



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2010년05월17일
(11) 등록번호 10-0958474
(24) 등록일자 2010년05월10일

(51) Int. Cl.
C07D 213/85 (2006.01) *A61K 31/4418* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2004-7008956
(22) 출원일자(국제출원일자) 2002년11월28일
심사청구일자 2007년11월23일
(85) 번역문제출일자 2004년06월10일
(65) 공개번호 10-2004-0064736
(43) 공개일자 2004년07월19일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2002/013432
(87) 국제공개번호 WO 2003/053441
국제공개일자 2003년07월03일
(30) 우선권주장
10160661.3 2001년12월11일 독일(DE)
10238113.5 2002년08월21일 독일(DE)
(56) 선행기술조사문헌
WO2001025210 A2*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
바이엘 웨링 파마 악티엔게젤샤프트
독일 베를린 플레르스트라쎄 178 (우편번호 :
데-13353)
(72) 발명자
로젠트레터, 올리히
독일 42349 부페르탈 오베레 루텐백 6
크라머, 토마스
독일 42111 부페르탈 쉬네비첸베크 37
(뒤틀면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 장수길

전체 청구항 수 : 총 9 항

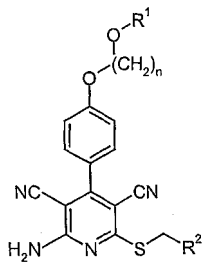
심사관 : 양인수

(54) 치환된 2-티오-3,5-디시아노-4-페닐-6-아미노피리딘 및그의 용도

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물, 그의 제조 방법 및 아데노신 A1 수용체에 결합하는 선택적 리간드로서의 그의 용도에 관한 것이다.

[화학식 I]



(72) 발명자

시마다, 미쯔유키

일본 630-8323 나라깁 히가시가와쵸 지까따 교바떼
4-7-905

웁쉬, 발터

독일 42113 부페르탈 빌트스타이그 22

디드리흐스, 니콜레

독일 42103 부페르탈 로우렌티우스트라쎌 12

크란, 토마스

독일 58135 하겐 비너 스트라쎌 29

헤닝거, 케르스틴

독일 42115 부페르탈 클라우디우스베크 7

스타쉬, 요한네스-페터

독일 42651 졸링겐 알프레트-노벨-스트라쎌 109

비쉬나트, 랄프

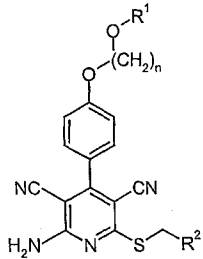
독일 51371 레버쿠젠 마움베르거 스트라쎌 20

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 수화물, 염의 수화물 또는 용매화물.

[화학식 I]



상기식에서,

n은 수 2, 3 또는 4를 나타내고,

R¹은 수소 또는 (C₁-C₄)-알킬을 나타내고,

R²는 피리딜 또는 티아졸릴을 나타내며, 이들의 일부는 (C₁-C₄)-알킬, 할로젠, 아미노, 디메틸아미노, 아세틸아미노, 구아니디노, 피리딜아미노, 티에닐, 푸릴, 이미다졸릴, 피리딜, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, N-(C₁-C₄)-알킬피페라지닐, 피롤리디닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피리미디닐, 피라지닐, 임의로 (C₁-C₄)-알킬-치환된 티아졸릴, 또는 할로젠, (C₁-C₄)-알킬 또는 (C₁-C₄)-알콕시에 의해 3회 이하 임의로 치환된 페닐에 의해 치환될 수 있다.

청구항 2

제1항에 있어서,

n이 수 2를 나타내고,

R¹이 수소, 메틸 또는 에틸을 나타내고,

R²가 피리딜 또는 티아졸릴을 나타내며, 이들의 일부가 메틸, 에틸, 불소, 염소, 아미노, 디메틸아미노, 아세틸아미노, 구아니디노, 2-피리딜아미노, 4-피리딜아미노, 티에닐, 피리딜, 모르폴리닐, 피페리디닐, 임의로 메틸-치환된 티아졸릴, 또는 염소 또는 메톡시에 의해 3회 이하 임의로 치환된 페닐에 의해 치환될 수 있는 것인, 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 수화물, 염의 수화물 또는 용매화물.

청구항 3

제1항에 있어서,

n이 수 2를 나타내고,

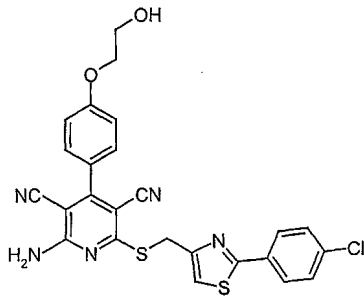
R¹이 수소 또는 메틸을 나타내고,

R²가 피리딜 또는 티아졸릴을 나타내며, 이들의 일부가 메틸, 염소, 아미노, 디메틸아미노, 아세틸아미노, 구아니디노, 2-피리딜아미노, 4-피리딜아미노, 티에닐, 피리딜, 모르폴리닐, 2-메틸티아졸-5-일, 페닐, 4-클로로페닐 또는 3,4,5-트리메톡시페닐에 의해 치환될 수 있는 것인, 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 수화물, 염의 수화물 또는 용매화물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 염, 수화물, 염의 수화물 또는

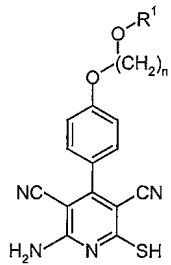
용매화물.



청구항 5

화학식 II의 화합물을 화학식 III의 화합물과 반응시키는 것을 특징으로 하는, 제1항에 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

[화학식 II]



[화학식 III]



상기식에서,

n 및 R¹은 제1항에서 정의한 바와 같고,

R²는 제1항에서 정의한 바와 같고,

X는 이탈기를 나타낸다.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에서 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물을 포함하는, 심혈관계 질환의 예방 및/또는 치료용 제약 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에서 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물을 포함하는, 비노생식기 부위의 질환

또는 암의 예방 및/또는 치료용 제약 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에서 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물을 포함하는, 염증성 또는 신경염증성 질환, 신경퇴행성 질환 또는 통증의 예방 및/또는 치료용 제약 조성물.

청구항 12

제9항에 있어서, 심혈관계 질환이 관상동맥 재협착증, 말초 혈관의 풍선 확장술 후의 재협착증, 빈맥, 부정맥, 말초혈관 및 심혈관 질환, 안정형 및 불안정형 협심증, 심방 및 심실 세동으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

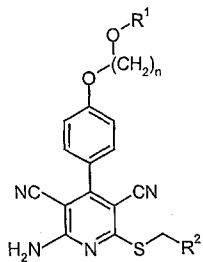
명세서

- [0001] 본 발명은 치환된 2-티오-3,5-디시아노-4-페닐-6-아미노피리딘, 그의 제조 방법, 및 의약으로서의 그의 용도에 관한 것이다.
- [0002] 아데닌 및 D-리보스를 구성하는 뉴클레오시드인 아데노신은 특히 제한된 산소 및 물질 공급으로 세포-손상 조건 하에서, 예컨대, 예를 들어 다양한 기관 (예를 들어 심장 및 뇌)에서의 허혈의 경우에, 세포-보호 활성을 갖는 내인성 인자이다.
- [0003] 아데노신은 아데노신-5'-모노포스페이트 (AMP) 및 S-아데노실호모시스테인의 분해 동안 중간체로서 세포내에서 형성되지만, 세포로부터 방출될 수 있고, 그러한 경우에, 특이적 수용체에 결합함으로써 호르몬-유사 물질 또는 신경전달물질로 작용한다.
- [0004] 정상산소분압 조건하에서, 세포의 공간의 유리 아데노신의 농도는 매우 낮다. 그러나, 허혈성 또는 저산소분압 조건하에서, 발병 기관의 세포의 아데노신 농도는 현격하게 증가한다. 따라서, 예를 들어, 아데노신은 혈소판 응집을 저해하고, 관상동맥으로의 혈액 공급을 증가시킨다는 사실은 공지되어 있다. 또한, 심장박동수, 신경전달물질 방출 및 림프구 분화에 작용한다.
- [0005] 아데노신의 이러한 작용의 목적은 허혈 또는 저산소분압 조건하에서 기관의 대사작용을 기관의 혈액 공급에 맞게 조정하기 위해 발병 기관의 산소 공급을 증가시키는 것 및(또는) 이들 기관의 대사작용을 감소시키는 것이다.
- [0006] 아데노신의 작용은 특이적 수용체를 통해 매개된다. 지금까지는, 아형 A1, A2a, A2b 및 A3가 공지되어 있다. 이들 아데노신 수용체의 작용은 메신저 cAMP에 의해 세포내에서 매개된다. 아데노신이 A2a 또는 A2b 수용체에 결합한 경우에는, 세포내 cAMP가 막결합 아데닐레이트 시클라제의 활성화를 통해 증가되고, 아데노신이 A1 또는 A3 수용체에 결합한 경우에는, 아데닐레이트 시클라제의 억제를 통해 세포내 cAMP 농도가 감소된다.
- [0007] 본 발명에 따라, "아데노신-수용체-선택적 리간드"는 아데노신 수용체의 1종 이상의 아형에 선택적으로 결합하여 아데노신의 작용을 모방 (아데노신 작용제)하거나 그의 작용을 차단 (아데노신 길항제)하는 물질이다.
- [0008] 본 발명의 내용에서, 첫째 이들은 1종 이상의 아데노신 수용체 아형에 명확히 작용하고, 둘째 1종 이상의 다른 아데노신 수용체 아형에서 관찰될 수 있는 활성은 존재하더라도 상대적으로 약한 경우에 (계수 10 이하), 아데노신 수용체 리간드는 "선택적"인 것으로 간주하며, 여기서 작용의 선택성에 대한 시험 방법과 관련하여, 섹션 A. II. 에 기재된 시험 방법을 참조한다.
- [0009] 이들의 수용체 선택성에 따라, 아데노신 수용체 선택적 리간드는 상이한 부류, 예를 들어, 아데노신의 A1 또는 A2 수용체에 선택적으로 결합하는 리간드로 나뉘지고, 후자의 경우에는, 또한 예를 들어 아데노신의 A2a 또는 A2b 수용체에 선택적으로 결합하는 리간드로 나뉘질 수 있다. 아데노신 수용체의 아형 중 다수에 선택적으로 결합하는 아데노신 수용체 리간드, 예를 들어 아데노신의 A1 및 A2 수용체에는 선택적으로 결합하나 A3 수용체에는 결합하지 않는 리간드가 또한 가능하다.
- [0010] 상기의 수용체 선택성은, 상응하는 cDNA로 안정하게 형질감염된 후 해당 수용체 아형을 발현시키는 세포주에 대한 물질의 영향에 의해 측정할 수 있다 (참고문헌으로 전체가 본원에 포함된 문헌 [M.E. Olah, H. Ren, J. Ostrowski, K.A. Jacobson, G.L. Stiles, "Cloning, expression, and characterization of the unique bovine A1 adenosine receptor. Studies on the ligand binding site by site-directed mutagenesis." in J. Biol.

