

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국



(10) 국제공개번호

(43) 국제공개일  
2018년 9월 27일 (27.09.2018) WIPO | PCT

WO 2018/174549 A1

- (51) 국제특허분류:  
A61K 31/7076 (2006.01) A61K 9/50 (2006.01)  
A61K 9/00 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2018/003274
- (22) 국제출원일: 2018년 3월 21일 (21.03.2018)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:  
10-2017-0035224 2017년 3월 21일 (21.03.2017) KR
- (71) 출원인: 퓨처메디신 주식회사 (FUTURE MEDICINE CO., LTD.) [KR/KR]; 06665 서울시 서초구 효령로33길 55, 4층(방배동), Seoul (KR).
- (72) 발명자: 이상구 (LEE, Sang Koo); 08061 서울시 양천구 중앙로29길 61, 104동 501호, Seoul (KR). 박종우 (PARK, Chong Woo); 04354 서울시 용산구 새창로 70, 111동 1505호, Seoul (KR). 김혜옥 (KIM, Hea Ok); 06216 서울시 강남구 언주로 332, 107동 402호, Seoul (KR). 이희우 (LEE, Hee Woo); 08744 서울시 관악구 중앙2길 22, 405호, Seoul (KR). 유미라 (YU, Mi Ra); 08706 서울시 관악구 봉천로4길 56-2, 201호, Seoul (KR).
- (74) 대리인: 특허법인 태백 (TAEBAEK INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM); 08506 서울시 금천구 가산디지털1로151 이노플렉스1차 601호, Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,

MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

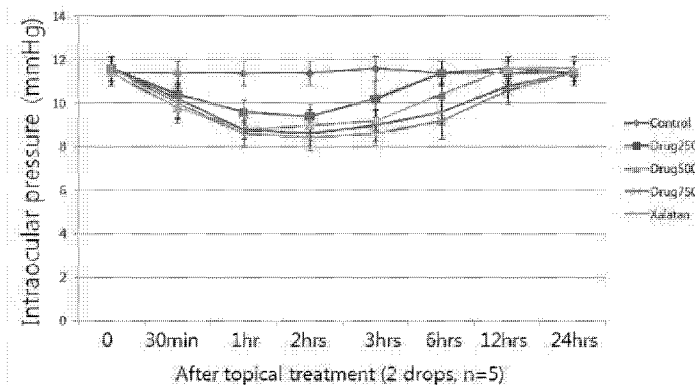
— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))



WO 2018/174549 A1

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTING AND TREATING GLAUCOMA, CONTAINING ADE-NOSINE DERIVATIVE

(54) 발명의 명칭: 아데노신 유도체를 포함하는 녹내장 예방 및 치료용 약학적 조성물



(57) Abstract: Provided are a pharmaceutical composition for preventing or treating ocular diseases and an oral administration preparation for preventing or treating ocular diseases. The pharmaceutical composition for preventing or treating ocular diseases contains, as an active ingredient, a compound represented by chemical formula 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 요약서: 안질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물과 안질환 예방 또는 치료용 경구 투여제가 제공된다. 안질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함한다.

## 명세서

### 발명의 명칭: 아데노신 유도체를 포함하는 녹내장 예방 및 치료용 약학적 조성물

#### 기술분야

- [1] 본 발명은 안질환의 예방 또는 치료 더 나아가서는 안압 상승 및 녹내장의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있는 아데노신 유도체를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

#### 배경기술

- [2] 아데노신(adenosine)은 특수한 세포막의 수용체를 통해서 많은 생리학적 기능을 수행하는 물질로서, 세포외에 존재하는 아데노신은 많은 생리학적 체계에서 신경전달물질로 작용하는데, 일반적으로 주어진 기관의 과다 활동을 보상하고, 스트레스의 유해한 효과로부터 보호하는 작용을 한다(Jacobson, K. A. et al., J. Med. Chem., 35, 407-422, 1992). 이러한 작용은 세포내 또는 세포외의 ATP(adenosine triphosphate)가 분해되어 생성된 아데노신에 의한 세포의 에너지 요구를 줄이고 산소의 공급을 증가시키려는 부분적으로 생성된 음성 피드백 루프(negative feedback loop)에 따른 것이다. 아데노신은 뇌, 심장, 신장과 같은 필수적인 기관들의 항상성 유지를 위해 중요하며 예를 들면, 뇌에 외부로부터 아데노신 효현제(agonist)를 투여하면 신경보호 작용이 있음이 증명된 바 있고, 통증, 인지, 운동 또는 수면에도 연루되어 있음이 알려져 있다.
- [3] 아데노신 수용체(adenosine receptor)는 현재까지 약리학적 연구 및 분자 클로닝을 통해서 각각 P1과 P2 수용체로 분류된다. P1 수용체는 아데노신이 기질로 작용하며, P2 수용체는 ATP, ADP, UTP 및 UDP가 기질로 작용하여 생리활성을 발현하게 된다. 그 중에서 P1 수용체는 4 개의 서로 다른 서브타입의 아데노신 수용체가 확인되었으며, 리간드(ligand)에 대한 친화력, 체내 분포, 작용 경로 등에 따라 A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> 또는 A<sub>3</sub> 로 분류되고, A<sub>2</sub>는 다시 A<sub>2A</sub>와 A<sub>2B</sub>로 분류된다. 이들 아데노신 수용체는 G-단백질 결합 수용체(G-protein-coupled receptor) 군의 한 부류로서, 아데노신 A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub> 및 A<sub>2B</sub> 수용체들은 많은 선택적인 리간드를 사용하여 약리학적으로 확인된 바 있지만, 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체는 1992년에 처음 밝혀진 수용체(Zhou, Q. Y, et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 89, 7432-7436, 1992)로, 이 수용체의 병태생리학적인 기능을 확인하기 위해 많은 연구가 이뤄지고 있다.
- [4] 아데노신 A<sub>1</sub> 및 A<sub>2</sub> 수용체 효현제들은 주로 아데노신의 유도체로, 혈압강하제, 정신병 치료제, 부정맥 치료제, 지방대사 억제제(당뇨병 치료제), 뇌보호제로서 많이 연구된 바 있으며, 그의 길항제(antagonist)들은 크산틴(xanthine) 유도체이거나 여러 이환고리들이 접합된 것으로, 천식 치료제, 항우울제, 부정맥 치료제, 신장 보호제, 파킨슨씨병 치료제, 지능 개발제 등으로서 개발되고 있다.

그럼에도 불구하고 현재 상품화된 것은 상실성 빈맥(supraventricular tachycardia)의 치료 목적으로 사용중인 아데노신 자체와 심장 수술 후 오는 혈액응고를 방지하기 위해 와파린(warfarin)의 보조제로서 사용중인 아데노신 운반 저해제인 디피리다몰(dipyridamole) 뿐이다. 이와 같이 상품화가 원활하지 못한 이유는 아데노신 수용체가 온몸에 퍼져 있어서, 수용체가 활성화될 때 수반되는 다양한 약리 작용 때문이며 즉, 원하는 조직의 아데노신 수용체만을 활성화시킬 수 있는 화합물이 없기 때문이다.

- [5] 아데노신 수용체 중 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체는 널리 알려진 아데노신 A<sub>1</sub> 및 A<sub>2</sub>의 수용체와 달리 가장 최근에 밝혀진 수용체로서, 그 역할이 많이 밝혀져 있지 않으며, 선택적인 수용체 조절제의 개발을 위해 많은 연구가 진행 중에 있다. 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체를 약리학적으로 연구하기 위해, [<sup>125</sup>I]ABA(N<sup>6</sup>-(4-아미노-3-[<sup>125</sup>I]요오도벤질)-아데노신, N<sup>6</sup>-(4-amino-3-[<sup>125</sup>I]iodobenzyl)-adenosine), [<sup>125</sup>I]APNEA(N<sup>6</sup>-2-(4-아미노-3-[<sup>125</sup>I]요오도페닐)-에틸아데노신, N<sup>6</sup>-2-(4-amino-3-[<sup>125</sup>I]iodophenyl)-ethyladenosine) 또는 [<sup>125</sup>I]AB-MECA((N<sup>6</sup>-(4-아미노-3-[<sup>125</sup>I]요오도벤질)-아데노신-5'-N-메틸카복사미드, N<sup>6</sup>-(4-amino-3-[<sup>125</sup>I]iodobenzyl)-adenosine-5'-N-methylcarboxamide)인 3 개의 방사성 표지된 리간드가 이용되고 있다. 상기 방사성 표지된 리간드를 이용한 약리학적으로 연구를 통해, 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체를 중국 햄스터 난소(Chinese Hamster Ovary, CHO) 세포에 발현시켰을 때 A<sub>3</sub> 수용체는 ATP로부터 cAMP를 생성시키는 효소인 아데닐릴 시클라제(adenylyl cyclase)의 억제 작용이 있으며, A<sub>3</sub> 수용체는 효현체에 의해 활성화될 때, 뇌에서 포스파티딜 이노시톨(phosphatidyl inositol)을 분해시켜 이노시톨 포스페이트(inositol phosphate)와 DAG를 생성시키는 효소인 GTP-의존성 포스포리파아제 C(Guanosine triphosphate-dependent phospholipase C)를 활성화시킨다는 사실이 증명된 바 있다(Ramkumar, V. et al., J. Biol. Chem., 268, 168871-168890, 1993; Abbracchio, M. P. et al., Mol. Pharmacol., 48, 1038-1045, 1995). 이와 같은 발견은 뇌허혈(brain ischemia)에서의 A<sub>3</sub> 수용체 활성화 작용에 의한 반응경로의 가능성을 설명할 수 있게 하는데, 그 이유는 이러한 2 차 전달물질 체계가 뇌허혈에서의 신경상해의 반응경로를 의미하기 때문이다. 또한, A<sub>3</sub> 수용체의 효현체는 염증 매개체인 종양괴사인자 TNF- $\alpha$ (tumor necrosis factor)의 방출을 억제하며, 역시 염증 매개체인 MIP-1 $\alpha$ , 인터루킨-12(interleukin-12) 및 인터페론- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ )의 생성을 억제하고, 간질과 같은 뇌질환에 대한 보호 효과뿐만 아니라, 심장에 대해서도 보호 효과가 있다고 알려져 있다. 한편, 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체의 불활성화는 비만세포(mast cell)로부터 히스타민 같은 염증유발인자의 방출을 야기시키고, 기관지를 수축하는 작용을 하며, 면역세포에서 세포사멸(apoptosis)을 야기시키기도 한다. 따라서, 아데노신 A<sub>3</sub> 길항제는 소염제 및 천식 치료제로서의 개발 가능성이 있다. 따라서, 약물학적 선택성을 가진 화합물을 개발할 수 있다면 천식, 염증, 뇌허혈, 심장질환, 암 등 여러 질병에 대한 새로운 치료약물의 개발이 가능할

것으로 사료된다.

- [6] 현재까지 연구 개발된 물질 중, 대표적인 인간 아데노신 A<sub>3</sub> 효현제는 뉴클레오시드 계열인 N<sup>6</sup>-(3-요오도벤질)-5'-(N-메틸카바모일)-아데노신(N<sup>6</sup>-(3-iodobenzyl)-5'-(N-methylcarbamoyl)-adenosine; IB-MECA) 및 N<sup>6</sup>-(3-요오도벤질)-2-클로로-5'-(N-메틸카바모일)-아데노신(N<sup>6</sup>-(3-iodobenzyl)-2-chloro-5'-(N-methylcarbamoyl)-adenosine; CI-IB-MECA)으로, 아데노신 A<sub>1</sub> 및 A<sub>2</sub> 수용체에 비교하여, A<sub>3</sub> 수용체에 대해서 높은 친화력 및 선택성을 갖는 물질이다. 반면에, 높은 친화력 및 선택성을 나타내는 아데노신 A<sub>3</sub> 길항제는 대부분 뉴클레오시드 골격이 아닌 비퓨린(nonpurine) 계열의 이환고리 화합물로서 인간의 수용체에서는 높은 활성을 나타내나, 쥐의 A<sub>3</sub> 수용체에 대해서는 활성이 약하거나 거의 없으므로 임상 적용이 가능한 약물의 개발을 위해 필수적인 동물실험이 불가능하다는 단점이 지적된 바 있다(Baraldi, P. G. et al., *Curr. Med. Chem.*, 12, 1319-1329, 2005). 그러나, 비퓨린 계열의 이환고리 화합물에 비해 뉴클레오시드 계열의 화합물은 중간에 관계없이 높은 친화력과 선택성을 나타내기 때문에 동물실험이 용이한 장점이 있으므로, 신약으로서의 개발 가능성이 매우 크다고 사료되며, 따라서 이 계열의 선택적 A<sub>3</sub> 길항제 도출이 시급한 과제라 할 수 있다.
- [7] 본 발명자들은 다양한 선행연구의 분석을 통해 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체의 효현제로 작용하기 위해서는 그 대표 물질인 IB-MECA와 CI-IB-MECA의 구조 중 당의 5 번 위치의 N-메틸카바모일기가 필수적으로 존재해야 하며, 염기 부분은 퓨린의 6 번 위치가 아릴아미노기 또는 알킬아미노기로 치환되어 있어야 함을 알아낸 바 있다. 따라서, 당의 5 번 위치의 N-메틸카바모일기는 수소결합을 통해서 수용체의 효현작용에 필수적인 구조 변화(conformational change)를 일으키므로(Kim, S-K. et al., *J. Mol. Graph. Model.*, 25, 562-577, 2006), 당의 5 번 위치의 N-메틸카바모일기를 제거한 물질을 합성하면 A<sub>3</sub> 수용체 길항제로 개발될 수 있을 것으로 사료된다.
- [8] 한편, 안질환(eye disease)의 일종인 녹내장(glaucoma)은 안방수(aqueous humor)의 생성 또는 배출 기전에 문제가 발생하여 안압(intraocular pressure)이 상승함에 따라 유발될 수 있는 질환으로서, 안압이 상승하면 혈액 공급에 장애가 생겨 시신경의 기능에 이상을 초래할 수 있고 말기에는 실명에 이를 수 있기 때문에 전세계적으로 심각한 질환으로 인식되고 있다.
- [9] 이에 본 발명자들은 안압 상승 및 이로부터 유발되거나 이와 같은 증상을 수반할 수 있는 녹내장의 예방 및 치료제로서 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체 길항제를 최초로 연구하여, 모양체(ciliary body)에서 안방수(aqueous humor) 생성을 억제하고, 항섬유화 촉진에 의한 섬유주대(trabecular meshwork) 조직의 리모델링을 통해 안방수 배출을 촉진하는 이중 약리기전(dual mechanism)을 통해 안압을 효과적으로 강하할 수 있는 신규 아데노신 유도체 화합물을 합성하였다.

## 발명의 상세한 설명

### 기술적 과제

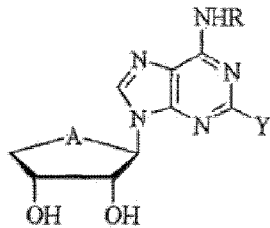
- [10] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 안압 상승 및 녹내장 등의 안질환을 예방 또는 치료할 수 있는 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체 길항제로서 작용하는 아데노신 유도체를 포함하는 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [11] 본 발명의 과제들은 이상에서 언급한 기술적 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 기술적 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

### 과제 해결 수단

- [12] 상기 과제를 해결하기 위한 본 발명의 일 실시예에 따른 안질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함한다.

[13] 화학식 1

[14]



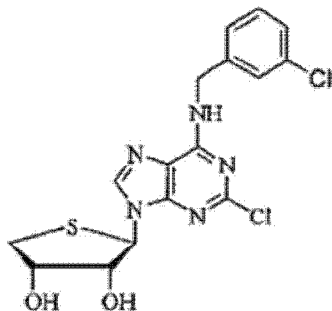
- [15] (상기 식에서, A는 S이고, R은 비치환되거나, 독립적으로 또는 선택적으로 1 또는 2 이상의 C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>의 아릴로 치환된 직쇄 또는 측쇄의 C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>의 알킬, 비치환되거나 독립적으로 또는 선택적으로 할로젠 및 직쇄 또는 측쇄의 C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>의 알콕시가 1 또는 2 이상으로 치환된 벤질 또는 히드록시카보닐로 치환된 벤질이며, Y는 H 또는 할로젠 원소이다.)

[16] 또한, 상기 안질환은 안압 상승 및 녹내장 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[17] 또한, 상기 화학식 1은 하기 화학식 A로 표시되는 화합물일 수 있다.

[18] 화학식 A

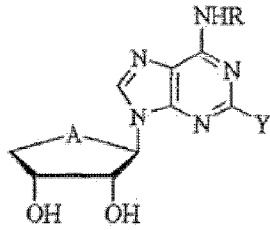
[19]



- [20] 상기 다른 과제를 해결하기 위한 본 발명의 일 실시예에 따른 안질환 예방 또는 치료용 경구 투여제는 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[21] 화학식 1

[22]



[23] (상기 식에서, A는 S이고, R은 비치환되거나, 독립적으로 또는 선택적으로 1 또는 2 이상의 C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>의 아릴로 치환된 직쇄 또는 측쇄의 C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>의 알킬, 비치환되거나 독립적으로 또는 선택적으로 할로젠 및 직쇄 또는 측쇄의 C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>의 알콕시가 1 또는 2 이상으로 치환된 벤질 또는 히드록시카보닐로 치환된 벤질이며, Y는 H 또는 할로젠 원소이다.)

[24] 또한, 상기 안질환은 안압 상승 및 녹내장 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[25] 또한, 메틸 셀룰로오스(Methyl cellulose, MC), 디메틸설폭사이드(Dimethyl sulfoxide, DMSO), 폴리에틸렌글리콜(Polyethylene glycol, PEG) 및 증류수로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상을 포함하는 부형제를 더 포함할 수 있다.

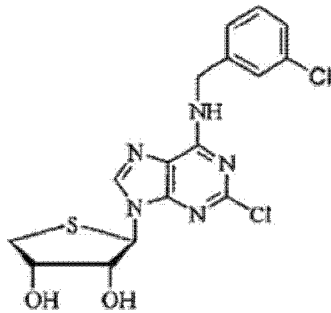
[26] 또한, 상기 부형제는 0.5 wt% 메틸 셀룰로오스를 포함할 수 있다.

[27] 또한, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 분말 상태로 캡슐 내에 충전될 수 있다.

[28] 또한, 상기 화학식 1은 하기 화학식 A로 표시되는 화합물일 수 있다.

[29] 화학식 A

[30]



[31] 기타 실시예의 구체적인 사항들은 상세한 설명 및 도면들에 포함되어 있다.

### 발명의 효과

[32] 본 발명의 아데노신 유도체는 안압 상승 및 녹내장 등의 안질환을 예방 또는 치료할 수 있는 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체 길항제로서 작용할 수 있어 안질환의 예방 및 치료에 매우 적합하며, 경구 투여 시 약물의 흡수가 뛰어나고, 체내 독성이 거의 없어 생체친화적이며, 경구 투여제로서 제형화 시 보관 안정성이 우수하여 안질환의 예방 및 치료를 위한 경구 투여에 매우 적합한 약학적 조성물로 사용될 수 있다.

[33] 또한, 본 발명의 아데노신 유도체는 모양체(ciliary body)에서의 안방수(aqueous humor) 생성 억제와, 항섬유화 촉진에 의한 섬유주대(trabecular meshwork)

조직의 리모델링을 통한 안방수 배출 촉진이라는 이중 약리기전(dual mechanism)을 나타낼 수 있기 때문에, 녹내장의 예방 및 치료에 매우 적합한 약학적 조성물로 사용될 수 있다.

- [34] 본 발명의 실시예들에 따른 효과는 이상에서 예시된 내용에 의해 제한되지 않으며, 더욱 다양한 효과들이 본 명세서 내에 포함되어 있다.

### 도면의 간단한 설명

- [35] 도 1은 효현제로 CI-IB-MECA를 처리한 중국 햄스터 난소(CHO) 세포에 대하여 본 발명의 실시예 4 화합물의 길항 효과를 나타낸 도면이다.
- [36] 도 2는 본 발명의 화합물(실시예 2, 3 및 4)의 동물 실험에 따른 항염증 활성을 나타낸 도면이다.
- [37] 도 3은 본 발명의 화합물(실시예 1 및 6)의 동물 실험에 따른 항염증 활성을 나타낸 도면이다.
- [38] 도 4는 본 발명의 화합물(실시예 5, 7 및 8)의 동물 실험에 따른 항염증 활성을 나타낸 도면이다.
- [39] 도 5는 본 발명의 화합물(실시예 15 및 16)의 동물 실험에 따른 항염증 활성을 나타낸 도면이다.
- [40] 도 6은 실험예 8에서 실험 동물의 안압을 측정된 결과를 나타낸 그래프이다.
- [41] 도 7은 실험예 9에서 실험 동물의 안압을 측정된 결과를 나타낸 그래프이다.
- [42] 도 8 내지 12는 실험예 10에서 실험 동물의 안압을 측정된 결과를 나타낸 그래프이다.
- [43] 도 13은 실험예 11에서 실험 동물 안구의 섬유주대(trabecular meshwork) 조직에서 세포외 기질 단백질들(Fibronectin, SMA 및 MYOC) 발현 변화를 관찰한 사진이다.
- [44] 도 14 내지 17은 실험예 12에서 실험 동물 안구의 섬유주대(trabecular meshwork) 조직에서 MMP 및 TIMP 효소 단백질과 mRNA 발현량을 측정된 결과를 나타낸 그래프이다.
- [45] 도 18은 실험예 14(14-1 및 14-2)의 혈중 농도-시간 데이터로부터 얻은 그래프이다.
- [46] 도 19는 실험예 15(15-1 및 15-2)의 혈중 농도-시간 데이터로부터 얻은 그래프이다.
- [47] 도 20은 실험예 16의 혈중 농도-시간 데이터로부터 얻은 그래프이다.
- [48] 도 21은 실험예 17(17-1, 17-2 및 17-3)의 혈중 농도-시간 데이터로부터 얻은 그래프이다.
- [49] 도 22는 실험예 18(18-1 및 18-2)의 혈중 농도-시간 데이터로부터 얻은 그래프이다.

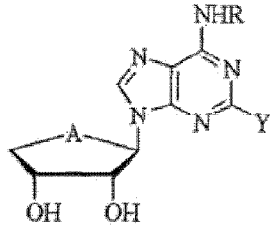
### 발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [50] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[51] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 아데노신 유도체를 제공한다.

[52] 화학식 1

[53]



[54] 상기 식에서,

[55] A는 O 또는 S이고,

[56] R은 비치환되거나, 독립적으로 또는 선택적으로 1 또는 2 이상의 C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>의 아릴로 치환된 직쇄 또는 측쇄의 C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>의 알킬, 비치환되거나 독립적으로 또는 선택적으로 할로젠 및 직쇄 또는 측쇄의 C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>의 알콕시가 1 또는 2 이상으로 치환된 벤질 또는 히드록시카보닐로 치환된 벤질이며,

[57] Y는 H 또는 할로젠 원소이다.

[58] 바람직하게는,

[59] 상기 A는 O 또는 S이고,

[60] 상기 R은 메틸, 에틸, 프로필, 나프틸메틸, 벤질, 독립적으로 또는 선택적으로 F, Cl, Br, I 및 C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>의 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 또는 2 이상의 치환기로 치환된 벤질, 또는 톨루익엑시드(toluic acid)이며,

[61] 상기 Y는 H 또는 Cl이다.

[62] 더욱 바람직하게는,

[63] 상기 A는 O 또는 S이고,

[64] 상기 R은 메틸, 에틸, 1-나프틸메틸, 벤질, 2-클로로벤질, 3-플루오로벤질, 3-클로로벤질, 3-브로모벤질, 3-요오도벤질, 2-메톡시-5-클로로벤질, 2-메톡시벤질 또는 3-톨루익엑시드이며,

[65] 상기 Y는 H 또는 Cl이다.

[66] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 아데노신 유도체의 바람직한 예는 다음과 같다.

