



(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. C07D 417/14 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2007년03월12일 10-0692352 2007년03월02일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2002-7000839	(65) 공개번호	10-2002-0088405
(22) 출원일자	2002년01월21일	(43) 공개일자	2002년11월27일
심사청구일자	2005년07월21일		
번역문 제출일자	2002년01월21일		
(86) 국제출원번호	PCT/FR2000/002095	(87) 국제공개번호	WO 2001/07424
국제출원일자	2000년07월21일	국제공개일자	2001년02월01일

(81) 지정국

국내특허 : 아랍에미리트, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그라나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르키즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 짐바브웨, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 벨리제, 모잠비크,

AP ARIPO특허 : 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 짐바브웨, 모잠비크,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 기니 비사우, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장      99/09496      1999년07월22일      프랑스(FR)

(73) 특허권자      소시에떼 드 콩세이오 드 르세르세 에 파블리카시오 시앙띠피끄 (에스.세.에르.아.에스.)  
프랑스 파리 에프-75016 뒤 뒤 독뜨르 블랑쉬 42

(72) 발명자      므와네,크리스토프  
프랑스에프-92290샤뜨네말라브리뒤돌네148

사커,카를  
프랑스에프-75003파리뤼미셀르공뜨16

뛰리오,크리스토프  
프랑스에프-75016파리아브뉴클레베84

(74) 대리인                      주성민  
    김영

심사관 : 이선화

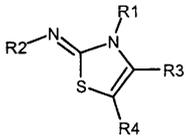
전체 청구항 수 : 총 12 항

**(54) 2-아릴이미노-2,3-디히드로티아졸 및 그의 소마토스타틴수용체 리간드로서의 용도**

**(57) 요약**

본 발명은 화학식 I의 신규 2-아릴이미노-2,3-디히드로티아졸 유도체, 그것의 제조 방법 및 약제, 특히 1종(이상)의 소마토스타틴 수용체가 관여하는 병리학적 상태 또는 질병 치료를 위한 약제로서의 용도에 관한 것이다. 상기 병리학적 상태에는 특히 선단거대증, 하수체성 선종 또는 유암증후군을 비롯한 내분비 위장췌장 종양, 및 위장관 출혈이 있다.

<화학식 I>



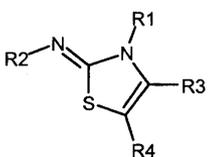
식 중, R1은 특히 알킬, 아르알킬, 아미노 라디칼로 임의 치환된 시클로헥실 라디칼을 나타내거나, R1은 -C(R11)(R12)-CO-R10 라디칼 (여기서, R11은 H이며, R12는 특히 H, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 알킬, 시클로알킬 또는 아르알킬이며, R10은 아미노알킬아미노 라디칼임)을 나타내며; R2는 임의 치환된 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 아릴 라디칼을 나타내며; R3은 COR5 (여기서, R5는 질소원자에 의해 CO기에 고정된 라디칼임) 또는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 알킬, 아다만틸, 임의 치환된 아릴 라디칼, 아릴기 상에서 임의 치환된 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 아르알킬을 의미한다.

**특허청구의 범위**

**청구항 1.**

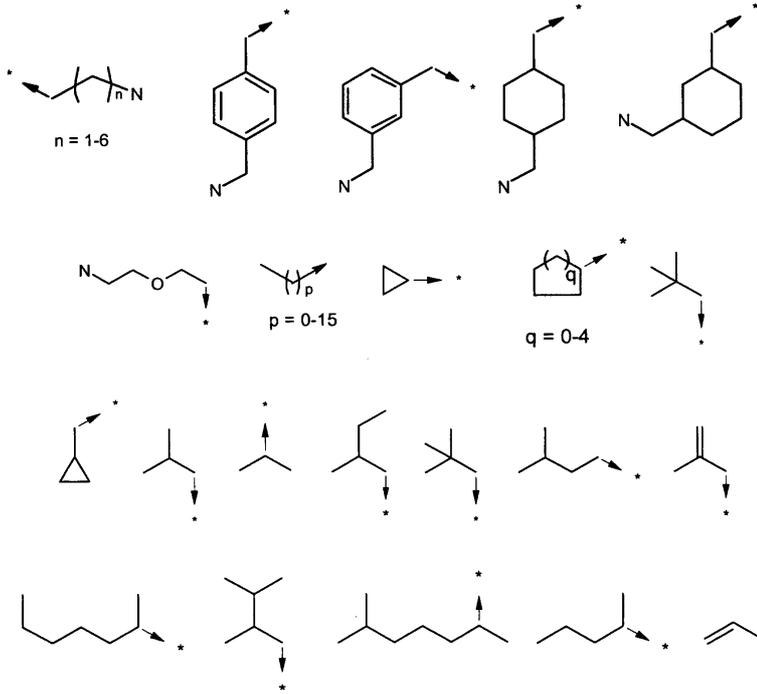
라세미체, 거울상이성질체 또는 이들의 혼합물 형태의 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염:

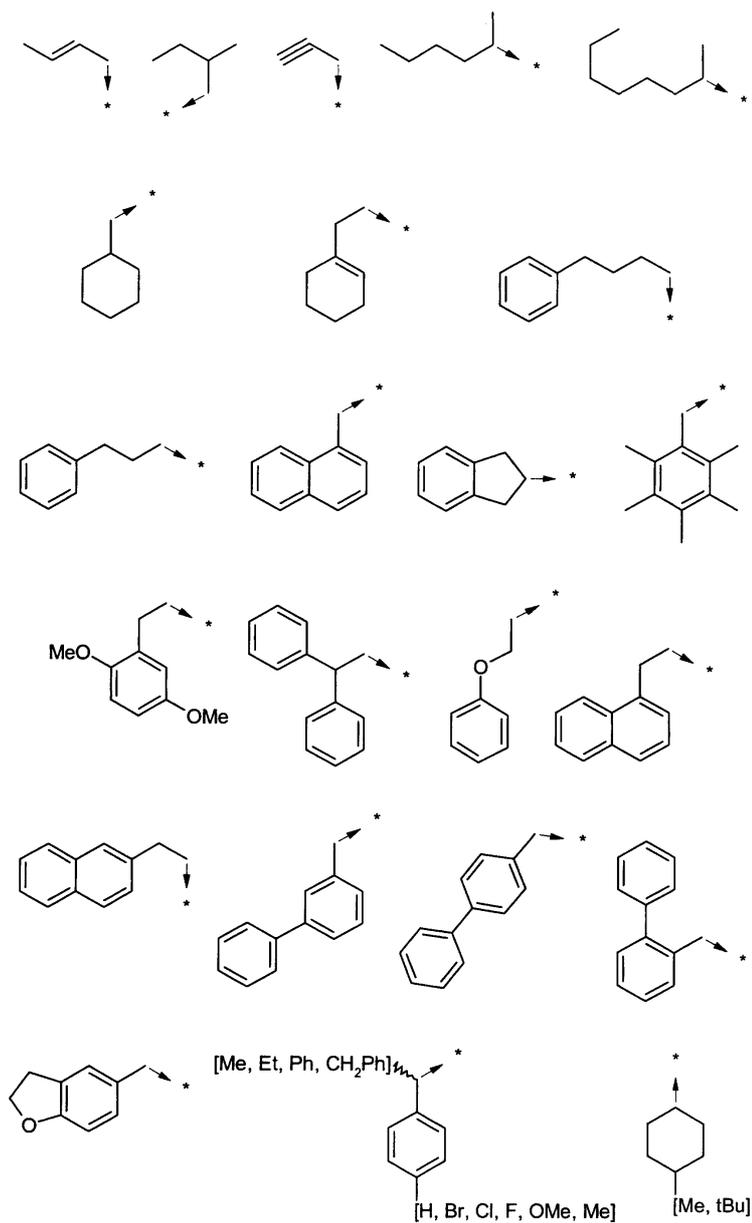
<화학식 I>

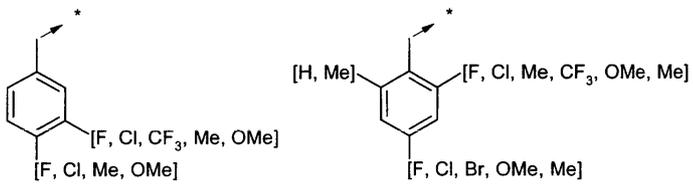
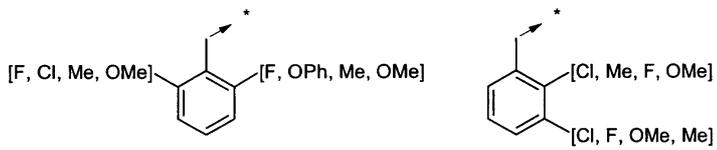
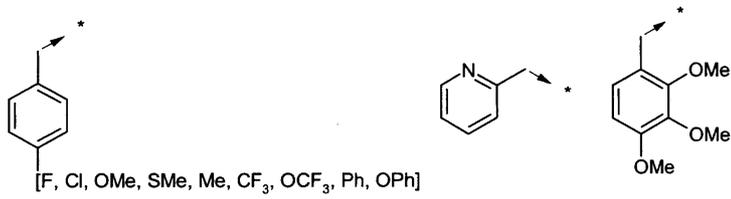
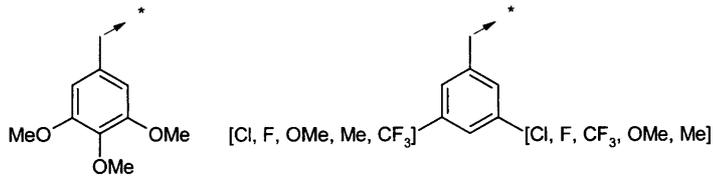
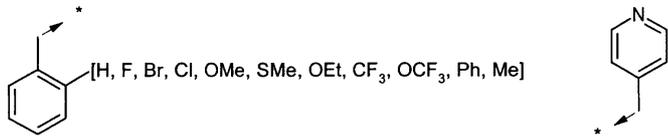
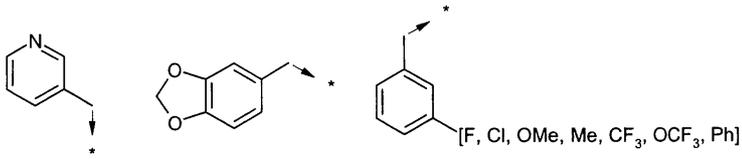


식 중,

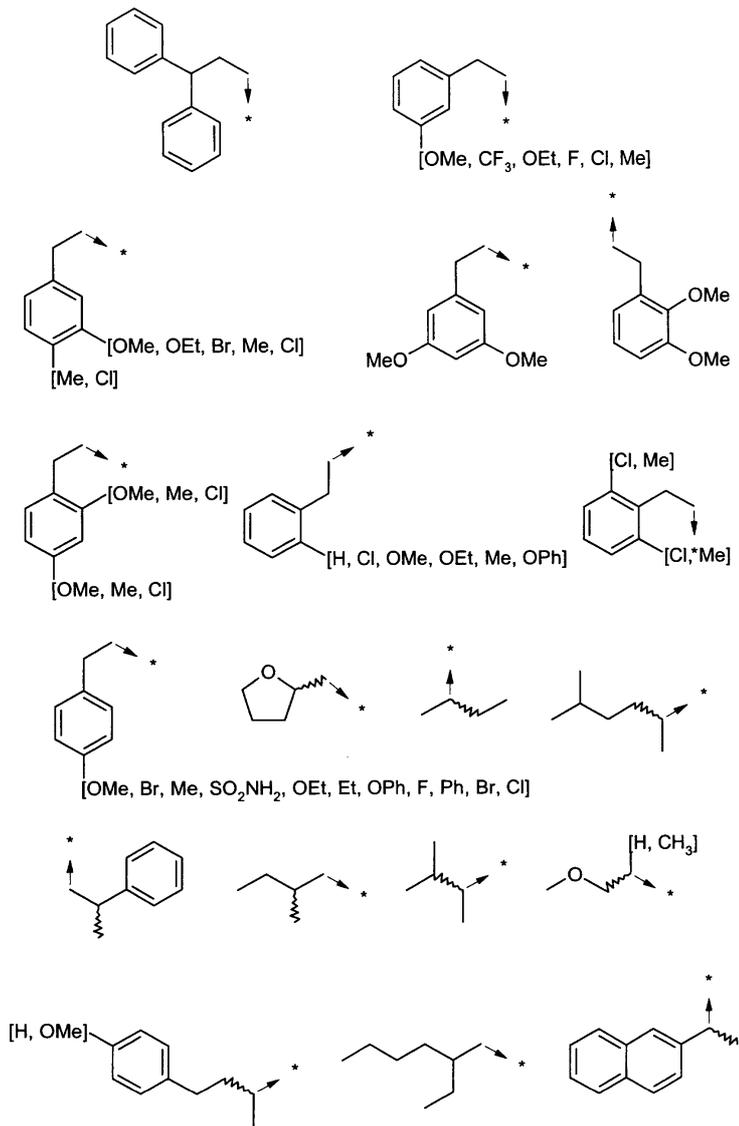
R1이 -C(R11)(R12)-CO-R10이거나, 또는

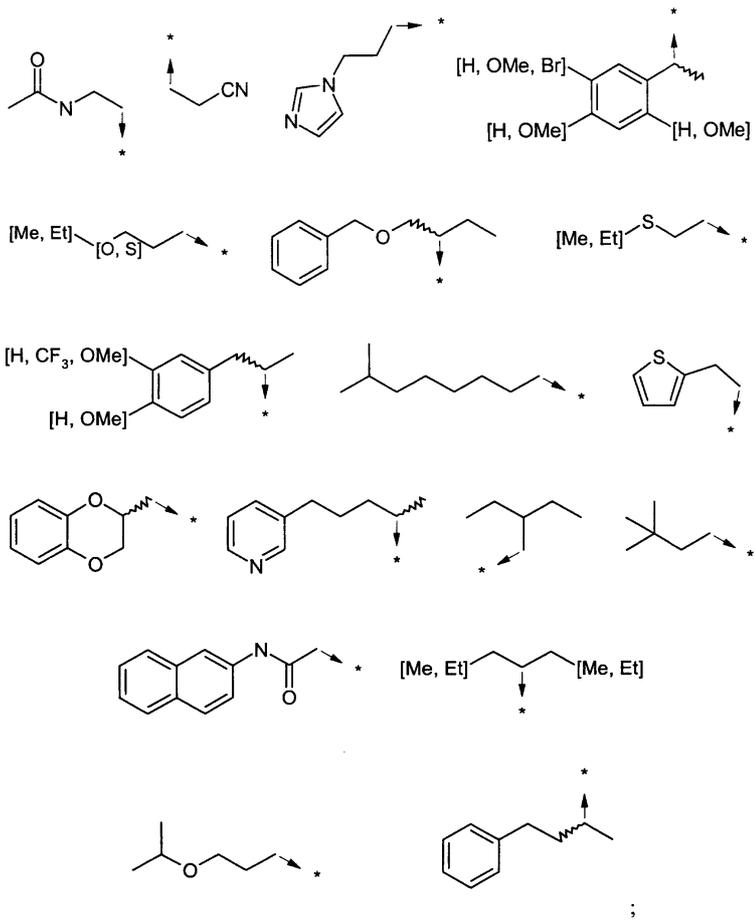




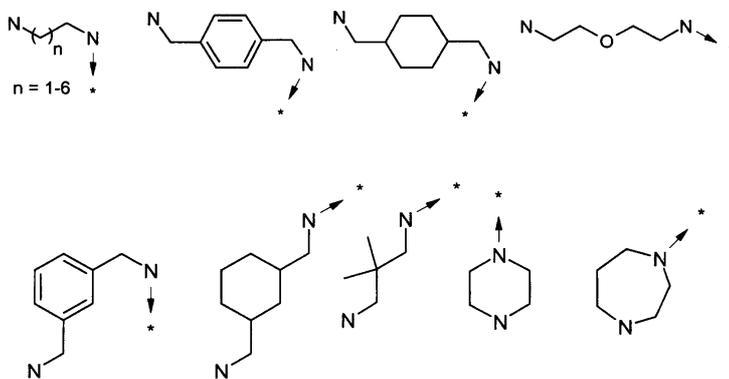






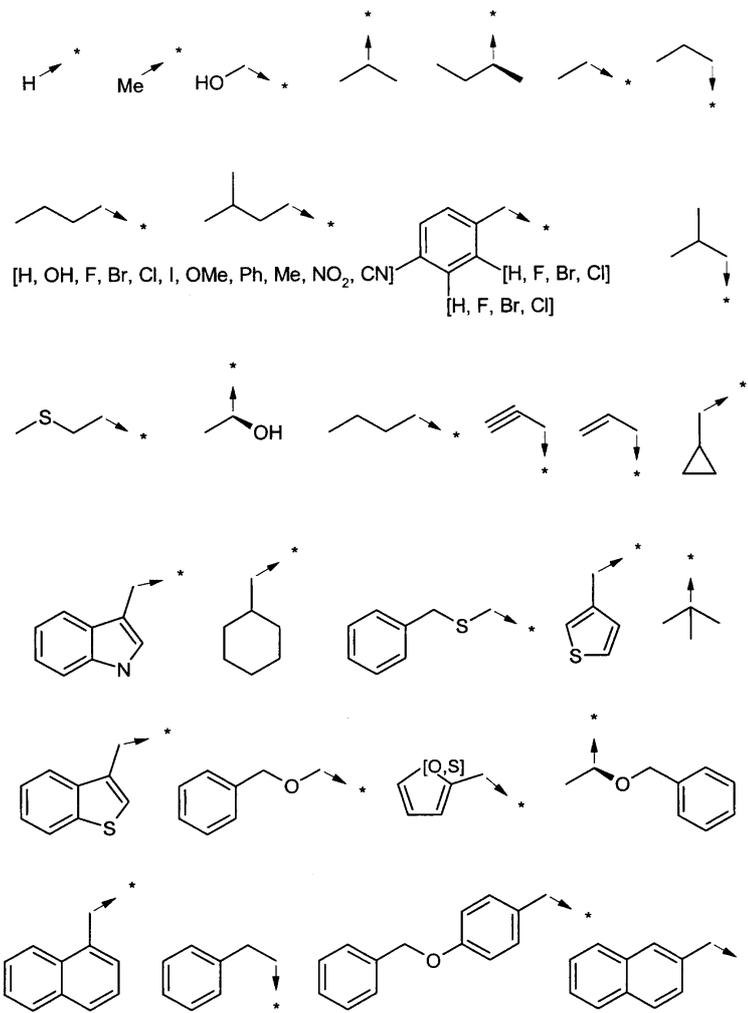


중 하나의 라디칼을 나타내며;



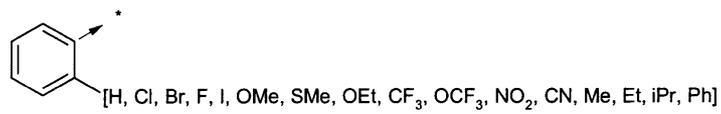
여기서, R10은

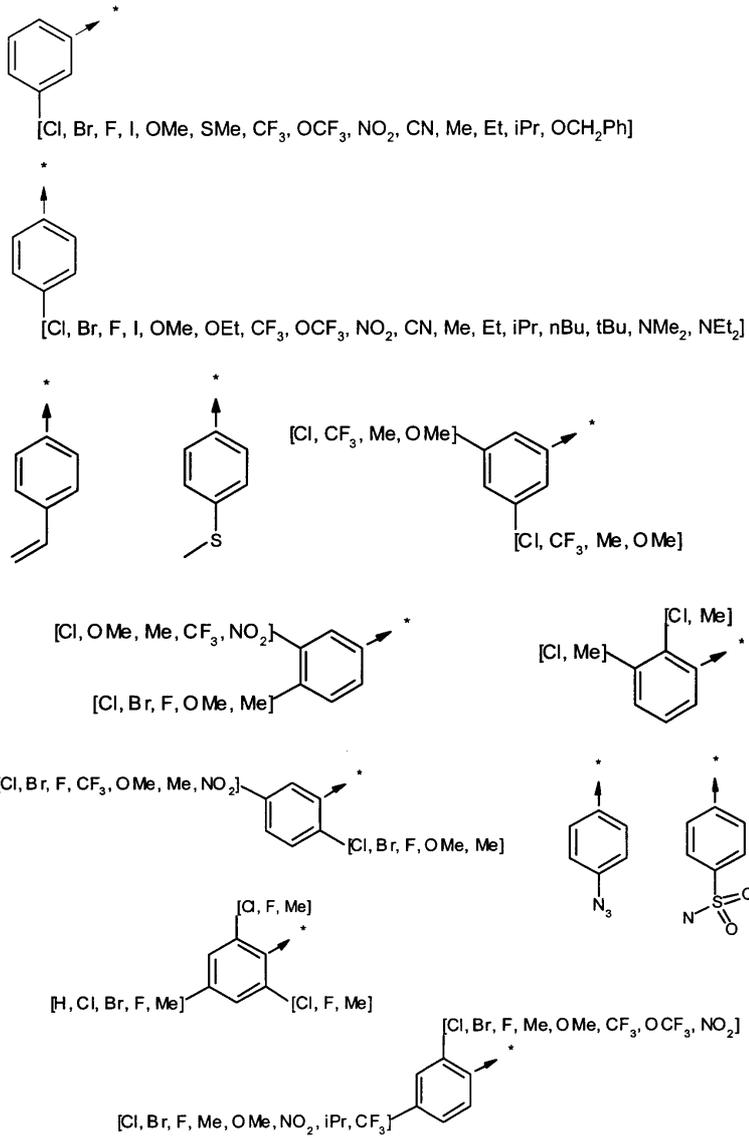
중 하나의 라디칼이며; R11은 H이며; R12는

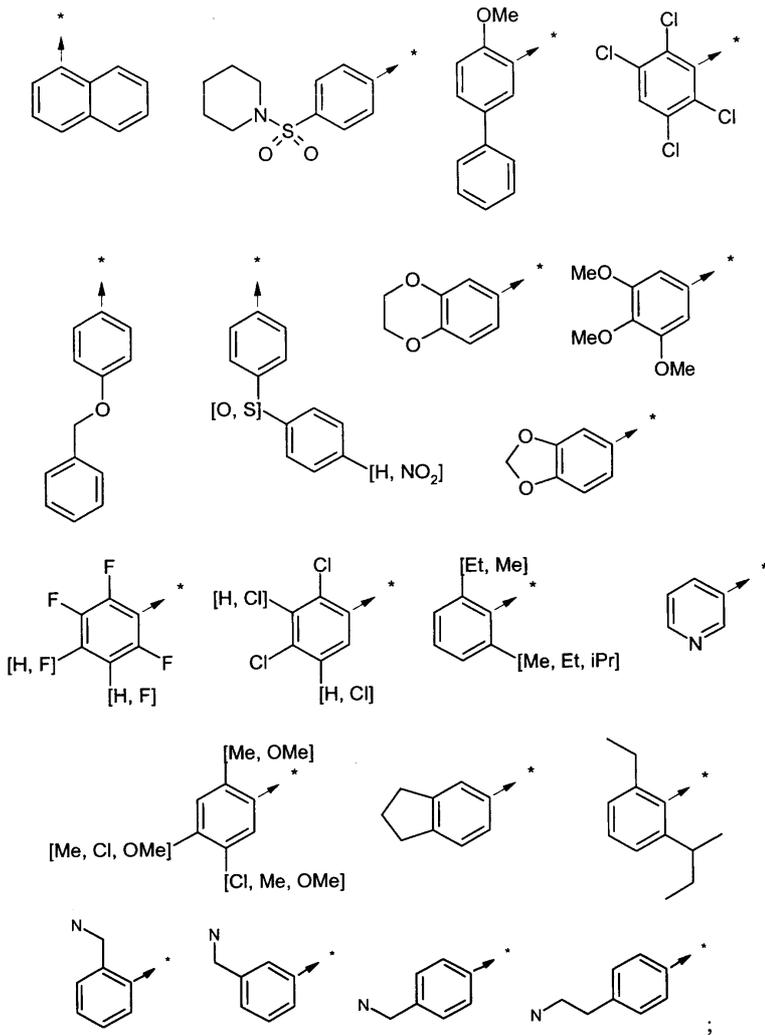


중 하나의 라디칼이며;

R2가

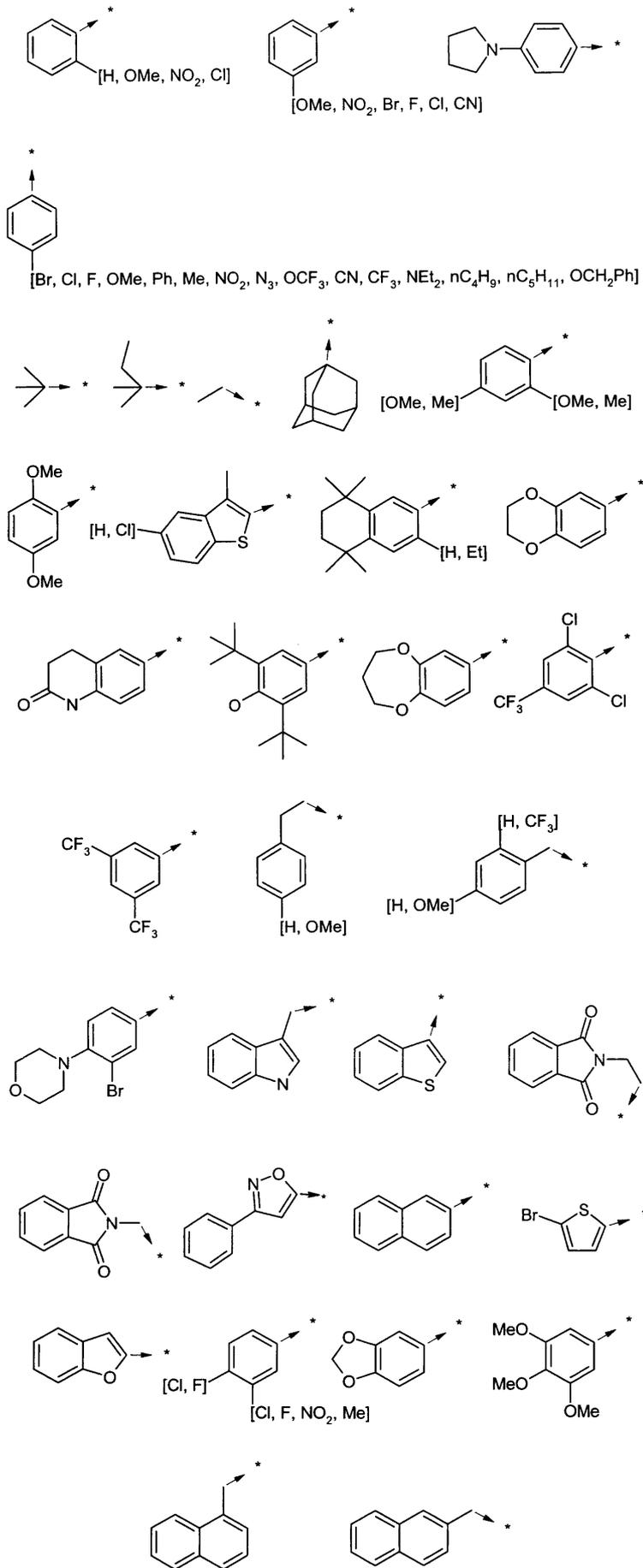






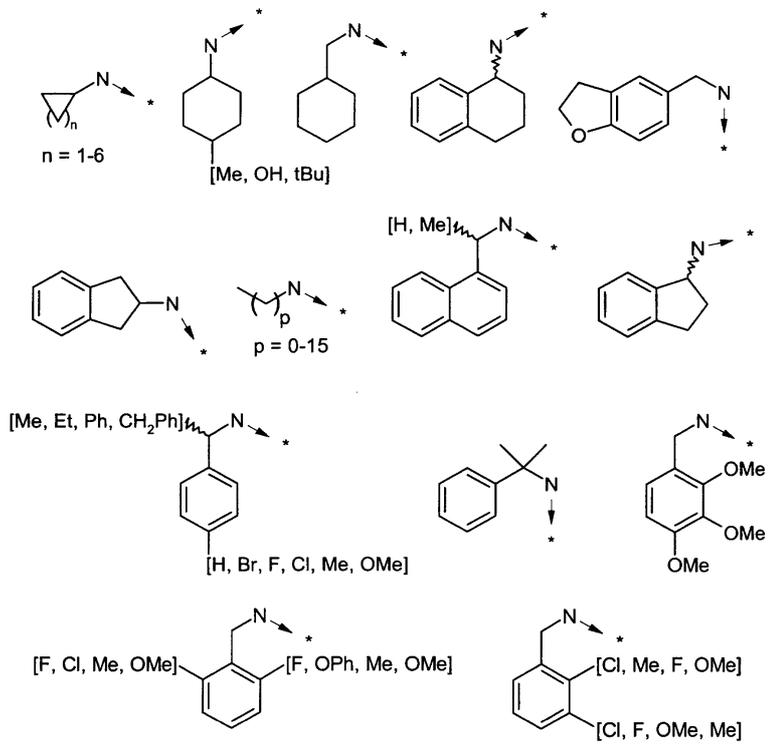
중 하나의 라디칼을 나타내며;

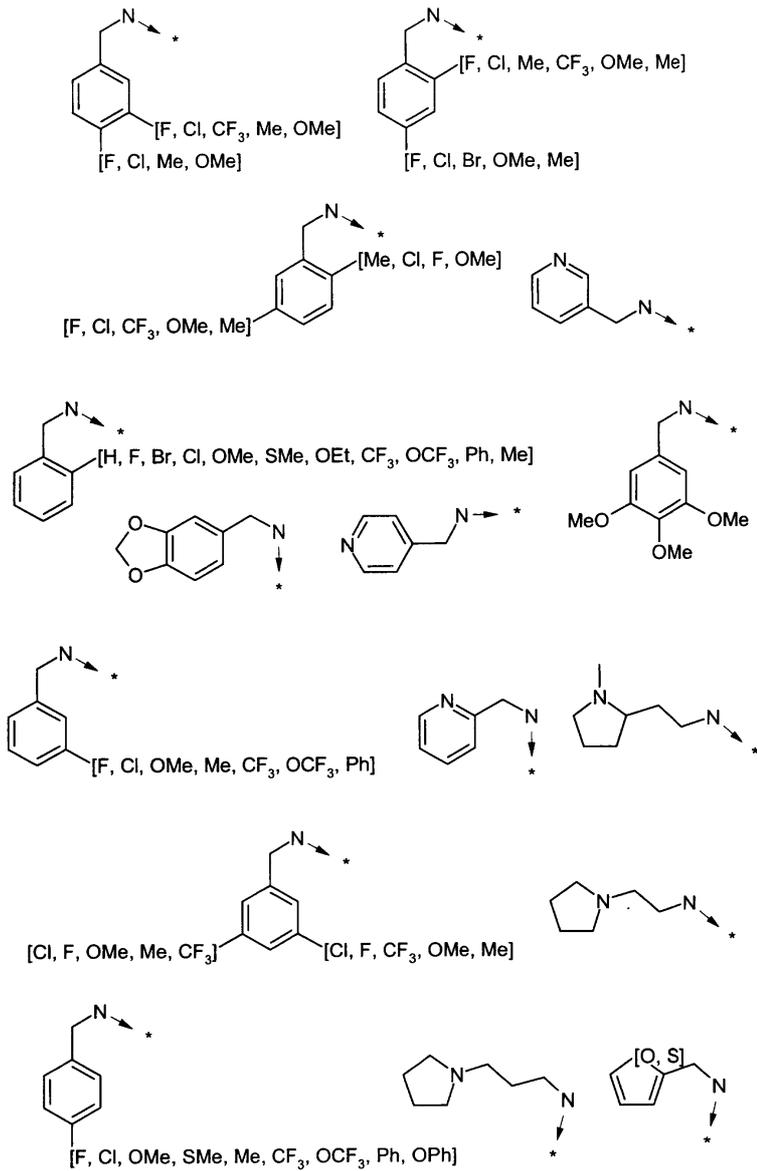
R3이 CO-R5이거나, 또는

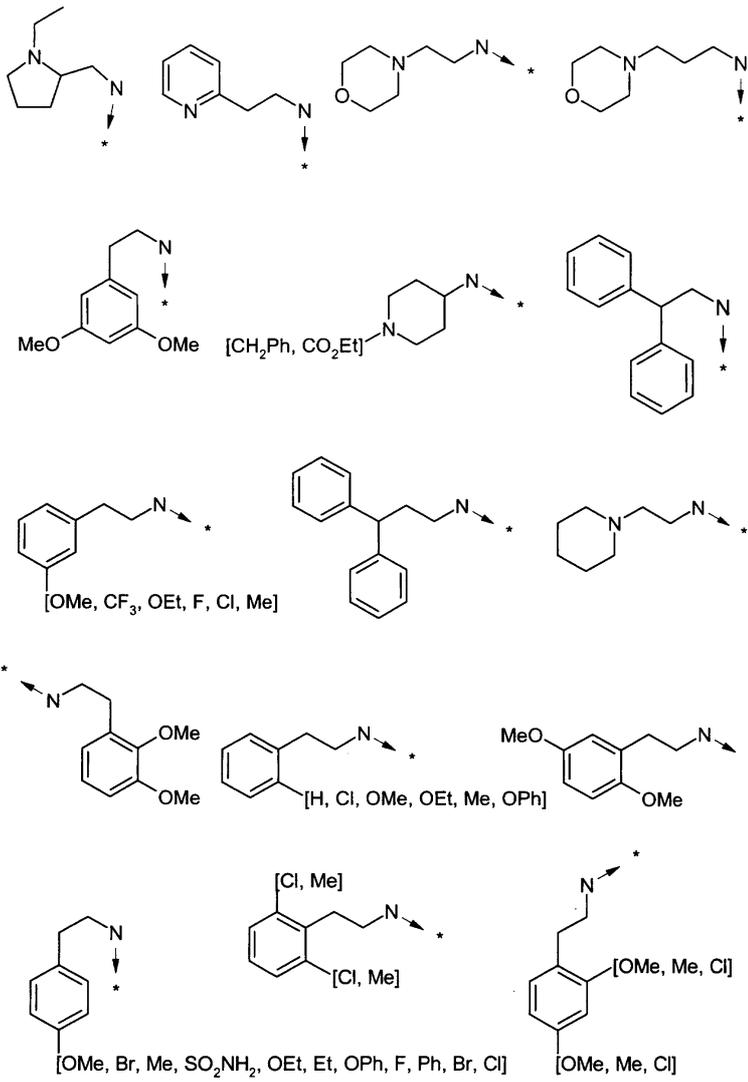


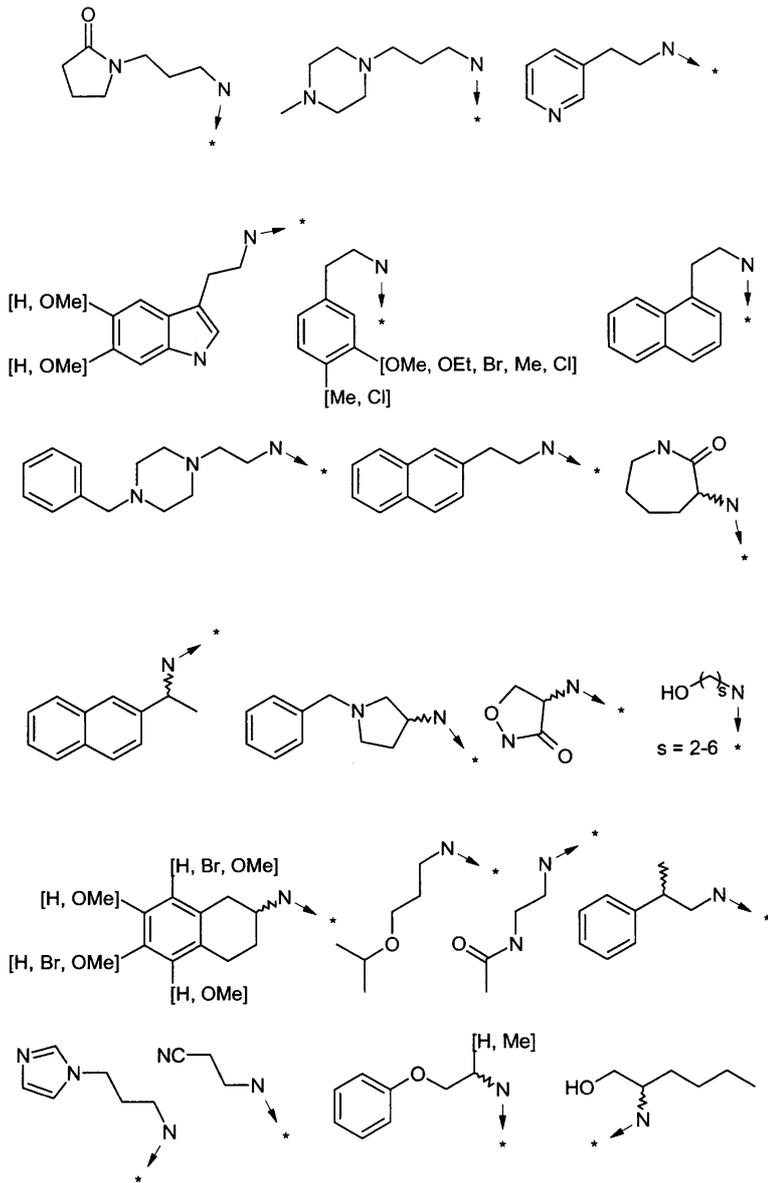
중 하나의 라디칼을 나타내며;

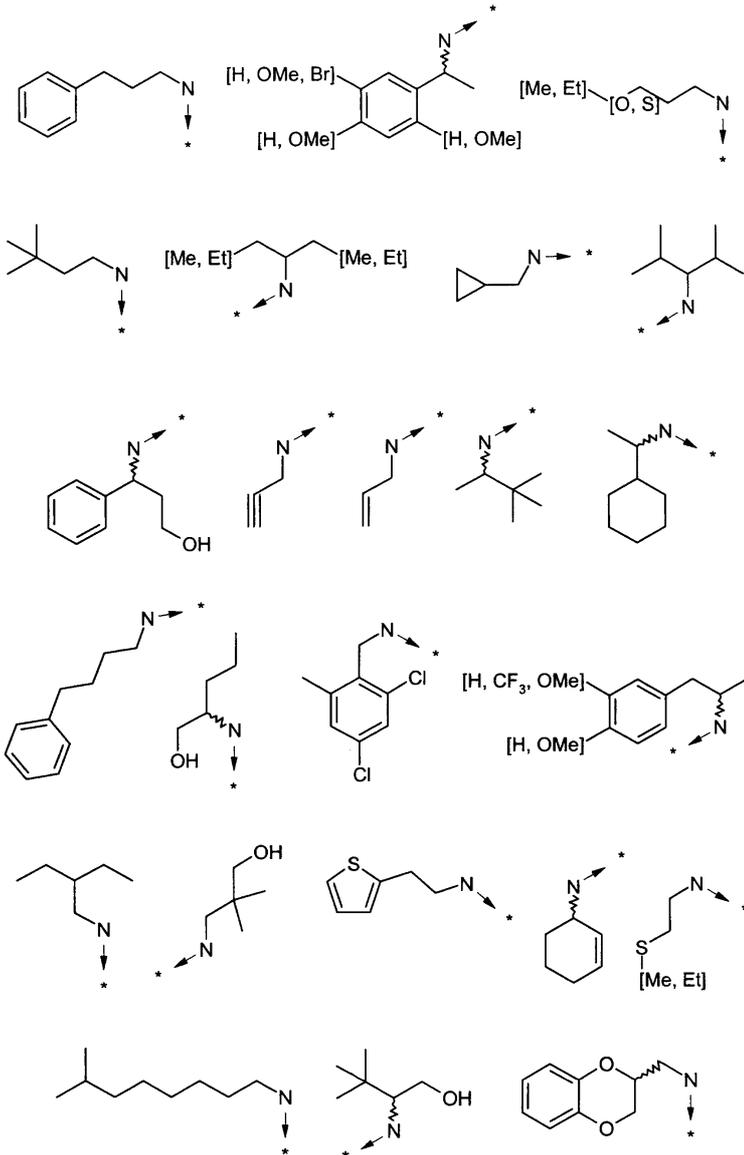
여기서, R5는

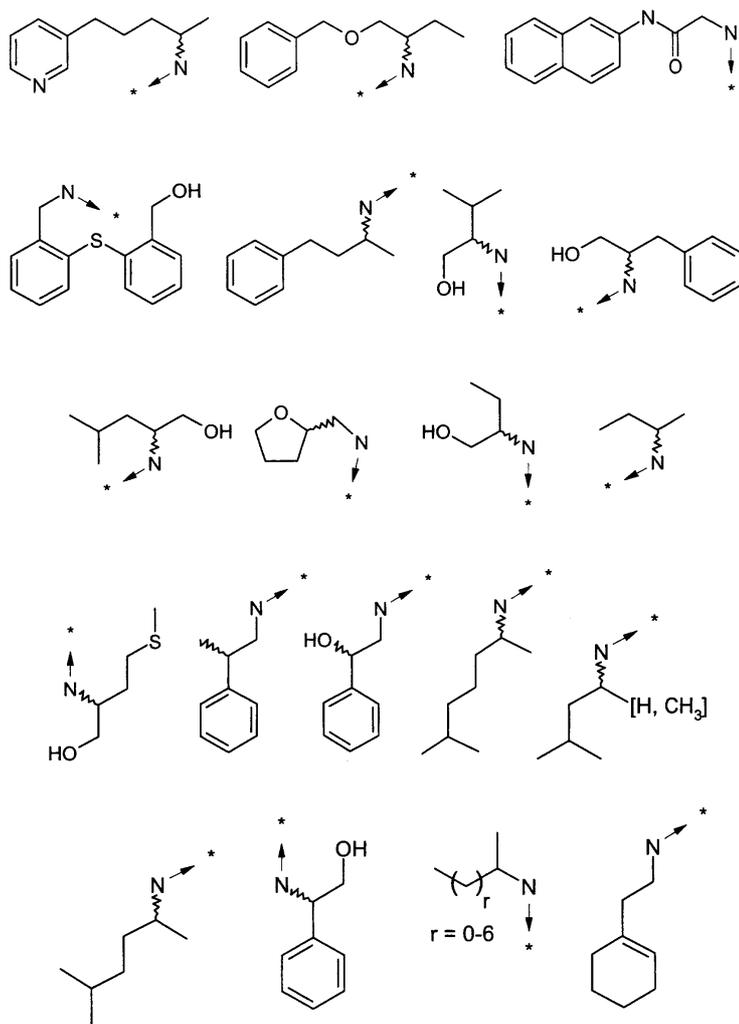


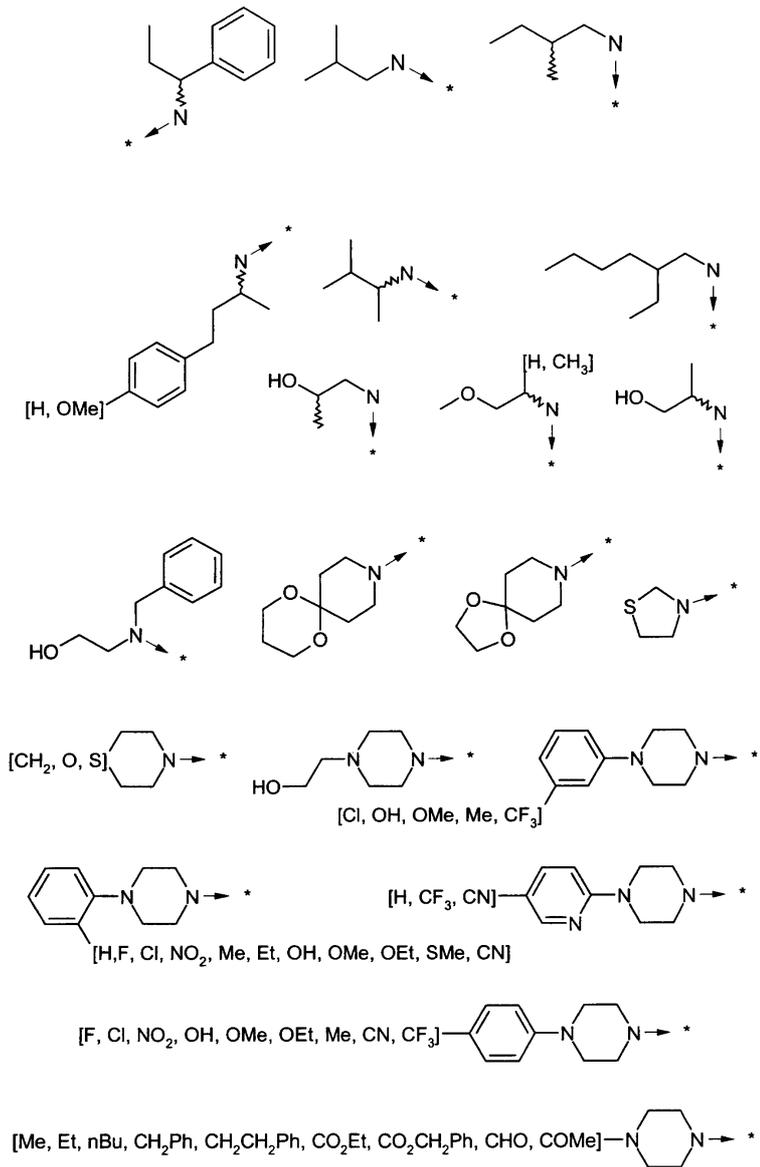


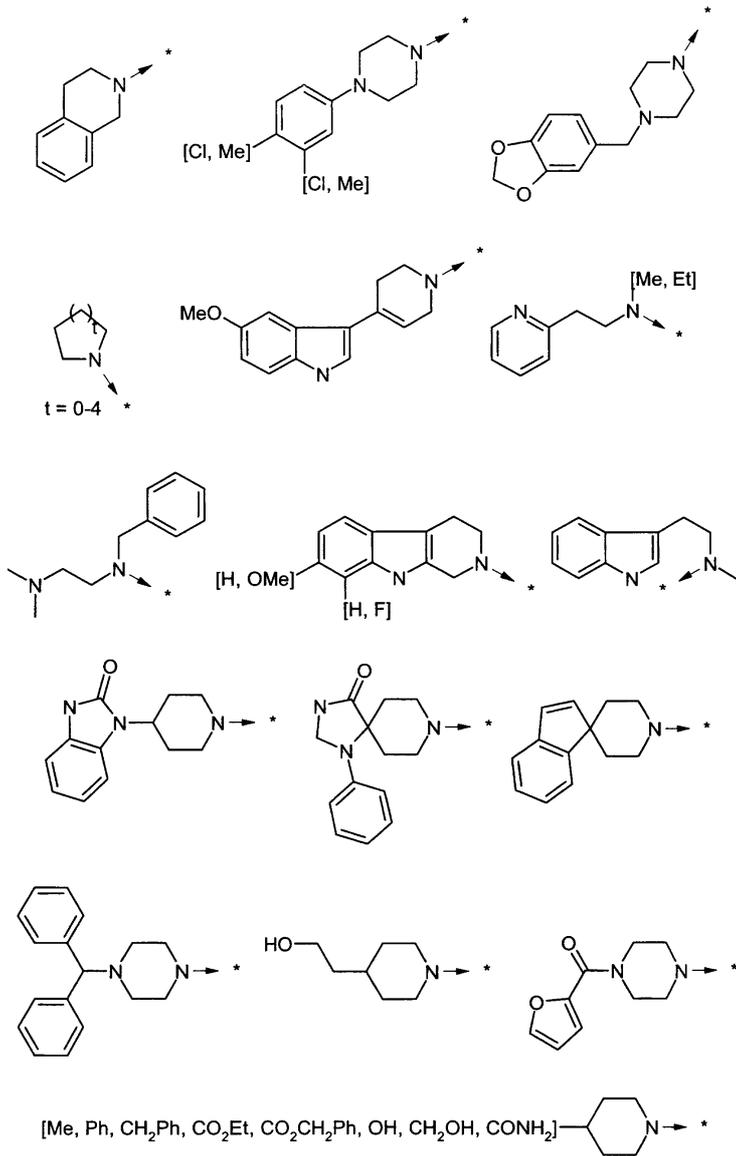


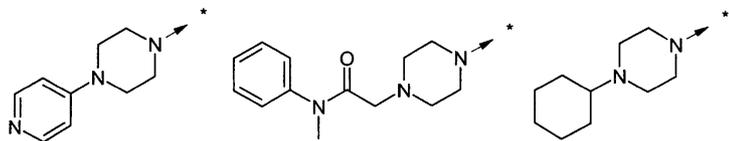
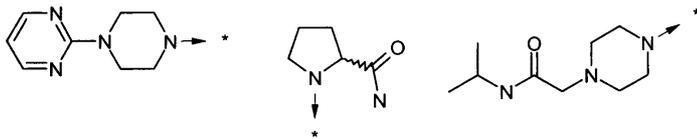
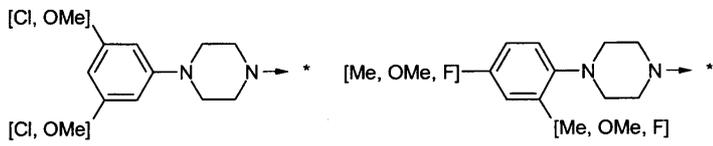
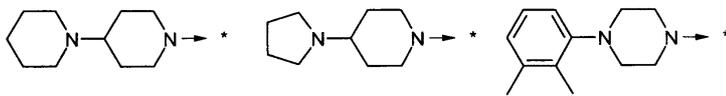
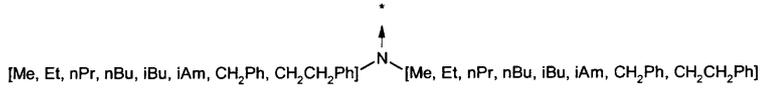
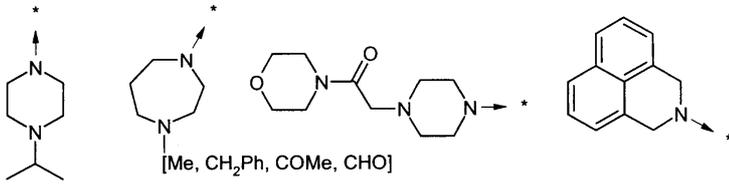
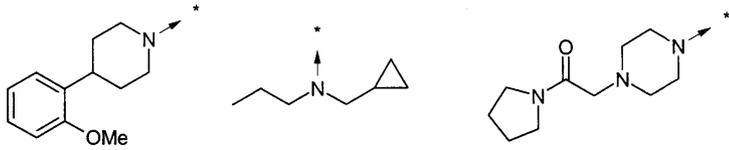


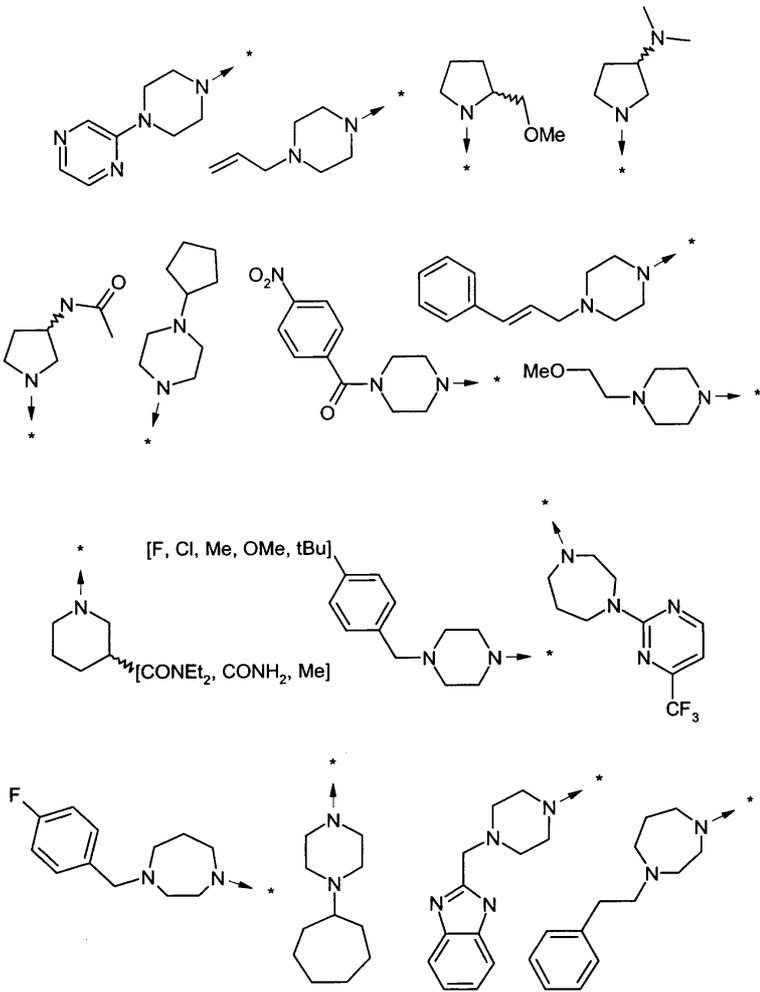


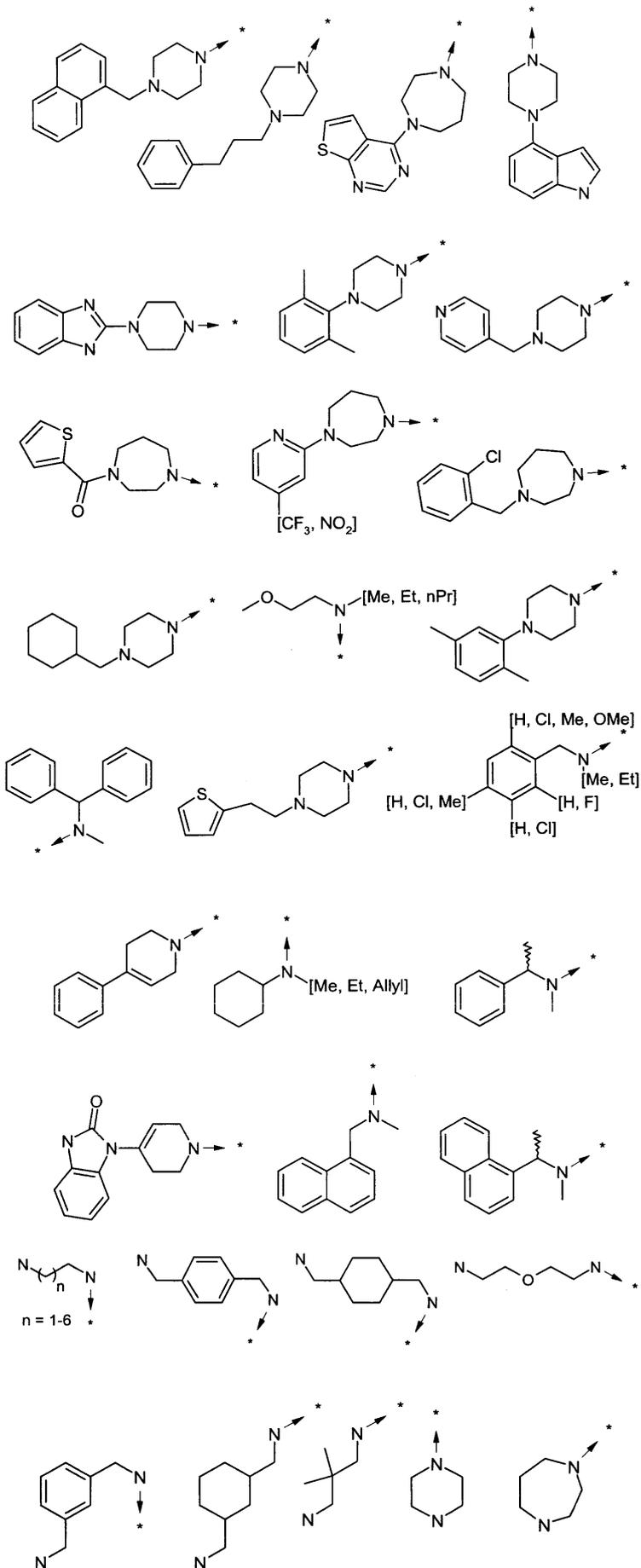






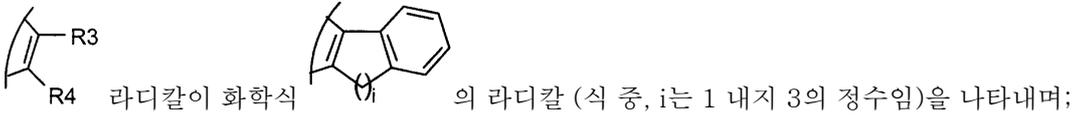






중 하나의 라디칼이며;

R4가 H, 탄소수 1 내지 6개의 선형 또는 분지형 알킬 라디칼을 나타내거나, 또는 R4가 카르보시클릭 아릴 라디칼이 하나 이상이 방향족인 고리계로 이루어지며 알킬 라디칼이 탄소수 1 내지 6개의 선형 또는 분지형인, 아릴 라디칼 상에서 임의 치환된 카르보시클릭 아르알킬 라디칼을 나타내거나, 또는 R4가 헤테로시클릭 아릴 라디칼이 하나 이상이 방향족이며 하나 이상이 O, N 및 S 원자로부터 선택된 헤테로원자를 포함하는 고리계로 이루어지며 알킬 라디칼이 탄소수 1 내지 6개의 선형 또는 분지형인, 아릴 라디칼 상에서 임의 치환된 헤테로시클릭 아르알킬 라디칼을 나타내거나; 또는



단, R4에서, 아릴기가 치환되는 경우, 할로젠원자 및 탄소수 1 내지 6개의 선형 또는 분지형 알킬 또는 알콕시 라디칼로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 라디칼로 1 내지 5회 (분자의 나머지와 연결하는 결합은 제외) 치환될 수 있다.