Chem. 267 (1992) pages 10764-10770] 참조).

- [0011] 상기 세포주에 대한 상기 물질의 영향은 세포내 메신저 cAMP의 생화학적 측정에 의해 모니터할 수 있다 (참고문헌으로 전체가 본원의 포함된 문헌 [K.N. Klotz, J. Hessling, J. Hegler, C. Owman, B. Kull, B.B. Fredholm, M.J. Lohse, "Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells" in Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 357 (1998) pages 1-9] 참조).
- [0012] A1 작용제 (바람직하게는 G_i 단백질을 통한 커플링)의 경우에 있어, 세포내 cAMP 농도의 감소가 관찰된다 (바람직하게는 포르스콜린에 의한 아데닐레이트 시클라제의 직접적인 사전 자극 후에), A1 길항제의 경우에 있어, 세포내 cAMP 농도의 증가가 관찰된다 (바람직하게는 아데노신 또는 아데노신-유사 물질의 사전 자극에 더하여 포르스콜린에 의한 아데닐레이트 시클라제의 직접적인 사전 자극 후에). 상응하게도, A2a 및 A2b 작용제 (바람직하게는 G_s 단백질을 통한 커플링)는 세포에서 cAMP 농도를 증가시키고, A2a 및 A2b 길항제는 세포에서 cAMP 농도를 감소시킨다. A2 수용체의 경우에 있어, 포르스콜린에 의한 아데닐레이트 시클라제의 직접적인 사전 자극은 유용하지 않다.
- [0013] 선행 기술로부터 공지된 "아데노신-수용체-선택적" 리간드는 주로 천연 아데노신에 기초한 유도체이다 (S.-A. Poulsen and R.J. Quinn, "Adenosine receptors: new opportunities for future drugs" in Bioorganic and Medicinal Chemistry 6 (1998) pages 619 to 641). 그러나, 선행 기술로부터 공지된 대부분의 아데노신 리간드는, 그들의 작용이 실제로 수용체 특이적이지 않고, 그들의 활성이 천연 아데노신의 활성보다 낮거나, 그들이 경구 투여 후 매우 약한 활성만을 갖는다는 단점을 가지고 있다. 따라서, 이들은 주로 실험 목적으로만 이용된다.
- [0014] 추가로, 제WO 00/125210호는 본 발명의 화합물의 구조와 유사한 구조의 2-티오-3,5-디시아노-4-아틸-6-아미노피리딘을 개시한다. 그러나, 그 출원에 기재된 화합물의 약동학적 특성은 잇점이 적다; 특히, 그들은 경구 투여 후, 불량한 생체이용률을 가진다.
- [0015] 본원에 이르러, 본 발명의 목적은 선행 기술의 단점을 가지지 않고(거나), 개선된 생체이용률을 가진 화합물을 밝혀내거나 제공하는 것이다.
- [0016] 따라서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 그의 염, 수화물, 염의 수화물 및 용매화물에 관한 것이다.

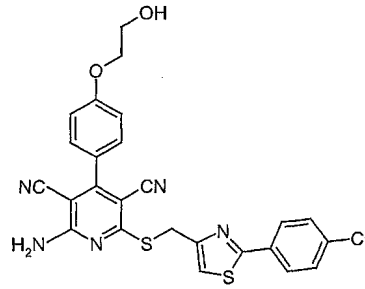
화학식 I



- [0017]
- [0018] 상기식에서,
- [0019] n은 수 2, 3, 또는 4를 나타내고,
- [0020] R¹은 수소 또는 (C₁-C₄)-알킬을 나타내고,
- [0021] R²는 피리딜 또는 티아졸릴을 나타내며, 이들의 일부는 (C₁-C₄)-알킬, 할로젠, 아미노, 디메틸아미노, 아세틸아미노, 구아니디노, 피리딜아미노, 티에닐, 푸릴, 이미다졸릴, 피리딜, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, N-(C₁-C₄)-알킬피페라지닐, 피롤리디닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피리미디닐, 피라지닐, 임의로 (C₁-C₄)-알킬-치환된 티아졸릴, 또는 할로젠, (C₁-C₄)-알킬 또는 (C₁-C₄)-알콕시에 의해 3회 이하 치환된 페닐에 의해 치환될 수 있다.
- [0022] 치환 유형에 따라, 화학식 I의 화합물은 동일 상 및 거울상 (에난티오머) 또는 비동일 상 및 비거울상 (디아스

테레오머)인 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 에난티오머 및 디아스테레오머 둘다 및 이들의 개별 혼합물에 관한 것이다. 디아스테레오머와 마찬가지로, 라세미체 형태는 공지된 방법으로 입체이성질체적으로 동형인 성분으로 분리할 수 있다. 마찬가지로, 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 다른 호변이성질체 및 그들의 염에 관한 것이다.

- [0023] 화학식 I의 화합물의 염은 무기산, 카르복실산 또는 술폰산과 본 발명에 따른 화합물의 생리학상 허용가능한 염일 수 있다. 특히 바람직한 염은 예를 들어, 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 인산염, 메탄술폰산염, 에탄술폰산염, 톨루엔술폰산염, 벤젠술폰산염, 나프탈렌디술폰산염, 트리플루오로아세트산염, 아세트산염, 프로피온산염, 락트산염, 타르타르산염, 시트르산염, 푸마르산염, 말레산염 또는 벤조산염이다.
- [0024] 언급될 수 있는 염은 통상적인 염기, 예컨대 알칼리 금속염 (예를 들어, 나트륨염 또는 칼륨염), 알칼리 토금속염 (예를 들어, 칼슘염 또는 마그네슘염), 또는 암모니아 또는 유기 아민, 예컨대, 예를 들어 디에틸아민, 트리에틸아민, 에틸디이소프로필아민, 프로카인, 디벤질아민, N-메틸모르폴린, 디히드로아비에틸아민, 1-에헨아민 또는 메틸피페리딘으로부터 유래된 암모늄염이 포함된다.
- [0025] 본 발명에 따라, 수화물 및 용매화물은 고상 또는 액상으로, 물과의 수화에 의해, 또는 용매 분자, 분자 화합물 또는 착물과의 배위에 의해 형성되는 화학식 I의 화합물의 형태이다. 수화물의 예는 1.5 수화물, 일수화물, 이수화물 또는 삼수화물이다. 마찬가지로, 본 발명에 따른 화합물의 염의 수화물 또는 용매화물도 또한 적합하다.
- [0026] 추가로, 본 발명은 또한 본 발명에 따른 화합물의 전구약물을 포함한다. 본 발명에 따라, 전구약물은 그의 일부에 대해 생물학적으로 활성 또는 비활성일 수 있으나, 생리학적 조건하에서 (예를 들어 대사적으로 또는 가용매 분해적으로) 상응하는 생물학적 활성 형태로 전환될 수 있는 화학식 I의 화합물의 형태이다.
- [0027] 본 발명의 내용에서, 치환체는, 다르게 정의하지 않는다면, 하기의 의미를 갖는다:
- [0028] 할로젠은 일반적으로 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 나타낸다. 불소, 염소 또는 브롬이 바람직하다. 불소 또는 염소가 가장 바람직하다.
- [0029] (C₁-C₄)-알킬은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 라디칼을 나타낸다. 언급할 수 있는 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸 및 tert-부틸이다.
- [0030] (C₁-C₄)-알콕시는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알콕시 라디칼을 나타낸다. 언급될 수 있는 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, sec-부톡시, 이소부톡시, 및 tert-부톡시이다.
- [0031] n이 수 2를 나타내고,
- [0032] R¹이 수소, 메틸 또는 에틸을 나타내고,
- [0033] R²가 피리딜 또는 티아졸릴을 나타내며, 이들의 일부가 메틸, 에틸, 불소, 염소, 아미노, 디메틸아미노, 아세틸아미노, 구아니디노, 2-피리딜아미노, 4-피리딜아미노, 티에닐, 피리딜, 모르폴리닐, 피페리디닐, 임의로 메틸-치환된 티아졸릴, 또는 염소, 또는 메톡시에 의해 3회 이하 임의로 치환된 페닐에 의해 치환될 수 있는, 화학식 I의 화합물 및 그의 염, 수화물, 염의 수화물 및 용매화물이 바람직하다.
- [0034] 또한,
- [0035] n이 수 2를 나타내고,
- [0036] R¹이 수소 또는 메틸을 나타내고,
- [0037] R²가 피리딜 또는 티아졸릴을 나타내며, 이들의 일부가 메틸, 염소, 아미노, 디메틸아미노, 아세틸아미노, 구아니디노, 2-피리딜아미노, 4-피리딜아미노, 티에닐, 피리딜, 모르폴리닐, 2-메틸티아졸-5-일, 페닐, 4-클로로페닐 또는 3,4,5-트리메톡시페닐에 의해 치환될 수 있는, 화학식 I의 화합물 및 그의 염, 수화물, 염의 수화물 및 용매화물이 특히 바람직하다.
- [0038] 하기 구조식의 실시예 6으로부터의 화합물 및 그의 염, 수화물, 염의 수화물, 용매화물이 매우 특히 바람직하다.

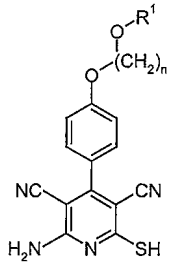


[0039]

[0040]

본 발명은 또한 화학식 II의 화합물을 경우에 따라 염기의 존재하에 화학식 III의 화합물과 반응시키는 것을 특징으로 하는, 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

화학식 II



[0041]

화학식 III



[0042]

[0043]

상기식에서,

[0044]

n 및 R¹은 상기 정의한 바와 같고,

[0045]

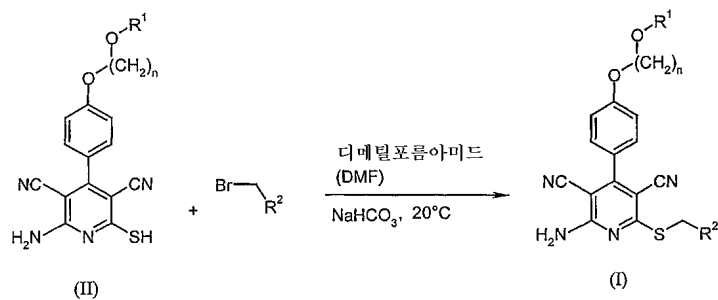
R²는 상기 정의한 바와 같고,

[0046]

X는 적합한 이탈기, 바람직한 예로서 할로젠, 특히 염소, 브롬, 또는 요오드를 나타내고, 또는 메실레이트, 토실레이트, 트리플레이트 또는 1-이미다졸릴을 나타낸다.

