



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0021223
 (43) 공개일자 2009년02월27일

(51) Int. Cl.

C07D 233/38 (2006.01) *A61K 31/4166* (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7000926

(22) 출원일자 2009년01월16일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2009년01월16일

(86) 국제출원번호 PCT/US2007/071587

국제출원일자 2007년06월19일

(87) 국제공개번호 WO 2007/149874

국제공개일자 2007년12월27일

(30) 우선권주장

60/815,091 2006년06월20일 미국(US)

(71) 출원인

와이어쓰

미합중국 뉴저지 매디슨 파이브 지랄다-팜즈 (우편번호 07940-0874)

(72) 발명자

자너스즈 잔 마이클

미국 오하이오주 45069 웨스트 체스터 데저트 스프링스 코트 7385

호드슨 스티븐 조셉

미국 오하이오주 45040 메이슨 던락 코트 3564
 (뒷면에 계속)

(74) 대리인

김성기, 김진희

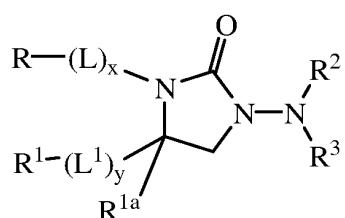
전체 청구항 수 : 총 73 항

(54) 이미다졸리디논 KV1.5 칼륨 채널 억제제

(57) 요 약

본 발명은 심방-선택적 항부정맥제를 제공하는 Kv1.5 칼륨 채널 억제제로서 유효한 1-N-아미노-2-이미다졸리디논(화학식 I) 및 그의 유도체에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 Kv1.5 칼륨 채널 억제제를 포함하는 조성물 및 심장 부정맥을 치료하는 방법에 관한 것이다:

화학식 I



(72) 발명자

보쉬 그레고리 켄트

미국 오하이오주 45069 웨스트 체스터 웨더즈필드
드라이브 7423

화이트 로널드 유진

미국 오하이오주 45069 웨스트 체스터 체스트넛 힐
레이 8093

블래스 벤자민 이

미국 펜실베이니아주 19403 이글빌 클라크 힐 드라
이브 1029

잭슨 크리스토퍼 엠

미국 오하이오주 43230 가한나 핸버리 코트 1329

페어웨더 네일 티

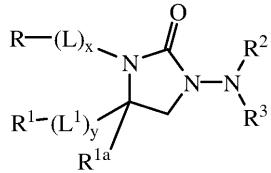
미국 오하이오주 45044 리버티 타운쉽 테일러 레이
크 레인 5207

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물:

화학식 I



상기 화학식에서,

R은 임의로 치환된 페닐이고;

R¹은 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 C₁-C₆ 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬, 임의로 치환된 C₃-C₇ 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

R^{1a}는 수소 또는 C₁-C₆ 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬이고;

R²는 수소이거나, 또는

i) -SO₂[C(R^{5a}R^{5b})]_jR⁴;

ii) -C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kR⁴; 또는

iii) -[C(R^{5a}R^{5b})]_nR⁴로부터 선택되며;

R³는 수소이거나, 또는

i) C₁-C₄ 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬 또는 C₃-C₇ 사이클로알킬;

ii) -SO₂[C(R^{5a}R^{5b})]_jR⁴; 또는

iii) -[C(R^{5a}R^{5b})]_nR⁴로부터 선택되거나; 또는

R² 및 R³는 이들이 결합되는 원자와 함께 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 추가의 헤테로원자 고리 원자를 임의로 포함하는 3 내지 7개의 고리 원자를 가지는 임의로 치환된 고리를 형성하며;

R^{5a} 및 R^{5b}는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₄ 직쇄형 알킬이고;

R⁴는

i) 수소;

ii) -N(R^{6a}R^{6b});

iii) -SO₂R⁷;

iv) -C(O)N(R^{8a}R^{8b});

v) 임의로 치환된 C₁-C₆ 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬 또는 임의로 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬;

- vi) 임의로 치환된 C₂-C₆ 직쇄형 또는 분지쇄형 알케닐;
- vii) 임의로 치환된 C₁-C₆ 직쇄형 또는 분지쇄형 알콕시;
- viii) 임의로 치환된 C₆ 또는 C₁₀ 아릴;
- ix) 임의로 치환된 C₆ 또는 C₁₀ 아릴옥시;
- x) 임의로 치환된 헤테로아릴;
- xi) 임의로 치환된 헤�테로고리; 또는
- xii) 임의로 치환된 C(O)O(아릴알킬)로부터 선택되며;

R^{6a} 및 R^{6b}는 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C₁-C₆ 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬, 임의로 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬, 임의로 치환된 벤질, 임의로 치환된 폐닐 또는 -C(O)OR^{7a}이거나, 또는 R^{6a} 및 R^{6b}는 이들이 결합되는 원자와 함께 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 추가의 헤�테로원자 고리 원자를 임의로 포함하는 3 내지 7개의 고리 원자를 가지는 고리를 형성하고;

R⁷은 수소, 임의로 치환된 C₁-C₆ 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬, 임의로 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬 또는 N(R^{7a})₂이며;

R^{7a}는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C₁-C₆ 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬 또는 임의로 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬이고;

R^{8a} 및 R^{8b}는 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C₁-C₆ 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬, 임의로 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬이거나, 또는 R^{8a} 및 R^{8b}는 이들이 결합되는 원자와 함께 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 추가의 헤�테로원자 고리 원자를 임의로 포함하는 3 내지 7개의 고리 원자를 가지는 고리를 형성하며;

L 및 L¹은 독립적으로 -[C(R^{9a}R^{9b})]_m-이고;

R^{9a} 및 R^{9b}는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이거나, 또는 R^{9a} 및 R^{9b}는 이들이 결합되는 원자와 함께 사이클로프로필 고리를 형성하며;

x 및 y는 독립적으로 0 또는 1이고;

m은 각각의 경우에 독립적으로 0 내지 4이며;

j는 각각의 경우에 독립적으로 0 내지 4이고;

k 및 n은 각각의 경우에 독립적으로 0 내지 3이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^{1a}는 수소인 것인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R은 파라-치환된 폐닐인 것인 화합물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, R은 폐닐, 4-메틸페닐, 4-(플루오로메틸)페닐, 4-(다이플루오로메틸)페닐, 4-(트라이플루오로메틸)페닐, 4-메톡시페닐, 4-(플루오로메톡시)페닐, 4-(다이플루오로메톡시)페닐 또는 4-(트라이플루오로메톡시)페닐인 것인 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서, R은 4-메톡시페닐인 것인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은 파라-치환된 페닐인 것인 화합물.

청구항 7

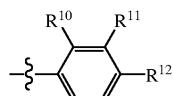
제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은 할로겐으로 임의로 치환된 C₁-C₄ 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬, 할로겐으로 임의로 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬, 또는 할로겐으로 임의로 치환된 C₁-C₄ 직쇄형 또는 분지쇄형 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환된 페닐인 것인 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은 3,4-다이메틸페닐, 4-tert-뷰틸페닐, 4-사이클로프로필페닐, 4-다이에틸아미노페닐, 4-(트라이플루오로메틸)페닐, 4-메톡시페닐, 4-(다이플루오로메톡시)페닐 또는 4-(트라이플루오로메톡시)페닐인 것인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은 하기 화학식의 치환된 페닐인 것인 화합물:



상기 화학식에서, R¹⁰ 및 R¹¹, 또는 R¹¹ 및 R¹²는 이들이 결합되는 원자와 함께 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 혼태로원자를 임의로 포함하는 5 내지 7개의 원자를 가지는 임의로 치환된 고리를 형성한다.

청구항 10

제9항에 있어서, R¹은 벤조[1,3]-다이옥솔-4-일, 2-메틸벤조[1,3]다이옥솔-4-일, 2,2-다이플루오로벤조[1,3]다이옥솔-4-일, 2-메틸벤조[1,3]다이옥솔-5-일, 2,2-다이플루오로벤조[1,3]-다이옥솔-5-일, 2,3-다이하이드로벤조[1,4]다이옥신-5-일, 2-메틸-2,3-다이하이드로벤조[1,4]-다이옥신-5-일, 2-하이드록시메틸-2,3-다이하이드로벤조[1,4]다이옥신-6-일, 2-메틸-2,3-다이하이드로벤조[1,4]다이옥신-6-일 또는 2-하이드록시메틸-2,3-다이하이드로벤조[1,4]다이옥신-6-일인 것인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R² 및 R³는 이들이 결합되는 원자와 함께 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 추가의 혼태로원자 고리 원자를 임의로 포함하는 3 내지 7개의 원자를 가지는 임의로 치환된 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R² 및 R³는 이들이 결합되는 원자와 함께 임의로 치환된 다이옥시도아이소티아졸리디닐 또는 임의로 치환된 피페라지닐을 형성하는 것인 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴는 임의로 치환된 피페리디닐, 임의로 치환된 피페라지닐, 임의로 치환된 피라지닐, 임의로 치환된 피리디닐, 임의로 치환된 퓨라닐, 임의로 치환된 아이소옥사졸릴, 임의로 치환된 퀴놀리닐, 임의로 치환된 이미다졸릴 또는 임의로 치환된 몰폴리닐인 것인 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 $-SO_2[C(R^{5a}R^{5b})]_jR^4$ 이고, j 는 0인 것인 화합물.

청구항 15

제14항에 있어서, R^4 는 $-N(R^{6a}R^{6b})$, C_1-C_4 임의로 치환된 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬 또는 C_3-C_6 임의로 치환된 사이클로알킬인 것인 화합물.

청구항 16

제15항에 있어서, R^4 는 NH_2 , 메틸, 플루오로메틸, 디아플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 클로로메틸, 디아클로메틸, 에틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸, 2,2,2-트라이클로로에틸, n-프로필, 아이소-프로필, 사이클로프로필, n-뷰틸, 아이소-뷰틸, tert-뷰틸 또는 사이클로뷰틸인 것인 화합물.

청구항 17

제16항에 있어서, R^4 는 메틸인 것인 화합물.

청구항 18

제14항에 있어서, R^4 는 피페리딘-1-일, 4-메틸피페리딘-1-일, 피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일 또는 몰폴린-4-일인 것인 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 은 $-SO_2[C(R^{5a}R^{5b})]_jR^4$ 이고, j 는 1 내지 4인 것인 화합물.

청구항 20

제19항에 있어서, R^4 는 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 해테로고리 또는 임의로 치환된 해테로아릴인 것인 화합물.

청구항 21

제19항에 있어서, R^2 는 $-SO_2CH_2R^4$ 이고, R^4 는 페닐, 퓨란-2-일, 아이소옥사졸-5-일, 이미다졸-1-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일 또는 피라진-2-일인 것인 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 $-SO_2[C(R^{5a}R^{5b})]_jR^4$ 이고, j 는 1이며, R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 수소이고, R^4 는 $-C(O)N(R^{8a}R^{8b})$ 이며, R^{8a} 및 R^{8b} 는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, 사이클로프로필, n-뷰틸, sec-뷰틸, 아이소-뷰틸, tert-뷰틸 또는 사이클로프로필메틸로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 23

제22항에 있어서, R^2 는 $-SO_2CH_2C(O)NH_2$, $-SO_2CH_2C(O)NHCH_3$, $-SO_2CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-SO_2CH_2C(O)NH(C_3H_5)$ 또는 $-SO_2CH_2C(O)NHCH_2(C_3H_5)$ 인 것인 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 $-C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kR^4$ 이고, k 는 0이며, R^4 는 임의로 치환된 C_1-C_4

직쇄형 또는 분지쇄형 알킬 또는 C₃-C₆ 사이클로알킬인 것인 화합물.

청구항 25

제24항에 있어서, R⁴는 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 클로로메틸, 다이클로로메틸, 트라이클로로메틸, (N-메틸-N-벤질)아미노메틸, (N-메틸-N-tert-부톡시카보닐)아미노메틸, 애틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸, 2,2,2-트라이클로로에틸, n-프로필, 아이소-프로필, 사이클로프로필, n-뷰틸, 아이소-뷰틸, tert-뷰틸, 사이클로프로필메틸 또는 사이클로뷰틸인 것인 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 -C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kR⁴이고; R⁴는 임의로 치환된 C₆ 또는 C₁₀ 아릴 또는 임의로 치환된 C₆ 또는 C₁₀ 아릴옥시이며; k는 0 또는 1인 것인 화합물.

청구항 27

제26항에 있어서, R⁴는 폐닐, 4-플루오로-페닐, 4-클로로페닐, 4-(트라이플루오로메틸)페닐, 4-메톡시페닐 또는 4-(트라이플루오로메톡시)페닐인 것인 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 -C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kR⁴이고; R⁴는 임의로 치환된 C₁-C₁₀ 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 C₁-C₁₀ 헤테로고리이며; k는 0 내지 2인 것인 화합물.

청구항 29

제28항에 있어서, R⁴는 퓨란-2-일, 아이소옥사졸-5-일, 이미다졸-1-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피라진-2-일, 피페리딘-1-일, 4-메틸피페리딘-1-일, 피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일 또는 몰풀린-4-일인 것인 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 -C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kR⁴이고; R⁴는 임의로 치환된 메톡시, 임의로 치환된 에톡시, 임의로 치환된 n-프로포시, 임의로 치환된 아이소-프로포시, 임의로 치환된 n-부톡시, 임의로 치환된 아이소-부톡시 또는 임의로 치환된 tert-부톡시이며; k는 1 또는 2인 것인 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 -[C(R^{5a}R^{5b})]_nR⁴이고; R⁴는 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴옥시, 임의로 치환된 헤테로고리 또는 임의로 치환된 헤�테로아릴이며; n은 1 또는 2인 것인 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 -CH₂R⁴이고; R⁴는 퀴놀린-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 4-다이메틸아미노페닐, 4-다이에틸아미노페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-(이미다졸-1-일)페닐 또는 4-사이아노페닐인 것인 화합물.

청구항 33

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 C(O)CH₃, C(O)OCH₃, -C(O)사이클로프로필, C(O)OC(CH₃)₃, C(O)CH₂N(CH₃)벤질, C(O)CH₂N(CH₃)C(O)OR^{7a}, -C(O)퓨란-2-일, C(O)C₆H₅, C(O)CH₂C₆H₅, C(O)CH₂OC₆H₅, -C(O)아이소옥사졸-5-일, -C(O)피라진-2-일, -CH₂(사이클로프로필), CH₂C₆H₅, CH₂CH₂C₆H₅, CH₂C₆H₄(4-CN), CH₂C₆H₄(4-F),

$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4[4-\text{N}(\text{CH}_3)_2]$, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4[4-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]$, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4[4-\text{o}-\text{미다졸릴}]$, $-\text{CH}_2(\text{o}-\text{미다졸-1-일})$, $-\text{CH}_2(\text{페리딘-2-일})$, $\text{CH}_2(\text{페리딘-3-일})$ 또는 $\text{CH}_2(\text{페리딘-4-일})$ 이고, R^7 는 tert-뷰틸인 것인 화합물.

청구항 34

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 SO_2R^4 , $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{8a}\text{R}^{8b})$, $\text{SO}_2[\text{C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})]_j\text{SO}_2\text{R}^7$ 또는 $\text{SO}_2[\text{C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})]_j\text{R}^4$ 인 것인 화합물.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, x 는 1이고, L 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 인 것인 화합물.

청구항 36

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, x 는 1이고, L 은 $-\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 인 것인 화합물.

청구항 37

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, y 는 1이고, L^1 은 $-\text{C}(\text{R}^{9a}\text{R}^{9b})-$ 인 것인 화합물.

청구항 38

제37항에 있어서, R^{9a} 및 R^{9b} 는 각각 수소인 것인 화합물.

청구항 39

제37항에 있어서, R^{9a} 및 R^{9b} 는 이들이 결합되는 원자와 함께 사이클로프로필을 형성하는 것인 화합물.

청구항 40

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, y 는 0인 것인 화합물.

청구항 41

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, x 는 1이고, L 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이며, y 는 0인 것인 화합물.

청구항 42

제1항에 있어서,

R^2 는 수소, SO_2R^4 , $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{8a}\text{R}^{8b})$, $\text{SO}_2[\text{C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})]_j\text{SO}_2\text{R}^7$ 또는 $\text{SO}_2[\text{C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})]_j\text{R}^4$ 이고;

R^4 는 $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{사이클로프로필}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, CHF_2 , CHCl_2 , $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-(\text{페리딘-2-일})$, $-(\text{페리딘-3-일})$, $-(\text{페리딘-4-일})$ 또는 $-\text{C}_6\text{H}_5$ 이며;

R^{8a} 는 수소, $-\text{CH}_3$, $-\text{사이클로프로필}$ 또는 $-\text{CH}_2(\text{사이클로프로필})$ 이고;

R^{8b} 는 수소, $-\text{CH}_3$, $-\text{사이클로프로필}$ 또는 $-\text{CH}_2(\text{사이클로프로필})$ 이며;

R^{5a} 는 수소이고;

R^{5b} 는 수소이며;

R^7 은 $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 또는 $-\text{사이클로프로필}$ 이고;

j는 0, 1 또는 2인 것인 화합물.

청구항 43

제42항에 있어서, R^3 는 수소 또는 메틸인 것인 화합물.

청구항 44

제42항에 있어서, R 및 R^1 은 할로겐 또는 C_3-C_6 사이클로알킬로 임의로 치환된 C_1-C_4 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, $-OR^{13}$, $-CN$, $-N(R^{13})_2$, $-CO_2R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(O)R^{13}$, $-NO_2$ 또는 $-SO_2R^{13}$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환된 페닐로부터 독립적으로 선택되고; 각 R^{13} 은 독립적으로 수소, C_1-C_4 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬, C_1-C_4 직쇄형 또는 분지쇄형 할로알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이거나, 또는 2 개의 R^{13} 단위는 이들이 결합되는 원자와 함께 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하면서 3 내지 7개의 고리 원자를 포함하는 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 45

제1항에 있어서, R은 페닐 또는 4-메톡시페닐이고, R^1 은 4-tert-뷰틸페닐, 4-사이클로프로필페닐, 3,4-다이메틸페닐, 4-메톡시페닐, 4-다이플루오로메톡시페닐, 4-아이소프로포시페닐, 4-(다이에틸아미노)페닐, 벤조[1,3]다이옥솔-5-일, 2,2-다이플루오로벤조[1,3]다이옥솔-5-일, 2,2-다이메틸벤조[1,3]다이옥솔-5-일, 2,3-다이하이드로-벤조[1,4]다이옥신-6-일, 4-다이플루오로메톡시페닐 또는 4-메톡시페닐인 것인 화합물.

청구항 46

제1항에 있어서, 상기 알킬, 벤질, 알케닐, 아릴, 아릴옥시, 알콕시, 헤테로아릴, 헤테로고리 기는 $-OR^{15}$; $-C(O)R^{15}$; $-C(O)OR^{15}$; $-C(O)N(R^{15})_2$; $-N(R^{15})_2$; $-NR^{15}COR^{15}$; 할로겐; $-SO_2R^{15}$; C_3-C_6 사이클로알킬 또는 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_6 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬; C_3-C_6 사이클로알킬; 사이아노; 나이트로; 옥소; 헤테로아릴; 또는 헤테로고리로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 2개의 R^{15} 단위는 이들이 결합되는 원자와 함께 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하면서 3 내지 7개의 고리 원자를 포함하는 고리를 형성할 수 있거나, 또는 각각의 R^{15} 은 독립적으로 수소, C_1-C_4 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬, C_1-C_4 직쇄형 또는 분지쇄형 할로알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬인 것인 화합물.

청구항 47

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 및 R^3 는 양쪽 모두가 수소가 아닌 것인 화합물.

청구항 48

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 및 R^3 중의 한쪽이 수소 또는 임의로 치환된 알킬인 경우, R^2 및 R^3 중의 다른 쪽은 수소 또는 임의로 치환된 알킬이 아닌 것인 화합물.

청구항 49

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 또는 R^3 가 $-[C(R^{5a}R^{5b})]_nR^4$ 인 경우, R^4 는 아릴옥시가 아닌 것인 화합물.

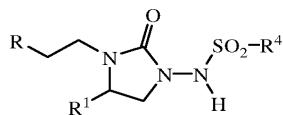
청구항 50

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 및 R^3 가 함께 3 내지 7개의 고리 원자를 가지는 임의로 치환된 고리를 형성한다면, R은 적어도 1개의 알콕시 치환기로 임의로 치환된 페닐인 것인 화합물.

청구항 51

제1항에 있어서, 하기 화학식 XI을 갖는 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 형태:

화학식 XI



상기 화학식에서,

R은 임의로 치환된 페닐이고;

R¹은 임의로 치환된 페닐이며;

R⁴는

- i) 수소;
- ii) 임의로 치환된 C₁-C₆ 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬 또는 C₃-C₆ 사이클로알킬;
- iii) 임의로 치환된 C₆ 또는 C₁₀ 아릴;
- iv) 임의로 치환된 C₁-C₁₀ 헤테로아릴; 또는
- v) 임의로 치환된 C₁-C₁₀ 헤테로고리로부터 선택된다.

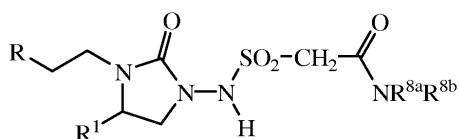
청구항 52

제51항에 있어서, R⁴는 메틸, 플루오로메틸, 디아플루오로메틸, 클로로메틸, 디아클로로메틸, 에틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸, 2,2,2-트라이클로로에틸, n-프로필, 아이소-프로필, 사이클로프로필, n-뷰틸, 아이소-뷰틸, tert-뷰틸, 사이클로뷰틸, 페닐, 퓨란-2-일, 아이소옥사졸-5-일, 이미다졸-1-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피라진-2-일, 피페리딘-1-일, 4-메틸피페리딘-1-일, 피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일 또는 몰폴린-4-일인 것인 화합물.

청구항 53

제1항에 있어서, 하기 화학식 XIII을 갖는 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 형태:

화학식 XIII



상기 화학식에서,

R은 임의로 치환된 페닐이고;

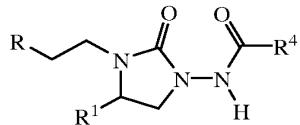
R¹은 임의로 치환된 페닐이며;

R^{8a} 및 R^{8b}는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, 사이클로프로필, n-뷰틸, sec-뷰틸, 아이소-뷰틸, tert-뷰틸 또는 사이클로프로필메틸이다.

청구항 54

제1항에 있어서, 하기 화학식 XVIII을 갖는 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 형태:

화학식 XVIII



상기 화학식에서,

R은 임의로 치환된 페닐이고;

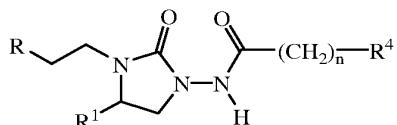
R^1 은 임의로 치환된 페닐이며;

R^4 는 메틸, 플루오로메틸, 디아플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 클로로메틸, 다이클로로메틸, 트라이클로로메틸, 아미노, 메틸아미노, 디아메틸아미노, 아미노메틸, (N-메틸)아미노메틸, (N,N-다이메틸)아미노메틸, (N-메틸-N-벤질)아미노메틸, (N-메틸-N-tert-부톡시카보닐)-아미노메틸, 에틸, 2,2,2-트라이클로로에틸, 2,2,2-트라이클로로에틸, n-프로필, 아이소-프로필, 사이클로프로필, n-뷰틸, 아이소-뷰틸, tert-뷰틸, 사이클로프로필메틸 또는 사이클로뷰틸이다.

청구항 55

제1항에 있어서, 하기 화학식 XIX를 갖는 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 형태:

화학식 XIX



상기 화학식에서,

R은 임의로 치환된 페닐이고;

R^1 은 임의로 치환된 페닐이며;

R^4 는 메톡시, 에톡시, n-프로포시, 아이소-프로포시, n-부톡시, 아이소-부톡시, tert-부톡시, 페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-(트라이플루오로메틸)페닐, 4-메톡시페닐, 4-(트라이플루오로메톡시)페닐, 퓨란-2-일, 아이소옥사졸-5-일, 이미다졸-1-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피라진-2-일, 피페리딘-1-일, 4-메틸피페리딘-1-일, 피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일 또는 몰폴린-4-일이다.

청구항 56

제1항에 있어서,

1-아미노-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논;

1-아미노-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[4-(tert-뷰틸)페닐]-2-이미다졸리디논;

1-아미노-3-(3-페닐프로필)-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논;

1-아미노-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-메틸페닐)-2-이미다졸리디논;

1-아미노-3-[3-(4-메톡시페닐)프로필]-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논;

1-아미노-3-[3-(4-메톡시페닐)프로필]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논; 또는

1-아미노-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-다이플루오로메톡시페닐)-2-이미다졸리디논인 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 형태.

청구항 57

제1항에 있어서,

- 1-(아미노설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논;
- 1-(아미노설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[4-(tert-뷰틸)페닐]-2-이미다졸리디논;
- 1-(아미노설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[(4-사이클로프로필)-페닐]-2-이미다졸리디논;
- 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논;
- 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[(4-tert-뷰틸)벤질]-2-이미다졸리디논;
- 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[(3-메틸-4-메톡시)페닐]-2-이미다졸리디논;
- 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[(3-메톡시-4-메틸)페닐]-2-이미다졸리디논;
- 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[(4-아이소프로필옥시)-페닐]-2-이미다졸리디논;
- 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-2-이미다졸리디논;
- 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(2,2-다이플루오로벤조-[1,3]다이옥솔-5-일)-2-이미다졸리디논;
- 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[(2,3-다이하이드로-벤조[1,4]다이옥신-6-일)]-2-이미다졸리디논;
- 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(2,2-다이메틸벤조-[1,3]다이옥솔-5-일)-2-이미다졸리디논;
- 1-(메틸설포닐아미노)-3-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논;
- 1-(메틸설포닐아미노)-3-[(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-메틸페닐)-2-이미다졸리디논;
- 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-클로로페닐)-2-이미다졸리디논;
- 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-트라이플루오로메틸페닐)-2-이미다졸리디논;
- 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논;
- 1-[(메틸설포닐)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-다이플루오로메톡시페닐)-2-이미다졸리디논;
- 1-[(메틸설포닐)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-트라이플루오로메톡시페닐)-2-이미다졸리디논;
- 1-[(메틸설포닐)아미노]-3-[(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논;
- 1-(메틸설포닐아미노)-3-[(4-메톡시페닐)에틸]-4-[(4-tert-뷰틸)페닐]-2-이미다졸리디논;
- 1-(사이클로프로필설포닐아미노)-3-[(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논;
- 1-(프로필설포닐아미노)-3-[(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논;
- 1-(뷰틸설포닐아미노)-3-[(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논;
- 1-(뷰틸설포닐아미노)-3-[(4-메톡시페닐)-에틸]-4-[4-(tert-뷰틸)페닐]-2-이미다졸리디논;
- 1-(비닐설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[(2,3-다이하이드로벤조-[1,4]다이옥신-6-일)]-2-이미다졸리디논;
- 1-(플루오로메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논;
- 1-(플루오로메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논;
- 1-(플루오로메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-tert-뷰틸페닐)-2-이미다졸리디논;
- 1-(플루오로메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[(2,3-다이하이드로-벤조[b][1,4]다이옥신-6-일)]-2-이미다졸리디논;
- 1-(2,2,2-트라이플루오로에테인설포닐아미노)-4-[4-(tert-뷰틸)페닐]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-이미다졸리

디논;

1-(클로로메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-tert-뷰틸페닐)-2-이미다졸리디논;

1-(사이아노메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[(2,3-다이하이드로-벤조[b][1,4]다이옥신-6-일)]-2-이미다졸리디논;

1-(사이아노메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[(4-메톡시)-페닐]-2-이미다졸리디논;

1-[(N-3-피리디닐메틸설포닐)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-다이플루오로메톡시페닐)-2-이미다졸리디논;

1-[(페닐메틸)설포닐아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논;

1-[(페닐메틸)설포닐아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논;

1-[(피리딘-3-일)설포닐아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논;

1-[(피리딘-3-일)메테인설포닐]아미노-3-[4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-이미다졸리딘-2-온;

1-[(피리딘-3-일)메틸설포닐]아미노-3-[4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-메틸페닐)-2-이미다졸리디논; 또는

1-[(피리딘-3-일)메틸설포닐]아미노-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논인 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 형태.

청구항 58

제1항에 있어서,

1-(아미노설포닐아미노)-3-[3-(4-메톡시페닐)프로필]-4-[(4-메톡시)페닐]-2-이미다졸리디논;

1-(메틸설포닐아미노)-3-(3-페닐프로필)-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논;

1-(메틸설포닐아미노)-3-(3-페닐프로필)-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논;

1-(메틸설포닐아미노)-3-(3-페닐프로필)-4-[4-(tert-뷰틸)페닐]-2-이미다졸리디논;

1-(메틸설포닐아미노)-3-[3-(4-메톡시페닐)프로필]-4-[(4-사이클로프로필)-페닐]-2-이미다졸리디논;

1-(메틸설포닐아미노)-3-[3-(4-메톡시페닐)프로필]-4-[(4-메톡시)-페닐]-2-이미다졸리디논;

1-(메틸설포닐아미노)-3-[3-(4-메톡시페닐)프로필]-4-[(4-tert-뷰틸)페닐]-2-이미다졸리디논; 또는

1-[(피리딘-3-일)메틸설포닐]아미노-3-(3-페닐프로필)-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논인 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 형태.

청구항 59

제1항에 있어서,

1-[(2-아미노-2-옥소에틸)설포닐아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논;

1-{[2-(사이클로프로필아미노)-2-옥소에틸]설포닐아미노}-3-[2-(4-메톡시페닐)-에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논;

1-({[(2,2-다이메틸-2-하이드록시-1-메틸에틸)아미노]-2-옥소에틸}설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논;

1-[[2-(다이메틸아미노)-2-옥소에틸]설포닐아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)-에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논;

1-[[2-(다이메틸아미노)-2-옥소에틸]설포닐아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)-에틸]-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논;

1-[[2-(사이클로프로필아미노)-2-옥소에틸]설포닐아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)-에틸]-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논;

다졸리디논;

1-[2-[(사이클로프로필메틸)아미노]-2-옥소에틸]설포닐아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논;

(S)-1-[2-[(사이클로프로필메틸)아미노]-2-옥소에틸]설포닐아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논;

1-[2-[(사이클로프로필메틸)아미노]-2-옥소에틸]설포닐아미노]-3-[2-(4-사이클로프로필페닐)에틸]-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논;

1-[2-(사이클로뷰틸아미노)-2-옥소에틸]설포닐아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)-에틸]-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논; 또는

1-[2-[(비스(메톡시에틸)아미노)]-2-옥소에틸]설포닐아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논인 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 형태.

청구항 60

제1항에 있어서,

1-[(메틸설포닐메틸)설포닐]아미노-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논;

1-[(N-메틸-N-메틸설포닐)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논;

1-[(N-메톡시에틸-N-메틸설포닐)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논; 또는

1-[(N-메틸-N-페닐설포닐)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)-에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논인 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 형태.

청구항 61

제1항에 있어서,

{2-옥소-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-이미다졸리딘-1-일}-유레아;

1-(아세틸아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논;

1-(아세틸아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[(4-tert-뷰틸)벤질]-2-이미다졸리디논;

사이클로프로판카복실산

{3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-옥소-이미다졸리딘-1-일}-아마이드;

1-사이클로프로판카보닐아미노-4-[4-(tert-뷰틸)페닐]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-이미다졸리디논;

1-(2-푸라노일아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논;

1-(벤조일아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논;

N-{3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-옥소-이미다졸리딘-1-일}-2-페녹시아세트아마이드;

N-{3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[(3,4-다이메틸페닐)]-2-옥소-이미다졸리딘-1-일}-2-페닐-아세트아마이드;

1-(아이소옥사졸-5-일카보닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)-에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논;

1-(아이소옥사졸-5-일카보닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)-에틸]-4-[4-(tert-뷰틸)페닐]-2-이미다졸리디논;

1-(메톡시카보닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[4-(tert-뷰틸)페닐]-2-이미다졸리디논;

2-(벤질메틸아미노)-N-{4-[4-(tert-뷰틸)페닐]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소-이미다졸리딘-1-일}-아세트아마이드; 또는

N-(4-(4-사이클로프로필페닐)-3-(4-메톡시페네틸)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(N,N-다이메틸설플파모일)아세트아마이드인 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 형태.

청구항 62

제1항에 있어서,

1-(사이클로프로필메틸아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논;
 1-벤질아미노-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[4-(tert-부틸)페닐]-2-이미다졸리디논;
 1-벤질아미노-4-(3,4-다이메틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-이미다졸리디논;
 1-[(4-플루오로페닐메틸)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논;
 1-[(4-사이아노페닐메틸)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논;
 1-[(4-(다이메틸아미노)페닐메틸)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논;
 1-[(4-(다이메틸아미노)페닐메틸)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[4-(tert-부틸)페닐]-2-이미다졸리디논;
 1-[(4-(다이메틸아미노)페닐메틸)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논;
 1-[(파리딘-2-일메틸)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논;
 1-[(파리딘-3-일메틸)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논;
 1-[(파리딘-4-일메틸)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논;
 1-[(파리딘-4-일메틸)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-(tert-부틸)페닐)-2-이미다졸리디논;
 1-[(퀴놀린-2-일메틸)-아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논;
 1-[(페닐에틸)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논;
 1-[(4-(1H-이미다졸-1-일)페닐메틸)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논;
 1-N-[2-(이미다졸-1-일)에틸]-N-[아세틸]아미노-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[(4-tert-부틸)페닐]-2-이미다졸리디논;
 1-[(2-아미노-2-옥소에틸)설포닐아미노]-3-[3-(4-메톡시페닐)프로필]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논인 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 형태.

청구항 63

제1항에 있어서,

1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(R)-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논;
 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(R)-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논;
 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(R)-(4-tert-부틸페닐)-2-이미다졸리디논;
 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(R)-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논;
 1-(메틸설포닐아미노)-3-(3-페닐프로필)-4-(R)-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논;
 1-(메틸설포닐아미노)-3-(3-페닐프로필)-4-(R)-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논;
 1-(메틸설포닐아미노)-3-(3-페닐프로필)-4-(R)-(4-tert-부틸페닐)-2-이미다졸리디논;
 1-(메틸설포닐아미노)-3-(3-페닐프로필)-4-(R)-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논;
 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(S)-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논;
 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(S)-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논;
 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(S)-(4-tert-부틸페닐)-2-이미다졸리디논;

1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(S)-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논;

1-(메틸설포닐아미노)-3-(3-페닐프로필)-4-(S)-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논;

1-(메틸설포닐아미노)-3-(3-페닐프로필)-4-(S)-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논;

1-(메틸설포닐아미노)-3-(3-페닐프로필)-4-(S)-(4-tert-뷰틸페닐)-2-이미다졸리디논; 또는

1-(메틸설포닐아미노)-3-(3-페닐프로필)-4-(S)-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논인 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 형태.

청구항 64

제1항에 있어서,

1-아미노-4-[4-(tert-뷰틸)페닐]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-이미다졸리디논;

1-아미노-4-(4-사이클로프로필페닐)-3-[3-(4-메톡시페닐)프로필]-2-이미다졸리디논;

1-아미노-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논;

1-(설파모일아미노)-3-[3-(4-메톡시페닐)프로필]-4-[4-메톡시)페닐]-2-이미다졸리디논;

1-아미노-3-[3-(4-메톡시페닐)프로필]-4-[4-메톡시)페닐]-2-이미다졸리디논;

1-아미노-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논;

1-[2-(9H-플루오렌-9-일메톡시)-2-옥소에틸]설포닐아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논;

1-아미노-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논;

1-[(페닐메틸)설포닐아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논;

1-[(파리딘-3-일)메테인설포닐]아미노-3-[4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-이미다졸리딘-2-온;

4-(3,4-다이메틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-1-[(파리딘-4-일메틸)아미노]-이미다졸리딘-2-온;

{4-(3,4-다이메틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소-이미다졸리딘-1-일}-카bam산 tert-뷰틸 에스터;

4-(3,4-다이메틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-1-[(퀴놀린-3-일메틸)-아미노]-2-이미다졸리디논;

1-[(다이메틸아미노)설포닐]아세틸아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논;

1-{[2-(사이클로프로필아미노)-2-옥소에틸]설포닐아미노}-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논; 또는

1-[2-(사이클로프로필메틸)아미노]-2-옥소에틸]설포닐아미노]-3-[2-(4-사이클로프로필페닐)에틸]-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논인 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 형태.

청구항 65

제1항에 있어서,

N-{(4S)-4-(4-메톡시페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}메테인설폰아마이드;

tert-뷰틸 [2-(4-tert-뷰틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일]아미노)-2-옥소에틸]메틸카바메이트;

1-아미노-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[4-(트라이플루오로메톡시)페닐]이미다졸리딘-2-온;

N-{4,4-다이에틸-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}메테인설폰아마이드;

4-(4-tert-뷰틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-1-피페라진-1-일이미다졸리딘-2-온;

N-{3-[2-(4-에톡시페닐)에틸]-4-(4-메톡시페닐)-2-옥소이미다졸리딘-1-일}메테인설폰아마이드;

N-{4-(4-사이클로프로필페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}-2-(메틸설포닐)메테인설피아마이드;

2-({4-(4-메톡시페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}설파모일)아세트아마이드;

4-{4-(4-tert-뷰틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}-N-메틸피페라진-1-카복스아마이드;

N-[4-(4-tert-뷰틸페닐)-3-(2-{4-[2-(다이메틸아미노)에톡시]페닐}에틸)-2-옥소이미다졸리딘-1-일]메테인설피아마이드;

1-아미노-4-(4-tert-뷰틸페닐)-3-[3-(4-메톡시페닐)프로필]이미다졸리딘-2-온;

N-{4-(4-플루오로벤질)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}메테인설피아마이드;

4-(4-tert-뷰틸페닐)-1-{[2-(1H-이미다졸-1-일)에틸]아미노}-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]이미다졸리딘-2-온;

N-{4-(4-사이클로프로필페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}-2-피리딘-3-일아세트아마이드;

4-(4-tert-뷰틸페닐)-1-{[4-(다이에틸아미노)벤질]아미노}-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]이미다졸리딘-2-온;

4-(4-사이클로프로필페닐)-1-(1,1-다이옥시도아이소티아졸리딘-2-일)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]이미다졸리딘-2-온;

N-{4-(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}-2-몰풀린-4-일메테인설피아마이드;

N-{4-(4-메톡시페닐)-3-[3-(4-메톡시페닐)프로필]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}-1-(메틸설포닐)메테인설피아마이드;

N-{4-(4-사이클로프로필페닐)-3-[3-(4-메톡시페닐)프로필]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}-1-(메틸설포닐)메테인설피아마이드;

1-사이아노-N-{4-(4-메톡시페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}메테인설피아마이드;

N-{4-뷰틸-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}메테인설피아마이드;

1-아미노-4-(4-플루오로벤질)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]이미다졸리딘-2-온;

4-{4-(4-tert-뷰틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}-N,N-다이메틸피페라진-1-카복스아마이드;

2-(N-(4-(4-사이클로프로필페닐)-3-(4-메톡시페네틸)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)설파모일)-N-(2-(다이메틸아미노)-2-옥소에틸)-N-메틸아세트아마이드;

N-{3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소-4-(1-페닐사이클로프로필)이미다졸리딘-1-일}-1-피리딘-3-일메테인설피아마이드;

메틸 3-아미노-4-({4-(3,4-다이메틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}아미노)벤조에이트;

N-(사이클로프로필메틸)-2-((4R)-4-(4-메톡시페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일)설파모일)아세트아마이드;

N-{4-(4-플루오로페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}메테인설피아마이드;

4-(3,4-다이메틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-1-{[(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸]아미노}이미다졸리딘-2-온;

N-{4-(4-플루오로페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}-1-피리딘-3-일메테인설피아마이드;

N-{3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소-4-(1-페닐사이클로프로필)이미다졸리딘-1-일}메테인설피아마이드;

1-아미노-4-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]이미다졸리딘-2-온;

N-[3-{2-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]에틸}-4-(4-메톡시페닐)-2-옥소이미다졸리딘-1-일]메테인설폰아마이드;

N-{3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소-4-퀴놀린-6-일이미다졸리딘-1-일}메테인설폰아마이드;

N-{4-(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일)-3-[2-(3,4-다이메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}메테인설폰아마이드;

N-{4-사이클로헥실-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}메테인설폰아마이드;

tert-뷰틸 {4-(4-tert-뷰틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}[2-(1H-이미다졸-1-일)에틸]카바메이트;

N-{4-(4-tert-뷰틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}피라진-2-카복스아마이드;

N-{4-(4-tert-뷰틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}-1,1,1-트라이플루오로메테인설폰아마이드;

N-{3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-옥소이미다졸리딘-1-일}메테인설폰아마이드;

4-{4-(4-tert-뷰틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}피페라진-1-카복스아마이드;

N-{4-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}메테인설폰아마이드;

N-[4-(4-메톡시페닐)-2-옥소-3-{2-[4-(트라이플루오로메톡시)페닐]에틸}이미다졸리딘-1-일]메테인설폰아마이드;

N-{4-(4-메톡시페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}-1-(메틸설포닐)메테인설폰아마이드;

1-아미노-3-{2-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]에틸}-4-(4-메톡시페닐)이미다졸리딘-2-온;

1-아미노-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(1-페닐사이클로프로필)이미다졸리딘-2-온;

N-{4-(3,4-다이메틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}-N-[(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)에틸]메테인설폰아마이드;

N-{4-(3,4-다이메톡시페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}메테인설폰아마이드;

4-(3,4-다이메틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-1-{(1-옥시도피리딘-4-일)에틸}아미노}이미다졸리딘-2-온;

N-{4,4-다이에틸-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}-1-피리딘-3-일메테인설폰아마이드;

1-아미노-4-[1-(4-플루오로페닐)사이클로프로필]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]이미다졸리딘-2-온;

N-{4-[1-(4-플루오로페닐)사이클로프로필]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}메테인설폰아마이드;

N-{4-(3,4-다이메틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}-4-메틸피페라진-1-설폰아마이드;

N-{4-(4-메톡시페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}설파미드;

N-[4-(4-tert-뷰틸페닐)-3-{2-[4-(2-몰폴린-4-일에톡시)페닐]에틸}-2-옥소이미다졸리딘-1-일]메테인설폰아마이드; 또는

N-{4-(4-사이클로프로필페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}-2-(다이메틸설파모일)아세트아마이드인 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 형태.