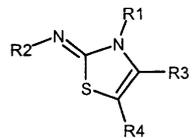
**청구항 2.**

삭제

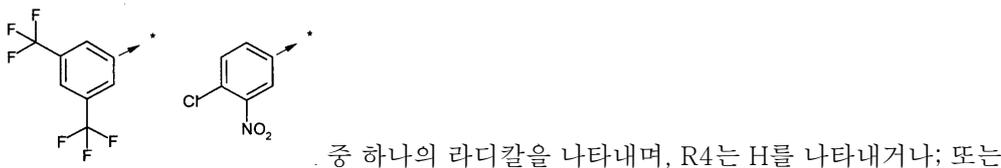
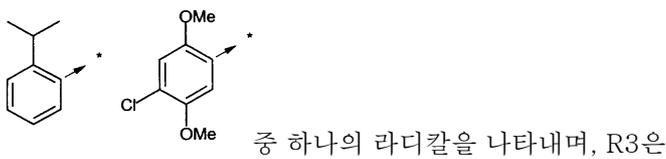
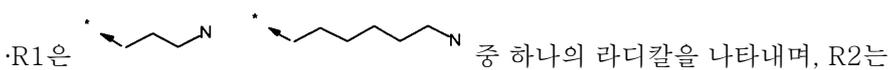
**청구항 3.**

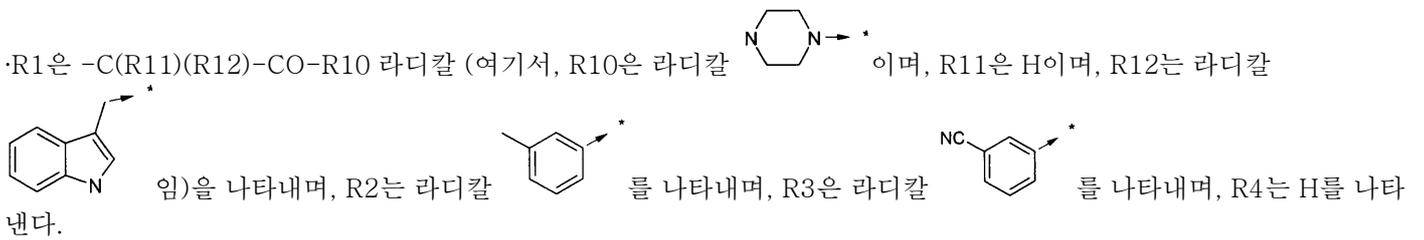
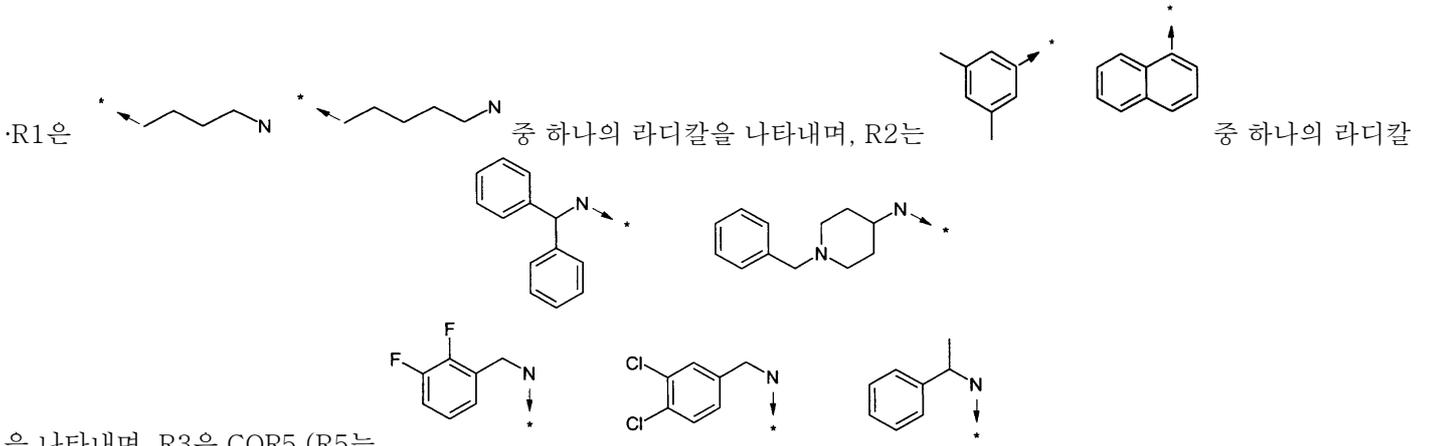
제1항에 있어서, 하기 화학식 II에 상응하는 것을 특징으로 하는 화합물.

<화학식 II>



식 중,

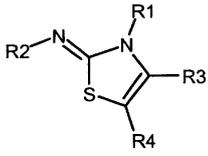




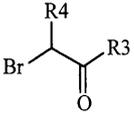
**청구항 4.**

- 1) 디클로로메탄 또는 디메틸포름아미드와 같은 비양자성 용매 중에서 p-니트로페닐카르보네이트 왕 (Wang) 수지를 과잉의 화학식 R1-NH<sub>2</sub>의 대칭성 디아민으로 처리하는 단계;
- 2) 디클로로메탄 또는 디메틸포름아미드와 같은 비양자성 용매 중에서 단계 1)에서 단리한 수지를 화학식 R2-N=C=S (식중, R2 라디칼은 하기 화학식 Ia에서와 동일함)의 방향족 이소티오시아네이트로 처리하는 단계;
- 3) 디옥산 또는 디메틸포름아미드와 같은 비양자성 용매 중에서 단계 2)에서 수득한 수지를 하기 화학식 III의 화합물로 처리하는 단계;
- 4) 산 조건 하에 수지를 분열시키는 단계;
- 5) 단계 4)에서 수득한 생성물을 염기성 조건 하에 처리하는 단계를 연속적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 화학식 Ia의 화합물의 제조 방법.

<화학식 Ia>



<화학식 III>



식들 중, R1은  $-\text{CH}_2-\text{A1}-\text{NH}_2$  라디칼 (여기서, A1은  $-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-$ , 아르알킬렌 또는 시클로알킬알킬렌 라디칼이며, n 및 p는 1 내지 6의 정수임)을 나타내며;

R2 및 R4는 제1항에서 정의된 화학식 I에서와 동일한 라디칼을 나타내며;

R3은  $-\text{CO}-\text{R5}$ 라디칼을 제외한 제1항에서 정의된 화학식 I에서와 동일한 라디칼을 나타낸다.

### 청구항 5.

1) 디클로로메탄 또는 디메틸포름아미드와 같은 비양자성 용매 중에서 p-니트로페닐카르보네이트 왕 수지를 과잉의 화학식  $\text{R2}-\text{NH}_2$ 의 아미노알킬아닐린 (여기서, R2는 하기 화학식 Ib에서와 동일함)으로 처리하는 단계;

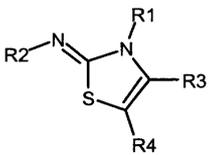
2) 디클로로메탄 또는 디메틸포름아미드와 같은 비양자성 용매 중에서 단계 1)에서 단리한 수지를 화학식  $\text{R1}-\text{N}=\text{C}=\text{S}$  (식 중, R1 라디칼은 하기 화학식 Ib에서와 동일함)의 이소티오시아네이트로 처리하는 단계;

3) 디옥산 또는 디메틸포름아미드와 같은 비양자성 용매 중에서 단계 2)에서 수득한 수지를 하기 화학식 III의 화합물로 처리하는 단계;

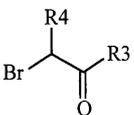
4) 산 조건 하에 수지를 분열시키는 단계;

5) 단계 4)에서 수득한 생성물을 염기성 조건 하에 처리하는 단계를 연속적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 화학식 Ib의 화합물의 제조 방법.

<화학식 Ib>



<화학식 III>



식들 중, R1은  $-\text{C}(\text{R11})(\text{R12})-\text{CO}-\text{R10}$  라디칼 및  $-\text{CH}_2-\text{A1}-\text{NH}_2$  라디칼 (여기서, A1은  $-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-$ , 아르알킬렌 또는 시클로알킬알킬렌 라디칼이며, n 및 p는 1 내지 6의 정수임)을 제외한 제1항의 화학식 I에서와 동일한 라디칼을 나타내며;

R2는 아미노알킬페닐 라디칼을 나타내며;

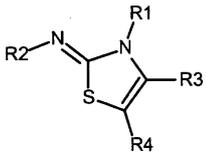
R3은  $-\text{CO}-\text{R5}$  라디칼을 제외한 제1항에서 정의된 화학식 I에서와 동일한 라디칼을 나타내며;

R4는 제1항에서 정의된 화학식 I에서와 동일한 라디칼을 나타낸다.

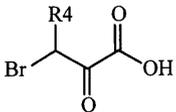
**청구항 6.**

- 1) 디클로로메탄 또는 디메틸포름아미드와 같은 비양자성 용매 중에서 p-니트로페닐카르보네이트 왕 수지를 과잉의 화학식 R1-NH<sub>2</sub>의 대칭성 디아민 (여기서, R1은 하기 화학식 Ic에서와 동일함)으로 처리하는 단계;
- 2) 디클로로메탄 또는 디메틸포름아미드와 같은 비양자성 용매 중에서 단계 1)에서 단리한 수지를 화학식 R2-N=C=S (식중, R2 라디칼은 하기 화학식 Ic에서와 동일함)의 방향족 이소티오시아네이트로 처리하는 단계;
- 3) 디옥산 또는 디메틸포름아미드와 같은 비양자성 용매 중에서 단계 2)에서 수득한 수지를 하기 화학식 IV의 산으로 처리하는 단계;
- 4) 펩티드 커플링하는 단계;
- 5) 산 조건 하에서 수지를 분열시키는 단계;
- 6) 단계 5)에서 수득한 생성물을 염기성 조건 하에 처리하는 단계를 연속적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 화학식 Ic의 화합물의 제조 방법.

<화학식 Ic>



<화학식 IV>



식들 중, R1은 -CH<sub>2</sub>-A1-NH<sub>2</sub> 라디칼 (여기서, A1은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, 아르알킬렌 또는 시클로알킬알킬렌 라디칼이며, n 및 p는 1 내지 6의 정수임)을 나타내며;

R2는 제1항에서 정의된 화학식 I에서와 동일한 라디칼을 나타내며;

R3은 -CO-R5 라디칼을 나타내며;

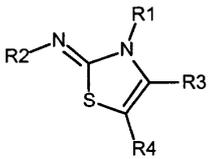
R4 및 R5는 제1항에서 정의된 화학식 I에서와 동일한 라디칼을 나타낸다.

**청구항 7.**

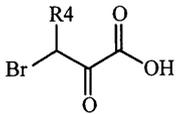
- 1) 디클로로메탄 또는 디메틸포름아미드와 같은 비양자성 용매 중에서 p-니트로페닐카르보네이트 왕 수지를 과잉의 화학식 R2-NH<sub>2</sub>의 아미노알킬아닐린 (여기서, R2는 하기 화학식 Id에서와 동일함)으로 처리하는 단계;
- 2) 디클로로메탄 또는 디메틸포름아미드와 같은 비양자성 용매 중에서 단계 1)에서 단리한 수지를 화학식 R1-N=C=S (식중, R1 라디칼은 하기 화학식 Id에서와 동일함)의 이소티오시아네이트로 처리하는 단계;

- 3) 디옥산 또는 디메틸포름아미드와 같은 비양자성 용매 중에서 단계 2)에서 수득한 수지를 하기 화학식 IV의 산으로 처리하는 단계;
- 4) 펩티드 커플링하는 단계;
- 5) 산 조건 하에서 수지를 분열시키는 단계;
- 6) 단계 5)에서 수득한 생성물을 염기성 조건 하에 처리하는 단계를 연속적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 화학식 Id의 화합물의 제조 방법.

<화학식 Id>



<화학식 IV>



식들 중, R1은  $-C(R11)(R12)-CO-R10$  라디칼 및  $-CH_2-A1-NH_2$  라디칼 (여기서, A1은  $-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_p-$ , 아르알킬렌 또는 시클로알킬알킬렌 라디칼이며, n 및 p는 1 내지 6의 정수임)을 제외한 제1항의 화학식 I에서와 동일한 라디칼을 나타내며;

R2는 아미노알킬페닐 라디칼을 나타내며;

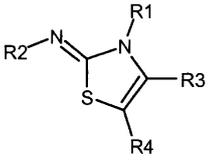
R3은  $-CO-R5$  라디칼을 나타내며;

R4 및 R5는 제1항에서 정의된 화학식 I에서와 동일한 라디칼을 나타낸다.

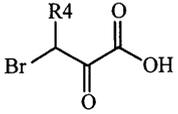
### 청구항 8.

- 1) 디클로로메탄 또는 디메틸포름아미드와 같은 비양자성 용매 중에서 p-니트로페닐카르보네이트 왕 수지를 과잉의 화학식 R5-H의 대칭성 디아민으로 처리하는 단계;
- 2) 단계 1)에서 수득한 수지 상에 하기 화학식 IV의 산을 펩티드 커플링시키는 단계;
- 3) 디메틸포름아미드 또는 디옥산과 같은 용매 중에서 화학식 R1-NH<sub>2</sub>의 일차 아민을 화학식 R2-NCS의 이소티오시아네이트와 반응시키는 단계 (R1 및 R2는 하기 화학식 Ie에서와 동일함);
- 4) 단계 2)에서 수득한 수지에 단계 3)에서 수득한 티오우레아를 첨가하고 혼합물을 가열하는 단계;
- 5) 산 조건 하에서 수지를 분열시키는 단계;
- 6) 단계 5)에서 수득한 생성물을 염기성 조건 하에 처리하는 단계를 연속적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 화학식 Ie의 화합물의 제조 방법.

<화학식 Ie>



<화학식 IV>



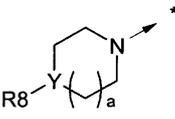
식들 중, R1은  $-C(R11)(R12)-CO-R10$  라디칼 및  $-CH_2-A1-NH_2$  라디칼 (여기서, A1은  $-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_p-$ , 아르알킬렌 또는 시클로알킬알킬렌 라디칼이며, n 및 p는 1 내지 6의 정수임)을 제외한 제1항의 화학식 I에서와 동일한 라디칼을 나타내며;

R2는 제1항의 화학식 I에서와 동일한 라디칼을 나타내며;

R3은  $-CO-R5$  라디칼을 나타내며;

R4 는 H를 나타내며;

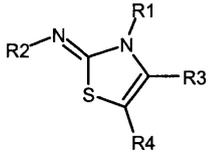
R5는  $-NH-CH_2-A1-NH_2$  라디칼 (여기서, A1은 탄소수 1 내지 6개의 선형 또는 분지형 알킬렌 라디칼,  $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_p-$ , 아르알킬렌 또는 시클로알킬알킬렌 라디칼을 나타내며, n 및 p는 1 내지 6의 정수를 나타냄)을 나타내거나, 또는

R5는 화학식  에 상응하는 라디칼 (여기서, R8은 H이며, Y는 N이며, a는 1 또는 2임)을 나타낸다.

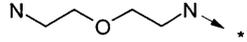
## 청구항 9.

- 1) 디클로로메탄 또는 디메틸포름아미드와 같은 비양자성 용매 중에서 p-니트로페닐카르보네이트 왕 수지를 과잉의 화학식  $R10-NH_2$ 의 대칭성 디아민 (여기서, R10-H는 하기 화학식 If에서와 동일함)으로 처리하는 단계;
- 2) 단계 1)에서 수득한 수지를 화학식  $HOOC-C(R11)(R12)-NH-Fmoc$  (식 중, R11 및 R12는 화학식 If에서와 동일한 의미를 가짐)의 아미노산과 펩티드 커플링시키는 단계;
- 3) 단계 2)에서 수득한 수지의 Fmoc기를 분열시키는 단계;
- 4) 단계 3)에서 수득한 수지를 화학식  $R2-NCS$  (여기서, R2는 하기 화학식 If에서와 동일함)의 이소티오시아네이트와 반응시키는 단계;
- 5) 산 조건 하에 수지를 분열시키는 단계;
- 6) 단계 5)에서 수득한 생성물을 염기성 조건 하에 처리하는 단계를 연속적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 화학식 If의 화합물의 제조 방법.

<화학식 If>



식 중, R1은 -C(R11)(R12)-CO-R10 라디칼 (여기서, R10은 아미노(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)알킬아미노, ((아미노알킬)아릴)알킬아미노, ((아미노알킬)시클로알킬)알킬아미노, 피페라지닐, 호모피페라지닐 라디칼이거나, 또는 R10은 라디칼



이며; R11은 H이며; R12는 H 또는 알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)시클로알킬, 임의 치환된 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 아르알킬, 프로파르길, 알릴, 히드록시알킬, 알킬티오알킬, 아릴알킬알콕시알킬, 아릴알킬티오알콕시알킬 라디칼(임)을 나타내며;

R2, R3 및 R4는 제1항에서 정의된 화학식 I에서와 동일한 라디칼을 나타낸다.

**청구항 10.**

삭제

**청구항 11.**

삭제

**청구항 12.**

삭제

**청구항 13.**

제1항에 따른 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 활성 성분으로 포함하는, 선단거대증, 하수체성선종, 쿠싱병, 고나도트로핀증 및 프로락틴증, 글루코코르티코이드의 퇴행성 부작용, 인슐린 의존성 당뇨병, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 신장병증, X 증후군, 여명현상, 맥관장애, 혈관성형, 갑상선기능항진증, 거대증, 유암 증후군을 비롯한 내분비위장췌장 종양, 혈관활성장관폴리펩티드증, 인슐린종, 췌도세포종, 과인슐린증, 글루카곤종, 가스트리노마 및 졸린거-엘리슨 증후군, 성장호르몬유리인자증 및 식도정맥류의 급성출혈, 궤양, 위식도역류, 위십이지장역류, 췌장염, 장피부 및 췌장루 뿐만 아니라 설사, 후천성면역결핍증에 의한 무반응성 설사, 만성분비성 설사, 과민성대장증 관련 설사, 화학요법에 의해 유발된 설사, 가스트린방출 펩티드 관련 장애, 장관 이식의 2차 병변, 문맥압항진증 및 경변환자의 정맥류출혈, 위장관출혈, 위십이지장 궤양의 출혈, 이식혈관의 출혈, 크론병, 전신성 경화증, 낙하성 증후군, 소장 증후군, 저혈압증, 경피증 및 수질 갑상선암증, 암, 더욱 특히 유방암, 전립선암, 갑상선암 및 췌장암 및 결장직장암과 같은 세포의 과다증식 관련 병, 섬유증 및 더욱 특히 신장의 섬유증, 간의 섬유증, 폐의 섬유증, 피부의 섬유증, 또한 중추신경계의 섬유증 및 코의 섬유증, 및 화학요법 및 기타 치료 분야에 의해 유발된 섬유증, 하수체성 종양 관련 두통을 비롯한 두통, 동통, 염증성 장애, 예컨대 관절염, 공황발작, 화학요법, 창상의 반흔형성, 지연성 발달로 인한 신부전증, 과지질혈증, 비만 및 비만 관련 지연성 발달, 지연성 자궁발달, 골격형성장애, 누난증후군, 수면성무호흡증, 그레이브스병, 다낭포성난소, 췌가성낭포 및 복수, 백혈병, 수막종, 암성 악액질, H 필로리 억제제, 건선, 동종이식의 만성거부, 및 알츠하이머병 및 골다공증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질병 치료용 제약 조성물

**청구항 14.**

제13항에 있어서, 질병이 선단거대증, 하수체성 선종 또는 유암증후군을 비롯한 내분비 위장췌장 종양, 및 위장관 출혈로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

**청구항 15.**

삭제

**청구항 16.**

삭제

**청구항 17.**

제3항에 따른 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 활성 성분으로 포함하는, 선단거대증, 하수체성선종, 쿠싱병, 고나도트로핀종 및 프로락틴종, 글루코코르티코이드의 퇴행성 부작용, 인슐린 의존성 당뇨병, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 신장병증, X 증후군, 여명현상, 맥관장애, 혈관성형, 갑상선기능항진증, 거대증, 유암 증후군을 비롯한 내분비위장췌장 종양, 혈관활성장관폴리펩티드종, 인슐린종, 췌도세포종, 과인슐린증, 글루카곤종, 가스트리노마 및 졸린거-엘리슨 증후군, 성장호르몬유리인자종 및 식도정맥류의 급성출혈, 궤양, 위식도역류, 위십이지장역류, 췌장염, 장피부 및 췌장루 뿐만 아니라 설사, 후천성면역결핍증에 의한 무반응성 설사, 만성분비성 설사, 과민성대장증 관련 설사, 화학요법에 의해 유발된 설사, 가스트린방출 펩티드 관련 장애, 장관 이식의 2차 병변, 문맥압항진증 및 경변환자의 정맥류출혈, 위장관출혈, 위십이지장 궤양의 출혈, 이식혈관의 출혈, 크론병, 전신성 경화증, 낙하성 증후군, 소장 증후군, 저혈압증, 경피증 및 수질 갑상선암종, 암, 더욱 특히 유방암, 전립선암, 갑상선암 및 췌장암 및 결장직장암과 같은 세포의 과다증식 관련 병, 섬유증 및 더욱 특히 신장의 섬유증, 간의 섬유증, 폐의 섬유증, 피부의 섬유증, 또한 중추신경계의 섬유증 및 코의 섬유증, 및 화학요법 및 기타 치료 분야에 의해 유발된 섬유증, 하수체성 종양 관련 두통을 비롯한 두통, 동통, 염증성 장애, 예컨대 관절염, 공황발작, 화학요법, 창상의 반흔형성, 지연성 발달로 인한 신부전증, 과지질혈증, 비만 및 비만 관련 지연성 발달, 지연성 자궁발달, 골격형성장애, 누난증후군, 수면성무호흡증, 그레이브스병, 다낭포성난소, 췌가성낭포 및 복수, 백혈병, 수막종, 암성 악액질, H 필로리 억제, 건선, 동종이식의 만성거부, 및 알츠하이머병 및 골다공증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질병 치료용 제약 조성물.

**청구항 18.**

제17항에 있어서, 질병이 선단거대증, 하수체성 선종 또는 유암증후군을 비롯한 내분비 위장췌장 종양, 및 위장관 출혈로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

**명세서**

본 발명은 신규 2-아릴이미노-2,3-디히드로티아졸 및 그 제조 방법에 관한 것이다. 이들 생성물은 소마토스타틴 수용체의 특정 서브타입(sub-type)과 우수한 친화성을 가지므로 유용한 약리학적 특성을 갖는다. 본 발명은 또한 약제로서의 상기 생성물, 1종 (또는 그 이상)의 소마토스타틴 수용체가 관여하는 병리학적 상태 또는 질병을 치료하기 위해 이를 함유하는 제약 조성물 및 그 용도에 관한 것이다.

소마토스타틴 (SST)은 성장 호르몬을 억제하는 물질로서 시상하부로부터 처음으로 단리된 테트라데카펩티드이다 (Brazeau P. et al., *Science* 1973, **179**, 77-79). 이는 또한 뇌 중의 신경전달물질로서 작용한다 (Reisine T. et al., *Neuroscience* 1995, **67**, 777-790; Reisine T. et al., *Endocrinology* 1995, **16**, 427-442). 분자 클로닝으로 소마토스타틴의 생활성이 막에 연결된 5개의 수용체 족에 직접적으로 의존함이 나타난다.

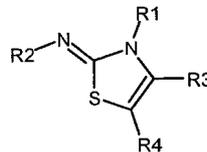
소마토스타틴의 생물학적 작용의 이질성이 소마토스타틴 수용체에 대한 펩티드 유사체의 구조적 활성 관계를 밝혀내는 연구를 시도하게 하여 수용체의 5개의 서브타입을 발견하게 되었다 (Yamada et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **89**, 251-255, 1992; Raynor, K. et al, *Mol. Pharmacol.*, **44**, 385-392, 1993). 이들 수용체의 작용이 최근 활발히 연구되고 있다. 소마토스타틴 수용체의 상이한 서브타입과의 친화성은 하기 장애/질병의 치료와 관련이 있다. 서브타입 2 및 5의 활성화는 성장 호르몬 (GH)의 억제, 더욱 특히 선종 분비 GH (선단거대증)의 억제 및 선종 분비 호르몬 TSH의 억제와 관련이 있다. 서브타입 2 (서브타입 5는 아님)의 활성화는 선종 분비 프로락틴 치료와 관련이 있다. 소마토스타틴 수용체의 서브타입의 활성화와 관련된 다른 징후에는 협착증 재발, 인슐린 및(또는) 글루카곤의 분비 억제, 특히 당뇨병, 과지질혈증, 인슐린 무감각, X 증후군, 맥관장애, 증식성 망막병증, 여명현상 및 신장병증; 위산의 분비 억제, 특히 소화성 궤양, 장피부 및 췌장루, 과민성 대장증, 낙하성 증후군, 수성 설사 증후군, AIDS 관련 설사, 화학요법에 의해 유발된 설사, 급성 또는 만성 췌장염 및 분비성 위장관 종양; 간세포암과 같은 암의 치료; 혈관생성의 억제, 관절염과 같은 염증성 장애의 치료; 동종이식의 만성 거부; 혈관성형; 이식혈관의 출혈 및 위장관 출혈의 예방이 있다. 소마토스타틴 작용제는 또한 환자의 체중 감량에 사용할 수 있다.

소마토스타틴 관련 병리학적 상태 (Moreau J.P. et al., Life Sciences 1987, 40, 419; Harris A.G. et al., *The European Journal of Medicine*, 1993, 2, 97-105)의 예로는, 선단거대증, 하수체성선종, 쿠싱병(Cushing's disease), 고나도트로핀 증 및 프로락틴증, 글루코코르티코이드의 퇴행성 부작용, 인슐린 의존성 당뇨병, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 신장병증, 갑상선기능항진증, 거대증, 유암 증후군을 비롯한 내분비위장췌장 종양, 혈관활성장관폴리펩티드증, 인슐린종, 췌도세포종, 과인슐린증, 글루카곤종, 가스트리노마 및 줄린거-엘리슨 증후군, 성장호르몬유리인자증 및 식도정맥류의 급성출혈, 위식도역류, 위십이지장역류, 췌장염, 장피부 및 췌장루 뿐만 아니라 설사, 후천성면역결핍증에 의한 무반응성 설사, 만성분비성 설사, 과민성대장증 관련 설사, 가스트린방출 펩티드 관련 장애, 장관 이식의 2차 병변, 문맥압항진증, 및 경변환자의 정맥류출혈, 위장관출혈, 위십이지장 궤양의 출혈, 크론병 (Crohn's disease), 전신성 경화증, 낙하성 증후군, 소장 증후군, 저혈압증, 경피증 및 수질 갑상선암증, 암, 더욱 특히 유방암, 전립선암, 갑상선암 및 췌장암 및 결장직장암과 같은 세포의 과다증식 관련 병, 섬유증 및 더욱 특히 신장의 섬유증, 간의 섬유증, 폐의 섬유증, 피부의 섬유증, 또한 중추신경계의 섬유증 및 코의 섬유증, 및 화학요법 및 기타 치료 분야에 의해 유발된 섬유증, 예를 들면, 하수체성 종양 관련 두통을 비롯한 두통, 동통, 공황발작, 화학요법, 창상의 반흔형성, 지연성 발달로 인한 신부전증, 비만 및 비만 관련 지연성 발달, 지연성 자궁발달, 골격형성장애, Noonan's Syndrome), 수면성무호흡증, 그레이브스병(Graves' disease), 다낭포성난소, 췌가성낭포 및 복수, 백혈병, 수막종, 암성악액질, H 필로리 억제제, 건선, 및 알츠하이머병을 들 수 있다. 골다공증 또한 언급될 수 있다.

본 출원인은 하기 기재된 화학식 I의 화합물이 소마토스타틴 수용체에 대한 친화성 및 선택성을 가짐을 밝혀내었다. 소마토스타틴 및 그의 펩티드 유사체가 종종 경구적으로 불량한 생체이용가능성 및 낮은 선택성을 나타내므로 (Robinson, C., *Drugs of the Future*, 1994, 19, 992; Reubi, J.C. et al., *TIPS*, 1995, 16, 110), 소마토스타틴의 비펩티드 작용제 또는 길항제인 상기 화합물들이 1종 (또는 그 이상)의 소마토스타틴 수용체가 관여하는 상기 기재된 바와 같은 병리학적 상태 또는 질병의 치료에 유리하게 사용될 수 있다. 바람직하게는 상기 화합물은 선단거대증, 하수체성 선종, 또는 유암증후군을 비롯한 내분비 위장췌장 종양의 치료에 사용할 수 있다.

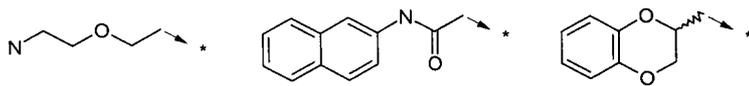
본 발명의 화합물은 라세미체, 거울상이성질체 또는 이들의 혼합물 형태의 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염에 상응한다.

화학식 I



식 중,

R1은 아미노(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)알킬, 아미노알킬아릴알킬, 아미노알킬시클로알킬알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)시클로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)시클로알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)시클로알킬알킬, 시클로헥세닐알킬, 알케닐, 알키닐, 적어도 하나는 방향족이 아닌 2 개 이상의 고리를 포함하는 카르보시클릭 아릴 라디칼, 아릴기 상에서 임의 치환된 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 아르알킬 라디칼, 비스-아릴알킬, 알콕시알킬, 푸라닐알킬, 테트라히드로푸라닐알킬, 디알킬아미노알킬, N-아세트아미도알킬, 시아노알킬, 알킬티오알킬, 아릴히드록시알킬, 아르알콕시알킬, 모르폴리노알킬, 피롤리디노알킬, 피페리디노알킬, N-알킬피롤리디노알킬, N-알킬피페라지닐알킬 또는 옥소피롤리디노알킬 라디칼을 나타내거나, 또는 R1은



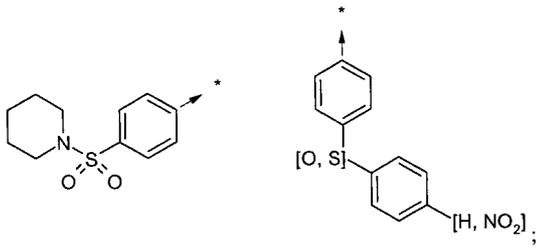
중 하나의 라디칼을 나타내거나, 또는 R1은 -C(R11)

(R12)-CO-R10 라디칼을 나타내며;

여기서, R10은 아미노(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)알킬아미노, ((아미노알킬)아릴)알킬아미노, ((아미노알킬)시클로알킬)알킬아미노, 피페라

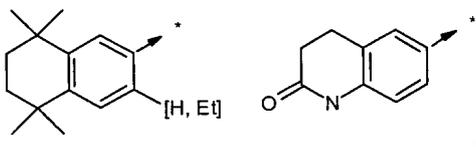
지닐, 호모피페라지닐 라디칼이거나, 또는 R10은 화학식 의 라디칼이며; R11은 H이며; R12는 H 또는 알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)시클로알킬, 임의 치환된 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 아르알킬, 프로파르길, 알릴, 히드록시알킬, 알킬티오알킬, 아릴알킬알콕시알킬, 아릴알킬티오알콕시알킬 라디칼이며;

R2는 임의 치환된 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 아릴 라디칼을 나타내거나, 또는 R2는



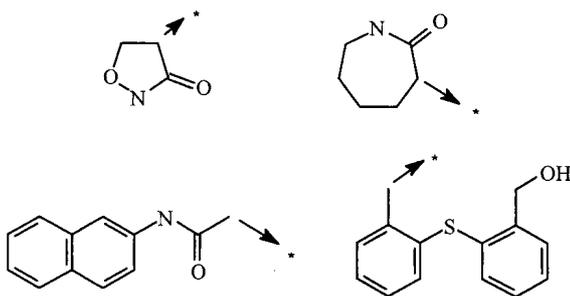
중 하나의 라디칼을 나타내며;

R3은 알킬, 아다만틸, 임의 치환된 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 아릴 라디칼, 아릴기 상에서 임의 치환된 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 아르알킬을 나타내거나, R3은

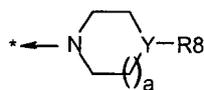


중 하나의 라디칼을 나타내거나, 또는 R3는 -CO-R5 라디칼을 나타내며;

여기서, R5는 N(R6)(R7) 라디칼이며 {여기서, R6은 (C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>)알킬, 시클로알킬알킬, 히드록시알킬, 아릴옥시알킬 라디칼, 아릴기 상에서 임의 치환된 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 아르알킬 라디칼, 아르알콕시알킬, 아릴히드록시알킬, 알콕시알킬, 알킬티오알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로헥세닐, 시클로헥세닐알킬, 알킬티오히드록시알킬, 시아노알킬, N-아세트아미도알킬 라디칼, 아릴기 상에서 임의 치환된 비스-아릴알킬 라디칼, 아릴기 상에서 임의 치환된 디-아릴알킬 라디칼, 모르폴리노알킬, 피롤리디노알킬, 피페리디노알킬, N-알킬피롤리디노알킬, 옥소피롤리디노알킬, 테트라히드로푸라닐알킬, N-벤질피롤리디노알킬, N-알킬피페라지닐알킬, N-벤질피페라지닐알킬, N-벤질피페리디닐알킬 또는 N-알콕시카르보닐피페리디닐 라디칼이거나, 또는 R6은 히드록시 라디칼 및 알킬 라디칼로 이루어진 군으로부터 선택된 라디칼로 임의 치환된 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)시클로알킬 라디칼이거나, 또는 R6은

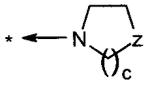


중 하나의 라디칼이며; R7은 H 또는 알킬, 히드록시알킬, 모노- 또는 디-아미노알킬 또는 아르알킬 라디칼이거나;

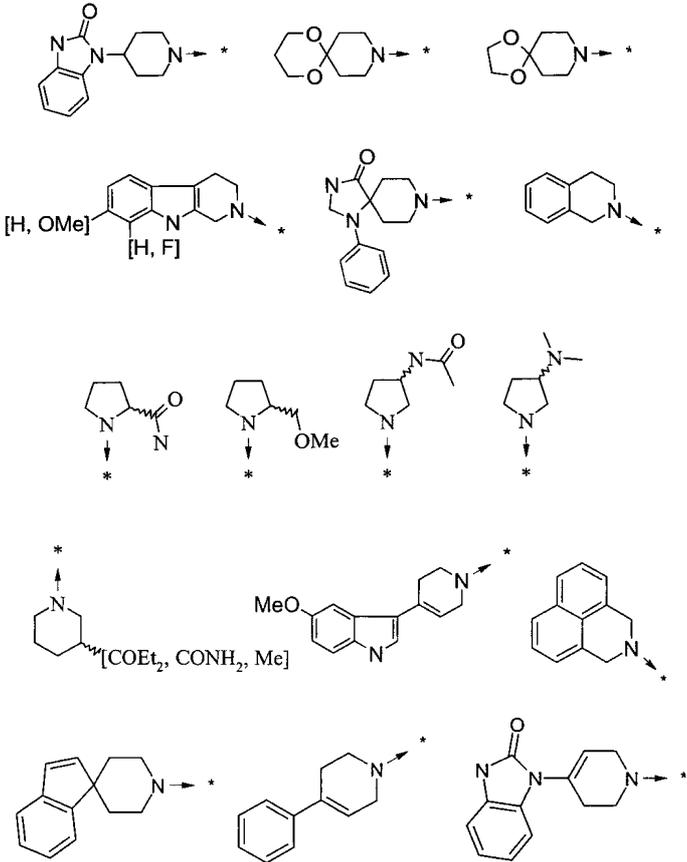


또는 -N(R6)(R7) 라디칼은 화학식  $\text{N}(\text{R6})(\text{R7})$  의 라디칼 (R8은 H, 알킬, 히드록시알킬, 임의 치환된 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 아릴, 아릴기 상에서 임의 치환된 아르알킬, 알케닐, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 비스-아릴알킬, 피페리디닐, 피롤리디닐, 히드록시, 아릴알케닐이거나, 또는 R8은 -X-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>R9이며; R9는 H 또는 알킬, 알

콕시, 아릴콕시, 임의 치환된 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 아릴, 모르폴리닐, 피롤리디닐, 알킬아미노 또는 N,N'-(알킬)(아릴)아미노 라디칼이며; X는 CO, CO-NH 또는 SO<sub>2</sub>이며; Y는 CH 또는 N이며; a는 1 또는 2이며; b는 0 내지 6의 정수임)이거나; 또는

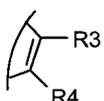
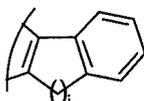
N(R6)(R7) 라디칼은 화학식 의 라디칼 (Z는 CH, O 또는 S이며; c는 0 내지 4의 정수임)이거나; 또는

N(R6)(R7) 라디칼은



중 하나의 라디칼임);

R4는 H, 알킬, 아릴 라디칼 상에서 임의 치환된 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 아르알킬을 나타내거나; 또는

라디칼 는 화학식  (여기서, i는 1 내지 3의 정수임)의 라디칼을 나타낸다.

화학식 I의 화합물이 치환된 아릴 라디칼 또는 아릴기 상에서 치환된 아르알킬을 포함하는 R1, R2, R3, R4, R6, R8 또는 R9 라디칼을 포함하면, 상기 아릴 또는 아르알킬 라디칼은 하기가 되도록 하는 것이 바람직하다.

- R1에서, 아릴기가 치환되는 경우, 할로겐원자 및 알킬, 알콕시, 알킬티오, 할로알킬, 할로알콕시, 아릴, 아르알콕시 또는 SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 라디칼로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 라디칼로 1 내지 5회 (분자의 나머지와 연결하는 결합은 제외) 치환될 수 있다. 2개의 치환체는 적절하게는 함께 연결되어 메틸렌디옥시 또는 프로필렌 라디칼을 함께 나타내는 고리를 형성할 수 있다.

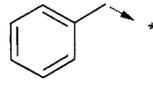
- R2에서, 아릴기가 치환되는 경우, 할로겐원자 및 알킬, 알콕시, 알킬티오, 할로알킬, 알케닐, 할로알콕시, 니트로, 시아노, 아지도, SO<sub>2</sub>N, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아미노알킬, 아르알콕시 또는 아릴 라디칼로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 라디칼로 1 내지 5회 (분자의 나머지와 연결하는 결합은 제외) 치환될 수 있다. 2개의 치환체는 적절하게는 함께 연결되어 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시 또는 프로필렌 라디칼을 함께 나타내는 고리를 형성할 수 있다.
- R3에서, (아릴 또는 아르알킬 라디칼 유래의) 아릴기(들)이 치환되는 경우, 이들은 경우에 따라 1 내지 5회 (분자의 나머지와 연결하는 결합은 제외) 치환될 수 있다. 카르보시클릭 아릴 또는 아르알킬 라디칼은 할로겐원자 및 알킬, 히드록시, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 니트로, 시아노, 아지도, 모노- 또는 디-알킬아미노, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 아르알콕시 또는 아릴 라디칼로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 라디칼로 아릴 고리 상에서 1 내지 5회 치환될 수 있다. 2개의 치환체는 적절하게는 함께 연결되어 1 내지 3개의 탄소원자를 포함하는 알킬렌디옥시 라디칼을 함께 나타내는 고리를 형성할 수 있다. R3의 헤테로시클릭 아릴 또는 아르알킬 라디칼은 할로겐원자 및 알킬 라디칼로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 라디칼로 고리 상에서 1 내지 2회 치환될 수 있다.
- R4에서, 아릴기가 치환되는 경우, 1 내지 5회 (분자의 나머지와 연결하는 결합은 제외) 치환될 수 있다. 아릴 라디칼은 할로겐원자 및 알킬 또는 알콕시 라디칼로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 라디칼로 치환될 수 있다.
- R6에서, 아릴기(들)이 치환되는 경우, 1 내지 5회 (분자의 나머지와 연결하는 결합은 제외) 치환될 수 있다. 아릴기 상의 임의 치환체는 할로겐원자 및 알킬, 알콕시, 알킬티오, 할로알킬, 할로알콕시, 아릴, 아릴옥시 또는 SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 라디칼로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- R8에서, 아릴기(들)이 치환되는 경우, 1 내지 5회 (분자의 나머지와 연결하는 결합은 제외) 치환될 수 있다. 아릴기 상의 임의 치환체는 할로겐원자 및 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로 또는 알킬티오 라디칼로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- R9에서, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 아릴 라디칼이 치환되는 경우, 1 내지 5회 (분자의 나머지와 연결하는 결합은 제외) 치환될 수 있다. 아릴기 상의 임의 치환체는 할로겐원자 및 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알킬티오, 카르보시클릭 아릴, 히드록시, 시아노 또는 니트로 라디칼로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- R12에서, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 아릴 라디칼이 치환되는 경우, 1 내지 5회 (분자의 나머지와 연결하는 결합은 제외) 치환될 수 있다. 아릴기 상의 임의 치환체는 할로겐원자 및 알킬, 알콕시, 카르보시클릭 아릴, 아르알콕시, 히드록시, 시아노 또는 니트로 라디칼로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

알킬은 구체적으로 언급하지 않는 한, 탄소수 1 내지 6개의 선형 또는 분지형 알킬 라디칼을 의미한다. 시클로알킬은 구체적으로 언급하지 않는 한, 탄소수 3 내지 7개의 모노시클릭 탄소계를 의미한다. 알케닐이란, 구체적으로 언급하지 않는 한 1개 이상의 불포화 (이중결합)를 갖는 탄소수 1 내지 6개의 선형 또는 분지형 알킬 라디칼을 의미한다. 알키닐이란 구체적으로 언급하지 않는 한, 하나 이상의 이중 불포화 (삼중결합)를 갖는 탄소수 1 내지 6개의 선형 또는 분지형 알킬 라디칼을 의미한다. 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 아릴이란 하나 이상의 방향족 고리를 포함하는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 계를 의미하며, 상기 계는 하나 이상의 고리가 헤테로원자 (O, N 또는 S)를 포함하는 경우 헤테로시클릭이라 한다. 할로알킬이란 하나 이상 (및 임의로 모두)의 수소원자가 할로겐원자로 대체된 알킬 라디칼을 의미한다.

알킬티오, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 아미노알킬, 알케닐, 알키닐 및 아르알킬 라디칼이란 각각 그 알킬 라디칼이 상기 언급된 의미를 갖는 알킬티오, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 아미노알킬, 알케닐, 알키닐 및 아르알킬 라디칼을 의미한다.

탄소수 1 내지 6개의 선형 또는 분지형 알킬이란 특히 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 및 tert-부틸, 펜틸, 네오펜틸, 이소펜틸, 헥실, 이소헥실 라디칼을 의미한다. 시클로알킬이란 구체적으로 시클로프로파닐, 시클로부타닐, 시클로펜타닐, 시클로헥실 및 시클로헵타닐 라디칼을 의미한다. 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 아릴이란 특히 페닐, 나프틸, 피리디닐, 푸라닐, 티오펜닐, 인다닐, 인돌릴, 이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오펜닐, 프탈리미딜 라디칼을 의미한다. 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 아르알킬은 특히 벤질, 페닐에틸, 페닐프로필, 페닐부틸, 인돌릴알킬, 프탈리미도알킬, 나프틸알킬, 푸라닐알킬, 티오펜닐알킬, 벤조티오펜닐알킬, 피리디닐알킬 및 이미다졸릴알킬 라디칼을 의미한다.

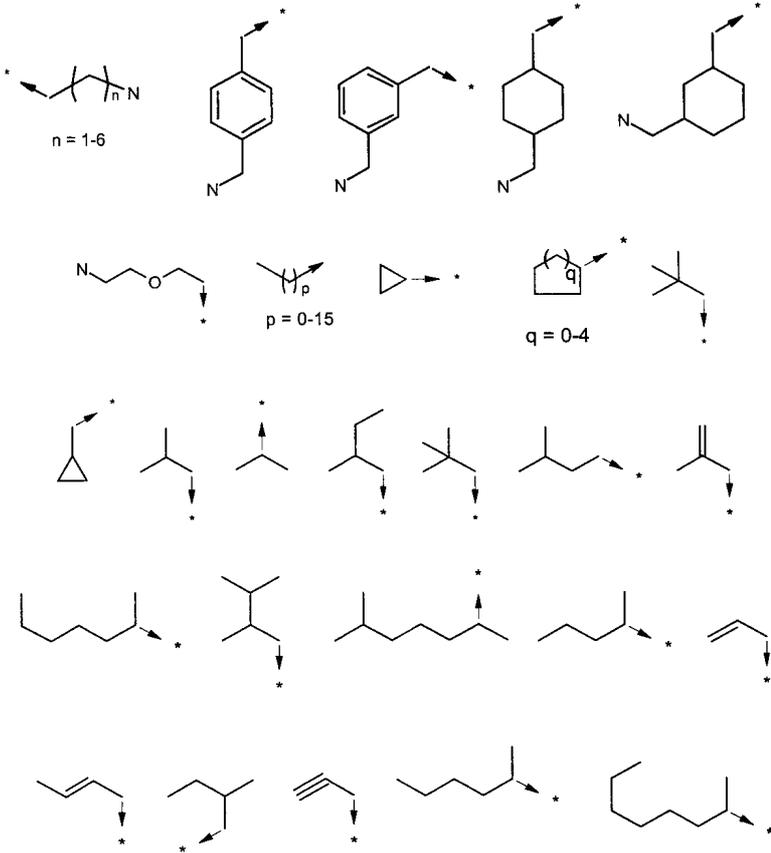
화학 구조식에서 화살표는 결합점을 나타낸다. 예를 들면,

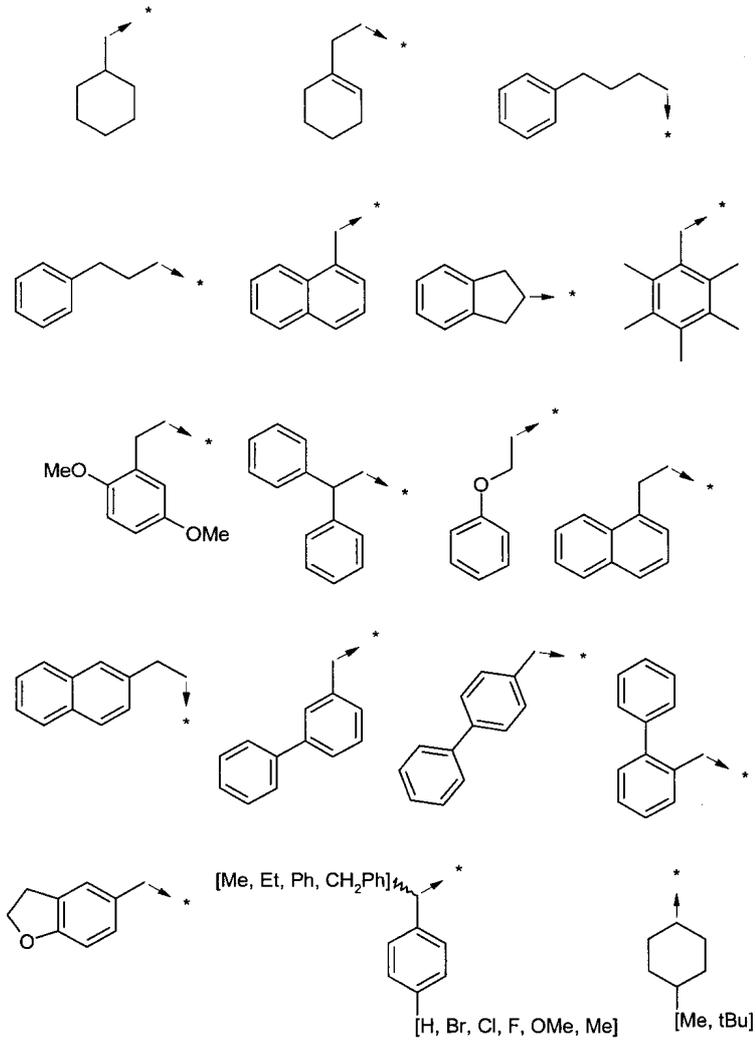


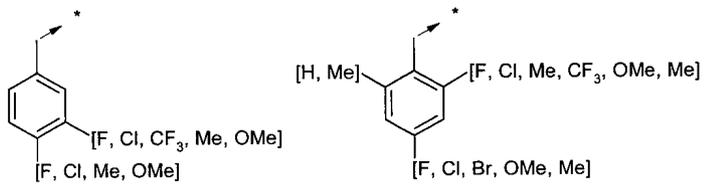
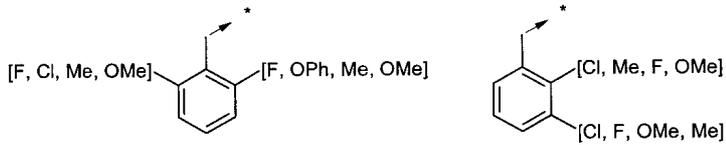
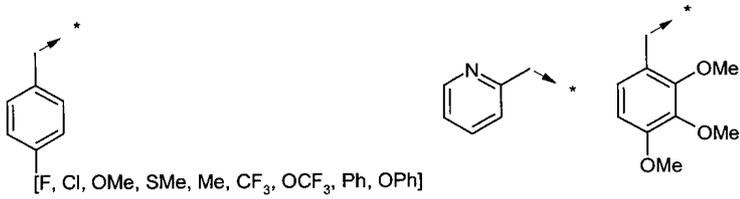
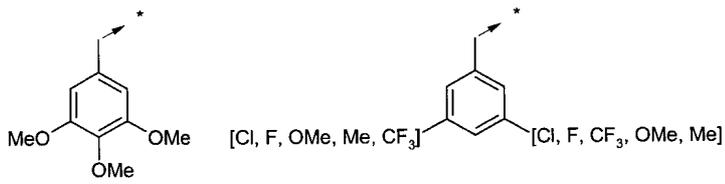
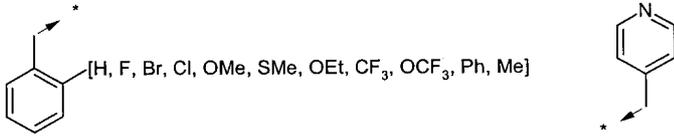
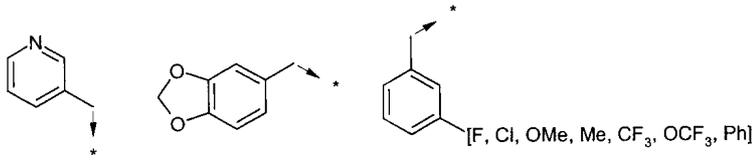
은 벤질 라디칼을 나타낸다.

