(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
C07D 211/26

(11) 공개번호 10-2004-0103973
(43) 공개일자 2004년12월09일

(21) 출원번호 10-2004-7016718
(22) 출원일자 2004년10월18일
번역문 제출일자 2004년10월18일
(86) 국제출원번호 PCT/FR2003/001232
(87) 국제공개번호 WO 2003/089411
(86) 국제출원출원일자 2003년04월17일
(87) 국제공개일자 2003년10월30일

(30) 우선권주장 02/04916 2002년04월19일 프랑스(FR)

(71) 출원인 사노피-아벤티스
프랑스 파리 (우편번호:75013) 에비뉴 드 프랑스 174

(72) 발명자 다르가잔리,지하드
프랑스 에프-94230 까샹 불러바르 드 라 반느 47

에스딴느-부또,젠느비에브
프랑스 에프-94550 슈빌리-라뤼 뤼 데 쟈뎅 18

마가,빠스깔
프랑스 에프-94380 쉴리-마자린 아브뉘 마자린 34

마라부,브뉘
프랑스 에프-91300 마시 뤼 드 베르사이으 45비스

메다이스코,플로랑스
프랑스 에프-94100 쌩 모르 데 포스 아브뉘 롱사르 28

로자르,삐에르
프랑스 에프-78180 몽띠니-르-브르또네 뤼 뽈-발레리 6

세브랭,미레이으
프랑스 에프-75014 빠리 뤼 프랑시스 드 프레쌍쎄 3

베로니끄,꼬린느
프랑스 에프-92160 앙또 뤼 뒤 까프리꼬른느 5

(74) 대리인 장수길
김영

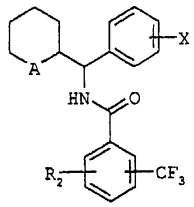
심사청구 : 없음

(54) N-[페닐(피페리딘-2-일)메틸]벤즈아미드의 유도체, 그의제조 방법 및 치료법에서의 그의 용도

요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

<화학식 I>



상기 식에서,

A는 화학식 N-R $_1$ (여기서, R $_1$ 은 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 페닐알킬기, 알케닐기, 또는 알키닐기를 나타냄)의 기, 화학식 N $^+$ (O $^-$)R $_1$ (여기서, R $_1$ 은 상기 정의된 것과 같음)의 기, 또는 화학식 N $^+$ (R')R $_1$ (여기서, R'은 알킬기를 나타내고, R $_1$ 은 상기 정의된 것과 같음)의 기를 나타내고,

X는 수소 원자; 할로겐 원자 및 트리플루오로메틸, 알킬 및 알콕시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 나타내고,

R $_2$ 는 수소 원자; 할로겐 원자 및 트리플루오로메틸, 알킬, 알콕시기, 화학식 NR $_3$ R $_4$ (여기서, R $_3$ 및 R $_4$ 각각은 수소 원자 또는 알킬기를 나타내거나, 이들을 갖는 질소 원자와 함께 피롤리딘, 피페리딘 또는 모르폴린 고리를 형성함)의 아미노기, 또는 임의로 치환된 페닐기를 나타낸다. 본 발명은 치료법에 사용하기에 적합하다.

색인어

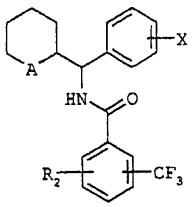
글리신 수송체 억제제, 트레오 부분입체 이성질체, 정신병, 신경성 통증

명세서

기술분야

본 발명의 화합물은 하기 화학식 I에 상응한다.

화학식 I



상기 식에서,

A는 화학식 N-R $_1$ (여기서, R $_1$ 은 수소 원자; 하나 이상의 불소 원자로 임의로 치환된 선형 또는 분지형 (C $_1$ -C $_7$)알킬기; (C $_4$ -C $_7$)시클로알킬기, (C $_3$ -C $_7$)시클로알킬(C $_1$ -C $_3$)알킬기, 1개 또는 2개의 히드록실 또는 메톡시기로 임의로 치환된 페닐(C $_1$ -C $_3$)알킬기; (C $_2$ -C $_4$)알케닐기, 또는 (C $_2$ -C $_4$)알키닐기를 나타냄)의 기, 또는 화학식 N $^+$ (O $^-$)R $_1$ (여기서, R $_1$ 은 상기 정의된 것과 같음)의 기, 또는 달리 화학식 N $^+$ (R')R $_1$ (여기서, R'은 선형 또는 분지형 (C $_1$ -C $_7$)알킬기를 나타내고, R $_1$ 은 상기 정의된 것과 같음)의 기를 나타내고,

X는 수소 원자; 또는 할로겐 원자 및 트리플루오로메틸, 선형 또는 분지형 (C $_1$ -C $_4$)알킬 및 (C $_1$ -C $_4$)알콕시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 나타내고,

R_2는 수소 원자; 또는 할로겐 원자 및 트리플루오로메틸, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시기, 화학식 NR_3R_4 (여기서, R_3 및 R_4 각각은 서로 독립적으로 수소 원자 또는 (C_1-C_4)알킬기를 나타내거나, 이들을 갖는 질소 원자와 함께 피롤리딘, 피페리딘 또는 모르폴린 고리를 형성함)의 아미노기, 및 상기 X에 대해 정의된 것과 같은 원자 또는 기로 임의로 치환된 페닐기로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 나타낸다.

화학식 I의 화합물은 트레오 라세미체 (1R,2R; 1S,2S)의 형태로, 또는 거울상 이성질체 (1R,2R) 또는 (1S,2S)의 형태로 존재할 수 있고, 이는 유리 염기의 형태로 또는 산과의 부가염의 형태로 존재할 수 있다.

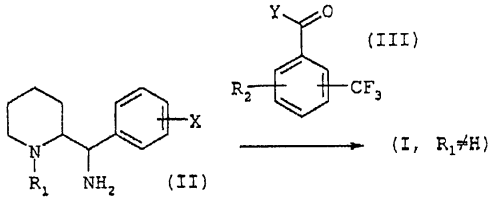
본 발명의 화합물과 유사한 구조를 갖는 화합물은 미국 특허 제5,254,569호에 아편 수용체에 대해 작용하는 기전에 의해 진통제, 이뇨제, 항경련제, 마취제, 진정제, 뇌보호제로서 기재되어 있다. 유사한 구조를 갖는 다른 화합물은 특허 출원 EP 0499995호에 정신증적 장애, 신경계 질환, 위 증후군, 오심 및 구토의 치료에 유용한 5-HT_3 길항제로서 기재되어 있다.

본 발명의 화합물은 글리신 수송체 glyt1 및(또는) glyt2의 특이적 억제제로서의 특정 활성을 나타낸다.

glyt1 수송체의 억제제로서 바람직한 화합물은 배위 (1S,2S)이고, R_2가 하나 이상의 할로겐 원자 또는 트리플루오로메틸기를 나타내는 한편, glyt2 수송체의 억제제로서 바람직한 화합물은 배위 (1R,2R)이고, R_2가 할로겐 원자 및 화학식 NR_3R_4의 아미노기를 나타낸다.

A가 화학식 N-R_1 (여기서, R_1은 수소 원자가 아님)의 기를 나타내는 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 1에 의해 예시된 방법에 의해 제조할 수 있다.

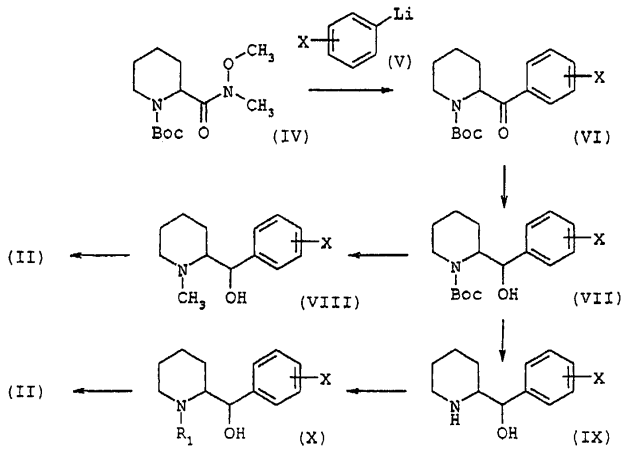
반응식 1



화학식 II의 디아민 {(여기서, R_1 및 X는 상기 정의된 것과 같음 (R_1은 수소 원자가 아님)}을 당업자에게 공지된 방법을 이용하여 활성화 산, 또는 화학식 II (여기서, Y는 할로겐 원자와 같은 이탈기이고, R_2는 상기 정의된 것과 같음)의 산 염화물로 커플링시킨다.

화학식 II의 디아민은 하기 반응식 2에 의해 예시된 방법에 의해 제조할 수 있다.

