(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0110849
(43) 공개일자 2021년09월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 263/32 (2006.01) *A61K 31/421* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)
C07D 213/16 (2006.01) *C07D 213/40* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 263/32 (2013.01)
A61K 31/421 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7023914
(22) 출원일자(국제) 2019년12월27일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년07월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/068759
(87) 국제공개번호 WO 2020/140043
국제공개일자 2020년07월02일
(30) 우선권주장
16/235,543 2018년12월28일 미국(US)

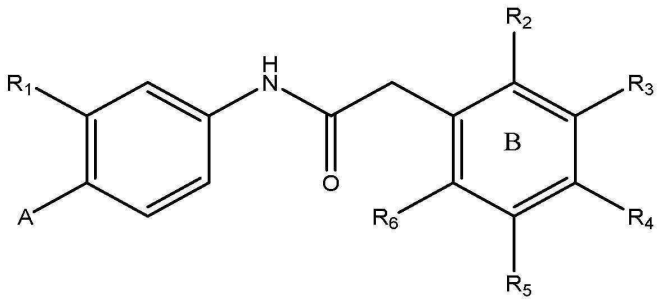
(71) 출원인
엔도제나 테라퓨틱스, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 샌프란시스코 파인 스트리트 111 (우: 94111)
(72) 발명자
스테거, 마티아스
스위스 씨에이치-8050 취리히 에밀-뤼티-베크 2
퓔러, 알렉스
스위스 씨에이치-8055 취리히 골드브루넨슈트라쎄 142
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 남앤남

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **신경망막 질환의 치료 및/또는 예방에 치료적 활성 물질로서 사용하기 위한 화합물**

(57) 요 약

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



(I)

상기 식에서,

A는 5-옥사졸릴 잔기 또는 피리딘-4-일 잔기이고;

R_1은 플루오로 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

페닐 고리 B의 R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6는 서로 독립적으로 수소, 1 내지 4 개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 메틸설파닐, 에틸설파닐, 메틸설포닐, 에틸설포닐, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 플루오로, 브로모, 클로로, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 하이드록시 및 아미노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6 중 적어도 두 개는 수소이고, 단, R_1이 클로로인 경우, R_5는 메톡시가 아니다.

상기 화합물은 신경망막 질환의 치료 및/또는 예방, 및 특히 광수용체 소실 또는 외망막의 변성으로 이어지는 신경망막 질환의 치료 및/또는 예방에 치료적 활성 물질로서 유용하다.

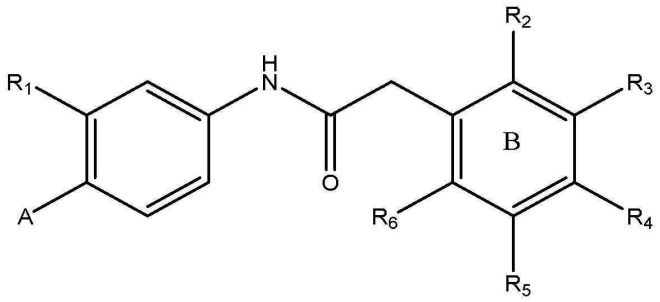
(52) CPC특허분류
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 9/0048 (2013.01)
A61P 27/02 (2018.01)
C07D 213/16 (2013.01)
C07D 213/40 (2013.01)
(72) 발명자
마리고, 마우로
스위스 씨에이치-8050 취리히 마르그리트-라이너-슈트라쎄 15
페칭, 베른하르트
프랑스 68300 생-루이 뤼 드 라 샤리테 22
모카디, 다프나
캐나다 엠6에이1티6 온타리오 토론토 설타나 애비뉴 121

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



(I)

상기 식에서,

A는 5-옥사졸릴 잔기 또는 피리딘-4-일 잔기이고;

R_1은 플루오로 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

페닐 고리 B의 R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6는 서로 독립적으로 수소, 1 내지 4 개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 메틸설파닐, 에틸설파닐, 메틸설포닐, 에틸설포닐, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 플루오로, 브로모, 클로로, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 하이드록시 및 아미노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6 중 적어도 두 개는 수소이고, 단, R_1이 클로로인 경우, R_5는 메톡시가 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서, R_1이 클로로인, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, A가 5-옥사졸릴 잔기인, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, 페닐 고리 B가 일치환되거나 이치환되는, 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, 페닐 고리 B가 일치환되는, 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, R_2가 메틸, 트리플루오로메틸, 메틸설파닐, 메틸설포닐, 디플루오로메톡시, 플루오로, 브로모, 클로로, 메톡시 및 에톡시, 바람직하게는 디플루오로메톡시 또는 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 7

제5항에 있어서, R_3 또는 R_4가 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 메톡시, 바람직하게는 트리플루오로메틸 및 디플루오로메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, 페닐 고리 B가 이치환되는, 화합물.

청구항 9

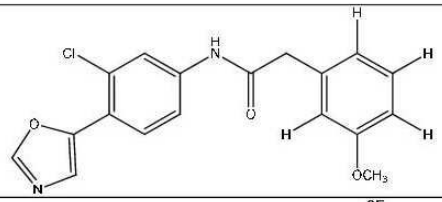
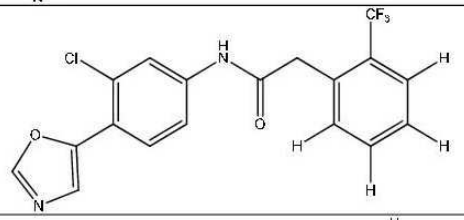
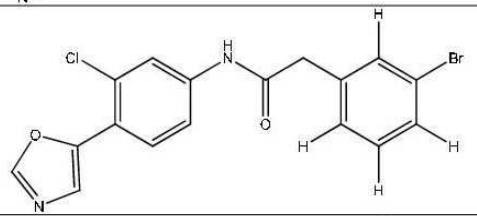
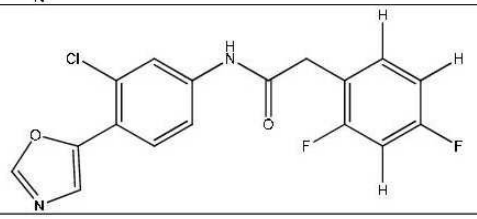
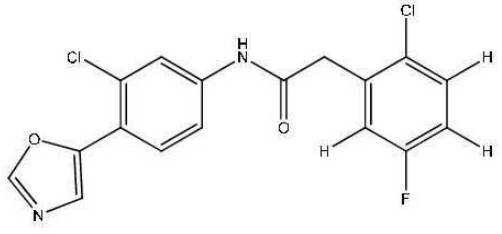
제8항에 있어서, R_2가 플루오로, 브로모, 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고, R_3, R_4 또는 R_5 중 하나가 플루오로, 브로모, 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

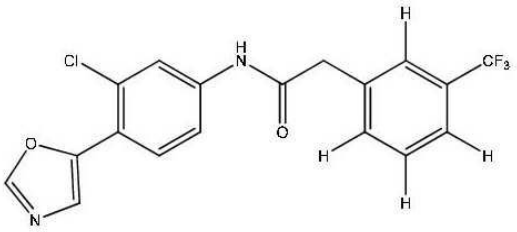
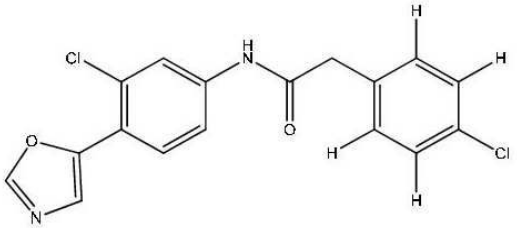
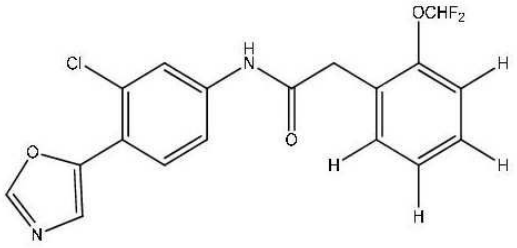
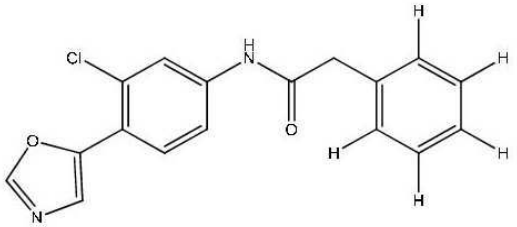
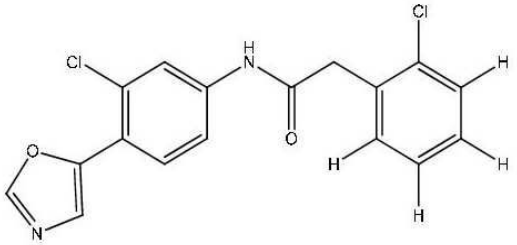
청구항 10

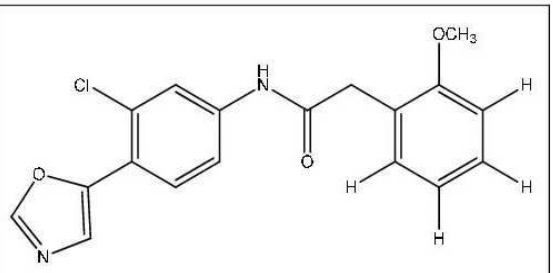
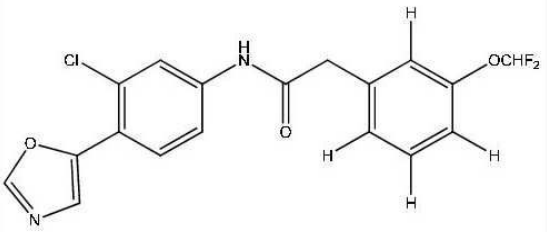
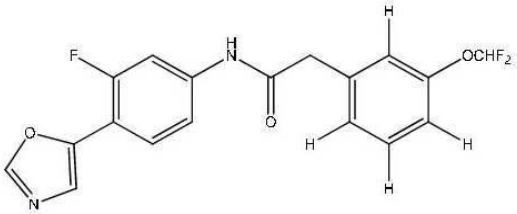
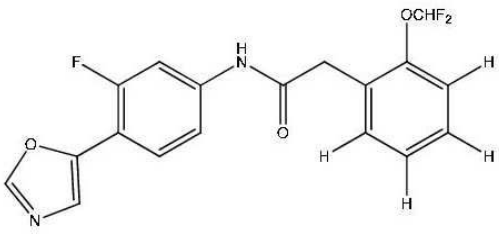
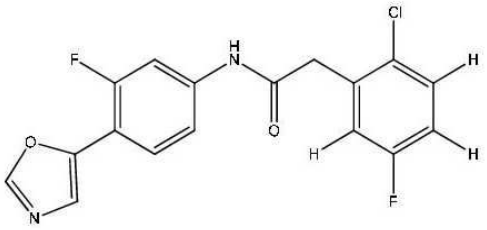
제10항에 있어서, R_2가 클로로이고, R_5가 플루오로이거나, R_2와 R_4 둘 모두가 플루오로인, 화합물.

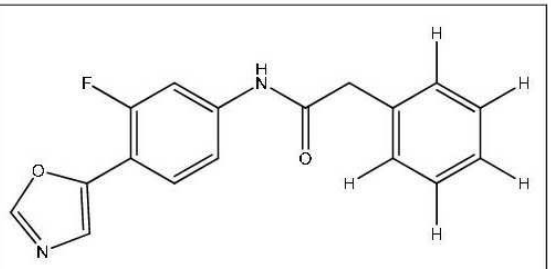
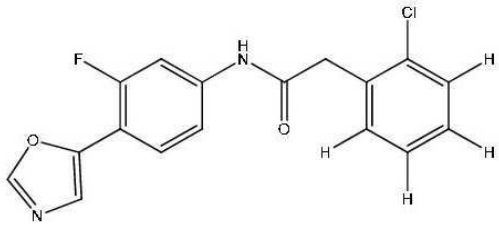
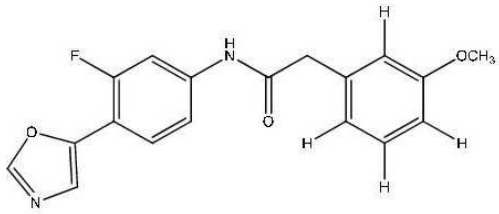
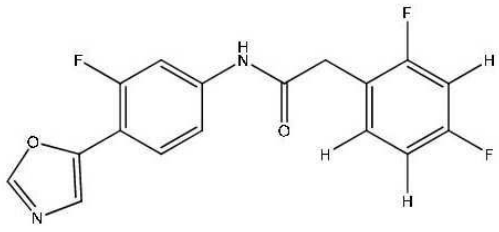
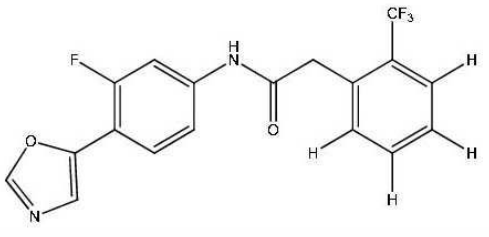
청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (I)의 화합물:

화합물 No.	화학 구조
1	
2	
3	
4	
5	

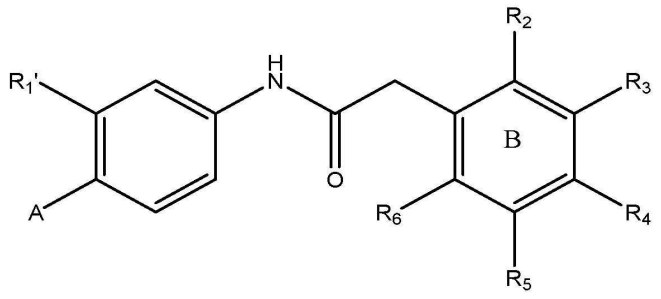
6	
7	
8	
9	
10	

11	
12	
13	
14	
15	

16	
17	
18	
19	
20	

청구항 12

치료적 활성 물질로서 망막의 광수용체 소실 또는 광수용체 층의 변성으로 이어지는 일차 신경망막 질환의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 하기 화학식 (Ia)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물:



(Ia)

상기 식에서,

A는 5-옥사졸릴 잔기 또는 피리딘-4-일 잔기이고;

R_1'는 메톡시, 수소, 플루오로 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

페닐 고리 B의 R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6는 서로 독립적으로 수소, 1 내지 4 개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 메틸설파닐, 에틸설파닐, 메틸설포닐, 에틸설포닐, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 플루오로, 브로모, 클로로, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 하이드록시 및 아미노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6 중 적어도 두 개는 수소이고,

단, R_1'이 수소 또는 메톡시인 경우, A는 피리딘-4-일 잔기이다.