[0047]

상기한 방법은 예시적으로 하기의 반응식으로 도시할 수 있다:



[0048]

[0049]

본 발명에 따른 방법에 있어 적합한 용매는 반응 조건하에서 불활성인 모든 유기 용매이다. 이들은 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올 및 이소프로판올, 케톤, 예컨대 아세톤 및 메틸 에틸 케톤, 아시클릭 및 시클릭 에테르, 예컨대 디에틸 에테르 및 테트라히드로푸란, 에스테르, 예컨대 에틸 아세테이트 또는 부틸 아세테이트, 탄화수소, 예컨대 벤젠, 크실렌, 톨루엔, 헥산 또는 시클로헥산, 염화탄화수소, 예컨대 디클로로메탄, 클로로벤젠 또는 디클로로에탄, 또는 다른 용매, 예컨대 디메틸포름아미드, 아세트니트릴, 피리딘 또는 디메틸 술폭시드 (DMSO)를 포함한다. 물 또한 적합한 용매이다. 디메틸포름아미드가 바람직하다. 상기 언급한 용매의 혼합물을 사용하는 것도 가능하다.

[0050] 적합한 염기는 통상적인 무기 또는 유기 염기이다. 이들은 바람직하게는 알칼리 금속 수산화물, 예컨대, 예를 들어 수산화나트륨 또는 수산화칼륨, 또는 알칼리 금속 탄산염, 예컨대 탄산나트륨 또는 탄산칼륨, 또는 알칼리 금속 중탄산염, 예컨대 중탄산나트륨 또는 중탄산칼륨, 또는 알칼리 금속 알콕시드염, 예컨대 메톡시화나트륨 또는 메톡시화칼륨, 에톡시화나트륨 또는 에톡시화칼륨, 또는 tert-부톡시화칼륨, 또는 아마이드, 예컨대 아마이드 화나트륨, 비스(트리메틸실릴)아מיד화리튬 또는 디이소프로필아מיד화리튬, 또는 유기금속 화합물, 예컨대 부틸리튬 또는 페닐리튬, 또는 1,8-디아자비시클로[5,4,0]네펀-7-엔 (DBU) 또는 1,5-디아자비시클로[4,3,0]논-5-엔 (DBN), 또는 다른 아민, 예컨대 트리에틸아민 및 피리딘을 포함한다. 알칼리 금속 탄산염 및 알칼리 금속 중탄산염이 바람직하다.

[0051] 본원에서, 염기는 화학식 II의 화합물 1 mol을 기준으로 1 내지 10 mol, 바람직하게는 1 내지 5 mol, 특히 1 내지 4 mol의 양으로 이용될 수 있다.

[0052] 반응은 일반적으로 -78 °C 내지 +140 °C의 온도 범위, 바람직하게는 -78 내지 +40 °C의 범위, 특히 실온에서 수행한다.

[0053] 반응은 대기압, 가압 또는 감압 (예를 들어, 0.5 내지 5 bar 범위내)에서 수행할 수 있다. 일반적으로, 반응은 대기압에서 수행한다.

[0054] 화학식 II의 화합물은 당업자에게 그 자체로 공지되어 있거나, 또는 문헌에 공지된 통상적인 방법으로, 예를 들어 상응하는 벤즈알데하이드를 시아노티오아세트아미드와 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 특히 하기 문헌들을 참조할 수 있으며, 이들의 내용은 참고문헌으로 본원에 포함된다:

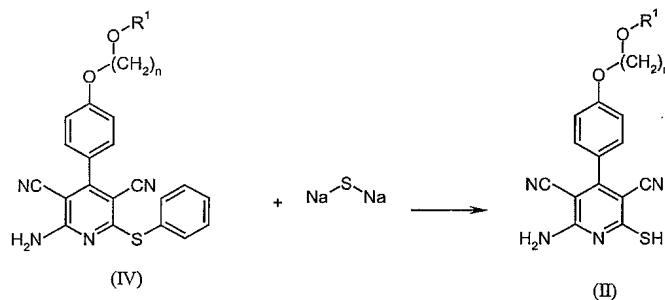
[0055] · Dyachenko et al., Russian Journal of Chemistry, Vol. 33, No. 7, 1997, pages 1014 to 1017 and Vol. 34, No. 4, 1998, pages 557 to 563;

[0056] · Dyachenko et al., Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 34, No. 2, 1998, pages 188 to 194;

[0057] · Quintela et al., European Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 33, 1998, pages 887 to 897;

[0058] · Kandeel et al., Zeitschrift fuer Naturforschung 42b, 107 to 111 (1987).

[0059] 따라서, 예를 들어, 알칼리 금속 황화물과의 반응에 의해 화학식 VI의 화합물로부터 화학식 II의 화합물을 제조하는 것도 가능하다. 이 제조 방법은 예시적으로 하기 반응식으로 도시될 수 있다.



[0060] 사용된 알칼리 금속 황화물은 바람직하게는 화학식 IV의 화합물 1 mol을 기준으로하여 1 내지 10 mol, 바람직하게는 1 내지 5 mol, 특히 1 내지 4 mol 양의 황화나트륨이다.

[0062] 적합한 용매는 반응 조건하에 불활성인 모든 유기 용매이다. 이들은 N,N-디메틸포름아미드, N-메틸피롤리디논, 피리딘 및 아세트니트릴을 포함한다. N,N-디메틸포름아미드가 바람직하다. 상기 언급한 용매들의 혼합물을 또한 사용할 수 있다.

[0063] 반응은 일반적으로 +20°C 내지 +140°C 온도 범위, 바람직하게는 +20°C 내지 +120°C 범위, 특히 +60°C 내지 +100°C 범위에서 수행한다.

[0064] 반응은 대기압, 가압 또는 감압 (예를 들어, 0.5 내지 5 bar 범위내)에서 수행할 수 있다. 일반적으로, 반응은 대기압에서 수행한다.

[0065] 화학식 III의 화합물은 시판되거나, 또는 당업자에게 공지되어 있거나, 또는 통상적인 방법으로 제조할 수 있다.

[0066] 화학식 IV의 화합물은 시판되거나, 또는 당업자에게 공지되어 있거나, 또는 통상적인 방법으로 제조할 수 있다.

특히 하기 문헌들을 참조할 수 있으며, 이들의 내용은 참고문헌으로 본원에 포함된다:

- [0067] · Kambe et al., Synthesis, 531 to 533 (1981);
- [0068] · Elnagdi et al., Z. Naturforsch. 47b, 572 to 578 (1991).
- [0069] 화학식 I의 화합물의 제약 활성은 아데노신 A1 수용체에 대한 선택적 리간드로서 그의 작용에 의해 설명될 수 있다. 본원에서, 이들은 A1 작용제로서 작용한다.
- [0070] 놀랍게도, 화학식 I의 화합물은 예측하기 어려운 정도로 유용한 약리 활성 범위를 가지며, 따라서 질환의 예방 및(또는) 치료에 특히 적합하다.
- [0071] 선행 기술과 비교하여, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물은 개선된 약동학적 특성을 가지며, 특히 경구 투여 후에 더 우수한 생체이용률을 갖는다.
- [0072] 화학식 I의 화합물은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 활성 화합물과 병용하여 각종 질환, 특히, 예를 들어 심혈관계 질환(심혈관 질환)의 예방 및(또는) 치료에 적합하다. 병용하기에 적합한 활성 성분은 특히 관상동맥 심질환을 치료하기 위한 활성 성분, 예컨대, 예를 들어 특히 니트레이트, 베타 차단제, 칼슘 길항제 또는 이노제이다.
- [0073] 본 발명의 내용에서, 심혈관 질환은 특히 예를 들어, 하기의 질환: 관상동맥 재협착증, 예컨대, 예를 들어 말초 혈관의 풍선 확장술 후의 재협착증, 빈맥, 부정맥; 말초혈관 및 심혈관 질환, 안정형 및 불안정형 협심증, 심방 및 심실 세동을 의미하는 것으로 이해한다.
- [0074] 화학식 I의 화합물은 추가로 또한 예를 들어 경색에 의해 발병된 심근 부위의 크기를 감소시키는데 특히 적합하다.
- [0075] 화학식 I의 화합물은 추가로 또한 예를 들어 혈전색전성 질환 및 허혈, 예컨대 심근경색증, 뇌졸중 및 일과성 허혈 발작의 치료 및 예방에 특히 적합하다.
- [0076] 화학식 I의 화합물이 특히 적합한 증상의 추가 부위는 예를 들어, 비뇨생식기 부위의 질환, 예컨대, 예를 들어 과민성 방광, 발기부전 및 여성 성적 부전의 예방 및(또는) 치료에 특히 적합하고, 추가로 염증성 질환, 예컨대, 예를 들어 천식 및 염증성 피부병의 예방 및(또는) 치료, 중추 신경계의 신경염증성 질환, 예컨대, 예를 들어 대뇌 경색 후의 증상, 알츠하이머병, 신경퇴행성 질환, 추가로 또한 신경변성 질환 뿐만 아니라 통증 및 암의 예방 및(또는) 치료에도 특히 적합하다.
- [0077] 증상의 추가의 특정 부위는 예를 들어, 호흡기 질환, 예컨대 천식, 만성 기관지염, 폐기종, 기관지 확장증, 낭성 섬유증(점액 점착증) 및 폐고혈압의 예방 및(또는) 치료이다.
- [0078] 마지막으로, 화학식 I의 화합물은 또한 예를 들어 당뇨병, 특히 진성 당뇨병의 예방 및(또는) 치료에 적합하다.
- [0079] 따라서, 본 발명은 또한 상기 언급한 임상상의 예방 및(또는) 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0080] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물을 이용한 상기 언급한 임상상의 예방 및(또는) 치료 방법에 관한 것이다.
- [0081] 본 발명의 주제는 또한 하나 이상의 화학식 I의 화합물을, 바람직하게는 하나 이상의 약리학상 허용가능한 보조제 또는 담체를 함께 포함하는 의약 및 상기 언급된 목적을 위한 그의 용도를 포함한다.
- [0082] 모든 통상적 투여 형태, 즉, 경구, 비경구, 흡입, 비내, 설하, 직장내, 국소 투여, 예컨대, 예를 들어 이식 또는 스텐트, 또는 외부의 경우에 있어, 예컨대, 예를 들어 경피 투여는 화학식 I의 화합물을 투여하기에 적합하다. 비경구 투여의 경우에 있어, 정맥내, 근육내 및 피하 투여, 예를 들어 피하 데포를 특히 언급할 수 있다. 경구 또는 비경구 투여가 바람직하다. 경구 투여가 특히 바람직하다.
- [0083] 본원에서, 활성 화합물은 그 자체로 또는 제제의 형태로 투여될 수 있다. 경구 투여용으로 적합한 제제는 특히 정제, 캡슐제, 펠릿제, 당의 정제, 환제, 과립제, 고상 및 액상 에어로졸, 시럽제, 유제, 현탁제 및 액제이다. 본원에서, 활성 화합물은 치료 효과를 달성시키는 양으로 존재해야 한다. 일반적으로, 활성 화합물은 0.1 내지 100 중량%, 특히 0.5 내지 90 중량%, 바람직하게는 5 내지 80 중량%의 농도로 존재할 수 있다. 특히, 활성 화합물의 농도는 0.5 내지 90 중량%로 존재해야 하는데, 즉 활성 화합물은 언급한 투여량 범위를 달성하기에 충분한 양으로 존재해야 한다.

