

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.

C07D 233/44 (2006.01)  
C07D 405/12 (2006.01)  
A61K 31/496 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)

(45) 공고일자 2006년03월17일  
(11) 등록번호 10-0562605  
(24) 등록일자 2006년03월13일

(21) 출원번호	10-2003-7006504	(65) 공개번호	10-2003-0065512
(22) 출원일자	2003년05월14일	(43) 공개일자	2003년08월06일
번역문 제출일자	2003년05월14일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2001/012776	(87) 국제공개번호	WO 2002/40453
국제출원일자	2001년11월05일	국제공개일자	2002년05월23일

(81) 지정국

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

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

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

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

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

(30) 우선권주장 60/248,888 2000년11월14일 미국(US)

(73) 특허권자 에프. 호프만-라 로슈 아게  
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124

(72) 발명자 야한기르알람  
미국캘리포니아주95148산호세벨리릿지래인3655

(74) 대리인 김창세

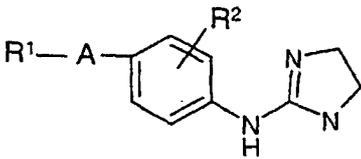
심사관 : 이민정

(54) 프로스타글란딘 I<sub>2</sub> 길항제로서의 치환된2-페닐아미노이미다졸린 페닐 케톤 유도체

요약

본 발명은 일반적으로 프로스타글란딘 I<sub>2</sub>(IP) 수용체 조절제, 특히 IP 수용체 길항제인, 하기 화학식 I로 표현되는 화합물, 및 개별적인 이성질체, 이성질체의 라세미 또는 비-라세미 혼합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다:

화학식 I



상기 식에서,

R<sup>1</sup>은 선택적으로 치환된 아틸이고, 이때, R<sup>1</sup>은 (C<sub>1-6</sub>)알킬, 알콕시, 아틸, 아틸옥시, 아르알킬옥시, 할로겐, 할로겐알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 니트로, 사이클로알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴에서 독립적으로 선택된 하나, 둘 또는 세 개의 치환체로 선택적으로 치환되고,

R<sup>2</sup>는 수소, (C<sub>1-6</sub>)알킬 또는 할로겐이고,

A는 -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 또는 -C(O)-CH<sub>2</sub>-O-이고,

n은 2 내지 6의 정수이다.

본 발명은 추가로 이런 화합물을 함유하는 약학 조성물, 이런 화합물의 제조 방법 및 통증, 염증, 요도 질병 상태, 호흡기 질병 상태, 부종 형성 또는 저혈압성 혈관 질병과 연관된 질병을 치료하기 위한 이들의 용도에 관한 것이다.

명세서

기술분야

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 개별적인 이성질체, 이성질체의 라세미 또는 비-라세미 혼합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다:



상기 식에서,

$R^1$ 은 선택적으로 치환된 아릴이고, 이때,  $R^1$ 은  $(C_{1-6})$ 알킬, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 할로겐, 할로겐알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 니트로, 사이클로알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴에서 독립적으로 선택된 하나, 둘 또는 세 개의 치환체로 선택적으로 치환되고,

$R^2$ 는 수소,  $(C_{1-6})$ 알킬 또는 할로겐이고,

A는  $-C(O)-(CH_2)_n-$  또는  $-C(O)-CH_2-O-$ 이고,

n은 2 내지 6의 정수이다.

놀랍게도 화학식 I의 화합물이 프로스타글란딘  $I_2$ (IP) 수용체 길항제임이 밝혀졌다.

### 배경기술

프로스타글란딘 또는 프로스타노이드(PG)는 막 인지질에서 유래된 생활성 화합물의 그룹이고, 3, 4 또는 5개의 이중 결합을 함유하는 탄소수 20의 필수 지방산과 사이클로펜탄 고리로부터 형성된다. 이들은 문자 D, E, F, G, H 또는 I로 표시되는 여러개의 주요 부류에 속하며, 사이클로펜탄 고리에 대한 치환에 의해 구별된다. 주된 부류는 아래첨자 1, 2 또는 3에 의해 추가로 나누어지며, 이 숫자들은 지방산 전구체를 반영한다. 따라서,  $PGI_2$ 는 이중 고리 구조를 갖고, 아래첨자 2는 이것이 아라키돈산과 연관되어 있음을 나타낸다.

$PGI_2$ (또한 프로스타사이클린으로 알려져 있음)는 혈소관 및 혈관에 작용하여 응집을 억제하고, 혈관을 확장시키고, 혈관 항상성에 중요한 것으로 생각된다.  $PGI_2$ 는 손상되지 않은 혈관 벽의 항응혈 성질에 기여할 수 있는 것으로 제시되어왔다.  $PGI_2$ 는 또한 혈관수축자의 작용에 반대하는 기능을 하는 혈관 상태의 생리학적 조절자로서 생각된다. 이들 혈관 작용의 중요성은 패혈성 쇼크와 연관된 저혈압에  $PGI_2$ 가 참여함으로써 강조된다. 비록 프로스타글란딘이 혈관의 투과성에 직접적인 영향을 갖는 것으로 보이지는 않지만,  $PGI_2$ 는 염증이 생긴 영역에서 혈액 흐름을 촉진시킴으로써 부종 형성 및 백혈구 침윤을 현저히 개선시킨다. 따라서, IP 수용체 길항제는 패혈성 쇼크와 연관된 저혈압을 경감시킬 수 있고, 부종 형성을 감소시킬 수 있고, 혈우병 및 출혈을 포함하지만 이로 한정되지 않는 과도한 출혈과 연관된 상태를 예방할 수 있다.

설치류에서의 여러 가지 생체내 진통 연구는  $PGI_2$ 가 통각과민의 유도에서 주요한 역할을 하는 것으로 제안하였다. 유사하게, 시험관 내 연구는 " $PGI_2$  선택"(IP) 수용체가 감각 뉴런 작용의 중요한 조절자로서 작용하는 것으로 제시하는 상당한 근거를 제공하였다. 감각 뉴런은 아데닐 사이클라제 및 포스포리파제 C 둘 모두에 연관됨에 따라, cAMP 의존형 단백질 키나제 및 단백질 키나제 C의 활성화와 연관되어 있어, 이들 수용체는 이온 채널 활성화, 및 이에 따른 신경전달물질의 분비에 막강한 효과를 미칠 수 있다. 염증성 통증에서 IP 수용체의 중요한 역할에 대한 증거가 IP 수용체가 없는 형질변환 쥐에서의 최근 연구에서 얻어졌다(무라타(T. Murata) 등의 문헌[Nature, 1997, 388, 678-682]).

통각과민의 중개자인 것에 추가하여, 프로스타글란딘은 배뇨근 평활근의 긴장, 방광 점막의 손상 및 신경 자극과 같은 생리 자극에 반응하여 방광에서 국소적으로 생성되는 것으로 알려져 있다(안데르슨(K. Anderson)의 문헌 [Pharmacological Reviews, 1993, 45(3), 253-308]).  $PGI_2$ 는 인간의 방광에서 분비되는 주된 프로스타글란딘이다. 프로스타글란딘이 방광에 채워짐으로써 생겨나는 방광 근육 긴장 및 방광 확대에 의한 도입성 C-섬유의 활성화사이의 연결일 수 있는 것으로 제안되고 있다. 프로스타글란딘이 방광 장애의 병태 생리학에 관여될 수 있는 것으로 제안되어 왔다. 따라서, 프로스타글란딘 IP 수용체의 길항물질은 이런 질환의 치료에 유용할 것으로 예상된다.

$PGI_2$ 가 천식과 같은 호흡기 장애에서 또는 알레르기원의 존재에 반응하여 생성되기 때문에, IP 수용체의 길항물질은 또한 호흡기 알레르기에 유용한 것으로 예상된다.

프로스타글란딘 및 이들의 수용체에 대한 추가의 정보가 굿맨(Goodman) 및 길맨(Gillman)의 문헌[The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9판, McGrawHill, New York, 1996, 26장, p.601-616]에 개시되어 있다.

다음의 문헌에서 화학식 I의 화합물과 연관된 화합물이 개시되어 있다. 미국 특허 제 6,184,242 호(블레이(Bley) 등)는 특정한 2-(치환된 페닐)아미노 이미다졸린 유도체를 언급하고 있다. 미국 특허 제 5,364,944 호 및 제 5,218,124 호(파일리(Failli) 등)는 리폭시게나제(lipoxygenase) 억제성, 포스포리파제(phospholipase) A2 억제성 및 류코트리엔 길항제 활성을 갖고 있어 소염제, 알레르기 치료제 및 세포보호제(cytoprotective agent)로서 유용한 것으로 개시되어 있는 특정한 치환된 벤조일벤젠-, 비페닐- 및 2-옥사졸-알칸산 유도체를 언급하고 있다. 미국 특허 제 5,326,776 호(윈(Winn) 등)는 고혈압, 부종, 신장 기능부전, 양성 전립선 비대증, 당뇨병 신장병, 당뇨병 망막변증, 알츠하이머병 또는 울혈성 심부전증, 녹내장, 동맥경화증, 발작, 당뇨와 연관된 다양한 장애 및 CNS 장애를 치료하는데 유용한 안지오텐신 II 수용체 길항제로서 개시되는 특정한 치환된 페닐 유도체를 개시하고 있다. 미국 특허 제 4,889,868 호 및 제 4,588,737 호(후양(Huang))에서는 특정한 비스-이미다졸리노아미노 유도체가 소염, 천식 치료 및 알레르기 치료 성질을 갖고 추가로 심근 경색의 치료에 유용한 리폭시게나제 및 포스포리파제 C 억제제 및 혈소판 활성화 인자 수용체 길항제로서 개시되어 있다. 미국 특허 제 4,396,617 호 및 제 4,374,143 호(돌만(Dolman)) 및 쿠이퍼스(Kuipers))는 콩의 녹병, 밀의 갈병(brown rust) 및 곡물의 백분병에 대한 살진균 활성을 갖는 것으로 개시된 특정한 2-아릴이미노-이미다졸리딘을 언급하고 있다. 특정한 2-(치환된 페닐이미노)이미다졸리딘 유도체는 어린 암탉이 알을 낳기 시작하는 것을 지연시키고, 성숙한 암탉이 알을 낳는 것을 중단시키고, 인공적으로 탈피시키는데 유용한 것으로 미국 특허 제 4,287,201 호(올슨(Olson) 등)에 개시되어 있다.

2-아릴아미노-2-이미다졸린 유도체의 제조 방법은 미국 특허 제 3,931,216 호(프란츠마이르(Franzmair))에 개시되어 있다. 영국 특허원 제 GB 2 038 305 호(뒤파 인터내셔널 리서치(Duphar International Research)에게 양도됨)는 담배 또는 토마토 식물에서 옆 싹의 성장을 억제하거나, 잔디 성장을 억제하거나, 분재용 식물을 만드는 데 사용되는 것으로 개시되어 있는 특정한 이미다졸리딘 화합물을 언급하고 있다. 유럽 특허원 제 0 017 484 호(후지사와 파마슈티칼(Fujisawa Pharmaceutical))는 고혈압, 염증 및 내장 장애의 치료 및 다양한 원인의 통증의 완화에 유용한 것으로 개시된 특정한 2-이미다졸린 유도체를 언급하고 있다. 특정한 1-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일)아미노페닐]-3-치환된 페닐]-2-프로펜-1-온 유도체는 스리바스타바(Srivastava, V.K.) 등의 문헌[Pharmazie 1986, 41, 598-599]에서 파킨슨병 치료제로서 개시되어 있다.

블레이 등의 문헌[Trends in Pharmacological Sciences 1998, 19(4), 141-147]에서는 염증성 통증에서 IP 프로스타노이드 수용체의 역할을 언급하고 있다. 스미스(Smith) 등의 문헌[British Journal of Pharmacology, 1998, 124(3), 513-523]에서는 래트의 감각 뉴런에서 프로스타노이드 수용체가 유발하는 반응의 특성에 대해 언급하고 있다. 프로스타사이클린 수용체가 없는 마우스의 변화된 통증 인식 및 염증 반응이 무라타(Murata) 등의 문헌[Nature 1997, 388(6643), 678-682]에 보고되어 있다. 앤더슨(Anderson, K-E)의 문헌[Pharmacological Reviews 1993, 45(3), 253-308]에서는 하부 요도 평활근 및 음경 발기 조직의 약리학에 대해 언급하고 있다. 프로스타노이드 수용체의 분류: 프로스타노이드 수용체 및 이들의 아형의 성질, 분포 및 구조가 콜먼(Coleman) 등의 문헌[Pharmacological Review 1994, 46(2), 205-229]에 개시되어 있다.

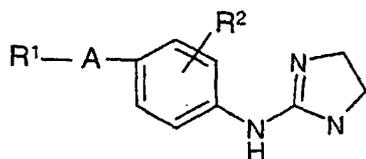
본원에 개시되어 있는 모든 문헌, 특허 및 특허원은 각각 본원에 참고로 인용되어 있다.

**발명의 상세한 설명**

본 발명의 목적은 프로스타글란딘 I<sub>2</sub>(IP) 수용체 길항제로서의 화학식 I의 치환된-페닐 케톤 유도체, 및 이들을 함유하는 연관된 약학 조성물, 치료제로서의 이들의 용도 및 이러한 화합물을 제조하는 방법이다.

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 이의 개별적인 이성질체, 이성질체들의 라세미 또는 비-라세미 혼합물 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다:

화학식 I



상기 식에서,

R<sup>1</sup>은 선택적으로 치환된 아릴이고, 이때, R<sup>1</sup>은 저급 알킬, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 할로젠, 할로겐알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 니트로, 사이클로알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴에서 독립적으로 선택된 하나, 둘 또는 세 개의 치환체로 선택적으로 치환되고,

R<sup>2</sup>는 수소, 저급 알킬 또는 할로젠이고,

A는 -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 또는 -C(O)-CH<sub>2</sub>-O-이고,

n은 2 내지 6의 정수이다.

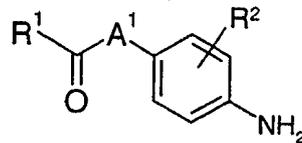
본 발명은 또한 하나 이상의 적합한 담체와 혼합된 하나 이상의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 개별적인 이성질체, 이성질체들의 라세미 또는 비-라세미 혼합물 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의 치료 효과량을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 바람직한 양태에서, 약학 조성물은 IP 수용체 길항제를 이용한 치료에 의해 경감되는 질병 상태를 갖는 대상에게 투여하기 적합하다.

본 발명은 또한 IP 수용체 길항제를 이용하는 치료에 의해 경감되는 질병 상태를 치료 또는 예방하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 개별적인 이성질체, 이성질체들의 라세미 또는 비-라세미 혼합물 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의 용도에 관한 것이다. 바람직한 양태에서, 이런 치료가 필요한 대상은 통증과 연관된 질병 상태, 예를 들면 염증성 통증, 신경장애 통증, 암 통증, 급성 통증, 만성 통증, 외과적 통증, 치아 통증, 생리전 통증, 내장 통증, 화상으로 인한 통증, 편두통, 군발성 두통, 신경통, 외상후 손상, 기능성 대장 장애(예를 들면 민감성 대장 증후군)와 연관된 통증, 통각과민 또는 복합 부위 증후군을 갖는다. 다른 바람직한 양태에서, 이런 치료가 필요한 환자는 염증과 연관된 질병 상태, 예를 들면 박테리아, 진균 감염, 바이러스 감염, 특발성 방광 염증, 남용, 노령, 영양 결핍, 전립선염 또는 결막염 통증을 갖는다.

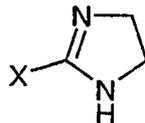
다른 바람직한 양태에서, 이런 치료가 필요한 대상은 요도 질병 상태와 연관된 질병 상태, 예를 들면 방광 출구 폐색, 노실금, 감소된 방광능, 빈뇨, 절박요실금, 복압 요실금, 방광 과민성, 양성 전립선 비대증(BPH), 전립선염, 배뇨근 과다반사, 빈뇨, 야뇨증, 뇨 절박증, 과활성 방광, 골반 과민증, 절박 요실금, 요도염, 전립선염, 골반 통증 증후군, 전립선통증, 방광염 또는 특발성 방광 과민증을 갖고 있다. 다른 바람직한 양태에서, 이런 치료가 필요한 환자는 알레르기 또는 천식과 같은 호흡기 질병 상태와 연관된 질병 상태를 갖고 있다. 다른 바람직한 양태에서는, 이런 치료가 필요한 대상은 부종 형성 또는 저혈압성 혈관 질병과 연관된 질병 상태를 갖고 있다.

본 발명은 또한 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 I의 화합물을 생성하고, 경우에 따라, 화학식 I의 화합물을 약학적으로 허용가능한 염으로 전환시키는, 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:

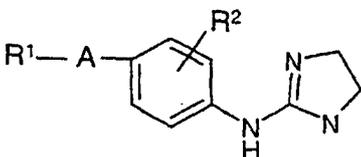
화학식 II



화학식 III



화학식 I



상기 식에서,

$A^1$ 은  $-(CH_2)_n-$  또는  $-CH_2O-$ 이고,

$R^1$ ,  $R^2$ , A 및 n은 제 1 항에 정의된 바와 같고,

X는 할로젠이다.

달리 언급되지 않으면, 명세서 및 특허청구범위를 포함하는 본원에서 사용되는 다음과 같은 용어들은 하기에 주어진 정의를 갖는다. 본원의 명세서 및 특허청구범위에서 사용되는 바와 같은 단수의 형태들은 명확하게 언급되어 있지 않는 한 복수를 포함함에 주의해야만 한다.