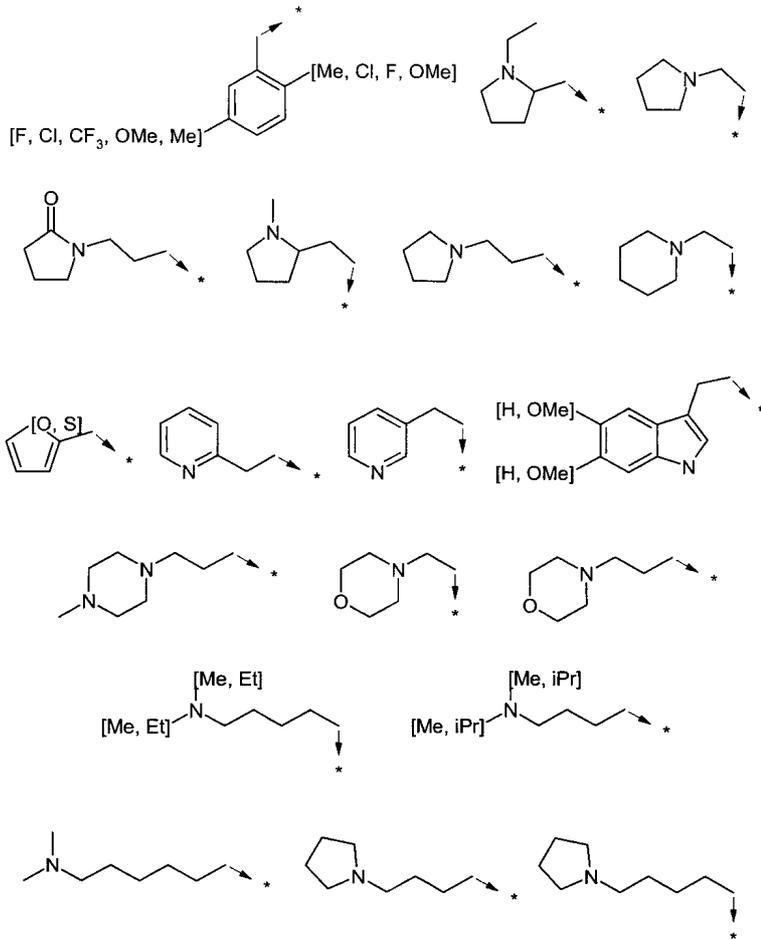
바람직하게는, 화학식 I의 화합물은

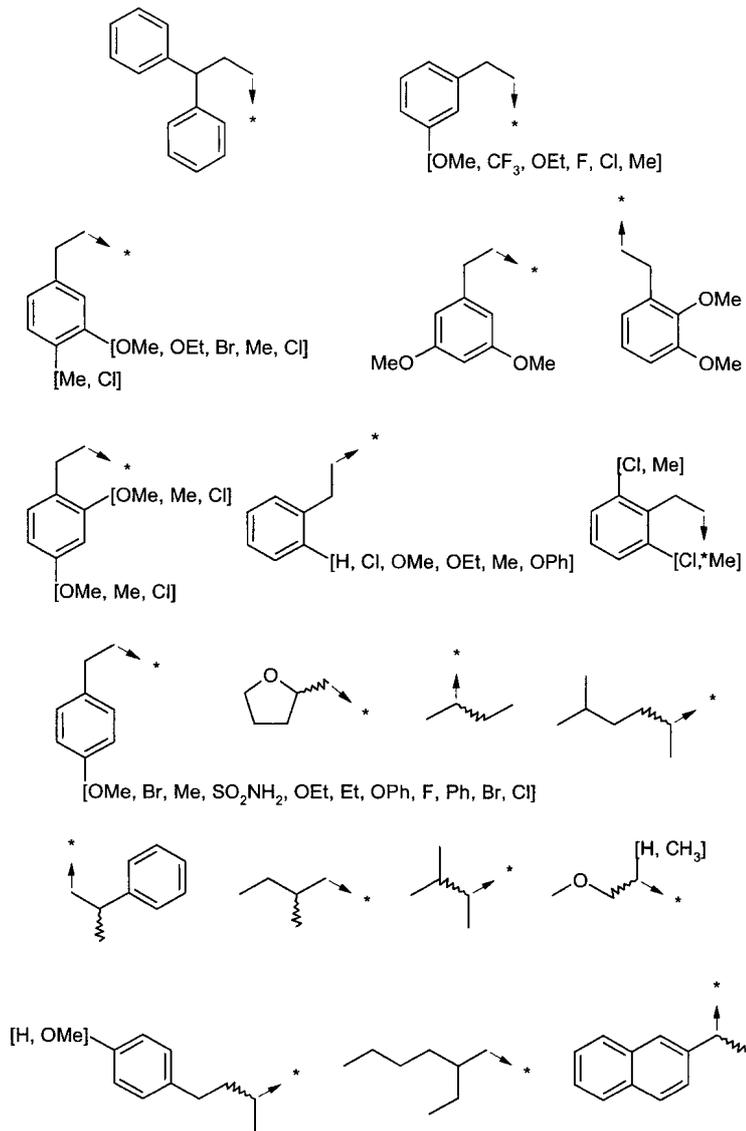
R1이 -C(R11)(R12)-CO-R10이거나, 또는

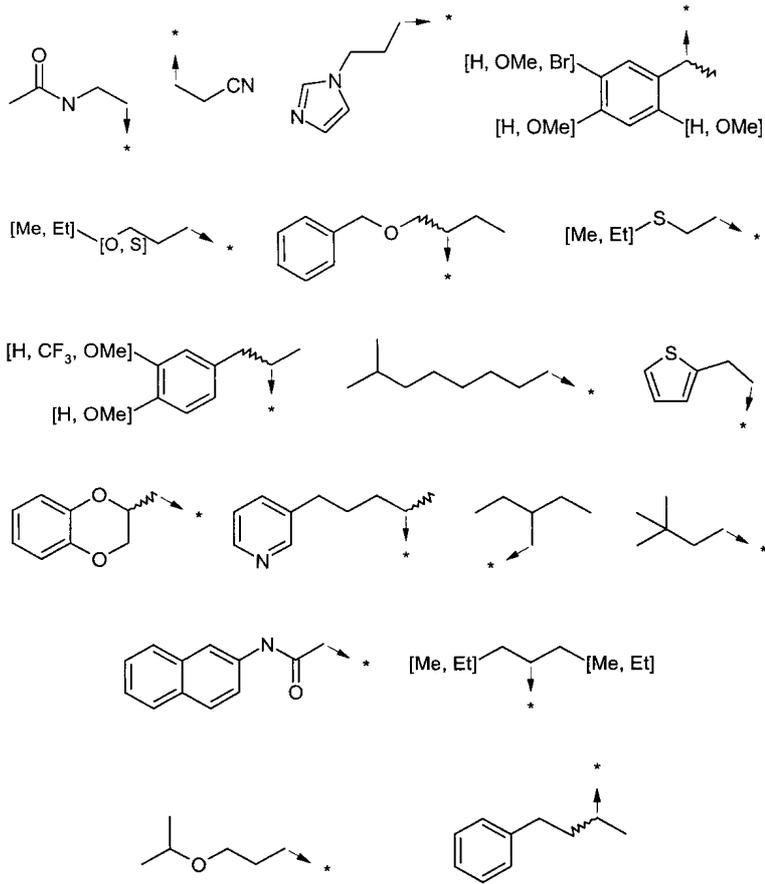






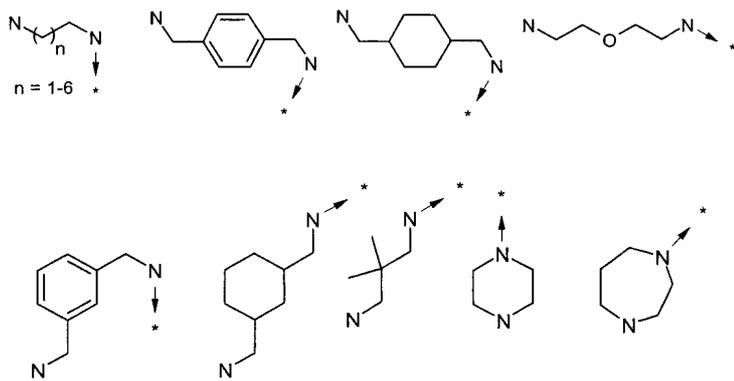




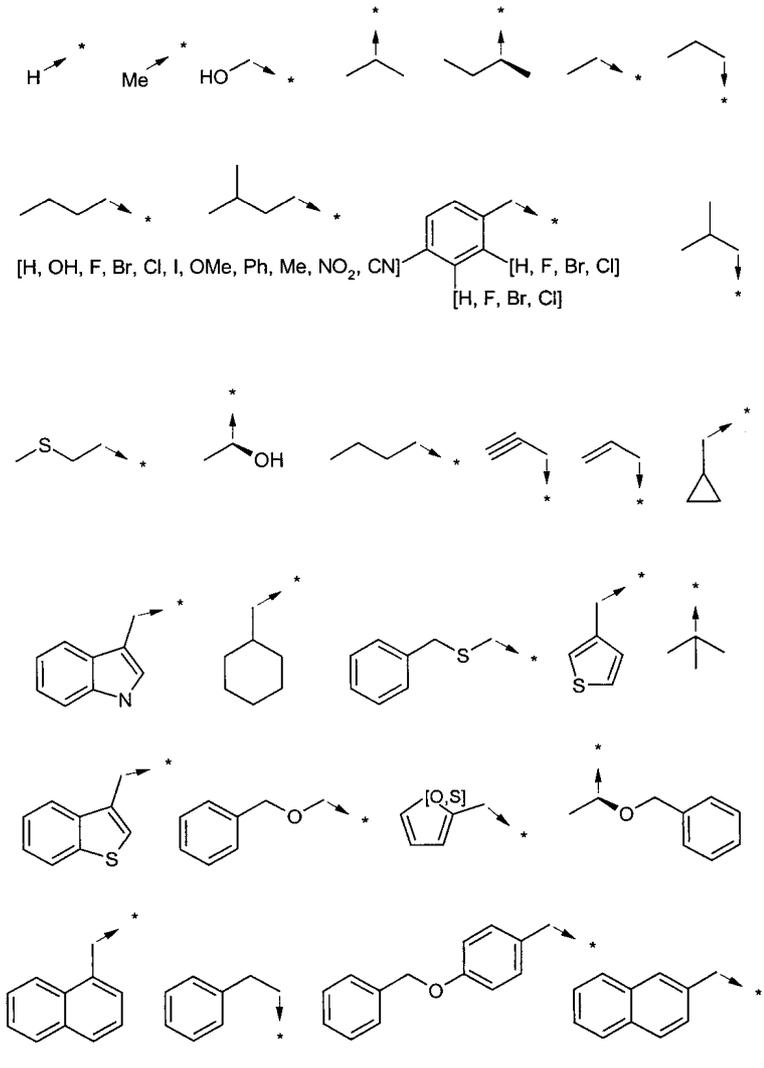


중 하나의 라디칼을 나타내며;

여기서, R10은

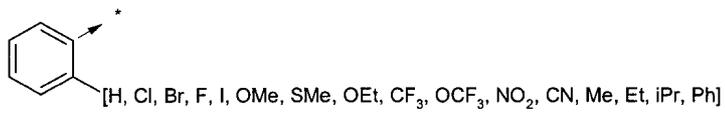


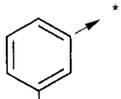
중 하나의 라디칼이며; R11은 H이며; R12는



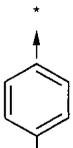
중 하나의 라디칼이며;

R2가

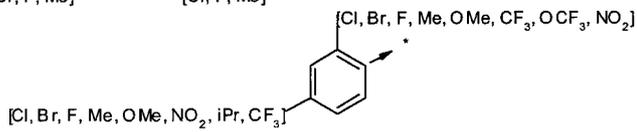
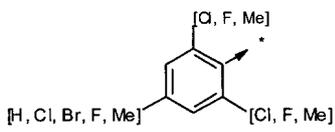
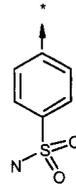
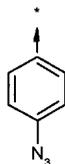
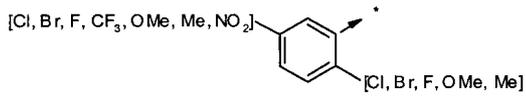
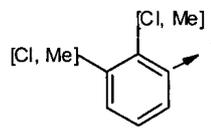
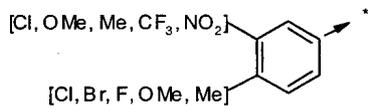
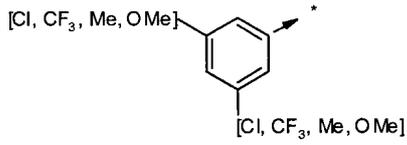
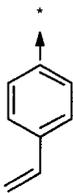


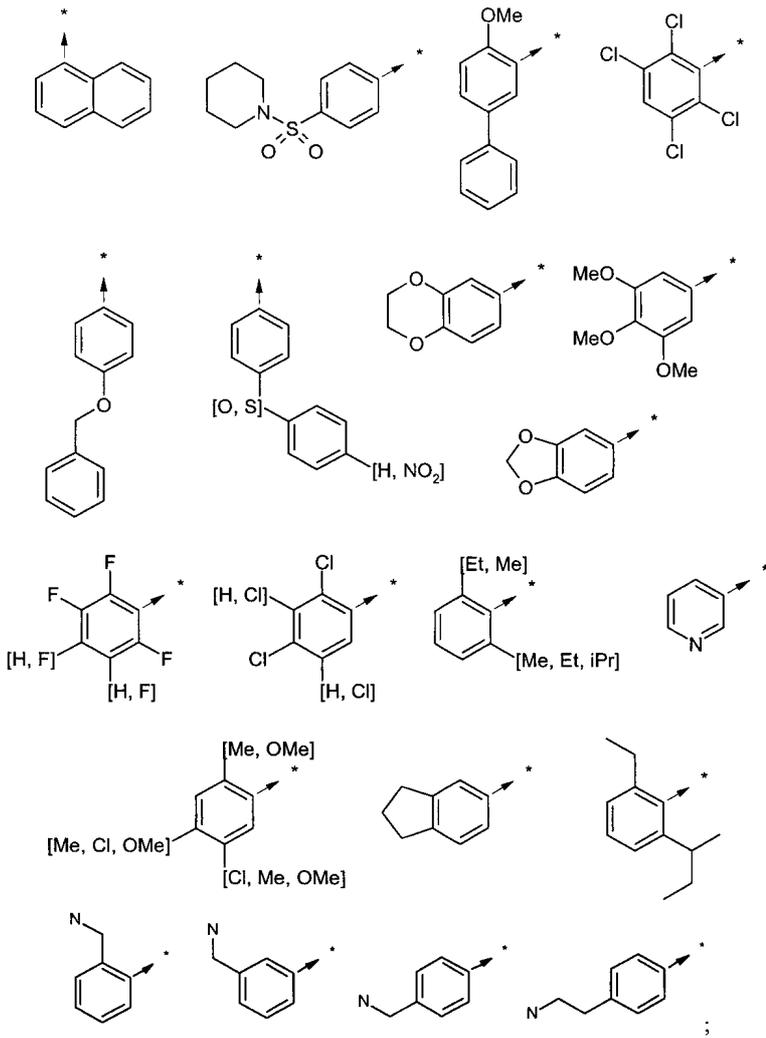


[Cl, Br, F, I, OMe, SMe, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, Me, Et, iPr, OCH<sub>2</sub>Ph]



[Cl, Br, F, I, OMe, OEt, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, Me, Et, iPr, nBu, tBu, NMe<sub>2</sub>, NEt<sub>2</sub>]





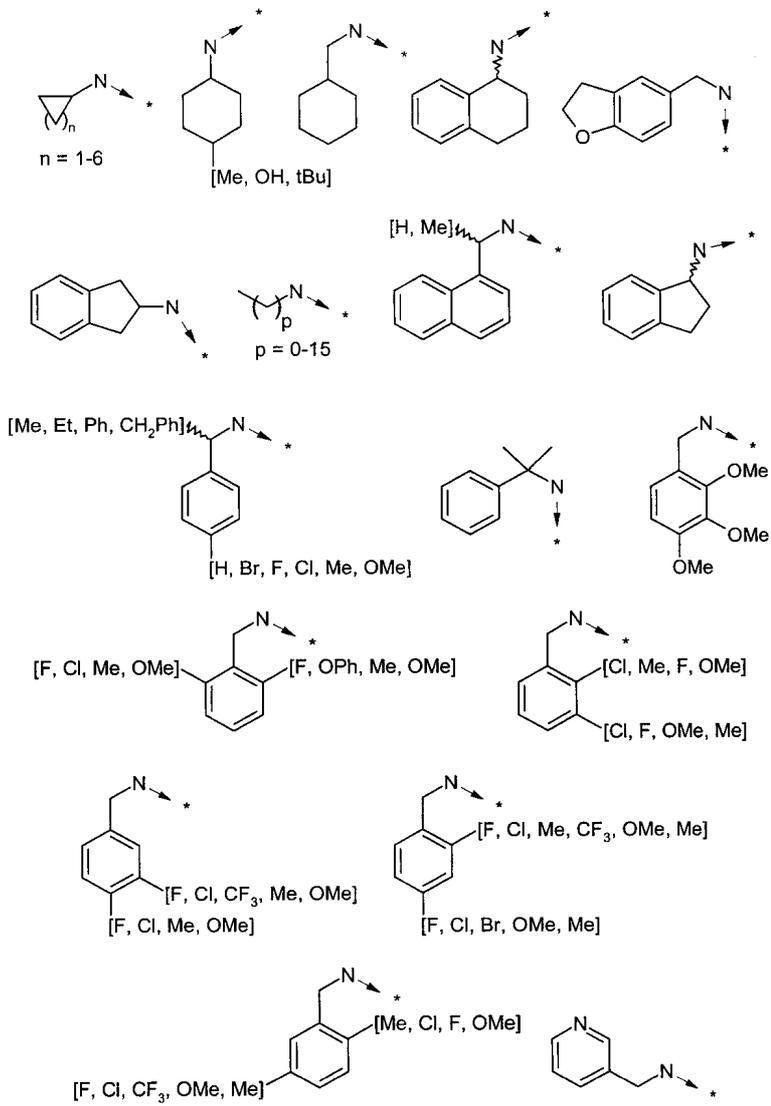
중 하나의 라디칼을 나타내며;

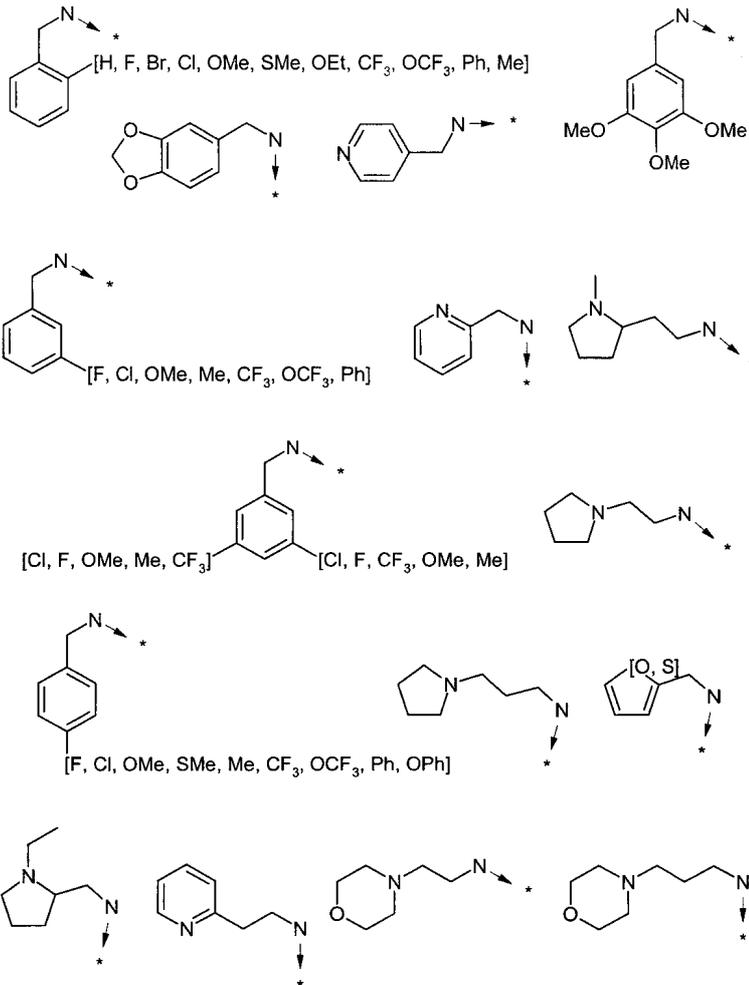
R3이 CO-R5이거나, 또는

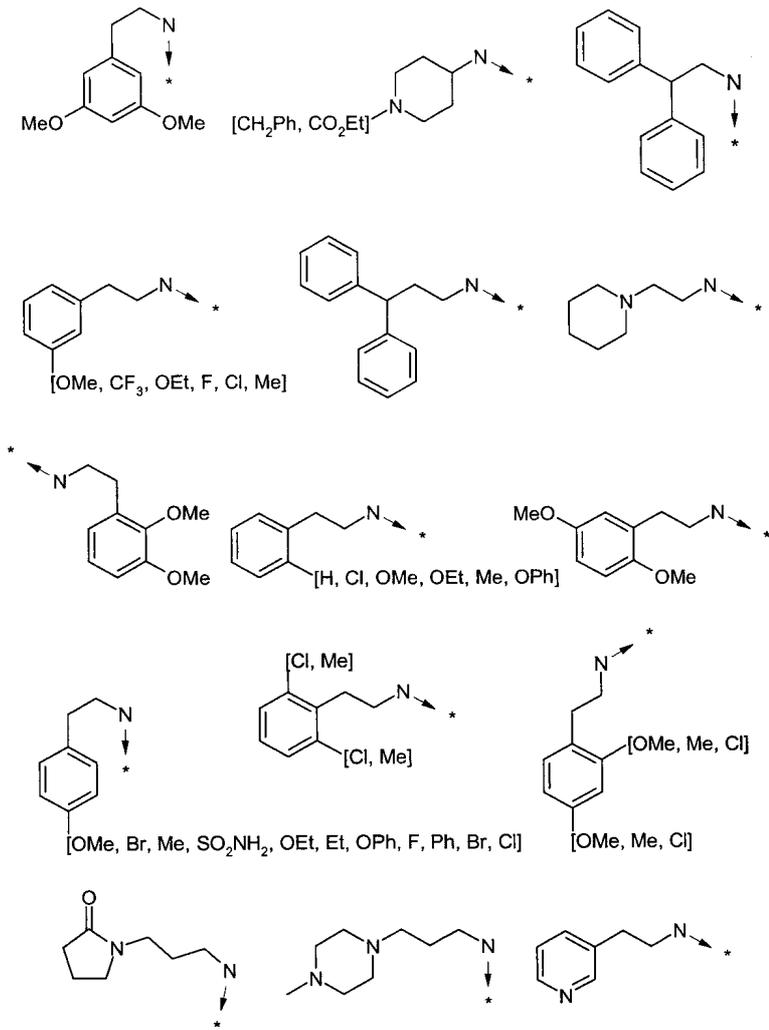


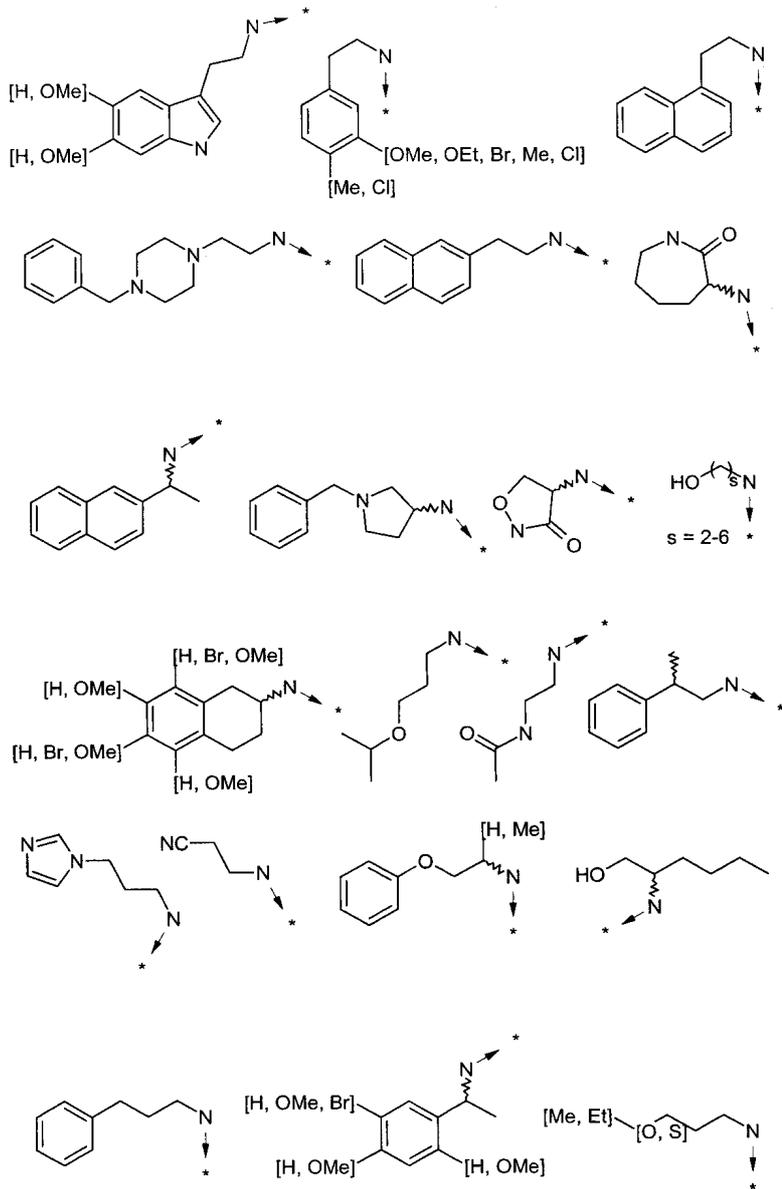
중 하나의 라디칼을 나타내며;

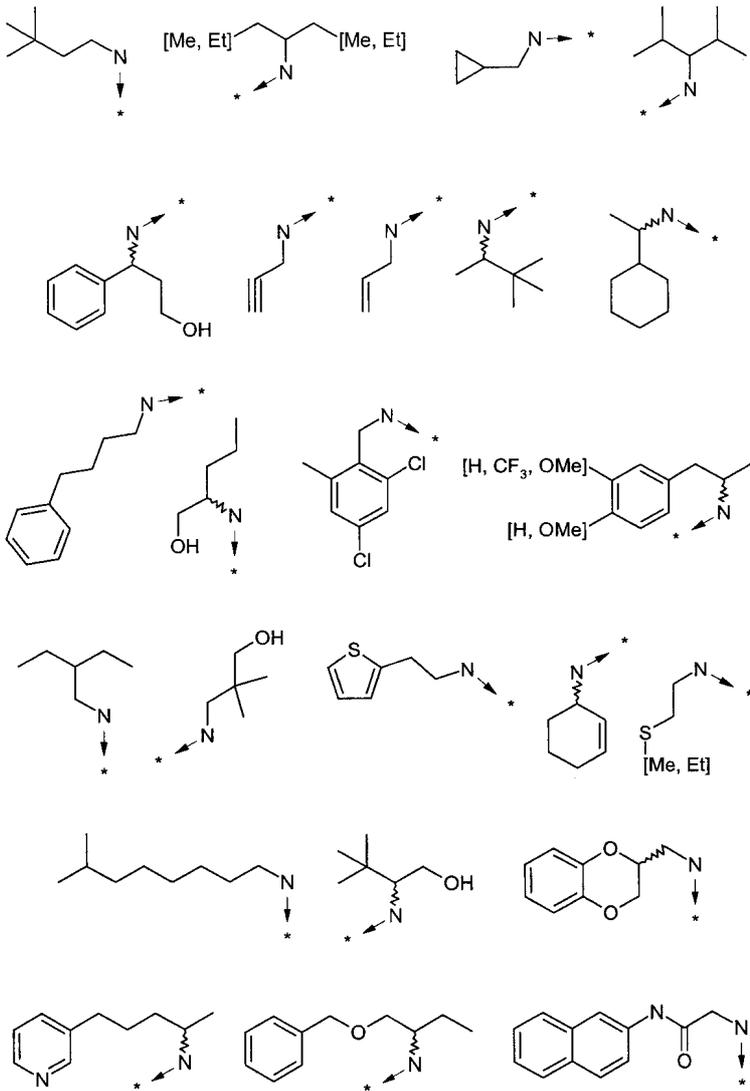
여기서, R5는

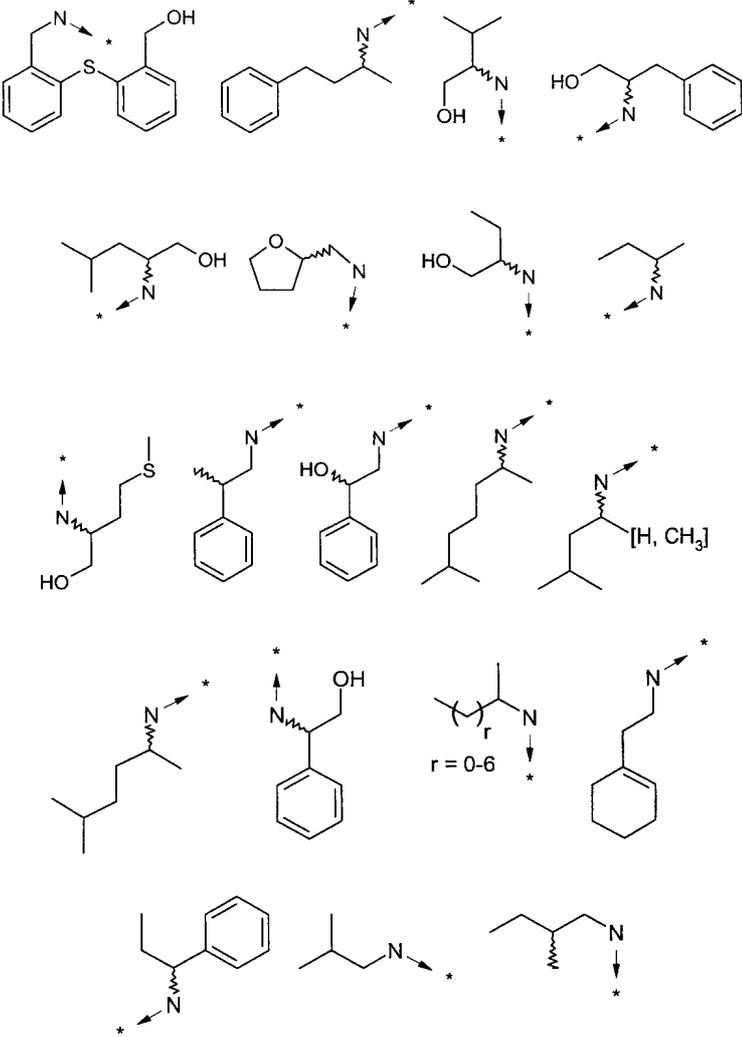




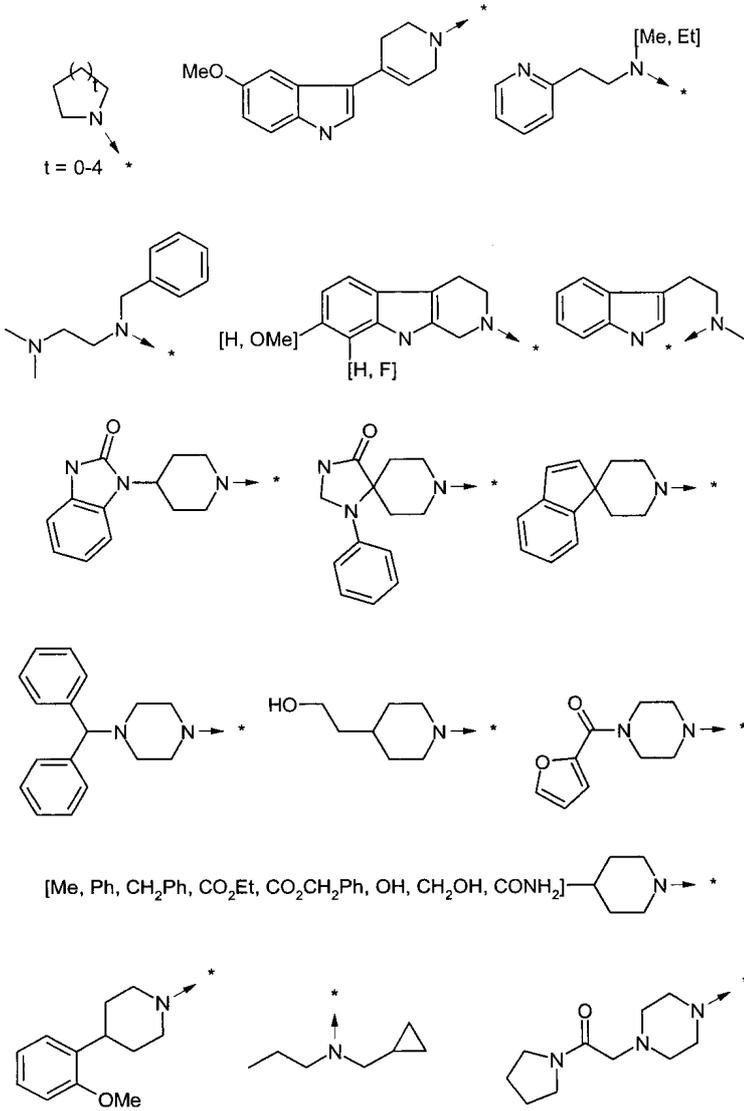


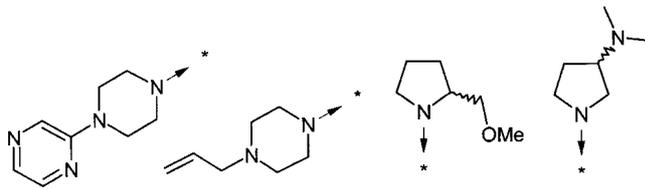
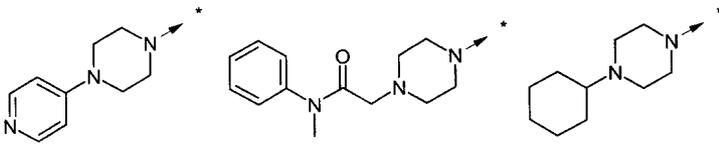
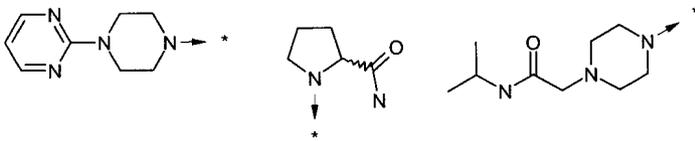
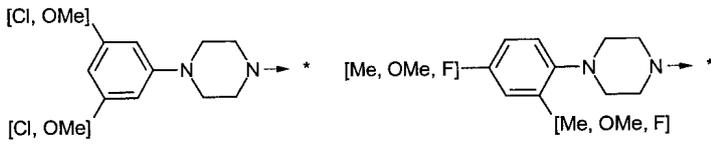
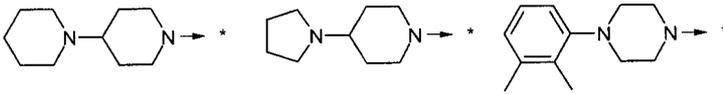
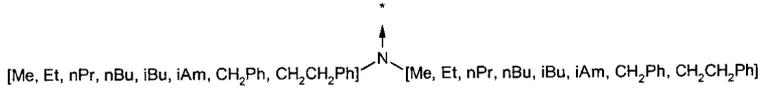
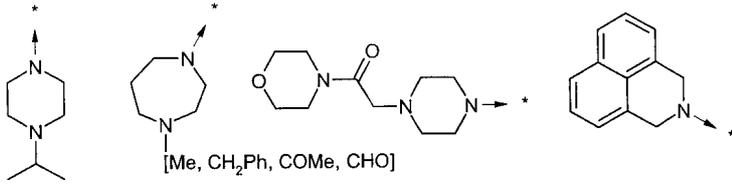


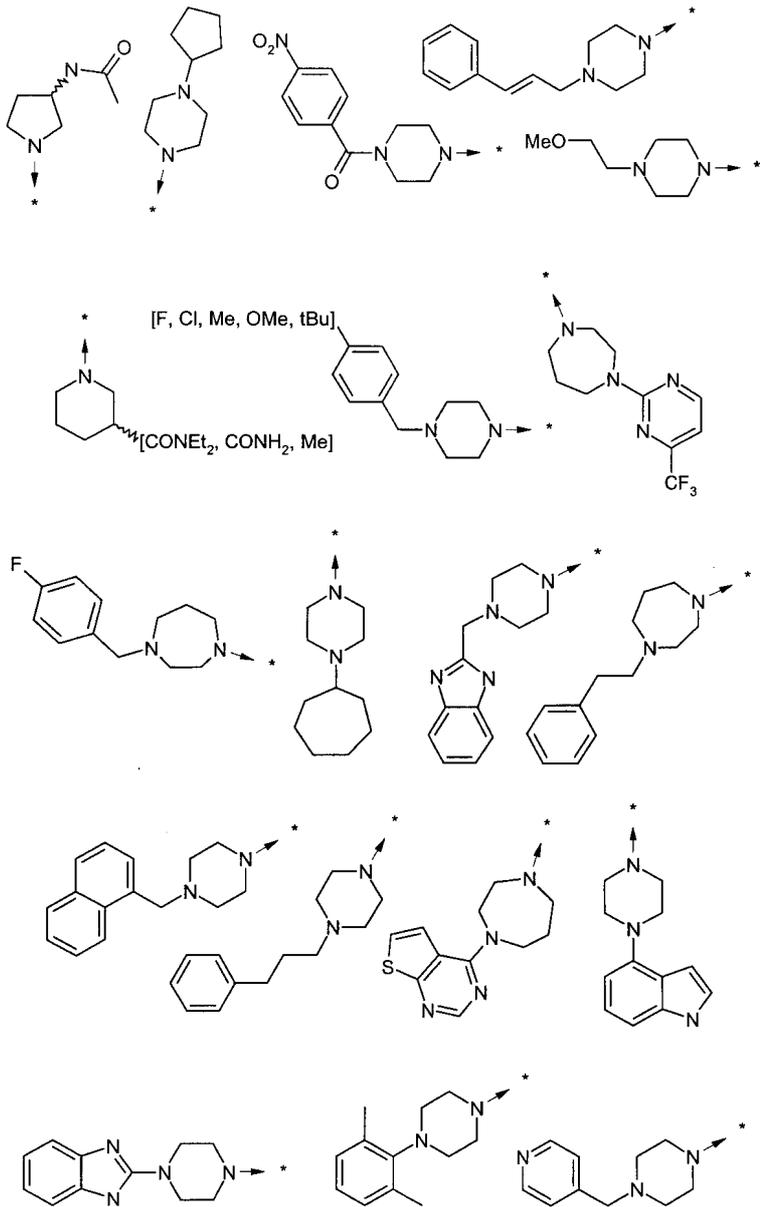


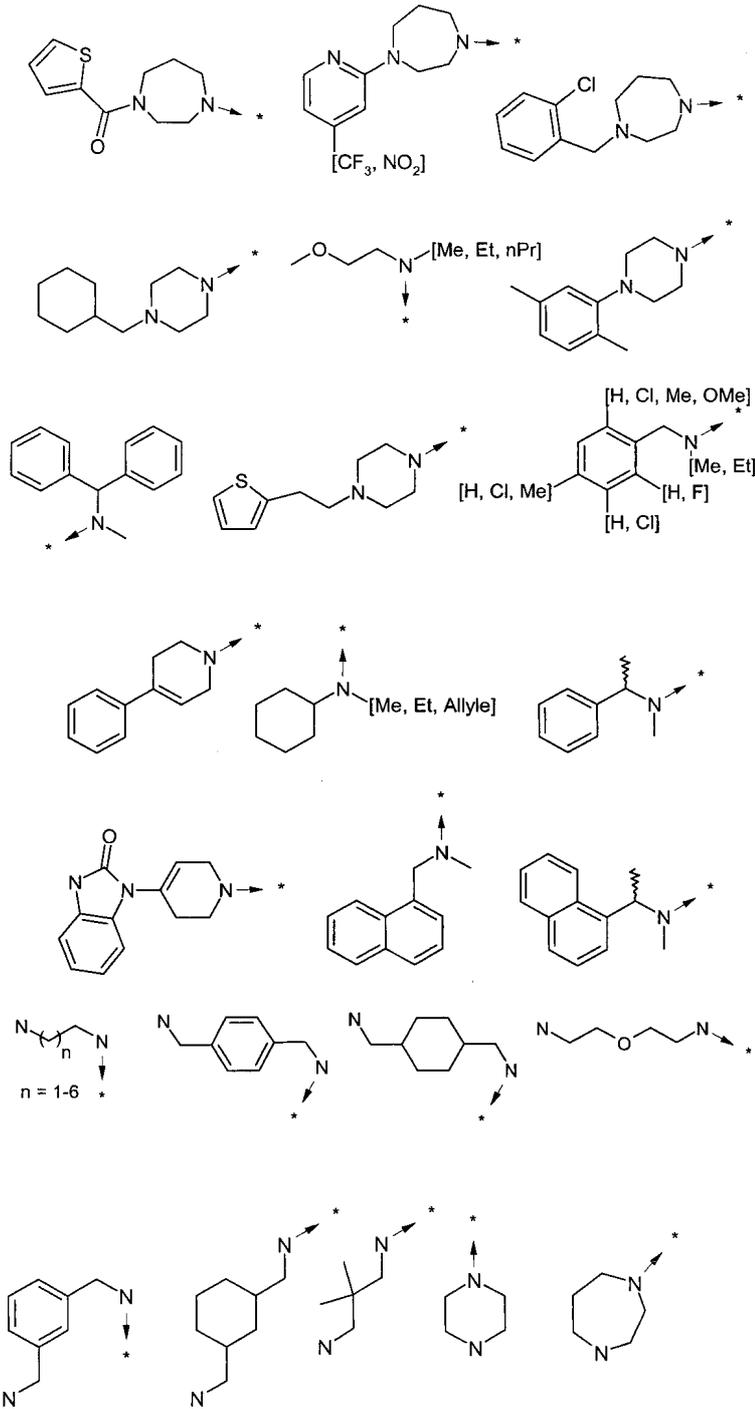






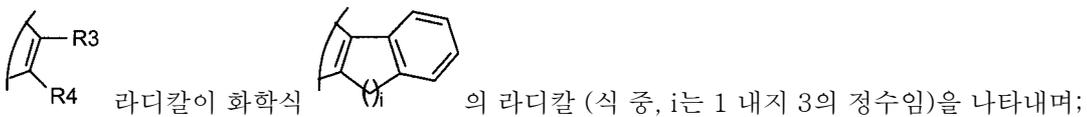






중 하나의 라디칼이며;

R4가 H, 알킬, 아릴 라디칼 상에서 임의 치환된 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 아르알킬을 나타내거나; 또는

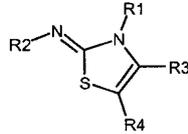


단, R4에서, 아릴기가 치환되는 경우, 할로겐원자 및 알킬 또는 알콕시 라디칼로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 라디칼로 1 내지 5회 (분자의 나머지와 연결하는 결합은 제외) 치환될 수 있는 것이다.

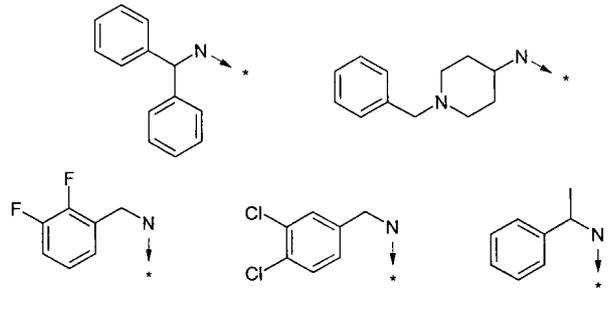
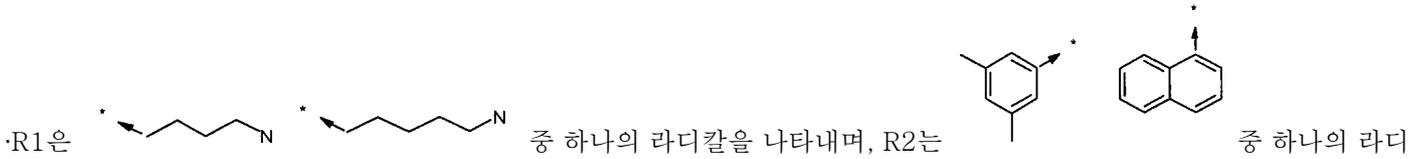
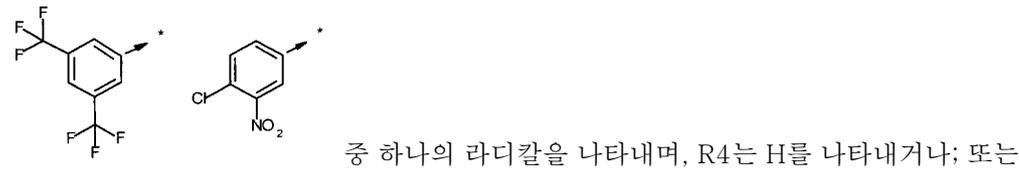
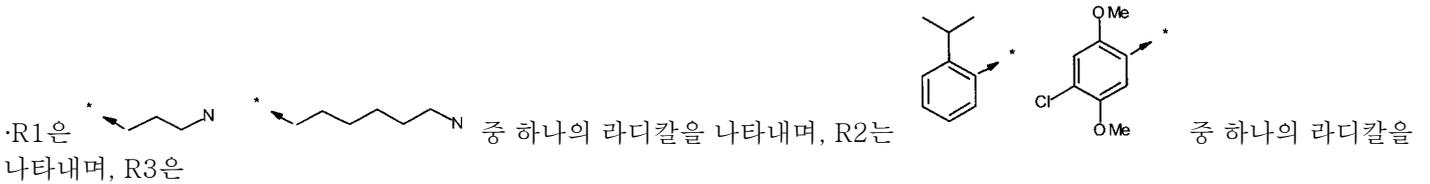
본 발명의 화합물은 R4가 H를 나타내는 것이 바람직하다.

더욱 바람직하게, 본 발명에 따른 화합물은 하기 화학식 II에 상응한다.

화학식 II



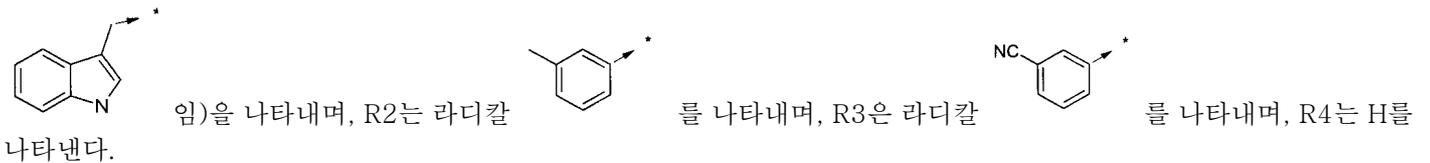
식 중,



칼을 나타내며, R3은 COR5 (R5는

중 하나의 라디칼임)를 나타내며, R4는 H를 나타내거나; 또는 마지막으로

·R1은 -C(R11)(R12)-CO-R10 라디칼 (여기서, R10은 라디칼 이며, R11은 H이며, R12는 라디칼

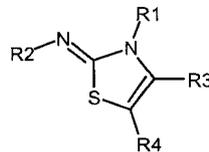


또한, 본 발명은 상기 기재된 화학식 I의 화합물에 대한 고체 지지체 상에서의 제조 방법에 관한 것이다 (화학식 II의 화합물에도 적용됨).

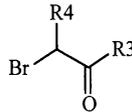
본 발명에 따르면,

- 1) 디클로로메탄 또는 디메틸포름아미드와 같은 비양자성 용매 중에서 p-니트로페닐카르보네이트 왕 (Wang) 수지를 과잉의 화학식 R1-NH<sub>2</sub>의 대칭성 디아민으로 처리하는 단계;
- 2) 디클로로메탄 또는 디메틸포름아미드와 같은 비양자성 용매 중에서 단계 1)에서 단리한 수지를 화학식 R2-N=C=S (식 중, R2 라디칼은 하기 화학식 Ia에서와 동일함)의 방향족 이소티오시아네이트로 처리하는 단계;
- 3) 디옥산 또는 디메틸포름아미드와 같은 비양자성 용매 중에서 단계 2)에서 수득한 수지를 하기 화학식 III의 화합물로 처리하는 단계;
- 4) 산 조건 하에 수지를 분열시키는 단계;
- 5) 단계 4)에서 수득된 생성물을 염기성 조건 하에 처리하는 단계를 연속적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법에 따라 화학식 Ia의 화합물을 제조할 수 있다.

화학식 Ia



화학식 III



식들 중, R1은 -CH<sub>2</sub>-A1-NH<sub>2</sub> 라디칼 (여기서, A1은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, 아르알킬렌 또는 시클로알킬알킬렌 라디칼이며, n 및 p는 1 내지 6의 정수임)을 나타내며;

R2 및 R4는 화학식 I에서와 동일한 라디칼을 나타내며;

R3은 -CO-R5 라디칼을 제외한 화학식 I에서와 동일한 라디칼을 나타낸다.

p-니트로페닐카르보네이트 왕 수지의 제조는 "본 발명의 화합물의 제조" 부분에 더욱 상세히 기재되어 있다.

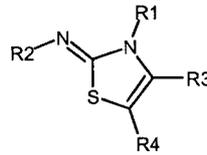
바람직하게는, 상기 공정의 단계 1)에서 디아민 R1-NH<sub>2</sub>는 과잉으로 하기 위해 약 10 내지 20 당량으로 사용될 것이다. 단계 1)은 바람직하게는 주변 온도에서 행한다. 단계 3)은 주변 온도보다 높은 온도, 예를 들면 60 °C 내지 90 °C의 온도에서 약 2 내지 5 당량의 화학식 III의 화합물을 사용하여 행한다. 단계 4)에서 산 조건은 예를 들면, 50 %의 디클로로메탄/트리플루오로아세트산 혼합물을 사용하여 형성할 수 있으며, 바람직하게는 약 1 내지 2시간 동안 유지한다. 단계 5)에서, 염기성 조건은 예를 들면 탄산수소나트륨 포화 용액을 사용하거나 또는 염기성 알루미늄 카트리지(cartridge) 상에서 용출함으로써 형성할 수 있다.

본 발명의 또다른 변형에 따르면,

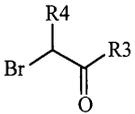
- 1) 디클로로메탄 또는 디메틸포름아미드와 같은 비양자성 용매 중에서 p-니트로페닐카르보네이트 왕 수지를 과잉의 아미노알킬아닐린 R2-NH<sub>2</sub> (여기서, R2는 하기 화학식 Ib에서와 동일함)으로 처리하는 단계;
- 2) 디클로로메탄 또는 디메틸포름아미드와 같은 비양자성 용매 중에서 단계 1)에서 단리한 수지를 화학식 R1-N=C=S (식 중, R1 라디칼은 하기 화학식 Ib에서와 동일함)의 이소티오시아네이트로 처리하는 단계;

- 3) 디옥산 또는 디메틸포름아미드와 같은 비양자성 용매 중에서 단계 2)에서 수득한 수지를 하기 화학식 III의 화합물로 처리하는 단계;
- 4) 산 조건 하에 수지를 분열시키는 단계;
- 5) 단계 4)에서 수득된 생성물을 염기성 조건 하에 처리하는 단계를 연속적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법에 따라 화학식 Ib의 화합물을 제조할 수 있다.

화학식 Ib



<화학식 III>



식들 중, R1은 -C(R11)(R12)-CO-R10 라디칼 및 -CH<sub>2</sub>-A1-NH<sub>2</sub> 라디칼 (여기서, A1은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, 아르알킬렌 또는 시클로알킬알킬렌 라디칼이며, n 및 p는 1 내지 6의 정수임)을 제외한 화학식 I에서와 동일한 라디칼을 나타내며;

R2는 아미노알킬페닐 라디칼을 나타내며;

R3은 -CO-R5 라디칼을 제외한 화학식 I에서와 동일한 라디칼을 나타내며;

R4는 화학식 I에서와 동일한 라디칼을 나타낸다.

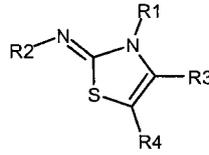
바람직하게는, 상기 공정의 단계 1)에서 아미노알킬아닐린은 과잉으로 하기 위해 약 5 내지 10 당량으로 사용될 것이다. 단계 1)은 바람직하게는 주변 온도에서 행한다. 단계 3)은 주변 온도보다 높은 온도, 예를 들면 60 °C 내지 90 °C에서 수행하며, 약 2 내지 5 당량의 화학식 III의 화합물을 사용하여 수행한다. 단계 4)에서, 산 조건은 예를 들면, 50 %의 디클로로메탄/트리플루오로아세트산 혼합물을 사용하여 형성할 수 있으며, 바람직하게는 약 1 내지 2시간 동안 유지한다. 단계 5)에서, 염기성 조건은 예를 들면 탄산수소나트륨 포화 용액을 사용하거나 또는 염기성 알루미늄 카트리지 상에서 용출함으로써 형성할 수 있다.

본 발명의 또다른 양태에 따르면,

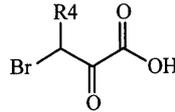
- 1) 디클로로메탄 또는 디메틸포름아미드와 같은 비양자성 용매 중에서 p-니트로페닐카르보네이트 왕 수지를 과잉의 화학식 R1-NH<sub>2</sub>의 대칭성 디아민 (여기서, R1은 하기 화학식 Ic에서와 동일함)으로 처리하는 단계;
- 2) 디클로로메탄 또는 디메틸포름아미드와 같은 비양자성 용매 중에서 단계 1)에서 단리한 수지를 화학식 R2-N=C=S (식 중, R2 라디칼은 하기 화학식 Ic에서와 동일함)의 방향족 이소티오시아네이트로 처리하는 단계;
- 3) 디옥산 또는 디메틸포름아미드와 같은 비양자성 용매 중에서 단계 2)에서 수득한 수지를 하기 화학식 IV의 산으로 처리하는 단계;
- 4) 펩티드 커플링하는 단계;
- 5) 산 조건 하에서 수지를 분열시키는 단계;

6) 단계 5)에서 수득된 생성물을 염기성 조건 하에 처리하는 단계를 연속적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법에 따라 화학식 Ic의 화합물을 제조할 수 있다.

화학식 Ic



화학식 IV



식들 중, R1은  $-\text{CH}_2-\text{A1}-\text{NH}_2$  라디칼 (여기서, A1은  $-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-$ , 아르알킬렌 또는 시클로알킬알킬렌 라디칼이며, n 및 p는 1 내지 6의 정수임)을 나타내며;

R2는 화학식 I에서와 동일한 라디칼을 나타내며;

R3은  $-\text{CO}-\text{R5}$  라디칼을 나타내며;

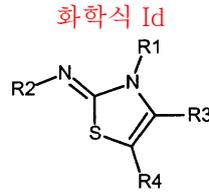
R4 및 R5는 화학식 I에서와 동일한 라디칼을 나타낸다.

바람직하게는, 상기 공정의 단계 1)에서 비대칭 디아민은 과잉으로 하기 위해 약 10 내지 20 당량으로 사용될 것이다. 단계 1)은 바람직하게는 주변 온도에서 행한다. 단계 3)은 주변 온도보다 높은 온도, 예를 들면 60 °C 내지 90 °C에서 약 2 내지 5 당량의 화학식 IV의 산을 사용하여 수행한다. 단계 4)의 펩티드 커플링은 예를 들면, 디시클로헥실카르보디이미드 (DCC), 디이소프로필카르보디이미드 (DIC), DIC/N-히드록시벤조트리아졸 (HOBt) 혼합물, 벤조트리아졸릴옥시트리스 (디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBOP), 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HBTU) 또는 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) 및 아민화 화합물과 같은 커플링제로 예를 들면, DMF 중에서 수행한다. 바람직하게는 커플링제는 아민화 화합물로서 4 내지 5 당량의 비율로 사용하며, 반응은 주변 온도에서 약 1 내지 24 시간 동안 지속된다. 단계 5)에서, 산 조건은 예를 들면, 50 %의 디클로로메탄/트리플루오로아세트산 혼합물을 사용하여 형성할 수 있으며, 바람직하게는 약 1 내지 2 시간 동안 유지한다. 단계 6)에서, 염기성 조건은 예를 들면 탄산수소나트륨 포화 용액을 사용하거나 또는 염기성 알루미늄 나 카트리지 상에서 용출함으로써 형성할 수 있다.

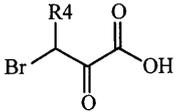
본 발명의 또다른 양태에 따르면,

- 1) 디클로로메탄 또는 디메틸포름아미드와 같은 비양자성 용매 중에서 p-니트로페닐카르보네이트 왕 수지를 과잉의 화학식  $\text{R2}-\text{NH}_2$ 의 아미노알킬아닐린 (여기서, R2는 하기 화학식 Id에서와 동일함)으로 처리하는 단계;
- 2) 디클로로메탄 또는 디메틸포름아미드와 같은 비양자성 용매 중에서 단계 1)에서 단리한 수지를 화학식  $\text{R1}-\text{N}=\text{C}=\text{S}$  (식 중, R1 라디칼은 하기 화학식 Id에서와 동일함)의 이소티오시아네이트로 처리하는 단계;
- 3) 디옥산 또는 디메틸포름아미드와 같은 비양자성 용매 중에서 단계 2)에서 수득한 수지를 하기 화학식 IV의 산으로 처리하는 단계;
- 4) 펩티드 커플링하는 단계;
- 5) 산 조건 하에서 수지를 분열시키는 단계;

6) 단계 5)에서 수득된 생성물을 염기성 조건 하에 처리하는 단계를 연속적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법에 따라 화학식 Id의 화합물을 제조할 수 있다.



<화학식 IV>



식들 중, R1은 -C(R11)(R12)-CO-R10 라디칼 및 -CH<sub>2</sub>-A1-NH<sub>2</sub> 라디칼 (여기서, A1은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, 아르알킬렌 또는 시클로알킬알킬렌 라디칼이며, n 및 p는 1 내지 6의 정수임)을 제외한 화학식 I에서와 동일한 라디칼을 나타내며;

R2는 아미노알킬페닐 라디칼을 나타내며;

R3은 -CO-R5 라디칼을 나타내며;

R4 및 R5는 화학식 I에서와 동일한 라디칼을 나타낸다.

바람직하게는, 상기 공정의 단계 1)에서 아미노알킬아닐린은 과잉으로 하기 위해 약 5 내지 10 당량으로 사용될 것이다. 단계 1)은 바람직하게는 주변 온도에서 행한다. 단계 3)은 주변 온도보다 높은 온도, 예를 들면 60 °C 내지 90 °C의 온도에서 화학식 IV의 산 2 내지 5 당량을 사용하여 행한다. 단계 4)의 펩티드 커플링은 예를 들면, 디시클로헥실카르보디이미드 (DCC), 디이소프로필카르보디이미드 (DIC), DIC/N-히드록시벤조트리아졸 (HOBt) 혼합물, 벤조트리아졸릴옥시트리스 (디메틸아미노) 포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBOP), 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HBTU) 또는 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) 및 아민화 화합물과 같은 커플링제로 예를 들면, DMF 중에서 수행한다. 바람직하게는 커플링제는 아민화 화합물로서 4 내지 5 당량의 비율로 사용될 것이며, 반응은 주변 온도에서 약 1 내지 24시간 동안 행한다. 단계 5)에서, 산 조건은 예를 들면, 50 %의 디클로로메탄/트리플루오로아세트산 혼합물을 사용하여 형성할 수 있으며, 바람직하게는 약 1 내지 2시간 동안 유지한다. 단계 6)에서, 염기성 조건은 예를 들면 탄산수소나트륨 포화 용액을 사용하거나 또는 염기성 알루미늄 카트리지 상에서 용출함으로써 형성할 수 있다.

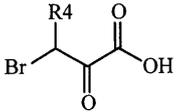
본 발명의 또다른 양태에 따르면,

- 1) 디클로로메탄 또는 디메틸포름아미드와 같은 비양자성 용매 중에서 p-니트로페닐카르보네이트 왕 수지를 과잉의 화학식 R5-H의 대칭성 디아민으로 처리하는 단계;
- 2) 단계 1)에서 수득한 수지 상에 하기 화학식 IV의 산을 펩티드 커플링시키는 단계;
- 3) 디옥산 또는 디메틸포름아미드와 같은 용매 중에서 화학식 R1-NH<sub>2</sub>의 일차 아민을 화학식 R2-NCS의 이소티오시아네이트와 반응시키는 단계 (R1 및 R2는 하기 화학식 Ie에서와 동일함);
- 4) 단계 2)에서 수득한 수지에 단계 3)에서 수득한 티오우레아를 첨가하고 혼합물을 가열하는 단계;
- 5) 산 조건 하에서 수지를 분열시키는 단계;

6) 단계 5)에서 수득한 생성물을 염기성 조건 하에 처리하는 단계를 연속적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법에 따라 화학식 Ie의 화합물을 제조할 수 있다.



<화학식 IV>



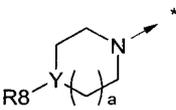
식들 중, R1은  $-(R11)(R12)-CO-R10$  라디칼 및  $-CH_2-A1-NH_2$  라디칼 (여기서, A1은  $-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_p-$ , 아르알킬렌 또는 시클로알킬알킬렌 라디칼이며, n 및 p는 1 내지 6의 정수임)을 제외한 화학식 I에서와 동일한 라디칼을 나타내며;

R2는 화학식 I에서와 동일한 라디칼을 나타내며;

R3은  $-CO-R5$  라디칼을 나타내며;

R4 는 H를 나타내며;

R5는  $-CH_2-A1-NH_2$  라디칼 (여기서, A1은 선형 또는 분지형  $C_1-C_6$  알킬렌 라디칼,  $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_p-$ , 아르알킬렌

또는 시클로알킬알킬렌 라디칼이며, n 및 p는 1 내지 6의 정수임)을 나타내거나, 또는 R5는 화학식 의 N (R6)(R7)의 라디칼 (여기서, R8은 H이며, Y는 N이며, a는 1 또는 2임)을 나타낸다.

바람직하게는, 상기 공정의 단계 1)에서 디아민  $R5-NH_2$ 는 과잉으로 하기 위해 약 10 내지 20 당량으로 사용될 것이다. 단계 1)은 바람직하게는 주변 온도에서 행한다. 단계 2)의 펩티드 커플링은 예를 들면, DIC/N-히드록시벤조트리아졸 (HOBt) 혼합물과 같은 커플링제로 예를 들면, DMF 중에서 수행한다. 바람직하게는 단계 3)의 반응은 디메틸포름아미드 또는 디옥산과 같은 용매 중에서 수행한다. 단계 4)의 첨가 동안, 수지 당량 당 2 내지 5 당량의 티오우레아가 사용될 것이며, 바람직하게는 주변 온도보다 높은 온도, 예를 들면 40 °C 내지 100 °C (특히, 대략 80 °C)의 온도에서 약 2 내지 24 시간 동안 가열될 것이다. 단계 5)에서, 산 조건은 예를 들면, 50 %의 디클로로메탄/트리플루오로아세트산 혼합물을 사용하여 형성할 수 있으며, 바람직하게는 약 1 내지 2시간 동안 유지한다. 단계 6)에서, 염기성 조건은 예를 들면 탄산수소나트륨 포화 용액을 사용하거나 또는 염기성 알루미나 카트리지 상에서 용출함으로써 형성할 수 있다.

본 발명의 또다른 양태에 따르면,

1) 디클로로메탄 또는 디메틸포름아미드와 같은 비양자성 용매 중에서 p-니트로페닐카르보네이트 왕 수지를 과잉의 화학식 R10-H의 대칭성 디아민 (여기서, R10-H는 하기 화학식 If에서와 동일함)으로 처리하는 단계;

2) 단계 1)에서 수득한 수지를 화학식  $HOOC-C(R11)(R12)-NH-Fmoc$  (식 중, R11 및 R12는 화학식 If에서와 동일한 의미를 가짐)의 아미노산으로 처리하는 단계;

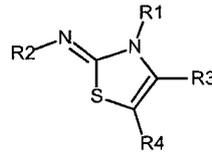
3) 단계 2)에서 수득한 수지의 Fmoc기를 분열시키는 단계;

4) 단계 3)에서 수득한 수지를 화학식 R2-NCS (여기서, R2는 화학식 If에서와 동일함)의 이소티오시아네이트와 반응시키는 단계;

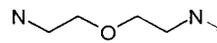
5) 산 조건 하에 수지를 분열시키는 단계;

6) 단계 5)에서 수득한 생성물을 염기성 조건 하에 처리하는 단계를 연속적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법에 따라 화학식 If의 화합물을 제조할 수 있다.

화학식 If



식 중, R1은 -C(R11)(R12)-CO-R10 라디칼 (여기서, R10은 아미노(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)알킬아미노, ((아미노알킬)아릴)알킬아미노, ((아미노알킬)시클로알킬)알킬아미노, 피페라지닐, 호모피페라지닐 라디칼이거나, 또는 R10은 라디칼

 이며, R11은 H이며, R12는 H 또는 알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)시클로알킬, 임의 치환된 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 아르알킬, 프로파르길, 알릴, 히드록시알킬, 알킬티오알킬, 아릴알킬알콕시알킬, 아릴알킬티오알콕시알킬 라디칼임을 나타내며;

R2, R3 및 R4는 화학식 I에서와 동일한 라디칼을 나타낸다.