- [0084] 마지막으로, 활성 화합물은 그 자체로 공지된 방법으로 통상적인 제제로 전환시킬 수 있다. 이는 불활성 무독성 제약상 적합한 담체, 부형제, 용매, 비히클, 유화제 및(또는) 분산제를 이용하여 달성한다.
- [0085] 언급될 수 있는 부형제는 예를 들어, 물, 무독성 유기 용매, 예컨대, 예를 들어 파라핀, 식물성 오일 (예를 들어, 캐슈), 알콜 (예를 들어, 에탄올, 글리세롤), 글리콜 (예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜), 고상 담체, 예컨대 천연 또는 합성 지표 광물 (예를 들어, 탈크 또는 실리케이이트), 당 (예를 들어, 락토즈), 유화제, 분산제 (예를 들어, 폴리비닐피롤리돈) 및 활택제 (예를 들어, 황산마그네슘)이다.
- [0086] 경구 투여의 경우에는, 정제는 물론 시트르산나트륨과 같은 첨가제를 전분, 젤라틴 등과 같은 보조제와 함께 함유할 수 있다. 경구 투여용 수성 제제는 추가로 향 증강제 또는 착색제와 혼합할 수 있다.
- [0087] 일반적으로, 비경구 투여의 경우에 있어 효과적인 결과를 얻기 위해서는 체중 1 kg 당 약 0.1 내지 약 10000 μg , 바람직하게는 약 1 내지 약 1000 μg , 특히 약 1 내지 약 100 μg 의 양이 투여자에게 유리한 것으로 밝혀졌다. 경구 투여의 경우에 있어 상기 양은 체중 1 kg 당 약 0.05 내지 약 5 mg, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 5 mg, 특히 약 0.1 내지 약 1 mg의 양이다.
- [0088] 그럼에도 불구하고, 체중, 투여 경로, 활성 화합물에 대한 개별 반응, 제제의 유형 및 투여한 때의 시간 또는 간격에 따라 언급된 양에서 벗어날 필요도 있을 수 있다.
- [0089] 본 발명은 하기 비제한적인 바람직한 실시예에 의해 설명되나, 어떠한 방법으로도 본 발명을 제한하는 것은 아니다.
- [0090] 하기의 실시예에서, 다른 식으로 제시되지 않는다면, 백분율은 각각의 경우에 중량을 기준으로 하고; 부는 중량 부이다.

[0091] **A. 생리학적 활성의 평가**

[0092] I. 심혈관 효과의 검출

[0093] 마취시킨 래트의 흉부를 개방한 후, 심장을 재빨리 떼어내고, 통상적인 랑겐도르프 장치에 넣었다. 관상동맥을 일정한 부피 (10 ml/분)로 관류시키고, 발생된 관류압을 적절한 압력 센서를 통해 기록하였다. 이 설정에서, 관류압의 감소는 관상동맥의 이완에 해당한다. 그와 동시에, 매 수축 동안 심장에서 발생된 압력을 좌심실에 도입된 풍선 및 추가의 압력 센서를 통해 측정하였다. 단리된 심장의 심박 빈도를 시간 당 수축 회수 단위로부터 계산하였다.

[0094] 이 실험 설정에서, 심박수의 감소율에 대해 하기 값을 얻었다 (제시한 백분율은 각각의 농도에서 심박수의 감소율에 관한 것이다):

[0095]

실시예의 화합물	하기 농도에서 심박수의 감소율 (%)	
	10^{-7} g/ml	10^{-6} g/ml
1	15.0%	17.5%
6	15.5%	20.0%

[0096] II. 아데노신 A1, A2a, A2b 및 A3 작용성의 측정

[0097] a) 유전자 발현에 의한 간접적인 아데노신 작용성의 측정

[0098] CHO (차이니스 햄스터 난소) 영구 세포주의 세포를 아데노신 수용체 아형 A1, A2a, 및 A2b에 대한 cDNA로 안정하게 형질감염시켰다. 아데노신 A1 수용체는 Gi 단백질에 의해 아데닐레이트 시클라제와 커플링한 반면, 아데노신 A2a 및 A2b 수용체는 Gs 단백질에 의해 커플링하였다. 이와 상응하여, 세포에서 cAMP의 형성은 각각 억제되거나 또는 자극되었다. 그 후에, 루시퍼라제의 발현은 cAMP-의존 프로모터에 의해 조절된다. 루시퍼라제 시험은 로봇트 시스템에서의 수행에 있어서의 고감도 및 높은 재현성, 낮은 변수 및 우수한 적합성을 목적으로, 몇가지의 시험 파라미터, 예컨대 세포 밀도, 성장기의 지속시간 및 시험 인큐베이션, 포스콜린 농도 및 배지 조성을 변화시킴으로써 최적화시켰다. 하기 시험 프로토콜은 세포의 약리학적 특성화 및 로봇트 보조 물질 시험 스크리닝에 사용하였다.

[0099] 보존 배양액을 37 °C에서, 5% CO₂하에서, 10% FCS (송아지 혈청 (foetal calf serum))을 함유한 DMEM/F12 배지

에서, 2 내지 3일 후에 각 경우에서 1:10으로 나누며 배양시켰다. 시험 배양액을 웰당 1000 내지 3000개 세포의 비율로 384-웰 플레이트에 시딩하고, 37 °C에서 약 48시간 동안 배양시켰다. 이어서 배지를 생리학적 염화나트륨 용액 (130 mM 염화나트륨, 5 mM 염화칼륨, 2 mM 염화칼슘, 20 mM HEPES, 1 mM 염화마그네슘 6H₂O, 5 mM NaHCO₃, pH 7.4)으로 교체해 주었다. DMSO 중에 용해시킨 물질을 생리학적 염화나트륨을 가지고 1:10으로 3회 희석하고, 시험 배양액에 피펫팅하였다 (시험 혼합물에서의 DMSO의 최대 최종 농도: 0.5%). 이 방법에서, 예를 들어 5 μM 내지 5 nM의 최종 물질 농도를 획득하였다. 10분 후에, 포르스콜린을 A1 세포에 첨가한 다음, 모든 배양을 37 °C에서 4시간 동안 인큐베이션하였다. 그 후에, 50% 용해제 (30 mM 인산수소이나트륨, 10% 글리세롤, 3% TritonX100, 25 mM TrisHCl, 2 mM 디티오프레이탈 (DTT), pH 7.8)를 함유한 용액 35 μl 및 50% 루시퍼라제 기질 용액 (2.5 mM ATP, 0.5 mM 루시페린, 0.1 mM 조효소 A, 10 mM 트리신, 1.35 mM 황산마그네슘, 15 mM DTT, pH 7.8)을 시험 배양액에 첨가하고, 플레이트를 약 1분 동안 진탕하고, 루시퍼라제 활성을 카메라 시스템을 이용하여 측정하였다. 이 실험에서, 높은 친화력으로 모든 아데노신 수용체 아형과 결합하며, 작용제 효과를 가진 아데노신-유사 화합물 NECA (5-N-에틸카르복스아미도-아데노신)를 표준 화합물로 사용하였다 (문헌 [Klotz, K.N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C., Kull, B., Fredholm, B.B., Lohse, M.J., Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 357 (1998), 1-9]).

[0100] 하기 표 1은 상이한 농도의 실시예 1 및 6으로부터의 화합물에 의한 아데노신 수용체 아형의 자극에 대해 측정된 값을 제시한다.

표 1

[0101] 상이한 농도의 실시예 1 및 6으로부터의 화합물에 의한 아데노신 수용체의 자극

수용체 아형	실시예 1			실시예 6		
	10 nmol	1 nmol	0.3 nmol	10 nmol	1 nmol	0.3 nmol
A1	4%	11%	56%	7%	25%	45%
A2a	-2%	2%	-1%	2%	4%	0%
A2b	8%	6%	2%	29%	3%	0

[0102] 상기 표는 반응하는 표준 자극의 % 값을 나타낸다. A2a 및 A2b 수용체에 대한 측정된 값은 NECA에 의해 달성된 최대 자극의 백분율 값이다; A1 수용체에 대한 측정된 값은 1 μmol 포르스콜린으로 아데닐레이트 시클라제의 직접적인 사전 자극에 따른 백분율 값 (100% 값에 상당함)이다. 따라서, A1 작용제는 루시퍼라제의 활성에 있어서의 감소 (100% 미만으로 측정된 값)를 나타낸다.

[0103] b) cAMP를 검출하는 방법을 통한 직접적인 아데노신 작용성의 측정

[0104] CHO (차이니스 햄스터 난소)의 영구 세포주의 세포를 아데노신 수용체 아형 A1, A2a, A2b 및 A3에 대한 cDNA로 안정하게 형질감염시켰다. 상기 물질의 A2a 또는 A2b 수용체 아형에의 결합은 통상적인 방사선면역 분석법 (cAMP RIA, IBL GmbH, 독일 함부르크)을 이용하여 이들 세포에서 세포내 cAMP 농도를 측정함으로써 결정하였다.

[0105] 상기 물질이 작용제로서 작용하는 경우에는, 당해 물질의 결합이 세포내 cAMP 농도의 증가로 표현된다. 이들 실험에서, 모든 아데노신 수용체 아형에 높은 친화성으로 결합하나 비선택적으로 결합하며, 작용제 효과를 가지는 아데노신-유사 화합물 NECA (5-N-에틸카르복스아미도-아데노신)를 기준 화합물로 사용하였다 (문헌 [Klotz, K.N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C., Kull, B., Fredholm, B.B., Lohse, M.J., Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 357 (1998), 1-9]).

[0106] 아데노신 수용체 A1 및 A3을 Gi 단백질에 커플링시키고, 즉 이들 수용체의 자극은 아데닐레이트 시클라제를 억제시켜, 결과적으로 세포내 cAMP 수준을 감소시켰다. A1/A3 수용체 작용제를 확인하기 위해, 아데닐레이트 시클라제를 포르스콜린으로 자극시켰다. 그러나, A1/A3 수용체의 추가의 자극은 아데닐레이트 시클라제를 억제하였고, 이는 세포에서 비교적 낮은 함량의 cAMP에 의해 A1/A3 수용체 작용제를 검출할 수 있음을 의미한다.