"아실"(또는 알카노일)은 라디칼  $-C(O)-R^a$ (이때,  $R^a$ 는 본원에 정의된 바와 같은 저급 알킬이다)을 의미한다. 아실 라디칼의 예에는 포밀, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴 등이 포함되지만 이로 한정되지는 않는다.

"알킬"은 달리 언급되지 않는한 탄소 및 수소 원자만으로 구성된 탄소수 1 내지 12의 1가 선형 또는 분지형 포화 탄화수소 라디칼을 의미한다. 알킬 라디칼의 예에는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, n-헥실, 옥틸, 도데실 등이 포함되지만, 이로 한정되지는 않는다.

"저급 알킬" 또는 " $(C_{1-6})$ 알킬"은 달리 언급되지 않으면, 탄소 및 수소 원자만으로 구성된 탄소수 1 내지 6의 1가 선형 또는 분지형 포화 탄화수소 라디칼을 의미한다. 저급 알킬 라디칼의 예에는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, sec-부틸, tert-부틸, n-부틸, n-펜틸, n-헥실 등이 포함되지만, 이로 한정되지는 않는다.

"알콕시"는 라디칼  $-O-R^b$ (이때,  $R^b$ 는 본원에 정의된 바와 같은 저급 알킬 라디칼이다)을 의미한다. 알콕시 라디칼의 예에는 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시 등이 포함되지만 이로 한정되지는 않는다.

"알콕시카보닐"은 라디칼  $-C(O)-OR^c$ (이때,  $R^c$ 는 본원에 정의된 바와 같은 저급 알킬 라디칼이다)을 의미한다. 알콕시카보닐 라디칼의 예에는 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 이소프로폭시카보닐 등이 포함되지만 이로 한정되지는 않는다.

"알킬아미노"는 라디칼  $-NHR^d$ (이때,  $R^d$ 는 본원에 정의된 바와 같은 저급 알킬 라디칼이다)을 의미한다. 알킬아미노 라디칼의 예에는 메틸아미노, 에틸아미노, 부틸 아미노 등이 포함되지만 이로 한정되지는 않는다.

"알킬아미노카보닐"은 라디칼  $-C(O)-NHR^e$ (이때,  $R^e$ 는 본원에 정의된 바와 같은 저급 알킬 라디칼이다)을 의미한다. 알킬아미노카보닐 라디칼의 예에는 메틸아미노카보닐, 에틸아미노카보닐, 이소프로필아미노카보닐 등이 포함되지만 이로 한정되지는 않는다.

"알킬설포닐"은 라디칼  $-SO_2R^f$ (이때,  $R^f$ 는 본원에 정의된 바와 같은 저급 알킬 라디칼이다)을 의미한다. 알킬설포닐 라디칼의 예에는 메탄설포닐, 에탄설포닐, 프로판설포닐 등이 포함되지만 이로 한정되지는 않는다.

"아르알킬"은 라디칼  $-R^gR^h$ (이때,  $R^g$ 는 본원에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이고,  $R^h$ 는 본원에 정의된 바와 같은 저급 아릴 라디칼이다)을 의미한다. 아르알킬 라디칼의 예에는 벤질, 페닐에틸, 3-페닐프로필 등이 포함되지만 이로 한정되지는 않는다.

"아르알킬옥시"는 라디칼  $-O-R^i$ (이때,  $R^i$ 는 본원에 정의된 바와 같은 아르알킬 라디칼이다)을 의미한다. 아르알킬옥시 라디칼의 예에는 벤질옥시, 페닐에틸옥시 등이 포함되지만 이로 한정되지는 않는다.

"아릴"은 달리 언급되지 않으면, 1개의 개별적인 고리, 또는 하나 이상의 고리가 방향족인 하나 이상의 축합 고리로 구성되고, 저급 알킬, 알콕시, 하이드록시, 시아노, 티오알킬, 할로젠, 할로젠알킬, 하이드록시알킬, 니트로, 알콕시카보닐, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카보닐, 카보닐아미노, 아미노설포닐, 설포닐아미노, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시,

및/또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있는 1가 방향족 카보사이클릭 라디칼을 의한다. 아릴 라디칼의 예에는 페닐, 나프틸, 비페닐, 인다닐 등이 포함되지만 이로 한정되지는 않는다.

"아릴옥시"는 라디칼  $-OR^i$  (이때,  $R^i$ 는 본원에서 정의된 바와 같은 아릴 라디칼이다)을 의미한다. 아릴옥시 라디칼의 예에는 페녹시 등이 포함되지만 이로 한정되지는 않는다.

"사이클로알킬"은 달리 언급되지 않으면 하이드록시, 시아노, 저급 알킬, 저급 알콕시, 티오알킬, 할로젠, 할로젠알킬, 하이드록시알킬, 니트로, 알콕시카보닐, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카보닐, 카보닐아미노, 아미노설포닐, 설포닐아미노 및/또는 트리플루오로메틸에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있는 하나 이상의 고리로 구성된 1가의 포화 카보사이클릭 라디칼을 의한다. 사이클로알킬 라디칼의 예에는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 3-에틸사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 등이 포함되지만 이로 한정되지는 않는다.

"디알킬아미노"는 라디칼  $-NR^kR^l$  (이때,  $R^k$  및  $R^l$ 은 각각 독립적으로 본원에서 정의된 바와 같은 저급 알킬 라디칼이다)을 의미한다. 디알킬아미노 라디칼의 예에는 디메틸아미노, 메틸 에틸아미노, 디에틸아미노, 메틸 프로필아미노 등이 포함되지만 이로 한정되지는 않는다.

"디알킬아미노카보닐"은 라디칼  $-C(O)-NR^mR^n$  (이때,  $R^m$  및  $R^n$ 은 각각 독립적으로 본원에서 정의된 바와 같은 저급 알킬 라디칼이다)을 의미한다. 디알킬아미노카보닐 라디칼의 예에는 디메틸아미노카보닐, 디에틸아미노카보닐, 메틸프로필아미노카보닐 등이 포함되지만 이로 한정되지는 않는다.

"에틸렌디옥시"는 라디칼  $-OCH_2CH_2O-$ 를 의미한다.

"할로젠"은 라디칼 플루오로, 브로모, 클로로 및/또는 요오도를 의미한다.

"할로젠알킬"은 본원에서 정의된 바와 같은 하나 이상의 할로젠 원자로 임의의 위치에서 치환된 본원에서 정의된 바와 같은 알킬을 의미한다. 할로젠알킬 라디칼의 예에는 1,2-디플루오로프로필, 1,2-디클로로프로필, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸 등이 포함되지만 이로 한정되지는 않는다.

"헤테로아릴"은 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로 원자를 고리 내부에 도입한 고리를 하나 이상 갖는 1가 방향족 카보사이클릭 라디칼을 의한다. 헤테로아릴 라디칼은 달리 언급되지 않으면 하이드록시, 시아노, 저급 알킬, 저급 알콕시, 티오알킬, 할로젠, 할로젠알킬, 하이드록시알킬, 니트로, 알콕시카보닐, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카보닐, 카보닐아미노, 아미노설포닐, 설포닐아미노 및/또는 트리플루오로메틸에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있다. 헤테로아릴 라디칼의 예에는 이미다졸릴, 옥사졸릴, 피라지닐, 티오펜릴, 퀴놀릴, 벤조푸릴, 피리딜, 인돌릴, 피롤릴, 피라닐, 나프티리디닐 등이 포함되지만 이로 한정되지는 않는다.

"헤테로사이클릴"은 하나 이상의 고리로 구성되고, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로 원자가 도입된, 고리 원자가 3 내지 7개인 1가 포화 카보사이클릭 라디칼을 의한다. 헤테로사이클릭 라디칼은 달리 언급되지 않으면 저급 알킬, 알콕시, 아실, 티오알킬, 할로젠, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 할로젠알킬, 니트로, 알콕시카보닐, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카보닐, 알킬아미노카보닐, 디알킬아미노카보닐, 알콕시카보닐, 카보닐아미노, 알킬설포닐, 아미노설포닐, 헤테로아릴옥시 및/또는 설포닐아미노에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있다. 헤테로사이클릭 라디칼의 예에는 모폴리닐, 피페라지닐, 메틸피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로피라닐, 티오모폴리닐 등이 포함되지만, 이로 한정되지는 않는다. 헤테로사이클릭 라디칼의 바람직한 치환체에는 저급 알킬, 아실, 알콕시카보닐, 알킬아미노카보닐 또는 알킬설포닐이 포함되지만 이로 한정되지는 않는다.

"하이드록시알킬"은 하나 이상의 하이드록시 기로 치환된 본원에 정의된 바와 같은 알킬을 의미한다. 하이드록시알킬 라디칼의 예에는 하이드록시메틸, 2-하이드록시에틸, 2-하이드록시프로필, 3-하이드록시프로필, 2-하이드록시부틸, 3-하이드록시부틸, 4-하이드록시부틸, 2,3-디하이드록시프로필, 1-(하이드록시메틸)-2-하이드록시에틸, 2,3-디하이드록시부틸, 3,4-디하이드록시부틸 및 2-(하이드록시메틸)-3-하이드록시프로필 등이 포함되지만 이로 한정되지는 않는다.

"메틸렌디옥시"는 라디칼  $-OCH_2O-$ 를 의미한다.

"선택적" 또는 "선택적으로"는 후속적으로 기술되는 사건 또는 상황이 일어날 수도 있지만, 반드시 일어날 필요는 없고, 설명에 사건 또는 상황이 일어나는 경우와 일어나지 않는 경우가 포함됨을 의미한다. 예를 들면 "선택적 결합"은 결합이 존재하거나 존재하지 않을 수 있음을 의미하고, 이 설명에는 단일, 이중 또는 삼중 결합이 포함된다.

"선택적으로 치환된 페닐"은 달리 언급되지 않으면 저급 알킬, 알콕시, 하이드록시, 시아노, 티오알킬, 할로젠, 할로젠알킬, 하이드록시알킬, 니트로, 알콕시카보닐, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카보닐, 카보닐아미노, 아미노설포닐, 설포닐아미노, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시 및/또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐 고리를 의미한다.

"이성질체"는 동일한 화학식을 갖고 있지만, 원자의 결합의 성질 또는 순서, 또는 공간상에서 원자의 배열이 다른, 서로 다른 화합물들을 의미한다. 공간에서 원자의 배열이 다른 이성질체는 "입체이성질체"로 언급된다. 서로 거울상이고 광학 활성인 입체이성질체는 "에난티오머"라 불리고, 서로 거울상이 아닌 입체이성질체들은 "부분입체이성질체"라 불린다.

"비회전성 이성질체"는 중앙 결합 주위의 큰 기의 회전 장애로 인해 회전이 제한되는 이성질체를 의미한다.

"키랄 이성질체"는 하나의 키랄 중심을 갖는 화합물을 의미한다. 이것은 서로 반대되는 키랄성을 갖는 2개의 에난티오머 형태를 갖고 개별적인 에난티오머로서 또는 에난티오머의 혼합물로서 존재할 수 있다. 서로 반대의 키랄성을 갖는 개별적인 에난티오머 형태를 동일한 양 함유하는 혼합물을 "라세미 혼합물"이라 부른다. 하나 이상의 키랄 중심을 갖는 화합물은 개별적인 부분입체이성질체 또는 "부분입체이성질성 혼합물"이라 불리는 부분입체이성질체의 혼합물로 존재할 수 있다. 하나의 키랄 중심이 존재하는 경우, 입체이성질체들은 키랄 중심의 절대 배위(R 또는 S)에 의해 특징지어진다. 절대 배위는 키랄 중심에 결합된 치환체의 공간상의 배열을 의미한다. 고려되는 키랄 중심에 결합된 치환체들은 칸(Cahn), 잉골드(Ingold) 및 프렐로그(Prelog)의 서열 규칙에 따라 등급이 매겨진다(칸 등의 문헌[*Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385, 정오표 511]; 칸 등의 문헌[*Angew. Chem.* 1966, 78, 413]; 칸 및 잉골드의 문헌[*J. Chem. Soc.(London)* 1951, 612]; 칸 등의 문헌[*Experientia* 1956, 12, 81]; 칸의 문헌[*J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116]).

"기하 이성질체"는 자신의 존재로 인해 이중 결합 주위의 회전이 방해되는 부분입체이성질체를 의미한다. 이들 배위는 기들이 칸-잉골드-프렐로그 규칙에 따라 분자에서 이중 결합의 같은쪽에 있는지 반대쪽에 있는지를 나타내는 접두사 시스- 및 트랜스- 또는 Z 및 E에 의해 이름에서 구별된다.

"이탈기"는 합성 유기 화학에서 통상적으로 연관되는 의미를 갖는 기, 즉 알킬화 조건하에서 치환될 수 있는 원자 또는 기를 의미한다. 이탈기의 예에는 할로젠, 알칸- 또는 아릴렌-설포닐옥시, 예를 들면 메탄설포닐옥시, 에탄설포닐옥시, 티오메틸, 벤젠설포닐옥시, 토실옥시 및 티에닐옥시, 디할로겐포스포피노일옥시, 선택적으로 치환된 벤질옥시, 이소프로필옥시, 아실옥시 등이 포함되지만 이로 한정되지는 않는다.

"보호기"는 합성 유기 화학에서 통상적으로 연관되는 의미, 즉 다른 보호되지 않은 반응 부위에서 화학 반응이 선택적으로 일어날 수 있도록 다작용성 화합물에서 하나의 반응성 부위를 선택적으로 차단시키는 기를 의미한다. 본 발명의 일부 과정은 반응물에 존재하는 반응성 산소 원자를 차단하기 위해 보호기에 의존한다. 이후에 그리고 선택적으로 제거될 수 있는 알콜 또는 페놀의 하이드록시 기를 위해 허용가능한 보호기에는 아세테이트, 할로젠알킬 카보네이트, 벤질 에테르, 알킬실릴 에테르, 헤테로사이클릴 에테르, 메틸 또는 다른 알킬 에테르 등과 같은 보호된 기가 포함된다. 카복실 기를 위한 보호 또는 차단기는 하이드록실 기에 대해 개시된 것들과 유사하고, 바람직하게는 tert-부틸, 벤질 또는 메틸 에스테르이다. 보호기의 예는 그린(T.W. Greene) 등의 문헌[*Protective Groups in Organic Chemistry*, 1991, J. Wiley, 2판] 및 해리슨(Harrison) 등의 문헌[*Compendium of Synthetic Organic Methods*, 1971-1996, Vol. 1-8, J. Wiley and Sons]에서 발견할 수 있다.

"아미노 보호기" 또는 "N-보호기"는 합성 과정동안 바람직하지 않은 반응에 대해 질소 원자를 보호하고자 하는 유기 기를 의미하고, 벤질, 벤질옥시카보닐(카보벤질옥시, CBZ), p-메톡시벤질-옥시카보닐, p-니트로벤질옥시카보닐, tert-부톡시카보닐(BOC), 트리플루오로아세틸 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 보호기를 의미한다.

"탈보호"는 선택적인 반응이 종료된 후에 보호기가 제거되는 과정이다. 편의성과 비교적 쉬운 제거 때문에 특정한 보호기가 바람직할 수 있다. 보호된 하이드록실 또는 카복실 기를 위한 탈보호제에는 탄산칼륨, 탄산나트륨, 알콜성 용매중의 리튬 하이드록사이드, 메탄올중의 아연, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 팔라듐 촉매 또는 보론 트리브로마이드 등이 포함된다.

"불활성 유기 용매" 또는 "불활성 용매"는 기재되는 반응 조건하에서 용매가 불활성임을 의미하고, 예를 들면 벤젠, 톨루엔, 아세토니트릴, 테트라하이드로푸란, N,N-디메틸포름아미드, 클로로포름, 메틸렌 클로라이드 또는 디클로로메탄, 디클로로에탄, 디에틸 에테르, 에틸 아세테이트, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, tert-부탄올, 디옥산, 피리딘 등을 포함한다. 달리 언급되지 않으면, 본 발명의 반응에 사용되는 용매는 불활성 용매이다.

"약학적으로 허용가능한"은 일반적으로 안전하고, 무독성이며, 생물학적으로 또는 달리 비바람직하지 않은 약학 조성물을 제조하는데 유용함을 의미하며, 인간의 약학 용도 뿐만 아니라 수의학적 용도에도 허용가능한 것들을 포함한다.

"약학적으로 허용가능한 담체"는 조성물의 다른 성분과 일반적으로 상용성이고, 수용자에게 해롭지 않고, 생물학적으로 또는 달리 비바람직하지 않으며 약학 조성물을 제조하는데 유용한 담체를 의미하며, 수의학적 용도 또는 인간의 약학 용도에 허용가능한 담체를 포함한다. 본원 발명의 명세서 및 특허청구범위에 사용되는 "약학적으로 허용가능한 담체"는 하나 및 하나 이상의 이런 담체 둘모두를 포함한다.

화합물의 "약학적으로 허용가능한 염"은 약학적으로 허용가능하며, 모 화합물의 바람직한 약학 활성을 갖는 염을 의미한다. 이런 염은 예를 들면 다음의 것들을 포함한다:

(1) 무기 산, 예를 들면 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 이용하여 형성되는 산 부가 염; 또는 유기 산, 예를 들면 아세트산, 프로피온산, 핵산산, 사이클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄디설폰산, 2-하이드록시-에탄설폰산, 벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-메틸비사이클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3급 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프톤산, 살리실산, 스테아르산, 무콘산 등을 이용하여 형성되는 산 부가염;

(2) 금속 이온, 예를 들면 알칼리 금속 이온, 알칼리토 이온 또는 알루미늄 이온에 의해 치환되거나, 또는 유기 염기와 배위하는 산성 양성자가 모 화합물에 존재할 때 형성되는 염. 허용가능한 유기 염기에는 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸-글루카민 등이 포함된다. 허용가능한 무기 염기에는 알루미늄 하이드록사이드, 칼슘 하이드록사이드, 탄산나트륨, 수산화나트륨 등이 포함된다.