[67] 1) (2R,3R,4S)-2-(2-클로로-6-(3-플루오로벤질아미노)-9H-푸린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올;

[68] 2) (2R,3R,4S)-2-(2-클로로-6-(3-클로로벤질아미노)-9H-푸린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올;

[69] 3) (2R,3R,4S)-2-(6-(3-브로모벤질아미노)-2-클로로-9H-푸린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올;

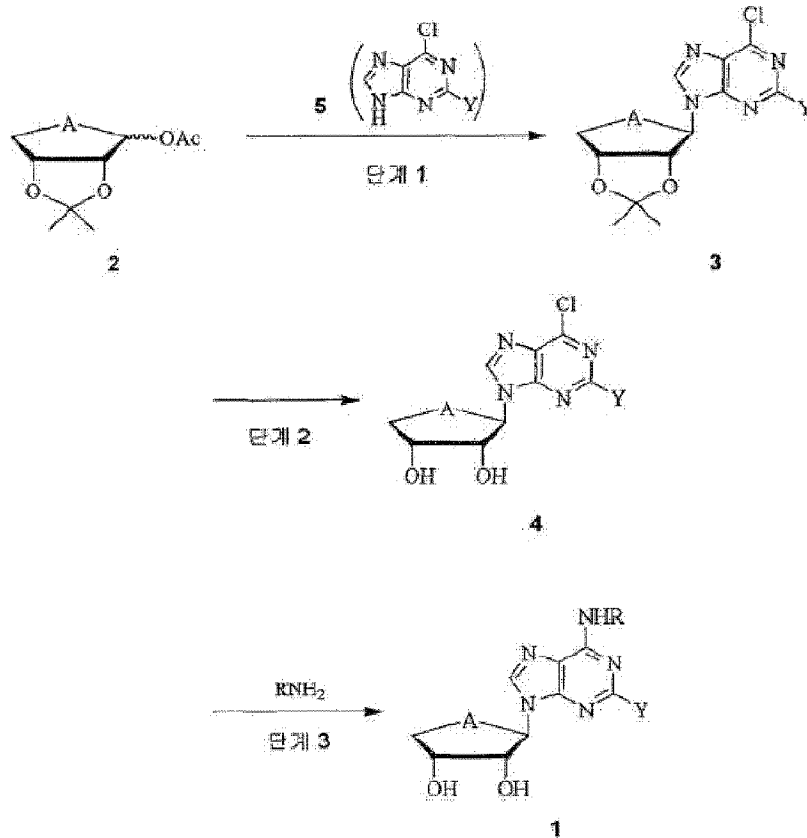
[70] 4) (2R,3R,4S)-2-(2-클로로-6-(3-요오도벤질아미노)-9H-푸린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올;

- [71] 5) (2*R*,3*R*,4*S*)-2-(2-클로로-6-(2-클로로벤질아미노)-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올;
- [72] 6) (2*R*,3*R*,4*S*)-2-(2-클로로-6-(5-클로로-2-메톡시벤질아미노)-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올;
- [73] 7) (2*R*,3*R*,4*S*)-2-(2-클로로-6-(2-메톡시벤질아미노)-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올;
- [74] 8) (2*R*,3*R*,4*S*)-2-(2-클로로-6-(나프탈렌-1-일메틸아미노)-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올;
- [75] 9) 3-((2-클로로-9-((2*R*,3*R*,4*S*)-3,4-디히드록시테트라히드로티오펜-2-일)-9*H*-퓨린-6-일아미노)메틸)벤조산;
- [76] 10) 2-(2-클로로-6-메틸아미노-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올;
- [77] 11) (2*R*,3*R*,4*S*)-2-(6-(3-플루오로벤질아미노)-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올;
- [78] 12) (2*R*,3*R*,4*S*)-2-(6-(3-클로로벤질아미노)-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올;
- [79] 13) (2*R*,3*R*,4*S*)-2-(6-(3-브로모벤질아미노)-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올;
- [80] 14) (2*R*,3*R*,4*S*)-2-(6-(3-요오도벤질아미노)-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올;
- [81] 15) (2*R*,3*R*,4*R*)-2-(6-(3-브로모벤질아미노)-2-클로로-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로퓨란-3,4-디올; 및
- [82] 16) (2*R*,3*R*,4*R*)-2-(2-클로로-6-(3-요오도벤질아미노)-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로퓨란-3,4-디올.
- [83] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 아데노신 유도체는 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용할 수 있다. 상기 염으로는 약학적으로 허용되는 다양한 유기산 또는 무기산에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 적합한 유기산으로는, 예를 들면 사복시산, 포스폰산, 술폰산, 아세트산, 프로피온산, 옥탄산, 데칸산, 글리콜산, 락트산, 푸마르산, 숙신산, 아디프산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 글루탐산, 아스파르트산, 말레산, 벤조산, 살리실산, 프탈산, 페닐아세트산, 벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 메틸황산, 에틸황산, 도데실황산 등을 사용할 수 있고, 적합한 무기산으로는, 예를 들면 염산, 황산 등의 할로젠산 또는 인산 등을 사용할 수 있다.
- [84] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 아데노신 유도체는 약학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 염, 수화물 및 용매화물을 모두 포함할 수 있다.
- [85] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 아데노신 유도체를 제조하는 방법을 제공한다.
- [86] 구체적으로, 하기의 반응식 1에 나타난 바와 같이,

[87] 화학식 2의 화합물을 출발물질로 하여 루이스산 촉매의 존재하에서 실릴화된 퓨린화합물과 반응시켜 화학식 3의  $\beta$ -아노머 화합물을 얻는 단계(단계 1); 상기 단계 1에서 얻은 화학식 3의 화합물에 염산을 첨가하여 화학식 4의 디올 화합물을 얻는 단계(단계 2); 및 상기 단계 2에서 얻은 화학식 4의 디올 화합물을 염기 촉매하에서 아민화합물과 반응시켜 아데노신 유도체를 얻는 단계(단계 3)를 포함하여 이루어지는 화학식 1의 아데노신 유도체의 제조방법을 제공한다.

[88] [반응식 1]

[89]



[90] 상기 반응식 1에서, A, R 및 Y는 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

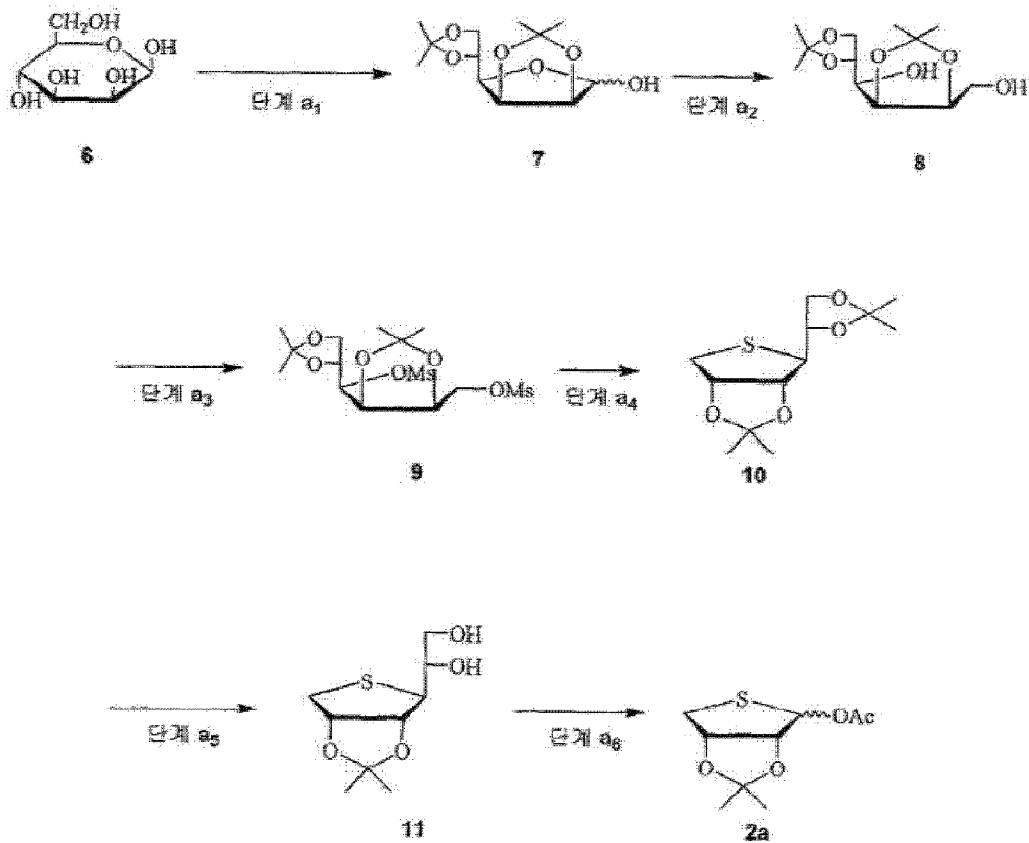
[91] 이하, 본 발명의 제조방법을 단계별로 상세하게 설명한다.

[92] 본 발명에 따른 단계 1은 화학식 2의 화합물을 출발물질로 하여 루이스산 촉매의 존재하에서 실릴화된 퓨린화합물과 반응시켜 화학식 3의  $\beta$ -아노머 화합물을 얻는 단계이다.

[93] 상기 화학식 3의 화합물은 화학식 2의 화합물과 실릴화된 퓨린화합물을 루이스산 존재하에서 반응시켜 얻을 수 있는데, 상기 루이스산으로는 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트(TMSOTf)를 사용할 수 있다. 또한, 상기 단계 1의 용매로는 디클로로에탄, 클로로포름, 아세토니트릴, 디클로로메탄 등을 사용하는 것이 바람직하다. 그 중에서도, 디클로로에탄이 더욱 바람직하다. 상기 실릴화된 퓨린화합물은 화학식 5의 퓨린화합물을 헥사메틸디실라잔(HMDS) 및 암모늄 설페이트 촉매하에서 반응시켜 얻을 수 있다.

- [94] 본 발명에 따른 단계 2는 상기 단계 1에서 얻은 화학식 3의 화합물에 염산을 첨가하여 화학식 4의 디올 화합물을 얻는 단계이다. 이때, 염산 대신에 아세트산, 황산, p-톨루엔설폰산을 사용할 수 있다.
- [95] 본 발명에 따른 단계 3은 상기 단계 2에서 얻은 화학식 4의 디올 화합물을 염기 촉매하에서 아민 화합물과 반응시켜 아데노신 유도체를 얻는 단계이다.
- [96] 상기 염기 촉매로는 트리에틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아미노피리딘, 1,4-디옥산 등을 사용하는 것이 바람직하고, 그 중에서도 트리에틸아민이 더욱 바람직하다. 또한, 단계 3의 용매로는 메탄올 및 에탄올과 같은 저급 알콜 혹은 1,4-디옥산, 테트라히드로퓨란 및 클로로포름과 같은 용매가 바람직하다.
- [97] 본 발명의 아데노신 유도체 제조방법에 있어서, 출발물질인 화학식 2의 화합물은 치환기 A의 종류에 따라 하기의 반응식 2 또는 3의 방법으로 제조될 수 있다.
- [98] A가 황(S)인 경우, 하기의 반응식 2에 나타난 바와 같이,
- [99] 화학식 6의 D-만노오스 화합물을 산 촉매하에서 2,2-디메톡시프로판과 반응시켜 화학식 7의 디아세토니드 화합물을 얻는 단계(단계 a<sub>1</sub>); 상기 단계 a<sub>1</sub>에서 얻은 화학식 7의 화합물을 환원제 존재하에 개환시켜 화학식 8의 디올 화합물을 얻는 단계(단계 a<sub>2</sub>); 상기 단계 a<sub>2</sub>에서 얻은 화학식 8의 화합물을 메실화하여 화학식 9의 디메실화합물을 얻는 단계(단계 a<sub>3</sub>); 상기 단계 a<sub>3</sub>에서 얻은 화학식 9의 화합물을 고리화시켜 화학식 10의 티오슈가 화합물을 얻는 단계(단계 a<sub>4</sub>); 상기 단계 a<sub>4</sub>에서 얻은 화학식 10의 화합물을 선택적으로 가수분해시켜 화학식 11의 디올 화합물을 얻는 단계(단계 a<sub>5</sub>); 및 상기 단계 a<sub>5</sub>에서 얻은 화학식 11의 화합물을 촉매 존재하에 화학식 2a의 아세테이트 화합물을 얻는 단계(단계 a<sub>6</sub>)를 포함하여 이루어질 수 있다.
- [100] [반응식 2]

[101]



[102] (상기 반응식 2에서, 화합물 2a는 화학식 2의 화합물이다.)

[103] 이하, 본 발명의 화학식 2 화합물 제조방법을 단계별로 상세하게 설명한다.

[104] 본 발명의 화학식 2 화합물 제조방법에 따른 상기 단계 a<sub>1</sub>은 화학식 6의 D-만노오스 화합물을 산 촉매하에서 2,2-디메톡시프로판과 반응시켜 화학식 7의 디아세토니드 화합물을 얻는 단계이다.

[105] 상기 화학식 7의 화합물은 화학식 6의 D-만노오스를 산 촉매 및 무수 아세트산 존재하에 2,2-디메톡시프로판과 반응시켜 얻을 수 있는데, 이때, 상기 산 촉매로는 진한 황산 또는 염산 가스와 같은 무기산, p-톨루엔설폰산과 같은 유기산을 사용할 수 있다.

[106] 본 발명의 화학식 2 화합물 제조방법에 따른 상기 단계 a<sub>2</sub>는 상기 단계 a<sub>1</sub>에서 얻은 화학식 7의 화합물을 환원제 존재하에 개환시켜 화학식 8의 디올화합물을 얻는 단계이다.

[107] 상기 화학식 8의 화합물은 환원제인 소듐보로히드라이드와 반응시켜 얻을 수 있다. 상기 소듐보로히드라이드 대신에 리튬 알루미늄 히드라이드와 같은 메탈 히드라이드, 아황산나트륨 등을 사용할 수 있다.

[108] 본 발명의 화학식 2 화합물 제조방법에 따른 상기 단계 a<sub>3</sub>은 상기 단계 a<sub>2</sub>에서 얻은 화학식 8의 화합물을 메실화하여 화학식 9의 디메실화합물을 얻는 단계이다.

[109] 상기 화학식 9의 화합물은 화학식 8의 화합물을 메탄설폰닐클로라이드(MsCl)와 반응시켜 얻을 수 있는데, 이때 반응용매로는

에틸에테르, 석유에테르, 디클로로메탄, 테트라히드로퓨란 및 N,N-디메틸포름아미드과 같은 불활성 용매를 사용하는 것이 바람직하다.

[110] 본 발명의 화학식 2 화합물 제조방법에 따른 상기 단계 a<sub>4</sub>는 상기 단계 a<sub>3</sub>에서 얻은 화학식 9의 화합물을 고리화시켜 화학식 10의 티오슈가 화합물을 얻는 단계이다.

[111] 상기 화학식 10의 화합물은 화학식 9의 화합물을 소듐 설페이드와 반응시켜 얻을 수 있는데, 이때 소듐 설페이드 대신에 메틸 티오아세테이트 등의 티오에스테르와 치환반응 후, 소듐 알콕사이드 등을 반응시켜 얻을 수도 있다. 상기 단계 a<sub>4</sub>에서 용매로는 N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 설펝시드 등을 사용할 수 있다.

[112] 본 발명의 화학식 2 화합물 제조방법에 따른 상기 단계 a<sub>5</sub>는 상기 단계 a<sub>4</sub>에서 얻은 화학식 10의 화합물을 선택적으로 가수분해시켜 화학식 11의 디올화합물을 얻는 단계이다.

[113] 상기 화학식 11의 화합물은 화학식 10의 화합물을 아세트산을 이용하여 5,6-아세토니드를 선택적으로 가수분해하여 얻을 수 있는데, 이때 아세트산 대신에 황산, 염산, p-톨루엔설폰산 등을 사용할 수도 있다.

[114] 본 발명의 화학식 2 화합물 제조방법에 따른 상기 단계 a<sub>6</sub>는 상기 단계 a<sub>5</sub>에서 얻은 화학식 11의 화합물을 촉매 존재하에 화학식 2a의 아세테이트 화합물을 얻는 단계이다.

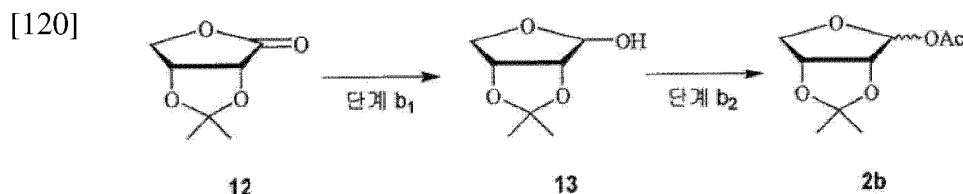
[115] 상기 화학식 2a의 화합물은 화학식 11의 화합물을 레드 테트라아세테이트(Pd(OAc)<sub>4</sub>)와 반응시켜 얻을 수 있다.

[116] 또한, 본 발명에 따른 출발물질 2에 있어서, A가 산소(O)인 경우, 하기의 반응식 3에 나타난 바와 같이,

[117] 상기 출발물질인 화학식 2의 화합물은 하기의 반응식 3에 나타난 바와 같이,

[118] 화학식 12의 화합물을 환원제와 반응시켜 화학식 13의 락톨 화합물을 얻는 단계(단계 b<sub>1</sub>); 및 상기 단계 b<sub>1</sub>에서 얻은 화학식 13의 화합물을 무수아세트산과 반응시켜 화학식 2b의 아세테이트 화합물을 얻는 단계(단계 b<sub>2</sub>)를 포함하여 이루어질 수 있다.

[119] [반응식 3]



[121] (상기 반응식 3에서, 화합물 2b는 화학식 2의 화합물이다.)

[122] 이하, 본 발명의 화학식 2 화합물의 또 다른 제조방법을 단계별로 상세하게 설명한다.

[123] 본 발명의 화학식 2 화합물의 또 다른 제조방법에 따른 상기 단계 b<sub>1</sub>은 화학식

- 12의 화합물을 환원제와 반응시켜 화학식 13의 락톨 화합물을 얻는 단계이다.
- [124] 상기 화학식 13의 화합물은 쉽게 합성하여 얻을 수 있는 화학식 12의 화합물을 디이소부틸알루미늄하이드라이드(DIBAL) 촉매를 이용하여 환원시켜 얻을 수 있다.
- [125] 본 발명의 화학식 2 화합물의 또 다른 제조방법에 따른 상기 단계  $b_2$ 는 화학식 13의 화합물을 무수아세트산과 반응시켜 화학식 2b의 아세테이트 화합물을 얻는 단계이다.
- [126] 상기 화학식 2의 화합물은 화학식 13의 락톨 화합물을 무수아세트산과 반응시켜 얻을 수 있다.
- [127] 또한, 본 발명은 화학식 1로 표시되는 아데노신 유도체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 아데노신  $A_3$  길항제를 제공한다.
- [128] 나아가, 본 발명은 화학식 1로 표시되는 아데노신 유도체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 염증성 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [129] 아데노신  $A_3$  수용체를 중국 햄스터 난소(CHO) 세포에 발현시켰을 때,  $A_3$  수용체는 ATP로부터 cAMP를 생성시키는 효소인 아데닐릴 시클라제의 억제 작용이 있으며,  $A_3$  수용체는 효현제에 의해 활성화될 때, 뇌에서 포스파티딜 이노시톨을 분해시켜 이노시톨 포스페이트와 DAG를 생성시키는 효소인 GTP-의존성 포스포리파아제 C를 활성화시킨다는 사실이 증명된 바 있다(Ramkumar, V. et al., J. Biol. Chem., 268, 168871-168890, 1993; Abbracchio, M. P. et al., Mol. Pharmacol., 48, 1038-1045, 1995). 상기 2차 전달물질 체계가 뇌허혈에서의 신경상해 반응경로를 의미하므로, 이와 같은 발견은 뇌허혈에서의  $A_3$  수용체 활성화 작용에 의한 반응경로를 설명할 수 있다. 또한, 아데노신  $A_3$  효현제는 염증 매개체인 종양괴사인자 TNF- $\alpha$ 의 방출을 억제하며, 역시 염증 매개체인 MIP-1 $\alpha$ , 인터루킨-12 및 인터페론- $\gamma$ 의 생성을 억제하고, 간질과 같은 뇌질환에 대한 보호 효과뿐만 아니라, 심장에 대해서도 보호 효과가 있다고 알려져 있다. 또한, 아데노신  $A_3$  수용체의 불활성화는 비만세포로부터 히스타민 같은 염증유발인자의 방출을 야기시키고 기관지를 수축시키는 작용을 하고, 면역세포에서 세포사멸을 야기시키기도 한다. 따라서, 아데노신  $A_3$  길항제는 소염제 및 천식 치료제로서의 개발 가능성이 있다.
- [130] 본 발명의 아데노신 유도체의 인간 아데노신 수용체(hAR)에 대한 결합 친화도 및 선택성을 평가하기 위하여 수행한 수용체 결합 친화도(Binding affinity) 측정 실험에 있어서(실험예 1 참조), 본 발명의 아데노신 유도체는 인간 아데노신  $A_3$  (h $A_3$  AR) 수용체에 대해 높은 결합 친화도를 나타내었고, 아데노신  $A_1$  및  $A_{2A}$  수용체에 대해서는 낮은 친화력 즉, 큰 선택성을 나타내었다. 특히, 본 발명의 실시예 12 화합물은 h $A_3$  수용체에 대하여,  $K_i$  값이  $1.50 \pm 0.40$  nM로 가장 높은 친화도를 보였으며, 그 다음으로 실시예 2 화합물( $K_i = 1.66 \pm 0.90$  nM), 실시예 14 화합물( $K_i = 2.50 \pm 1.00$  nM), 실시예 10 화합물( $K_i = 3.69 \pm 0.25$  nM) 및 실시예 4 화합물( $K_i = 4.16 \pm 0.50$  nM)의 순으로 결합 친화도가 높게 나타났다. 본 발명의

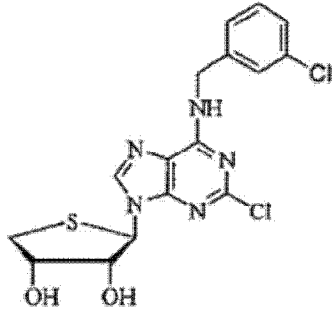
실시에 4 화합물은 또한, 중국 햄스터 난소(Chinese hamster ovary, CHO) 세포에서 발현된 쥐의 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체에 대해서도 높은 친화도( $K_i = 3.89 \pm 1.15$  nM)를 나타내었다. 또한, 4'-O 인 옥소뉴클레오시드 형태를 띠는 아데노신 유도체인 실시예 15 및 16 화합물들 역시 높은 결합 친화도와 선택성을 나타내었다(표 1 참조).

- [131] 또한, 본 발명의 아데노신 유도체의 항염증 활성을 조사하기 위하여 수행한 실험에서(실험예 3~6 참조), 대조군으로 이용된 히드로코르티손에 비하면 적은 변화지만, 본 발명의 아데노신 유도체들이 항염증 활성을 갖는다는 것을 알 수 있었다.
- [132] 실시예 2 내지 4의 화합물을 아세톤에 희석하여 처리한 후 항염증 활성을 조사한 결과로부터 TPA에 의해 유도된 마우스 귀부종이 화합물 4의 처리에 의하여 부종 감소효과가 있음을 확인할 수 있었다(도 2 참조). 또한, 본 발명의 실시예 1 및 6의 화합물을 아세톤에 희석하여 처리한 후 조사한 항염증 활성은 실시예 2 내지 4의 화합물보다 4 배 이상 월등히 증가된 저해율을 나타냄을 알 수 있었다(도 3 참조).
- [133] 증류수와 아세톤의 혼합용매(1:4)에 0.5%로 희석한 본 발명의 실시예 5 내지 7의 화합물을 이용하여 조사한 항염증 활성은 각각 17%, 34% 및 53%의 염증 저해율을 나타내었다(도 4 참조). 그리고, 디메틸설폭사이드(Dimethylsulfoxide, DMSO)와 아세톤의 혼합용매(1:9)에 0.5%로 희석한 본 발명의 실시예 15 및 16의 화합물을 이용하여 조사한 염증 저해율은 각각 59% 및 79%로 관찰됨으로써(도 5 참조), 본 발명의 아데노신 유도체 화합물들이 항염증 활성을 갖는다는 것을 확인할 수 있었다.
- [134] 따라서, 본 발명의 화학식 1로 표시되는 아데노신 유도체들은 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체에 대하여 높은 결합 친화도 및 선택성을 보이므로, 우수한 아데노신 A<sub>3</sub> 길항제로 유용하게 이용될 수 있다. 또한, 본 발명의 아데노신 유도체들은 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체에 대해 길항 작용하여 항염증 활성을 나타내므로, 염증성 질환의 예방 및 치료제로 이용할 수 있다.
- [135] 또한, 본 발명에 따른 상기 염증성 질환으로는 변질성 염증, 삼출성 염증, 화농성 염증, 출혈성 염증 또는 증식성 염증 등의 급성 및 만성 염증 질환을 포함한다.
- [136] 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및/또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 아데노신 유도체를 유효성분으로 함유하는 안질환(eye disease) 예방 및/또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [137] 안질환은 망막질환, 각막질환, 결막질환, 포도막질환, 녹내장, 백내장 등 눈과 관련된 모든 질병, 질환 또는 증상 등을 포함할 수 있으며, 특히 안압(intraocular pressure) 상승과, 이로부터 유발되거나 이와 같은 증상을 수반할 수 있는 녹내장(glaucoma)을 포함할 수 있다.
- [138] 상기 화학식 1로 표시되는 아데노신 유도체의 바람직한 예는 하기 화학식 A로

표시되는 화합물인 (2R,3R,4S)-2-(2-클로로-6-(3-클로로벤질아미노)-9H-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올일 수 있다.

