되었습니다.
 - a. 출원시 국제출원의 일부를 구성하는 서열목록
 - b. 국제조사를 목적으로 국제출원일 이후에 제출된 서열목록(규칙 13의3.1(a))
 - 서열목록이 출원시 국제출원의 개시 범위를 넘지 않는다는 취지의 진술서를 첨부

- 2. 국제출원에 개시된 핵산염기 및/또는 아미노산 서열에 대해, 본 보고서는 WIPO 표준 ST.26을 준수하는 서열목록이 없이 유효한 조사를 할 수 있는 범위에서 작성되었습니다

- 3. 추가 의견:

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2007-0067201 A	2007/06/27	AU 2005-295727 A1	2006/04/27
		AU 2005-295730 A1	2006/04/27
		AU 2006-295778 A1	2006/04/27
		BR PI0515995 A	2008/08/19
		BR PI0516110 A	2008/08/26
		CA 2582885 A1	2006/04/27
		CA 2583159 A1	2006/04/27
		CA 2583976 A1	2006/04/27
		CN 101076703 A	2007/11/21
		EP 1799659 A1	2007/06/27
		EP 1815206 A1	2007/08/08
		EP 1815206 B1	2016/04/06
		EP 2301536 A1	2011/03/30
		EP 2301536 B1	2014/04/09
		EP 2363129 A1	2011/09/07
		EP 2402323 A2	2012/01/04
		EP 2402323 A3	2012/05/30
		EP 2939674 A1	2015/11/04
		EP 3067053 A1	2016/09/14
		JP 2008-515985 A	2008/05/15
		JP 2008-515990 A	2008/05/15
		JP 2008-515992 A	2008/05/15
		KR 10-2007-0065429 A	2007/06/22
		KR 10-2007-0067165 A	2007/06/27
		MX 2007004479 A	2007/06/18
		MX 2007004484 A	2007/06/25
		MX 2007004487 A	2007/06/18
		SG 156640 A1	2009/11/26
		SG 156641 A1	2009/11/26
		US 2008-0119473 A1	2008/05/22
		US 2008-0269191 A1	2008/10/30
		US 2008-0280869 A1	2008/11/13
		US 2009-0203752 A1	2009/08/13
		US 2009-0253699 A1	2009/10/08
		US 2011-0160164 A1	2011/06/30
		US 2014-0235586 A1	2014/08/21
		US 2015-0274674 A1	2015/10/01
		US 2016-0229818 A1	2016/08/11
		US 2017-0204073 A1	2017/07/20
		US 7902235 B2	2011/03/08
		US 8710031 B2	2014/04/29
		US 9051342 B2	2015/06/09
		US 9273076 B2	2016/03/01
US 9315467 B2	2016/04/19		
US 9611230 B2	2017/04/04		
WO 2006-044456 A1	2006/04/27		
WO 2006-044502 A2	2006/04/27		
WO 2006-044502 A3	2006/08/03		
WO 2006-044505 A2	2006/04/27		
WO 2006-044505 A3	2006/07/06		

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2020-0100722 A	2020/08/26	CN 111479807 A	2020/07/31
		EP 3728209 A1	2020/10/28
		JP 2021-506878 A	2021/02/22
		US 11319309 B2	2022/05/03
		US 2020-0317656 A1	2020/10/08
		WO 2019-126086 A1	2019/06/27
KR 10-2014-0027090 A	2014/03/06	AR 084768 A1	2013/06/26
		AU 2012-204920 A1	2013/07/18
		AU 2012-204920 B2	2014/08/07
		BR 112013017316 A2	2019/09/24
		CA 2823665 A1	2012/07/12
		CL 2013001891 A1	2014/09/05
		CN 103402996 A	2013/11/20
		CN 103402996 B	2015/02/11
		CO 6791608 A2	2013/11/14
		CR 20130333 A	2013/09/04
		CU 20130094 A7	2013/10/29
		EA 023259 B1	2016/05/31
		EA 201391000 A1	2013/12/30
		EP 2661433 A1	2013/11/13
		EP 2661433 B1	2017/08/16
		ES 2647664 T3	2017/12/26
		GT 201300174 A	2014/06/06
		JP 2014-506877 A	2014/03/20
		JP 5921572 B2	2016/05/24
		MA 34837 B1	2014/01/02
		MX 2013007867 A	2013/07/17
		MX 347391 B	2017/04/25
		NZ 612899 A	2015/07/31
		PE 20140471 A1	2014/04/13
		PL 2661433 T3	2018/01/31
		PT 2661433 T	2017/10/24
		SG 191844 A1	2013/08/30
		TN 2013000275 A1	2014/11/10
		TW 201242959 A	2012/11/01
		US 2012-0295884 A1	2012/11/22
US 9085555 B2	2015/07/21		
UY 33858 A	2012/08/31		
WO 2012-093101 A1	2012/07/12		
ZA 201304684 B	2014/03/26		
KR 10-1991-0004193 A	1991/03/28	AT 148628 T	1997/02/15
		CA 2023560 A1	1991/02/19
		CA 2023560 C	2000/12/12
		EP 0413329 A2	1991/02/20
		EP 0413329 A3	1992/04/15
		EP 0413329 B1	1997/02/05
		JP 03-090024 A	1991/04/16
		JP 3131693 B2	2001/02/05
		KR 10-0192745 B1	1999/06/15
		TW 287948 B	1996/10/11

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		US 5583150 A	1996/12/10
		US 5677335 A	1997/10/14
		ZA 906544 B	1991/06/26
<hr/>			