약학적으로 허용가능한 염을 언급할 때에는 이의 용매 부가 형태 또는 결정 형태, 특히 용매화물 또는 다형체가 포함된다. 용매화물은 화학양론적 또는 비-화학양론적 양의 용매를 함유하고, 종종 결정화 과정동안 형성된다. 수화물은 용매가 물인 경우 형성되며, 알콜화물은 용매가 알콜인 경우 형성된다. 다형체는 화합물의 원소 조성은 동일하지만 결정 충전 배열이 다른 것들을 포함한다. 다형체는 일반적으로 서로 다른 X-선 회절 패턴, 적외선 분광, 용점, 밀도, 경도, 결정 형태, 광학 및 전기 성질, 안정성 및 용해도를 갖는다. 재결정 용매, 결정화 속도 및 저장 온도와 같은 다양한 인자로 인해 하나의 결정 형태가 추가 될 수 있다.

본원에서 사용되는 바와 같은 "약학 효과"는 대상에게서 생성되어 의도하는 치료 목적을 달성하는 효과를 포함한다. 한 바람직한 양태에서는, 약학 효과는 이런 치료가 필요한 대상의 치료를 의미한다. 예를 들면 약학 효과는 이런 치료가 필요한 환자의 통증, 염증, 요도 질병 상태, 또는 천식과 연관된 질병 상태를 예방, 경감 또는 감소시킬 수 있는 것이다. 바람직한 양태에서, 약학 효과는 IP 수용체 조절제, 특히 IP 수용체 길항제를 투여함으로써 치료될 수 있는 질병을 갖고 있는 환자의 치료 이점과 연관된 IP 수용체의 활성화를 의미한다.

"대상"은 포유동물 및 비-포유동물을 의미한다. 포유동물의 예에는 임의의 포유동물 강의 임의의 부류, 즉, 인간, 인간이 아닌 영장류, 예를 들면 침팬지 및 다른 원숭이; 농장 동물, 예를 들면 소, 말, 양, 염소, 돼지; 가축, 예를 들면 토끼, 개 및 고양이; 실험실 동물, 예를 들면 래트, 마우스 및 기니아 피그와 같은 설치류 등을 포함하지만, 이로 한정되지는 않는다. 비-포유동물의 예에는 새 등이 포함되지만 이로 한정되지는 않는다. 용어는 특정한 연령 또는 성별을 표시하지 않는다.

"치료 효과량"은 질병 상태를 치료하기 위해 대상에게 투여하였을 때 질병 상태를 치료하기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. "치료 효과량"은 화합물, 치료되는 질병 상태, 치료되는 질병의 심각성, 대상의 연령 및 상대적인 건강 상태, 투여 경로 및 형태, 담당 의사 또는 수의학자의 판단 및 다른 인자들에 따라 다양할 수 있다.

질병 상태의 "치료"에는 다음과 같은 것들이 포함된다:

(1) 질병 상태의 예방, 즉, 질병 상태에 노출되거나 걸리기 쉬울 수 있지만, 아직까지 질병 상태의 증후를 경험하거나 나타내지는 않는 대상에게서 질병 상태의 임상 증후가 전개되지 않게 하는 것.

(2) 질병 상태의 억제, 즉, 질병 상태 또는 이의 임상 증후의 일시적 또는 영구적 정지.

(3) 질병 상태의 경감, 즉, 질병 상태 또는 이의 임상 증후의 일시적 또는 영구적 정지.

"질병 상태"는 임의의 질병, 질환, 상태, 증후 또는 징후를 의미한다.

"요도와 연관된 질병 상태" 또는 "요도 질병 상태" 또는 "요로병증" 또는 "요도의 증후"는 서로 교환되어 사용되며, 요도의 병리학적 변화 또는 노를 저장하거나 비우는 데 이상이 생기게 하는 배뇨근 평활근 또는 이의 신경자극 전달의 기능부전을 의미한다. 요도의 증후에는(이는 또한 방광 과민감성으로 알려져 있다), 출구 폐색, 출구 기능부전 및 골반 과민감이 포함된다.

"출구 기능부전"에는 요도 과이동성, 본질적인 괄약근 결함 또는 혼합 뇨실금이 포함되지만, 이로 한정되지는 않는다. 이는 일반적으로 복잡 요실금에서 증후가 명확하다.

"출구 폐색"에는 양성 전립선 비대증(BPH), 요도 협착 질병, 종양 등이 포함되지만, 이로 한정되지는 않는다. 이는 일반적으로 폐색(낮은 유속, 배뇨를 시작하기 어려움 등) 및 자극(절박성, 치골위 통증 등)으로서 명확하다.

"과활성화 방광" 또는 "배뇨근 과민감성"에는 절박성, 빈뇨, 감소된 방광 능, 뇨실금 에피소드 등으로 증후가 명확해지는 변화가 포함되지만, 이로 한정되지는 않고, 변화는 방광 능, 배뇨 역치, 불안정한 방광 수축, 괄약근 경련 등에서의 변화로서 명확하고; 증후는 일반적으로 배뇨근 과다반사(신경성 방광)에서, 출구 폐색, 출구 기능부전, 골반 과민성 또는 특발성 질병, 예를 들면 배뇨근 불안정 등과 같은 질환에서 명확하다.

"골반 과민성"에는 골반통, 간질(세포) 방광염, 전립선통증, 전립선염, 질통증, 요도염, 고환통증 등이 포함되지만, 이로 한정되지는 않는다. 이는 통증, 염증 또는 골반 영역에서의 불쾌감의 증후로 명확하며, 일반적으로 과활성화된 방광이라는 증후가 포함된다.

"통증"은 전문화된 신경 종말점의 자극으로부터 생겨난 불쾌감, 스트레스 또는 고통의 다소 국소적인 감각을 의미한다. 통증에는 전격통증, 환상 통증, 급성 통증, 염증성 통증, 신경장애성 통증, 복합 영역 통증, 신경통, 신경장애 등을 포함하지만, 이로 한정되지 않는 많은 유형이 있다(문헌 [Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 28판, W. B. Saunders Company, Philadelphia, PA] 참조). 통증 치료 목표는 치료 대상이 인식하는 통증의 심각성을 감소시키는 것이다.

"신경 장애성 통증"은 말초 신경계의 비염증성 부종뿐만 아니라 기능 교란 및/또는 병리학적 변화로부터 발생한 통증을 의미한다. 신경장애성 통증의 예에는 열 또는 기계적 통각과민, 열 또는 기계적 이질통증, 당뇨병성 통증, 포착 통증 등이 포함되지만, 이로 한정되지는 않는다.

"조절자"는 목표와 상호작용하는 화합물과 같은 분자를 의미한다. 상호작용에는 본원에 정의된 바와 같은 작용제, 길항제 등이 포함되지만, 이로 한정되지는 않는다.

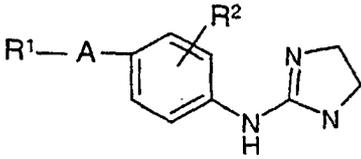
"작용제"는 다른 분자 또는 수용체 부위의 활성을 증가시키는 화합물, 약물, 효소 활성화제 또는 호르몬과 같은 분자를 의미한다.

"길항제"는 다른 분자 또는 수용체 부위의 활성을 감소 또는 방지하는 화합물, 약물, 효소 활성화제 또는 호르몬과 같은 분자를 의미한다.

## 명명법

본 발명의 화합물은 다음과 같이 도시된다:

### 화학식 I

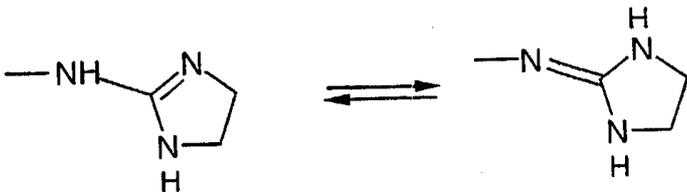


일반적으로, 본원에서 사용되는 명명법은 IUPAC 체계의 명명법을 만들어낸 바일스타인 인스티튜트(Beilstein Institute)의 자동화 시스템인 오토놈(AutoNom)에 근거한다. 그러나, 이들 명명법을 엄격하게 지키면 단 하나의 치환체가 변화되는 경우에도 이름이 실질적으로 변화되기 때문에, 화합물은 기본 분자에 해당하는 명명법을 유지시키는 방식으로 불린다.

예를 들면, A가  $-C(O)-(CH_2)_2-$ 이고,  $R^1$ 이 4-플루오로페닐이고,  $R^2$ 가 수소인 화학식 I의 화합물은 3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일-아미노)페닐-1-(4-플루오로-페닐)프로판-1-온이라 불린다.

예를 들면, A가  $-C(O)-CH_2O-$ 이고,  $R^1$ 이 4-메톡시페닐이고,  $R^2$ 가 수소인 화학식 I의 화합물은 2-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일-아미노)페녹시]-1-(4-메톡시페닐)에탄올이라 불린다.

당 분야에서 잘 공지된 바와 같이, 화학식 I의 화합물과 같은 화합물에서 이미다졸린-2-일-아미노 기는 이미다졸린-2-일-리덴아미노 기와 토토머 평형을 이룬다:



편의상, 모든 화학식 I의 화합물은 이미다졸린-2-일-아미노 구조를 가진 것으로 도시되지만, 이의 토토머 형태의 화합물 또한 본 발명의 범위 이내에 포함되는 것으로 이해되어야만 한다.

발명의 요약에서 설명된 본 발명의 화합물 중에, 일부 화학식 I의 화합물, 또는 이의 개별적인 이성질체, 이성질체의 라세미 또는 비-라세미 혼합물, 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 바람직하다.

A는 각각 독립적으로 바람직하게는  $-C(O)-(CH_2)_n-$ 이다.

아래첨자 n은 각각 독립적으로 바람직하게는 2 내지 4의 정수, 보다 바람직하게는 정수 2이다.

$R^1$ 은 각각 독립적으로 바람직하게는 저급 알킬, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 할로겐, 에틸렌디옥시, 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴에서 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환되는 아릴이고; 보다 바람직하게는 할로겐, 알콕시, 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴에서 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐이고; 가장 바람직하게는 클로로, 플루오로, 에톡시, 메톡시, 또는 선택적으로 치환된 모폴린-4-일, 또는 선택적으로 치환된 피페라진-4-일에서 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐이다.

$R^2$ 는 각각 독립적으로 바람직하게는 수소이다.

A가  $-C(O)-(CH_2)_n-$ 이고, n이 2인 화학식 I의 화합물이 바람직하다. A가  $-C(O)-(CH_2)_n-$ 이고, n이 2이고,  $R^1$ 이  $(C_{1-6})$ 알킬, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 할로겐, 에틸렌디옥시, 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴에서 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환되는 아릴인 화학식 I의 화합물이 특히 바람직하다.

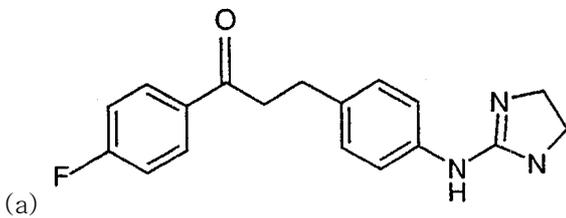
A가  $-C(O)-(CH_2)_n-$ 이고, n이 2이고, R<sup>1</sup>이 할로젠, 알콕시, 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴에서 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐인 화학식 I의 화합물이 보다 바람직하다. 바람직한 양태에서, R<sup>1</sup>은 할로젠 또는 알콕시에서 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐이다. 보다 바람직하게는 A는  $-C(O)-(CH_2)_n-$ 이고, n은 2이고, R<sup>1</sup>은 클로로, 플루오로, 에톡시 또는 메톡시에서 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐이고; 보다 더 바람직하게는 A는  $-C(O)-(CH_2)_n-$ 이고, n은 2이고, R<sup>1</sup>은 페닐, 4-클로로페닐, 2,4-디클로로-페닐, 4-플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 또는 2-플루오로-4-메톡시페닐이다.

A가  $-C(O)-(CH_2)_n-$ 이고, n이 2이고, R<sup>1</sup>이 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 또는 할로젠에서 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐인 화학식 I의 화합물이 더욱 바람직하다. 보다 바람직하게는 A가  $-C(O)-(CH_2)_n-$ 이고, n이 2이고, R<sup>1</sup>이 선택적으로 치환된 모폴린-4-일, 선택적으로 치환된 피페라진-4-일, 클로로, 또는 플루오로에서 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐이고, 보다 더 바람직하게는 A는  $-C(O)-(CH_2)_n-$ 이고, n은 2이고, R<sup>1</sup>은 4-모폴린-4-일페닐, 2-플루오로-4-모폴린-4-일페닐, 4-피페라진-4-일-페닐, 4-(에틸아미노카보닐)-피페라진-4-일페닐, 4-(에톡시카보닐)피페라진-4-일페닐, 4-(메탄설포닐)피페라진-4-일페닐 또는 4-(n-프로판-설포닐)피페라진-4-일페닐이다.

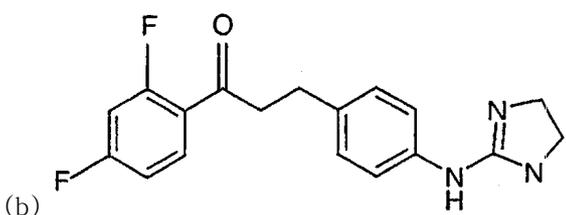
A가  $-C(O)-(CH_2)_n-$ 이고, n이 2이고, R<sup>1</sup>이 (C<sub>1-6</sub>)알킬, 알콕시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 할로젠, 에틸렌디옥시, 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴에서 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환되는 아릴이고, R<sup>2</sup>가 수소인 화학식 I의 화합물이 특히 바람직하다. A가  $-C(O)-(CH_2)_n-$ 이고, n이 2이고, R<sup>1</sup>이 4-플루오로페닐이고, R<sup>2</sup>가 수소인 화합물이 이런 화합물의 예이다.

A가  $-C(O)-CH_2O-$ 인 화학식 I의 화합물 또한 바람직하다. 특히 A가  $-C(O)-CH_2O-$ 이고, R<sup>1</sup>이 저급 알킬, 알콕시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 할로젠, 에틸렌디옥시, 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴에서 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환되는 아릴인 화합물이 특히 바람직하다. 보다 바람직하게는 A는  $-C(O)-CH_2O-$ 이고, R<sup>1</sup>은 알콕시 또는 에틸렌디옥시에서 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐이다. 보다 더 바람직하게는 A는  $-C(O)-CH_2O-$ 이고, R<sup>1</sup>은 알콕시 또는 에틸렌디옥시에서 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐이고, R<sup>2</sup>는 수소이다.

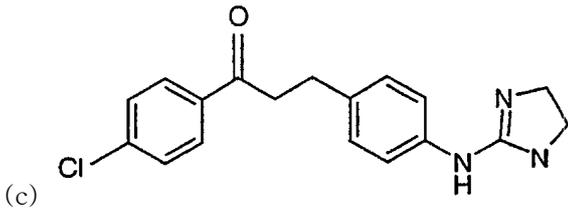
예시적으로 특히 바람직한 화합물은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 개별적인 이성질체, 이성질체의 라세미 또는 비-라세미 혼합물, 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함한다:



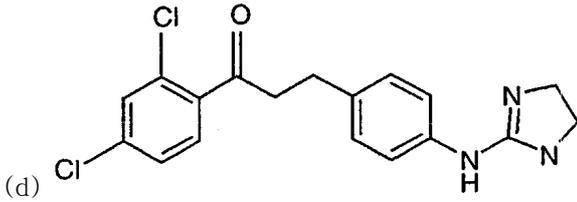
3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-(4-플루오로페닐)-프로판-1-온,



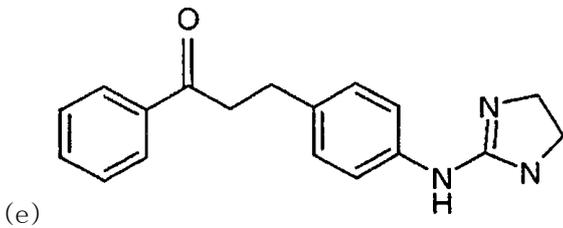
1-(2,4-디플루오로페닐)-3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-프로판-1-온,



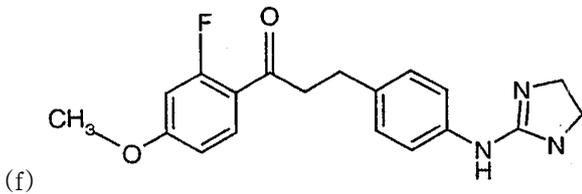
1-(4-클로로페닐)-3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-프로판-1-온,



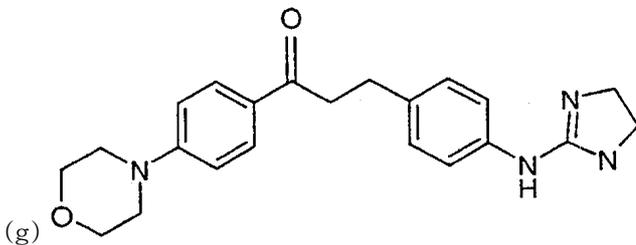
1-(2,4-디클로로페닐)-3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-프로판-1-온,



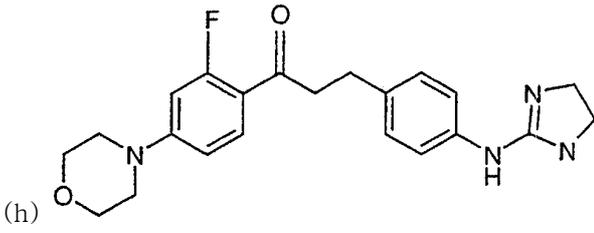
3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-(페닐)프로판-1-온,



