

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶

A61K 31/44

(45) 공고일자 1999년 12월 01일

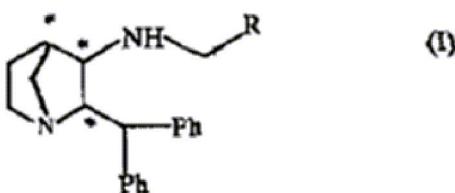
(11) 등록번호 10-0233323

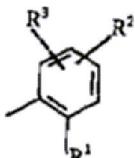
(24) 등록일자 1999년 09월 10일

(21) 출원번호	10-1992-0017021	(65) 공개번호	특 1993-0017563
(22) 출원일자	1992년 09월 18일	(43) 공개일자	1993년 09월 20일
(30) 우선권주장	9120172.3 1991년 09월 20일 영국(GB) 9202839.8 1992년 02월 11일 영국(GB) 9204151.6 1992년 02월 27일 영국(GB)		
(73) 특허권자	글락소 그룹 리미티드 그레이엄 브레튼 영국 유비6 0엔엔 미들섹스 그린포오드 버클리 애비뉴 글락소 웰컴 하우스 글락소 그룹 리미티드 레슬리 에드워즈		
(72) 발명자	영국 유비6 0엔엔 미들섹스 그린포오드 버클리 애비뉴 글락소 웰컴 하우스 레셀 마이클 하간 영국 에이취12 0디취 허트포드셔 웨어 파크 로드 글락소 그룹 리서치 리미 티드 내 키쓰 토마스 번스 영국 에이취12 0디취 허트포드셔 웨어 파크 로드 글락소 그룹 리서치 리미 티드 내 알란 네일러 영국 에이취12 0디취 허트포드셔 웨어 파크 로드 글락소 그룹 리서치 리미 티드 내 마크 라드로우 영국 에이취12 0디취 허트포드셔 웨어 파크 로드 글락소 그룹 리서치 리미 티드 내 앤드류 브라이언 맥컬로이 미합중국 27709 노쓰 캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크 파이브 무어 드 라이브 글락소 인크. 내 앤드류 리차드 휘팅تون 영국 유비6 0에이취이 미들섹스 그린포드 버클리 애비뉴 글락소 그룹 리서 치 리미티드 내 배리 안토니 콤버 영국 유비6 0에이취이 미들섹스 그린포드 버클리 애비뉴 글락소 그룹 리서 치 리미티드 내		
(74) 대리인	주성민		

심사관 : 여호섭**(54) 타키키닌 길항질의 신규 의약 용도****요약**

본 발명은 P물질 길항질 및 기타 뉴로키닌 길항질을 포함한 타키키닌 길항질의 구토 치료에 있어서의 용도에 관한 것이다. 또한, 하기 일반식(I)의 신규 타키키닌 길항질 또는 그의 제약학상 허용되는 염 또는 용매화물, 그의 제조 방법, 이를 함유한 제약 조성물 및 그의 의약적 용도를 개시한다.





식 중, R은 식 의 고리 A 또는 2-피리디닐 또는 피리디닐-N-옥시드이고; R¹은 할로겐 원자 및 C_{1~4}알킬, C_{1~4}알콕시, 트리플루오로메틸, 및 S(O)_nC_{1~4} 알킬기 중에서 선택되고; R² 및 R³은 서로 동일 또는 상이하며, 각각 독립적으로 수소 및 할로겐 원자 및 C_{1~4}알킬, C_{1~4}알콕시, 트리플루오로메틸 및 시아노기 중에서 선택되고; n은 0, 1 또는 2이다.

명세서

[발명의 명칭]

타키키닌 길항질의 신규 의약 용도

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 P 물질 길항질 및 기타 뉴로키닌 길항질을 포함한 타키키닌 길항질의 구토 치료 용도에 관한 것이다. 또한, 신규 타키키닌 길항질, 그의 제조 방법, 이를 함유한 제약 조성물 및 그의 의약적 용도에 관한 것이다.

타키키닌 길항질은 동통, 염증성 질환, 알레르기 질환, CNS 질환, 피부 질환, 기침, 및 궤양성 대장염 및 크론병(Crohn's disease)과 같은 위장관 질환을 포함한 각종 질환의 치료에 유용한 것으로 알려져 있다.

본 발명자들은 P 물질 길항질 및 기타 뉴로키닌 길항질을 포함한 타키키닌 길항질이 구토 치료에 유용하다는 것을 밝혀 내었다.

따라서, 본 발명은 그 일면으로서 P 물질 길항질 및 기타 뉴로키닌 길항질을 포함한 타키키닌 길항질의 구토 치료에 있어서의 신규 용도를 제공한다.

본 발명은 또한 또 다른 일면으로서 P 물질 길항질 및 기타 뉴로키닌 길항질을 포함한 타키키닌 길항질의 구토 치료에 사용되는 의약의 제조 용도를 제공한다.

본 발명은 별도 또는 추가로 구토증을 앓고 있거나 걸리기 쉬운, 사람을 포함한 포유 동물을 P 물질 길항질 및 기타 뉴로키닌 길항질을 포함한 유효량의 타키키닌 길항질을 투여하여 치료하는 방법을 제공한다.

여기서, 치료란 나타난 증상의 경감 뿐 아니라 예방도 포함하는 것으로 간주한다.

본 발명자들은 P 물질 길항질 및 기타 뉴로키닌 길항질을 포함한 타키키닌 길항질이 일례로서 흰 족제비에서 시스플라틴-유발 구토 억제능과 같은 진토능을 갖는 것을 밝혀 내었다.

본 명세서에 기재된 구토 치료에는 오심, 구토기 및 구토의 치료가 포함된다. 구토에는 급성 구토, 지연성 구토 및 예기 구토가 포함된다. P 물질 길항질 및 기타 뉴로키닌 길항질을 포함한 타키키닌 길항질은 특히 유발성 구토 치료에 유용하다. 예를 들면, 구토는 암 화학요법제, 예를 들면 시클로포스파미드, 카르뮤스틴, 로뮤스틴 및 클로로암부실과 같은 알킬화제; 닥티노마이신, 독소루비신, 미토마이신-C 및 블레오마이신과 같은 세포 독성 항생제; 사이타라빈, 메토트렉세이트 및 5-플루오로우라실과 같은 항대사물; 에토포시드, 빈블라스틴 및 빙크리스틴과 같은 빈카(vinca) 알칼로이드; 및 시스플라틴, 다카르바진, 프로카르바진 및 하드록시우레아와 같은 기타 물질; 및 이들의 혼합물과 같은 약제에 의해서; 방사선 속취; 암치료에서와 같은 흡광 또는 복부 조사와 같은 방사선 치료; 독극물; 대사 장애 또는 위염과 같은 감염에 기인한 독소와 같은 독소류; 임신; 동요병과 같은 전정 질환; 수술 후유증; 위장관 폐색; 위장관 운동성 저하; 심근 경색증 또는 복막염과 같은 내장 동통; 편두통; 두개골 내부 압력 상승; 두개골 내부 압력 저하(예, 고도병); 모르핀과 같은 오피올로이드 진통제에 의해서 유발될 수 있다.