청구항 66

제1항에 있어서,

tert-뷰틸 {4-(3,4-다이메틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}(퀴놀린-3-일메틸)카바메이트;

tert-뷰틸 ({4-(3,4-다이메틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}설파모일)카바메이트;

1-아미노-4-(4-메톡시페닐)-3-(3-페닐프로필)이미다졸리딘-2-온;

N-{4-(3,4-다이메틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}-N-(페닐설포닐)벤젠설폰아마이

드;

1-{4-(3,4-다이메틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}-3-페닐유레아;

1-아미노-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-메틸페닐)이미다졸리딘-2-온;

N-{4-뷰틸-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}-1-파리딘-3-일메테인셀폰아마이드;

1-아미노-4-(4-아이소프로록시페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]이미다졸리딘-2-온;

2-(4-아세틸피페라진-1-일)-N-{4-(4-메톡시페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}-2-옥소에테인셀폰아마이드;

1-[(N-메틸-N-벤질설포닐)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논;

1-[(4-(1H-이미다졸-1-일)페닐메틸)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논; 또는

1-아미노-4-(4-메톡시페닐)-3-[3-(4-메톡시페닐)프로필]-2-이미다졸리디논인 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 형태.

청구항 67

제1항에 있어서,

1-아미노-4-(4-사이클로프로필페닐)-3-[3-(4-메톡시페닐)프로필]-2-이미다졸리디논;

1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논;

1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(R)-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논;

N-{(4S)-4-(4-메톡시페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}메테인셀폰아마이드;

tert-뷰틸 {4-(3,4-다이메틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}(퀴놀린-3-일메틸)카바메이트;

1-[[2-(다이메틸아미노)-2-옥소에틸]설포닐아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)-에틸]-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논;

1-[[2-(비스(메톡시에틸)아미노)-2-옥소에틸]설포닐아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논;

N-{(4R)-4-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}메테인셀폰아마이드;

N-{(4S)-4-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}메테인셀폰아마이드;

[[[4-(4-사이클로프로필페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소-이미다졸리딘-1-일]아미노]설포닐]아세트산;

1-아미노-4-(4-메톡시페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]이미다졸리딘-2-온;

1-(아미노설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)프로필]-4-[(4-메톡시)페닐]-2-이미다졸리디논;

1-(설파모일아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)프로필]-4-[(4-메톡시)페닐]-2-이미다졸리디논;

1-({[(2,2-다이메틸-2-하이드록시-1-메틸에틸)아미노]-2-옥소에틸}설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논;

1-[[2-(사이클로프로필메틸)아미노]-2-옥소에틸]설포닐아미노]-3-[2-(4-사이클로프로필페닐)에틸]-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논;

N-{4-(사이클로프로필페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소-이미다졸리딘-1-일}-2-다이메틸설파모일-아세트

아마이드; 또는

1-[(2-아미노-2-옥소에틸)설포닐아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)프로필]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논인 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 형태.

청구항 68

유효량의 제1항 내지 제67항 중 어느 한 항의 1종 이상의 화합물, 및 1종 이상의 부형제를 포함하는 조성물.

청구항 69

유효량의 제1항 내지 제67항 중 어느 한 항의 화합물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 심방 부정맥의 치료 또는 예방 방법.

청구항 70

유효량의 제1항 내지 제67항 중 어느 한 항의 화합물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 혈전색전증, 뇌졸중 또는 심부전증의 치료 또는 예방 방법.

청구항 71

약제로서 이용하기 위한 제1항 내지 제67항 중 어느 한 항의 화합물.

청구항 72

심방 부정맥을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에서의 제1항 내지 제67항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 73

혈전색전증, 뇌졸중 또는 심부전증을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에서의 제1항 내지 제67항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

명세서

기술 분야

관련 출원의 교차 참조

<1> 본 출원은 미국 특히 가출원 제60/815,091호(출원일: 2006년 6월 20일)의 이익을 주장하며, 이 가출원은 그 전문이 본 명세서에 참고 인용되어 있다.

발명의 기술분야

<4> 본 발명은 특히 Kv1.5 칼륨 채널 억제제로서 유효한 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 특히 상기 Kv1.5 칼륨 채널 억제제를 포함하는 조성물 및 심장 부정맥을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

<5> 심방 세동(AF: atrial fibrillation)은 임상 장면(clinical setting)에서 가장 빈번하게 만나게 되는 심장 부정맥이다. 이것은 미합중국에서 거의 300만명이 앓고, 그의 발병률은 사람들의 노화에 따라 증가한다. AF는 심방 레벨과 심실 레벨의 양쪽 모두에 작용하는 제III급 항부정맥제에 의해 대부분 흔히 치료된다. 통상 이용되거나 처방되는 항부정맥 약물은 각종 칼륨 채널을 억제하고 심실 재분극을 연장시킨다. 이 연장은 이어서 생명을 위협하는 심실 부정맥, 주로 TdP(Torsades de Pointes)의 발생을 촉진시킬 수 있다.

<6> 심방-선택적 항부정맥제는 전통적인 항부정맥 치료에 고유한 심장 전부정맥효과(proarrhythmia)를 최소화시킴으로써 증가된 치료 효능 및 안전성의 가능성을 제공한다.

<7> 따라서, 심실 리듬에 영향을 미치지 않는 심방-선택적 항부정맥제에 대한 장기간에 걸친 절실한 요구가 있다. 또한, 기타 심장 기구, 프로토콜, 요법 및 약제와 호환가능한 심방-선택적 항부정맥제에 대한 장기간에 걸친 절실한 요구가 있다.

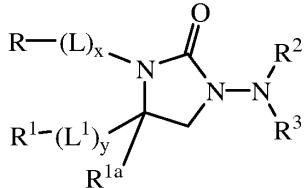
발명의 상세한 설명

<8> 발명의 개요

<9> 본 발명의 1-N-아미노-2-이미다졸리디논은 신규한 부류의 화합물이다. 이 부류의 화합물은 Kv1.5 칼슘 채널 기능을 억제하는 것으로 판명되었다.

<10> 본 발명의 예시적인 화합물은 하기 화학식 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 지닌다:

화학식 I



<11>

상기 화학식에서,

<13>

R은 임의로 치환된 페닐이고;

<14>

R¹은 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 C₁-C₆ 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬, 임의로 치환된 C₃-C₇ 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

<15>

R^{1a}는 수소 또는 C₁-C₆ 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬이고;

<16>

R²는 수소이거나, 또는

<17>

i) -SO₂[C(R^{5a}R^{5b})]_jR⁴;

<18>

ii) -C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kR⁴; 또는

<19>

iii) -[C(R^{5a}R^{5b})]_nR⁴로부터 선택되며;

<20>

R³는 수소이거나, 또는

<21>

i) C₁-C₄ 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬 또는 C₃-C₇ 사이클로알킬;

<22>

ii) -SO₂[C(R^{5a}R^{5b})]_jR⁴; 또는

<23>

iii) -[C(R^{5a}R^{5b})]_nR⁴로부터 선택되고;

<24>

R²와 R³는 이들이 결합되는 원자와 함께 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 추가의 헤테로원자 고리 원자를 임의로 포함하는 3 내지 7개의 고리 원자를 가지는 임의로 치환된 고리를 형성하며;

<25>

R^{5a} 및 R^{5b}는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₄ 직쇄형 알킬이고;

<26>

R⁴는

<27>

i) 수소;

<28>

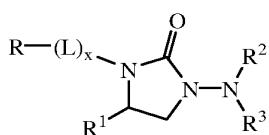
ii) -N(R^{6a}R^{6b});

<29>

iii) -SO₂R⁷;

- <30> iv) $-C(O)N(R^{8a}R^{8b})$;
- <31> v) 임의로 치환된 C_1-C_6 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬 또는 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬;
- <32> vi) 임의로 치환된 C_2-C_6 직쇄형 또는 분지쇄형 알케닐;
- <33> vii) 임의로 치환된 C_1-C_6 직쇄형 또는 분지쇄형 알콕시;
- <34> viii) 임의로 치환된 C_6 또는 C_{10} 아릴;
- <35> ix) 임의로 치환된 C_6 또는 C_{10} 아릴옥시;
- <36> x) 임의로 치환된 헤테로아릴;
- <37> xi) 임의로 치환된 헤�테로고리; 또는
- <38> xii) 임의로 치환된 $C(O)O$ (아릴알킬)로부터 선택되며;
- <39> R^{6a} 및 R^{6b} 는 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 임의로 치환된 벤질, 임의로 치환된 페닐 또는 $-C(O)OR^{7a}$ 이거나, 또는 R^{6a} 와 R^{6b} 는 이들이 결합되는 원자와 함께 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 추가의 헤테로원자 고리 원자를 임의로 포함하는 3 내지 7개의 고리 원자를 가지는 고리를 형성하고;
- <40> R^7 은 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 $N(R^{7a})_2$ 이며;
- <41> R^{7a} 는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬 또는 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬이고;
- <42> R^{8a} 및 R^{8b} 는 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬이거나, 또는 R^{8a} 및 R^{8b} 는 이들이 결합되는 원자와 함께 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 추가의 헤�테로원자 고리 원자를 임의로 포함하는 3 내지 7개의 고리 원자를 가지는 고리를 형성하며;
- <43> L 및 L^1 은 독립적으로 $-[C(R^{9a}R^{9b})]_m-$ 이고;
- <44> R^{9a} 및 R^{9b} 는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이거나, 또는 R^{9a} 및 R^{9b} 는 이들이 결합되는 원자와 함께 결합해서 사이클로프로필 고리를 형성하며;
- <45> x 및 y는 독립적으로 0 또는 1이고;
- <46> m은 각각의 경우에 독립적으로 0 내지 4이며;
- <47> j는 각각의 경우에 독립적으로 0 내지 4이고;
- <48> k 및 n은 각각의 경우에 독립적으로 0 내지 3이다.
- <49> 본 발명의 화합물은 하기 화학식 II를 지닌 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

화학식 II



- <50> <51> 상기 화학식에서,

<52> R은 폐닐 또는 치환된 폐닐이고;

<53> R¹은 폐닐 또는 치환된 폐닐이며;

<54> R²는 수소이거나, 또는

<55> i) -SO₂[C(R^{5a}R^{5b})]_jR⁴;

<56> ii) -C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kR⁴; 또는

<57> iii) -[C(R^{5a}R^{5b})]_nR⁴로부터 선택되고;

<58> R³는 수소이거나, 또는

<59> i) C₁-C₄ 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬 또는 C₃-C₄ 사이클로알킬;

<60> ii) -SO₂[C(R^{5a}R^{5b})]_jR⁴; 또는

<61> iii) -[C(R^{5a}R^{5b})]_nR⁴로부터 선택되거나; 또는

<62> R²와 R³는 이들이 결합되는 원자와 함께 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 추가의 혼합원자 고리 원자를 임의로 포함하는 3 내지 7개의 고리 원자를 가지는 임의로 치환된 고리를 형성하며;

<63> R^{5a} 및 R^{5b}는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₄ 직쇄형 알킬이고;

<64> R⁴는

<65> i) 수소;

<66> ii) -N(R^{6a}R^{6b});

<67> iii) -SO₂R⁷;

<68> iv) -C(O)N(R^{8a}R^{8b});

<69> v) 임의로 치환된 C₁-C₆ 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬 또는 임의로 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬;

<70> vi) 임의로 치환된 C₂-C₆ 직쇄형 또는 분지쇄형 알케닐;

<71> vii) 임의로 치환된 C₁-C₆ 직쇄형 또는 분지쇄형 알콕시 또는 임의로 치환된 C₃-C₆ 환식 알콕시;

<72> viii) 임의로 치환된 C₆ 또는 C₁₀ 아릴;

<73> ix) 임의로 치환된 C₆ 또는 C₁₀ 아릴옥시;

<74> x) 임의로 치환된 C₁-C₁₀ 혼합아릴; 또는

<75> xi) 임의로 치환된 C₁-C₁₀ 혼합고리로부터 선택되거나; 또는

<76> R^{6a} 및 R^{6b}는 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C₁-C₆ 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬, 임의로 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬, 임의로 치환된 벤질 또는 -C(O)OR⁷이거나, 또는 R^{6a}와 R^{6b}는 이들이 결합되는 원자와 함께 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 추가의 혼합원자 고리 원자를 임의로 포함하는 3 내지 7개의 고리 원자를 가지는 고리를 형성하며;

- <77> R^7 은 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, NH_2 , $-NH(C_1-C_4$ 알킬) 또는 $-N(C_1-C_4$ 알킬)₂이고;
- <78> R^{8a} 및 R^{8b} 는 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬이거나, 또는 R^{8a} 및 R^{8b} 는 이들이 결합되는 원자와 함께 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 추가의 헤테로원자 고리 원자를 임의로 포함하는 3 내지 7개의 고리 원자를 가지는 고리를 형성하며;
- <79> L은 $-[C(R^{9a}R^{9b})]_m-$ 이고;
- <80> R^{9a} 및 R^{9b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이며;
- <81> x 및 y는 독립적으로 0 또는 1이고;
- <82> m는 0 내지 4이며;
- <83> j는 1 내지 4이고;
- <84> k 및 n은 독립적으로 0 내지 3이다.
- <85> 또한, 본 발명은 유효량의 본 발명에 따른 1종 이상의 화합물; 및 부형제를 포함하는 조성물에 관한 것이다.
- <86> 또한, 본 발명은, 예를 들어, 심방 세동 및 심방 조동을 비롯한 심장 부정맥을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- <87> 본 발명은, 또한, 예를 들어, 심방 세동 또는 조동을 비롯한 심장 부정맥을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 유효량의 본 발명에 따른 1종 이상의 화합물 및 부형제를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- <88> 또한, 본 발명은, 예를 들어, 혈전색전증, 뇌졸중 및 심부전증을 비롯한 심장 부정맥과 관련된 질병이나 병상(condition)을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- <89> 또한, 본 발명은, 예를 들어, 혈전색전증, 뇌졸중 및 심부전증을 비롯한 심장 부정맥과 관련된 질병이나 병상을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 유효량의 본 발명에 의한 1종 이상의 화합물 및 부형제를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- <90> 본 발명은, 또한 여기에 언급된 병상의 치료에 이용하기 위한 본 발명의 화합물, 및 상기 병상을 치료 또는 예방하는 약제의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <91> 또한, 본 발명은 본 발명의 Kv1.5 칼륨 채널 억제제를 제조하는 방법에 관한 것이다.
- <92> 이들 및 기타 목적과, 특성 및 이점은 이하의 상세한 설명 및 첨부된 청구의 범위를 읽음으로써 당업자에게 명백해질 것이다. 본 명세서에 있어서의 퍼센트, 비율 및 비는 달리 특정되지 않는 한 모두 중량에 의한 것이다. 온도는 모두 달리 특정되지 않는 한 섭씨온도(°C)이다. 인용된 모든 문헌은 그 관련된 부분이 본 명세서에 참조 원용되고; 어떠한 문헌의 인용도 그것이 본 발명에 관한 종래 기술인 것을 허용하는 것으로서 추론해서는 안된다.
- <93> **발명의 상세한 설명**
- <94> 본 발명의 Kv1.5 칼륨 채널 억제제는 인간의 심장의 심방 부분에서 또는 특정 동물의 심장에서 부정맥을 예방할 수 있다. 기능성 Kv1.5 칼륨 채널이 인간 심실 근육세포에서가 아니라 인간 심방 조직에서 발견되는 것이 밝혀져 있다. 이론에 제한되는 것을 원치는 않지만, Kv1.5 전압-게이트 쉐이커-유사 칼륨(voltage-gated Shaker-like potassium)(K⁺) 이온 채널의 선택적인 억제가 심실 재분극을 연장시키는 일없이 심방 세동/조동을 개량하거나, 줄이거나, 그렇지 않으면, 제어시킬 수 있는 것으로 여겨진다.
- <95> 설명 전체에 걸쳐서, 조성물이 특정 성분을 지니거나 포함하거나 함유하는 것으로 기재된 경우, 또는 방법이 특정 처리 단계를 지니거나 포함하거나 구비하는 것으로 기재된 경우, 본 교시의 조성물도 인용된 성분으로 주로 이루어지거나 구성되고, 본 교시의 방법도 인용된 처리 단계로 주로 이루어지거나 구성되는 것이 상정된다.

- <96> 본 출원에 있어서, 요소 또는 성분이 인용된 요소 또는 성분의 리스트로부터 선택되고/되거나 해당 리스트에 포함되는 것으로 말할 경우, 상기 요소 또는 성분은 인용된 요소들 또는 성분들 중 어느 하나일 수 있고, 인용된 요소들 또는 성분들 중 2개 이상으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있는 것으로 이해할 필요가 있다.
- <97> 여기서 단수의 사용은 구체적으로 달리 언급되지 않는 한 복수를 포함한다(그 반대의 경우도 가능함). 또한, 정량적인 값 앞에서 "약"이란 용어가 이용되는 경우, 본 교시는 또한 구체적으로 달리 언급되지 않는 한 구체적인 정량치 그 자체를 포함한다.
- <98> 어떤 동작을 수행하는 순서 또는 단계의 순서는 본 교시가 실시가능한 한 중요하지 않은 것임을 이해할 필요가 있다. 게다가, 2개 이상의 단계 또는 동작은 동시에 행해질 수 있다.
- <99> 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, "알킬"은, 단독으로 이용되거나 치환기의 일부로서 이용될 경우, 1 내지 20개의 탄소 원자 또는 이 범위 내의 어떠한 개수, 예를 들어, 1 내지 6개의 탄소 원자 또는 1 내지 4 탄소 원자를 가진 직쇄형 또는 분지쇄의 탄소 사슬을 의미한다. 탄소 원자의 지정된 개수(예를 들어, C₁₋₆)는 독립적으로 알킬 모이어티 중의 탄소 원자의 수 또는 보다 큰 알킬-함유 치환기의 알킬 부분을 의미한다. 알킬기의 비제한적인 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-뷰틸, sec-뷰틸, 아이소-뷰틸, tert-뷰틸 등을 들 수 있다. 알킬기는 임의로 치환되어 있을 수 있다. 치환된 알킬기의 비제한적인 예로는 하이드록시메틸, 클로로메틸, 트라이플루오로메틸, 아미노메틸, 1-클로로에틸, 2-하이드록시에틸, 1,2-다이플루오로에틸, 3-카복시프로필 등을 들 수 있다. (C₁₋₆알킬)₂아미노와 같은 다수의 알킬기를 가진 치환기에 있어서, 알킬기는 동일하거나 상이할 수 있다.
- <100> 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "알케닐"기 및 "알키닐"기란 용어는, 단독으로 이용되거나 치환기의 일부로서 이용될 경우, 2개 이상의 탄소 원자, 바람직하게는 2 내지 20개의 탄소 원자를 지닌 직쇄형 또는 분지쇄의 탄소 사슬을 의미하며, 여기서, 알케닐 사슬은 해당 사슬 내에 적어도 1개의 이중 결합을 지니고, 알키닐 사슬은 해당 사슬 내에 적어도 1개의 삼중 결합을 지닌다. 알케닐기 및 알키닐기는 임의로 치환될 수 있다. 알케닐기의 비제한적인 예로는 에테닐, 3-프로페닐, 1-프로페닐(2-메틸에테닐로도 칭함), 아이소프로페닐(2-메틸에텐-2-일로도 칭함), 부텐-4-일 등을 들 수 있다. 치환된 알케닐기의 비제한적인 예로는 2-클로로에테닐(2-클로로비닐이라고도 칭함), 4-하이드록시부텐-1-일, 7-하이드록시-7-메틸옥트-4-엔-2-일, 7-하이드록시-7-메틸옥트-3,5-다이엔-2-일 등을 들 수 있다. 알키닐기의 비제한적인 예로는 에티닐, 프로프-2-이닐(프로파일이라고도 칭함), 프로핀-1-일 및 2-메틸-헥스-4-인-1-일을 들 수 있다. 치환된 알키닐기의 비제한적인 예로는 5-하이드록시-5-메틸헥스-3-이닐, 6-하이드록시-6-메틸헵트-3-인-2-일, 5-하이드록시-5-에틸헵트-3-이닐 등을 들 수 있다.
- <101> 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "사이클로알킬"은, 단독으로 이용되거나 다른 기의 일부로서 이용될 경우, 예를 들어, 3 내지 14개의 고리 탄소 원자, 바람직하게는 3 내지 7개 또는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자, 또는 심지어 3 내지 4개의 고리 탄소 원자를 지니고 또한 임의로 1개 이상(예컨대, 1, 2 또는 3개)의 이중 또는 삼중 결합을 지닌 환식 알킬, 알케닐 및 알키닐기를 포함하는 비방향족 탄소-함유 고리를 의미한다. 사이클로알킬기는 단환식(예컨대, 사이클로헥실) 또는 다환식(예컨대, 융합, 가교 및/또는 스피로 고리계를 함유)일 수 있고, 이때, 탄소 원자는 고리계의 내부 또는 외부에 위치된다. 사이클로알킬기의 어떠한 적절한 고리 위치도 규정된 화학 구조에 공유 결합될 수 있다. 사이클로알킬 고리는 임의로 치환될 수 있다. 사이클로알킬기의 비제한적인 예로는 사이클로프로필, 2-메틸-사이클로프로필, 사이클로프로페닐, 사이클로뷰틸, 2,3-다이하이드록시사이클로뷰틸, 사이클로뷰테닐, 사이클로펜틸, 사이클로펜테닐, 사이클로펜타다이에닐, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헵틸, 사이클로옥타닐, 데칼리닐, 2,5-다이메틸사이클로펜틸, 3,5-다이클로로사이클로헥실, 4-하이드록시사이클로헥실, 3,3,5-트라이메틸사이클로헥스-1-일, 옥타하이드로펜탈레닐, 옥타하이드로-1H-인테닐, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-헥사하이드로-3H-인덴-4-일, 데카하이드로아줄레닐; 바이사이클로[6.2.0]데카닐, 데카하이드로나프탈레닐 및 도데카하이드로-1H-플루오레닐을 들 수 있다. "사이클로알킬"이란 용어는 또한 이환식 탄화수소 고리인 탄소환 고리를 포함하며, 그의 비제한적인 예로는 바이사이클로-[2.1.1]헥사닐, 바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 바이사이클로[3.1.1]헵타닐, 1,3-다이메틸[2.2.1]헵탄-2-일, 바이사이클로[2.2.2]옥타닐 및 바이사이클로[3.3.3]운데카닐을 들 수 있다.
- <102> "할로알킬"은 1개 이상의 할로겐으로 치환된, 특정 개수의 탄소 원자를 가진 분지쇄형 및 직쇄의 양쪽 모두의 포화 지방족 탄화수소기를 포함하는 것으로 의도된다. 할로알킬기로는 퍼할로알킬기를 들 수 있고, 이때 알킬기의 모든 수소는 할로겐으로 치환되어 있다(예컨대, -CF₃, -CF₂CF₃). 할로알킬기는 할로겐 이외에도 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 할로알킬기의 예로는 플루오로메틸기, 다이클로로에틸기, 트라이플루오로메틸

기, 트라이클로로메틸기, 펜타플루오로에틸기 및 펜타클로로에틸기를 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

<103> "알콕시"란 용어는 -O-알킬기를 의미하며, 이때, 알킬기는 상기 정의된 바와 같다. 알콕시기는 임의로 치환되어 있을 수 있다. C₃-C₆ 환식 알콕시란 용어는 3 내지 6개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 산소 원자를 함유하는 고리(예컨대, 테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로-2H-페란)를 의미한다. C₃-C₆ 환식 알콕시기는 임의로 치환되어 있을 수 있다.

<104> "아릴"이란 용어는, 단독으로 이용되거나 다른 기의 일부로서 이용될 경우, 여기서는 6개의 탄소원(carbon member)의 불포화 방향족 단환식 고리 또는 10 내지 14개의 탄소원의 불포화 다환식 고리까지로서 정의된다. 아릴 고리는, 예를 들어, 1개 이상의 수소 원자를 대체할 수 있는 능력을 가진 1개 이상의 모이어티로 각각 임의로 치환된 폐닐 또는 나프틸 고리일 수 있다. 아릴기의 비제한적인 예로는 폐닐, 나프틸렌-1-일, 나프틸렌-2-일, 4-플루오로페닐, 2-하이드록시페닐, 3-메틸페닐, 2-아미노-4-플루오로페닐, 2-(N,N-다이에틸아미노)페닐, 2-사이아노페닐, 2,6-다이-tert-뷰틸페닐, 3-메톡시페닐, 8-하이드록시나프틸렌-2-일 4,5-다이메톡시나프틸렌-1-일 및 6-사이아노-나프틸렌-1-일을 들 수 있다. 아릴기로는 또한, 예를 들어, 방향족 및/또는 포화 또는 부분적으로 포화된 고리의 1개 이상의 탄소 원자에 치환될 수 있는, 1개 이상의 포화 또는 부분적으로 포화된 탄소 고리로 융합된 폐닐 또는 나프틸 고리(예컨대, 바이사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트라이에닐, 인다닐)를 들 수 있다.

<105> "아릴알킬" 또는 "아르알킬"이란 용어는 -알킬-아릴기를 의미하며, 여기서서, 알킬기와 아릴기는 본 명세서에 정의된 바와 같다. 본 발명의 아르알킬기는 임의로 치환되어 있다. 아릴알킬기의 예로는, 예를 들어, 벤질, 1-페닐에틸, 2-페닐에틸, 3-페닐프로필, 2-페닐프로필, 플루오레닐메틸 등을 들 수 있다.

<106> "헤테로고리식"(heterocyclic) 및/또는 "헤테로고리"(heterocycle)란 용어는, 단독으로 이용되거나 다른 기의 일부로서 이용될 경우, 3 내지 20개의 원자를 지닌 1개 이상의 고리(예컨대, 2 또는 3개의 고리)로서 본 명세서에서 정의되고, 이때, 적어도 하나의 고리 내의 적어도 하나의 원자는 질소(N), 산소(O) 또는 황(S)으로부터 선택된 헤테로원자이며, 또한 헤테로원자를 포함하는 고리는 비방향족이다. 2개 이상의 융합된 고리를 포함하는 헤테로고리기에 있어서, 비헤테로원자를 담지하는 고리는 아릴(예컨대, 인돌리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 크로마닐)일 수 있다. 예시적인 헤테로고리기는 3 내지 14개의 고리 원자를 지니며, 이중 1 내지 5개는 질소(N), 산소(O) 또는 황(S)으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자이다. 상기 헤테로고리기 중의 1개 이상의 N 또는 S 원자는 산화될 수 있다. 헤테로고리기는 임의로 치환될 수 있다.

<107> 단일 고리를 지닌 헤테로고리식 단위의 비제한적인 예로는 다이아지리닐, 아지리디닐, 우라졸릴, 아제티디닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸리디닐, 아이소옥사졸리닐, 아이소옥사졸릴, 티아졸리디닐, 아이소티아졸릴, 아이소티아졸리닐, 옥사티아졸리디노닐, 옥사졸리디노닐, 히단토이닐, 테트라하이드로퓨라닐, 피롤리디닐, 몰폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 다이하이드로피라닐, 테트라하이드로피라닐, 피페리딘-2-오닐(발레로락탐), 2,3,4,5-테트라하이드로-1H-아제피닐, 2,3-다이하이드로-1H-인돌 및 1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린 등을 들 수 있다. 2개 이상의 고리를 가진 헤테로고리식 단위의 비제한적인 예로는 헥사하이드로-1H-피롤리지닐, 3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-1H-벤조[d]이미다졸릴, 3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-1H-인돌릴, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 크로마닐, 아이소크로마닐, 인돌리닐, 아이소인돌리닐 및 데카하이드로-1H-사이클로옥타[b]피롤릴을 들 수 있다.

<108> "헤테로아릴"이란 용어는, 단독으로 이용되거나 다른 기의 일부로서 이용될 경우, 본 명세서에서는 5 내지 20개의 원자를 가진 1개 이상의 고리로서 정의되고, 이때, 적어도 하나의 고리 내의 적어도 1개의 원자는 질소(N), 산소(O) 또는 황(S)으로부터 선택된 헤테로원자이고, 또한 헤테로원자를 포함하는 적어도 하나의 고리는 방향족이다. 2개 이상의 융합된 고리를 포함하는 헤테로아릴기에 있어서, 비헤테로원자를 담지하는 고리는 탄소환(예컨대, 6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타피리미딘) 또는 아릴(예컨대, 벤조퓨라닐, 벤조티오페닐, 인돌릴)일 수 있다. 예시적인 헤테로아릴기는 5 내지 14개의 고리 원자를 지니며, 질소(N), 산소(O) 또는 황(S)으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 고리 헤테로원자를 함유한다. 헤테로아릴기 내의 1개 이상의 N 또는 S 원자는 산화될 수 있다. 헤테로아릴기는 치환될 수 있다. 단일 고리를 함유하는 헤테로아릴 고리의 비제한적인 예로는 1,2,3,4-테트라졸릴, [1,2,3]트라이아졸릴, [1,2,4]트라이아졸릴, 트라이아지닐, 티아졸릴, 1H-이미다졸릴, 옥사졸릴, 퓨라닐, 티오페네일, 피리미디닐, 2-페닐피리미디닐, 피리디닐, 3-메틸피리디닐 및 4-다이메틸아미노피리디닐을 들 수 있다. 2개 이상의 융합된 고리를 함유하는 헤테로아릴 고리의 비제한적인 예로는 벤조퓨라닐, 벤조티오페닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트라이아졸릴, 신놀리닐, 나프티리디닐, 페난트라이디닐, 7H-

퓨리닐, 9H-퓨리닐, 6-아미노-9H-퓨리닐, 5H-피롤로[3,2-d]파리미디닐, 7H-피롤로[2,3-d]파리미디닐, 피리도[2,3-d]파리미디닐, 2-페닐벤조[d] 티아졸릴, 1H-인돌릴, 4,5,6,7-테트라하이드로-1-H-인돌릴, 퀴녹살리닐, 5-메틸퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 8-하이드록시-퀴놀리닐 및 아이소퀴놀리닐을 들 수 있다.

<109> 상기 설명한 바와 같은 헤테로아릴기의 하나의 비제한적인 예는 C₁-C₅ 헤테로아릴이며, 이것은 질소(N), 산소(O) 또는 황(S)으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자(바람직하게는 헤테로원자인 1 내지 4개의 추가의 고리 원자)인 추가의 적어도 1개의 추가의 고리 원자와 1 내지 5개의 탄소 원자를 가진다. C₁-C₅ 헤테로아릴의 예로는 트라이아지닐, 티아졸-2-일, 티아졸-4-일, 이미다졸-1-일, 1H-이미다졸-2-일, 1H-이미다졸-4-일, 아이소옥사졸린-5-일, 퓨란-2-일, 퓨란-3-일, 티오펜-2-일, 티오펜-4-일, 파리미딘-2-일, 파리미딘-4-일, 파리미딘-5-일, 파리딘-2-일, 파리딘-3-일 및 파리딘-4-일을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

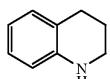
<110> 달리 언급하지 않는 한, 2개의 치환기가 함께 결합해서 특정 수의 고리 원자를 가진 고리를 형성할 경우(예컨대, R²와 R³가 이들이 부착되는 N과 함께 결합하여, 3 내지 7개의 고리 원자를 가지는 고리를 형성할 경우), 상기 고리는 탄소 원자와, 질소(N), 산소(O) 또는 황(S)으로부터 독립적으로 선택된 임의로 1개 이상(예컨대, 1 내지 3개)의 추가의 헤테로원자를 가질 수 있다. 이 고리는 포화되거나 부분 포화될 수 있고, 임의로 치환될 수 있다.

<111> "치료" 및 "치료하는"이란 용어는, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 환자가 앓는 것으로 의심되는 병상을 부분적으로 또는 완전히 경감, 억제, 개량 및/또는 완화시키는 것을 의미한다.

<112> 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "치료상 유효한"이란 소망의 생물학적인 활성 또는 효과를 이끌어내는 양 또는 물질을 의미한다.

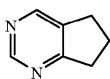
<113> 언급된 경우를 제외하고, "개체" 또는 "환자"란 용어는 인간 환자, 인간이 아닌 영장류 등의 포유류뿐만 아니라 토끼, 래트, 마우스 및 기타 동물 등의 실험 동물을 의미하며, 이들은 호환적으로 이용된다. 따라서, 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "개체" 또는 "환자"란 용어는 본 발명의 화합물이 투여될 수 있는 어떠한 포유류의 환자 또는 개체를 의미한다. 본 발명의 예시적인 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법에 따라 치료하기 위한 개체 환자를 식별하기 위해, 허용된 선별 방법들이 표적으로 되거나 또는 의심되는 질환이나 병상과 관련된 위험 인자를 결정하는 데 또는 개체에 있어서 존재하는 질환이나 병상의 상태를 결정하는 데 이용된다. 이들 선별 방법으로는, 예를 들어, 표적으로 되거나 또는 의심되는 질환이나 병상과 관련될 수 있는 위험 인자를 결정하는 종래의 워크업(work-up)을 들 수 있다. 이들 및 기타 통상의 방법은 임상의가 본 발명의 방법 및 화합물을 이용해서 치료를 필요로 하는 환자를 선택하는 것을 허용한다.

<114> 본 발명의 목적을 위해서, 단일 헤테로원자를 포함하는 융합된 고리 단위뿐만 아니라, 스퍼로환식 고리, 이환식 고리 등은 헤테로원자 함유 고리에 대응하는 고리족에 속하는 것으로 간주될 것이다. 예를 들어, 하기 화학식:



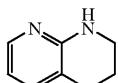
<115>

을 지니는 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린은, 본 발명의 목적을 위해서, 헤테로고리식 단위로 간주된다. 하기 화학식:



<117>

을 지니는 6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타파리미딘은, 본 발명의 목적을 위해서, 헤테로아릴 단위로 간주된다. 융합된 고리 단위가 포화된 고리와 아릴 고리의 양쪽 모두에 있어서 헤테로원자를 포함할 경우, 아릴 고리가 우세할 것이고, 또한 고리가 할당되는 범주의 유형을 결정할 것이다. 예를 들어, 하기 화학식:



<119>

을 지니는 1,2,3,4-테트라하이드로-[1,8]나프티리딘은, 본 발명의 목적을 위해서, 헤테로아릴 단위로 간주된다.

<120>

용어 또는 그의 접두어근이 치환기의 이름에 나타날 때마다, 그 이름은 본 명세서에서 제공된 이들 제한을 포함

하는 것처럼 해석할 필요가 있다. 예를 들어, "알킬" 또는 "아릴"이란 용어 또는 그의 접두어근이 치환기의 이름에 나타날 때마다(예컨대, 아릴알킬, 알킬아미노), 그 이름은 "알킬" 및 "아릴"에 대해서 상기 부여된 제한들을 포함하는 것처럼 해석할 필요가 있다.

<122> "치환된"이란 용어는 본 명세서 전체에 걸쳐 사용된다. "치환된"이란 용어는, 치환식이든 환식이든, 그것이 이하에 규정된 바와 같은 하나의 치환기 또는 수개(예컨대, 1 내지 10개)의 치환기로 대체된 1개 이상의 수소 원자를 가지는 모이어티로서 본 명세서에서 규정된다. 해당 치환기는 한번에 단일 모이어티의 1개 또는 2개의 수소 원자를 대체할 수 있는 능력을 가진다. 또한, 이를 치환기는 2개의 인접한 탄소 상의 2개의 수소 원자를 대체하여 상기 치환기, 새로운 모이어티 또는 단위를 형성할 수 있다. 예를 들어, 단일 수소 원자 대체물을 필요로 하는 치환된 단위로는 할로겐, 하이드록실 등을 들 수 있다. 2개의 수소 원자 대체물로는 카보닐, 옥시미노 등을 들 수 있다. 인접한 탄소 원자로부터의 2개의 수소 원자 대체물로는 에폭시 등을 들 수 있다. "치환된"이란 용어는, 하나의 모이어티가 하나의 치환기에 의해 대체된 하나 이상의 수소 원자를 가질 수 있는 것을 나타내기 위해 본 명세서 전체에 걸쳐 이용된다. 하나의 모이어티가 "치환된"으로서 기재된 경우, 어느 개수의 수소 원자라도 대체될 수 있다. 예를 들어, 다이플루오로메틸은 치환된 C₁ 알킬이고; 트라이플루오로메틸은 치환된 C₁ 알킬이며; 4-하이드록시페닐은 치환된 방향족 고리이고; (N,N-다이메틸-5-아미노)옥타닐은 치환된 C₃ 알킬이며; 3-구아니디노프로필은 치환된 C₃ 알킬이고; 2-카복시피리디닐은 치환된 헤테로아릴이다.

<123> 여기에 정의된 가변성 기는, 예를 들어 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 알콕시, 아릴, 헤테로고리 및 헤테로아릴기는, 단독으로 이용되거나 다른 기의 일부로서 이용될 경우, 임의로 치환될 수 있다. 따라서, 임의로 치환된 기는 다음과 같이 나타낼 것이다.

<124> 다음은 하나의 모이어티 상에서 수소 원자 대신에 치환될 수 있는 치환기의 비제한적인 예이다: 할로겐(F, Cl, Br, I), -CN, -NO₂, 옥소(=O), -OR¹⁵, -SR¹⁵, -N(R¹⁵)₂, -NR¹⁵C(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵, -SO₂OR¹⁵, -SO₂N(R¹⁵)₂, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)N(R¹⁵)₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, C₃₋₁₄ 사이클로알킬, 아릴, 헤테로고리 또는 헤�테로아릴; 여기서, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로고리 및 헤�테로아릴기의 각각은 할로겐, -CN, -NO₂, 옥소 및 R¹⁵로부터 독립적으로 선택된 1 내지 10개(예컨대, 1 내지 6개 또는 1 내지 4개)의 기로 임의로 치환되며, R¹⁵은 각각의 경우에 독립적으로 수소, -OR¹⁶, -SR¹⁶, -C(O)R¹⁶, -C(O)OR¹⁶, -C(O)N(R¹⁶)₂, -SO₂R¹⁶, -S(O)₂OR¹⁶, -N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶C(O)R¹⁶, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, 사이클로알킬(예컨대, C₃₋₆ 사이클로알킬), 아릴, 헤�테로고리 또는 헤�테로아릴이거나, 또는 2개의 R¹⁵ 단위는 이들이 결합되는 원자(들)와 함께 결합해서 임의로 치환된 탄소환 또는 헤테로고리를 형성하고, 이때 상기 탄소환 또는 헤�테로고리는 3 내지 7개의 고리 원자를 가지며; 여기서, R¹⁶은 각각의 경우에 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, 사이클로알킬(예컨대, C₃₋₆ 사이클로알킬), 아릴, 헤�테로고리 또는 헤�테로아릴이거나, 또는 2개의 R¹⁶ 단위는 이들이 결합되는 원자(들)와 함께 결합해서 임의로 치환된 탄소환 또는 헤�테로고리를 형성하며, 여기서, 상기 탄소환 또는 헤�테로고리는 바람직하게는 3 내지 7개의 고리 원자를 지닌다.