[139] 화학식 A

[140]



[141] 본 발명의 안질환 예방 및/또는 치료용 약학적 조성물은 점안제 또는 경구 투여제로 제형화될 수 있다.

[142] 점안제는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및/또는 그의 약학적으로 허용가능한 염과 점안액을 포함할 수 있다. 점안액은 용해제(solubilizer), 점도 향상제(viscosity enhancer), 항산화제(antioxidant), 보존제(preservative) 및 버퍼 용액(buffer solution)으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함할 수 있다. 예시적인 실시예에서, 점안액은 크레모포르(Cremophor) EL, 글리세린(Glycerin), 구연산(Citric acid) 및 메틸파라벤(Methylparaben)이 용해 또는 혼합된 pH 6.8의 버퍼 용액일 수 있다.

[143] 경구 투여제는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및/또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이 고형 제제 또는 액상 제제로 제형화된 것일 수 있다.

[144] 고형 제제는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등일 수 있고, 액상 제제는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[145] 경구 투여제는 부형제를 더 포함할 수 있다. 부형제는 메틸 셀룰로오스(Methyl Cellulose, MC), 수크로오스(Sucrose), 락토오스(lactose), 디메틸설폭사이드(Dimethylsulfoxide, DMSO), 폴리에틸렌글리콜(Polyethylene glycol, PEG), 스테아린산 마그네슘(Magnesium Stearate), 탄산칼슘, 젤라틴, 탈크(talc), 증류수(Distilled water, DW), 리퀴드 파라핀 등으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함할 수 있고, 바람직하게는 0.5 wt% 메틸 셀룰로오스를 포함할 수 있다.

[146] 예시적인 실시예에서, 경구 투여제는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및/또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이 분말 상태 또는 상술한 부형제에 용해된 용액 상태로 캡슐 등에 충전된 것일 수 있다. 다만, 이에 제한되는 것은 아니다.

[147] 본 발명의 안질환 예방 및/또는 치료용 약학적 조성물은 상술한 점안 또는 경구 투여를 통해 환자에게 점안제 또는 경구제로 투여될 수 있다. 다만, 이에 제한되는 것은 아니며 정맥 투여 등의 기타 비경구 투여 방법으로도 투여될 수 있다.

- [148] 본 발명의 아테노신 유도체는 모양체(ciliary body)에서의 안방수(aqueous humor) 생성을 억제함과 동시에, 섬유주대(trabecular meshwork) 조직에서의 섬유화를 억제하여(항섬유화) 안방수의 배출을 촉진하는 이중 약리기전(dual mechanism)을 나타낼 수 있다(실험예 11 및 12 참조).
- [149] 이에 따라, 투여량 의존적으로 안압을 효과적으로 강하시키기 때문에(실험예 8~10 참조), 녹내장 등의 안질환 예방 및/또는 치료에 매우 적합한 약학적 조성물로서 사용될 수 있다.
- [150] 또한, 본 발명의 아테노신 유도체는 경구 투여에 적합한 물리화학적 특성을 나타내고(실험예 13 참조), 경구 투여시의 혈중 농도 및 안정성이 우수하며(실험예 14~18 참조), 체내 독성이 거의 없는 생체친화적인 물질인 동시에(실험예 19 참조), 경구 투여제로 제형화시의 보관 안정성이 뛰어나기 때문에(실험예 20 참조) 안질환을 예방 및/또는 치료하기 위한 경구 투여에 매우 적합한 유효성분으로서 사용될 수 있다.

### 발명의 실시를 위한 형태

#### [151] 출발물질의 제조

[152] < 제조예 1 > (3aR,4R,6aS)-2,2-디메틸테트라히드로티에노[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일 아세테이트의 제조

[153] 단계 a<sub>1</sub>. (3aR,4R,6R,6aR)-6-(2,2-디메틸-1,3-디옥소란-4-일)-2,2-디메틸-테트라히드로피로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-올의 제조

[154] 아세톤(50 ml)에 D-만노오스(1.74 g, 6.52 mmol)와 2,2-디메톡시프로판(2.45 ml, 19.55 mmol)을 첨가한 후 교반 혼합하고 0 °C로 냉각하였다. 여기에 진한 황산(0.45 g, 1.96 mmol)을 적하 첨가하였다. 반응혼합물은 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 그 혼합물에 트리에틸아민을 첨가하여 중화시키고 감압 농축하였다. 농축 후 얻은 혼합물에 대하여 헥산:에틸아세테이트 혼합용매(1:1, v/v)를 전개용매로 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 흰색 고체의 목적 화합물(1.61 g, 95%)을 얻었다.

[155] mp 120.3-120.5 °C;

[156] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ5.34(s, 1 H), 4.76-4.79(m, 1 H), 4.58(d, 1 H, J = 6.0 Hz), 4.34-4.39(m, 1 H), 4.15(dd, 1 H, J = 3.6, 7.2 Hz), 4.00-4.08(m, 2 H);

[157] [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> 11.71(c 0.11, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

[158] FAB-MS m/z 261 [M + H]<sup>+</sup>.

[159] 단계 a<sub>2</sub>. (1R)-(2,2-디메틸-1,3-디옥소란-4-일)((4R,5S)-5-(히드록시메틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥소란-4-일)메탄올의 제조

[160] 에탄올(25 ml)에 상기 단계 a<sub>1</sub>에서 제조한 (3aR,4R,6R,6aR)-6-(2,2-디메틸-1,3-디옥소란-4-일)-2,2-디메틸-테트라히드로피로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-올(1.50 g, 5.76 mmol)을 조심스럽게 분배하여 첨가하고 0 °C로 냉각하였다.

여기에 소듐 보로하이드라이드( $\text{NaBH}_4$ , 440 mg, 11.53 mmol)를 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 반응혼합물을 아세트산으로 중화한 후, 감압 농축하였다. 그 혼합물을 에틸아세테이트와 물을 이용하여 추출한 후, 유기층을 무수 황산 마그네슘( $\text{MgSO}_4$ )으로 건조하고, 여과한 다음 다시 감압 농축하였다. 농축 후 얻은 혼합물에 대하여 헥산:에틸아세테이트 혼합용매(1:1, v/v)를 전개용매로 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 시럽 형태의 목적 화합물(1.38 g, 92%)을 얻었다.

[161]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 4.33(dd, 1 H,  $J = 1.6, 7.2$  Hz), 4.24-4.28(m, 1 H), 4.06-4.13(m, 2 H), 3.92-3.97(m, 1 H), 3.76-3.85(m, 2 H), 3.59-3.61(m, 1 H), 1.48(s, 3 H), 1.38(s, 3 H), 1.36(s, 3 H), 1.33(s, 3 H);

[162]  $[\alpha]_D^{25}$ -3.88 ( $c$  0.44,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

[163] FAB-MS  $m/z$  263  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[164] 단계 a<sub>3</sub>. (1*R*)-(2,2-디메틸-1,3-디옥소란-4-일)((4*S*,5*S*)-2,2-디메틸-5-((메틸설포닐옥시)메틸)-1,3-디옥소란-4-일)메틸메탄설포네이트의 제조

[165] 디클로로메탄(300 ml)과 트리에틸아민(163.75 ml, 1.17 mol)의 혼합물에 상기 단계 a<sub>2</sub>에서 제조한 (1*R*)-(2,2-디메틸-1,3-디옥소란-4-일)((4*R*,5*S*)-5-(히드록시메틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥소란-4-일)메탄올(38.52 g, 146.85 mmol)과 4-디메틸아미노피리딘(4-DMAP, 5.38 mg, 44.06 mmol)을 첨가한 후, 혼합하고 0 °C로 냉각하였다. 여기에 디메탄설포닐 클로라이드(47.59 ml, 587.42 mmol)를 조심스럽게 적하첨가하였다. 1시간 동안 실온에서 교반한 후에 그 반응혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고 포화된 중탄산나트륨( $\text{NaHCO}_3$ ) 수용액으로 씻어주었다. 유기층을 모아 동안 무수 황산 마그네슘( $\text{MgSO}_4$ )으로 건조하고, 여과한 다음 다시 감압 농축하였다. 농축 후 얻은 갈색 시럽 형태의 디메실 화합물에 대하여 헥산:에틸아세테이트 혼합용매(5:1, v/v)를 전개용매로 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 시럽 형태의 목적 화합물(57.83 g, 94%)을 얻었다.

[166]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 4.75(pseudo t, 1 H,  $J = 7.4$  Hz), 4.33-4.45(m, 4 H), 4.06-4.20(m, 3 H), 3.12(s, 3 H), 3.07(s, 3 H), 1.51(s, 3 H), 1.43(s, 3 H), 1.37(s, 3 H), 1.33(s, 3 H);

[167]  $[\alpha]_D^{25}$ 38.32 ( $c$  0.29,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

[168] FAB-MS  $m/z$  419  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[169] 단계 a<sub>4</sub>. (3*aR*,4*S*,6*aS*)-4-(2,2-디메틸-1,3-디옥소란-4-일)-2,2-디메틸테트라히드로티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔의 제조

[170] DMF(50 ml)에 상기 단계 a<sub>3</sub>에서 제조한 (1*R*)-(2,2-디메틸-1,3-디옥소란-4-일)((4*S*,5*S*)-2,2-디메틸-5-((메틸설포닐옥시)메틸)-1,3-디옥소란-4-일)메틸메탄설포네이트(993.80 g, 2.23 mmol)을 용해시키고 여기에 소듐 설파이드(348.30 g, 4.46 mmol)을 첨가한 후 그 혼합물을 80 °C에서 밤부터 아침까지 환류 교반하였다.

반응완료 후, 감압에서 용매를 제거하고 그 잔류물을 에틸아세테이트와 물을 이용하여 추출하였다. 유기층을 무수 황산 마그네슘(MgSO<sub>4</sub>)으로 건조하고, 여과한 다음 다시 감압 농축하였다. 농축 후 얻은 잔류물에 대하여 헥산:에틸아세테이트 혼합용매(8:1, v/v)를 전개용매로 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 시럽 형태의 목적 화합물(453.0 mg, 78%)을 얻었다.

[171] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)δ4.92(dt, 1 H, *J* = 1.8, 5.6 Hz), 4.72(dd, 1 H, *J* = 2.0, 6.0 Hz), 4.26-4.30(m, 1 H), 4.04(s, 1 H), 3.79(t, 1 H, *J* = 3.8 Hz), 3.31-3.32(m, 1 H), 3.19(dd, 1 H, *J* = 5.4, 12.0 Hz), 2.84(dd, 1 H, *J* = 1.6, 12.0 Hz), 1.51(s, 3 H), 1.43(s, 3 H), 1.32(dd, 6 H, *J* = 8.4 Hz);

[172] [α]<sup>25</sup><sub>D</sub>-96.04 (*c* 0.20, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

[173] FAB-MS *m/z* 261 [M + H]<sup>+</sup>.

[174] 단계 a<sub>5</sub>. 1-((3aR,4S,6aS)-2,2-디메틸테트라히드로티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일)에탄-1,2-디올의 제조

[175] 60% 아세트산 수용액(250 ml)에 상기 단계 a<sub>4</sub>에서 제조한 (3aR,4S,6aS)-4-(2,2-디메틸-1,3-디옥소란-4-일)-2,2-디메틸테트라히드로티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔(21.78 g, 83.66 mmol)을 용해시키고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 반응혼합물을 감압에서 농축하고 얻은 잔류물에 대하여 헥산:에틸아세테이트 혼합용매(1:2, v/v)를 전개용매로 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 흰색 고체의 목적 화합물(14.85 g, 81%)을 얻었다.

[176] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)δ4.92(dt, 1 H, *J* = 1.8, 5.6 Hz), 4.72(dd, 1 H, *J* = 2.0, 6.0 Hz), 4.26-4.30(m, 1 H), 4.04(s, 1 H), 3.79(t, 1 H, *J* = 3.8 Hz), 3.31-3.32(m, 1 H), 3.19(dd, 1 H, *J* = 5.4, 12.0 Hz), 2.84(dd, 1 H, *J* = 1.6, 12.0 Hz), 1.51(s, 3 H), 1.43(s, 3 H), 1.32(dd, 6 H, *J* = 8.4 Hz);

[177] [α]<sup>25</sup><sub>D</sub>-96.04 (*c* 0.20, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

[178] FAB-MS *m/z* 261 [M + H]<sup>+</sup>.

[179] 단계 a<sub>6</sub>. (3aR,4R,6aS)-2,2-디메틸테트라히드로티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일 아세테이트의 제조

[180] 에틸아세테이트(300 ml)에 상기 단계 a<sub>5</sub>에서 제조한 1-((3aR,4S,6aS)-2,2-디메틸테트라히드로티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일)에탄-1,2-디올(14.85 g, 67.41 mmol)을 용해시키고, 0 °C로 냉각하였다. 여기에 레드 테트라아세테이트(Pb(OAc)<sub>4</sub>, 157.31 g, 337.06 mmol)을 첨가한 후, 실온에서 밤부터 아침까지 교반하였다. 그 반응혼합물을 셀라이트로 여과하고 그 여액을 에틸아세테이트로 희석하였다. 그 유기층을 디클로로메탄으로 희석하고 포화된 중탄산나트륨(NaHCO<sub>3</sub>) 수용액으로 씻어 준 다음, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압 농축하였다. 농축 후 얻은 잔류물에 대하여 헥산:에틸아세테이트 혼합용매(8:1, v/v)를 전개용매로 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 시럽 형태의 목적 화합물(8.82 g, 60%)을 얻었다.

[181] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)δ5.03(dd, 1 H, *J* = 5.6, 9.6 Hz), 4.79(dd, 1 H, *J* = 5.6, 8.8 Hz),

- 3.21-3.27(m, 2 H), 3.01(dt, 2 H,  $J = 0.8, 12.8$  Hz), 2.05(s, 3 H), 1.50(s, 3 H), 1.31(s, 3 H);
- [182]  $[\alpha]_D^{25} -258.15$  ( $c$  0.18,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );
- [183] FAB-MS  $m/z$  218  $[\text{M}]^+$ .
- [184] <제조에 2> (3a*S*,4*S*,6a*S*)-2,2-디메틸-테트라히드로피로[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일 아세테이트의 제조
- [185] 단계 b<sub>1</sub>. (3a*R*,4*R*,6a*R*)-2,2-디메틸-테트라히드로피로[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일의 제조
- [186] 톨루엔(20 ml)에 2,3-O-이소프로필리덴-D-에리쓰로노락톤(2,3-O-isopropylidene-D-erythronolactone, 1.04 g, 6.42 mmol)을 용해시킨 후, 1 M의 디이소부틸알루미늄하이드라이드(DIBAL) / THF 용액을 -78 °C에서 첨가하였다. 그 반응혼합물을 같은 온도에서 30분 동안 교반한 다음, 메탄올을 천천히 첨가하여 반응을 종결시켰다. 그 현탁액을 셀라이트로 여과하고 에틸아세테이트와 물로 추출한 다음, 그에 대하여 헥산:에틸아세테이트 혼합용매(3:1, v/v)를 전개용매로 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 시럽 형태의 목적 화합물(1.94 g, 96%)을 얻었다.
- [187]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 5.39(s, 1 H), 4.82(dd, 1 H,  $J = 3.6, 6.0$  Hz), 4.55(d, 1 H,  $J = 6.0$  Hz), 4.05(dd, 1 H,  $J = 3.6, 10.2$  Hz), 4.00(d, 1 H,  $J = 10.0$  Hz), 1.45(s, 3 H), 1.30(s, 3 H).
- [188] 단계 b<sub>2</sub>. (3a*S*,4*S*,6a*S*)-2,2-디메틸-테트라히드로피로[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일 아세테이트의 제조
- [189] 피리딘(10 ml)에 상기 제조에 2의 단계 b<sub>1</sub>에서 제조한 락톨 화합물(875.9 mg, 5.47 mmol)을 용해시킨 후, 무수 아세트산(0.67 ml, 6.56 mmol)을 0 °C에서 첨가하였다. 그 반응혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 감압 농축하였다. 농축 후 잔류물을 에틸아세테이트와 물로 추출한 다음, 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 다시 감압 농축하였다. 그 잔류물에 대하여 헥산:에틸아세테이트 혼합용매(8:1, v/v)를 전개용매로 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 시럽 형태의 목적 화합물(702.1 mg, 65%)을 얻었다.
- [190]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 6.16(s, 1 H), 4.86(dd, 1 H,  $J = 3.6, 6.0$  Hz), 4.66(d, 1 H,  $J = 6.0$  Hz), 4.12(d, 1 H,  $J = 6.4$  Hz), 3.99(dd, 1 H,  $J = 3.6, 10.8$  Hz), 2.05(s, 3 H), 1.48(s, 3 H), 1.33(s, 3 H).
- [191]
- [192] <실시에 1> (2*R*,3*R*,4*S*)-2-(2-클로로-6-(3-플루오로벤질아미노)-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조
- [193] 단계 1. 2,6-디클로로-9-((3a*R*,4*R*,6a*S*)-2,2-디메틸테트라히드로티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일)-9*H*-퓨린의 제조
- [194] 헥사메틸디실라잔(HMDS, 50 ml)에 2,6-디클로로퓨린(2.29 g, 22.12 mmol)과

암모늄 설페이트(438 mg, 3.32 mmol)을 용해시킨 후, 불활성의 건조된 조건에서 밤부터 아침까지 환류시켰다. 그 반응혼합물을 감압에서 농축한 다음, 얻은 고체 혼합물을 차가운 1,2-디클로로에탄(20 ml)에 다시 용해시켰다. 상기 제조예 1에서 얻은 (3aR,4R,6aS)-2,2-디메틸테트라히드로티에노[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일 아세테이트(1.41 g, 11.06 mmol)를 1,2-디클로로에탄(20 ml)에 용해시켜 상기 용액에 다시 적하 첨가하였다. 그 혼합물에 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트(TMSOTf, 4.0 ml, 22.12 mmol)을 적하 첨가하고 0 °C에서 30분간 교반한 후, 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 80 °C로 가열하여 2시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 냉각한 다음, 디클로로메탄으로 희석하고 포화된 중탄산나트륨(NaHCO<sub>3</sub>) 수용액으로 씻어주었다. 그 유기층을 무수 황산 마그네슘(MgSO<sub>4</sub>)으로 건조한 다음, 감압 농축하여 노란색 시럽 형태의 잔류물을 얻었다. 그 잔류물에 대하여 디클로로메탄:메탄올 혼합용매(50:1, v/v)를 전개용매로 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 거품(foam) 형태의 목적 화합물(3.03 g, 79%)을 얻었다.

[195] UV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)λ<sub>max</sub> 275.0 nm;

[196] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)δ8.17(s, 1 H), 5.87(s, 1 H), 5.32(pseudo t, 1 H, J = 4.8 Hz), 5.21(d, 1 H, J = 5.6 Hz), 3.79(dd, 1 H, J = 4.4, 12.8 Hz), 3.26(d, 1 H, J = 13.2 Hz), 1.59(s, 3 H), 1.36(s, 3 H);

[197] [α]<sup>25</sup><sub>D</sub>-42.04 (c 0.16, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

[198] FAB-MS m/z 347 [M + H]<sup>+</sup>.

[199] 단계 2. (2R,3S,4S)-2-(2,6-디클로로-9H-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조

[200] 테트라히드로퓨란(20 ml)에 상기 단계 1에서 제조한 2,6-디클로로-9-((3aR,4R,6aS)-2,2-디메틸테트라히드로티에노[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-9H-퓨린을 용해시킨 다음, 2 N의 염산을 첨가하고 밤부터 아침까지 실온에서 교반하였다. 그 혼합물을 1 N의 수산화나트륨 수용액으로 중화시킨 다음, 조심스럽게 감압에서 농축하였다. 농축 후 잔류물에 대하여 디클로로메탄:메탄올 혼합용매(20:1, v/v)를 전개용매로 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 흰색 고체의 목적 화합물(1.94 g, 96%)을 얻었다.

[201] mp 198.3-200.3 °C;

[202] UV (MeOH)λ<sub>max</sub> 275.0 nm;

[203] <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)δ8.87(s, 1 H), 6.08(d, 1 H, J = 6.8 Hz), 4.69(q, 1 H, J = 3.2 Hz), 4.48(q, 1 H, J = 3.6 Hz), 3.56(dd, 1 H, J = 4.4, 11.2 Hz), 2.97(dd, 1 H, J = 3.4, 11.2 Hz);

[204] [α]<sup>25</sup><sub>D</sub>-50.43 (c 0.12, DMSO);

[205] FAB-MS m/z 307 [M + H]<sup>+</sup>.