반응식 2

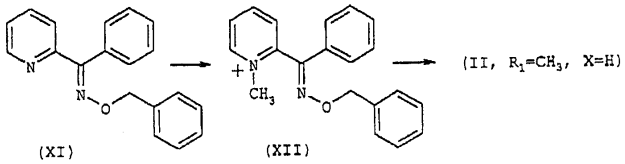


화학식 IV의 와인렙 (Weinreb) 아미드를 디에틸 에테르와 같은 에테르계 용매에서, -30℃ 내지 실온에서 화학식 V (여기서, X는 상기 정의된 것과 같음)의 페닐리튬 유도체와 반응시키고, 화학식 VI의 케톤을 수득하고, 이를 테트라히드로푸란과 같은 에테르계 용매에서, -78℃ 내지 실온에서 K-셀렉트리드 (Selectride)(등록상표) 또는 L-셀렉트리드(등록상표) (칼륨 트리-sec-부틸보로히드라이드 또는 리튬 트리-sec-부틸보로히드라이드)과 같은 환원제로 화학식 VII의 트레오 배위를 갖는 알코올로 환원시킨다. 그 후, 화학식 VII의 카르바메이트를 테트라히드로푸란과 같은 에테르계 용매에서, 실온 내지 환류 온도에서 수소화알루미늄리튬과 같은 혼합 수소화물의 작용에 의해 화학식 VIII의 트레오 N-메틸아미노알코올로 환원시킨다. 그 후, 화학식 VIII의 트레오 알코올을 2 단계로 화학식 II (여기서, R_1은 메틸기를 나타냄)의 트레오 중간체로 전환시키는데, 먼저 알코올 작용기를 디클로로메탄과 같은 염소화 용매에서, 트리에틸아민과 같은 염기의 존재 하에서, 0℃ 내 지 실온에서 이탈기, 예를 들어 메탄술포네이트기로 전환시킨 후, 상기 이탈기를 오토클레이브와 같은 폐쇄 배양기에서, -50℃ 내지 실온에서 -50℃의 액화 암모니아와 반응시킨다.

또한 화학식 VII의 카르바메이트를 메탄올과 같은 알코올에서, 수성 수산화칼륨과 같은 강염기에 의해 탈보호하여 화학식 IX의 트레오 아미노 알코올을 수득한 후, 탄산칼륨과 같은 염기의 존재 하에서, N,N-디메틸포름아미드와 같은 극성 용매에서, 실온 내지 100℃에서 화학식 R_1Z (여기서 R_1은 상기 정의된 것과 같지만, 수소 원자가 아니고, Z는 할로겐 원자를 나타냄)의 할로겐화 유도체에 의해 N-알킬화를 수행한다. 그 후, 이렇게 수득된 화학식 X의 알코올을 화학식 VIII의 알코올에 대해 기재된 것과 같이 처리한다.

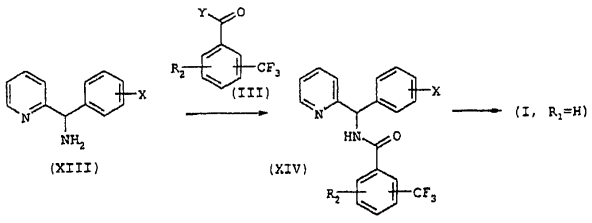
하기 반응식 3에 의해 예시된 또다른 변형 방법은 R_1이 메틸기를 나타내고, X가 수소 원자를 나타내는 경우에 사용될 수 있다. 화학식 XI의 피리딘 옥심을 예를 들어 디에틸 에테르와 같은 에테르계 용매에서, 실온에서 메틸 트리플루오로메탄술포네이트의 작용에 의해 사급화시킨다. 그 후, 이렇게 수득된 화학식 XII의 피리디늄 염을 수소 분위기 하에서, 산화백금과 같은 촉매의 존재 하에서, 에탄올 및 1 N 염산과 같은 알코올 및 수성 산의 혼합물에서 수소화시킨다. 화학식 II (여기서 R_1은 메틸기를 나타내고, X는 수소 원자를 나타냄)의 디아민을 두 가지 부분입체 이성질체 트레오/에리트로 9/1의 혼합물의 형태로 수득한다. 이를 예를 들어 옥살산으로 염화시킨 후, 메탄올 및 디에틸 에테르와 같은 알코올 및 에테르계 용 매의 혼합물로부터 형성된 옥살레이트의 재결정화에 의해 정제하여 순수한 트레오 부분입체 이성질체 (1R,2R; 1S,2S)를 수득할 수 있다.

반응식 3



A가 화학식 NR_1 (여기서, R_1은 수소 원자를 나타냄)의 기를 나타내는 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 4에 의해 예시된 방법에 의해 제조할 수 있다.

반응식 4



화학식 XIII (여기서, X는 상기 정의된 것과 같음)의 아민으로 출발하여, 당업자에게 공지된 방법에 따라 상기 기재된 바와 같은 화학식 III의 활성화 산 또는 산 염화물로 커플링을 수행하여 화학식 XIV의 화합물을 수득한다. 마지막으로, 예를 들어 탄소상 5% 백금과 같은 촉매의 존재 하에서, 빙초산과 같은 산성 용매에서 수소로 화학식 XIV의 화합물을 수소화하여 최종적으로 화학식 I (여기서, R_1은 수소 원자를 나타냄)의 화합물을 수득한다.

또다른 방법은 반응식 2에 따라, R_1 이 임의로 치환된 페닐메틸기 또는 알케닐기, 바람직하게는 알릴기를 나타내는 화학식 I의 화합물을 이용하고, 예를 들어 산화제로, 또는 삼브롬화붕소와 같은 루이스산으로, 또는 가수소분해에 의해 피페리딘 고리의 질소를 탈보호한 후, Pd^0 착물로 탈보호하여 화학식 I (여기서 R_1 은 수소 원자를 나타냄)의 화합물을 수득하는 것으로 이루어진다.

A가 화학식 $N^+(O^-)R_1$ 의 기를 나타내는 화학식 I의 화합물은 A가 화학식 N-R_1 (여기서, R_1 은 상기 정의된 것과 같음)의 기를 나타내는 화학식 I의 화합물로부터, 디클로로메탄과 같은 염소화 용매에서, 0℃ 내지 실온의 온도에서 산화제, 예를 들어 3-클로로퍼벤조산과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

A가 $N^+(R')R_1$ 의 기를 나타내는 화학식 I의 화합물은 A가 N-R_1 의 기를 나타내는 화학식 I의 화합물로부터, 아세토니트릴과 같은 극성 용매에서, 실온 내지 100℃의 온도에서 화학식 R'-Z (여기서, R'는 상기 정의된 것과 같고, Z는 할로겐 원자를 나타냄)의 알킬 할로겐화물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

더욱이, 트레오 부분입체 이성질체의 거울상 이성질체 (1R,2R) 또는 (1S,2S)에 상응하는 화학식 I의 키랄 화합물은 또한 키랄 컬럼 상의 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의해, 또는 타르타르산, 캄포르술폰산, 디벤조일타르타르산, N-아세틸류신과 같은 키랄 산을 이용한 화학식 II의 라세미 아민의 분할에 의해, 알코 올형 용매로부터 부분입체 이성질체 염의 분획적 및 선택적 재결정화에 의해, 또는 화학식 IV의 키랄 와인렙 아미드를 이용한 반응식 2에 따른 거울상 이성질체 선택적 합성에 의해 라세미 화합물을 분리함으로써 수득할 수 있다.

화학식 IV의 라세미 또는 키랄 와인렙 아미드는 문헌 [*Eur. J. Med. Chem.* , **35** , (2000), 979-988] 및 [J. Med. Chem., 41, (1998), 591-601]에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 제조할 수 있다. 화학식 V (여기서, X는 수소 원자를 나타냄)의 페닐리튬 화합물은 상업적으로 시판된다. 그의 치환된 유도체는 문헌 [*Tetra. Lett.* , **57** , 33, (1996), 5905-5908]에 기재된 방법과 유사한 방법에 따라 제조할 수 있다. 특허 출원 EP-0366006호에 기재된 것과 유사한 방법에 따른다. 화학식 IX (여기서, X는 수소 원자를 나타냄)의 아민은 미국 특허 제2,928,835호에 기재된 방ㅂ버에 따라 키랄 계열로 제조할 수 있다. 마지막으로, 화학식 XIII의 아민은 문헌 [*Chem. Pharm. Bull.* , **32** , **12** , (1984), 4893-4906] 및 [*Synthesis* , (1976), 593-595]에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 제조할 수 있다.

화학식 III의 산 및 산 염화물은 4-아미노-3-클로로-5-트리플루오로메틸벤조산의 경우를 제외하고는 상업적으로 시판된다. 이는 문헌 [*Arzneim. Forsch.* , 34, 11a, (1984), 1668-1679]에 기재된 것과 유사한 방법에 따라, 클로로포름과 같은 염소화 용매에서, 4-아미노-5-트리플루오로메틸벤조산을 술푸릴 클로라이드로 염소화함으로써 제조할 수 있다.

하기 실시예는 본 발명의 소수의 화합물의 제조를 예시한다. 원소 미량분석 및 IR 및 NMR 스펙트럼 및 키랄 컬럼 상의 HPLC는 수득된 화합물의 구조 및 거울상 이성질체 순도를 확인시켜 준다.

실시예의 표제에서 괄호 안에 지시된 숫자는 후에 주어지는 표의 제1열에 상응한다. 화합물의 명칭에서, 줄표 '-'는 단어의 일부를 형성하고, 줄표 '_'는 행의 끝에서 나누는 것으로만 기능하며, 이는 나누는 것이 없으면 사용이 자제되고, 보통의 줄표에 의해 또는 간격에 의해 대체되지 않아야 한다.