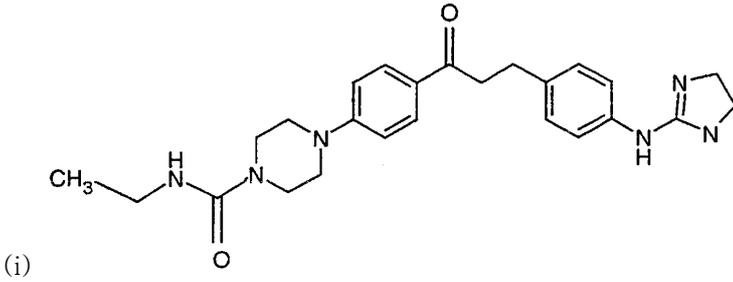
3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)프로판-1-온,



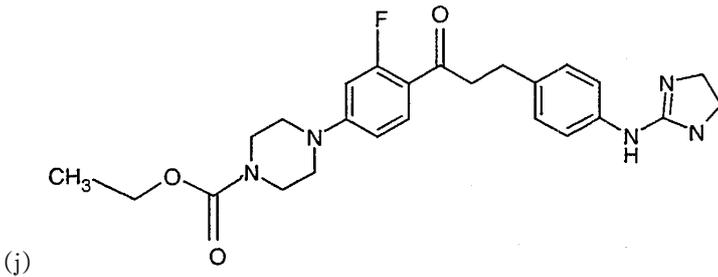
3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-(4-모폴린-4-일-페닐)프로판-1-온,



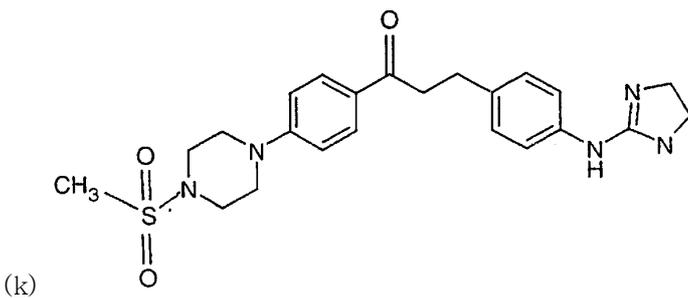
3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-(2-플루오로-4-모폴린-4-페닐)프로판-1-온,



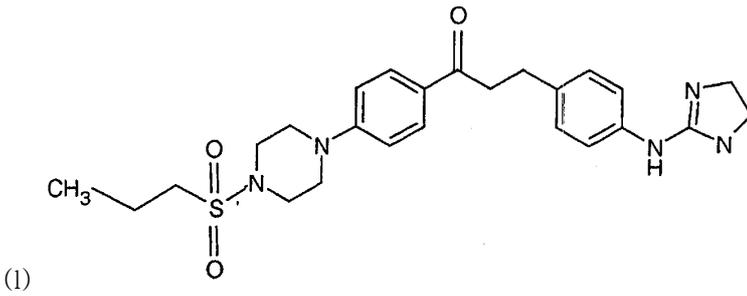
3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-[4-(4-에틸아미노-카보닐)피페라진-1-일]프로판-1-온,



3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-[4-(4-에톡시카보닐)-피페라진-1-일]-2-플루오로페닐]프로판-1-온,



3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-[4-(4-메탄설포닐)-피페라진-1-일]프로판-1-온, 또는



3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-[4-(4-프로판설폰닐)-피페라진-1-일페닐]프로판-1-온.

본 발명의 화합물은 아래에 도시되고 개시된 예시적인 합성 반응식에서 설명된 방법에 의해 제조될 수 있다.

이들 화합물을 제조하는데 사용되는 출발 물질 및 시약은 일반적으로 상업적인 공급처, 예를 들면 알드리치 케미칼 캄파니 (Aldrich Chemical Co.)에서 이용가능하거나 또는 문헌[Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-15]; [Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, Volumes 1-5 and Supplementals] 및 [Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-40]과 같은 문헌에 개시된 과정에 따라 당 분야의 숙련된 이들에게 공지된 방법에 의해 제조된다. 다음의 반응식들은 단지 본 발명의 화합물들이 합성될 수 있는 일부 방법의 예이고, 이들 합성 반응식들을 다양하게 변화시킬 수 있고, 이들 변화가 본원에 포함된 설명에 언급되는 것으로 당 분야의 숙련된 이들에게 제안될 것이다.

합성 반응식의 출발 물질 및 중간체들은 경우에 따라 여과, 증류, 결정화, 크로마토그래피 등을 포함하지만, 이로 제한되는 않는 통상적인 기법을 이용하여 단리되고 정제될 수 있다. 이런 물질은 물리적 상수 및 분광 자료를 포함하는 통상적인 수단을 이용하여 특징화될 수 있다.

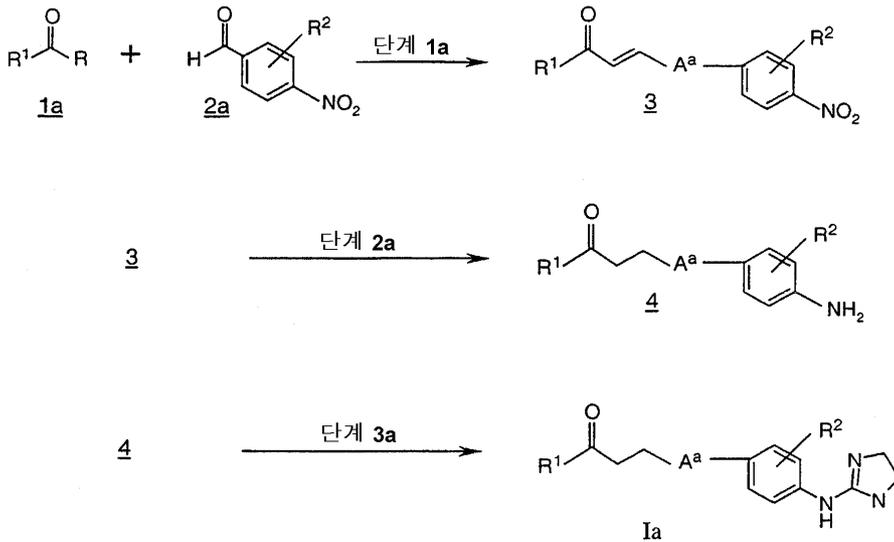
달리 언급되어 있지 않으면, 본원에 개시된 반응은 바람직하게는 약  $-78^{\circ}\text{C}$  내지 약  $150^{\circ}\text{C}$ , 보다 바람직하게는 약  $0^{\circ}\text{C}$  내지 약  $125^{\circ}\text{C}$ , 가장 바람직하고 편리하게는 약 실온(또는 주위 온도), 예를 들면 약  $20^{\circ}\text{C}$ 의 온도 범위에서 대기압에서 수행된다.

하기 반응식 A 및 B는 화학식 I의 화합물을 생성하는 다른 방법들을 개시한다.

#### 반응식 A

반응식 A는 화학식 I의 화합물, 특히 A가  $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n-$ 이고, n,  $\text{R}^1$  및  $\text{R}^2$ 가 이후에 정의되는 바와 같은 화학식 Ia의 화합물의 제조 방법을 개시한다.

#### 경로 A



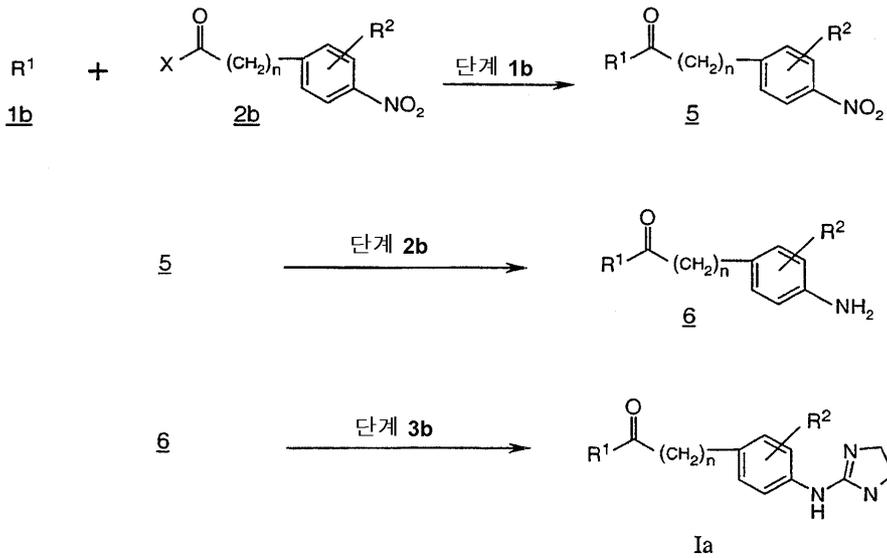
경로 A에서, 출발 화합물인 케톤(1a)(이때, R은 저급 알킬이다) 및 벤즈알데하이드(2a)는 예를 들면 알드리치 케미칼 캄파니에서 시판되거나, 알려져 있거나, 당 분야의 숙련된 이들에 의해 쉽게 합성될 수 있다.

단계 1a에서, 케톤(1a)과 벤즈알데하이드(2a)의 반응은 일반식 3(이때, A<sup>a</sup>는 결합 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- (이때 p는 0 내지 4의 정수이다)이다)의 화합물을 생성한다. 반응은 당 분야에서 공지된 방법, 예를 들면 염기 촉매화된 알돌 축합 반응에 의해 수행될 수 있다. 반응에 적합한 용매에는 양성자성 유기 용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 2-메톡시에탄올 등이 포함된다.

단계 2a에서, 일반식 3의 화합물의 탄소-탄소 이중 결합을 선택적으로 수소화시키고 니트로기를 아미노기로 환원시키면 일반식 4의 화합물이 제공된다. 적합한 환원 조건에는 에틸 아세테이트, 테트라하이드로푸란, 메탄올 또는 에탄올과 같은 불활성 용매중의 백금 또는 팔라듐 촉매(예를 들면 Pt<sub>2</sub>O 또는 탄소상의 팔라듐, 바람직하게는 탄소상의 10% 팔라듐)를 이용한 촉매적 수소화가 포함된다.

단계 3a에서는, 일반식 4의 화합물을 할로겐화된 4,5-디하이드로-1H-이미다졸(III)로 처리하여 화학식 Ia의 화합물을 제공한다. 반응은 전형적으로 불활성 대기하에서 환류하에서 가열하여 진행된다. 반응을 위한 적합한 용매에는 불활성 유기 용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 디클로로메탄, 아세트니트릴 또는 테트라하이드로푸란, 바람직하게는 2-프로판올이 포함된다. 할로겐화된 4,5-디하이드로-1H-이미다졸은 공지되어 있거나, 당 분야의 숙련된 이들에 의해 쉽게 합성될 수 있고, 예를 들면 2-클로로-4,5-디하이드로-1H-이미다졸의 합성은 트라니(Trani, A.) 및 벨라시오(Bellasio, E.)의 문헌[J. Het. Chem. 1994, 11, 257]에 개시되어 있다.

대안적 경로 A



대안적 경로 A에서 출발 화합물인, 선택적으로 치환되거나 비치환된 아릴(1b) 및 아실 할라이드(2b)는 예를 들면 알드리치 케미칼 캄파니에서 시판되거나, 당 분야의 숙련된 이들에 의해 쉽게 합성될 수 있다.

단계 1b에서 선택적으로 치환된 아릴(1b)과 아실 할라이드(2b)(이때, X는 할로젠, 특히 클로로 또는 브로모이다)의 반응은 일반식 5의 화합물을 제공한다. 반응은 당 분야의 숙련된 이들에게 공지된 조건, 예를 들면, 프리델-크래프츠(Friedel-Crafts) 반응 조건 하에서 수행된다. 반응은 불활성 유기 용매, 예를 들면 카본 디설파이드, 니트로벤젠, 헥산 등중의 루이스 산 촉매, 예를 들면 알루미늄 클로라이드의 존재하에서 진행된다.

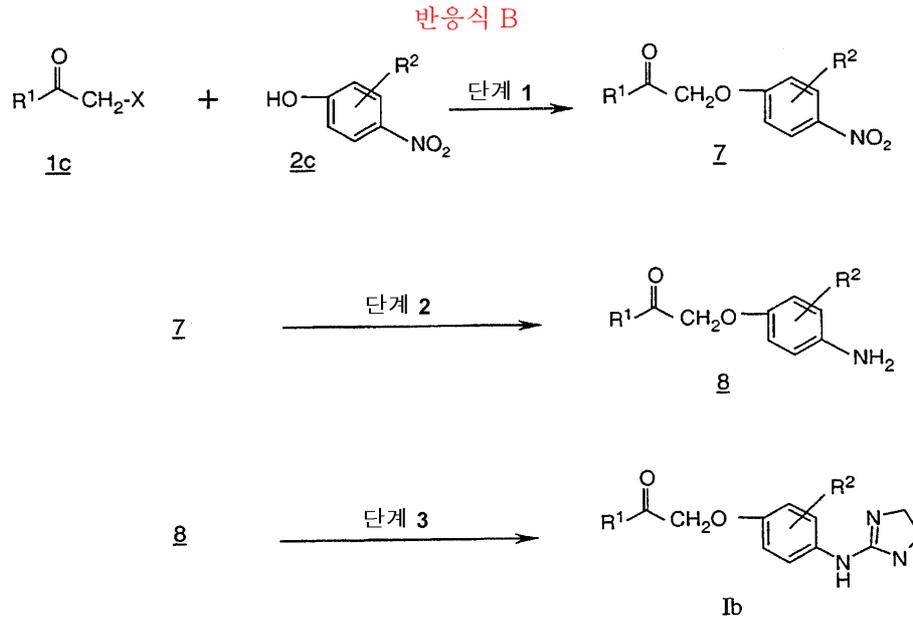
단계 2b에서, 일반식 5의 화합물의 니트로 기를 아미노 기로 환원시키면 일반식 6의 화합물이 제공된다. 반응은 경로 A, 단계 2a에 개시된 방법에 따라 수행될 수 있다.

단계 3b에서, 일반식 6의 화합물을 할로젠화된 4,5-디하이드로-1H-이미다졸로 처리하면 화학식 Ia의 화합물이 제공된다. 반응은 경로 A, 단계 3a에 개시된 방법에 따라 수행될 수 있다.

반응식 A에서 설명된 반응 조건을 이용하여 화학식 Ia의 화합물을 예시적으로 제조하는 것은 실시예 1 내지 8에 상세하게 개시되어 있다.

### 반응식 B

반응식 B는 화학식 I의 화합물, 특히 A가 -C(O)-CH<sub>2</sub>O-이고, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 이후에 정의되는 바와 같은 화학식 Ib의 화합물의 대안적 제조 방법을 개시한다:



일반적으로, 출발 화합물인, 알킬 할라이드(1c) 및 알콜(2c)은 예를 들면 알드리치 케미칼 캄파니에서 시판되거나, 공지되어 있거나, 당 분야의 숙련된 이들에 의해 쉽게 합성될 수 있다.

단계 1에서, 알킬 할라이드(1c)를 알콜(2c)과 반응시켜 일반식 7의 화합물을 제공한다. 반응은 염기, 예를 들면 탄산칼륨, 탄산나트륨 또는 탄산 세슘의 존재하에서 당 분야의 숙련된 이들에게 공지된 조건, 예를 들면 윌리엄슨(Williamson) 합성 반응 조건 하에서 수행될 수 있다. 반응에 적합한 용매에는 비양성자성 유기 용매, 예를 들면, N,N-디메틸포름아미드, 테트라하이드로푸란 또는 디메틸 설펍사이드가 포함된다.

단계 2b에서, 일반식 7의 화합물의 니트로 기를 아미노 기로 환원시켜 일반식 8의 화합물을 제공한다. 적합한 환원 조건에는 백금 또는 팔라듐 촉매, 또는 주석(II) 할라이드, 바람직하게는 주석(II) 클로라이드를 이용한 촉매적 수소화가 포함된다. 반응에 적합한 용매에는 불활성 유기 용매, 예를 들면 에틸 아세테이트, N,N-디메틸-포름아미드, 테트라하이드로푸란 등이 포함된다.

단계 3에서, 일반식 8의 화합물을 할로겐화된 4,5-디하이드로-1H-이미다졸로 처리하면 화학식 Ib의 화합물이 제공된다. 반응은 반응식 A, 단계 3a에 개시된 방법에 따라 수행될 수 있다.

반응식 B에 개시된 반응 조건을 이용한 화학식 Ib의 화합물의 예시적인 제조는 실시예 9 및 10에 상세하게 설명되어 있다.

본 발명의 화합물은 IP 수용체 조절제, 특히 IP 수용체 길항제이고, 따라서, IP 수용체에 선택적인 길항 활성을 갖고 있다. 이들 화합물(및 이들을 포함하는 조성물)은 포유동물, 특히 인간의 다양한 질병의 예방 및 치료에 유용할 것으로 예상된다.

특히, 본 발명의 화합물은 생체 내에서 소염 및/또는 진통 성질을 갖고 있고, 따라서, 염증성 통증, 수술 통증, 내장 통증, 치아 통증, 생리전 통증, 중추 신경 통증, 화상으로 인한 통증, 편두통, 군발성 두통, 신경 손상, 신경염, 신경통, 중독, 허혈성 손상, 간질 방광염, 암 통증, 바이러스 감염, 기생충 감염, 박테리아 감염, 외상후 손상(골절 및 스포츠 손상) 및 과민성 대장 증후군과 같은 기능성 장 장애와 연관된 통증을 포함하지만, 이로 한정되지 않는 광범위한 원인으로부터의 통증 증상과 연관된 질병 상태의 치료에 유용할 것으로 예상된다.