본 발명자들은 NK₁ 수용체에 작용하는 타키키닌 길항질이 구토치료에 특히 유용한 것을 발견하였다.

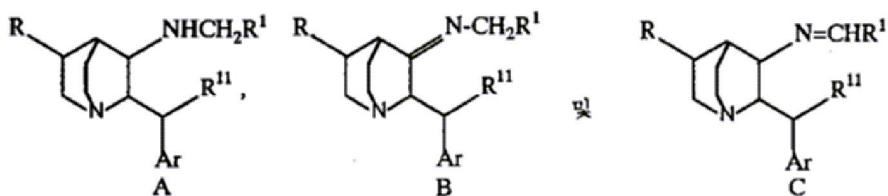
따라서, 본 발명은 바람직한 일면으로 NK₁ 수용체 길항질의 구토 치료에 있어서의 용도를 제공한다.

본 발명에 사용하기 위한 특정 타키키닌 길항질에는 다음 특허 명세서에 일반적으로, 그리고 구체적으로 기재된 것이 포함되며 다음을 본 명세서에서 참고 문헌으로서 기재하였다:

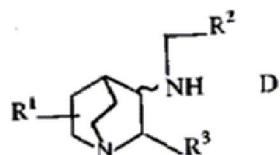
EP 0327009; WO 91/12266; EP 0284942; GB 2216529; US 4839465; WO 91/02745; EP 0484719; WO 91/18016; EP 0482539; EP 0446706.

특히, EP 0360390에는 바람직한 타키키닌 길항질로서 N-[N¹-[L-피로글루타밀-L-알라닐-L-아스파тиL-L-프로필-L-아스파라기닐-L-리실-L-페닐알라닐-L-티로실]-4-메틸-1-옥소-2S-(6-옥소-5S-1,7-디아자스피로[4,4]노난-7-일)펜틸]-L-트립토판아미드 및 N-[N¹-[L-아르기닐-L-프롤릴-L-리실-L-프롤릴]-L-글루타미닐-L-글루타미닐-L-페닐알라닐-L-페닐알라닐]-4-메틸-1-옥소-2S-(6-옥소-5S-1,7-디아자스피로[4,4]노난-7-일)펜틸]-L-트립토판아미드가 개시되어 있고; WO 90/05525

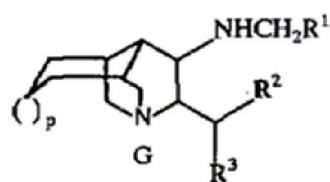
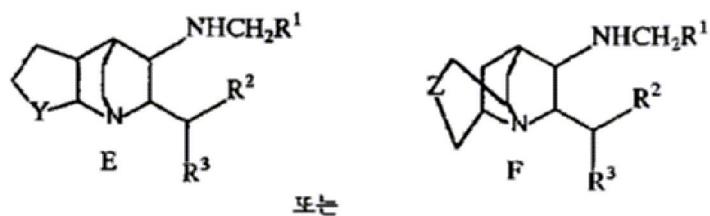
WO 90/05729에는 다음 일반식



(식 중, Ar은 티에닐, 페닐, 플루오로페닐, 클로로페닐, 또는 브로모페닐이고; R은 수소 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬이고; R¹은 5 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 노르보르닐, 피롤릴, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 티에닐, 알콕시 부분에 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시티에닐, 피리딜, 히드록시피리딜, 퀴놀리닐, 인돌릴, 나프틸, 알콕시 부분에 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시나프틸, 비페닐 2,3-메틸렌디옥시페닐이거나 또는 시아노, 니트로, 아미노, 알킬 부분에 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 N-모노알킬아미노, 불소, 염소, 브롬, 트리플루오로메틸, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 알릴옥시, 히드록시, 카르복시, 알콕시 부분에 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐벤질옥시, 카르복스아미도 또는 알킬 부분에 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 N,N-디알킬카르복스아미도 중에서 선택된 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있는 페닐이고; R¹¹은 3 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 분자쇄 알킬, 5 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 분자쇄 알케닐, 5 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 푸릴, 티에닐, 피리딜, 인돌릴, 비페닐이거나 또는 불소, 염소, 브롬, 트리플루오로메틸, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 카르복시, 알콕시 부분에 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐 또는 벤질옥시카르보닐 중에서 선택된 2개 이하의 치환체에 의해 치환될 수 있는 페닐이며, 단 상기 R¹이 비치환 페닐, 피롤릴 또는 티에닐이고 Ar이 티에닐이 아닌 경우에 R¹¹은 항상 비치환 페닐, 플루오로페닐, 클로로페닐, 브로모페닐 또는 알킬페닐이 아님)의 퀴누클리딘 유도체 및 제약학상 허용되는 그의 염, 예를 들면 시스-3-[(2-메톡시페닐)메틸아미노]-2-벤즈히드릴퀴누클리딘이 개시되어 있고; WO 91/18899에는 다음 일반식

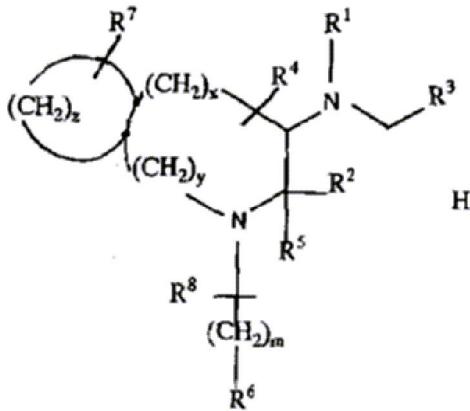


(식 중, R¹은 수소 또는 (C₁-C₆)알킬이고; R²는 페닐, 피리딜, 티에닐 또는 푸릴이고, 이 R²는 (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도 및 트리플루오로메틸 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환될 수 있고; R³은 페닐, 나프틸, 피리딜, 티에닐 또는 푸릴이고, 이 R³은 (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도 및 트리플루오로메틸 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환될 수 있음)의 화합물 및 그의 제약학상 허용되는 염이 개시되어 있고; WO 92/01688에는 다음 일반식