<u>실시예 1</u> (화합물 번호 33).

트레오-2-클로로-N-[(1-에틸피페리딘-2-일)페닐메틸]-3-트리플루오로메틸벤즈아미드 히드로클로라이드 1:1.

1.1. 1,1-디메틸에틸 2-벤조일피페리딘-1-카르복실레이트

무수 디에틸 에테르 100 ml 중 1,1-디메틸에틸 2-(N-메톡시-N-메틸카르바모일)피페리딘-1-카르복실레이트 8.0 g (29.4 mmol)을 아르곤 분위기 하에서 250 ml 둥근 바닥 플라스크에 도입하고, 매질을 -25℃로 냉각하고, 시클로헥산 및 디에틸 에테르의 70/30 혼합물 중 페닐리튬의 1.8 M 용액 16 ml (29.4 mmol)을 적가하고, 2시간 동안 교반을 유지하였다.

포화 염화나트륨 수용액으로 가수분해한 후, 수성상을 분리하고, 이를 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하고, 이를 여과하고, 여액을 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 시클로헥산의 혼합물로 용리하는 실리카겔 컬럼 상의 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

백색 고체 2 g을 수득하였다.

1.2. 1,1-디메틸에틸 트레오-[히드록시(페닐)메틸]피페리딘-1-카르복실레이 트.

무수 디에틸 에테르 30 ml 중 1,1-디메틸에틸 2-벤조일피페리딘-1-카르복실레이트 2.0 g (6.9 mmol)을 아르곤 분위기 하에서 250 ml 둥근 바닥 플라스크에 도입하고, 용액을 -78℃로 냉각하고, 디에틸 에테르 중 트리-sec-붕수소화부틸리튬 1 M 용액 20.7 ml (20.7 mmol)을 적가하고, 3시간 동안 교반을 유지하였다.

혼합물을 물 16 ml 및 35% 과산화수소 수용액으로 가수분해하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하면서 실온으로 되돌렸다.

이를 물 및 에틸 아세테이트로 희석하고, 수성상을 분리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기상을 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 용매를 감압 하에서 증발시킨 후, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 시클로헥산의 혼합물로 용리하는 실리카겔 컬럼 상의 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

오일성 생성물 2.0 g을 수득하였다.

1.3. 트레오-페닐(피페리딘-2-일)메탄올.

메탄올 40 ml 중 1,1-디메틸에틸 트레오-[히드록시(페닐)메틸]피페리딘-1-카르복실레이트 2.0 g (6.9 mmol)의 용액을 250 ml 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 수산화칼륨 수용액을 수산화칼륨 펠렛 2 g으로부터 제조하고, 물 20 ml을 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 환류 가열하였다.

혼합물을 냉각하고, 용매를 감압 하에서 증발 제거하고, 물을 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄으로 수회 추출하였다. 합한 유기상을 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 감압 하에서 증발시켜 백색 고체 1 g을 수득하였다.

융점: 172 내지 174℃.

1.4. 트레오-(1-에틸피페리딘-2-일)페닐메탄올.

무수 N,N-디메틸포름아미드 30 ml 중 트레오-페닐(피페리딘-2-일)메탄올 1 g (5.2 mmol)의 용액을 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 브로모에탄 0.39 ml (5.2 mmol) 및 탄산칼륨 0.8 g (5.8 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 가열하였다. 이를 실온으로 냉각하고, 이를 물의 첨가에 의해 가수분해하고, 이를 에틸 아세테이트로 수회 추출하였다. 합한 유기상을 물로, 그 후 포화 염화나트륨 수용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 감압 하에서 증발시킨 후, 잔류물을 디클로로메탄 및 메탄올의 혼합물로 용리하는 실리카겔 컬럼 상의 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 오일성 화합물 0.8 g을 수득하였다.

1.5. 트레오-(1-에틸피페리딘-2-일)페닐메탄아민.

무수 디클로로메탄 20 ml 중 트레오-(1-에틸피페리딘-2-일)페닐메탄올 0.8 g (3.65 mmol) 및 트리에틸아민 0.48 ml (3.65 mmol)을 아르곤 분위기 하에서 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 도입하고, 혼합물을 0℃로 냉각하고, 메탄술포닐 클로라이드 0.28 ml (3.63 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 천천히 실온으로 되돌리고, 이를 감압 하에서 농축하였다.

액화 암모니아를 자기 교반이 제공된 오토클레이브로 도입하고, -50℃로 냉각하고, 무수 에탄올 10 ml 중 미리 제조한 메탄술포네이트의 용액을 첨가하고, 오 토클레이브를 닫고, 48시간 동안 교반을 유지하였다.

혼합물을 둥근 바닥 플라스크에 옮기고, 이를 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄 및 메탄올의 혼합물로 용리하는 실리카겔 컬럼 상의 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

오일성 화합물 0.3 g을 수득하였고, 이 오일성 화합물을 다음 단계에 그대로 사용하였다.

1.6. 트레오-2-클로로-N-[(1-에틸피페리딘-2-일)페닐메틸]-3-트리플루오로메틸벤즈아미드 히드로클로라이드 1:1.

디클로로메탄 10 ml 중 2-클로로-3-트리플루오로메틸벤조산 0.3 g (1.37 mmol), 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 0.26 g (1.37 mmol), 및 1-히드록시벤조트리아졸 0.19 g (1.37 mmol)의 용액을 50 ml 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다.

디클로로메탄 소량 ml 중 트레오-(1-에틸피페리딘-2-일)페닐메탄아민 0.3 g (1.37 mmol)의 용액을 첨가하고, 5시간 동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 물로 가수분해하고, 이를 디클로로메탄으로 수회 추출하였다. 유기상을 물로,

그 후 1 N 수산화나트륨 수용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 감압 하에서 증발시킨 후, 잔류물을 디클로로메탄 및 메탄올의 혼합물로 용리하는 실리카겔 컬럼 상의 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

오일성 생성물 0.25 g을 수득하였다.

생성물을 프로판-2-올 소량 ml에 용해시키고, 프로판-2-올 중 0.1 N 염산 용 액 5.9 ml을 첨가하고, 혼합물을 감압 하에서 농축하여 용매의 부피를 감소시켰다. 연화처리한 후, 최종적으로 염산염 0.15 g을 백색 고체의 형태로 단리하였다.

융점: 230 내지 232℃.

실시예 2 (화합물 번호 18).

2-클로로-N-[(1S)-[(2S)-1-메틸피페리딘-2-일]페닐메틸]-3-트리플루오로메틸벤즈아미드 히드로클로라이드 1:1.

2.1. 1,1-디메틸에틸 (2S)-2-벤조일피페리딘-1-카르복실레이트.

무수 디에틸 에테르 100 ml 중 1,1-디메틸에틸 (2S)-2-(N-메톡시-N-메틸카르바모일)피페리딘-1-카르복실레이트 11.8 g (43.3 mmol)을 질소 분위기 하에서 500 ml 둥근 바닥 플라스크에 도입하고, 매질을 -23℃로 냉각하였다. 시클로헥산 및 디에틸 에테르의 70/30 혼합물 중 1.8 M 페닐리튬 용액 21.6 ml (43.2 mmol)을 적가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다.

포화 염화나트륨 수용액으로 가수분해한 후, 수성상을 분리하고, 이를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하고, 이를 여과하고, 이를 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 시클로헥산의 혼합물로 용리하는 실리카겔 컬럼 상의 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

고체 생성물 4.55 g을 수득하였다.

융점: 123 내지 125℃.

$[\alpha]_D^{25}$ = -25.4 ° (c = 2.22; CH_2Cl_2) ee = 97.2%.

2.2. 1,1-디메틸에틸 (1S)-2-[(2S)-히드록시(페닐)메틸]피페리딘-1-카르복실레이트.

무수 테트라히드로푸란 170 ml 중 1,1-디메틸에틸 (2S)-2-벤조일피페리딘-1-카르복실레이트 4.68 g (16.2 mmol)을 질소 분위기 하에서 500 ml 둥근 바닥 플라스크에 도입하고, 용액을 -78℃로 냉각하고, 테트라히드로푸란 중 L-셀락트리드(등록상표) (리튬 트리-sec-부틸보로히드라이드)의 1 M 용액 48.5 ml (48.5 mmol)을 적가하고, 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다.

이를 냉각 상태에서 물 34 ml 및 35% 과산화수소 수용액 34 ml로 천천히 가수분해하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하면서 실온으로 되돌렸다.

이를 물 및 에틸 아세테이트로 희석하고, 수성상을 분리하고, 이를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기상을 세척하고, 건조하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시킨 후, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 시클로헥산의 혼합물로 용리하는 실리카겔 컬럼 상의 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

담황색 오일 4.49 g을 수득하였다.

$[\alpha]_D^{25}$ = +63.75 ° (c = 0.8; CH_2Cl_2) ee = 97.8%.

2.3. (1S)-[(2S)-(1-메틸피페리딘-2-일)]페닐메탄올.