청구항 13

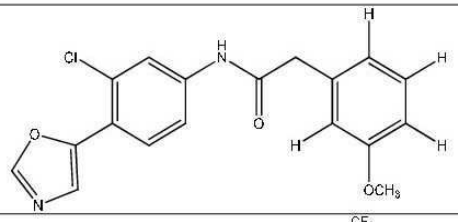
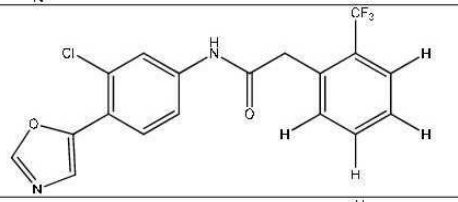
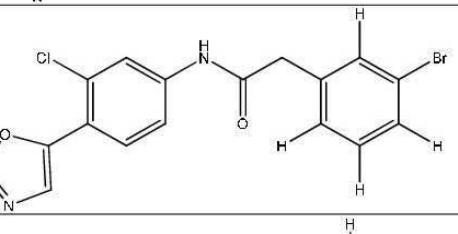
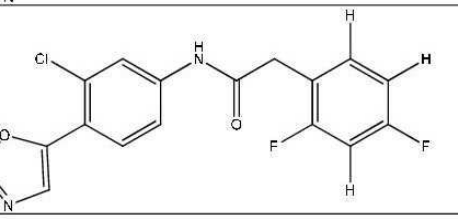
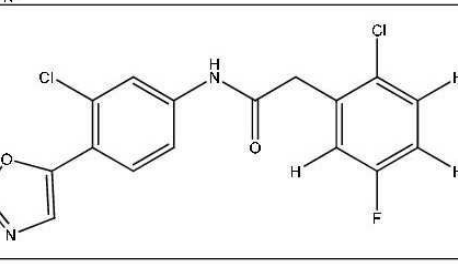
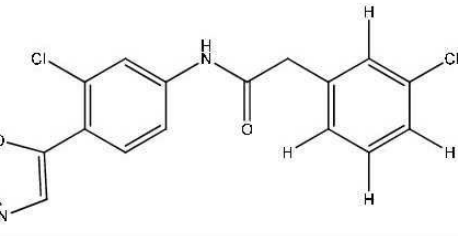
제12항에 있어서, 사용이 유전성 망막 장애, 후천성 또는 약물-유발성 광수용체 변성, 감염성 안구 질환 및 염증성 안구 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 약학적 조성물이, 투여 시, 망막 전구 세포의 증식을 유도함으로써 망막 질환을 치료하는, 바람직하게는 증후군 및 비증후군형, X-염색체 연관, 열성, 우성 및 산발형을 포함한 색소성 망막염(retinitis pigmentosa; RP), 간상체-원추체 이영상증(rod-cone dystrophy), 어셔 증후군(Usher's syndrome), 스타가르트병(Stargardt's disease), 원추체-간상체 이영상증, 원추체 이영상증, 완전색맹, 청색 원추체 단색형 색각(blue cone monochromacy), 증대 S-원추체 증후군(enhanced S-cone syndrome), 간상체 이영상증, 맥락막혈증(choroideremia), 레버 선천성 흑내장(Leber's congenital amaurosis), 청소년 X-염색체 연관 망막분열증(juvenile X-chromosome linked retinoschisis; JXLR), 백색점상안저(fundus albipunctatus), 백점상망막염(retinitis punctata albescens), 간도리의 반점 망막(fleck retina of Kandori), 비에티 결정성 망막 수축증(bietti crystalline retinal dystrophy), 유창 광택 황반이영상증(fenestrated sheen macular dystrophy), 성인-발병 오대맥류성 위축증(adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy), 배튼병(Batten's disease), 선천성 고정 야맹증(congenital stationary night blindness), 가족성 삼출성 유리체망막병증(familial exudative vitreoretinopathy; FEVR), 안백색증(ocular albinism), 안구피부 백색증(oculocutaneous albinism), 중심와 형성저하증(fovea hypoplasia), 무베타지방질단백질혈증(abetalipoproteinemia), 스티클러 증후군(Stickler syndrome), 망막 이영양증(보스니아(Bothnia) 타입), 결정성 황반병증(약물-관련, 과산화수소증(hyperoxaluria), 시스틴증(cystinosis), 쇼그렌-라르손 증후군(Sjogren-Larsson syndrome)), 서아프리카 결정성 황반병증(west African crystalline maculopathy), 태양 망막병증(solar retinopathy), 탈크 망막병증(talc retinopathy), 당뇨병성 망막병증(diabetic retinopathy), 겸상 적혈구 망막병증(sickle cell retinopathy), 황반부 모세혈관 확장증(macular telangectasia), 일스병(eales disease), 망막 박리, 망막 투석, 말초 망막분열증, 중앙/분기 망막 동맥 폐색(central/branch retinal artery occlusion; CRAO/BRAO), 중앙/분기 망막 정맥 폐색(central/branch retinal vein occlusion; CRVO/BRVO), 출혈성 폐색 망막 혈관염(haemorrhagic occlusive retinal vasculitis; HORV), 클로로퀸, 하이드록시클로로퀸, 페노티아진, 퀴닌 설페이트, 티오리다진, 클로파지민, 클로로프로마진, 데페록사민, 클로로퀸-유도체, 시스플라틴, 카르무스틴, 클로파지민 및 비가바트린을 포함한 약물-유발 황반병증; 타목시펜, 탈크, 칸탁산틴, 메톡시플루란 및 니트로푸란토인을 포함한 결정-유도 황반병증; 낭포 황반 부종(cystoid macular edema; CME), 예컨대, 에피네프린, 라타노프로스트, 니코틴산, 진행성 외망막 괴사(progressive outer retinal necrosis; PORN), 급성 망막 괴사(acute retinal necrosis; ARN), CMV-망막염, 사르코이드증(Sarcoidosis), 급성 매독성 후방 플라코이드 맥락망막염(acute syphilitic posterior placoid chorioretinitis), 결핵 맥락망막염(tuberculosis chorioretinitis), 톡소포자충 망막맥락막염(toxoplasmic retinochoroiditis), 후방 포도막염(posterior Uveitis) 및 망막 혈관염(retinal vasculitis), 중간체 포도막염(intermediate uveitis), 평면부염(pars planitis) +/- CME, 내안구염(enophthalmitis)(전방 및/또는 후방), 후부공막염(posterior scleritis) 및 가장 증후군(masquerade syndrome), 다초점 맥락막염 및 전포도막염(multifocal choroiditis and panuveitis; MCP), 점상 내부 맥락막병증(punctate inner choroidopathy; PIC), 버드샷 망막 맥락막병증(birdshot retinochoroidopathy), 급성 황반 신경망막병증(acute macular neuroretinopathy; AMN) 및 급성 대상 잠재성 외막병증(acute zonal occult outer retinopathy; AZOOR)으로 이루어진 군으로부터 선택된 망막 질환의 치료에 사용하기 위해, 망막 전구 세포의 증식을 유도함으로써 망막 질환을 치료하는, 조성물.

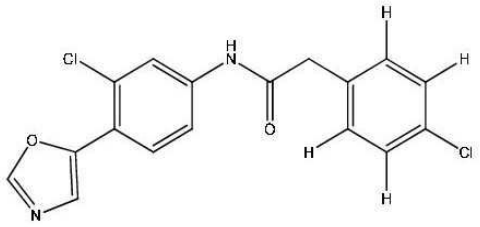
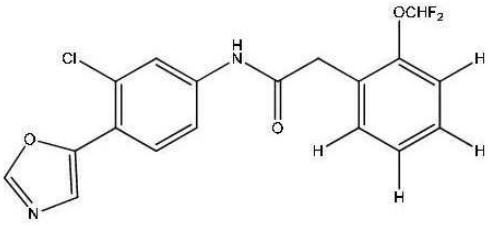
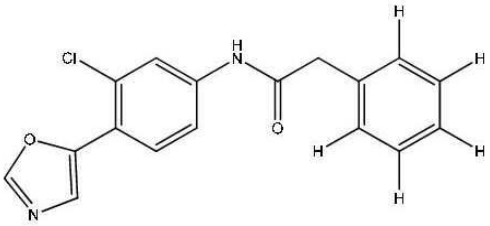
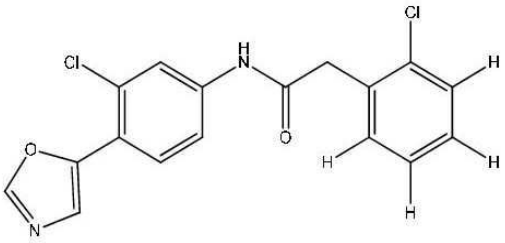
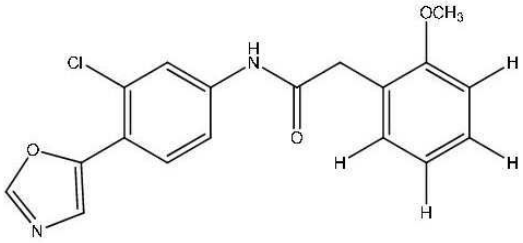
청구항 14

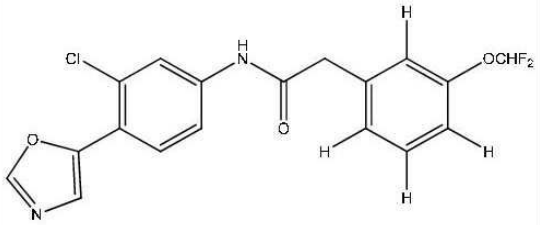
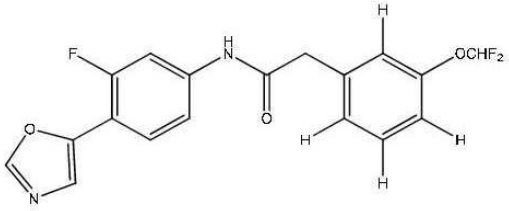
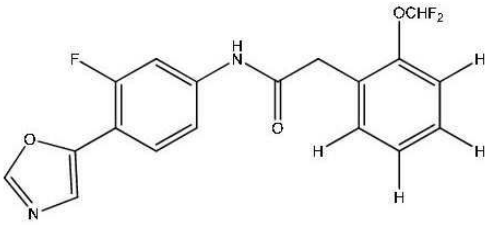
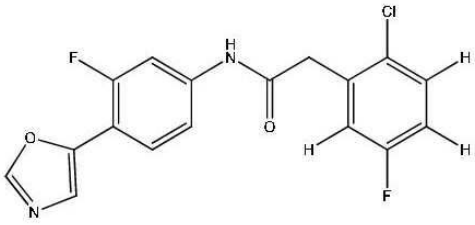
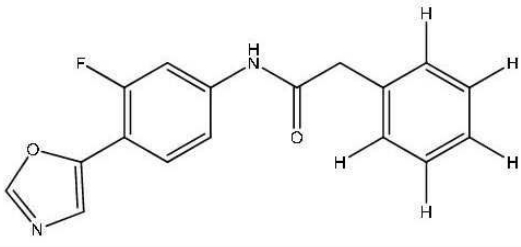
제12항 또는 제13항에 있어서, 유전성 망막 장애의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한, 바람직하게는 색소성 망막염(RP)의 치료에 사용하기 위한 조성물.

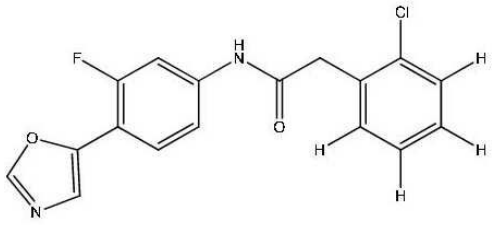
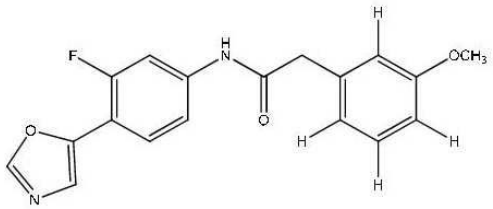
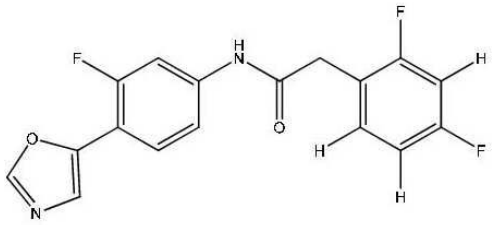
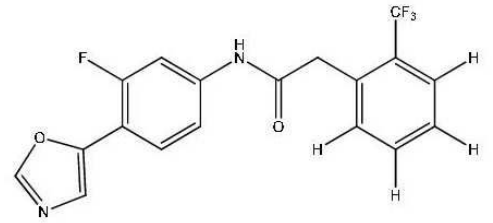
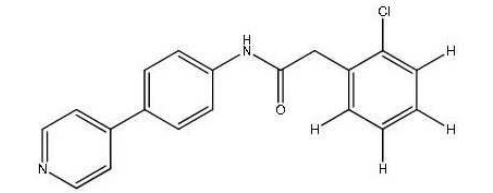
청구항 15

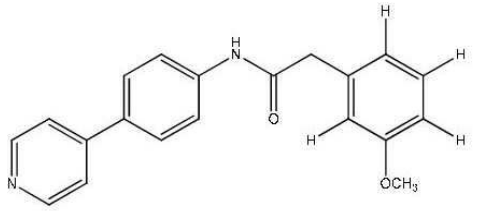
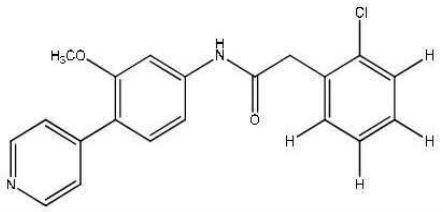
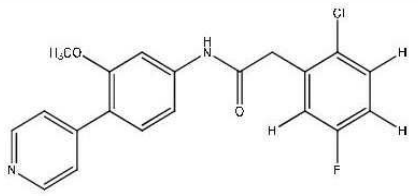
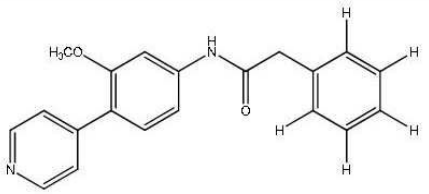
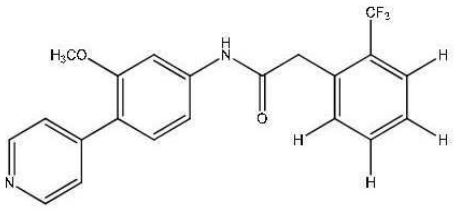
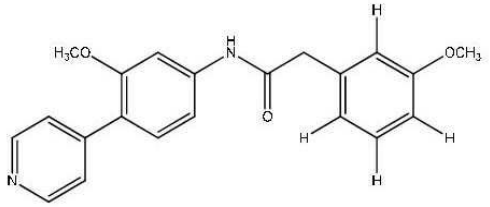
하기로 이루어진 군으로부터 선택된 제11항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따라 사용하기 위한 조성물:

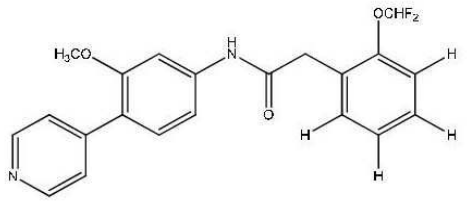
1	
2	
3	
4	
5	
6	

7	
8	
9	
10	
11	

12	
13	
14	
15	
16	

17	
18	
19	
20	
21	

22	
23	
24	
25	
26	
27	

28	

청구항 16

제10항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 안내 주사에 적합한, 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 신경망막 질환의 치료 및/또는 예방, 및 특히 광수용체 소실 또는 외망막의 변성으로 이어지는 신경망막 질환의 치료 및/또는 예방에 치료적 활성 물질로서 사용하기 위한 화합물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 신경변성 질환의 주요 특징은 다양한 신경학적 증상을 유발하는 신경 세포의 손실 증가이다. 이 질환은 생애의 다양한 기간에 발생할 수 있는데, 이는 확산성으로 또는 전신성으로 진행되어 특정 패턴의 손상을 일으킨다.

[0003] 특히 중요한 것은 눈의 신경변성 질환이다. 망막 변성은 망막의 붕괴인데, 이는 결국 망막 세포의 사멸을 초래할 수 있다. 가장 중요한 형태의 망막 변성 중 하나는 소위 색소성 망막염(retinitis pigmentosa; RP)이거나 또한 색소성 망막병증(retinopathia pigmentosa)으로 지칭된다. 망막의 주요 기능은 간상체와 원추체에 의해 빛을 신경 자극으로 전달하는 것이다. 색소성 망막염은 망막의 간상체에서 색소의 비정상적 침착이 퇴화에 동반되는 만성 망막 변성이다. 이 질환은 주변 시력의 점진적인 감소를 일으켜 측면 시야의 기능부전으로 이어진다. 종내에는, 색소성 망막염이 있는 사람은 앞만 똑바로 볼 수 있기 때문에 환자는 "터널 시야(tunnel vision)"로도 알려진 병태를 경험하게 된다.

[0004] 망막 세포 손상으로 인해 초래된 시력 손실을 치료하기 위한 치료 전략은 다양하지만, 모두 망막 세포를 회복시키거나 재생시켜 질병으로 인해 초래된 손상을 되돌리기보다는 손상을 유발하는 질병의 제어와 관련된다.

[0005] WO 2016/073931호에는 눈에서 원추 세포 사멸을 감소시키는 치료적 유효량의 N-아세틸시스테인 아미드(NACA)를 인간에게 투여함을 포함하는 인간에서 색소성 망막염의 치료 방법이 개시되어 있다.

[0006] EP 2 734 202호에는 알파 2 아드레날린 수용체를 조절하기 위한 활성 성분으로서 4-브로모-N-(이미다졸리딘-2-일리덴)-1 H-벤즈이미다졸-5-아민을 함유하는 약학적 조성물이 개시되어 있다. 상기 화합물은 청색광으로 인해 초래된 손상을 감소시키고 이로부터 망막을 보호하는 것으로 밝혀졌다.

[0007] US 2015/290215호에는 산화 스트레스로 인해 초래된 망막 장애를 치료하기 위한 클로자핀, n-데스메틸클로자핀, 올란자핀 또는 이들의 유도체를 포함하는 조성물이 개시되어 있다.

[0008] US 2016/0213671호에는 발로신-함유 단백질의 억제제(VCP 억제제)를 활성제로서 포함하는, 단백질-폴딩 장애에 기초하지 않는 신경변성 질환의 치료 또는 예방을 위한 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0009] WO 2014/079850호에는 또한 성체 신경 줄기 세포를 자극하는 것으로 여겨지는 치환된 헤테로사이클릭 화합물로서, 복수의 상이한 질환에 사용될 수 있는 화합물이 개시되어 있다. 그러나, 신경 줄기 세포는 여러 세포 유형으로 분화하는 능력을 갖지만, 상기 새로운 세포 유형이 동일한 화합물에 의해 자극될 수 있는지의 여부는 예측할 수 없다. 그러나, 신경 줄기 세포를 자극하는 상당수의 화합물들이 망막 전구 세포와 같은 다른 세포 유형에 대하여 활성을 갖지 않거나 단지 약한 활성만을 갖는다.

[0010] US 6,117,675호에는 포유동물의 망막으로부터 단리된 줄기 세포 및 이들 줄기 세포로부터 분화된 망막 세포 및 포유동물의 망막 색소 상피층으로부터 세포를 얻는 방법이 개시되어 있다.

[0011] 현재, 망막에 대한 영구적인 손상을 되돌리고 시력을 회복하는 방법은 없다. 약물 치료는 망막에 대한 추가 손상을 예방하기 위한 질병 및 이의 증상의 치료에 중점을 둔다. 새로운 망막 세포를 내인성으로 생성시키거나 망막 세포를 이식함으로써 망막에 대한 손상을 되돌리고 시력을 회복하는 것이 필요하다.

[0012] 이러한 문맥에서 용어 "전구 세포"는 임의의 형태의 증식성 및 비-증식성 세포, 예컨대, 줄기 세포 자체 및 더 분화된 기능적 눈 조직을 발생시킬 수 있는 전구 세포를 포괄한다. 이러한 전구 세포는 특히 망막 전구 세포를 포함한다.