<125> 몇몇 실시형태에 있어서, 상기 치환기들은

<126> i) -OR¹⁷; 예를 들어, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCCH₂CH₂CH₃;

<127> ii) -C(O)R¹⁷; 예를 들어, -COCH₃, -COCH₂CH₃, -COCH₂CH₂CH₃;

<128> iii) -C(O)OR¹⁷; 예를 들어, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -CO₂CH₂CH₂CH₃;

<129> iv) -C(O)N(R¹⁷)₂; 예를 들어, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂;

<130> v) -N(R¹⁷)₂; 예를 들어, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂CH₃);

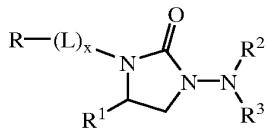
- <131> vi) 할로겐: -F, -Cl, -Br 및 -I;
- <132> vii) $-\text{CH}_m\text{X}_n$ (여기서, X는 할로겐이고, m은 0 내지 2이며, m+n=3임); 예를 들어, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$ 또는 $-\text{CBr}_3$;
- <133> viii) $-\text{SO}_2\text{R}^{17}$; 예를 들어, $-\text{SO}_2\text{H}$; $-\text{SO}_2\text{CH}_3$; $-\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$;
- <134> ix) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 직쇄, 분지쇄형 또는 환식 알킬;
- <135> x) 사이아노
- <136> xi) 나이트로;
- <137> xii) $\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$;
- <138> xiii) 옥소(=0);
- <139> xiv) 헤테로고리; 및
- <140> xv) 헤테로아릴로부터 선택되고,
- <141> 상기 식 중, 각각의 R^{17} 은 독립적으로 수소, 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬(예컨대, 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬), 또는 임의로 치환된 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 사이클로알킬(예컨대, 임의로 치환된 $\text{C}_3\text{-C}_4$ 사이클로알킬)이거나; 또는 2개의 R^{17} 단위는 함께 결합하여, 3 내지 7개의 고리 원자를 포함하는 고리를 형성할 수 있다. 소정의 양상에 있어서, 각각의 R^{17} 은 독립적으로 수소; 할로겐 또는 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 사이클로알킬로 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬; 또는 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 사이클로알킬이다.
- <142> 본 명세서의 각종 개소에서, 화합물의 치환기는 그룹으로 또는 범위로 개시되어 있다. 설명이 이러한 그룹이나 범위의 일원들의 각각 및 매 개별적인 하위 조합을 포함하는 것임이 구체적으로 의도되어 있다. 예를 들어, " $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬"이란 용어는 특히 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , $\text{C}_1\text{-C}_6$, $\text{C}_1\text{-C}_5$, $\text{C}_1\text{-C}_4$, $\text{C}_1\text{-C}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_2$, $\text{C}_2\text{-C}_6$, $\text{C}_2\text{-C}_5$, $\text{C}_2\text{-C}_4$, $\text{C}_2\text{-C}_3$, $\text{C}_3\text{-C}_6$, $\text{C}_3\text{-C}_5$, $\text{C}_3\text{-C}_4$, $\text{C}_4\text{-C}_6$, $\text{C}_4\text{-C}_5$ 및 $\text{C}_5\text{-C}_6$ 알킬을 개별적으로 개시하도록 의도되어 있다.
- <143> 본 발명의 목적을 위해, "화합물," "유사체" 및 "물질의 조성물"이란 용어는 충분히 균등하게 모든 거울상 이성질체 형태, 부분입체이성질체 형태, 염 등을 비롯한, 본 명세서에 기재된 Kv1.5 칼륨 채널 억제제를 의미하며, "화합물," "유사체" 및 "물질의 조성물"이란 용어는 본 명세서 전체를 통해 호환가능하게 이용된다.
- <144> 본 명세서에 기재된 화합물들은 비대칭 원자(카이럴 중심이라고도 칭함)를 포함할 수 있고, 이들 화합물의 몇몇은 1개 이상의 비대칭 원자 또는 중심을 포함할 수 있으며, 따라서, 이들은 광학 이성질체(거울상 이성질체) 및 부분입체이성질체를 생성할 수 있다. 본 교시 및 본 명세서에 개시된 화합물은 이러한 거울상 이성질체 및 부분입체이성질체뿐만 아니라 라세미 및 분해된, 거울상 이성질체적으로 순수한 R 및 S 입체이성질체, 나아가서는 R 및 S 입체이성질체의 기타 혼합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 광학 이성질체는 당업자에게 공지된 표준 절차에 의해 순수한 형태로 얻어질 수 있고, 그 절차로는 부분입체이성질체 염 형성, 반응속도론적 분해능 및 비대칭 합성을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 교시는 또한 알케닐 모이아티(예컨대, 알케뉴 및 이민류)를 함유하는 화합물의 시스 및 트랜스 이성질체도 망라한다. 또한, 본 교시가 모든 가능한 위치이성질체(regioisomer), 및 그의 혼합물도 망라하며, 이것은 당업자에게 공지된 표준 분리 절차에 의해 순수한 형태로 얻어질 수 있고, 그 절차로는 칼럼 크로마토그래피, 박층 크로마토그래피 및 고성능 액체 크로마토그래피를 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- <145> 산성 모이아티를 지닐 수 있는 본 교시의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은 유기 염기 및 무기 염기를 이용해서 형성될 수 있다. 모노 및 폴리음이온성 염은 모두 탈양성자화에 유용한 산성 수소의 수에 따라 상정된다. 염기에 의해 형성된 적절한 염으로는, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속염 등의 금속염, 예컨대, 나트륨, 칼륨 또는 마그네슘염; 암모니아염 및 유기 아민염, 예컨대 몰폴린, 티오몰폴린, 피페리딘, 피롤리딘, 모노-, 다이- 또는 트라이-저급 알킬아민(예컨대, 에틸-tert-부틸-, 다이에틸-, 다이아이소프로필-, 트라이에틸-, 트라이부틸- 또는 다이메틸프로필아민), 또는 모노-, 다이- 또는 트라이하이드록시 저급 알킬아민(예컨대, 모노

-, 다이- 또는 트라이에테인올아민)에 의해 형성된 것들을 들 수 있다. 무기 염기의 구체적인 비제한적인 예로는 NaHCO_3 , Na_2CO_3 , KHCO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , LiOH , NaOH , KOH , NaH_2PO_4 , Na_2HPO_4 및 Na_3PO_4 를 들 수 있다. 내부 염도 형성될 수 있다. 마찬가지로, 본 명세서에 개시된 화합물이 염기성 모이어티를 함유하는 경우, 염은 유기산 및 무기산을 이용해서 형성될 수 있다. 예를 들어, 염은 이하의 산: 아세트산, 프로피온산, 락트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄파설폰산, 시트르산, 타르타르산, 숙신산, 디아클로로아세트산, 에텐설폰산, 폼산, 퓨라닐말산, 글루콘산, 글루탐산, 히푸르산, 브롬화수소산, 염화수소산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메테인설폰산, 점액산, 나프탈렌설폰산, 질산, 옥살산, 파모산, 판토텐산, 인산, 프탈산, 프로피온산, 숙신산, 황산, 타르타르산, 톨루엔설폰산, 캄포설폰산뿐만 아니라 기타 공지의 약제학적으로 허용가능한 산으로부터 형성될 수 있다.

<146> 어떠한 변수가 어떠한 구성 요소 또는 어떠한 화학식에서 한번 이상 존재할 경우, 각각의 경우에서의 그의 정의는 모든 다른 경우에서 그의 정의가 독립적이다(예컨대, $\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 에서, 각각의 R^{15} 는 다른 것과 동일하거나 상이할 수 있다). 치환기 및/또는 변수의 조합은, 이러한 조합이 안정한 화합물을 가져올 경우에만 허용가능하다.

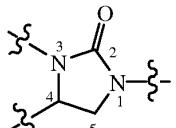
Kv1.5 칼륨 채널 억제제

<148> 본 발명의 Kv1.5 칼륨 채널 억제제는 2-이미다졸리디논류이며, 하기 화학식을 지니는 모든 거울상 이성질체 형태, 부분입체이성질체 형태 및 그의 염을 포함한다:



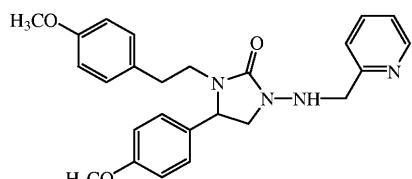
<149>

식 중, 코어 골격은 다음과 같은 방법으로 번호 매겨진다:



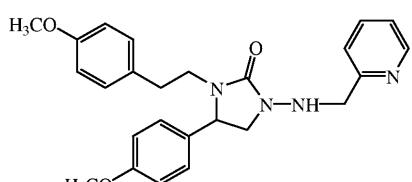
<151>

<152> 본 발명의 화합물이 명명되고 본 명세서에서 참조되는 방법을 설명하기 위한 목적으로, 하기 화학식을 지니는 화합물은 화학명 4-(4-메톡시페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-1-[(페리딘-2-일메틸)아미노]-이미다졸리딘-2-온을 가진다:



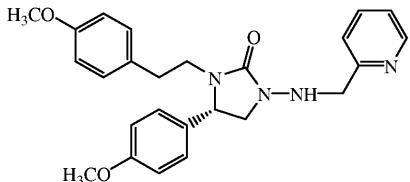
<153>

<154> 본 발명의 목적을 위해서, 예를 들어 라세미 화학식, 예를 들어:



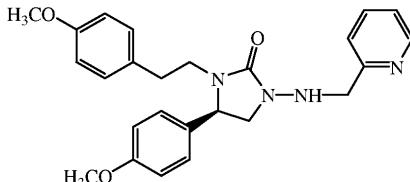
<155>

<156> 으로 표시된 화합물은 충분히 균등하게 하기 화학식:



<157>

<158> 또는 하기 화학식:



<159>

<160> 을 지닌 2개의 거울상이성질체, 또는 제2의 카이럴 중심이 존재할 경우에는 모든 부분입체이성질체를 의미한다. 그러나, 1-N-아미노-2-이미다졸리디논이란 용어는 일반적으로 본 명세서 전체를 통해서 본 발명의 화합물을 망라하는 부류를 의미한다.

<161> 본 발명의 특정 양상에 관한 여기서의 특별한 실시형태 및 예시는 본 발명의 화합물에 조합될 수 있다.

<162> 본 발명에 있어서, R은 임의로 치환된 페닐이다. 페닐기는 본 명세서에서 제공된 어떠한 치환기에 의해서도 치환될 수 있다. 적절한 치환기의 예로는 할로겐, 임의로 치환된 C₁-C₆ 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬, 임의로 치환된 C₁-C₆ 직쇄형 또는 분지쇄형 할로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬, -OR¹³, -CN, -N(R¹³)₂, -CO₂R¹³, -C(O)N(R¹³)₂, -NR¹³C(O)R¹³, -NO₂ 및 -SO₂R¹³을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니고; 각각의 R¹³은 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C₁-C₆(예컨대, C₁-C₄) 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬, 임의로 치환된 C₁-C₆(예컨대, C₁-C₄) 직쇄형 또는 분지쇄형 할로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬(예컨대, C₃-C₄ 사이클로알킬), 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로고리 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는 2개의 R¹³ 단위는 함께 결합해서 3내지 7개의 고리 원자를 포함하는 고리를 형성할 수 있다. 2개의 R¹³ 단위가 함께 결합해서 고리를 형성할 경우, 해당 고리는 산소, 질소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 추가의 헤테로원자를 포함할 수 있고, 임의로 치환될 수 있다. 2개의 R¹³ 단위 유래 고리의 비제한적인 예로는 피페리디닐, 피페라지닐, 몰폴리닐 및 피롤리디닐을 들 수 있다. 소정의 양상에 있어서, 임의로 치환된 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬기 상의 치환기는 C₃-C₆ 사이클로알킬이다. 페닐기는 고리 상의 어떠한 위치, 예컨대, 메타, 파라 및/또는 오쏘 위치에 치환될 수 있다.

<163> 본 발명의 예시적인 실시형태는 화학식 I 내지 XIX의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하며, 식 중, R은 -OCH₃ 및 -OCH₂F에 의해 임의로 치환된 페닐, 예를 들어, 4-메톡시페닐 또는 4-다이플루오로메톡시페닐이다.

<164> 본 발명의 예시적인 실시형태는 화학식 I 내지 XIX의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하며, 식 중, R은 페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2,3-다이플루오로페닐, 2,4-다이플루오로페닐, 2,5-다이플루오로페닐, 2,6-다이플루오로페닐, 3,4-다이플루오로페닐, 3,5-다이플루오로페닐, 2,3,4-트라이플루오로페닐, 2,3,5-트라이플루오로페닐, 2,3,6-트라이플루오로페닐, 2,4,5-트라이플루오로페닐, 3,4,5-트라이플루오로페닐, 2,4,6-트라이플루오로페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2,3-다이클로로페닐, 2,4-다이클로로페닐, 2,5-다이클로로페닐, 2,6-다이클로로페닐, 3,4-다이클로로페닐, 2,3,4-트라이클로로페닐, 2,3,5-트라이클로로페닐, 2,3,6-트라이클로로페닐, 2,4,5-트라이클로로페닐, 3,4,5-트라이클로로페닐 또는 2,4,6-트라이클로로페닐이다.

<165> 본 발명의 예시적인 실시형태는 화학식 I 내지 XIX의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하며, 식 중, R은 할로겐 치환된 알콕시 단위로 임의로 치환된 페닐이고, 그의 비제한적인 예로는 2-플루오로메톡시페닐, 3-플루오로메톡시페닐, 4-플루오로메톡시페닐, 2-다이플루오로메톡시페닐, 3-다이플루오로메톡시페닐, 4-다

이플루오로메톡시페닐, 2-트라이플루오로메톡시페닐, 3-트라이플루오로메톡시페닐 또는 4-트라이플루오로메톡시페닐을 들 수 있다.

<166> 본 발명의 예시적인 실시형태는 화학식 I 내지 XIX의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하며, 식 중, R은 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 2,3-다이메틸페닐, 2,4-다이메틸페닐, 2,5-다이메틸페닐, 2,6-다이메틸페닐, 3,4-다이메틸페닐, 3,5-다이메틸페닐, 2,3,4-트라이메틸페닐, 2,3,5-트라이메틸페닐, 2,3,6-트라이메틸페닐, 2,4,5-트라이메틸페닐, 2,4,6-트라이메틸페닐, 3,4,5-트라이메틸페닐, 2-에틸페닐, 3-에틸페닐, 4-에틸페닐, 2,3-다이에틸페닐, 2,4-다이에틸페닐, 2,5-다이에틸페닐, 2,6-다이에틸페닐, 3,4-다이에틸페닐, 2,3,4-트라이에틸페닐, 2,3,5-트라이에틸페닐, 2,3,6-트라이에틸페닐, 2,4,5-트라이에틸페닐, 3,4,5-트라이에틸페닐 또는 2,4,6-트라이에틸페닐이다.

<167> 본 발명의 예시적인 실시형태는 화학식 I 내지 XIX의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하며, 식 중, R은 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2,3-다이메톡시페닐, 2,4-다이메톡시페닐, 2,5-다이메톡시페닐, 2,6-다이메톡시페닐, 3,4-다이메톡시페닐, 3,5-다이메톡시페닐, 2,3,4-트라이메톡시페닐, 2,3,5-트라이메톡시페닐, 2,3,6-트라이메톡시페닐, 2,4,5-트라이메톡시페닐, 2,4,6-트라이메톡시페닐, 2-하이드록시페닐, 3-하이드록시페닐, 4-하이드록시페닐, 2,3-다이하이드록시페닐, 2,4-다이하이드록시페닐, 2,5-다이하이드록시페닐, 2,6-다이하이드록시페닐, 3,4-다이하이드록시페닐, 2,3,4-트라이하이드록시페닐, 2,3,5-트라이하이드록시페닐, 2,3,6-트라이하이드록시페닐, 2,4,5-트라이하이드록시페닐, 3,4,5-트라이하이드록시페닐 또는 2,4,6-트라이하이드록시페닐이다.

<168> 본 발명의 예시적인 실시형태는 화학식 I 내지 XIX의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하며, 식 중, R은 2-사이아노페닐, 3-사이아노페닐, 4-사이아노페닐, 2,3-다이사이아노페닐, 2,4-다이사이아노페닐, 2,5-다이사이아노페닐, 2,6-다이사이아노페닐, 3,4-다이사이아노페닐, 3,5-다이사이아노페닐, 2,3,4-트라이사이아노페닐, 2,3,5-트라이사이아노페닐, 2,3,6-트라이사이아노페닐, 2,4,5-트라이사이아노페닐, 3,4,5-트라이사이아노페닐 또는 2,4,6-트라이사이아노페닐이다.

<169> 본 발명의 예시적인 실시형태는 화학식 I 내지 XIX의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하며, 식 중, R은 2-나이트로페닐, 3-나이트로페닐, 4-나이트로페닐, 2,3-다이나이트로페닐, 2,4-다이나이트로페닐, 2,5-다이나이트로페닐, 2,6-다이나이트로페닐, 3,4-다이나이트로페닐, 3,5-다이나이트로페닐, 2,3,4-트ライ나이트로페닐, 2,3,5-트라이나이트로페닐, 2,3,6-트라이나이트로페닐, 2,4,5-트라이나이트로페닐, 3,4,5-트라이나이트로페닐 또는 2,4,6-트라이나이트로페닐이다.

<170> 본 발명의 예시적인 실시형태는 화학식 I 내지 XIX의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하며, 식 중, R은 2,6-다이메틸-4-플루오로페닐, 2,6-다이메틸-3-플루오로페닐, 2,6-다이메틸-4-클로로페닐, 2,6-다이-tert-뷰틸-4-하이드록시페닐, 2,6-다이플루오로-4-클로로페닐, 2,6-다이플루오로-3-클로로페닐, 2-하이드록시-4-메틸페닐, 2-하이드록시-5-메틸페닐, 2,6-다이하이드록시-4-tert-뷰틸페닐 또는 2,6-다이플루오로-4-사이아노페닐이다.

<171> 본 발명의 예시적인 실시형태는 화학식 I 내지 XIX의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하며, 식 중, R은 3-다이메틸아미노페닐, 4-다이메틸아미노페닐, 3-다이에틸아미노페닐, 4-다이에틸아미노페닐, 3-메틸설플페닐, 4-메틸설플페닐, 3-에틸설플페닐, 4-에틸설플페닐, 3-프로필설플페닐 또는 4-프로필설플페닐이다.

<172> 본 발명의 예시적인 실시형태는 화학식 I 내지 XIX의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하며, 식 중, R은 2-아미노페닐, 2-(N-메틸아미노)페닐, 2-(N,N-다이메틸아미노)페닐, 2-(N-에틸아미노)페닐, 2-(N,N-다이에틸아미노)페닐, 3-아미노페닐, 3-(N-메틸아미노)페닐, 3-(N,N-다이메틸아미노)페닐, 3-(N-에틸아미노)페닐, 3-(N,N-다이에틸아미노)페닐, 4-아미노페닐, 4-(N-메틸아미노)페닐, 4-(N,N-다이메틸아미노)페닐, 4-(N-에틸아미노)페닐 또는 4-(N,N-다이에틸아미노)페닐이다.

<173> 본 발명에 있어서, R¹은 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 C₁-C₆ 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬, 임의로 치환된 C₃-C₇ 환식 알킬 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다.

<174> 소정의 양상에 있어서, R¹은 임의로 치환된 페닐이다. 페닐기는 본 명세서에 제공된 치환기의 어느 것에 의해 치환될 수 있다. 적절한 치환기의 예로는 할로겐, 임의로 치환된 C₁-C₆ 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬, 임의로 치환된

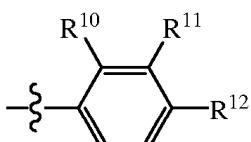
C_1-C_6 직쇄형 또는 분지쇄형 할로알킬, 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, $-OR^{13}$, $-CN$, $-N(R^{13})_2$, $-CO_2R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(-O)R^{13}$, $-NO_2$ 및 $-SO_2R^{13}$ 을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니고; 각각의 R^{13} 은 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 (예컨대, C_1-C_4) 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 (예컨대, C_1-C_4) 직쇄형 또는 분지쇄형 할로알킬, 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬(예컨대, C_3-C_4 사이클로알킬), 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로고리 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는 2개의 R^{13} 단위는 함께 결합해서 3 내지 7개의 고리 원자를 포함하는 고리를 형성할 수 있다. 2개의 R^{13} 단위가 함께 결합해서 고리를 형성할 경우, 해당 고리는 산소, 질소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 추가의 헤테로원자를 포함할 수 있고, 또한 임의로 치환될 수 있다. 2개의 R^{13} 단위 유래 고리의 비제한적인 예로는 피페리디닐, 피페라지닐, 몰폴리닐 및 피롤리디닐을 들 수 있다. 소정의 양상에 있어서, 임의로 치환된 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬기 상의 치환기는 C_3-C_6 사이클로알킬이다. 폐닐기는 고리 상의 어떠한 위치, 예컨대, 메타, 파라 및/또는 오쏘 위치에 치환될 수 있다.

<175> 본 발명의 예시적인 실시형태는 화학식 I 내지 XIX의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하며, 이때, R^1 은 4-메틸페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-(플루오로메틸)페닐, 4-(다이플루오로메톡시)-페닐, 4-(트라이플루오로메틸)페닐, 4-메톡시페닐, 3-메틸-4-메톡시페닐, 3-메톡시-4-메틸페닐, 3,4-다이메톡시페닐, 3,4-다이메틸페닐, 4-사이클로프로필페닐, 4-tert-뷰틸페닐 또는 4-(2-메톡시에톡시)페닐이다.

<176> 본 발명의 예시적인 실시형태는 화학식 I 내지 XIX의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하며, 이때, R^1 은 임의로 치환된 폐닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2,3-다이플루오로페닐, 2,4-다이플루오로페닐, 2,5-다이플루오로페닐, 2,6-다이플루오로페닐, 3,4-다이플루오로페닐, 2,3,4-트라이플루오로페닐, 2,3,5-트라이플루오로페닐, 2,3,6-트라이플루오로페닐, 2,4,5-트라이플루오로페닐, 2,4,6-트라이플루오로페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2,3-다이클로로페닐, 2,4-다이클로로페닐, 2,5-다이클로로페닐, 2,6-다이클로로페닐, 3,4-다이클로로페닐, 2,3,4-트라이클로로페닐, 2,3,5-트라이클로로페닐, 2,3,6-트라이클로로페닐, 2,4,5-트라이클로로페닐, 3,4,5-트라이클로로페닐 또는 2,4,6-트라이클로로페닐이다.

<177> 본 발명의 예시적인 실시형태는 화학식 I 내지 XIX의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하며, 이때, R^1 은 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 2,3-다이메틸페닐, 2,4-다이메틸페닐, 2,5-다이메틸페닐, 2,6-다이메틸페닐, 3,4-다이메틸페닐, 2,3,4-트라이메틸페닐, 2,3,5-트라이메틸페닐, 2,3,6-트라이메틸페닐, 2,4,5-트라이메틸페닐, 2,4,6-트라이메틸페닐, 2-에틸페닐, 3-에틸페닐, 4-에틸페닐, 2,3-다이에틸페닐, 2,4-다이에틸페닐, 2,5-다이에틸페닐, 2,6-다이에틸페닐, 3,4-다이에틸페닐, 2,3,4-트라이에틸페닐, 2,3,5-트라이에틸페닐, 2,3,6-트라이에틸페닐, 2,4,5-트라이에틸페닐, 2,4,6-트라이에틸페닐, 2-아이소프로필페닐, 3-아이소프로필페닐 또는 4-아이소프로필페닐이다.

<178> 본 발명의 예시적인 실시형태는 화학식 I 내지 XIX의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하며, 이때, R^1 은 하기 화학식이다:



<179>

<180> 식 중, R^{10} 과 R^{11} 또는 R^{11} 과 R^{12} 는 이들이 결합되는 원자와 함께 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 포함하는 5 내지 7개의 고리 원자를 가지는 임의로 치환된 고리를 형성한다. 본 측면에 따른 R^1 단위의 비제한적인 예로는 벤조[1,3]-다이옥솔-4-일, 2-메틸벤조[1,3]다이옥솔-4-일, 2,2-다이플루오로벤조[1,3]다이옥솔-4-일, 2-메틸벤조[1,3]다이옥솔-5-일, 2,2-다이메틸벤조[1,3]다이옥솔-5-일, 2,2-다이플루오로벤조[1,3]-다이옥솔-5-일, 2-메틸-2,3-다이하이드로벤조[1,4]-다이옥신-5-일, 2-하이드록시메틸-2,3-다이하이드로벤조[1,4]다이옥신-5-일, 2,3-다이하이드로-벤조[1,4]다이옥신-6-일, 2-메틸-2,3-다이하이드로벤조[1,4]다이옥신-6-일 및 2-하이드록시메틸-2,3-다이하이드로벤조-[1,4]다이옥신-6-일을 들 수 있다.

- <181> 본 발명의 예시적인 실시형태는 화학식 I 내지 XIX의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하며, 이때, R¹은 2-아미노페닐, 2-(N-메틸아미노)페닐, 2-(N,N-다이메틸아미노)페닐, 2-(N-에틸아미노)페닐, 2-(N,N-다이에틸아미노)페닐, 3-아미노페닐, 3-(N-메틸아미노)페닐, 3-(N,N-다이메틸아미노)페닐, 3-(N-에틸아미노)페닐, 3-(N,N-다이에틸아미노)페닐, 4-아미노페닐, 4-(N-메틸아미노)페닐, 4-(N,N-다이메틸아미노)페닐, 4-(N-에틸아미노)페닐 및 4-(N,N-다이에틸아미노)페닐이다.
- <182> 본 발명의 화합물은, 화학식 I 내지 XIX의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하며, 이때, R¹은 뷰틸, 사이클로헥실, 퀴놀리닐, 퍼플리디닐 또는 6-메톡시페리딘-3-일이다.
- <183> 본 발명의 화합물은, R^{8a} 및 R^{8b}의 임의로 치환된 C₁-C₆ 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬 상의 치환기가 C₃-C₆ 사이클로알킬인 것을 포함한다.
- <184> 본 발명의 화합물은 R^{1a}가 수소인 것을 포함한다.
- <185> 본 발명의 화합물은, R⁴의 헤테로아릴이 C₁₋₁₀ 헤테로아릴이고 R⁴의 헤테로고리가 C₁₋₁₀ 헤테로고리인 것을 포함한다.
- <186> 본 발명의 화합물은 R² 및 R³가 양쪽 모두 수소인 것을 포함한다. 또한, 본 발명에는 R² 및 R³가 양쪽 모두 수소가 아닌 화합물이 포함된다. 또한, 본 발명에 있어서는, R² 및 R³ 중의 한쪽이 수소 또는 임의로 치환된 알킬인 경우, R² 및 R³ 중의 다른 쪽은 수소 또는 임의로 치환된 알킬이 아닌 화합물이 포함된다.
- <187> 본 발명의 화합물은, R²와 R³가 함께 결합하여 -C(O)NH₂ 또는 -C(O)CH₃로 임의로 치환된 다이옥시도아이소티아졸리디닐 또는 피페라지닐을 형성할 수 있는 것을 포함한다.
- <188> 본 발명의 화합물은, 본 발명의 헤테로아릴기 및 헤�테로고리기가 피리디닐, 퓨라닐, 아이소옥사졸릴, 퀴놀리닐, 이미다졸릴, 몰폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 피라지닐로부터 독립적으로 선택된 것을 포함한다.
- <189> 본 발명의 화합물은, R²가 -SO₂[C(R^{5a}R^{5b})]_jR⁴이고 j가 0이고(즉, R²는 -SO₂R⁴임), R⁴가 -N(R^{6a}R^{6b}), 임의로 치환된 C₁-C₆ 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬 또는 임의로 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬인 것을 포함한다. R⁴의 비제한적인 예로는 -NH₂, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 클로로메틸, 다이클로로메틸, 트라이클로로메틸, 에틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸, 2,2,2-트라이클로로에틸, n-프로필, 아이소-프로필, 사이클로프로필, n-뷰틸, 아이소-뷰틸, tert-뷰틸 및 사이클로뷰틸을 들 수 있다.
- <190> 본 발명의 화합물은, R²가 SO₂[C(R^{5a}R^{5b})]_jR⁴이고; 이때, R⁴는 임의로 치환된 폐닐, C₄-C₅ 임의로 치환된 헤테로고리 또는 C₃-C₅ 임의로 치환된 헤테로아릴이며; j는 0, 1, 2 또는 3인 것을 포함한다. R⁴의 비제한적인 예로는 폐닐, 퓨란-2-일, 아이소옥사졸-5-일, 이미다졸-1-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피라진-2-일, 피페리딘-1-일, 4-메틸피페리딘-1-일, 피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일 및 몰폴린-4-일을 들 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, j는 1, 2 또는 3이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^{5a} 및 R^{5b}는 각각 수소이다(즉, R²는 -SO₂(CH₂)_jR⁴이다).
- <191> 본 발명의 화합물은, R²가 (피페리딘-1-일-에틸)설포닐, (4-메틸피페리딘-1-일-에틸)설포닐, (피페라진-1-일-에틸)설포닐, (4-메틸피페라진-1-일-에틸)설포닐 또는 (몰폴린-4-일-에틸)설포닐인 것을 포함한다.
- <192> 본 발명의 화합물은, R²가 -SO₂[C(R^{5a}R^{5b})]_jR⁴이고 j가 0이며(즉, R²는 -SO₂R⁴임), 이때, R⁴는 임의로 치환된 C₁-C₆ 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬, 임의로 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 C₂-C₆ 직쇄형 또는 분지쇄형 알케닐인 것을 포함한다. R⁴의 비제한적인 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-뷰틸, sec-뷰틸, 아이소-뷰틸, tert-뷰틸, 플루오로메틸, 클로로메틸, 사이아노메틸, 트라이플루오로메틸, CH₂CF₃, 사이클로프로필,

사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 알케닐을 들 수 있다. 본 발명의 화합물은 R²가 메테인설포닐인 것을 포함한다.

<193> 본 발명의 화합물은 R²가 메테인설포닐이고 R³가 수소인 것을 포함한다.

<194> 본 발명의 화합물은, R²가 -C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kR⁴이고, k가 0이며(즉, R²는 -C(O)R⁴임), R⁴가 임의로 치환된 C₁-C₆ 적쇄형 또는 분지쇄형 알킬 또는 임의로 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬인 것을 포함한다. R⁴의 비제한적인 예로는 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, (N-메틸-N-벤질)아미노메틸, (N-메틸-N-tert-부톡시카보닐)아미노메틸, 에틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸, 2,2,2-트라이클로로에틸, n-프로필, 아이소-프로필, 사이클로프로필, n-뷰틸, 아이소-뷰틸, tert-뷰틸, 사이클로프로필메틸 및 사이클로뷰틸을 들 수 있다.

<195> 본 발명의 화합물은, R²가 -C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kR⁴이고, R⁴가 임의로 치환된 페닐 또는 나프틸인 것을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^{5a} 및 R^{5b}는 각각 수소이다(즉, R²는 -C(O)(CH₂)_kR⁴이다). R⁴의 비제한적인 예로는 페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-(트라이플루오로메틸)페닐, 4-메톡시페닐 및 4-(트라이플루오로메톡시)페닐을 들 수 있다.

<196> 본 발명의 화합물은, R²가 -C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kR⁴이고; R⁴가 임의로 치환된 C₁-C₁₀ 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 C₁-C₁₀ 헤테로고리이며; k가 0 내지 2인 것을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^{5a} 및 R^{5b}는 각각 수소이다(즉, R²는 -C(O)(CH₂)_kR⁴이다). R⁴의 비제한적인 예로는 퓨란-2-일, 아이소옥사졸-5-일, 이미다졸-1-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피라진-2-일, 피페리딘-1-일, 4-메틸피페리딘-1-일, 피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일 및 몰폴린-4-일을 들 수 있다.

<197> 본 발명의 화합물은, R²가 -C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kR⁴이고; R⁴가 임의로 치환된 메톡시, 임의로 치환된 에톡시, 임의로 치환된 n-프로포시, 임의로 치환된 아이소-프로포시, 임의로 치환된 n-부톡시, 임의로 치환된 아이소-부톡시 또는 임의로 치환된 tert-부톡시이며; k가 1 또는 2인 것을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^{5a} 및 R^{5b}는 각각 수소이다(즉, R²는 -C(O)(CH₂)_kR⁴이다).

<198> 본 발명의 화합물은, R²가 -[C(R^{5a}R^{5b})]_nR⁴이고; R⁴가 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴옥시, 임의로 치환된 C₃-C₉ 헤테로고리 또는 임의로 치환된 C₃-C₉ 헤테로아릴이며; n이 1 또는 2인 것을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서 R^{5a} 및 R^{5b}는 각각 수소이다(즉, R²는 -(CH₂)_nR⁴이다). R⁴의 비제한적인 예로는 페닐, 퀴놀린-2-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 4-다이메틸아미노페닐, 4-다이에틸아미노페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-(이미다졸-1-일)페닐 및 4-사이아노페닐을 들 수 있다.

<199> 본 발명의 화합물은, R²가 -C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kN(R^{6a}R^{6b})인 것(이때, R^{6b}는 수소 또는 메틸이고; R^{6b}는 -C(O)OR^{7a}이며; R^{7a}는 메틸, 에틸 또는 tert-뷰틸임)을 포함한다. R²의 비제한적인 예로는 -C(O)CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃, -C(O)CH₂N(CH₃)C(O)OC(CH₃)₃ 및 -C(O)CH₂N(CH₃)C(O)OCH₃를 들 수 있다.

<200> 본 발명의 화합물은, R²가 -C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kN(R^{6a}R^{6b})인 것(이때, R^{6b}는 수소 또는 메틸이고, R^{6a}는 임의로 치환된 벤질임)을 포함한다.

<201> 본 발명의 화합물은, R²가 C(O)CH₃, C(O)OCH₃, -C(O)사이클로프로필, C(O)OC(CH₃)₃, C(O)CH₂N(CH₃)벤질, C(O)CH₂N(CH₃)C(O)OR^{7a}, -C(O)퓨란-2-일, C(O)C₆H₅, C(O)CH₂C₆H₅, C(O)CH₂OCH₂C₆H₅, -C(O)아이소옥사졸-5-일, -C(O)피라진-2-일, -CH₂(사이클로프로필), CH₂C₆H₅, CH₂CH₂C₆H₅, CH₂C₆H₄(4-CN), CH₂C₆H₄(4-F), -CH₂C₆H₄[4-N(CH₃)₂], -CH₂C₆H₄[4-N(C₂H₅)₂], -CH₂C₆H₄[4-o]미다졸릴, -CH₂(o)미다졸-1-일, -CH₂(피리딘-2-일), CH₂(피리딘-3-일) 또는

CH_2 (페리딘-4-일)이고, R^{7a} 가 tert-뷰틸인 것을 포함한다.

<202> 본 발명의 화합물은, R^2 가 SO_2R^4 , $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{C(O)}\text{N}(R^{8a}R^{8b})$, $\text{SO}_2[\text{C}(R^{5a}R^{5b})]_j\text{SO}_2-R^7$ 또는 $\text{SO}_2[\text{C}(R^{5a}R^{5b})]_jR^4$ 인 것을 포함한다.

<203> 본 발명의 화합물은, R^3 가 수소, 임의로 치환된 $C_1\text{-}C_4$ 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬 또는 임의로 치환된 $C_3\text{-}C_4$ 사이클로알킬인 것을 포함한다. 비제한적인 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필 및 사이클로프로필을 들 수 있다.

<204> 본 발명의 화합물은, R^2 가 수소, SO_2R^4 , $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{C(O)}\text{N}(R^{8a}R^{8b})$, $\text{SO}_2[\text{C}(R^{5a}R^{5b})]_j\text{SO}_2-R^7$ 또는 $\text{SO}_2[\text{C}(R^{5a}R^{5b})]_jR^4$ 이고; R^4 가 $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-$ 사이클로프로필, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, CHF_2 , CHCl_2 , $-\text{CH}_2\text{CN}$, -(페리딘-2-일), -(페리딘-3-일), -(페리딘-4-일) 또는 $-\text{C}_6\text{H}_5$ 이며; R^{8a} 는 수소, $-\text{CH}_3$, $-$ 사이클로프로필 또는 $-\text{CH}_2$ (사이클로프로필)이고; R^{8b} 가 수소, $-\text{CH}_3$, $-$ 사이클로프로필 또는 $-\text{CH}_2$ (사이클로프로필)이며; R^{5a} 가 수소이고; R^{5b} 가 수소이며; R^7 이 $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 또는 $-$ 사이클로프로필이고; j 가 0, 1 또는 2인 것을 포함한다.

<205> 본 발명의 화합물은, R^2 또는 R^3 가 $-(\text{C}(R^{5a}R^{5b}))_nR^4$ 인 경우, R^4 는 아릴옥시가 아닌 것을 포함한다.

<206> 본 발명의 화합물은, R^2 와 R^3 가 함께 결합해서 3 내지 7개의 고리 원자를 지니는 임의로 치환된 고리를 형성하는 경우, R 은 적어도 1개의 알콕시 치환기로 임의로 치환된 페닐인 것을 포함한다.

<207> 본 발명의 화합물은 j 가 0인 것을 포함한다.

<208> 본 발명의 화합물은 j 가 1 내지 4인 것을 포함한다.

<209> 본 발명의 화합물은, R^2 가 $-\text{C(O)}[\text{C}(R^{5a}R^{5b})]_kR^4$ 인 경우(이때, R^4 는 임의로 치환된 직쇄형 또는 분지쇄형 알콕시임), R^3 는 $-(\text{C}(R^{5a}R^{5b}))_nR^4$ 가 아닌 것(이때, R^4 는 임의로 치환된 퀴놀리닐임)을 포함한다.

<210> 본 발명의 화합물은, R^2 가 $-\text{C(O)}[\text{C}(R^{5a}R^{5b})]_kR^4$ 인 경우(이때, R^4 는 임의로 치환된 직쇄형 또는 분지쇄형 알콕시임), R^3 는 $-(\text{C}(R^{5a}R^{5b}))_nR^4$ 가 아닌 것(이때, R^4 는 임의로 치환된 헤테로아릴임)을 포함한다.

<211> 본 발명의 화합물은, R^3 가 수소인 경우, R^2 는 $-\text{C(O)}[\text{C}(R^{5a}R^{5b})]_kR^4$ 가 아닌 것(이때, R^4 는 임의로 치환된 아릴옥시임)을 포함한다.

<212> 본 발명의 화합물은, R^3 가 수소인 경우, R^2 는 $-\text{SO}_2[\text{C}(R^{5a}R^{5b})]_jR^4$ 가 아니고(이때, R^4 는 $-\text{N}(R^{6a}R^{6b})$ 이며, R^{6a} 및 R^{6b} 중 한쪽은 수소이고, 다른 쪽은 $-\text{C(O)OR}^{7a}$ 인 것(이때, R^{7a} 는 임의로 치환된 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬임)을 포함한다.

<213> 본 발명의 화합물은, R^2 및 R^3 가 수소인 경우, R 이 치환된 페닐인 것을 포함한다.

<214> 본 발명의 화합물은, R^2 가 $-\text{SO}_2[\text{C}(R^{5a}R^{5b})]_jR^4$ 인 경우(이때, R^4 는 페닐 또는 나프틸임), R^3 는 $\text{SO}_2[\text{C}(R^{5a}R^{5b})]_jR^4$ 가 아닌 것(이때, R^4 는 페닐 또는 나프틸임)을 포함한다.

<215> 본 발명의 화합물은, R^3 가 $-\text{C(O)}[\text{C}(R^{5a}R^{5b})]_kR^4$ 인 경우(이때, R^4 는 페닐 또는 나프틸임), R^2 는 수소가 아닌 것을 포함한다.

<216> 본 발명의 화합물은, R^3 가 $-\text{C(O)}[\text{C}(R^{5a}R^{5b})]_kR^4$ 인 경우(이때, R^4 는 $-\text{N}(R^{6a}R^{6b})$ 이고, R^{6a} 및 R^{6b} 중 한쪽은 수소이며,

다른 쪽은 폐닐임), R^2 는 수소가 아닌 것을 포함한다.

<217> 본 발명의 화합물은, R^2 가 $-SO_2[C(R^{5a}R^{5b})]_jR^4$ 인 경우(이때, R^4 는 수소 또는 칙쇄형 또는 분지쇄형 알킬임), R^3 는 $-[C(R^{5a}R^{5b})]_nR^4$ 가 아닌 것(이때, R^4 는 임의로 치환된 이미다졸릴임)을 포함한다.

<218> 본 발명의 화합물은, R^2 가 $-SO_2[C(R^{5a}R^{5b})]_jR^4$ 인 경우(이때, R^4 는 수소 또는 칙쇄형 또는 분지쇄형 알킬임), R^3 는 $-[C(R^{5a}R^{5b})]_nR^4$ 가 아닌 것(이때, R^4 는 임의로 치환된 헤테로아릴임)을 포함한다.

<219> 본 발명의 화합물은, R^2 가 $-SO_2[C(R^{5a}R^{5b})]_jR^4$ 인 경우(이때, R^4 는 피리디닐임), R^3 는 수소가 아닌 것을 포함한다.

<220> 본 발명의 화합물은, R^2 가 $-SO_2[C(R^{5a}R^{5b})]_jR^4$ 인 경우(이때, R^4 는 임의로 치환된 헤테로아릴임), R^3 는 수소가 아닌 것을 포함한다.

<221> 본 발명의 화합물은, R^2 는 $C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kR^4$ 인 경우(이때, R^4 는 수소 또는 칙쇄형 또는 분지쇄형 알킬임), R^3 는 수소가 아닌 것을 포함한다.

<222> 본 발명의 화합물은, R^2 가 $-SO_2[C(R^{5a}R^{5b})]_jR^4$ 인 경우(이때, R^4 는 $C(O)NR^{8a}R^{8b}$ 이고, $R^{8a}R^{8b}$ 는 아세틸로 치환된 피페라지닐 고리를 형성함), R^3 는 수소가 아닌 것을 포함한다.

<223> 본 발명의 화합물은, R^2 가 $-SO_2[C(R^{5a}R^{5b})]_jR^4$ 인 경우(이때, R^4 는 $C(O)NR^{8a}R^{8b}$ 이고, $R^{8a}R^{8b}$ 는 3 내지 7개의 고리 원자를 지닌 고리를 형성함), R^3 는 수소가 아닌 것을 포함한다.

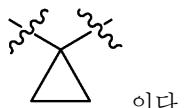
<224> 여기에 제공된 모든 실시형태에 있어서, 적절한 임의적인 치환기의 예는 본 발명의 청구의 범위의 범주를 제한하도록 의도된 것은 아니다. 본 발명의 화합물은 여기에 제공된 치환기를 중의 어느 것 또는 이를 치환기의 조합을 포함할 수 있다.

<225> 본 발명의 화합물은, R^7 이 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 칙쇄형 또는 분지쇄형 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, NH_2 , $-NH(C_1-C_4$ 알킬) 또는 $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$ 인 것을 포함한다.

<226> 본 발명의 화합물은, R^{9a} 및 R^{9b} 가 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이거나, 또는 m 이 1인 경우, R^{9a} 와 R^{9b} 가 이들이 결합되는 원자와 함께 결합해서 사이클로프로필 고리를 형성할 수 있는 것을 포함한다.

<227> 본 발명의 화합물은, L 및 L^1 이 독립적으로 $-[C(R^{9a}R^{9b})]_m-$ 이고 R^{9a} 및 R^{9b} 가 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이거나, 또는 R^{9a} 와 R^{9b} 가 함께 결합해서 사이클로프로필 고리를 형성할 수 있는 것을 포함한다.

<228> 몇몇 실시형태에 있어서, y 는 0(즉, L^1 이 존재하지 않음)이다. 다른 실시형태에 있어서, y 는 1이고, L^1 은 $-CH_2-$



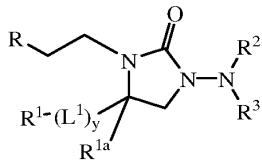
이다. 또 다른 실시형태에 있어서, y 는 1이고, L^1 은

<229> 소정의 양상에 있어서, L 은 $-[C(R^{9a}R^{9b})]_m-$ 이며, 이때 R^{9a} 및 R^{9b} 는 각각의 경우에 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이고; x 는 0 또는 1이며; m 은 0 내지 4이다. x 가 0인 경우, 연결기 L 은 존재하지 않고, x 가 1인 경우, 연결기 L 이 존재한다.