무수 테트라히드로푸란 50 ml 중 수소화리튬알루미늄 2.96 g (78.1 mmol)을 질소 분위기 하에서 200 ml 2구 플라스크에 도입하고, 혼합물을 환류 하에서 가열하고, 테트라히드로푸란 35 ml 중 1,1-디메틸에틸 (1S)-2-[(2S)-히드

록시(페닐)메 틸]피페리딘-1-카르복실레이트의 용액 4.49 g (15.4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 환류 하에서 3.5시간 동안 유지하였다.

이를 냉각하고, 이를 타르타르산칼륨나트륨의 0.1 M 용액으로 천천히 가수분해하고, 혼합물을 밤새 교반하였다.

이를 여과하고, 침전물을 테트라히드로푸란으로 세정한 후, 여액을 감압 하에서 농축하였다.

무색 오일성 생성물 2.95 g을 수득하였다.

2.4. (1S)-[(2S)-(1-메틸피페리딘-2-일)]페닐메탄아민.

무수 디클로로메탄 70 ml 중 (1S)-[(2S)-(1-메틸피페리딘-2-일)]페닐메탄올 2.95 g (14.4 mmol) 및 트리에틸아민 2 ml (14.4 mnol)을 질소 분위기 하에서 250 ml 둥근 바닥 플라스크에 도입하고, 매질을 0°C로 냉각하고, 메탄술포닐 클로라이드 1.1 ml (14.4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 2시간에 걸쳐 실온으로 천천히 되돌리고, 이를 감압 하에서 농축하였다.

액화 암모니아를 자기 교반이 제공된 오토클레이브로 도입하고, -50°C로 냉각하고, 무수 에탄올 30 ml의 용액 중 미리 제조된 조 메탄술포네이트의 용액을 첨가하고, 오토클레이브를 닫고, 48시간 동안 교반을 유지하였다.

혼합물을 둥근 바닥 플라스크에 옮기고, 아민을 오일성 생성물의 형태로 단리하고, 이를 다음 단계에 그대로 사용하였다.

2.5. 2-클로로-N-[(1S)-[(2S)-1-메틸피페리딘-2-일]페닐메틸]-3-트리플루오로메틸벤즈아미드 히드로클로라이드 1:1.

1.6 부분에 기재된 방법을 이용하여, 2-클로로-3-트리플루오로메틸벤조산 1 g (4.9 mmol), 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 0.9 g (4.9 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 0.66 g (4.6 mmol) 및 (1S)-[(2S)-(1-메틸피페리딘-2-일)]페닐메탄아민 1 g (4.9 mmol)으로 출발하여, 디클로로메탄 및 메탄올의 혼합물로 용리하는 실리카겔 컬럼 상의 크로마토그래피에 의해 정제한 후, 생성물 0.45 g을 염기 형태로 수득하였다.

생성물을 프로판-2-올 소량 ml에 용해하고, 프로판-2-올 중 1 N 염산 용액 10.9 ml을 첨가하고, 혼합물을 감압 하에서 농축하여 용매의 부피를 감소시켰다.

연화처리한 후, 최종적으로 염산염 0.37 g을 백색 고체의 형태로 단리하였다.

융점: 230 내지 232°C.

$[\alpha]_D^{25}$ = +70.3 ° (c = 0.825; CH_3OH) ee > 99%.

실시예 3 (화합물 번호 24).

트레오-4-아미노-3-클로로-n-[(1-메틸피페리딘-2-일)페닐메틸]-5-트리플루오로메틸벤즈아미드 히드로클로라이드 1:1.

3.1. 2-(벤질옥시이미노페닐메틸)-1-메틸피리디늄 트리플루오로메탄술포네이트.

메틸 트리플루오로메탄술포네이트 17.4 ml (120 mmol)을 0°C에서 디에틸 에테르 200 ml 중 페닐(피리딘-2-일)메탄온 O-벤질옥심 35 g (120 mmol)의 현탁액에 적가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다.

형성된 침전물을 여과에 의해 회수하고, 이를 감압 하에서 건조하였다.

생성물 49 g을 수득하고, 이 생성물을 다음 단계에 그대로 사용하였다.

3.2. 트레오-(1-메틸피페리딘-2-일)페닐메탄아민 에탄디오에이트 2:1.

에탄올 50 ml 및 1 N 염산 50 ml 중 2-(벤질옥시이미노페닐메틸)-1-메틸피리디늄 트리플루오로메탄술포네이트 14.8 g (31.89 mmol) 및 산화백금 0.74 g을 파르 (Parr) 플라스크에 넣고, 수소화를 5시간 동안 수행하였다.

에탄올을 감압 하에서 증발시키고, 잔류물을 디클로로메탄으로 추출하고, 수성상을 분리하고, 여기에 암모니아 용액을 첨가하고, 이를 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기상을 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 감압 하에서 증발시킨 후, 10%의 에리트로 부분입체 이성질체를 포함하는 오일성 생성물 6.7 g을 수득하였다.

극소량의 메탄올에 용해된 에탄디온산 2 당량의 작용에 의해 메탄올 중 상기 염기 6.7 g을 용해시킴으로써 에탄디오에이트를 제조하였다.

수득된 염을 메탄올 및 디에틸 에테르의 혼합물로부터 재결정화하였다.

트레오 부분입체 이성질체의 순수한 에탄디오에이트 4.7 g을 최종적으로 단리하였다.

융점: 156 내지 159℃.

3.3. 4-아미노-3-클로로-5-트리플루오로메틸벤조산.

클로로포름 80 ml 중 4-아미노-5-트리플루오로메틸벤조산 7.8 g (40 mmol)을 술푸릴 클로라이드 9.97 ml (50 mmol)의 존재 하에서 500 ml 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 혼합물을 환류 하에서 밤새 교반하였다.

용매를 감압 하에서 증발시키고, 잔류물을 물 및 수성 암모니아에 흡수시키고, 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 수성상을 산성화시키고, 형성된 침전물을 여과에 의해 회수하고, 이를 감압 하에서 건조하였다.

생성물 9 g을 수득하였다.

융점: 229 내지 235℃.

3.4. 트레오-4-아미노-3-클로로-N-[(1-메틸피페리딘-2-일)페닐메틸]-5-트리플루오로메틸벤즈아미드 히드로클로라이드 1:1.

1,2-디클로로에탄 5 ml 중 4-아미노-3-클로로-5-트리플루오로메틸벤조산 0.52 g (2.15 mmol), 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 0.37 g (1.96 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 0.26 g (1.96 mmol)을 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 1,2-디클로로에탄 5 ml 중 트레오-(1-메틸피페리딘-2-일)페닐메탄아민 0.4 g (1.96 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 12시간 동안 교반하였다.

이를 물로 가수분해하고, 수산화칼륨 펠렛을 염기성 pH가 얻어질 때까지 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기상을 물로 세척하고, 이를 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 감압 하에서 증발시키고, 잔류물을 디클로로메탄 및 메탄올의 혼합물로 용리하는 실리카겔 컬럼 상의 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

화합물 0.4 g을 염기 형태로 단리하였다.

이를 프로판-2-올 소량 ml에 용해시키고, 프로판-2-올 중 0.1 N 염산 용액 9.4 ml을 첨가하고, 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 수집하고, 이를 진공 하에서 건조하였다.

고체 생성물 0.285 g을 수득하였다.

융점: 270 내지 272℃.

실시예 4 (화합물 번호 25).

4-아미노-3-클로로-N-[(1R)-[(2R)-1-메틸피페리딘-2-일]페닐메틸]-5-트리플루오로메틸벤즈아미드 히드로클로라이드 1:1.

4.1. (1R)-[(2R)-(1-메틸피페리딘-2-일)]페닐메탄아민.

메탄올 300 ml 중 트레오-(1-메틸피페리딘-2-일)페닐메탄아민 80 g (390 mmol)의 용액 및 메탄올 450 ml 중 N-아세틸-D-류신 68 g (390 mmol)의 용액을 4 L 둥근 바닥 플라스크에 도입하였다. 용액을 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 프로판-2-올 1100 ml로부터 재결정화하였다. (1R)-[(2R)-(1-메틸피페리딘-2-일)]페닐메탄아민의 염 72 g

을 수득하였다.

재결정화를 3회 반복하고, (1R)-[(2R)-(1-메틸피페리딘-2-일)]페닐메탄아민의 염 15 g을 최종적으로 수득하였다.

융점: 171.5℃.

$[\alpha]_D^{25}$ = -11° (c = 1; CH_3OH) ee > 99%.

4.2. 4-아미노-3-클로로-N-[(1R)-[(2R)-1-메틸피페리딘-2-일]페닐메틸]-5-트리플루오로메틸벤즈아미드 히드로클로라이드 1:1.

상기 3.4 부분에 기재된 방법을 이용하여, 4-아미노-3-클로로-5-트리플루오로메틸벤조산 1.04 g (4.37 mmol), 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 0.46 g (3.97 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 0.53 g (3.97 mmol) 및 (1R)-[(2R)-메틸피페리딘-2-일]페닐메탄아민 1.5 g (3.97 mmol)으로 출발하여, 생성물 1.12 g을 염기 형태로 수득하였다.

그의 염산염을 프로판-2-올 중 0.1 N 염산 용액 28.2 ml를 프로판-2-올 소량 ml 중 용액 중 염기 1.12 g의 용액에 첨가함으로써 제조하였다. 용매를 감압 하에서 증발시키고, 수득된 고체를 수집하고, 감압 하에서 건조하였다.