[206] 단계 3. (2R,3R,4S)-2-(2-클로로-6-(3-플루오로벤질아미노)-9H-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조

- [207] 실온에서 에탄올(5 ml)에 상기 단계 2에서 제조한 (2*R*,3*S*,4*S*)-2-(2,6-디클로로-9-*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올(1 당량)과 3-플루오로벤질아민(1.5 당량)을 용해시킨 후, 그 반응혼합물을 2~3시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응완료 후, 감압 농축하여 얻은 잔류물에 대하여 디클로로메탄:메탄올 혼합용매(20:1, v/v)를 전개용매로 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 목적 화합물(0.10 g, 80%)을 얻었다.
- [208] mp 183.2-183.5 °C;
- [209] UV (MeOH) $\lambda_{\max}$  275.0 nm;
- [210] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$ 8.91(t, 1 H-NH, *J* = 5.8 Hz), 8.51(s, 1 H), 7.33-7.39(m, 1 H), 7.13-7.18(m, 2 H), 7.06(dt, 1 H, *J* = 2.8, 11.6 Hz), 5.82(d, 1 H, *J* = 7.2 Hz), 5.56(d, 1 H-OH, *J* = 6.0 Hz), 5.37(d, 1 H-OH, *J* = 4.4 Hz), 4.65(d, 1 H, *J* = 6.0 Hz), 4.60(m, 1 H), 4.33-4.35(m, 1 H), 3.41(dd, 1 H, *J* = 4.0, 10.8 Hz), 2.79(dd, 1 H, *J* = 2.8, 10.8 Hz);
- [211]  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -96.21 (*c* 0.12, DMSO);
- [212] FAB-MS *m/z* 396 [M + H]<sup>+</sup>.
- [213]
- [214] <실시예 2> (2*R*,3*R*,4*S*)-2-(2-클로로-6-(3-클로로벤질아미노)-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조
- [215] 단계 1. 2,6-디클로로-9-((3*aR*,4*R*,6*aS*)-2,2-디메틸테트라히드로티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일)-9*H*-퓨린의 제조
- [216] 상기 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법에 의하여 거품 형태의 목적 화합물을 얻었다.
- [217] 단계 2. (2*R*,3*S*,4*S*)-2-(2,6-디클로로-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조
- [218] 상기 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법에 의하여 흰색 고체의 목적 화합물을 얻었다.
- [219] 단계 3. (2*R*,3*R*,4*S*)-2-(2-클로로-6-(3-클로로벤질아미노)-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조
- [220] 3-플루오로벤질아민 대신에 3-클로로벤질아민을 사용하여 상기 실시예 1의 단계 3과 동일한 조건으로 합성을 수행하여 목적 화합물(0.11 g, 83%)을 얻었다.
- [221] mp 163.3-165.3 °C;
- [222] UV (MeOH) $\lambda_{\max}$  274.5 nm;
- [223] <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) $\delta$ 8.34(s, 1 H), 7.41(s, 1 H), 7.24-7.34(m, 3 H), 5.94(d, 1 H, *J* = 6.4 Hz), 4.75(brs, 2 H), 4.61(q, 1 H, *J* = 3.2 Hz), 4.45(q, 1 H, *J* = 4.0 Hz), 3.51(dd, 1 H, *J* = 4.8, 11.2 Hz), 2.95(dd, 1 H, *J* = 3.6, 10.8 Hz);
- [224] FAB-MS *m/z* 411 [M]<sup>+</sup>.
- [225]
- [226] <실시예 3> (2*R*,3*R*,4*S*)-2-(2-클로로-6-(3-브로모벤질아미노)-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조

- [227] 단계 1. 2,6-디클로로-9-((3a*R*,4*R*,6a*S*)-2,2-디메틸테트라히드로티에노[3,4-*d*][[1,3]디옥솔-4-일)-9*H*-퓨린의 제조
- [228] 상기 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법에 의하여 거품 형태의 목적 화합물을 얻었다.
- [229] 단계 2. (2*R*,3*S*,4*S*)-2-(2,6-디클로로-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조
- [230] 상기 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법에 의하여 흰색 고체의 목적 화합물을 얻었다.
- [231] 단계 3. (2*R*,3*R*,4*S*)-2-(2-클로로-6-(3-브로모벤질아미노)-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조
- [232] 3-플루오로벤질아민 대신에 3-브로모벤질아민을 사용하여 상기 실시예 1의 단계 3과 동일한 조건으로 합성을 수행하여 목적 화합물(0.12 g, 83%)을 얻었다.
- [233] mp 184.0-185.0 °C;
- [234] UV (MeOH) $\lambda_{\max}$  274.0 nm;
- [235] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$ 8.91(brs, 1 H-NH), 8.51(s, 1 H), 7.55(s, 1 H), 7.43(d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.33-7.35(m, 1 H), 7.26-7.30(m, 1 H), 5.82(d, 1 H, *J* = 7.2 Hz), 5.57(d, 1 H-OH, *J* = 6.0 Hz), 5.38(d, 1 H-OH, *J* = 4.0 Hz), 4.60-4.63(m, 3 H), 4.34(s, 1 H), 3.41(dd, 1 H, *J* = 4.4, 11.2 Hz), 2.80(dd, 1 H, *J* = 2.8, 10.8 Hz);
- [236] FAB-MS *m/z* 456 [M + H]<sup>+</sup>.
- [237]
- [238] <실시예 4> (2*R*,3*R*,4*S*)-2-(2-클로로-6-(3-요오도벤질아미노)-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조
- [239] 단계 1. 2,6-디클로로-9-((3a*R*,4*R*,6a*S*)-2,2-디메틸테트라히드로티에노[3,4-*d*][[1,3]디옥솔-4-일)-9*H*-퓨린의 제조
- [240] 상기 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법에 의하여 거품 형태의 목적 화합물을 얻었다.
- [241] 단계 2. (2*R*,3*S*,4*S*)-2-(2,6-디클로로-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조
- [242] 상기 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법에 의하여 흰색 고체의 목적 화합물을 얻었다.
- [243] 단계 3. (2*R*,3*R*,4*S*)-2-(2-클로로-6-(3-요오도벤질아미노)-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조
- [244] 3-플루오로벤질아민 대신에 3-요오도벤질아민을 사용하여 상기 실시예 1의 단계 3과 동일한 조건으로 합성을 수행하여 목적 화합물(0.14 g, 84%)을 얻었다.
- [245] mp 198.7-199.9 °C;
- [246] UV (MeOH) $\lambda_{\max}$  274.0 nm;
- [247] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$ 8.90(t, 1 H-NH, *J* = 6.4 Hz), 8.51(s, 1 H), 7.74(s, 1 H), 7.60(d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.35(d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.13(t, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 5.82(d, 1 H, *J* = 7.6

- Hz), 5.56(d, 1 H,  $J = 6.4$  Hz), 5.37(d, 1 H,  $J = 4.0$  Hz), 4.60(d, 3 H,  $J = 4.4$  Hz), 4.34(brs, 1 H), 3.38(dd, 1 H,  $J = 4.0, 10.8$  Hz), 2.80(dd, 1 H,  $J = 4.0, 10.8$  Hz);
- [248]  $[\alpha]_{D}^{25}$ -78.91 ( $c$  0.13, DMSO);
- [249] FAB-MS  $m/z$  504 [M + H]<sup>+</sup>.
- [250]
- [251] <실시예 5> (2*R*,3*R*,4*S*)-2-(2-클로로-6-(2-클로로벤질아미노)-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조
- [252] 단계 1. 2,6-디클로로-9-((3*aR*,4*R*,6*aS*)-2,2-디메틸테트라히드로티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일)-9*H*-퓨린의 제조
- [253] 상기 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법에 의하여 거품 형태의 목적 화합물을 얻었다.
- [254] 단계 2. (2*R*,3*S*,4*S*)-2-(2,6-디클로로-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조
- [255] 상기 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법에 의하여 흰색 고체의 목적 화합물을 얻었다.
- [256] 단계 3. (2*R*,3*R*,4*S*)-2-(2-클로로-6-(2-클로로벤질아미노)-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조
- [257] 3-플루오로벤질아민 대신에 2-클로로벤질아민을 사용하여 상기 실시예 1의 단계 3과 동일한 조건으로 합성을 수행하여 목적 화합물(0.11 g, 81%)을 얻었다.
- [258] mp 198.7-199.7 °C;
- [259] UV (MeOH) $\lambda_{max}$  273.5 nm;
- [260] <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) $\delta$ 8.35(brs, 1 H), 7.45-7.47(m, 1 H), 7.39-7.43(m, 1 H), 7.25-7.29(m, 2 H), 5.95(d, 1 H,  $J = 6.4$  Hz), 4.60-4.63(m, 1 H), 4.45(dd, 1 H,  $J = 3.6, 8.0$  Hz), 3.51(dd, 1 H,  $J = 4.8, 10.8$  Hz), 2.95(dd, 1 H,  $J = 4.0, 10.8$  Hz);
- [261]  $[\alpha]_{D}^{25}$ -96.21 ( $c$  0.12, DMSO);
- [262] FAB-MS  $m/z$  412 [M + H]<sup>+</sup>.
- [263]
- [264] <실시예 6> (2*R*,3*R*,4*S*)-2-(2-클로로-6-(5-클로로-2-메톡시벤질아미노)-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조
- [265] 단계 1. 2,6-디클로로-9-((3*aR*,4*R*,6*aS*)-2,2-디메틸테트라히드로티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일)-9*H*-퓨린의 제조
- [266] 상기 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법에 의하여 거품 형태의 목적 화합물을 얻었다.
- [267] 단계 2. (2*R*,3*S*,4*S*)-2-(2,6-디클로로-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조
- [268] 상기 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법에 의하여 흰색 고체의 목적 화합물을 얻었다.
- [269] 단계 3. (2*R*,3*R*,4*S*)-2-(2-클로로-6-(5-클로로-2-메톡시벤질아미노)-9*H*-

- 퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조
- [270] 3-플루오로벤질아민 대신에 5-클로로-2-메톡시벤질아민을 사용하여 상기 실시예 1의 단계 3과 동일한 조건으로 합성을 수행하여 목적 화합물(0.11 g, 78%)을 얻었다.
- [271] mp 188.8-189.8 °C;
- [272] UV (MeOH) $\lambda_{\max}$  275.5 nm;
- [273] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.64(t, 1 H-NH, *J* = 6.0 Hz), 8.51(s, 1 H), 7.21-7.25(m, 1 H), 7.12(d, 1 H, *J* = 7.2 Hz), 7.00(d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 6.85-6.89(m, 1 H), 5.82(d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 5.57(d, 1 H-OH, *J* = 6.4 Hz), 5.37(d, 1 H-OH, *J* = 4.0 Hz), 4.61-4.63(m, 2 H), 4.35(m, 1 H), 3.84(s, 3 H), 3.71(dd, 1 H, *J* = 3.6, 10.4 Hz), 2.80(dd, 1 H, *J* = 2.4, 10.8 Hz);
- [274] [ $\alpha$ ]<sup>25</sup><sub>D</sub>-96.10 (*c* 0.21, DMSO);
- [275] FAB-MS *m/z* 442 [M + H]<sup>+</sup>.
- [276]
- [277] <실시예 7> (2*R*,3*R*,4*S*)-2-(2-클로로-6-(2-메톡시벤질아미노)-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조
- [278] 단계 1. 2,6-디클로로-9-((3*aR*,4*R*,6*aS*)-2,2-디메틸테트라히드로티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일)-9*H*-퓨린의 제조
- [279] 상기 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법에 의하여 거품 형태의 목적 화합물을 얻었다.
- [280] 단계 2. (2*R*,3*S*,4*S*)-2-(2,6-디클로로-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조
- [281] 상기 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법에 의하여 흰색 고체의 목적 화합물을 얻었다.
- [282] 단계 3. (2*R*,3*R*,4*S*)-2-(2-클로로-6-(2-메톡시벤질아미노)-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조
- [283] 3-플루오로벤질아민 대신에 2-메톡시벤질아민을 사용하여 상기 실시예 1의 단계 3과 동일한 조건으로 합성을 수행하여 목적 화합물(0.12 g, 88%)을 얻었다.
- [284] mp 188.0 °C;
- [285] UV (MeOH) $\lambda_{\max}$  276.5 nm;
- [286] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.65(t, 1 H-NH, *J* = 6.0 Hz), 8.51(s, 1 H), 7.21-7.25(m, 1 H), 7.12(d, 1 H, *J* = 7.2 Hz), 7.00(d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 6.85-6.89(m, 1 H), 5.83(d, 1 H, *J* = 6.8 Hz), 5.58(d, 1 H-OH, *J* = 6.4 Hz), 5.39(d, 1 H-OH, *J* = 3.6 Hz), 4.62-4.64(m, 2 H), 4.35(s, 1 H), 3.84(s, 1 H), 3.42(dd, 1 H, *J* = 3.6, 10.4 Hz), 2.79-2.82(m, 1 H);
- [287] [ $\alpha$ ]<sup>25</sup><sub>D</sub>-93.53 (*c* 0.17, DMSO);
- [288] FAB-MS *m/z* 407 [M + H]<sup>+</sup>.
- [289]
- [290] <실시예 8> (2*R*,3*R*,4*S*)-2-(2-클로로-6-(나프탈렌-1-일)메틸벤질아미노)-9*H*

- 퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조
- [291] 단계 1.  
2,6-디클로로-9-((3aR,4R,6aS)-2,2-디메틸테트라히드로티오펜노[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-9H-퓨린의 제조
- [292] 상기 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법에 의하여 거품 형태의 목적 화합물을 얻었다.
- [293] 단계2.  
(2R,3S,4S)-2-(2,6-디클로로-9H-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조
- [294] 상기 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법에 의하여 흰색 고체의 목적 화합물을 얻었다.
- [295] 단계 3. (2R,3R,4S)-2-(2-클로로-6-(나프탈렌-1-일메틸벤질아미노)-9H-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조
- [296] 3-플루오로벤질아민 대신에 나프탈렌-1-일메틸벤질아민을 사용하여 상기 실시예 1의 단계 3과 동일한 조건으로 합성을 수행하여 목적 화합물(0.13 g, 90%)을 얻었다.
- [297] mp 226.3 °C(decomp);
- [298] UV (MeOH) $\lambda_{\max}$  281.0 nm;
- [299] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.96(t, 1 H-NH, *J* = 6.0 Hz), 8.51(s, 1 H), 8.25(d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.95-7.97(m, 1 H), 7.83-7.85(m, 1 H), 7.53-7.61(m, 2 H), 7.43-7.46(m, 2 H), 5.82(d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 5.56(d, 1 H, *J* = 6.4 Hz), 5.38(d, 1 H, *J* = 4.0 Hz), 5.12(d, 1 H, *J* = 6.0 Hz), 4.59-4.61(m, 1 H), 4.34-4.35(m, 1 H), 3.40-3.44(m, 1 H), 2.80(dd, 1 H, *J* = 2.4, 6.8 Hz);
- [300] FAB-MS *m/z* 428 [M + H]<sup>+</sup>.
- [301]
- [302] <실시예 9> 3-((2-클로로-9-((2R,3S,4R)-3,4-디히드록시테트라히드로티오펜-2-일)-9H-퓨린-6-일아미노)메틸)벤조산의 제조
- [303] 단계 1. 2,6-디클로로-9-((3aR,4R,6aS)-2,2-디메틸테트라히드로티오펜노[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-9H-퓨린의 제조
- [304] 상기 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법에 의하여 거품 형태의 목적 화합물을 얻었다.
- [305] 단계 2. (2R,3S,4S)-2-(2,6-디클로로-9H-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조
- [306] 상기 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법에 의하여 흰색 고체의 목적 화합물을 얻었다.
- [307] 단계 3. 3-((2-클로로-9-((2R,3S,4R)-3,4-디히드록시테트라히드로티오펜-2-일)-9H-퓨린-6-일아미노)메틸)벤조산의 제조
- [308] 3-플루오로벤질아민 대신에 3-(아미노메틸)벤조산을 사용하여 상기 실시예

1의 단계 3과 동일한 조건으로 합성을 수행하여 목적 화합물(0.12 g, 84%)을 얻었다.

[309] mp 254.0-256.9 °C;

[310] UV (MeOH) $\lambda_{\max}$  275.5 nm;

[311] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$ 8.95(t, 1 H-NH, *J* = 6.0 Hz), 8.52(s, 1 H), 7.89(d, 1 H, *J* = 8.4 Hz), 7.43(d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 5.82(d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 5.57(brs, 1 H), 5.38(brs, 1 H), 4.71(d, 1 H, *J* = 6.0 Hz), 4.60(brs, 1 H), 4.34(brs, 1 H), 3.41(dd, 1 H, *J* = 4.0, 10.8 Hz), 2.80(dd, 1 H, *J* = 2.8, 10.8 Hz);

[312]  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -94.55 (*c* 0.11, DMSO);

[313] FAB-MS *m/z* 422 [M + H]<sup>+</sup>.

[314]

[315] <실시에 10> 2-(2-클로로-6-메틸아미노-퓨린-9-일)(2*R*,3*S*,4*R*)-테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조

[316] 단계 1. 2,6-디클로로-9-((3*aR*,4*R*,6*aS*)-2,2-디메틸테트라히드로티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일)-9*H*-퓨린의 제조

[317] 상기 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법에 의하여 거품 형태의 목적 화합물을 얻었다.

[318] 단계 2. (2*R*,3*S*,4*S*)-2-(2,6-디클로로-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조

[319] 상기 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법에 의하여 흰색 고체의 목적 화합물을 얻었다.

[320] 단계 3. 2-(2-클로로-6-메틸아미노-퓨린-9-일)(2*R*,3*S*,4*R*)-테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조

[321] 3-플루오로벤질아민 대신에 메틸아민을 사용하여 상기 실시예 1의 단계 3과 동일한 조건으로 합성을 수행하여 목적 화합물(0.89 g, 90%)을 얻었다.

[322] UV (MeOH) $\lambda_{\max}$  269.5 nm(pH 7);

[323] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 2.99(1H, dd, 4'-CH, *J* = 4.4, 10.8 Hz), 3.12(3H, brs, NH-CH<sub>3</sub>), 3.44 1H, dd, 4'-CH, *J* = 4, 10.8 Hz), 4.41(1H, m, 2'-CH, *J* = 5.6 Hz), 4.47(1H, m, 3'-CH), 5.89(1H, d, 1'-CH, *J* = 5.6 Hz), 8.40(s, 1H, 8-CH);

[324]  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -34.8 (*c* 0.115, DMSO);

[325] FAB-MS *m/z* 302.3 [M + H]<sup>+</sup>.

[326]

[327] <실시에 11> (2*R*,3*R*,4*S*)-2-(6-(3-플루오로벤질아미노)-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조

[328] 단계 1. 6-클로로-9-((3*aR*,4*R*,6*aS*)-2,2-디메틸테트라히드로티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일)-9*H*-퓨린의 제조

[329] 2,6-클로로퓨린 대신에 6-클로로퓨린(2.29 g, 22.12 mmol)을 사용하여 상기 실시예 1의 단계 1과 동일한 조건으로 합성을 수행하여 거품 형태의 목적

- 화합물(1.84 g, 91%)을 얻었다.
- [330] UV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) $\lambda_{\max}$  265.0 nm;
- [331] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 8.67(pseudo t, 1 H, *J* = 1.4 Hz), 8.23(s, 1 H), 5.88(s, 1 H), 5.23(m, 2 H), 3.69(dd, 1 H, *J* = 4.0, 13.2 Hz), 3.18(d, 1 H, *J* = 12.8 Hz), 1.52(s, 3 H), 1.29(s, 3 H);
- [332] <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 152.05, 151.39, 151.09, 144.34, 132.56, 111.90, 89.60, 84.31, 70.30, 40.76, 26.40, 24.63;
- [333] [ $\alpha$ ]<sup>25</sup><sub>D</sub>-157.64 (*c* 0.15, MeOH);
- [334] FAB-MS *m/z* 313 [M + H]<sup>+</sup>.
- [335] 단계 2. (2*R*,3*S*,4*S*)-2-(6-클로로-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조
- [336] 상기 단계 1에서 제조한 6-클로로-9-((3*aR*,4*R*,6*aS*)-2,2-디메틸테트라히드로티오펜[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일)-9*H*-퓨린(1.84 g, 5.88 mmol)을 사용하여 상기 실시예 1의 단계 2와 동일한 조건으로 합성을 수행하여 흰색 고체의 목적 화합물(1.27 g, 79%)을 얻었다.
- [337] mp 192.3-192.8 °C;
- [338] UV (MeOH) $\lambda_{\max}$  264.5 nm;
- [339] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$ 9.02(s, 1 H), 8.82(s, 1 H), 6.02(d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 5.62(d, 1 H-OH, *J* = 6.0 Hz), 5.43(d, 1 H-OH, *J* = 4.0 Hz), 4.70-4.74(m, 1 H), 4.36-4.40(m, 1 H), 3.47(dd, 1 H, *J* = 4.0, 10.8 Hz), 3.17(d, 1 H, *J* = 5.2 Hz), 2.84(dd, 1 H, *J* = 2.8, 11.2 Hz);
- [340] [ $\alpha$ ]<sup>25</sup><sub>D</sub>-109.15 (*c* 0.16, DMSO);
- [341] FAB-MS *m/z* 273 [M + H]<sup>+</sup>.
- [342] 단계 3. (2*R*,3*R*,4*S*)-2-(6-(3-플루오로벤질아미노)-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조
- [343] 실온에서 에탄올(5 ml)에 상기 단계 2에서 제조한 (2*R*,3*S*,4*S*)-2-(6-클로로-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올(1 당량)과 3-플루오로벤질아민(1.5 당량)을 용해시킨 후, 그 반응혼합물을 2~3시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응완료 후, 감압 농축하여 얻은 잔류물에 대하여 디클로로메탄:메탄올 혼합용매(20:1, v/v)를 전개용매로 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 목적 화합물(0.11 g, 82%)을 얻었다.
- [344] mp 180.5-180.7 °C;
- [345] UV (MeOH) $\lambda_{\max}$  273.5 nm;
- [346] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$ 8.46(s, 1 H), 8.22(s, 1 H), 7.31-7.39(m, 1 H), 7.12-7.18(m, 2 H), 7.01-7.05(m, 1 H), 5.90(d, 1 H, *J* = 7.2 Hz), 5.53(d, 1 H-OH, *J* = 6.4 Hz), 5.35(d, 1 H-OH, *J* = 4.0 Hz), 4.67-4.71(m, 2 H), 4.35-4.37(m, 1 H), 3.39-3.43(m, 1 H), 3.17(d, 1 H, *J* = 5.2 Hz), 2.80(dd, 1 H, *J* = 3.2, 11.2 Hz);
- [347] [ $\alpha$ ]<sup>25</sup><sub>D</sub>-141.2 (*c* 0.11, DMSO);

- [348] FAB-MS  $m/z$  362 [M + H]<sup>+</sup>.
- [349]
- [350] <실시예 12> (2*R*,3*R*,4*S*)-2-(6-(3-클로로벤질아미노)-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조
- [351] 단계 1. 6-클로로-9-((3*aR*,4*R*,6*aS*)-2,2-디메틸테트라히드로티오펜[3,4-*d*][[1,3]디옥솔-4-일)-9*H*-퓨린의 제조
- [352] 상기 실시예 11의 단계 1과 동일한 방법에 의하여 거품 형태의 목적 화합물을 얻었다.
- [353] 단계 2. (2*R*,3*S*,4*S*)-2-(6-클로로-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조
- [354] 상기 실시예 11의 단계 2와 동일한 방법에 의하여 흰색 고체의 목적 화합물을 얻었다.
- [355] 단계 3. (2*R*,3*R*,4*S*)-2-(6-(3-클로로벤질아미노)-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조
- [356] 3-플루오로벤질아민 대신에 3-클로로벤질아민을 사용하여 상기 실시예 11의 단계 3과 동일한 조건으로 합성을 수행하여 목적 화합물(0.12 g, 85%)을 얻었다.
- [357] mp 165.0-165.3 °C;
- [358] UV (MeOH) $\lambda_{\max}$  274.5 nm;
- [359] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$ 8.47(s, 1 H), 8.22(s, 1 H), 7.39(s, 1 H), 7.26-7.35(m, 3 H), 5.91(d, 1 H, *J* = 7.2 Hz), 5.53(d, 1 H-OH, *J* = 6.4 Hz), 5.35(d, 1 H-OH, *J* = 4.0 Hz), 4.67-4.71(m, 2 H), 4.33-4.37(m, 1 H), 3.40-3.48(m, 2 H), 2.80(dd, 1 H, *J* = 3.2, 10.4 Hz);
- [360] [ $\alpha$ ]<sup>25</sup><sub>D</sub>-162.5 (*c* 0.10, DMSO);
- [361] FAB-MS  $m/z$  378 [M + H]<sup>+</sup>.
- [362]
- [363] <실시예 13> (2*R*,3*R*,4*S*)-2-(6-(3-브로모벤질아미노)-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조
- [364] 단계 1. 6-클로로-9-((3*aR*,4*R*,6*aS*)-2,2-디메틸테트라히드로티오펜[3,4-*d*][[1,3]디옥솔-4-일)-9*H*-퓨린의 제조
- [365] 상기 실시예 11의 단계 1과 동일한 방법에 의하여 거품 형태의 목적 화합물을 얻었다.
- [366] 단계 2. (2*R*,3*S*,4*S*)-2-(6-클로로-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조
- [367] 상기 실시예 11의 단계 2와 동일한 방법에 의하여 흰색 고체의 목적 화합물을 얻었다.
- [368] 단계 3. (2*R*,3*R*,4*S*)-2-(6-(3-브로모벤질아미노)-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조
- [369] 3-플루오로벤질아민 대신에 3-브로모벤질아민을 사용하여 상기 실시예 11의

단계 3과 동일한 조건으로 합성을 수행하여 목적 화합물(0.11 g, 70%)을 얻었다.

[370] mp 183.0-184.0 °C;

[371] UV (MeOH) $\lambda_{\max}$  270.0 nm;

[372] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.46(s, 1 H), 8.22(s, 1 H), 7.53(s, 1 H), 7.39-7.42(m, 1 H), 7.34-7.35(m, 1 H), 7.24-7.28(m, 1 H), 5.90(d, 1 H, *J* = 7.2 Hz), 5.53(d, 1 H-OH, *J* = 6.4 Hz), 5.35(d, 1 H-OH, *J* = 4.0 Hz), 4.67-4.71(m, 2 H), 4.35-4.37(m, 1 H), 3.41(dd, 1 H, *J* = 4.0, 10.8 Hz), 3.06(q, 1 H, *J* = 7.2 Hz), 2.80(dd, 1 H, *J* = 2.8, 10.8 Hz);

[373] [ $\alpha$ ]<sup>25</sup><sub>D</sub>-100.72 (*c* 0.14, DMSO);

[374] FAB-MS *m/z* 422 [M + H]<sup>+</sup>.