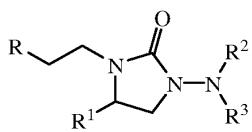
<230> 본 발명의 화합물은 L 이 $-CH_2CH_2-$ (에틸렌)(즉, R^{9a} 및 R^{9b} 가 각각 수소이고 m 이 2임)인 것을 포함한다.

<231> 본 발명의 화합물은 하기 화학식 III 또는 IV를 지니는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을

포함한다:



화학식 III



화학식 IV

<232>

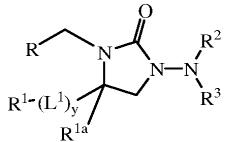
식 중, R, R¹, R^{1a}, R² 및 R³는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

<234>

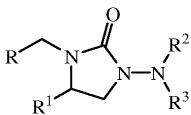
본 발명의 화합물은 이하의 L이 -CH₂- (메틸렌)인 것(즉, R^{9a} 및 R^{9b}가 각각 수소이고 m이 1임)을 포함한다.

<235>

본 발명의 화합물은 하기 화학식 V 또는 VI을 지니는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



화학식 V



화학식 VI

<236>

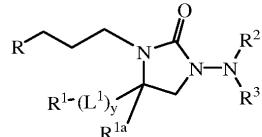
식 중, R, R¹, R^{1a}, R² 및 R³는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

<238>

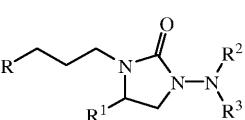
본 발명의 화합물은 L이 -CH₂CH₂CH₂- (프로필렌)(즉, R^{9a} 및 R^{9b}는 각각 수소이고, m은 3임)인 것을 포함한다.

<239>

본 발명의 화합물은 하기 화학식 VII 또는 VIII을 지니는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



화학식 VII



화학식 VIII

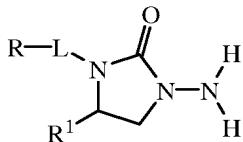
<240>

식 중, R, R¹, R^{1a}, R² 및 R³는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

<242>

본 발명의 화합물은 하기 화학식 IX를 지니는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

화학식 IX



<243>

식 중, R² 및 R³는 각각 수소이고, R, R¹ 및 L의 비제한적인 예는 여기서는 이하의 실시예 및 표 I에 기재되어 있다.

표 I

R	R ¹	L
4-메톡시페닐	4- <i>tert</i> -부틸페닐	-CH ₂ CH ₂ -
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	-CH ₂ CH ₂ -
4-메톡시페닐	3,4-다이메틸페닐	-CH ₂ CH ₂ -

<245>

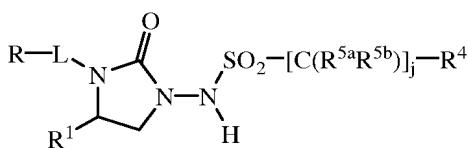
4-메톡시페닐	4-메톡시페닐	-CH ₂ CH ₂ -
4-메톡시페닐	4-다이플루오로메톡시페닐	-CH ₂ CH ₂ -
4-메톡시페닐	4-아이소프로록시페닐	-CH ₂ CH ₂ -
4-메톡시페닐	4-(다이에틸아미노)페닐	-CH ₂ CH ₂ -
4-메톡시페닐	벤조[1,3]다이옥솔-5-일	-CH ₂ CH ₂ -
4-메톡시페닐	2,2-다이플루오로벤조[1,3]-다이옥솔-5-일	-CH ₂ CH ₂ -
4-메톡시페닐	2,2-다이메틸벤조[1,3]다이옥솔-5-일	-CH ₂ CH ₂ -
4-메톡시페닐	2,3-다이하이드로-벤조[1,4]다이옥신-6-일	-CH ₂ CH ₂ -
페닐	4- <i>tert</i> -부틸페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
페닐	4-사이클로프로필페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
페닐	3,4-다이메틸페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
페닐	4-메톡시페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
페닐	4-다이플루오로메톡시페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
페닐	4-아이소프로록시페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
페닐	4-(다이에틸아미노)페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
페닐	벤조[1,3]다이옥솔-5-일	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
페닐	2,2-다이플루오로벤조[1,3]-다이옥솔-5-일	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
페닐	2,2-다이메틸벤조[1,3]다이옥솔-5-일	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
페닐	2,3-다이하이드로-벤조[1,4]다이옥신-6-일	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -

<246>

<247>

본 발명의 화합물은 하기 화학식 X을 지니는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다:

화학식 X

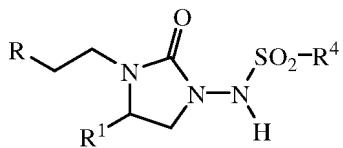


<248>

<249>

본 발명의 화합물은 하기 화학식 XI을 지니는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다:

화학식 XI



<250>

<251> 식 중, R, R¹ 및 R⁴의 비제한적인 예는 여기서는 이하의 표 II에 정의되어 있다.

표 II

R	R ¹	R ⁴
4-메톡시페닐	3,4-다이메틸페닐	-NH ₂
4-메톡시페닐	3,4-다이메틸페닐	-CH ₃
4-메톡시페닐	3,4-다이메틸페닐	-CH ₂ CH ₃
4-메톡시페닐	3,4-다이메틸페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-메톡시페닐	3,4-다이메틸페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-메톡시페닐	3,4-다이메틸페닐	-CH ₂ F
4-메톡시페닐	3,4-다이메틸페닐	-CHF ₂
4-메톡시페닐	3,4-다이메틸페닐	-CH ₂ Cl
4-메톡시페닐	3,4-다이메틸페닐	-CHCl ₂
4-메톡시페닐	3,4-다이메틸페닐	-CCl ₃
4-메톡시페닐	3,4-다이메틸페닐	-CH ₂ CH ₂ F
4-메톡시페닐	3,4-다이메틸페닐	-CH ₂ CHF ₂
4-메톡시페닐	3,4-다이메틸페닐	-CH ₂ CF ₃
4-메톡시페닐	3,4-다이메틸페닐	-사이클로프로필
4-메톡시페닐	3,4-다이메틸페닐	-CH=CH ₂
4-메톡시페닐	4-tert-뷰틸페닐	-NH ₂
4-메톡시페닐	4-tert-뷰틸페닐	-CH ₃
4-메톡시페닐	4-tert-뷰틸페닐	-CH ₂ CH ₃
4-메톡시페닐	4-tert-뷰틸페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-메톡시페닐	4-tert-뷰틸페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃

<252>

4-메톡시페닐	4- <i>tert</i> -뷰틸페닐	-CH ₂ F
4-메톡시페닐	4- <i>tert</i> -뷰틸페닐	-CHF ₂
4-메톡시페닐	4- <i>tert</i> -뷰틸페닐	-CH ₂ Cl
4-메톡시페닐	4- <i>tert</i> -뷰틸페닐	-CHCl ₂
4-메톡시페닐	4- <i>tert</i> -뷰틸페닐	-CCl ₃
4-메톡시페닐	4- <i>tert</i> -뷰틸페닐	-CH ₂ CH ₂ F
4-메톡시페닐	4- <i>tert</i> -뷰틸페닐	-CH ₂ CHF ₂
4-메톡시페닐	4- <i>tert</i> -뷰틸페닐	-CH ₂ CF ₃
4-메톡시페닐	4- <i>tert</i> -뷰틸페닐	- 사이클로프로필
4-메톡시페닐	4- <i>tert</i> -뷰틸페닐	-CH=CH ₂
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	-NH ₂
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	-CH ₃
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	-CH ₂ CH ₃
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	-CH ₂ F
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	-CHF ₂
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	-CH ₂ Cl
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	-CHCl ₂
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	-CCl ₃
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	-CH ₂ CH ₂ F
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	-CH ₂ CHF ₂
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	-CH ₂ CF ₃
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	- 사이클로프로필
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	-CH=CH ₂
4-메톡시페닐	4-메톡시페닐	-NH ₂
4-메톡시페닐	4-메톡시페닐	-CH ₃
4-메톡시페닐	4-메톡시페닐	-CH ₂ CH ₃
4-메톡시페닐	4-메톡시페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₃

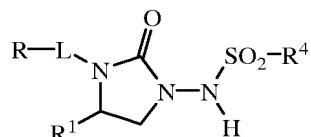
4-메톡시페닐	4-메톡시페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-메톡시페닐	4-메톡시페닐	-CH ₂ F
4-메톡시페닐	4-메톡시페닐	-CHF ₂
4-메톡시페닐	4-메톡시페닐	-CH ₂ Cl
4-메톡시페닐	4-메톡시페닐	-CHCl ₂
4-메톡시페닐	4-메톡시페닐	-CCl ₃
4-메톡시페닐	4-메톡시페닐	-CH ₂ CH ₂ F
4-메톡시페닐	4-메톡시페닐	-CH ₂ CHF ₂
4-메톡시페닐	4-메톡시페닐	-CH ₂ CF ₃
4-메톡시페닐	4-메톡시페닐	-사이클로프로필
4-메톡시페닐	4-메톡시페닐	-CH=CH ₂

<254>

<255>

본 발명의 화합물은 하기 화학식 XII를 지니는 화합물 또는 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

화학식 XII



<256>

<257>

식 중, R, R¹, R⁴ 및 L의 비제한적인 예는 여기서는 이하의 표 III에 정의되어 있다.

표 III

R	L	R ¹	R ⁴
페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>tert</i> - 뷰틸페닐	-NH ₂
페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>tert</i> - 뷰틸페닐	-CH ₃
페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>tert</i> - 뷰틸페닐	-CH ₂ CH ₃
페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>tert</i> - 뷰틸페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>tert</i> - 뷰틸페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>tert</i> - 뷰틸페닐	-CH ₂ F
페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>tert</i> - 뷰틸페닐	-CHF ₂

<258>

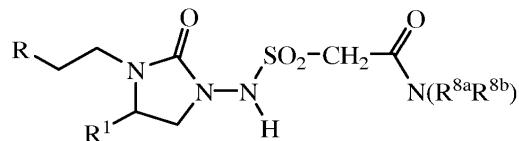
페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CH ₂ Cl
페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CHCl ₂
페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CCl ₃
페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CH ₂ CN
페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CH ₂ CH ₂ F
페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CH ₂ CHF ₂
페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CH ₂ CF ₃
4-메톡시페닐	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-NH ₂
4-메톡시페닐	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CH ₃
4-메톡시페닐	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CH ₂ CH ₃
4-메톡시페닐	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-메톡시페닐	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CH ₂ F
4-메톡시페닐	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CHF ₂
4-메톡시페닐	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CF ₃
4-메톡시페닐	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CH ₂ Cl
4-메톡시페닐	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CHCl ₂
4-메톡시페닐	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CCl ₃
4-메톡시페닐	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CH ₂ CN
4-메톡시페닐	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CH ₂ CH ₂ F
4-메톡시페닐	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CH ₂ CHF ₂
4-메톡시페닐	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CH ₂ CF ₃

<259>

<260>

본 발명의 화합물은 하기 화학식 XIII을 지니는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

화학식 XIII



<261>

<262>

식 중, R, R¹ 및 R⁴의 비제한적인 예는 여기서는 이하의 표 IV에 정의되어 있다.

표 IV

R	R ¹	N(R ^{8a} R ^{8b})
4-메톡시페닐	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-NH ₂
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	-NH ₂
4-메톡시페닐	3,4-다이메틸페닐	-NH ₂
4-메톡시페닐	4-메톡시페닐	-NH ₂
4-메톡시페닐	4-다이플루오로메틸페닐	-NH ₂
4-메톡시페닐	4-아이소프로록시페닐	-NH ₂
4-메톡시페닐	4-(다이에틸아미노)페닐	-NH ₂
4-메톡시페닐	벤조[1,3]다이옥솔-5-일	-NH ₂
4-메톡시페닐	2,2-다이플루오로벤조[1,3]-다이옥솔-5-일	-NH ₂
4-메톡시페닐	2,2-다이메틸벤조[1,3]다이옥솔-5-일	-NH ₂
4-메톡시페닐	2,3-다이하이드로-벤조[1,4]다이옥신-6-일	-NH ₂
페닐	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-NHCH ₃
페닐	4-사이클로프로필페닐	-NHCH ₃
페닐	3,4-다이메틸페닐	-NHCH ₃
페닐	4-메톡시페닐	-NHCH ₃
페닐	4-다이플루오로메틸페닐	-NHCH ₃
페닐	4-아이소프로록시페닐	-NHCH ₃
페닐	4-(다이에틸아미노)페닐	-NHCH ₃
페닐	벤조[1,3]다이옥솔-5-일	-NHCH ₃
페닐	2,2-다이플루오로벤조[1,3]-다이옥솔-5-일	-NHCH ₃
페닐	2,2-다이메틸벤조[1,3]다이옥솔-5-일	-NHCH ₃
페닐	2,3-다이하이드로-벤조[1,4]다이옥신-6-일	-NHCH ₃
4-메톡시페닐	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-N(CH ₃) ₂
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	-N(CH ₃) ₂

4-메톡시페닐	3,4-다이메틸페닐	-N(CH ₃) ₂
4-메톡시페닐	4-메톡시페닐	-N(CH ₃) ₂
4-메톡시페닐	4-다이플루오로메틸페닐	-N(CH ₃) ₂
4-메톡시페닐	4-아이소프로록시페닐	-N(CH ₃) ₂
4-메톡시페닐	4-(다이에틸아미노)페닐	-N(CH ₃) ₂
4-메톡시페닐	벤조[1,3]다이옥솔-5-일	-N(CH ₃) ₂
4-메톡시페닐	2,2-다이플루오로벤조[1,3]-다이옥솔-5-일	-N(CH ₃) ₂
4-메톡시페닐	2,2-다이메틸벤조[1,3]다이옥솔-5-일	-N(CH ₃) ₂
4-메톡시페닐	2,3-다이하이드로-벤조[1,4]다이옥신-6-일	-N(CH ₃) ₂
4-메톡시페닐	4- <i>tert</i> -부틸페닐	-NH(사이클로프로필)
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	-NH(사이클로프로필)
4-메톡시페닐	3,4-다이메틸페닐	-NH(사이클로프로필)
4-메톡시페닐	4-메톡시페닐	-NH(사이클로프로필)
4-메톡시페닐	4-다이플루오로메틸페닐	-NH(사이클로프로필)
4-메톡시페닐	4-아이소프로록시페닐	-NH(사이클로프로필)
4-메톡시페닐	4-(다이에틸아미노)페닐	-NH(사이클로프로필)
4-메톡시페닐	벤조[1,3]다이옥솔-5-일	-NH(사이클로프로필)
4-메톡시페닐	2,2-다이플루오로벤조[1,3]-다이옥솔-5-일	-NH(사이클로프로필)
4-메톡시페닐	2,2-다이메틸벤조[1,3]다이옥솔-5-일	-NH(사이클로프로필)
4-메톡시페닐	2,3-다이하이드로-벤조[1,4]다이옥신-6-일	-NH(사이클로프로필)
4-메톡시페닐	4- <i>tert</i> -부틸페닐	-NHCH ₂ (사이클로프로필)
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	-NHCH ₂ (사이클로프로필)
4-메톡시페닐	3,4-다이메틸페닐	-NHCH ₂ (사이클로프로필)
4-메톡시페닐	4-메톡시페닐	-NHCH ₂ (사이클로프로필)
4-메톡시페닐	4-다이플루오로메틸페닐	-NHCH ₂ (사이클로프로필)
4-메톡시페닐	4-아이소프로록시페닐	-NHCH ₂ (사이클로프로필)
4-메톡시페닐	4-(다이에틸아미노)페닐	-NHCH ₂ (사이클로프로필)
4-메톡시페닐	벤조[1,3]다이옥솔-5-일	-NHCH ₂ (사이클로프로필)
4-메톡시페닐	2,2-다이플루오로벤조[1,3]-다이옥솔-5-일	-NHCH ₂ (사이클로프로필)

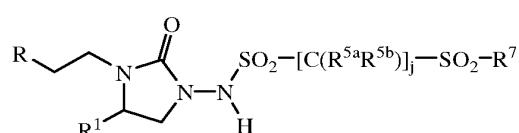
<264>

4-메톡시페닐	2,2-다이메틸벤조[1,3]다이옥솔-5-일	-NHCH ₂ (사이클로프로필)
4-메톡시페닐	2,3-다이하이드로-벤조[1,4]다이옥신-6-일	-NHCH ₂ (사이클로프로필)

<266>

본 발명의 화합물을 하기 화학식 XIV를 지니는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 혼성을 포함한다:

화학식 XIV



<267>

2683

식 중, R , R^{5a} , R^{5b} 및 R^7 의 비제한적이 예는 여기서는 이하의 표 V에 정의되어 있다.

표 V

R	R ¹	C(R ^{5a} R ^{5b}) _j	R ⁷
4- 메톡시페닐	3,4- 다이메틸페닐	-CH ₂ -	-CH ₃
4- 메톡시페닐	3,4- 다이메틸페닐	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4- 메톡시페닐	3,4- 다이메틸페닐	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
4- 메톡시페닐	3,4- 다이메틸페닐	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4- 메톡시페닐	3,4- 다이메틸페닐	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃
4- 메톡시페닐	3,4- 다이메틸페닐	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4- 메톡시페닐	3,4- 다이메틸페닐	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
4- 메톡시페닐	3,4- 다이메틸페닐	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4- 메톡시페닐	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CH ₂ -	-CH ₃
4- 메톡시페닐	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4- 메톡시페닐	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
4- 메톡시페닐	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4- 메톡시페닐	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃
4- 메톡시페닐	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4- 메톡시페닐	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₃

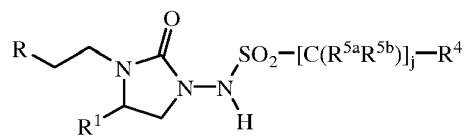
<269>

4- 메톡시페닐	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4- 메톡시페닐	4- 사이클로프로필페닐	-CH ₂ -	-CH ₃
4- 메톡시페닐	4- 사이클로프로필페닐	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4- 메톡시페닐	4- 사이클로프로필페닐	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
4- 메톡시페닐	4- 사이클로프로필페닐	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4- 메톡시페닐	4- 사이클로프로필페닐	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃
4- 메톡시페닐	4- 사이클로프로필페닐	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4- 메톡시페닐	4- 사이클로프로필페닐	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
4- 메톡시페닐	4- 메톡시페닐	-CH ₂ -	-CH ₃
4- 메톡시페닐	4- 메톡시페닐	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4- 메톡시페닐	4- 메톡시페닐	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
4- 메톡시페닐	4- 메톡시페닐	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃
4- 메톡시페닐	4- 메톡시페닐	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4- 메톡시페닐	4- 메톡시페닐	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₃

<270>

<271> 본 발명의 화합물은 하기 화학식 XV를 지니는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

화학식 XV



<272>

<273> 식 중, R, R¹, R^{5a}, R^{5b} 및 R⁴의 비제한적인 예는 여기서는 이하의 표 VI에 정의되어 있다.

표 VI

R	R ¹	C(R ^{5a} R ^{5b}) _j	R ⁴
4-메톡시페닐	3,4-다이메틸페닐	—	-(파리딘-2-일)

<274>

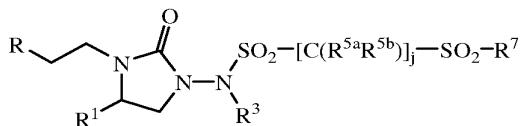
4-메톡시페닐	3,4-다이메틸페닐	—	-(파리딘-3-일)
4-메톡시페닐	3,4-다이메틸페닐	—	-(파리딘-4-일)
4-메톡시페닐	3,4-다이메틸페닐	—	-C ₆ H ₅
4-메톡시페닐	3,4-다이메틸페닐	-CH ₂ —	-(파리딘-2-일)
4-메톡시페닐	3,4-다이메틸페닐	-CH ₂ —	-(파리딘-3-일)
4-메톡시페닐	3,4-다이메틸페닐	-CH ₂ —	-(파리딘-4-일)
4-메톡시페닐	3,4-다이메틸페닐	-CH ₂ —	-C ₆ H ₅
4-메톡시페닐	4-tert-부틸페닐	—	-(파리딘-2-일)
4-메톡시페닐	4-tert-부틸페닐	—	-(파리딘-3-일)
4-메톡시페닐	4-tert-부틸페닐	—	-(파리딘-4-일)
4-메톡시페닐	4-tert-부틸페닐	—	-C ₆ H ₅
4-메톡시페닐	4-tert-부틸페닐	-CH ₂ —	-(파리딘-2-일)
4-메톡시페닐	4-tert-부틸페닐	-CH ₂ —	-(파리딘-3-일)
4-메톡시페닐	4-tert-부틸페닐	-CH ₂ —	-(파리딘-4-일)
4-메톡시페닐	4-tert-부틸페닐	-CH ₂ —	-C ₆ H ₅
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	—	-(파리딘-2-일)
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	—	-(파리딘-3-일)
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	—	-(파리딘-4-일)
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	—	-C ₆ H ₅
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	-CH ₂ —	-(파리딘-2-일)
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	-CH ₂ —	-(파리딘-3-일)
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	-CH ₂ —	-(파리딘-4-일)
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	-CH ₂ —	-C ₆ H ₅
4-메톡시페닐	4-메톡시페닐	—	-(파리딘-2-일)
4-메톡시페닐	4-메톡시페닐	—	-(파리딘-3-일)
4-메톡시페닐	4-메톡시페닐	—	-(파리딘-4-일)
4-메톡시페닐	4-메톡시페닐	—	-C ₆ H ₅
4-메톡시페닐	4-메톡시페닐	-CH ₂ —	-(파리딘-2-일)
4-메톡시페닐	4-메톡시페닐	-CH ₂ —	-(파리딘-3-일)

<275>

4-메톡시페닐	4-메톡시페닐	-CH ₂ -	-(페리딘-4-일)
4-메톡시페닐	4-메톡시페닐	-CH ₂ -	-C ₆ H ₅

<276>

<277> 본 발명의 화합물은 하기 화학식 XVI을 지니는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

화학식 XVI

<278>

<279> 식 중, R, R¹, R^{5a}, R^{5b} 및 R⁷의 비제한적인 예는 여기서는 이하의 표 VII에 정의되어 있다.**표 VII**

R	R ¹	R ³	C(R ^{5a} R ^{5b}) _j	R ⁷
4-메톡시페닐	3,4-다이메틸페닐	-CH ₃	-CH ₂ -	-CH ₃
4-메톡시페닐	3,4-다이메틸페닐	-CH ₃	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4-메톡시페닐	3,4-다이메틸페닐	-CH ₃	-CH ₂ -	-사이클로프로필
4-메톡시페닐	3,4-다이메틸페닐	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃
4-메톡시페닐	3,4-다이메틸페닐	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4-메톡시페닐	3,4-다이메틸페닐	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	-사이클로프로필
4-메톡시페닐	4-tert-뷰틸페닐	-CH ₃	-CH ₂ -	-CH ₃
4-메톡시페닐	4-tert-뷰틸페닐	-CH ₃	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4-메톡시페닐	4-tert-뷰틸페닐	-CH ₃	-CH ₂ -	-사이클로프로필
4-메톡시페닐	4-tert-뷰틸페닐	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃
4-메톡시페닐	4-tert-뷰틸페닐	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4-메톡시페닐	4-tert-뷰틸페닐	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	-사이클로프로필
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	-CH ₃	-CH ₂ -	-CH ₃
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	-CH ₃	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	-CH ₃	-CH ₂ -	-사이클로프로필

<280>

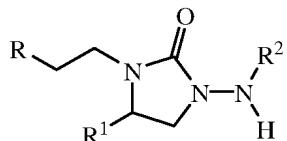
4- 메톡시페닐	4- 사이클로프로필페닐	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃
4- 메톡시페닐	4- 사이클로프로필페닐	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4- 메톡시페닐	4- 사이클로프로필페닐	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	-사이클로프로필
4- 메톡시페닐	4- 메톡시페닐	-CH ₃	-CH ₂ -	-CH ₃
4- 메톡시페닐	4- 메톡시페닐	-CH ₃	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4- 메톡시페닐	4- 메톡시페닐	-CH ₃	-CH ₂ -	-사이클로프로필
4- 메톡시페닐	4- 메톡시페닐	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃
4- 메톡시페닐	4- 메톡시페닐	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4- 메톡시페닐	4- 메톡시페닐	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	-사이클로프로필

<281>

<282>

본 발명의 화합물은 하기 화학식 XVII을 지니는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

화학식 XVII



<283>

<284>

식 중, R, R¹ 및 R²의 비제한적인 예는 여기서는 이하의 표 VIII에 정의되어 있다.

표 VIII

R	R ¹	R ²
4- 메톡시페닐	3,4- 다이메틸페닐	-C(O)CH ₃
4- 메톡시페닐	3,4- 다이메틸페닐	-C(O)OCH ₃
4- 메톡시페닐	3,4- 다이메틸페닐	-C(O)(사이클로프로필)
4- 메톡시페닐	3,4- 다이메틸페닐	-C(O)OC(CH ₃) ₃
4- 메톡시페닐	3,4- 다이메틸페닐	-C(O)CH ₂ N(CH ₃)벤질
4- 메톡시페닐	3,4- 다이메틸페닐	-C(O)CH ₂ N(CH ₃)Boc
4- 메톡시페닐	3,4- 다이메틸페닐	-C(O)퓨란-2-일
4- 메톡시페닐	3,4- 다이메틸페닐	-C(O)C ₆ H ₅

<285>

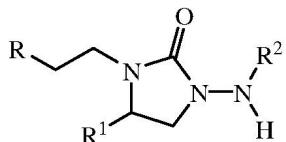
4- 메톡시페닐	3,4- 다이메틸페닐	$-C(O)CH_2C_6H_5$
4- 메톡시페닐	3,4- 다이메틸페닐	$-C(O)CH_2OC_6H_5$
4- 메톡시페닐	3,4- 다이메틸페닐	$-C(O)\alpha\text{i} \text{소}\text{옥}\text{사}\text{졸}-5-\text{일}$
4- 메톡시페닐	3,4- 다이메틸페닐	$-C(O)\text{파라진}-2-\text{일}$
4- 메톡시페닐	4- <i>tert</i> - 뷰틸페닐	$-C(O)CH_3$
4- 메톡시페닐	4- <i>tert</i> - 뷰틸페닐	$-C(O)OCH_3$
4- 메톡시페닐	4- <i>tert</i> - 뷰틸페닐	$-C(O)(\text{사이클로프로필})$
4- 메톡시페닐	4- <i>tert</i> - 뷰틸페닐	$-C(O)OC(CH_3)_3$
4- 메톡시페닐	4- <i>tert</i> - 뷰틸페닐	$-C(O)CH_2N(CH_3)\text{벤}\text{질}$
4- 메톡시페닐	4- <i>tert</i> - 뷰틸페닐	$-C(O)CH_2N(CH_3)\text{Boc}$
4- 메톡시페닐	4- <i>tert</i> - 뷰틸페닐	$-C(O)\text{퓨란}-2-\text{일}$
4- 메톡시페닐	4- <i>tert</i> - 뷰틸페닐	$-C(O)C_6H_5$
4- 메톡시페닐	4- <i>tert</i> - 뷰틸페닐	$-C(O)CH_2OC_6H_5$
4- 메톡시페닐	4- <i>tert</i> - 뷰틸페닐	$-C(O)\alpha\text{i} \text{소}\text{옥}\text{사}\text{졸}-5-\text{일}$
4- 메톡시페닐	4- <i>tert</i> - 뷰틸페닐	$-C(O)\text{파라진}-2-\text{일}$
4- 메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	$-C(O)CH_3$
4- 메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	$-C(O)OCH_3$
4- 메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	$-C(O)(\text{사이클로프로필})$
4- 메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	$-C(O)OC(CH_3)_3$
4- 메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	$-C(O)CH_2N(CH_3)\text{벤}\text{질}$
4- 메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	$-C(O)CH_2N(CH_3)\text{Boc}$
4- 메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	$-C(O)\text{퓨란}-2-\text{일}$
4- 메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	$-C(O)C_6H_5$
4- 메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	$-C(O)CH_2OC_6H_5$
4- 메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	$-C(O)\alpha\text{i} \text{소}\text{옥}\text{사}\text{졸}-5-\text{일}$
4- 메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	$-C(O)\text{파라진}-2-\text{일}$
4- 메톡시페닐	4-(CHF ₂ O)페닐	$-C(O)CH_3$

4- 메톡시페닐	4-(CHF ₂ O)페닐	-C(O)OCH ₃
4- 메톡시페닐	4-(CHF ₂ O)페닐	-C(O)(사이클로프로필)
4- 메톡시페닐	4-(CHF ₂ O)페닐	-C(O)OC(CH ₃) ₃
4- 메톡시페닐	4-(CHF ₂ O)페닐	-C(O)CH ₂ N(CH ₃)벤질
4- 메톡시페닐	4-(CHF ₂ O)페닐	-C(O)CH ₂ N(CH ₃)Boc
4- 메톡시페닐	4-(CHF ₂ O)페닐	-C(O)퓨란-2-일
4- 메톡시페닐	4-(CHF ₂ O)페닐	-C(O)C ₆ H ₅
4- 메톡시페닐	4-(CHF ₂ O)페닐	-C(O)CH ₂ C ₆ H ₅
4- 메톡시페닐	4-(CHF ₂ O)페닐	-C(O)CH ₂ OC ₆ H ₅
4- 메톡시페닐	4-(CHF ₂ O)페닐	-C(O)아이소옥사졸-5-일
4- 메톡시페닐	4-(CHF ₂ O)페닐	-C(O)파라진-2-일
4- 메톡시페닐	4-(CH ₃ O)페닐	-C(O)CH ₃
4- 메톡시페닐	4-(CH ₃ O)페닐	-C(O)OCH ₃
4- 메톡시페닐	4-(CH ₃ O)페닐	-C(O)(사이클로프로필)
4- 메톡시페닐	4-(CH ₃ O)페닐	-C(O)OC(CH ₃) ₃
4- 메톡시페닐	4-(CH ₃ O)페닐	-C(O)CH ₂ N(CH ₃)벤질
4- 메톡시페닐	4-(CH ₃ O)페닐	-C(O)CH ₂ N(CH ₃)Boc
4- 메톡시페닐	4-(CH ₃ O)페닐	-C(O)퓨란-2-일
4- 메톡시페닐	4-(CH ₃ O)페닐	-C(O)C ₆ H ₅
4- 메톡시페닐	4-(CH ₃ O)페닐	-C(O)CH ₂ C ₆ H ₅
4- 메톡시페닐	4-(CH ₃ O)페닐	-C(O)CH ₂ OC ₆ H ₅
4- 메톡시페닐	4-(CH ₃ O)페닐	-C(O)아이소옥사졸-5-일
4- 메톡시페닐	4-(CH ₃ O)페닐	-C(O)파라진-2-일

<287>

<288> 본 발명의 화합물은 하기 화학식 XVII을 지니는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

<289> 화학식 XVII



<290>

<291> 식 중, R, R¹ 및 R²의 비제한적인 예는 여기서는 이하의 표 IX에 정의되어 있다.

표 IX

R	R ¹	R ²
4- 메톡시페닐	3,4- 다이메틸페닐	-CH ₂ (사이클로프로필)
4- 메톡시페닐	3,4- 다이메틸페닐	-CH ₂ C ₆ H ₅
4- 메톡시페닐	3,4- 다이메틸페닐	-CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅
4- 메톡시페닐	3,4- 다이메틸페닐	-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-CN)
4- 메톡시페닐	3,4- 다이메틸페닐	-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-F)
4- 메톡시페닐	3,4- 다이메틸페닐	-CH ₂ C ₆ H ₄ [4-N(CH ₃) ₂]
4- 메톡시페닐	3,4- 다이메틸페닐	-CH ₂ C ₆ H ₄ [4-N(C ₂ H ₅) ₂]
4- 메톡시페닐	3,4- 다이메틸페닐	-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-이미다졸릴)
4- 메톡시페닐	3,4- 다이메틸페닐	-CH ₂ (이미다졸-1-일)
4- 메톡시페닐	3,4- 다이메틸페닐	-CH ₂ (파리딘-2-일)
4- 메톡시페닐	3,4- 다이메틸페닐	-CH ₂ (파리딘-3-일)
4- 메톡시페닐	3,4- 다이메틸페닐	-CH ₂ (파리딘-4-일)
4- 메톡시페닐	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CH ₂ (사이클로프로필)
4- 메톡시페닐	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CH ₂ C ₆ H ₅
4- 메톡시페닐	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅
4- 메톡시페닐	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-CN)
4- 메톡시페닐	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-F)
4- 메톡시페닐	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CH ₂ C ₆ H ₄ [4-N(CH ₃) ₂]
4- 메톡시페닐	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CH ₂ C ₆ H ₄ [4-N(C ₂ H ₅) ₂]
4- 메톡시페닐	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-이미다졸릴)
4- 메톡시페닐	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CH ₂ (이미다졸-1-일)
4- 메톡시페닐	4- <i>tert</i> - 뷔틸페닐	-CH ₂ (파리딘-2-일)

4-메톡시페닐	4- <i>tert</i> -뷰틸페닐	$-\text{CH}_2$ (페리딘-3-일)
4-메톡시페닐	4- <i>tert</i> -뷰틸페닐	$-\text{CH}_2$ (페리딘-4-일)
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	$-\text{CH}_2$ (사이클로프로필)
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(4\text{-CN})$
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(4\text{-F})$
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4[4\text{-N}(\text{CH}_3)_2]$
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4[4\text{-N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]$
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(4\text{-이미다졸릴})$
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	$-\text{CH}_2$ (이미다졸-1-일)
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	$-\text{CH}_2$ (페리딘-2-일)
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	$-\text{CH}_2$ (페리딘-3-일)
4-메톡시페닐	4-사이클로프로필페닐	$-\text{CH}_2$ (페리딘-4-일)
4-메톡시페닐	4-(CHF ₂ O)페닐	$-\text{CH}_2$ (사이클로프로필)
4-메톡시페닐	4-(CHF ₂ O)페닐	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
4-메톡시페닐	4-(CHF ₂ O)페닐	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
4-메톡시페닐	4-(CHF ₂ O)페닐	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(4\text{-CN})$
4-메톡시페닐	4-(CHF ₂ O)페닐	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(4\text{-F})$
4-메톡시페.nil	4-(CHF ₂ O)페.nil	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4[4\text{-N}(\text{CH}_3)_2]$
4-메톡시페.nil	4-(CHF ₂ O)페.nil	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4[4\text{-N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]$
4-메톡시페.nil	4-(CHF ₂ O)페.nil	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(4\text{-이미다졸릴})$
4-메톡시페.nil	4-(CHF ₂ O)페.nil	$-\text{CH}_2$ (이미다졸-1-일)
4-메톡시페.nil	4-(CHF ₂ O)페.nil	$-\text{CH}_2$ (페리딘-2-일)
4-메톡시페.nil	4-(CHF ₂ O)페.nil	$-\text{CH}_2$ (페리딘-3-일)
4-메톡시페.nil	4-(CHF ₂ O)페.nil	$-\text{CH}_2$ (페리딘-4-일)
4-메톡시페.nil	4-(CH ₃ O)페.nil	$-\text{CH}_2$ (사이클로프로필)
4-메톡시페.nil	4-(CH ₃ O)페.nil	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
4-메톡시페.nil	4-(CH ₃ O)페.nil	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

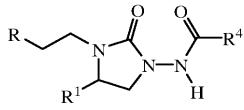
<293>

4-메톡시페.nil	4-(CH ₃ O)페.nil	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(4\text{-CN})$
4-메톡시페.nil	4-(CH ₃ O)페.nil	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(4\text{-F})$
4-메톡시페.nil	4-(CH ₃ O)페.nil	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4[4\text{-N}(\text{CH}_3)_2]$
4-메톡시페.nil	4-(CH ₃ O)페.nil	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4[4\text{-N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]$
4-메톡시페.nil	4-(CH ₃ O)페.nil	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(4\text{-이미다졸릴})$
4-메톡시페.nil	4-(CH ₃ O)페.nil	$-\text{CH}_2$ (이미다졸-1-일)
4-메톡시페.nil	4-(CH ₃ O)페.nil	$-\text{CH}_2$ (페리딘-2-일)
4-메톡시페.nil	4-(CH ₃ O)페.nil	$-\text{CH}_2$ (페리딘-3-일)
4-메톡시페.nil	4-(CH ₃ O)페.nil	$-\text{CH}_2$ (페리딘-4-일)

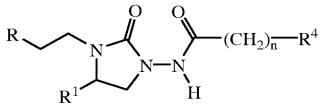
<294>

<295>

본 발명의 화합물은 화학식 XVIII 또는 XIX를 지니는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



화학식 XVIII



화학식 XIX

<296>

식 중, R, R¹, n 및 R⁴는 본 명세서에 정의되어 있다.

<297>

화학식 IX의 예시적인 화합물은 이하의 실시예 1에 요약된 절차에 의해 제조될 수 있다. 능숙한 전문가라면, 본 발명의 추가의 화합물을 제조하기 위해, 당업자에게 공지된 적절한 시약, 출발 물질 및 정제 방법을 치환하는 방법을 알 수 있을 것이다.

실시예

<299>

실시예 1

<300>

화합물 1: 1-아미노-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-օ미다졸리디논

<301>

단계 A: 3,4-다이메틸-[(1E)-2-나이트로에테닐]벤젠의 제조: 3,4-다이메틸벤즈알데히드(20 mL, 0.15 mol), 아세트산 암모늄(12.5 g, 0.16 mol), 빙초산(65 mL), 나이트로메테인(34 mL, 0.63 mol) 및 무수 아세트산(3.0 mL, 0.032 mol)의 용액을 2시간 환류시켰다. 이 반응물을 오일로 농축시키고 나서, 다이클로로메테인(100 mL)을 첨가하고, 이 용액을 물(2×) 및 식염수로 세척하였다. 유기상을 건조(MgSO₄)시키고, 암녹색 고형물로 농축시켰다. 얻어진 물질을 50% 사이클로헥세인/헥세인으로부터 재결정화(다코(Darco)에 의해 처리)하여, 목적으로 하는 화합물 17.6 g(수율 66%)을 수득하였다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.08 (dd, J=2.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=2.4 Hz, 13.5 Hz, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.25 (d, J=7.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); MS 329 (MH⁺).

<302>

단계 B: N-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-3,4-다이메틸-(α-나이트로메틸)-벤젠메테인아민 염산염의 제조: 21°C에서의 THF(28 mL) 중의 3,4-다이메틸-[(1E)-2-나이트로에테닐]벤젠(10.1 g, 0.057 mol)의 용액에, 온도를 수욕(water bath)에 의해 30°C 이하로 유지하면서 6분간 4-메톡시페닐에틸아민(3.0 mL, 0.055 mol)을 적가하였다. 이 반응물을 주위 온도(즉, 실온)에서 24분간 교반하고 나서, 빙욕 중에서 냉각시키고, 에터(80 mL)로 희석하고, 온도를 15°C 이하로 유지하면서 2N HCl/에터(34 mL, 0.1068 mol)를 서서히 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상기 저온에서 30분간 교반하고, 형성되는 회색빛이 도는 흰색(off-white) 고형물을 여과에 의해 회수하여, 목적으로 하는 화합물 18.4 g(수율 89%)을 수득하였다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 10.7 (m, 1H), 10.3 (m, 1H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.25 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.82 (m, 2H), 5.77 (m, 1H), 5.23 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); MS 329 (MH⁺).

<303>

단계 C: N¹-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-1-(3,4-다이메틸페닐)-1,2-에테인다이아민의 제조: 실온에서 무수 에테인을 (76 mL) 중의 N-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-3,4-다이메틸-(α-나이트로메틸)-벤젠메테인아민의 혼합물에, 수욕에 의해 37°C 이하의 온도를 유지하면서 진한 HCl(76 mL)을 서서히 첨가하였다. 이 혼합물을 빙욕 중에서 5°C까지 냉각시키고, 12°C 미만에서 50분에 걸쳐서 아연진(zinc dust)(11 g, 0.17 mol)을 조금씩(0.5 g 첨가로 시작해서) 첨가하였다. 이 반응물을 5분간 교반하고, 상기 빙욕을 제거하였다. 반응 온도는 약 20°C까지 신속하게 상승하였고, 반응물을 빙욕에 의해 32°C 이하로 유지하였다. 이 반응물을 20°C 내지 27°C에서 70분간 교반하고, 어떠한 미반응 아연이라도 여과에 의해 제거하였다. 여과액의 체적을 전공 중에서 감소시키고 나서, 물(25 mL) 및 다이클로로메테인(150 mL)으로 희석하였다. 이 교반된 혼합물에, 빙욕에 의해 온도를 약 32°C 이하로 유지하면서, 진한 수산화암모늄(140 mL)을 첨가하였다. 유기상을 분리하여, 식염수로 세척 후, 건조(Na₂SO₄)시키고, 농축시켜 목적으로 하는 화합물 12 g(정량적 수율)을 오일로서 수득하였다. MS 299 (MH⁺).

<304>

단계 D: 1-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-5-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논의 제조: 건조 DMF(55 mL) 중의 N¹-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-1-(3,4-다이메틸페닐)-1,2-에테인다이아민(10.6 g, 0.0356 mol)의 용액에 1,1'-카보닐다이이미다졸(6.4 g, 0.0395 mol)을 첨가하였다. 이 반응물을 50°C에서 30분간 교반하고, 냉각 후, 아세트산에

틸(300 mL)로 희석하고, 0.5N HCl 및 식염수로 세척하였다. 유기상을 건조(MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 아세트산에틸(70 mL)로부터 재결정하여, 목적으로 하는 화합물 7.5 g(수율 65%)을 수득하였다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.16 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.05 (m, 4H), 6.84 (d, J=7.8 Hz, 2H), 4.50 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.27 (t, J=8.4 Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.30 (s, 6H). MS 325 (MH⁺). C₂₀H₂₄N₂O₂ · ¼H₂O의 분석 계산치: C, 73.03; H, 7.51; N, 8.52. 확인치: C, 73.29; H, 7.19; N, 8.32.