최종적으로 염산염 0.9 g을 백색 고체의 형태로 단리하였다.

융점: 175 내지 185℃.

$[\alpha]_D^{25}$ = +18.4° (C = 0.091; CH_3OH) ee = 97.8%.

실시예 5 (화합물 번호 36).

트레오-2-클로로-N-[페닐(피페리딘-2-일)메틸]-3-트리플루오로메틸벤즈아미드 히드로클로라이드 1:1.

5.1. 2-클로로-N-[페닐(피리딘-2-일)메틸)-3-트리플루오로메틸벤즈아미드.

디클로로메탄 60 ml 중 2-클로로-3-트리플루오로메틸벤조산 1.61 g (7.16 mmol), 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 1.4 g (7.28 mmol), 4-디메틸아미노피리딘 0.218 g (1.79 mmol)의 용액을 250 ml 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 혼합물을 15분 동안 교반하고, 디클로로메탄 60 ml 중 페닐(피리딘-2-일)메탄아민 1.1 g (5.97 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다.

이를 물을 첨가함으로써 가수분해하고, 35% 수산화나트륨 수용액을 첨가하고, 유기상을 분리하고, 이를 물로, 그 후 포화 염화나트륨 수용액으로 세척하고, 이를 황산마그네슘 상에서 건조하고, 이를 여과하고, 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 및 메탄올의 혼합물로 용리하는 실리카겔 컬럼 상의 크로마토그래피에 의해 정제하고, 최종적으로 결정화된 생성물 1.34 g을 황색 오일 형태로 단리하고, 이를 다음 단계에 그대로 사용하였다.

5.2. 트레오-2-클로로-N-[페닐(피페리딘-2-일)메틸]-3-트리플루오로메틸벤즈아미드 히드로클로라이드 1:1.

빙초산 43 ml 중 2-클로로-N-[페닐(피페리딘-2-일)메틸]-3-트리플루오로메틸벤즈아미드 4.17 g (10 mmol)의 용액을 파르 플라스크에 넣고, 탄소상 5% 팔라듐 0.1 g을 첨가하고, 수소화를 0.35 MPa에서 50℃에서 3시간 동안 수행하였다.

실온으로 되돌린 후, 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여액을 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 물 및 에틸 아세테이트에 흡수시키고, 진한 수산화나트륨을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 수회 추출하였다. 유기상을 물로, 그 후 포화 염화나트륨 수용액으로 세척하고, 이를 황산나트륨 상에서 건조하고, 이를 여과하고, 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 및 메탄올의 100/0 내지 95/5 혼합물로 용리하는 2회의 연속적인 실리카겔 컬럼 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여 미반응 출발 물질을 분리하였다.

(다소 극성의) 트레오 부분입체 이성질체 0.8 g을 단리하였다. 이를 프로판-2-올 소량 ml에 용해시키고, 여기에 프로판-2-올 중 0.1 N 염산 용액 20 ml을 첨가함으로써 그의 염산염을 제조하였다. 용매를 감압 하에서 부분적으로 증발시키고, 백색 고체를 연화처리에 의해 수득하고, 이를 여과에 의해 수집하고, 이를 감압 하에서 건조하였다.

최종적으로 염산염 0.6 g을 수득하였다.

융점: 234 내지 235℃.

실시예 6 (화합물 번호 37).

2-클로로-N-[(S)-페닐-[(2S)-피페리딘-2-일]메틸]-3-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 히드로클로라이드 1:1.

무수 디클로로메탄 100 ml 중 1,3-디메틸바르비투르산 8.36 g (3 당량)의 용액을 자기 교반, 아르곤 순환 및 응축기가 제공된 500 ml 2구 플라스크에 도입하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 0.2 g (0.01 당량)을 첨가하고, 반응 매질을 35℃로 가열하였다.

N-[(S)-[(2S)-1-알릴피페리딘-2-일](페닐)메틸]-2-클로로-3-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (실시예 1과 유사한 방법에 따라 수득됨) 7.8 g (19.18 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응의 진행을 박막 크로마토그래피에 의해 모니터링하였다. 포화 탄산수소나트륨 용액 100 ml을 첨가하고, 침전 후 매질을 분리하고, 수성상을 디클 로로메탄 100 ml로 2회 추출하고, 합한 유기상을 물 100 ml, 그 후 포화 염화나트륨 용액 100 ml로 세척하였다. 이를 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 감압 하에서 증발시켰다.

베이지색 고체 10.15 g을 수득하였고, 이 고체를 0.4%의 33% 암모니아 용액을 함유하는 디클로로메탄의 혼합물로 용리하는 실리카겔 컬럼 상의 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

회백색 고체 4.8 g을 단리하였다. 고체를 프로판-2-올 50 ml에 용해시키고, 프로판-2-올 중 0.1 N 염산 125 ml을 첨가하고, 혼합물을 감압 하에서 농축하여 용매의 부피를 감소시켰다.

연화처리한 후, 염산염 4.33 g을 백색 결정체의 형태로 단리하였다.

융점: 223 내지 225℃.

$[\alpha]_D^{25}$ = +80.7 ° (c = 0.5; CH_3OH) ee > 98%.

실시예 7 (화합물 번호 69 및 70).

2-클로로-N-[[1-메틸-1-옥시도-피페리딘-2-일](페닐)메틸]-3-트리플루오로메틸벤즈아미드.

0℃의 무수 디클로로메탄 20 ml 중 트레오-2-클로로-N-[(1-메틸피페리딘-2-일)페닐메틸]-3-트리플루오로메틸벤즈아미드 0.54 g (1.3 mmol)을 자기 교반이 제공된 50 ml 둥근 바닥 플라스크에 도입하고, 디클로로메탄 5 ml 중 3-클로로퍼벤조산 0.28 g (1.2 당량)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 12시간 동안 교반하면서 실온 으로 되돌렸다.

물 30 ml을 첨가하고, 침전 후 매질을 분리하고, 수성상을 디클로로메탄 30 ml로 2회 추출하고, 합한 상을 물 100 ml, 그 후 포화 염화나트륨 용액 100 ml로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하고, 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄 및 메탄올의 90/10 혼합물로 용리하는 실리카겔 컬럼 상의 크로마토그래피에 의해 40분에 걸쳐 정제하였다.

제1 N-옥시드 이성질체 0.15 g (융점: 100 내지 102℃) 및 제2 N-옥시드 이성질체 (융점: 126 내지 128℃) 0.03 g을 단리하였다.

실시예 8 (화합물 번호 71).

(2S)-2[(1S)-[[2-클로로-3-(트리플루오로메틸)벤조일]아미노](페닐)메틸]-1,1-디메틸피페리디늄 요오다이드.

아세토니트릴 20 ml 중 2-클로로-N-[(1S)-[(2S)-1-메틸피페리딘-2-일]페닐메틸]-3-트리플루오로메틸벤즈아미드 0.15 g (0.36 mmol)의 용액을 자기 교반, 아르곤 순환 및 응축기가 제공된 50 ml 2구 플라스크에 도입하고, 요오도메탄 0.5 ml을 첨가하고, 매질을 80℃에서 2시간 동안 가열하였다.

반응 매질을 반으로 농축하고, 암모늄 염을 침전시키고, 이를 여과하고, 이를 감압 하에서 건조하였다.

황색 고체 0.17 g을 단리하였다.

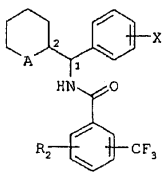
융점: 121 내지 123℃.

하기 표 1은 본 발명의 소수의 화합물의 화학 구조를 예시한다.

'A' 열에서, cC $_3$ H $_5$ 는 시클로프로필기를 나타낸다. 'CF $_3$ '는 화학식 I의 CF $_3$ 기의 위치를 지시한다. 'R $_2$ ' 열에서, C $_6$ H $_6$ 은 페닐기를 나타낸다. '염' 열에서, '-'는 염기 상태의 화합물을 나타내고, 'HCl'은 염산염을 나타내고, 'tfa'는 트리플루오로아세테이트를 나타낸다.

표 2는 소수의 화합물의 물성, 융점 및 광학 회전을 예시한다.