바람직하게는, 상기 공정의 단계 1)에서 디아민 R10-H은 과잉으로 하기 위해 약 10 내지 20 당량으로 사용될 것이다. 단계 1)은 바람직하게는 주변 온도에서 행한다. 단계 2)의 펩티드 커플링은 예를 들면, 디시클로헥실카르보디이미드 (DCC), 디이소프로필카르보디이미드 (DIC), DIC/N-히드록시벤조트리아졸 (HOBt) 혼합물, 벤조트리아졸릴옥시트리스(디메틸아미노) 포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBOP), 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HBTU) 또는 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) 와 같은 커플링제로 예를 들면, DMF 중에서 수행한다. 바람직하게는 단계 2)의 반응은 주변 온도에서 1 내지 24시간 동안 행한다. 단계 3)의 탈보호는 예를 들면 20 % 피페리딘을 함유하는 DMF의 혼합물에 의해 행할 수 있다. 단계 4)는 바람직하게는 디메틸포름아미드 또는 디클로로메탄과 같은 용매 중에서 행할 것이며, 단계 3)에서 수득한 수지의 당량 당 5 내지 10 당량 비율로 이소티오시아네이트를 첨가하는 것이 바람직하다. 단계 5)에서, 산 조건은 예를 들면, 50 %의 디클로로메탄/트리플루오로아세트산 혼합물을 사용하여 형성할 수 있으며, 바람직하게는 약 1 내지 2시간 동안 유지한다. 단계 6)에서, 염기성 조건은 예를 들면 탄산수소나트륨 포화 용액을 사용하거나 또는 염기성 알루미늄 카트리지 상에서 용출함으로써 형성할 수 있다.

본 발명의 요지는 또한 약제로서의 상기 기재된 화학식 I 및 II의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염이다. 또한, 상기 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물, 및 1종 (또는 그 이상)의 소마토스타틴 수용체가 관여하는 병리학적 상태 또는 질병을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 그 용도에 관한 것이다.

특히, 상기 기재된 화학식 I 및 II의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염은 선단거대증, 하수체성선종, 쿠싱병, 고나도트로핀종 및 프로락틴종, 글루코코르티코이드의 퇴행성 부작용, 인슐린 의존성 당뇨병, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 신장병증, X 증후군, 여명현상, 맥관장애, 혈관성형, 갑상선기능항진증, 거대증, 유암 증후군을 비롯한 내분비위장췌장 종양, 혈관활성장관폴리펩티드종, 인슐린종, 췌도세포종, 과인슐린증, 글루카곤종, 가스트리노마 및 줄린거-엘리슨 증후군, 성장호르몬유리인자종 및 식도정맥류의 급성출혈, 궤양, 위식도역류, 위십이지장역류, 췌장염, 장피부 및 췌장루 뿐만 아니라 설사, 후천성면역결핍증에 의한 무반응성 설사, 만성분비성 설사, 과민성대장증 관련 설사, 화학요법에 의해 유발된 설사, 가스트린방출 펩티드 관련 장애, 장관 이식의 2차 병변, 문맥압항진증, 및 경변환자의 정맥류출혈, 위장관출혈, 위십이지장 궤양의 출혈, 이식혈관의 출혈, 크론병, 전신성 경화증, 낙하성 증후군, 소장 증후군, 저혈압증, 경피증 및 수질 갑상선암종, 암, 더욱 특히 유방암, 전립선암, 갑상선암, 및 췌장암 및 결장직장암과 같은 세포의 과다증식 관련 병, 섬유증 및 더욱 특히 신장의 섬유증, 간의 섬유증, 폐의 섬유증, 피부의 섬유증, 또한 중추신경계의 섬유증 및 코의 섬유증, 및 화학요법 및 기타 치료 분야에 의해 유발된 섬유증, 예컨대 하수체성 종양 관련 두통을 비롯한 두통, 동통, 염증성 장애, 예컨대 관절염, 공황발작, 화학요법, 창상의 반흔형성, 지연성 발달로 인한 신부전증, 과지질혈증, 비만 및 비만 관련 지연성 발달, 지연성

자궁발달, 골격형성장애, 난산증후군, 수면성무호흡증, 그레이브스병, 다낭포성난소, 췌가성낭포 및 복수, 백혈병, 수막종, 암성악약질, H 필로리 억제, 건선, 동종이식의 만성거부, 및 알츠하이머병 및 마지막으로 골다공증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 병리학적 상태 또는 질병의 치료를 목적으로 하는 약제의 제조에 사용할 수 있다.

바람직하게는, 상기 기재된 화학식 I 및 II의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염은 선단거대증, 하수체성 선종 또는 유암증후군을 비롯한 내분비 위장체장 종양, 및 위장관 출혈로 이루어진 군으로부터 선택되는 병리학적 상태 또는 질병을 치료하기 위한 약제 제조에 사용할 수 있다.

제약학상 허용되는 염이란 특히 무기산과의 염, 예컨대 염산염, 황산염, 인산염, 이인산염, 브롬화수소산염 및 질산염, 또는 유기산과의 염, 예컨대 아세트산염, 말레산염, 푸마르산염, 타르타르산염, 숙신산염, 시트르산염, 락트산염, 메탄술폰산염, p-톨루엔술폰산염, 파모산염, 옥살산염 및 스테아르산염을 의미한다. 수산화나트륨 또는 수산화칼륨과 같은 염기로부터 형성된 염을 사용할 수 있는 경우, 이들 또한 본 발명의 범주에 속한다. 다른 제약학상 허용되는 염의 경우, 문헌 [Pharmaceutical salts", *J. Pharm. Sci.* **66**:1 (1977)]을 참조할 수 있다.

제약 조성물은 고체 형태, 예를 들면, 분말, 과립, 정제, 캡슐, 리포솜 또는 좌제일 수 있다. 적절한 고체 지지체의 예로는 인산칼슘, 스테아르산마그네슘, 탈크, 당, 락토스, 텍스트린, 진분, 젤라틴, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리딘 및 왁스를 들 수 있다. 현탁제는 특히 활성 성분이 로딩된 서방성 미소입자 (특히 폴리락티드-코-글리콜리드 또는 PLGA의 미소입자, 예를 들면, 특허 US 3,773,919호, EP 52 510호 또는 EP 58 481호 또는 특허출원 PCT WO 98/47489 참조)의 현탁액을 함유하여 수 일 내지 수 주에 걸쳐 소정의 1일 투약량이 투여될 수 있게 한다.

본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물은 또한 액체 형태, 예를 들면, 용액, 에멀전, 현탁제 또는 시럽으로 제시될 수 있다. 적절한 액체 지지체의 예로는 물, 유기 용매, 예컨대 글리세롤 또는 글리콜 뿐만 아니라 이들의 다양한 비율의 수중 혼합물을 들 수 있다.

본 발명에 따른 약제의 투여는 국소, 경구, 비경구 경로, 근육내 주사 등에 의해 행할 수 있다.

본 발명에 따른 약제의 투약량은 사용된 활성 화합물의 종류에 따라 0.1 mg 내지 10 g이다.

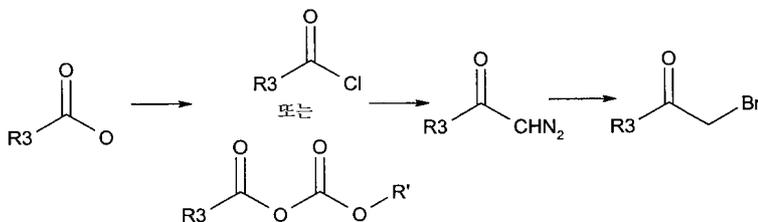
이들 화합물은 하기 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다.

**본 발명의 화합물의 제조**

**I) α-브로모케톤의 제조**

*제1 방법*

이 방법은 다음 문헌들에 기재된 방법들에 의해 착상된 것이다: [Macholan, L.; Skursky, L. *Chem. Listy* 1955, 49, 1385-1388; Bestman, H.J.; Seng, F. *Chem. Ber.* 1963, 96, 465-469; Jones, R.G.; Kornfeld, E.C.; McLaughlin, K.C. *J. Am. Chem. Soc.* 1950, 72, 4526-4529; Nimgirawath, S.; Ritchie, E.; Taylor, W.C. *Aust. J. Chem.* 1973, 26, 183-193].



먼저 카르복실산을 염화옥살릴 또는 염화티오닐을 사용하거나, 또는 염기 (트리에틸아민 또는 N-메틸모르폴린)의 존재하에 알킬 클로로포르메이트 (예를 들어, 이소부틸 클로로포르메이트, 문헌 [Krantz, A.; Copp, L.J. *Biochemistry* 1991, 30, 4678-4687] 참조; 또는 에틸 클로로포르메이트, 문헌 [Podlech, J.; Seebach, D. *Liebigs Ann.* 1995, 1217-1228] 참조)를 사용하여 무수물 형태로 활성화시켜 산으로 전환시켰다.

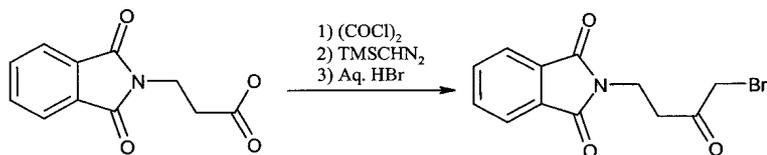
그후, 활성화된 카르복실기를 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란(THF) 또는 아세트니트릴과 같은 비양성자성 용매 중에서 에테르성 용액 또는 시판되는 트리메틸실릴디아조메탄 용액 [Aoyama, T.; Shiori, T. Chem. Pharm. Bull. 1981, 29, 3249-3255] 중의 디아조메탄을 사용하여 디아조케톤으로 전환시켰다.

그후, 아세트산 중의 브롬화수소산, 디에틸 에테르 또는 디클로로메탄 중의 수성 브롬화수소산과 같은 브롬화제를 사용하여 브롬화 반응을 수행하였다.

제조예 1

2-(4-브로모-3-옥소부틸)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온

(C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>3</sub>, MM=296.12):

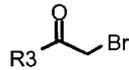


디클로로메탄 (120 ml) 및 3방울의 디메틸포름아미드(DMF) 중에 용해시킨 Pht-β-Ala-OH (9.96 g; 44.5 mmol)에 염화 옥살릴 (5.8 ml; 66.7 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주변 온도에서 3 시간 동안 교반시켰다. 용매를 제거한 후, 백색 고체를 무수 테트라히드로푸란과 아세트니트릴의 1:1 혼합물 (200 ml)에 녹이고, 그후 헥산 (97.9 mmol) 중의 (트리메틸실릴)디아조메탄 2M 용액 49 ml를 0 °C에서 적가하였다. 0 °C에서 하룻밤 동안 교반시킨 후 용매를 제거하였다. 그후, 담황색 고체를 디클로로메탄 (60 ml)에 용해시키고, 수성 브롬화수소산 (48%) 12 ml를 0 °C에서 적가하였다. 온도가 5 °C 에 다다를 때까지 이 혼합물을 교반시키고, 중탄산나트륨 포화 용액 50 ml를 첨가하였다. 유기상은 염수로 세척한 후, 황산 나트륨에서 건조시켰다. 디에틸 에테르로 결정화하여 백색 고체가 얻어졌다 (11.39 g; 수율=86%).

NMR <sup>1</sup>H (DMSO D<sub>6</sub>, 100 MHz, δ): 7.83 (s, 4H); 4.36 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Br); 3.8 (t, 2H, J=7.1 Hz, NCH<sub>2</sub>); 2.98 (t, 2H, J=6.9 Hz, CH<sub>2</sub>CO).

제조예 2-11

제조예 1에 기재된 방법과 유사한 방식으로 하기의 화합물들을 제조하였다.

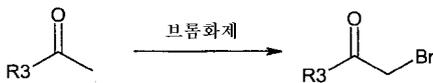


제조예	R3	수율 (%)	제조예	R3	수율 (%)
2*		78	7		67
3*		60	8		51
4*		10	9		38
5*		69	10		22
6*		41	11		67

\* 문헌에 이미 기재된 화합물

### 제2 방법

출발 생성물은 아릴메틸케톤 또는 헤테로아릴메틸케톤이다.



하기의 여러가지 브롬화제를 사용하여 출발 물질인 아릴메틸케톤 또는 헤테로아릴메틸케톤을 상응하는 α-브로모케톤으로 전환시켰다:

- 아세트산에틸 또는 디옥산 중에서 가열시킨 CuBr<sub>2</sub> [King, L.C.; Ostrum, G.K. J. Org. Chem. 1964, 29, 3459-3461] 사용;
- CCl<sub>4</sub> 또는 수성 아세토니트릴 중에서 N-브로모숙신이미드 [Morton, H.E.; Leanna, M.R. Tetrahedron Lett. 1993, 34, 4481-4484] 사용;
- 빙초산 또는 황산 중에서 브롬 사용;
- 20 내지 80 °C에서 THF와 같은 비양성자성 용매 중 삼브롬화 페닐트리메틸암모늄 [Sanchez, J.P.; Parcell, R.P. J. Heterocyclic Chem, 1988, 25, 469-474] 또는 주변 온도에서 디클로로메탄/에탄올 혼합물 중 삼브롬화 테트라부틸암모늄 [Kajigaeshi, S.; Kakinami, T.; Okamoto, T.; Fujisaki, S. Bull Chem. Soc. Jpn. 1987, 60, 1159-1160] 사용;
- 약 20 내지 35 °C에서, 약 2 내지 10 시간 동안 메탄올과 같은 양성자성 용매 중 앰버리스트(Amberlyst) A-26 수지 상의 과브롬화물인 폴리(비닐피리디늄 히드로브로마이드의 과브롬화물)과 같은 중합체 지지체 상의 브롬화제 사용.

### 제조예 12

1-(1-벤조푸란-2-일)-2-브로모-1-에탄논

(C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>BrO<sub>2</sub>, MW=239.06):

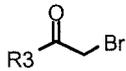


피리딘 히드رو브로마이드의 과브롬화물의 중합체 (8.75 g; 17.5 mmol; 1.4 당량)를 메탄올 (40 ml) 중의 (벤조푸란-2-일) 메틸케톤 (2 g; 12.5 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 주변 온도에서 7 시간 동안 교반시키고, 여과에 의해 반응을 중단시켰다. 메탄올을 감압하에 제거하고, 디에틸 에테르를 더 첨가하여 목적 생성물을 결정화하였다 (3.6 g; 수율 =60%).

NMR <sup>1</sup>H (DMSO D6, 100 MHz, δ): 8.09 (s, 1H); 7.98 (d, 1H, J=6.6 Hz); 7.75 (d, 1H, J=8.4 Hz); 7.58 (t, 1H, J=8.4 Hz); 7.4 (t, 1H, J=7 Hz); 4.83 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Br).

제조예 13-18

제조예 12에 기재된 방법과 유사한 방식으로 하기의 화합물들을 제조하였다:

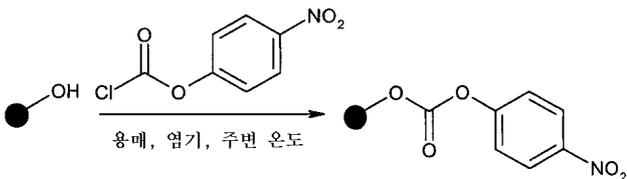


제조예	R3	반응 지속 시간 (시)	수율 (%)
13*		8	78
14*		2	62
15*		10	56
16*		2	53
17*		3	95
18		8	27

\* 문헌에 이미 기재된 화합물

II) 고체상 합성법에 의해 2-아릴이미노-2,3-디히드로티아졸 합성

D-니트로페닐카르보네이트 왕(Wang) 수지의 제조

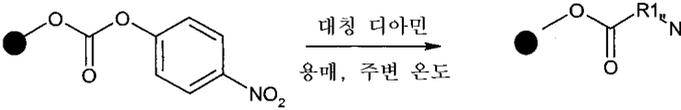


이 수지는 잘 알려져 있는 일반 방법 (문헌 [Bunin, B.A. The Combinatorial Index, Academic Press, 1998, p.62-63; Dressman, B.A.; Spangle, L.A.; Kaldor, S.W. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 937-940; Hauske, J.R.; Dorff, P. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 1589-1592; Cao, J.; Cuny, G.D.; Hauske, J.R. Molecular Diversity 1998, 3, 173-179])

참조)에 의해, 바켄(Bachem) 또는 노바바이오켄(Novabiochem)으로부터 0.89 mmol/g 초과 로딩량으로 얻은 왕 수지로부터 제조하였다: 디클로로메탄(DCM) 또는 테트라히드로푸란(THF) 중에 미리 팽윤시킨 왕 수지에 염기로 N-메틸모르폴린 또는 피리딘 및 4-니트로페닐클로로포르메이트를 주변 온도에서 연속적으로 첨가하였다. 이 혼합물을 밤새 교반시켰다. 이후, 수지를 THF, 디에틸에테르 및 DCM으로 연속해서 세척한 후, 50 °C에서 감압하에 밤새 건조시켰다.

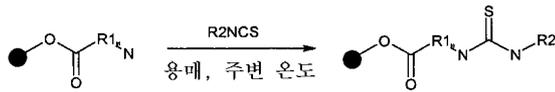
방법 A

일보호된 대칭성 디아민의 제조



일반 방법: 문헌 [Dixit, D.M.; Leznoff, C.C. J. C. S. Chem. Comm. 1977, 798-799; Dixit, D.M.; Leznoff, C.C. Israel J. Chem. 1978, 17, 248-252; Kaljuste K.; Uden, A. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 9211-9214; Munson, M.C.; Cook, A.W.; Josey, J.A.; Rao, C. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 7223-7226]에 이미 기재되어 있는 바대로, p-니트로페닐카르보네이트 왕 수지를 DCM 또는 DMF와 같은 비양성자성 용매 중에서 과량의 대칭성 디아민 (10 내지 20 당량)으로 처리하고, 밤새 교반시켜 일보호된 디아민 수지를 제조하였다.

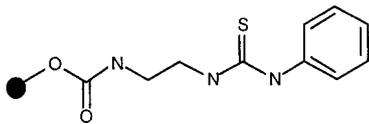
티오우레아 수지의 제조



일반 방법: 주변 온도에서 밤새 교반시킨 DCM 또는 DMF와 같은 용매 중의 일보호된 대칭성 디아민에 방향족 및 헤테로방향족 이소티오시아네이트 (5 내지 10 당량)을 첨가하였다 [Smith, J.; Liras, J.L.; Schneider, S.E.; Anslyn, E.V. J. Org. Chem. 1996, 61, 8811-8818]. DMF 및 DCM으로 연속적으로 세척한 후, 티오우레아 수지를 단리하고, 50 °C의 감압하에서 밤새 건조시켰다.

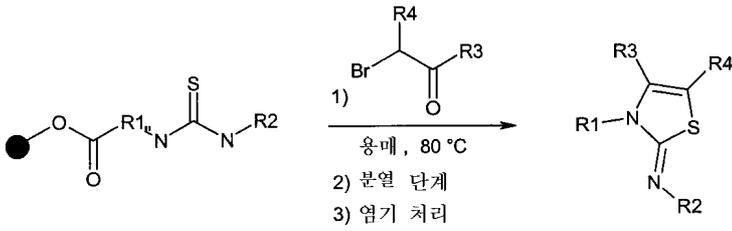
제조예 19

(페닐아미노티오일)에틸 카르바메이트 왕 수지



DCM (50 ml)에 팽윤시킨 에틸렌 디아민 N-카르바메이트 왕 수지 (2 g; 1.72 mmol; 0.86 mmol/g)에 페닐이소티오시아네이트 (1 ml; 8.5 mmol; 5 당량)을 첨가하였다. 주변 온도에서 밤새 교반시킨 후, 수지를 DMF (5×20 ml) 및 DCM (5×20 ml)으로 연속해서 세척하였다. 카이저(Kaiser) 닐히드린 시험을 이용하여 커플링의 성공 여부를 모니터링하였다 [Kaiser, E.; Colescott, R.L.; Bossinger, C.D.; Cook, P.I. Anal. Biochem. 1970, 34, 595-598]. 황의 원소 분석으로 계산된 로딩량 0.648 mmol/g으로 담황색 수지 (1.79 g)가 얻어졌다.

2-아릴이미노-2,3-디히드로티아졸의 합성

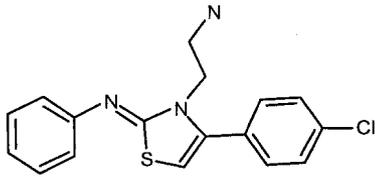


일반 방법: 디옥산 또는 DMF와 같은 비양성자성 용매 중 80 °C에서 2 내지 3 시간 동안 티오우레아 수지와 α-브로모케톤 (2 내지 5 당량) 간에 위치 선택성 고리화 단계를 수행하였다 [Korohoda, M.J.; Bojarska, A.B. Polish J. Chem. 1984, 58, 447-453; Ragab, F.A.; Hussein, M.M.; Hanna, M.M.; Hassan, G.S.; Kenawy, S.A. Egypt, J. Pharm. Sci. 1993, 34, 387-400; Hassan, H.Y.; El-Koussi, N.A.; Farghaly, Z.S. Chem. Pharm. Bull. 1998, 46, 863-866]. 그후, 수지를 DMF, 메탄올 및 DCM으로 연속해서 세척한 후, 감압하에 건조시켰다. 2-아릴이미노-2,3-디히드로티아졸 수지를 산성 조건하에서 (50%의 DCM/트리플루오로아세트산) 1 내지 2 시간 동안 분열시킨 후, DCM으로 세척하였다. 용매를 증발 제거하고, 염기성 조건하에서 (탄산수소나트륨 포화 용액) 처리한 후 DCM으로 추출하거나 염기성 알루미늄 카트리지 (500 mg, 인터킴(Interchim))에서 메탄올로 용출시켜 유리 염기를 단리하였다.

실시예 1

*N*-[3-(2-아미노에틸)-4-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-2(3*H*)-일리덴]아닐린

(C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>S, MM=329.86):

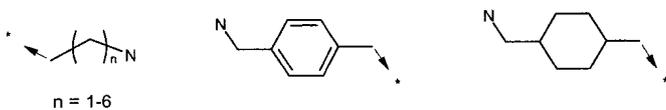


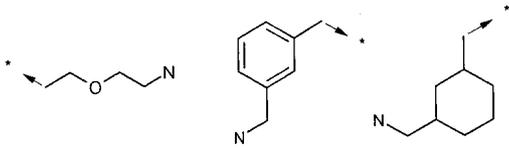
DMF (1 ml)에 용해시킨 2-브로모-4'-클로로아세트페논 (30.2 mg; 129 μmol; 2 당량)을 상기에서 제조한 티오우레아 수지 (100 mg; 64.8 μmol; 로딩량 0.648 mmol/g)에 첨가하였다. 이 혼합물을 80 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 그후, 수지를 DMF (3×2 ml), 메탄올 (3×2 ml) 및 DCM (3×2 ml)으로 연속해서 세척하였다. 50%의 DCM/트리플루오로아세트산의 혼합물 1 ml 중에서 수행시킨 방출 단계에 의해 교반한지 1 시간 30분 후에 오일이 얼어졌으며, 이를 염기성 알루미늄 카트리지 (500 mg, 인터킴)에서 메탄올로 용출시켰다. UV 분광광도계에 의해 220 nm에서 측정된 순도가 98%인 황색 오일 형태로 유리 염기가 정량적으로 (21.3 mg)으로 단리되었다.

NMR <sup>1</sup>H (DMSO D<sub>6</sub>, 100 MHz) δ: 7.55 (s, 5H); 7.3 (d, 2H, J=7.1 Hz); 6.99 (d, 2H, J=7.1 Hz); 6.21 (s, 1H, H 아졸); 3.74 (t, 2H, J=6.2 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.32 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>); 2.72 (t, 2H, J=6.2 Hz, NCH<sub>2</sub>). SM/LC: m/z=330 (M+ H)<sup>+</sup>.

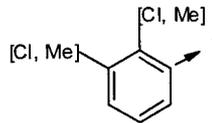
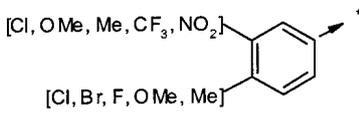
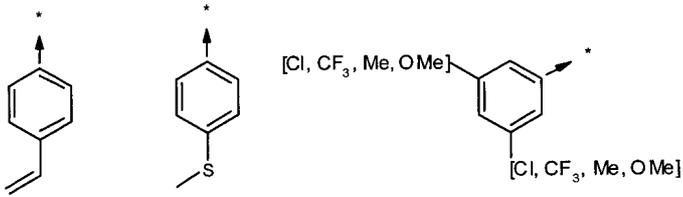
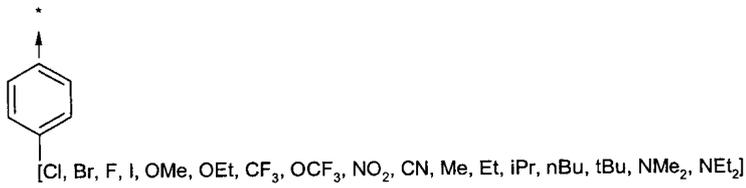
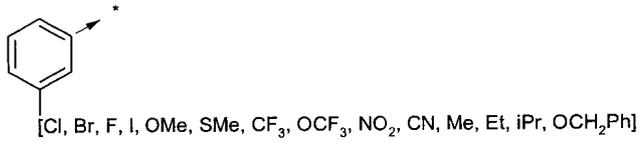
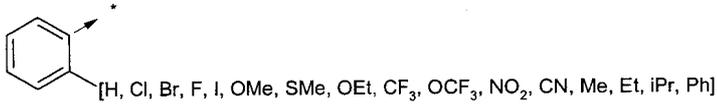
본 발명자들의 자동 시스템 (ACT MOS 496)을 이용하여 일련의 2-아릴이미노-2,3-디히드로티아졸을 방법 A에 따라 합성하였다:

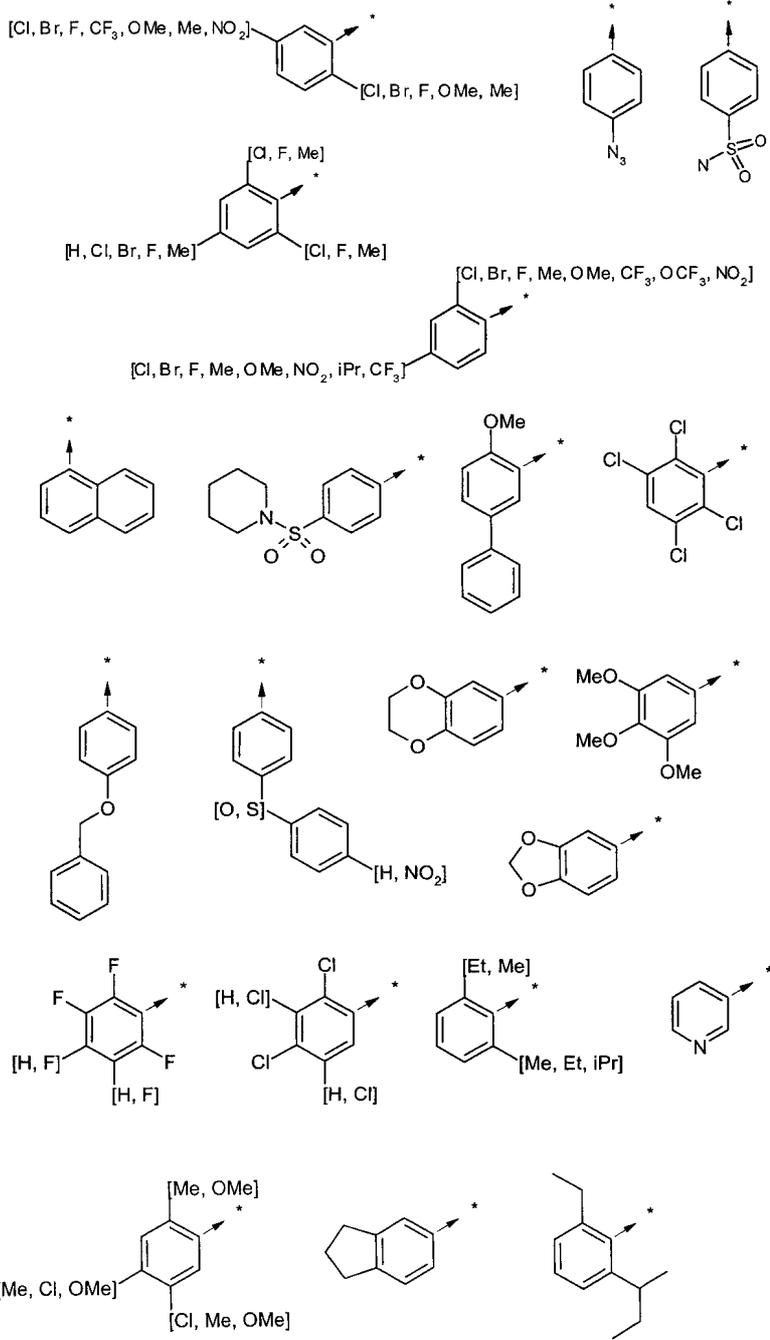
R1 기:





R2 가:

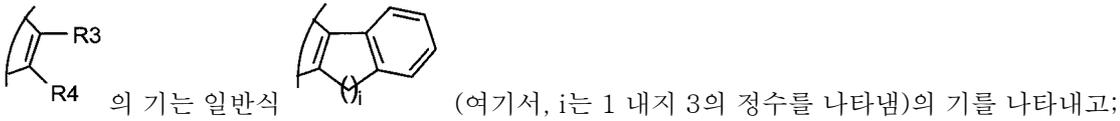




R3 가:



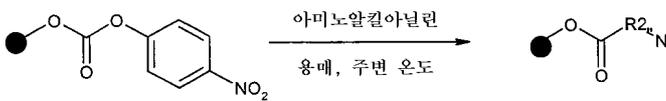
R4는 H, 알킬, 아릴기가 임의 치환되는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 아르알킬을 나타내거나; 또는



R4에 있어서, 아릴기가 치환되는 경우, 할로겐 원자 및 알킬기 또는 알콕시로 구성된 군 중에서 독립적으로 선택된 기에 의해 1 내지 5회 치환될 수 있는 것으로 이해된다 (아릴기가 분자의 나머지 부분과 연결되어 있는 결합은 제외).

**방법 B**

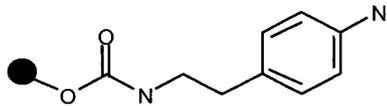
아미노알킬아닐린으로부터 카르바메이트 왕 수지의 제조



일반 방법: 문헌 [Hulme, C.; Peng, J.; Morton, G.; Salvino, J.M.; Herpin, T.; Labaudiniere, R. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 7227-7230]에 이미 기재되어 있는 바대로, p-니트로페닐카르보네이트 왕 수지를 DCM 또는 DMF 중에서 과량의 아미노알킬아닐린 (5 내지 10 당량)으로 처리하고, 주변 온도에서 밤새 교반시켰다. 수지를 DMF, 메탄올 및 DCM으로 연속해서 세척한 후, 50°C에서 감압하에 밤새 건조시켰다.

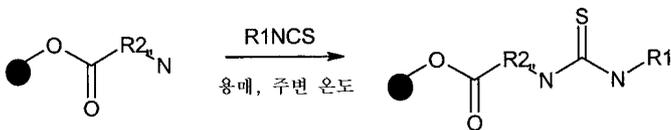
제조예 20

4-아미노페닐에틸 카르바메이트 왕 수지



무수 DMF 30 ml 중의 2-(4-아미노페닐)에틸아민 (2.48 g; 17.3 mmol; 5 당량)의 용액을 무수 DMF 50 ml 중에 미리 팽윤시킨 p-니트로페닐카르보네이트 왕 수지 (4.05 g; 3.47 mmol; 로딩량 0.857 mmol/g)에 첨가하였다. 이 혼합물을 주변 온도에서 밤새 교반시키고, 여과하였다. 수지를 DMF (10×30 ml), 메탄올 (5×30 ml) 및 DCM (5×30 ml)으로 연속해서 세척하였다. 50°C에서 감압하에 밤새 건조시킨 후 카이저 닐히드린 시험에서 포지티브를 나타내는 황색 수지 3.7 g (질소의 원소 분석으로 계산된 로딩량 0.8 mmol/g)을 단리하였다.

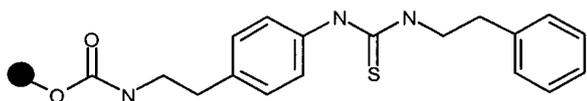
지방족 이소티오시아네이트로 티오우레아 수지의 제조



일반 방법: DCM 또는 DMF와 같은 용매 중의 아미노알킬아닐린 수지에 지방족 이소티오시아네이트 (5 내지 10 당량)를 첨가하고, 교반을 주변 온도에서 밤새 수행하였다. DMF 및 DCM으로 연속해서 세척한 후, 티오우레아 수지를 단리하고, 50 °C에서 감압하에 밤새 건조시켰다.

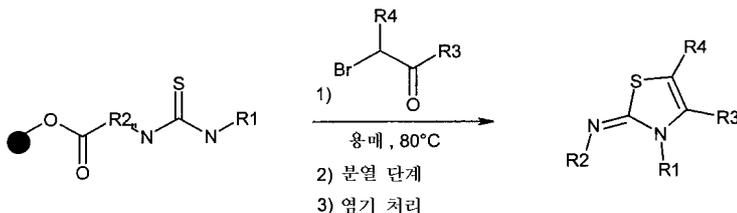
제조예 21

4-[(페닐에틸아미노)카르보티오일]아미노-페닐에틸 카르바메이트 왕 수지



무수 DMF 10 ml 및 페닐에틸이소티오시아네이트 (624  $\mu$ l, 4 mmol, 10 당량)을 아르곤 분위기하에서 상기 기재한 수지 (0.5 g; 0.4 mmol; 로딩량 0.8 mmol/g)에 첨가하였다. 반응 매질을 주변 온도에서 밤새 교반시키고, 카이저 닌히드린 시험에서 네가티브로 나타났다. 그후, 수지를 DMF (5 $\times$ 20 ml) 및 DCM (5 $\times$ 20 ml)으로 연속해서 세척하였다. 50  $^{\circ}$ C에서 감압하에 건조시켜 황의 원소 분석으로 계산된 0.629 mmol/g의 로딩량으로 수지 488 mg이 얻어졌다.

2-아릴이미노-2,3-디히드로티아졸의 합성

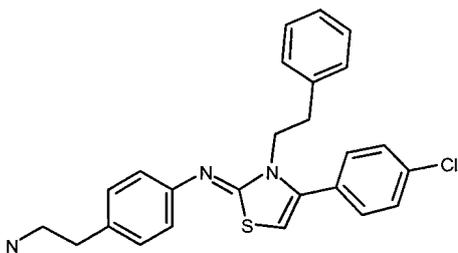


일반 방법: 디옥산 또는 DMF와 같은 비양성자성 용매 중 80  $^{\circ}$ C에서 2 시간 동안 티오우레아 수지와  $\alpha$ -브로모케톤 (2 내지 5 당량) 간에 고리화 단계를 수행하였다. 그후, 수지를 DMF, 메탄올 및 DCM으로 연속해서 세척하고, 감압하에 건조시켰다. 이미노티아졸 수지를 산성 조건하에서 (50%의 DCM/트리플루오로아세트산) 1 내지 2 시간 동안 처리하여 분열시킨 후, DCM으로 세척하였다. 용매를 증발 제거하고, 염기성 조건하에서 (탄산수소나트륨 포화 용액) 추출한 후 DCM으로 추출하거나 염기성 알루미나 카트리지 (500 mg, 인터킴)에서 메탄올로 용출시켜 유리 염기를 단리하였다.

실시예 2

4-(2-아미노에틸)-N-[4-(4-클로로페닐)-3-페네틸-1,3-티아졸-2(3H)-일리덴]아닐린

(C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>S, MM=434.01):

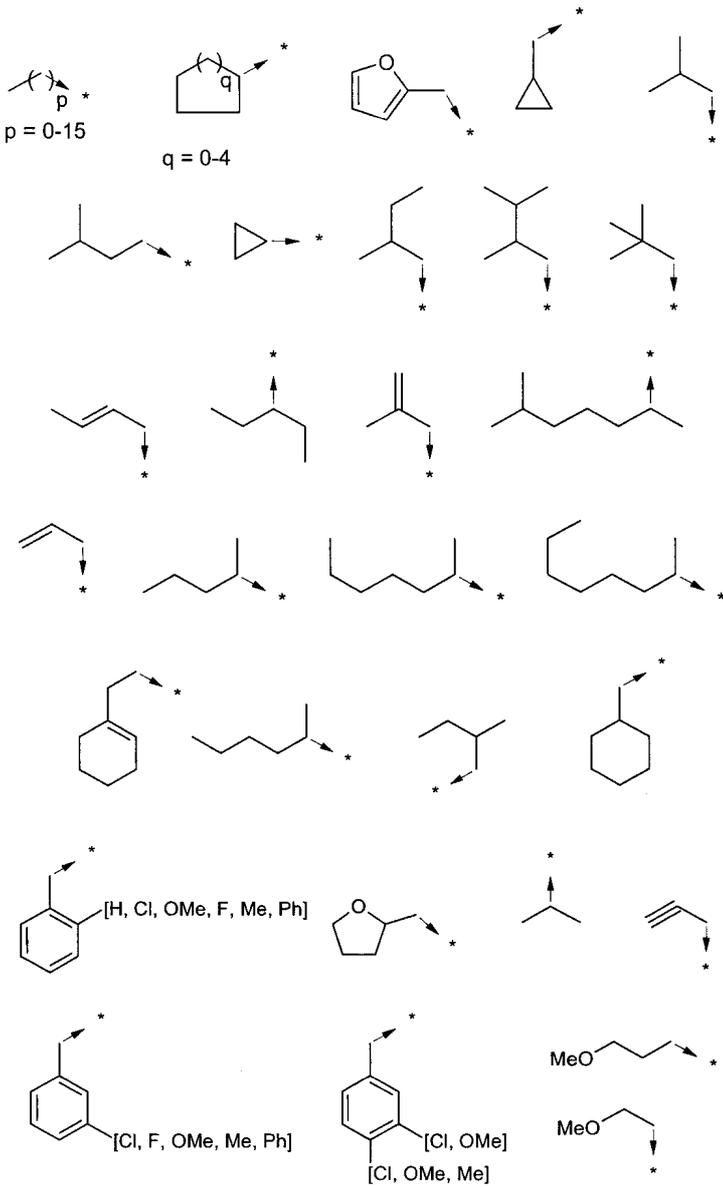


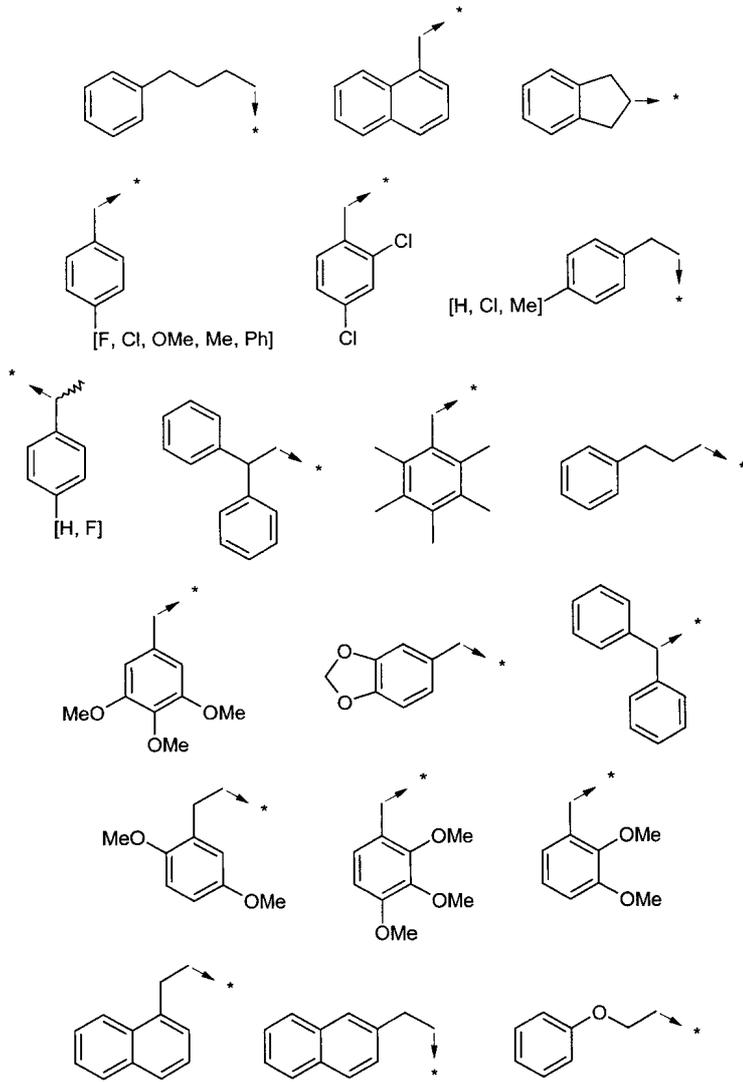
티오우레아 수지 100 mg (62.9  $\mu$ mol, 로딩량 0.629 mmol/g) 및 2-브로모-4'-클로로아세트페논 (30 mg; 125.8  $\mu$ mol; 2 당량)을 DMF 1 ml 중에 용해시키고, 80 $^{\circ}$ C에서 2 시간 동안 가열하였다. 그후, 수지를 DMF (5 $\times$ 1 ml), 메탄올 (5 $\times$ 1 ml) 및 DCM (5 $\times$ 1 ml)으로 연속해서 세척하였다. 수지를 50 %의 DCM/트리플루오로아세트산 혼합물 1 ml 중 주변 온도에서 1시간 30분 동안 교반시켰다. 수지를 DCM (5 $\times$ 1 ml)으로 세척하고, 여액을 감압하에 증발시켰다. 메탄올 중에 용해시킨 수지를 염기성 알루미나 카트리지 (500 mg, 인터킴)에 용출시켜 고체 형태의 표적 생성물을 정량적으로 제조하였다 (27.3 mg, UV 순도: 97%).

NMR <sup>1</sup>H (DMSO D<sub>6</sub>, 100 MHz)  $\delta$ : 7.9 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>); 7.53 (d, 2H, J=8.5 Hz); 7.32-7.15 (m, 7H); 7.08-6.9 (m, 4H); 6.37 (s, 1H, H 아졸); 4.07 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3.03 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.88 (m, 4H). MS/LC: m/z=435 (M+H)<sup>+</sup>.

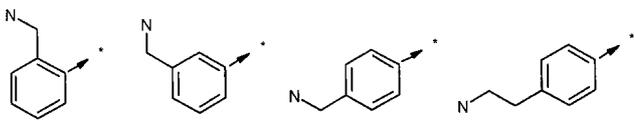
본 발명자들의 자동 시스템 (ACT MOS 496)을 이용하여 일련의 2-아릴이미노-2,3-디히드로티아졸을 방법 B에 따라 합성하였다:

- R1 기





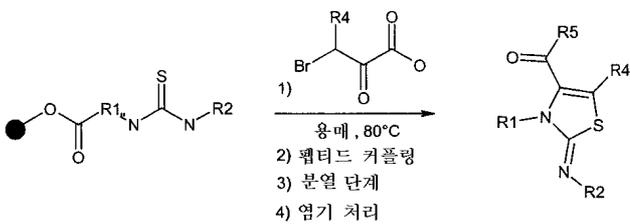
- R2 기



- R3 및 R4 기는 방법 A에서와 동일

방법 C

2-아릴이미노-1,3-티아졸-4(3H)-카르복사미드의 합성

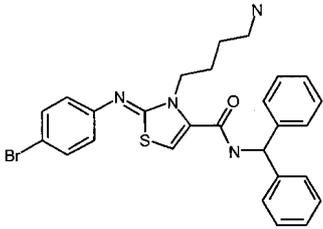


일반 방법: 방법 A로 제조한 티오우레아 수지에서 출발하여 디옥산 또는 DMF와 같은 비양성자성 용매 중 80 °C에서 2 내지 3 시간 동안 α-브로모피루브산 (2 내지 5 당량)의 위치 선택성 고리화 단계를 수행하였다. 그후, 수지를 DMF, 메탄올 및 DCM으로 연속해서 세척한 후, 감압하에 건조시켰다. 여러가지 표준 커플링제 (4 내지 5 당량), 예컨대 디시클로헥실카르보다이미드(DCC), 디소프로필카르보다이미드(DIC), DIC/N-히드록시벤조트리아졸(HOBt) 혼합물, 벤조트리아졸릴 옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBOP), 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU) 또는 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU) 및 아민화 화합물 (4 내지 5 당량)을 사용하여 DMF 중 주변 온도에서 1 내지 24 시간 동안 펩티드 커플링을 수행하였다 [Knorr, R.; Trzeciak, A.; Bannwarth, W.; Gillessen, D. Tetrahedron Lett. 989, 30, 1927-1930]. 2-아릴이미노-1,3-티아졸-4(3H)-카르복스아미드 수지를 산성 조건하에서 (50%의 DCM/트리플루오로아세트산) 1 내지 2 시간 동안 분열시킨 후, DCM으로 세척하였다. 용매를 증발 제거하고, 염기성 조건하에서 (탄산수소나트륨 포화 용액) 처리한 후 DCM으로 추출하거나 염기성 알루미나 카트리지 (500 mg, 인터킴)에서 메탄올로 용출시켜 유리 염기를 단리하였다.

**실시예 3**

*3-(4-아미노부틸)-N-벤즈히드릴-2-[(4-브로모페닐)이미노]-1,3-티아졸-4(3H)-카르복스아미드*

(C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>BrN<sub>4</sub>OS, MM=535.51):

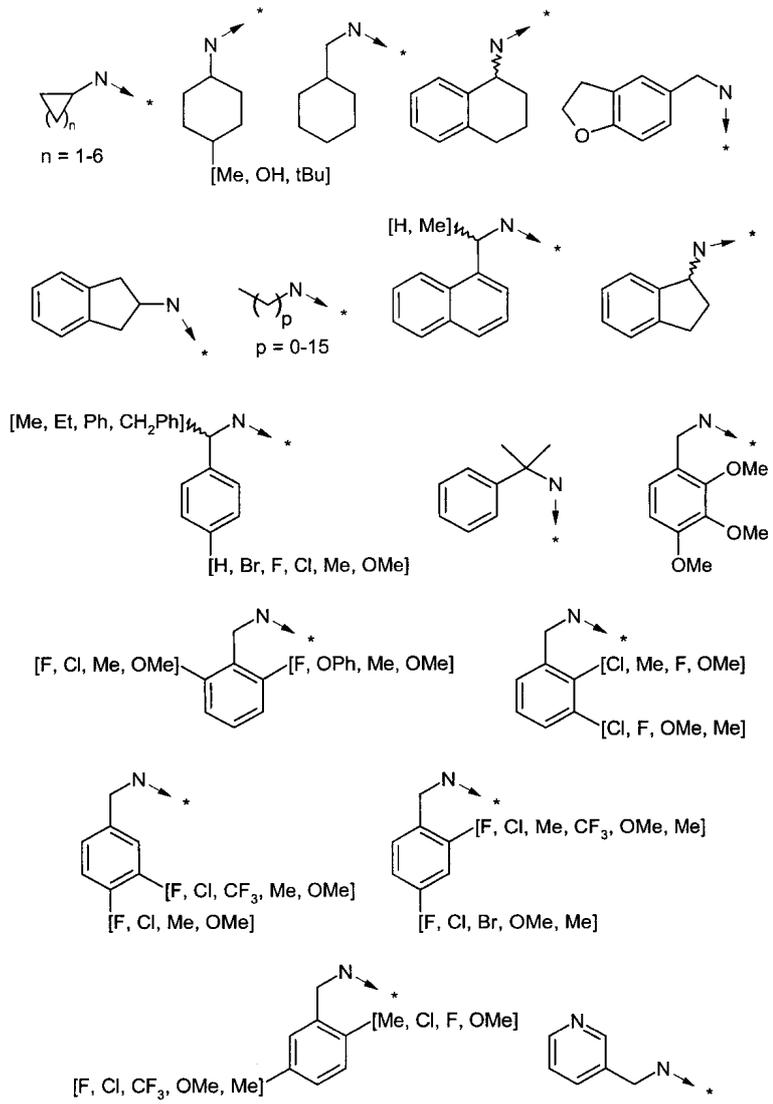


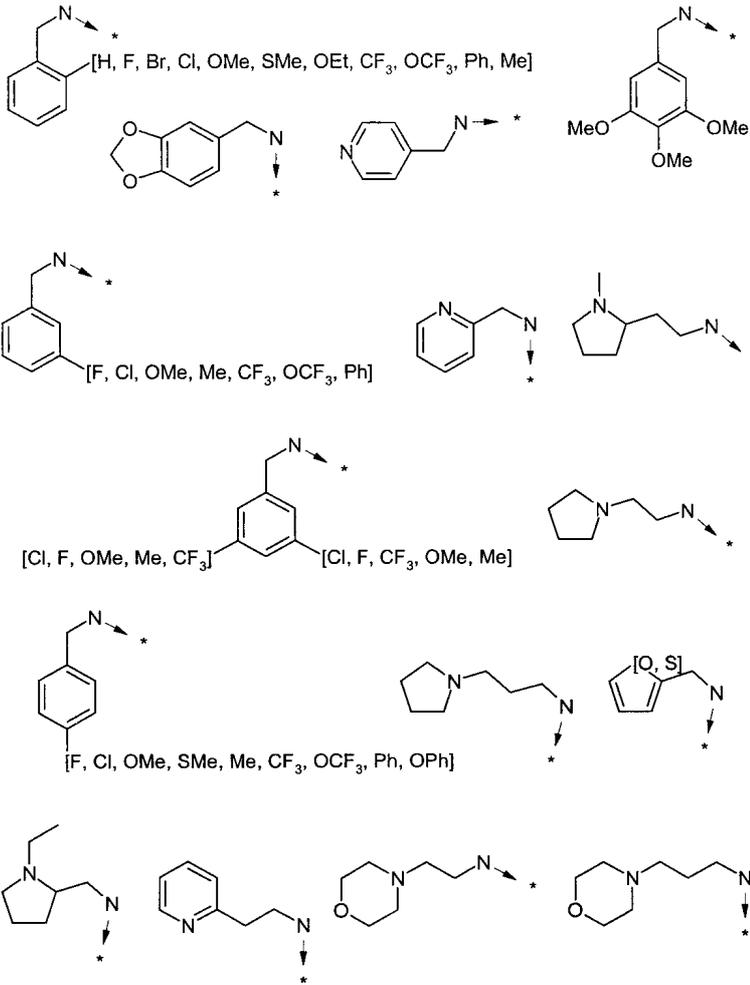
카르복실산 수지 50 mg (27.5 μmol, 로딩량 0.55 mmol/g)을 무수 DMF 800 μl 중의 N-히드록시벤조트리아졸 14.8 mg (0.11 mmol, 4 당량) 및 TBTU 35.3 mg (0.11 mmol, 4 당량)으로 15분 동안 활성화시켰다. 그후, 무수 DMF 200 μl에 용해시킨 아미노디페닐메탄 20.7 mg (0.11 mmol, 4 당량)을 첨가하고, 수지를 주변 온도에서 밤새 교반시킨 후 여과하였다. DMF (5×1 ml), 메탄올 (5×1 ml) 및 DCM (5×1 ml)으로 연속해서 세척하여 수지를 얻고, 이를 산성 조건하에서 (50%의 DCM/트리플루오로아세트산) 1시간 30분 동안 처리하였다. 수지를 DCM (5×1 ml)으로 세척하고, 여액을 감압하에 증발시켰다. 메탄올에 용해시킨 잔류물을 염기성 알루미나 카트리지 (500 mg, 인터킴)에서 용출시켜 담황색 고체가 얻어졌다 (8.2 mg; 수율 55.7%; 220 nm에서 UV 순도 94%).

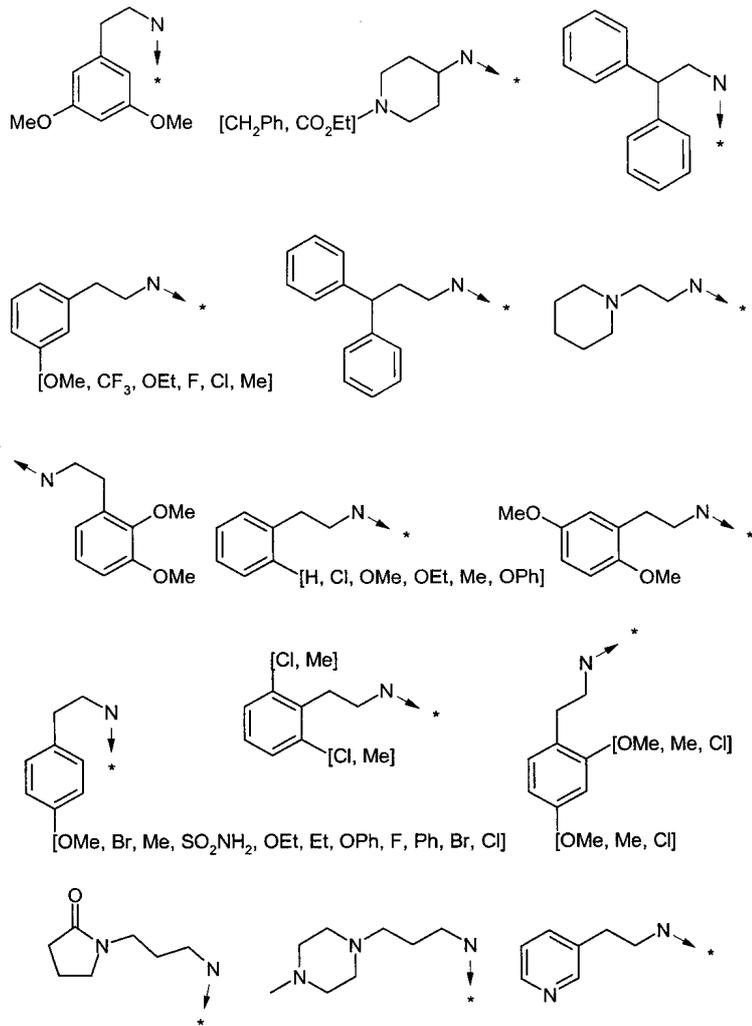
NMR <sup>1</sup>H (DMSO D6, 100 MHz, δ): 9.6 (d, 1H, J=8.6 Hz, NH); 7.49 (d, 2H, J=8.6 Hz); 7.35 (s, 10H); 6.92 (s, 1H, H 아졸); 6.91 (d, 2H, J=8.5 Hz); 6.27 (d, 1H, J=8.5 Hz, NHCH); 4.02 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3.45 (br m, 2H+ 2H, NH<sub>2</sub> 및 NCH<sub>2</sub>); 1.55-1.24 (br m, 4H). MS/LC: m/z=535 (M+ H).