<305>

단계 E: 1-아미노-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논 염산염의 제조: 빙초산(21 mL) 중의 1-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-5-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논(2.0 g, 0.0062 mol)의 용액에 H₂O(2.8 mL) 중의 아질산 나트륨(0.58 g, 0.0084 mol)의 용액을 실온에서 2분에 걸쳐서 첨가하였다. 이 용액을 30분 동안 교반하고 나서, 8°C까지 냉각시켰다. 아연진(0.84 g, 0.013 mol)을 8°C 내지 18°C에서 조금씩 첨가하고, 이 혼합물을 12°C 내지 18°C에서 2시간 교반하였다. 이 반응물을 빙욕 중에서 냉각시키고, 다이클로로메테인(20 mL) 및 H₂O(20 mL)를 첨가하였다. 이어서, 온도를 25°C 이하로 유지하면서 진한 수산화암모늄(34 mL)을 서서히 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 식염수로 세척하고 나서, 건조(Na₂SO₄)시키고, 2M HCl/에터(3.3 mL)로 처리하고 농축시켰다. 잔류물을 아세트산에틸(8 mL) 중에서 가열하고, 헥세인(30 mL)으로 서서히 희석하였다. 얻어진 고형물을 회수하고, 20% 에터/헥세인(50 mL)과 함께 분쇄시켰다. 고형물을 회수하고, 아세트산에틸(8 mL)로부터 재결정시켜, 목적으로 하는 화합물 1.88 g(수율 81%)을 수득하였다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.06 (m, 3H), 6.95 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.74 (d, J=8.1 Hz, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). MS 340 (MH⁺). C₂₀H₂₅N₃O₂HCl의 분석 계산치: C, 63.91, H, 6.97, N, 11.18. 확인치: C, 63.71, H, 6.67, N, 11.18.

<306>

본 발명의 예시적인 화합물은 본 발명에 따른 화합물을 제조하는 데 적합하게 이용될 수 있는 N¹-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-1-(4-메톡시페닐)-1,2-에테인다이아민과 같은 중간체를 제조하기 위한 실시예 2에 기재된 이하의 절차를 이용해서 제조될 수 있다. 이 절차는 본 발명의 예시적인 1-N-아미노-2-이미다졸리디논 화합물을 제조하기 위해 실시예 1로부터의 단계 D 및 E와 결합될 수 있다.

<307>

실시예 2

<308>

N¹-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-1-(4-메톡시페닐)-1,2-에테인다이아민

<309>

(4-메톡시페닐)-트라이메틸실라닐옥시아세토나이트릴의 제조: 4-메톡시벤즈알데히드(1 mL, 8.2 mmol) 및 사이안화 트라이메틸실릴(1.3 mL, 10.25 mmol)의 용액에 요오드화아연(50 mg, 0.15 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 발열 반응은 빙욕을 이용해서 제어되었다. 온도는 65°C 이하로 유지되었다. 반응물을 냉각시켜, 조질의 물질(crude material)은 단리 없이 사용되었다.

<310>

(4-메톡시페닐)-[2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]아세토나이트릴의 제조: 상기에서 얻어진 조질의 물질에 4-메톡시페네틸아민(1.2 mL, 8.2 mmol) 및 메테인올(0.5 mL)을 첨가하였다. 이 용액을 마이크로파 반응용기 속에서 125°C까지 15분간 가열한 후, 해당 용액을 진공 중 농축시키고, 얻어진 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 사용되었다.

<311>

N¹-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-1-(4-메톡시페닐)-1,2-에테인다이아민의 제조: 상기 절차에서 얻어진 조질의 (4-메톡시페닐)-[2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-아세토나이트릴을 다이에틸 에터(20 mL) 중에 용해시키고, 이 용액을 다이에틸 에터 중의 수소화 알루미늄리튬(1.0M, 16 mL, 16 mmol)의 빙냉 용액에 서서히 첨가하였다. 냉각욕을 제거하고, 이 용액을 1시간 교반하였다. 다음에, 이 반응 용액을 5°C까지 재냉각시키고, 물(4 mL)을 첨가한 후, 3N NaOH(3 mL)를 첨가하였다. 이어서, 에터를 상기 얻어진 고형물로부터 따라버리고, 해당 고형물을 재차 다이에틸 에터(20 mL)로 세척하였다. 에터 세척액을 합해서 건조(Na₂SO₄)시키고, 진공 중 농축시켜, 목적으로 하는 화합물 2.5 g(정량적 수율)을 수득하였다. MS (301) (MH⁺).

<312>

다음은 화학식 IX의 화합물의 비제한적인 예이다.

<313>

화합물 2: 1-아미노-4-[4-(tert-뷰틸)페닐]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-이미다졸리디논. 이 화합물의 대안적인

명칭은 1-아미노-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[4-(tert-뷰틸)페닐]-2-이미다졸리디논이다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆): δ 7.47 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.04 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.67 (t, J=7.8 Hz, 1H), 3.87 (t, J=7.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.34 (t, J=8.1 Hz, 1H), 2.64 (m, 5H), 1.29 (s, 9H). MS m/z (ESI, 양성(positive)): 368 [M+H]⁺.

<314> **화합물 3:** 1-아미노-4-(4-메톡시페닐)-3-[3-(4-메톡시페닐)프로필]-2-이미다졸리디논. 이 화합물의 대안적인 명칭은 1-아미노-3-[3-(4-메톡시페닐)프로필]-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논이다: $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆) δ 7.49 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.11 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.03 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.99 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.80 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.78 (t, J=7.8 Hz, 1H), 3.86 (t, J=7.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.56 (m, 2H). MS 356 (MH⁺). C₂₇H₃₃N₃O₆S의 분석 계산치: C, 61.46; H, 6.30; N, 7.96. 확인치: C, 61.92; H, 6.29; N, 7.86.

<315> **화합물 4:** 1-아미노-4-(4-사이클로프로필페닐)-3-[3-(4-메톡시페닐)프로필]-2-이미다졸리디논. 이 화합물의 대안적인 명칭은 1-아미노-3-[3-(4-메톡시페닐)프로필]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논이다: $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆) δ 7.55 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.28 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.13 (m, 4H), 7.03 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.81 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.80 (t, J=7.8 Hz, 1H), 3.90 (t, J=7.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 0.96 (m, 2H), 0.69 (m, 2H). MS 366 (MH⁺). C₂₉H₃₅N₃O₅S의 분석 계산치: C, 64.78; H, 6.56; N, 7.82. 확인치: C, 63.90; H, 6.43; N, 7.52.

<316> **화합물 5:** 1-아미노-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-다이플루오로메톡시페닐)-2-이미다졸리디논 4-메틸벤젠설폰산염. $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ 7.79 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.06 (m, 4H), 6.91 (m, 4H), 6.75 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.49 (t, J=73.5 Hz, 1H), 4.27 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.98 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.52 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.28 (s, 3H). MS 378 (MH⁺). C₁₉H₂₁F₂N₃O₃ · C₇H₈O₃S의 분석 계산치: C, 56.82, H, 5.32, N, 7.65. 확인치: C, 57.04, H, 5.22, N, 7.52.

<317> **화합물 6:** 1-아미노-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논 4-메틸벤젠설폰산염. $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ 7.50 (m, 2H), 7.27 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.14 (m, 4H), 7.05 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.84 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.68 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.84 (t, J=7.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.23 (t, J=8.1 Hz, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 0.98 (m, 2H), 0.71 (m, 2H). MS 352 (MH⁺). C₂₁H₂₅N₃O₂ · C₇H₈O₃S · ¼H₂O의 분석 계산치: C, 63.68; H, 6.39; N, 7.96. 확인치: C, 63.65; H, 6.35; N, 7.94.

<318> 화학식 XI을 지니는 예시적인 화합물은 이하의 실시예 3에 기재된 절차에 의해 제조될 수 있다. 능숙한 전문가라면, 본 발명의 추가의 화합물을 제조하기 위해, 당업자에게 공지된 적절한 시약, 출발 물질 및 정제 방법을 치환하는 방법을 알 수 있을 것이다.

실시예 3

<320> **화합물 7:** 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논.

<321> 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논의 제조: 후니그의 염기(Hunig's base)(0.31 mL, 1.8 mmol) 및 다이클로로메테인(3.0 mL) 중의 1-아미노-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논 염산염(300 mg, 0.80 mmol)의 용액을 빙욕 중에서 냉각시키고, 염화 메테인설포닐(0.068 mL, 0.88 mmol)을 적가하였다. 이 반응물을 45분 동안 상기 저온에서 교반하고, 0.1N HCl(2×) 및 H₂O로 세척하였다. 유기상을 건조(Na₂SO₄)시키고, 백색 발포체로 농축시켰다. 조질의 재료를 실리카(1.5% MeOH/다이클로로메테인) 상에서 정제시켜, 목적으로 하는 화합물을 161 mg(수율 48%) 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ 7.17 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 6.85 (m, 3H), 4.45 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.96 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.33 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.97 (m,

1H), 2.76 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.30 (s, 6H). MS 418 (MH^+). $C_{21}H_{27}N_3O_4S \cdot \frac{1}{4}H_2O$ 의 분석 계산치: C, 59.77, H, 6.57, N, 9.96. 확인치: C, 59.82, H, 6.06, N, 9.85. FAB-HRMS: $C_{21}H_{27}N_3O_4S$ 의 분석 계산치: 418.18005. 확인치: 418.17960.

<322> 다음은 화학식 XL의 화합물의 비제한적인 예이다.

<323> **화합물 8:** 1-(아미노설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-օ]미다졸리디논: 1H -NMR ($CDCl_3$) δ: 7.59 (s, 1H), 7.17 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.06 (m, 4H), 6.84 (d, $J=9$ Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.49 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.00 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.42 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 2.29 (d, $J=2.7$ Hz, 6H). MS m/z (ESI, 양성): 418 [$M+H]^+$, 440 [$M+Na]^+$. $C_{20}H_{26}N_4O_4S$ 의 분석 계산치: C, 57.40; H, 6.26; N, 13.39. 확인치: C, 57.64; H, 6.40; N, 13.10.

<324> **화합물 9:** 1-(아미노설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[4-(tert-뷰틸)페닐]-2-օ]미다졸리디논: 1H -NMR ($CDCl_3$) δ: 7.93 (s, 1H), 7.39 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 5.67 (s, 2H), 4.52 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.01 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.44 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 1.33 (s, 9H). MS m/z (ESI, 양성): 447 [$M+H]^+$. $C_{22}H_{30}N_4O_4S$ 의 분석 계산치: C, 59.17; H, 6.77; N, 12.55. 확인치: C, 59.52; H, 6.98; N, 12.46.

<325> **화합물 10:** 1-(아미노설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[(4-사이클로프로필)-페닐]-2-օ]미다졸리디논: 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 8.6 (s, 1H), 7.25 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.0 (m, 4H), 6.85 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 4.55 (t, $J=7$ Hz, 1H), 3.9 (t, $J=6$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.4 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.0 (m, 2H), 0.75 (m, 2H). $C_{21}H_{26}N_4O_4S \cdot 0.25H_2O$ 의 분석 계산치: C, 57.99; H, 6.13; N, 12.88; 확인치 C, 53.11; H, 6.17; N, 12.52. FAB-HRMS 계산치 431.1753; 확인치 431.1757 (MH^+).

<326> **화합물 11:** 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[(4-tert-뷰틸)벤질]-2-օ]미다졸리디논: 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 9.4 (s, 1H), 7.35 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.2 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.1 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.8 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.5 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.25-3.1 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.8-2.5 (m, 3H), 1.25 (s, 9H). $C_{24}H_{33}N_3O_4S$ 의 분석 계산치: C, 62.72; H, 7.24; N, 9.14; 확인치 C, 62.49; H, 7.01; N, 8.91. FAB-HRMS 계산치 460.2270; 확인치 460.2284 (MH^+).

<327> **화합물 12:** 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[(3-메틸-4-메톡시)페닐]-2-օ]미다졸리디논: 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 9.5 (s, 1H), 7.16 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.05 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.8 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 4.55 (t, $J=8$ Hz, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 3.5 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.85-2.55 (m, 3H), 2.2 (s, 3H). FAB-HRMS $C_{21}H_{27}N_3O_5S$ 의 계산치: 434.1750; 확인치 434.1751 (MH^+).

<328> **화합물 13:** 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[(3-메톡시-4-메틸)페닐]-2-օ]미다졸리디논: 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 9.5 (s, 1H), 7.2 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.1 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.85 (m, 3H), 4.6 (t, $J=8$ Hz, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 3.5 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.85-2.55 (m, 3H), 2.2 (s, 3H). $C_{21}H_{28}N_3O_5S$ 의 분석 계산치: C, 58.18; H, 6.28; N, 9.69; 확인치 C, 57.94; H, 6.45; N, 9.32. FAB-HRMS 계산치 434.1750; 확인치 434.1752 (MH^+).

<329> **화합물 14:** 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[(4-아이소프로필옥시)-페닐]-2-օ]미다졸리디논: 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 9.5 (s, 1H), 7.3 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.1 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.0 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.9 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 4.6 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.4 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.8-2.5 (m, 3H), 1.3 (d, 6H). $C_{22}H_{29}N_3O_5S \cdot 0.25H_2O$ 의 분석 계산치: C, 58.46; H, 6.57; N, 9.29; 확인치

C, 58.42; H, 6.56; N, 9.15. FAB-HRMS 계산치 448.1906; 확인치 448.1912 (MH^+).

<330> 화합물 15: 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-2-이미다졸리디논: ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 9.45 (s, 1H), 7.05 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.9-6.8 (m, 5H), 6.0 (s, 2H), 4.6 (t, J=6 Hz, 1H), 3.8 (t, J=6 Hz, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.5 (m, 1H), 3.3 (t, J=7 Hz, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.85-2.55 (m, 3H). C₂₀H₂₃N₃O₆S · 0.5H₂O의 분석 계산치: C, 54.29; H, 5.46; N, 9.49; 확인치 C, 54.67; H, 5.31; N, 9.41. FAB-HRMS 계산치 434.1386; 확인치 434.1365 (MH^+).

<331> 화합물 16: 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(2,2-다이플루오로벤조-[1,3]다이옥솔-5-일)-2-이미다졸리디논: ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 9.5 (s, 1H), 7.45 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.1 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.8 (d, J=7.8 Hz, 2H), 4.7 (t, J=6 Hz, 1H), 3.9 (t, J=7 Hz, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.5 (m, 1H), 3.25 (t, J=7 Hz, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.9-2.55 (m, 3H). C₂₀H₂₁F₂N₃O₆S의 분석 계산치: C, 51.17; H, 4.51; N, 8.95; 확인치 C, 51.20; H, 4.66; N, 8.63. FAB-HRMS 계산치 470.1197; 확인치 470.1190 (MH^+).

<332> 화합물 17: 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[(2,3-다이하이드로-벤조[1,4]다이옥신-6-일)-2-이미다졸리디논: ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 9.5 (s, 1H), 7.1 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.9-6.8 (m, 5H), 4.55 (t, J=8 Hz, 1H), 4.25 (s, 4H), 3.8 (t, J=8 Hz, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.5 (m, 1H), 3.25 (t, J=8 Hz, 1H), 2.8-2.55 (m, 3H). C₂₁H₂₅N₃O₆S · 0.5H₂O의 분석 계산치: C, 55.25; H, 5.73; N, 9.20; 확인치 C, 55.58; H, 5.67; N, 9.22. FAB-HRMS 계산치 448.1542; 확인치 448.1538 (MH^+).

<333> 화합물 18: 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(2,2-다이메틸벤조-[1,3]다이옥솔-5-일)-2-이미다졸리디논: ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 9.45 (s, 1H), 7.1 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.9-6.8 (m, 5H), 4.6 (t, J=6 Hz, 1H), 3.8 (t, J=6 Hz, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.5 (m, 1H), 3.3 (t, J=7 Hz, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.85-2.55 (m, 3H), 1.8 (s, 6H). C₂₂H₂₇N₃O₆S · 0.2H₂O의 분석 계산치: C, 56.81; H, 5.93; N, 9.03; 확인치 C, 57.14; H, 5.94; N, 8.68; FAB-HRMS 계산치 462.1699; 확인치 462.1718 (MH^+).

<334> 화합물 19: 1-(메틸설포닐아미노)-3-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논. ^1H NMR (CDCl₃) δ 7.34 (s, 1H), 7.12 (q, J=8.4 Hz, 6.3 Hz, 4H), 7.01 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.84 (d, J=7.8 Hz, 2H), 4.80 (d, J=14.7 Hz, 1H), 4.34 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.94 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.58 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.40 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.02 (m, 2H), 0.73 (m, 2H). (MS) 416 (MH^+), 438 (MNa⁺). C₂₁H₂₆N₃O₄S의 HRMS 확인.

<335> 화합물 20: 1-(메틸설포닐아미노)-3-[(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-메틸페닐)-2-이미다졸리디논. ^1H NMR (CDCl₃) δ 7.31 (s, 1H), 7.22 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.06 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.84 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.47 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.97 (t, J=8.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.36 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.96 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.39 (s, 3H). MS 404 (MH^+). C₂₀H₂₅N₃O₄S의 분석 계산치: C, 59.53; H, 6.25; N, 10.41. 확인치: C, 59.91; H, 6.44; N, 10.55.

<336> 화합물 21: 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-클로로페닐)-2-이미다졸리디논: ^1H NMR (CDCl₃) δ 7.37 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.19 (m, 3H), 7.04 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.44 (t, J=7.8 Hz, 1H), 3.95 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.32 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 2.69 (m, 2H). MS (424) (MH^+), 446 (MNa⁺), 422 (M-H⁻). C₁₉H₂₂C₁N₃O₄S의 분석 계산치: C, 53.83; H, 5.23; N, 9.91. 확인치: C, 55.51; H, 5.56; N, 9.38.

<337> 화합물 22: 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-트라이플루오로메틸페닐)-2-이미다졸리디논.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.67 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.05 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.50 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.98 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.77 (m, 4H), 3.56 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.94 (m, 1H), 2.72 (m, 2H). (MS) 458 (MH⁺), 480 (MNa⁺). C₂₀H₂₃N₃O₄SF₃의 HRMS의 확인.

<338> **화합물 23:** 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.20 (d, J=8.7 Hz, 3H), 7.05 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.84 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.45 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.96 (t, J=8.25 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (m, 1H), 3.35 (t, J=8.55 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.96 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.65 (m, 1H). MS (m/z ESI): 420 (MH⁺), 418 [M-H]⁻. C₂₀H₂₅N₃O₅S의 분석 계산치: C, 57.26; H, 6.01; N, 10.02. 확인치: C, 57.18; H, 6.06; N, 9.98.

<339> **화합물 24:** 1-(메틸설포닐아미노)-3-[[(4-메톡시페닐)에틸]-4-[4-(tert-뷰틸)페닐]-2-이미다졸리디논. 화합물 24의 대안적인 명칭은 1-(메틸설포닐아미노)-3-[[(4-메톡시페닐)에틸]-4-[4-(tert-뷰틸)페닐]-2-이미다졸리디논이다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.70 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.85 (d, J=9 Hz, 2H), 4.49 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.97 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.89 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.99 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 1.36 (s, 9H). MS m/z (ESI, 양성): 446 (MH⁺). C₂₃H₃₁N₃O₄S의 분석 계산치: C, 62.00; H, 7.01; N, 9.43. 확인치: C, 61.93, 61.77; H, 6.62, 6.83; N, 9.11, 9.13.

<340> **화합물 25:** 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[(4-다이에틸아미노)-페닐]-2-이미다졸리디논: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.45 (s, 1H), 7.1 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.0 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.8 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.65 (d, J=7.8 Hz, 2H), 4.5 (t, J=8 Hz, 1H), 3.75 (t, J=8 Hz, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.35 (q, J=8 Hz, 4H), 3.2 (t, J=8 Hz, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.8-2.6 (m, 2H), 1.1 (t, J=8 Hz, 6H). C₂₃H₃₂N₄O₄S · 0.5H₂O의 분석 계산치: C, 58.83; H, 7.07; N, 11.93; 확인치 C, 58.85; H, 7.04; N, 11.80. FAB-HRMS 계산치 461.2223; 확인치 461.2243 (MH⁺).

<341> **화합물 26:** 1-[(메틸설포닐)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-다이플루오로메톡시페닐)-2-이미다졸리디논. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.26 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.4 Hz, 3H), 7.05 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.84 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.56 (t, J=73.5 Hz, 1H), 4.76 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.96 (t, J=8.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.34 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.96 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.71 (m, 1H). MS 456 (MH⁺). C₂₀H₂₃F₂N₃O₅S · ¼H₂O의 분석 계산치: C, 52.22, H, 5.15, N, 9.14. 확인치: C, 52.12, H, 4.87, N, 8.92.

<342> **화합물 27:** 1-[(메틸설포닐)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-트라이플루오로메톡시페닐)-2-이미다졸리디논: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.28 (s, 4H), 7.03 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.85 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.47 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.97 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.35 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.97 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.70 (m, 1H). MS 496 (MH⁺). C₂₀H₂₂F₃N₃O₅S의 분석 계산치: C, 50.74, H, 4.68, N, 8.87. 확인치: C, 50.74, H, 4.80, N, 8.46.

<343> **화합물 28:** 1-[(메틸설포닐)아미노]-3-[(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.11 (m, 7H), 6.83 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.45 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.95 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.34 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.97 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.02 (m, 2H), 0.74 (m, 2H). MS m/z (ESI, 양성): 430 (MH⁺). C₂₂H₂₇N₃O₄S의 분석 계산치: C, 61.52; H, 6.34; N, 9.78. 확인치: C, 61.74; H, 6.20; N, 9.91.

- <344> **화합물 29:** 1-(사이클로프로필설포닐아미노)-3-[(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.37 (s, 1H), 7.17 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 4.40 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.91 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (m, 5H), 3.34 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.63 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.05 (m, 2H). MS 446 (MH^+).
- <345> **화합물 30:** 1-(프로필설포닐아미노)-3-[(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.11 (m, 6H), 6.84 (m, 3H), 4.45 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.96 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.34 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.16 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 1.99 (m, 3H), 1.12 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.02 (m, 2H), 0.75 (m, 2H). MS m/z (ESI, 양성): 458 (MH^+), (ESI 음성): 456 [$\text{M}-\text{H}$]. $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 의 분석 계산치: C, 63.00; H, 6.83; N, 9.18. 확인치: C, 62.84; H, 7.05; N, 9.31.
- <346> **화합물 31:** 1-(뷰틸설포닐아미노)-3-[(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.07 (m, 6H), 6.84 (m, 3H), 4.43 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.94 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.33 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.18 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 1.92 (m, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.00 (m, 5H), 0.72 (m, 2H). MS m/z (ESI, 양성): 472 (MH^+), 494 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 의 분석 계산치: C, 63.67; H, 7.05; N, 8.91. 확인치: C, 63.92; H, 6.80; N, 9.04.
- <347> **화합물 32:** 1-(뷰틸설포닐아미노)-3-[(4-메톡시페닐)-에틸]-4-[4-(tert-뷰틸)페닐]-2-이미다졸리디논: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.43 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.05 (m, 3H), 6.84 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.47 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.97 (t, $J=8.1$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.39 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.21 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.02 (t, $J=7.5$ Hz, 3H). MS m/z (ESI, 양성): 488 (MH^+), 510 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, (ESI 음성(negative)): 486 [$\text{M}-\text{H}$]. $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 의 분석 계산치: C, 64.04; H, 7.65; N, 8.62. 확인치: C, 63.94; H, 7.48; N, 8.90.
- <348> **화합물 33:** 1-(비닐설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[(2,3-다이하이드로벤조-[1,4]다이옥신-6-일)]-2-이미다졸리디논: ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 9.7 (s, 1H), 7.1 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.9-6.9 (m, 6H), 6.2 (d, $J=9$ Hz, 1H), 6.1 (d, $J=8$ Hz, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.25 (s, 4H), 3.8 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.4 (m, 2H), 3.2 (m, 1H), 2.75 (m, 2H). $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ 의 FAB-HRMS 계산치: 460.1542; 확인치 460.1554 (MH^+).
- <349> **화합물 34:** 1-(플루오로메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논: ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 10.2 (s, 1H), 7.2 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.0 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.8 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 5.5 (m, 1H), 5.3 (m, 1H), 4.6 (t, $J=8$ Hz, 1H), 3.8 (t, $J=8$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.4 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.8-2.6 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 0.9 (d, $J=8$ Hz, 2H), 0.7 (d, $J=4$ Hz, 2H). $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}$ 의 분석 계산치: C, 59.04; H, 5.86; N, 9.39; 확인치 C, 59.02; H, 5.62; N, 9.11. FAB-HRMS 계산치 448.1706; 확인치 448.1710 (MH^+).
- <350> **화합물 35:** 1-(플루오로메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논: ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 10.2 (s, 1H), 7.3 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.0 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.85 (s, $J=7.8$ Hz, 2H), 5.5 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.6 (t, $J=8$ Hz, 1H), 3.8 (t, $J=8$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 3.4 (m, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.2 (t, $J=8$ Hz, 1H), 2.8-2.6 (m, 2H). $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$ 의 분석 계산치: C, 54.91; H, 5.53; N, 9.60; 확인치 C, 54.63; H, 5.43; N, 9.67. FAB-HRMS 계산치 438.1449; 확인치 438.1509 (MH^+).
- <351> **화합물 36:** 1-(플루오로메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-tert-뷰틸페닐)-2-이미다졸리디논:

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.2 (s, 1H), 7.5 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.3 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.8 (d, J=7.8 Hz, 2H), 5.5 (m, 1H), 5.3 (m, 1H), 4.6 (t, J=8 Hz, 1H), 3.85 (t, J=8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.5 (m, 1H), 3.3 (t, J=8 Hz, 1H), 2.8-2.6 (m, 2H), 1.3 (s, 9H). C₂₃H₃₀FN₃O₄S의 분석 계산치: C, 59.59; H, 6.52; N, 9.06; 확인치 C, 59.61; H, 6.55; N, 8.89. FAB-HRMS 계산치 464.2019; 확인치 464.2023 (MH⁺).

<352> **화합물 37:** 1-(플루오로메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[(2,3-다이하이드로-벤조[b][1,4]다이옥신-6-일)]-2-이미다졸리디논: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.2 (s, 1H), 7.05 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.9 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.85 (m, 4H), 5.55 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.55 (t, J=7 Hz, 1H), 4.25 (s, 4H), 3.8 (t, J=7 Hz, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.2 (t, J=7 Hz, 1H), 2.8-2.55 (m, 2H). C₂₁H₂₄FN₃O₆S의 분석 계산치: C, 54.18; H, 5.20; N, 9.03; 확인치 C, 54.53; H, 5.24; N, 8.78. FAB-HRMS 계산치 466.1448; 확인치 466.1458 (MH⁺).

<353> **화합물 38:** 1-(2,2,2-트라이플루오로에테인설포닐아미노)-4-[4-(tert-뷰틸)페닐]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-이미다졸리디논. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.44 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.85 (d, J=8.1 Hz, 2H), 4.54 (t, J=8.7 Hz, 1H), 4.04 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.40 (t, J=8.4 Hz, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 1.36 (s, 9H). MS m/z (ESI, 양성): 514 (MH⁺), 536 [M+Na]⁺, (ESI 음성): 512 [M-H]⁻.

<354> **화합물 39:** 1-(클로로메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-tert-뷰틸페닐)-2-이미다졸리디논: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.45 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.2 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.05 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J=7.8 Hz, 2H), 4.65 (m, 2H), 4.45 (t, J=8 Hz, 1H), 3.95 (t, J=8 Hz, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.7 (m, 1H), 3.4 (t, J=8 Hz, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.8-2.6 (m, 2H), 1.5 (s, 9H). C₂₃H₃₀ClN₃O₄S의 분석 계산치: C, 57.55; H, 6.30; N, 8.75; 확인치 C, 57.71; H, 6.13; N, 8.50. FAB-HRMS 계산치 480.1724; 확인치 480.1737 (MH⁺).

<355> **화합물 40:** 1-(사이아노메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[(2,3-다이하이드로-벤조[b][1,4]다이옥신-6-일)]-2-이미다졸리디논: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.45 (s, 1H), 7.05 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.9 (m, 5H), 4.75 (d, J=9 Hz, 2H), 4.6 (t, J=7 Hz, 1H), 4.3 (s, 4H), 3.8 (t, J=7 Hz, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.2 (t, J=7 Hz, 1H), 2.7 (m, 2H), 2.55 (m, 1H). C₂₂H₂₄N₄O₆S · 0.8H₂O의 분석 계산치: C, 54.27; H, 5.29; N, 11.50; 확인치 C, 54.45; H, 5.12; N, 11.25. FAB-HRMS 계산치 473.1495; 확인치 473.1501 (MH⁺).

<356> **화합물 41:** 1-(사이아노메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[(4-메톡시)-페닐]-2-이미다졸리디논. 이 화합물의 대안적인 명칭은 1-사이아노-N-(4-(4-메톡시페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-메테인설폰아마이드이다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.5 (s, 1H), 7.3 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.9 (m, 4H), 6.8 (d, J=7.8 Hz, 2H), 4.8 (d, J=9 Hz, 2H), 4.6 (t, J=7 Hz, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.3 (m, 1H), 2.75 (m, 2H). C₂₁H₂₄N₄O₅S의 분석 계산치: C, 56.74; H, 5.44; N, 12.60; 확인치 C, 56.91; H, 5.66; N, 12.42. FAB-HRMS 계산치 445.1546; 확인치 445.1562 (MH⁺).

<357> **화합물 42:** 1-[(N-3-파리디닐메틸설포닐)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-다이플루오로메톡시페닐)-2-이미다졸리디논. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.84 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.19 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.10 (bs, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.84 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.56 (t, J=73.8 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.00 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.43 (t, J=8.1 Hz, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.70 (m, 1H). MS 533 (MH⁺). C₂₅H₂₆F₂N₄O₅S의 분석 계산치: C, 56.38, H, 4.92, N, 10.52. 확인치: C, 56.08, H, 4.82, N, 10.28.

<358> **화합물 43:** 1-[(페닐메틸)설포닐아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논. ¹H

NMR (CDCl_3) δ 7.55 (m, 2H), 7.43 (m, 3H), 7.20 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.86 (m, 3H), 4.48 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.99 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.36 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.32 (s, 6H). MS 494 (MH^+). $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 의 분석 계산치: C, 65.70, H, 6.33, N, 8.51. 확인치: C, 65.45, H, 6.19, N, 8.38.

<359> 실시예 4는 화학식 XII를 지니는 예시적인 화합물의 합성을 설명한다. 1-[3-(4-메톡시페닐)프로필]-5-[4-메톡시)-페닐]-2-이미다졸리디논은 2-(4-메톡시페닐)에틸 아민 대신에 3-(4-메톡시페닐)프로필 아민을 치환함으로써 상기 실시예 1 및 2에 기재된 절차에 의해 제조될 수 있다. 능숙한 전문가라면, 본 발명의 추가의 화합물을 제조하기 위해, 당업자에게 공지된 적절한 시약, 출발 물질 및 정제 방법을 치환하는 방법을 알 수 있을 것이다.

실시예 4

<361> **화합물 44:** 1-(설파모일아미노)-3-[3-(4-메톡시페닐)프로필]-4-[4-메톡시)페닐]-2-이미다졸리디논. 이 화합물의 대안적인 명칭은 1-(아미노설포닐아미노)-3-[3-(4-메톡시페닐)프로필]-4-[4-메톡시)페닐]-2-이미다졸리디논이다.

<362> 5-(4-메톡시페닐)-1-[3-(4-메톡시페닐)-프로필]-이미다졸리딘-2-온 및 그의 반복체는 3-(4-메톡시페닐)프로필 아민을 전술한 바와 같은 실시예 1 또는 2의 단계 (b)로 치환함으로써 제조될 수 있다. 상기 조성식은, 예를 들어, 화학식 XII, 특히, 3-(4-tert-뷰틸페닐)프로필 아민 및 3-(4-메톡시페닐)-1-메틸프로필 아민 내에 포함되는 예시적인 유사체를 제조하기 위하여, 과도한 실험 없이 3-(4-메톡시페닐)에틸 아민 대신에 다른 3-(치환된 아릴)프로필 아민을 치환할 수 있다.

<363> 1-아미노-3-[3-(4-메톡시페닐)프로필]-4-[4-메톡시)페닐]-2-이미다졸리디논의 제조: 아세트산(15 mL) 중의 1-[3-(4-메톡시페닐)프로필]-5-[4-메톡시)페닐]-2-이미다졸리디논(0.6 g, 1.75 mmol)의 용액에 물(1 mL) 중의 NaNO_2 (0.12 g, 1.8 mmol)의 용액을 적가하였다. 이 혼합물을 빙욕 중에서 5°C까지 냉각시키고, 아연진(0.6 g, 9 mmol)을 12°C 미만에서 50분에 걸쳐서 조금씩(0.5 g 추가로 시작하여) 첨가하였다. 이 반응물을 5분 동안 교반하고, 빙욕을 제거하였다. 반응 온도는 약 20°C까지 신속하게 상승하였고, 반응물은 빙욕에서 약 32°C 이하로 유지하였다. 이 반응물을 20°C 내지 27°C에서 70분 동안 교반하고, 어떠한 미반응 아연도 여과에 의해 제거하였다. 여과액의 체적을 진공 중에서 감소시키고 나서, 다이클로로메테인(15 mL)으로 흐석하였다. 이 교반된 혼합물에, 빙욕에 의해 약 32°C 이하로 온도를 유지하면서, 진한 수산화암모늄(2 mL)을 첨가하였다. 유기상을 분리하고, 식염수로 세척하고 나서, 건조(Na_2SO_4)시키고, 농축시켜, 목적으로 하는 화합물 0.68 g(정량적 수율)을 무색 오일로서 수득하였고, 이것은 추가의 정제없이 이용되었다.

<364> 1-(설파모일아미노)-3-[3-(4-메톡시페닐)프로필]-4-[4-메톡시)페닐]-2-이미다졸리디논의 제조: -30°C에서 CH_2Cl_2 (3 mL) 중의 클로로설포닐아이소사이아네이트(0.175 mL, 2 mmol)의 용액에 CH_2Cl_2 (1 mL) 중의 tert-부탄올(150mg, 2mmol)의 용액을 적가하였다. 이 용액을 0°C까지 3분 동안 가온되도록 하고 나서, -20°C까지 재냉각시켰다. 상기 절차에서 제조된 1-아미노-3-[3-(4-메톡시페닐)프로필]-4-[4-메톡시)페닐]-2-이미다졸리디논 및 트라이에틸아민(0.28 mL, 2 mmol)을 CH_2Cl_2 (2 mL) 중에 용해시키고, 이 용액을 반응성 아이소사이아네이트 중간체를 수용하는 반응 용기에 첨가하였다. 이어서, 합해진 성분을 실온까지 가온되도록 하고 나서, 용매를 감압 하에 제거하고, 조절의 생성물을 실리카(헥세인/EtOAc) 상에서 정제시켜, 백색 분말 0.67 g을 수득하였고, 이것을 CH_2Cl_2 (3 mL) 중에 용해시키고, 5°C까지 냉각시키고 나서, 트라이플루오로아세트산(1 mL)을 첨가하였다. 이 용액을 실온까지 가온되도록 하고, 약 30분 동안 교반한 후, 이 용액을 건조 상태로 농축시키고, CH_2Cl_2 중에 재용해시키고, 포화 수성 NaHCO_3 로 세척하고 나서 농축시켜, 목적으로 하는 생성물 0.27 g(수율 32%)을 수득하였다. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8.5 (s, 1H), 7.3 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.0 (s, 2H), 6.95 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.8 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 4.7 (t, $J=7$ Hz, 1H), 3.9 (t, $J=6$ Hz, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 2.5 (m, 2H), 1.7 (m, 2H). $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ 의 분석 계산치: C, 53.51; H, 6.19; N, 12.48; 확인치 C, 53.86; H, 5.98; N, 12.08. FAB-HRMS 계산치 435.1702; 확인치 435.1706 (MH^+).

<365> 다음은 화학식 XII를 지닌 화합물의 비제한적인 예이다.

<366> **화합물 45:** 1-(메틸설포닐아미노)-3-(3-페닐프로필)-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논: ^1H NMR

(CDCl₃) δ 7.23 (m, 6H), 7.11 (m, 3H), 4.56 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.94 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 2.56 (t, J=7.8 Hz, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.03 (m, 2H), 0.75 (m, 2H). MS m/z (ESI, 양성): 414 (MH⁺), 436 [M+Na]⁺, (ESI 음성): 412 [M-H]⁻. C₂₂H₂₇N₃O₃S의 분석 계산치: C, 63.90; H, 6.58; N, 10.16. 확인치: C, 64.07; H, 6.71; N, 10.22.

<367> **화합물 46:** 1-(메틸설포닐아미노)-3-(3-페닐프로필)-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.20 (m, 8H), 6.93 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.55 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.94 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.46 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 2.56 (t, J=7.8 Hz, 1H), 1.75 (m, 2H). (MS) 404 (MH⁺), 402 (M-H⁻). C₂₀H₂₅N₃O₄S의 분석 계산치: C, 59.53; H, 6.25; N, 10.41. 확인치: C, 59.90; H, 6.39; N, 10.50.

<368> **화합물 47:** 1-(메틸설포닐아미노)-3-(3-페닐프로필)-4-[4-(tert-뷰틸)페닐]-2-이미다졸리디논: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.44 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.26 (m, 5H), 7.13 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 4.59 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.94 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.58 (t, J=7.8 Hz, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.37 (s, 9H). MS m/z (ESI, 양성): 430 (MH⁺). C₂₃H₃₁N₃O₃S의 분석 계산치: C, 64.31; H, 7.27; N, 9.78. 확인치: C, 64.52; H, 7.56; N, 9.90.

<369> **화합물 48:** 1-(메틸설포닐아미노)-3-[3-(4-메톡시페닐)프로필]-4-[(4-사이클로프로필)-페닐]-2-이미다졸리디논: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.45 (s, 1H), 7.25 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.1 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.0 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.8 (d, J=7.8 Hz, 2H), 4.65 (t, J=6 Hz, 1H), 3.85 (t, J=6 Hz, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 0.9 (m, 2H), 0.7 (m, 2H). C₂₃H₂₉N₃O₄S · 0.25H₂O의 분석 계산치: C, 61.65; H, 6.69; N, 9.37; 확인치 C, 61.52; H, 6.49; N, 9.35. FAB-HRMS 계산치 444.1957; 확인치 444.1955 (MH⁺).

<370> **화합물 49:** 1-(메틸설포닐아미노)-3-[3-(4-메톡시페닐)프로필]-4-[(4-메톡시)-페닐]-2-이미다졸리디논: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.5 (s, 1H), 7.3 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.95 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.8 (d, J=7.8 Hz, 2H), 4.65 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.85 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.7, (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 1.6 (m, 2H). C₂₁H₂₇N₃O₅S · 0.25H₂O의 분석 계산치: C, 57.58; H, 6.32; N, 9.59; 확인치 C, 57.73; H, 6.26; N, 9.54. FAB-HRMS 계산치 434.1750; 확인치 434.1763. (MH⁺).

<371> **화합물 50:** 1-(메틸설포닐아미노)-3-[3-(4-메톡시페닐)프로필]-4-[(4-tert-뷰틸)페닐]-2-이미다졸리디논: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.2 (s, 1H), 7.5 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.3 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.8 (d, J=7.8 Hz, 2H), 5.5 (m, 1H), 5.3 (m, 1H), 4.6 (t, J=8 Hz, 1H), 3.8 (t, J=8 Hz, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.5 (m, 1H), 3.3 (t, J=8 Hz, 1H), 2.8-2.6 (m, 2H), 1.3 (s, 9H). FAB-HRMS C₂₄H₃₃N₄O₃S의 계산치: 460.2270; 확인치 460.2275 (MH⁺).

<372> 실시예 5는 화학식 Xll을 지니는 예시적인 화합물의 합성을 설명한다. 능숙한 전문가라면, 본 발명의 추가의 화합물을 제조하기 위해, 당업자에게 공지된 적절한 시약, 출발 물질 및 경제 방법을 치환하는 방법을 알 수 있을 것이다.

실시예 5

<374> **화합물 51:** 1-[[2-(사이클로프로필아미노)-2-옥소에틸]설포닐아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논

<375> 9H-플루오렌-9-일메틸 클로로설포닐아세테이트의 제조. 다이클로로메테인(65 mL) 중의 9-(플루오레닐)메틸 알코올(4.8 g, 0.0245 mol)의 용액을 다이클로로메테인(24 mL) 중의 클로로설포닐아세틸 클로라이드(2.6 mL, 0.0245 mol)의 용액에 -23°C 내지 -19°C에서 11분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 이 반응물을 냉온 중에서 6.5시간 교반하고 나서, 주위 온도에서 20분 동안 교반하고 농축시켰다. 잔류물을 다이에틸 에터(13 mL) 중에 용해시키고, 헥

세인(26 mL)으로 서서히 희석하였다. 이 혼합물을 30분 동안 교반하고, 형성된 고형물을 여과에 의해 회수하여, 목적으로 하는 화합물 5.96 g(수율 72%)을 수득하였다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.81 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 4.67 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.31 (t, $J=12.9$ Hz, 1H).