본 발명의 화합물은 또한 박테리아 감염, 진균 감염 또는 바이러스 감염, 류마티스 관절염, 골관절염, 수술, 방광 감염 또는 특발성 방광 감염, 남용, 노령 또는 영양 결핍, 전립선염 및 결막염을 포함하지만, 이로 한정되지 않는 다양한 원인으로부터의 염증성 질병의 치료에 유용하다.

본 발명의 화합물은 또한 방광 출구 폐색 및 뇨실금 질환, 예를 들면 방광 출구 폐색, 뇨실금, 감소된 방광 능, 빈뇨, 절박 요실금, 복압 요실금, 방광 과민증, 양성 전립선 비대증(BPH), 전립선염, 배뇨근 과다반사, 빈뇨, 야뇨증, 절박뇨, 과활성 방광, 골반 과민증, 절박 요실금, 요도염, 전립선염, 골반 통증 증후군, 전립선 통증, 방광염 및 특발성 방광 과민증 및 과활성 방광과 연관된 다른 증후군과 연관된 요도 질병 상태와 연관된 질병 상태의 치료에 유용하다.

본 발명의 화합물은 또한 패혈성 쇼크와 연관된 저혈압과 같은 저혈압 혈관 질환의 치료에 유용할 수 있다.

또한, 본 발명의 화합물은 알레르기 및 천식과 같은 호흡기 질환의 치료에 유용하다.

이들 및 다른 치료 용도는 예를 들면 문헌[Goodman & Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9판, McGraw-Hill, New York, 1996, 26장, 601-616] 및 콜만(Coleman, R.A.)의 문헌[Pharmacological Reviews, 1994, 46, 205-229]에 개시되어 있다.

이들 화합물의 의도되는 대상에 대한 결합 친화성은 실시예 18에 보다 상세하게 개시되어 있는 시험관 내 인간 혈소판 IP 수용체 결합 분석법을 이용하여 측정되었다. 바람직한 화합물들은 이 분석법에서 7.1 내지 9.6의 pK<sub>i</sub>를 갖는다.

본 발명의 일부 특정한 화합물의 시험관 내 인간 혈소판 IP 수용체 결합 자료의 예가 다음 표에 주어져 있다.

화합물	실시예	인간 혈소판 IP 수용체에 대한 친화성(pK <sub>i</sub> )
3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)-페닐]-1-(4-플루오로-페닐)-프로판-1-온	1	9.50
3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)-페닐]-1-(4-모폴린-4-일-페닐)-프로판-1-온	3	8.28
2-[4-(이미다졸린-2-일리덴아미노)-페녹시]-1-(4-메톡시-페닐)-에탄온	10	8.56
4-(4-{3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)-페닐]-프로피오닐}-페닐)-피페라진-1-카복실산 에틸 에스테르	5	8.03
1-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-2-[4-(이미다졸리딘-2-일리덴아미노)-페녹시]-에탄온	9	7.35
4-(4-{3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)-페닐]-프로피오닐}-페닐)-피페라진-1-카복실산 에틸아미드	7	7.41
3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)-페닐]-1-[4-(4-메탄설포닐-피페라진-1-일)-페닐]-프로판-1-온	6	7.55
3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)-페닐]-1-[4-(4-푸란-2-카보닐)-피페라진-1-일]-페닐]-프로판-1-온	7	9.33
3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)-페닐]-1-(4-이소프로폭시-페닐)-프로판-1-온	2	9.36
1-(2,4-디플루오로-페닐)-3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)-페닐]-프로판-1-온	2	7.25
4-(4-{3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)-페닐]-프로피오닐}-3-플루오로-페닐)-피페라진-1-카복실산 에틸 에스테르	7	7.17
3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)-페닐]-1-(2-플루오로-4-모폴린-4-일-페닐)-프로판-1-온	4	7.74
4-(4-{3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)]페닐-프로피오닐}-페닐)-피페라진-1-카복실산 프로필 에스테르	7	7.23
3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)-페닐]-1-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-프로판-1-온	7	8.15
1-[4-(4-아세틸-피페라진-1-일)-페닐]-3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)-페닐]-프로판-1-온	7	8.20
1-(4-클로로-페닐)-3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)-페닐]-프로판-1-온	2	9.40

화합물	실시예	인간 혈소판 IP 수용체에 대한 친화성(pK <sub>i</sub> )
-----	-----	---

1-(2,4-디클로로-페닐)-3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)-페닐]-프로판-1-온	2	9.55
3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)-페닐]-1-페닐-프로판-1-온	2	8.50
1-(4-벤질옥시-페닐)-3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)-페닐]-프로판-1-온	2	7.95
3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)-페닐]-1-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-프로판-1-온	2	9.00
3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)-페닐]-1-(4-페녹시-페닐)-프로판-1-온; 옥살산과의 화합물	2	7.70
3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)-페닐]-1-나프탈렌-2일-프로판-1-온	2	8.31
1-비페닐-4-일-3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)-페닐]-페닐-프로판-1-온	2	8.83
1-(3,4-디플루오로-페닐)-3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)-페닐]-프로판-1-온	2	7.65
1-(3,4-디클로로-페닐)-3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)-페닐]-프로판-1-온	2	8.02
3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)-페닐]-1-(2,3,4-트리클로로-페닐)-프로판-1-온	2	8.76
3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)-페닐]-1-(2-플루오로-페닐)-프로판-1-온	2	9.35
1-(2,4-디클로로-5-플루오로-페닐)-3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)-페닐]-프로판-1-온	2	9.15
4-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)-페닐]-1-(4-플루오로-페닐)-부탄-1-온	8	8.51
3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)-페닐]-1-(3-플루오로-페닐)-프로판-1-온	2	9.17
3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)-페닐]-1-(6-메톡시-나프탈렌-2-일)-프로판-1-온	2	9.37
1-(3,5-디플루오로-페닐)-3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)-페닐]-프로판-1-온	2	9.13
3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)-페닐]-1-나프탈렌-프로판-1-온	2	8.99

본 발명의 화합물의 소염/진통 활성은 각각 실시예 19 및 20에 보다 상세하게 개시된 래트의 카라기난-유도된 기계적 통각과민 발 분석법 및 래트의 완전 프로방드 아췌방트-유도된 기계적 통각과민 분석법과 같은 시험관 외 분석법에 의해 분석될 수 있다. 방광 수축의 억제 활성은 각각 실시예 21 및 22에 보다 상세하게 개시된 바와 같은 방광의 등적 팽창에 의해 유도된 방광 수축의 억제 분석법 및 래트에서 부피에 의해 유도되는 수축 억제 분석법과 같은 시험관 내 분석법에 의해 분석될 수 있다. 패혈성 쇼크의 억제 활성은 실시예 23에서 보다 자세히 개시되어 있는 래트의 내독소-유도된 저혈압 역전 분석법과 같은 시험관 외 분석법에 의해 분석될 수 있다.

본 발명은 하나 이상의 본 발명의 화합물, 또는 이의 개별적인 이성질체, 이성질체의 라세미 또는 비-라세미 혼합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 및 선택적으로 다른 치료 및/또는 예방 성분과 함께 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

일반적으로, 본 발명의 화합물은 유사한 효과를 제공하는 약물에 허용가능한 임의의 투여 양태에 의해 치료 효과량으로 투여될 것이다. 적합한 투여 범위는 치료되는 질병의 심각성, 대상의 연령 및 상대적인 건강 상태, 사용되는 화합물의 효능, 투여 경로 및 형태, 투여가 처방되는 징후 및 담당 의료진의 선호도 및 경험과 같은 다양한 인자에 따라, 전형적으로 하루에 1 내지 500mg, 바람직하게는 1 내지 100mg, 가장 바람직하게는 1 내지 30mg이다. 이런 질병의 치료 분야의 숙련된 이들은 과학계 실험하지 않고서도 개인의 지식과 본원의 명세서에 근거하여 주어진 질병에 대한 본 발명의 화합물의 치료 효과량을 확인할 수 있을 것이다.

일반적으로, 본 발명의 화합물은 경구(협측 및 설하를 포함한다), 직장, 비강, 국소, 폐, 질 또는 비경구(근육내, 동맥내, 경막내, 피하 및 정맥내를 포함한다) 투여에 적합한 형태 또는 흡입 또는 주입에 의해 투여하기에 적합한 형태들을 포함하는 약학 제제로서 투여될 것이다. 일반적으로 바람직한 투여 방식은 병의 정도에 따라 조절될 수 있는 통상적인 일일 투여 처방을 이용하는 경구 투여일 것이다.

하나 이상의 통상적인 아췌방트, 담체 또는 희석제와 함께 본 발명의 화합물을 약학 조성물 및 단위 투여 형태로 둘 수 있다. 약학 조성물 및 단위 투여 형태에는 추가의 활성 성분 또는 원리가 있거나 없이 통상적인 비율의 통상적인 성분들이 포함될 수 있고, 단위 투여 형태는 의도된 일일 투여 범위에 알맞은 임의의 적합한 효과량의 활성 성분을 함유할 수 있다. 약학 조성물은 고형물, 예를 들면 정제 또는 충전 캡슐, 반고형물, 분말, 서방형 제제 또는 액체, 예를 들면 용액, 현탁액, 유화

액, 엘릭시르, 또는 경구용 충전 캡슐; 또는 직장 또는 질 투여를 위한 좌제 형태; 또는 비경구용의 멸균 주입성 용액 형태로 사용될 수 있다. 따라서, 정제 1개당 약 1mg의 활성 성분, 또는 보다 넓게는 약 0.01 내지 약 100mg의 활성 성분을 함유하는 제제가 적합한 대표적인 단위 투여 형태이다.

본 발명의 화합물은 광범위한 경구 투여용 투여 형태로서 제제화될 수 있다. 약학 조성물 및 투여 형태는 활성 성분으로서 본 발명의 화합물 또는 화합물들 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고체 형태 제제에는 분말, 정제, 환약, 캡슐, 사세, 좌제 및 분산성 과립이 포함된다. 고체 담체는 희석제, 향료, 용해제, 윤활제, 현탁제, 결합제, 방부제, 정제 분해제 또는 캡슐화제 물질로서 작용할 수 있는 하나 이상의 물질일 수 있다. 분말에서는, 담체는 일반적으로 곱게 분할된 활성 성분과의 혼합물인 곱게 분할된 고체이다. 정제에서, 활성 성분은 일반적으로 적합한 비율로 필요한 결합 능력을 갖는 담체와 혼합되어 있고, 바람직한 형태 및 크기로 압축되어 있다. 바람직하게는 분말 및 정제의 약 1 내지 약 70%가 활성 화합물이다. 적합한 담체에는 탄산 마그네슘, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 당, 락토즈, 펙틴, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈, 저융점 왁스, 코코아 버터 등이 포함되지만, 이로 한정되지는 않는다. 용어 "제제"는 활성 물질을 담체로서 캡슐화 물질과 배합하여 내부에서 담체가 있거나 없는 활성 성분이 이것이 연관되어 있는 담체에 의해 둘러싸여 있는 캡슐을 제공함을 포함하고자 한다. 유사하게는, 사세 및 로젠지가 포함된다. 정제, 분말, 캡슐, 환제, 사세 및 로젠지는 경구 투여에 적합한 고체 형태일 수 있다.

경구 투여에 적합한 다른 형태에는 유화액, 시럽, 엘릭시르, 수용액, 수성 현탁액을 포함하는 액체 형태 제제, 또는 사용하기 직전에 액체 형태 제제로 전환될 고체 형태 제제가 포함된다. 유화액은 용액으로, 예를 들면 수성 프로필렌 글리콜 용액 중에서 제조될 수 있거나, 또는 유화제, 예를 들면 레시틴, 소르비탄 모노올리에이트 또는 아카시아를 함유할 수 있다. 수용액은 활성 성분을 물에 용해시키고, 적합한 착색제, 향료, 안정화제 및 증점제를 첨가함으로써 제조될 수 있다. 수성 현탁액은 점성 물질, 예를 들면 천연 또는 합성 고무, 수지, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및 다른 잘 공지된 현탁제를 이용하여 물에 곱게 분할된 활성 성분을 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 액체 형태 제제에는 용액, 현탁액 및 유화액이 포함되고, 활성 성분에 추가하여, 착색제, 향료, 안정화제, 완충액, 인공 및 천연 감미료, 분산제, 증점제, 용해제 등을 포함할 수 있다.

본 발명의 화합물은 비경구 투여(예를 들면, 일시 주입 또는 연속 주입에 의한 주입)를 위해 제형화될 수 있고, 앰플, 미리 채워진 주사기, 작은 부피의 주입의 단위 투여 형태 또는 방부제가 첨가되어 있는 다회 투여용 용기로 제공될 수 있다. 조성물은 현탁액, 용액, 또는 오일 또는 수성 비히클중의 유화액, 예를 들면 수성 폴리에틸렌 글리콜중의 용액의 형태를 취할 수 있다. 유성 또는 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예에는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 오일(예를 들면 올리브유) 및 주사가 가능한 유기 에스테르(예를 들면 에틸 올리에이트)가 포함되고, 배합제, 예를 들면, 방부제, 습윤화제, 유화제 또는 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 다르게는, 활성 성분은 사용하기 전에 적합한 비히클, 예를 들면 멸균되고 발열 물질이 없는 물로 재구성하기 위해, 용액으로부터 동결건조시키거나, 멸균된 고형물을 무균 단리시켜 수득된 분말 형태일 수 있다.

본 발명의 화합물은 연고, 크림 또는 로션으로서, 또는 경피용 패치로서 표피에 국소 도포되기 위해 제제화될 수 있다.

연고 및 크림은 예를 들면 적합한 증점제 및/또는 겔화제가 첨가된 수성 또는 유성 베이스를 이용하여 배합될 수 있다. 로션은 수성 또는 유성 베이스를 이용하여 배합될 수 있고, 또한 일반적으로 하나 이상의 유화제, 안정화제, 분산제, 현탁제, 증점제 또는 착색제를 함유할 것이다. 입에 국소 투여하기 적합한 제제에는 가향 베이스, 일반적으로 슈크로즈 및 아사키아 또는 트라가칸트중의 활성 성분을 포함하는 로젠지; 젤라틴 및 글리세린 또는 슈크로즈 및 아카시아와 같은 불활성 베이스중의 활성 성분을 포함하는 파스틸(pastilles); 및 적합한 액체 담체중의 활성 성분을 포함하는 구강 세척제가 포함된다.

본 발명의 화합물은 좌약으로 투여되기 위해 제제화될 수 있다. 저융점 왁스, 예를 들면 지방산 글리세라이드의 혼합물 또는 코코아 버터를 먼저 용해시키고, 활성 성분을 예를 들면 교반함으로써 균질하게 분산시킨다. 그런 다음, 용융된 균질화된 혼합물을 통상적인 크기의 틀에 붓고, 냉각되게 두어, 고형화시킨다.

본 발명의 화합물은 질 투여를 위해 제제화될 수 있다. 활성 성분에 추가하여 담체를 함유하는 페사리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 포움 또는 스프레이가 적절한 것으로 당 분야에서 공지되어 있다.

본 발명의 화합물은 비강 투여를 위해 제제화될 수 있다. 용액 또는 현탁액을 통상적인 수단, 예를 들면 점적기, 피펫 또는 스프레이에 의해 코의 공간에 직접 도포한다. 제제는 단일 또는 다중 투여 형태로 제공될 수 있다. 점적기 또는 피펫의 후자의 경우, 이는 환자가 용액 또는 현탁액의 적절한 소정의 부피를 투여함으로써 수득될 수 있다. 스프레이의 경우, 이는 예를 들면 계량화된 원자화 스프레이 펌프를 이용하여 수득될 수 있다.

본 발명의 화합물은 특히 호흡기관에 대한 에어로졸 투여를 위해 제제화될 수 있고, 비강내 투여를 포함한다. 화합물은 일반적으로 예를 들면 5 마이크론 이하의 작은 입자 크기를 가질 것이다. 이런 입자 크기는 당 분야에서 공지된 수단, 예를 들면 마이크론화에 의해 수득될 수 있다. 활성 성분은 클로로플루오로카본(CFC), 예를 들면 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 또는 디클로로테트라플루오로에탄 또는 이산화탄소 또는 다른 적합한 기체와 같은 적합한 추진제가 있는 가압된 팩으로 제공될 수 있다. 에어로졸은 또한 편리하게는 레시틴과 같은 계면활성제를 함유한다. 약물의 투여량은 계량 밸브에 의해 조절될 수 있다. 다르게는, 활성 성분들은 건조 분말, 예를 들면 락토즈, 전분, 전분 유도체, 예를 들면 하이드록시프로필메틸 셀룰로즈 및 폴리비닐피롤리딘(PVP)과 같은 적합한 분말 베이스중의 화합물의 분말 믹스의 건조 분말 형태로 제공될 수 있다. 분말 담체는 코의 공간 중에서 겔을 형성할 것이다. 분말 조성물은 분말이 흡입기를 이용하여 투여될 수 있는 발포 팩, 또는 예를 들면 젤라틴의 캡슐 또는 카트리지중의 단위 투여 형태로 제공될 수 있다.

경우에 따라, 활성 성분을 지속적으로 또는 제어되게 방출시키기 위해서 제제를 장내 피복하여 제조할 수 있다.

약학 제제는 바람직하게는 단위 투여 형태이다. 이런 형태에서는, 이런 제제는 적절한 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투여형으로 더욱 분할된다. 단위 투여 형태는 포장된 제제일 수 있고, 이때 포장지는 패킷(packet)처리된 정제, 캡슐 및 바이알 또는 앰플중의 분말과 같은 개별적인 양의 제제를 함유한다. 또한, 단위 투여 형태는 캡슐, 정제, 사세 또는 로젠지 그 자체일 수 있거나, 또는 이는 포장된 형태의 이들중 임의의 적절한 수일 수 있다.