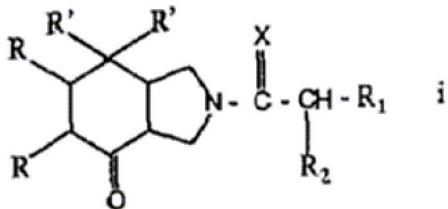
[식 중, Y는 (CH₂)_m (여기서, m은 1 내지 3의 정수임) 이거나 또는 Y는 구조식 의 기이고, p는 0 내지 1의 정수이고; Z는 산소, 황, 아미노, N-(C₁-C₃)알킬아미노 또는 -(CH₂)_n- (여기서, n은 0, 1 또

는 2임)이고; Ar은 티에닐, 페닐, 플루오로페닐, 클로로페닐 또는 브로모페닐이고; R¹은 5 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 피롤릴, 티에닐, 피리딜, 페닐 또는 치환된 페닐(여기서, 치환된 페닐은 불소, 염소, 브롬, 트리플루오로메틸, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 카르복시, 알콕시 부분에서 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐 및 벤질옥시카르보닐 중에서 선택된 1 내지 3개의 치환체에 의해서 치환됨)이고; R²는 푸릴, 티에닐, 피리딜, 인돌릴, 비페닐, 페닐 또는 치환된 페닐(여기서, 치환된 페닐은 불소, 염소, 브롬, 트리플루오로메틸, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 카르복시, 알콕시 부분에 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐 및 벤질옥시카르보닐 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환됨)임]의 화합물 또는 제약학상 허용되는 그의 염, 예를 들면 8-벤즈히드릴-n-페닐메틸-9-아자트리시클로[4.3.1.0^{4,9}]데칸-7-아민; 8-벤즈히드릴-n-[(2-클로로페닐)메틸-9-아자트리시클로[4.3.1.0^{4,9}]데칸-7-아민; 8-벤즈히드릴-n-[(4-트리플루오로메틸페닐)메틸]-9-아자트리시클로[4.3.1.0^{4,9}]데칸-7-아민; 또는 8-벤즈히드릴-n-[(2-메톡시페닐)메틸]-9-아자트리시클로[4.3.1.0^{4,9}]데칸-7-아민이 개시되어 있고; WO 92/06079에는 다음 일반식

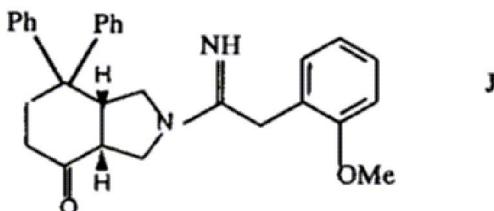


[식 중, x는 0 내지 4의 정수이고; y는 0 내지 4의 정수이고; z는 0 내지 6의 정수이며; (CH₂)z 함유 고리는 0 내지 3개의 2중 결합을 가질 수 있고, (CH₂)z의 탄소 원자 중 하나가 산소, 황 또는 질소로 대체될 수 있고; m은 0 내지 12의 정수이고, (CH₂)m의 탄소-탄소 단일 결합 중 어느 하나가 탄소-탄소 2중 결합 또는 3중 결합으로 대체될 수 있고, 이 (CH₂)m의 탄소 원자 중 어느 하나가 R⁸로 치환될 수 있고; R¹은 수소 또는 히드록시, 알콕시 또는 플루오로로 치환될 수 있는 (C₁-C₆) 알킬이고; R²는 수소, (C₁-C₆)직쇄 또는 분지쇄 알킬, (C₃-C₇)시클로알킬 (여기서, 탄소 원자 중의 하나가 질소, 산소 또는 황으로 대체될 수 있음); 페닐 및 나프틸 중에서 선택된 아릴; 인다닐, 티에닐, 푸릴, 피리딜, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴 및 퀴놀릴 중에서 선택된 헤테로아릴; 페닐(C₂-C₆) 알킬, 벤즈히드릴 및 벤질 중에서 선택될 수 있는 기이고, 상기 아릴 및 헤�테로아릴기 및 상기 벤질, 페닐(C₂-C₆) 알킬 및 벤즈히드릴기의 페닐 부분 각각이 할로, 니트로, (C₁-C₆) 알킬, (C₁-C₆) 알콕시, 트리플루오로메틸, 아미노, (C₁-C₆) 알킬아미노, (C₁-C₆) 알킬-O-C(O), (C₁-C₆) 알킬-O-C(O)(C₁-C₆) 알킬, (C₁-C₆) 알킬-CO₂-, (C₁-C₆) 알킬-C(O)-(C₁-C₆) 알킬-O-, (C₁-C₆) 알킬-C(O)-, (C₁-C₆) 알킬-C(O)-(C₁-C₆) 알킬-, 디-(C₁-C₆) 알킬아미노, -CONH-(C₁-C₆) 알킬, (C₁-C₆) 알킬-CONH-(C₁-C₆) 알킬, -NHC(O)H 및 -NHC(O)(C₁-C₆) 알킬 중에서 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체에 의해서 치환될 수 있고; R⁵는 수소 또는 (C₁-C₆) 알킬이거나 또는 R² 및 R⁵는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 3내지 7개의 탄소 원자를 갖는 포화 카르보시클릭 고리를 형성하고, 여기서, 이 탄소 원자 중의 하나는 산소, 질소 또는 황에 의해 대체될 수 있고; R³은 페닐 및 나프틸 중에서 선택된 아릴; 인다닐, 티에닐, 푸릴, 피리딜, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴 및 퀴놀릴 중에서 선택된 헤�테로아릴; 또는 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 (상기 탄소 원자 중의 하나가 질소, 산소 또는 황으로 대체될 수 있음)이고; 여기서, 상기 아릴 및 헤�테로아릴기 각각은 1개 이상의 치환체에 의해 치환될 수 있으며, 상기 (C₃-C₇) 시클로알킬은 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환될 수 있으며, 이 치환체는 할로, 니트로, (C₁-C₆) 알킬, (C₁-C₆) 알콕시, 트리플루오로메틸, 아미노, 페닐, (C₁-C₆) 알킬아미노, -CONH-(C₁-C₆) 알킬, (C₁-C₆) 알킬-CONH-(C₁-C₆) 알킬, -NHC(O)H 및 -NHC(O)-(C₁-C₆) 알킬 중에서 독립적으로 선택될 수 있고; R⁴는 질소 함유 고리의 결합할 수 있는 자리를 갖는 어떤 원자에도 결합할 수 있고, R⁷은 (CH₂)z 함유 고리의 결합할 수 있는 자리를 갖는 어떤 원자에도 결합할 수 있고; R⁴, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 각각 독립적으로 수소, 히드록시, 할로, 아미노, 카르복시, 카르복시알킬, (C₁-C₆) 알킬아미노, 디-(C₁-C₆) 알킬아미노, (C₁-C₆) 알콕시, (C₁-C₆) 알킬-O-C(O)-, (C₁-C₆) 알킬-O-C(O)-(C₁-C₆) 알킬, (C₁-C₆) 알킬-CO₂, (C₁-C₆) 알킬-C(O)-(C₁-C₆) 알킬-O-(C₁-C₆) 알킬-C(O)-, (C₁-C₆) 알킬-C(O)-(C₁-C₆) 알킬 및 R²의 정의에 기재된 기 중에서 선택되며, 단 (a) m이 0인 경우에는 R⁸은