[0107] 아데노신 수용체에 대한 길항제 효과를 검출하기 위해, 반응하는 수용체로 형질감염시킨 재조합 세포를 NECA로

사전 자극시키고, 이 사전 자극에 의해 상기 물질이 세포내 cAMP 농도의 감소에 미치는 영향에 대해 연구하였다. 이들 실험에서, 모든 아데노신 수용체 아형에 높은 친화성으로 결합하며 길항제 효과를 가진 XAC (크산틴 아민 동류물)를 기준 화합물로 사용하였다 (문헌 [Mueller, C.E., Stein, B., Adenosine receptor antagonists: structures and potential therapeutic applications, Current Pharmaceutical Design, 2 (1996) 501-530]).

[0108] III. 약동학적 연구

[0109] 약동학적 데이터는 각종 물질을 용액으로서 마우스, 래트 및 개에 정맥내 및 경구 투여한 후에 측정하였다. 이에 대해, 혈액 샘플을 투여 후 24시간까지 수집하였다. 변경화되지 않는 물질의 농도는 혈액 샘플에서 얻을 수 있는 혈장 샘플에서 생분석학적 방법 (HPLC 또는 HPLC-MS)에 의해 측정하였다. 약동학적 파라미터를 이 방법에서 얻을 수 있는 혈장 농도 시간 경과로부터 후차적으로 조사하였다. 하기 표 2는 상이한 종에서의 생체이용률을 제시한다.

표 2

[0110] 경구 투여 후의 생체이용률

	마우스	래트	개
WO 00/125210의 실시예 22	측정 불가* (3 mg/kg 경구로)	측정 불가* (10 mg/kg 경구로)	1.47% (1 mg/kg 경구로)
실시예 1로부터의 화합물	31.5% (1 mg/kg 경구로)	5.0% (3 mg/kg 경구로)	32.6% (3 mg/kg 경구로)
실시예 6으로부터의 화합물	41.3% (3 mg/kg 경구로)	42.3% (3 mg/kg 경구로)	28.5% (1 mg/kg 경구로)
* 모든 측정 시간 지점에서의 혈장 수치는 측정 한도 (<1 µg/l) 미만이었다.			

[0111] **B. 공정 실시예**

[0112] **사용된 약자:**

- [0113] DBU 1,8-디아자비시클로[5,4,0]운데크-7-엔
- [0114] DMF 디메틸포름아미드
- [0115] ESI 전기분무 이온화 (MS를 위함)
- [0116] HEPES 2-[4-(2-히드록시에틸)피페라지노]에탄술폰산
- [0117] HPLC 고압, 고성능, 액체 크로마토그래피
- [0118] b.p. 비점
- [0119] MS 질량 분광법
- [0120] p.a. 분석용
- [0121] RT 실온
- [0122] Tris 2-아미노-2-(히드록시메틸)-1,3-프로판디올

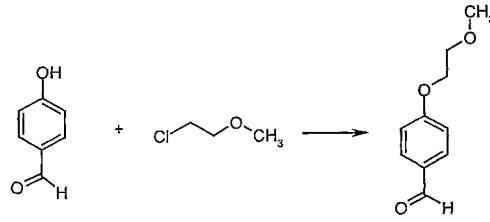
[0123] **제조 실시예**

[0124] **실시예 1**

[0125] 2-아미노-4-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-6-[(3-피리디닐메틸)술폰닐]피리딘-3,5-디카르보닐트릴

[0126] 단계 1:

[0127] 4-(2-메톡시에톡시)벤즈알데히드



[0128]

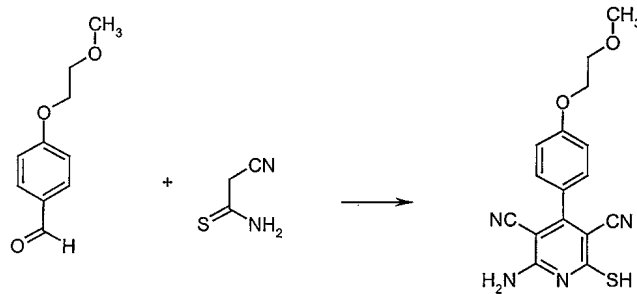
[0129] 4-히드록시벤즈알데히드 146.5 g (1.2 mol)을 DMF 중에 용해시키고, 요오드화칼륨 20 g (0.12 mol), 칼륨 tert-부톡시드 134.6 g (1.2 mol) 및 2-클로로에틸 메틸 에테르 170.2 g (1.8 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 16시간 교반하였다. 후처리를 위해, 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트 1 ℓ 중에 용해하고, 1N 수산화나트륨 수용액 0.5 ℓ로 추출하였다. 에틸 아세테이트 상을 황산마그네슘으로 건조하고, 감압하에서 농축하였다. 농축 후 수득된 잔사를 고진공하에서 증류하였다 (0.45 mbar에서 b.p. = 100 °C). 이에 의해 생성물 184.2 g (이론치의 85%)을 수득하였다.

[0130] MS (ESIpos): m/z = 181 (M+H)⁺

[0131] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.5 (s, 3H); 3.8 (tr, 2H); 4.2 (tr, 2H); 7.0 (d, 2H); 7.8 (d, 1H); 9.9 (s, 1H).

[0132] 단계 2:

[0133] 2-아미노-4-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-6-술폰닐피리딘-3,5-디카르보닐트릴



[0134]

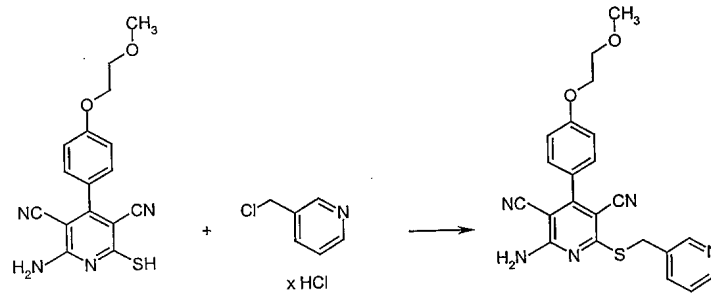
[0135] 에탄올 100 ml 중의 4-(2-메톡시에톡시)벤즈알데히드 18 g (100 mmol), 시아노티오아세트아미드 10 g (200 mmol) 및 N-메틸모르폴린 20.2 g (200 mmol)을 3시간 동안 환류 가열하였다. 냉각시킨 후, 침전된 결정을 흡인 여과하고, 소량의 에탄올로 세척하고, 감압하에서 건조하였다. 이에 의해 N-메틸모르폴린 0.5 mol 당량을 함유하는 생성물 12 g (이론치의 31%)을 수득하였다.

[0136] MS (ESIpos): m/z = 327 (M+H)⁺

[0137] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.8 (tr, 4H, N-메틸모르폴린 신호); 3.3 (s, 3H); 3.7 (m, 2H + 4H N-메틸모르폴린 신호); 4.2 (tr, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.4 (d, 2H); 7.6 (s, broad, 2H).

[0138] 단계 3:

[0139] 2-아미노-4-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-6-[(3-피리딘닐메틸)술폰닐]피리딘-3,5-디카르보니트릴



[0140]

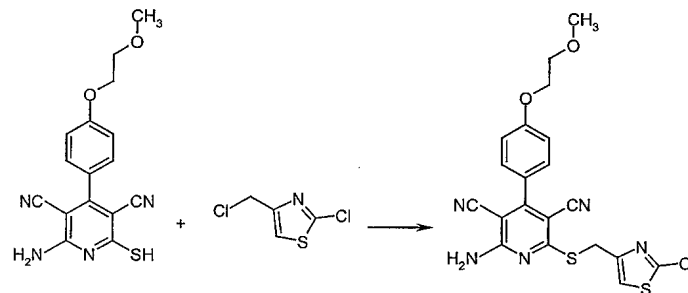
[0141] 2-아미노-4-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-6-술폰닐피리딘-3,5-디카르보니트릴 4.28 g (11.36 mmol; 출발 물질은 N-메틸모르폴린 0.5 mol 당량을 함유하였음; 따라서, 순도는 86.6%임)을 DMF p.a. 40ml 중에 용해시켰다. 이어서 중탄산나트륨 3.34 g (39.75 mmol) 및 3-피콜릴 클로라이드 히드록로라이드 2.48 g (15.1 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 RT에서 밤새 교반하고, 에탄올 40 ml를 첨가하고, 이어서 혼합물을 약 40 °C에서 가열하였다. 이어서 물 19 ml를 적가하였다. 침전물을 흡인 여과하고 감압하에서 건조시켰다. 이에 의해 생성물 3.70 g (이론치의 78%)을 수득하였다.

[0142] MS (ESIpos): $m/z = 418 (M+H)^+$

[0143] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.3$ (s, 3H); 3.7 (tr, 2H); 4.2 (tr, 2H); 4.5 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.35 (dd, 1H); 7.45 (d, 2H); 7.9 (d tr, 1H); 8.1 (s, broad, 2H); 8.45 (dd, 1H); 8.75 (d, 1H).

[0144] **실시예 2**

[0145] 2-아미노-6-[(2-클로로-1,3-티아졸-4-일)메틸술폰닐]-[4-(2-메톡시에톡시)-페닐]피리딘-3,5-디카르보니트릴



[0146]

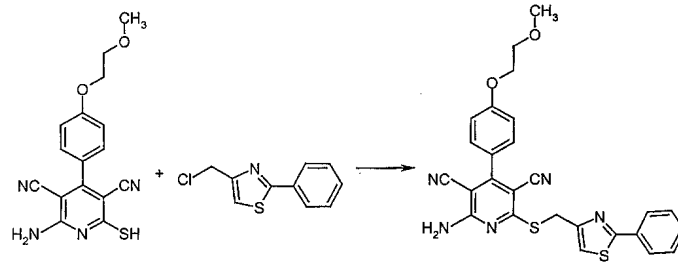
[0147] 2-아미노-4-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-6-술폰닐피리딘-3,5-디카르보니트릴 100 mg (0.31 mmol)을 DMF 1 ml 중에 용해시켰다. 이어서 중탄산나트륨 103 mg (1.23 mmol) 및 4-클로로메틸-2-클로로-1,3-티아졸 77.2 mg (0.46 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 RT에서 밤새 진탕하고, 물을 첨가하였다. 침전물을 흡인 여과하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 세척하고, 40 °C에서 감압하에 건조시켰다. 이에 의해 생성물 123 mg (이론치의 88%)을 수득하였다.

[0148] MS (ESIpos): $m/z = 458 (M+H)^+$

[0149] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.3$ (s, 3H); 3.7 (tr, 2H); 4.2 (tr, 2H); 4.5 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.45 (d, 2H); 7.8 (s, 1H); 8.05 (s, broad, 2H).