<376> 1-[2-(9H-플루오렌-9-일메톡시)-2-옥소에틸]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논의 제조. 1-아미노-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논 p-톨루엔설휠산염(2.61 g, 0.0050 mol), 다이클로로메테인(12 mL) 및 N-메틸몰풀린(1.53 mL, 0.014 mol)의 용액에 다이클로로메테인(7 mL) 중의 9H-플루오렌-9-일메틸 클로로설휠아세테이트 14(1.76 g, 0.0052 mol)의 용액을 15°C 내지 20°C에서 7분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 이 반응물을 주위 온도에서 45분 동안 교반하고 나서, 0.1N HCl 및 물로 2회 세척하였다. 유기상을 건조(황산 나트륨)시키고, 거품이 있는 고형물로 농축시켰다. 잔류물을 실리카(0%-50% 아세트산 에틸/헥세인 구배) 위에서 정제시켜 목적으로 하는 화합물 2.1 g을 수득하였다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.81 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 6.82 (m, 2H), 4.63 (m, 2H), 4.45 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.35 (m, 3H), 3.94 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.38 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.03 (m, 2H), 0.74 (m, 2H). MS 652 (MH^+). $\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6\text{S} \cdot \frac{3}{4}\text{H}_2\text{O}$ 의 분석 계산치: C, 66.80; H, 5.83; N, 6.32. 확인치: C, 66.78; H, 5.72; N, 6.30.

<377> [[4-(4-사이클로프로필페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소-이미다졸리딘-1-일]-아미노]설휠]아세트산의 제조. 실온에서 DMF(15 mL) 중의 1-[[(9H-플루오렌-9-일메틸옥시)카보닐메틸]설휠아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논(2.0 g, 0.0031 mol)의 용액에 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(0.35 mL)을 첨가하였다. 이 반응물을 대략 1시간 교반하고, 빙냉 0.1N HCl로 희석하고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기상을 식염수로 세척하였고, 건조(황산 나트륨)시키고 농축시켰다. 잔류물을 대략 20 mL의 에터 중에서 가온시키고, 대략 20mL의 헥세인으로 서서히 희석하였다. 액체를 따라벼리고, 얻어진 물질을 진공 하에 건조시켜, 목적으로 하는 화합물 1.08 g을 수득하였다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.03 (bs, 1H), 7.19 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.84 (m, 2H), 4.51 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.01 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.02 (m, 2H), 0.74 (m, 2H). MS 652 (MH^+). $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{S} \cdot 1/4\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$ 의 분석 계산치: C, 58.58; H, 6.04; N, 8.54. 확인치: C, 58.37; H, 6.01; N, 8.35.

<378> 1-[2-(사이클로프로필아미노)-2-옥소에틸]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논의 제조. 10°C에서 다이클로로메테인(20 mL) 중의 [[4-(4-사이클로프로필페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소-이미다졸리딘-1-일]-아미노]설휠]아세트산(459 mg, 0.97 mmol)의 용액에 벤조트라이아졸-1-일옥시트라이피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBOP)(1053 mg, 2.0 mmol), 후니그의 염기(0.51 mL, 2.9 mmol) 및 사이클로프로필아민(0.20 mL, 2.9 mmol)을 첨가하였다. 이 반응물을 주위 온도에서 1시간 교반하고, 1.0N HCl, 물 및 식염수로 세척하였다. 유기상을 건조(황산 나트륨)시키고, 고형물로 농축시켰다. 잔류물을 C18 역상 크로마토그래프 칼럼(15%-95% 아세토나이트릴/물(0.1%TFA)로 용리) 위에서 정제시켜, 목적으로 하는 화합물 289 mg을 수득하였다. ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.43 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.12 (m, 5H), 7.06 (m, 2H), 6.83 (m, 2H), 4.49 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.00 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.01 (m, 2H), 0.83 (m, 2H), 0.74 (m, 2H), 0.64 (m, 2H). MS 513 (MH^+). $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ 의 분석 계산치: C, 59.87; H, 6.38; N, 10.74. 확인치: C, 59.62; H, 6.14; N, 10.49.

<379> 다음은 화학식 XIII을 지닌 화합물의 비제한적인 예이다.

<380> 화합물 52: 1-[2-(아미노-2-옥소에틸)설휠아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.86 (d, $J=12.9$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=8.4$ Hz,

2H), 7.07 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.83 (m, 2H), 4.50 (t, J= 8.4 Hz, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.99 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.02 (m, 2H), 0.74 (m, 2H). MS 473 (MH^+). FAB-HRMS: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ 의 분석 계산치: 473.1859. 확인치: 473.1875.

<381>

화합물 53: 2-(N-(4-(4-사이클로프로필페닐)-3-(4-메톡시페네틸)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)설파모일)-N-(3-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)아세트아마이드: ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.63 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.14 (J=8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.65 (t, J=8.1 Hz, 1H), 4.36 (d, J=5.7 Hz, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.33 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.07 (s, 1.5H), 1.05 (s, 1.5H), 0.97 (m, 2H), 0.70 (m, 2H). MS 559 (MH^+). FAB-HRMS: $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ 의 분석 계산치: 559.2590. 확인치: 559.2593.

<382>

화합물 54: 1-[2-(다이메틸아미노)-2-옥소에틸]설포닐아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)-에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.21 (s, 1H), 7.16 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.44 (m, 3H), 3.98 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.48 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.02 (m, 2H), 0.73 (m, 2H). MS 501 (MH^+). FAB-HRMS: $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ 의 분석 계산치: 501.2172. 확인치: 501.2175.

<383>

화합물 55: 1-[2-(다이메틸아미노)-2-옥소에틸]설포닐아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)-에틸]-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.21 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 6.83 (m, 2H), 4.43 (m, 2H), 3.98 (t, J=8.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.49 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.07 (s, 6H), 2.90 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.63 (m, 1H). MS 491 (MH^+). $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6\text{S} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ 의 분석 계산치: C, 55.30; H, 6.25; N, 11.21. 확인치: C, 55.11; H, 6.13; N, 11.12.

<384>

화합물 56: 1-[2-(사이클로프로필아미노)-2-옥소에틸]설포닐아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)-에틸]-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.81 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.21 (t, J=8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.50 (t, J=8.7 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 4.00 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.64 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.64 (m, 1H). MS 503 (MH^+). FAB-HRMS: $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ 의 분석 계산치: 503.1964. 확인치: 503.1956.

<385>

화합물 57: 1-[2-[(사이클로프로필메틸)아미노]-2-옥소에틸]설포닐아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)-에틸]-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.33 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 4.50 (t, J=8.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 4.00 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 1.08 (m, 1H), 0.57 (m, 2H), 0.30 (m, 2H). MS 517 (MH^+). $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6\text{S} \cdot \frac{3}{4}\text{H}_2\text{O}$ 의 분석 계산치: C, 56.64; H, 6.37; N, 10.57. 확인치: C, 56.77; H, 6.07; N, 10.49.

<386>

화합물 58: N-(사이클로프로필메틸)-2-(N-(4-(4-사이클로프로필페닐)-3-(4-메톡시페네틸)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)설파모일)아세트아마이드. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.24 (t, J=4.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.84 (m, 2H), 4.50 (t, J=8.4 Hz, 1H), 4.05 (m, 2H), 4.00 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.05 (m, 3H), 0.74 (m, 2H), 0.56 (m, 2H), 0.30 (m, 2H). MS 527 (MH^+). $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ 의 분석 계산치: C, 60.54; H, 6.59; N, 10.75. 확인치: C, 57.69; H, 6.19; N, 10.46.

<387>

화합물

59:

1-[2-(사이클로뷰틸아미노)-2-옥소에틸]설포닐아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)-에틸]-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.47 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.95 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.48 (m, 2H), 4.01 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.79 (m, 2H). MS $517 (\text{MH}^+)$. $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 의 분석 계산치: C, 56.17; H, 6.41; N, 10.48. 확인치: C, 56.18; H, 6.07 N, 10.33.

<388>

화합물 60: 1-[2-[(비스(메톡시에틸)아미노)-2-옥소에틸]설포닐아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)-에틸]-4-(4-사օ클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.13 (bs, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 6.83 (m, 2H), 4.68 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.96 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.67-3.53 (m, 9H), 3.47 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.02 (m, 2H), 0.73 (m, 2H). MS $589 (\text{MH}^+)$. $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ 의 분석 계산치: C, 59.16; H, 6.85; N, 9.52. 확인치: C, 58.78; H, 6.72; N, 9.55.

<389>

다음은 화학식 XIV를 지닌 화합물의 비제한적인 예이다. 화학식 XIV를 지닌 예시적인 화합물은 당업자에게 공지된 방법으로 조건을 조정함으로써 위에서 실시예 3에 있어서 설명된 절차에 따라 제조될 수 있다.

<390>

화합물 61: 1-[(메틸설포닐메틸)설포닐]아미노-3-[2-(4-메톡시페닐)-에틸]-4-(4-사օ클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.11 (s, 1H), 7.18 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.95 (m, 2H), 4.49 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.96 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.41 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.02 (m, 2H), 0.74 (m, 2H). MS $508 (\text{MH}^+)$, $506 (\text{MH}^-)$. $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$ 의 분석 계산치: C, 54.42; H, 5.76; N, 8.28. 확인치: C, 53.99; H, 5.74; N, 7.97.

<391>

실시예 6은 화학식 XV를 지니는 예시적인 화합물의 합성을 설명한다. 능숙한 전문가라면, 본 발명의 추가의 화합물을 제조하기 위해, 당업자에게 공지된 적절한 시약, 출발 물질 및 정제 방법을 치환하는 방법을 알 수 있을 것이다.

<392>

실시예 6

<393>

화합물 62: 1-[(페리딘-3-일)설포닐아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)-에틸]-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논

<394>

1-[(페리딘-3-일)설포닐아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)-에틸]-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논: 1-아미노-3-[2-(4-메톡시페닐)-에틸]-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논 톨루엔설폰산(0.3g, 0.58mmol)을 다이클로로메테인(6 mL) 중에서 교반하고, 3-페리딜설포닐클로라이드 HC1(135mg, 0.63mmol)을 첨가하고 나서, 4-메틸몰폴린(0.2 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 전자레인지에서 80°C에서 25분 동안 가열하였다. 이 혼합물을 증발시키고, 실리카(헥세인/에틸아세테이트) 상에서 정제시켜, 목적으로 하는 생성물 0.12 g(수율 41%)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 10.3 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.9 (d, $J=6$ Hz, 1H), 8.2 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.2 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.8 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 4.5 (t, $J=7$ Hz, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.3 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.4 (m, 2H). $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ 의 분석 계산치: C, 59.74; H, 5.43; N, 11.61; 확인치 C, 59.60; H, 5.47; N, 11.37. FAB-HRMS 계산치 483.1702; 확인치 483.1720 (MH^+).

<395>

화합물 63: 1-[(페닐메틸)설포닐아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)-에틸]-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.55 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.21 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.10 (m, 3H), 6.94 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 4.47 (m, 3H), 3.97 (t, $J=8.3$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (m, 4H), 3.36 (t, $J=8.3$ Hz, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.68 (m, 1H). (MS) $496 (\text{MH}^+)$, $494 (\text{M}-\text{H}^-)$. $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 의 분석 계산치: C, 63.01; H, 5.90; N, 8.48. 확인치: C, 62.57; H, 5.82; N, 8.14.

<396> **화합물 64:** 1-[(페리딘-3-일)메테인설포닐]아미노-3-[4-메톡시페닐]에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-이미다졸리딘-2-온: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.78 (s, 1H), 8.54 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.09 (t, $J=7.8$ Hz, 4H), 6.82 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.48 (m, 3H), 3.98 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.39 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.03 (m, 2H), 0.74 (m, 2H). MS m/z (ESI, 양성): 507 [$\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ 의 분석 계산치: C, 64.01; H, 5.97; N, 11.06. 확인치: C, 63.82; H, 5.70; N, 11.24.

<397> **화합물 65:** 1-[(페리딘-3-일)메틸설포닐]아미노-3-[4-메톡시페닐]에틸]-4-(4-메틸페닐)-2-이미다졸리디논: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.80 (s, 1H), 8.48 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.19 (m, 6H), 7.06 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 4.49 (m, 2H), 3.99 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.42 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.37 (s, 3H). MS 481 (MH^+), 479 ($\text{M}-\text{H}^-$). $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ 의 분석 계산치: C, 62.48; H, 5.87; N, 11.66. 확인치: C, 62.59; H, 6.03; N, 11.54.

<398> **화합물 66:** 1-[(페리딘-3-일)메틸설포닐]아미노-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.79 (s, 1H), 8.49 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.19 (dd, $J=2.1, 8.7$ Hz, 2H), 7.05 (dd, $J=2.1, 8.4$ Hz), 6.90 (dd, $J=2.1, 8.7$ Hz, 2H), 6.80 (dd, $J=2.1, 8.7$ Hz, 2H), 4.47 (m, 3H), 3.97 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.82 (ss, $J=2.1$ Hz, 3H), 3.69 (m, 4H), 3.40 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.67 (m, 2H). (MS) 497 (MH^+), 495 ($\text{M}-\text{H}^-$). $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ 의 분석 계산치: C, 60.47; H, 5.68; N, 11.28. 확인치: C, 60.59; H, 5.83; N, 11.20.

<399> 실시예 7은 본 발명의 예시적인 화합물(식 중, R^3 는 $-\text{SO}_2[\text{C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})]_j\text{R}^4$ 임)의 합성을 설명한다. 능숙한 전문가라면, 본 발명의 추가의 화합물을 제조하기 위해, 당업자에게 공지된 적절한 시약, 출발 물질 및 정제 방법을 치환하는 방법을 알 수 있을 것이다.

실시예 7

<401> **화합물 67:** 1-[(N-메틸-N-벤질설포닐)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논

<402> 1-[(N-메틸-N-벤질설포닐)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논의 제조. 건조 DMF(5.5 mL) 중의 1-[(N-벤질설포닐)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논(500 mg, 1.0 mmol)의 용액을 냉육 중에서 냉각시키고, 광유(mineral oil)(52 mg, 1.3 mmol) 중의 60% NaH를 첨가하였다. 반응물을 상기 저온에서 15분간 교반하고, 요오드화 메틸(0.082 mL, 1.3 mmol)을 첨가하였다. 냉육을 제거하고, 해당 반응물을 30분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 EtOAc로 희석시키고, 물 및 식염수로 세척하였다. 유기상을 건조(Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카(0% 내지 60% EtOAc/헥세인 구배) 상에서 정제시켜, 목적으로 하는 생성물 253 mg을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.61 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.14 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=8.1$ Hz, 3H), 7.01 (bs, 1H), 6.85 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.76-4.30 (m, 3H), 3.95 (m, 0.5H), 3.84-3.66 (m, 4H), 3.29 (m, 0.5H), 3.09 (m, 3H), 2.97 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.31 (s, 6H). MS 508 (MH^+). $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 의 분석 계산치: C, 66.25; H, 6.55; N, 8.28. 확인치: C, 66.26; H, 6.44; N, 8.21.

<403> 다음은 R^3 가 $-\text{SO}_2[\text{C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})]_j\text{R}^4$ 인 본 발명의 화합물의 비례한적인 예이다

<404> **화합물 68:** 1-[(N-메톡시에틸-N-메틸설포닐)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.26 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.83 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 3.90 (t, $J=9.0$ Hz, 0.5H), 3.84 (t, $J=8.4$ Hz, 0.5H), 3.73 (s, 1.5H), 3.72 (s, 1.5H), 3.67 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.28 (s, 1.5H), 3.23 (s, 1.5H), 3.18 (s, 1.5H), 3.04 (s, 1.5H), 2.66

(m, 2H), 2.56 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 0.97 (m, 2H), 0.70 (m, 2H). MS 488 (MH^+). FAB-HRMS: $C_{25}H_{33}N_3O_5S$ 의 분석 계산치: 488.2219. 확인치: 488.2213.

<405> 실시예 8은 화학식 XVII을 지니는 예시적인 화합물을 제조하는 하나의 방법을 설명한다. 능숙한 전문가라면, 본 발명의 추가의 화합물을 제조하기 위해, 당업자에게 공지된 적절한 시약, 출발 물질 및 정제 방법을 치환하는 방법을 알 수 있을 것이다.

실시예 8

<407> **화합물 69:** 1-(아세틸아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논

<408> 1-(아세틸아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논의 제조: 다이클로로메테인 (3.0 mL) 중의 화합물 1-아미노-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논 염산염 (300 mg, 0.80 mmol)의 용액을 빙욕 중에서 냉각시키고, 트라이에틸아민 (0.26 mL, 1.8 mmol)을 첨가하고 나서, 염화아세틸 (0.068 mL, 0.96 mmol)을 적가하였다. 이 반응물을 상기 저온에서 45분 동안 교반하고, 0.1N 수성 HCl, H₂O, 10% 수성 NaHCO₃ 및 식염수로 세척하였다. 유기상을 건조(Na₂SO₄)시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카(2.5% 메테인올/다이클로로메테인) 상에서 정제시켜, 목적으로 하는 화합물 237 mg(수율 78%)을 수득하였다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.18 (s, 1H), 7.12 (m, 3H), 7.07 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J=8.4 Hz), 4.41 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.91 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.59 (t, J=8.1 Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.09 (s, 3H). MS 382 (MH^+). $C_{22}H_{27}N_3O_3 \cdot \frac{1}{4}H_2O$ 의 분석 계산치: C, 68.46, H, 7.18, N, 10.89. 확인치: C, 68.72, H, 6.97, N, 10.85.

<409> 다음은 화학식 XVII을 지닌 화합물의 비제한적인 예이다.

<410> **화합물 70:** {2-옥소-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-이미다졸리딘-1-일}-유레아: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.87 (bs, 1H), 7.12 (m, 5H), 6.85 (m, 2H), 6.31 (bs, 2H), 4.44 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.92 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.31 (s, 6H). MS 383 (MH^+). $C_{21}H_{26}N_4O_3 \cdot H_2O$ 의 분석 계산치: C, 62.98; H, 7.05; N, 13.99. 확인치: C, 63.34; H, 6.92; N, 13.66.

<411> **화합물 71:** 1-(아세틸아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[(4-tert-뷰틸)벤질]-2-이미다졸리디논: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.65 (s, 1H), 7.3 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.15 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.0 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.8 (d, J=7.8 Hz, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.2-3.0 (m, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 1.3 (s, 9H). $C_{28}H_{33}N_3O_5$ 의 분석 계산치: C, 70.89; H, 7.85; N, 9.92; 확인치 C, 71.12; H, 7.98; N, 9.76. FAB-HRMS 계산치 424.2600; 확인치 424.2615 (MH^+).

<412> **화합물 72:** 사이클로프로판카복실산 N-{3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-옥소-이미다졸리딘-1-일}-아마이드: ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.00 (s, 1H), 7.11 (m, 4H), 6.83 (m, 3H), 4.43 (t, J=9.0 Hz, 1H), 3.84 (m, 4H), 3.68 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 1.68 (m, 1H), 1.11 (m, 2H), 0.86 (m, 2H). MS 408 (MH^+). $C_{24}H_{29}N_3O_3 \cdot \frac{1}{4}H_2O$ 의 분석 계산치: C, 69.96, H, 7.22, N, 10.20. 확인치: C, 70.14, H, 6.83, N, 9.95.

<413> **화합물 73:** 1-사이클로프로판카보닐아미노-4-[4-(tert-뷰틸)페닐]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-이미다졸리디논: ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.42 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.05 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.87 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.64 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.34 (s, 6H), 1.09 (m, 2H), 0.86 (m, 2H). MS m/z (ESI, 양성): 436 [M+H]⁺. $C_{26}H_{33}N_3O_3$ 의 분석 계산치: C, 71.70; H, 7.64; N, 9.65. 확인치: C, 71.51; H, 7.84; N, 9.71.

<414> **화합물 74:** 1-(2-푸라노일아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논: ¹H NMR

(CDCl₃) δ 8.96 (bs, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.58 (m, 5H), 7.31 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 4.88 (t, J=8.7 Hz, 1H), 4.41 (t, J=7.8 Hz, 1H), 4.29 (s, 3H), 4.21 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.77 (s, 9H). MS 434 (MH⁺). C₂₅H₂₇N₃O₄ · ¼H₂O의 분석 계산치: C, 68.56, H, 6.33, N, 9.59. 확인치: C, 68.74, H, 6.02, N, 9.19.

<415> **화합물 75:** 1-(벤조일아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논: ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.49 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.17 (s, 3H), 7.10 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 4.46 (t, J=8.7 Hz, 1H), 3.94 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.31 (s, 6H). MS 444 (MH⁺). C₂₇H₂₉N₃O₃ · ¼H₂O의 분석 계산치: C, 72.38, H, 6.64, N, 9.38. 확인치: C, 72.51, H, 6.09, N, 9.16. FAB-HRMS: C₂₇H₂₉N₃O₃의 분석 계산치: 444.2287. 확인치: 444.2298.

<416> **화합물 76:** N-{3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-옥소-이미다졸리딘-1-일}-2-페녹시아세트아마이드: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.45 (s, 1H), 7.37 (t, J=6 Hz, 2H), 7.16 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.08 (m, 5H), 6.99 (m, 2H), 6.84 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.38 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.90 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.53 (t, J=8.1 Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.30 (s, 6H). MS 474 (MH⁺). C₂₈H₃₁N₃O₄의 분석 계산치: C, 71.01, H, 6.60, N, 8.87. 확인치: C, 70.68, H, 6.46, N, 8.67.

<417> **화합물 77:** N-{3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[(3,4-다이메틸페닐)]-2-옥소-이미다졸리딘-1-일}-2-페닐아세트아마이드: ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.49 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.17 (s, 3H), 7.10 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 4.46 (t, J=8.7 Hz, 1H), 3.94 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.68 (t, J=8.1 Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.31 (s, 6H). MS 444 (MH⁺). C₂₇H₂₉N₃O₃ · ¼H₂O의 분석 계산치: C, 72.38, H, 6.64, N, 9.38. 확인치: C, 72.43, H, 6.08, N, 9.18. FAB-HRMS: C₂₇H₂₉N₃O₃의 분석 계산치: 444.2287. 확인치: 444.2298.

<418> **화합물 78:** 1-(아이소옥사졸-5-일카보닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)-에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.90 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.09 (m, 6H), 6.84 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.46 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.94 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (m, 5H), 2.98 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.29 (s, 6H). MS m/z (ESI, 양성): 435 [M+H]⁺, (ESI 음성): 433 [M-H]⁻. C₂₄H₂₆N₄O₄의 분석 계산치: C, 66.34; H, 6.03; N, 12.89. 확인치: C, 66.62; H, 5.80; N, 13.04.

<419> **화합물 79:** 1-(아이소옥사졸-5-일카보닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)-에틸]-4-[4-(tert-뷰틸)페닐]-2-이미다졸리디논: ¹H-NMR (CDCl₃): δ 9.78 (s, 1H), 8.32 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.49 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.96 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 1.34 (s, 9H). MS m/z (ESI, 양성): 463 [M+H]⁺, (ESI 음성): 461 [M-H]⁻. C₂₆H₃₀N₄O₄의 분석 계산치: C, 67.51; H, 6.54; N, 12.11. 확인치: C, 67.80; H, 6.26; N, 12.31.

<420> **화합물 80:** 1-(메톡시카보닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)-에틸]-4-[4-(tert-뷰틸)페닐]-2-이미다졸리디논: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.21 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.06 (m, 4H), 6.98 (bs, 1H), 6.85 (m, 2H), 4.34 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.68 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.01 (m, 2H), 0.73 (m, 2H). MS 410 (MH⁺). C₂₃H₂₇N₃O₄ · ¼H₂O의 분석 계산치: C, 66.73; H, 6.70; N, 10.15. 확인치: C, 66.81; H, 6.62; N, 10.12.

<421> **화합물 81:** 2-(벤질메틸아미노)-N-{4-[4-(tert-뷰틸)페닐]-3-[2-(4-메톡시페닐)-에틸]-2-옥소-이미다졸리딘-1-

일)-아세트아마이드: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.73 (s, 1H), 7.36 (m, 8H), 7.07 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.39 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.69 (m, 3H), 3.48 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.35 (s, 9H). MS m/z (ESI, 양성): 529 [$\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_3$ 의 분석 계산치: C, 72.70; H, 7.63; N, 10.60. 확인치: C, 72.61; H, 7.80; N, 10.65.

<422> **화합물 82:** N-(4-(4-사이클로프로필페닐)-3-(4-메톡시페닐)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(N,N-다이메틸설파모일)아세트아마이드. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.92 (s, 0.5H), 8.31 (s, 0.5H), 7.19 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.03 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.82 (m, 2H), 4.44 (s, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.98 (t, $J=8.7$ Hz, 0.5H), 3.88 (t, $J=8.4$ Hz, 0.5H), 3.80 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.08 (s, 1.5H), 3.06 (s, 1.5H), 2.99 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.01 (m, 2H), 0.73 (m, 2H). MS 501 (MH^+). FAB-HRMS: $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ 의 분석 계산치: 501.2172. 확인치: 501.2161.

<423> 실시예 9 및 10은 화학식 XVII을 지니는 예시적인 화합물을 제조하는 추가의 방법을 설명한다. 능숙한 전문가라면, 본 발명의 추가의 화합물을 제조하기 위해, 당업자에게 공지된 적절한 시약, 출발 물질 및 정제 방법을 치환하는 방법을 알 수 있을 것이다.

실시예 9

<425> **화합물 83:** 1-[(4-사이아노페닐메틸)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논 1-[(4-사이아노페닐메틸)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논의 제조: 1-아미노-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논 염산염(350 mg, 0.93 mmol), THF(4.5 mL) 및 4-사이아노페닐알데히드(131 mg, 1.0 mmol)의 용액을 50°C에서 30분 동안 교반하고 나서, 빙욕 중에서 냉각시키고, 빙초산(3.5 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물에 NaCNBH_3 (183 mg, 2.9 mmol)를 첨가하였다. 이 반응물을 상기 저온에서 2시간 교반하고, 아세트산 에틸 및 H_2O 를 첨가하였다. 이 혼합물은 고형 NaHCO_3 에 의해 염기성으로 하고, 유기상을 10% 수성 NaHCO_3 및 식염수로 세척하였다. 유기상을 건조(Na_2SO_4)시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카(45% 아세트산 에틸/헥세인) 상에서 정제시켜, 목적으로 하는 생성물 167 mg(수율 40%)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.65 (m, 2H), 7.56 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 6.84 (m, 2H), 4.20 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.48 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.06 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). MS 455 (MH^+). $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$ 의 분석 계산치: C, 73.98, H, 6.65, N, 12.33. 확인치: C, 73.68, H, 6.65, N, 12.08.

실시예 10

<428> **화합물 84:** 4-(3,4-다이메틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-1-[(피리딘-4-일메틸)아미노]-이미다졸리딘-2-온

<429> **화합물 85:** {4-(3,4-다이메틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소-이미다졸리딘-1-일}-카밤산 tert-뷰틸 에스터

<430> {4-(3,4-다이메틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소-이미다졸리딘-1-일}-카밤산 tert-뷰틸 에스터의 제조: CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중의 1-아미노-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논 염산염(500 mg, 1.3 mmol)의 용액에 후니그의 염기(0.28 mL, 1.6 mmol)를 첨가하고 나서, CH_2Cl_2 (1.0 mL) 중의 다이-tert-뷰틸다이카보네이트(312 mg, 1.4 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 용액을 18시간 교반하고, 0.1N 수성 HCl (2×) 및 10% 수성 NaHCO_3 로 세척하였다. 유기상을 건조(Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 헥세인 중에서 분쇄시키고, -20°C까지 잠시 동안 냉각시키고 나서, 용매를 따라버리고, 얻어진 고형물을 회수하여 목적으로 하는 화합물 500 mg(수율 87%)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.16 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.05 (m, 4H), 6.82 (m, 2H), 4.35 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 1.53 (s, 9H). MS 440 (MH^+). $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$ 의 분석 계산치: C, 68.31, H, 7.57, N, 9.56. 확인치: C, 68.09, H, 7.48, N, 9.24.

<431> N-{4-(3,4-다이메틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소-이미다졸리딘-1-일}-3,3-다이메틸-N-페리딘-4-일메틸뷰티라마이드의 제조: {4-(3,4-다이메틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소-이미다졸리딘-1-일}-카bam산 tert-뷰틸 에스터(459 mg, 1.04 mmol), 4-피콜릴 클로라이드 염산염(257 mg, 1.57 mmol) 및 DMF(5.5 mL)의 혼합물을 빙욕 중에서 냉각시키고, 광유(mineral oil)(165 mg, 4.13 mmol) 중의 60% NaH를 첨가하였다. 이 반응물을 빙욕 중에서 3시간 교반하고, 열음/물로 급랭시켰다. 얻어진 혼합물을 아세트산 에틸로 추출하고, 아세트산 에틸층을 pH 5.8의 포스페이트 완충액 및 식염수로 세척하였다. 유기상을 건조(Na_2SO_4)시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 실리카(80% 아세트산 에틸/헥세인) 상에서 정제시켜 목적으로 하는 화합물 210 mg (수율 38%)을 수득하였고, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS 531 (MH^+).

<432> 4-(3,4-다이메틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-1-[(페리딘-4-일메틸)아미노]-이미다졸리딘-2-온의 제조: CH_2Cl_2 (1.5 mL) 중의 N-{4-(3,4-다이메틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소-이미다졸리딘-1-일}-3,3-다이메틸-N-페리딘-4-일메틸-뷰티라마이드(205 mg, 0.386 mmol)의 용액을 빙욕 중에서 냉각시키고, 트라이에틸실레인(0.129 mL, 0.81 mmol)을 첨가하고 나서, 트라이플루오로아세트산(1.5 mL)을 첨가하였다. 상기 빙욕을 제거하고, 이 반응물을 주위 온도에서 2.5시간 교반하였다. 상기 반응물을 오일까지 농축시키고, 아세트산 에틸 중에 용해시키고, 10% 수성 NaHCO_3 및 식염수로 세척하였다. 유기상을 건조(Na_2SO_4)시키고, 2N HCl/에터(0.7 mL)로 처리하고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고형물을 다이클로로메테인/에터로부터 재결정시켜, 목적으로 하는 화합물 174 mg(수율 76%)을 수득하였다. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8.92 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 8.21 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.00 (m, 4H), 6.82 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 4.38 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.14 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). MS 431 (MH^+). $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$ 의 분석 계산치: C, 62.03, H, 6.41, N, 11.13. 확인치: C, 61.99, H, 6.41, N, 11.13.

<433> 다음은 화학식 IV를 지닌 화합물의 비제한적인 예이다.

<434> **화합물 86:** 1-(사이클로프로필메틸아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.53 (s, 2H), 7.15 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.03 (m, 4H), 6.82 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.32 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.84 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.38 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 2.95 (m, 3H), 2.69 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.05 (m, 1H), 0.58 (m, 2H), 0.32 (m, 2H). $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ 의 분석 계산치: C, 61.53; H, 6.35; N, 8.28. 확인치: C, 61.89; H, 6.57; N, 8.04.

<435> **화합물 87:** 1-벤질아미노-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[4-(tert-뷰틸)페닐]-2-이미다졸리디논: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.39 (m, 6H), 7.11 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.24 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.53 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.13 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 2.79 (m, 3H), 1.37 (s, 9H). MS m/z (ESI, 양성): 458 [$\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ 의 분석 계산치: C, 67.13; H, 6.36; N, 7.58. 확인치: C, 67.40; H, 6.09; N, 7.76.

<436> **화합물 88:** 1-벤질아미노-4-(3,4-다이메틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-이미다졸리디논: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.44 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.11 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.89 (m, 5H), 4.18 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.53 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.12 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.27 (d, $J=5.4$ Hz, 6H). MS m/z (ESI, 양성): 430 [$\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ 의 분석 계산치: C, 66.15; H, 5.93; F, 10.82; N, 7.98. 확인치: C, 66.50; H, 6.09; F, 11.13; N, 8.21.

<437> **화합물 89:** 1-[(4-플루오로페닐메틸)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.38 (m, 2H), 7.12 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.05 (m, 4H), 6.93 (m, 2H), 6.83 (m, 2H), 4.20 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.48 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). MS 448 (MH^+).

$C_{27}H_{30}FN_3O_2$ 의 분석 계산치: C, 72.46, H, 6.76, N, 9.39. 확인치: C, 72.36, H, 6.42, N, 9.12.

<438> **화합물 90:** 1-[(4-(다이메틸아미노)페닐메틸)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-메톡시페닐)-2-օ미다졸리디논. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.47 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.4$ Hz, 4H), 6.98 (m, 5H), 6.82 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.55 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 3.30 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.01 (s, 6H), 2.68 (m, 2H). MS 475 (MH^+). $C_{28}H_{34}N_4O_3 \cdot 1\frac{1}{2}HCl$ 의 분석 계산치: C, 63.54; H, 6.76; N, 10.59. 확인치: C, 63.19; H, 6.65; N, 10.30.

<439> **화합물 91:** 1-[(4-(다이메틸아미노)페닐메틸)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[4-(tert-부틸)페닐]-2-օ미다졸리디논: 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.90 (s, 4H), 7.37 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.68 (m, 2H), 4.37 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.98 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.78 (m, 4H), 3.60 (m, 1H), 3.16 (s, 6H), 2.72 (m, 3H), 1.29 (s, 9H). MS m/z (ESI, 양성): 501 (MH^+). $C_{31}H_{42}Cl_2N_4O_2$ 의 분석 계산치: C, 64.91; H, 7.38; N, 9.77. 확인치: C, 65.24; H, 7.71; N, 10.02.

<440> **화합물 92:** 1-[(4-(다이메틸아미노)페닐메틸)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-օ미다졸리디논: 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.52 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.33 (bs, 2H), 7.16 (d, $J=7.8$ Hz, 4H), 6.82 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.53 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.84 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.34 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.03 (s, 6H), 2.73 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). MS 473 (MH^+). $C_{29}H_{36}N_4O_2 \cdot 2HCl$ 의 분석 계산치: C, 63.85, H, 7.02, N, 10.27. 확인치: C, 64.18, H, 6.78, N, 10.07.

<441> **화합물 93:** 1-[(파리딘-2-일메틸)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-օ미다졸리디논: 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 8.43 (m, 2H), 7.89 (bs, 3H), 7.08 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.96 (m, 4H), 6.74 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). MS 431 (MH^+). $C_{26}H_{30}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ 의 분석 계산치: C, 59.89, H, 6.58, N, 10.74. 확인치: C, 59.73, H, 6.62, N, 10.48.

<442> **화합물 94:** 1-[(파리딘-3-일메틸)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-օ미다졸리디논: 1H NMR ($DMSO-d_6 + 1\% TFA-d$) δ 9.07 (s, 1H), 8.91 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J=5.7, 7.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.95 (m, 4H), 6.79 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.37 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.69 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.13 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). MS 431 (MH^+). $C_{26}H_{30}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot 3H_2O$ 의 분석 계산치: C, 56.01, H, 6.87, N, 10.05. 확인치: C, 56.19, H, 6.47, N, 9.81.

<443> **화합물 95:** 1-[(파리딘-4-일메틸)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-(tert-부틸)페닐)-2-օ미다졸리디논: 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 8.89 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 8.17 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 7.39 (2H, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.39 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.69 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 1.29 (s, 9H). MS 459 (MH^+). $C_{28}H_{34}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$ 의 분석 계산치: C, 62.22; H, 6.90; N, 10.37. 확인치: C, 62.54; H, 6.69; N, 10.18.

<444> 이하의 화합물을 위해서, 출발 물질인 3-클로로메틸퀴놀린 염산염은 문헌 [Am. Chem. Soc. (1955), Vol. 77, 1054-1055]에 기재된 방법에 따라 제조되며, 이 문헌은 참조로 여기에 포함된다.

<445> **화합물 96:** 4-(3,4-다이메틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-1-[(퀴놀린-3-일메틸)-아미노]-2-օ미다졸리디논: 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 9.44 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.49 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J=8.1$ Hz,

1H), 8.16 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (m, 4H), 6.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.40 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.79 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.13 (s, 3H). MS 481 (MH^+). FAB-HRMS: $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$ 의 분석 계산치: 481.2604. 확인치: 481.2583.

<446> **화합물 97:** 1-[페닐에틸]아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-օ미다졸리디논: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.34 (m, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.84 (m, 2H), 4.60 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.31 (m, 3H), 2.88 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.56 (m, 1H, DMSO와 중첩), 2.25 (s, 6H). MS 444 (MH^+). FAB-HRMS: $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$ 의 분석 계산치: 444.2651. 확인치: 444.2636.

<447> **화합물 98:** 1-[(4-(1H-օ미다졸-1-일)페닐메틸)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-օ미다졸리디논: ^1H NMR (DMSO-d₆ + 1% TFA) δ 9.85 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (m, 4H), 7.84 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.60 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.47 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.58 (m, 1H, DMSO와 중첩), 2.25 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). MS 496 (MH^+). $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ 의 분석 계산치: C, 62.39, H, 6.28, N, 12.13. 확인치: C, 62.72, H, 6.27, N, 11.75.

<448> 다음은 본 발명에 따른 화합물의 비제한적인 예이다.

<449> **화합물 99:** 1-N-[2-(օ미다졸-1-일)에틸]-N-[아이소-뷰티로일]아미노-3-[2-(4-메톡시페닐)-에틸]-4-[(4-tert-뷰틸)페닐]-2-օ미다졸리디논. ^1H NMR (DMSO-d₆) 7.8 (brd, 1H), 7.6 (brd, 1H), 7.4 (brm, 4H), 7.25 (brd, 1H), 7.1 (brd, 2H), 6.9 (brd, 2H), 4.4 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.7 (m, 4H), 2.8-2.4 (m, 3H), 1.3 (brs, 15H). FAB-HRMS $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_3$ 의 분석 계산치: 532.3288; 확인치 532.3267 (MH^+).

<450> **화합물 100:** 1-N-[2-(օ미다졸-1-일)에틸]-N-[아세틸]아미노-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[(4-tert-뷰틸)페닐]-2-օ미다졸리디논. ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 7.6 (brs, 1H), 7.45 (brm, 3H), 7.33-7.2 (brm, 2H), 7.05 (brm, 2H), 6.8 (brm, 3H), 4.6 (brm, 1H), 4.3-4.0 (brm, 2H), 3.8 (brm, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.5 (brm, 2H), 3.3 (brm, 3H), 2.8-2.6 (brm, 2H), 1.8 (m, 3H), 1.3 (s, 9H). FAB-HRMS $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$ 의 계산치: 504.2975; 확인치 504.2959 (MH^+).

<451> **화합물 101:** 1-[(파리딘-3-일)메틸설포닐]아미노-3-(3-페닐프로필)-4-(4-메톡시페닐)-2-օ미다졸리디논: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.84 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 1.2, 3.6 Hz, 1H), 7.95 (dt, J = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.23 (m, 6H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.54 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.46 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.56 (m, 2H), 1.74 (m, 2H). (MS) 481 (MH^+), 479 ($\text{M}-\text{H}^-$). $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ 의 분석 계산치: C, 62.48; H, 5.87; N, 11.66. 확인치: C, 62.89; H, 5.93; N, 11.58.

<452> **화합물 102:** 1-[[2-(9H-플루오렌-9-일메톡시)-2-옥소에틸]설포닐아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-օ미다졸리디논. HPLC 체류 시간 6.011 분, (MS) 652 (MH^+).

<453> **화합물 103:** N-(4-(3,4-다이메틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소-아미다졸리딘-1-일)-3,3-다이메틸-N-파리딘-4-일메틸뷰티라마이드.

<454> **화합물 104:** 1-[(2-아미노-2-옥소에틸)설포닐아미노]-3-[3-(4-메톡시페닐)프로필]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-օ미다졸리디논: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.82 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.57 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.98 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.49 (m, 2H),

1.93 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.03 (m, 2H), 0.73 (m, 2H). MS 487 (MH^+). $C_{24}H_{30}N_4O_5S \cdot \frac{3}{4}H_2O$ 의 분석 계산치: C, 57.64; H, 6.35; N, 11.20. 확인치: C, 57.73; H, 6.11; N, 10.91.

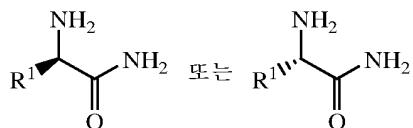
<455> 거울상 이성질체-선택적 합성

<456> 본 발명의 화합물은 이하의 반응 계획안 I 및 실시예 11에 개략적으로 설명된 방법을 이용해서 1-N-아미노-2-아미다졸리디논 중간체를 제조함으로써 증강된 거울상 이성질체 순도로 제조될 수 있다. 실시예 12는, 카이럴 화합물을, 증강된 거울상 이성질체 순도를 지닌 본 발명의 Kv1.5 칼륨 채널 억제제로 전환시키는 절차를 예시하고 있다. 여기서 "증강된 거울상 이성질체 순도"란 용어는 본 방법의 단계 (c)에서 형성된 최종 2-옥소졸리디논이 하나의 광학 이성질체, 즉, R 또는 S 거울상 이성질체로서 존재하는 단리된 물질을 적어도 90% 지니는 최종 생성물을 의미한다. 많은 경우에 있어서, 광학적 순도는 적어도 95% 광학 이성질체이며, 이하의 실시예 11에 기재된 절차에 있어서, 단리된 물질의 99.5%는 R 입체 형태를 지녔다. 그러나, 당업자에게 공지된 절차를 이용함으로써, 단계 (c)에서 형성된 생성물의 광학적 순도는 그들의 거울상 이성질체 순도에 있어서 더욱 증강될 수 있다.