다른 적합한 약학 담체 및 이들의 배합물은 레밍턴(Remington)의 문헌[The Science and Practice of Pharmacy 1995, E. W. Martin 편집, Mack Publishing Company, 19판, Easton, Pennsylvania]에 개시되어 있다. 본 발명의 화합물을 함유하는 대표적인 약학 제제는 실시예 11 내지 17에 개시되어 있다.

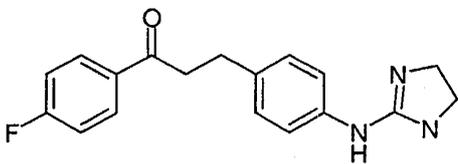
다음의 제조 및 실시예는 당 분야의 숙련된 이들이 본 발명을 실행하고 더 명확하게 이해할 수 있도록 주어져 있다. 이들은 본 발명의 범위를 제한하는 것이 아니라 단순히 예시하고 대표하기 위한 것이다.

사용되는 수치(예를 들면 양, 온도 등)의 경우 정확하게 하려고 노력하였지만, 예를 들면 보정, 반올림 등과 같은 차이로 인한 것뿐만 아니라 일부 실험 오차 및 편차가 물론 허용되어야만 한다.

## 실시예

### 실시예 1

3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-(4-플루오로페닐)-프로판-1-온



1a) 1-(4-플루오로페닐)-3-(4-니트로페닐)프로판-1-온

에탄올(120ml)중의 4-플루오로아세트페논(11.05g, 80mmol) 및 4-니트로벤즈알데하이드(12.08g, 80mmol)의 용액을 얼음 욕에서 냉각시켰다. 반응 혼합물을 물(80ml)중의 수산화칼륨(9.86g, 176mmol)의 용액으로 처리하고, 추가로 30분 동안 교반한 후, 진공에서 농축시키고, 물로 희석하였다. 생성된 잔사를 여과하여 수집하고 물로 세척하였다. 에틸 아세테이트/헥산으로 결정화하여 오렌지색 결정 고형물(16.98g, 82.5%)로서 표제 화합물을 생성하였다. 융점 167.6-168.0. C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>FNO<sub>3</sub>에 대한 분석: 계산치: C, 66.40; H, 3.72; N, 5.16. 실측치: C, 66.48; H, 3.65; N, 5.29.

1b) 3-(4-아미노페닐)-1-(4-플루오로페닐)프로판-1-온

테트라하이드로푸란(100ml) 및 에틸 아세테이트(100ml)중의 1-(4-플루오로페닐)-3-(4-니트로페닐)프로펜온(10g, 38.9mmol) 및 탄소상의 10% 팔라듐(1.0g)의 혼합물을 주위 온도 및 수소로 채워진 풍선을 이용한 압력에서 5시간동안 수소화시켰다. 셀라이트 패드를 통해 여과하여 촉매를 제거하고, 여액을 진공에서 농축하였다. 에틸 아세테이트/헥산을 이용하여 용출시킨 실리카 겔 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 오일로서 표제 화합물을 수득하고, 이를 정치시켜 고형화시켰다(8.17g, 86%), 융점 54-55°C.

1c) 3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-(4-플루오로페닐)-프로판-1-온

2-프로판올(20ml)중의 3-(4-아미노페닐)-1-(4-플루오로페닐)프로판-1-온(1.17g, 4.81mmol) 및 2-클로로-4,5-디하이드로-1H-이미다졸 설페이트(1.95g, 9.62mmol)(트라니(Trani, A) 및 벨라시오(Bellasio, E.)의 문헌[J. Het. Chem. 1974, 11, 257])의 혼합물을 15분간 환류하에서 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트(150ml)로 희석시키고, 5% 수산화나트륨 용액, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 분리시키고, 탄산 칼륨으로 건조시키고, 진공에서 증발시켰다. 1% 수산화암모늄을 함유하는 10% 메탄올/디클로로메탄으로 용출시킨 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-(4-플루오로페닐)-프로판-1-온(1.01g, 76.5%)을 수득하였다. 오일을 하이드로클로라이드 염으로 전환시켰다. 융점 190.2-190.8°C. C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>ClFN<sub>3</sub>O·0.2H<sub>2</sub>O에 대한 분석: 계산치: C, 61.52; H, 5.56; N, 11.96. 실측치: C, 61.40; H, 5.47; N, 11.97.

## 실시에 2

실시에 1a에서 4-플루오로아세트-페논을 일반식 1a의 상응하는 화합물로 치환하고 상응하게 처리하여 실시에 1에 개시된 것과 유사한 방법을 이용하여 화학식 Ia의 하기 화합물들을 제조하였다.

3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-(4-이소프로폭시페닐)-프로판-1-온 하이드로클로라이드 염, 융점 134-137°C. C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O·0.2H<sub>2</sub>O에 대한 분석: 계산치: C, 64.42; H, 6.80; N, 10.73. 실측치: C, 64.49; H, 6.69; N, 10.86.

1-(2,4-디플루오로페닐)-3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-프로판-1-온 하이드로클로라이드 염, 융점 154-157°C. C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O·0.2H<sub>2</sub>O에 대한 분석: 계산치: C, 58.52; H, 5.02; N, 11.37. 실측치: C, 58.56; H, 4.89; N, 11.47.

1-(4-클로로페닐)-3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-프로판-1-온 하이드로클로라이드 염, 융점 189-192°C. C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O에 대한 분석: 계산치: C, 59.35; H, 5.26; N, 11.54. 실측치: C, 59.74; H, 5.33; N, 11.70.

3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-(페닐)프로판-1-온 하이드로클로라이드 염, 융점 154-155°C. C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O에 대한 분석: 계산치: C, 65.55; H, 6.11; N, 12.74. 실측치: C, 65.42; H, 6.09; N, 12.81.

3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-(4-벤질옥시페닐)-프로판-1-온, 융점 157-159°C. C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>에 대한 분석: 계산치: C, 76.16; H, 6.31; N, 10.52. 실측치: C, 74.90; H, 6.21; N, 10.62.

3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-(4-페녹시옥시페닐)-프로판-1-온 옥살레이트 염, 융점 176.8-178.5°C. C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>에 대한 분석: 계산치: C, 65.67; H, 5.30; N, 8.84. 실측치: C, 65.24; H, 5.22; N, 8.83.

3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-(4-페닐페닐)-프로판-1-온 하이드로클로라이드 염, 융점 157-160°C. C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O·0.8H<sub>2</sub>O에 대한 분석: 계산치: C, 68.58; H, 6.14; N, 10.00. 실측치: C, 68.39; H, 5.92; N, 10.02.

1-(3,4-디플루오로페닐)-3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-프로판-1-온 하이드로클로라이드 염, 융점 187-189°C.

3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-(2-플루오로페닐)-프로판-1-온, 융점 133-135°C.  $C_{18}H_{18}FN_3O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 69.44; H, 5.83; N, 13.50. 실측치: C, 69.19; H, 5.77; N, 13.55.

3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-(3-플루오로페닐)-프로판-1-온, 융점 138-140°C.  $C_{18}H_{18}FN_3O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 69.44; H, 5.83; N, 13.50. 실측치: C, 69.17; H, 5.79; N, 13.52.

1-(2,5-디플루오로페닐)-3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-프로판-1-온 하이드로클로라이드 염, 융점 193-194°C.  $C_{18}H_{18}ClF_2N_3O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 59.10; H, 4.96; N, 11.49. 실측치: C, 58.87; H, 4.93; N, 11.48.

1-(3,5-디플루오로페닐)-3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-프로판-1-온 하이드로클로라이드 염, 융점 206-209°C.  $C_{18}H_{18}ClF_2N_3O \cdot 0.2H_2O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 58.52; H, 5.02; N, 11.37. 실측치: C, 58.46; H, 5.16; N, 11.19.

1-(3,4-디클로로페닐)-3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-프로판-1-온 하이드로클로라이드 염, 융점 193-195°C.  $C_{18}H_{18}Cl_2N_3O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 54.22; H, 4.55; N, 10.54. 실측치: C, 54.21; H, 4.48; N, 10.55.

3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-프로판-1-온 하이드로클로라이드 염, 융점 151-153°C.  $C_{19}H_{21}ClFN_3O_2 \cdot 0.5H_2O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 58.99; H, 5.73; N, 10.86. 실측치: C, 58.82; H, 5.61; N, 10.96.

1-(2,4-디클로로페닐)-3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-프로판-1-온 하이드로클로라이드 염, 융점 173-175°C.  $C_{18}H_{18}Cl_2N_3O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 54.22; H, 4.55; N, 10.54. 실측치: C, 54.65; H, 4.58; N, 10.56.

3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-(6-메톡시나프탈렌-2-일)-프로판-1-온, 융점 147.5-156.0°C.

3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-(나프탈렌-2-일)-프로판-1-온 하이드로클로라이드 염, 융점 162.7-162.8°C.

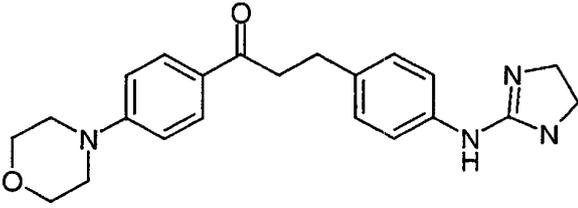
1-(4,6-디클로로-3-플루오로페닐)-3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-프로판-1-온 하이드로클로라이드 염, 융점 178-181°C.  $C_{18}H_{17}Cl_3FN_3O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 51.88; H, 4.11; N, 10.08. 실측치: C, 51.84; H, 4.08; N, 10.16.

3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-(2,3,4-트리클로로페닐)-프로판-1-온 하이드로클로라이드 염, 융점 178-179°C.  $C_{18}H_{17}Cl_4N_3O \cdot 0.65H_2O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 48.60; H, 4.15; N, 9.45. 실측치: C, 48.57; H, 3.89; N, 9.61.

3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-(나프탈렌-1일)-프로판-1-온, 융점 128.4-132.8°C.

### 실시예 3

3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-(4-모폴린-4-일페닐)-프로판-1-온



3a) 3-(4-아미노페닐)-1-(4-모폴린-4-일페닐)-프로판-1-온

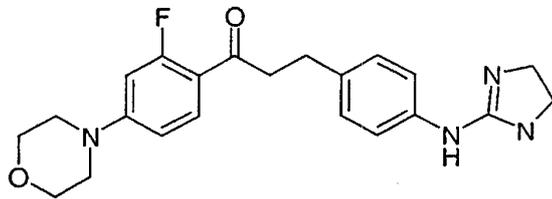
디메틸-설펡사이드(12ml)중의 3-(4-아미노페닐)-1-(4-플루오로페닐)프로판-1-온(0.56g, 2.32mmol)(실시예 1b에서 개시된 바와 같이 제조됨) 및 모폴린(1.01g, 11.62mmol)의 혼합물을 약 12시간동안 질소하에서 100 내지 110℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트(150ml)로 희석시키고, 냉수 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 분리시키고, 건조시키고, 진공에서 증발시켜 오일로서 표제 화합물을 수득하고 이는 정치시 고형화되었다(0.6g, 92%). 융점: 130-132℃. C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>에 대한 분석: 계산치: C, 73.52; H, 7.14; N, 9.03. 실측치: C, 73.13; H, 7.08; N, 9.00.

3b) 3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-(4-모폴린-4-일페닐)-프로판-1-온

실시예 1c에 개시된 과정을 따르지만, 3-(4-아미노페닐)-1-(4-플루오로페닐)프로판-1-온을 3-(4-아미노페닐)-1-(4-모폴린-4-일페닐)-프로판-1-온으로 치환하고 상응하게 진행시켜 3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-(4-모폴린-4-일페닐)-프로판-1-온을 수득하였다. 융점: 196-197.6℃. C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>에 대한 분석: 계산치: C, 69.82; H, 6.92; N, 14.80. 실측치: C, 69.46; H, 6.90; N, 14.77.

실시예 4

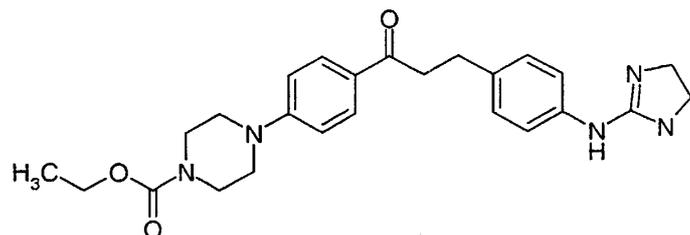
3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-(2-플루오로-4-모폴린-4-일페닐)-프로판-1-온



실시예 3에 개시된 것과 유사하지만, 실시예 3a에서 3-(4-아미노페닐)-1-(4-플루오로페닐)프로판-1-온을 3-(4-아미노페닐)-1-(2,4-디플루오로페닐)-프로판-1-온으로 치환하고 상응하게 진행시켜 3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-(2-플루오로-4-모폴린-4-일페닐)-프로판-1-온 하이드로클로라이드 염을 수득하였다. 융점: 168-171℃. C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·0.75H<sub>2</sub>O에 대한 분석: 계산치: C, 56.19; H, 6.21; N, 12.55. 실측치: C, 59.13; H, 6.00; N, 12.56.

실시예 5

3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-[4-(4-에톡시카보닐-피페라진-1-일)페닐]-프로판-1-온



5a) 4-{4-[3-(4-아미노페닐)프로피오닐]페닐}피페라진-1-카복실산 에틸 에스테르

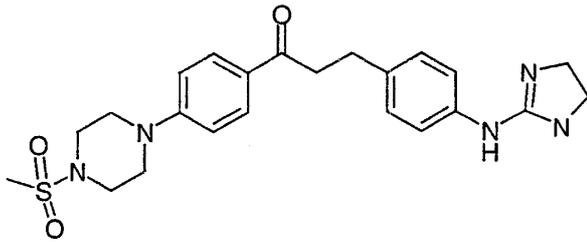
디메틸설폭사이드(10ml)중의 3-(4-아미노페닐)-1-(4-플루오로페닐)프로판-1-온(1.1g, 4.52mmol)(실시에 1b에서 개시된 바와 같이 제조), 1-에톡시카보닐피페라진(2.15g, 13.57mmol) 및 디이소프로필아민(6.5g, 4.98mmol)의 혼합물을 약 12시간동안 100-110°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트(150ml)로 희석하고 냉수 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 분리시키고, 건조하고 진공에서 증발시켰다. 60% 에틸 아세테이트/헥산을 이용하여 용출시켜 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 용점: 106.3-106.7°C. C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>에 대한 분석: 계산치: C, 69.27; H, 7.13; N, 11.02. 실측치: C, 69.13; H, 7.04; N, 11.03.

5b) 3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-[4-(4-에톡시카보닐-피페라진-1-일-페닐)]-프로판-1-온

실시에 1c에 개시된 것과 유사하지만, 3-(4-아미노페닐)-1-(4-플루오로페닐)프로판-1-온을 4-{4-[3-(4-아미노페닐)프로피오닐]페닐}피페라진-1-카복실산 에틸 에스테르로 치환하고 상응하게 진행시켜 3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-[4-(4-에톡시카보닐-피페라진-1-일-페닐)]-프로판-1-온을 수득하였다. 용점: 150-151.2°C. C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>에 대한 분석: 계산치: C, 66.79; H, 6.95; N, 15.58. 실측치: C, 66.42; H, 6.92; N, 15.43.

실시에 6

3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-[4-(4-메탄설포닐-피페라진-1-일-페닐)]-프로판-1-온



6a) 2,2,2-트리플루오로-N-{4-[3-(4-플루오로페닐)-3-옥소프로필]페닐}아세트아미드

디클로로메탄(70ml)중의 3-(4-아미노페닐)-1-(4-플루오로페닐)프로판-1-온(3.34g, 13.74mmol)(실시에 1b에서 개시된 바와 같이 제조) 및 트리에틸아민(4.95g, 48.96mmol)의 혼합물을 질소하에서 빙욕에서 냉각시켰다. 혼합물을 트리플루오로아세트산 무수물(5.14g, 24.48mmol)을 적가하면서 처리하였다. 빙욕에서 30분간 교반한 후에, 혼합물을 메탄올(30ml) 및 pH 7의 인산 완충액(30ml)으로 급냉시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 진공에서 증발시켰다. 20% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시켜 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 고형물(0.45g, 85%)로서 표제 화합물을 수득하였다. M/S M 339. 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

6b) 4-(4-{3-[4-(2,2,2-트리플루오로아세틸아미노)페닐]프로피오닐}페닐)피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르

실시에 5에 개시된 것과 유사하지만, 3-(4-아미노페닐)-1-(4-플루오로페닐)프로판-1-온을 2,2,2-트리플루오로-N-{4-[3-(4-플루오로페닐)-3-옥소프로필]페닐}아세트아미드로 치환하고, 1-에톡시카보닐피페라진을 실시에 5a의 1-3급 부톡시카보닐-피페라진으로 치환하여 미색 고형물로서 표제 화합물을 수득하였다(64%). 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

6c) 2,2,2-트리플루오로-N-{4-[3-옥소-3-(4-피페라진-1-일페닐)프로필]페닐}아세트아미드

디클로로메탄(10ml) 및 트리플루오로아세트산(10ml) 중의 4-(4-{3-[4-(2,2,2-트리플루오로아세틸아미노)페닐]프로피오닐}페닐)피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(2.5g, 4.95mmol)의 현탁액을 1시간동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고 물로 희석하였다. 생성된 백색 고형물을 수집하고, 물로 세척하고, 진공에서 건조시켜 표제 화합물(1.93g, 96%)을 수득하였다. 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

6d) 2,2,2-트리플루오로-N-(4-{3-[4-(4-메탄설폰닐피페라진-1-일)-페닐]-3-옥소프로필}페닐)아세트아미드

2,2,2-트리플루오로-N-{4-[3-옥소-3-(4-피페라진-1-일)페닐]프로필}페닐}아세트아미드(0.45g, 1.1mmol)의 용액을 N,N-디메틸포름아미드(5ml)중의 메탄설폰닐 클로라이드(0.15g, 1.32mmol) 및 트리에틸아민(0.28g, 2.75mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 15분동안 교반하고, 빙수로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 진공에서 농축하여 백색 고형물로서 표제 화합물을 수득하였다(0.45g, 85%).