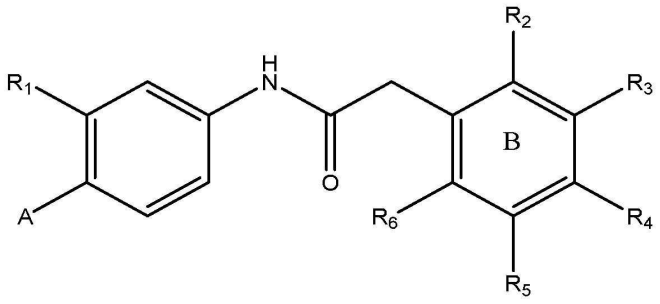
[0013] 따라서, 본 발명의 과제는 망막 전구 세포의 증식을 자극하는 신규한 화합물을 제공하는 것이다.

[0014] 이러한 과제는 화학식 (I) 및 (Ia)의 화합물에 의해 해결된다. 추가의 바람직한 구현예는 종속항의 주제이다.

[0015] 화학식 (I) 및 (Ia)의 화합물은 포유동물 망막 전구 세포의 생성을 자극하는 것으로 밝혀졌다. 내인성 전구 세포의 선택적 활성화는 망막의 제어된 복수 및 재생을 가능하게 한다. 따라서, 본 발명에 따른 화합물에 의해 새로운 전구 세포를 내인성으로 생성시킴으로써 시력을 회복하는 것이 가능하다. 그러므로, 화합물은 신경망막 질환의 치료에서 치료적 활성 물질로서, 즉, 의약으로서 유용하다.

발명의 내용

[0016] 따라서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:



(I)

[0017]

[0018] 상기 식에서,

[0019] A는 5-옥사졸릴 잔기 또는 피리딘-4-일 잔기이고;

[0020] R_1은 플루오로 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

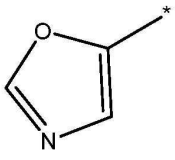
[0021] 페닐 고리 B의 R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6는 서로 독립적으로 수소, 1 내지 4 개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 메틸설파닐, 에틸설파닐, 메틸설포닐, 에틸설포닐, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 플루오로, 브로모, 클로로, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 하이드록시 및 아미노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0022] R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6 중 적어도 두 개는 수소이고, 단, R_1이 클로로인 경우, R_5는 메톡시가 아니다.

[0023] 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 본 발명에 따른 화합물이 형성할 수 있는 치료적 활성의 비-독성 산 염 형태를 나타낸다.

[0024] 기로서 용어 "알킬"은 1 내지 4 개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형 탄화수소를 지칭한다. 본원에서 사용되는 "알킬"의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2차-부틸 및 3차-부틸을 포함한다.

[0025] 잔기 A는 하기 화학식 (II)의 5-옥사졸릴 기일 수 있다:

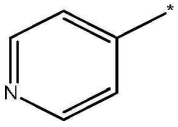


(II)

[0026]

[0027] 상기 식에서, "*"는 분자의 나머지에 대한 부착점을 의미한다.

[0028] 대안적으로, 잔기 A는 하기 화학식 (III)의 피리딘 기일 수 있다:



(III)

[0029]

[0030] 상기 식에서, "*"는 분자의 나머지에 대한 부착점을 의미한다.

[0031] 바람직하게는, 본 발명의 화합물에서 페닐 고리 B는 일치환되거나 이치환되지만, 또한 R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6 모두가 수소인 것이 가능하다. 용어 "일치환된"은 R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6 중 하나가 수소가 아닌 것을 의미한다. 용어 "이치환된"은 R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6 중 두 개가 수소가 아닌 것을 의미한다.

[0032] 바람직하게는, 본 발명의 화합물에서, R_1은 클로로이다. 상기 화합물은 뛰어난 생물학적 활성을 나타낸다.

[0033] 본 발명의 일 구현예에서, R_1은 상기 정의된 바와 같은 잔기이고, 페닐 고리 B는 치환되지 않고, 즉, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6 모두가 수소이다.

[0034] 본 발명의 또 다른 구현예에서, R_1은 상기 정의된 바와 같은 잔기이고, 페닐 고리 B는 일치환되고, 즉, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6 중 하나는 수소가 아니다.

[0035] 페닐 고리 B가 일치환되는 경우, R_2는 바람직하게는 메틸, 트리플루오로메틸, 메틸설파닐, 메틸설포닐, 디플루오로메톡시, 플루오로, 브로모, 클로로, 메톡시, 및 에톡시, 가장 바람직하게는 디플루오로메톡시 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6는 수소이다. 벌키 잔기 R_2로 이러한 일치환된 페닐 고리 B는 망막 전구 세포의 특히 우수한 자극을 야기한다.

[0036] 대안적으로, 페닐 고리 B가 일치환되는 경우, R_2는 수소이고, R_3, R_4, R_5 및 R_6 중 하나는 바람직하게는 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 메톡시, 바람직하게는 트리플루오로메틸 및 디플루오로메톡시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0037] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 페닐 고리 B는 이치환되고, 즉, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6 중 두 개는 수소가 아니다. 이치환은 오로토, 메타 또는 파라 치환일 수 있다.

[0038] 바람직하게는, R_2는 플루오로, 브로모 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고, R_3, R_4 또는 R_5 중 하나는 플루오로, 브로모 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택된다. 수소와 상이한 두 개의 잔기는 서로 동일하거나 상이할 수 있다. 바람직하게는, R_2는 클로로이고 R_5는 플루오로로서 파라-치환을 야기하거나, R_2와 R_4 둘 모두는 플루오로로서 메타-치환을 야기한다.

[0039] 바람직하게는, 화학식 (I)의 화합물은 A, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6가 하기인 화학식 (I)의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된다:

표 1:

A	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6
5-옥사졸릴	Cl	Cl	H	H	H	H
5-옥사졸릴	Cl	H	Cl	H	H	H
5-옥사졸릴	Cl	H	H	Cl	H	H
5-옥사졸릴	Cl	H	H	H	Cl	H
5-옥사졸릴	Cl	F	H	H	H	H
5-옥사졸릴	Cl	H	F	H	H	H
5-옥사졸릴	Cl	H	H	F	H	H
5-옥사졸릴	Cl	H	H	H	F	H
5-옥사졸릴	Cl	Br	H	H	H	H
5-옥사졸릴	Cl	H	Br	H	H	H
5-옥사졸릴	Cl	H	H	Br	H	H
5-옥사졸릴	Cl	H	H	H	Br	H
5-옥사졸릴	Cl	CF_3	H	H	H	H
5-옥사졸릴	Cl	H	CF_3	H	H	H
5-옥사졸릴	Cl	H	H	CF_3	H	H
5-옥사졸릴	Cl	H	H	H	CF_3	H
5-옥사졸릴	Cl	OCH_3	H	H	H	H
5-옥사졸릴	Cl	H	OCH_3	H	H	H
5-옥사졸릴	Cl	H	H	OCH_3	H	H
5-옥사졸릴	Cl	H	H	H	OCH_3	H
5-옥사졸릴	Cl	CH_3	H	H	H	H
5-옥사졸릴	Cl	H	CH_3	H	H	H
5-옥사졸릴	Cl	H	H	CH_3	H	H
5-옥사졸릴	Cl	H	H	H	CH_3	H
5-옥사졸릴	Cl	$OCHF_2$	H	H	H	H
5-옥사졸릴	Cl	H	$OCHF_2$	H	H	H
5-옥사졸릴	Cl	H	H	$OCHF_2$	H	H
5-옥사졸릴	Cl	H	H	H	$OCHF_2$	H
5-옥사졸릴	Cl	SO_2CH_3	H	H	H	H
5-옥사졸릴	Cl	H	SO_2CH_3	H	H	H
5-옥사졸릴	Cl	H	H	SO_2CH_3	H	H
5-옥사졸릴	Cl	H	H	H	SO_2CH_3	H
5-옥사졸릴	F	Cl	H	H	H	H
5-옥사졸릴	F	H	Cl	H	H	H

[0040]

5-옥사졸릴	F	H	H	Cl	H	H
5-옥사졸릴	F	H	H	H	Cl	H
5-옥사졸릴	F	F	H	H	H	H
5-옥사졸릴	F	H	F	H	H	H
5-옥사졸릴	F	H	H	F	H	H
5-옥사졸릴	F	H	H	H	F	H
5-옥사졸릴	F	Br	H	H	H	H
5-옥사졸릴	F	H	Br	H	H	H
5-옥사졸릴	F	H	H	Br	H	H
5-옥사졸릴	F	H	H	H	Br	H
5-옥사졸릴	F	CF_3	H	H	H	H
5-옥사졸릴	F	H	CF_3	H	H	H
5-옥사졸릴	F	H	H	CF_3	H	H
5-옥사졸릴	F	H	H	H	CF_3	H
5-옥사졸릴	F	OCH_3	H	H	H	H
5-옥사졸릴	F	H	OCH_3	H	H	H
5-옥사졸릴	F	H	H	OCH_3	H	H
5-옥사졸릴	F	H	H	H	OCH_3	H
5-옥사졸릴	F	CH_3	H	H	H	H
5-옥사졸릴	F	H	CH_3	H	H	H
5-옥사졸릴	F	H	H	CH_3	H	H
5-옥사졸릴	F	H	H	H	CH_3	H
5-옥사졸릴	F	$OCHF_2$	H	H	H	H
5-옥사졸릴	F	H	$OCHF_2$	H	H	H
5-옥사졸릴	F	H	H	$OCHF_2$	H	H
5-옥사졸릴	F	H	H	H	$OCHF_2$	H
5-옥사졸릴	F	SO_2CH_3	H	H	H	H
5-옥사졸릴	F	H	SO_2CH_3	H	H	H
5-옥사졸릴	F	H	H	SO_2CH_3	H	H
5-옥사졸릴	F	H	H	H	SO_2CH_3	H
5-옥사졸릴	F	F	H	F	H	H
5-옥사졸릴	F	F	H	H	F	H
5-옥사졸릴	F	F	H	Cl	H	H
5-옥사졸릴	F	F	H	H	Cl	H
5-옥사졸릴	Cl	F	H	F	H	H
5-옥사졸릴	Cl	F	H	H	F	H

[0041]

5-옥사졸릴	Cl	F	H	Cl	H	H
5-옥사졸릴	Cl	F	H	H	Cl	H
피리딘-4-일	Cl	Cl	H	H	H	H
피리딘-4-일	Cl	H	Cl	H	H	H
피리딘-4-일	Cl	H	H	Cl	H	H
피리딘-4-일	Cl	H	H	H	Cl	H
피리딘-4-일	Cl	F	H	H	H	H
피리딘-4-일	Cl	H	F	H	H	H
피리딘-4-일	Cl	H	H	F	H	H
피리딘-4-일	Cl	H	H	H	F	H
피리딘-4-일	Cl	Br	H	H	H	H
피리딘-4-일	Cl	H	Br	H	H	H
피리딘-4-일	Cl	H	H	Br	H	H
피리딘-4-일	Cl	H	H	H	Br	H
피리딘-4-일	Cl	CF_3	H	H	H	H
피리딘-4-일	Cl	H	CF_3	H	H	H
피리딘-4-일	Cl	H	H	CF_3	H	H
피리딘-4-일	Cl	H	H	H	CF_3	H
피리딘-4-일	Cl	OCH_3	H	H	H	H
피리딘-4-일	Cl	H	OCH_3	H	H	H
피리딘-4-일	Cl	H	H	OCH_3	H	H
피리딘-4-일	Cl	CH_3	H	H	H	H
피리딘-4-일	Cl	H	CH_3	H	H	H
피리딘-4-일	Cl	H	H	CH_3	H	H
피리딘-4-일	Cl	H	H	H	CH_3	H
피리딘-4-일	Cl	$OCHF_2$	H	H	H	H
피리딘-4-일	Cl	H	$OCHF_2$	H	H	H
피리딘-4-일	Cl	H	H	$OCHF_2$	H	H
피리딘-4-일	Cl	H	H	H	$OCHF_2$	H
피리딘-4-일	Cl	SO_2CH_3	H	H	H	H
피리딘-4-일	Cl	H	SO_2CH_3	H	H	H
피리딘-4-일	Cl	H	H	SO_2CH_3	H	H
피리딘-4-일	Cl	H	H	H	SO_2CH_3	H
피리딘-4-일	F	Cl	H	H	H	H
피리딘-4-일	F	H	Cl	H	H	H
피리딘-4-일	F	H	H	Cl	H	H

[0042]

[0043]

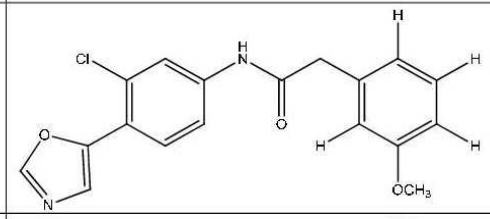
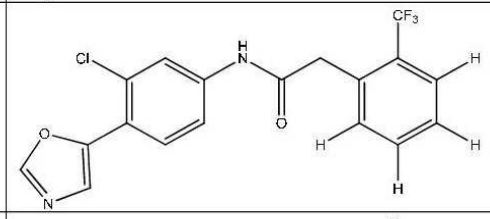
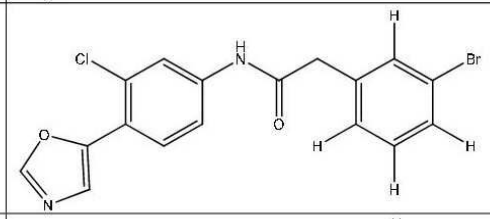
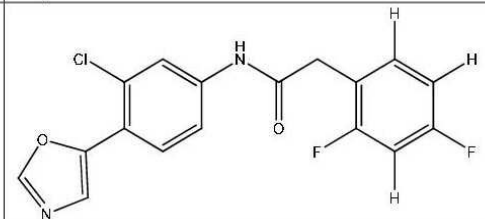
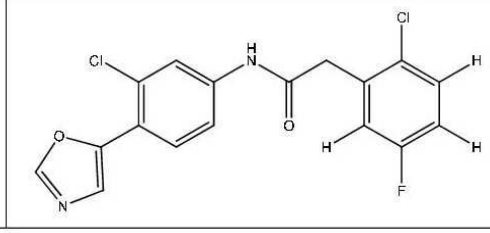
피리딘-4-일	F	H	H	H	Cl	H
피리딘-4-일	F	F	H	H	H	H
피리딘-4-일	F	H	F	H	H	H
피리딘-4-일	F	H	H	F	H	H
피리딘-4-일	F	H	H	H	F	H
피리딘-4-일	F	Br	H	H	H	H
피리딘-4-일	F	H	Br	H	H	H
피리딘-4-일	F	H	H	Br	H	H
피리딘-4-일	F	H	H	H	Br	H
피리딘-4-일	F	CF_3	H	H	H	H
피리딘-4-일	F	H	CF_3	H	H	H
피리딘-4-일	F	H	H	CF_3	H	H
피리딘-4-일	F	H	H	H	CF_3	H
피리딘-4-일	F	OCH_3	H	H	H	H
피리딘-4-일	F	H	OCH_3	H	H	H
피리딘-4-일	F	H	H	OCH_3	H	H
피리딘-4-일	F	H	H	H	OCH_3	H
피리딘-4-일	F	CH_3	H	H	H	H
피리딘-4-일	F	H	CH_3	H	H	H
피리딘-4-일	F	H	H	CH_3	H	H
피리딘-4-일	F	H	H	H	CH_3	H
피리딘-4-일	F	$OCHF_2$	H	H	H	H
피리딘-4-일	F	H	$OCHF_2$	H	H	H
피리딘-4-일	F	H	H	$OCHF_2$	H	H
피리딘-4-일	F	H	H	H	$OCHF_2$	H
피리딘-4-일	F	SO_2CH_3	H	H	H	H
피리딘-4-일	F	H	SO_2CH_3	H	H	H
피리딘-4-일	F	H	H	SO_2CH_3	H	H
피리딘-4-일	F	H	H	H	SO_2CH_3	H
피리딘-4-일	F	F	H	F	H	H
피리딘-4-일	F	F	H	H	F	H
피리딘-4-일	F	F	H	Cl	H	H
피리딘-4-일	F	F	H	H	Cl	H
피리딘-4-일	Cl	F	H	F	H	H
피리딘-4-일	Cl	F	H	H	F	H
피리딘-4-일	Cl	F	H	Cl	H	H

[0044]

피리딘-4-일	Cl	F	H	H	Cl	H

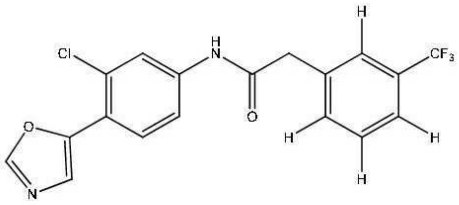
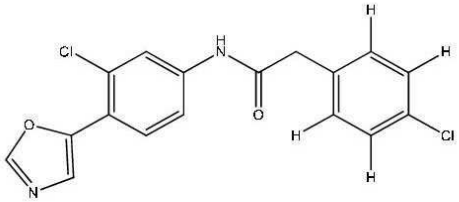
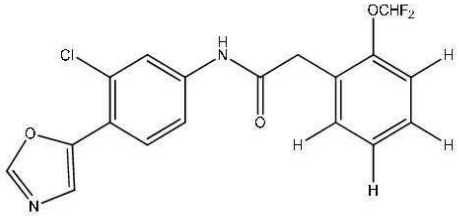
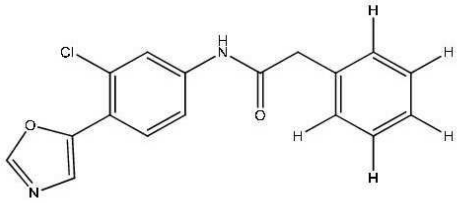
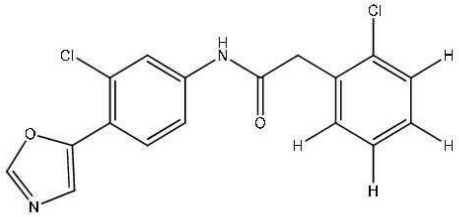
[0045] 특히 우수한 결과는 본 발명에 따른 하기 화합물에 의해 얻어질 수 있다:

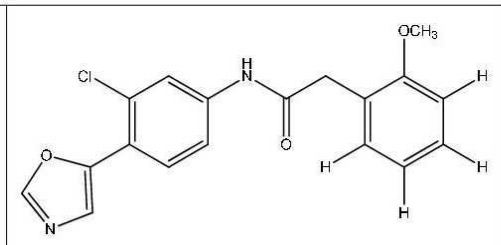
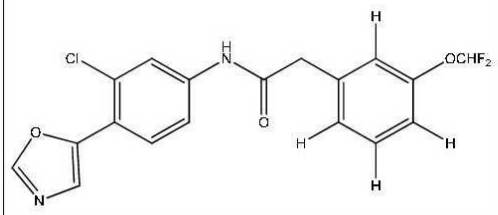
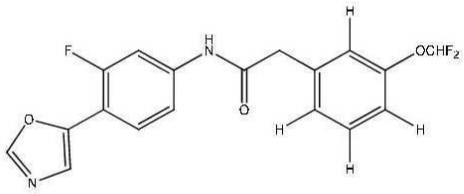
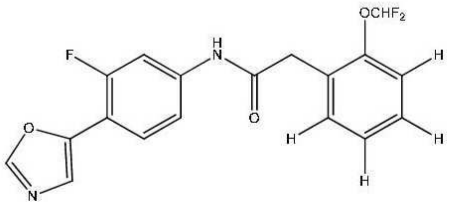
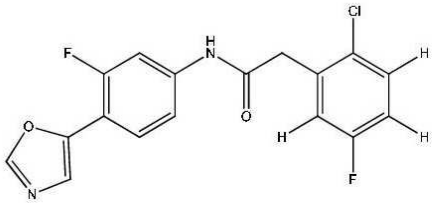
표 2:

화합물 No.	화학 구조	1 주 이내 세포 증식[%]
1		203
2		142
3		143
4		157
5		121

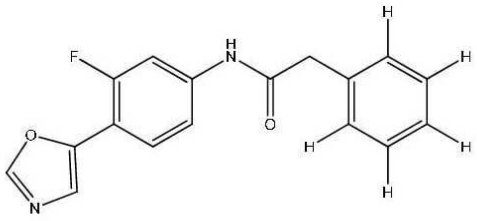
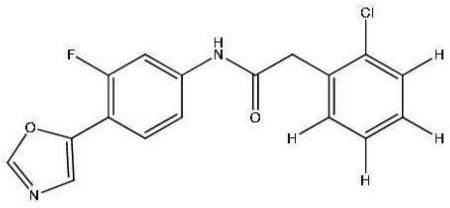
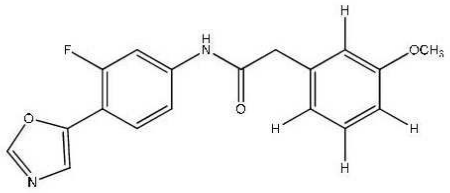
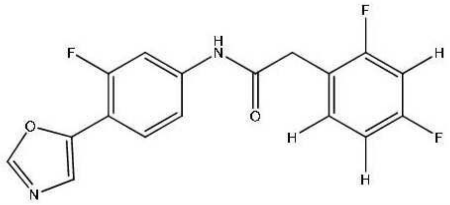
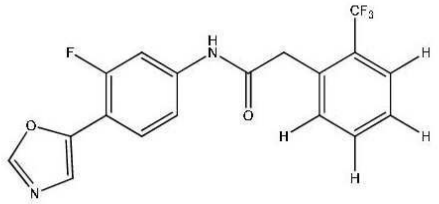
[0046]

[0047]

6		134
7		133
8		135
9		149
10		158

11		128
12		122
13		120
14		119
15		133

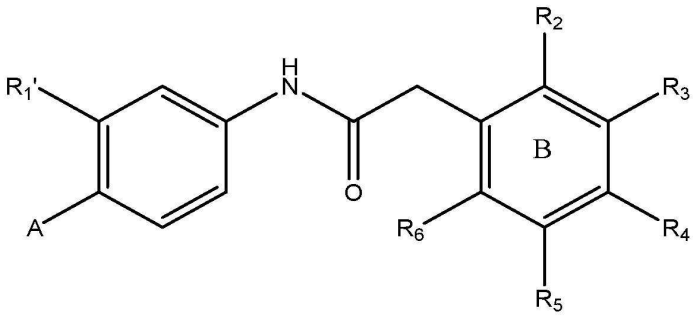
[0048]

16		123
17		137
18		127
19		140
20		118
C*	---	100

[0049] C* = 대조 실험 (본 발명에 따른 화합물의 부재)

[0050] 특히, 화학식 (1), (10), (4), (9), (3) 및 (2)의 화합물은 전구 세포, 및 특히, 망막 전구 세포의 자극과 관련하여 우수한 결과를 나타낸다. 1 주 이내에, 화학식 (1)의 화합물은 103%의 세포 증식 증가를 나타냈고, 화학식 (10)의 화합물은 58%, 화학식 (4)의 화합물은 57%, 화학식 (9)의 화합물은 49%, 화학식 (3)의 화합물은 43%, 그리고 화학식 (2)의 화합물은 42%를 나타냈다.

[0051] 추가 구현예에서, 본 발명은 약학적으로 허용되는 부형제 및/또는 애주번트; 및 치료적 활성 물질로서 하기 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다:



(Ia)

[0052]

[0053] 상기 식에서,

[0054] A는 5-옥사졸릴 잔기 또는 피리딘-4-일 잔기이고;

[0055] R_1'는 메톡시, 수소, 플루오로 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0056] 페닐 고리 B의 R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6는 서로 독립적으로 수소, 1 내지 4 개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 메틸설파닐, 에틸설파닐, 메틸설포닐, 에틸설포닐, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 플루오로, 브로모, 클로로, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 하이드록시 및 아미노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0057] R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6 중 적어도 두 개는 수소이고,

[0058] 단, R_1'이 수소 또는 메톡시인 경우, A는 피리딘-4-일 잔기이다.

[0059] 화학식 (Ia)의 화합물의 정의는, 플루오로 및 클로로로 이루어진 군으로부터만 선택되는 R_1 대신에 R_1'이 메톡시, 수소, 플루오로 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택된다는 점에서 화학식 (I)의 화합물의 정의와 상이하다.

[0060] 용어 "예방"은 신경망막 질환과 관련된, 특히, 질환이 생길 위험이 있는 대상체에서 망막의 광수용체 소실 또는 광수용체 층의 변성으로 이어지는 일차 신경망막 질환의 징후 및 증상의 예방 또는 감소를 지칭한다. 이들 대상체에서, 소인이 유지될 수 있지만 질환의 징후 및/또는 증상이 발생하지 않거나 생기는 데 상당히 더 오래 걸릴 수 있다. 추가로, 이는 또한 질환이 발생하면 증상이 더 악화되는 것의 예방을 포함한다.

[0061] 본원에서 사용되는 용어 "약학적 조성물"은 질환의 치료를 위해 인간 환자에게 투여하기에 적합한 조성물의 의미한다. 상기 약학적 조성물은 환자에서 내인성 망막 전구 세포의 증식, 이동 또는 증식과 이동 둘 모두를 효율적으로 자극한다.

[0062] 본 발명의 바람직한 구현예에서, 약학적 조성물은 약학적으로 허용되는 부형제 및/또는 애주번트; 및 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 및 특히 표 1 및/또는 표 2에 개시된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0063] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 약학적 조성물은 화학식 (Ia)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6는 하기이다:

표 3:

A	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6
피리딘-4-일	OCH_3	Cl	H	H	H	H
피리딘-4-일	OCH_3	H	Cl	H	H	H
피리딘-4-일	OCH_3	H	H	Cl	H	H
피리딘-4-일	OCH_3	H	H	H	Cl	H
피리딘-4-일	OCH_3	F	H	H	H	H
피리딘-4-일	OCH_3	H	F	H	H	H
피리딘-4-일	OCH_3	H	H	F	H	H
피리딘-4-일	OCH_3	H	H	H	F	H
피리딘-4-일	OCH_3	Br	H	H	H	H
피리딘-4-일	OCH_3	H	Br	H	H	H
피리딘-4-일	OCH_3	H	H	Br	H	H
피리딘-4-일	OCH_3	H	H	H	Br	H
피리딘-4-일	OCH_3	CF_3	H	H	H	H
피리딘-4-일	OCH_3	H	CF_3	H	H	H
피리딘-4-일	OCH_3	H	H	CF_3	H	H
피리딘-4-일	OCH_3	H	H	H	CF_3	H
피리딘-4-일	OCH_3	OCH_3	H	H	H	H
피리딘-4-일	OCH_3	H	OCH_3	H	H	H
피리딘-4-일	OCH_3	H	H	OCH_3	H	H
피리딘-4-일	OCH_3	H	H	H	OCH_3	H
피리딘-4-일	OCH_3	CH_3	H	H	H	H
피리딘-4-일	OCH_3	H	CH_3	H	H	H
피리딘-4-일	OCH_3	H	H	CH_3	H	H
피리딘-4-일	OCH_3	H	H	H	CH_3	H
피리딘-4-일	OCH_3	$OCHF_2$	H	H	H	H
피리딘-4-일	OCH_3	H	$OCHF_2$	H	H	H
피리딘-4-일	OCH_3	H	H	$OCHF_2$	H	H
피리딘-4-일	OCH_3	H	H	H	$OCHF_2$	H
피리딘-4-일	OCH_3	SO_2CH_3	H	H	H	H
피리딘-4-일	OCH_3	H	SO_2CH_3	H	H	H
피리딘-4-일	OCH_3	H	H	SO_2CH_3	H	H
피리딘-4-일	OCH_3	H	H	H	SO_2CH_3	H
피리딘-4-일	OCH_3	F	H	F	H	H
피리딘-4-일	OCH_3	F	H	H	F	H

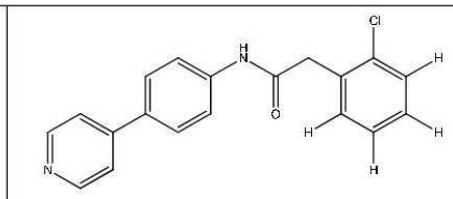
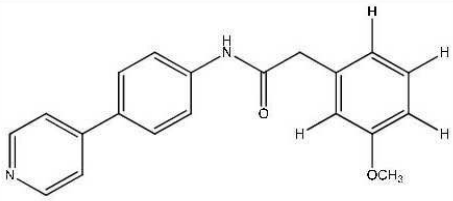
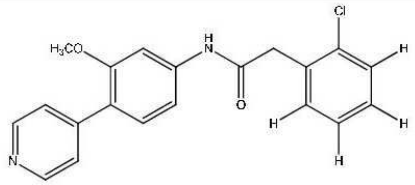
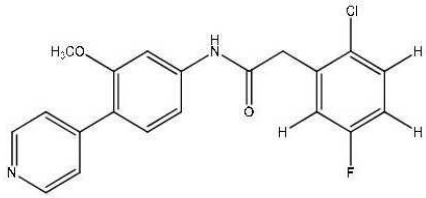
[0064]

피리딘-4-일	OCH_3	F	H	Cl	H	H
피리딘-4-일	OCH_3	F	H	H	Cl	H

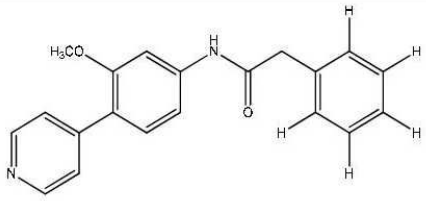
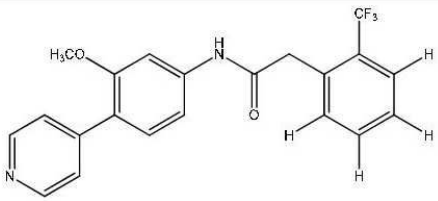
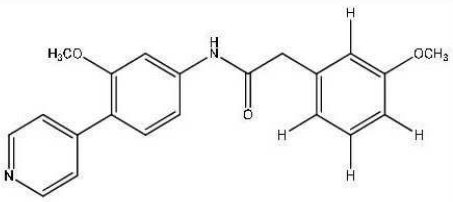
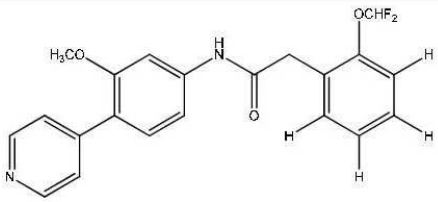
[0065]

[0066] 특히 우수한 결과는 본 발명에 따른 하기 화합물에 의해 얻어질 수 있다.

[0067]

21		144
22		135
23		148
24		134

[0068]

25		130
26		113
27		140
28		121

[0069] 특히, 화학식 (23), (21) (22), (24) 및 (27)의 화합물은 전구 세포, 및 특히, 망막 전구 세포의 자극과 관련하여 우수한 결과를 나타낸다. 1 주 이내에, 화학식 (23)의 화합물은 48%의 세포 증식 증가를 나타냈고, 화학식

(21)의 화합물은 44%, 화학식 (22)의 화합물은 35%, 화학식 (24)의 화합물은 34%, 그리고 화학식 (27)의 화합물은 40%의 세포 증식 증가를 나타냈다.

[0070] 이미 언급된 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물 및 본 발명에 따른 조성물은 망막 전구 세포의 증식을 자극하는 것으로 나타날 수 있다. 따라서, 이들은 신경망막 질환, 특히, 망막의 광수용체 소실 또는 광수용체 층의 변성으로 이어지는 일차 신경망막 질환의 치료 및/또는 예방에 적합하다.

[0071] 본 발명에 따른 화합물 및 조성물은 유전성 망막 장애, 예컨대, 증후군 및 비증후군형, X-염색체 연관, 열성, 우성 및 산발형을 포함한 색소성 망막염(RP), 간상체-원추체 이영상증(rod-cone dystrophy), 어셔 증후군(Usher's syndrome), 스타가르트병(Stargardt's disease), 원추체-간상체 이영상증, 원추체 이영상증, 완전색맹, 청색 원추체 단색형 색각(blue cone monochromacy), 증대 S-원추체 증후군(enhanced S-cone syndrome), 간상체 이영상증, 맥락막혈증(choroideremia), 레버 선천성 흑내장(Leber's congenital amaurosis), 청소년 X-염색체 연관 망막분열증(juvenile X-chromosome linked retinoschisis; JXLR), 백색점상안저(fundus albipunctatus), 백점상망막염(retinitis punctata albescens), 간도리의 반점 망막(fleck retina of Kandori), 비에티 결정성 망막 수축증(bietti crystalline retinal dystrophy), 유창 광택 황반이영상증(fenestrated sheen macular dystrophy), 성인-발병 오대맥류성 위축증(adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy), 배튼병(Batten's disease), 선천성 고정 야맹증(congenital stationary night blindness), 가족성 삼출성 유리체망막병증(familial exudative vitreoretinopathy; FEVR), 안백색증(ocular albinism), 안구피부 백색증(oculocutaneous albinism), 중심와 형성저하증(fovea hypoplasia), 무베타지방질단백질혈증(abetalipoproteinemia), 스티클러 증후군(Stickler syndrome) 및 망막 이영양증(보스니아(Bothnia) 타입)으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환의 치료 및/또는 예방에 사용하기에 적합하다. 가장 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 증후군 및 비증후군형, X-염색체 연관, 열성, 우성 및 산발형을 포함한 색소성 망막염(RP)의 치료에 사용된다.

[0072] 본 발명에 따른 화합물 및 조성물은 결정성 황반병증(약물-관련, 과산화수소증(hyperoxaluria), 시스틴증(cystinosis), 쇼그렌-라르손 증후군(Sjogren-Larsson syndrome)), 서아프리카 결정성 황반병증(west African crystalline maculopathy), 태양 망막병증(solar retinopathy), 탈크 망막병증(talc retinopathy), 당뇨병성 망막병증(diabetic retinopathy), 겸상 적혈구 망막병증(sickle cell retinopathy), 황반부 모세혈관 확장증(macular telangectasia), 일스병(eales disease), 망막 박리, 망막 투석, 말초 망막분열증으로 이루어진 군으로부터 선택된 후천성 변성의 치료 및/또는 예방에서 사용하기에 적합하다.

[0073] 본 발명에 따른 화합물 및 조성물은 중앙/분기 망막 동맥 폐색(central/branch retinal artery occlusion; CRAO/BRAO), 중앙/분기 망막 정맥 폐색(central/branch retinal vein occlusion; CRVO/BRVO), 출혈성 폐색 망막 혈관염(haemorrhagic occlusive retinal vasculitis; HORV)으로 이루어진 군으로부터 선택된 혈관 관련 망막 변성의 치료 및/또는 예방에 사용하기에 적합하다.