[0150] **실시예 3**

[0151] 2-아미노-4-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-6-[(2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸술파닐]피리딘-3,5-디카르보닐트릴



[0152]

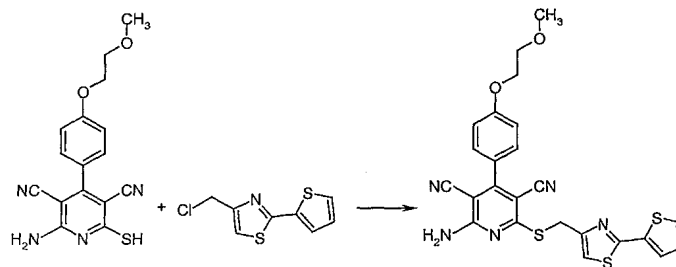
[0153] 2-아미노-4-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-6-술파닐피리딘-3,5-디카르보닐트릴 100 mg (0.31 mmol)을 DMF 1 ml 중 에 용해시켰다. 이어서 중탄산나트륨 103 mg (1.23 mmol) 및 4-클로로메틸-2-페닐-1,3-티아졸 96.4 mg (0.46 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 RT에서 밤새 진탕하고, 물을 첨가하였다. 침전물을 흡인 여과하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 세척하고, 40 °C에서 감압하에 건조시켰다. 이에 의해 생성물 149 mg (이론치의 97%)을 수득하였다.

[0154] MS (ESIpos): $m/z = 500 (M+H)^+$

[0155] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.3$ (s, 3H); 3.7 (tr, 2H); 4.2 (tr, 2H); 4.5 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.5 (m, 5H); 7.8 (s, 1H); 7.9 (m, 2H); 8.05 (s, broad, 2H).

[0156] **실시예 4**

[0157] 2-아미노-4-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-6-[(2-(티오펜-2-일)-1,3-티아졸-4-일)-메틸술파닐]피리딘-3,5-디카르보닐트릴



[0158]

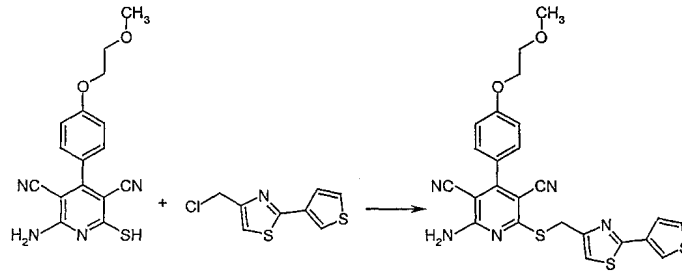
[0159] 2-아미노-4-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-6-술파닐피리딘-3,5-디카르보닐트릴 100 mg (0.31 mmol)을 DMF 1 ml 중 에 용해시켰다. 이어서 중탄산나트륨 103 mg (1.23 mmol) 및 4-클로로메틸-2-(티오펜-2-일)-1,3-티아졸 96.4 mg (0.46 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 RT에서 밤새 진탕하고, 물을 첨가하였다. 침전물을 흡인 여과하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 세척하고, 40 °C에서 감압하에 건조시켰다. 이에 의해 생성물 146 mg (이론치의 84%)을 수득하였다.

[0160] MS (ESIpos): $m/z = 506 (M+H)^+$

[0161] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.3$ (s, 3H); 3.7 (tr, 2H); 4.2 (tr, 2H); 4.6 (s, 2H); 7.15 (m, 3H); 7.5 (d, 2H); 7.65 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.8 (s, 1H); 8.1 (s, broad, 2H).

[0162] **실시예 5**

[0163] 2-아미노-4-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-6-[(2-(티오펜-3-일)-1,3-티아졸-4-일)-메틸술파닐]피리딘-3,5-디카르보닐트릴



[0164]

[0165] 2-아미노-4-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-6-술파닐피리딘-3,5-디카르보닐트릴 100 mg (0.31 mmol)을 DMF 1 ml 중
에 용해시켰다. 이어서 중탄산나트륨 103 mg (1.23 mmol) 및 4-클로로메틸-2-(티오펜-3-일)-1,3-티아졸 96.4
mg (0.46 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 RT에서 밤새 진탕하고, 물을 첨가하였다. 침전물을 흡인 여과하고,
에탄올 및 디에틸 에테르로 세척하고, 40 °C에서 감압하에 건조시켰다. 이에 의해 생성물 141 mg (이론치의
82%)을 수득하였다.

[0166] MS (ESIpos): m/z = 506 (M+H)⁺

[0167] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.3 (s, 3H); 3.7 (tr, 2H); 4.2 (tr, 2H); 4.6 (s, 2H); 7.15 (d, 2H); 7.5
(d, 2H); 7.55 (d, 1H); 7.7 (dd, 1H); 7.8 (s, 1H); 8.1 (s, broad, 2H); 8.15 (d, 1H).

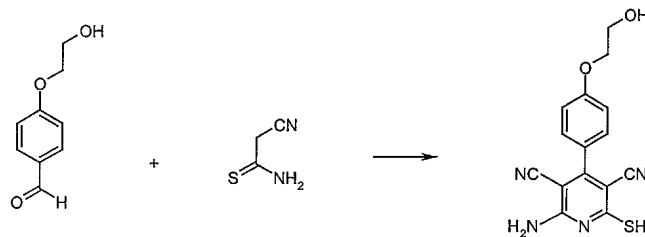
[0168] **실시예 6**

[0169] 2-아미노-6-({[2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-4-일]메틸}술파닐)-4-[4-(2-히드록시에톡시)페닐]피리딘-3,5-디카
르보닐트릴

[0170] 경로 1

[0171] 제1 단계:

[0172] 2-아미노-4-[4-(2-히드록시에톡시)페닐]-6-술파닐피리딘-3,5-디카르보닐트릴



[0173]

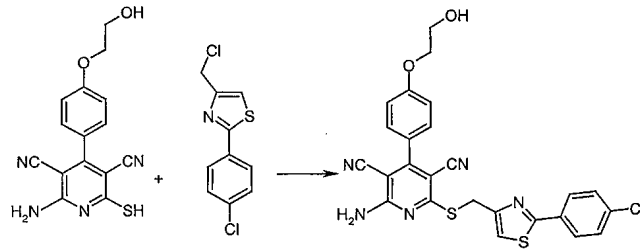
[0174] 4-(2-히드록시에톡시)벤즈알데히드 12.46 g (75 mmol), 시아노티오아세트아미드 15.02 g (150 mmol) 및 N-메틸
모르폴린 15.15 g (150 mmol)을 초기에 에탄올 75 ml 중에 용해시키고, 3시간 동안 환류 가열하였다. 냉각시킨
후, 반응 용액을 감압하에서 농축시켰다. 잔사를 1N 수산화나트륨 수용액에 용해시키고, 에틸 아세테이트로 2
회 세척하였다. 수산화나트륨 상을 1N 염산으로 산정화시키고, 침전된 결정을 흡인 여과하고, 45 °C에서 감압
하에 건조시켰다. 이에 의해 생성물 12.05 g (이론치의 51%)를 수득하였다.

[0175] MS (ESIpos): m/z = 313 (M+H)⁺, 330 (M+NH₄)⁺

[0176] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.7 (t, 2H); 4.1 (t, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.4 (d, 2H); 8.0 (br s, 2H).

[0177] 제2 단계:

[0178] 2-아미노-6-({[2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-4-일]메틸}술파닐)-4-[4-(2-히드록시에톡시)페닐]피리딘-3,5-디카
르보닐트릴



[0179]

[0180] 2-아미노-4-[4-(2-히드록시에톡시)페닐]-6-술폴닐피리딘-3,5-디카르보니트릴 6.91 g (22.12 mmol)을 DMF 150 ml 중에 용해시켰다. 이어서 1,8-디아자비시클로[5,4,0]운데카-7-엔 7.44 g (66.35 mmol) 및 4-클로로메틸-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸 10.8 g (44.24 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 RT에서 밤새 교반하고, 실리카 겔 50 g을 첨가하고, 혼합물을 감압하에서 농축하였다. 실리카 상의 물질 혼합물을 실리카 상에서 크로마토그래피 (이동상: 톨루엔 대 톨루엔/에틸 아세테이트, 1:1 혼합물)로 정제하였다. 이에 의해 생성물 5.5 g (이론치의 47%)을 수득하였다.

[0181] MS (ESIpos): $m/z = 521 (M+H)^+$

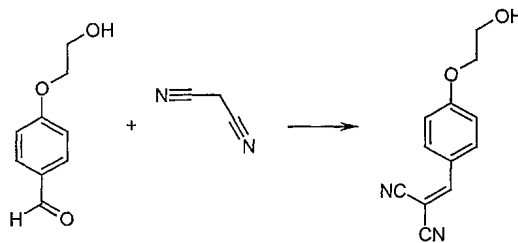
[0182] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.7$ (dt, 2H); 4.1 (t, 2H); 4.6 (s, 2H); 4.9 (t, 1H); 7.1 (d, 2H); 7.4 (d, 2H); 7.5 (d, 2H); 7.9(m, 3H); 8.1 (br s, 2H).

[0183] 경로 2:

[0184] 별법으로, 생성물을 또한 2-아미노-4-[4-(2-히드록시에톡시)페닐]-6-술폴닐-3,5-피리딘디카르보니트릴을 분리하지 않고, 2-[4-(2-히드록시에톡시)-벤질리덴]말로노니트릴을 2-시아노티오아세트아미드 및 4-클로로메틸-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸과 반응시킴으로써 제조할 수 있다:

[0185] 제1 단계:

[0186] 2-[4-(2-히드록시에톡시)-벤질리덴]말로노니트릴



[0187]

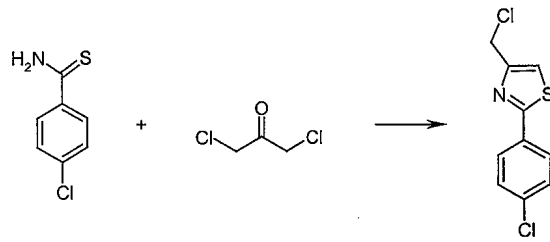
[0188] 4-(2-히드록시에톡시)벤즈알데히드 1000 g (5.85 mol) 및 말로노디니트릴 425 g (6.43 mol)을 이소프로필 알콜 5000 ml 중에 용해시키고, 피페리딘 5 g (0.059 mol)을 첨가하였다. 혼합물을 80 °C에서 16시간 동안 가열하고, 이어서 3 °C로 냉각시켜서 생성물을 분리하였다. 생성물을 흡인 여과하고, 빙냉 이소프로필 알콜 400 ml로 세척하였다. 이어서, 이를 50 °C에서 45시간 동안 진공 (40 mbar)하에서 건조시켰다.

[0189] 수율: 담황색 결정 1206 g (이론치의 94.6 %)

[0190] ^1H (400 MHz, CDCl_3): 3.95-4.32 m (4H), 6.95-7.15 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.85-7.95 (m, 1H).