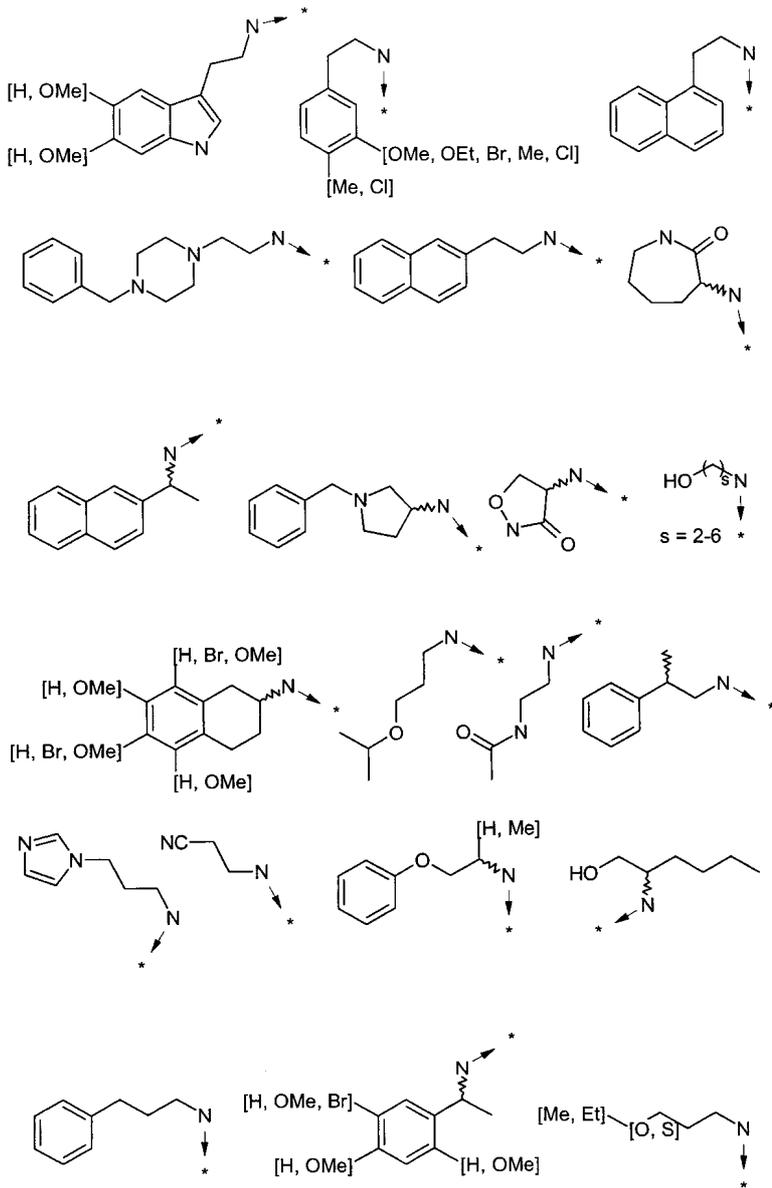
본 발명자들의 자동 시스템 (ACT MOS 496)을 이용하여 일련의 2-아릴이미노-1,3-티아졸-4(3H)-카르복스아미드를 방법 C에 따라 합성하였다:

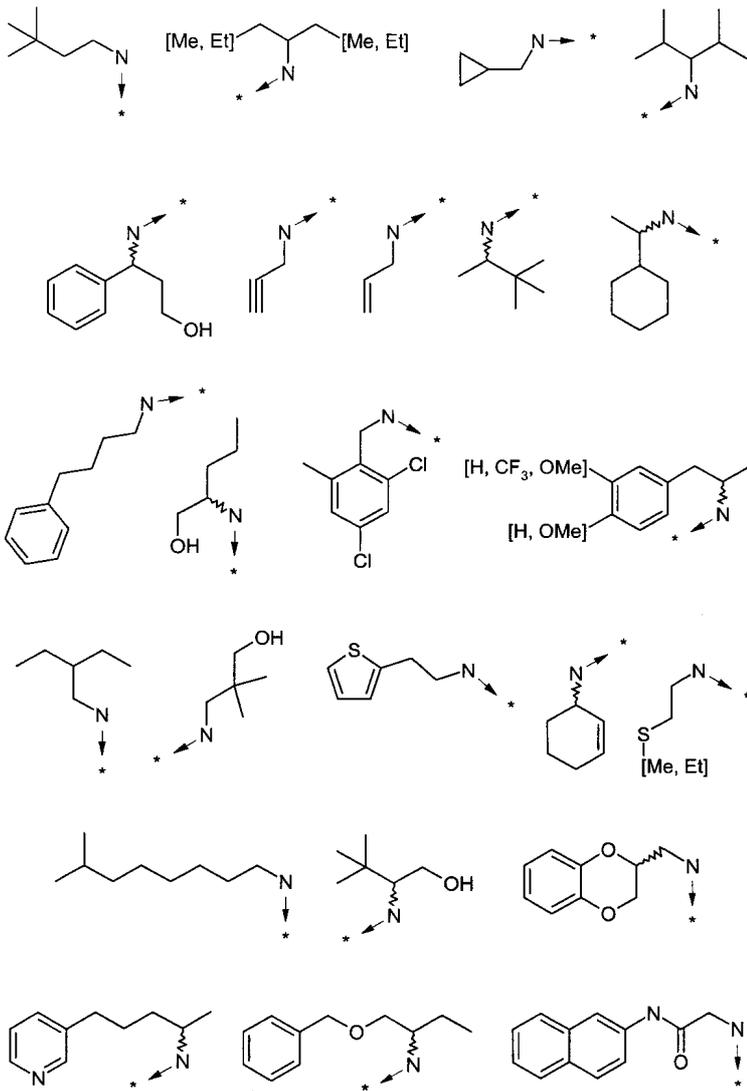
- R1 및 R2 기는 방법 A에 기재된 바와 동일
- R3 = -CO-R5
- R4 = H
- R5 기:

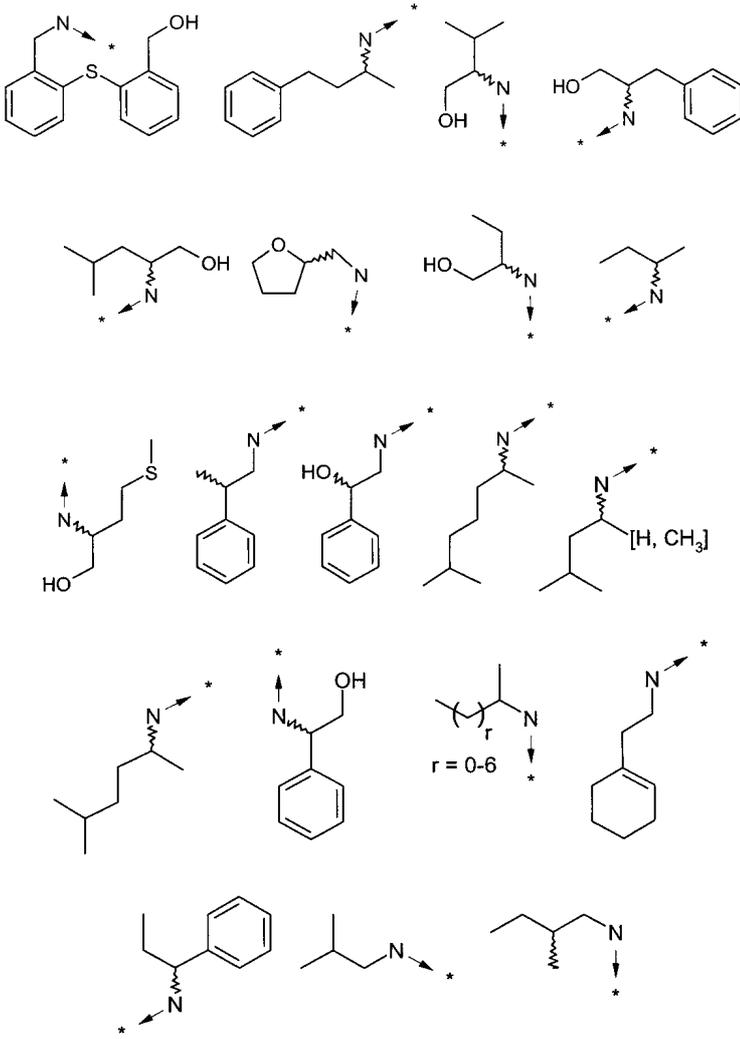




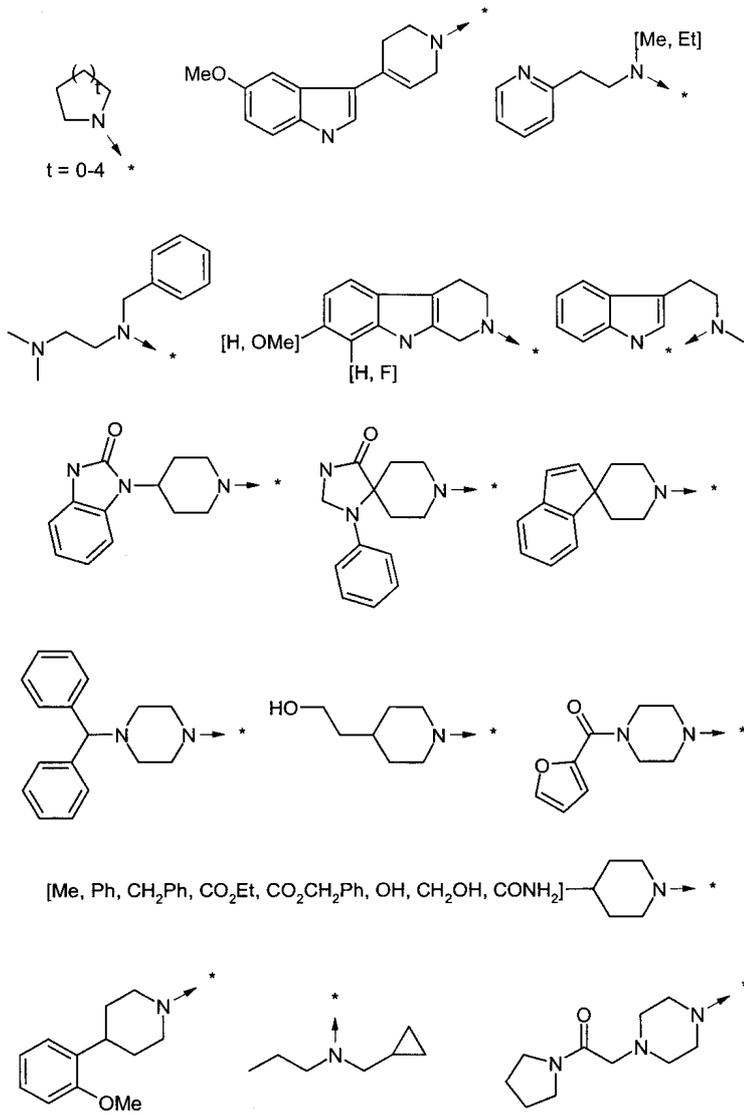


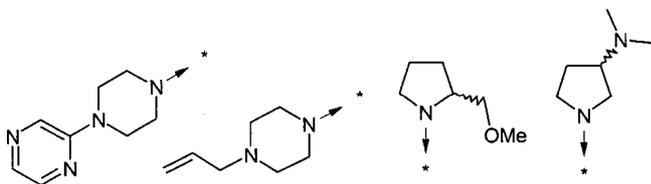
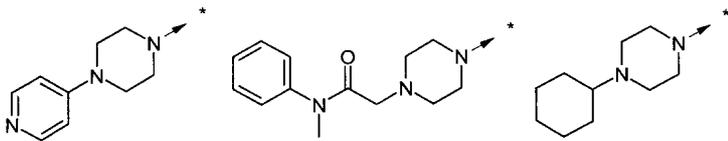
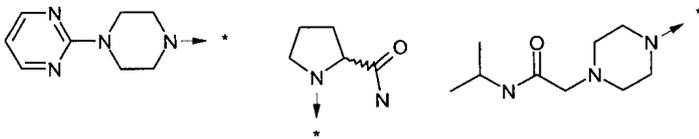
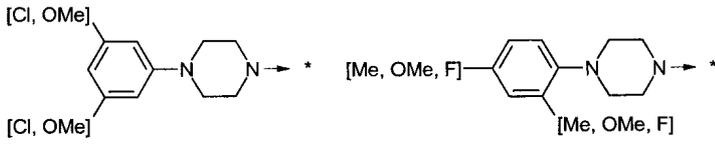
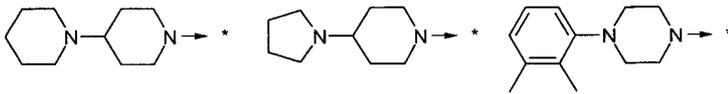
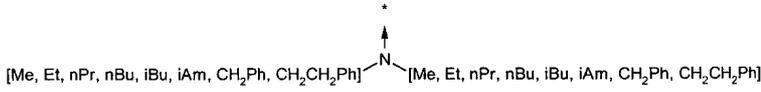
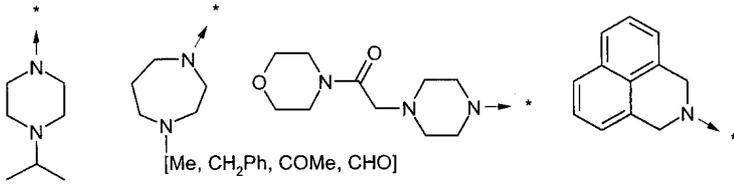


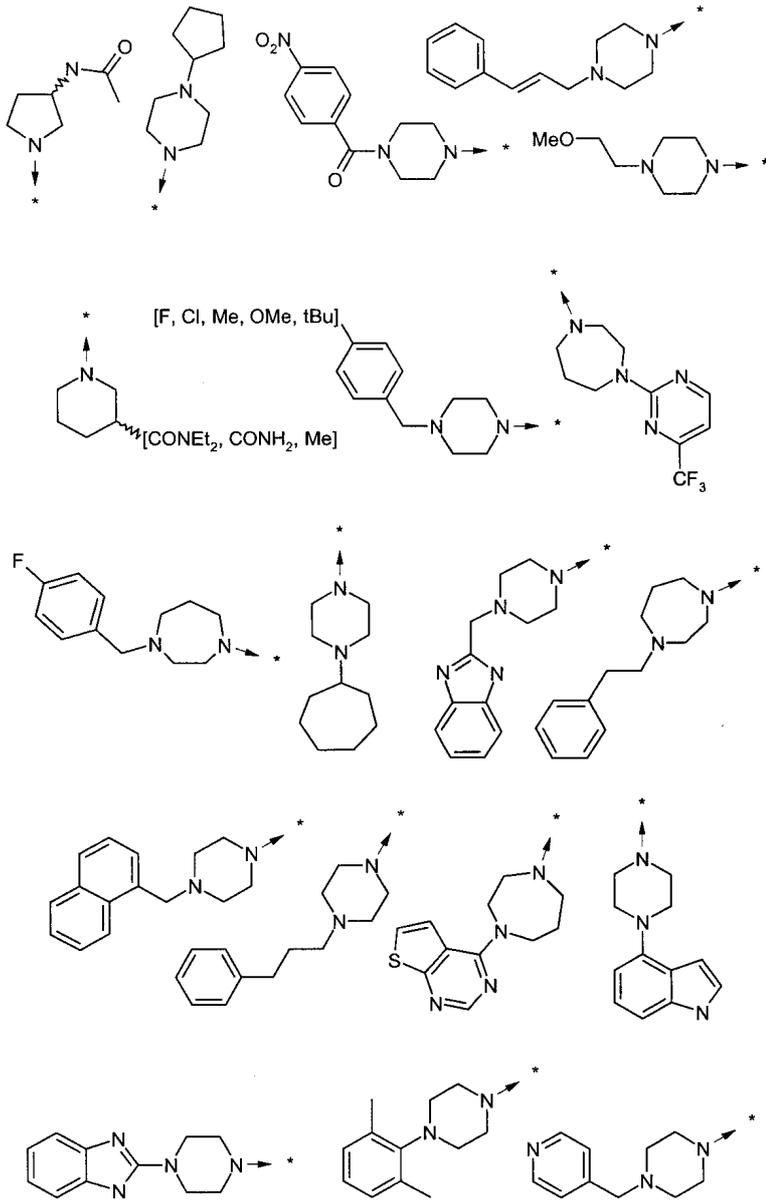


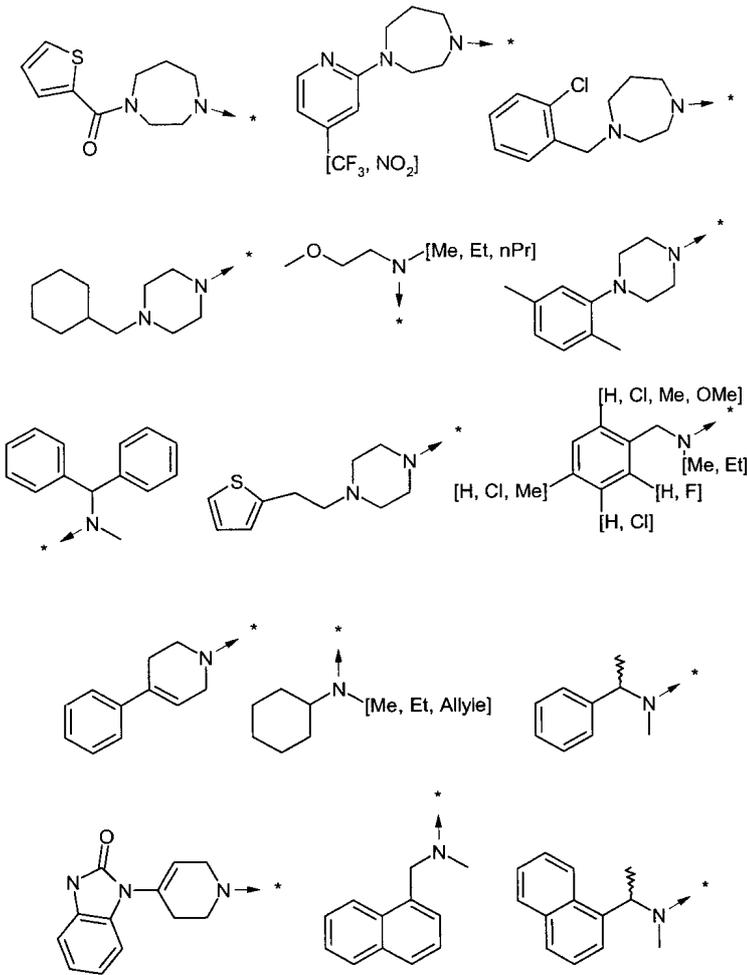






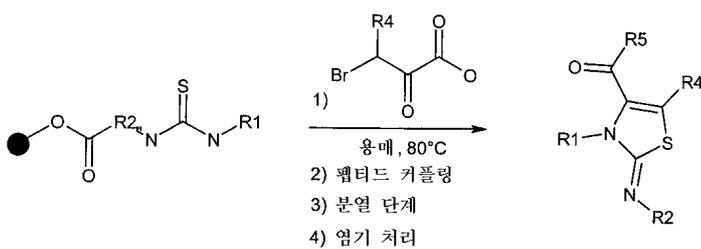






방법 D

2-아릴이미노-1,3-티아졸-4(3H)-카르복스아미드의 합성

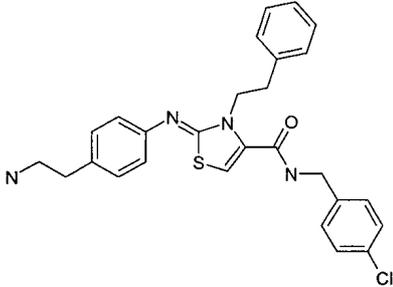


일반 방법: 방법 B로 제조한 티오우레아 수지에서 출발하여 디옥산 또는 DMF와 같은 비양성자성 용매 중 80 °C에서 2 내지 3 시간 동안 α-브로모피루브산 (2 내지 5 당량)의 위치 선택성 고리화 단계를 수행하였다. 그후, 수지를 DMF, 메탄올 및 DCM으로 연속해서 세척한 후, 감압하에 건조시켰다. 여러가지 표준 커플링제 (4 내지 5 당량), 예컨대 디시클로헥실카르보다이미드(DCC), 디이소프로필카르보다이미드(DIC), DIC/N-히드록시벤조트리아졸(HOBt) 혼합물, 벤조트리아졸릴 옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBOP), 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU) 또는 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU) 및 아민화 화합물 (4 내지 5 당량)을 사용하여 DMF 중 주변 온도에서 1 내지 24 시간 동안 펩티드 커플링을 수행하였다 [Knorr, R.; Trzeciak, A.; Bannwarth, W.; Gillissen, D. Tetrahedron Lett. 1989, 30, 1927-1930]. 2-아릴이미노-1,3-티아졸-4(3H)-카르복스아미드 수지를 산성 조건하에서 (50%의 DCM/트리플루오로아세트산) 1 내지 2 시간 동안 분열시킨 후, DCM으로 세척하였다. 용매를 증발 제거하고, 염기성 조건하에서 (탄산수소나트륨 포화 용액) 처리한 후 DCM으로 추출하거나 염기성 알루미나 카트리지 (500 mg, 인터킴)에서 메탄올로 용출시켜 유리 염기를 단리하였다.

실시예 4

(2Z)-2-{{[4-(2-아미노에틸)페닐]이미노}-N-(4-클로로벤질)-3-(2-페닐에틸)-2,3-디히드로-1,3-티아졸-4-카르복스아미드

(C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>OS, MM=491.05):



아미드화 수지 (제조에 20 참조) 200 mg (190 μmol, 로딩량 0.946 mmol/g)에 디메틸포름아미드 3 ml 중의 페닐에틸이소티오시아네이트 (310 mg, 1.9 mmol, 10 당량)을 첨가하였다. 주변 온도에서 밤새 교반시켜 카이저 닐히드린 시험에서 네가티브로 나타났다. 그후, 수지를 DMF (5×3 ml) 및 DCM (5×3 ml)으로 연속해서 세척한 후, 1 시간 동안 진공하에 건조하고, 디메틸포름아미드 3 ml로 미리 희석시킨 브로모피루브산 (63.4 mg, 380 μmol, 2 당량)를 첨가하였다. 이 혼합물을 80°C에서 2.5 시간 동안 교반시켰다. 수지를 여과하고, DMF (5×3 ml), 메탄올 (3×3 ml) 및 DCM (5×3 ml)으로 세척하였다. 무수 DMF 2 ml로 희석시킨 TBTU 244 mg (0.76 mmol, 4 당량)으로 카르복실산 수지를 1 시간 동안 예비 활성화시켰다. 그후, 무수 DMF 1 ml에 용해시킨 4-클로로벤질아민 110 mg (0.76 mmol, 4 당량)을 첨가하고, 주변 온도에서 밤새 교반시킨 후 수지를 여과하였다. DMF (5×3 ml), 메탄올 (3×3 ml) 및 DCM (3×3 ml)으로 연속으로 세척하여 수지를 얻고, 이를 산성 조건하에서 (50%의 DCM/트리플루오로아세트산) 1시간 30분 동안 처리하였다. 수지를 DCM (5×1 ml)으로 세척하고, 여액을 감압하에 증발시켰다. DCM에 녹인 잔류물을 탄산수소나트륨 포화 용액으로 중화시키고, 증발 후 고체가 얻어졌다 (38.2 mg; 수율 41%; UV 순도).

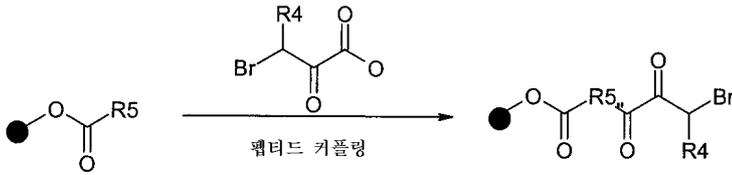
NMR <sup>1</sup>H (DMSO D6, 400 MHz, δ): 9.1 (m, 1H); 7.39 (d, 2H, J=8.4 Hz); 7.33 (d, 2H, J=8.4 Hz); 7.25 (q, 2H, J=6.8 Hz); 7.19 (q, 1H, J=7.2 Hz); 7.11 (m, 4H); 6.8 (d, 2H, J=8 Hz); 6.75 (s, 1H, H 아졸); 4.34 (d, 2H, J=6 Hz); 4.27 (t, 2H, J=6.8 Hz); 3.14 (m, 1H); 2.89 (t, 2H, J=6.8 Hz); 2.73 (t, 1H, J=7.2 Hz); 2.62 (m, 2H). MS/LC: m/z=491.24 (M+H)<sup>+</sup>.

본 발명자들의 자동 시스템 (ACT MOS 496)을 이용하여 일련의 2-아릴이미노-1,3-티아졸-4(3H)-카르복스아미드를 방법 D에 따라 합성하였다:

- R1 및 R2 기는 방법 B에 기재된 바와 동일
- R3 = -CO-R5
- R4 = H
- R5 기는 방법 C에 기재된 바와 동일

방법 E

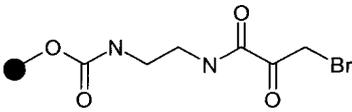
α-브로모피루브산으로 관능화된 일보호된 디아민 수지의 제조



일반 방법: 일보호된 대칭성 1차 또는 2차 디아민 수지 (방법 A에 기재되어 있는 제법)를 주변 온도에서 DMF와 같은 용매 중에서 α-브로모피루브산 (10 당량), DIC (10 당량) 및 HOBt (10 당량)으로 펩티드 커플링시켜 관능화하였다. 2 내지 24 시간 동안 교반시킨 후 수지를 DMF 및 DCM으로 연속해서 세척하고, 진공하에 건조시켰다. 네가티브 카이저 닐히드린 시험에 의해 완전히 관능화되었음을 알 수 있었다.

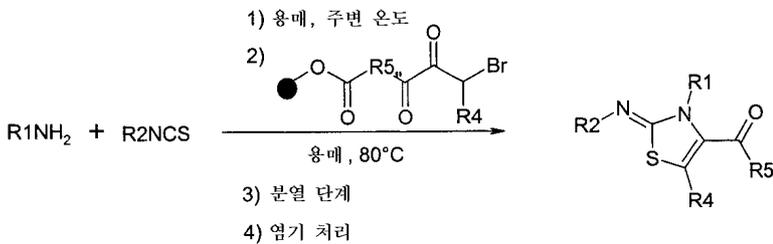
제조예 22

2-[(3-브로모-2-옥소프로파노일)아미노]에틸 왕 수지의 N-카르바메이트



HOBt (0.93 g, 6.88 mmol) 및 α-브로모피루브산 (1.18 g, 6.88 mmol)을 DMF (0.5 M) 28 ml 중에 용해시켰다. 그후, DIC (1.07 ml, 6.88 mmol)을 시린지로 첨가하여 산을 활성화시켰다. 이 혼합물을 주변 온도에서 약 15 분 동안 교반시킨 후, 이를 에틸렌 디아민 왕 수지의 N-카르바메이트 (0.8 g, 0.688 mmol, 로딩량 0.86 mmol/g)에 첨가하였다. 주변 온도에서 3 시간 동안 교반시킨 후, 카이저 닐히드린 시험은 네가티브였다. 수지를 여과하고, DMF (5×20 ml) 및 DCM (5×20 ml)으로 연속해서 세척한 후, 진공하에 건조하였다. 브롬의 원소 분석으로 계산된 0.525 mmol/g의 로딩량으로 황토색 수지 (0.812 g)가 얻어졌다.

2-아릴이미노-1,3-티아졸-4(3H)-카르복스아미드의 합성

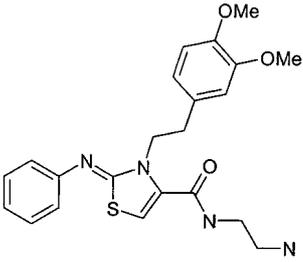


일반 방법: DMF 또는 디옥산과 같은 용매 중에서 등몰량의 1차 아민과 방향족 또는 헤테로방향족 이소티오시아네이트를 혼합하여 티오우레아를 형성하였다. 주변 온도에서 2 내지 24 시간 동안 교반시킨 후, 티오우레아 (2 내지 5 당량)를 관능화된 수지에 첨가한 후, 80 °C에서 2 내지 4 시간 동안 가열하였다. 2-아릴이미노-1,3-티아졸-4(3H)-카르복스아미드 수지를 산성 조건하에서 (50%의 DCM/트리플루오로아세트산) 1 내지 2 시간 동안 처리하여 분열시킨 후, DCM으로 세척하였다. 용매를 증발 제거하고, 염기성 조건하에서 (탄산수소나트륨 포화 용액) 처리한 후 DCM으로 추출하거나 염기성 알루미나 카트리지 (500 mg, 인터킵)에서 메탄올로 용출시켜 유리 염기를 단리하였다.

실시예 5

(2Z)-N-(2-아미노에틸)-3-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]-2-(페닐이미노)-2,3-디히드로-1,3-티아졸-4-카르복스아미드

(C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S, MM=426.54):

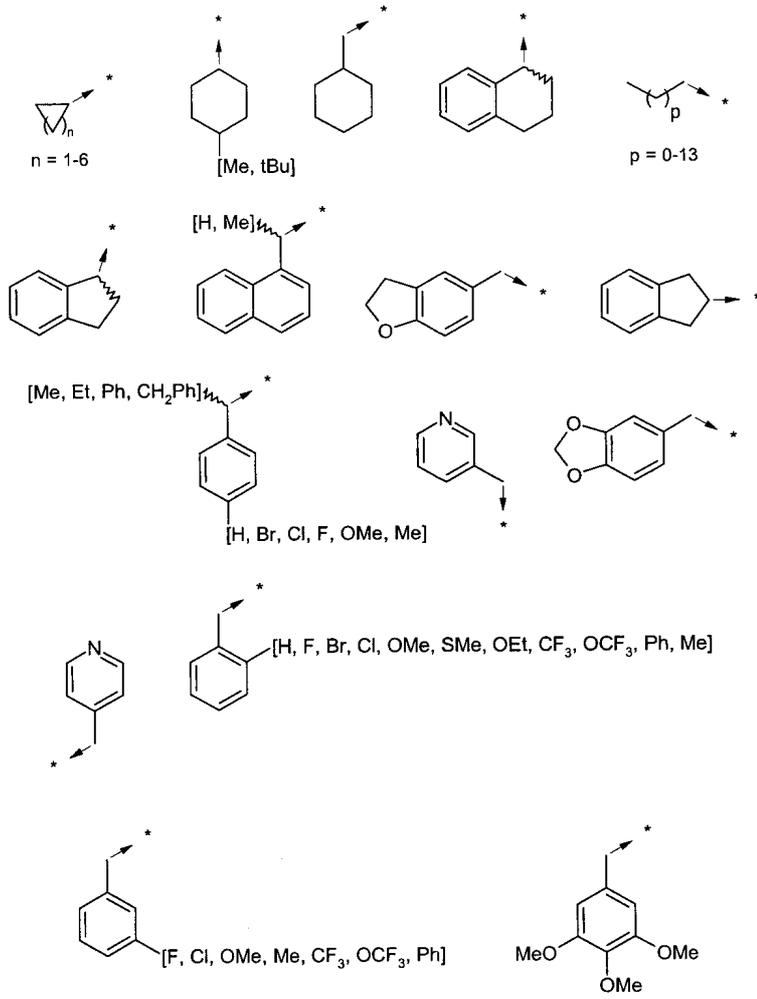


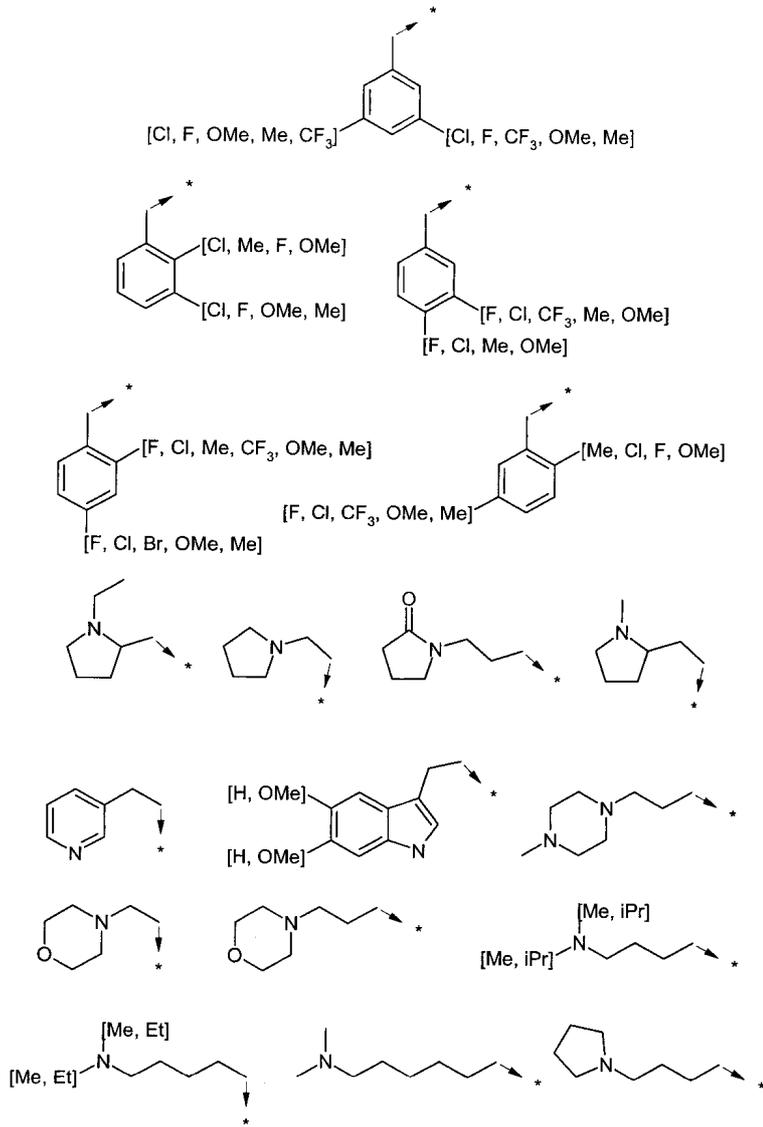
$\beta$ -(3,4-디메톡시페닐)에틸아민 8  $\mu$ l (105  $\mu$ mol, 2 당량) 및 페닐이소티오시아네이트 12.6  $\mu$ l (105  $\mu$ mol, 2 당량)을 DMF 1 ml 중에서 18 시간 동안 교반시켰다. 티오우레아를 수지 (제조예 22) 100 mg (52.5  $\mu$ mol, 로딩량 0.525 mmol/g)에 첨가하고, 이 혼합물을 80  $^{\circ}$ C에서 3 시간 동안 가열하였다. 그후, 수지를 여과한 후, DMF (5 $\times$ 1 ml), 메탄올 (5 $\times$ 1 ml) 및 DCM (5 $\times$ 1 ml)으로 연속해서 세척하였다. 수지를 진공하에 건조시킨 후, 50% DCM/TFA 혼합물 1 ml를 첨가하였다. 주변 온도에서 1.5 시간 동안 교반을 수행하고, 수지를 여과하고, DCM으로 세척하였다. 증발 후 잔류물을 회수하고, 염기성 알루미늄 카트리지에서 메탄올로 용출시켜 유리 아민에 상응하는 갈색 고체 22.2 mg (정량적 수율: 230 nm에서 UV 순도 93.4%)이 단리되었다.

NMR  $^1$ H (DMSO D6, 100 MHz,  $\delta$ ): 8.42 (m, 1H, NH); 7.32 (t, 2H, J=7.1 Hz); 7.08-6.63 (m, 6H); 5.76 (s, 1H, H 아 줄); 4.31 (t, 2H, J=6.6 Hz); 3.72 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 3.32 (br s, 2H); 3.17 (m, 2H); 2.89 (m, 2H); 2.62 (m, 2H). MS/LC: m/z=427.17 (M+H)<sup>+</sup>.

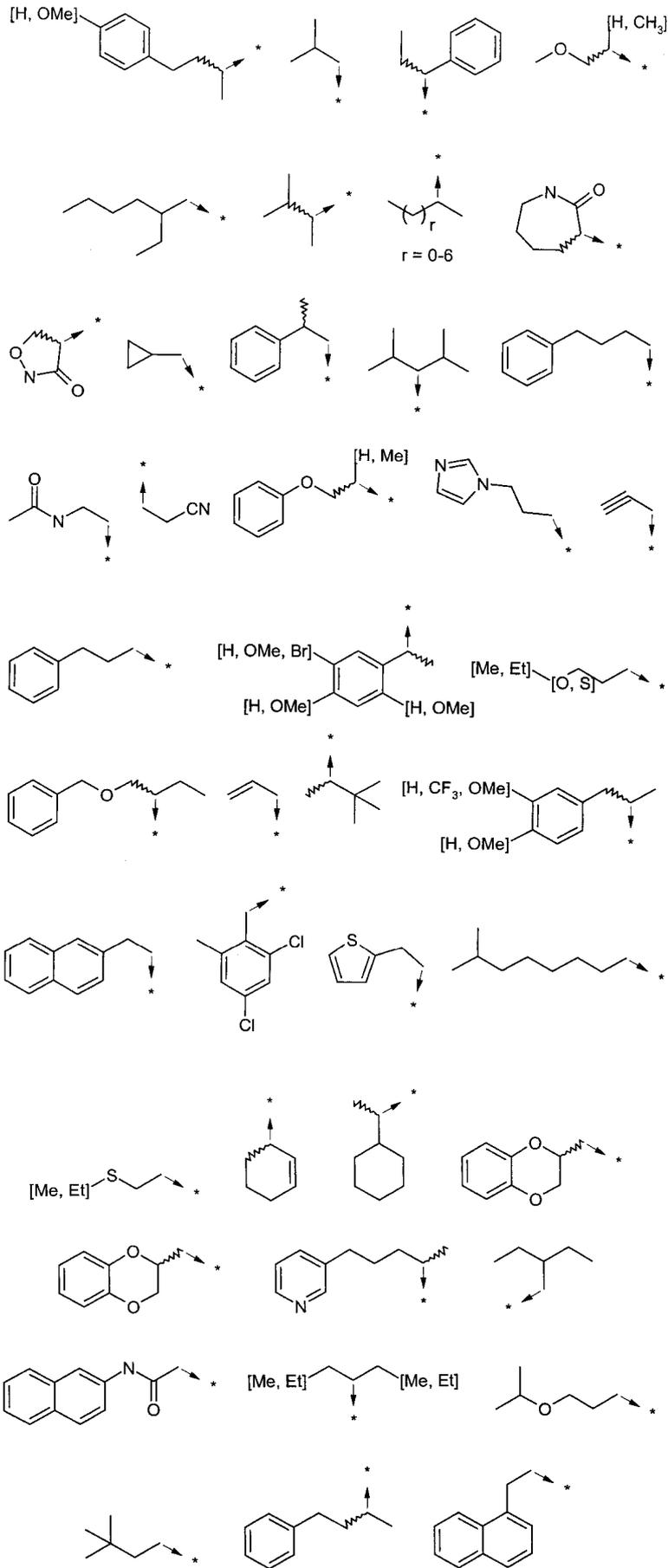
본 발명자들의 자동 시스템 (ACT MOS 496)을 이용하여 일련의 2-아릴이미노-1,3-티아졸-4(3H)-카르복스아미드를 방법 E에 따라 합성하였다:

- R1 기:







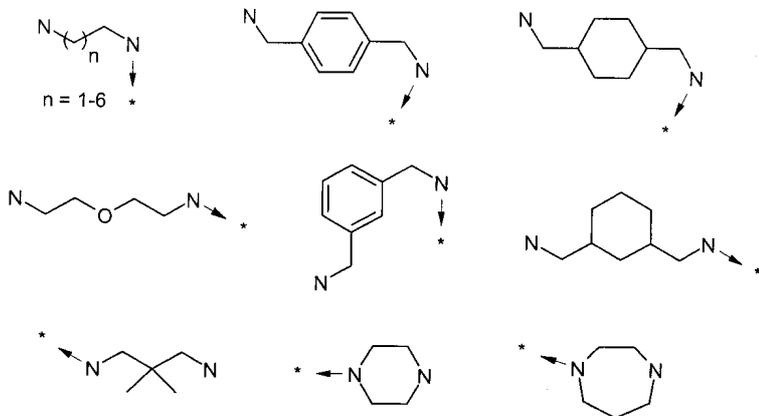


- R2 기는 방법 A에 기재된 바와 동일

- R3 = -CO-R5

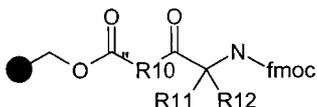
- R4 = H

- R5 가:



방법 F

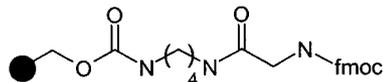
N-보호된 아미노산 (Fmoc)으로 관능화된 일보호된 디아민 수지의 제조



일반 방법: 시판되는 N-Fmoc 아미노산 (4 내지 10 당량) [Bunin, B.A. The Combinatorial Index, Academic Press, 1998, p. 77-82]으로 일보호된 디아민 수지를 여러가지 표준 커플링제 (4 내지 10 당량), 예컨대 디시클로헥실카르보다이미드(DCC), 디이소프로필카르보다이미드(DIC), DIC/N-히드록시벤조트리아졸(HOBt) 혼합물, 벤조트리아졸릴옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBOP), 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU) 또는 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU)를 사용하여 DMF 중 주변 온도에서 1 내지 24 시간 동안 펩티드 커플링시켰다. 그후, 수지를 DMF 및 DCM 으로 연속해서 세척하였다. 카이저 닐히드린 시험이 네가티브가 될 때까지 커플링 과정을 반복하였다 (1 내지 2회).

제조예 23

4-[[[(9H-플루오렌-9-일메톡시)카르보닐]아미노}아세틸]아미노]부틸 왕 수지의 N-카르바메이트



Fmoc-Gly-OH 산 (2.36 g, 7.94 mmol)을 DMF 22 ml 중의 HOBt (1.07 g, 7.94 mmol) 및 DIC (1.25 ml, 7.94 mmol)로 5분 동안 활성화시킨 후, 이 혼합물을 DMF 10 ml에 미리 팽윤시킨 부틸아민 N-카르바메이트 왕 수지 (1 g, 로딩량 0.794 mmol/g)에 첨가하였다. 주변 온도에서 18 시간 동안 교반시킨 후, 수지를 DMF (5×20 ml) 및 DCM (5×20 ml)으로 연속해서 세척시킨 후, 진공하에 건조시켰다. 이렇게 얻어진 담황색 수지 1.27 g은 카이저 닐히드린 시험에서 네카티브를 나타냈다.

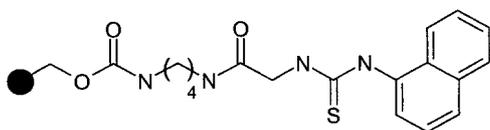
티오우레아 수지의 제조



일반 방법: 상기한 수지를 20% DMF/피페리딘 혼합물로 탈보호하였다. 주변 온도에서 1 시간 동안 교반시킨 후, 수지를 여과하고, DMF 및 DCM으로 연속해서 세척하였다. 탈보호/세척 단계를 두번째 반복하고, 수지를 진공하에 건조시켰다. 이를 DMF 또는 DCM과 같은 용매 중에 미리 팽윤시킨 후, 방향족 또는 헤테로방향족 이소티오시아네이트 (5 내지 10 당량)를 첨가하였다. 이 혼합물을 주변 온도에서 2 내지 24 시간 동안 교반시킨 후, 수지를 여과하고, DMF 및 DCM으로 연속해서 세척하였다. 그후, 수지를 진공하에 건조하고, 네가티브 카이저 닐히드린 시험으로 치환 반응이 완결되었음을 확인하였다.

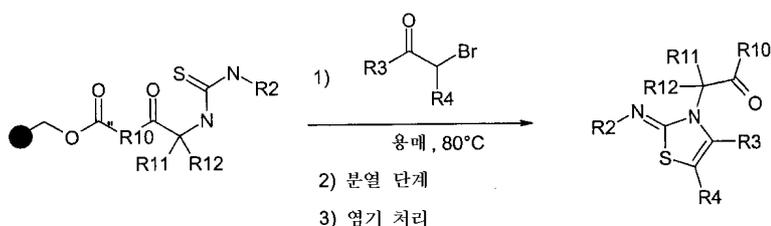
제조예 24

4-[[{(1-나프틸아미노)카르보티오일}아미노}아세틸]아미노]부틸 N-카르바메이트 왕 수지



상기 수지 (제조예 23 참조) 1.27 g을 20% DMF/피페리딘 14 ml로 탈보호하였다. 이 혼합물을 주변 온도에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그후, 수지를 여과하고, DMF (5×30 ml) 및 DCM (5×30 ml)으로 세척하였다. 탈보호/세척 단계를 1회 반복한 후, 수지를 진공하에 건조시켰다. 이로써 황의 원소 분석으로 계산된 로딩량 0.758 mmol/g으로 담황색 수지 0.781 g이 얻어졌다. DMF 6 ml로 희석시킨 1-나프틸이소티오시아네이트 416 mg (2.2 mmol, 10 당량)을 이 티오우레아 수지 0.3 g (0.22 mmol)에 첨가하였다. 이 혼합물을 주변 온도에서 18 시간 동안 교반시켰다. 그후, 수지를 여과하고, DMF (5×20 ml) 및 DCM (5×20 ml)으로 연속해서 세척하였다. 진공하 건조 후, 질소의 원소 분석으로 계산된 0.66 mmol/g의 로딩량으로 담황색 수지 310 mg이 단리되었다.

2-아릴이미노-2,3-디히드로티아졸의 합성

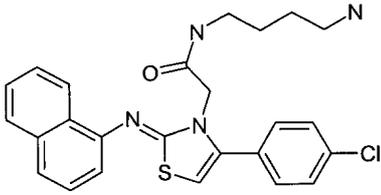


일반 방법: 디옥산, DMF 또는 N-메틸피롤리디논과 같은 비양성자성 용매 중 80 °C에서 2 내지 3 시간 동안 티오우레아 수지와 α-브로모케톤 (2 내지 5 당량) 간에 위치 선택성 고리화 단계를 수행하였다. 그후, 수지를 DMF, 메탄올 및 DCM으로 연속해서 세척한 후, 감압하에 건조시켰다. 2-아릴이미노-2,3-디히드로티아졸 수지를 산성 조건하에서 (50%의 DCM/트리플루오로아세트산) 1 내지 2 시간 동안 분열시킨 후, DCM으로 세척하였다. 용매를 증발 제거하고, 염기성 조건하에서 (탄산수소나트륨 포화 용액) 처리한 후 DCM으로 추출하거나 염기성 알루미늄 카트리지 (500 mg, 인터킵)에서 메탄올로 용출시켜 유리 염기를 단리하였다.

실시예 6

N-(4-아미노부틸)-2-((2Z)-4-(4-클로로페닐)-2-(1-나프틸이미노)-1,3-티아졸-3(2H)-일)아세트아미드

(C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>OS, MM=465.02)



티오우레아 수지 (제조예 24) 80 mg (52.8  $\mu\text{mol}$ , 로딩량 0.66 mmol/g) 및 2-브로모-4'-클로로아세트페논 25.1 mg (105.6 mmol, 2 당량)을 DMF 1 ml 중에 희석하였다. 이 혼합물을 80  $^{\circ}\text{C}$ 에서 2 시간 동안 가열하였다. 그후, 수지를 여과하고, DMF (5 $\times$ 1 ml), 메탄올 (5 $\times$ 1 ml) 및 DCM (5 $\times$ 1 ml)으로 세척한 후, 진공하에 건조하였다. 50% DCM/TFA 혼합물 1 ml를 첨가한 후, 1 시간 30분 동안 교반시켰다. 수지를 여과하고, DCM으로 세척하였다. 여액을 증발시킨 후, 염기성 알루미나에 용출시키기 위해 메탄올에 재희석시켰다. 이로써 증발 후 유리 염기에 상응하는 황색 고체 20.6 mg (수율 84%: 220 nm에서 UV 순도 94.2%)이 단리되었다.

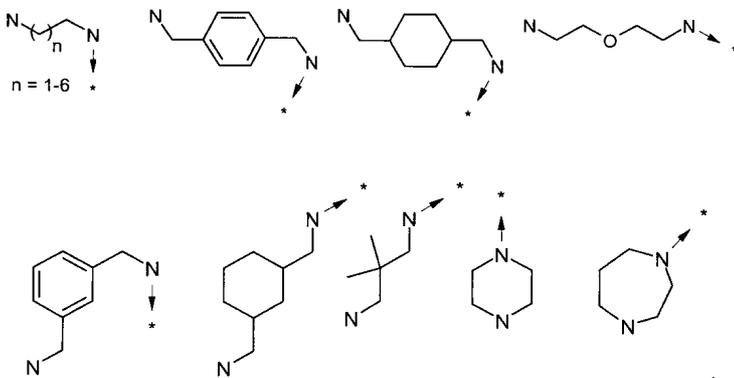
NMR  $^1\text{H}$  (DMSO D6, 100 MHz,  $\delta$ ): 8.36 (t, 1H, J=4.7 Hz, NH); 8.12 (dd, 1H, J=2.1 및 7.3 Hz); 7.87 (dd, 1H, J=2.7 및 6.3 Hz); 7.63-7.34 (m, 8H); 7.13 (dd, 1H, J=1.6 및 6.7 Hz); 6.33 (s, 1H, H 아졸); 4.44 (br s, 2H); 3.14 (m, 2H); 2.7 (m, 2H); 1.5 (m, 4H). MS/LC: m/z=465.21 (M+ H) $^{+}$ .

본 발명자들의 자동 시스템 (ACT MOS 496)을 이용하여 일련의 2-아릴이미노-2,3-디히드로티아졸을 방법 F에 따라 합성하였다:

- R1 = -C(R11R12)-CO-R10

- R2, R3 및 R4 기는 방법 A에 기재된 바와 동일

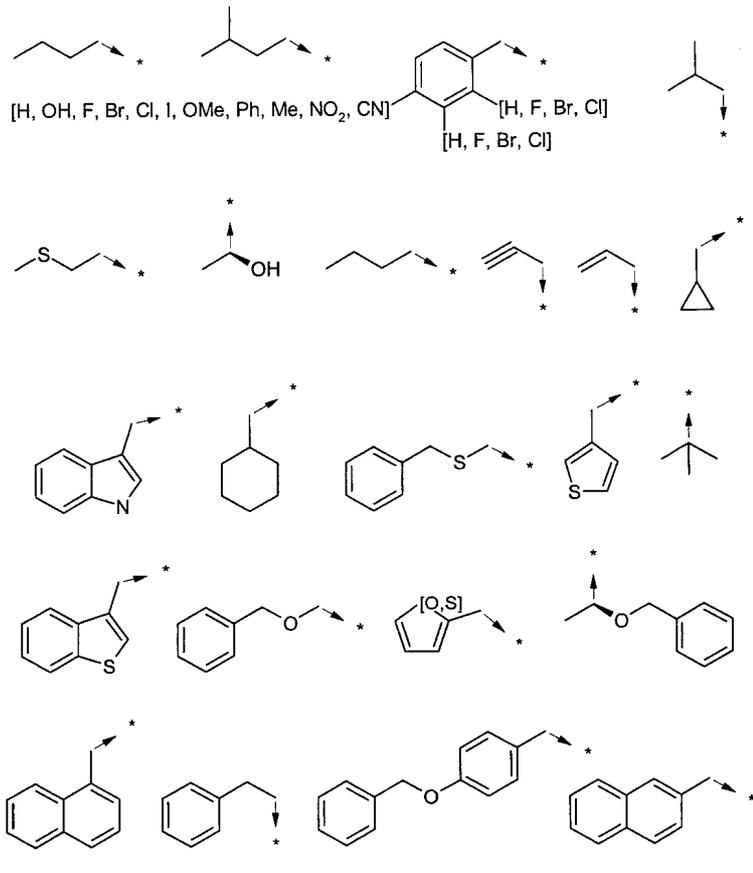
- R10 기:



- R11 = H

- R12 기:



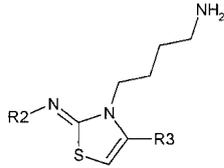
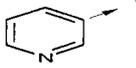
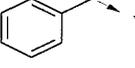
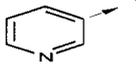
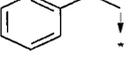
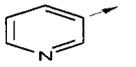
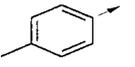
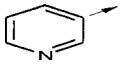
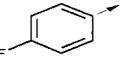
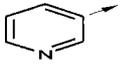
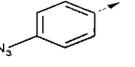
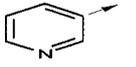
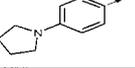
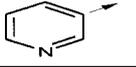
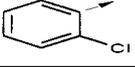
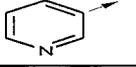
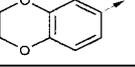
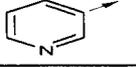
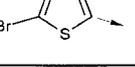
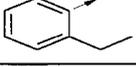
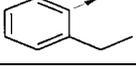
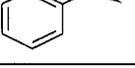


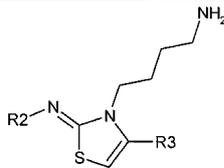
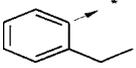
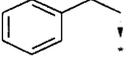
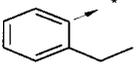
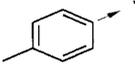
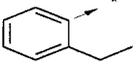
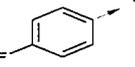
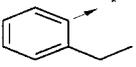
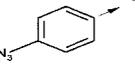
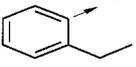
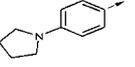
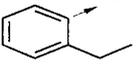
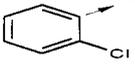
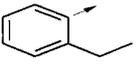
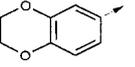
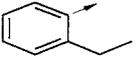
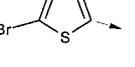
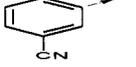
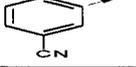
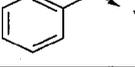
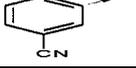
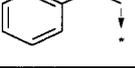
**실시예**

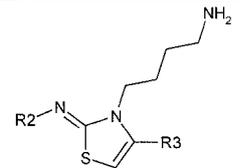
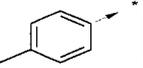
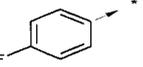
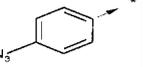
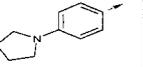
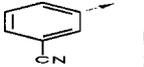
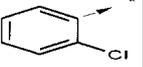
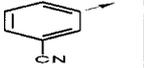
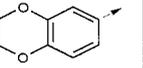
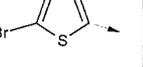
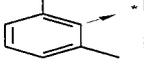
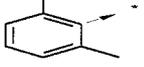
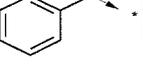
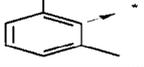
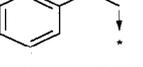
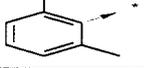
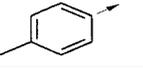
상기 기재된 방법 A, B, C, D, E 및 F에 따른 실시예를 하기에 나타낸다. 이들 실시예는 상기 공정을 예시하기 위해 제시되는 것일 뿐 어떠한 경우에도 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다.

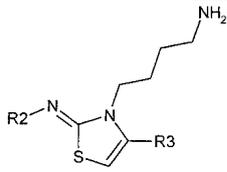
수득된 화합물들은 이들의 체류 시간 (rt) 및 질량 분광법에 의해 특성화되었다.