[0074] 본 발명에 따른 화합물 및 조성물은 클로로퀸, 하이드록시클로로퀸, 페노티아진, 퀴닌 설페이트, 티오리다진, 클로파지민, 클로로프로마진, 데페록사민, 클로로퀸-유도체, 시스플라틴, 카르무스틴, 클로파지민 및 비가바트린뿐만 아니라, 결정-유도 황반병증, 예컨대, 타목시펜, 탈크, 칸탁산틴, 메톡시플루란, 니트로푸란토인, 낭포황반 부종(cystoid macular edema; CME), 예컨대, 에피네프린, 라타노프로스트 및 니코틴산으로 이루어진 군으로부터 선택된 약물-유발 황반병증의 치료 및/또는 예방에 사용하기에 적합하다.

[0075] 본 발명에 따른 화합물 및 조성물은 진행성 외망막 괴사(progressive outer retinal necrosis; PORN), 급성 망막 괴사(acute retinal necrosis; ARN), CMV-망막염, 사르코이드증(Sarcoidosis), 급성 매독성 후방 플라코이드 맥락망막염(acute syphilitic posterior placoid chorioretinitis), 결핵 맥락망막염(tuberculosis chorioretinitis), 톡소포자충 망막맥락막염(toxoplasmic retinochoroiditis), 후방 포도막염(posterior Uveitis) 및 망막 혈관염(retinal vasculitis), 중간체 포도막염(intermediate uveitis), 평면부염(pars planitis) +/- CME, 내안구염(enophthalmitis)(전방 및/또는 후방), 후부공막염(posterior scleritis) 및 가장 증후군(masquerade syndrome)으로 이루어진 군으로부터 선택된 감염성 및/또는 염증성 안구 질환의 치료 및/또는 예방에 사용하기에 적합하다.

[0076] 본 발명에 따른 화합물 및 조성물은 다초점 맥락막염 및 전포도막염(multifocal choroiditis and panuveitis; MCP), 점상 내부 맥락막병증(punctate inner choroidopathy; PIC), 버드샷 망막 맥락막병증(birdshot retinochoroidopathy), 급성 황반 신경망막병증(acute macular neuroretinopathy; AMN) 및 급성 대상 잠재성 외막병증(acute zonal occult outer retinopathy; AZOOR)으로 이루어진 군으로부터 선택된 흰점 증후군의 치료

및/또는 예방에 사용하기에 적합하다.

[0077] 본 발명의 화합물 또는 조성물은 단독으로 또는 하나 이상의 추가 치료제와 조합하여 환자에게 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 "환자"는 포유동물, 예컨대, 인간, 비-인간 영장류, 래트, 마우스, 토끼, 야생토끼, 개, 고양이, 말, 소 및 돼지, 바람직하게는 인간을 포함한다.

[0078] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 하나 이상의 추가 치료제를 포함할 수 있다.

[0079] 바람직하게는, 이러한 약학적 조성물은 제어 방출형 성질을 제공한다. 본원에서 용어 "제어형 방출 약학적 조성물"은, 본 발명의 화합물을 포함하고 동일한 양의 동일한 약물을 포함하는 상응하는 속방형 조성물의 투여 후 일반적으로 경험되는 것보다 투여형의 투여 후 더 긴 약리학적 반응 기간을 제공하도록 제형화되는, 임의의 조성물 또는 투여형을 지칭한다. 제어형 방출은 사용되는 매트릭스에 좌우하여 여러 달까지 연장될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 화합물의 방출은 12 개월까지의 기간에 걸쳐, 가장 바람직하게는 6 개월까지의 기간에 걸쳐 소요된다. 이러한 제어 방출형 제형은 환자의 편안함 증가 및 유의하게 더 감소된 비용을 야기한다.

[0080] 본 발명에 따른 약학적 조성물에 사용되는 매트릭스 물질은 소수성 방출 제어형 제제를 포함할 수 있다. 이는 바람직하게는 폴리비닐 아세테이트 분산물, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 프로피오네이트 (더 낮은, 중간 또는 더 높은 분자량), 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 트리아세테이트, 폴리 (메틸 메타크릴레이트), 폴리 (에틸 메타크릴레이트), 폴리 (부틸 메타크릴레이트), 폴리 (이소부틸 메타크릴레이트), 및 폴리 (헥실 메타크릴레이트), 폴리 (이소데실 메타크릴레이트), 폴리 (라우릴 메타크릴레이트), 폴리 (페닐 메타크릴레이트), 폴리 (메틸 아크릴레이트), 폴리 (이소프로필 아크릴레이트), 폴리 (이소부틸 아크릴레이트), 폴리 (옥타데실 아크릴레이트), 왁스, 예컨대, 밀랍, 카나우바 왁스, 파라핀 왁스, 미정질 왁스, 및 지랍; 지방 알킬, 예컨대, 세토스테아릴 알콜, 스테아릴 알콜, 세틸 알콜 및 미리스틸 알콜, 및 지방산 에스테르, 예컨대, 글리세릴 모노스테아레이트; 글리세롤 모노올레에이트, 아세틸화된 모노글리세리드, 트리스테아린, 트리팔미틴, 세틸 에스테르 왁스, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세릴 베헤네이트, 또는 수소화된 식물성 오일로부터 선택되지만, 이로 제한되지 않는다.

[0081] 본 발명의 화합물은 안구 국소 적용, 또는 안내 주사, 예를 들어, 유리체 또는 망막하(광수용체간) 공간으로의 안내 주사에 의해; 국부적으로 안구 주위 조직으로의 삽입 또는 주사; 전신으로 경구 경로를 통해 또는 피하, 정맥내 또는 근육내 주사에 의해; 또는 카테터 또는 임플란트를 통한 경로를 포함하지만, 이로 제한되지 않는, 다양한 경로를 통해 눈에 전달될 수 있다. 가장 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 안내 주사에 의해 전달된다. 본 발명의 화합물은 병태의 발생을 예방하도록 병태의 발병 전, 예컨대, 눈 수술 동안, 병리학적 병태의 발병 직후, 또는 급성 또는 장기 병태의 발생 동안 투여될 수 있다.

[0082] 의도된 투여 방식에 좌우하여, 본 발명에 따른 화합물은, 예를 들어, 액체, 예컨대, 용액, 현탁액 및 에멀젼, 정제, 좌약, 알약, 캡슐, 또는 분말 등과 같은 임의의 약학적으로 허용되는 투여형, 바람직하게는 정확한 투여량의 단일 투여에 적합한 투여형, 또는 지속적 제어형 투여를 위한 지속 방출 투여형으로 혼입될 수 있다. 가장 바람직한 것은 액체이다.

[0083] 액체의 약학적으로 투여 가능한 투여형은, 예를 들어, 용액, 현탁액 또는 에멀젼, 바람직하게는, 예를 들어, 이에 의해 용액 또는 현탁액을 형성시키는 물, 식염수, 수성 덱스트로스, 글리세롤, 에탄올, DMSO 등과 같은 담체 중 본 발명의 화합물 및 임의의 약학적 애주번트를 포함하는 용액일 수 있다. 요망되는 경우, 투여하고자 하는 약학적 조성물은 또한 소량의 비독성 보조 물질, 예컨대, 습윤제 또는 에멀젼화제, pH 완충제 등을 함유할 수 있다. 이러한 보조제의 전형적인 예로는 소듐 아세테이트, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민, 소듐 아세테이트 및 트리에탄올아민 올레에이트가 있다.

[0084] 본 발명은 또한 광수용체 소실 또는 외망막 변성으로 이어지는 신경망막 질환을 치료하는 방법으로서, 망막 질환을 치료하기에 효과적인 양으로 환자의 눈에 전달되도록 망막 질환을 갖는 환자에게 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하는 방법에 관한 것이다. 화학식 (Ia)의 화합물은 상기에 상세히 정의되어 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0085] **본 발명의 화합물의 제조**

[0086] 화학식 (I)의 화합물은 유기 화학 분야에 공지된 합성 방법, 또는 당업자에게 익숙한 변형과 함께 후술되는 방법에 의해 제조될 수 있다. 본원에서 사용되는 출발 물질은 상업적으로 입수 가능하거나, 표준 참조 문헌, 예컨

대, 문헌["Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I-XIN" (published with Wiley-Interscience, ISSN: 1934-4783)]에 기재된 방법과 같은 당해 분야에 공지된 일상적인 방법에 의해 제조될 수 있다. 바람직한 방법은 후술되는 방법들을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0087] 도식은 본 발명의 화합물을 합성하는 데 유용한 방법 및 뒷받침하는 실시예를 나타낸다. 이들은 어떠한 방식으로도 본 발명의 범위를 제한하는 것이 아니다.

[0088] **분취용 HPLC**

[0089] 하기 실시예 및 제조에서 반응 물질을 정제하는 데 사용되는 분취용 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)는 특정 실시예에서 변형되지 않는 한 하기 방법에 따라 실시하였다. YMC Triart C18 (250 x 21.2 mm, 5μ) 컬럼과 Waters 자동 정제 기기를 rt에서 16 mL/min의 유량으로 작동시켰다. 샘플을 물 (이동상 A) 및 아세토니트릴 (이동상 B) 중 20 mM 암모늄 바이카보네이트로 처음에 70% A 및 30% B, 이후 3분 이내에 45% A 및 55% B의 구배 프로파일로 용리시키고, 20 분 이내에 20% A 및 80% B, 이후 21 분 이내에 5% A 및 95% B로 조정하고, 이를 2분 동안 일정하게 유지시켰다. 순수한 분획을 농축시켜 최종 생성물을 수득하였다.

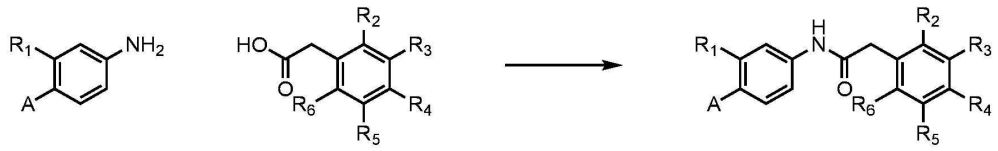
[0090] **분석용 HPLC**

[0091] 하기 실시예 및 제조에 사용되는 분석용 초성능 액체 크로마토그래피 (UPLC)를 특정 실시예에서 변형되지 않는 한 하기 방법에 따라 실시하였다. Chromegabond WR C18 (3 cm x 3.2 mm, 3μ) 컬럼을 1.5 mL/min의 유량으로 작동시켰다. 이동상으로서, 물 중 0.02% TFA (이동상 C) 및 CH_3CN 중 0.02% TFA (이동상 D)를 90% C 및 10% D로 출발하는 구배로 사용하고, 3.0 분 이내에 10% C 및 90% D, 이후 4.0 분 이내에 90% C 및 10% D로 변경하고, 이를 5.1 분까지 유지시켰다.

[0092] **일반적인 방법 - 합성**

[0093] 방법 1:

[0094] 도식 1:



IV V I

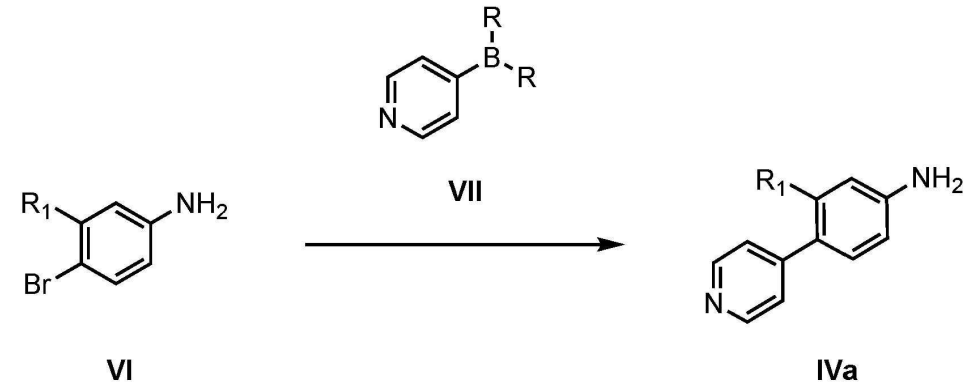
[0095]

[0096] 상기 식에서, R1, R2, R3, R4, R5, R6는 화학식 I에 기재된 바와 같다.

[0097] 일반식 I의 화합물 (도식 1)은 당해 숙련된 화학자에게 알려진 절차를 이용하여 일반식 IV의 화합물을 일반식 V의 카복실산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0098] 방법 2:

[0099] 도식 2:



VI IVa

[0100]

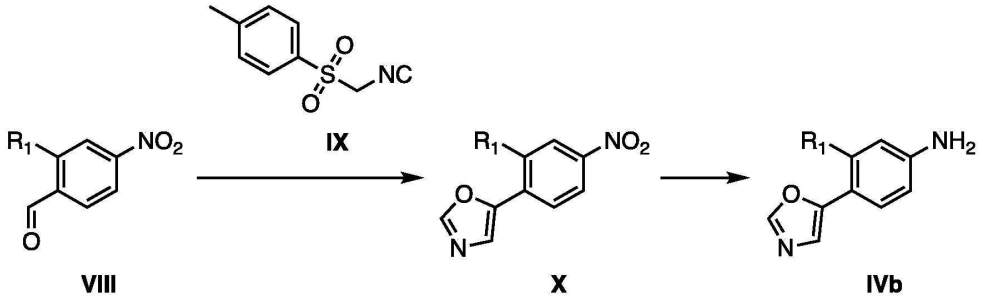
[0101] 상기 식에서, R1은 화학식 I에 기재된 바와 같고, R은 하이드록시 기이거나 R은 붕소 원자와 함께 4,4,5,5-테트

라메틸-1,3,2-디옥사보로란 기를 형성한다.

[0102] 일반식 Iva의 화합물 (도식 2)은 팔라듐 촉매, 예컨대, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 염기, 예컨대, 포타슘 카보네이트의 존재에서 또는 유기 합성 분야의 당업 숙련된 화학자에게 알려진 다른 스즈키-미야우라 (Suzuki-Miyaura) 커플링 반응 조건에서 일반식 VI 및 VII의 화합물로부터 제조될 수 있다.

[0103] 방법 3:

[0104] 도식 3:

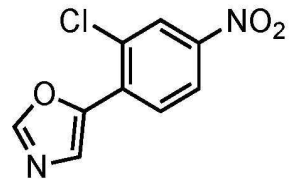
[0105] 

[0106] 상기 식에서, R1은 화학식 I에 기재된 바와 같다.

[0107] 일반식 IVb의 화합물 (도식 3)은 당해 숙련된 화학자에게 알려진 절차를 이용하여 일반식 X의 화합물에서 니트로 기의 반응에 의해 제조될 수 있다. 일반식 X의 화합물은 염기, 예컨대, 포타슘 카보네이트의 존재에서 시약, 예컨대, 이소시아노메탄)설포닐-4-메틸벤젠 (IX)의 존재에서의 반응에 의해 일반식 VIII의 알데하이드로부터 제조될 수 있다.

[0108] **5-옥사졸릴 잔기를 포함하는 화합물의 합성**

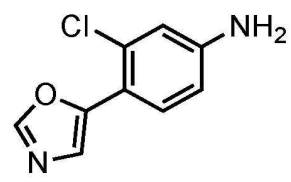
[0109] **중간체 1:**

[0110] 

[0111] 5-(2-클로로-4-니트로페닐)옥사졸

[0112] 메탄올 (20 mL) 중 2-클로로-4-니트로벤즈알데하이드 (3.00 g, 16.2 mmol)의 교반된 용액에 1-(이소시아노메탄)설포닐-4-메틸벤젠 (3.80 g, 19.5 mmol) 및 이어서 K_2CO_3 (8.00 g, 58.0 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃까지 가열하고, 2 시간에 걸쳐 rt까지 냉각되게 두었다. 반응의 완료 후, 반응 물질을 $NaHCO_3$ 포화 용액 (20 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (3 x 200 mL)로 추출하였다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜, 미정제 물질을 얻었고, 이를 실리카 (100-200)를 이용하여 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 30% 에틸 아세테이트에서 용리)에 의해 정제하여, 5-(2-클로로-4-니트로페닐)1,3-옥사졸 (중간체 1) (2.9 g, 80%)를 황색 고형물로서 수득하였다. LCMS: 225.2 (M+H).

[0113] **중간체 2:**

[0114] 

[0115] 3-클로로-4-(1,3-옥사졸-5-일)아닐린

[0116] EtOH (40 mL) 중 5-(2-클로로-4-니트로페닐)-1,3-옥사졸 (중간체 1) (3 g, 13.39 mmol)의 교반된 용액에 SnCl2

2수화물 (12.08 g, 53.57 mmol) 및 고농도 HCl (5 mL)를 0℃에서 적가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 30 분 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 반응 물질을 2N NaOH 용액에 의해 중화하고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 물로 철저히 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜, 3-클로로-4-(1,3-옥사졸-5-일)아닐린 (중간체 2) (1.5 g, 57%)을 황색 고형물로서 수득하였다. LCMS: 195 (M+H).

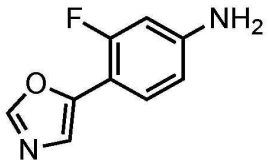
[0117] **중간체 3:**

[0118] 

[0119] 5-(2-플루오로-4-니트로페닐)옥사졸

[0120] MeOH (35 mL) 중 2-플루오로-4-니트로 벤즈알데하이드 (5 g, 29.56 mmol) 및 1-(이소시아노메탄)설포닐-4-메틸 벤젠 (7.5 g, 38.43 mmol)의 교반된 용액에 K_2CO_3 (16.3 g, 118.27 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃까지 2 시간 동안 가열하였다. 반응의 완료 후, 반응 물질을 $NaHCO_3$ 포화 용액 (50 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜, 미정제 물질을 얻었고, 이를 실리카 (100-200)를 이용하여 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 30% 에틸 아세테이트에서 용리)에 의해 정제하여, 5-(2-플루오로-4-니트로페닐)-1,3-옥사졸 (중간체 3) (2.5 g, 40%)을 황색 고형물로서 수득하였다. LCMS: 209.2 (M+H).