[0191] 제2 단계:

[0192] 4-클로로메틸-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸



[0193]

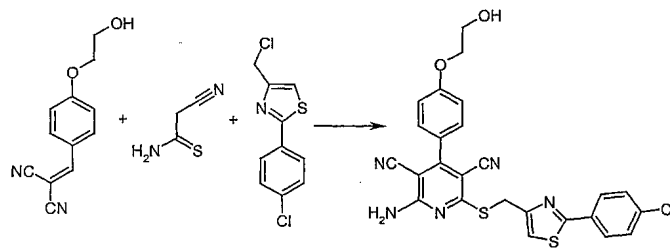
[0194] 4-클로로티오벤즈아미드 171.65 g (1.0 mol)을 이소프로필 알콜 550 ml 중에 용해시키고, 1,3-디클로로아세톤 133.3 g (1.05 mol)을 최대 30 °C에서 3시간의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 40 °C에서 5.5시간 동안 교반한 다음, 20 °C에서 10시간 동안 교반하였다. 반응을 완료시키기 위해, 이어서 혼합물을 55 °C에서 7.5시간 동안 가열하였다. 생성물을 10 °C로 냉각시키고, 물 950 ml을 첨가함으로써 단리하였다. pH 값을 수산화나트륨 용액을 사용하여 4 내지 5로 조정하고, 생성물을 흡인 여과하였다.

[0195] 수율: 백색을 띤 담황색 결정 220.9 g (이론치의 91%)

[0196] ¹H (400 MHz, CDCl₃): 4.90 (s, 2H, CH₂), 7.5-7.55 (m, 2H), 7.85 (s, 1H, 티아졸), 7.9-7.95 (m, 2H)

[0197] 제3 단계:

[0198] 2-아미노-6-({[2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-4-일]메틸}술폰닐)-4-[4-(2-히드록시에톡시)페닐]-3,5-피리딘디카르보니트릴



[0199]

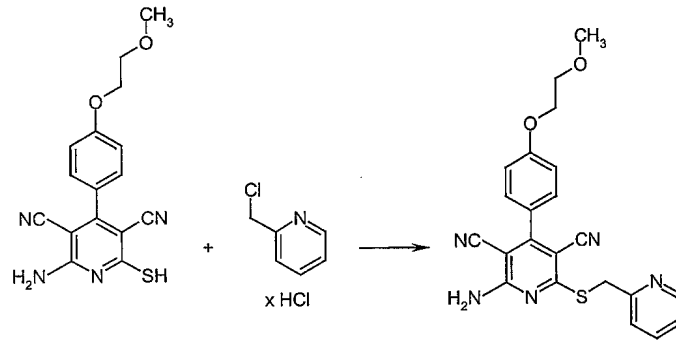
[0200] 2-[4-(2-히드록시에톡시)-벤질리덴]말로노니트릴 428.4 g (2.0 mol), 2-시아노티오아세트아미드 108.4 g (1.05 mol) 및 4-클로로메틸-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸 244.1 g (1.0 mol)을 메탄올 3.4 l 중에 현탁시키고, 트리부틸아민 556.1 g (3.0 mol)을 60분의 기간에 걸쳐서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반한 다음, 생성물을 여과하였다. 진공하에서 건조시킨 후, 조 생성물 (360.8 g, 조 수율: 이론치의 70 %)을 디클로로메탄 3 l 중에 현탁시키고, 35 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 생성물을 여과하고 고진공하에서 건조시켰다. 이 단계에서 백색인 결정을 추가로 테트라히드로푸란/물 (1:1)로부터 재결정화하여 정제할 수 있었다.

[0201] 수율: 백색 결정 353.5 g (이론치의 68%)

[0202] MS(EI): m/z = 520.00

[0203] **실시예 7**

[0204] 2-아미노-4-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-6-[(2-피리디닐메틸)술폰닐]피리딘-3,5-디카르보니트릴



[0205]

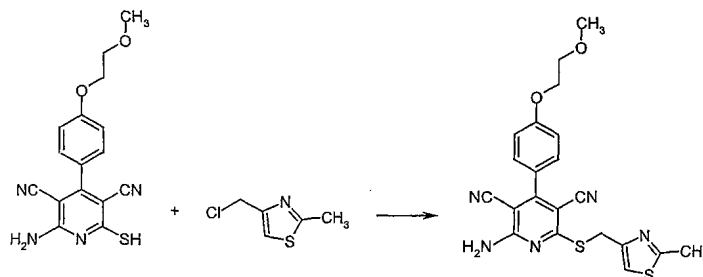
[0206] 2-아미노-4-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-6-술폰닐피리딘-3,5-디카르보니트릴 100 mg (0.31 mmol)을 DMF 1 ml 중
에 용해시켰다. 이어서 중탄산나트륨 103 mg (1.23 mmol) 및 2-피콜릴 클로라이드 히드로클로라이드 75.4 mg
(0.46 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 RT에서 밤새 진탕하고, 물을 첨가하였다. 침전물을 흡인 여과하고 에탄
올 및 디에틸에테르로 세척하고, 40 °C에서 감압하에 건조시켰다. 이에 의해 생성물 104 mg (이론치의 81%)을
수득하였다.

[0207] MS (ESIpos): $m/z = 418 (M+H)^+$

[0208] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.3$ (s, 3H); 3.7 (tr, 2H); 4.2 (tr, 2H); 4.6 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.4
(dd, 1H); 7.45 (d, 2H); 7.65 (d, 1H); 7.75 (tr, 1H); 8.0 (s, broad, 2H); 8.5 (d, 1H).

[0209] **실시예 8**

[0210] 2-아미노-4-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-6-[(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)메틸술폰닐]피리딘-3,5-디카르보니트릴



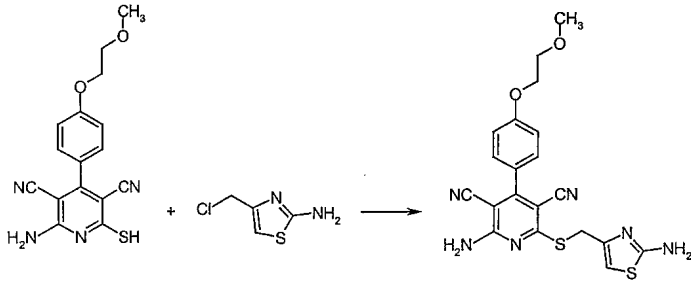
[0211]

[0212] 2-아미노-4-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-6-술폰닐피리딘-3,5-디카르보니트릴 100 mg (0.31 mmol)을 DMF 1 ml 중
에 용해시켰다. 이어서 중탄산나트륨 103 mg (1.23 mmol) 및 4-클로로메틸-2-메틸-1,3-티아졸 90.5 mg (0.61
mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 RT에서 밤새 진탕하고, 물을 첨가하였다. 침전물을 흡인 여과하고, 40 °C에서
감압하에 건조시켰다. 이에 의해 생성물 88.8 mg (이론치의 66.2%)을 수득하였다.

[0213] MS (ESIpos): $m/z = 438 (M+H)^+$

[0214] **실시예 9**

[0215] 2-아미노-4-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-6-[(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)메틸술폰과닐]피리딘-3,5-디카르보니트릴



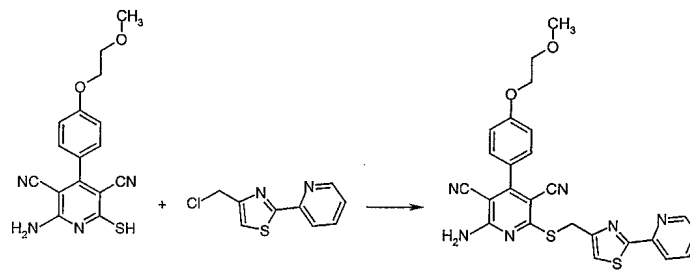
[0216]

[0217] 2-아미노-4-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-6-술폰과닐피리딘-3,5-디카르보니트릴 100 mg (0.31 mmol)을 DMF 1 ml 중 에 용해시켰다. 이어서 중탄산나트륨 103 mg (1.23 mmol) 및 4-클로로메틸-2-아미노-1,3-티아졸 68.3 mg (0.46 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 RT에서 밤새 진탕하고, 물을 첨가하였다. 침전물을 흡인 여과하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 세척하고, 40 °C에서 감압하에 건조시켰다. 이에 의해 생성물 115.9 mg (이론치의 86.2%)을 수득하였다.

[0218] MS (ESIpos): $m/z = 439 (M+H)^+$

[0219] **실시예 10**

[0220] 2-아미노-4-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-6-[(2-(2-피리딜)-1,3-티아졸-4-일)메틸술폰과닐]피리딘-3,5-디카르보니트릴



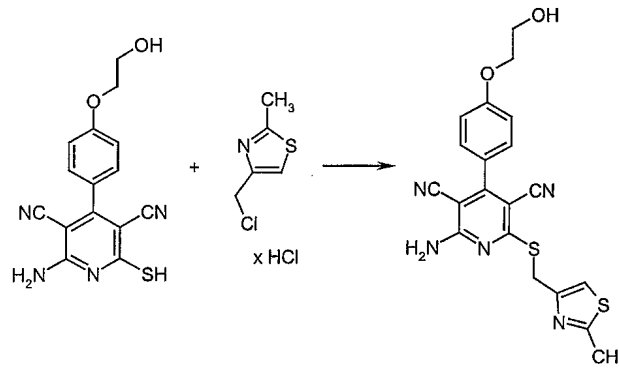
[0221]

[0222] 2-아미노-4-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-6-술폰과닐피리딘-3,5-디카르보니트릴 50 mg (0.15 mmol)을 DMF 1 ml 중 에 용해시켰다. 이어서 중탄산나트륨 51.5 mg (0.61 mmol) 및 4-클로로메틸-2-(2-피리딜)-1,3-티아졸 58.6 mg (0.23 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 RT에서 밤새 진탕하고, 물을 첨가하였다. 침전물을 흡인 여과하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 세척하고, 40 °C에서 감압하에 건조시켰다. 이에 의해 생성물 67.4 mg (이론치의 87.9%)을 수득하였다.