[375]

[376] <실시예 14> (2*R*,3*R*,4*S*)-2-(6-(3-요오도벤질아미노)-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조

[377] 단계 1. 6-클로로-9-((3*aR*,4*R*,6*aS*)-2,2-디메틸테트라히드로티오펜[3,4-*d*][[1,3]디옥솔-4-일)-9*H*-퓨린의 제조

[378] 상기 실시예 11의 단계 1과 동일한 방법에 의하여 거품 형태의 목적 화합물을 얻었다.

[379] 단계 2. (2*R*,3*S*,4*S*)-2-(6-클로로-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조

[380] 상기 실시예 11의 단계 2와 동일한 방법에 의하여 흰색 고체의 목적 화합물을 얻었다.

[381] 단계 3. (2*R*,3*R*,4*S*)-2-(6-(3-요오도벤질아미노)-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로티오펜-3,4-디올의 제조

[382] 3-플루오로벤질아민 대신에 3-요오도벤질아민을 사용하여 상기 실시예 11의 단계 3과 동일한 조건으로 합성을 수행하여 목적 화합물(0.12 g, 72%)을 얻었다.

[383] mp 198.8-199.8 °C;

[384] UV (MeOH) $\lambda_{\max}$  271.5 nm;

[385] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.46(s, 1 H), 8.22(s, 1 H), 7.72(s, 1 H), 7.56-7.59(m, 1 H), 7.35-7.36(d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.01-7.12(m, 1 H), 5.90(d, 1 H, *J* = 7.2 Hz), 5.53(d, 1 H-OH, *J* = 6.4 Hz), 5.35(d, 1 H-OH, *J* = 4.4 Hz), 4.67-4.71(m, 2 H), 4.34-4.38(m, 1 H), 3.41(dd, 1 H, *J* = 4.0, 10.8 Hz), 3.16(d, 1 H, *J* = 7.2 Hz), 2.80(dd, 1 H, *J* = 2.8, 10.8 Hz);

[386] [ $\alpha$ ]<sup>25</sup><sub>D</sub>-97.08 (*c* 0.14, DMSO);

[387] FAB-MS *m/z* 470 [M + H]<sup>+</sup>.

[388]

[389] <실시예 15> (2*R*,3*R*,4*R*)-2-(6-(3-브로모벤질아미노)-2-클로로-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로퓨란-3,4-디올의 제조

[390] 단계 1. 2,6-디클로로-9-((3*aR*,4*R*,6*aR*)-2,2-디메틸테트라히드로퓨로[3,4-*d*][[1,3]디옥솔-4-일)-9*H*-퓨린의 제조

- [391] 상기 제조예 2에서 얻은 (3aR,4R,6aR)-2,2-디메틸테트라히드로피로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-올(702.1 g, 3.472 mmol)을 사용하여 상기 실시예 1의 단계 1과 동일한 조건으로 합성을 수행하여 거름 형태의 목적 화합물(793.0 mg, 69%)을 얻었다.
- [392] UV (MeOH) $\lambda_{\max}$  276.5 nm;
- [393] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 8.15(s, 1 H), 6.07(s, 1 H), 5.41(d, 1 H, *J* = 6.0 Hz), 5.26-5.29(m, 1 H), 4.25-4.31(m, 2 H), 1.57(s, 3 H), 1.41(s, 3 H);
- [394] [ $\alpha$ ]<sup>25</sup><sub>D</sub>-21.00 (*c* 0.10, DMSO);
- [395] FAB-MS *m/z* 331 [M + H]<sup>+</sup>.
- [396] 단계 2. (2R,3R,4R)-2-(2,6-디클로로-9H-퓨린-9-일)테트라히드로피로-3,4-디올의 제조
- [397] 상기 단계 1에서 제조한 2,6-디클로로-9-((3aR,4R,6aS)-2,2-디메틸테트라히드로피로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-9H-퓨린(900 mg, 2.0 mmol)을 사용하여 상기 단계 2와 동일한 조건으로 합성을 수행하여 흰색 고체의 목적 화합물(0.46 g, 80%)을 얻었다.
- [398] mp 122.7-123.4 °C;
- [399] UV (MeOH) $\lambda_{\max}$  276.5 nm;
- [400] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.98(s, 1 H), 5.96(d, 1 H, *J* = 6.4 Hz), 5.57(d, 1 H-OH, *J* = 6.0 Hz), 5.32(d, 1 H-OH, *J* = 4.0 Hz), 4.69-4.74(m, 1 H), 4.41(dd, 1 H, *J* = 3.6, 9.2 Hz), 4.29-4.32(m, 1 H), 3.87(dd, 1 H, *J* = 2.0, 9.6 Hz);
- [401] [ $\alpha$ ]<sup>25</sup><sub>D</sub>-68.09 (*c* 0.14, DMSO);
- [402] FAB-MS *m/z* 291 [M + H]<sup>+</sup>.
- [403] 단계 3. (2R,3R,4R)-2-(6-(3-브로모벤질아미노)-2-클로로-9H-퓨린-9-일)테트라히드로피로-3,4-디올의 제조
- [404] 실온에서 에탄올(5 ml)에 상기 단계 2에서 제조한 (2R,3S,4S)-2-(2,6-디클로로-9H-퓨린-9-일)테트라히드로피로-3,4-디올(1 당량)과 3-브로모벤질아민(1.5 당량)을 용해시킨 후, 그 반응혼합물을 2~3시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응완료 후, 감압 농축하여 얻은 잔류물에 대하여 디클로로메탄:메탄올 혼합용매(20:1, v/v)를 전개용매로 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 목적 화합물(0.12 g, 82%)을 얻었다.
- [405] mp 181.5-181.7 °C;
- [406] UV (MeOH) $\lambda_{\max}$  274.5 nm;
- [407] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.92(t, 1 H-NH, *J* = 6.0 Hz), 8.43(s, 1 H), 7.55(s, 1 H), 7.44(d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.33-7.35(m, 1 H), 7.26-7.30(m, 1 H), 5.81(d, 1 H, *J* = 6.4 Hz), 5.47(d, 1 H, *J* = 6.4 Hz), 5.22(d, 1 H, *J* = 4.0 Hz), 4.66-4.69(m, 1 H), 4.62(s, 2 H), 4.32(dd, 1 H, *J* = 3.6, 9.2 Hz), 4.25(brs, 1 H), 3.80(dd, 1 H, *J* = 1.6, 9.2 Hz);
- [408] [ $\alpha$ ]<sup>25</sup><sub>D</sub>-62.75 (*c* 0.10, DMSO);
- [409] FAB-MS *m/z* 440 [M + H]<sup>+</sup>.

[410]

[411] <실시에 16> (2*R*,3*R*,4*R*)-2-(6-(3-요오도벤질아미노)-2-클로로-9*H*-  
-퓨린-9-일)테트라히드로퓨로-3,4-디올의 제조

[412] 단계 1. 2,6-디클로로-9-((3*aR*,4*R*,6*aR*)-2,2-디메틸테트라히드로퓨로[3,4-*d*  
][1,3]디옥솔-4-일)-9*H*-퓨린의 제조

[413] 상기 실시예 15의 단계 1과 동일한 방법에 의하여 시럽 형태의 거품 형태의  
목적 화합물을 얻었다.

[414] 단계 2. (2*R*,3*R*,4*R*)-2-(2,6-디클로로-9*H*-퓨린-9-일)테트라히드로퓨로-3,4-디올의  
제조

[415] 상기 실시예 15의 단계 2와 동일한 방법에 의하여 시럽 형태의 흰색 고체의  
목적 화합물을 얻었다.

[416] 단계 3. (2*R*,3*R*,4*R*)-2-(6-(3-요오도벤질아미노)-2-클로로-9*H*-  
-퓨린-9-일)테트라히드로퓨로-3,4-디올의 제조

[417] 3-브로모벤질아민 대신에 3-요오도벤질아민을 사용하여 상기 실시예 15의  
단계 3과 동일한 조건으로 합성을 수행하여 목적 화합물(0.13 g, 78%)을 얻었다.

[418] mp 195.5-195.8 °C;

[419] UV (MeOH) $\lambda_{\max}$  274.0 nm;

[420] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$ 8.91(t, 1 H-NH, *J* = 6.4 Hz), 8.44(s, 1 H), 7.75(s, 1 H), 7.61(d,  
1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.36(d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.13(t, 1 H, *J* = 4.0 Hz), 5.81(d, 1 H, *J* = 6.8  
Hz), 5.47(d, 1 H-OH, *J* = 6.8 Hz), 5.23(d, 1 H-OH, *J* = 4.0 Hz), 4.72(dd, 1 H, *J* = 6.4,  
10.8 Hz), 4.61(d, 1 H, *J* = 6.0 Hz), 4.34(dd, 1 H, *J* = 3.6, 9.2 Hz), 3.81(dd, 1 H, *J* = 1.2,  
9.2 Hz);

[421]  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -68.07 (*c* 0.12, DMSO);

[422] FAB-MS *m/z* 488 [M + H]<sup>+</sup>.

[423]

[424] <실험예 1> 아데노신 수용체에 대한 결합 친화도(Binding affinity) 평가

[425] 본 발명의 유도체들의 인간 아데노신 수용체(hAR) 중의 A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub> 및 A<sub>3</sub>  
수용체들에 대한 친화도 및 선택성을 평가하기 위하여 하기와 같은 실험을  
수행하였다.

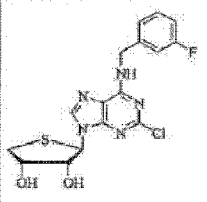
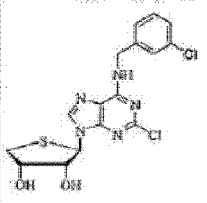
[426] 아데노신 A<sub>1</sub> 및 A<sub>3</sub> 수용체를 발현하는 중국 햄스터 난소(CHO, ATCC; 미국  
세포주 은행 No. CCL-61)세포들은 10% 소태아혈청(FBS)과 페니실린 /  
스트렙토마이신(100 유닛 / ml와 100  $\mu$ g / ml)을 포함하는 F-12(Gibco사, 미국)  
배지에서 37 °C, 5% 이산화탄소의 조건하에서 배양되어 사용되었다. 50 / 10 / 1  
완충용액을 시험관에 넣고, 적합한 hAR가 발현된 CHO 세포 일정량과 각  
아데노신 A<sub>1</sub> 및 A<sub>3</sub> 수용체에 선택적으로 결합하는 표지 리간드(1 nM [<sup>3</sup>H]CCPA  
및 0.5 nM [<sup>125</sup>I]AB-MECA를 혼합시켰다. 여러 농도의 본 발명의 유도체를  
디메틸설폭시드(DMSO)에 먼저 용해시킨 후, 완충용액과 희석되는데, DMSO의  
최종 농도는 1%를 초과하지 않도록 주의하며, 37 °C 항온조에서 1시간 동안

배양시킨 후 세포수집기(TOMTEC사, 미국)를 사용하여 신속히 감압 여과하였다. 계속해서, 시험관은 3 ml 완충액으로 3 회 세척한 후, 방사성을  $\gamma$ -카운터를 사용하여 결정하였다. 비특이적 결합(Nonspecific binding)은 전체 결합을 측정하기 위한 조건과 동일한 조건에서, 비표지 리간드인 5'-N-에틸카복사미도마데노신(NECA)의 10  $\mu$ M 존재하에서 결정되며, 평형 상수인  $K_i$  값은 [ $^{125}$ I]AB-MECA의  $K_d$  값이 1.48 nM이라는 가정하에 Cheng-Prusoff(Cheng-Prusoff) 방정식에 의거하여 결정하였다. 특이적 결합은 전체 결합에서 비특이적 결합을 감산하여 산출하였다. 이렇게 측정된 특이적 결합으로부터 여러가지 수용체에 대한 각각의 시료의 결합 친화도를 구하였다.

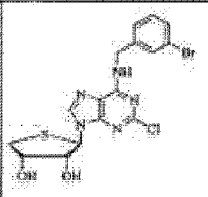
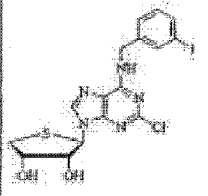
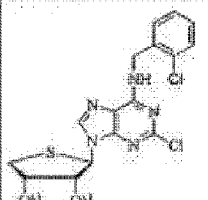
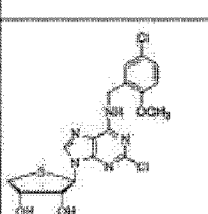
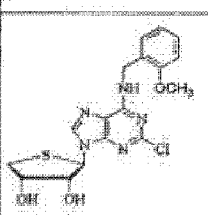
[427] 또한, HEK 293 세포(인간 신장내피 세포주)에서 발현된 A<sub>2A</sub> 수용체와 표지 리간드, [ $^3$ H]

CGS-21680(2-(((4-(2-카복시에틸)페닐)에틸아미노)-5'-N-에틸카바모일)아데노신)의 결합 측정은 다음과 같이 수행되는데, 아데노신 디아미나제(adenosine deaminase)는 뇌막을 30 °C에서 30분간 배양할 때와 방사성 리간드를 넣고 배양하는 동안에 함께 넣어주며, 적어도 6 번의 다른 농도에서 개개의 실시예 화합물에 대한 IC<sub>50</sub> 값을 정하며, 이 수치를 플랏트 프로그램을 이용하여  $K_i$  값을 결정하였다. 본 발명에 따른 실시예 화합물의 구조, 치환기 및 결합 친화도 측정 결과 얻은  $K_i$  값을 표 1에 함께 나타내었다.

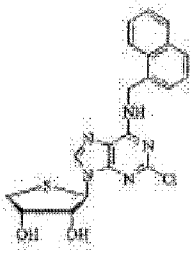
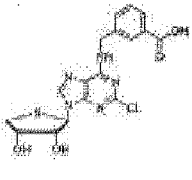
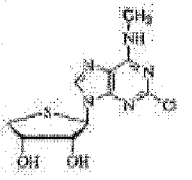
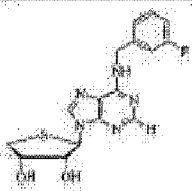
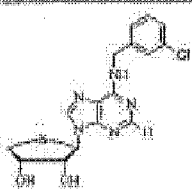
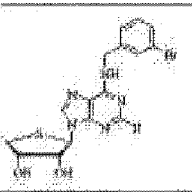
[428] [표1]

실시예	구조	치환기			K (nM) 또는 %		
		A	R	Y	hA <sub>1</sub>	hA <sub>2A</sub>	hA <sub>3</sub>
1		S	3-플루오로벤질	Cl	19.8%	47.6%	7.4 ± 1.3
2		S	3-클로로벤질	Cl	37.9%	17.7%	1.66 ± 0.90

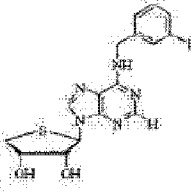
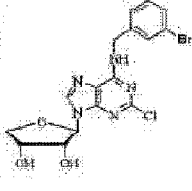
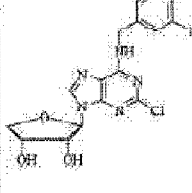
[429]

3		S	3-브로모벤질	Cl	34.2%	18.4%	8.99 ± 5.17
4		S	3-요오도벤질	Cl	2490 ± 940	341 ± 75	4.16 ± 0.50
5		S	2-클로로벤질	Cl	12.8%	1600 ± 135	25.8 ± 6.3
6		S	5-클로로-2-메톡시 벤질	Cl	23.8%	4020 ± 1750	12.7 ± 3.7
7		S	2-메톡시벤질	Cl	9.4%	17.5%	19.9 ± 7.1

[430]

8		S	1-나프탈렌아민	Cl	22.0%	-8.3%	24.8 ± 8.1
9		S	3-폴루익산	Cl	13.1%	-0.18%	41.5%
10		S	아세트아미노산	Cl	53.4 ± 1.8%	45.0 ± 1.4%	3.69 ± 0.25
11		S	3-폴루메톡시벤젠아민	H	1430 ± 420	1260 ± 330	7.3 ± 0.6
12		S	3-클로로벤젠아민	H	860 ± 210	440 ± 110	1.5 ± 0.4
13		S	3-브로모벤젠아민	H	790 ± 190	420 ± 32	6.8 ± 3.4

[431]

14		S	3-요오도벤질	I	530 ± 97	230 ± 65	2.5 ± 1.0
15		O	3-브로모벤질	Cl	39.8%	22.8%	13.0 ± 6.9
16		O	3-요오도벤질	Cl	37.7%	28.6%	42.9 ± 8.9
단위: nM ± SEM %는 비표지 리간드인 NECA의 10 μM 존재하에, 10 μM 표지 리간드의 특이적 결합의 저해 백분율을 나타낸다.							

[432] 표 1에 나타난 바와 같이, 본 발명의 실시예 화합물들은 인간 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체에 대해 높은 결합 친화도를 나타내었고, 아데노신 A<sub>1</sub> 및 A<sub>2A</sub> 수용체에 대해서는 낮은 친화력 즉, 큰 선택성을 나타내었다. 특히, 본 발명의 실시예 12 화합물은 hA<sub>3</sub> 수용체에 대하여, 친화도 상수, K<sub>i</sub> 값이 1.50 ± 0.40 nM로 가장 높은 친화도를 보였으며, 그 다음으로 실시예 2 화합물(K<sub>i</sub> = 1.66 ± 0.90 nM), 실시예 14 화합물(K<sub>i</sub> = 2.50 ± 1.00 nM), 실시예 10 화합물(K<sub>i</sub> = 3.69 ± 0.25 nM) 및 실시예 4 화합물(K<sub>i</sub> = 4.16 ± 0.50 nM)의 순으로 결합 친화도가 높게 나타났다. 본 발명의 실시예 4 화합물은 또한, 중국 햄스터 난소(CHO) 세포에서 발현된 쥐의 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체에 대해서도 높은 친화도(K<sub>i</sub> = 3.89 ± 1.15 nM)를 나타내었고, 인간 아데노신 A<sub>2B</sub> 수용체에 대해서는 효현제 또는 길항제로서 활성을 나타내진 않았다.

[433] 또한, 할로벤질 치환기를 갖는 실시예 화합물에서 결합 친화도는 Cl > I > F > Br의 순서를 따르는데, 3-클로로벤질을 갖는 실시예 2 화합물은 2-클로로벤질을 갖는 실시예 5 화합물(K<sub>i</sub> = 25.8 ± 6.3 nM)보다 hA<sub>3</sub> 아데노신 수용체에 대해서 더 높은 친화도를 보였다. 또한, 인간 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체는 결합 친화도에 있어서, 벤젠고리의 3-위치가 치환된 실시예 화합물을 2- 또는 4-치환된 화합물 또는 2,5-이치환된 화합물보다 더 선호하는 것으로 나타났다. 그리고, 4'-O 인 옥소뉴클레오시드 형태를 띠는 아데노신 유도체인 실시예 15 및 16 화합물들 역시 높은 결합 친화도와 선택성을 나타냈지만, 그에 상응하는 4'-S

인 티오뉴클레오시드 형태를 띠는 아데노신 유도체, 실시예 3 및 4 화합물 보다 더 좋은 것은 아니었으며, 퓨린 염기의 2번 위치의 클로로기를 수소로 치환한 실시예 10 내지 14의 화합물들은 2-클로로인 화합물들보다 친화력 및 선택성이 뛰어난 것으로 확인되었다.

[434]

[435] <실험예 2> 본 발명의 유도체에 따른 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체에 대한 길항 효과 및 cAMP 억제 실험

[436] 본 발명의 유도체들이 인간 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체에 대하여 길항제로서 효과가 있는가를 알아보기 위하여, CHO 세포에 실시예 4 화합물 및 CI-IB-MECA를 함께 처리하여 본 발명의 유도체들의 길항 효과 및 cAMP 억제 실험을 수행하였다.

[437] 도 1에 나타난 바와 같이, 인간 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체에 대해, 본 발명의 실시예 4 화합물을 농도를 달리 처리한 CHO 세포에서 100% 순수 효현제인 CI-IB-MECA의 효현 효과는 실시예 4 화합물의 농도에 의존하여 저해되는 것으로 확인되었다. 이는 본 발명의 화합물과 CI-IB-MECA가 수용체의 동일한 결합 부위에 서로 경쟁적으로 작용하는 것임을 나타내는 결과이다. 또한, CHO 세포에서 인간 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체를 매개로 하는 cAMP 억제 실험 결과, 본 발명의 실시예 화합물들은 100% 순수 아데노신 A<sub>3</sub> 길항제라는 것을 알 수 있다. 따라서, 본 발명에서 합성된 화합물들은 Schild 분석에 따라 측정된 해리상수 K<sub>B</sub> 값은 1.92 nM이었다.

[438]

[439] <실험예 3~6> 본 발명의 유도체에 따른 항염증 활성 측정

[440] 본 발명의 유도체들의 항염증 활성을 알아보기 위하여 하기와 같은 동물 실험을 수행하였다. 생후 7 주된 수컷 ICR 마우스는 오른쪽 귀에 TPA(12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate, 20  $\mu$ l)가 처리되었다. 15분 이내에 본 발명의 실시예 1~16 화합물을 아세톤(20  $\mu$ l) 또는 증류수 혹은 DMSO와 아세톤을 혼합한 혼합용매(그 조성은 표 2 내지 표 5에 나타냄)에 0.5% 농도로 희석하여 마우스에게 투여하였다. 대조군으로 염증 치료제로 이용되는 히드로코르티손(hydrocortisone)을 같은 농도로 처리하여 동일한 실험을 수행하였다.

[441] 이어서, TPA 처리로부터 6시간 후에 본 발명의 아데노신 유도체 화합물을 두번째 처리하였다. 다시 TPA 처리로부터 24시간 후에 실험 동물을 목 탈구 방법(cervical dislocation method)을 이용하여 안락사시켰다. 다음으로, 6 mm 직경의 펀치를 이용하여 오른쪽 귀 샘플을 얻었다. 그 활성은 미량저울을 이용하여 무게를 측정함으로써 확인할 수 있었다. 저해율(%)은 하기 수학적 1을 이용하여 계산되었다. 실험예 3 내지 6의 처리조성 및 처리량은 표 2 내지 표 5에 나타내었고, 그 항염증 활성 측정 결과를 도 2 내지 도 5에 나타내었다.