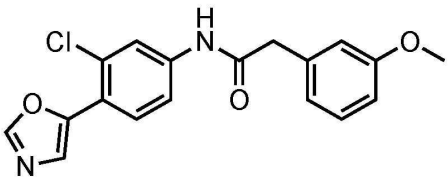
[0121] **중간체 4:**

[0122] 

[0123] 3-플루오로-4-(옥사졸-5-일)아닐린

[0124] EtOH (35 mL) 중 5-(2-플루오로-4-니트로페닐)-1,3-옥사졸 (중간체 3) (700 mg, 3.36 mmol)의 교반된 용액에 염화 주석(II) SnCl2 2수화물 (3.03 g, 13.46 mmol)을 첨가하고, 고농도 HCl (2 mL)을 0℃에서 적가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 30 분 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 반응 물질을 2N NaOH 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 물로 철저히 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜, 3-플루오로-4-(1,3-옥사졸-5-일)아닐린 (중간체 4) (350 mg, 53%)을 황색 고형물로서 수득하였다. LCMS: 179 (M+H).

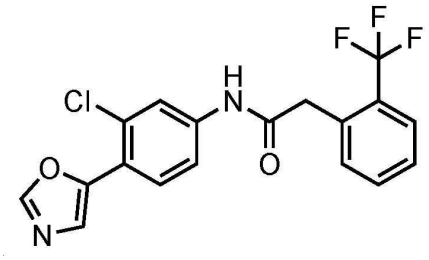
[0125] **화합물 (1)의 합성:**

[0126] 

[0127] N-(3-클로로-4-(옥사졸-5-일)페닐)-2-(3-메톡시페닐)아세트아미드

[0128] DMF (1 mL) 중 3-클로로-4-(옥사졸-5-일)아닐린 (중간체 2) (100 mg, 0.51 mmol) 및 2-(3-메톡시페닐)아세트산 (111 mg, 0.67 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 DIPEA (0.26 mL) 및 HATU (391.9 mg, 1.03 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 반응 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여, N-(3-클로로-4-(옥사졸-5-일)페닐)-2-(3-메톡시페닐)아세트아미드 (화합물 (1)) (46 mg, 26%)를 수득하였다. UPLC Rt: 1.50 min; MS: 343.1 (M+H).

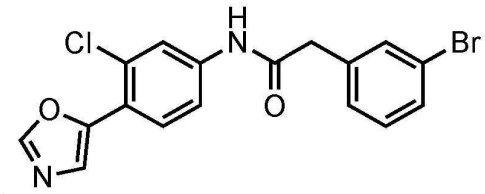
[0129] **화합물 (2)의 합성:**

[0130] 

[0131] N-(3-클로로-4-(옥사졸-5-일)페닐)-2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)아세트아미드

[0132] DMF (1 mL) 중 3-클로로-4-(옥사졸-5-일)아닐린 (중간체 2) (100 mg, 0.51 mmol) 및 2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)아세트산 (137 mg, 0.67 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 DIPEA (0.26 mL) 및 HATU (391.9 mg, 1.03 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 반응 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여, N-(3-클로로-4-(옥사졸-5-일)페닐)-2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)아세트아미드 (화합물 (2)) (68 mg, 35%)를 수득하였다. UPLC Rt: 1.74 min; MS: 381.1 (M+H).

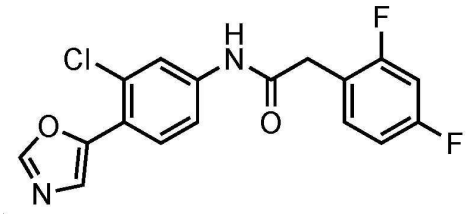
[0133] **화합물 (3)의 합성:**

[0134] 

[0135] 2-(3-브로모페닐)-N-(3-클로로-4-(옥사졸-5-일)페닐)아세트아미드

[0136] DMF (1 mL) 중 3-클로로-4-(옥사졸-5-일)아닐린 (중간체 2) (100 mg, 0.51 mmol) 및 (2-클로로-5-플루오로-페닐)-아세트산 (144 mg, 0.67 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 DIPEA (0.26 mL) 및 HATU (391.9 mg, 1.03 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 반응 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여, 2-(3-브로모페닐)-N-(3-클로로-4-(옥사졸-5-일)페닐)아세트아미드 (화합물 (3)) (62 mg, 31%)를 수득하였다. UPLC Rt: 1.77 min; MS: 393.1 (M+H).

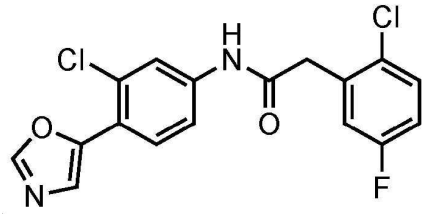
[0137] **화합물 (4)의 합성:**

[0138] 

[0139] N-(3-클로로-4-(옥사졸-5-일)페닐)-2-(2,4-디플루오로페닐)아세트아미드

[0140] DMF (1 mL) 중 3-클로로-4-(옥사졸-5-일)아닐린 (중간체 2) (100 mg, 0.51 mmol) 및 (2-클로로-5-플루오로-페닐)-아세트산 (115 mg, 0.67 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 DIPEA (0.26 mL) 및 HATU (391.9 mg, 1.03 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 반응 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여, N-(3-클로로-4-(옥사졸-5-일)페닐)-2-(2,4-디플루오로페닐)아세트아미드 (화합물 (4)) (57 mg, 32%)를 수득하였다. UPLC Rt: 1.59 min; MS: 349.1 (M+H).

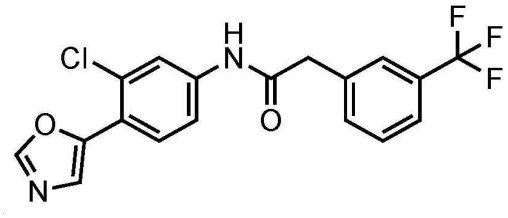
[0141] **화합물 (5)의 합성:**

[0142] 

[0143] N-(3-클로로-4-(옥사졸-5-일)페닐)-2-(2-클로로-5-플루오로페닐)아세트아미드

[0144] DMF (1 mL) 중 3-클로로-4-(옥사졸-5-일)아닐린 (중간체 2) (100 mg, 0.51 mmol) 및 (2-클로로-5-플루오로-페닐)-아세트산 (126 mg, 0.67 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 DIPEA (0.26 mL) 및 HATU (391.9 mg, 1.03 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 반응 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여, N-(3-클로로-4-(옥사졸-5-일)페닐)-2-(2-클로로-5-플루오로페닐)아세트아미드 (화합물 (5)) (34 mg, 18%)를 수득하였다. UPLC Rt: 1.64 min; MS: 365 (M+H).

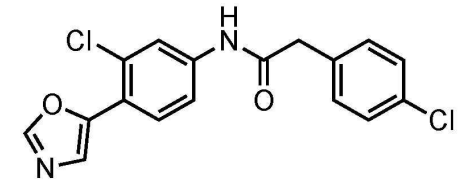
[0145] **화합물 (6)의 합성:**

[0146] 

[0147] N-(3-클로로-4-(옥사졸-5-일)페닐)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)아세트아미드

[0148] DMF (1 mL) 중 3-클로로-4-(옥사졸-5-일)아닐린 (중간체 2) (100 mg, 0.51 mmol) 및 (3-트리플루오로메틸-페닐)-아세트산 (136 mg, 0.67 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 DIPEA (0.26 mL) 및 HATU (392 mg, 1.03 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 반응 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여, N-(3-클로로-4-(옥사졸-5-일)페닐)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)아세트아미드 (화합물 (6)) (26 mg, 13%)를 수득하였다. UPLC Rt: 1.76 min; MS: 381 (M+H).

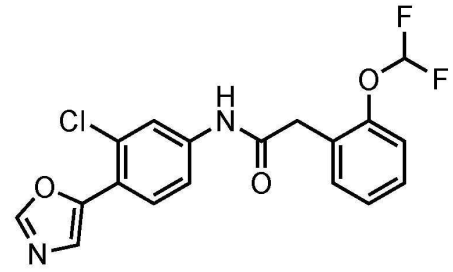
[0149] **화합물 (7)의 합성:**

[0150] 

[0151] N-(3-클로로-4-(옥사졸-5-일)페닐)-2-(4-클로로페닐)아세트아미드

[0152] DMF (1 mL) 중 3-클로로-4-(옥사졸-5-일)아닐린 (중간체 2) (100 mg, 0.51 mmol) 및 (4-클로로-페닐)-아세트산 (114 mg, 0.67 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 DIPEA (0.26 mL) 및 HATU (391.9 mg, 1.03 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 반응 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여, N-(3-클로로-4-(옥사졸-5-일)페닐)-2-(4-클로로페닐)아세트아미드 (화합물 (7)) (21 mg, 11%)를 수득하였다. UPLC Rt: 1.68 min; MS: 347.2 (M+H).

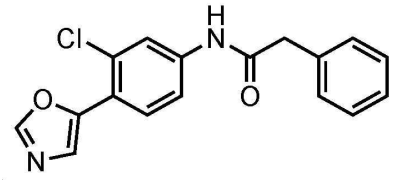
[0153] **화합물 (8)의 합성:**

[0154] 

[0155] N-(3-클로로-4-(옥사졸-5-일)페닐)-2-(2-(디플루오로메톡시)페닐)아세트아미드

[0156] DMF (1.5 mL) 중 3-클로로-4-(옥사졸-5-일)아닐린 (중간체 2) (150 mg, 0.77 mmol) 및 2-(디플루오로메톡시)페닐 아세트산 (203 mg, 1 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 DIPEA (0.39 mL) 및 HATU (588 mg, 1.55 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 반응 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여, N-(3-클로로-4-(옥사졸-5-일)페닐)-2-(2-(디플루오로메톡시)페닐)아세트아미드 (화합물 (8)) (56mg, 19%)를 수득하였다. UPLC Rt: 1.59 min; MS: 379.2 (M+H).

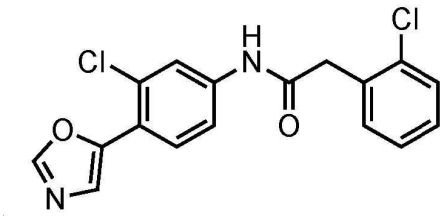
[0157] **화합물 (9)의 합성:**

[0158] 

[0159] N-(3-클로로-4-(옥사졸-5-일)페닐)-2-페닐아세트아미드

[0160] DMF (1.5 mL) 중 3-클로로-4-(옥사졸-5-일)아닐린 (중간체 2) (150 mg, 0.77 mmol) 및 페닐 아세트산 (136.85 mg, 1.00 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 DIPEA (0.39 mL) 및 HATU (588 mg, 1.55 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 반응 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여, N-(3-클로로-4-(옥사졸-5-일)페닐)-2-페닐아세트아미드(화합물 (9)) (69 mg, 28%)를 수득하였다. UPLC Rt: 1.46 min; MS: 313.2 (M+H).

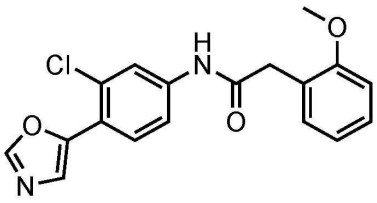
[0161] **화합물 (10)의 합성:**

[0162] 

[0163] N-(3-클로로-4-(옥사졸-5-일)페닐)-2-(2-클로로페닐)아세트아미드

[0164] DMF (1.5 mL) 중 3-클로로-4-(옥사졸-5-일)아닐린 (중간체 2) (150 mg, 0.77 mmol) 및 2-클로로페닐아세트산 (171 mg, 1.00 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 DIPEA (0.39 mL) 및 HATU (588 mg, 1.55 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 반응 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여, N-(3-클로로-4-(옥사졸-5-일)페닐)-2-(2-클로로페닐)아세트아미드 (화합물 (10)) (73 mg, 27%)를 수득하였다. UPLC Rt: 1.59 min; MS: 347.1 (M+H).

[0165] **화합물 (11)의 합성:**

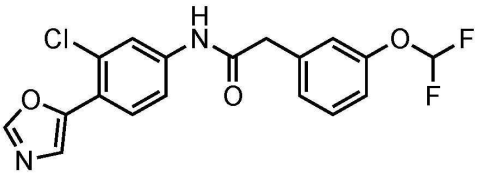


[0166]

[0167] N-(3-클로로-4-(옥사졸-5-일)페닐)-2-(2-메톡시페닐)아세트아미드

[0168] DMF (1.5 mL) 중 3-클로로-4-(옥사졸-5-일)아닐린 (중간체 2) (150 mg, 0.77 mmol) 및 2-메톡시-페닐아세트산 (167 mg, 1.00 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 DIPEA (0.39 mL) 및 HATU (588 mg, 1.55 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 반응 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여, N-(3-클로로-4-(옥사졸-5-일)페닐)-2-(2-메톡시페닐)아세트아미드 (화합물 (11)) (84 mg, 30%)를 수득하였다. UPLC Rt: 1.48 min; MS: 343.2 (M+H).

[0169] **화합물 (12)의 합성:**

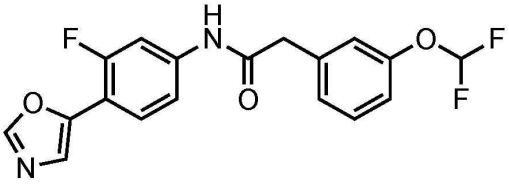


[0170]

[0171] N-(3-클로로-4-(옥사졸-5-일)페닐)-2-(3-(디플루오로메톡시)페닐)아세트아미드

[0172] DMF (2 mL) 중 3-클로로-4-(옥사졸-5-일)아닐린 (중간체 2) (200 mg, 1.03 mmol) 및 3-(디플루오로메톡시)페닐아세트산 (270.93 mg, 1.34 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 DIPEA (0.52 mL) 및 HATU (784 mg, 2.06 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 반응 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여, N-(3-클로로-4-(옥사졸-5-일)페닐)-2-(3-(디플루오로메톡시)페닐)아세트아미드 (화합물 (12)) (34 mg, 18%)를 수득하였다. UPLC Rt: 1.66 min; MS: 379.2 (M+H).

[0173] **화합물 (13)의 합성:**

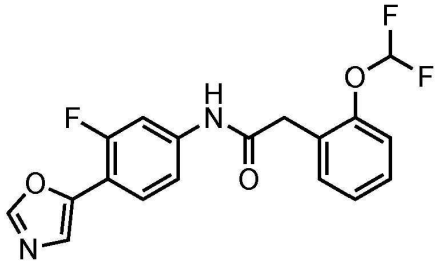


[0174]

[0175] 2-(3-(디플루오로메톡시)페닐)-N-(3-플루오로-4-(옥사졸-5-일)페닐)아세트아미드

[0176] DMF (2 mL) 중 3-플루오로-4-(옥사졸-5-일)아닐린 (중간체 4) (200 mg, 1.12 mmol) 및 2-(3-(디플루오로메톡시)페닐)아세트산 (295.3 mg, 1.46 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 DIPEA (0.58 mL) 및 HATU (854.4 mg, 2.24 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 반응 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여, 2-(3-(디플루오로메톡시)페닐)-N-(3-플루오로-4-(옥사졸-5-일)페닐)아세트아미드 (화합물 (13)) (104 mg, 25%)를 수득하였다. UPLC Rt: 1.55 min; MS: 363.2 (M+H).

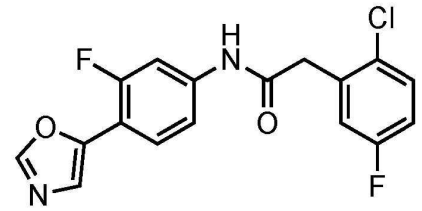
[0177] **화합물 (14)의 합성:**

[0178] 

[0179] 2-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-N-(3-플루오로-4-(옥사졸-5-일)페닐)아세트아미드

[0180] DMF (2 mL) 중 3-플루오로-4-(옥사졸-5-일)아닐린 (중간체 4) (200 mg, 1.12 mmol) 및 2-(디플루오로메톡시)페닐 아세트산 (295.3 mg, 1.46 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 DIPEA (0.58 mL) 및 HATU (854.4 mg, 2.24 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 반응 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여, 2-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-N-(3-플루오로-4-(옥사졸-5-일)페닐)아세트아미드 (화합물 (14)) (147 mg, 36 %)를 수득하였다. UPLC Rt: 1.50 min; MS: 363.2 (M+H).

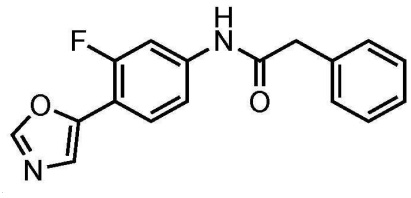
[0181] **화합물 (15)의 합성:**

[0182] 

[0183] 2-(2-클로로-5-플루오로페닐)-N-(3-플루오로-4-(옥사졸-5-일)페닐)아세트아미드

[0184] DMF (2 mL) 중 3-플루오로-4-(옥사졸-5-일)아닐린 (중간체 4) (200 mg, 1.12 mmol) 및 (2-클로로-5-플루오로-페닐)-아세트산 (275.5 mg, 1.46 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 DIPEA (0.58 mL) 및 HATU (854.4 mg, 2.24 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 반응 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여, 2-(2-클로로-5-플루오로페닐)-N-(3-플루오로-4-(옥사졸-5-일)페닐)아세트아미드 (화합물 (15)) (137 mg, 34%)를 수득하였다. UPLC Rt: 1.57 min; MS: 349.2 (M+H).