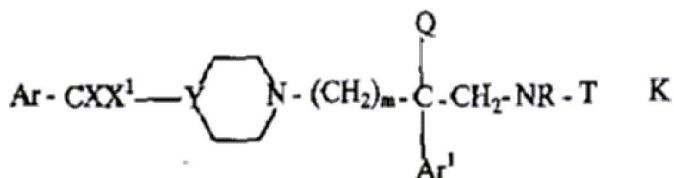
존재하지 않으며, (b) R^4 , R^6 , R^7 및 R^8 중의 어느 것도 이들이 결합한 탄소 원자와 함께 R^5 와의 고리를 형성할 수 없으며, (c) R^4 및 R^6 은 동일한 탄소 원자에 결합할 수 없음]의 화합물 또는 제약학상 허용되는 그의 염, 예를 들면 [1 α , 3 α , 4 α , 5 α]4-(2-메톡시벤질)아미노-3-페닐-2-아자비시클로[3.3.0]옥탄; 4-(2-메톡시벤질)아미노-3-페닐-2-아자비시클로[4.4.0]데칸; 또는 4-(2-메톡시벤질)아미노-4-벤즈히드릴-3-아자비시클로[4.1.0]헵탄이 개시되어 있고; EP 0429366에는 (3aR, 7aR) 및 (3aRS, 7aRS) 형태, 및 이의 혼합물 형태의 다음 일반식



<식 중, R은 수소 또는 R 및 ROI 함께 결합을 형성하고; R'은 서로 동일하고, 2 또는 3 위치에서 할로겐 또는 메틸에 의해 치환될 수 있는 페닐이고; X는 O, S 또는 NR³ {여기서, R³은 수소, C₁₋₁₂알킬 [1개 이상의 카르복시, 디알킬아미노, 아실아미노, 알콕시카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 카르바모일, 알킬 카르바모일, 디알킬카르바모일](여기서, 이들 기의 알킬 부분은 디알킬아미노 또는 페닐 치환체를 함유할 수 있음), 페닐(할로겐, 알킬, 알콕시 또는 디알킬아미노에 의해 치환될 수 있음), 나프틸, 티에닐, 푸릴, 피리딜 또는 이미다졸릴에 의해 치환될 수 있음] 또는 디알킬아미노임}이고; R₁은 페닐 [1개 이상의 할로겐, OH, 알킬(할로겐, 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노에 의해 치환될 수 있음), 알콕시 또는 알킬티오(OH, 또는 또 다른 O, S 또는 N의 헤테로 원자를 함유할 수 있는 5- 내지 6-원 헤테로사이클을 형성할 수 있는 알킬 부분을 갖는 디알킬아미노에 의해 치환될 수 있음)에 의해 치환될 수 있거나 또는 아미노, 알킬아미노, 또는 디알킬아미노에 의해 치환될 수 있음]이거나 또는 R₁은 시클로헥사디에닐, 나프틸 또는 1개 이상의 O, N 또는 S의 헤테로 원자를 갖는 (불)포화 5-9C 모노 또는 폴리시클릭 헤테로사이클이고; R₂는 H, 할로겐, OH, 알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 알콕시, 알킬티오, 아실옥시, 카르복시, 알콕시카르보닐, 디알킬아미노알콕시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, 아미노, 아실아미노 또는 알콕시카르보닐아미노이고; 각종 알킬 및 아실기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄임>의 이소인돌린 유도체 및 그의 염, 예를 들면 다음 구조식