[442] 수학적 1

[443] 
$$\text{저해율(\%)} = \frac{1 - (\text{실시에 화합물을 처리한 샘플 무게} - \text{무처리 샘플 무게})}{\text{TPA만 처리한 샘플 무게} - \text{무처리 샘플 무게}}$$

[444] [표.2]

실험예 3	처리조성	처리량
3-1	무처리	-
3-2	TPA만 처리	20 $\mu$ l
3-3	TPA + 아세톤 처리	20 $\mu$ l + 20 $\mu$ l
3-4	TPA + 아세톤 + 실시예 2 화합물	20 $\mu$ l + 0.5% / 20 $\mu$ l
3-5	TPA + 아세톤 + 실시예 3 화합물	20 $\mu$ l + 0.5% / 20 $\mu$ l
3-6	TPA + 아세톤 + 실시예 4 화합물	20 $\mu$ l + 0.5% / 20 $\mu$ l
3-7	TPA + 아세톤 + 히드로코르티손	20 $\mu$ l + 0.5% / 20 $\mu$ l

[445] [표.3]

실험예 4	처리조성	처리량
4-1	무처리	-
4-2	TPA만 처리	20 $\mu$ l
4-3	TPA + 아세톤 처리	20 $\mu$ l + 20 $\mu$ l
4-4	TPA + 아세톤 + 실시예 1 화합물	20 $\mu$ l + 0.5% / 20 $\mu$ l
4-5	TPA + 아세톤 + 실시예 6 화합물	20 $\mu$ l + 0.5% / 20 $\mu$ l
4-6	TPA + 아세톤 + 히드로코르티손	20 $\mu$ l + 0.5% / 20 $\mu$ l

[446] [표.4]

실험예 5	처리조성	처리량
5-1	무처리	-
5-2	TPA만 처리	20 $\mu$ l
5-3	TPA + 혼합용매 처리(혼합용매 = 증류수:아세톤 = 1:4)	20 $\mu$ l + 20 $\mu$ l
5-4	TPA + 혼합용매 + 실시예 5 화합물	20 $\mu$ l + 0.5% / 20 $\mu$ l
5-5	TPA + 혼합용매 + 실시예 7 화합물	20 $\mu$ l + 0.5% / 20 $\mu$ l
5-6	TPA + 혼합용매 + 실시예 8 화합물	20 $\mu$ l + 0.5% / 20 $\mu$ l
5-7	TPA + 혼합용매 + 히드로코르티손	20 $\mu$ l + 0.5% / 20 $\mu$ l

[447] [표5]

실험예 6	처리조성	처리양
6-1	무처리	-
6-2	TPA만 처리	20 $\mu$ l
6-3	TPA + 혼합용매 처리(혼합용매 = DMSO:아세톤 = 1:9)	20 $\mu$ l + 20 $\mu$ l
6-4	TPA + 혼합용매 + 실시예 15 화합물	20 $\mu$ l + 0.5% / 20 $\mu$ l
6-5	TPA + 혼합용매 + 실시예 16 화합물	20 $\mu$ l + 0.5% / 20 $\mu$ l
6-6	TPA + 혼합용매 + 히드로코르티손	20 $\mu$ l + 0.5% / 20 $\mu$ l

[448] 도 2에 나타난 바와 같이, 대조군으로 이용된 히드로코르티손에 비하면 극히 적은 변화지만, 실시예 2, 3 및 4의 화합물을 아세톤에 희석하여 처리한 후 항염증 활성을 조사한 결과, TPA에 의해 유도된 마우스의 귀부종이 소량 감소함을 확인할 수 있었다.

[449] 도 3에 나타난 바와 같이, 본 발명의 실시예 1 및 6의 화합물을 아세톤에 희석하여 처리한 후 조사한 항염증 활성은 도 2에 나타난 실시예 2 내지 4의 화합물보다 4배 이상 월등히 증가된 저해율을 나타냄을 알 수 있었다.

[450] 도 4에 나타난 바와 같이, 증류수와 아세톤의 혼합용매(1:4)에 0.5%로 희석한 본 발명의 실시예 5, 6 및 7의 화합물을 이용하여 조사한 항염증 활성은 각각 17%, 34% 및 53%의 염증 저해율을 나타내었다.

[451] 도 5에 나타난 바와 같이, DMSO와 아세톤의 혼합용매(1:9)에 0.5%로 희석한 본 발명의 실시예 15 및 16의 화합물을 이용하여 조사한 염증 저해율은 각각 59% 및 79%로, 상기 화합물이 항염증 활성을 갖는다는 것을 알 수 있었다.

[452]

[453] &lt;실험예 7&gt; 독성 시험

[454] 본 발명의 실시예 화합물들의 독성을 시험하기 위하여, 동물실험을 수행하였다.  $25 \pm 5$  g의 ICR계 마우스(중앙실험동물)와  $235 \pm 10$  g의 특정병원부재(SPF) 스프라그-도울리(Sprague Dawley, 중앙실험동물) 래트를 각각 3 마리씩 3 군으로 나누어 본 발명의 실시예 2 화합물을 각각 20 mg/kg, 10 mg/kg, 1 mg/kg의 용량으로 복강 투여한 후 24시간 동안 독성여부를 관찰하였다.

[455] 실험 결과, 3군 모두에서 사망한 예를 전혀 관찰할 수 없었고, 체중 증가, 사료 취량 등에서 외견상 대조군과 별다른 증상을 찾아볼 수 없었으며, 따라서 본 발명의 유도체 화합물이 안전한 약물임을 확인할 수 있었다.

[456]

[457] &lt;실험예 8&gt; 본 발명의 유도체를 포함하는 점안제의 안압 강하 효능 실험 (1)

[458] 본 발명의 유도체의 점안 투여에 따른 안압 강하 효능을 알아보기 위하여 하기와 같은 동물 실험을 수행하였다. 크레모포르 EL, 글리세린, 구연산 및 메틸파라벤이 용해된 pH 6.8의 버퍼 용액에 실시예 2의 화합물을 혼합하여

실시에 2의 화합물이 각각 250  $\mu$ M, 500  $\mu$ M 및 750  $\mu$ M 농도로 포함되도록 제조한 점안제를 각각 2 drop씩 2.5~3.0kg의 정상 수컷 New Zealand white rabbit에게 점안 투여하였다. 양성 대조군(positive control)으로서 녹내장 치료제로 이용되는 점안제인 Xalatan®을 동일한 방법으로 투여하였으며, 음성 대조군(negative control)으로서 실험 동물에게 별도의 처리를 하지 않았다.

[459] 이어서, 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 6시간, 12시간 및 24시간 후에 실험 동물의 안압을 측정하고, 그 결과를 도 6에 나타내었다. 도 6에서 Control은 음성 대조군, Drug 250, 500 및 750은 실시예 2의 화합물을 각각 250  $\mu$ M, 500  $\mu$ M 및 750  $\mu$ M 농도로 포함하는 점안제, Xalatan은 양성 대조군을 나타낸다.

[460] 도 6에 나타난 바와 같이, 본 발명의 아데노신 유도체를 포함하는 점안제를 투여한 rabbit에서 상기 점안제의 투여량에 의존적인 안압저하 효과가 있었음을 확인할 수 있다.

[461]

[462] <실험예 9> 본 발명의 유도체를 포함하는 점안제의 안압 강하 효능 실험 (2)

[463] 본 발명의 유도체의 점안 투여에 따른 안압 강하 효능을 알아보기 위하여 하기와 같은 동물 실험을 수행하였다. 녹내장이 유발된 DAB 2J mouse에게 실험예 8에서 제조한 점안제를 하루에 2회씩 점안 투여하였다. 양성 대조군으로서 녹내장 치료제로 이용되는 점안제인 Xalatan®을 동일한 방법으로 투여하였으며, 음성 대조군으로서 실험 동물에게 별도의 처리를 하지 않았다.

[464] 이어서, 점안제를 투여하는 기간 동안 약 2일 마다 실험 동물의 안압을 측정하고, 그 결과를 도 7에 나타내었다. 도 7에서 Control은 음성 대조군, Drug 250, 500 및 750은 실시예 2의 화합물을 각각 250  $\mu$ M, 500  $\mu$ M 및 750  $\mu$ M 농도로 포함하는 점안제, Xalatan은 양성 대조군을 나타낸다.

[465] 도 7에 나타난 바와 같이, 본 발명의 아데노신 유도체를 포함하는 점안제를 투여한 mouse에서 상기 점안제의 투여량에 의존적인 안압저하 효과가 있었음을 확인할 수 있다.

[466]

[467] <실험예 10> 본 발명의 유도체의 경구 투여에 따른 안압 강하 효능 실험

[468] 본 발명의 유도체의 경구 투여에 따른 안압 강하 효능을 알아보기 위하여 하기와 같은 동물 실험을 수행하였다. 10주령 정상 C57BL/6J mice에게 덱사메타손(Dexamethasone)을 점안 투여하여 안압을 상승시키고, 서로 다른 개체들에게 실시예 2의 화합물을 각각 5 mg/kg 1일 1회, 10 mg/kg 1일 1회, 20 mg/kg 1일 1회 및 10 mg/kg 1일 2회를 부형제인 DMSO, PEG400 및 생리식염수액과 함께 경구 투여하였다. 대조군들로서 안압이 상승된 실험 동물에게 상기 부형제만 1일 1회 경구 투여하거나, 실험 동물에게 덱사메타손 처리를 하지 않거나, 안압 강하제인 아세트아미드(Acetazolamide) 4.17 mg/kg를 1일 1회 투여하였다.

[469] 이어서, 22일간 소정 주기로 실험 동물의 안압을 측정하고, 그 결과를 도 8 내지

12에 나타내었다. 도 8 내지 12에서 Control은 실험 동물에게 텍사메타손 처리를 하지 않은 대조군, Vehicle은 안압이 상승된 실험 동물에게 부형제만 경구 투여한 대조군, Acetazolamide는 안압이 상승된 실험 동물에게 안압 강하제인 아세타졸아미드를 투여한 대조군을 나타낸다.

[470] 도 8 내지 12에 나타난 바와 같이, 본 발명의 아데노신 유도체를 경구 투여한 mice에서 상기 아데노신 유도체의 투여량에 의존적인 안압 저하 효과가 있었으며, 실시예 2의 화합물을 20 mg/kg 1일 1회 및 10 mg/kg 1일 2회 투여한 mice는 투여 22일부터 텍사메타손 처리를 하지 않은 정상 mice 대조군과 유사한 안압을 나타냈음을 확인할 수 있다.

[471]

[472] <실험예 11> 본 발명의 아데노신 유도체의 섬유주대(trabecular meshwork) 조직 항섬유화(antifibrotic) 효능 실험

[473] 본 발명의 아데노신 유도체가 안구의 섬유주대 조직에 대한 섬유화를 억제하는 효능이 있는지 알아보기 위하여 하기와 같은 동물 실험을 수행하였다.

[474] 실험예 10에서 안압의 측정이 완료된 각 실험 동물들의 안구 조직을 적출하고 이를 절편한 후 항체를 이용한 면역염색법으로 세포외 기질 단백질들(Fibronectin, SMA 및 MYOC)의 발현 변화를 확인하였으며, 그 결과를 도 13에 나타내었다. 도 13에서 Normal은 실험예 10에서 텍사메타손 처리를 하지 않았던 동물의 섬유주대 조직, Control은 실험예 10에서 부형제만 투여하였던 동물의 섬유주대 조직, Acetazolamide는 실험예 10에서 아세타졸아미드를 투여하였던 동물의 섬유주대 조직을 나타낸다. 형광 염색된 조직은 형광현미경으로 동일한 조건(배율 200x, 노출시간 1초)하에 관찰하였다.

[475] 도 13에 나타난 바와 같이, 부형제만을 투여하였던 동물이나 안압 강하제인 아세타졸아미드를 투여하였던 동물의 섬유주대 조직에서는 피브로넥틴(Fibronectin), 평활근액틴(smooth muscle actin, SMA) 및 마이오실린(MYOC) 단백질 발현의 증가가 관찰되는 반면, 실시예 2의 화합물 20mg/kg을 1일 1회 투여하였던 동물과 10mg/kg을 1일 2회 투여하였던 동물의 섬유주대 조직에서는 상기 세가지 단백질의 발현이 크게 감소되었음을 확인할 수 있다.

[476]

[477] <실험예 12> 본 발명의 아데노신 유도체의 MMP 효소 및 TIMP 효소 단백질 발현 효능 실험

[478] 본 발명의 아데노신 유도체의 섬유주대 조직에 대한 항섬유화 효능이 세포외 기질의 변화를 조절하는 MMP 및 TIMP 효소 단백질의 발현과 관련이 있는지 확인하기 위하여 다음과 같은 동물 실험을 수행하였다.

[479] 실험예 10에서 안압의 측정이 완료된 각 실험 동물들의 안구 조직에 대해 MMP 및 TIMP 효소를 대상으로 이들 단백질과 mRNA 발현량을 측정하였으며, 그 결과를 도 14 내지 17에 나타내었다. 도 14 및 15는 각각 MMP(MMP2, MMP9) 및

TIMP(TIMP 1, TIMP2) 효소의 단백질 발현량을 나타낸 것이며, 도 16 및 17은 mRNA 발현량을 나타낸 것이다. 도 14 내지 17에서 Normal은 실험예 10에서 텍사메타손 처리를 하지 않았던 동물의 발현량, Control은 실험예 10에서 부형제만 투여하였던 동물의 발현량, Acetazolamide는 실험예 10에서 아세타졸아미드를 투여하였던 동물의 발현량을 나타낸다.

[480] 도 14 내지 17에 나타난 바와 같이, 부형제만을 투여하였던 동물이나 안압 강하제인 아세타졸아미드를 투여하였던 동물의 섬유주대 조직에서는 정상군(Normal)에 비해 MMP 효소의 단백질과 mRNA 발현량이 유의적으로 감소하였고 TIMP 효소의 단백질과 mRNA 발현량은 유의적으로 증가하였다. 반면, 실시예 2의 화합물 20mg/kg을 1일 1회 투여하였던 동물과 10mg/kg을 1일 2회 투여하였던 동물의 섬유주대 조직에서는 정상군(Normal)에 비해 MMP 효소의 단백질과 mRNA 발현량이 유의적으로 증가하였고 TIMP 효소의 단백질 및 mRNA 발현량은 유의적으로 감소하였음을 확인할 수 있다.

[481] 상술한 바와 같은 일련의 실험 결과들을 통해, 본 발명의 아데노신 유도체는 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체 길항제들이 공통적으로 가지고 있는 것으로 알려져 있는 안방수 생성 억제를 통한 안압 강하 효과 외에도 섬유주대 조직의 섬유화 억제를 통한 안방수 배출 촉진을 통한 이중 약리기전(dual mechanism)을 통해 안압을 저하시키는 작용을 하는 것으로 확인되었다.

[482] 시판중인 녹내장 치료제들은 위에서 언급된 두 가지 약리기전 중의 한 가지 기전을 통하여 안압을 강하시키나, 본 발명의 아데노신 유도체는 두 가지 작용기전을 모두 가지고 있기 때문에 녹내장의 예방 및 치료에 매우 적합한 조성물로서 사용될 수 있음을 확인할 수 있다.

[483]

[484] <실험예 13> 본 발명의 아데노신 유도체의 물리화학적 특성 시험

[485] 본 발명의 아데노신 유도체의 물리화학적 특성을 시험하기 위하여 생체 외(in vitro)에서 실시예 2의 화합물에 대한 실험을 실시하고, 그 결과를 표 6에 나타내었다. 혈장(plasma) 안정성(stability) 및 단백질 결합도(protein binding)는 Rat와 사람의 혈장을 이용하여 측정하였다.

[486] [표6]

물성(ADME 특성)	값
Kinetic solubility <sup>®</sup>	361.0 $\mu$ M (148.8 $\mu$ g/ml)
Equilibrium solubility	6.7 $\mu$ M (2.76 $\mu$ g/ml)
Log P	3.18
pKa	11.33
PAMPA	-4.49
Plasma stability	>99.9 (Rat), 98.9 (Human)
Plasma protein binding	90.2(Rat), 98.7 (Human)

[487]

[488] 표 6에 나타난 바와 같이, 본 발명의 아데노신 유도체는 경구 제제에 의한 경구 투여에 적합한 흡수, 분포, 대사 및 배설(ADME) 특성 값을 갖는다는 점을 확인할 수 있다.

[489]

[490] <실험예 14~18> 본 발명의 아데노신 유도체의 경구 투여에 대한 약동력학 시험  
 [491] 본 발명의 아데노신 유도체의 경구 투여 후의 흡수, 분포, 대사 및 배설(ADME) 특성을 시험하기 위하여 생체내(in vivo)에서 실시예 2의 화합물의 PK(Pharmacokinetic) 특성을 측정하였다.

[492] 표 7과 같이 실험 동물에게 실시예 2의 화합물을 투여방법을 달리하여 투여하였다. 정맥 투여는 대퇴정맥에 삽입한 tube를 통해 투여하고, 경구 투여는 oral gavage를 이용하여 구강으로 투입하는 방식으로 수행하였다.

## [493] [표7]

실험예	실험 동물	투여방법
14-1	8주령 SD male rat	실시에 2의 화합물 5 mg/kg을 정맥 투여
14-2	8주령 SD male rat	실시에 2의 화합물 5 mg/kg을 경구 투여
15-1	8주령 SD male rat	실시에 2의 화합물 2 mg/kg을 정맥 투여
15-2	8주령 SD male rat	실시에 2의 화합물 10 mg/kg을 경구 투여
16	8주령 ICR male mice	실시에 2의 화합물 10 mg/kg을 경구 투여
17-1	Dog	실시에 2의 화합물 2 mg/kg을 정맥 투여
17-2	Dog	실시에 2의 화합물 10 mg/kg을 용매에 용해시켜 경구 투여
17-3	Dog	실시에 2의 화합물 10 mg/kg을 캡슐 내 분말상태로 경구 투여
18-1	8주령 SD male rat	실시에 2의 화합물 10 mg/kg을 0.5 wt% 메틸 셀룰로오스 2 mL/kg에 용해시켜 경구 투여
18-2	8주령 SD male rat	실시에 2의 화합물 10 mg/kg을 5 wt% DMSO, 40 wt% PEG400, 55 wt% D.W.가 혼합된 용매에 용해시켜 경구 투여

[494] 투여 후 24시간 동안 소정 시간 간격으로 채혈하여 혈액을 원심분리한 후 혈장을 분리하고, 적정 유기용매를 사용하여 혈장 시료를 전 처리한 후 LC-MS/MS로 농도를 분석하였다. WinNonlin(Pharsight, USA)을 이용하여 실시에 2의 화합물의 혈중 농도-시간 데이터를 분석하였으며, 이에 대한 그래프를 도 20 내지 24에 나타내었고, 이로부터 산출한 noncompartmental pharmacokinetic parameter에 대한 결과를 표 8 내지 12에 나타내었다. 도 18 내지 22에서 I.V.는 정맥투여군, P.O.는 구강투여군을 나타내고, 표 8 내지 12의 각 파라미터에 대한 정의는 표 13에 나타내었다.

## [495] [표8]

Parameters	I.V., 5 mg/kg	P.O., 5 mg/kg
T <sub>max</sub> (h)	NA	1.33 ± 0.577
C <sub>max</sub> (µg/mL)	NA	1.45 ± 0.255
T <sub>1/2</sub> (h)	3.6 ± 0.589	3.26 ± 0.945
AUC <sub>t</sub> (µg·h/mL)	14.04 ± 2.55	6.98 ± 0.584
AUC <sub>∞</sub> (µg·h/mL)	14.11 ± 2.59	7.04 ± 0.551
CL (L/h/kg)	0.363 ± 0.07	NA
V <sub>ss</sub> (L/kg)	0.881 ± 0.203	NA
F <sub>r</sub> (%)	NA	49.74

NA, not applicable; ND, not detected; NC, not calculated

[496] [표9]

Parameters	IV, 2 mg/kg	PO, 10 mg/kg
$T_{max}$ (hr)	-	2.42 ± 3.13
$C_{max}$ (µg/mL)	-	2.71 ± 0.183
$T_{1/2}$ (hr)	6 ± 2.98	3.34 ± 0.075
$AUC_t$ (µg-hr/mL)	5.2 ± 0.548	26.5 ± 5.88
$AUC_{\infty}$ (µg-hr/mL)	5.49 ± 0.3	26.7 ± 0.0750
CL (L/kg/hr)	0.365 ± 0.019	-
$V_{ss}$ (L/kg)	2.27 ± 0.863	-
$F_r$ (%)	-	>99.9

[497] [표10]

Parameters	P.O., 10 mg/kg
$T_{max}$ (h)	6.13 ± 3.75
$C_{max}$ (µg/mL)	8.57 ± 1.52
$T_{1/2}$ (h)	3.61 ± 0.3
$AUC_t$ (µg-h/mL)	100 ± 13.2
$AUC_{\infty}$ (µg-h/mL)	102 ± 13.5
CL (L/h/kg)	NA
$V_{ss}$ (L/kg)	NA
$F_r$ (%)	NA

NA, not applicable; ND, not detected; NC, not calculated

[498] [표11]

Parameters	G1, IV, 2 mg/kg	G2, PO, 10 mg/kg	G3, PO, 10 mg/kg
$T_{max}$ (h)	NA	1.67 ± 0.58	2 ± 0
$C_{max}$ (µg/mL)	NA	0.467 ± 0.073	1.14 ± 0.23
$T_{1/2}$ (h)	2.17 ± 0.867	4.21 ± 1.41	5.53 ± 3.06
$AUC_t$ (µg-h/mL)	0.948 ± 0.464	3.88 ± 1.03	5.64 ± 0.84
$AUC_{\infty}$ (µg-h/mL)	1.07 ± 0.62	3.99 ± 1.09	6.35 ± 0.83
CL (L/h/kg)	2.27 ± 1.04	NA	NA
$V_{ss}$ (L/kg)	6.02 ± 0.79	NA	NA
$F_r$ (%)	NA	82.0	>99.9

NA, not applicable; ND, not detected; NC, not calculated

[499] [표12]

Parameters	0.5%MC, 10 mg/kg	기존 Vehicle, 10 mg/kg
$T_{max}$ (hr)	1.33 ± 0.58	2.42 ± 3.13
$C_{max}$ (µg/mL)	5.72 ± 6.11	2.71 ± 0.183
$T_{1/2}$ (hr)	4.56 ± 2.8	3.34 ± 0.075
$AUC_t$ (µg-hr/mL)	40.1 ± 26.8	26.5 ± 5.88
$AUC_{\infty}$ (µg-hr/mL)	41.4 ± 26.03	26.7 ± 0.0750
CL (L/kg/hr)	-	-
$V_{ss}$ (L/kg)	-	-
$F_r$ (%)	-	-

[500] [표13]

Parameters	Description
$T_{max}$ (hr)	time for $C_{max}$
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	maximum plasma concentration
$T_{1/2}$ (hr)	terminal half-life
$AUC_t$ ( $\mu\text{g hr/mL}$ )	areas under the plasma concentration-time curve
$AUC_{\infty}$ ( $\mu\text{g hr/mL}$ )	areas under the plasma concentration-time curve from time
CL (L/kg/hr)	total clearance from plasma
$V_{ss}$ (L/kg)	steady-state volume of distribution
$F_t$ (%)	bioavailability ( $AUC_{PO}/AUC_{IV}$ ) X 100

[501] 도 18과 표 8은 실험에 14(14-1 및 14-2)의 혈중 농도-시간 데이터로부터 얻은 그래프 및 파라미터 값이며, 도 19와 표 9는 실험에 15(15-1 및 15-2)의 혈중 농도-시간 데이터로부터 얻은 그래프 및 파라미터 값이다. 도 18 및 19와 표 8 및 9에 나타난 바와 같이, 본 발명의 아데노신 유도체는 반감기( $T_{1/2}$ )가 최대 3.34 시간 이상으로 장시간 노출되며, 정맥 투여와 비교할 시 생체이용률( $F_t$ )이 최대 99.9% 이상으로 경구 투여에 적합한 특성을 갖는다는 것을 확인할 수 있다.

[502] 도 20과 표 10은 실험에 16의 혈중 농도-시간 데이터로부터 얻은 그래프 및 파라미터 값이다. 도 20과 표 10에 나타난 바와 같이, 본 발명의 아데노신 유도체는 mice에서도 반감기( $T_{1/2}$ )가 3.61 시간 정도로 장시간 노출되어 경구 투여에 적합한 특성을 갖는다는 점을 확인할 수 있다.

[503] 도 21과 표 11은 실험에 17(17-1, 17-2 및 17-3)의 혈중 농도-시간 데이터로부터 얻은 그래프 및 파라미터 값이다. 도 21에서 G2 및 G3는 각각 용매에 용해시켜 경구 투여한 경우와 캡슐 내 분말상태로 경구 투여한 경우를 나타낸다. 도 21과 표 11에 나타난 바와 같이, 본 발명의 아데노신 유도체는 dog에서 반감기( $T_{1/2}$ )가 최대 5.53 시간 이상으로 rat나 mice 보다도 장시간 노출되어 경구 투여에 적합한 특성을 가지며, 특히 캡슐 내에 분말상태로 충전하여 투여한 경우 반감기( $T_{1/2}$ ) 및 생체이용률( $F_t$ ) 등의 특성이 보다 향상된다는 점을 확인할 수 있다.

[504] 도 22와 표 12는 실험에 18(18-1 및 18-2)의 혈중 농도-시간 데이터로부터 얻은 그래프 및 파라미터 값이다. 도 22와 표 12에 나타난 바와 같이, 본 발명의 아데노신 유도체는 경구 투여에 있어 메틸 셀룰로오스(MC)와 함께 투여되는 것이 종래의 부형제인 디메틸설폭사이드(DMSO), 폴리에틸렌글리콜(PEG), 증류수(D.W.) 등과 함께 투여되는 것보다 우수한 특성을 갖는다는 점을 확인할 수 있다.