실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
7			91.2	3.09	304.2
8			93.1	3.38	338.2
9			94	3.56	352.2
10			93.3	3.42	338.2
11			96.6	3.25	342.2
12			96.4	3.46	365.2
13			91.9	3.86	393.2
14			96.4	3.44	358.2
15			95.6	3.34	382.2
16			94.5	3.7	408
17			54.43	2.9	305.2

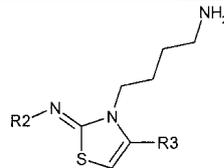
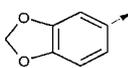
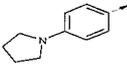
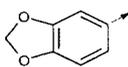
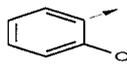
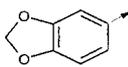
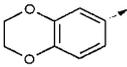
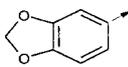
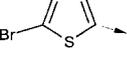
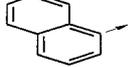
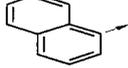
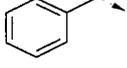
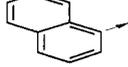
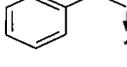
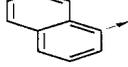
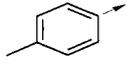
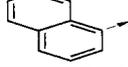
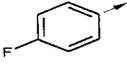
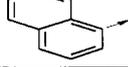
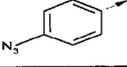
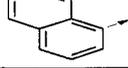
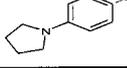
					
실시예	R2	R3	순도 (%)	제류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
18			50.4	3.14	339.2
19			48.9	3.38	535.2
20			39.3	3.26	339.2
21			49.5	3.06	343.2
22			42.3	3.29	366.2
23			43.4	3.7	394.3
24			56.7	3.16	359.2
25			45.3	3.09	383.2
26			45.7	3.3	409
27			96.8	3.41	332.3
28			92.8	3.7	366.3

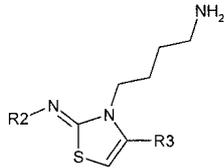
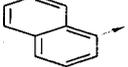
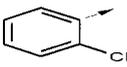
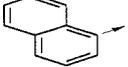
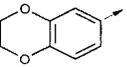
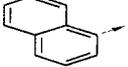
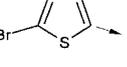
					
실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
29			90.6	3.84	380.3
30			93.7	3.76	366.3
31			94.4	3.63	370.2
32			89.1	3.82	393.2
33			90.1	4.12	410.2
34			96.7	3.83	386.2
35			95.8	3.67	410.2
36			93.4	4.17	436.1
37			88.4	3.64	329.25
38			91.8	4.03	363.2
39			88.6	4.15	377.2

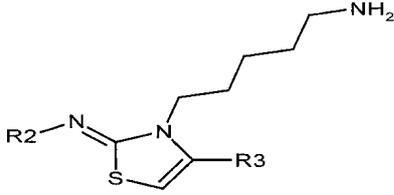
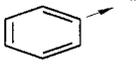
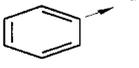
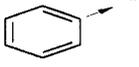
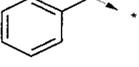
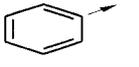
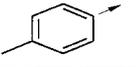
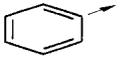
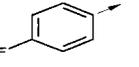
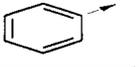
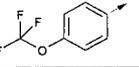
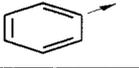
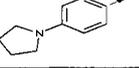
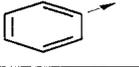
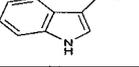
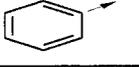
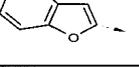
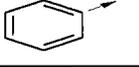
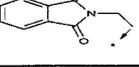
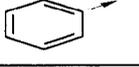
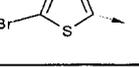
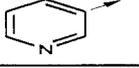
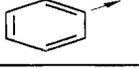
					
실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
40			94.1	4.22	363.2
41			95.2	4.1	376.2
42			92.8	4.35	390.2
43			94.1	4.54	418.2
44			95	4.34	383.1
45			95.1	4.06	407.2
46			93	4.7	433.1
47			96.4	3.32	332.3
48			92.9	3.62	366.3
49			95.6	3.76	380.3
50			95.6	3.64	366.33

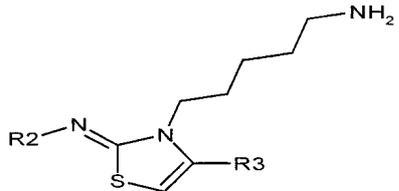
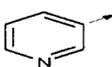
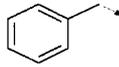
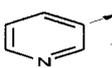
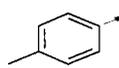
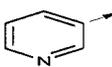
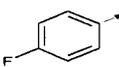
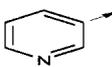
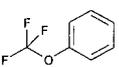
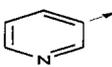
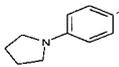
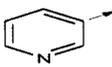
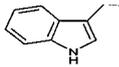
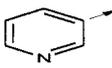
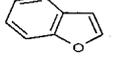
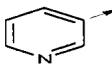
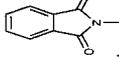
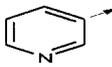
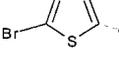
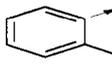
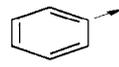
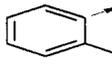
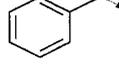
					
실시예	R2	R3	순도 (%)	제류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
51			96	3.51	370.2
52			87	3.69	390.2
53			80.9	4.04	421.3
54			97.1	3.7	436.1
55			94.6	3.59	410.2
56			95.6	3.92	436.1
57			82.1	3.66	368.2
58			90.7	3.94	402.2
59			85.5	4.06	416.2
60			94.4	4.09	402.2
61			95.1	3.99	406.2

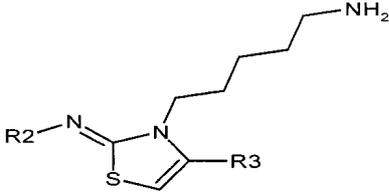
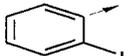
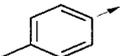
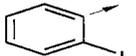
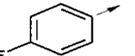
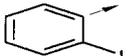
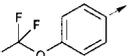
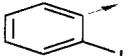
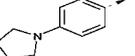
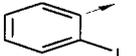
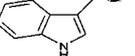
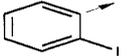
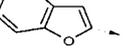
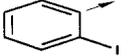
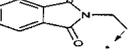
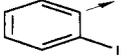
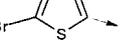
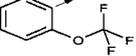
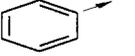
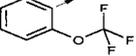
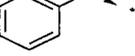
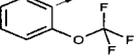
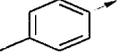
실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
62			93.6	4.21	429.2
63			93.6	4.39	457.2
64			96	4.22	422.1
65			91.6	3.96	446.2
66			94.5	4.65	472
67			97	3.07	348.2
68			93.6	3.36	382.2
69			93.4	3.54	396.2
70			94.7	3.41	382.1
71			96.3	3.24	386.2
72			94.5	3.44	409.1

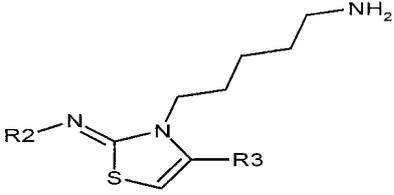
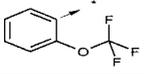
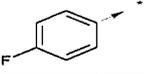
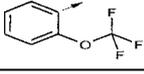
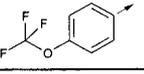
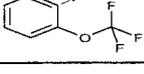
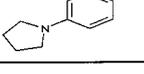
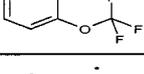
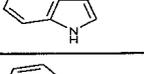
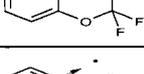
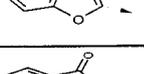
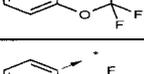
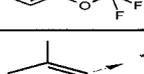
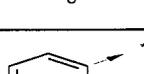
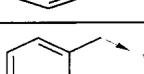
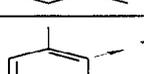
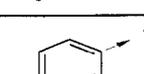
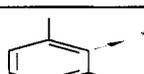
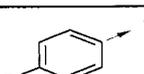
					
실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
73			93.4	3.83	437.2
74			95.4	3.41	402.1
75			95.7	3.32	426.2
76			92.4	3.64	452.2
77			98.1	3.66	324.2
78			91.2	3.98	388.2
79			81.9	4.09	402.2
80			96.1	4.12	388.2
81			96.1	4.03	392.2
82			94.2	4.24	415.2
83			93.3	4.39	443.3

					
실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
84			96.3	4.28	408.1
85			94.2	4.0	432.2
86			95.6	4.7	458.1

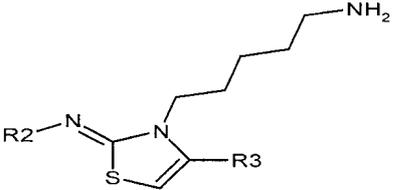
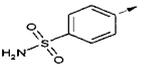
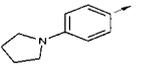
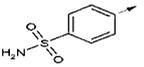
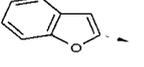
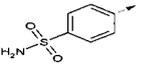
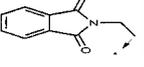
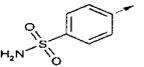
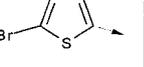
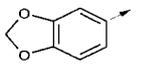
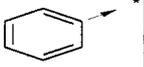
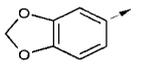
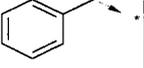
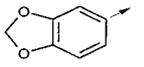
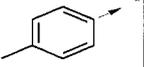
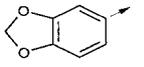
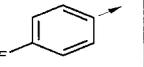
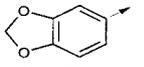
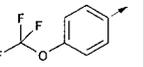
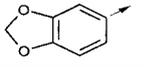
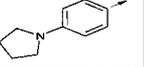
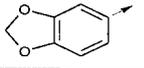
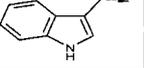
					
실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
87			97	3.35	338.2
88			94	3.51	352.3
89			94	3.58	352.3
90			97	3.42	356.2
91			86	4.01	422.2
92			96	3.99	407.3
93			7	3.65	391.3
94			92	4.11	378.2
95			95	3.43	435.2
96			97	3.91	422.1
97			43	3.19	339.2

					
실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
98			32	3.33	353.2
99			39	3.45	353.2
100			39	3.28	357.2
101			42	3.8	423.2
102			41	3.89	408.2
103			14	3.43	392.2
104			39	3.62	379.2
105			28	3.2	436.2
106			35	3.56	423.1
107			95	4.65	464.1
108			89	4.64	478.2

					
실시예	R2	R3	순도 (%)	제류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
109			82	4.88	478.1
110			92	4.76	482.1
111			90	5.41	548.1
112			86	5.13	533.2
113			9	4.5	517.1
114			95	5.49	504.1
115			80	4.4	561.1
116			89	5.4	548.0
117			96	4.85	422.2
118			91	4.86	436.2
119			88	5.08	436.2

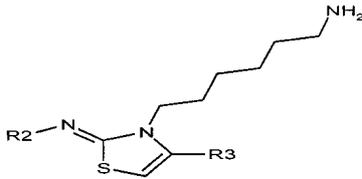
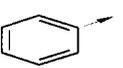
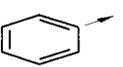
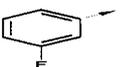
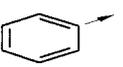
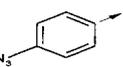
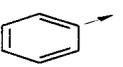
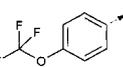
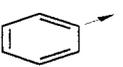
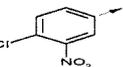
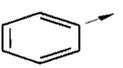
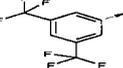
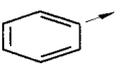
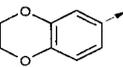
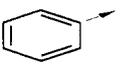
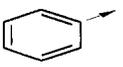
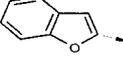
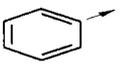
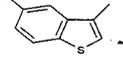
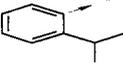
					
실시예	R2	R3	순도 (%)	재류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
120			95	4.96	440.2
121			81	5.56	506.2
122			83	5.34	491.2
123			3	4.7	475.3
124			91	5.59	462.2
125			92	4.61	519.2
126			92	5.52	506.1
127			98	3.63	366.3
128			97	3.76	380.3
129			98	3.82	380.3
130			98	3.67	384.2

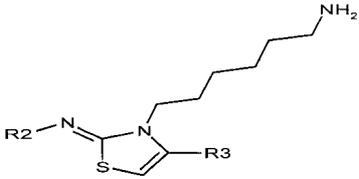
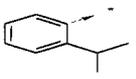
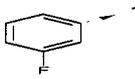
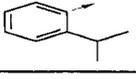
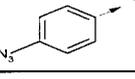
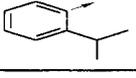
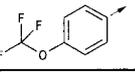
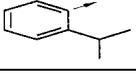
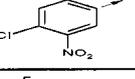
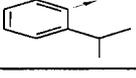
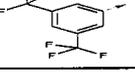
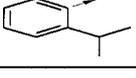
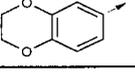
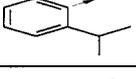
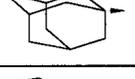
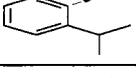
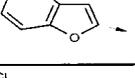
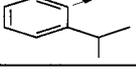
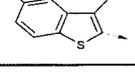
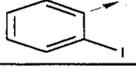
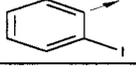
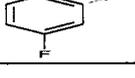
실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
131			97	4.16	450.2
132			96	4.2	435.3
133			21	3.9	419.3
134			88	4.28	406.2
135			97	3.68	463.3
136			82	4.09	450.1
137			93	3.44	417.2
138			94	3.5	431.2
139			95	3.71	431.2
140			95	3.58	435.2
141			94	4.27	501.2

					
실시예	R2	R3	순도 (%)	제류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
142			93	4.05	486.6
143			94	4.28	457.2
144			92	3.39	514.2
145			85	4.16	501.1
146			97	3.36	382.2
147			94	3.53	396.2
148			97	3.6	396.2
149			97	3.43	400.2
150			97	3.95	466.2
151			95	4.01	451.3
152			15	3.57	435.2

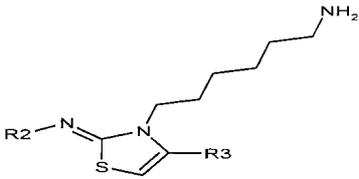
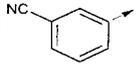
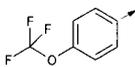
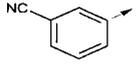
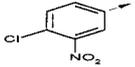
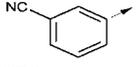
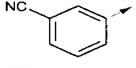
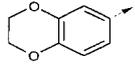
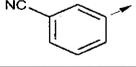
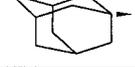
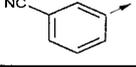
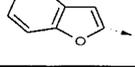
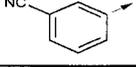
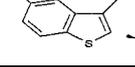
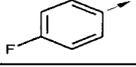
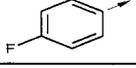
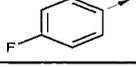
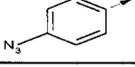
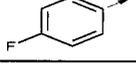
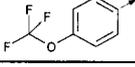
실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
153			94	4.0	422.2
154			95	3.45	479.3
155			95	3.84	466.1
156			96	4.11	388.2
157			90	4.14	402.2
158			96	4.31	402.2
159			96	4.21	406.2
160			97	4.83	472.3
161			95	4.57	457.3
162			96	5.12	428.2
163			88	4.01	485.3

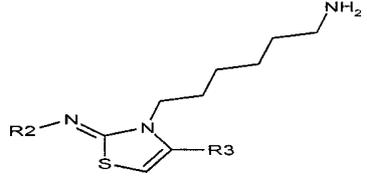
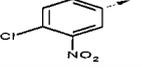
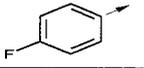
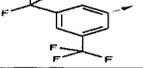
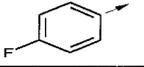
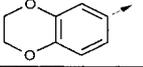
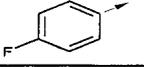
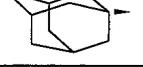
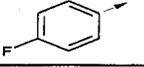
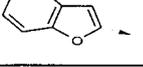
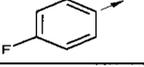
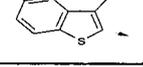
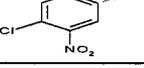
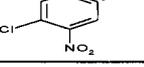
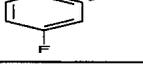
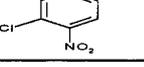
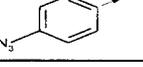
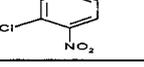
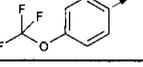
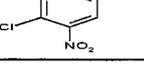
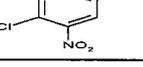
실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
164			97	4.91	472.1

					
실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
165			93	3.52	332.3
166			99	3.76	370.3
167			97	3.9	393.3
168			98	4.25	436.2
169			98	4.14	431.2
170			99	4.79	488.2
171			98	3.74	410.2
172			98	4.28	410.3
173			98	4.38	392.2
174			98	4.73	456.2
175			98	4.06	374.3

					
실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
176			98	4.37	412.3
177			97	4.46	435.3
178			98	4.8	478.3
179			99	4.78	473.3
180			94	5.43	530.3
181			97	4.27	452.3
182			85	4.73	452.4
183			98	5.07	434.3
184			93	5.33	498.3
185			98	4.61	458.2
186			97	5.23	496.1

실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
187			96	5.34	519.1
188			97	5.72	562.1
189			98	5.57	557.1
190			96	6.16	614.1
191			96	4.97	536.1
192			85	5.67	536.2
193			96	5.86	518.1
194			97	6.32	582.1
195			96	4.16	357.3
196			98	4.74	395.2
197			97	4.86	418.2

					
실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
198			98	5.26	461.2
199			98	5.12	456.2
200			97	5.72	513.2
201			96	4.51	435.2
202			98	5.18	435.3
203			95	5.37	417.2
204			95	5.84	481.2
205			96	3.63	350.3
206			98	3.95	388.2
207			95	4.07	411.2
208			98	4.44	454.2

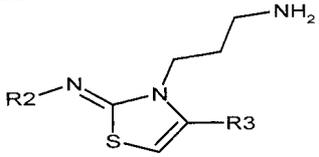
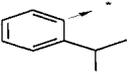
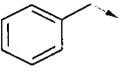
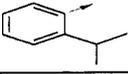
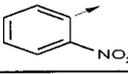
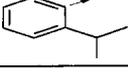
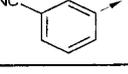
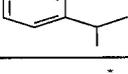
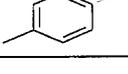
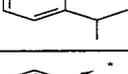
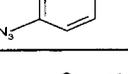
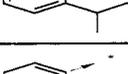
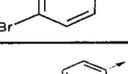
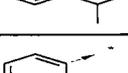
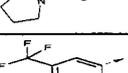
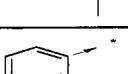
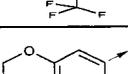
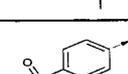
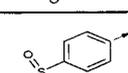
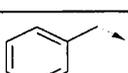
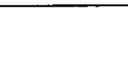
					
실시예	R2	R3	순도 (%)	제류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
209			97	4.38	449.2
210			89	5.03	506.2
211			96	3.87	428.2
212			97	4.4	428.3
213			96	4.63	410.2
214			96	4.96	474.2
215			94	5.38	411.2
216			98	5.63	449.2
217			96	5.77	472.2
218			98	6.04	515.2
219			98	5.74	510.1

실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
220			91	6.29	567.2
221			98	5.53	489.2
222			96	6.38	489.3
223			97	6.0	471.2
224			98	6.49	535.1
225			98	3.99	426.3
226			98	4.34	464.2
227			96	4.43	487.3
228			97	4.78	530.2
229			98	4.76	525.2
230			96	5.36	582.2

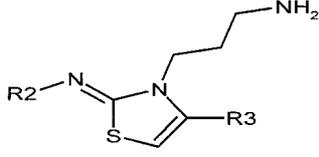
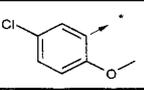
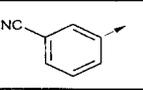
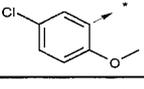
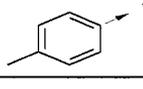
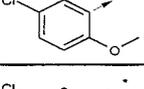
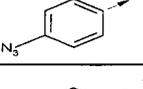
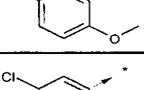
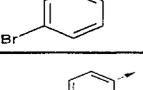
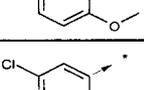
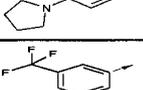
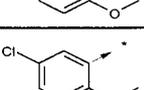
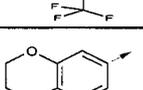
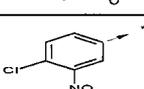
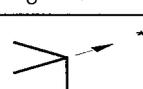
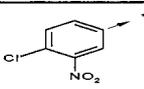
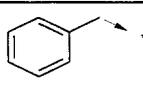
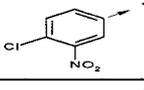
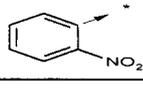
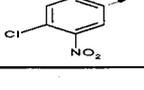
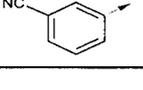
실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
231			95	4.23	504.3
232			97	4.7	504.3
233			98	4.99	486.2
234			97	5.3	550.2
235			96	3.44	411.2
236			95	3.94	449.2
237			96	4.11	472.3
238			95	4.52	515.2
239			95	4.39	510.2
240			94	5.01	567.2
241			96	3.74	489.2

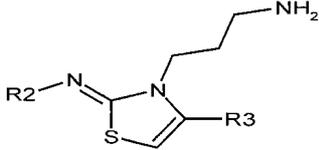
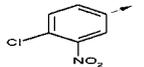
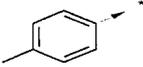
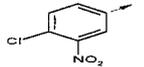
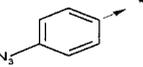
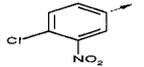
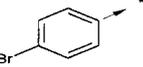
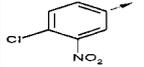
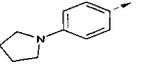
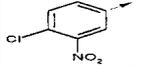
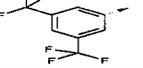
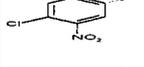
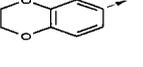
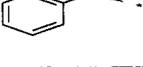
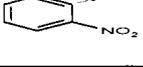
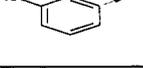
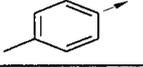
실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
242			96	4.41	489.3
243			96	4.56	471.2
244			97	5.01	535.2

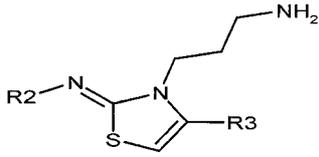
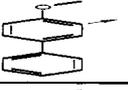
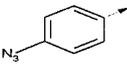
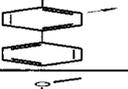
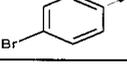
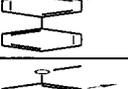
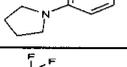
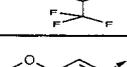
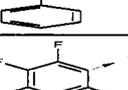
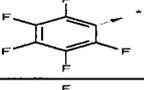
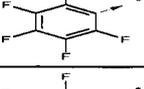
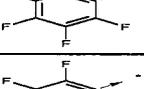
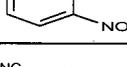
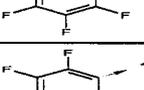
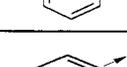
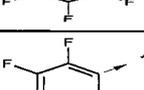
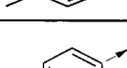
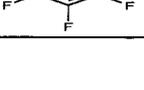
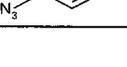
실시예	R2	R3	순도 (%)	제류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
245			98.1	3.2	290.2
246			96.9	3.78	324.2
247			69.3	3.88	355.2
248			99.3	3.79	335.2
249			99.4	3.86	324.2
250			98	3.97	351.2
251			98.7	4.14	388.1
252			93.5	4.24	379.3
253			82.4	5.16	446.2
254			98.8	3.7	368.2
255			98.5	3.9	332.3

					
실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
256			92.3	4.4	366.3
257			82.3	4.55	397.2
258			98.4	4.48	377.3
259			97.3	4.49	366.3
260			95.4	4.59	393.3
261			98.7	4.77	430.2
262			90.9	4.76	421.3
263			98.7	5.72	488.2
264			97.7	4.33	410.3
265			98.5	3.42	369.2
266			94.9	3.91	403.2

실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
267			98.1	3.81	434.2
268			97.9	3.78	414.1
269			98.1	4.06	403.2
270			96.2	4.14	430.2
271			98.3	4.28	467.1
272			96.8	4.5	458.2
273			98.3	4.92	525.2
274			97.1	3.84	447.2
275			96.5	4.28	354.2
276			93.3	5.02	388.2
277			68.7	4.96	419.2

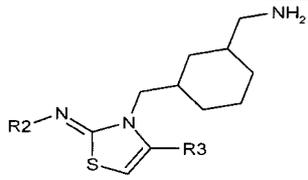
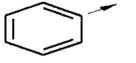
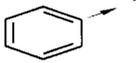
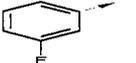
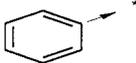
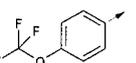
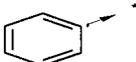
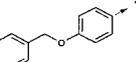
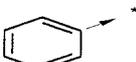
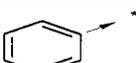
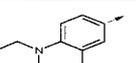
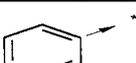
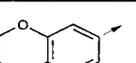
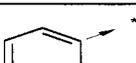
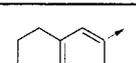
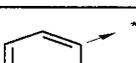
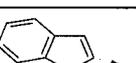
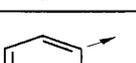
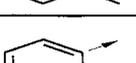
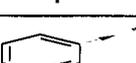
					
실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
278			97.8	4.86	399.2
279			96	5.13	388.2
280			96.9	5.18	415.2
281			98.6	5.31	452.1
282			89.5	5.54	443.2
283			65.5	5.89	510.2
284			97.8	4.89	432.2
285			93.2	5.08	369.2
286			94.6	5.31	403.1
287			97.6	5.07	434.1
288			99.1	5.05	414.1

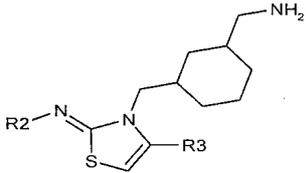
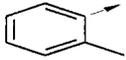
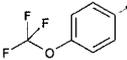
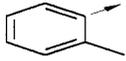
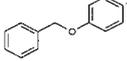
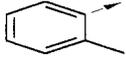
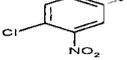
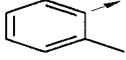
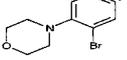
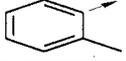
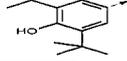
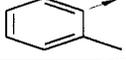
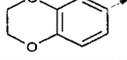
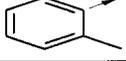
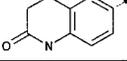
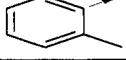
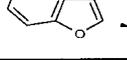
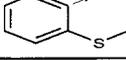
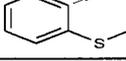
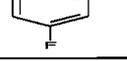
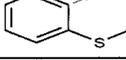
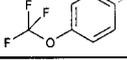
					
실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
289			99.1	5.39	403.1
290			98.3	5.44	430.2
291			99.4	5.47	467.1
292			97.4	5.86	458.2
293			99.5	5.87	525.1
294			98.5	5.21	447.2
295			95.7	4.41	396.3
296			92.9	5.06	430.3
297			54	5.19	461.2
298			91.8	5.07	441.2
299			95.8	5.18	430.3

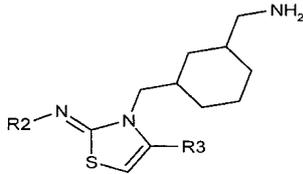
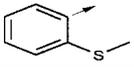
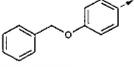
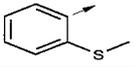
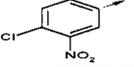
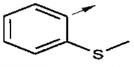
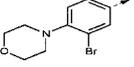
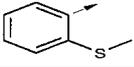
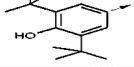
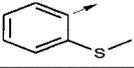
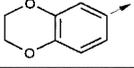
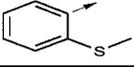
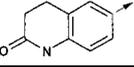
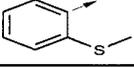
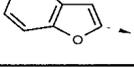
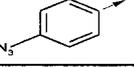
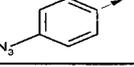
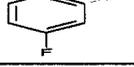
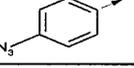
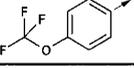
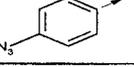
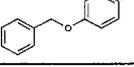
					
실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
300			96	5.28	457.3
301			96.9	5.45	494.2
302			87	5.49	485.3
303			35.6	6.18	552.2
304			96.7	4.97	474.3
305			83.9	5.24	380.2
306			92.8	5.39	414.2
307			92	5.14	445.2
308			97.4	5.11	425.1
309			98.1	5.47	414.2
310			97.2	5.47	441.1

실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
311			97	5.52	478.1
312			93.3	5.99	469.2
313			98.3	5.91	536.1
314			96.5	5.31	458.2
315			98.7	4.12	340.3
316			93.4	4.66	374.2
317			98.9	4.78	405.2
318			97.8	4.71	385.2
319			98.1	4.78	374.2
320			97.2	4.9	401.2
321			98.8	5.09	438.1

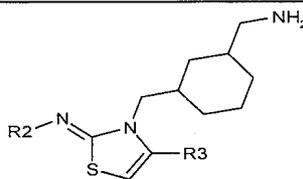
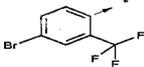
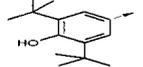
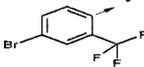
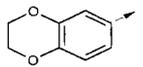
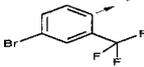
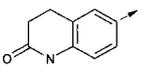
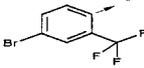
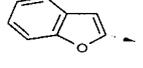
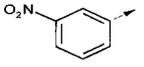
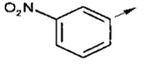
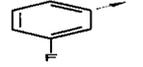
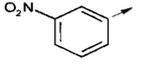
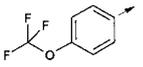
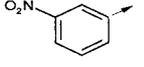
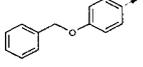
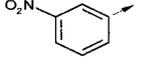
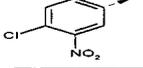
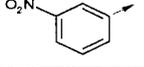
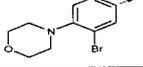
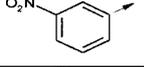
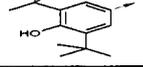
실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
322			95.8	5.07	429.3
323			98.5	5.82	496.2
324			97.5	4.59	418.2

					
실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
325			93	3.71	358.2
326			68 + 30	4.0 + 4.1	396.2
327			69 + 31	4.5 + 4.6	462.2
328			66 + 27	4.7 + 4.8	484.3
329			67 + 31	4.4 + 4.6	457.2
330			67 + 30	4.3 + 4.5	541.2
331			62 + 33	3.9 + 4.0	436.2
332			64 + 30	3.5 + 3.6	447.3
333			65 + 30	4.7 + 4.9	418.2
334			68 + 29	3.8 + 3.9	372.3
335			69 + 29	4.2 + 4.3	410.2

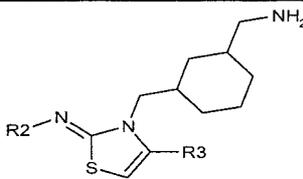
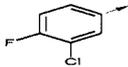
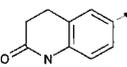
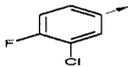
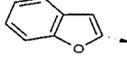
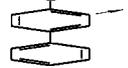
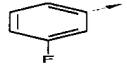
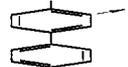
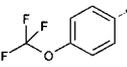
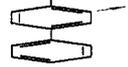
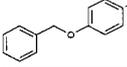
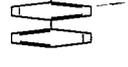
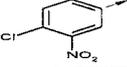
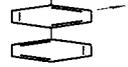
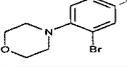
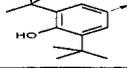
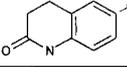
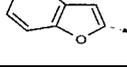
					
실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
336			68 + 30	4.6 + 4.8	476.2
337			61 + 32	4.8 + 4.89	498.3
338			66 + 30	4.55 + 4.71	471.2
339			68 + 29	4.46 + 4.58	555.2
340			22 + 11	5.13 + 5.22	520.4
341			67 + 24	4.09 + 4.14	450.3
342			71 + 23	3.7 + 3.74	461.3
343			67 + 31	4.82 + 5.02	432.2
344			66 + 31	4.14 + 4.39	404.3
345			65 + 31	4.74 + 4.94	442.2
346			65 + 31	5.25 + 5.47	508.2

					
실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
347			62 + 29	5.28 + 5.5	530.3
348			65 + 30	5.21 + 5.38	503.2
349			63 + 30	5.03 + 5.24	587.2
350			64 + 30	5.59 + 5.84	552.3
351			58 + 28	4.49 + 4.66	482.3
352			64 + 26	4.01 + 4.11	493.3
353			65 + 31	5.54 + 5.71	464.2
354			57 + 24	4.08 + 4.19	399.3
355			62 + 28	4.52 + 4.7	437.2
356			62 + 28	5 + 5.2	503.2
357			58 + 26	5.08 + 5.25	525.3

실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
358			62 + 29	4.98 + 5.19	498.2
359			62 + 29	4.82 + 4.99	582.2
360			62 + 28	5.39 + 5.58	547.3
361			56 + 26	4.37 + 4.49	477.3
362			64 + 32	5.32 + 5.55	459.2
363			94	6.36	505.2
364			98	6.39	542.1
365			25 + 72	6.74 + 6.77	608.1
366			92	7.07	630.2
367			23 + 73	6.38 + 6.42	603.1
368			26 + 69	6.73 + 6.76	687.1

					
실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
369			60	7.55	652.3
370			82	6.39	582.1
371			94	5.74	593.2
372			22 + 73	6.68 + 6.74	564.1
373			59 + 27	4.88 + 5.13	403.3
374			67 + 30	5.35 + 5.44	441.2
375			64 + 34	5.84 + 5.92	507.2
376			62 + 28	6 + 6.13	529.3
377			97	5.58	502.2
378			65 + 32	5.71 + 5.8	586.2
379			49 + 23	6.45 + 6.58	551.3

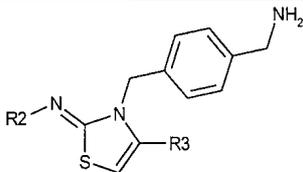
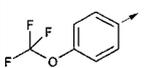
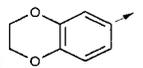
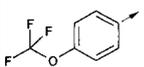
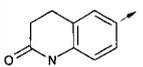
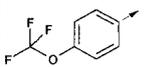
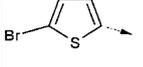
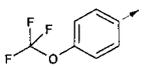
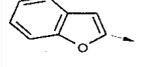
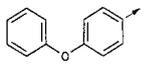
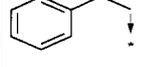
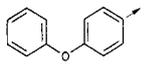
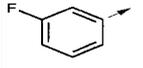
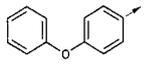
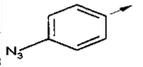
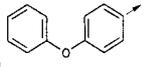
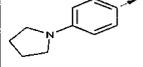
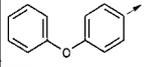
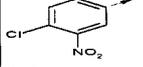
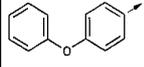
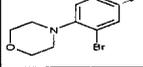
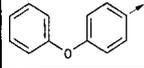
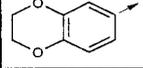
실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
380			61 + 26	5.18 + 5.3	481.2
381			45 + 21	4.57 + 4.68	492.3
382			84	5.9	463.2
383			56 + 26	4.65 + 4.89	410.2
384			64 + 30	5.29 + 5.47	448.2
385			65 + 30	5.78 + 5.95	514.2
386			63 + 27	5.8 + 6.02	536.2
387			65 + 31	5.71 + 5.81	509.1
388			62 + 32	5.59 + 5.79	593.1
389			30 + 14	6.22 + 6.45	558.3
390			57 + 26	5.01 + 5.2	488.2

					
실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
391			54 + 26	4.46 + 4.61	499.2
392			27 + 11	6.09 + 6.18	470.2
393			63 + 29	4.53 + 4.6	464.3
394			65 + 30	4.78 + 4.93	502.3
395			61 + 28	5.16 + 5.35	568.2
396			59 + 25	5.3 + 5.42	590.3
397			60 + 30	5.12 + 5.34	563.2
398			63 + 32	5.01 + 5.17	647.2
399			59 + 26	5.55 + 5.7	612.4
400			52 + 14	4.35 + 4.4	553.3
401			61 + 29	5.36 + 5.64	524.3

실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
402			88.5	4.52	442.1
403			94.6	4.72	432.15
404			95	4.78	455.16
405			98.6	5.19	493.12
406			95.8	4.99	577.11
407			95.1	4.44	472.19
408			96.3	4.0	483.21
409			94.5	5.35	498.04
410			94.1	5.61	454.15
411			83	5.43	526.03
412			94.9	5.4	515.97

실시예	R2	R3	순도 (%)	제류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
413			93.4	5.52	539.00
414			97.1	5.48	576.95
415			92.7	5.69	660.99
416			92.2	5.27	555.98
417			92	4.7	567.00
418			89.7	5.73	581.87
419			87.8	5.77	538.00
420			84.4	4.74	446.14
421			92.6	4.9	436.08
422			91.2	5.0	459.10
423			72.4	5.0	487.16

실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
424			94.9	5.19	497.07
425			91.7	5.18	581.05
426			91.5	4.67	476.12
427			89.6	4.16	487.13
428			91.7	5.38	501.96
429			89.9	5.48	458.10
430			87.1	5.26	484.14
431			95.7	5.41	474.10
432			94.6	5.51	497.12
433			97.4	5.64	535.01
434			96.2	5.69	619.04

					
실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
435			94.4	5.21	514.10
436			94.7	4.67	525.11
437			92.7	5.84	539.94
438			91	5.93	496.09
439			82.4	4.82	492.18
440			92.2	5.03	482.14
441			90.4	5.08	505.15
442			33.4	5.14	533.18
443			97.6	5.45	543.07
444			93.9	5.26	627.10
445			93.6	4.78	522.14

실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
446			94	4.34	533.15
447			91.6	5.6	547.98
448			92.6	5.82	504.14
449			84.9	5.76	468.08
450			95.4	5.54	458.03
451			93.3	5.74	481.03
452			85.3	6.21	509.06
453			97.4	5.62	518.97
454			92	5.91	602.90
455			91.4	5.54	498.06
456			91.4	4.98	509.06

실시예	R2	R3	순도 (%)	계류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
457			88.7	5.9	523.88
458			88.5	5.88	480.05
459			88.2	4.69	506.18
460			93.1	4.87	496.15
461			91.2	4.92	519.15
462			26.9	5.01	547.17
463			93.9	5.26	557.08
464			93.2	5.08	641.13
465			95.7	4.64	536.15
466			95.3	4.24	547.15
467			92.3	5.39	562.00

실시예	R2	R3	순도 (%)	채류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
468			92	5.6	518.14
469			75.3	4.59	494.13
470			97.1	4.73	484.11
471			95.4	4.81	507.11
472			10.7	4.9	535.14
473			96.4	5.07	545.02
474			96.5	4.98	629.05
475			95.2	4.5	524.08
476			96	4.06	535.09
477			95.3	5.22	549.95
478			94.1	5.36	506.08

실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
479			45.6	4.95	377.14
480			79	5.17	431.07
481			56.8	4.84	442.08
482			79.2	5.04	415.07
483			78.4	5.25	438.11
484			82.6	5.47	481.10
485			72.6	5.81	503.17
486			79	5.36	560.04
487			72.1	5.34	480.98
488			76.9	5.0	441.09
489			94.5	4.6	386.09

실시예	R2	R3	순도 (%)	제류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
490			95.4	5.34	440.04
491			95.3	5.05	451.06
492			95.2	5.23	424.07
493			93.4	5.35	447.07
494			96.1	5.67	490.07
495			88.5	5.84	512.12
496			92.9	5.55	569.00
497			92.8	5.64	489.95
498			92	5.03	450.08
499			96.5	4.87	397.11
500			96.1	5.26	451.06

실시예	R2	R3	순도 (%)	제류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
501			96.1	4.95	462.07
502			96.3	5.15	435.08
503			96.2	5.31	458.11
504			96.5	5.57	501.08
505			89.3	5.86	523.15
506			95.8	5.46	580.03
507			94.2	5.45	500.96
508			93.5	5.07	461.08
509			98.5	4.29	408.18
510			97.2	4.98	462.13
511			96.4	4.81	473.19

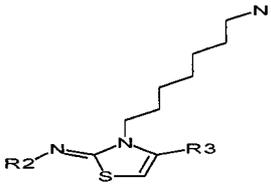
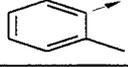
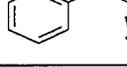
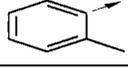
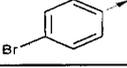
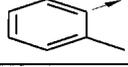
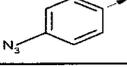
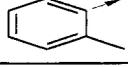
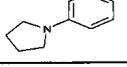
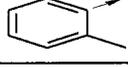
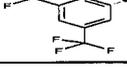
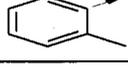
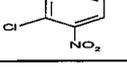
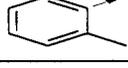
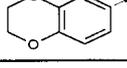
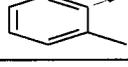
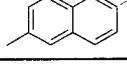
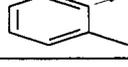
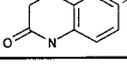
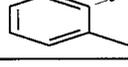
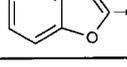
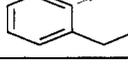
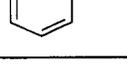
실시예	R2	R3	순도 (%)	재류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
512			96.3	4.9	446.17
513			94.7	4.93	469.19
514			96.9	5.29	512.17
515			90.6	5.33	534.20
516			96.3	5.15	591.13
517			93.5	5.47	512.04
518			95	4.65	472.19
519			95.5	5.14	420.13
520			95.6	5.63	474.07
521			93.8	5.35	485.10
522			95.1	5.53	458.09

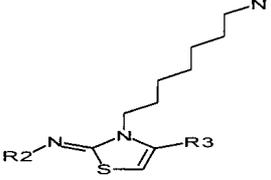
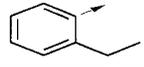
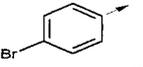
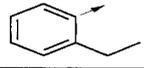
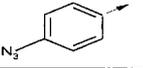
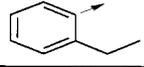
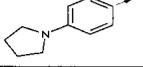
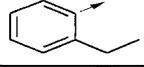
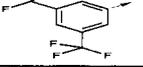
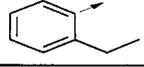
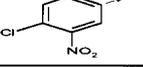
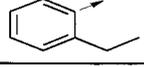
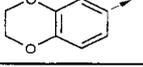
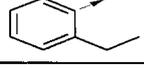
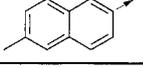
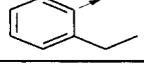
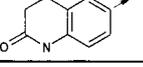
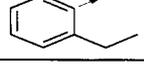
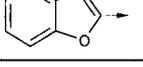
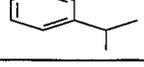
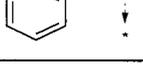
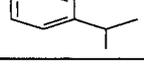
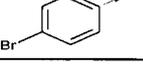
실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
523			94.2	5.67	481.10
524			94.6	5.9	524.09
525			88.4	6.15	546.11
526			92.6	5.83	603.07
527			89.8	5.87	523.97
528			92.3	5.41	484.11
529			98.2	3.75	380.18
530			96.4	4.35	434.11
531			96.5	4.19	445.13
532			95.7	4.25	418.14
533			94.4	4.33	441.13

실시예	R2	R3	순도 (%)	제류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
534			95.5	4.69	484.14
535			89.5	4.81	506.18
536			95.5	4.54	563.08
537			92.2	4.79	484.03
538			93.7	4.07	444.14
539			95.4	4.25	416.10
540			95.7	5.05	470.07
541			95.6	4.81	481.05
542			95.4	4.96	454.07
543			94.4	5.05	477.10
544			95.9	5.4	520.04

실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
545			89.5	5.51	542.11
546			94	5.26	599.02
547			92.9	5.4	519.93
548			92.3	4.72	480.08
549			92	6.01	585.84
550			96.7	6.18	639.79
551			95.8	5.84	650.83
552			96	6.04	623.81
553			94.7	6.22	646.85
554			95	6.39	689.82
555			88.8	6.7	711.88

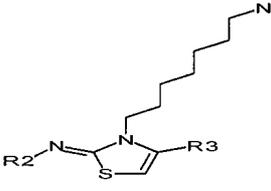
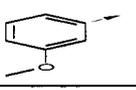
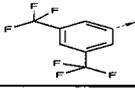
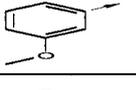
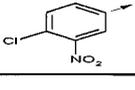
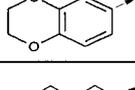
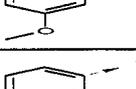
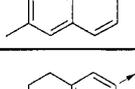
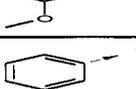
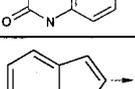
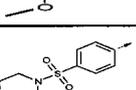
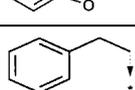
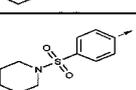
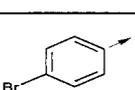
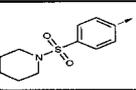
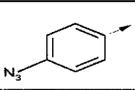
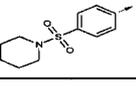
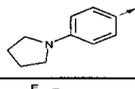
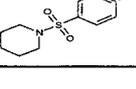
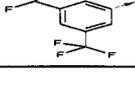
실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
556			94.9	6.4	768.76
557			95	6.35	689.71
558			93.7	6.01	649.83

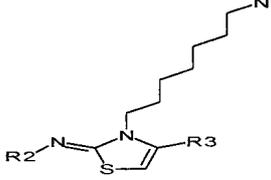
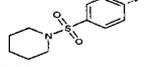
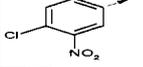
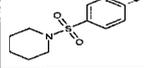
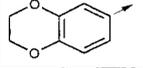
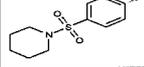
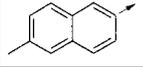
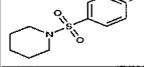
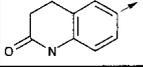
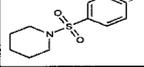
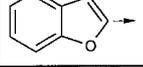
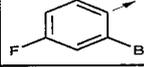
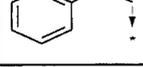
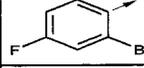
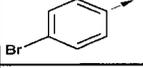
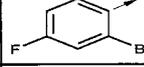
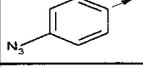
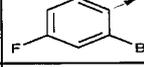
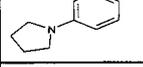
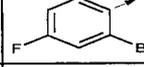
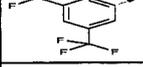
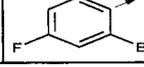
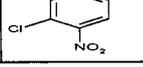
					
실시예	R2	R3	순도 (%)	제류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
559			87.5	4.07	408.18
560			89.6	4.15	458.09
561			89.5	4.04	421.17
562			54.6	4.37	449.23
563			92.7	4.85	516.14
564			92.5	4.27	459.14
565			94.2	3.87	438.18
566			92.6	4.41	444.2
567			92.2	3.5	449.21
568			92.4	4.53	420.17
569			86.7	4.23	422.21

					
실시예	R2	R3	순도 (%)	제류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
570			93.7	4.38	472.12
571			88.7	4.27	435.19
572			64.2	4.53	463.25
573			93.8	5.15	530.18
574			93.6	4.55	473.17
575			86.8	4.07	452.21
576			93.4	4.65	458.24
577			91.8	3.71	463.23
578			91.6	4.85	434.20
579			83.1	4.38	436.23
580			92.7	4.56	486.14

실시예	R2	R3	순도 (%)	제류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
581			88.9	4.43	449.24
582			80.4	4.65	477.25
583			93	5.34	544.19
584			94.3	4.75	487.20
585			93.2	4.23	466.23
586			94	4.82	472.28
587			92.1	3.88	477.28
588			91.7	5.06	448.23
589			83.1	4.62	419.20
590			93	5.06	469.09
591			88	4.89	432.18

실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
592			88.5	5.02	460.23
593			93.2	5.69	527.16
594			91.6	5.11	470.15
595			90.2	4.53	449.19
596			91.9	5.4	455.19
597			90.2	3.99	460.20
598			93	5.41	431.16
599			86.1	4.05	424.22
600			91.8	4.17	474.12
601			90.2	4.04	437.19
602			86.4	4.34	465.24

					
실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
603			93.5	4.91	532.19
604			93.4	4.3	475.16
605			87.9	3.86	454.20
606			91.8	4.47	460.25
607			90.7	3.48	465.21
608			92	4.55	436.19
609			85.9	5.19	541.25
610			92.4	5.6	591.13
611			89.7	5.45	554.23
612			88.7	5.58	582.28
613			93.2	6.06	649.24

					
실시예	R2	R3	순도 (%)	제류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
614			94.1	5.55	592.18
615			90	5.09	571.23
616			93.3	5.91	577.26
617			91.4	4.53	582.24
618			92.1	5.84	553.22
619			76.6	5.06	490.15
620			91.2	5.56	539.99
621			86.7	5.39	503.12
622			81	5.47	531.15
623			92.2	6.13	598.06
624			84.8	5.59	541.03

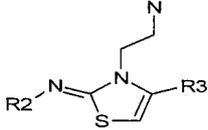
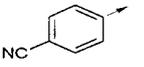
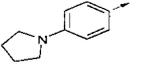
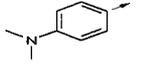
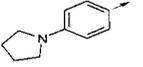
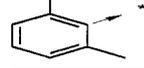
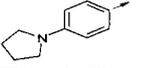
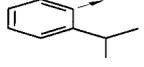
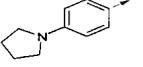
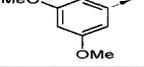
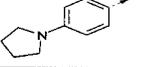
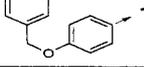
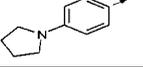
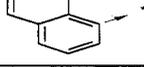
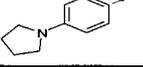
실시예	R2	R3	순도 (%)	제류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
625			88	5.04	520.11
626			91.6	5.91	526.14
627			89.4	4.49	531.11
628			90.3	5.89	502.10
629			83.3	4.41	458.20
630			91.5	4.72	508.08
631			87.8	4.57	471.18
632			57.7	4.71	499.23
633			92.8	5.54	566.12
634			93.5	4.93	509.13
635			89.3	4.29	488.19

실시예	R2	R3	순도 (%)	제류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
636			93.6	4.99	494.21
637			91.7	3.88	499.21
638			91.9	5.22	470.18

실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
639			95	7.28	374.10
640			87	7.62	364.24
641			84	6.75	342.23
642			79	6.6	321.24
643			81	4.96	339.29
644			82	6.44	324.28
645			83	7.16	338.30
646			59	6.6	356.25
647			86	7.28	402.23
648			84	7.29	346.26
649			85	7.66	388.1

실시예	R2	R3	순도 (%)	제류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
650			84	7.96	378.21
651			85	7.14	356.23
652			73	7.02	335.26
653			76	5.37	353.29
654			83	6.84	338.30
655			81	7.51	352.29
656			75	6.99	370.27
657			77	7.6	416.26
658			80	7.65	360.25
659			87	7.37	392.10
660			71	7.7	382.16

실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
661			63	6.9	360.21
662			59	6.7	339.23
663			80	5.06	357.26
664			63	6.61	342.26
665			82	7.28	356.25
666			39	6.74	374.22
667			85	7.42	420.24
668			81	7.39	364.26
669			93	8.28	443.2
670			88	8.61	433.2
671			88	7.7	411.2

					
실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
672			80	7.76	390.26
673			85	6.08	408.3
674			89	7.36	393.3
675			84	8.03	407.3
676			81	7.59	425.3
677			83	8.03	471.3
678			91	8.24	415.2

실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
679			78	7.41	419.09
680			75	6.98	369.23
681			81	7.51	383.23
682			85	7.46	391.20
683			74	6.79	351.21
684			81	5.18	369.26
685			76	6.73	354.26
686			87	7.39	368.27
687			80	7.48	376.22
688			83	8.14	424.11
689			83	8.37	414.14
690			78	7.48	371.21
691			85	5.88	389.24

실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
692			79	7.53	374.24
693			83	8.1	388.23
694			77	8.18	452.23
695			81	8.14	396.20
696			76	7.94	413.16

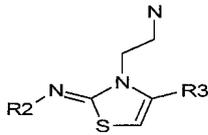
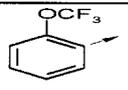
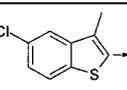
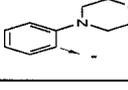
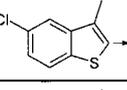
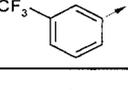
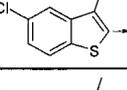
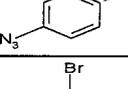
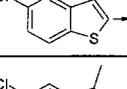
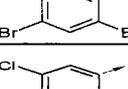
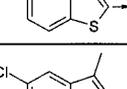
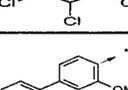
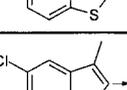
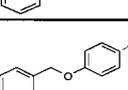
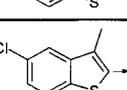
실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
697			86	7.41	402.01
698			93	7.57	360.16
699			74	6.32	361.23
700			88	7.75	344.19
701			83	6.88	317.22
702			93	8.33	509.9
703			90	8.69	411.99
704			72	8.16	382.21
705			81	7.27	382.2
706			82	7.7	436.05
707			91	7.85	394.16

실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
708			80	6.59	395.19
709			87	7.99	378.16
710			83	7.3	351.2
711			89	8.58	543.85
712			89	8.9	446.01
713			72	8.35	416.19
714			82	7.62	416.19
715			85	7.84	436.05
716			88	7.97	394.14
717			75	6.82	395.21
718			88	8.13	378.13

실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
719			78	7.5	351.2
720			91	8.65	543.86
721			89	8.97	446.0
722			75	8.55	416.19
723			83	7.84	416.19
724			90	8.24	506.01
725			88	8.37	464.1
726			76	7.43	465.17
727			86	8.52	448.1
728			84	8.11	421.11
729			89	8.97	613.8

실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
730			90	9.24	515.94
731			74	8.94	486.17
732			81	8.51	486.16
733			82	8.15	584.93
734			81	8.26	543.05
735			69	7.31	544.1
736			80	8.43	527.07
737			82	7.99	500.1
738			88	8.92	692.79
739			85	9.23	594.87
740			71	8.84	565.1

실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
741			79	8.36	565.08
742			82	7.77	475.06
743			81	7.91	433.13
744			86	6.72	434.21
745			82	8.03	417.15
746			74	7.32	390.17
747			86	8.61	582.85
748			76	8.94	485.01
749			73	8.33	455.19
750			84	7.59	455.2
751			67	8.82	525.96

					
실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
752			75	8.93	484.08
753			68	8.08	485.14
754			75	9.08	468.06
755			78	8.77	441.06
756			81	9.56	633.79
757			81	9.77	535.91
758			70	9.55	506.12
759			78	9.21	506.13

실시예	R2	R3	순도 (%)	제류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
760			92.9	5.03	436.23
761			90.4	5.56	422.33
762			94.36	4.94	420.26
763			88.08	5.09	428.30
764			77.6	4.42	423.34
765			92.4	5.52	480.38
766			84.6	4.8	402.25
767			89.8	5.79	462.37
768			91.9	5.12	460.20
769			91.4	5.14	476.21
770			94.2	5.67	514.18
771			93.0	5.37	464.18

실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
772			94.5	5.64	572.07
773			87.9	5.76	522.21
774			91.2	5.12	474.23
775			78.1	5.82	530.27
776			88.8	4.55	408.22
777			90.7	5.13	394.34
778			92.6	4.45	392.23
779			88.8	4.65	400.30
780			76.5	3.94	395.33
781			90.8	5.11	452.38
782			87.7	4.33	374.29
783			91.5	5.35	434.38

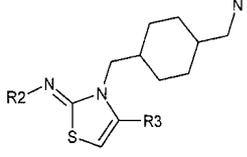
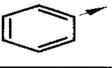
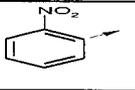
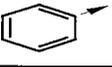
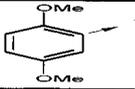
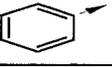
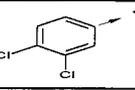
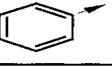
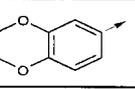
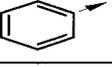
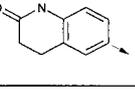
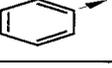
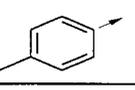
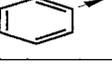
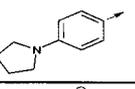
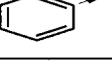
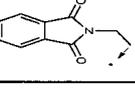
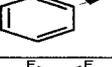
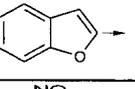
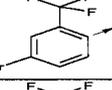
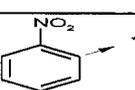
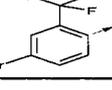
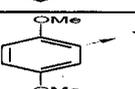
실시예	R2	R3	순도 (%)	제류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
784			92.1	4.61	424.25
785			89.3	5.28	410.33
786			95	4.49	408.22
787			82.4	4.74	416.27
788			73.8	3.95	411.30
789			92.9	5.27	468.36
790			84.9	4.39	390.28
791			91.5	5.53	450.37
792			90	5.5	462.19
793			93.9	6.25	448.31
794			94.9	5.41	446.22
795			93.5	5.76	454.26

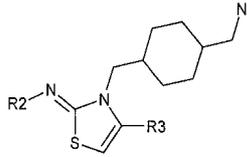
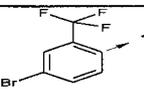
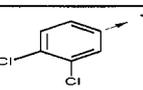
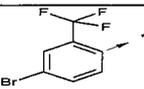
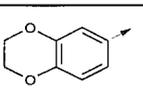
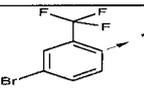
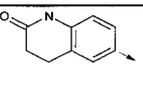
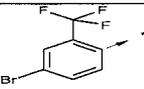
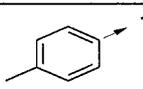
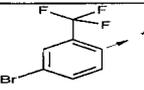
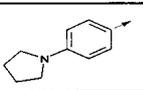
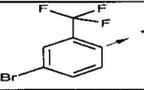
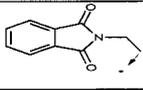
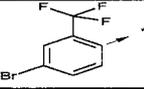
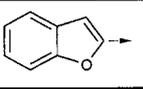
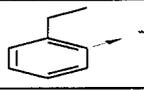
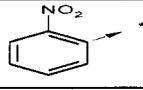
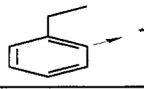
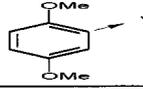
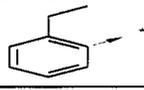
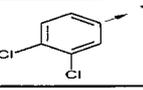
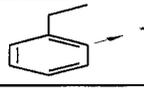
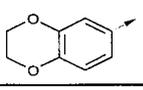
실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
796			89.8	4.95	449.30
797			92.4	6.22	506.34
798			93	5.52	428.245
799			92.8	6.39	488.34
800			87.6	5.11	412.20
801			92.5	5.9	398.30
802			93.5	5	396.20
803			92.2	5.35	404.26
804			90.7	4.41	399.28
805			94.2	5.87	456.34
806			89.3	5.05	378.23
807			90.9	6.07	438.33

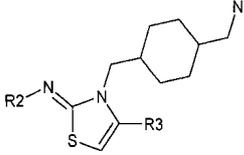
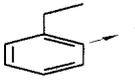
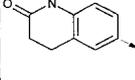
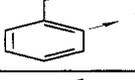
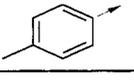
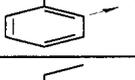
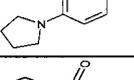
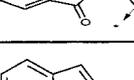
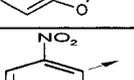
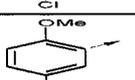
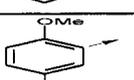
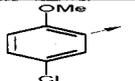
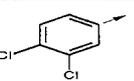
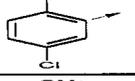
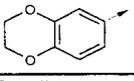
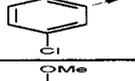
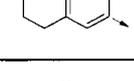
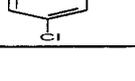
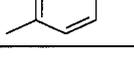
실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
808			88.8	5.43	520.09
809			94	6.19	506.19
810			95.9	5.33	504.12
811			92.9	5.68	512.15
812			88.9	4.8	507.18
813			92.3	6.17	564.20
814			93.9	5.41	486.14
815			93.5	6.35	546.18
816			91.9	5.41	470.25
817			93	5.98	456.34
818			91.4	5.29	454.24
819			90.4	5.49	462.29

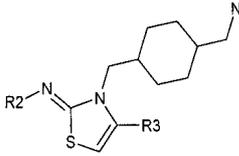
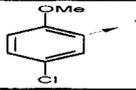
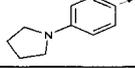
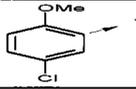
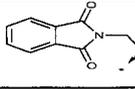
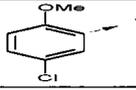
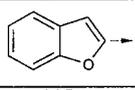
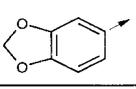
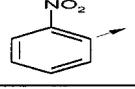
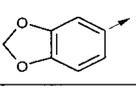
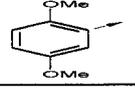
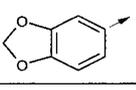
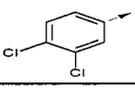
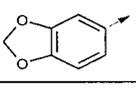
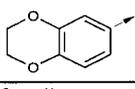
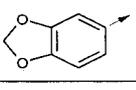
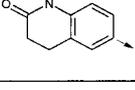
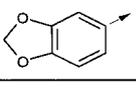
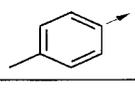
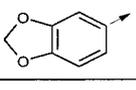
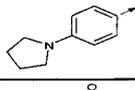
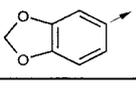
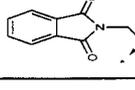
실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
820			86.5	4.75	457.34
821			90.5	5.94	514.34
822			90.1	5.21	436.26
823			89.7	6.18	496.37
824			79.4	4.56	422.22
825			92.5	5.08	408.32
826			93	4.45	406.23
827			90.2	4.63	414.26
828			76.3	4.01	409.31
829			94	5.08	466.36
830			90.7	4.34	388.25
831			92.9	5.29	448.36

실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
832			56	5.3	478.29
833			83.9	5.7	464.38
834			82.1	5.19	462.29
835			80.5	5.31	470.35
836			70.6	4.8	465.39
837			82.9	5.67	522.41
838			81	5.07	444.33
839			83.5	5.91	504.41

					
실시예	R2	R3	순도 (%)	재류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
840			35 + 64	3.68 + 3.78	423.2
841			98	3.7	438.3
842			35 + 63	4.3 + 4.4	446.2
843			97	3.71	436.3
844			32 + 65	3.28 + 3.34	447.3
845			96	3.84	392.3
846			96	4.18	447.3
847			30 + 64	3.62 + 3.64	475.3
848			36 + 61	4.46 + 4.61	418.3
849			96	5.89	569.1
850			94	6.09	584.2

					
실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
851			57 + 39	6.55 + 6.6	592.1
852			96	6.16	582.2
853			28 + 59	5.53 + 5.61	593.2
854			95	6.35	538.2
855			54 + 41	6.8 + 6.88	593.3
856			94	5.96	621.2
857			56 + 39	6.46 + 6.55	564.2
858			34 + 63	4.09 + 4.2	451.3
859			96	4.03	466.4
860			33 + 64	4.69 + 4.76	474.3
861			27 + 70	4.04 + 4.07	464.4

					
실시예	R2	R3	순도 (%)	재류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
862			33 + 63	3.63 + 3.71	475.4
863			95	4.18	420.4
864			89	4.46	475.4
865			22 + 68	3.94 + 3.98	503.4
866			35 + 62	4.9 + 5.01	446.4
867			35 + 61	4.39 + 4.52	487.3
868			33 + 63	4.22 + 4.29	502.3
869			35 + 62	5.08 + 5.2	510.2
870			31 + 63	4.26 + 4.34	500.3
871			33 + 62	3.82 + 3.91	511.3
872			31 + 62	4.42 + 4.51	456.3

					
실시예	R2	R3	순도 (%)	계류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
873			29 + 64	4.66 + 4.72	511.4
874			33 + 57	4.11 + 4.2	539.3
875			35 + 62	5.26 + 5.39	482.3
876			32 + 65	3.63 + 3.7	467.3
877			97	3.69	482.4
878			35 + 62	4.2 + 4.28	490.3
879			94	3.69	480.3
880			28 + 68	3.3 + 3.33	491.3
881			96	3.8	436.3
882			96	4.18	491.4
883			94	3.63	519.3