[0223] MS (ESIpos): $m/z = 501 (M+H)^+$

[0224] **실시예 11**

[0225] 2-아미노-4-[4-(2-히드록시에톡시)페닐]-6-{{(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)메틸}-술팜닐}피리딘-3,5-디카르보닐트릴



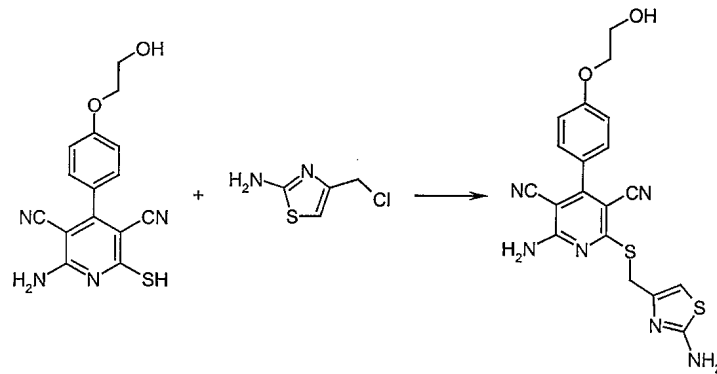
[0226]

[0227] 2-아미노-4-[4-(2-히드록시에톡시)페닐]-6-술팜닐피리딘-3,5-디카르보닐트릴 31.2 mg (0.1 mmol)을 DMF 0.3 ml 중에 용해시켰다. 이어서 중탄산나트륨 33.6 mg (0.4 mmol) 및 4-메틸-2-클로로-1,3-티아졸 히드로클로라이드 26.7 mg (0.15 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 RT에서 밤새 진탕하고, 여과하고, 분취 HPLC [컬럼: Macherey-Nagel VP 50/21 Nucleosil 100-5 C18 Nautilus, 20 x 50 mm; 유속: 25 ml/분; 구배 (A = 아세트니트릴, B = 물 + 0.3% 트리플루오로아세트산): 0분 10% A; 2.0분 10% A; 6.0분 90% A; 7.0분 90% A; 7.1분 10% A; 8.0분 10% A; 검출: 220 nm]로 정제하였다. 적합한 분획의 농축물에 의해 생성물 20.2 mg (이론치의 47.7%)을 수득하였다.

[0228] MS (ESIpos): $m/z = 424 (M+H)^+$

[0229] **실시예 12**

[0230] 2-아미노-6-{{(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)메틸}술팜닐}-4-[4-(2-히드록시에톡시)페닐]피리딘-3,5-디카르보닐트릴



[0231]

[0232] 2-아미노-4-[4-(2-히드록시에톡시)페닐]-6-술팜닐피리딘-3,5-디카르보닐트릴 31.2 mg (0.1 mmol)을 DMF 0.3 ml 중에 용해시켰다. 이어서 중탄산나트륨 33.6 mg (0.4 mmol) 및 4-아미노-2-클로로-1,3-티아졸 22.3 mg (0.15 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 RT에서 밤새 진탕하고, 여과하고, 분취 HPLC [컬럼: Macherey-Nagel VP 50/21 Nucleosil 100-5 C18 Nautilus, 20 x 50 mm; 유속: 25 ml/분; 구배 (A = 아세트니트릴, B = 물 + 0.3% 트리플루오로아세트산): 0분 10% A; 2.0분 10% A; 6.0분 90% A; 7.0분 90% A; 7.1분 10% A; 8.0분 10% A; 검출: 220 nm]로 정제하였다. 적합한 분획의 농축물에 의해 생성물 35.7 mg (이론치의 84.1%)을 수득하였다.

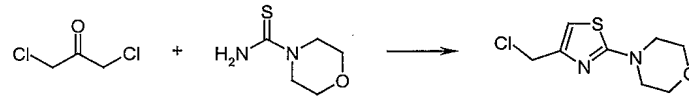
[0233] MS (ESIpos): $m/z = 425 (M+H)^+$

[0234] **실시예 13**

[0235] 2-아미노-4-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-6-{{[2-(4-모르폴리닐)-1,3-티아졸-4-일]-메틸}술팜닐}피리딘-3,5-디카르보닐트릴

[0236] 단계 1:

[0237] 4-[4-(클로로메틸)-1,3-티아졸-2-일]모르폴린



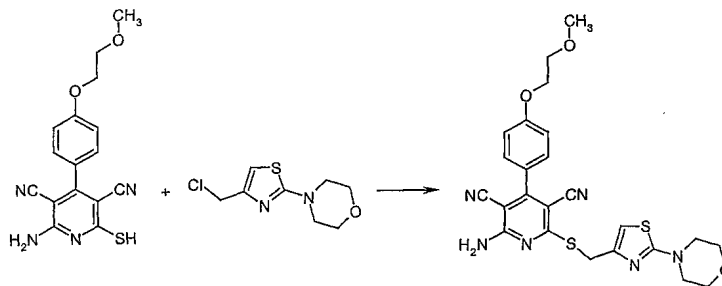
[0238]

[0239] 에탄올 100 ml 중의 4-모르폴린카르보티오아미드 11.51 g (78.76 mmol) 및 디클로로아세트톤 10.00 g (78.76 mmol)을 1시간 동안 환류 가열하였다. 분홍색 용액으로부터 침전된 무색의 고형물을, 냉각시킨 후, 흡인 여과하고, 에탄올로 2회 세척하였다. 이에 의해 생성물 12.96 g (이론치의 75%)을 수득하였다.

[0240] MS (ESIpos): m/z = 219 (M+H)⁺

[0241] 단계 2:

[0242] 2-아미노-4-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-6-({[2-(4-모르폴리닐)-1,3-티아졸-4-일]-메틸}술폰닐)피리딘-3,5-디카르보니트릴



[0243]

[0244] 2-아미노-4-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-6-술폰닐피리딘-3,5-디카르보니트릴 2 g (6.13 mmol) 및 4-[4-(클로로메틸)-1,3-티아졸-2-일]-모르폴린 2.68 g (12.26 mmol)을 무수 DMF (50 ml) 중에 용해시키고, DBU 1.83 ml (12.26 mmol)를 첨가하였다. RT에서 3시간 교반 후, 회전 증발기를 사용하여 용매를 제거하고, 잔사를 분취 HPLC (컬럼: Kromasil 100 C18 250 x 20 mm, 10 μm; 아세토니트릴/물 구배: 10% 아세토니트릴 3분, 이어서 30분의 기간에 걸쳐서, 80% 아세토니트릴로 증가시킴; 유속: 25 ml/분)로 정제하였다. 이에 의해 생성물 1.70 g (이론치의 55%)을 수득하였다.

[0245] MS (ESIpos) :m/z = 509 (M+H)⁺

[0246] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.3 (m, 7H); 3.7 (m, 6H); 4.2 (tr, 2H); 4.4 (s, 2H); 6.95 (s, 1H); 7.15 (d, 2H); 7.45 (d, 2H); 8.0 (s, broad, 2H).

[0247] 표 3에 기재된 실시예는 실시예 13과 유사하게 제조되었다. 출발 물질로 사용된 클로로메틸티아졸은 상업적으로 입수하거나 또는 실시예 13의 단계 1과 유사하게 제조할 수 있다.

표 3A

실시예 번호	구조	예측 몰 질량	측량된 [M+H] ⁺
14		467	468
15		492	493

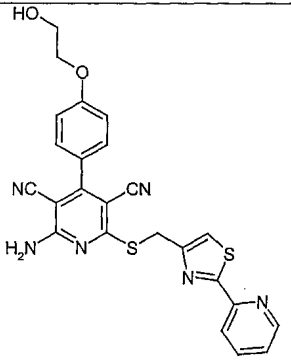
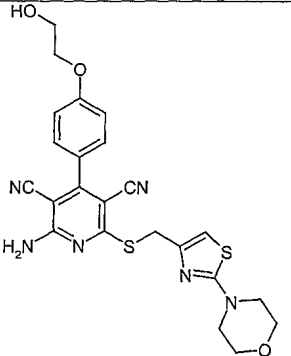
[0248]

표 3B

실시예 번호	구조	예측 몰 질량	측량된 [M+H] ⁺
16		467	468
17		444	445

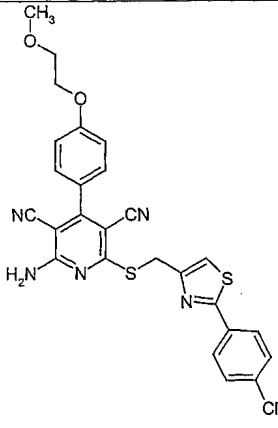
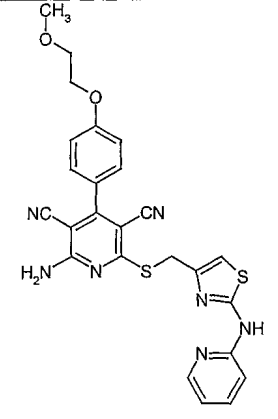
[0249]

표 3C

실시예 번호	구조	예측 몰 질량	측량된 [M+H] ⁺
18		487	488
19		495	496

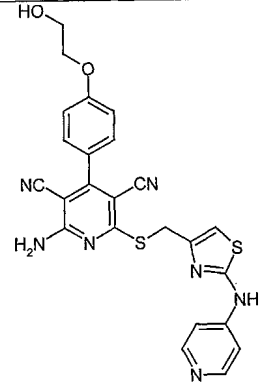
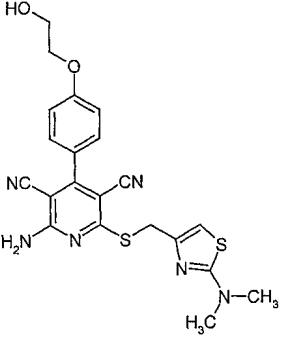
[0250]

표 3D

실시예 번호	구조	예측 분 질량	측량된 [M+H] ⁺
20		534	535
21		516	517

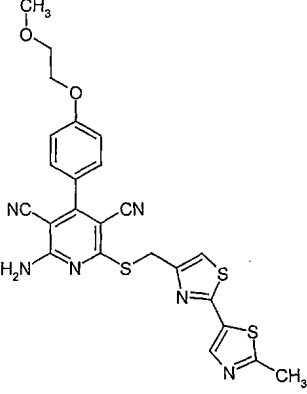
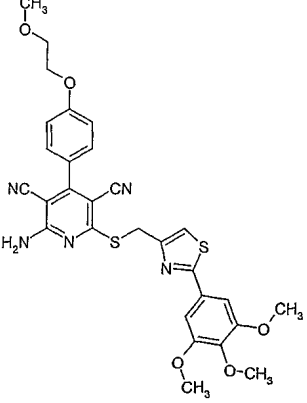
[0251]

표 3E

실시예 번호	구조	예측 분 질량	측량된 [M+H] ⁺
22		502	503
23		453	454

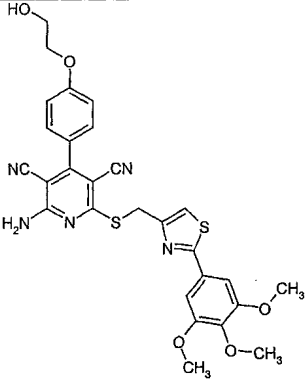
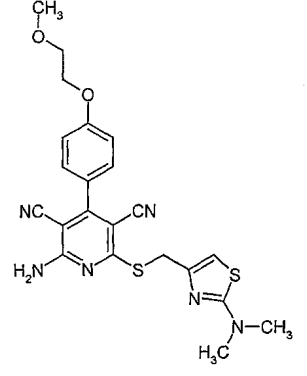
[0252]

표 3F

실시예 번호	구조	예측 몰 질량	측량된 [M+H] ⁺
24		521	522
25		590	591

[0253]

표 3G

실시예 번호	구조	예측 분 질량	측량된 [M+H] ⁺
26		576	577
27		467	468

[0254]