[표 1a]



(I)

번호	입체화학	A	X	CF_3	R_2	염
1	트레오 (1R,2R;1S,2S)	N-CH_3	H	6	2-F, 3-Cl	HCl
2	트레오 (1R,2R;1S,2S)	N-CH_3	H	2	4-CF_3	HCl
3	트레오 (1R,2R;1S,2S)	N-CH_3	H	2	6-CF_3	HCl
4	트레오 (1R,2R;1S,2S)	N-CH_3	H	2	5-Cl	HCl
5	트레오 (1R,2R;1S,2S)	N-CH_3	H	2	4-F	-
6	트레오 (1R,2R;1S,2S)	N-CH_3	H	2	5-CF_3	-
7	트레오 (1R,2R;1S,2S)	N-CH_3	H	2	3-Cl	HCl
8	트레오 (1R,2R;1S,2S)	N-CH_3	H	4	2,6-Cl_2	HCl
9	트레오 (1R,2R;1S,2S)	N-CH_3	H	4	2-Cl	HCl
10	트레오 (1R,2R;1S,2S)	N-CH_3	H	4	3-Cl	HCl

[표 1b]

번호	입체화학	A	X	CF_3	R_2	염
11	트레오 (1R,2R;1S,2S)	N-CH_3	H	3	4-F	HCl
12	트레오 (1R,2R;1S,2S)	N-CH_3	H	3	H	HCl
13	트레오 (1R,2R;1S,2S)	N-CH_3	H	5	2-Cl	HCl
14	(1S,2S)	N-CH_3	H	5	2-Cl	HCl
15	(1R,2R)	N-CH_3	H	5	2-Cl	HCl
16	트레오 (1R,2R;1S,2S)	N-CH_3	H	3	5-CF_3	HCl
17	트레오 (1R,2R;1S,2S)	N-CH_3	H	3	2-Cl	HCl
18	(1S,2S)	N-CH_3	H	3	2-Cl	HCl
19	(1R,2R)	N-CH_3	H	3	2-Cl	HCl
20	트레오 (1R,2R;1S,2S)	N-CH_3	H	3	4-Cl	HCl
21	트레오 (1R,2R;1S,2S)	N-CH_3	H	5	2-F, 3-Cl	-
22	트레오 (1R,2R;1S,2S)	N-CH_3	H	5	2-F	-
23	트레오 (1R,2R;1S,2S)	N-CH_3	H	5	2-OCH_3, 4-C_6H_5	HCl
24	트레오 (1R,2R;1S,2S)	N-CH_3	H	5	3-Cl, 4-NH_2	HCl
25	(1R,2R)	N-CH_3	H	5	3-Cl, 4-NH_2	HCl
26	트레오 (1R,2R;1S,2S)	N-CH_3	2-CH_3	3	2-Cl	HCl
27	트레오 (1R,2R;1S,2S)	N-CH_3	H	3	2,6-Cl_2	HCl
28	(1S,2S)	N-CH_3	H	3	2,6-Cl_2	HCl
29	트레오 (1R,2R;1S,2S)	N-CH_3	4-F	3	2-Cl	HCl

[표 1c]

번호	입체화학	A	X	CF_3	R_2	염
30	(1S,2S)	N-CH_3	4-F	3	2-Cl	HCl
31	(1S,2S)	N-CH_3	4-Cl	3	2-Cl	HCl
32	(1S,2S)	N-CH_3	4-$C(CH_3)_3$	3	2-Cl	tfa
33	트레오 (1R,2R;1S,2S)	N-CH_2CH_3	H	3	2-Cl	HCl
34	(1S,2S)	N-CH_3	4-CH_3	3	2-Cl	HCl
35	트레오 (1R,2R;1S,2S)	N-CH_3	H	2	4-Cl	HCl
36	트레오 (1R,2R;1S,2S)	NH	H	3	2-Cl	HCl
37	(1S,2S)	NH	H	3	2-Cl	HCl
38	(1R,2R)	NH	H	3	2-Cl	HCl
39	트레오 (1R,2R;1S,2S)	N-$CH_2CH(CH_3)_2$	H	3	2-Cl	HCl
40	(1S,2S)	N-$CH_2CH(CH_3)_2$	H	3	2-Cl	HCl
41	트레오 (1R,2R;1S,2S)	N-$(CH_2)_3CH_3$	H	3	2-Cl	HCl
42	(1S,2S)	N-$(CH_2)_3CH_3$	H	3	2-Cl	HCl
43	(1S,2S)	N-$CH_2cC_3H_5$	H	3	2-Cl	HCl
44	트레오 (1R,2R;1S,2S)	N-CH_3	H	3	2-CH_3	HCl
45	(1S,2S)	N-$CH(CH_3)_2$	H	3	2-Cl	HCl
46	(1S,2S)	N-$(CH_2)_3CH_3$	H	3	2-Cl	HCl
47	(1S,2S)	N-$CH_2C{\equiv}CH$	H	3	2-Cl	HCl
48	(1S,2S)	N-$CH_2C_6H_5$	H	3	2-Cl	HCl

[표 1d]

번호	입체화학	A	X	CF_3	R_2	염
49	(1S,2S)	N-CH_2[3,4-$(OCH_3)_2C_6H_3$]	H	3	2-Cl	-
50	트레오 (1R,2R;1S,2S)	N-CH_3	H	5	2-CH_3	HCl
51	트레오 (1R,2R;1S,2S)	N-$(CH_2)_3CF_3$	H	3	2-Cl	HCl
52	(1S,2S)	N-$(CH_2)_3CH_3$	H	3	2-CH_3	HCl
53	트레오 (1R,2R;1S,2S)	N-$(CH_2)_3CH_3$	4-F	3	2-CH_3	HCl
54	트레오 (1R,2R;1S,2S)	N-$(CH_2)_3CH_3$	4-F	3	2-Cl	HCl
55	트레오 (1R,2R;1S,2S)	N-$(CH_2)_3CH_3$	4-Cl	3	2-Cl	HCl
56	트레오 (1R,2R;1S,2S)	N-$(CH_2)_3CH_3$	4-Cl	3	2-CH_3	HCl
57	(1S,2S)	N-CH_3	H	3	2-CH_3	HCl
58	(1S,2S)	N-$(CH_2)_3CH_3$	4-F	3	2-Cl	HCl
59	트레오 (1R,2R;1S,2S)	N-$CH_2CH{=}CH_2$	H	3	2-Cl	HCl
60	(1S,2S)	N-$CH_2CH{=}CH_2$	H	3	2-Cl	HCl
61	(1S,2S)	NH	H	3	2-CH_3	HCl
62	(1S,2S)	NH	H	6	2-F, 3-Cl	HCl
63	(1S,2S)	NH	H	5	2-Cl	HCl
64	트레오 (1R,2R;1S,2S)	NH	H	2	4-CF_3	HCl
65	트레오 (1R,2R;1S,2S)	NH	H	3	H	HCl
66	트레오 (1R,2R;1S,2S)	NH	H	3	2-F	HCl
67	트레오 (1R,2R;1S,2S)	NH	H	3	5-CF_3	HCl

[표 1e]

번호	입체화학	A	X	CF_3	R_2	염
68	트레오 (1R,2R;1S,2S)	NH	H	2	5-CF_3	HCl
69	트레오 (1R,2R;1S,2S)	$N^+(O^-)CH_3$	H	3	2-Cl	HCl
70	트레오 (1R,2R;1S,2S)	$N^+(O^-)CH_3$	H	3	2-Cl	HCl
71	(1S,2S)	$N^+(CH_3)_2$	H	3	2-Cl	HCl

화합물 번호 69: 가장 극성인 부분입체 이성질체

화합물 번호 70: 가장 적게 극성인 부분입체 이성질체

[표 2a]

번호	융점(°C)	$[\alpha]_D^{25}$
1	>270	-
2	152-154	-
3	>285	-
4	275-276	-
5	51-52	-
6	169	-
7	228-229	-
8	287-288	-
9	84-86	-
10	187-191	-
11	237.5-238.5	-
12	174-176	-
13	229-231	-
14	95-100	+67.7 (c=0.26 ; CH_3OH)
15	95-100	-66.5 (c=0.275 ; CH_3OH)
16	200-201.5	-
17	215-216	-
18	230-232	+70.7 (c=0.825 ; CH_3OH)
19	243-248	-74.26 (c=0.715 ; CH_3OH)
20	225-227	-
21	150-151	-
22	196-197	-
23	153-154	-
24	270-272	-
25	175-185	+18.4 (c=0.091 ; CH_3OH)
26	277-279	-
27	297-300	-
28	260-262	+50.53 (c=0.56 ; CH_3OH)
29	109-111	-

[표 2b]

번호	융점(°C)	$[\alpha]_D^{25}$
30	236-238	+50.23 (c=0.325 ; CH_3OH)
31	238-240	
32	95-97	
33	230-232	-
34	222-224	+70.9 (c=0.573 ; CH_3OH)
35	258-259	-
36	234-235	-
37	223-225	+80.7 (c=0.5 ; CH_3OH)
38	217-219	-74.2 (c=0.51 ; CH_3OH)
39	158-160	-
40	80-82	+67.3 (c=0.854 ; CH_3OH)
41	124-126	-
42	210-212	+80.7 (c=0.896 ; CH_3OH)
43	200-202	+71.7 (c=0.882 ; CH_3OH)
44	259-260	-
45	256-258	+18.1 (c=1 ; CH_3OH)
46	200-202	+79.7 (c=0.798 ; CH_3OH)
47	79-81	-
48	216-218	+66.4 (c=1 ; CH_3OH)
49	132	
50	256-257	
51	162-164	
52	101-103	+57.9 (c=0.87 ; CH_3OH)
53	234-236	
54	110-112	
55	199-201	
56	94-96	
57	141-143	+56.3 (c=0.59 ; CH_3OH)
58	224-226	+74.90(c=0.66 ; CH_3OH)
59	138-140	
60	104-106	+78.5 (c=0.57 ; CH_3OH)

[표 2c]

번호	융점(°C)	$[\alpha]_D^{25}$
61	214-216	+54.8 (c=0.2 ; CH_3OH)
62	135-137	+86.3 (c=0.5 ; CH_3OH)
63	194-196	+61.5 (c=0.5 ; CH_3OH)
64	149-151	
65	199-201	
66	221-223	
67	167-169	
68	255-257	
69	126-128	
70	100-102	
71	121-123	

본 발명의 화합물로 치료 활성을 갖는 물질로서의 그의 중요성을 입증하는 일련의 약리학적 시험을 수행하였다.