6e) 3-(4-아미노페닐)-1-[4-(4-메탄설폰닐피페라진-1-일)-페닐]-프로판-1-온

2,2,2-트리플루오로-N-(4-{3-[4-(4-메탄설폰닐피페라진-1-일)-페닐]-3-옥소프로필}페닐)아세트아미드(0.43g, 0.88mmol) 및 물(10ml) 및 메탄올(20ml)중의 탄산 칼륨(0.61g, 4.39mmol)의 용액의 혼합물을 증기 욕에서 가온시킨후, 약 12시간동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 1/3의 부피로 농축하고, 냉수로 희석시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 디클로로메탄중의 2% 메탄올을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피하여 정제하여 백색 고형물(0.28g, 82%)로서 표제 화합물을 생성하였다. 용점: 166.5-170.0°C.

6f) 3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-[4-(4-메탄설폰닐-피페라진-1-일)-페닐]-프로판-1-온

실시에 1c에 개시된 것과 유사하지만, 3-(4-아미노페닐)-1-(4-플루오로페닐)프로판-1-온을 3-(4-아미노페닐)-1-[4-(4-메탄설폰닐피페라진-1-일)-페닐]-프로판-1-온으로 치환하고 상응하게 진행시켜 3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-[4-(4-메탄설폰닐-피페라진-1-일)-페닐]-프로판-1-온 하이드로클로라이드 염을 수득하였다. 용점: 160-163°C.  $C_{23}H_{30}ClN_5O_3 \cdot 0.85H_2O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 54.45; H, 6.30; N, 13.80. 실측치: C, 54.49; H, 6.01; N, 13.80.

### 실시에 7

1-에톡시카보닐피페라진을 다른 피페라지닐 유도체로 치환하거나, 메탄설폰닐 클로라이드를 다른 할라이드로 치환하여 실시에 5 또는 6에 개시된 것과 유사한 방법을 이용하여 R<sup>1</sup>이 치환된 피페라진-4-일페닐인 화학식 Ia의 다음과 같은 화합물들을 제조하였다.

3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)-페닐]프로판-1-온, 용점 176-178°C.  $C_{23}H_{29}N_5O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 70.56; H, 7.47; N, 17.89. 실측치: C, 70.29; H, 7.38; N, 17.80.

1-[4-(4-아세틸피페라진-1-일)페닐]-3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]프로판-1-온, 용점 228-230°C.  $C_{24}H_{29}N_5O_2$ 에 대한 분석: 계산치: C, 68.71; H, 6.97; N, 16.69. 실측치: C, 68.33; H, 6.98; N, 16.50.

3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-[2-(4-에톡시카보닐피페라진-1-일)-4-플루오로페닐]프로판-1-온 하이드로클로라이드 염, 흡습성 포음.  $C_{25}H_{31}ClFN_5O_3 \cdot 0.25H_2O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 58.84; H, 6.26; N, 13.72. 실측치: C, 58.89; H, 6.26; N, 13.63.

3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-[4-(4-푸란-2-일옥시-카보닐-피페라진-1-일)페닐]프로판-1-온, 용점: 181-184°C.  $C_{27}H_{29}N_5O_3 \cdot 0.25H_2O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 68.12; H, 6.25; N, 14.71. 실측치: C, 68.10; H, 6.18; N, 14.69.

3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-[4-(4-프로판설폰닐-피페라진-1-일)페닐]프로판-1-온, 용점 200-204°C.  $C_{25}H_{33}N_5O_3S \cdot 0.4H_2O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 61.18; H, 6.94; N, 14.27. 실측치: C, 61.10; H, 6.71; N, 14.08.

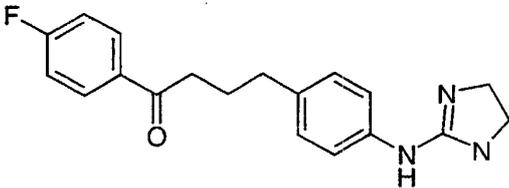
3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-[4-(4-에틸아미노-카보닐-피페라진-1-일)페닐]프로판-1-온, 포뮬.  $C_{25}H_{32}N_6O_2 \cdot 0.3H_2O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 66.14; H, 7.22; N, 18.59. 실측치: C, 66.13; H, 7.22; N, 18.34.

3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-[4-(4-에톡시카보닐피페라진-1-일)-2-플루오로페닐]프로판-1-온 하이드로클로라이드 염, 융점: 213.5-214.3°C.  $C_{25}H_{31}ClFN_5O_3 \cdot 0.55H_2O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 58.43; H, 6.30; N, 13.63. 실측치: C, 58.44; H, 6.17; N, 13.49.

3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-[4-(4-프로폭시카보닐피페라진-1-일)페닐]프로판-1-온, 융점: 137-139°C.  $C_{26}H_{33}N_5O_3$ 에 대한 분석: 계산치: C, 67.36; H, 7.18; N, 15.11. 실측치: C, 67.22; H, 7.13; N, 15.11.

실시예 8

4-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-(4-플루오로페닐)부탄-1-온



8a) 1-(4-플루오로페닐)-4-(4-니트로페닐)-부탄-1-온

이황화탄소(25ml)중에 용해된 4-(4-니트로페닐)부틸릴 클로라이드(5.4g, 23.7mmol) 및 4-플루오로벤젠(2.6ml, 26.2mmol)의 용액을 질소 대기하에서 염화 암모늄(4.1g, 30.75ml)으로 부분적으로 처리하였다. 첨가를 완료한 후에, 반응 혼합물을 약 12시간동안 60-70°C로 가열하였다. 생성된 혼합물을 빙욕에서 냉각시키고, 농축 염산(12ml)으로 처리하고 30분동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리시키고, 1N 수성 수산화 나트륨, 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 진공에서 증발시켰다. 5% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시킨 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물(3.81g, 56%)로 수득하였다. 생성물을 다음 단계에서 사용하였다.

8b) 4-(4-아미노페닐)-1-(4-플루오로페닐)부탄-1-온

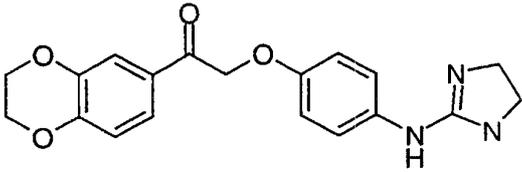
에틸 아세테이트(15ml) 및 테트라하이드로푸란(5ml)중의 1-(4-플루오로페닐)-4-(4-니트로페닐)부탄-1-온(0.5g, 1.7mmol) 및 탄소상의 10% 팔라듐(0.06g)의 혼합물을 수소 풍선을 이용하여 실온에서 수소화하였다. 촉매를 여과하여 제거하고, 여액을 진공에서 농축하였다. 10% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시킨 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고형물로서 표제 화합물(0.34g, 78%)을 수득하였다. 생성물을 다음 단계에서 사용하였다.

8c) 4-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-(4-플루오로페닐)부탄-1-온

실시예 1c에 개시된 것과 유사하지만, 3-(4-아미노페닐)-1-(4-플루오로페닐)프로판-1-온을 4-(4-아미노페닐)-1-(4-플루오로페닐)부탄-1-온으로 치환하고 상응하게 진행시켜 4-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-(4-플루오로페닐)부탄-1-온 하이드로클로라이드 염을 수득하였다. 융점: 171-173°C.  $C_{19}H_{20}ClFN_3O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 63.07; H, 5.85; N, 11.61. 실측치: C, 63.21; H, 5.89; N, 11.72.

실시예 9

1-(2,3-디하이드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-2-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페녹시]에탄온



9a) 1-(2,3-디하이드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-2-(4-니트로페녹시)에탄온

무수 N,N-디메틸포름아미드(10ml)중의 2-브로모-1-(2,3-디하이드로벤조[1,4]디옥신-6-일)에탄온(1.03g, 4.00mmol), 4-니트로페놀(0.57g, 4.00mmol) 및 탄산세슘(1.63g, 5.00mmol)의 혼합물을 1시간동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 냉수로 희석하였다. 생성된 고형물을 여과하여 수집하여 표제 화합물(1.19g, 94%)을 생성하였다. 생성물을 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

9b) 1-(4-아미노페녹시)-1-(2,3-디하이드로벤조[1,4]디옥신-6-일)에탄온

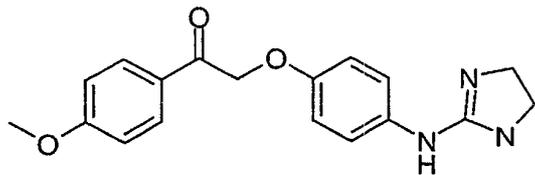
1-(2,3-디하이드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-2-(4-니트로페녹시)에탄온(0.63g, 2.0mmol) 및 염화제1주석 이수화물(2.25g, 10mmol)의 혼합물을 3일동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 1N 수산화나트륨 용액을 이용하여 pH 12로 염기화시키고 메탄올(75ml) 및 셀라이트로 처리하였다. 생성된 혼합물을 여과하여, 여액을 진공에서 증발시켰다. 잔사물 및 염수로 세척하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 건조시켜, 용매를 제거하여 표제 화합물을 갈색 오일(0.70g, 25%)로서 수득하였다. 생성물을 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

9c) 1-(2,3-디하이드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-2-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페녹시]에탄온

실시에 1c에 개시된 것과 유사하지만, 1-(4-아미노페녹시)-1-(2,3-디하이드로벤조[1,4]디옥신-6-일)에탄온으로 치환하고 상응하게 진행시켜 1-(2,3-디하이드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-2-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페녹시]에탄온 하이드로클로라이드 염을 수득하였다. 융점: 165-168°C. MS 354(M+ 1). C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·0.6H<sub>2</sub>O에 대한 분석: 계산치: C, 56.45; H, 5.38; N, 10.44. 실측치: C, 56.86; H, 5.09; N, 9.96.

실시에 10

2-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페녹시]-1-(4-메톡시페닐)에탄온



실시에 9에 개시된 것과 유사하지만, 실시에 9a의 2-브로모-1-(2,3-디하이드로벤조[1,4]디옥신-6-일)에탄온을 2-브로모-1-페닐에탄온으로 치환하여 상응하게 진행하여 2-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페녹시]-1-(4-메톡시페닐)에탄온을 수득하였다. 융점 65.5-69.0°C, C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·0.7H<sub>2</sub>O에 대한 분석: 계산치: C, 57.74; H, 5.76; N, 11.22. 실측치: C, 57.69; H, 5.40; N, 10.93.

실시에 11

경구 투여용 조성물

성분	중량/중량%
활성 성분	20.0%
락토즈	79.5%
마그테슘 스테아레이트	0.5%

성분들을 혼합하고 각각 100mg을 함유하는 캡슐에 분배하였다. 캡슐 하나가대략 총 일일 투여량이다.

실시예 12

경구 투여용 조성물

성분	중량/중량%
활성 성분	20.0%
마그네슘 스테아레이트	0.5%
크로스카멜로즈 나트륨	2.0%
락토즈	76.5%
PVP(폴리비닐피롤리딘)	1.0%

성분들을 혼합하고 메탄올과 같은 용매를 이용하여 과립화한다. 그런 다음 제제를 건조시키고 적절한 정제화 기계를 이용하여 (약 20mg의 활성 화합물을 함유하는) 정제로 성형한다.

실시예 13

경구 투여용 조성물

성분	양
활성 화합물	1.0g
푸마르산	0.5g
염화 나트륨	2.0g
메틸 파라벤	0.15g
프로필 파라벤	0.05g
과립화된 당	25.5g
소르비톨(70% 용액)	12.85g
비검(Veegum) K(반데르빌트 캄파니(Vanderbilt Co.))	1.0g
향료	0.035ml
착색제	0.5mg
증류수	100ml가 되도록 적량

성분들을 혼합하여 경구 투여용 현탁액을 형성한다.

실시예 14

비경구 제형(IV)

성분	중량/중량%
활성 성분	0.25g
염화 나트륨	등장성이 되도록 적량
주입을 위한 물	100ml

활성 성분을 주입용 물 일부에 용해시킨다. 그런 다음, 충분한 양의 염화 나트륨을 교반하면서 첨가하여 용액이 등장성이 되게 한다. 주입을 위한 물 나머지를 이용하여 중량을 채우고, 0.2마이크론 막 필터를 통해 여과시키고, 멸균 조건하에서 포장한다.

실시예 15

좌약 제제

성분	중량/중량%
활성 성분	1.0%
폴리에틸렌 글리콜 1000	74.5%
폴리에틸렌 글리콜 4000	24.5%

성분들을 함께 용융시키고 증기 욕에서 혼합하고, 총중량 2.5g을 함유하는 틀에 붓는다.

실시예 16

국소 제형

성분	g
활성 화합물	0.2-2
스팬(span) 60	2
트윈(Tween) 60	2
광유	5
바셀린	10
메틸 파라벤	0.15
프로필 파라벤	0.05
BHA(부틸화된 하이드록시 아니솔)	0.01
물	1000이 되게 적량

물을 제외한 모든 성분들을 조합하고 교반하면서 약 60℃로 가열한다. 그런 다음, 약 60℃의 충분한 양의 물을 격렬하게 교반하면서 첨가하여 성분들을 유화시킨후 물을 약 100g이 되게 첨가한다.

실시예 17

비강 분무 제형

0.025-0.5%의 활성 화합물을 함유하는 여러개의 수성 현탁액을 비강 분무 제형으로 제조한다. 배합물은 선택적으로 미세 결정성 셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈, 텍스트로즈 등과 같은 불활성 성분들을 함유한다. 염산을 첨가하여 pH를 조절할 수 있다. 비강 분무 제형은 전형적으로 한번에 50-100 $\mu$ l의 제형을 전달하는 비강 분무 계량화된 펌프를 통해 전달 될 수 있다. 전형적인 투여 스케줄은 4 내지 12시간마다 2-4회 분무이다.

실시예 18

시험관 내 인간 혈소판 IP 수용체의 방사성리간드 결합 분석법

시험관 내 인간 혈소판 IP 수용체 결합 분석법에서는 가능한 약물의 의도된 목적지에 대한 결합 친화도의 강도를 측정한다.

시험되는 각각의 약물의 경우, 결합을 50% 억제시킬 수 있는 농도(IC<sub>50</sub>) 및 힐(Hill) 기울기는 반복적 곡선 부합 기술을 이용하여 결정된다. 방사성리간드 Kd가 알려져 있는 경우, 각각의 약물의 억제 분리 상수(Ki)는 쉹(Cheng) 및 프루소프(Prusoff)(1973)의 방법에 따라 결정되었다. 이 수용체의 경우, 이전의 실험 조건을 이용한 전형적인 Kd는 1E-8M이었다. 일반적으로 Ki의 음의 로그값(pK<sub>i</sub>)을 제공하였다.

실험 디자인:

이용가능한 가장 순수한 물을 이용하여 다음의 완충액을 제조하였다.

용해 완충액: 10mM의 트리스-HCl, 1.0mM EDTA(di-Na) 4℃에서 pH 7.5

분석 완충액: 20mM의 트리스-HCl, 5.0mM MgCl<sub>2</sub> 25°C에서 pH 7.4

세척 완충액: 20mM의 트리스-HCl, 5.0mM MgCl<sub>2</sub> 4°C에서 pH 7.4

### 1. 막 준비

250ml의 헬소판이 풍부한 혈장을 250ml의 원심분리 관으로 옮기고 20°C에서 10분동안 6000g에서 돌렸다. 그런 다음, 펠렛을 IP 용해 완충액에 재현탁시키고, 폴리트론(polytron)(7로 고정, 1x20초, 파열)을 이용하여 균질화하고, 최종 부피가 180ml가 되게 하고 4°C에서 15분동안 40000g에서 원심분리하였다. 그런 다음, 펠렛을 IP 분석 완충액에 재현탁시키고, BCA 방법(피어스(Pierce))에 의해 단백질 밀도를 결정하고, 후속적인 분석 용도에 사용하기 위해 -80°C에서 2.0ml의 바이알에 저장하였다.

80%이상의 특이적 결합을 획득하기 위해서, 분석용 튜브 당 50μg의 단백질을 경쟁성 실험에서 이용하였다. 최종적인 방사성리간드 농도는 1 내지 3E-8M이었다.

### 2. 경쟁성 분석

막을 실온에서 녹인후 적절한 농도로 분석용 완충액에 희석시켰다. 먼저, 완충액, 약물, 방사성리간드 및 마지막으로 막을 분석용 튜브에 첨가하였다. 분석용 튜브를 25°C에서 60분간 항온처리하였다. 분석용 튜브를 팩카드 탑 카운트(Packard Top Count) 96 웰 세포 수확기를 이용하여 0.3% PEI로 전처리된 유리 섬유 필터매트(filtermats)(GF/B) 상으로 여과하였다. 튜브를 얼음처럼 찬 20mM 트리스-HCl, 5mM MgCl<sub>2</sub>, pH=7.4(3x0.5ml/시료)로 3회 세정하였다. 결합된 방사활성을 액체 신타레이션(scintillation) 계수를 이용하여 결정하였다.