실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
884			36 + 61	4.28 + 4.42	462.3
885			36 + 62	4.24 + 4.36	517.3
886			28 + 69	4.15 + 4.21	532.3
887			35 + 62	4.84 + 4.96	540.2
888			33 + 64	4.15 + 4.22	530.3
889			32 + 63	3.76 + 3.84	541.3
890			32 + 63	4.28 + 4.36	486.3
891			24 + 73	4.56 + 4.6	541.3
892			31 + 59	4.05 + 4.11	569.3
893			35 + 61	4.99 + 5.14	512.3
894			33 + 64	5.59 + 5.7	576.3

실시예	R2	R3	순도 (%)	재류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
895			35 + 61	5.29 + 5.39	591.3
896			26 + 71	6.32 + 6.35	599.2
897			34 + 63	5.41 + 5.5	589.3
898			35 + 61	4.88 + 4.99	600.3
899			35 + 62	5.63 + 5.72	545.3
900			34 + 61	5.76 + 5.86	600.3
901			34 + 68	5.16 + 5.28	628.3
902			98	6.45	571.3
903			35 + 60	3.84 + 3.93	502.3
904			32 + 62	3.72 + 3.79	517.3
905			32 + 62	4.59 + 4.68	525.2

실시예	R2	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
906			33 + 61	3.75 + 3.82	515.3
907			29 + 64	3.18 + 3.26	526.3
908			32 + 59	4 + 4.09	471.3
909			32 + 60	4.28 + 4.38	526.3
910			34 + 56	3.62 + 3.71	554.3
911			31 + 63	4.58 + 4.66	497.3

실시예	R1	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
912			6.8 + 91.2	3.6 + 3.76	332.22
913			88.1	3.94	352.19
914			89.6	4.22	380.22
915			61.6	3.95	382.17
916			83.5	3.8	377.19
917			84.2	4.41	430.10
918			70.9	4.24	393.18
919			84.1	4.1	397.16
920			82.2	4.55	436.05
921			82.8	4.66	392.17
922			98	4.25	380.22
923			91.1	4.26	400.17

실시예	R1	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
924			92.4	4.46	428.21
925			93.8	4.23	430.20
926			86.4	4.14	425.17
927			92.3	4.7	478.11
928			82	4.56	441.18
929			90.9	4.44	445.18
930			89.8	4.9	484.07
931			86.4	5.0	440.17
932			97.2	4.38	394.22
933			86.3	4.48	414.18
934			92.6	4.68	442.22
935			91	4.44	444.22

실시예	R1	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
936			85.9	4.34	439.18
937			88.2	4.86	492.12
938			83.6	4.71	455.2
939			87.8	4.59	459.19
940			89.8	5.0	498.09
941			83.9	5.14	454.20
942			87.7	4.26	384.17
943			94.7	4.5	404.15
944			18.6 + 76.4	4.2 + 4.64	432.18
945			95.2	4.32	434.16
946			92	4.46	429.15
947			94.4	5.08	482.06

실시예	R1	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
948			93	4.86	445.16
949			94.2	4.82	449.13
950			93.1	5.34	488.03
951			93.7	5.47	444.16
952			91.5	4.43	400.13
953			95	4.82	420.12
954			14.8 + 81.2	4.38 + 4.88	448.15
955			95.8	4.64	450.13
956			95	4.79	445.11
957			95.4	5.4	498.06
958			93.9	5.14	461.12
959			94.5	5.12	465.10

실시예	R1	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
960			94.6	5.62	504.00
961			96.4	5.74	460.13
962			6.5 + 87.5	4.2 + 4.54	416.19
963			92.9	4.76	436.17
964			17.3 + 6.2	4.5 + 4.9	464.21
965			92.6	4.64	466.17
966			89	4.76	461.16
967			94.1	5.32	514.09
968			92.1	5.09	477.19
969			90.5	5.1	481.16
970			92	5.56	520.02
971			93	5.72	476.17

실시예	R1	R3	순도 (%)	제류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
972			91.6	4	410.16
973			89.7	4.28	430.15
974			83.4	4.46	458.19
975			96.9	4.19	460.16
976			58.2	4.29	455.12
977			81.4	4.84	508.06
978			85.8	4.64	471.15
979			46.8	4.62	475.14
980			77.4	5.06	514.02
981			61.7	5.24	470.16
982			4.8	3.54	356.15
983			71.4	4.1	376.14

실시예	R1	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
984			79	4.3	404.17
985			88.3	4.0	406.13
986			12.2	5.32	401.11
987			46.5	4.72	454.04
988			56.3	4.49	417.15
989			13.8	5.52	421.12
990			35.3	4.95	460.02
991			9.1	5.71	416.11

실시예	R1	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
992			95.3	3.33	367.12
993			91.9	3.97	400.03
994			92.5	3.64	336.17
995			83.7	3.75	363.13
996			94.7	4.88	458.11
997			93.1	4.03	372.14
998			92.6	3.37	380.14
999			92.1	4.36	362.12
1000			91	3.32	405.11
1001			87.8	3.9	397.14
1002			64.2	4.46	430.09
1003			61.6	4.18	366.23

실시예	R1	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
1004			45.6	4.26	393.16
1005			72.4	5.28	488.17
1006			67	4.47	402.17
1007			51.1	3.86	410.16
1008			57.6	4.86	392.16
1009			75.1	3.92	435.16
1010			90.7	3.24	399.13
1011			79.6	3.79	432.06
1012			74.5	3.55	368.16
1013			58.8	3.62	395.15
1014			81	4.65	490.15
1015			86.8	3.88	404.17

실시예	R1	R3	순도 (%)	재류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
1016			71.4	3.3	412.13
1017			73.7	4.13	394.15
1018			80.5	3.3	437.15
1019			94.6	4.19	417.10
1020			94.8	4.76	450.07
1021			92.9	4.42	386.13
1022			88.8	4.56	413.11
1023			94.1	5.48	508.13
1024			93.8	4.79	422.13
1025			92.3	4.04	430.15
1026			90	5.08	412.10
1027			93.2	3.95	455.13

실시예	R1	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
1028			92.6	4.3	435.1
1029			92.8	4.9	470.1
1030			89.2	4.6	404.1
1031			89.2	4.76	431.1
1032			94.3	5.6	526.1
1033			93.5	5	440.2
1034			92.4	4.2	448.1
1035			87.9	5.2	430.1
1036			93.6	4.1	473.2
1037			80.4	4.16	447.14
1038			72.7	4.72	480.08
1039			77	4.39	416.14

실시예	R1	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
1040			59.2	4.5	443.16
1041			16.8	5.98	538.12
1042			59.5	4.74	452.16
1043			74	4.02	460.16
1044			26.3	5.52	442.13
1045			91	3.82	485.17
1046			89.8	5.09	507.19
1047			84.5	5.52	540.09
1048			86	5.06	476.21
1049			75.6	5.22	503.21
1050			90.3	6.14	598.15
1051			85.9	5.38	512.22

실시예	R1	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
1052			81.3	4.68	520.19
1053			83.3	5.66	502.20
1054			82	4.92	545.17
1055			93.1	4.34	445.16
1056			81.5	4.77	478.10
1057			79.9	4.46	414.17
1058			70.2	4.56	441.15
1059			85.8	5.56	536.11
1060			84.1	4.73	450.19
1061			78.4	4.12	458.20
1062			83.3	5.13	440.16
1063			83.1	4.22	

실시예	R1	R3	순도 (%)	재류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
1064			86.6	3.52	338.12
1065			90.4	3.44	383.09
1066			87.3	4.25	422.10
1067			85.9	4.04	416.04
1068			70.5	4.4	444.18
1069			80.1	4.83	474.13
1070			80.6	4.34	402.16
1071			80.8	4.37	378.14
1072			86.5	4.77	442.06
1073			83.4	4.72	405.12
1074			90.5	3.02	340.15
1075			93.5	2.98	385.10

실시예	R1	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
1076			91.7	3.9	424.12
1077			90.8	3.62	418.04
1078			80.8	4.09	446.18
1079			88.1	4.6	476.12
1080			91.5	3.98	404.16
1081			89.2	3.87	380.13
1082			87.3	4.36	444.10
1083			90.6	4.24	407.13
1084			86.4	4.24	414.15
1085			91.8	4.21	459.17
1086			88.2	4.89	498.19
1087			85.8	4.71	492.12

실사예	R1	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
1088			76.1	4.9	520.21
1089			83.3	5.45	550.17
1090			84.9	4.9	478.24
1091			86.1	5.08	454.19
1092			78	5.38	518.14
1093			84.5	5.38	481.21
1094			37.5	3.36	386.14
1095			57.1	3.35	431.14
1096			44	3.78	470.17
1097			42	3.62	464.09
1098			38.8	4.14	492.21
1099			45.2	3.98	522.14

실시예	R1	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
1100			33.4	3.99	450.20
1101			44.7	3.68	426.14
1102			33.4	4.08	490.12
1103			42.4	3.67	453.17
1104			92.6	4.23	390.14
1105			91.9	4.1	439.1
1106			92.1	5	474.13
1107			93	4.85	468.04
1108			86.5	5.04	496.18
1109			92.8	5.5	526.13
1110			92.8	5.1	454.17
1111			92	5.1	430.10

실시예	R1	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
1112			92.8	5.48	494.08
1113			92.8	5.1	457.18
1114			93.8	4.6	406.10
1115			93.6	4.5	451.03
1116			93.1	5.2	490.10
1117			94.5	5.1	483.99
1118			89.54	5.29	512.13
1119			95.2	5.6	542.1
1120			92.8	5.38	470.15
1121			93.4	5.3	445.94
1122			94.7	5.7	510.05
1123			94.3	5.3	473.04

실사예	R1	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
1124			89.5	4.06	400.12
1125			92.1	4.13	445.13
1126			88.9	4.81	484.15
1127			88.8	4.56	478.09
1128			82.4	4.76	506.20
1129			88.6	5.36	536.12
1130			85.7	4.78	464.18
1131			84	4.94	440.15
1132			64.3	5.38	504.10
1133			88.4	5.16	467.17
1134			82.7	3.76	446.16
1135			89	3.77	491.14

실시예	R1	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
1136			87.1	4.4	530.13
1137			84.6	4.21	524.08
1138			76	4.52	552.19
1139			85.6	4.98	582.12
1140			83.1	4.44	510.21
1141			88.3	4.6	486.19
1142			1.5	5.07	550.12
1143			84	4.75	513.16

실시예	R1	R3	순도 (%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
1144			75	4.48	300.16
1145			82	4.89	348.16
1146			86.7	4.72	354.09
1147			89	4.96	398.01
1148			87	4.37	345.18
1149			90	5.4	396.1
1150			89	5.9	448.2
1151			85	5	404
1152			85	4.96	360.10
1153			91	4.39	417.14
1154			95	5.14	366.21
1155			92	5.52	414.17

실시예	R1	R3	순도 (%)	제류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
1156			95	5.37	420.13
1157			93	5.6	464.08
1158			94	5	411.2
1159			91	6.04	462.19
1160			91.5	6.4	514.2
1161			92.6	5.7	470.1
1162			93.8	5.6	426.14
1163			91.4	5.02	483.21
1164			96.3	5.55	420.10
1165			78.2	5.81	468.10
1166			96.7	5.6	474.06
1167			96.9	5.8	517.97

실시예	R1	R3	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1168			94.2	5.18	465.06
1169			94	6.25	516.10
1170			96.4	6.52	568.2
1171			94.6	5.9	524.0
1172			94.9	5.81	480.07
1173			91.9	5.25	537.09
1174			77.4	5.24	486.16
1175			96.8	5.36	402.15
1176			92.4	5.66	450.19
1177			93.3	5.48	456.12
1178			93.3	5.7	500.08
1179			90.7	5.12	447.15

실시예	R1	R3	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1180			91.9	6.12	498.21
1181			95.1	6.5	550.3
1182			92.8	5.7	506.0
1183			94.9	5.74	462.15
1184			91.4	5.13	519.17
1185			73.6	3.52	346.19
1186			71.5	4.5	394.17
1187			82.2	4.58	400.10
1188			78.6	4.86	444.09
1189			70.5	5.3	442.17
1190			76.8	5	406.13
1191			80.5	4.1	463.19

실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1192			28.3	3.61	373.15
1193			64.3	2.55	396.15
1194			66.8	3.58	425.13
1195			51.9	3.47	387.07
1196			75.8	4.43	471.21
1197			66.4	2.38	399.15
1198			42.6	3.11	474.14
1199			45.3	4.39	457.18
1200			64	4.62	485.21
1201			55.1	4.09	429.12
1202			75	4.22	449.13

실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1203			67.9	3.64	417.11
1204			31.7 + 17.3	4.65 + 4.8	429.24
1205			41.8	3.86	407.14
1206			67.8	4.58	487.20
1207			33.2	4.31	415.20
1208			60.9	3.29	438.21
1209			58	4.29	467.18
1210			51.9	4.21	429.15
1211			70	5.03	513.24
1212			22.9	3.17	441.19
1213			71.8	3.81	516.16

실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1214			35.4	5.03	499.23
1215			64	5.18	527.25
1216			68.2	4.71	471.19
1217			76.5	4.84	491.18
1218			67.6	4.35	459.16
1219			28.7 + 14.2	5.27 + 5.4	471.30
1220			66.9	4.52	449.21
1221			64.1	5.17	529.21
1222			49.7	4.55	423.19
1223			78.8	3.41	446.17
1224			76.2	4.48	475.15

실시예	R2	R5	순도 (%)	계류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1225			68.3	4.42	437.12
1226			79.6	5.24	521.17
1227			49.1	3.29	449.20
1228			72.2	4	524.15
1229			69.7	5.22	507.20
1230			75	5.42	535.20
1231			78	4.93	479.13
1232			79.1	5.04	499.16
1233			82.6	4.56	467.13
1234			45 + 24.6	5.53 + 5.7	479.26
1235			77	4.75	457.18

실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1236			70.4	5.41	537.18
1237			47.7	4.38	407.12
1238			71.3	3.27	430.12
1239			70.2	4.35	459.10
1240			68.1	4.27	421.06
1241			78.8	5.13	505.13
1242			24	3.17	433.11
1243			74.2	3.86	508.08
1244			43	5.16	491.08
1245			71.8	5.38	519.12
1246			69.9	4.85	463.05

실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1247			79.2	4.96	483.10
1248			77.9	4.45	451.07
1249			42.6 + 23.5	5.42 + 5.6	463.20
1250			70	4.65	441.11
1251			72	5.36	521.12
1252			28.2	4.96	441.14
1253			65.8	3.69	464.14
1254			51	4.86	493.14
1255			64.5	4.79	455.08
1256			72.2	5.55	539.16
1257			27.2	3.59	467.16

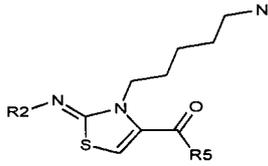
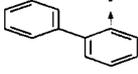
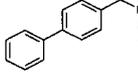
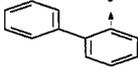
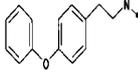
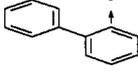
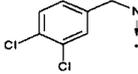
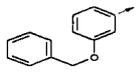
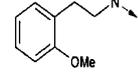
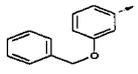
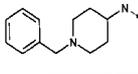
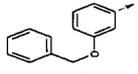
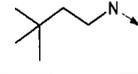
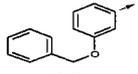
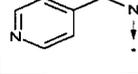
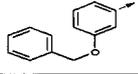
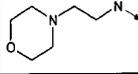
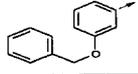
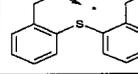
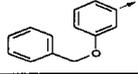
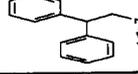
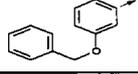
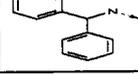
실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1258			38.6	4.38	542.12
1259			49.4	5.53	525.16
1260			60.6	5.73	553.20
1261			67.7	5.27	497.13
1262			80.8	5.34	517.12
1263			78	4.92	485.13
1264			28.5 + 14.4	5.87 + 6.0	497.26
1265			60.5	5.13	475.16
1266			65.7	5.73	555.14

실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1267			60	3.86	439.18
1268			88.1	2.89	478.24
1269			89.1	3.83	389.20
1270			94.3	2.41	396.14
1271			94	2.33	418.20
1272			80.3	4.05	533.17
1273			93	4.33	485.23
1274			90.5	4.27	471.22
1275			82.4	3.94	423.20
1276			92.8	4.07	487.10
1277			92.3	4.09	463.16

실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1278			90.6	2.9	430.20
1279			94.7	3.69	431.14
1280			90.6	4.37	471.21
1281			86.4	4.51	501.20
1282			93.1	4.16	463.09
1283			63.6	5.58	541.11
1284			82.4	4.23	580.17
1285			87.6	5.63	491.16
1286			91.5	4.03	498.13
1287			89.5	3.91	520.13
1288			82.2	5.61	635.14

실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1289			92.3	5.9	587.14
1290			89.9	5.86	573.11
1291			90	5.66	525.14
1292			90.9	5.73	589.02
1293			91.2	5.69	565.07
1294			89.4	4.72	532.13
1295			93.3	5.44	533.08
1296			93.1	5.95	573.11
1297			90.1	6.06	603.16
1298			90.3	5.79	565.00
1299			63.6	4.65	515.20

실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1300			82.9	3.63	554.24
1301			85.9	4.67	465.23
1302			85.4	3.41	472.20
1303			83.7	3.31	494.23
1304			84.2	4.79	609.20
1305			86.5	5.11	561.20
1306			84.2	5.11	547.19
1307			84.8	4.75	499.23
1308			89	4.89	539.15
1309			85.9	3.76	506.23
1310			88.5	4.59	507.17

					
실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1311			87.8	5.16	547.20
1312			1.5	5.6	577.22
1313			89.7	4.99	539.10
1314			65.3	4.81	545.20
1315			86.7	3.82	584.25
1316			87.6	4.81	495.24
1317			91	3.63	502.20
1318			90.2	3.54	524.24
1319			85.4	4.91	639.22
1320			85.7	5.21	591.23
1321			90	5.19	577.22

실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1322			87.9	4.87	529.22
1323			86.4	5	593.12
1324			87.5	5.01	569.16
1325			89.7	4	536.23
1326			89.6	4.73	537.18
1327			89.6	5.24	577.24
1328			86.7	5.33	607.24
1329			90.6	5.1	569.10
1330			62.1	4.17	467.23
1331			92.8	3.23	506.28
1332			81.3	4.14	417.24

실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1333			91.9	2.95	424.19
1334			91.8	2.87	446.24
1335			78.7	4.31	561.19
1336			89.5	4.58	513.25
1337			91.3	4.54	499.24
1338			80.3	4.24	451.23
1339			77.6	4.37	515.12
1340			85.7	4.37	491.18
1341			92.3	3.34	458.25
1342			90.8	4.05	459.19
1343			79.9	4.63	499.25

실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1344			76.6	4.75	529.24
1345			91.9	4.45	491.13

실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1346			56.9 + 24.5	4.07 + 4.2	417.23
1347			64.6 + 24.4	4.98 + 5.1	526.30
1348			62.4 + 25.1	3.96 + 4.1	430.25
1349			80.5	3.44	490.37
1350			65.4 + 27.8	4.9 + 5.0	503.31
1351			64.5 + 25.5	5.6 + 5.7	536.35
1352			86.8	3.3	509.30
1353			64.1 + 29.8	5.02 + 5.1	537.26
1354			60.8 + 32.2	5.37 + 5.5	543.32
1355			59.6 + 31.5	5.24 + 5.3	545.30
1356			61.6 + 24.8	4.69 + 4.8	527.31

실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1357			88.7	3.8	536.36
1358			87.5	3.8	528.38
1359			58 + 25.2	4.12 + 4.3	417.27
1360			68.1 + 24.5	5.22 + 5.3	529.31
1361			64.8 + 23.1	5.12 + 5.2	535.19
1362			61.9 + 21.6	5.46 + 5.5	535.23
1363			90.4	6.06	644.33
1364			89.7	5.31	548.24
1365			84.3	4.5	608.34
1366			95.2	6.06	621.27
1367			90.9	6.6	654.4

실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1368			84.2	4.41	627.29
1369			92.8	6.12	655.27
1370			91.9	6.4	661.33
1371			93.2	6.3	663.32
1372			87.3	5.9	645.32
1373			87.5	4.7	654.4
1374			84.8	4.7	646.38
1375			71.8	5.53	535.23
1376			94.2	6.28	647.32
1377			91.6	6.25	653.22
1378			63 + 26.1	3.98 + 4.2	441.30

실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1379			64.5 + 28	4.8 + 5.0	550.36
1380			65.1 + 26.9	3.93 + 4.1	454.30
1381			56.6 + 30.1	3.54 + 3.6	514.40
1382			64.8 + 30.3	4.64 + 4.9	527.34
1383			64.3 + 28.3	5.33 + 5.6	560.39
1384			64.5 + 24.8	3.5 + 3.6	533.35
1385			62.9 + 27.5	4.77 + 5.0	561.29
1386			48.5 + 20.8	5.08 + 5.3	567.36
1387			61.2 + 27.5	4.98 + 5.2	569.33
1388			58.4 + 22.7	4.5 + 4.7	551.36
1389			65.1 + 26.4	3.92 + 4.0	560.38

실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1390			63.6 + 26.1	3.92 + 4.1	552.43
1391			64 + 27.3	4.01 + 4.2	441.30
1392			66.2 + 28.9	4.96 + 5.2	553.35
1393			62.8 + 26.6	4.84 + 5.0	559.23
1394			59.4 + 26.3	3.95 + 4.1	445.26
1395			63.7 + 28.7	4.89 + 5.1	554.28
1396			62 + 27.9	3.9 + 4.1	458.27
1397			58.9 + 28.7	3.48 + 3.5	518.35
1398			62.9 + 29.3	4.75 + 5.0	531.28
1399			63.2 + 28.4	5.46 + 5.7	564.32
1400			58.3 + 30.4	3.39 + 3.5	537.30

실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1401			61.8 + 28.3	4.88 + 5.0	565.23
1402			61.5 + 27.9	5.2 + 5.4	571.28
1403			62.2 + 29.5	5.09 + 5.3	573.28
1404			60.6 + 26.7	4.54 + 4.7	555.30
1405			59.2 + 31.8	3.86 + 4.0	564.32
1406			59.3 + 31.2	3.86 + 4.0	556.37
1407			49.3 + 21.7	4 + 4.2	445.26
1408			64.4 + 29.7	5.07 + 5.3	557.28
1409			61.7 + 27.9	4.96 + 5.1	563.20
1410			62.4 + 25.4	5.24 + 5.4	552.27
1411			63.6 + 28.1	5.91 + 6.0	661.33

실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1412			60.5 + 30.2	5.14 + 5.2	565.25
1413			87.2	4.43	625.36
1414			60.9 + 31.9	5.88 + 6.0	638.30
1415			61.1 + 31.2	6.47 + 6.6	671.37
1416			89.3	4.34	644.35
1417			66.6 + 25.7	5.96 + 6.0	672.28
1418			65.1 + 25.4	6.25 + 6.3	678.35
1419			63 + 27.5	6.13 + 6.2	680.32
1420			54.7 + 29.8	5.75 + 5.8	662.33
1421			91.7	4.71	671.38
1422			89.3	4.72	663.41

실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1423			49 + 23.9	5.34 + 5.4	552.26
1424			64.1 + 27.2	6.18 + 6.2	664.34
1425			62.3 + 27.3	6.13 + 6.2	670.25

실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1426			78.4	4.58	463.27
1427			53.4	4.48	471.23
1428			86.2	3.67	526.29
1429			86	4.58	542.25
1430			84.9	4.98	546.21
1431			42.9	3.26	494.27
1432			84.4	4.14	522.26
1433			83.2	4.72	570.25
1434			87.1	4.04	530.22
1435			45.6	3.16	464.25
1436			85.6	4.4	475.20

실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1437			84.2	4.96	541.18
1438			87.2	3.88	554.28
1439			84.5	4.39	437.23
1440			33.8	5.34	593.17
1441			9.5	4.7	463.24
1442			78.8	5.11	499.20
1443			46.9	4.98	507.17
1444			87.9	3.88	562.19
1445			85.6	4.95	578.19
1446			84.9	5.3	582.14
1447			49	3.45	530.19

실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1448			81.4	4.62	558.18
1449			83	5.06	606.20
1450			84.9	4.42	566.15
1451			40.7	3.5	500.19
1452			85.1	4.87	511.13
1453			87.4	5.33	577.13
1454			85.6	4.08	590.24
1455			54.9	4.92	473.21
1456			43	5.66	629.13
1457			17.2	5.2	499.20
1458			77.6	4.3	479.20

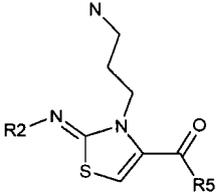
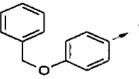
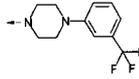
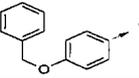
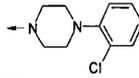
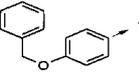
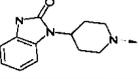
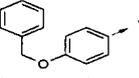
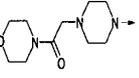
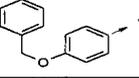
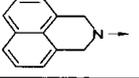
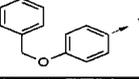
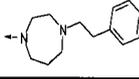
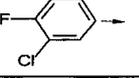
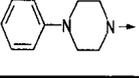
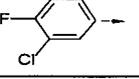
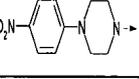
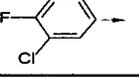
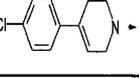
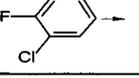
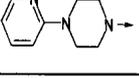
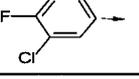
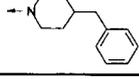
실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1459			55.3	4.2	487.18
1460			85.2	3.32	542.22
1461			87	4.22	558.19
1462			85.9	4.64	562.14
1463			82.9	2.74	510.23
1464			81.6	3.84	538.20
1465			84.1	4.41	586.21
1466			85.5	3.66	546.16
1467			49.3	2.8	480.20
1468			81.7	4.11	491.15
1469			83.7	4.71	557.14

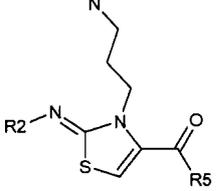
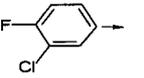
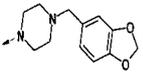
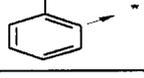
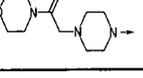
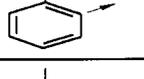
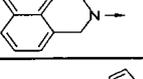
실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1470			82.2	3.59	570.24
1471			66.1	4.11	453.19
1472			29.5	5.12	609.14
1473			9.9	4.44	479.20
1474			82.8	5.36	491.28
1475			58.2	5.29	499.26
1476			86.5	4.37	554.27
1477			86.6	5.33	570.26
1478			84.1	5.67	574.20
1479			70.3	3.89	522.29
1480			84.2	4.94	550.28

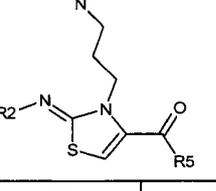
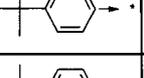
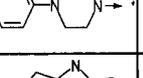
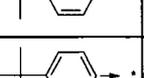
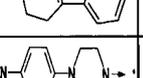
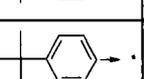
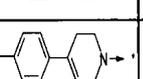
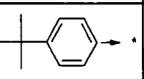
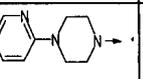
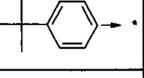
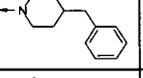
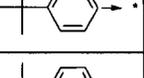
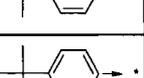
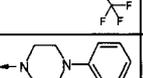
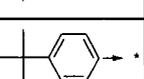
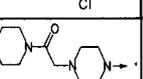
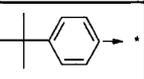
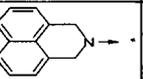
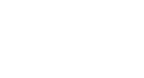
실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1481			84.5	5.44	598.26
1482			86	4.84	558.24
1483			50.1	3.93	492.29
1484			82.5	5.23	503.25
1485			79.3	5.68	569.19
1486			87.3	4.51	582.31
1487			79.7	5.22	465.25
1488			26.1	6.06	621.20
1489			16.1	5.51	491.28
1490			77	5.02	453.22
1491			48.4	4.88	461.16

실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1492			83.3	3.74	516.22
1493			84.6	4.85	532.2
1494			84.4	5.23	536.15
1495			69.9	3.29	484.23
1496			79.5	4.51	512.22
1497			81.9	4.96	560.17
1498			85.5	4.29	520.16
1499			67.7	3.32	454.19
1500			82.7	4.78	465.14
1501			82.1	5.26	531.13
1502			84.8	3.95	544.22

실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1503			77.5	4.83	427.16
1504			24	5.6	583.11
1505			17.7	5.12	453.21

					
실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1506			89.7	5.52	596.26
1507			87.2	5.37	562.23
1508			77	4.62	583.26
1509			89.1	3.7	579.25
1510			88.6	5.32	535.23
1511			87.6	4	570.27
1512			88	5.12	474.19
1513			90.5	5.09	519.14
1514			91.2	5.7	505.1
1515			88	3.74	475.17
1516			86.7	5.58	487.20

					
실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1517			88.3	3.88	532.18
1518			90.4	3	487.27
1519			92.8	4.86	443.21
1520			87.8	3.58	478.28

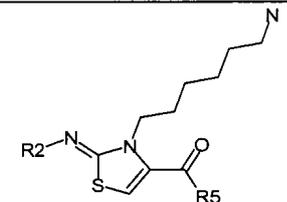
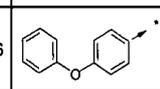
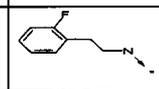
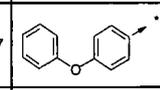
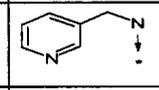
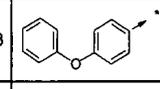
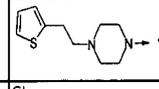
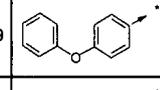
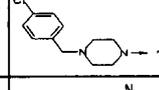
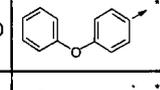
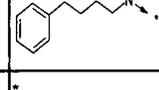
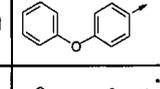
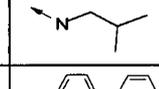
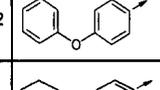
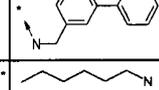
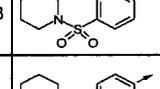
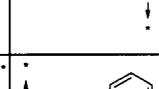
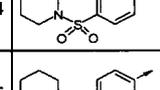
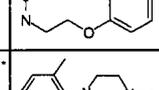
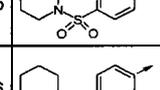
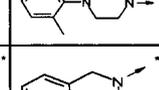
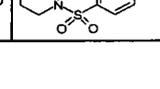
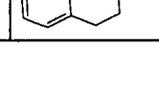
					
실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1521			90.4	5.2	478.28
1522			79.8	5.37	488.26
1523			90.3	5.13	523.27
1524			81.2	5.7	509.2
1525			91	3.88	479.26
1526			91.5	5.62	491.29
1527			91.1	4.1	536.28
1528			91.9	5.68	546.25
1529			92	5.54	512.24
1530			91.4	3.7	529.3
1531			92.4	5.49	485.23

실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1532			89.4	4.2	520.28
1533			90.1	4.56	452.20
1534			76.8	4.76	462.18
1535			92.5	4.58	497.22
1536			93.4	3.21	453.21
1537			91.2	5.04	465.22
1538			92.7	3.44	510.22
1539			89.6	5.14	520.18
1540			90.2	4.93	486.17
1541			89.4	2.98	503.26
1542			90.9	4.84	459.18

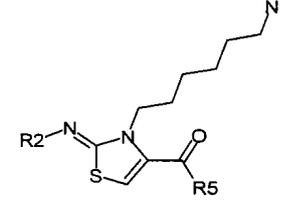
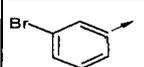
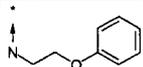
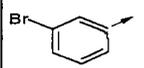
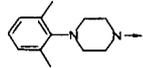
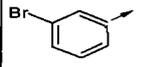
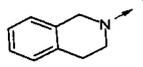
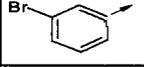
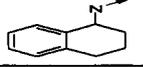
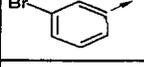
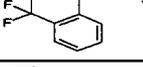
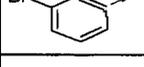
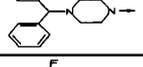
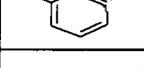
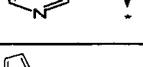
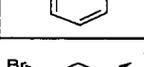
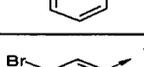
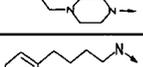
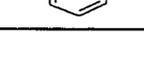
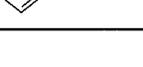
실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1543			89.1	3.55	494.26

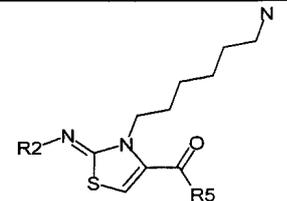
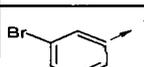
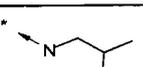
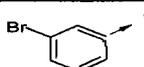
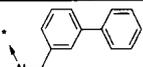
실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1544			83.5	4.19	425.25
1545			78.8	5.1	535.25
1546			79.7	4.67	484.23
1547			88	5.46	537.27
1548			87.4	4.72	480.22
1549			82	4.94	494.23
1550			89.6	4.92	522.18
1551			86.9	5.03	599.27
1552			84.3	4.7	486.20
1553			82.7	3.36	455.18
1554			82	3.68	543.20

실사예	R2	R5	순도 (%)	계류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1555			86.7	3.91	557.20
1556			80.9	5.06	496.26
1557			83.1	4.35	420.21
1558			87.5	5.2	530.22
1559			76.7	4.62	495.27
1560			80.9	4.44	531.25
1561			85.7	5.16	584.30
1562			85.4	4.51	527.25
1563			82.1	4.66	541.25
1564			87.4	4.66	569.19
1565			82.9	5.03	646.34

					
실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1566			82.7	4.44	533.23
1567			85	3.46	502.24
1568			81.8	3.82	590.27
1569			84.5	4.03	604.26
1570			81.9	4.74	543.27
1571			84.3	4.13	467.25
1572			77.4	4.9	577.2
1573			77.7	5.15	550.3
1574			80.7	4.9	586.24
1575			86.4	5.6	639.34
1576			86.2	4.94	582.25

실시예	R2	R5	순도 (%)	재류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1577			82	5.17	596.28
1578			89.7	5.14	624.22
1579			86.1	5.22	701.35
1580			85.1	4.92	588.23
1581			81.7	3.67	557.23
1582			81	3.9	645.32
1583			85.2	4.12	659.31
1584			82.4	5.26	598.26
1585			83.6	4.62	522.25
1586			85.3	5.39	632.29
1587			82.8	4.94	481.16

					
실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1588			84.3	4.71	517.16
1589			89.6	5.54	570.16
1590			87.8	4.78	513.13
1591			85.2	4.99	527.15
1592			90.9	4.98	555.07
1593			88.1	5.21	632.22
1594			86.9	4.72	519.10
1595			87.4	3.47	488.12
1596			82.5	3.82	576.16
1597			86.1	4.06	590.12
1598			85.1	5.08	529.16

					
실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1599			84.8	4.34	453.13
1600			74.9	5.26	563.13

실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1601			88.1	3.87	409.24
1602			90.1	4.0	423.26
1603			60.2	4.1	443.21
1604			91	3.9	427.24
1605			57.6	4.4	493.23
1606			48.1	4.12	423.27
1607			45.1	4.2	443.22
1608			60.8	4.49	493.24
1609			54.5	3.98	454.26
1610			84	4.19	443.23
1611			92.8	4.49	493.25

실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1612			86.2	4.51	477.21
1613			84.1	4.84	545.22
1614			77.7	4.34	459.30
1615			90.6	3.95	423.29
1616			91.8	4.6	499.35
1617			91.9	4.86	519.27
1618			62	4.6	545.3
1619			91.7	4.28	449.32
1620			63.1	4.62	483.29
1621			83.8	4.41	431.26
1622			64.2	4.55	445.26

실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1623			48.9	4.66	465.21
1624			89	4.46	449.27
1625			56.7	4.94	515.24
1626			78.4	4.65	445.25
1627			44.5	4.72	465.21
1628			84.7	5.01	515.24
1629			73.9	4.5	476.27
1630			76.8	4.74	465.21
1631			88.6	5.02	515.24
1632			90.6	5.05	499.19
1633			89.4	5.35	567.21

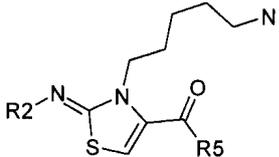
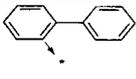
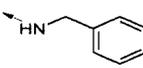
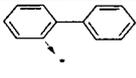
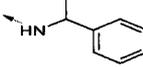
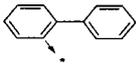
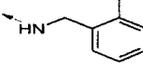
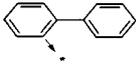
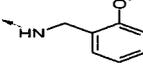
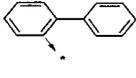
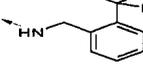
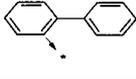
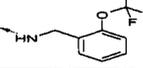
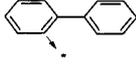
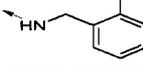
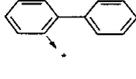
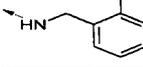
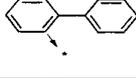
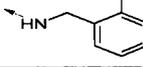
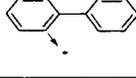
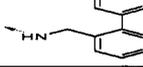
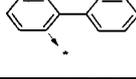
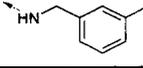
실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1634			80.6	4.88	481.28
1635			90.6	4.49	445.26
1636			91.1	5.14	521.28
1637			91.2	5.38	541.23
1638			90	5.1	567.3
1639			92.9	4.84	471.28
1640			88.3	5.13	505.28
실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1641			83.5	3.86	423.29

실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1642			81.9	4	437.30
1643			81.1	4.07	457.25
1644			89.9	3.89	441.27
1645			91.5	4.35	507.27
1646			70.6	4.08	437.31
1647			73.2	4.14	457.26
1648			91.7	4.42	507.27
1649			61.9	3.96	468.26
1650			82.6	4.16	457.25
1651			78.5	4.46	507.26
1652			80	4.46	491.21

실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1653			80.7	4.78	559.24
1654			90.3	4.28	473.33
1655			91.4	3.93	437.30
1656			93.5	4.55	513.33
1657			92.8	4.82	533.27
1658			58	4.5	559.3
1659			92.1	4.24	463.32
1660			92.2	4.53	497.29
1661			36.9	4.42	445.25
1662			31	4.56	459.28
1663			38.9	4.67	479.24

실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1664			43.4	4.47	463.27
1665			47.9	4.98	529.2
1666			32.1	4.66	459.28
1667			23	4.74	479.23
1668			38.1	5.02	529.25
1669			35.5	4.51	490.27
1670			47.1	4.74	479.23
1671			37.1	5.04	529.25
1672			60.9	5.07	513.19
1673			82.8	5.34	581.23
1674			20.5	4.91	495.27

실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1675			72	4.52	459.28
1676			91.1	5.14	535.30
1677			89.3	5.4	555.23
1678			52	5.1	581.3
1679			91.3	4.84	485.31
1680			71.7	5.14	519.29

					
실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1681			72.7	4.26	471.34
1682			76.3	4.36	485.34
1683			51.6	4.47	485.33
1684			33.6	4.39	501.32
1685			79.9	4.7	539.29
1686			76	4.77	555.28
1687			53.2	4.34	489.30
1688			59.2	4.51	505.27
1689			74.7	4.57	549.21
1690			82	4.84	547.34
1691			68.8	4.49	485.32

실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1692			73.4	4.25	501.37
1693			75.0	4.83	555.27
1694			44.5	4.39	489.30
1695			42.7	4.57	505.25
1696			79.8	4.97	547.32
1697			78.9	4.56	499.39
1698			70.8	4.27	531.36
1699			77.5	4.35	507.33
1700			78.9	4.34	507.33
1701			75.8	4.27	507.32
1702			74.9	4.41	507.32

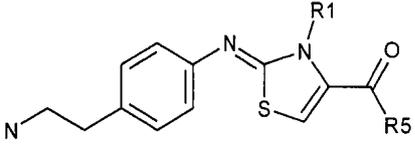
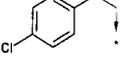
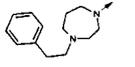
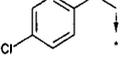
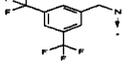
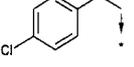
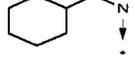
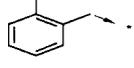
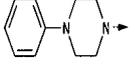
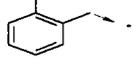
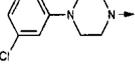
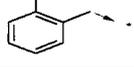
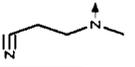
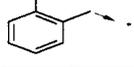
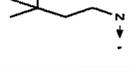
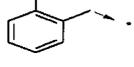
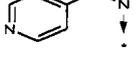
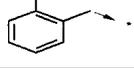
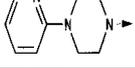
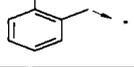
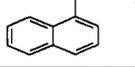
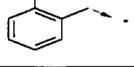
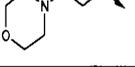
실시예	R2	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1703			75.3	4.49	507.29
1704			73.5	4.75	539.22
1705			82.9	4.7	521.31

실시예	R1	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1706			87.3	3.8	448.31
1707			86.0	4.3	482.24
1708			90.0	2.4	370.24
1709			76.6	3.88	387.26
1710			53.2	3.0	394.2
1711			91.2	2.3	449.29
1712			87.7	4.13	443.29
1713			88.3	3.7	419.28
1714			70.8	3.5	437.25
1715			87.0	4.4	469.30
1716			82.5	4.12	485.20

실시예	R1	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1717			88.1	2.59	428.29
1718			88.7	2.8	490.35
1719			79.0	4.68	529.23
1720			78.0	3.94	399.29
1721			87.4	3.7	480.32
1722			83.1	4.14	514.28
1723			89.1	2.44	402.24
1724			81.5	3.73	419.3
1725			56.1	3.0	416.2
1726			90.1	2.3	481.33
1727			87.3	3.96	475.31

실시예	R1	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1728			75.2	2.9	448.3
1729			85.7	3.61	451.29
1730			74.5	3.37	469.28
1731			83.7	4.22	501.32
1732			86.7	3.95	517.20
1733			80.6	2.61	460.32
1734			80.8	2.8	522.35
1735			74.0	4.48	561.23
1736			81.2	3.8	431.31
1737			87.1	4.76	546.27
1738			85.5	5.16	580.24

실시예	R1	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1739			85.5	3.72	468.24
1740			82.1	4.74	485.29
1741			80.7	3.04	492.24
1742			87.7	3.4	547.28
1743			81.9	4.96	541.23
1744			55.2	2.9	514.27
1745			87.2	4.7	517.25
1746			73.7	4.39	535.21
1747			84.3	5.22	567.25
1748			74.7	4.9	583.16
1749			76.8	3.53	526.28

					
실시예	R1	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1750			84.3	3.7	588.34
1751			74.4	5.41	627.20
1752			80.9	4.88	497.31
1753			83.4	4.53	516.2
1754			83.2	4.96	550.24
1755			84.1	3.39	438.25
1756			84.7	4.71	455.28
1757			56.6	2.8	462.24
1758			85.0	3.0	517.30
1759			84.6	4.9	511.26
1760			82.1	2.8	484.3

실시예	R1	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1761			84.4	4.44	487.27
1762			52.0	4.3	505.23
1763			84.5	5.12	537.28
1764			81.5	4.93	553.17
1765			80.2	3.34	496.29
1766			85.9	3.5	558.31
1767			53.4	5.39	597.22
1768			81.6	4.81	467.29
1769			83.5	3.5	540.32
1770			82.4	5.01	574.27
1771			80.9	3.72	462.30

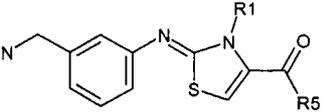
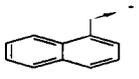
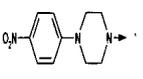
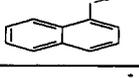
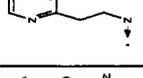
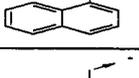
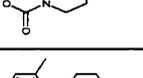
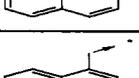
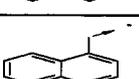
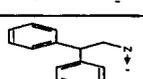
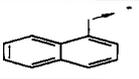
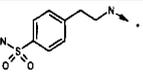
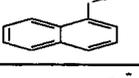
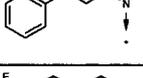
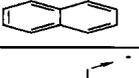
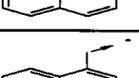
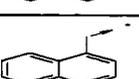
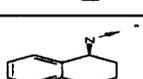
실시예	R1	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1772			77.9	4.78	479.36
1773			79.3	3.11	486.32
1774			85.0	3.4	541.35
1775			85.3	4.9	535.31
1776			74.9	3.0	508.34
1777			83.9	4.58	511.33
1778			69.1	4.4	529.3
1779			83.1	5.1	561.3
1780			81.8	4.9	577.23
1781			83.6	3.64	520.34
1782			80.9	3.7	582.4

실시예	R1	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1783			68.0	5.34	621.28
1784			76.3	4.85	491.36

실시예	R1	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1785			77.9	4.44	435.25
1786			78.8	4.83	437.30
1787			79.5	3.13	464.27
1788			80.3	3.28	526.38
1789			86.6	4.67	543.32
1790			74.8	2.9	458.32
1791			81.7	3.99	508.34
1792			86.9	5.41	526.38
1793			86.4	4.85	511.27
1794			82.2	5.07	533.35
1795			83.1	3.55	536.28
1796			82.3	4.66	471.3

실시예	R1	R5	순도 (%)	제류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1797			86.3	4.41	461.31
1798			85.1	4.95	505.33
1799			76.0	3.5	532.3
1800			81.1	4.87	483.34
1801			68.62	3.96	387.33
1802			73.4	4.39	389.33
1803			81.2	2.57	416.32
1804			79.2	2.9	478.3
1805			83.2	4.26	495.34
1806			70.2	2.5	410.3
1807			73.3	3.6	460.37
1808			75.0	5.01	478.39

실시예	R1	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1809			70.3	4.45	463.31
1810			83.9	4.73	485.37
1811			76.5	3.14	488.31
1812			79.1	4.28	423.35
1813			79.2	3.99	413.29
1814			75.5	4.55	457.33
1815			67.7	3.1	484.3
1816			62.7	4.44	435.33
1817			85.7	5.02	471.33
1818			70.2	5.31	473.37
1819			86.6	3.59	500.35
1820			83.8	3.7	562.4

					
실시예	R1	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1821			88.5	5.04	579.32
1822			39.8	3.3	494.3
1823			85.8	4.55	544.33
1824			86.4	5.78	562.36
1825			84.3	5.27	547.25
1826			69.7	5.58	569.32
1827			70.3	4.17	572.27
1828			85.4	5.17	507.34
1829			82.3	4.91	497.28
1830			82.4	5.41	541.29
1831			79.4	3.8	568.3
1832			86.9	5.31	519.33

실시예	R1	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1833			86.3	4.99	455.27
1834			84.5	5.3	457.30
1835			88.3	3.42	484.27
1836			83.6	3.65	546.29
1837			88.8	4.91	563.24
1838			65.2	3.3	478.24
1839			87.6	4.5	528.30
1840			90.4	5.68	546.30
1841			82.8	5.31	531.23
1842			68.2	5.57	553.28
1843			72.4	4.11	556.21
1844			83.9	5.15	491.29

실시예	R1	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1845			86.4	4.93	481.27
1846			86.3	5.29	525.25
1847			82.6	3.7	552.3
1848			88.1	5.3	503.29
1849			82.9	4.25	451.32
1850			82.1	4.64	453.35
1851			85.6	2.72	480.33
1852			82.9	3.16	542.35
1853			87.7	4.28	559.29
1854			75.3	2.82	474.33
1855			84.4	3.83	524.32
1856			87.0	5.0	542.36

실시예	R1	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1857			82.6	4.73	527.28
1858			65.8	5.01	549.31
1859			76.4	3.49	552.26
1860			80.4	4.54	487.35
1861			81.3	4.28	477.30
1862			79.9	4.59	521.29
1863			77.5	3.2	548.3
1864			86.5	4.65	499.32

실시예	R1	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1865			84.7	4.94	435.29
1866			85.0	4.66	443.26
1867			26.2	4.82	494.26
1868			88.4	4.8	502.28
1869			83.6	5.48	519.28
1870			63.17	5.3	451.33
1871			91.1	3.4	542.3
1872			35.7	4.48	435.20
1873			88.8	3.8	502.26
1874			87.1	5.41	533.29
1875			89.5	5.14	513.22
1876			47.8	4.82	455.24

실시예	R1	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1877			77.1	5.32	521.24
1878			81.8	5.31	505.26
1879			19.7	4.37	395.24
1880			61.4	5.14	511.22
1881			82.7	4.95	463.31
1882			82.2	4.71	471.27
1883			67.2	4.84	522.26
1884			87.7	4.9	530.28
1885			79.4	5.54	547.28
1886			80.8	5.3	479.34
1887			88.9	3.6	570.24
1888			30.2	4.53	463.23

실시예	R1	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1889			88.9	3.98	530.26
1890			84.2	5.42	561.30
1891			75.8	5.17	541.22
1892			85.8	4.86	483.28
1893			71.7	5.33	549.26
1894			86.6	5.34	533.29
1895			54.1	4.43	423.28
1896			47.7	5.16	539.26
1897			74.6	4.44	509.30
1898			77.6	4.2	517.27
1899			38.8	4.53	568.26
1900			80.1	4.5	576.3

실시예	R1	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1901			72.3	5.17	593.30
1902			77.0	4.88	525.34
1903			80.5	3.3	616.3
1904			34.6	4.03	509.21
1905			81.3	3.6	576.2
1906			77.1	5.04	607.31
1907			79.6	4.76	587.24
1908			77.8	4.38	529.28
1909			78.0	4.95	595.28
1910			81.1	4.88	579.29
1911			32.4	3.89	469.29
1912			49.3	4.7	585.26

실시예	R1	R5	순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1913			87.0	5.59	503.20
1914			88.5	5.3	511.15
1915			69.5	5.28	562.16
1916			89.4	5.3	570.1
1917			79.1	5.98	587.17
1918			82.4	5.84	519.23
1919			89.5	3.9	610.1
1920			27.2	5.12	503.11
1921			88.6	4.41	570.13
1922			86.4	5.91	601.19
1923			84.9	5.66	581.11
1924			86.4	5.44	523.13

실시예	R1	R5	순도(%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1925			61.9	5.81	589.16
1926			84.7	5.85	573.15
1927			36.8	5.1	463.16
1928			76.4	5.68	579.13
1929			79.4	4.65	415.30
1930			84.5	4.41	423.29
1931			44.0	4.62	474.29
1932			86.1	4.65	482.3
1933			78.5	5.33	499.31
1934			79.6	5.06	431.33
1935			84.6	3.4	522.30
1936			54.6	4.2	415.21

실시예	R1	R5	순도(%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1937			85.4	3.7	482.29
1938			83.5	5.21	513.32
1939			85.7	4.92	493.24
1940			83.0	4.58	435.29
1941			75.1	5.1	501.31
1942			88.2	5.1	485.31
1943			76.1	4.08	375.28
1944			81.1	4.9	491.28

실시예	R1	R5	순도(%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1945			84.3	4.24	512.26
1946			85.4	3.63	514.25
1947			86.8	3.1	526.27
1948			87.7	4.32	530.23
1949			87.5	4.24	557.23
1950			88.8	2.9	513.26
1951			84.5	4.92	540.28
1952			87.7	4.49	526.27
1953			62.5	3.66	567.26
1954			89	4.08	542.26
1955			87.7	4.38	530.24
1956			82.4	2.7	513.28

실시예	R1	R5	순도(%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1957			87.7	4.31	557.23
1958			91.0	4.44	556.27
1959			80.7	3.44	514.25
1960			68.6	4.67	535.24
1961			85.3	4.32	526.27
1962			83.0	3.75	528.25
1963			88.7	3.28	540.28
1964			86.8	4.37	544.25
1965			89.4	4.29	571.24
1966			86.9	3.1	527.25
1967			86.1	4.94	554.29
1968			87.6	4.54	540.27

실시예	R1	R5	순도(%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1969			65.4	3.76	581.27
1970			86.3	4.16	556.28
1971			86.0	4.43	544.25
1972			83.2	2.8	527.3
1973			84.8	4.38	571.24
1974			87.8	4.5	570.28
1975			80.9	3.55	528.26
1976			62.7	4.71	549.27
1977			85.7	4.41	526.29
1978			84.2	3.82	528.27
1979			87.4	3.28	540.28
1980			86.6	4.47	544.24

실시예	R1	R5	순도(%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1981			86.4	4.38	571.24
1982			85.9	3.1	527.27
1983			85.3	5.06	554.28
1984			85.3	4.66	540.28
1985			60.8	3.8	581.28
1986			86.1	4.25	556.28
1987			86.4	4.54	544.25
1988			75.9	2.86	527.28
1989			86.5	4.46	571.24
1990			88.4	4.6	570.29
1991			79.8	3.62	528.27
1992			63.2	4.82	549.26

실시예	R1	R5	순도(%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
1993			81.8	4.15	572.25
1994			81.0	3.58	574.25
1995			83.5	3.08	586.3
1996			84.3	4.2	590.27
1997			85.3	4.12	617.26
1998			86.1	2.91	573.28
1999			85.5	4.74	600.31
2000			87.3	4.37	586.28
2001			68.4	3.6	627.28
2002			85.4	3.98	602.28
2003			83.1	4.26	590.27
2004			84.5	2.7	573.26

실시예	R1	R5	순도(%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2005			85.9	4.2	617.27
2006			86.9	4.32	616.31
2007			81.2	3.4	574.24
2008			69.0	4.54	595.29
2009			82.1	4.72	574.25
2010			80.1	4.15	576.27
2011			83.9	3.53	588.27
2012			80.8	4.78	592.26
2013			83.0	4.68	619.26
2014			85.6	3.35	575.25
2015			82.9	5.41	602.30
2016			81.9	4.96	588.26

실시예	R1	R5	순도(%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2017			58.6	4.09	629.29
2018			81.7	4.53	604.27
2019			81.4	4.84	592.26
2020			78.7	3.06	575.31
2021			83.9	4.74	619.25
2022			82.6	4.89	618.29
2023			79.5	3.9	576.27
2024			64.2	5.15	597.27

실시예	R1	R5	순도(%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2025			88.8	4.94	574.23
2026			88.4	4.96	592.25
2027			87.7	4.86	619.24
2028			89.7	3.61	575.2
2029			70.4	5.13	571.25
2030			88.0	5.58	602.28
2031			87.8	5.15	588.26
2032			76.5	4.24	629.28
2033			88.8	4.7	604.27
2034			88.3	5.04	592.25
2035			89.5	4.96	619.24
2036			87.5	5.41	642.26

실시예	R1	R5	순도(%)	제류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2037			88.9	5.12	610.24
2038			89.4	5.07	618.27
2039			88.7	5.42	687.24
2040			87.7	3.68	580.30
2041			85.2	4.89	574.23
2042			84.4	4.9	592.25
2043			84.7	4.78	619.23
2044			89.0	3.58	575.25
2045			61.5	5.16	571.22
2046			83.2	5.57	602.28
2047			84.4	5.1	588.25
2048			73.2	4.25	629.27

실시예	R1	R5	순도(%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2049			85.5	4.64	604.26
2050			85.6	4.99	592.2
2051			85.7	4.93	619.24
2052			86.2	5.34	642.25
2053			85.1	5.06	610.23
2054			84.6	5.06	618.27
2055			85.4	5.37	687.23
2056			85.8	3.68	580.30
2057			68.0	4.37	528.26
2058			86.3	4.41	546.22
2059			88.1	4.32	573.19
2060			86.1	3	529.25

실시예	R1	R5	순도(%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2061			67.2	4.56	525.25
2062			91.2	4.98	556.26
2063			87.8	4.56	542.26
2064			75.6	3.73	583.23
2065			88.7	4.16	558.23
2066			88.4	4.46	546.22
2067			87.4	4.4	573.20
2068			87.7	4.88	596.21
2069			87.9	4.56	564.21
2070			87.5	4.51	572.26
2071			88.8	4.91	641.20
2072			86.2	3.08	534.27

실시예	R1	R5	순도(%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2073			71.7	4.78	562.25
2074			82.1	4.8	580.23
2075			82.6	4.68	607.23
2076			79.5	3.4	563.21
2077			67.5	4.92	559.23
2078			83.0	5.39	590.27
2079			82.5	4.98	576.26
2080			42.5	4.1	617.23
2081			86.9	4.58	592.26
2082			82.5	4.88	580.23
2083			81.4	4.77	607.23
2084			82.3	5.24	630.26

실시예	R1	R5	순도(%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2085			83.5	4.97	598.20
2086			81.6	4.93	606.28
2087			82.7	5.25	675.23
2088			84.4	3.4	568.26
2089			67.0	4.64	562.24
2090			83.0	4.66	580.23
2091			83.6	4.54	607.22
2092			82.5	3.3	563.25
2093			84.2	4.8	559.22
2094			86.2	5.21	590.29
2095			83.2	4.82	576.28
2096			62.8	3.99	617.26

실시예	R1	R5	순도(%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2097			86.0	4.44	592.2
2098			85.8	4.72	580.25
2099			84.0	4.62	607.23
2100			83.4	5.09	630.26
2101			84.8	4.8	598.21
2102			83.7	4.78	606.29
2103			83.6	5.1	675.24
2104			5.6	3.05	568.28

실시예	R5	R2	R1	순도(%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2105				81.5	4.9	468.27
2106				81.4	5.01	465.28
2107				77.3	5.34	505.31
2108				73.5	4.7	447.29
2109				70.5	5.28	499.26
2110				73.9	5.38	491.30
2111				72.0	4.5	489.31
2112				73.0	5.5	521.29
2113				90.0	4.23	381.29
2114				76.1	5.02	443.30
2115				56.9	4.2	434.32
2116				79.8	4.29	431.31
2117				79.1	4.45	471.35

실시예	R5	R2	R1	순도(%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2118				70.2	3.56	413.29
2119				72.4	4.68	465.27
2120				78.3	4.66	457.33
2121				90.1	3.41	455.33
2122				82.2	4.38	487.36
2123				68.8	2.99	347.34
2124				75.2	4.13	409.33
2125				56.9	4.01	513.30
2126				70.1	3.88	510.29
2127				77.8	4.16	550.29
2128				67.7	3.49	492.28
2129				71	4.27	536.28
2130				71.4	3.38	534.30