천연 인간 수송체 glyt1을 발현하는 SK-N-MC 세포에서의 글리신 수송 연구 .

시험 화합물의 존재 하에서 또는 부재 하에서 혼입된 방사능을 측정함으로써, [^{14}C]글리신의 포획을 천연 인간 수송체 glyt1을 발현하는 SK-N-MC 세포 (인간 신경상피 세포)에서 연구하였다. 세포를 0.02%로 피브로넥틴으로 예비처리된 플레이트에서 단층에서 48시간 동안 배양하였다. 실험하는 날에, 배양 매질을 제거하고, 세포를 pH 7.4의 크렙스 (Krebs)-HEPES ([4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-에탄술폰산) 완충액으로 세척하였다. 완충액 (대조 배치 (batch)) 또는 다양한 농도의 시험 화합물, 또는 10 mM 글리신 (비특이적 포획의 측정) 중 하나의 존재 하에서 37℃에서 10분 동안 예비 인큐베이션한 후, 10 μM [^{14}C]글리신 (특이적 활성 112 mCi/mmol)을 첨가하였다. 37℃에서 10분 동안 인큐베이션을 계속하고, 반응을 pH 7.4의 크렙스 HEPES 완충액으로 2회 세척함으로써 중단시켰다. 그 후, 세포에 의해 혼입된 방사능을 액체 섬광제 100 ㎕를 첨가하고 1시간 동안 교반한 후 추정하였다. 마이크로베타 트리-룩스 (Microbeta Tri-lux)(상표명) 카운터 상에서 카운팅하였다. 대조 배치와 10 mM에서 글리신을 수용하는 배치에 의해 혼입된 방사능의 차이로 정의되는, 글리신의 특이적 포획을 50%로 감소시키는 화합물의 농도인 IC_{50}에 의해 화합물의 효능을 측정하였다.

상기 시험에서, 본 발명의 화합물은 IC_{50}이 0.0001 내지 10 μM이었다.

마우스 피질 균등질에서의 [^{14}C]글리신의 포획에 대한 화합물의 억제 활성의 생체외 연구

연구될 화합물의 증가하는 투여량을 경구 경로에 의해 (증류수 중 0.5%의 트윈/메토셀 (Tween/Methocel)(상표명)의 용액에서 막자사발에서 시험 화합물의 연화처리에 의해 제조) 또는 복강내 경로에 의해 (시험 화합물을 생리 식염수에 용해, 또는 분자의 용해도에 따라 물 중 0.5%의 트윈/메토셀의 용액에서 막자사발에서 연화처리에 의해 제조) 실험하는 날에 20 내지 25 g의 이파 크레도 (Iffa Credo) OF1 수컷 마우스에게 투여하였다. 대조군은 비히클로 처리하였다. mg/kg 단위의 투여량, 투여 경로 및 처리 시간은 연구될 분자에 따라 결정하였다.

투여 후 주어진 시간에 동물을 단두에 의해 인도적으로 치사시키고, 각 동물의 피질을 얼음 상에서 급속히 제거하고, 측량하고, 4℃에서 저장하거나 -80℃에서 동결시켰다 (두 가지 경우 모두에서, 샘플을 최대 1일 동안 저장하였다). 각 샘플 을 pH 7.4의 크렙스-HEPES 완충액에서 10 ml/조직 g의 속도로 균질화하였다. 각 균등질 20 ㎕를 10 mM L-알라닌 및 완충액의 존재 하에서 실온에서 10분 동안 인큐베이션하였다. 10 mM 글리신을 대조군에 첨가함으로써 비특이적 포획을 측정하였다. 반응을 진공 하에서 여과함으로써 중단시키고, 마이크로베타 트리-룩스(상표명) 카운터 상에서 카운팅함으로써 체류 방사능을 고체 섬광법에 의해 추정하였다.

[^{14}C]글리신의 포획의 억제는 각 균등질에 혼입된 방사성리간드의 양을 감소시킬 것이다. 대조군과 비교한 [^{14}C]글리신의 포획을 50%로 억제하는 투여량인 ED_{50}에 의해 화합물의 활성을 평가하였다.

상기 시험에서, 본 발명의 가장 효능 있는 화합물은 ED_{50}이 복강내 투여에 의해 또는 경구 투여에 의해 0.1 내지 5 mg/kg이었다.

마우스 척수 균등질에서의 글리신 수송 연구

수송체 glyt2에 의한 [^{14}C]글리신의 포획을 마우스 척수 균등질에서, 연구될 화합물의 존재 하에서 또는 부재 하에서 혼입된 방사능을 측정함으로써 연구하였다.

동물을 인도적으로 치사시킨 후 (시험하는 날에 20 내지 25 g 체중의 이파 크레도 OF1 수컷 마우스), 각 동물의 척수를 급속히 제거하고, 측량하고, 얼음 상에서 저장하였다. 샘플을 pH 7.4의 크렙스-HEPES ([4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-에탄술폰산) 완충액에서 25 ml/조직 g의 속도로 균질화하였다.

균등질 50 ㎕을 pH 7.4의 크렙스-HEPES 완충액 및 다양한 농도의 연구될 화합물, 또는 10 mM 글리신의 존재 하에서 25℃에서 10분 동안 예비 인큐베이션하여 비특이적 포획을 측정하였다. 그 후, [^{14}C]글리신 (특이적 활성 = 112 mCi/mmol)을 25℃에서 10 μM의 최종 농도로 10분 동안 첨가하였다. 반응을 진공 하에서 여과함으로써 중단시키고, 방사능을 마이크로베타 트리-룩스(상표명) 카운터 상에서 카운팅함으로서 고체 섬광법에 의해 추정하였다. 대조 배치와 10 mM에서 글리신을 수용하는 배치에 의해 혼입된 방사능의 차이로 정의되는, 글리신의 특이적 포획을 50%로 감소시킬 수 있는 농도 IC_{50}에 의해 화합물의 효능을 측정하였다.

상기 시험에서, 본 발명의 화합물은 IC_{50}이 0.0001 내지 10 μM이었다.

마우스 척수 균등질에서의 [^{14}C]글리신의 포획에 대한 화합물의 억제 활성의 생체외 연구

연구될 화합물의 증가하는 투여량을 경구 경로에 의해 (증류수 중 0.5%의 트윈/메토셀 (Tween/Methocel)(상표명)의 용액에서 막자사발에서 시험 화합물의 연화처리에 의해 제조) 또는 복강내 경로에 의해 (시험 화합물을 생리 식염수에 용해, 또는 분자의 용해도에 따라 증류수 중 0.5%의 트윈/메토셀의 용액에서 막자사발에서 연화처리에 의해 제

조) 실험하는 날에 20 내지 25 g의 이파 크레도 OF1 수컷 마우스에게 투여하였다. 대조군은 비히클로 처리하였다. mg/kg 단위의 투여량, 투여 경로, 처리 시간 및 인도적 치사 시간은 연구될 화합물에 따라 결정하였 다.

투여 후 주어진 시간에 동물을 단두에 의해 인도적으로 치사시키고, 척수를 급속히 제거하고, 측량하고, 유리 섬광병에 도입하고, 분쇄된 얼음 상에 저장하거나 -80℃에서 동결시켰다 (두 가지 경우 모두에서, 샘플을 최대 1일 동안 저장하였다). 각 샘플을 pH 7.4의 크렙스-HEPES 완충액에서 10 ml/조직 g의 속도로 균질화하였다. 각 균등질 50 ㎕를 10 mM L-알라닌 및 완충액의 존재 하에서 실온에서 10분 동안 인큐베이션하였다.

10 mM 글리신을 대조군에 첨가함으로써 비특이적 포획을 측정하였다.

반응을 진공 하에서 여과함으로써 중단시키고, 방사능을 마이크로베타 트리-룩스(상표명) 카운터 상에서 카운팅함으로서 고체 섬광법에 의해 추정하였다.

[^{14}C]글리신의 포획의 억제는 각 균등질에 혼입된 방사성리간드의 양을 감소시킬 것이다. 대조군과 비교한 [^{14}C]글리신의 포획을 50%로 억제하는 투여량인 ED_{50} 에 의해 화합물의 활성을 평가하였다.

상기 시험에서, 본 발명의 가장 우수한 화합물은 ED_{50} 이 복강내 투여에 의해 또는 경구 투여에 의해 1 내지 20 mg/kg이었다.

R_2 가 하나 이상의 할로겐 원자 또는 트리플루오로메틸기를 나타내는 화학식 I에서 배위 (1S,2S)를 갖는 본 발명의 화합물 및 배위 (1R,2R; 1S,2S)를 갖는 그의 트레오 라세미체에 대해 수행된 시험의 결과는 이들이 뇌에 존재하는 글리신 수송 체 glyt1의 억제제이고, 이는 시험관내 및 생체외에서 작용함을 보여준다.