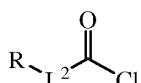
<457> 반응 계획안 I

<458> 다음은 증강된 거울상 이성질체 순도를 지닌 본 발명의 예시적인 화합물을 제조하기 위한 절차의 제1반복부이며, 단위 R, R^1 및 L은 상기 본 명세서에 정의된 바와 같다:

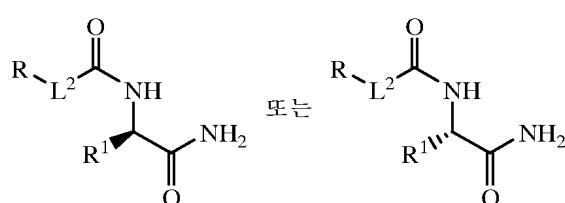
<459> (a)(i) 염기의 존재 하에 하기 화학식:



<461> 을 지니는 카이럴 2-아미노아마이드를 하기 화학식:

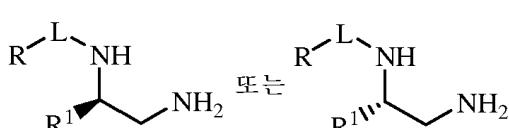


<463> (식 중, L^2 는 화학식 $-[C(R^{9a}R^{9b})]_j-$ 를 지닌 단위이고, 지수 j는 1 또는 2임)을 지니는 산 염화물과 반응시켜, 하기 화학식:



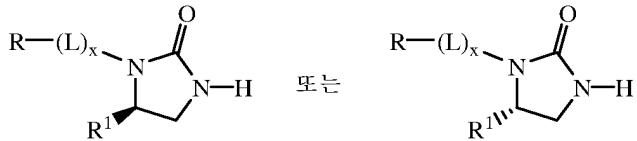
<465> 을 지니는 카이럴 다이-아마이드를 형성하는 단계;

<466> (b) 상기 단계 (a)에서 형성된 카이럴 다이-아마이드를 환원제와 반응시켜, 하기 화학식:



<468> 을 가지는 다이-아민을 형성하는 단계;

<469> (c) 상기 단계 (b)에서 형성된 다이-아민을, 카보닐기를 도입할 수 있는 능력을 가진 시약과 반응시켜, 하기 화학식:

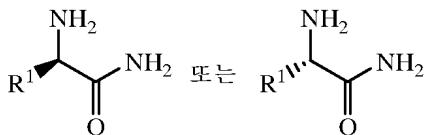


<471> 을 지니는 2-이미다졸리디논을 형성하는 단계(여기서, 상기 2-이미다졸리디논은 상기 단계 a)의 카이럴 2-아미노아마이드와 동일한 입체 형태를 적어도 90% 지님); 및

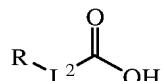
<472> (d) 단계 (c)에서 형성된 2-이미다졸리디논을 이미다졸리디논 고리 상에 아미노 단위를 도입할 수 있는 능력을 가진 시약과 반응시켜 1-N-아미노-2-이미다졸리디논을 형성하는 단계.

<473> 또는 본 방법의 제2반복부에 있어서, 단계 (a)(i)는 다음과 같이 (a)(ii)로 대체되도록 적절하게 변경될 수 있다:

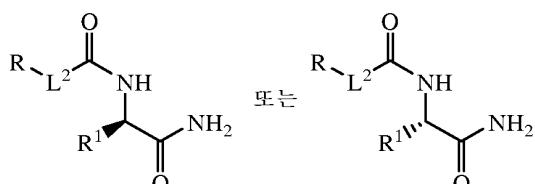
<474> (a)(ii) 웨타이드 커플링 시약의 존재 하에 하기 화학식:



<476> 을 지니는 카이럴 2-아미노아마이드를 하기 화학식:



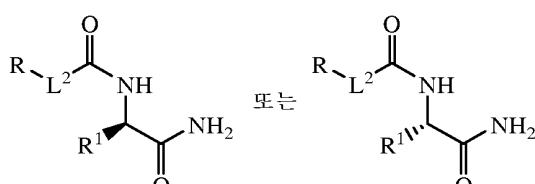
<478> (식 중, L²는 화학식 $-[C(R^{9a}R^{9b})]_j-$ 를 지닌 단위이고, 지수 j는 1 또는 2임)을 지니는 산과 반응시켜, 하기 화학식:



<480> 을 지니는 카이럴 다이-아마이드를 형성하는 단계.

<481> 다음은 본 발명의 방법을 포함하는 단계의 설명이다.

<482> 단계 (a) 하기 화학식의 카이럴 다이-아마이드의 형성:



<484> 단계 (a)(i)는 본 발명의 방법의 제1반복부이며, 카이럴 다이-아마이드를 형성하기 위한 2-아미노아마이드와 산 염화물의 커플링에 관한 것이다.

<485> 이 단계는 산 염화물 또는 2-아미노아마이드와 반응하지 않는 용매의 존재 하에 임의로 수행될 수 있다. 상기 용매의 비제한적인 예로는 다이메틸폼아마이드, 다이메틸아세트아마이드, 테트라하이드로퓨란, 염화메틸렌, 클로로폼, 1,2-다이클로로에테인, 1,1,1-트라이클로로에테인, 1,2-다이메톡시에테인, tert-뷰틸 메틸 에터, 2-메틸테트라하이드로퓨란, 다이에틸렌 글라이콜 디아메틸 에터, 다이옥시인 및 디아메틸설록사이드로부터 선택된 용매를 들 수 있다. 다른 반복예에 있어서, 물은 당업자에게 공지된 소정의 조건 하에서 이 반응을 위한 공용매로서 사용될 수 있다.

<486> 단계 (a)(i)는 염기의 존재 하에 수행된다. 단계 (a)(i)의 제1반복부로서, 본 발명의 방법에서 사용될 수 있는 염기의 비제한적인 예로는 트라이에틸아민, N-메틸몰폴린, 다이아이소프로필메틸아민, 다이아이소프로필-에틸아민, 피리딘, 루티딘 및 N-메틸파페리딘으로부터 선택된 염기를 들 수 있다. 단계 (a)(i)의 제2반복부에 있어서, 또한, 물이 공용매로서 존재하는 소정의 조건에 있어서, 본 발명의 방법에서 사용될 수 있는 염기의 비제한적인 예로는 중탄산 나트륨, 탄산 나트륨, 수산화 나트륨, 탄산 칼륨 및 수산화 칼륨을 들 수 있다.

<487> 단계 (a)(ii)는 본 발명의 방법의 제2반복부이며, 이것은 카이렐 다이-아마이드를 형성하기 위해 웹타이드 커플링 시약의 존재 하에 2-아미노아마이드와 산의 커플링에 관한 것이다.

<488> 이 단계를 위해 이용될 수 있는 커플링 시약은 당업자에게 충분히 공지된 것이고, 이것은 다음과 같은 비제한적인 예를 포함한다:

i) 벤조트라이아졸-1-일-옥시-트ライ스-(다이메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(BOP);

ii) N,N'-카보닐다이이미다졸(CDI);

iii) 다이사이클로헥실카보다이이미드(DCC);

iv) 3-(다이에톡시포스포릴옥시)-3H-벤조[d][1,2,3] 트라이아진-4-온(DEPBT);

v) N,N'-다이아이소프로필카보다이이미드(DIC);

vi) 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드 염산염(EDC);

vii) 2-(1H-7-아자벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메테인아미늄 (HATU);

viii) 0-벤조트라이아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄-헥사플루오로-포스페이트(HBTU);

ix) 1H-벤조트라이아졸륨 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-5-클로로-헥사플루오로포스페이트(1-),3-옥사이드 (HCTU);

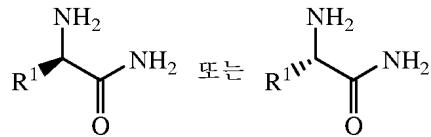
x) 벤조트라이아졸-1-일-옥시트라이피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBOP);

xi) 0-(벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU); 및

xii) 4,5-다이사이아노이미다졸.

<501> 이 단계는 용매의 존재 하에 임의로 수행될 수 있고, 상기 용매의 비제한적인 예로는 다이메틸폼아마이드, 다이메틸아세트아마이드, 테트라하이드로퓨란, 염화메틸렌, 클로로폼, 1,2-다이클로로에테인, 1,1,1-트라이클로로에테인, 1,2-다이메톡시에테인, tert-부틸메틸 에터, 2-메틸테트라하이드로퓨란, 다이에틸렌 글라이콜 다이메틸 에터, 다이옥세인 및 다이메틸설포사이드로부터 선택된 용매를 들 수 있다. 다른 반복부에 있어서, 물은 당업자에게 공지된 소정의 조건 하에서 이 반응을 위한 공용매로서 사용될 수 있다.

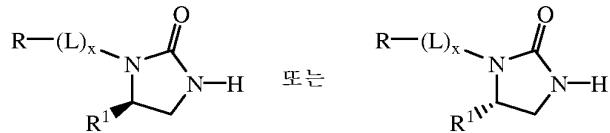
<502> 단계 (b) 하기 화학식을 지니는 다이-아민의 형성:



<504> 단계 (b)는 카이렐 다이아민을 형성하기 위해 단계 (a)에서 형성된 카이렐 다이-아마이드를 환원제와 반응시키는 것에 관한 것이다. 단계 (b)에 이용하는 데 적합한 환원제의 비제한적인 예로는 BH3:DMS, BH3:THF, B2H6, AlH3, AlCl3-LiAlH4, NaBH4-유기산 복합체, NaBH4-BF3Et2O 및 나트륨 비스(2-메톡시에톡시)-알루미늄 하이드라이드로부터 선택된 것을 들 수 있다.

<505> 이 단계는 용매의 존재 하에 임의로 수행될 수 있고, 상기 용매의 비제한적인 예로는 테트라하이드로퓨란, 다이에틸 에터 및 tert-부틸메틸 에터로부터 선택된 용매를 들 수 있다.

<506> 단계 (c) 하기 화학식을 지니는 카이럴 2-이미다졸리디논의 형성:

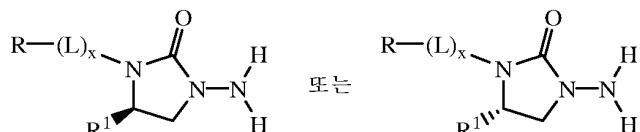


<507>

<508> 단계 (c)는 단계 (b)에서 형성된 다이-아민을, 카보닐기를 도입할 수 있는 능력을 지닌 시약과 반응시키는 것에 관한 것이다. 카보닐기를 도입할 수 있는 능력을 지니고 이에 따라 단계 (b)에서 형성된 화합물을 2-이미다졸리디논으로 고리화하는 시약의 비제한적인 예는 1,1'-카보닐다이이미다졸, 포스겐, 트라이포스겐, 다이메틸 피로카보네이트 및 다이-tert-부틸-피로카보네이트로부터 선택된 시약이다.

<509> 이 단계는 용매의 존재 하에 임의로 수행될 수 있고, 해당 용매의 비제한적인 예로는 아세토나이트릴, 다이메틸 폼아마이드, 다이메틸아세트아마이드, 테트라하이드로퓨란, 염화메틸렌, 클로로폼, 1,2-다이클로로에테인, 1,1,1-트라이클로로에테인, 1,2-다이메톡시에테인, tert-부틸메틸 에터, 2-메틸테트라하이드로-퓨란, 다이에틸 렌 글라이콜 디아메틸 에터, 다이옥시인 및 다이메틸설록사이드로부터 선택된 용매를 들 수 있다.

<510> 단계 (d) 하기 화학식을 지니는 1-N-아미노-2-이미다졸리디논 중간체의 형성:



<511>

<512> 단계 (d)는 아미노기가 2-이미다졸리디논 고리의 1-위치에서 형성되는 조건 하에 단계 (c)에서 형성된 2-이미다졸리디논을 반응시키는 것에 관한 것이다.

<513> 이 단계의 제1반복부는 2개의 단계 과정을 통한 아미노 단위의 도입에 관한 것으로, 제1단계 (d)(i)은 유기산, 예를 들어, 빙초산의 존재 하에 카이럴 2-이미다졸리디논을 아질산 나트륨과 반응시키는 것을 포함한다. 이와 같이 해서 단계 (d)(i)에서 형성된 반응 중간체는 이어서 제2단계 (d)(ii)에서 환원된다. 사용하기에 적합한 환원제의 비제한적인 예로는 아연 금속을 포함한다. 이 반복부에 있어서, 단계 (d)(i)에서의 유기산은 상기 두 단계 모두에서 적합한 용매로서 역할할 수 있다.

<514> 하나의 반복 내에서의 카이럴 1-N-아미노-2-이미다졸리디논은 99% 거울상 이성질체 과량보다 많이 존재하고, 이것은 본 발명의 Kv1.5 칼륨 채널 차단제의 제조에 직접 이용하기에 적합하다.

<515> 다음은 증강된 거울상 이성질체 순도를 지닌 본 발명에 따른 화합물의 제조의 구체적인 예이다. 능숙한 전문가라면, 증강된 거울상 이성질체 순도를 지닌 본 발명의 추가의 화합물을 제조하기 위해, 당업자에게 공지된 적절한 시약, 출발 물질 및 정제 방법을 치환하는 방법을 알 수 있을 것이다.

실시예 11

<517> 화합물 105: 1-아미노-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(R)-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논

<518> 2-(R)-(4-메톡시페닐)-2-[2-(4-메톡시페닐)아세틸아미노]-아세트아마이드의 제조: 다이메틸폼아마이드(2 ℓ) 중의 (R)-2-아미노-2-(4-메톡시페닐)아세트아마이드(200 g, 1.11 mol), 트라이에틸아민(124 g, 1.22 mol)의 용액을 빙욕 중에서 5°C까지 냉각시키고, 염화(4-메톡시페닐)아세틸(225 g, 187 ml, 1.22 mol)을, 온도를 5°C 내지 7°C의 범위로 유지하는 속도에서 적가하였다. 상기 저온에서 추가로 1.5시간 교반한 후, 이 반응 용액을 물(12 ℓ)을 수용하는 용기로 옮겼다. 정치 시 형성된 고형물을 회수하고 물로 여러번 헹구었다. 회수된 물질을 일정 중량으로 건조시켜, 목적으로 하는 생성물 323.9 g(수율 89%)을 수득하였다. 카이럴 HPLC에 의한 분석 결과, 98.6% 거울상 이성질체 순도를 나타내었다.

<519> 1-(R)-(4-메톡시페닐)-N¹-[2-(4-메톡시페닐)에틸]에테인-1,2-다이아민의 제조: THF(2 ℓ) 중의 2-(R)-(4-메톡시페닐)-2-[2-(4-메톡시페닐)-아세틸아미노]-아세트아마이드(316 g, 0.96 mol)의 용액을 35°C까지 가열하고, 보레인 다이메틸 설파이드(428 ml, 4.28 mol)를 대략 1시간에 걸쳐서 첨가한 후, 이 반응물을 18시간 가열환류시켰다. 이 반응 용액을 8°C까지 냉각시킨 후, 해당 용액의 pH가 대략 1이 될 때까지 충분한 3N HCl(대략 400 ml)을 첨가하였다. 이어서, 이 반응 용액을 1시간 가열 환류시켰다. 다음에, 이 반응물을 냉각시키고, 25% 수성

NaOH(300 mL)를 서서히 첨가하여 pH를 8로 조정하였다. 전체 반응 용액을 CH₂Cl₂(3 L) 및 물(1.5 L)의 혼합물을 수용하는 용기 속에 부었다. 유기층을 따라버리고, 수층을 CH₂Cl₂(1.5 L)로 처리하였다. 유기층을 합하여, 식염수(2.5 L)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 중 제거하여 목적으로 하는 생성물 302 g (정량적 수율)을 호박색 오일로서 수득하였다.

<520> 5-(R)-(4-메톡시페닐)-1-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-이미다졸리디논의 제조: 아세트산에틸(2.25 L) 중의 1-(R)-(4-메톡시페닐)-N¹-[2-(4-메톡시페닐)에틸]에테인-1,2-다이아민(446 g, 1.48 mol)의 용액을 수육 중에 넣고, 1,1'-카보닐다이이미다졸(264 g, 1.62 mol)을 조금씩 첨가하였다. 이어서, 이 반응물을 1.5시간 가열 환류시킨 후, 해당 용액을 냉각시키고, 1N HCl(2 × 1.5 L), 식염수 (2 × 1.5 L)로 처리하고 나서, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 상기 저온에서 빠져나왔다. 정치시킨 후 형성된 석출물을 여과에 의해 제거하고 용매를 감압 하에 제거하여, 목적으로 하는 생성물 468 g(수율 96%)을 수득하였다. 이와 같이 해서 수득된 생성물의 카이럴 HPLC 결과, 목적으로 하는 (R) 거울상 이성질체를 99.5% 지니는 것으로 밝혀졌다.

<521> 1-아미노-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(R)-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논의 제조: 빙초산(2.2 L) 중의 5-(R)-(4-메톡시페닐)-1-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-이미다졸리디논(257 g, 0.79 mol)의 용액을 13°C까지 냉각시켰다. 여기에, 물(380 mL) 중의 아질산 나트륨(76 g, 1.1 mol)의 용액을 적가하고, 이 반응물을 추가로 1.5시간 교반하였다. 이어서, 이 용액을 5°C까지 냉각시키고, 아연진(194 g, 297 g-atm)을 약 90분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 그 후, 얻어진 혼탁액을 물(2 L)에 붓고, CH₂Cl₂(2 L)를 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 빙욕 중에서 냉각시키고, 진한 NH₄OH(2480 mL)로 처리하였다. 이 용액을 교반하고, 유기상을 따라버렸다. 수층을 추가로 CH₂Cl₂(2 L)로 처리하고, 유기 세척액을 합하여, 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 나서, 감압 하에 용매를 제거하여 조질의 생성물을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.14 (d, J=8.81, 2H, ArH), 7.00 (d, J=8.81, 2H, ArH), 6.88 (d, J=8.51, 2H, ArH), 6.79 (d, J=8.51, 2H, ArH), 4.24 (m, 1H), 3.81 (s, 3H, CH₃), 3.77 (s, 3H, CH₃), 3.51-3.72 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.51-2.95 (m, 3H), 1.48-1.80 (br s, 2H).

<522> 다음은 본 발명의 방법에 의해 형성된 카이럴 1-N-아미노-2-이미다졸리디논의 비제한적인 예이다.

실시예 12

화합물 106: 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(R)-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논

<525> 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(R)-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논의 제조: 디이클로로메테인(2.35 L) 및 피리딘(174 mL, 2.15 mol) 중의 1-아미노-3-[2-(4-메톡시페닐)-에틸]-4-(R)-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논(247 g, 0.72 mol)의 용액을 빙욕 중에서 18°C까지 냉각시켰다. 여기에 염화 메테인설포닐(73 mL, 0.94 mol)을 적가하였다. 이 반응물을 상기 저온에서 2.5시간 교반하고 나서, 0.5N HCl(2 × 1.5 L), 식염수(2 × 1.5 L)로 세척하고, 건조시켰다(Na₂SO₄). 이어서 용매를 진공 중 제거하여, 목적으로 하는 생성물(75%)과 미반응 출발 물질(25%)의 혼합물을 수득하였고, 이것은 액체 크로마토그래피에 분리되었다.

[α]²⁰_D -39.83 (c 0.89, CHCl₃), ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.16 (d, J=8.81, 2H, ArH), 7.02 (d, J=8.51, 2H, ArH), 6.91 (d, J=8.81, 2H, ArH), 6.80 (d, J=8.81, 2H, ArH), 4.41 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.82 (s, 3H, CH₃), 3.77 (s, 3H, CH₃), 3.60-3.72 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.03 (s, 3H, CH₃), 2.87-2.98 (m, 1H), 2.53-2.79 (m, 3H). MS 418 (M⁺). C₂₁H₂₇N₃O₄S · 1/4H₂O의 분석 계산치: C, 59.77, H, 6.57, N, 9.96.

확인치: C, 59.82, H, 6.06, N, 9.85. FAB-HRMS: C₂₁H₂₇N₃O₄S의 분석 계산치: 418.18005. 확인치: 418.17960.

<526> 본 발명에 따른 추가의 화합물로는 다음과 같은 것들을 들 수 있다:

화합물

107:

N-{(4S)-4-(4-메톡시페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}메테인설폰아마이드; HRMS: C₂₀H₂₅N₃O₅S + H⁺의 계산치, 420.15877; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치(Obs'd)), 420.1592; HPLC 체류 시간, 2.8분.

<528> **화합물 108: tert-뷰틸 {4-(3,4-다이메틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}(퀴놀린-**

3-일메틸)카바메이트; HRMS: C₃₅H₄₀N₄O₄ + H⁺의 계산치, 581.31223; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 581.3127; HPLC 체류 시간, 3.4분.

<529> **화합물 109:** tert-뷰틸 [2-(4-(4-tert-뷰틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일)아미노)-2-옥소에틸] 메틸카바메이트; CHN 분석: C:71.75, H:6.83, N:9.38, C₃₅H₄₀N₄O₄+0.25H₂O의 계산치, C:71.83, H:6.98, N:9.57; HPLC 체류 시간, 5.95분.

<530> **화합물 110:** 1-아미노-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[4-(트라이플루오로메톡시)페닐]이미다졸리딘-2-온; HRMS: C₁₉H₂₀F₃N₃O₃ + H⁺의 계산치, 396.15295; 확인치(ESI, [M+H]⁺), 396.1535; HPLC 체류 시간, 2.9분.

<531> **화합물 111:** N-{4,4-다이에틸-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}메테인셀폰아마이드; HRMS: C₁₇H₂₇N₃O₄S + H⁺의 계산치, 370.17950; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 370.1799; HPLC 체류 시간, 2.8분.

<532> **화합물 112:** 4-(4-tert-뷰틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-1-피페라진-1-일이미다졸리딘-2-온; HRMS: C₂₆H₃₆N₄O₂ + H⁺의 계산치, 437.29110; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 437.2917; HPLC 체류 시간, 3.0분.

<533> **화합물 113:** N-{3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-메톡시페닐)-2-옥소이미다졸리딘-1-일}메테인셀폰아마이드; HRMS: C₂₁H₂₇N₃O₅S + H⁺의 계산치, 434.17442; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 434.1746; HPLC 체류 시간, 2.9분.

<534> **화합물 114:** N-{4-(4-사이클로프로필페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}-2-(메틸설포닐)에테인셀폰아마이드; HRMS: C₂₄H₃₁N₃O₆S₂ + H⁺의 계산치, 522.17270; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 522.1730; HPLC 체류 시간, 3.0분.

<535> **화합물 115:** 2-(4-(4-메톡시페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일)설파모일)아세트아마이드; HRMS: C₂₁H₂₆N₄O₆S + H⁺의 계산치, 463.16458; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 463.1651; HPLC 체류 시간, 2.7분.

<536> **화합물 116:** tert-뷰틸 ((4-(3,4-다이메틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일)설파모일)카바메이트; HRMS: C₂₅H₃₄N₄O₆S + H⁺의 계산치, 519.22718; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 519.2282; HPLC 체류 시간, 2.9분.

<537> **화합물 117:** 4-(4-tert-뷰틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-메틸피페라진-1-카복스아마이드; HRMS: C₂₈H₃₉N₅O₃ + H⁺의 계산치, 494.31257; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 494.3130; HPLC 체류 시간, 3.0분.

<538> **화합물 118:** N-[4-(4-tert-뷰틸페닐)-3-(2-(4-(다이메틸아미노)에톡시)페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일]메테인셀폰아마이드; HRMS: C₂₆H₃₈N₄O₄S + H⁺의 계산치, 503.26865; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 계산치), 503.2686; HPLC 체류 시간, 2.9분.

<539> **화합물 119:** 1-아미노-4-(4-tert-뷰틸페닐)-3-[3-(4-메톡시페닐)프로필]이미다졸리딘-2-온; HRMS: C₂₃H₃₁N₃O₂ + H⁺의 계산치, 382.24890; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 382.2495; HPLC 체류 시간, 3.1분.

<540> **화합물 120:** N-{4-(4-플루오로벤질)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}메테인셀폰아마이드; HRMS: C₂₀H₂₄FN₃O₄S + H⁺의 계산치, 422.15443; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 422.1551; HPLC 체류 시간, 2.9분.

<541> **화합물 121:** 4-(4-tert-뷰틸페닐)-1-{[2-(1H-이미다졸-1-일)에틸]아미노}-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]이미다졸리딘-2-온; HRMS: C₂₇H₃₅N₅O₂ + H⁺의 계산치, 462.28635; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 462.2868; HPLC 체류 시간, 3.1분.

<542> **화합물 122:** N-{4-(4-사이클로프로필페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}-2-피리딘-3-일아세트아마이드; HRMS: C₂₈H₃₀N₄O₃ + H⁺의 계산치, 471.23907; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 471.2397; HPLC 체류 시간, 2.9분.

<543> **화합물 123:** 4-(4-tert-뷰틸페닐)-1-{[4-(다이에틸아미노)벤질]아미노}-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]이미다졸리딘-2-온; HRMS: C₃₃H₄₄N₄O₂ + H⁺의 계산치, 529.35370; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 529.3545; HPLC 체류 시간,

3.6분.

- <544> **화합물 124:** 4-(4-사이클로프로필페닐)-1-(1,1-다이옥시도아이소티아졸리딘-2-일)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]이미다졸리딘-2-온; HRMS: $C_{24}H_{29}N_3O_4S + H^+$ 의 계산치, 456.19515; 확인치(ESI, [M+H]+ 관측치), 456.1958; HPLC 체류 시간, 3.0분.
- <545> **화합물 125:** N-{4-(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}-2-몰풀린-4-일에테인설폰아마이드; HRMS: $C_{26}H_{34}N_4O_7S + H^+$ 의 계산치, 547.22210; 확인치(ESI, [M+H]+ 관측치), 547.2225; HPLC 체류 시간, 2.7분.
- <546> **화합물 126:** N-{4-(4-메톡시페닐)-3-[3-(4-메톡시페닐)프로필]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}-1-(메틸설포닐)메테인설폰아마이드; HRMS: $C_{22}H_{29}N_3O_7S_2 + H^+$ 의 계산치, 512.15197; 확인치(ESI, [M+H]+ 관측치), 512.1520; HPLC 체류 시간, 2.8분.
- <547> **화합물 127:** N-{4-(4-사이클로프로필페닐)-3-[3-(4-메톡시페닐)프로필]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}-1-(메틸설포닐)메테인설폰아마이드; HRMS: $C_{24}H_{31}N_3O_6S_2 + H^+$ 의 계산치, 522.17270; 확인치(ESI, [M+H]+ 관측치), 522.1728; HPLC 체류 시간, 3.0분.
- <548> **화합물 128:** N-{4-뷰틸-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}메테인설폰아마이드; HRMS: $C_{17}H_{27}N_3O_4S + H^+$ 의 계산치, 370.17950; 확인치(ESI, [M+H]+ 관측치), 370.1799; HPLC 체류 시간, 2.9분.
- <549> **화합물 129:** 1-아미노-4-(4-플루오로벤질)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]이미다졸리딘-2-온; HRMS: $C_{19}H_{22}FN_3O_2 + H^+$ 의 계산치, 344.17688; 확인치(ESI, [M+H]+ 관측치), 344.1774; HPLC 체류 시간, 2.8분.
- <550> **화합물 130:** 4-{4-(4-tert-뷰틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}-N,N-다이메틸피페라진-1-카복스아마이드; HRMS: $C_{29}H_{41}N_5O_3 + H^+$ 의 계산치, 508.32822; 확인치(ESI, [M+H]+ 관측치), 508.3286; HPLC 체류 시간, 3.1분.
- <551> **화합물 131:** 1-아미노-4-(4-메톡시페닐)-3-(3-페닐프로필)이미다졸리딘-2-온. 이 화합물의 대안적인 명칭은 1-아미노-3-(3-페닐프로필)-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논이다; HRMS: $C_{19}H_{23}N_3O_2 + H^+$ 의 계산치, 326.18630; 확인치(ESI, [M+H]+ 관측치), 326.1863; HPLC 체류 시간, 2.8분.
- <552> **화합물 132:** 2-(N-(4-(4-사이클로프로필페닐)-3-(4-메톡시페네틸)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)설파모일)-N-(2-(다이메틸아미노)-2-옥소에틸)-N-메틸아세트아마이드; HRMS: $C_{28}H_{37}N_5O_6S + H^+$ 의 계산치, 572.25373; 확인치(ESI, [M+H]+ 관측치), 572.2541; HPLC 체류 시간, 2.9분.
- <553> **화합물 133:** N-{4-(3,4-다이메틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}-N-(페닐설포닐)벤젠설폰아마이드; HRMS: $C_{32}H_{33}N_3O_6S_2 + H^+$ 의 계산치, 620.18835; 확인치(ESI, [M+H]+ 관측치), 620.1885; HPLC 체류 시간, 3.5분.
- <554> **화합물 134:** N-{3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소-4-(1-페닐사이클로프로필)이미다졸리딘-1-일}-1-피리딘-3-일메테인설폰아마이드; HRMS: $C_{27}H_{30}N_4O_4S + H^+$ 의 계산치, 507.20605; 확인치(ESI, [M+H]+ 관측치), 507.2064; HPLC 체류 시간, 2.9분.
- <555> **화합물 135:** 메틸 3-아미노-4-(4-(3,4-다이메틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일)아미노벤조에이트; HRMS: $C_{28}H_{32}N_4O_4 + H^+$ 의 계산치, 489.24963; 확인치(ESI, [M+H]+), 489.2495; HPLC 체류 시간, 3.1분.
- <556> **화합물 136:** N-(사이클로프로필메틸)-2-((4R)-4-(4-메톡시페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일)설파모일)아세트아마이드; HRMS: $C_{25}H_{32}N_4O_6S + H^+$ 의 계산치, 517.21153; 확인치(ESI, [M+H]+ 관측치), 517.2118; HPLC 체류 시간, 2.9분.
- <557> **화합물 137:** N-{4-(4-플루오로페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}메테인설폰아마이드; HRMS: $C_{19}H_{22}FN_3O_4S + H^+$ 의 계산치, 408.13878; 확인치(ESI, [M+H]+ 관측치), 408.1394; HPLC 체류 시간, 2.8분.
- <558> **화합물 138:** 4-(3,4-다이메틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-1-[(1-메틸-1H-օ)미다졸-2-일)메틸]아미노)이미

다졸리딘-2-온; HRMS: C₂₅H₃₁N₅O₂ + H⁺의 계산치, 434.25505; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 434.2550; HPLC 채류 시간, 2.9분.

<559> **화합물 139:** N-{4-(4-플루오로페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}-1-피리딘-3-일메테인설폰아마이드; HRMS: C₂₄H₂₅FN₄O₄S + H⁺의 계산치, 485.16533; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 485.1660; HPLC 채류 시간, 2.9분.

<560> **화합물 140:** N-{3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소-4-(1-페닐사이클로프로필)이미다졸리딘-1-일}메테인설폰아마이드; HRMS: C₂₂H₂₇N₃O₄S + H⁺의 계산치, 430.17950; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 430.1801; HPLC 채류 시간, 2.9분.

<561> **화합물 141:** 1-아미노-4-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]이미다졸리딘-2-온; HRMS: C₂₁H₂₇N₃O₄ + H⁺의 계산치, 386.20743; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 386.2077; HPLC 채류 시간, 2.6분.

<562> **화합물 142:** N-[3-{2-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]에틸}-4-(4-메톡시페닐)-2-옥소이미다졸리딘-1-일]메테인설폰아마이드; HRMS: C₂₀H₂₃F₂N₃O₅S + H⁺의 계산치, 456.13992; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 456.1402; HPLC 채류 시간, 2.9분.

<563> **화합물 143:** N-{3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소-4-퀴놀린-6-일이미다졸리딘-1-일}메테인설폰아마이드; HRMS: C₂₂H₂₄N₄O₄S + H⁺의 계산치, 441.15910; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 441.1595; HPLC 채류 시간, 2.6분.

<564> **화합물 144:** N-{4-(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일)-3-[2-(3,4-다이메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}메테인설폰아마이드; HRMS: C₂₂H₂₇N₃O₇S + H⁺의 계산치, 478.16425; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 478.1648; HPLC 채류 시간, 2.6분.

<565> **화합물 145:** N-{4-사이클로헥실-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}메테인설폰아마이드; HRMS: C₁₉H₂₉N₃O₄S + H⁺의 계산치, 396.19515; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 396.1959; HPLC 채류 시간, 3.0분.

<566> **화합물 146:** tert-부틸 {4-(4-tert-부틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}[2-(1H-이미다졸-1-일)에틸]카바메이트; HRMS: C₃₂H₄₃N₅O₄ + H⁺의 계산치, 562.33878; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 562.3392; HPLC 채류 시간, 3.3분.

<567> **화합물 147:** N-{4-(4-terf-부틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}피라진-2-카복스아마이드; HRMS: C₂₇H₃₁N₅O₃ + H⁺의 계산치, 474.24997; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 474.2505; HPLC 채류 시간, 3.1분.

<568> **화합물 148:** N-{4-(4-tert-부틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}-1,1,1-트라이플루오로메테인설폰아마이드; HRMS: C₂₃H₂₈F₃N₃O₄S + H⁺의 계산치, 500.18254; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 500.1827; HPLC 채류 시간, 2.9분.

<569> **화합물 149:** N-{3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-옥소이미다졸리딘-1-일}메테인설폰아마이드; HRMS: C₁₉H₂₄N₄O₅S + H⁺의 계산치, 421.15402; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 421.1547; HPLC 채류 시간, 2.6분.

<570> **화합물 150:** 4-{4-(4-tert-부틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}피페라진-1-카복스아마이드; HRMS: C₂₇H₃₇N₅O₃ + H⁺의 계산치, 480.29692; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 480.2971; HPLC 채류 시간, 3.0분.

<571> **화합물 151:** N-{4-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}메테인설폰아마이드; HRMS: C₂₂H₂₉N₃O₆S + H⁺의 계산치, 464.18498; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 464.1854; HPLC 채류 시간, 2.8분.

<572> **화합물 152:** N-[4-(4-메톡시페닐)-2-옥소-3-{2-[4-(트라이플루오로메톡시)페닐]에틸}이미다졸리딘-1-일]메테인설폰아마이드; HRMS: C₂₀H₂₂F₃N₃O₅S + H⁺의 계산치, 474.13050; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 474.1309; HPLC 채류 시간, 3.1분.

- <573> **화합물 153:** N-{4-(4-메톡시페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}-1-(메틸설포닐)메테인설풀아마이드; HRMS: $C_{21}H_{27}N_3O_7S_2 + H^+$ 의 계산치, 498.13632; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 498.1366; HPLC 체류시간, 2.8분.
- <574> **화합물 154:** 1-아미노-3-{2-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]에틸}-4-(4-메톡시페닐)이미다졸리딘-2-온; HRMS: $C_{19}H_{21}F_2N_3O_3 + H^+$ 의 계산치, 378.16237; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 378.1627; HPLC 체류시간, 2.8분.
- <575> **화합물 155:** 1-{4-(3,4-다이메틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}-3-페닐유레아; HRMS: $C_{27}H_{30}N_4O_3 + H^+$ 의 계산치, 459.23907; 확인치(ESI, [M+H]⁺), 459.2393; HPLC 체류시간, 3.1분.
- <576> **화합물 156:** 1-아미노-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(1-페닐사이클로프로필)이미다졸리딘-2-온; HRMS: $C_{21}H_{25}N_3O_2 + H^+$ 의 계산치, 352.20195; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 352.2025; HPLC 체류시간, 2.8분.
- <577> **화합물 157:** N-{4-(3,4-다이메틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}-N-[(1-메틸-1H-օ)미다졸-2-일]메테인설풀아마이드; HRMS: $C_{26}H_{33}N_5O_4S + H^+$ 의 계산치, 512.23260; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 512.2333; HPLC 체류시간, 3.0분.
- <578> **화합물 158:** N-{4-(3,4-다이메톡시페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}메테인설풀아마이드; HRMS: $C_{21}H_{27}N_3O_6S + H^+$ 의 계산치, 450.16933; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 450.1695; HPLC 체류시간, 2.7분.
- <579> **화합물 159:** 1-아미노-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-메틸페닐)이미다졸리딘-2-온. 이 화합물의 대안적인 명칭은 1-아미노-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-메틸페닐)-2-이미다졸리디논이다; HRMS: $C_{19}H_{23}N_3O_2 + H^+$ 의 계산치, 326.18630; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 326.1866; HPLC 체류시간, 2.8분.
- <580> **화합물 160:** N-{4-뷰틸-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}-1-피리딘-3-일메테인설풀아마이드; HRMS: $C_{22}H_{30}N_4O_4S + H^+$ 의 계산치, 447.20605; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 447.2066; HPLC 체류시간, 2.9분.
- <581> **화합물 161:** 4-(3,4-다이메틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-1-{[(1-옥시도피리딘-4-일)메틸]아미노}이미다졸리딘-2-온; HRMS: $C_{26}H_{30}N_4O_3 + H^+$ 의 계산치, 447.23907; 확인치(ESI, [M+H]⁺), 447.2398; HPLC 체류시간, 2.7분.
- <582> **화합물 162:** N-{4,4-다이에틸-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}-1-피리딘-3-일메테인설풀아마이드; HRMS: $C_{22}H_{30}N_4O_4S + H^+$ 의 계산치, 447.20605; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 447.2065; HPLC 체류시간, 2.8분.
- <583> **화합물 163:** 1-아미노-4-[1-(4-플루오로페닐)사이클로프로필]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]이미다졸리딘-2-온; HRMS: $C_{21}H_{24}FN_3O_2 + H^+$ 의 계산치, 370.19253; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 370.1929; HPLC 체류시간, 2.8분.
- <584> **화합물 164:** 1-아미노-4-(4-아이소프로록시페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]이미다졸리딘-2-온; HRMS: $C_{21}H_{27}N_3O_3 + H^+$ 의 계산치, 370.21252; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 370.2131; HPLC 체류시간, 2.9분.
- <585> **화합물 165:** N-{4-[1-(4-플루오로페닐)사이클로프로필]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}메테인설풀아마이드; HRMS: $C_{22}H_{26}FN_3O_4S + H^+$ 의 계산치, 448.17008; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 448.1707; HPLC 체류시간, 2.9분.
- <586> **화합물 166:** N-{4-(3,4-다이메틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}-4-메틸피페라진-1-설풀아마이드; HRMS: $C_{25}H_{35}N_5O_4S + H^+$ 의 계산치, 502.24825; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 502.2489; HPLC 체류시간, 8.6분.
- <587> **화합물 167:** N-{4-(4-메톡시페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}설파미드; HRMS: $C_{19}H_{24}N_4O_5S + H^+$ 의 계산치, 421.15402; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 421.1539; HPLC 체류시간, 2.7분.
- <588> **화합물 168:** 2-(4-아세틸피페라진-1-일)-N-{4-(4-메톡시페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}-2-옥소에테인설풀아마이드; HRMS: $C_{27}H_{35}N_5O_7S + H^+$ 의 계산치, 574.23300; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치),

574.2327; HPLC 채류 시간, 2.7분.

<589> **화합물 169:** N-[4-(4-tert-부틸페닐)-3-{2-[4-(2-몰풀린-4-일에톡시)페닐]에틸}-2-옥소이미다졸리딘-1-일]메테인설폰아마이드; HRMS: C₂₈H₄₀N₄O₅S + H⁺의 계산치, 545.27922; 확인치(ESI, [M+H]⁺ 관측치), 545.2797; HPLC 채류 시간, 3.0분.

<590> **화합물 170:** N-{(4R)-4-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}메테인설폰아마이드; MS 456 (MH⁺); HPLC 채류 시간: 10분 동안 85/15-5/95(Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH)의 구배를 지닌 엑스테라(Xterra) RP18, 3.5u, 150 × 4.6 mm 칼럼에서 9.2분, 4분 유지

<591> **화합물 171:** N-{(4S)-4-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}메테인설폰아마이드. MS 456 (MH⁺); HPLC 채류 시간: 10분 동안 85/15-5/95(Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH)의 구배를 지닌 엑스테라 RP18, 3.5u, 150 × 4.6 mm 칼럼에서 9.2분, 4분 유지.

<592> **화합물 172:** N-{(4R)-4-(4-tert-부틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}메테인설폰아마이드; MS 446 (M+H); HPLC 채류 시간: 10분 동안 85/15-5/95(Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH)의 구배를 지닌 엑스테라 RP18, 3.5u, 150 × 4.6 mm 칼럼에서 10.5분, 4분 유지.

<593> **화합물 173:** N-{(4S)-4-(4-tert-부틸페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소이미다졸리딘-1-일}메테인설폰아마이드; MS 446 (M+H); HPLC 채류 시간: 10분 동안 85/15-5/95(Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH)의 구배를 지닌 엑스테라 RP18, 3.5u, 150 × 4.6 mm 칼럼에서 10.5분, 4분 유지

<594> **화합물 174:** [[[4-(4-사이클로프로필페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소-이미다졸리딘-1-일]아미노]설포닐]아세트산. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.03 (bs, 1H), 7.19 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.11 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.84 (m, 2H), 4.51 (t, J=8.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.01 (t, J=8.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.02 (m, 2H), 0.74 (m, 2H). MS 652 (MH⁺). C₂₃H₂₇N₃O₆S · ¼C₄H₁₀O의 분석 계산치: C, 58.58; H, 6.04; N, 8.54. 확인치: C, 58.37; H, 6.01; N, 8.35.

<595> **화합물 175:** 1-아미노-4-(4-메톡시페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]이미다졸리딘-2-온: ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.50 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.04 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.82 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.68 (t, J=7.8 Hz, 1H), 3.84 (t, J=7.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.24 (t, J=8.1 Hz, 1H), 2.64 (m, 3H), 2.52 (m, 2H), 2.30 (s, 3H). MS m/z (ESI, 양성): 342 [M+H]⁺. 이 화합물은 p-톨루엔 설폰산염으로서 단리되었다.

<596> **화합물 176:** 1-(아미노설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)프로필]-4-[4-메톡시)페닐]-2-이미다졸리디논.

<597> **화합물 177:** 1-({[(2,2-다이메틸-2-하이드록시-1-메틸에틸)아미노]-2-옥소에틸}설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논.

<598> **화합물 178:** 1-[2-[(사이클로프로필메틸)아미노]-2-옥소에틸]설포닐아미노]-3-[2-(4-사이클로프로필페닐)에틸]-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논.

<599> **화합물 179:** N-{4-(사이클로프로필페닐)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-옥소-이미다졸리딘-1-일}-2-다이메틸설파모일-아세트아마이드.