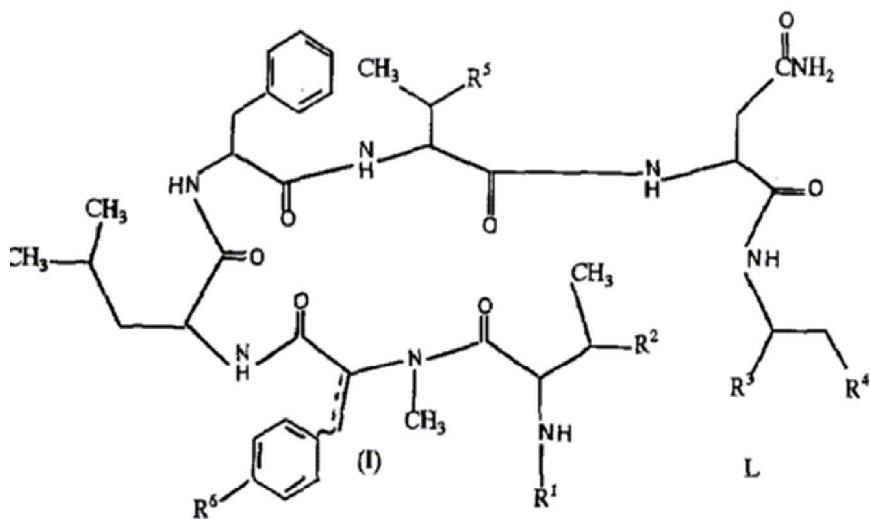


의 화합물이 개시되어 있고; EP 0428434에는 다음 일반식

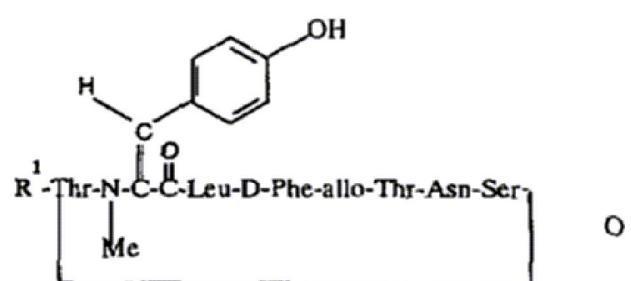
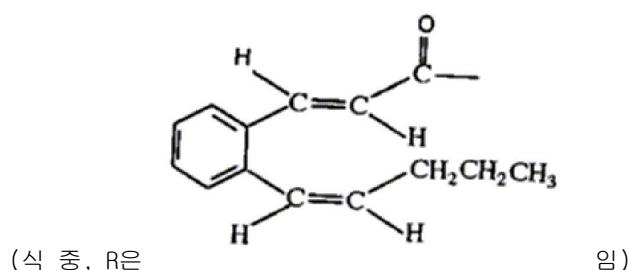
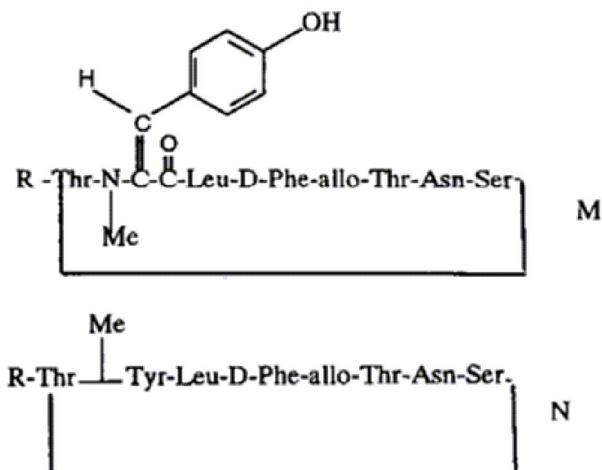


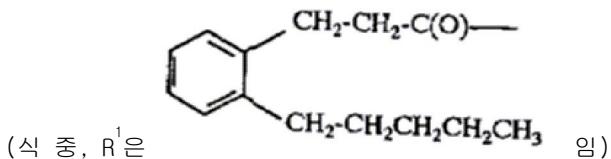
[식 중, m은 1 내지 3이고; Ar, Ar¹은 티에닐; 할로겐, 1-3C알킬, CF₃, 1-3C알콕시, OH 또는 메틸렌디옥시에 의해 일 또는 이치환될 수 있는 페닐; 또는 이미다졸릴이거나 또는; Ar¹은 또한 할로겐에 의해서 치환될 수 있는 벤조티에닐; 할로겐에 의해서 치환될 수 있는 나프틸; 비페닐릴; 벤질에 의해서 치환될 수 있는 인돌릴일 수도 있고; X¹은 수소 또는 OH이고; Y는 N 또는 CX¹¹이고; X 및 X¹¹은 수소이거나 또는, X¹ 또는 X¹¹은 결합이거나 또는; X 및 X¹은 O 또는 NO(CH₂)pAm (여기서, p는 2 또는 3이고; Am은 디(1-4C알킬)아미노임)이고; Q는 수소, 1-4C알킬 또는 (CH₂)qAm (여기서, q는 2 또는 3이고; Am은 피페리디노, 4-벤질피페리디노 또는 디(1-4C 알킬)아미노임)이고; R은 수소, 메틸 또는 (CH₂)nL (여기서, L은 수소 또는 NH₂이고; n은 2-6임)이고; T는 COM, COOM, CONH 또는 CSNH이고; M은 수소, 1-6C 알킬, 페닐(1-3C)알킬(할로겐, OH, 1-4C 알콕시 또는 1-4C 알킬에 의해 고리 치환될 수 있음), 피리딜(1-3C)알킬, 나프틸(1-3C)알킬, 피리딜티오(1-3C)알킬, 스티릴, 1-메틸-2-이미다졸릴티오(1-3C)알킬, 1-옥소-3-페닐-2-인다닐 또는 치환될 수 있는 아릴 또는 헤테로아릴임]의 1,4-디아르알킬피페리딘 및 피페라진 유도체 및 그의

광학 이성질체 및 산부가영이 개시되어 있고; EP 0336230에는 다음 일반식

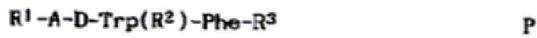


(식 중, R¹은 수소 또는 아실기이고; R²는 하드록시이고; R³은 카르복시 또는 보호된 카르복시이거나 또 는 R² 및 R³은 함께 결합되어 -O-C(0)-의 기를 나타내고, R⁴는 하드록시 또는 보호된 하드록시이고; R⁵는 하드록시 또는 보호된 하드록시이고; R⁶은 하드록시, 보호된 하드록시 또는 저급 알록시이고; ——은 단 일 결합 또는 2중 결합임)의 화합물, 예를 들면 다음 일반식



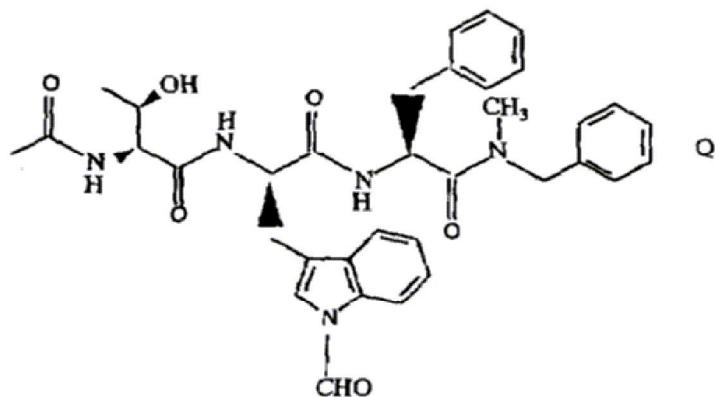
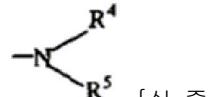