[505]

[506] &lt;실험에 19&gt; 본 발명의 아데노신 유도체의 독성 시험

[507] 본 발명의 아데노신 유도체의 독성을 시험하기 위하여 실시예 2의 화합물에 대해 세포 독성(cytotoxicity), 심장 독성(hERG ligand binding assay), 유전 독성 및 단회 독성을 평가하였다.

[508] 먼저, 실시예 2의 화합물의 세포 독성을 시험하기 위해 Cyto X™ cell viability assay kit를 이용하였다. 시험 결과, 실시예 2의 화합물에 의한  $IC_{50}$ 이 각각의

세포주에서 10  $\mu\text{M}$  이상으로서 일반 세포독성에 대해 안전한 것으로 평가되었다.

[509] 실시예 2의 화합물의 심장 독성을 시험하기 위해 red fluorescent hERG channel ligand tracer의 hERG channel protein 결합 정도에 따른 형광편광(fluorescence polarization) 평가를 통해 심장 안정성을 평가하는 non-electrophysiological 시험법을 사용하였다. 시험 결과, 실시예 2의 화합물 10  $\mu\text{M}$ 에 대한 저해율은 기준치인 50 % 이하로서, 심장 독성에 대해 안전한 것으로 평가되었다.

[510] 실시예 2의 화합물의 유전 독성을 시험하기 위해 히스티딘 요구성 살모넬라균(TA98, TA100, TA1535 및 TA1537 균주) 및 트립토판 요구성 대장균(WP2uvrA(pKM101) 균주)을 이용하여 대사활성화 비존재하 및 존재하 각각의 경우에 대해 실시예 2의 화합물의 유전자돌연변이 유발성을 평가하였다. 평가 결과, 실시예 2의 화합물은 대사활성화 유무에 관계없이 각 균주의 모든 용량에서 복귀변이 콜로니수가 음성대조군의 2배를 초과하지 않았고, 용량의존적인 증가도 관찰되지 않았으며, 양성대조군에서는 각 균주에 대한 복귀변이 콜로니수가 음성대조군과 비교하여 2배 이상 확실하게 증가하였다. 이상의 결과로부터, 실시예 2의 화합물은 유전 독성에 대해 안전한 것으로 평가되었다.

[511] 실시예 2의 화합물의 단회 독성을 시험하기 위해 male rat과 female rat 5마리 각각에게 실시예 2의 화합물 2,000 mg/kg을 단회 투여하였다. 시험 결과, 사망한 실험 동물은 없었으며, 상기 결과에 따라 실시예 2의 화합물은 단회 독성에 대해 안전한 것으로 평가되었다.

[512] 표 14는 이상의 본 발명의 아데노신 유도체에 대한 독성 시험 결과를 정리한 것이다. 표 14에 나타난 바와 같이, 본 발명의 아데노신 유도체는 세포 독성, 심장 독성, 유전 독성 및 단회 독성에 대해 안전하다는 점을 확인할 수 있다.

[513] [표14]

시험 종류	독성
세포 독성 평가	발견되지 않음
심장 독성 평가	발견되지 않음
유전 독성 평가	발견되지 않음
단회 독성 평가	발견되지 않음

[514]

[515] <실험예 20> 본 발명의 아데노신 유도체를 포함하는 경구 투여제의 안정성 평가

[516] 본 발명의 아데노신 유도체를 포함하는 경구 투여제의 안정성을 평가하기 위하여 하기와 같이 실험하였다.

[517] 경구 투여제의 부형제로 사용될 수 있는 0.5 wt% 메틸 셀룰로오스를 실시예 2의 화합물에 첨가하여 음파처리(sonication)하고 균질화한 후, 실온에서

보관하는 군과 4°C에서 보관하는 군으로 나누어 각각 1, 3, 7 및 10일 후에 Waters UPLC를 이용하여 대조군인 0.5% 메틸 셀룰로오스와의 농도 비교를 통해 안정성(stability)을 측정하였으며, 그 결과를 표 15에 나타내었다.

[518] [표15]

보관 조건		안정성(%)		
		200 µg/ml	1000 µg/ml	3000 µg/ml
대조군		100±28.7	100±9.55	100±5.40
실온(RT) 보관	1일 후	84.3±4.10	82.7±16.3	90.5±6.44
	3일 후	76.3±8.12	82.7±37.0	80.5±5.01
	7일 후	80.9±14.6	75.4±6.66	101±13.2
	10일 후	90.3±23.2	94.2±9.17	92.2±2.17
4°C 보관	1일 후	118±21.4	76.5±11.7	84.8±17.9
	3일 후	125±40.2	87.6±9.26	94.8±2.55
	7일 후	88.3±17.3	80.1±27.7	89.7±8.30
	10일 후	93.8±44.8	79.5±22.0	99.0±3.87

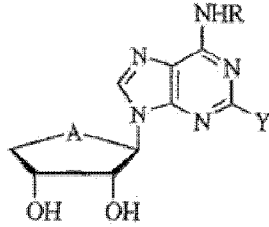
[519]

[520] 표 15에 나타난 바와 같이, 본 발명의 아데노신 유도체는 경구 투여제로 조제되었을 때 그 안정성이 보관 조건 및 보관 시간에 따라 유의적인 차이를 보이지 않았는바, 본 발명의 아데노신 유도체는 경구 제제에 의한 경구 투여에 적합함을 확인할 수 있다.

[521] 이상 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 실시예들을 설명하였지만, 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 그 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 실시될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

## 청구범위

- [청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 안질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.  
화학식 1



(상기 식에서,

A는 S이고,

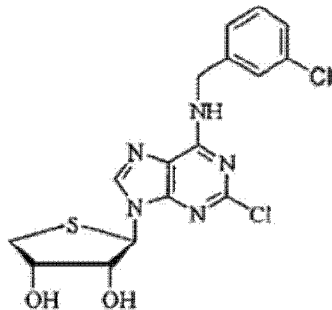
R은 비치환되거나, 독립적으로 또는 선택적으로 1 또는 2 이상의  $C_6\sim C_{10}$ 의 아릴로 치환된 직쇄 또는 측쇄의  $C_1\sim C_5$ 의 알킬, 비치환되거나 독립적으로 또는 선택적으로 할로겐 및 직쇄 또는 측쇄의  $C_1\sim C_4$ 의 알콕시가 1 또는 2 이상으로 치환된 벤질 또는 히드록시카보닐로 치환된 벤질이며,

Y는 H 또는 할로겐 원소이다.)

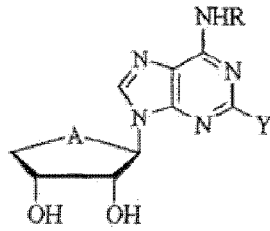
- [청구항 2] 제1 항에 있어서,  
상기 안질환은 안압 상승 및 녹내장 중 하나 이상을 포함하는 안질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

- [청구항 3] 제1 항에 있어서,  
상기 화학식 1은 하기 화학식 A로 표시되는 화합물인 안질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

화학식 A



- [청구항 4] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 안질환 예방 또는 치료용 경구 투여제.  
화학식 1



(상기 식에서,

A는 S이고,

R은 비치환되거나, 독립적으로 또는 선택적으로 1 또는 2 이상의 C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>의 아릴로 치환된 직쇄 또는 측쇄의 C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>의 알킬, 비치환되거나 독립적으로 또는 선택적으로 할로젠 및 직쇄 또는 측쇄의 C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>의 알콕시가 1 또는 2 이상으로 치환된 벤질 또는 히드록시카보닐로 치환된 벤질이며,

Y는 H 또는 할로젠 원소이다.)

[청구항 5]

제4 항에 있어서,

상기 안질환은 안압 상승 및 녹내장 중 하나 이상을 포함하는 안질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 6]

제4 항에 있어서,

메틸 셀룰로오스(Methyl cellulose, MC), 디메틸설폭사이드(Dimethyl sulfoxide, DMSO), 폴리에틸렌글리콜(Polyethylene glycol, PEG) 및 증류수로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상을 포함하는 부형제를 더 포함하는 안질환 예방 또는 치료용 경구 투여제.

[청구항 7]

제6 항에 있어서,

상기 부형제는 05 wt% 메틸 셀룰로오스를 포함하는 안질환 예방 또는 치료용 경구 투여제.

[청구항 8]

제4 항에 있어서,

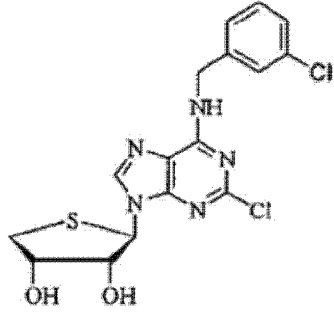
상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 분말 상태로 캡슐 내에 충전되는 안질환 예방 또는 치료용 경구 투여제.

[청구항 9]

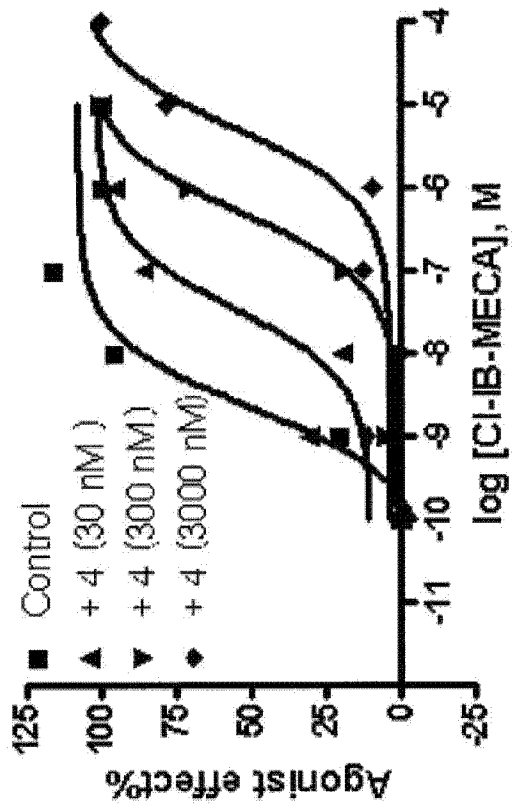
제4 항에 있어서,

상기 화학식 1은 하기 화학식 A로 표시되는 화합물인 안질환 예방 또는 치료용 경구 투여제.

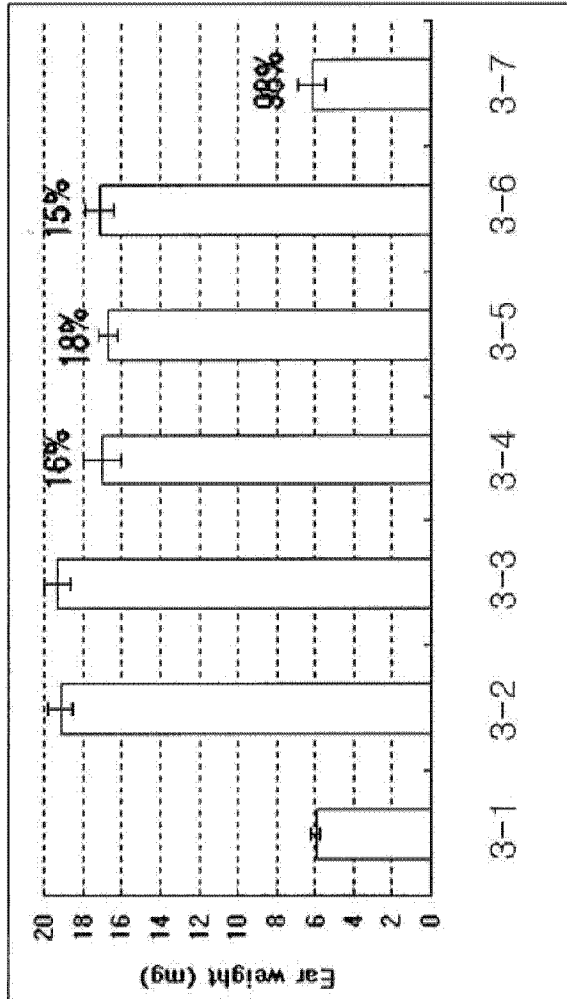
화학식 A



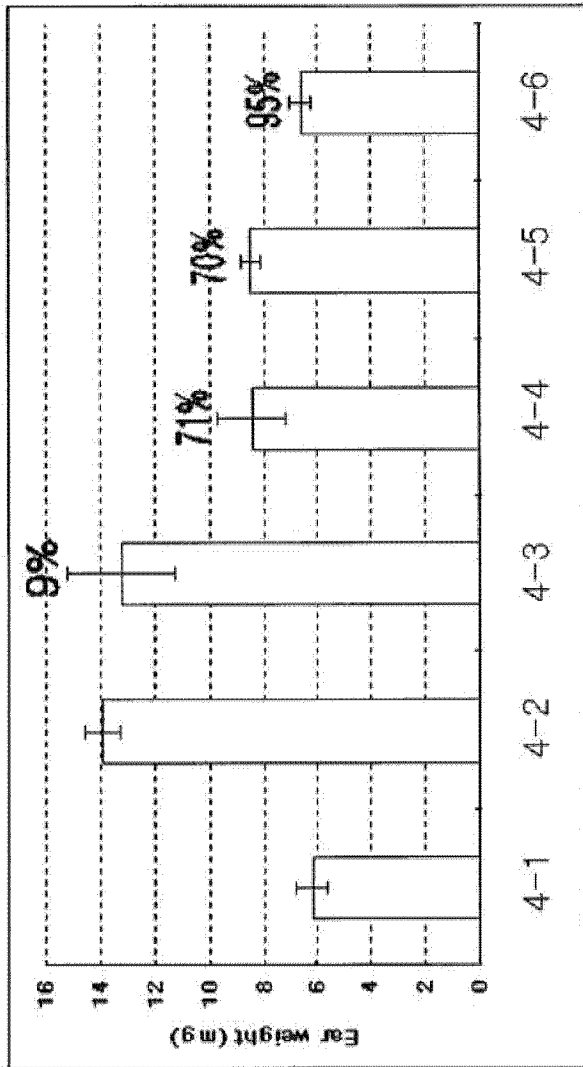
[도1]



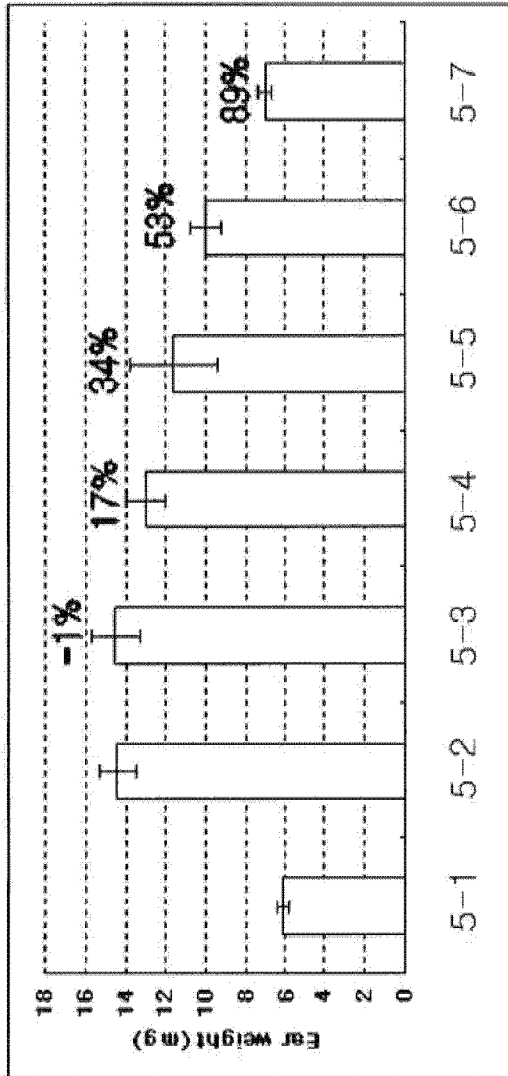
[도2]



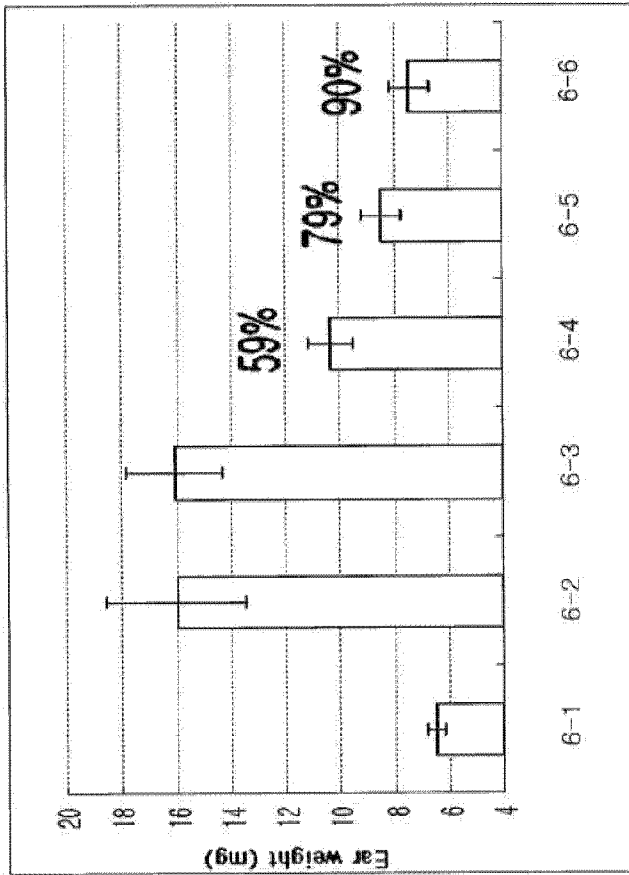
[도3]



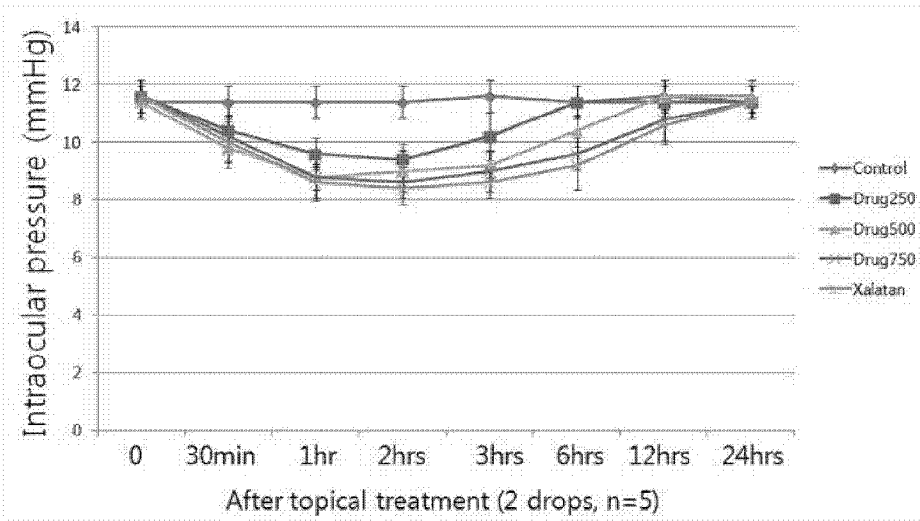
[도4]



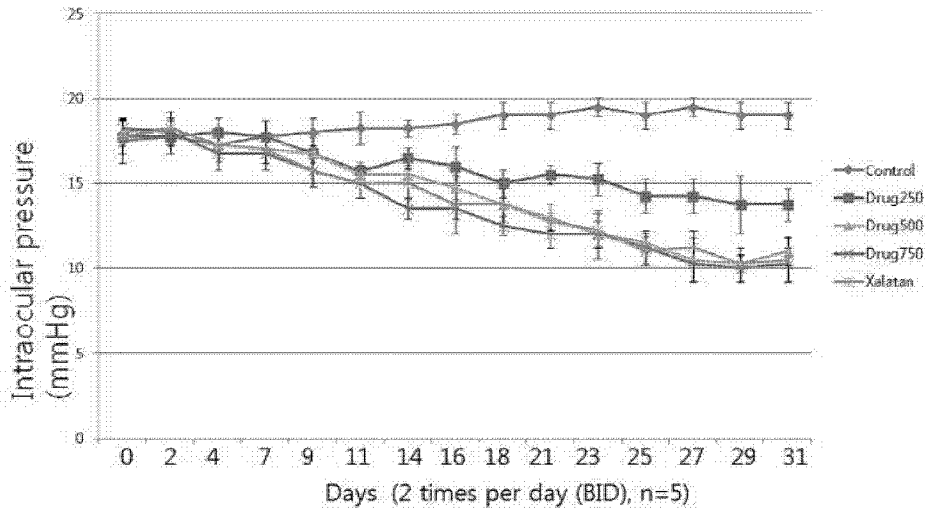
[도5]



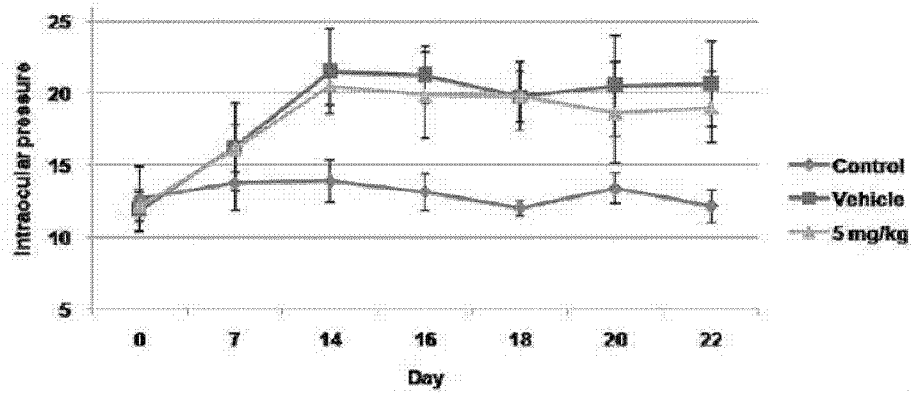
[도6]



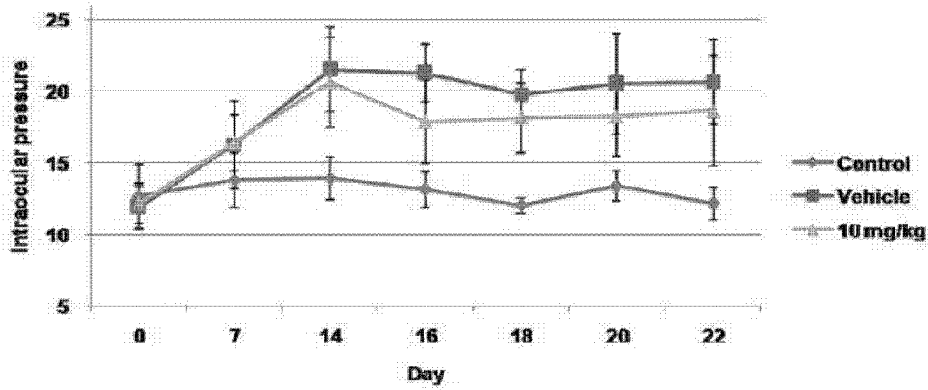
[도7]



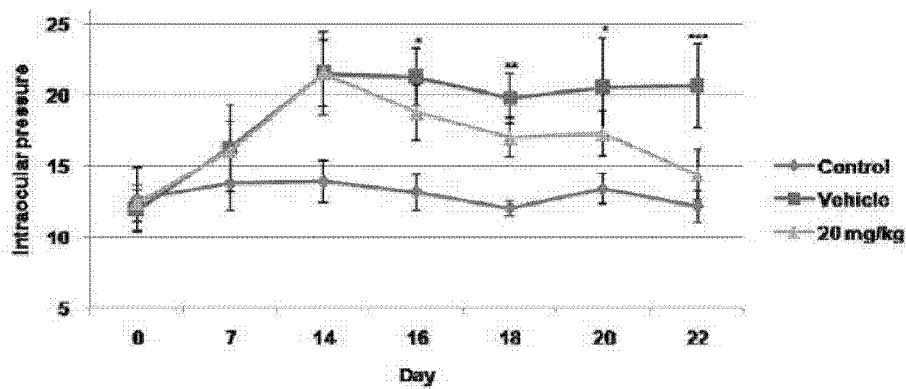
[도8]