이 방법에 따라 본 발명의 화합물을 시험하여 IP 수용체 길항제임을 발견하였다.

### 실시에 19

#### 카르기난-유도된 기계적 통각과민 분석법

본 발명의 화합물의 소염/진통 활성을 란달(L.O. Randall) 및 셀리토(J.J. Selitto)의 문헌[Archives of International Pharmacodynamics, 1957, 11, 409-419] 및 비네거(Vinegar) 등의 문헌[Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1969, 166, 96-103]의 방법의 변형을 이용하여 래트에서 카르기난에 의해 유도된 발의 통각과민의 억제 를 측정함으로써 카르기난 유도된 기계적 통각과민 분석법에 의해 측정하였다.

수컷 스프라규 도레이 래트(130-150g)의 체중을 달고, 무작위로 처리군(n=10)으로 할당하였다. 기계적 통각과민을 유도 하기 위해, 래트를 할로탄으로 가볍게 마취하고, 왼쪽 뒷발의 발바닥 표면에 1% 카르기난 또는 비히클 1(100μl)을 투여하였다. 시험 1시간 전에 비히클(10mg/kg, 경구 또는 1ml/kg 정맥내) 또는 본 발명의 화합물(1, 3, 10, 30 및 100mg/kg, 경 구 또는 0.3, 1.0, 3.0 및 10mg/kg, 정맥내)을 래트에게 투여하였다. 아날제시-미터(Analgesy-meter)(이탈리아, 코메리 오 소재의 유고 바실레, 바이올로지칼 리써치 어패러터스(UGO BASILE, Biological Research Apparatus))를 이용하여 기계적 통각과민을 측정하였다. 비히클 또는 카르기난으로 처리된 뒷발을 발바닥이 아래로 가도록 장치의 돔(dome)위에 두었다. 그런 다음, 발등 표면에 일정하게 증가되는 힘을 가하였다. 래트가 발을 움츠리고, 발버둥치거나, 소리를 낼 때의 힘을 종말점으로 간주하였다.

발을 움츠리는 힘(Resp)에 대한 변수의 일방적 분석을 이용하여 처리군을 비교하였다. 피셔(Fisher)의 LSD 전략 및 둔 (Dunn)의 방법을 이용하여 비히클 군에 대해 약물 처리군을 쌍을 이루어 비교하였다. 각각의 동물에 대한 기계적 통각과 민의 억제율, %을 계산하고, 평균적인 ID<sub>50</sub> 값을 하기 수학적 1의 시그모이드(sigmoid) 모델을 이용하여 추정하였다.

#### 수학적 1

$$\text{억제율, \%} = 100 / (1 + \exp((ID_{50} - \text{투여량}) / N))$$

상기 식에서,

ID<sub>50</sub>는 최대 반응(즉, 이 모델에서의 100%)의 절반을 억제시키는데 필요한 화합물의 투여량이고,

N은 곡률 변수이다.

본 발명의 화합물은 이 분석법에서 활성이었다.

### 실시예 20

완전 프룬드의 아주방트-유도된 기계적 통각과민 분석법

본 발명의 화합물의 소염/진통 활성은 또한 래트에서 아주방트에 의해 유도된 관절염 통증 모델을 이용하여 측정될 수 있고, 이때 통증은 힐덴(J. Hylden) 등의 문헌[Pain, 1989, 37, 229-243]에 개시된 방법의 변형을 이용하여 자극된 발의 압축에 대한 동물의 반응으로 평가된다. 변형에는 척추 뉴런의 활성 변화대신 통각과민의 평가가 포함된다.

간략하게, 래트의 무게를 달고, 무작위로 처리군으로 할당하였다. 기계적 통각과민을 유도하기 위해, 래트를 할로탄으로 가볍게 마취시키고, 100 $\mu$ l의 완전 프룬드 아주방트 또는 염수를 왼쪽 뒷발의 발바닥 표면에 투여하였다. 24시간 후에, 물(비히클) 또는 본 발명의 화합물을 시험하기 1시간전에 래트에게 경구 투여하였다. 아날제시-미터(이탈리아, 코메리오 소재)의 유고 바실레, 바이올로지칼 리썬치 어패러터스)를 이용하여 기계적 통각과민을 측정하였다. 염수 또는 카라기난으로 처리된 뒷발을 발바닥이 아래로 가도록 장치의 돔(dome)위에 두었다. 그런 다음, 발등 표면에 일정하게 증가되는 힘을 가하였고, 래트가 발을 움츠리고, 발버둥치거나, 소리를 낼 때의 힘을 종말점으로 간주하였다. 발을 움츠리는 힘에 대한 변수의 일방적 분석을 이용하여 처리군을 비교하였다. 각각의 동물에 대한 억제율,%을 하기 수학적 식 2와 같이 계산하였다:

#### 수학적 식 2

$$100x((c/d-c/v) \div (s/v-c/v))$$

상기 식에서,

c/d는 약물이 투여된 동물의 카라기난 처리된 발에 대한 발을 움츠리는 힘이고,

c/v는 비히클이 투여된 동물의 카라기난 처리된 발에 대한 발을 움츠리는 힘이고,

s/v는 비히클이 투여된 동물의 염수 처리된 발에 대한 발을 움츠리는 힘이다.

유의성은 스튜던트(Student)의 t-시험에 의해 결정하였다.

본 발명의 화합물은 이 분석법에서 활성이었다.

### 실시예 21

래트의 방광 등적 팽창에 의해 유도되는 방광 수축의 억제

방광 수축의 억제는 매기(C.A. Maggi) 등의 문헌[J. Pharm. and Exper. Therapeutics, 1984, 230, 500-513]에 개시된 방법의 변형을 이용한 분석법으로 측정하였다.

간략하게, 수컷 스프라규-도레이 래트(200-250g)를 칭량하고, 처리군으로 무작위로 할당하였다. 카테터를 요도를 통해 방광으로 삽입하여 방광 수축을 유도하고, 따뜻한 염수 용액(5ml)을 주입하였다. 동물중 약 30%에서 리드미컬한 수축이 생겨났다. 본 발명의 화합물(0.1, 0.3 또는 1mg/kg)을 정규적인 리드미컬한 수축이 시작될 때 정맥내 투여하였다. 그런 다음, 리드미컬한 수축 효과를 측정하였다.

본 발명의 화합물은 이 분석법에서 활성이었다.

### 실시예 22

랫트에서 부피-유도된 수축의 억제

헤즈(S.S. Hedge) 등의 문헌[Proceedings of the 26th Annual Meeting of the International Continence Society(8월 27-30일), 1996, 초록 126]에 개시된 방법의 변형을 이용한 분석법에 의해 방광 수축의 억제를 결정하였다.

암컷 스프라규-도레이 랫트를 우레탄을 이용하여 마취시키고, 약물의 정맥내 투여 및 일부 경우 동맥 혈압, 심박수 및 방광내 압력을 측정을 위해 장치를 설치하였다. 부피-유도된 방광 수축에 대한 시험 화합물의 효과는 서로 다른 군의 동물에서 결정되었다. 부피-유도된 반사 방광 수축은 방광에 염수를 채워서 유도되었다. 시험 화합물을 10분 간격으로 축적식 방식으로 정맥내 투여하였다. 양성 대조군으로서 아트로핀(0.3mg/kg, 정맥내)을 연구의 끝에 투여하였다.

본 발명의 화합물은 이 분석법에서 활성이었다.

실시에 23

랫트에서 내독소-유도된 저혈압의 역전

종종 내독소 쇼크로 불리는 패혈성 쇼크는 혈류에서의 감염성 물질, 특히 박테리아의 내독소의 존재에 의해 유도되고, 저혈압 및 기관 기능 부전이라는 특징을 갖는다. 패혈성 쇼크의 많은 증후, 특히 저혈압이 박테리아의 내독소의 투여에 의해 랫트에서 유도된다. 따라서, 화합물이 내독소-유도된 저혈압을 억제할 수 있는 능력이 있다면 패혈성 또는 내독소 쇼크의 치료에 화합물이 유용하다는 것을 알려준다.

패혈성 또는 내독소 쇼크의 치료에서의 본 발명의 화합물의 활성은 기랄(M. Giral) 등의 문헌[British Journal of Pharmacology, 1969, 118, 1223-1231]에 개시된 방법의 변형을 이용하여 랫트에서 내독소-유도된 저혈압의 역전을 측정함으로써 결정되었다.

간략하게, 다 자란 랫트(>200g)를 마취제를 흡입시켜 마취시키고, 각각 혈압 전환기 및 약물 투여선을 삽입하기 위해 대퇴부 동맥 및 정맥에 캐눌러를 장착하였다. 여전히 마취되어 있는 상태에서 랫트들을 메이요(Mayo) 억제기(restrainer)에 넣었다. 마취제에서 회복하고 심장 박동과 혈압이 안정된 후에(이는 전형적으로 약 30분이 걸린다), 내독소(50mg/kg 이. 콜리(E.Coli) 및 25mg/kg 살모넬라(Salmonella))를 정맥내 투여하였다. 혈압 및 심장 박동의 변화를 모니터링하였다. 1시간 후에, 본 발명의 화합물 또는 비히클을 또한 정맥내 투여하고, 심혈관 변수를 다음 3시간동안 계속 모니터링하였다. 반응은 초기 확장기 혈압으로의 회복%로서 표현된다. 유의성은 스튜던츠의 t-시험을 이용하여 결정하였다.

본 발명의 화합물은 이 분석법에서 활성이다.

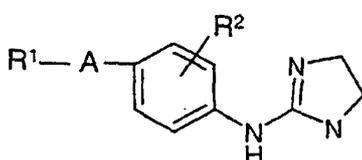
본 발명이 특정한 양태를 참고로 개시되지만, 당 분야의 숙련된 이들은 본 발명의 진정한 의미 및 범위를 벗어나지 않고 다양하게 변화시킬 수 있고, 등가물로 치환될 수 있음을 이해해야만 한다. 또한, 본 발명의 진의 및 범위에 부합하도록 특정한 상황, 물질, 물질의 조성, 공정, 공정 단계 또는 단계들을 많이 변화시킬 수 있다. 모든 이런 변형은 이후에 첨부된 특허 청구범위의 범위 이내인 것으로 간주되어야 한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 I



상기 식에서,

$R^1$ 은 선택적으로 치환된  $(C_{6-10})$ 아릴이고, 이때,  $R^1$ 은  $(C_{1-6})$ 알킬,  $(C_{1-6})$ 알콕시,  $(C_{6-10})$ 아릴,  $(C_{6-10})$ 아릴옥시,  $-O-$   
 $R^gR^h$ , 할로젠,  $(C_{1-12})$ 할로젠알킬, 하이드록시,  $(C_{1-12})$ 하이드록시알킬, 니트로,  $(C_{3-7})$ 사이클로알킬, 아미노,  $(C_{1-6})$ 알킬  
 아미노,  $-NR^kR^l$ , 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 및 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3  
 개의 치환체로 선택적으로 치환되고,

$R^2$ 는 수소,  $(C_{1-6})$ 알킬 또는 할로젠이고,

A는  $-C(O)-(CH_2)_n-$  또는  $-C(O)-CH_2-O-$ 이고,

n은 2 내지 6의 정수이며,

이때, 치환된 헤테로사이클릴은 질소, 산소 또는 황에서 선택된 1개 내지 3개의 헤테로 원자를 포함하고,  $(C_{1-6})$ 알킬,  $(C_{1-6})$   
 $(C_{1-6})$ 알콕시,  $-C(O)-R^a$ ,  $(C_{1-6})$ 티오알킬, 할로젠, 하이드록시,  $(C_{1-12})$ 하이드록시알킬, 시아노,  $(C_{1-12})$ 할로젠알킬, 니트로,  $-$   
 $C(O)-O-R^c$ , 아미노,  $(C_{1-6})$ 알킬아미노,  $-NR^kR^l$ , 아미노카보닐,  $-C(O)-NHR^e$ ,  $-C(O)-NR^mR^n$ ,  $-C(O)-OR^c$ , 카보닐아미  
 노,  $(C_{1-6})$ 알킬설포닐, 아미노설포닐,  $(C_{6-10})$ 헤테로아릴옥시 및 설포닐아미노로 구성된 군으로부터 선택된 치환체에 의  
 해 치환된 헤테로사이클릴이고,

$R^g$ 는  $(C_{1-12})$ 알킬이고,  $R^a$ ,  $R^c$ ,  $R^e$ , 및  $R^k$  내지  $R^n$ 은  $(C_{1-6})$ 알킬이고,  $R^h$ 는  $(C_{6-10})$ 아릴이다.

## 청구항 2.

제 1 항에 있어서,

A가  $-C(O)-(CH_2)_n-$ 이고, n이 2인 화합물.

## 청구항 3.

제 2 항에 있어서,

$R^1$ 이  $(C_{1-6})$ 알킬,  $(C_{1-6})$ 알콕시,  $(C_{6-10})$ 아릴,  $(C_{6-10})$ 아릴옥시,  $-O-R^gR^h$ , 할로젠, 에틸렌디옥시, 및 선택적으로 치환된  
 헤테로사이클릴에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환된  $(C_{6-10})$ 아릴인 화합물.

## 청구항 4.

제 3 항에 있어서,

$R^1$ 이 할로젠,  $(C_{1-6})$ 알콕시, 및 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환체로 선택  
 적으로 치환된 페닐인 화합물.

## 청구항 5.

제 4 항에 있어서,

R<sup>1</sup>이 할로젠 및 (C<sub>1-6</sub>)알콕시에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐인 화합물.

### 청구항 6.

제 5 항에 있어서,

화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일-아미노)페닐]-1-(4-플루오로-페닐)프로판-1-온, 1-(2,4-디플루오로페닐)-3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-프로판-1-온, 1-(4-클로로페닐)-3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-프로판-1-온, 1-(2,4-디클로로페닐)-3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-프로판-1-온, 3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-(페닐)프로판-1-온, 또는 3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-(2-플루오로-4-메톡시페닐)프로판-1-온인 화합물.

### 청구항 7.

제 3 항에 있어서,

R<sup>1</sup>이 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 및 할로젠에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환체로 치환된 페닐인 화합물.

### 청구항 8.

제 7 항에 있어서,

R<sup>1</sup>이 선택적으로 치환된 모폴린-4-일, 선택적으로 치환된 피페라진-4-일, 클로로 및 플루오로에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환체로 치환된 페닐인 화합물.

### 청구항 9.

제 8 항에 있어서,

화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-(4-모폴린-4-일페닐)프로판-1-온, 3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-(2-플루오로-4-모폴린-4-일페닐)프로판-1-온, 3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-[4-(4-에틸아미노-카보닐)피페라진-1-일페닐]프로판-1-온, 3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-[4-(4-에톡시-카보닐)피페라진-1-일-2-플루오로페닐]프로판-1-온, 3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-[4-(4-메탄설포닐)피페라진-1-일페닐]프로판-1-온, 또는 3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)페닐]-1-[4-(4-프로판설포닐)피페라진-1-일페닐]프로판-1-온인 화합물.

### 청구항 10.

제 3 항에 있어서,

$R^2$ 가 수소인 화합물.

### 청구항 11.

제 1 항에 있어서,

A가  $-C(O)-CH_2-O-$ 인 화합물.

### 청구항 12.

제 11 항에 있어서,

$R^1$ 이  $(C_{1-6})$ 알킬,  $(C_{1-6})$ 알콕시,  $(C_{6-10})$ 아릴옥시,  $-O-R^gR^h$ , 할로겐, 에틸렌디옥시, 및 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환된  $(C_{6-10})$ 아릴인 화합물.

### 청구항 13.

제 12 항에 있어서,

$R^1$ 이  $(C_{1-6})$ 알킬,  $(C_{1-6})$ 알콕시,  $(C_{6-10})$ 아릴옥시,  $-O-R^gR^h$ , 할로겐, 에틸렌디옥시, 선택적으로 치환된 모폴린-4-일, 및 선택적으로 치환된 피페라진-4-일에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐인 화합물.

### 청구항 14.

제 13 항에 있어서,

$R^1$ 이  $(C_{1-6})$ 알콕시 및 에틸렌디옥시에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐인 화합물.

### 청구항 15.

제 14 항에 있어서,

$R^2$ 가 수소인 화합물.

### 청구항 16.

하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체와 혼합된 제 1 항 내지 제 15 항중 어느 한 항에 따른 화합물 하나 이상을 치료 효과량 포함하는, 통증, 염증, 요도 질환, 알레르기 또는 천식과 같은 호흡기 질환, 부종 형성, 및 저혈압성 혈관 질환으로부터 선택된 질병을 치료 또는 예방하기 위한 약학 조성물.

### 청구항 17.

삭제

청구항 18.

삭제

청구항 19.

삭제

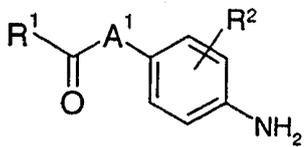
청구항 20.

삭제

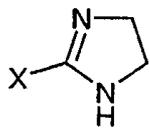
청구항 21.

하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 I의 화합물을 생성시키는 단계, 및 경우에 따라, 하기 화학식 I의 화합물을 약학적으로 허용가능한 염으로 전환시키는 단계를 포함하는, 제 1 항 내지 제 15 항중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물의 제조 방법:

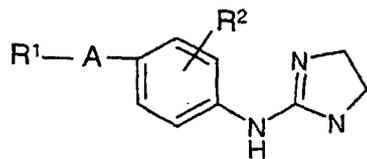
화학식 II



화학식 III



화학식 I



상기 식에서,

A<sup>1</sup>은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 또는 -CH<sub>2</sub>O-이고,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, A 및 n은 제 1 항에 정의된 바와 같고,

X는 할로젠이다.

청구항 22.

삭제

청구항 23.

삭제