실시예	R5	R2	R1	순도(%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2131				67.7	4.29	566.30
2132				54.5	2.98	426.29
2133				70.1	3.85	488.31
2134				57.1	4.5	462.36
2135				83.2	4.61	459.35
2136				91.6	4.72	499.40
2137				80.7	3.94	441.32
2138				73.9	4.99	493.32
2139				77.5	4.95	485.37
2140				77.4	3.79	483.36
2141				66.1	4.62	515.38
2142				70.1	3.49	375.33
2143				74.1	4.46	437.35

				순도 (%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
실시예	R5	R2	R1			
2144				93.8	5.14	516.28
2145				90.0	5.27	513.28
2146				81.4	5.58	553.30
2147				78.6	5.02	495.27
2148				81.4	5.51	547.21
2149				85.5	5.62	539.29
2150				78.9	4.86	537.28
2151				83.2	5.76	569.28
2152				90.5	4.62	429.28
2153				91.8	5.31	491.31
2154				60.4	4.47	482.33
2155				83.6	4.62	479.31
2156				79.1	4.72	519.34

실시예	R5	R2	R1	순도(%)	재류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2157				72.6	3.96	461.31
2158				75.7	5.0	513.27
2159				79.3	4.99	505.34
2160				89.6	3.72	503.34
2161				89.6	4.7	535.32
2162				73.5	3.38	395.32
2163				80.1	4.5	457.32
2164				58.8	4.24	561.29
2165				77.9	4.16	558.27
2166				85.5	4.42	598.29
2167				82.8	3.87	540.27
2168				1.54	4.52	592.25
2169				56.0	4.54	584.25

실시예	R5	R2	R1	순도(%)	재류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2170				82.5	3.76	582.30
2171				71.8	4.58	614.31
2172				71.9	3.43	474.30
2173				80.9	4.16	536.28
2174				61.9	4.76	510.36
2175				83.1	4.93	507.35
2176				92.0	4.99	547.36
2177				88.3	4.27	489.35
2178				86.3	5.41	541.29
2179				79.7	5.36	533.36
2180				82.5	4.13	531.35
2181				74.0	4.99	563.34
2182				76	3.89	423.35

실시예	R5	R2	R1	순도(%)	재류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2183				79.8	4.89	485.38

실시예	R5	R2	R1	순도(%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2184				80.8	4.43	501.32
2185				66.2	4.18	545.31
2186				64.6	5.18	569.27
2187				57.2	4.78	589.30
2188				65.7	4.41	529.36
2189				65.4	4.52	549.28
2190				65.8	4.24	521.29
2191				71.4	4.19	481.37
2192				83.9	4.8	577.32
2193				76.5	4.54	583.24
2194				67.2	4.76	473.22
2195				66.6	4.69	517.20
2196				71	5.2	541.18

실시예	R5	R2	R1	순도(%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2197				69	4.73	561.15
2198				74.8	5.04	501.24
2199				69.5	5.18	521.16
2200				79.3	4.8	493.18
2201				74.9	4.79	453.24
2202				68.9	5.41	549.20
2203				68	5.2	555.11
2204				66	5.02	463.27
2205				62.2	4.83	507.28
2206				65.2	5.48	531.24
2207				66.3	4.99	551.22
2208				72.9	5.22	491.31
2209				77.2	5.31	511.24

실시예	R5	R2	R1	순도(%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2210				62.8	4.98	483.24
2211				62.4	4.98	443.31
2212				69.6	5.55	539.29
2213				63.5	5.41	545.19
2214				41.2	4.09	455.28
2215				58.5	3.73	499.35
2216				68.8	4.78	523.28
2217				36.2	4.37	543.28
2218				42.9	4.1	483.36
2219				46.1	4.24	503.30
2220				48.4	3.87	475.28
2221				39	3.8	435.34
2222				48.3	4.55	531.30

실시예	R5	R2	R1	순도(%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2223				47	4.33	537.20
2224				57.4	4.64	541.34
2225				69.1	4.34	585.37
2226				64.6	5.36	609.35
2227				40.2	4.94	629.34
2228				62.6	4.57	569.3
2229				68	4.72	589.31
2230				61.2	4.44	561.31
2231				61.2	4.37	521.36
2232				80.7	5.02	617.37
2233				74.2	4.77	623.28
2234				68.1	4.99	513.23
2235				66.1	4.98	557.22

실시예	R5	R2	R1	순도(%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2236				68.8	5.38	581.20
2237				69.7	4.9	601.19
2238				67.1	5.27	541.23
2239				72.6	5.45	561.16
2240				75.6	5.09	533.17
2241				74.6	5.08	493.26
2242				74.2	5.6	589.22
2243				70	5.48	595.14
2244				63.2	5.24	503.32
2245				61.1	5.1	547.30
2246				63.3	5.65	571.25
2247				63.7	5.15	591.28
2248				67.2	5.46	531.31

실시예	R5	R2	R1	순도(%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2249				76	5.58	551.24
2250				60.2	5.25	523.26
2251				58.8	5.24	483.3
2252				72.1	5.76	579.31
2253				65.2	5.66	585.20
2254				36	4.36	495.33
2255				58.6	3.97	539.36
2256				70	5.0	563.28
2257				50.2	4.55	583.28
2258				43.2	4.34	523.35
2259				52	4.53	543.29
2260				52.1	4.16	515.30
2261				46.2	4.07	475.38

실시예	R5	R2	R1	순도(%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2262				55.2	4.82	571.33
2263				51.5	4.63	577.22

실시예	R5	R2	R1	순도(%)	채류 시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2264				81.1	4.49	465.35
2265				84.1	4.7	481.36
2266				65.7	4.78	445.36
2267				63.0	4.51	399.29
2268				77.8	5.39	555.37
2269				78.5	5.21	485.32
2270				74.0	5.02	557.37
2271				78.1	4.38	525.37
2272				89.2	5.42	527.38
2273				83.0	5.75	537.30
2274				67.8	5.87	525.21
2275				83.2	5.75	541.16
2276				71.9	6.11	505.25

실시예	R5	R2	R1	순도(%)	체류 시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2277				70.5	5.14	459.15
2278				74.6	6.44	615.23
2279				71.5	5.88	545.10
2280				80.2	6.43	617.19
2281				93.4	5.82	585.18
2282				74.9	6.28	587.19
2283				68.3	6.24	597.14
2284				65.8	4.02	463.35
2285				75.8	4.22	479.33
2286				69.0	4.21	443.37
2287				4.2	4.36	397.33
2288				82.7	4.74	553.37
2289				89.8	4.62	483.29

실시예	R5	R2	R1	순도(%)	재류 시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2290				77.2	4.52	555.33
2291				69.3	3.98	523.35
2292				73.3	4.98	525.34
2293				73.1	5.44	535.29
2294				59.4	5.14	482.30
2295				76.0	5.09	498.28
2296				62.3	5.47	462.32
2297				58.6	4.55	416.22
2298				79.5	5.84	572.32
2299				74.9	5.3	502.25
2300				72.7	5.71	574.28
2301				71.1	5.06	542.32
2302				73.0	5.66	544.29

실시예	R5	R2	R1	순도(%)	체류 시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2303				64.6	5.62	554.24
2304				92.2	4.62	435.30
2305				90.1	4.67	451.29
2306				84.3	4.76	415.32
2307				43.7	4.34	369.27
2308				83.7	5.44	525.34
2309				80.3	4.96	455.25
2310				83.7	5.26	527.32
2311				82.8	4.64	495.34
2312				94.1	5.44	497.32
2313				90.1	5.55	507.29
2314				64.7	5.62	495.16
2315				50.7	5.54	511.15

실시예	R5	R2	R1	순도(%)	채류 시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2316				78.0	5.8	475.22
2317				20.9	4.86	429.14
2318				79.2	6.27	585.15
2319				46.3	5.58	515.12
2320				84.1	6.23	587.20
2321				91.1	5.64	555.18
2322				67.8	6.07	557.22
2323				23.9	5.96	567.17
2324				68.1	4.02	433.40
2325				65.6	4.2	449.38
2326				83.5	4.14	413.39
2327				36.4	3.94	367.35
2328				87.5	4.82	523.39

실시예	R5	R2	R1	순도(%)	재류 시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2329				65.1	4.42	453.33
2330				91.7	4.59	525.37
2331				81.5	4.01	493.40
2332				73.9	4.96	495.39
2333				72.7	5.3	505.33
2334				79.9	4.93	452.35
2335				81.8	4.88	468.33
2336				85.9	5.17	432.36
2337				36.2	4.25	386.28
2338				93.3	5.62	542.36
2339				76.5	4.96	472.3
2340				84.9	5.53	544.34
2341				80.6	4.96	512.34

실시예	R5	R2	R1	순도(%)	재류 시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2342				79.6	5.42	514.35
2343				64.9	5.34	524.27

실시예	R5	R2	R1	순도(%)	체류 시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2344				76.9	4.54	431.32
2345				80.7	5.47	457.38
2346				82.2	5.19	507.34
2347				82.1	5.38	491.35
2348				76.7	5.2	495.30
2349				83.1	5.42	531.30
2350				78.5	5.4	547.27
2351				86.8	5.58	539.33
2352				79.3	5.37	469.38
2353				83.1	5.18	499.31
2354				82.3	4.32	422.33
2355				78.2	5.26	448.39
2356				79.7	4.98	498.37

실시예	R5	R2	R1	순도(%)	채류 시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2357				80.0	5.2	482.38
2358				75.3	5.0	486.34
2359				81.9	5.26	522.30
2360				77.7	5.25	538.29
2361				83.9	5.4	530.35
2362				81.8	5.16	460.38
2363				79.3	5.03	490.31
2364				82.5	4.01	441.22
2365				80.6	4.98	467.28
2366				82.7	4.72	517.25
2367				83.6	5.0	501.26
2368				84.3	4.9	505.23
2369				82.5	5.48	541.19

실시예	R5	R2	R1	순도(%)	재류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2370				86.6	5.5	557.19
2371				85.4	5.53	549.24
2372				82.3	4.9	479.30
2373				81.5	5.26	509.21
2374				83.4	4.23	469.37
2375				82.3	4.94	495.40
2376				88.1	4.73	545.36
2377				90.4	4.99	529.39
2378				90.6	4.92	533.35
2379				85.2	5.62	569.33
2380				84.2	5.6	585.33
2381				85.0	5.54	577.38
2382				80.6	4.87	507.41

실시예	R5	R2	R1	순도(%)	체류 시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2383				85.9	5.42	537.34
2384				74.2	5.32	455.34
2385				92.3	5.1	505.32
2386				78.4	5.23	489.33
2387				71.3	5.12	493.32
2388				74.4	5.32	529.27
2389				68.8	5.29	545.25
2390				77.7	5.44	537.33
2391				80.7	5.24	467.36
2392				63.3	5.04	497.30
2393				87.4	4.16	420.33
2394				82.7	5.12	446.38
2395				82.4	4.88	496.35

실시예	R5	R2	R1	순도(%)	체류 시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2396				78.0	5.04	480.37
2397				75.9	4.9	484.33
2398				71.5	5.16	520.29
2399				65.4	5.12	536.30
2400				76.0	5.28	528.33
2401				93.8	5.03	458.38
2402				69.2	4.88	488.30
2403				68.3	3.88	439.23
2404				70.8	4.89	465.28
2405				76.2	4.72	515.23
2406				76.5	4.88	499.27
2407				90.1	4.88	503.26
2408				78.8	5.36	539.19

실시예	R5	R2	R1	순도(%)	체류 시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2409				76.1	5.31	555.17
2410				80.5	5.29	547.22
2411				68.2	4.86	477.30
2412				55.7	5.1	507.20
2413				69.2	4.12	467.36
2414				73.6	4.85	493.41
2415				73.9	4.72	543.36
2416				73.4	4.87	527.39
2417				90.6	4.92	531.36
2418				71.6	5.5	567.32
2419				60.5	5.4	583.32
2420				60.8	5.29	575.36
2421				58.8	4.82	505.39

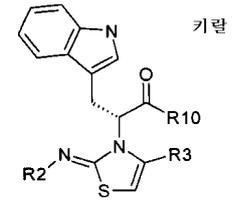
실시예	R5	R2	R1	순도(%)	체류 시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2422				54.7	5.29	535.31

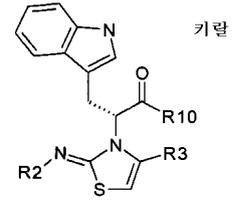
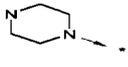
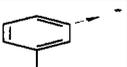
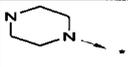
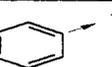
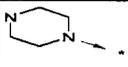
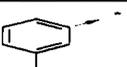
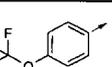
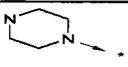
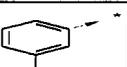
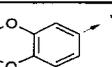
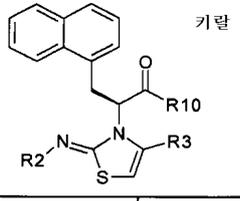
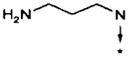
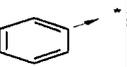
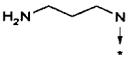
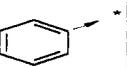
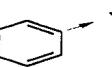
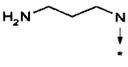
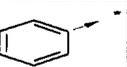
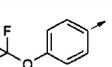
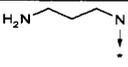
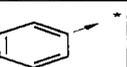
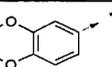
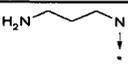
키랄

실시예	R10	R2	R3	순도(%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2423				79.8	3.66	476.30
2424				59.3	3.68	496.26
2425				60.5	4.2	580.22
2426				52.7	3.68	554.24
2427				72.3	3.87	490.30
2428				63.8	3.85	510.26
2429				63.0	4.34	594.23
2430				54.1	3.82	568.25
2431				76.9	3.72	490.30
2432				70.7	3.73	510.26
2433				69.1	4.23	594.24
2434				52.7	3.72	568.24

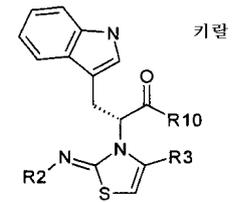
키랄

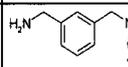
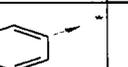
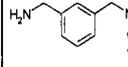
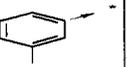
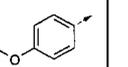
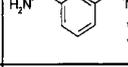
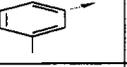
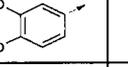
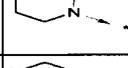
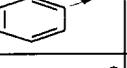
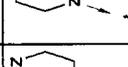
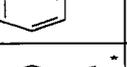
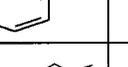
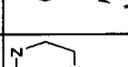
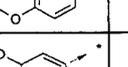
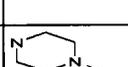
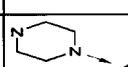
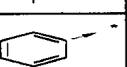
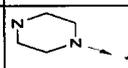
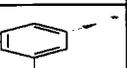
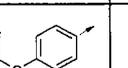
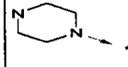
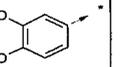
실시예	R10	R2	R3	순도(%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2435				76.6	3.92	504.32
2436				64.8	3.9	524.28
2437				66.2	4.37	608.24
2438				59.3	3.86	582.27
2439				74.3	3.9	544.32
2440				65.4	3.91	564.29
2441				63.8	4.41	648.30
2442				57.6	3.92	622.31
2443				77.8	4.09	558.34
2444				65.5	4.08	578.30
2445				64.3	4.5	662.31
2446				47.6	4.04	636.36

						
실시예	R10	R2	R3	순도(%)	재류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2447				78.6	3.88	538.28
2448				61.2	3.9	558.24
2449				59.8	4.38	642.27
2450				48.4	3.88	616.30
2451				79.9	4.06	552.28
2452				59.4	4.04	572.25
2453				61.4	4.52	656.29
2454				50.0	4.02	630.31
2455				76.1	3.74	488.29
2456				88.3	3.72	508.25
2457				84.2	4.21	592.22
2458				82.1	3.71	566.24

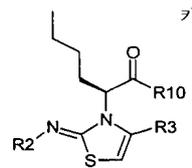
 키랄						
실시예	R10	R2	R3	순도(%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2459				72.4	3.96	502.32
2460				88.5	3.89	522.27
2461				86.6	4.37	606.26
2462				77.2	3.8	580.26
 키랄						
실시예	R10	R2	R3	순도(%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2463				86.6	3.96	487.31
2464				58.7	4	507.27
2465				64.9	4.48	591.22
2466				40.3	4	565.25
2467				91.3	4.12	501.31

						
실시예	R10	R2	R3	순도(%)	재류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2468				61.2	4.14	521.25
2469				62.4	4.62	605.25
2470				33.1	4.13	579.27
2471				87.3	4.01	501.31
2472				54.0	4.05	521.25
2473				69.1	4.51	605.26
2474				35.4	4.04	579.27
2475				88.4	4.18	515.31
2476				68.0	4.19	535.28
2477				72.9	4.64	619.25
2478				32.6	4.17	593.28
2479				92.7	4.18	555.33

						
실시예	R10	R2	R3	순도(%)	제류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2480				59.4	4.24	575.29
2481				71.8	4.72	659.33
2482				36.4	4.2	633.44
2483				92.4	4.36	569.34
2484				62.9	4.38	589.32
2485				71.9	4.82	673.33
2486				32.2	4.36	647.19
2487				90.2	4.14	549.28
2488				59.7	4.22	569.24
2489				66.6	4.7	653.25
2490				34.5	4.22	627.27
2491				91.3	4.32	563.30

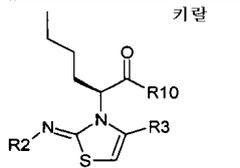
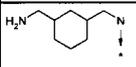
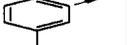
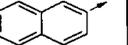
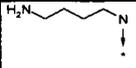
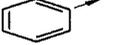
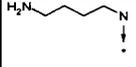
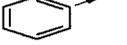
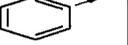
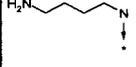
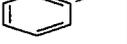
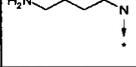
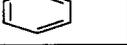
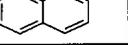
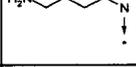
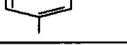
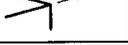
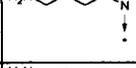
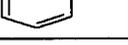
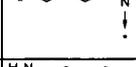
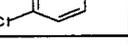
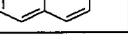
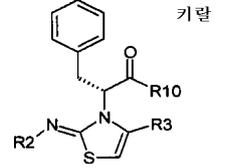
						
실시예	R10	R2	R3	순도(%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2492				60.8	4.35	583.26
2493				73.3	4.8	667.27
2494				32.9	4.34	641.29
2495				60.4	3.94	499.30
2496				87.0	3.92	519.24
2497				84.4	4.41	603.24
2498				81.4	3.94	577.26
2499				73.9	4.12	513.31
2500				91.5	4.09	533.26
2501				89.6	4.54	617.26
2502				85.4	4.09	591.27

키랄



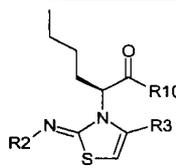
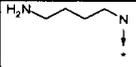
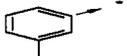
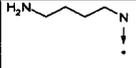
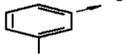
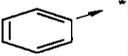
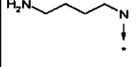
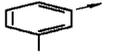
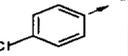
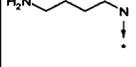
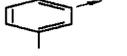
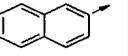
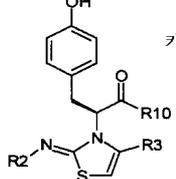
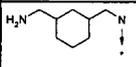
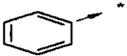
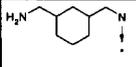
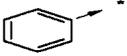
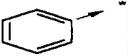
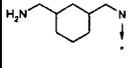
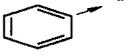
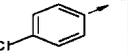
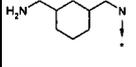
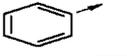
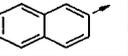
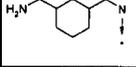
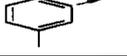
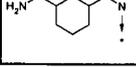
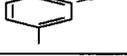
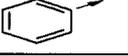
실시예	R10	R2	R3	순도(%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2503				77.7	3.8	471.39
2504				37.7	3.82	491.34
2505				79.7	4.09	525.28
2506				58.5	4.23	541.33
2507				84.6	4.0	485.38
2508				73.2	4.0	505.34
2509				82.3	4.25	539.29
2510				74.2	4.37	555.34
2511				57.5	3.56	417.32
2512				66.9	3.56	437.27
2513				69.0	3.85	471.26
2514				71.1	4.0	487.33
2515				76.4	3.76	431.34

키랄						
실시예	R10	R2	R3	순도(%)	제류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2516				67.8	3.75	451.30
2517				75.2	4.02	485.27
2518				70.4	4.16	501.32
키랄						
실시예	R10	R2	R3	순도(%)	제류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2519				76.4	3.73	471.38
2520				67.9	3.76	491.33
2521				75.0	4.04	525.28
2522				71.2	4.17	541.34
2523				87.9	3.94	485.39
2524				72.2	3.94	505.34
2525				82.1	4.2	539.30

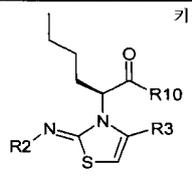
<div style="text-align: center;">  <p>키랄</p> </div>						
실시예	R10	R2	R3	순도(%)	제류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2526				80.9	4.33	555.34
2527				70.7	3.51	417.32
2528				50.3	3.52	437.28
2529				72.4	3.8	471.26
2530				74.5	3.96	487.32
2531				84.4	3.72	431.32
2532				68	3.71	451.29
2533				89.6	3.98	485.26
2534				77.9	4.12	501.32
<div style="text-align: center;">  <p>키랄</p> </div>						

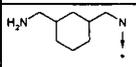
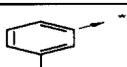
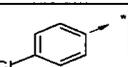
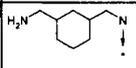
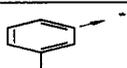
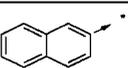
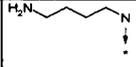
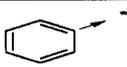
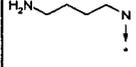
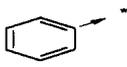
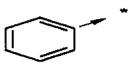
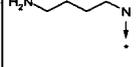
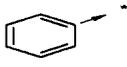
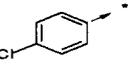
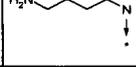
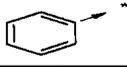
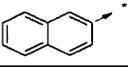
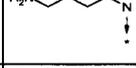
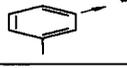
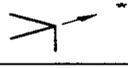
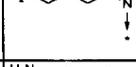
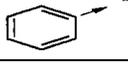
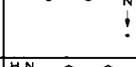
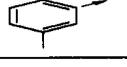
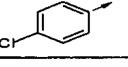
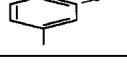
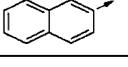
키랄

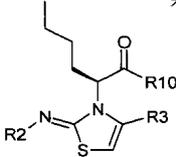
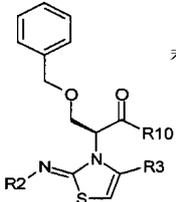
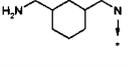
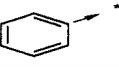
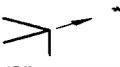
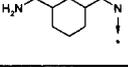
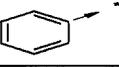
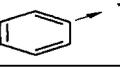
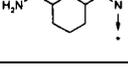
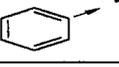
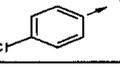
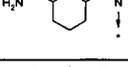
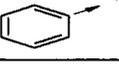
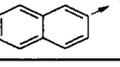
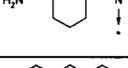
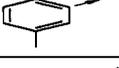
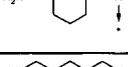
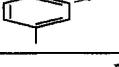
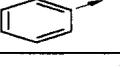
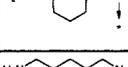
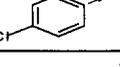
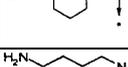
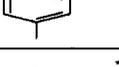
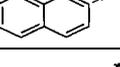
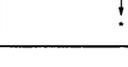
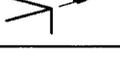
실시예	R10	R2	R3	순도(%)	제류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
실시예	R10	R2	R3	순도	제류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2535				84.7	3.83	505.34
2536				75.2	3.89	525.30
2537				75.9	4.17	559.25
2538				70.4	4.29	575.30
2539				90.9	4.03	519.35
2540				71.5	4.04	539.31
2541				79.2	4.31	573.25
2542				80.6	4.43	589.33
2543				77.2	3.62	451.30
2544				69.9	3.65	471.27
2545				74.8	3.92	505.22
2546				66.7	4.06	521.26

						
실시예	R10	R2	R3	순도(%)	재류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2547				83.5	3.82	465.31
2548				72.9	3.82	485.28
2549				33.1	4.1	519.23
2550				51.2	4.22	535.28
						
실시예	R10	R2	R3	순도	재류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2551				79.8	3.45	521.33
2552				72.6	4.14	541.29
2553				63.7	3.79	575.24
2554				73.8	3.93	591.31
2555				91.2	3.65	535.35
2556				75.6	3.66	555.29

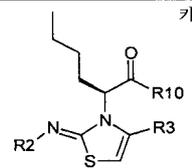
키랄

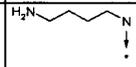
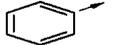
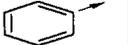
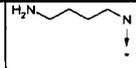
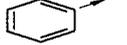
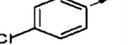
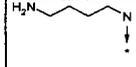
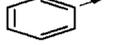
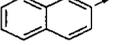
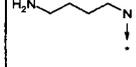
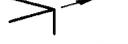
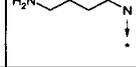
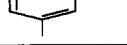
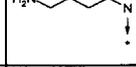
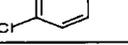
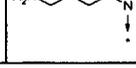
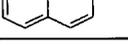


실시예	R10	R2	R3	순도(%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2557				78.3	3.94	589.26
2558				69.7	4.06	605.35
2559				69.1	3.22	467.29
2560				73.7	3.26	487.27
2561				79.6	3.56	521.20
2562				73.5	3.72	537.27
2563				86.1	3.42	481.31
2564				77.1	3.43	501.29
2565				83.0	3.73	535.22
2566				71.9	3.86	551.28

<div style="text-align: center;">  <p>키랄</p> </div>						
실시예	R10	R2	R3	순도(%)	제류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
<div style="text-align: center;">  <p>키랄</p> </div>						
실시예	R10	R2	R3	순도	제류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2567				82.0	3.99	535.3
2568				40.6	4.04	555.31
2569				47.5	4.31	589.26
2570				37.4	4.43	605.33
2571				79.3	4.18	549.35
2572				38.8	4.19	569.30
2573				51.6	4.46	603.28
2574				36	4.55	619.35
2575				61.4	3.77	481.30

기랄



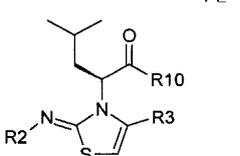
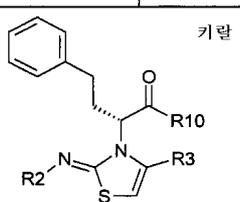
실시예	R10	R2	R3	순도(%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2576				37.9	3.81	501.28
2577				45.6	4.08	535.21
2578				34.9	4.2	551.27
2579				66.2	3.95	495.31
2580				44.8	3.96	515.25
2581				54.4	4.23	549.24
2582				36.5	4.34	565.28

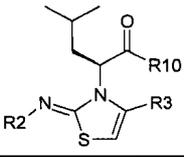
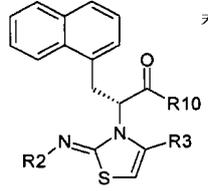
키랄

실시예	R10	R2	R3	순도(%)	재류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2583				52.2	3.91	465.24
2584				55.9	4	529.14
2585				51.3	3.9	445.29
2586				57.4	3.9	510.24
2587				54.3	4.04	479.28
2588				61.7	4.12	543.15
2589				80.0	3.82	465.25
2590				61.6	3.85	530.20
2591				61.1	3.97	499.25
2592				61.3	4.06	563.1
2593				84.2	3.96	479.29
2594				58.8	3.98	544.20

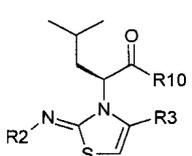
키랄						
실시예	R10	R2	R3	순도(%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2595				61.5	4.1	513.26
2596				65.5	4.19	577.1
키랄						
실시예	R10	R2	R3	순도	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2597				28.6	3.7	514.16
2598				39.0	3.83	483.24
2599				39.9	3.92	547.1
2600				53.5	3.8	463.26
2601				28.8	3.83	528.19
2602				31.0	3.96	497.24
2603				34.0	4.05	561.1

키랄						
실시예	R10	R2	R3	순도(%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2604				64.5	3.72	483.24
2605				25.4	3.78	548.12
2606				36.8	3.9	517.20
2607				31.2	4	581.1
2608				72.8	3.86	497.24
2609				31.7	3.9	562.17
2610				40.1	4.02	531.21
2611				38.2	4.12	595.1
키랄						
실시예	R10	R2	R3	순도	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2612				45.2	3.49	419.24

<div style="text-align: center;">  <p>키랄</p> </div>						
실시예	R10	R2	R3	순도(%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2613				56.6	3.39	439.21
2614				58.6	3.56	453.23
<div style="text-align: center;">  <p>키랄</p> </div>						
실시예	R10	R2	R3	순도	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2615				65.5	3.96	479.28
2616				50.5	4	544.19
2617				55.7	4.11	513.26
2618				55.5	4.2	577.13
2619				67.1	4.09	493.30
2620				53.7	4.11	558.20
2621				55.5	4.22	527.27

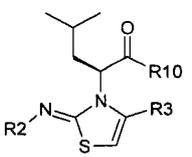
<div style="text-align: center;">  <p>키랄</p> </div>						
실시예	R10	R2	R3	순도(%)	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2622				72.1	4.3	591.13
2623				81.1	4.02	513.26
2624				51.0	4.08	578.18
2625				54.1	4.17	547.21
2626				65.2	4.26	611.11
2627				83.9	4.16	527.27
2628				60.2	4.18	592.21
2629				63	4.3	561.21
2630				74.0	4.36	625.11
<div style="text-align: center;">  <p>키랄</p> </div>						
실시예	R10	R2	R3	순도	체류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>

키랄

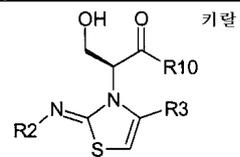


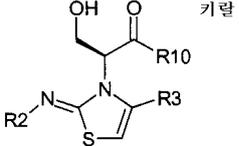
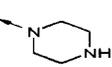
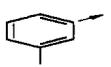
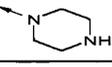
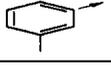
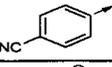
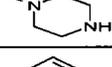
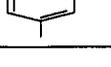
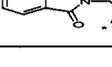
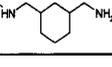
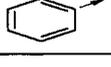
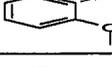
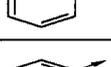
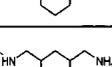
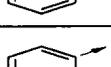
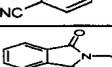
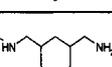
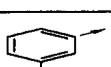
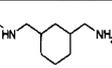
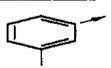
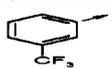
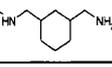
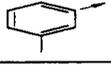
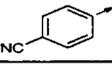
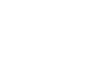
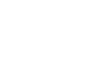
실시예	R10	R2	R3	순도(%)	재류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2631				83.1	4.06	515.26
2632				57.8	4.13	580.20
2633				37.4	4.22	549.23
2634				43.3	4.31	613.12
2635				86.7	4.18	529.27
2636				64.3	4.22	594.19
2637				37.0	4.32	563.25
2638				44.3	4.4	627.15
2639				86.9	4.14	549.23
2640				53.4	4.23	614.17
2641				37	4.3	583.21
2642				45.7	4.4	647.11

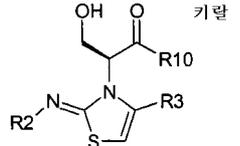
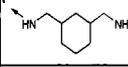
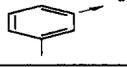
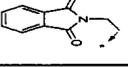
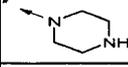
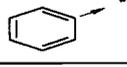
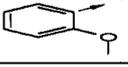
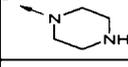
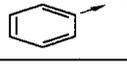
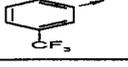
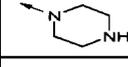
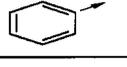
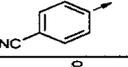
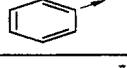
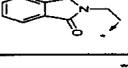
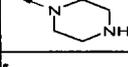
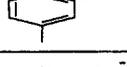
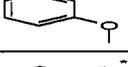
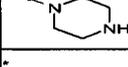
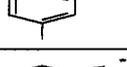
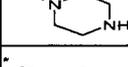
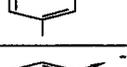
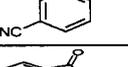
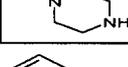
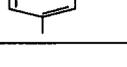
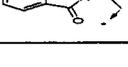
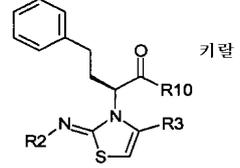
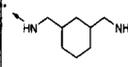
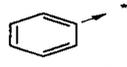
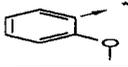
키랄



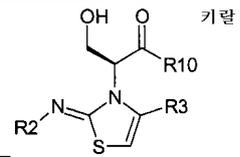
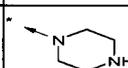
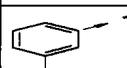
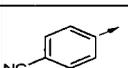
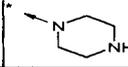
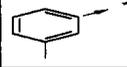
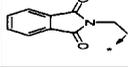
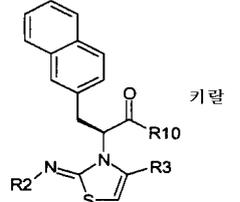
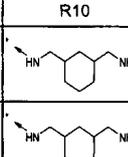
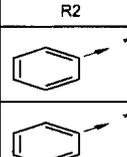
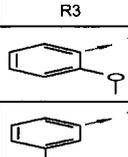
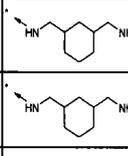
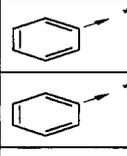
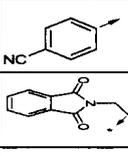
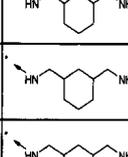
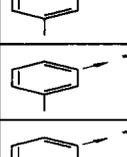
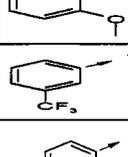
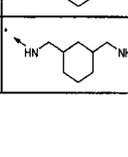
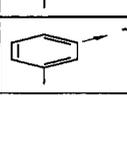
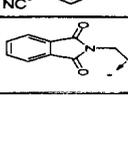
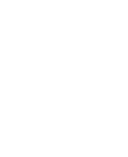
실시예	R10	R2	R3	순도(%)	재류 시간 (분)	[M+H] <sup>+</sup>
2643				88.9	4.24	563.25
2644				57.3	4.3	628.19
2645				39.4	4.39	597.22
2646				44.1	4.48	661.15

						
실시예	R10	R2	R3	순도(%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2647				25.6	3.18	495.23
2648				33.1	3.59	533.15
2649				27.0	3	490.2
2650				33.6	3.14	562.16
2651				27.2	3.36	509.21
2652				32.5	3.76	547.16
2653				29.7	3.2	504.2
2654				34.8	3.32	576.21
2655				73.7	2.93	439.15
2656				60.6	3.37	477.14
2657				65.1	2.7	434.1
2658				69.3	2.92	506.14
2659				72.5	3.14	453.17

						
실시예	R10	R2	R3	순도(%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2660				77.2	3.55	491.14
2661				66.4	2.9	448.1
2662				65.9	3.14	520.15
						
실시예	R10	R2	R3	순도	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2663				63.3	3.82	555.21
2664				85.8	4.24	593.19
2665				87.5	3.8	550.2
2666				75.1	3.78	622.22
2667				66.1	3.98	569.21
2668				87.2	4.35	607.21
2669				82.9	3.9	564.2

						
실시예	R10	R2	R3	순도(%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2670				79.1	3.94	636.25
2671				82.0	3.55	499.18
2672				82.2	3.93	537.14
2673				86.4	3.4	494.2
2674				90.4	3.52	566.15
2675				88.0	3.72	513.19
2676				88.8	4.08	551.15
2677				88.9	3.6	508.2
2678				93.6	3.7	580.17
						
실시예	R10	R2	R3	순도	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2679				59.5	4	569.20

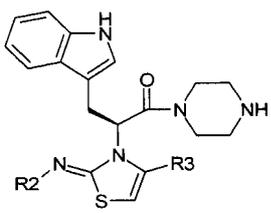
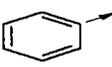
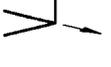
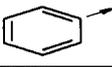
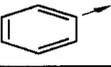
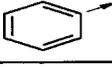
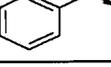
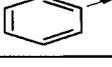
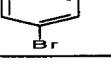
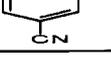
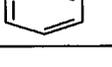
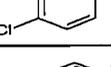
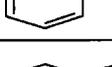
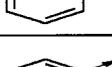
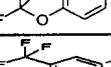
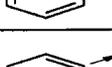
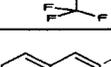
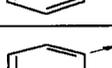
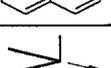
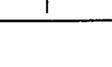
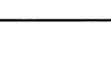
실시예	R10	R2	R3	순도(%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2680				82.6	4.37	607.21
2681				74.9	3.9	564.2
2682				70.6	3.94	636.26
2683				55.3	4.14	583.24
2684				85.3	4.49	621.22
2685				86.1	4.1	578.2
2686				72.7	4.09	650.26
2687				87.5	3.74	513.20
2688				86.1	4.1	551.16
2689				87.4	3.6	508.2
2690				87.9	3.73	580.18
2691				87.2	3.89	527.21
2692				88.3	4.24	565.15

						
실시예	R10	R2	R3	순도(%)	체류 시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2693				89.8	3.8	522.2
2694				92.5	3.86	594.17
						
실시예	R10	R2	R3	순도	체류 시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2695				69.9	4.14	605.25
2696				81.8	4.55	643.21
2697				65.3	4.1	600.2
2698				69.2	4.11	672.25
2699				74.0	4.28	619.24
2700				69.3	4.67	657.24
2701				75.9	4.3	614.2
2702				84.8	4.27	686.27

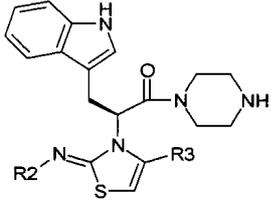
실시예	R10	R2	R3	순도(%)	체류 시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2703				86.6	3.91	549.16
2704				77.7	4.26	587.13
2705				69.4	3.8	544.1
2706				88.0	3.9	616.19
2707				79.9	4.06	563.18
2708				75.9	4.38	601.14
2709				62	3.9	603.2
2710				87.7	4.05	630.21
실시예	R10	R2	R3	순도	체류 시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2711				56.8	3.85	594.20
2712				69.7	4.18	632.22

실시예	R10	R2	R3	순도(%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2713				62.2	3.7	589.2
2714				79.2	3.76	661.23
2715				56.8	4	608.23
2716				70.5	4.31	646.23
2717				62	3.9	603.2
2718				76.9	3.92	675.26
2719				75.5	3.63	538.18
2720				79.4	3.96	576.13
2721				73	3.5	533.2
2722				87.0	3.56	605.17
2723				81.8	3.8	552.18
2724				80.1	4.11	590.15
2725				79.4	3.6	547.2

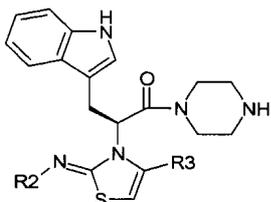
실시예	R10	R2	R3	순도(%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2726				86.3	3.73	619.18

 키랄					
실시예	R2	R3	순도(%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2727			73.7	4.7	488.3
2728			87.1	4.2	508.2
2729			90.3	4.3	522.3
2730			78.2	4.5	586.1
2731			73	4.1	533.2
2732			86.4	4.5	542.2
2733			77.7	4.6	576.2
2734			80	4.7	592.2
2735			76.4	4.9	644.2
2736			81.4	4.6	558.2
2737			79.8	4.4	502.3

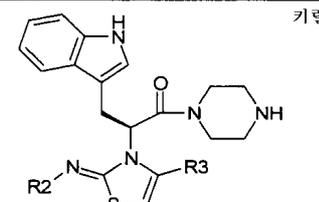
키랄



실시예	R2	R3	순도(%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2738			87.5	4.4	522.3
2739			91.4	4.5	536.3
2740			83.3	4.6	600.1
2741			82	4.3	547.2
2742			83.9	4.6	556.2
2743			85.4	4.7	590.2
2744			85.2	4.8	606.2
2745			82	4.3	658.2
2746			86.7	4.7	572.2
2747			31.6	4.3	506.3
2748			71.1	4.3	526.2

<div style="text-align: center;">  <p>키랄</p> </div>					
실시예	R2	R3	순도(%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2749			89.5	4.4	540.2
2750			59.6	4.5	604.1
2751			51.3	4.2	551.2
2752			62.2	4.5	560.2
2753			59.6	4.7	594.2
2754			63	4.7	610.2
2755			52.5	4.9	662.2
2756			67.8	4.6	576.1
2757			81.1	4.6	516.3
2758			85.8	4.5	536.3
2759			85.4	4.7	550.3

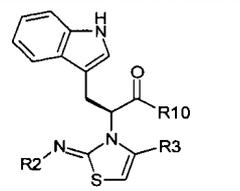
키랄



실시예	R2	R3	순도(%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2760			76.6	4.7	614.1
2761			77.2	4.4	561.2
2762			85.4	4.7	570.2
2763			79.7	4.8	604.2
2764			81.1	4.9	620.2
2765			79.2	5.1	672.2
2766			82	4.8	586.3

키랄

실시예	R2	R10	R3	순도(%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2767				64.3	3.91	530.20
2768				58.3	3.57	521.22
2769				66.7	4.03	564.20
2770				65.1	3.71	541.19
2771				56.1	3.58	521.21
2772				42.1	3.93	544.19
2773				34.6	3.59	535.22
2774				46.9	4.05	578.21
2775				33.3	3.73	555.19
2776				33.4	3.6	535.22
2777				39.6	3.97	558.22
2778				47.5	3.63	549.23
2779				50.3	4.09	592.23

<div style="text-align: center;">  <p>키랄</p> </div>						
실시예	R2	R10	R3	순도(%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2780				40.6	3.76	569.19
2781				42.7	3.63	549.25
2782				35.5	4.0	572.17
2783				33.2	3.69	563.26
2784				45	4.1	606.27
2785				36.0	3.82	583.23
2786				27.1	3.7	563.26
2787				73.6	3.98	530.19
2788				62.5	3.64	521.21
2789				74.8	4.09	564.2
2790				67.7	3.77	541.20
2791				71.3	3.65	521.21
2792				52.4	4.0	544.18

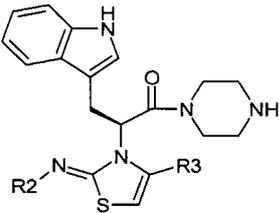
키랄

실시예	R2	R10	R3	순도(%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2793				47.0	3.65	535.22
2794				54.7	4.11	578.22
2795				43.7	3.79	555.20
2796				44.6	3.67	535.22
2797				53.7	4.03	558.20
2798				51.0	3.69	549.23
2799				56.5	4.15	592.23
2800				48.9	3.83	569.20
2801				46.0	3.7	549.24
2802				41.2	4.1	572.21
2803				36.7	3.76	563.26
2804				47.4	4.2	606.26
2805				37.0	3.89	583.22

키랄

실시예	R2	R10	R3	순도(%)	체류 시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2806				37.3	3.76	563.26

키랄



실시예	R3	R2	순도(%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2807			52.1	3.65	547.22
2808			61.7	3.61	563.24
2809			54.1	3.91	561.26
2810			56.7	3.69	563.23
2811			54.7	3.65	547.23
2812			63.6	3.96	561.25
2813			66.1	4.13	575.26
2814			34.9	4.29	589.29
2815			69.3	3.66	563.24
2816			47.6	3.66	547.23
2817			41.4	3.61	563.23

키랄					
실사에	R3	R2	순도(%)	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>
2818			28.5	3.97	561.24
2819			56.4	3.71	563.23
2820			45.6	3.65	547.22
2821			62.6	3.99	561.24
2822			42.0	4.17	575.26
2823			45.7	4.32	589.28
2824			23.5	3.65	551.21
2825			70.9	3.67	563.22

**본 발명의 생성물의 약리학적 특성**

본 발명의 화합물의 상이한 소마토스타틴 수용체 서브타입에 대한 친화성을 하기 기재된 절차에 따라 시험할 수 있었다.

**인간 소마토스타틴 수용체의 서브타입에 대한 친화성 연구:**

본 발명의 화합물의 인간 소마토스타틴 수용체 서브타입 1 내지 5 (각각 sst<sub>1</sub>, sst<sub>2</sub>, sst<sub>3</sub>, sst<sub>4</sub> 및 sst<sub>5</sub>)에 대한 친화성은 형질감염된 CHO-K1 세포에 대한 [<sup>125</sup>I-Tyr<sup>11</sup>]SRIF-14의 결합 억제를 측정함으로써 결정된다.

인간 소마토스타틴 sst<sub>1</sub> 수용체의 유전자는 게놈 단편의 형태로 클로닝된다. 비전사된 5' 영역 100 bp, 전체 코딩 영역 1.17 Kb 및 비전사된 3' 영역 230 bp를 포함하는 1.5 Kb의 분절 *Pst*I-*Xmn*I를 링커 Bg1II를 첨가함으로써 변형시킨다. 생성된 DNA 단편은 포유동물의 발현 플라스미드를 생성하기 위해 pCMV-81의 *Bam*HI에서 서브클로닝된다 (Dr. Graeme Bell, Univ. Chicago에 의해 제공). 안정된 방식으로 sst<sub>1</sub> 수용체를 발현하는 클로닝된 세포주를 인산칼슘 공침전법을 사용하여 CHO-K1 세포 (ATCC) 중에서 형질감염시킴으로써 수득한다. 플라스미드 pRSV-네오 (ATCC)는 선택 마커로서 포함된다. 클로닝된 세포주는 0.5 mg/ml의 G418 (Gibco)을 포함하는 RPMI 1640 배지 중에서 선택된 다음, 배양액 중에서 원형 클로닝 및 증식된다.

1.7 Kb *Bam*HI-*Hind*III의 DNA의 게놈 단편 형태로 단리되어 플라스미드 벡터 pGEM3Z (Promega) 중에서 서브클로닝된 인간 소마토스타틴 sst<sub>2</sub> 수용체의 유전자는 Dr. G. Bell (Univ. of Chicago)에 의해 제공되었다. 포유동물 세포의 발현 벡터를 플라스미드 pCMV5와 상용성인 엔도뉴클레아제 제한 부위에 1.7 Kb의 *Bam*HI-*Hind*III 단편을 삽입함으로써 제작한다. 클로닝된 세포주는 인산칼슘 공침전법을 사용하여 CHO-K1에서 형질감염시킴으로써 수득한다. 플라스미드 pRSV-네오(neo)는 선택 마커로서 포함된다.

sst<sub>3</sub> 수용체는 계놈 단편으로서 단리되며, 완전 코딩 서열이 2.4 Kb의 *Bam*HI/*Hind*III 단편에 포함된다. 포유동물의 발현 플라스미드인 pCMV-h3은 종결의 변형 및 *Eco*R1 링커의 첨가 후에 벡터 pCMV의 *Eco*R1 부위 중에 2.0 Kb의 *Nco*I-*Hind*III 단편을 삽입함으로써 제작된다. 안정된 방식으로 sst<sub>3</sub> 수용체를 발현하는 클로닝된 세포주는 인산칼슘 공침전법에 의해 CHO-K1 세포 (ATCC) 중에서 형질감염시킴으로써 취득된다. 플라스미드 pRSV-네오 (ATCC)는 선택 마커로서 포함된다. 클로닝된 세포주는 0.5 mg/ml의 G418 (Gibco)를 함유하는 RPMI 1640 배지 중에서 선택되어 배양액 중에서 원형 클로닝 및 증식된다.

인간 sst<sub>4</sub> 수용체의 발현 플라스미드인 pCMV-HX는 Dr. Graeme Bell (Univ. Chicago)에 의해 제공되었다. 이 벡터는 PCMV-HX의 *Xba*I/*Eco*R1 부위에서 클로닝된 1.4 Kb *Nhe*I-*Nhe*I, 456 pb 비전사 5' 영역 및 200 pb 비전사 3' 영역의 인간 sst<sub>4</sub> 수용체를 코딩하는 계놈 단편을 포함한다. 안정된 방식으로 sst<sub>4</sub> 수용체를 발현하는 클로닝된 세포주는 인산칼슘 공침전법에 의해 CHO-K1 세포 (ATCC) 중에서 형질감염시킴으로써 취득된다. 플라스미드 pRSV-네오 (ATCC)는 선택 마커로서 포함된다. 클로닝된 세포주는 0.5 mg/ml의 G418 (Gibco)를 함유하는 RPMI 1640 배지 중에서 선택되어 배양액 중에서 원형 클로닝 및 증식된다.

프로브로서 계놈 λ클론을 사용하여 PCR 법에 의해 취득한 인간 sst<sub>5</sub> 수용체에 상응하는 유전자는 Dr. Graeme Bell (Univ. Chicago)에 의해 제공되었다. 생성된 1.2 Kb의 PCR 단편은 비전사된 5' 영역의 21 염기쌍, 전체 코딩 영역 및 비전사된 3' 영역 55 pb를 포함한다. 클론은 플라스미드 pBSSK(+)의 *Eco*R1 부위에 삽입된다. 이 삽입체는 포유동물의 발현 벡터 pCVM5 중에서 서브클로닝을 위해 1.2 Kb의 *Hind*III-*Xba*I 단편의 형태로 회수된다. 안정된 방식으로 sst<sub>5</sub> 수용체를 발현하는 클로닝된 세포주는 인산칼슘 공침전법에 의해 CHO-K1 세포 (ATCC) 중에서 형질감염시킴으로써 취득한다. 플라스미드 pRSV-네오 (ATCC)는 선택 마커로서 포함된다. 클로닝된 세포주는 0.5 mg/ml의 G418 (Gibco)를 함유하는 RPMI 1640 배지 중에서 선택되어 배양액 중에서 원형 클로닝 및 증식된다.

안정된 방식으로 인간 sst 수용체를 발현하는 CHO-K1 세포는 10 % 태내 송아지 혈청 및 0.4 mg/ml의 제네티신을 함유하는 RPMI 1640 배지 중에서 배양한다. 세포를 0.5 mM EDTA와 함께 수거하고 약 4 °C에서 약 5분간 500 g으로 원심분리한다. 펠렛을 pH 7.4 의 50 mM 트리스(Tris)에 재현탁하고 대략 4 °C에서 약 5 분간 500 g으로 2회 원심분리한다. 세포를 초음파 분해한 다음 4 °C에서 약 10 분간 39000 g으로 원심분리한다. 펠렛을 동일한 완충액에 재현탁시키고 약 4 °C에서 대략 10 분 동안 50000 g으로 원심분리하고 취득한 펠렛 중 세포막을 -80 °C 에서 저장한다.

[<sup>125</sup>I-Tyr<sup>11</sup>]SRIF-14와의 결합의 경쟁적 억제 실험은 96-웰 폴리프로필렌 플레이트 중에서 복제로 수행한다. 세포막 (10 μg 단백질/웰)을 [<sup>125</sup>I-Tyr<sup>11</sup>]SRIF-14 (0.05 nM)과 함께 BSA 0.2 %, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, 트라실롤 200 KIU/ml, 박시트리신 0.02 mg/ml, 페닐메틸술폰닐 플루오라이드 0.02 mg/ml를 함유하는 50 mM HEPES 완충액에서 약 37 °C에서 약 60 분 동안 인큐베이션한다.

결합 [<sup>125</sup>I-Tyr<sup>11</sup>]SRIF-14는 필터메이트 (Filtermate) 196 (Packard)를 사용하여 0.1 % 폴리에틸렌이민 (P.E.I.)로 예비함침된 GF/C 유리 섬유 필터 플레이트 (Unifilter, Packard)를 통해 즉시 여과함으로써 유리 [<sup>125</sup>I-Tyr<sup>11</sup>]SRIF-14로부터 분리된다. 필터는 약 0 내지 4 °C에서 약 4 초 동안 50 mM HEPES 완충액으로 세척하고 그 방사활성을 계수기 (Packard Top Count)를 사용하여 측정한다.

특이적 결합은 전체 결합으로부터 비특이적 결합 (0.1 μM의 SRIF-14의 존재 하에 측정)을 뺀으로써 취득한다. 결합 관련 데이터는 컴퓨터 지원 비선형 회귀분석 (MDL)에 의해 분석하며, 억제 항수 (K<sub>i</sub>) 값을 측정한다.

본 발명의 화합물의 작용 또는 길항 특성의 측정은 하기 기재된 시험을 사용하여 행한다.

#### 작용 시험: 세포내 cAMP의 생성 억제

인간 소마토스타틴 수용체 (SRIF-14)의 서브타입을 발현하는 CHO-K1 세포를 10 % 태내 송아지 혈청 및 제네티신 0.4 mg/ml를 함유하는 RPMI 1640 배지 중 24-웰 플레이트에서 배양한다. 배지는 실험 전날 교환한다.

세포를  $10^5$  세포/웰의 속도로 0.5 mM 3-이소부틸-1-메틸잔틴 (IBMX)가 보충된 0.2 % BSA를 포함하는 신규 RPMI 배지 0.5 ml로 2회 세척하고, 약 37 °C에서 약 5분간 인큐베이션한다.

시클릭 AMP의 생성은 약 37 °C에서 15 내지 30분간 포르스콜린 (FSK) 1 mM을 첨가함으로써 자극한다.

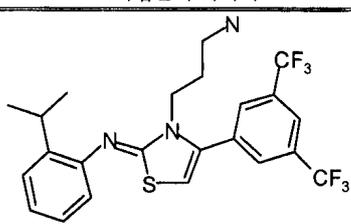
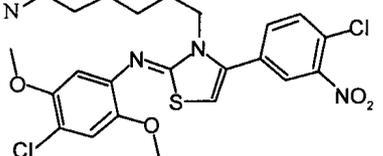
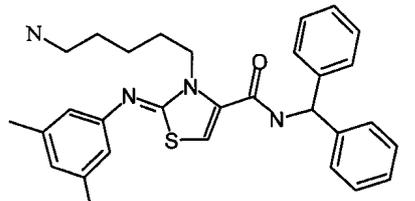
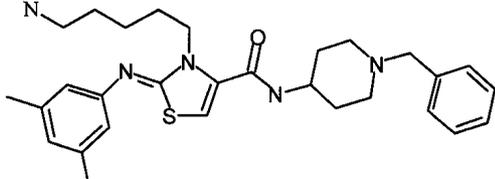
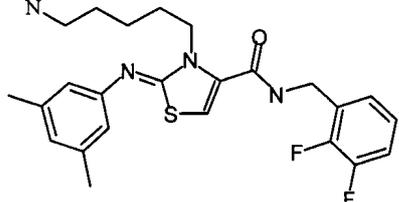
작용 화합물의 소마토스타틴 억제 효과는 FSK (1  $\mu$ M), SRIF-14 ( $10^{-12}$  M 내지  $10^{-6}$  M) 및 시험 화합물 ( $10^{-10}$  M 내지  $10^{-5}$  M)을 동시에 첨가함으로써 측정한다.

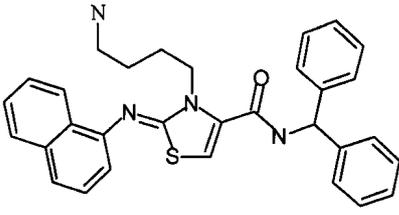
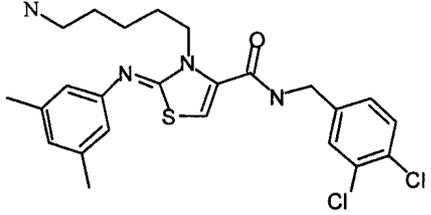
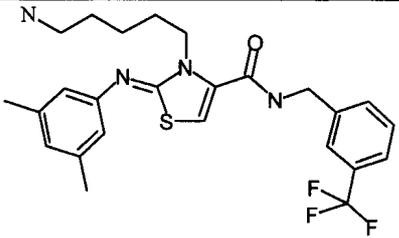
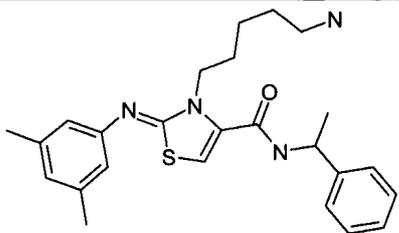
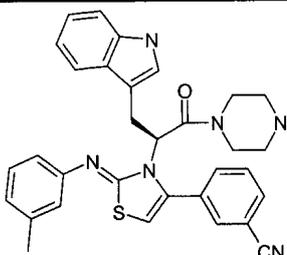
화합물의 길항 효과는 FSK (1  $\mu$ M), SRIF-14 (1 내지 10 nM) 및 시험 화합물 ( $10^{-10}$  M 내지  $10^{-5}$  M)을 동시에 첨가함으로써 측정한다.

반응 배지를 제거하고, 0.1 N HCl 200 ml을 첨가한다. cAMP의 양은 방사면역측정법 시험 (플래쉬플레이트(FlashPlate) SMP001A 키트, 뉴잉글랜드 뉴클리어)에 의해 측정한다.

**결과:**

상기 기재된 프로토콜에 따라 수행한 시험은 본원에서 정의된 화학식 I의 생성물이 소마토스타틴 수용체 서브타입 1종 이상에 대해 우수한 친화성을 나타내며, 특정 예시 화합물, 특히 하기 표에 나타낸 생성물의 경우 마이크로몰보다 낮은 억제 항수  $K_i$ 를 나타냄을 증명한다.

화합물의 화학식	$K_i$ (nM)
	< 200
	< 200
	< 200
	< 200
	< 200

화합물의 화학식	K <sub>i</sub> (nM)
	< 200
	< 200
	< 200
	< 200
	< 200