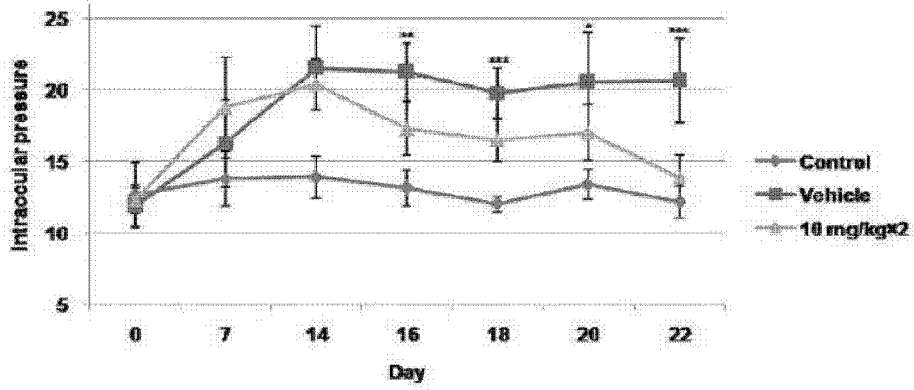
[도9]



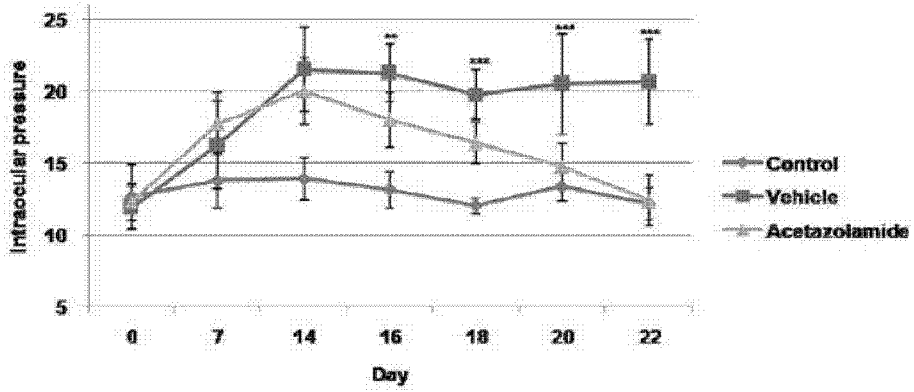
[도10]



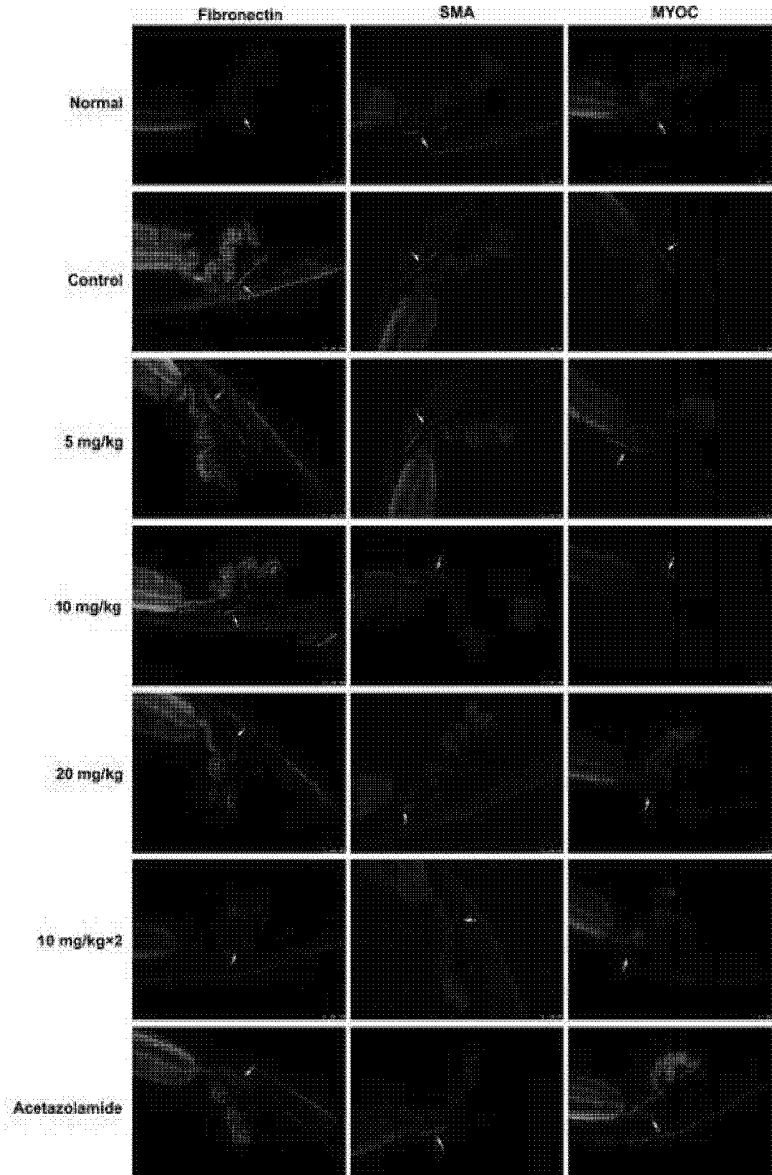
[도11]



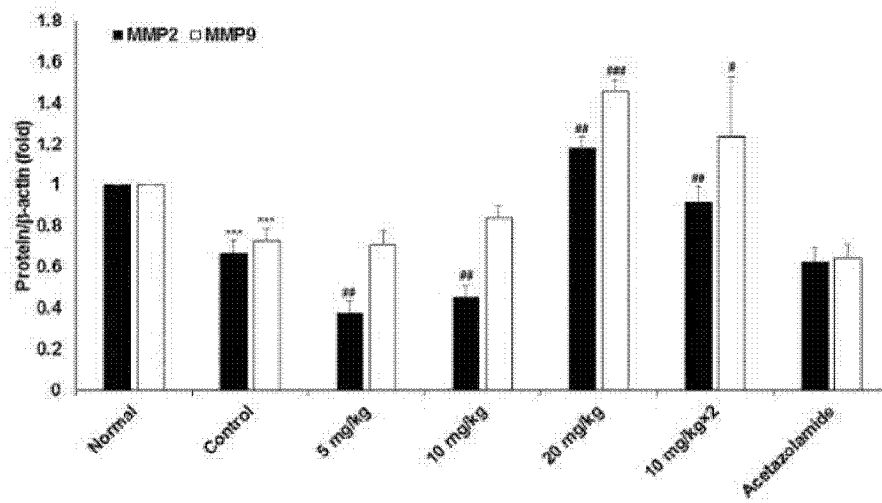
[도12]



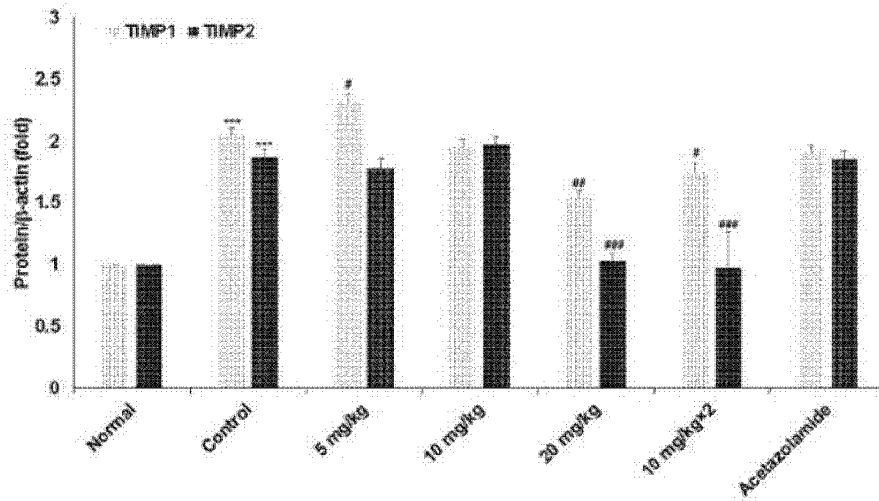
[도13]



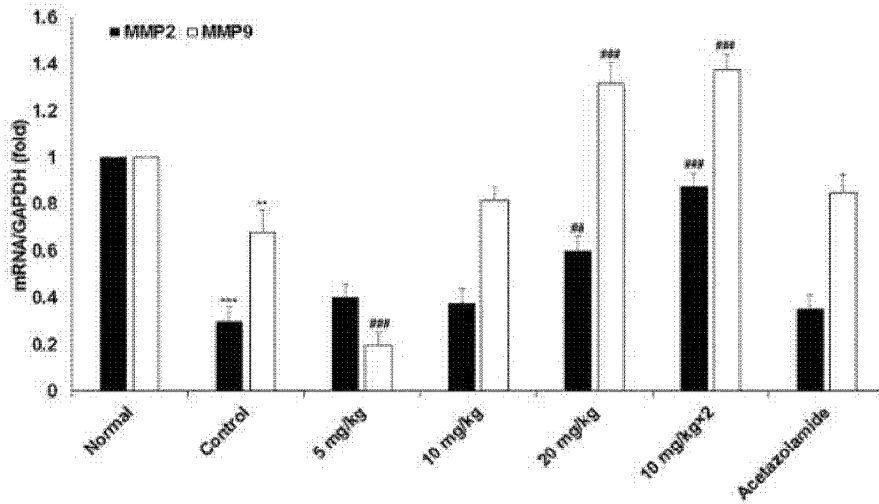
[도14]



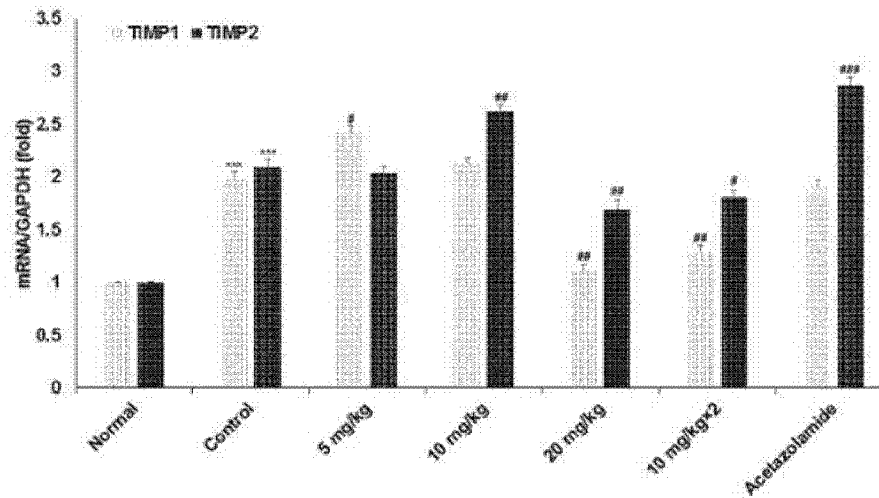
[도 15]



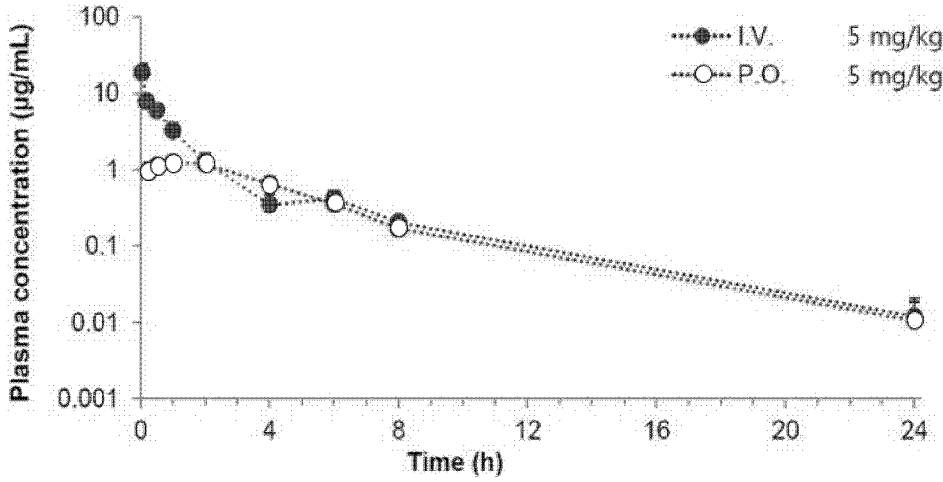
[도 16]



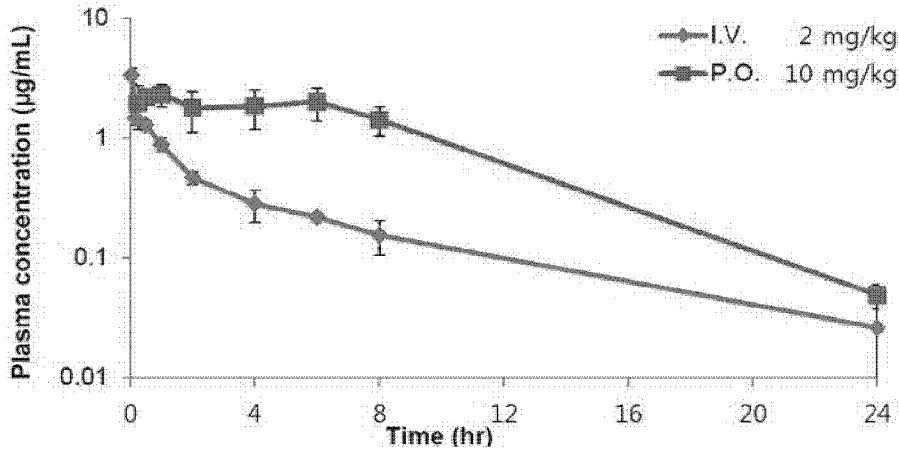
[도 17]



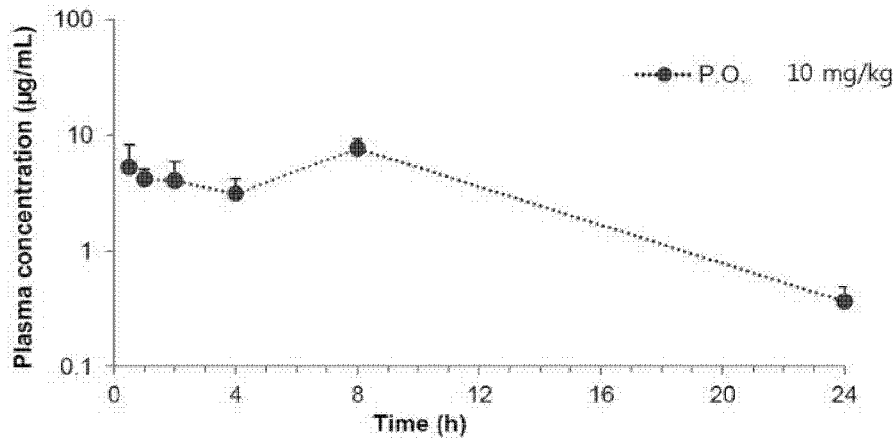
[도18]



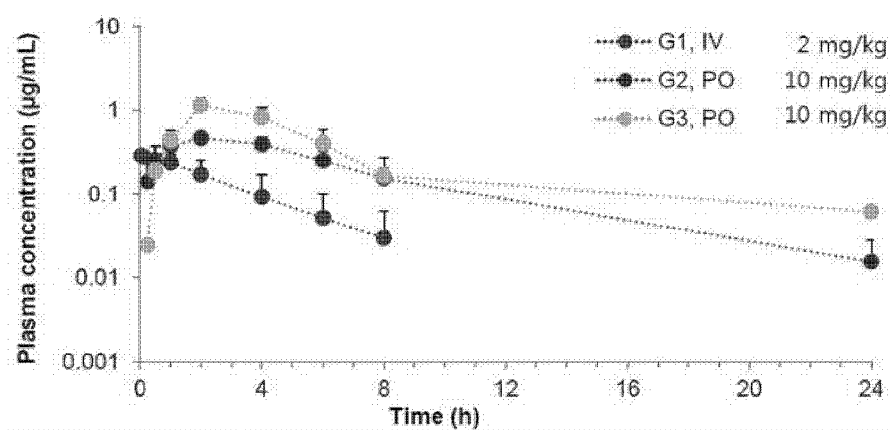
[도19]



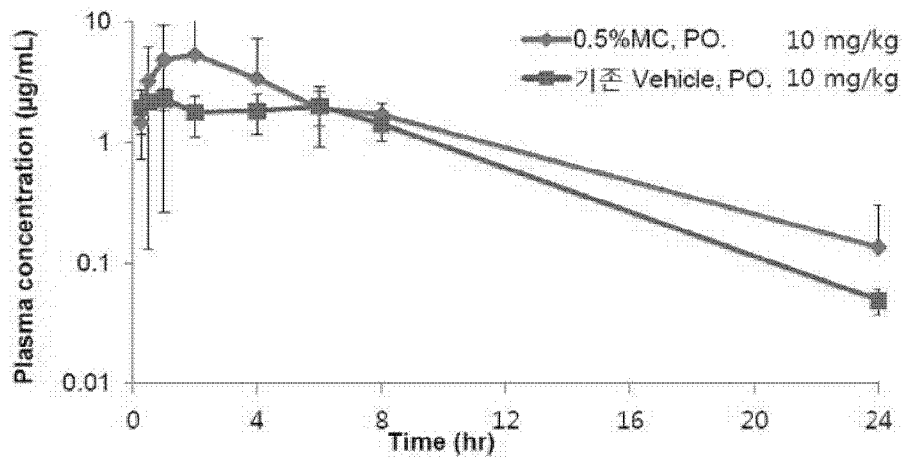
[도20]



[도21]



[도22]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2018/003274

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

*A61K 31/7076(2006.01)i, A61K 9/00(2006.01)i, A61K 9/50(2006.01)i*

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 31/7076; C12N 5/16; A61K 9/00; A61K 38/00; C07H 1/00; C07H 19/16; A61K 9/50

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  
Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above  
Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as aboveElectronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
eKOMPASS (KIPO internal), STN Express (Registry, Caplus), Google & Keywords: eye disease, benzylamino, purine, tetrahydrothiophene, adenosine A3

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008-045330 A2 (THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA) 17 April 2008 See abstract; paragraphs [0010], [0031]-[0033]; claims 1-5, 10.	1,2,4-8
Y		3,9
X	WO 2012-125400 A1 (ACORN BIOMEDICAL, INC.) 20 September 2012 See abstract; paragraphs [0007], [0008], [0043], [0044], [00143], [00144]; claims 1-15.	1,2,4-8
Y		3,9
Y	US 2010-0137577 A1 (JEONG, L. S. et al.) 03 June 2010 See abstract; page 9, left column, example 2; page 14, table 1, compound 2; claims 1, 4, 18, 20.	3,9
X	WANG, Z. et al., "Nucleoside-derived Antagonists to A3 Adenosine Receptors Lower Mouse Intraocular Pressure and Act across Species", Experimental Eye Research, 2010 [Electronic publishing: 28 October 2009], vol. 90, no. 1, pages 146-154 See abstract; page 147, figure 1; page 150, table 2; page 151, left column.	1,2,4-8
Y		3,9
PX	KR 10-1805400 B1 (FUTURE MEDICINE CO., LTD.) 07 December 2017 See claims 4, 6-8; paragraphs [0012]-[0030].	1-9

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

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search

28 JUNE 2018 (28.06.2018)

Date of mailing of the international search report

28 JUNE 2018 (28.06.2018)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office  
Government Complex-Daejeon, 189 Sconsa-ro, Daejeon 302-701,  
Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/KR2018/003274**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
WO 2008-045330 A2	17/04/2008	AU 2007-307157 A1 BR P10715318 A2 CA 2665616 A1 EP 2076267 A2 EP 2076267 A4 JP 2010-505848 A MX 2009003750 A US 2009-0258836 A1 WO 2008-045330 A3	17/04/2008 16/07/2013 17/04/2008 08/07/2009 31/07/2013 25/02/2010 18/06/2009 15/10/2009 26/06/2008
WO 2012-125400 A1	20/09/2012	NONE	
US 2010-0137577 A1	03/06/2010	AU 2007-348394 A1 AU 2007-348394 B2 CA 2680179 A1 CA 2680179 C CN 101801970 A CN 101801970 B EP 2142549 A1 EP 2142549 A4 EP 2142549 B1 JP 2010-520271 A JP 5306238 B2 US 9018371 B2 WO 2008-108508 A1	12/09/2008 15/08/2013 12/09/2008 16/02/2016 11/08/2010 06/11/2013 13/01/2010 27/07/2011 10/07/2013 10/06/2010 02/10/2013 28/04/2015 12/09/2008
KR 10-1805400 B1	07/12/2017	NONE	

**A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))**  
A61K 31/7076(2006.01)i, A61K 9/00(2006.01)i, A61K 9/50(2006.01)i

**B. 조사된 분야**

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)  
A61K 31/7076; C12N 5/16; A61K 9/00; A61K 38/00; C07H 1/00; C07H 19/16; A61K 9/50

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌  
한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC  
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))  
eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN Express(Registry, Caplus), Google & 키워드: 안질환, 벤질아미노, 퓨린, 테트라하이드로티오펜, 아데노신 A3

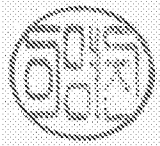
**C. 관련 문헌**

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	WO 2008-045330 A2 (THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA) 2008.04.17 요약; 단락 [0010], [0031]-[0033]; 청구항 1-5, 10 참조.	1,2,4-8
Y		3,9
X	WO 2012-125400 A1 (ACORN BIOMEDICAL, INC.) 2012.09.20 요약; 단락 [0007], [0008], [0043], [0044], [00143], [00144]; 청구항 1-15 참조.	1,2,4-8
Y		3,9
Y	US 2010-0137577 A1 (JEONG, L. S. 등) 2010.06.03 요약; 페이지 9, 왼쪽 컬럼, 예 2; 페이지 14, 표 1, 화합물 2; 청구항 1, 4, 18, 20 참조.	3,9
X	WANG, Z. 등, "Nucleoside-derived antagonists to A3 adenosine receptors lower mouse intraocular pressure and act across species", Experimental Eye Research, 2010 [전자공개: 2009.10.28], 제90권, 제1호, 페이지 146-154 초록; 페이지 147, 도면 1; 페이지 150, 표 2; 페이지 151, 왼쪽 컬럼 참조.	1,2,4-8
Y		3,9
PX	KR 10-1805400 B1 (퓨처메디신 주식회사) 2017.12.07 청구항 4, 6-8; 단락 [0012]-[0030] 참조.	1-9

추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.  대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

\* 인용된 문헌의 특별 카테고리:  
 "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌  
 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.  
 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.  
 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌  
 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일 2018년 06월 28일 (28.06.2018)	국제조사보고서 발송일 2018년 06월 28일 (28.06.2018)
--	---

ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578	심사관 이명진 전화번호 +82-42-481-8474	
---	------------------------------------	---

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2008-045330 A2	2008/04/17	AU 2007-307157 A1 BR PI0715318 A2 CA 2665616 A1 EP 2076267 A2 EP 2076267 A4 JP 2010-505848 A MX 2009003750 A US 2009-0258836 A1 WO 2008-045330 A3	2008/04/17 2013/07/16 2008/04/17 2009/07/08 2013/07/31 2010/02/25 2009/06/18 2009/10/15 2008/06/26
WO 2012-125400 A1	2012/09/20	없음	
US 2010-0137577 A1	2010/06/03	AU 2007-348394 A1 AU 2007-348394 B2 CA 2680179 A1 CA 2680179 C CN 101801970 A CN 101801970 B EP 2142549 A1 EP 2142549 A4 EP 2142549 B1 JP 2010-520271 A JP 5306238 B2 US 9018371 B2 WO 2008-108508 A1	2008/09/12 2013/08/15 2008/09/12 2016/02/16 2010/08/11 2013/11/06 2010/01/13 2011/07/27 2013/07/10 2010/06/10 2013/10/02 2015/04/28 2008/09/12
KR 10-1805400 B1	2017/12/07	없음	