<600> **화합물 180:** 1-[(2-아미노-2-옥소에틸)설포닐아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)프로필]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논.

<601> **화합물 181:** 1-[(N-메틸-N-메틸설포닐)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논.

<602> **화합물 182:** 1-[(N-메틸-N-페닐설포닐)아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)-에틸]-4-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논.

<603> **화합물 183:** (S)-1-[[2-[(사이클로프로필메틸)아미노]-2-옥소에틸]설포닐아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-

(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논.

화합물 184: 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(R)-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논.

화합물 185: 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(R)-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논.

화합물 186: 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(R)-(4-tert-부틸페닐)-2-이미다졸리디논: MS: 46 (M+H); HPLC 체류 시간: 10분 동안 85/15-5/95(Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH)의 구배를 지닌 액스테라 RP18, 3.5μ, 150 × 4.6 mm 칼럼을 구비한 HPLC에 있어서 10.5분, 4분 유지

화합물 187: 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(R)-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논.

화합물 188: 1-(메틸설포닐아미노)-3-(3-페닐프로필)-4-(R)-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논.

화합물 189: 1-(메틸설포닐아미노)-3-(3-페닐프로필)-4-(R)-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논.

화합물 190: 1-(메틸설포닐아미노)-3-(3-페닐프로필)-4-(R)-(4-tert-부틸페닐)-2-이미다졸리디논.

화합물 191: 1-(메틸설포닐아미노)-3-(3-페닐프로필)-4-(R)-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논.

화합물 192: 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(S)-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논.

화합물 193: 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(S)-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논.

화합물 194: 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(S)-(4-tert-부틸페닐)-2-이미다졸리디논. MS: 46 (M+H); HPLC 체류 시간: 10분 동안 85/15-5/95(Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH)의 구배를 지닌 액스테라 RP18, 3.5μ, 150 × 4.6 mm 칼럼을 구비한 HPLC에 있어서 10.5분, 4분 유지.

화합물 195: 1-(메틸설포닐아미노)-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(S)-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논.

화합물 196: 1-(메틸설포닐아미노)-3-(3-페닐프로필)-4-(S)-(3,4-다이메틸페닐)-2-이미다졸리디논.

화합물 197: 1-(메틸설포닐아미노)-3-(3-페닐프로필)-4-(S)-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논.

화합물 198: 1-(메틸설포닐아미노)-3-(3-페닐프로필)-4-(S)-(4-tert-부틸페닐)-2-이미다졸리디논.

화합물 199: 1-(메틸설포닐아미노)-3-(3-페닐프로필)-4-(S)-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논.

화합물 200: (R)-1-[2-[(사이클로프로필메틸)아미노]-2-옥소에틸]설포닐아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논.

화합물 201: 1-{[2-(사이클로프로필아미노)-2-옥소에틸]설포닐아미노}-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.43 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.12 (m, 5H), 7.06 (m, 2H),

6.83 (m, 2H), 4.49 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.00 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.01 (m, 2H), 0.83 (m, 2H), 0.74 (m, 2H), 0.64 (m, 2H). MS 513 (MH^+). $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ 의 분석 계산치: C, 59.87; H, 6.38; N, 10.74.

확인치: C, 59.62; H, 6.14; N, 10.49.

화합물 202: 1-[(다이메틸아미노)설포닐]아세틸아미노]-3-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-(4-사이클로프로필페닐)-2-이미다졸리디논.

화합물 203: 1-[(2-[(사이클로프로필메틸)아미노]-2-옥소에틸]설포닐아미노]-3-[2-(4-사이클로프로필페닐)에틸]-4-(4-메톡시페닐)-2-이미다졸리디논.

화합물 109 내지 169에 대한 HPLC 조건은 다음과 같았다: 칼럼: BDS 하이퍼실(Hypersil) C8; 이동상 A: 95% 물 /ACN 5% 중의 10mM NH_4OAC (7.5M NH_4OAC 용액 6.67 mL를 H_2O 4743 mL 속에 피펫으로 옮기고 나서, 이 용액에 ACN 250 mL를 첨가하고 혼합함); 이동상 B: 물 5%/ACN 95% 중의 10mM NH_4OAC (7.5M NH_4OAC 용액 6.67 mL를 H_2O 243 mL에 피펫으로 옮기고 나서, 이 용액에 ACN 4750 mL를 첨가하고 혼합함); 유량: 0.800 mL/분; 칼럼 온도: 40°C; 주입 체적: 5 mL; UV: 214 nm 및 254 nm 모니터; 구배 테이블(시간(분)/B%): 0.0/0; 2.5/100; 4.0/100; 4.1/0; 5.5/0.

- <625> 여기에 열거되고 기재된 화합물은 많은 경우에 1마이크로몰(μM) 이하의 농도에서 활성(예컨대, 본 명세서에서 설명되거나 참조된 아세이(assay)에서의 IC_{50})을 보이는 것으로 판명되었다. 어떤 본 발명의 화합물에 대해서는, 1.0 μM 에서의 활성 레벨이 여기에 기재된 Kv1.5 패치 클램프(Patch Clamp) EP 아세이에서 검출불가능하였다. 이 화합물들은 보다 고농도에서 시험되지 못하였지만, 이들은 보다 고농도에서 측정가능한 활성을 입증할 수 있는 것으로 여겨진다.
- <626> 본 발명의 화합물은 Kv1.5 칼륨 채널 억제제로서 유효하다. 따라서, 본 발명의 화합물은 Kv1.5 칼륨 채널의 억제에 의해 영향받을 수 있는 병상을 예방 또는 치료하는 데 이용될 수 있다.
- <627> 본 발명의 화합물은 심방 세동 및 조동을 비롯한 심장 부정맥을 치료 또는 예방하는 데 이용될 수 있다. 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 Kv1.5 칼륨 채널을 억제하면서, 심장 내의 기타 이온 채널, 예컨대, 심실 내의 이온 채널에 저해 효과를 거의 또는 전혀 갖지 않는 능력이 있다. 따라서, 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 심장 부정맥을 예방 또는 치료하면서, 예컨대 생명을 위협하는 심실 부정맥에 대한 증가된 경향 및 QT 간격의 연장을 비롯한 심장 내의 이온 채널의 억제와 전형적으로 연관된 통상의 몇몇 합병증을 회피할 수 있을 것이다.
- <628> 본 발명의 화합물은, 예를 들어, 혈전색전증, 뇌졸중 및 심부전증을 비롯한 심방 부정맥과 관련된 병상뿐만 아니라, 심방 세동 및 심방 조동을 비롯한 심방 부정맥을 치료 또는 예방하는 데 이용될 수 있다.
- <629> 본 발명의 화합물은 지속성 또는 만성 심방 부정맥을 지닌 환자에 있어서 부정맥이 없는 단기 유지 기간뿐만 아니라 장기 유기 기간을 생성하는 데 이용될 수 있다.
- <630> 본 발명의 화합물은 또한 외과 수술 후의 심방 부정맥을 예방적으로 치료하는 데 이용될 수도 있다.
- <631> 이와 같이 해서, 본 발명의 방법은 Kv1.5 칼륨 채널을 억제하는 방법; Kv1.5 칼륨 채널을 억제하면서, 예컨대, 심실에서의 이온 채널을 비롯한 심장 내에서의 기타 이온에 대한 억제 효과를 거의 또는 전혀 갖지 않는 방법; 예컨대 심방 세동 및 조동을 비롯한 심장 부정맥을 치료 또는 예방하는 방법; 예컨대, 혈전색전증, 뇌졸중 및 심부전증을 비롯한 심방 부정맥 그리고 관련된 병상을 치료 또는 예방하는 방법; 지속성 또는 만성 심방 부정맥을 지닌 환자에 있어서 부정맥이 없는 단기 유지 기간뿐만 아니라 장기 유기 기간을 생성하는 방법; 및 외과 수술 후의 심방 부정맥을 예방적으로 치료하는 방법을 포함한다. 이 방법들은 본 발명의 화합물 또는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다.
- <632> 본 발명은 또한 심방 부정맥 그리고 관련된 질병을 예방 또는 치료하기 위한 약제의 제조에서의 본 발명에 따른 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <633> **제형(FORMULATIONS)**
- <634> 본 발명은 또한 본 발명에 따른 Kv1.5 칼륨 채널 억제제를 포함하는 조성물 또는 제형에 관한 것이다. 일반적으로, 본 발명의 조성물은 심방-선택적 항부정맥을 제공하는 데 유효한 본 발명에 따른 1종 이상의 1-N-아미노-2-이미다졸리디논 및 그의 염의 유효량과, 1종 이상의 부형제를 포함한다.
- <635> 본 발명의 목적을 위해서, "부형제" 및 "담체"란 용어는 본 발명의 설명을 통해서 호환적으로 사용되며, 상기 용어는 "안전하고 유효한 약제학적 조성물을 조제하는 실무에 있어서 사용되는 성분"으로서 본 명세서에 정의되어 있다.
- <636> 조제자(formulator)라면, 부형제가 전달용의 전체적인 비히클의 일부로서뿐만 아니라 활성 성분의 수용체에 의해 유효한 흡수를 수행하는 수단으로서 역할하는, 안전하고 안정적이며 기능적인 약제를 전달하는 역할을 하는 데 주로 이용되는 것임을 이해할 수 있을 것이다. 부형제는 불활성 충전제(filler)와 마찬가지로 간편하고 직접적인 역할을 보충할 수 있거나, 또는 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 부형제는 상기 성분의 위장에의 안전한 전달을 확실하게 하기 위하여 pH 안정 시스템 또는 코팅의 일부일 수 있다. 조제자는 또한 본 발명의 화합물이 향상된 세포질의 잠재성, 약물 동태학적 성질뿐만 아니라 향상된 경구 생체 이용률을 지닌다는 사실을 이용할 수 있다.
- <637> 또한, 본 교시는 본 명세서에 기재된 적어도 1종의 화합물 및 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 이러한 담체의 예는 당업자에게 충분히 공지되어 있고, 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, ed. Alfonoso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985)]에 기재된 것과 같은 허용가능한 약제학적 절차에 따라 제조될 수 있

고, 이 문헌은 그의 전문이 모든 목적을 위해서 본 명세서에 참조 인용되어 있다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "약제학적으로 허용가능한"이란 독소적인 견지로부터 약제학적 응용에 이용하는 데 허용가능하며 활성 성분과 불리하게 상호작용하지 않는 물질을 의미한다. 따라서, 약제학적으로 허용가능한 담체는 제형 내의 다른 성분과 상용성이 동시에 생물학적으로 허용가능한 것이다. 보충용 활성 성분도 약제학적 조성물에 배합될 수 있다.

<638> 본 교시의 화합물은 경구적으로 또는 비경구적으로, 순수하게 단독으로 또는 통상의 약제학적 담체와 조합해서 투여될 수 있다. 적용가능한 고형 담체는 또한 향미제, 윤활제, 가용화제, 혼탁제, 충전제, 유동성 개선제(glidant), 압축 조제, 결착제 또는 정제-붕해제, 또는 캡슐화 재료(encapsulating material)로서 작용할 수 있는 1종 이상의 물질을 포함할 수 있다. 상기 화합물은 통상의 방법으로, 예를 들어 공지의 항부정맥제에 사용되는 것과 유사한 방법으로 제형화될 수 있다. 본 명세서에 개시된 화합물을 함유하는 경구 제형은 예컨대 정제, 캡슐, 구내형(buccal form), 트로키, 로젠지 및 경구 액체, 혼탁액 또는 용액을 비롯한 통상 사용되는 경구 형태이면 어느 것이라도 포함할 수 있다. 분체에 있어서, 담체는 미세하게 분쇄된 화합물과의 혼합물인 미분쇄된 고형물일 수 있다. 정제에 있어서, 본 명세서에 개시된 화합물은 필요한 압축 성질을 가진 담체와 적절한 비율로 혼합되고 소정의 형태 및 크기로 압축성형될 수 있다. 분체 및 정제는 상기 화합물을 99%까지 함유할 수 있다.

<639> 캡슐은, 본 명세서에 개시된 1종 이상의 화합물(들)과, 예컨대 약제학적으로 허용가능한 전분(예컨대, 옥수수, 감자 또는 타피오카 전분), 설탕, 곡물 감미제, 분체화된 셀룰로스(예컨대, 결정성 및 미세결정성 셀룰로스), 밀가루, 젤라틴, 견 등의 불활성 충전제(들) 및/또는 희석제(들)와의 혼합물을 함유할 수 있다.

<640> 유용한 정제 제형은 통상의 압축, 습식 제립화(granulation) 또는 건식 제립화법에 의해 제조될 수 있고, 약제학적으로 허용가능한 희석제, 결착제, 윤활제, 붕해제, 표면변성제(계면활성제를 포함함), 혼탁제 또는 안정화제를 이용하며, 이들로는 예컨대, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산, 라우릴황산 나트륨, 텔크, 자당, 락토스, 벡스트린, 전분, 젤라틴, 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 미세결정성 셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스 나트륨, 카복시메틸셀룰로스 칼슘, 폴리비닐파리린, 알긴산, 아카시아검, 잔탄검, 시트르산 나트륨, 복합 실리케이트, 탄산 칼슘, 글라이신, 슈크로스, 소르비톨, 인산이칼슘, 황산 칼슘, 락토스, 카올린, 만니톨, 염화나트륨, 저용점 왁스 및 이온교환수지 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 표면 변성제로는 비이온성 및 음이온성 표면변성제를 들 수 있다. 표면 변성제의 대표적인 예로는, 폴록사머(poloxyamer) 188, 염화벤잘코늄, 스테아르산 칼슘, 세토스테아릴 알코올, 세토마크로골 유화 왁스, 소르비탄 에스터, 콜로이드성 실리콘 다이옥사이드, 인산염, 도데실황산 나트륨, 규산 알루미늄 마그네슘 및 트라이에테인올아민 등을 들 수 있다. 본 명세서에서의 경구 제형은 화합물(들)의 흡수를 변경하기 위해 표준 지연 또는 시간-방출성 제형을 이용할 수 있다. 경구 제형은 또한 필요에 따라 적절한 가용화제 또는 유화제를 함유하는, 물 또는 과일 주스에 본 명세서에 개시된 화합물을 투여하는 것으로 이루어질 수 있다.

<641> 액체 담체는 용액, 혼탁제, 유화제, 시럽, 엘릭시르 및 흡입 전달용을 위해 제조할 때 이용될 수 있다. 본 교시의 화합물은 예컨대 물, 유기 용매 또는 이를 양쪽 모두의 혼합물 등의 약제학적으로 허용가능한 액체 담체, 또는 약제학적으로 허용가능한 유지류에 용해되거나 혼탁될 수 있다. 액체 담체는 가용화제, 유화제, 완충제, 방부제, 감미제, 향미제, 혼탁제, 점증제, 착색제, 점도 조절제, 안정화제 및 삼투 조절제 등의 기타 적절한 약제학적 첨가제를 함유할 수 있다. 경구 또는 비경구 투여를 위한 액체 담체의 예로는, 물(특히 본 발명에 기재된 바와 같은 첨가제, 예컨대 카복시메틸 셀룰로스 나트륨 용액 등의 셀룰로스 유도체를 함유함), 알코올(1가 알코올 및 다가 알코올, 예컨대 글라이콜 등을 포함함) 및 그들의 유도체 및 오일(예컨대, 분획화된 코코넛 오일 및 낙화생유(arachis oil))를 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 비경구 투여를 위해서, 담체는 올레산 에틸 및 미리스트산 아이소프로필 등의 유성 에스터일 수 있다. 멸균 액체 담체는 비경구 투여를 위한 멸균 액체 형태 조성물에 이용된다. 가압된 조성물용의 액체 담체는 할로겐화 탄화수소 또는 기타 약제학적으로 허용가능한 분사제(propellant)일 수 있다.

<642> 멸균 용액 또는 혼탁액인 액체 약제학적 조성물은, 예를 들어, 근육내, 복막내 또는 피하 주입에 의해 이용될 수 있다. 멸균 용액은 또한 정맥내로 투여될 수 있다. 경구 투여용의 조성물은 액체 형태 또는 고체 형태일 수 있다.

<643> 바람직하게는, 약제학적 조성물은, 예를 들어, 정제, 캡슐, 분체, 용액, 혼탁액, 유화제, 과립 또는 좌제로서의 단위 투약 형태로 되어 있다. 이러한 형태에 있어서, 약제학적 조성물은 상기 화합물의 적절한 양을 함유하는 단위 용량(들)으로 더욱 분할되어 있을 수 있다. 단위 투약 형태는 포장된 조성물, 예를 들어, 패킷포장된

(packeted) 분체, 바이알, 앰플, 프리필드 시린지(prefilled syringe) 또는 액체를 함유하는 작은 플라스틱 용기(sachet)일 수 있다. 대안적으로는, 단위 투약 형태는 캡슐 또는 정제 그 자체일 수 있거나, 또는 패키지 형태에 있어서 이러한 조성물의 어떠한 것의 적절한 개수일 수 있다. 이러한 단위 투약 형태는 화합물 약 1 mg/kg 내지 화합물 약 500 mg/kg을 함유할 수 있고, 단일 용량으로 또는 2개 이상의 용량으로 부여될 수 있다. 이러한 용량은 경구, 이식물, 비경구(정맥내, 복막내 및 피하 주입을 포함함), 직장, 질 및 경피를 비롯한, 수용자의 혈류로 화합물(들)을 향하게 하는데 유용한 임의의 방법으로 투여될 수 있다.

<644> 특정 질환 상태 또는 질환의 치료 또는 억제를 위해 투여될 경우, 유효 투여량은 이용되는 특정 화합물, 투여 모드 및 치료 중인 병상의 중증도뿐만 아니라, 치료 중인 개체와 관련된 각종 물리적 인자에 따라 변할 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 치료 적용에 있어서, 본 교시의 화합물은 질환 및 그의 합병증의 증후군을 치료하거나 적어도 부분적으로 개선시키는 데 충분한 양으로 질환을 이미 앓고 있는 환자에 대해서 제공될 수 있다. 특정 개체의 치료에 이용되는 투여량은 전형적으로 주치의에 의해 주관적으로 결정되어야만 한다. 내포된 변수는 구체적인 병상과 그의 상태뿐만 아니라 환자의 크기, 연령 및 반응 패턴을 포함한다.

<645> 몇몇 경우에 있어서, 예컨대, 정량식 흡입기(metered dose inhaler), 호흡작용식 흡입기(breath-operated inhaler), 다용량 건조분말 흡입기, 펌프, 압착식 분사 디스펜서(squeeze-actuated nebulized spray dispenser), 에어로졸 디스펜서 및 에어로졸 분무기 등의 기구(단, 이들로 제한되지는 않음)를 이용해서 환자의 기도에 직접 화합물을 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 비강내 또는 기관지내 흡입에 의한 투여를 위해서, 본 교시의 화합물은 액체 조성물, 고체 조성물 또는 에어로졸 조성물로 조제될 수 있다. 액체 조성물은 예로서 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 용매 중에 용해되거나 부분적으로 용해되거나 또는 혼탁된 본 교시의 1종 이상의 화합물을 포함할 수 있고, 이것은 예를 들어 펌프 또는 압착식 분사 디스펜서에 의해 투여될 수 있다. 용매는 예를 들어 등장성 식염수 또는 정균수(bacteriostatic water)일 수 있다. 고체 조성물은 예로서 기관지내 사용을 위해 허용가능한 락토스 또는 기타 불활성 분체와 상호 혼합된 본 교시의 1종 이상의 화합물을 포함하는 분체 제제일 수 있고, 이것은 예를 들어 에어로졸 디스펜서 또는 고체 조성물을 둘러싸는 캡슐을 파괴하거나 천공하여 흡입용의 해당 고체 조성물을 전달하는 기구에 의해 투여될 수 있다. 에어로졸 조성물은 예로서 본 교시의 1종 이상의 화합물, 분사제, 계면활성제 및 공용매를 포함할 수 있고, 이것은 예를 들어 정량 기구(metered device)에 의해 투여될 수 있다. 분사제는 클로로플루오로카본(CFC), 하이드로플루오로알케인(HFA), 또는 생리학적으로 그리고 환경적으로 허용가능한 기타 분사제일 수 있다.

<646> 본 명세서에 기재된 화합물들은 비경구적으로 또는 복막내에 투여될 수 있다. 이를 화합물의 용액 또는 혼탁액은 하이드록실-프로필셀룰로스 등의 계면활성제와 적절하게 혼합된 물 속에서 제조될 수 있다. 분산제는 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글라이콜, 및 오일 중의 그의 혼합물 속에서 제조될 수 있다. 보존 및 사용의 통상의 조건 하에서, 이들 제제는 전형적으로 미생물의 증식을 억제하기 위한 방부제를 함유한다.

<647> 주입하기에 적합한 약제학적 형태는 멸균 주사가능한 용액 또는 분산제의 즉석 제제용의 멸균 수용액 또는 분산제 및 멸균 분체를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 상기 형태는 멸균될 수 있고, 그의 점도는 주사기를 통해 흐르는 것이 허용된다. 해당 형태는 바람직하게는 제조 및 보존 조건 하에서 안정적이고, 박테리아나 균류 등의 미생물의 오염 작용에 대해 보호될 수 있다. 담체는 예를 들어, 물, 에테인올, 폴리올(예컨대, 글라이콜, 프로필렌 글라이콜 및 액체 폴리에틸렌 글라이콜), 그의 적절한 혼합물, 및 식물유(vegetable oils)를 함유하는 용매 또는 분산 매체일 수 있다.

<648> 본 명세서에 기재된 화합물은 경피 투여, 즉, 상피 조직 및 점막 조직을 비롯한 체내 통로의 내부 라이닝 및 신체의 표면을 통해 투여될 수 있다. 이러한 투여는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 에스터류를 포함하는 본 교시의 화합물을 이용해서 로션, 크림, 기포제, 패치, 혼탁액, 용액 및 좌제(직장 및 질)로 수행될 수 있다.

<649> 경피 투여는 본 명세서에 개시된 화합물과 같은 화합물, 및 해당 화합물에 대해서 불활성일 수 있고 피부에 대해서 무독성일 수 있으며 또한 피부를 통해 혈류속으로의 전신 흡수를 위해 상기 화합물의 전달을 허용할 수 있는 담체를 함유하는 경피 패치를 이용해서 수행될 수 있다. 상기 담체는 크림, 연고, 페이스트, 젤 및 폐쇄적 기구(occlusive device) 등의 다수의 형태를 취할 수 있다. 크림 및 연고는 수중유 또는 유중수 타입의 점성 액체 또는 반고체 유화제일 수 있다. 상기 화합물을 함유하는 석유 또는 친수성 석유에 분산된 흡수성 분체로 구성된 페이스트도 적합할 수 있다. 각종 폐쇄적 기구는 담체를 지니거나 지니지 않는 상기 화합물을 함유하는 저장소, 또는 상기 화합물을 함유하는 기질을 덮는 반투과성 막과 같이, 혈류 속으로 화합물을 방출시키는 데 이용될 수 있다. 기타 폐쇄적 기구는 문헌에 공지되어 있다.

- <650> 본 명세서에 기재된 화합물은 통상의 좌제의 형태로 직장 또는 질을 통해 투여될 수 있다. 좌제 제형은 좌제의 용점을 변경시키기 위한 왁스의 첨가와 함께 또는 무첨가로 코코아 버터, 및 글리세린을 포함하는 전통적인 재료로 제조될 수 있다. 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글라이콜 등의 수용성 좌제 기재도 사용될 수 있다.
- <651> 액체 제형 또는 나노캡슐은 본 교시의 화합물을 시험관내 또는 생체내 숙주로 도입하는 데 이용될 수 있다. 액체 제형 및 나노캡슐은 당업계에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.
- <652> 본 교시의 화합물의 효과를 증대시키기 위해, 표적 질환의 치료에 있어서 유효한 기타 제제와 함께 화합물을 배합하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 표적 질환을 치료하는 데 유효한 기타 활성 화합물(즉, 기타 활성 성분 또는 제제)은 본 교시의 화합물과 함께 투여될 수 있다. 다른 제제는 본 명세서에 개시된 화합물과 동시에 또는 해당 화합물과는 다른 시각에 투여될 수 있다.
- <653> 본 교시의 화합물은 포유류, 예를 들어, 인간에서의 병리 상태 또는 질환의 치료 또는 억제에 유용할 수 있다. 따라서, 본 교시는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 본 교시의 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 담체와 조합하거나 연합해서 본 발명의 화합물을 1종 이상 포함하는 약제학적 조성물을 포유류에게 제공함으로써 병리 상태 또는 질환을 치료 또는 억제하는 방법을 제공한다. 본 교시의 화합물은 단독으로, 또는 기타 치료상 유효한 화합물 또는 병리 상태 또는 질병의 치료 또는 억제를 위한 요법과 조합해서 투여될 수 있다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "치료상 유효한"이란 소망의 생물학적 활성 또는 효과를 발휘하는 물질 또는 양을 의미한다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "치료하는"이란 병상을 부분적으로 또는 완전히 경감, 억제, 예방 및/또는 개선하는 것을 의미한다.
- <654> 본 발명에 따른 조성물의 비제한적인 예로는 본 발명에 따른 1종 이상의 1-N-아미노-2-이미다졸리디논 약 0.001 mg 내지 약 1000 mg 및 1종 이상의 부형제를 지니는 조성물; 본 발명에 따른 1종 이상의 1-N-아미노-2-이미다졸리디논 약 0.01 mg 내지 약 100 mg 및 1종 이상의 부형제를 지니는 조성물; 및 본 발명에 따른 1종 이상의 1-N-아미노-2-이미다졸리디논 약 0.1 mg 내지 약 10 mg 및 1종 이상의 부형제를 지니는 조성물을 들 수 있다.
- <655> 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "유효량"이란 용어는 "원하는 또는 치료 결과를 얻기 위해 필요한 시간 기간 동안 투여량으로 유효한 1종 이상의 1-N-아미노-2-이미다졸리디논의 양"을 의미한다. 유효량은 치료 중인 개체의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중 등의 당업계에 공지된 인자에 따라 변할 수 있다. 특정 투여량 요법이 본 명세서의 실시예에 기재되어 있을 수 있지만, 당업자는 최적 치료 반응을 제공하기 위해 투여량 요법이 변경될 수 있다는 것을 알 수 있을 것이다. 예를 들어, 수개로 나뉜 용량이 매일 투여될 수 있거나, 또는 그 용량은 치료 상황의 긴급성에 의해 표시되는 바와 같이 비율적으로 저감될 수도 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 치료량을 얻기 위해 필요한 만큼 빈번하게 투여될 수도 있다.
- <656> **절차**
- <657> 이하의 절차는 Kv1.5 칼륨 채널 억제제로서 화합물을 평가하고 선택하는 데 이용된다.
- <658> FLIPR L-형 칼슘 채널 아세이^{문현1,2}
- <659> 내인성 L-형 칼슘 채널을 발현하는 HL-1 세포를 트립신을 이용한 배양 플라스크로부터 제거하고, 10% 소태아 혈청, 4mM L-글루타민 및 10 μM 노에피네프린을 함유하는 클레이콤 배지(Claycomb media)(JRH 바이오사이언스 제품; #51800) 내에서 파이브로네틴/젤라틴-피복된, 바닥은 투명하고 벽은 흑색인 96웰 마이크로플레이트 상에 놓고, 하룻밤 컨플루언시(confluence)까지 중식하였다. 다음날, 중식 배지를 컨플루언트 세포 단층(confluent cell monolayer)으로부터 흡인하고, 티로드 용액(Tyrode's solution)(mM 단위: 130 NaCl, 4 KCl, 1.8 CaCl₂, 1.0 MgCl₂, 20 HEPES, 10 글루코스, pH 7.35) 100 μl/웰 및 FLIPR 칼슘 아세이 키트, 성분 A(#R-8033, 몰리큘러 디바이시스 코포레이션(Molecular Devices Corporation)사 제품) 50 μl/웰로 치환하고 나서, 5% CO₂, 37°C 인큐베이터 속에서 60분간 배양하였다. 테스트 화합물 50 μl/웰을 상기 플레이트에 첨가하고, 5% CO₂, 37°C 인큐베이터 속에서 15분간 더욱 배양하였다. 모든 최종 용액은 음이온 교환 억제제인 프로벤에시트(probenecid)(2.5mM)를 함유하였다. 다음에, 상기 96-웰 플레이트를 FLIPR I(Fluorometric Imaging Plate Reader, 몰리큘러 디바이시스 코포레이션사 제품)의 중앙 위치에 놓았다. 각 웰의 세포 단층은 아르곤 이온 레이저에 의해 488nm에서 동시에 조명되었고, 형광 방출은 510-570 nm 대역통과 필터 및 냉각 CCD 카메라를 이용해서 모니터되었다. 형질막을 탈분극시키고 L-형 칼슘 채널을 활성화시키기 위해서, 50 μl/웰의 20mM KCl(최종 농도)을 FLIPR의 자동 96-웰 피펫을 이용해서 모든 96웰에 동시에 분배시켰다. 형광 측정은 5분 동안 포착되었

고, 그 후 KC1을 첨가하였다. 대조군%로 표현된 칼슘 유입량은 테스트 화합물의 각 농도에 대해 계산되었고, 농도-응답 곡선 및 IC₅₀값은 그레프패드 프리즘(GraphPad Prism) 4.0을 이용해서 생성하였다.

<660>

Kv1.5 패치 클램프 EP

<661>

Kv1.5 전류는 패치 클램프 전기 생리학의 전체 세포 모드^{문헌1}에 의해 기록되었다. Kv1.5는 HEK 또는 LTK-세포 내에서 전체적으로 안정적으로 발현된다. 미세전극은 봉규산 유리(TW150)로부터 뽑아내고, 가열연마시켰다(선단 저항 1.5 내지 3 MΩ). 외부 용액은 표준 티로드 용액이다. 내부(미세전극) 용액은 110mM KC1, 5mM K₂ATP, 5mM K₄BAPTA, 1mM MgCl₂ 및 10mM HEPES를 함유하였고, KOH를 이용해서 pH 7.2로 조정하였다. 요구되는 전위(command potential)는 액손 소프트웨어(pClamp 8.1) 및 하드웨어(Axopatch ID, 200B)를 이용해서 -70 mV의 유지 전위로부터 +60mV까지 1초 동안 인가하였다. 화합물들은 10-20mM DMSO 보존액으로서 조제되었고, 적절한 테스트 농도까지 희석되었다. 안정적인 전류가 얻어진 후, 화합물들은 세포 상에 살포하고, 해당 세포는 주어진 화합물 농도에서 전류의 더 이상의 변화가 명백하게 되지 않을 때까지 매 5초마다 펄스를 가하였다. 억제는 1초 펄스의 말기에 측정되었고, 대조군에 대해서 상대적으로 발현되었다. 초기 Kv1.5 억제는 1 μM에서 행해진 단일점 결정(single point determination)에 의해 측정되었다. 농도 응답 곡선은 적어도 4개의 농도 및 n = 3을 이용해서 적절한 화합물에 대해 생성되었다. 곡선 적합화 및 IC₅₀ 평가는 그레프패드 소프트웨어(Ver. 4)를 이용해서 수행되었다.

<662>

HERG 패치 클램프 EP

<663>

HERG 전류는 Hamill et al^{문헌3}에 의해 기재된 바와 같은 패치 클램프 전기 생리학의 전체 세포 모드에 의해 기록되었다. HERG는 HEK 세포에서 전체적으로 안정적으로 발현되었다. 미세전극은 봉규산 유리(TW150)로부터 뽑아내고, 가열연마하였다(선단 저항 1.5 내지 3 MΩ). 외부 용액은 표준 티로드 용액이다. 내부(미세전극) 용액은 110mM KC1, 5mM K₂ATP, 5mM K₄BAPTA, 1mM MgCl₂ 및 10mM HEPES를 함유하였고, KOH를 이용해서 pH 7.2로 조정하였다. 요구되는 전위는 액손 소프트웨어(pClamp 8.1) 및 하드웨어(Axopatch ID, 200B)를 이용해서 -80 mV의 유지 전위로부터 +20mV까지 2초 동안 인가하였다. 꼬리 전류(tail current)는 -40mV까지 2초 동안 복귀시킴으로써 생성되었다. 화합물들은 10-20mM DMSO 보존액으로서 조제되었고, 적절한 테스트 농도까지 희석되었다. 안정적인 전류가 얻어진 후, 화합물들은 세포 상에 살포하고, 해당 세포는 주어진 화합물 농도에서 전류의 더 이상의 변화가 명백하게 되지 않을 때까지 매 20초마다 펄스를 가하였다. HERG의 억제는 꼬리 전류의 피크에서 측정되어 대조군에 대해서 상대적으로 표현된다. 초기 HERG 활성은 1 μM에서 행해진 단일점 결정에 의해 평가되었다. 농도 응답 곡선은 적어도 4개의 농도 및 n = 3을 이용해서 적절한 화합물에 대해 생성되었다. 곡선 적합화 및 IC₅₀ 평가는 그레프패드 소프트웨어(Ver. 4)를 이용해서 수행되었다.

<664>

문헌 1: Claycomb W.C. et al., "HL-1 cells: A cardiac muscle cell line that contracts and retains phenotypic characteristics of the adult cardiomyocyte." *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 Mar 17; 95(6): 2979-84.

<665>

문헌 2: Xia M et al., "Functional expression of L- and T-type Ca²⁺ channels in murine HL-1 cells." *J. Mol. Cell Cardiol.*, 204 Jan; 3(1): 111-9.

<666>

문헌 3: Hamill et al, *Pflugers Archiv.* 391:85, 1981.

<667>

본 발명에 따른 대표적인 화합물에 대한 결과는 이하의 표 XI에 표시되어 있다.

표 XI

화합물 번호	¹ Kv1.5 억제 % @ 1.0 μM	² L-type Ca ²⁺ IC ₅₀ μM	³ HERG 억제 % @ 10 μM	¹ Kv1.5 IC ₅₀ nM	³ HERG IC ₅₀ μM
1	59	5.5			
2	46				
3	13				
4	72	4.5	53		
5	36				
6	53	12	29		
7	92	43	16	232	
8	90	15	16		
9	90	23	62	689	7.3

<668>

화합물 번호	¹ Kv1.5 억제 % @ 1.0 μM	² L-type Ca ²⁺ IC ₅₀ μM	³ HERG 억제 % @ 10 μM	¹ Kv1.5 IC ₅₀ nM	³ HERG IC ₅₀ μM
10	89	22	57	238	
11	95	13	45		
12	82	38	19		
13	83	27	10		
14	28				
15	46				
16	48				
17	89	40	22		
18	59	24	12		
19	27				
20	73	30	15		
21	72	26	57		
22	30				
23	66	30	21	703	23.6
24	82	10	74	514	6.4
25	84	28	31		
26	66	17.5	76	716	4.1
27	56	19	63		
28	89	16	30	184	10.3
29	85	34	31		
30	88	3.3	62		
31	84	4			
32	69	6.7			
33	85	35	20		
34	98	18	38		
35	71	30	14		
36	85	14	50		
37	87	30	6		
38	85	5.6	56		
39	81	12			
40	70	30	1		
41	42				
42	91	20	90	418	
43	93	4.3	2		
44	60	25	22		
45	83	16	55		
46	40				
47	73	26	65		
48	96	9	70	231	3.6
49	76	23	25	466	11.4

<669>

화합물 번호	¹ Kv1.5 억제 % @ 1.0 μM	² L-type Ca ²⁺ IC ₅₀ μM	³ HERG 억제 % @ 10 μM	¹ Kv1.5 IC ₅₀ nM	³ HERG IC ₅₀ μM
50	79	10	34	233	5.3
51	87	21	20		
52	80	16	29		
54	80	30	46		
55	29	29			
56	39				
57	66	30	12	631	12.4
60	77	10.6	44	453	7.4
61	85	25	28		
62	26				
63	95	6.3	44		
64	96	14	55		
65	88	31	38		
66	86	30		257	12.6
67	90	8	22		
68	60	16	48		
69	검출안됨				
70	22				
71	94	13	30		
72	81	18			
73	62	7	56	658	
74	85	25			
75	검출안됨				
76	검출안됨				
77	검출안됨				
78	75	11			
79	68	11	70		
80	77	20	51		
81	78	4			
82	72	30	42		
83	96	2.8	97		
84	67	10	73	570	
85	92	3.3	52		
86	20				
87	57	6			
88	94	11	90	399	

화합물 번호	¹ Kv1.5 억제 % @ 1.0 μM	² L-type Ca ²⁺ IC ₅₀ μM	³ HERG 억제 % @ 10 μM	¹ Kv1.5 IC ₅₀ nM	³ HERG IC ₅₀ μM
89	85	7.6	98		
90	74	7	28		
91	85	4			
92	95	30	58	353	5.6
93	46				
94	67	13	35		
95	43				
96	86	1.9	87		
97	81	3.5			
98	83	4.8			
99	73	4.9	90		
100	46	16	92		
101	81	19	24		
102	6				
104	87	21	56		
106	74	30	17	474	35
107	41	39		1100	54
108	검출안됨				
109	71	4.6			
110	7				
111	9		33		
112	8				
113	5				
114	75	15	55		
115	5				
116	검출안됨				
117	19				
118	9				
119	80	2	70		
120	5				
121	7				
122	36				
123	25				
124	38				
125	42				
126	46				
127	91	19	54		
128	8		19		

<671>

화합물 번호	¹ Kv1.5 억제 % @ 1.0 μM	² L-type Ca ²⁺ IC ₅₀ μM	³ HERG 억제 % @ 10 μM	¹ Kv1.5 IC ₅₀ nM	³ HERG IC ₅₀ μM
129	4				
130	37				
131	검출안됨				
132	3				
133	검출안됨				
134	22				
135	53	8			
136	44				
137	4				
138	7				
139	14				
140	6				
141	4				
142	40		91		
143	21				
144	16				
145	16		11		
146	83	15	86		
147	42				
148	2				
149	9				
150	17				
151	8				
152	16				
153	12				
154	7				
155	검출안됨				
156	7				
157	검출안됨				
158	10				
159	4				
160	검출안됨				
161	8				
162	8				
163	16				

화합물 번호	¹ Kv1.5 억제 % @ 1.0 μM	² L-type Ca ²⁺ IC ₅₀ μM	³ HERG 억제 % @ 10 μM	¹ Kv1.5 IC ₅₀ nM	³ HERG IC ₅₀ μM
164	2				
165	11				
166	41				
167	36				
168	검출안됨				
169	16				
170	49	30	62		
171	71	30	55	531	5.8
172	55	9.8	51		
173	94	14.6	48		
174	9				
175	7				

¹본 명세서에 기재된 바와 같은 Kv1.5 패치 클램프 EP²본 명세서에 기재된 바와 같은 FLIPR L-형 칼슘 채널 아세이³본 명세서에서 상기에 기재된 바와 같은 HERG 패치 클램프

<673>

<674> 다음은 Kv1.5 칼륨 채널 억제제로서 이용하기 위한 본 발명의 화합물의 적합성을 결정하는 데 이용되는 추가의 방법이다.

<675>

생체내 테스트

<676> 비하인드: 화합물들은 먼저 다이메틸 아세트아마이드(DMAC)에 20-50 mg/ml의 최종 농도까지 용해시키고 나서, DMAC/PEG200(1:4)의 비율에 대해서 프로필렌 글라이콜 200(PEG200)의 밸런스량을 첨가하였다.

<677>

돼지(miniswine): 이 동물은 케타민/자일라진(xylazine)의 근육내 주입에 이어 목 내의 대정맥 속으로의 라인의 도입을 위해 필요에 따라 1-1.5% 아이소플루레인을 잠시 주입하였다. 삽관(intubation) 후, 연구 동안 매 30분마다 주입된 볼루스(bolus)와 함께 IV 펜토바비탈 단독으로 마취를 유지하였다. 전극이 선단에 있는 카테터 2개를, 경부를 통해, 하나는 우심방으로 다른 하나는 우심실로 도입하였다. 목동맥을 분리시키고, 트랜스듀서가 선단에 있는 카테터를 좌심실로 도입하였다. 서혜부 내의 절개부를 이용해서 대퇴 동맥 및 정맥을 가로질렀다. 해당 동맥은 카테터 삽입해서 하부 대동맥에서 동맥압을 모니터하고, 정맥은 전극이 선단에 있는 카테터를 이용해서 삽입하여 우심방으로 전진하였다. 4번째 갈비사이공간(fourth intercostal space) 위쪽을 절개하고, 심장에의 접근을 위해서 갈비뼈를 분리하였다. 심장막을 개방하고, 좌심방은 흉벽에 대해서 느슨하게 죄었다. 심방에 센싱 및 2개의 페이싱 전극(pacing electrode)을 설치하였다. 동맥압, ECG, LV 압력, 심방 전기도, 체온 및 발산된 PCO₂는 계속해서 모니터되었다.

<678>

외과 수술적 준비가 안정적인 경우, 기준선 ERPs(effective refractory periods)를 우심방과 좌심방 및 우심실로부터 분당 150, 200, 240 및 300 박동의 페이스 속도(paced rate)로 구하였다. 이어서, 화합물을 15분에 걸쳐서 주입하고, ERP 결정을 상기 주입의 제12분째에서 시작해서 반복하였다. 상기 동물은 안정화시키고 나서, 제1 투여 이후 약 15분 후, 제2 투여를 15분에 걸쳐서 행하고 나서 ERP를 행하였다. 제3 투여는 행해도 된다. 최종 투여 후, ERP는 수치가 기준선에서 되돌아올 때까지 15분마다 구하였다. 혈액 샘플은 기준선에서, 각 투여의 종기에, 그리고 최종 투여 이후 15분째에 회수하였다.

<679>

이상 본 발명의 특정 실시형태를 예시하고 설명하였지만, 각종 기타 변화와 변경이 본 발명의 정신과 범위로부터 벗어남이 없이 행해질 수 있음을 당업자에게 명백하다. 따라서, 첨부된 청구의 범위에는 본 발명의 범위 내인 이러한 모든 변화와 변경을 커버하도록 의도되어 있다.