이 개시되어 있고; EP 0333174에는 다음 일반식

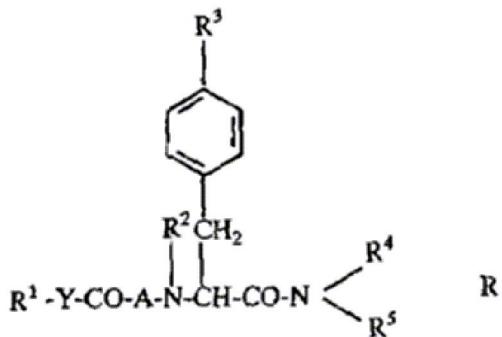


P

[식 중, R¹은 수소 또는 아미노 보호기이고; R²는 수소, 아미노 보호기, 카르바모일(저급)알킬,



의 화합물이 개시되어 있고; EP 0394989에는 다음 일반식

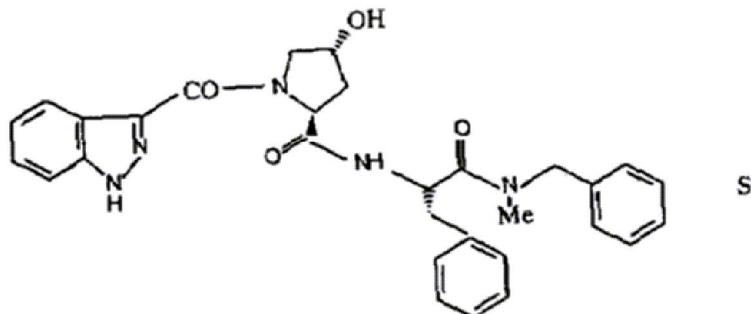


(식 중, R¹은 저급 알킬, 아릴, 아릴아미노, 피리딜, 피롤릴, 피라졸로피리딜, 퀴놀릴,

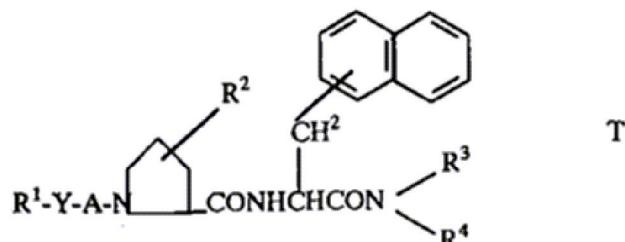


또는 (여기서, 실선 및 점선의 기호는 단일 결합 또는 2중 결합이고; X는 CH 또는 N이고; Z는 O, S 또는 NH임)의 기이고, 이들 각각은 적당한 치환체를 가질 수 있고, R²는 수소 또는 저급 알킬이고; R³은 수소 또는 히드록시이고; R⁴는 적당한 치환체를 가질 수 있는 저급 알킬이고; R⁵는 적당한 치환체를 가질 수 있는 아릴(저급)알킬 또는 피리딜(저급)알킬이거나 또는 R⁴ 및 R⁵는 함께 결합하여 벤젠 융합된 저급 알킬렌을 형성하고; A는 D-Trp를 제외한 아미노산 잔기이고, 적당한 치환체를 가질 수 있고;

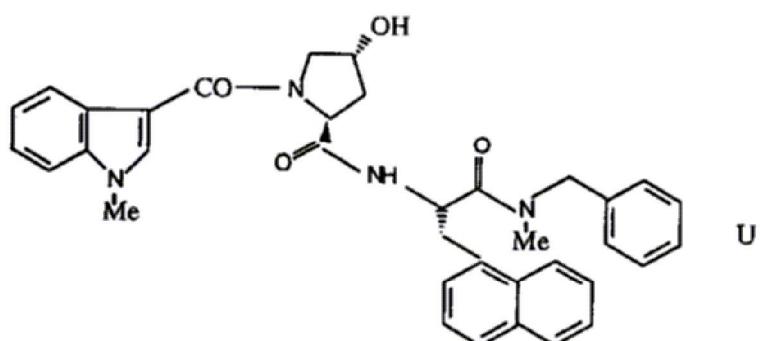
Y는 결합, 저급 알킬렌 또는 저급 알케닐렌임)의 화합물, 예를 들면 다음 구조식



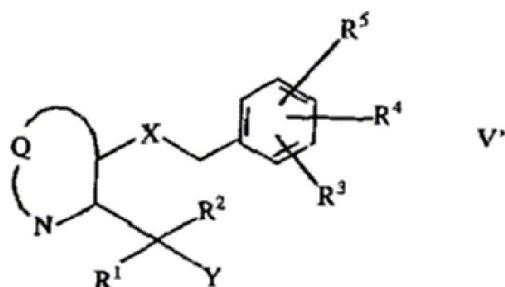
의 화합물이 개시되어 있고, EP 0443132에는 다음 일반식



{식 중, R¹은 아릴, 또는 식
(식 중, X는 CH 또는 N이고, Z는 O 또는 N-R⁵ (여기서, R⁵는
수소 또는 저급 알킬임)의 기이고, R²는 히드록시 또는 저급 알콕시이고, R³은 수소, 또는 적당한 치
환체를 가질 수 있는 저급 알킬이고, R⁴는 적당한 치환체를 가질 수 있는 아르(저급)알킬이고, A는 카르
보닐 또는 세포닐이고, Y는 결합 또는 저급 알케닐렌임}의 화합물, 예를 들면 다음 구조식

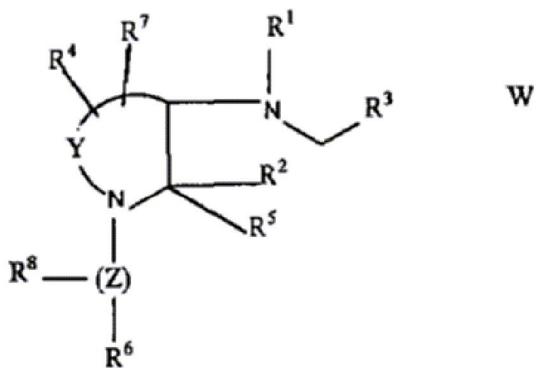


의 화합물이 개시되어 있고; EP 0499313에는 다음 일반식



{식 중, Q는 치환될 수 있는 아자비시클릭 고리계의 잔기이고; X는 옥사 또는 티아이고; Y는 H 또는 히
드록시이고; R¹ 및 R²는 독립적으로, 할로 또는 트리플루오로메틸에 의해 치환될 수 있는 페닐 또는 티에
닐이고; R³, R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 H, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, 할로, 시아노, 니트로, 트리플루
오로메틸, 트리메틸실릴, -OR^a, SCH₃, SOCH₃, -NR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -CO₂R^a 또는 -CONR^aR^b (여기서, R^a 및 R^b는 독립적으로 H, C₁₋₆알킬, 페닐 또는 트리플루오로메틸임)의 화합물 또는 그의 염
또는 전구제, 예를 들면 시스(2S,3S)-3-[3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질옥시]-2-(디페닐메틸)-1-아자비