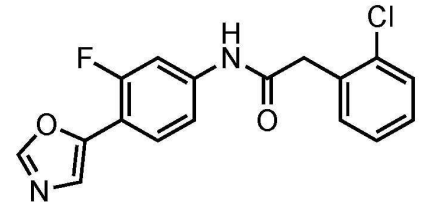
[0185] **화합물 (16)의 합성:**

[0186] 

[0187] N-(3-플루오로-4-(옥사졸-5-일)페닐)-2-페닐아세트아미드

[0188] DMF (1 mL) 중 3-플루오로-4-(옥사졸-5-일)아닐린 (중간체 4) (100 mg, 0.56 mmol) 및 2-페닐아세트산 (99.4 mg, 0.73 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 DIPEA (0.29 mL) 및 HATU (427 mg, 1.12 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 반응 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여, N-(3-플루오로-4-(옥사졸-5-일)페닐)-2-페닐아세트아미드 (화합물 (16)) (43 mg, 25%)를 수득하였다. UPLC Rt: 1.36 min; MS: 297.2 (M+H).

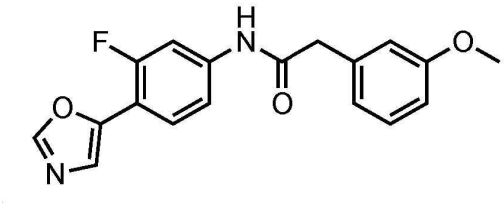
[0189] **화합물 (17)의 합성:**

[0190] 

[0191] 2-(2-클로로페닐)-N-(3-플루오로-4-(옥사졸-5-일)페닐)아세트아미드

[0192] DMF (1.5 mL) 중 3-플루오로-4-(옥사졸-5-일)아닐린 (중간체 4) (150 mg, 0.84 mmol) 및 2-(2-클로로페닐)아세트산 (186.9 mg, 1.09 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 DIPEA (0.44 mL) 및 HATU (641 mg, 1.68 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 반응 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여, 2-(2-클로로페닐)-N-(3-플루오로-4-(옥사졸-5-일)페닐)아세트아미드 (화합물 (17)) (123 mg, 44%)를 수득하였다. UPLC Rt: 1.50 min; MS: 331.2 (M+H).

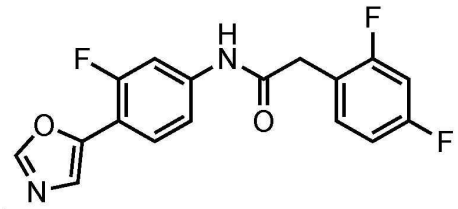
[0193] **화합물 (18)의 합성:**

[0194] 

[0195] N-(3-플루오로-4-(옥사졸-5-일)페닐)-2-(3-메톡시페닐)아세트아미드

[0196] DMF (1.5 mL) 중 3-플루오로-4-(옥사졸-5-일)아닐린 (중간체 4) (150 mg, 0.84 mmol) 및 3-메톡시-페닐아세트산 (182.1 mg, 1.09 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 DIPEA (0.44 mL) 및 HATU (641 mg, 1.68 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 반응 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여, N-(3-플루오로-4-(옥사졸-5-일)페닐)-2-(3-메톡시페닐)아세트아미드 (화합물 (18)) (87 mg, 31%)를 수득하였다. UPLC Rt: 1.37 min; MS: 327.2 (M+H).

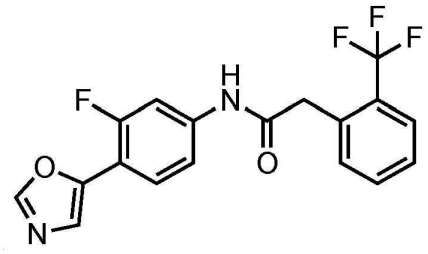
[0197] **화합물 (19)의 합성:**

[0198] 

[0199] 2-(2,4-디플루오로페닐)-N-(3-플루오로-4-(옥사졸-5-일)페닐)아세트아미드

[0200] DMF (1.5 mL) 중 3-플루오로-4-(옥사졸-5-일)아닐린 (중간체 4) (150 mg, 0.84 mmol) 및 2,4-디플루오로페닐아세트산 (188.56 mg, 1.09 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 DIPEA (0.44 mL) 및 HATU (641 mg, 1.68 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 반응 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여, 2-(2,4-디플루오로페닐)-N-(3-플루오로-4-(옥사졸-5-일)페닐)아세트아미드 (화합물 (19)) (125 mg, 44%)를 수득하였다. UPLC Rt: 1.52 min; MS: 333.2 (M+H).

[0201] **화합물 (20)의 합성:**

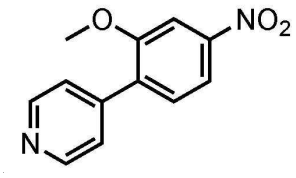
[0202] 

[0203] N-(3-플루오로-4-(옥사졸-5-일)페닐)-2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)아세트아미드

[0204] DMF (1.5 mL) 중 3-플루오로-4-(옥사졸-5-일)아닐린 (중간체 4) (150 mg, 0.84 mmol) 및 2-(트리플루오로메틸)페닐 아세트산 (223.6 mg, 1.09 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 DIPEA (0.44 mL) 및 HATU (641 mg, 1.68 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 반응 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여, N-(3-플루오로-4-(옥사졸-5-일)페닐)-2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)아세트아미드 (화합물 (20)) (125 mg, 40%)를 수득하였다. UPLC Rt: 1.69 min; MS: 365 (M+H).

[0205] **피리딘-4-일 잔기를 포함하는 화합물의 합성**

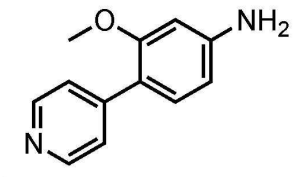
[0206] **중간체 5:**

[0207] 

[0208] 4-(2-메톡시-4-니트로페닐)피리딘

[0209] 1.4 디옥산 (50 ml) 및 물 (10 ml) 중 1-브로모-2-메톡시-4-니트로벤젠 (5 g, 21.55 mmol)의 교반된 용액에 (피리딘-4-일)붕산 (3.97 g, 32.32 mmol) 및 K_2CO_3 (8.92 g, 64.65 mmol)를 첨가하였다. 질소로 10 분 동안 탈기시킨 후, $Pd(Ph_3P)_4$ (0.498 g, 0.431 mmol)를 첨가하고, 플라스크를 질소로 다시 탈기시키고, 이후 반응 혼합물이 85 내지 90℃에서 12 시간 동안 교반되게 두었다. 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 ml)로 희석하고, 이어서 에틸 아세테이트 층을 물 (2 x 50 ml) 및 염수 (2 x 50 ml)로 연이어 세척하였다. 유기층을 Na2SO4로 건조시키고, 건조 상태로 농축시키고, 미정제 물질을 15% E.A-헥산으로 용리되는 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(2-메톡시-4-니트로페닐)피리딘 (중간체 5) (2.5 g, 50.4%)을 백색 고형물로서 수득하였다. LCMS: 230 (M+H).

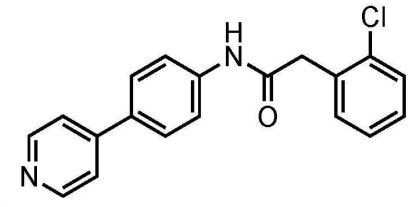
[0210] **중간체 6:**

[0211] 

[0212] 3-메톡시-4-(피리딘-4-일)아닐린

[0213] 4-(2-메톡시-4-니트로페닐) 피리딘 (중간체 5) (2.5 g, 10.8 mmol)을 함유하는 플라스크를 N_2로 플러싱하고, 10% pd/c (2.3 g, 21.7 mmol)를 첨가하였다. 에틸 아세테이트 (50 mL)를 혼합물에 첨가하고, N_2 공급물을 H_2로 교체하고, 흑색 현탁액을 H_2 하에 5 시간 동안 교반하고, 그 후에 반응을 완료하였다. 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 진공 하에 농축시켜, 3-메톡시-4-(피리딘-4-일)아닐린 (중간체 6) (1.42 g, 65.2%)을 황색 고형물로서 수득하였다. LCMS: 200 (M+H).

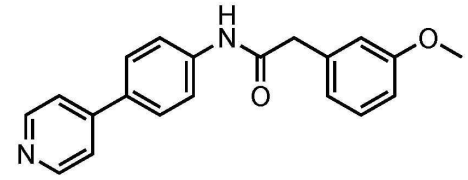
[0214] **화합물 (21)의 합성:**

[0215] 

[0216] 2-(2-클로로페닐)-N-(4-(피리딘-4-일)페닐)아세트아미드

[0217] DMF (3 mL) 중 4-(피리딘-4-일)아닐린 (75 mg, 0.441 mmol) 및 2-(2-클로로페닐)아세트산 (112.5 mg, 0.66 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 DIPEA (0.169 mL) 및 HATU (252.7 mg, 0.66 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여, 2-(2-클로로페닐)-N-(4-(피리딘-4-일)페닐)아세트아미드 (화합물 (21)) (51.3 mg, 36%)를 수득하였다. UPLC Rt: 0.92 min; MS: 323.2 (M+H).

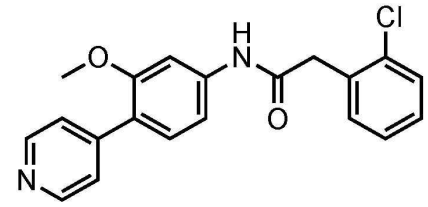
[0218] **화합물 (22)의 합성:**

[0219] 

[0220] 2-(3-메톡시페닐)-N-(4-(피리딘-4-일)페닐)아세트아미드

[0221] DMF (3 mL) 중 4-(피리딘-4-일)아닐린 (75 mg, 0.441 mmol) 및 2-(3-메톡시페닐)아세트산 (110 mg, 0.66 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 DIPEA (0.169 mL) 및 HATU (252.7 mg, 0.66 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여, 2-(3-메톡시페닐)-N-(4-(피리딘-4-일)페닐)아세트아미드 (화합물 (22)) (56 mg, 40%)를 수득하였다. UPLC Rt: 0.86 min; MS: 319.2 (M+H).

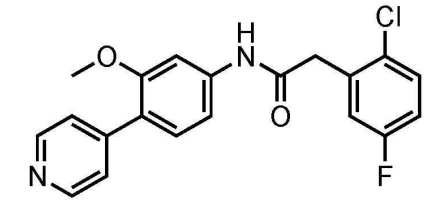
[0222] **화합물 (23)의 합성:**

[0223] 

[0224] 2-(2-클로로페닐)-N-(3-메톡시-4-(피리딘-4-일)페닐)아세트아미드

[0225] DMF (2 mL) 중 3-메톡시-4-(피리딘-4-일)아닐린 (중간체 6) (75 mg, 0.375 mmol) 및 2-(2-클로로페닐)아세트산 (96 mg, 0.563 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 DIPEA (0.144 mL) 및 HATU (214.8 mg, 0.563 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여, 2-(2-클로로페닐)-N-(3-메톡시-4-(피리딘-4-일)페닐)아세트아미드 (화합물 (23)) (20 mg, 15%)를 수득하였다. UPLC Rt: 0.96 min; MS: 353.25 (M+H).

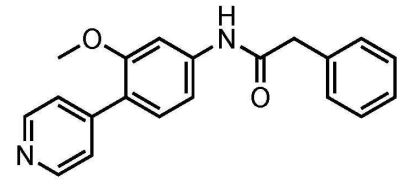
[0226] **화합물 (24)의 합성:**

[0227] 

[0228] 2-(2-클로로-5-플루오로페닐)-N-(3-메톡시-4-(피리딘-4-일)페닐)아세트아미드

[0229] DMF (2 mL) 중 3-메톡시-4-(피리딘-4-일)아닐린 (중간체 6) (75 mg, 0.375 mmol) 및 2-(2-클로로-5-플루오로페닐)아세트산 (105.7 mg, 0.563 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 DIPEA (0.144 mL) 및 HATU (214.8 mg, 0.563 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여, 2-(2-클로로-5-플루오로페닐)-N-(3-메톡시-4-(피리딘-4-일)페닐)아세트아미드 (화합물 (24)) (69 mg, 50%)를 수득하였다. UPLC Rt: 1.05 min; MS: 371.2 (M+H).

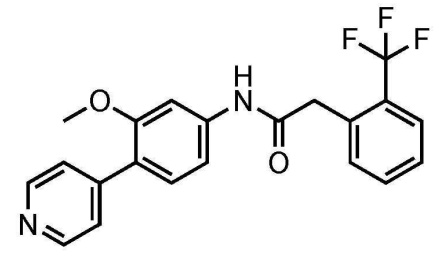
[0230] **화합물 (25)의 합성:**

[0231] 

[0232] N-(3-메톡시-4-(피리딘-4-일)페닐)-2-페닐아세트아미드

[0233] DMF (2 mL) 중 3-메톡시-4-(피리딘-4-일)아닐린 (중간체 6) (75 mg, 0.375 mmol) 및 2-페닐아세트산 (73.1 mg, 0.563 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 DIPEA (0.144 mL) 및 HATU (214.8 mg, 0.563 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여, N-(3-메톡시-4-(피리딘-4-일)페닐)-2-페닐아세트아미드 (화합물 (25)) (46 mg, 39%)를 수득하였다. UPLC Rt: 0.88 min; MS: 319.2 (M+H).

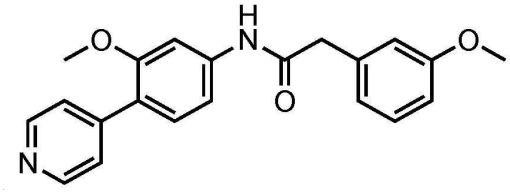
[0234] **화합물 (26)의 합성:**

[0235] 

[0236] N-(3-메톡시-4-(피리딘-4-일)페닐)-2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)아세트아미드

[0237] DMF (2 mL) 중 3-메톡시-4-(피리딘-4-일)아닐린 (중간체 6) (75 mg, 0.375 mmol) 및 2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)아세트산 (114.9 mg, 0.563 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 DIPEA (0.144 mL) 및 HATU (214.8 mg, 0.563 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여, N-(3-메톡시-4-(피리딘-4-일)페닐)-2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)아세트아미드 (화합물 (26)) (118 mg, 81%)를 수득하였다. UPLC Rt: 1.13 min; MS: 387.3 (M+H).

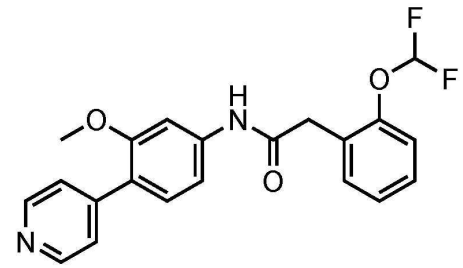
[0238] **화합물 (27)의 합성:**

[0239] 

[0240] N-(3-메톡시-4-(피리딘-4-일)페닐)-2-(3-메톡시페닐)아세트아미드

[0241] DMF (2 mL) 중 3-메톡시-4-(피리딘-4-일)아닐린 (중간체 6) (75 mg, 0.375 mmol) 및 2-(3-메톡시페닐)아세트산 (93.3 mg, 0.563 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 DIPEA (0.144 mL) 및 HATU (214.8 mg, 0.563 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여, N-(3-메톡시-4-(피리딘-4-일)페닐)-2-(3-메톡시페닐)아세트아미드 (화합물 (27)) (68 mg, 52%)를 수득하였다. UPLC Rt: 0.91 min; MS: 349.3 (M+H).

[0242] **화합물 (28)의 합성:**

[0243] 

[0244] 2-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-N-(3-메톡시-4-(피리딘-4-일)페닐)아세트아미드

[0245] DMF (2 mL) 중 3-메톡시-4-(피리딘-4-일)아닐린 (중간체 6) (75 mg, 0.375 mmol) 및 2-(2-(디플루오로메톡시)페닐)아세트산 (113.6 mg, 0.563 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 DIPEA (0.144 mL) 및 HATU (214.8 mg, 0.563 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여, 2-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-N-(3-메톡시-4-(피리딘-4-일)페닐)아세트아미드 (화합물 (28)) (75.3 mg, 52%)를 수득하였다. UPLC Rt: 1.03 min; MS: 385.3 (M+H).

[0246] **해부용 용액 및 효소 용액의 제조**

[0247] 키누렌산 (0.2mg/mL), 트립신 (1.33mg/mL), 및 히알루로니다제 (0.67mg/mL)를 칭량하고, 고 마그네슘/저 칼슘 인공 뇌 척수액 (aCSF)에 37℃에서 용해시켰다. 섬유아세포 성장 인자 2 (FGF2; 10ng/mL) 및 헤파린 (2㎍/mL)을 100mL의 무혈청 배지 (SFM)에 첨가하였다. 오보무코이드 트립신 억제제 (1mg/mL)를 따뜻한 SFM에 용해시키고, 멸균 여과하였다(22㎛).