상기 결과는 본 발명의 화합물이 치매, 정신병, 특히 정신분열증 (결핍형 및 생산형) 및 신경이완제에 의해 유도되는 급성 또는 만성 추체외로 증후군의 치료, 다양한 형태의 불안증, 공황 발작, 공포증, 강박 장애의 치료, 정신증적 우울증을비롯한 다양한 형태의 우울증의 치료, 알코올 남용 또는 알코올 금단에 기인한 장애, 성적 행동 장애, 섭식 장애의 치료, 및 편두통의 치료에 사용될 수 있음을 암시한다.

R_2 가 할로겐 원자 및 NR_3R_4 의 아미노기를 나타내는 화학식 I에서 배위 (1R,2R)를 갖는 본 발명의 화합물 및 배위 (1R,2R; 1S,2S)를 갖는 그의 트레오 라세미체에 대해 수행된 시험의 결과는 이들이 척수에 현저하게 존재하는 글리신 수송체 glyt2의 억제제이고, 이는 시험관내 및 생체외에서 작용함을 보여준다.

상기 결과는 본 발명의 화합물이 류마티스학에서 그리고 급성 척수 병리학에서 통증성 근육 구축의 치료, 속질 또는 대뇌 기원의 경직 구축의 치료, 경증 내지 중간 강도의 급성 및 아급성 통증의 증상적 치료, 신경성 통증 및 저항성 통증의 강한 및(또는) 만성 통증의 치료, 파킨슨병 및 신경퇴행성 기원 또는 신경이완제에 의해 유도된 파킨슨 증후군의 치료, 일차 및 이차 발생 간질, 단순 또는 복합 증후를 갖는 부분적 간질, 혼합된 형태 및 또다른 항간질 치료에 보조로서, 또는 단일 치료요법으로 다른 간질성 증후군의 치료, 수면 무호흡의 치료, 및 신경보호에 사용될 수 있음을 암시한다.

따라서, 본 발명의 주제는 또한 유효량의 본 발명에 따른 하나 이상의 화합물을 제약학적으로 허용되는 염기 또는 염 또는 용매화물의 형태로, 그리고 적절할 경우 적합한 부형제와의 혼합물의 형태로 함유하는 제약 조성물이다.

상기 부형제는 제약학적 투여 제형 및 바람직한 투여 방식에 따라 선택된다.

따라서, 본 발명에 따른 제약 조성물은 경구, 설하, 피하, 근육내, 정맥내, 국소, 기관내, 비강내, 경피, 직장 또는 안내 투여하고자 의도될 수 있다.

투여용 단위 제형은 예를 들어 정제, 젤라틴 캡슐제, 과립제, 분말제, 경구 또는 주사가능한 용액제 또는 현탁제, 패치 또는 좌제일 수 있다. 국소 투여를 위해, 연고, 로션 및 점적제를 생각할 수 있다.

상기 단위 제형은 갈레닉 제형에 따라 체중 kg 당 활성 성분 0.01 내지 20 mg의 일일 투여량을 허용하기 위한 투여량을 함유한다.

정제를 제조하기 위해, 미분화된 또는 다르게는 예를 들어 락토스, 미세결정질 셀룰로스, 전분과 같은 희석제를 포함할 수 있는 제약학적 비히클, 및 결합제 (폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필메틸 셀룰로스 등)과 같은 제제화 보조제, 실리카와 같은 유동 증진제, 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 글리세릴 트리베헤네이트, 스테아릴푸마르산나트륨과 같은 윤활제를 활성 성분에 첨가한다. 나트륨 라우릴 술페이트와 같은 습윤화제 또는 계면활성제를 또한 첨가할 수 있다.

제조 기술은 직접 압착, 건조 과립화, 습윤 과립화 또는 고온 용융일 수 있다.

정제는 비코팅되거나, 예를 들어 수크로스로 코팅되거나, 다양한 중합체 또 는 다른 적절한 물질로 코팅될 수 있다. 이는 코팅에 사용되는 중합체 매트릭스 또는 특정 중합체에 의해 활성 성분의 급속, 지연 또는 연장 방출을 허용하도록 설계될 수 있다.

젤라틴 캡슐제를 제조하기 위해, 활성 성분을 건조 (단순 혼합, 건조 또는 습윤 과립화, 또는 고온 용융), 액체 또는 반고체 제약학적 비히클과 혼합한다.

젤라틴 캡슐제는 경질 또는 연질 필름 코팅되거나, 다르게는 급속, 연장 또는 지연 활성을 갖도록 (예를 들어 장용성 제형을 위해) 될 수 있다.

시럽 또는 엘릭시르 형태의 또는 드롭 형태의 투여를 위한 조성물은 활성 성분을 감미제, 바람직하게는 방부제로서 무칼로리 메틸파라벤 또는 프로필파라벤, 향미 개질제 및 착색제와 함께 함유할 수 있다.

수분산성 분말 및 과립은 활성 성분을 분산제 또는 습윤화제와의, 또는 폴리비닐피롤리돈과 같은 분산제와의 혼합물의 형태로, 그리고 감미제 및 향미 교정제와 함께 함유할 수 있다.

직장 투여를 위해, 직장 온도에서 용해하는 결합제, 예를 들어 코코아 버터 또는 폴리에틸렌 글리콜로 제조된 좌제가 사용될 수 있다.

비경구 투여를 위해, 제약학적으로 적합한 분산제 및(또는) 습윤화제, 예를 들어 프로필렌 글리콜 또는 부틸렌 글리콜을 함유하는 주사용 수성 현탁액, 등장 염수 용액 또는 멸균 용액이 사용된다.

활성 성분은 또한 임의로 하나 이상의 담체 또는 첨가제와 함께, 또는 별법으로 중합체 매트릭스 또는 시클로덱스트린 (패치, 연장 방출 제형)과 함께 마이크 로캡슐제 형태로 제제화될 수 있다.

본 발명에 따른 국소 조성물은 피부에 적합한 매질을 포함한다. 이는 특히 수성, 알코올성 또는 수성-알코올성 용액, 겔, 크림 또는 겔의 외형을 갖는 수중유 또는 유중수 에멀젼, 마이크로에멀젼, 에어로졸의 형태로, 또는 별법으로 이온성 및(또는) 비이온성 액체를 함유하는 베지클성 분산액의 형태로 제공될 수 있다. 상기 갈레닉 제형은 고려되는 분야의 통상적 방법에 따라 제조된다.

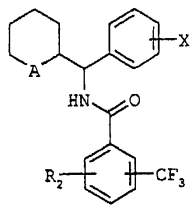
마지막으로, 본 발명에 따른 제약 조성물은 화학식 I의 화합물과 다른, 상기 지시된 장애 및 질환의 치료에 유용할 수 있는 다른 활성 성분을 함유할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

유리 염기 형태 또는 산과의 부가염 형태, 순수한 광학 이성질체 (1R,2R) 또는 (1S,2S)의 형태 또는 트레오 부분입체이성질체 형태의 하기 화학식 I의 화합물.

<화학식 I>



상기 식에서,

A는 화학식 N-R_1 (여기서, R_1 은 수소 원자; 하나 이상의 불소 원자로 임의로 치환된 선형 또는 분지형 (C_1-C_7)알킬기; (C_4-C_7)시클로알킬기, (C_3-C_7)시클로알킬(C_1-C_3)알킬기, 1개 또는 2개의 히드록실 또는 메톡시기로 임의로 치환된 페닐(C_1-C_3)알킬기; (C_2-C_4)알케닐기, 또는 (C_2-C_4)알키닐기를 나타냄)의 기, 또는 화학식 $N^+(O^-)R_1$ (여기서, R_1 은 상기 정의된 것과 같음)의 기, 또는 달리 화학식 $N^+(R')R_1$ (여기서, R'

은 선형 또는 분지형 (C_1-C_7)알킬기를 나타내고, R_1 은 상기 정의된 것과 같음)의 기를 나타내고,

X는 수소 원자; 또는 할로겐 원자 및 트리플루오로메틸, 선형 또는 분지형 (C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4)알콕시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 나타내고,

R_2 는 수소 원자; 또는 할로겐 원자 및 트리플루오로메틸, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시기, 화학식 NR_3R_4 (여기서, R_3 및 R_4 각각은 서로 독립적으로 수소 원자 또는 (C_1-C_4)알킬기를 나타내거나, 이들을 갖는 질소 원자와 함께 피롤리딘, 피페리딘 또는 모르폴린 고리를 형성함)의 아미노기, 또는 상기 X에 대해 정의된 것과 같은 원자 또는 기로 임의로 치환된 페닐기로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 나타낸다.

청구항 2.
제1항에 있어서, 배위 (1S,2S)를 가지며, R_2 가 하나 이상의 할로겐 원자 또는 트리플루오로메틸기를 나타내는 것임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3.
제1항에 있어서, 배위 (1R,2R)를 가지며, R_2 가 할로겐 원자 및 제1항에서 정의된 것과 같은 화학식 NR_3R_4 의 아미노기를 나타내는 것임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4.
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 화합물로 이루어지는 것을 특징으로 하는 의약.

청구항 5.
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 부형제와 조합하여 함유하는 것을 특징으로 하는 제약 조성물.