시클로[2.2.2]옥탄이 개시되어 있고, EP 0436334에는 다음 일반식



{식 중, Y는 $(\text{CH}_2)_n$ (여기서, n은 1 내지 4의 정수임)이고, 이 $(\text{CH}_2)_n$ 중의 탄소-탄소 단일 결합 중 어느 하나가 탄소-탄소 2중 결합으로 대체될 수 있으며, 이 $(\text{CH}_2)_n$ 의 탄소 원자 중의 어느 하나가 R^4 로 치환될 수 있고, 이 $(\text{CH}_2)_n$ 의 탄소 원자 중의 어느 하나가 R^7 로 치환될 수 있고; Z는 $(\text{CH}_2)_m$ (여기서, m은 0 내지 6의 정수임)이고, $(\text{CH}_2)_m$ 중의 탄소-탄소 단일 결합 중 어느 하나가 탄소-탄소 2중 결합 또는 탄소-탄소 3중 결합에 의해 대체될 수 있고, 이 $(\text{CH}_2)_m$ 의 탄소 원자 중의 어느 하나가 R^8 로 치환될 수 있고; R^1 은 수소, 또는 히드록시, (C_1-C_6) 알콕시 또는 플루오로로 치환될 수 있는 (C_1-C_6) 알킬이고; R^2 는 수소, (C_1-C_6) 직쇄 또는 분지쇄 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬 (이 시클로알킬 중의 CH_2 기 중 어느 하나가 NH, 산소 또는 황에 의해 대체될 수 있음); 페닐 및 나프틸 중에서 선택된 아릴; 인다닐, 티에닐, 푸릴, 피리딜, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴 및 퀴놀릴 중에서 선택된 헤테로아릴; 페닐- (C_2-C_6) -알킬, 벤즈히드릴 및 벤질 중에서 선택된 기이고, 상기 아릴 및 헤테로아릴기 및 상기 벤질, 페닐- (C_2-C_6) -알킬 및 벤즈히드릴의 페닐 부분 각각은 할로, 니트로, (C_1-C_6) 알킬, 트리플루오로메틸, 아미노, (C_1-C_6) -알킬아미노, (C_1-C_6) 알킬-0-C(0)-, (C_1-C_6) 알킬-0-C(0)-(C₁-C₆)알킬, (C_1-C_6) 알킬-0-C(0)-0-, (C_1-C_6) 알킬-0-C(0)-, (C_1-C_6) 알킬-0-C(0)-, (C_1-C_6) 알킬-0-C(0)-(C₁-C₆)알킬-, 디-(C₁-C₆)알킬아미노, -CONH-(C₁-C₆)-알킬, (C_1-C_6) -알킬-CONH-(C₁-C₆)알킬, NHC(O)H 및 -NHC(O)-(C₁-C₆)알킬 중에서 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체로 치환될 수 있고; 상기 벤즈히드릴의 페닐 부분 중 하나는 나프틸, 티에닐, 푸릴 및 피리딜로 대체될 수 있고; R^5 는 수소, 페닐 또는 (C₁-C₆)알킬이거나 또는 R^2 및 R^5 는 이들이 결합된 탄소와 함께 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 포화 고리를 형성하고, 이 고리 중의 CH_2 기 중 어느 하나가 산소, NH 또는 황에 의해 대체될 수 있고; R^3 은 페닐 및 나프틸 중에서 선택된 아릴; 인다닐, 티에닐, 푸릴, 피리딜, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 트리아졸릴 중에서 선택된 헤테로아릴; 테트라졸릴 및 퀴놀릴; 및 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬(이 시클로알킬 중의 CH_2 기 중 어느 하나가 NH, 산소 또는 황으로 대체될 수 있음)이고, 여기서, 상기 아릴 및 헤테로아릴기는 1개 이상의 치환체에 의해 치환될 수 있고, 상기 (C_3-C_7) 시클로알킬은 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환될 수 있으며, 이들 치환체 각각은 독립적으로 할로, 니트로, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, 트리플루오로메틸, 아미노, (C₁-C₆)알킬아미노, -CONH-(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬-C(0)-NH- (C₁-C₆)알킬, -NHC(O)H 및 -NHC(O)-(C₁-C₆)알킬 중에서 선택되고; R^4 및 R^7 은 히드록시, 수소, 할로, 아미노, 옥소, 시아노, 메틸렌, 히드록시메틸, 할로메틸, (C₁-C₆)알킬아미노, 디-(C₁-C₆)알킬아미노, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬-0-C(0)-, (C₁-C₆)알킬-0-C(0)-(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬-C(0), (C₁-C₆)알킬-C(0)-(C₁-C₆)알킬-0, (C₁-C₆)-알킬-C(0), (C₁-C₆)알킬-C(0)-(C₁-C₆)알킬- 및 R^2 의 정의에서 기재된 기 중에서 각각 독립적으로 선택되고; R^6 는 NHC(O) R^9 , -NHCH₂ R^9 , SO₂ R^9 또는 R^2 , R^4 및 R^7 의 정의에서 기재된 기 중의 어느 하나이고,

R^8 는 옥시아미노 (=NOH) 또는 R^2 , R^4 및 R^7 의 정의에서 기재된 기 중의 어느 하나이고; R^9 는 (C₁-C₆)알킬, 수소, 페닐 또는 페닐(C₁-C₆)알킬이며, 단, (a) m이 0인 경우에는 R^8 은 존재하지 않고, (b) R^4 , R^6 , R^7 또는 R^8 이 R^2 에서 정의된 바와 같은 경우에는, 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 R^5 와의 고리를 형성할 수 없고, (c) R^4 및 R^7 이 동일한 탄소 원자에 결합한 경우에는 R^4 또는 R^7 이 수소, 플루오로 및 (C₁-C₆)알킬 중에서 독립적으로 선택되거나 또는 R^4 및 R^7 이 이들이 결합된 탄소와 함께 (C₃-C₆)포화 카르보시클릭 고리를 형성하며, 이 고리는 이들이 결합된 질소 함유 고리와 함께 스피로 화합물을 형성함)의 화합물 및 제약학상 허용되는 그의 산 부가염, 특히 시스-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-페닐 파페리딘, 더욱 구체적으로는 그의 (2S,3S) 또는 (+) 에난티오마가 개시되어 있다.

상기 화합물 중에서 본 발명에 사용하기에 가장 적합한 타카키닌 길항질은 국제 특허 출원 공개

제W090/05525호, 제W090/05729호, 제W091/18899호, 제W092/01688호, 제W092/06079호, 유럽 특허 제0499313호, 더욱 바람직하게는 제0436334호에 기재된 화합물, 즉 상기 정의한 바와 같은 일반식 A, B, C, D, E, F, G, H, V' 및 특히 W의 화합물이다.

또한, 본 발명에 사용하기에 적합한 화합물로는 다음에 정의한 일반식(I)의 화합물이다.

타키카닌 길항질은 원료 화합물로서 투여될 수 있으나 그 유효 성분은 제약 제형으로서 제공되는 것이 바람직하다. 적합한 제약 제형은 상기한 특허 명세서에 기재된 바와 같다.

따라서, 타키카닌 길항질은 경구, 협측, 비경구, 축적형 또는 직장내 투여형으로 제형하거나 또는 (입 또는 코를 통해) 흡입이나 취입에 의해 투여하기 적합한 투여형으로 제형할 수 있다.