[0248] **눈의 섬모 상피로부터의 망막 전구 세포 단리 및 일차 구 검정**

[0249] 해부 현미경, 냉광원 및 멸균 수술 기기를 멸균 생물학적 안정 캐비넷 (BSC)의 내부에 설치하였다. 포유동물의 눈을 적출하고, 차가운 멸균된 aCSF를 함유하는 페트리 디쉬에 넣었다. 해부용 현미경 하에, 두 세트의 핀셋으로 모발, 결합 조직, 및 등 및 복부 사건근을 공막/강막 경계로부터 제거했다. 그 다음, 곡선 또는 각진 미세-해부용 가위를 이용하여 임의의 나머지 안구외 근육 조직인 시신경을 절단하고, 시신경이 남긴 구멍으로부터 절개를 시작하고 종료하여 안구를 대칭 반으로 절개하였다. 두 세트의 핀셋을 이용하여 각막을 잡고, 두 눈의 반을 벗겨냈다. 수정체, 시신경, 및 유리체를 안구 표면에서 분리하고, 안구 표면을 새로운 페트리 디쉬(차가운 멸균된 aCSF로 함유)로 옮겼다. 섬모 상피 (CE)를 단리하기 위해, 안구 표면을 우측은 각막으로 좌측은 망막 색소 상피 (RPE)로 배향시켰다. 한 쌍의 일자형 핀셋을 사용하여 RPE 쪽의 안구 표면을 고정하면서, 나머지 표면으로부터 홍채/각막 쪽을 슬라이딩하도록 압력을 이용하여, 스캘펄 블레이드를 CE와 홍채 사이에 삽입하였다. 그 다음, 스캘펄을 CE와 RPE 사이의 경계를 따라 작동시켜 조직의 얇은 스트립으로서 단리된 CE를 얻었다. CE 스트립을 이후 2mL의 디스파제 용액 (Sigma; T1005)을 함유하는 35mm 디쉬로 옮기고, 37℃에서 10 분 동안 인큐베이션하였다. 다음으로, 스트립을 디스파제로부터 2 mL의 멸균 여과된 키누렌산, 트립신 및 히알루로니다제 용액을 함유하는 35mm 디쉬로 옮기고, 37℃에서 10 분 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 디쉬를 해부용 현

미경으로 다시 가져오고, CE 스트립을 일자형 비-톱니형 핀셋으로 고정하면서, 비-톱니형 곡선 핀셋을 사용하여 기저 공막으로부터 CE를 긁어냈다. 그 후에, CE 세포만이 효소 용액에 남아 있도록 기저 공막 스트립을 폐기하였다. 가열연마된 솜마개 유리 피펫을 이용하여, 세포 및 효소 용액을 15mL 튜브로 옮기고, 대략 45 회 분쇄하여 조직을 분리했다. 15mL 튜브/세포 현탁액을 1500 rpm에서 5 분 동안 원심분리하였다. 가열연마된 솜마개 유리 피펫을 사용하여 생성된 펠렛으로부터 상청액을 조심스럽게 흡인하고, 2mL의 트립신 억제제 용액을 피펫에 첨가하였다. 소형의 구멍이 있는 가열연마된 솜마개 유리 피펫을 사용하여, 샘플을 단일-세포 현탁액이 될 때까지 대략 45 회 분쇄하였다. 15mL 튜브/세포 현탁액을 1500 rpm에서 5 분 동안 원심분리하였다. 생성된 펠렛으로부터 상청액을 조심스럽게 흡인하고, FGF2 및 헤파린(배지 플레이팅)이 있는 1 내지 2mL의 SFM을 첨가하였다. 세포와 배지를 혼합하여 균일한 세포 현탁액을 보장하고, 10uL의 샘플을 취하고, 세포 밀도를 결정하였다. 세포를 이후 시딩하고, 배양-처리 플레이트 또는 플라스크에 10c/μL로 배양하였다. 1 주 후, 500 개 세포 중 거의 1 개가 증식하여 직경이 80μm 초과인 자유-부동 클론 구체를 형성하였다.

[0250] **구체 통과 및 고-처리량 약물 스크리닝**

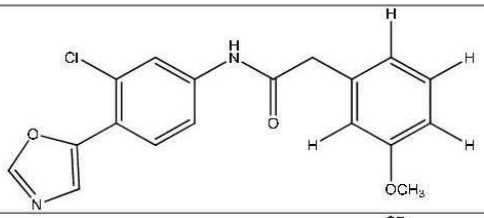
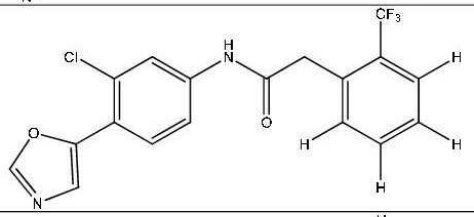
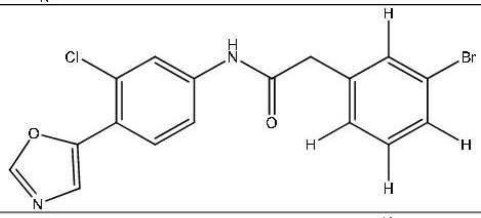
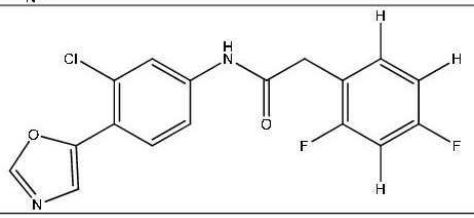
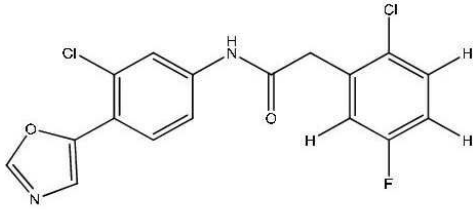
[0251] 콜라게나제 I (0.5mg/mL), 콜라게나제 II (0.5mg/mL) 및 엘라스타제 (0.1mg/mL)가 첨가된 키누렌산, 트립신, 히알루로니다제 효소 용액을 사용하여 인간-유래 구체를 계대하였다. Accustase 용액 (Sigma; SCR005)에 용해된 히알루로니다제 (0.67mg/mL), 콜라게나제 I (0.5mg/mL), 및 콜라게나제 II (0.5mg/mL)를 사용하여 마우스-유래 구체를 계대하였다. 배양 플레이트 또는 플라스크에서 한꺼번에 구체를 수집하고, 하나 이상의 50mL 튜브로 옮기고, 1500rpm에서 5 분 동안 원심분리하였다. 펠렛으로부터 상청액을 조심스럽게 흡인하고, 2 내지 5mL의 효소 용액을 펠렛에 첨가하고, 철저히 혼합하였다. 2 내지 5mL의 효소 및 구체 용액을 15mL 튜브로 옮기고, 자동 로커 위에 37℃에서 45 분 동안 수평으로 놓았다. 인큐베이션 후, 구체가 있는 효소 용액을 대략 45 회 분쇄하여 구체를 기계적으로 해리시켰다. 세포 현탁액을 1500 rpm에서 5 분 동안 원심분리하였다. 상청액을 조심스럽게 흡인하고, 1 내지 2mL의 트립신 억제제 용액을 펠렛에 첨가하고, 대략 45 회 분쇄하였다. 세포 현탁액을 1500 rpm에서 5 분 동안 원심분리하였다. 생성된 펠렛으로부터 상청액을 조심스럽게 흡인하고, FGF2 및 헤파린 (배지 플레이팅)이 있는 1 내지 2 mL의 SFM을 첨가하였다. 세포와 배지를 혼합하여 균일한 세포 현탁액을 보장하고, 10uL의 샘플을 취하고, 이 샘플로부터 세포 밀도를 결정하였다. 남은 세포를 이후 시딩하고, 0.1% DMSO 또는 0.1% DMSO 중 선택된 농도의 약물이 있는 준비된 96-웰 또는 24웰 플레이트에 10c/μL로 배양하였다. 세포를 1 주 동안 성장시킨 후, 핵에 대해 생염색하였다(Hoechst 33258; 10μg/mL). 마우스 조직의 경우, 액틴-녹색 형광 단백질 (GFP) 트랜스제닉 마우스 균주 (FVB.Cg-Tg(CAG-EGFP)B5Nagy/J)를 사용하고, 핵 및 GFP-기반 정량화를 기준으로 세포 수 비교를 수행하였다. 인간 조직의 경우, 녹색 형광 세포 생존력 염료인 칼세인 AM (ThermoFisher C3100MP; 2μM)을 사용하고, 핵 및 칼세인 형광-기반 정량화를 기준으로 세포 수 비교를 수행하였다.

[0252] **약물 스크리닝 결과의 통계적 평가**

[0253] 약물 처리가 없고 배지 중 등가 농도의 DMSO가 있는 대조 웰을 사용하여 플레이트 대 플레이트 기준으로 통계적 유의성을 평가하였다. 최소 수의 대조 웰은 96웰 플레이트의 경우 8개이고 24웰 플레이트의 경우 6개였다. 평균 및 표준 편차를 결정하고, 대조 값 주위 세 개의 표준 편차 범위 밖의 세포 수가 있는 화합물 웰을 히트로서 분류하였다. 각 플레이트에 대한 개별 화합물 처리 조건은 결과의 타당성을 내부적으로 확인하기 위해 항상 적어도 이중으로 존재했다. 그 후에 각 화합물에 대하여 수치를 평균냈다.

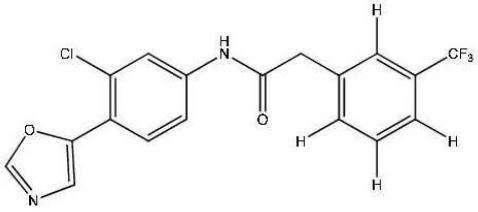
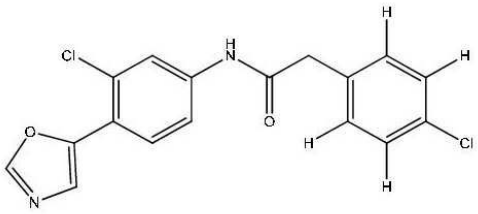
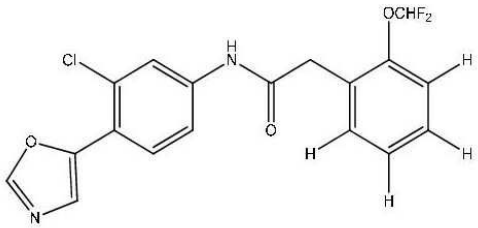
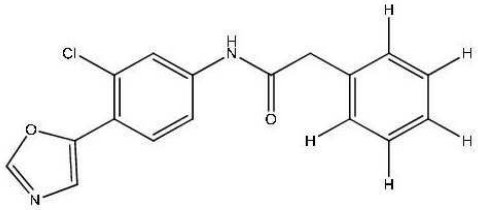
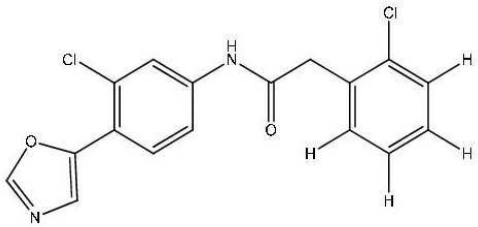
[0254] 결과:

표 4:

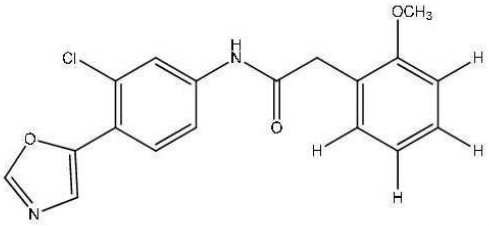
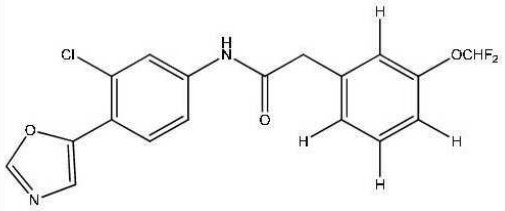
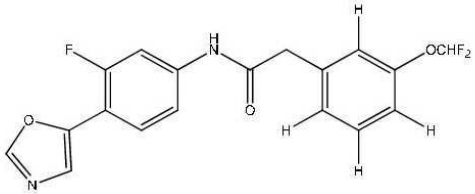
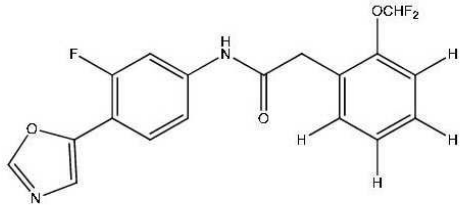
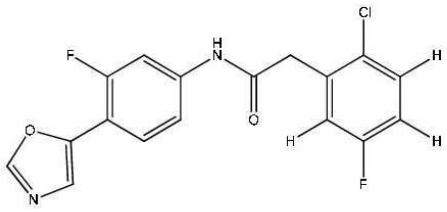
화합물 No.	화학 구조	1 주 이내 세포 증식[%]
1		203
2		142
3		143
4		157
5		121

[0255]

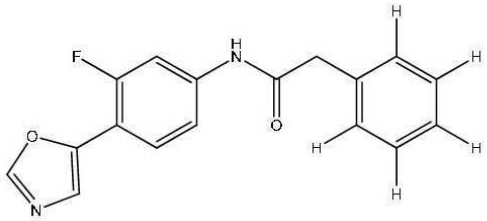
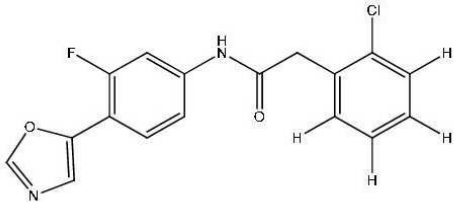
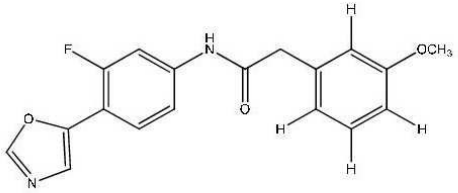
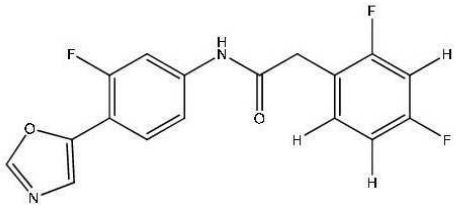
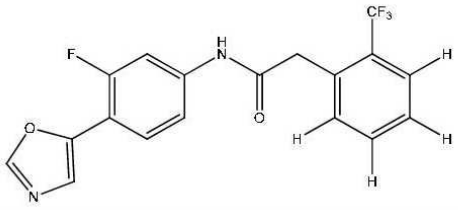
[0256]

6		134
7		133
8		135
9		149
10		158

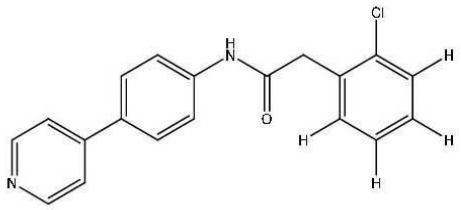
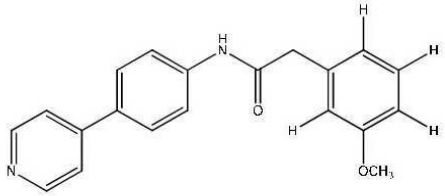
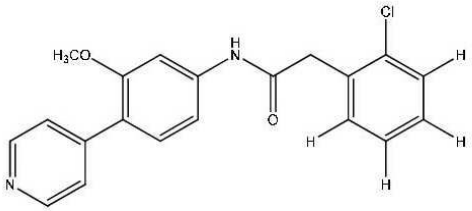
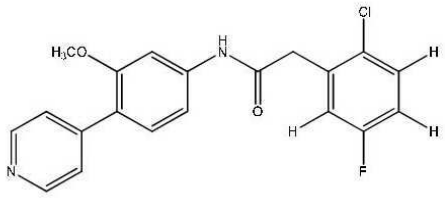
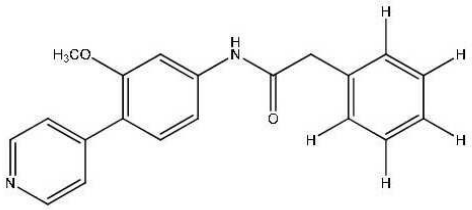
[0257]

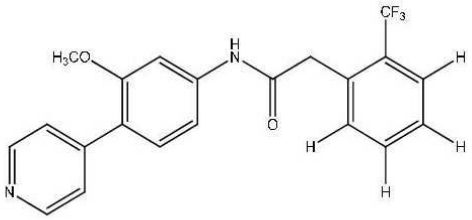
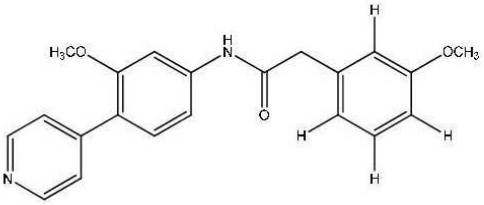
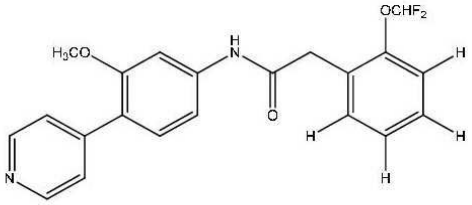
11		128
12		122
13		120
14		119
15		133

[0258]

16		123
17		137
18		127
19		140
20		118

[0259]

21		144
22		135
23		148
24		134
25		130

26		113
27		140
28		121
C*	---	100

[0260] C* = 대조 실험(본 발명에 따른 화합물의 부재)