특히, 경구 및 비경구 투여형이 바람직하다. 경구 투여형의 경우, 제약 조성물은 다음과 같은 제약학상 허용되는 부형제로 통상적인 방법에 따라 제조된 정제 또는 캡슐제 형태로 제조할 수 있다. 부형제로서는, 결합제(예, 예비젤라틴화 옥수수 전분, 폴리비닐파리돈 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스); 충전제(예, 락토오스, 미세결정 셀룰로오스 또는 인산수소 칼슘); 윤활제(예, 마그네슘스테아레이트, 활석 또는 실리카), 불해제(예, 감자 전분 또는 소듐스타치 글리콜레이트); 또는 습윤제(예, 소듐 라우릴 세레페이트)가 있다. 정제는 당업계에 공지된 방법으로 피복할 수 있다. 경구투여형 액제로서는 예컨대 용액제, 시럽제 또는 혼탁액제로 제형하거나 또는 사용 직전에 물 또는 다른 적합한 부형제로 조제되는 건조물로서 제공할 수도 있다. 이러한 액제는 다음의 제약학상 허용되는 첨가제를 사용하여 통상의 방법에 따라 제조할 수 있다. 첨가제로는, 혼탁제(예, 소르비톨 시럽, 셀룰로오스 유도체 또는 경화식용지방); 유화제(예, 레시틴 또는 아카시아); 수불용성 부형제(예, 아몬드유, 유성 에스테르, 에틸 알콜 또는 분획화 식물성유) 및 방부제(예, 메틸 또는 프로필-P-하이드록시벤조에이트 또는 소르브산)이 있다. 이들 제제는 또 완충염, 향료, 착색제, 및 감미제를 적당히 함유할 수도 있다.

경구 투여용 제제는 유효 화합물의 방출을 조절할 수 있도록 적합하게 제조할 수 있다.

협측 투여용으로는 통상의 방법으로 제조되는 정제 또는 로젠지로 제조할 수 있다.

타키카닌 길항질은 거환제 주사 또는 연속 주입법의 비경구 투여 형태로 제제할 수 있다. 주사용 제제는 앰플 또는 다중 투여형 용기에 담긴 단위 투여용량형으로 제조할 수 있으며 여기에 방부제를 첨가할 수도 있다. 본 조성물은 유성 또는 수성 부형제중의 혼탁액제, 용액제 또는 에멀젼제와 같은 제형으로 제조할 수 있으며, 혼탁제, 안정화제 및 (또는) 분산제와 같은 제형보조제를 함유할 수 있다. 또한, 활성 성분은 사용전에 멸균 발열성 물질 제거 증류수와 같은 적합한 부형제로 조제할 수 있는 분말형이어도 좋다.

타키카닌 길항질은 연고제, 크림제, 젤제, 로션제, 페서리, 에어로졸제 또는 드롭제(예, 눈, 귀 또는 코 주입용 드롭제) 형태로 국소 투여할 수 있도록 제조할 수 있다. 연고제 및 크림제는 예컨대 수성 또는 유성 기재에 적당한 증점제 및(또는) 젤화제를 첨가하여 제형할 수 있다. 안과 투여용 연고제는 살균된 성분을 사용하여 살균 조건하에 제형할 수 있다.

로션제는 수성 또는 유성 기재를 사용하여 조제하며 일반적으로는 유화제, 안정화제, 분산제, 혼탁화제, 증점제 또는 착색제를 1종 이상 함유할 수 있다. 드롭제는 수성 또는 비수성 기재를 사용하여 제형하며, 분산제, 안정화제, 용액화제 또는 혼탁화제를 1종 이상 함유할 수 있다. 또한 이들 제제에는 방부제를 첨가하여도 좋다.

타키카닌 길항질은 코코아버터 또는 기타 글리세리드와 같은 통상의 좌약 기재를 함유한 좌약제 또는 보유 관장제와 같은 직장 내 투여용 조성물로 제형할 수 있다.

타키카닌 길항질은 또한 축적형 제제로서 제형할 수 있다. 이와 같이 장기간 동안 작용하는 제형은 이식(예, 피하 또는 근육내) 또는 근육내 주사에 의해 투여할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 적합한 폴리머 또는 소수성 물질(예, 적합한 오일 중의 에멀젼 형태) 또는 이온 교환 수지를 사용하거나 또는 난용성 유도체(예, 난용성염)로서 제형할 수 있다.

비내 투여용으로는 타키카닌 길항질을 측량가능한 적합한 장치 또는 단위 투여 용량형 장치를 통해 투여할 수 있는 용액으로 제형하거나 또는 별법으로 적합한 전달 장치를 사용하여 투여할 수 있도록 적당한 담체와 혼합된 분말 믹스로서 조제할 수 있다.

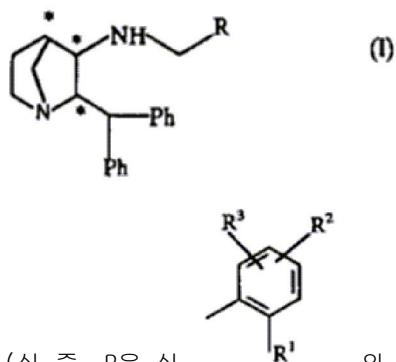
상기한 특허 명세서에는 적당한 투여량 범위도 기재되어 있는데 진통제로서 사용하기 위해서, 타키카닌 길항질이 유용한 것으로 알려진 다른 조건에 적합한 용량으로 이 화합물을 사용할 수 있다. 환자의 연령과 상태에 따라서 투여량에 통상적인 변화가 필요할 수 있으며, 결국 정확한 투여량은 담당 의사 또는 수의사의 판단에 따르게 될 것이다. 투여량은 투여 경로 및 선택된 특정 화합물에도 의존할 것이다. 적당한 투여량 범위는, 예를 들면 1일 체중 1kg 당 0.1mg 내지 약 400mg이다.

경우에 따라서는 타키카닌 길항질을 1종 이상의 기타 치료제와 병용하여 통상적인 경로를 통하여 투여할 수 있도록 통상의 방법으로 제형할 수 있다. 당업자라면 적당한 투여량을 용이하게 이해할 수 있을 것이다. 예를 들면, 타키카닌 길항질은 메틸 프레드니솔론 또는 덱사메타손과 같은 전신 소염 코르티코스테로이드, 또는 온단세트론, 그라니세트론 또는 메토클로프라미드와 같은 5HT₃ 길항질과 함께 투여할 수 있다.

본 발명은 또한 P물질 및 기타 뉴로카인을 포함한 특정의 강력한 타키카닌 길항질인 신규 화합물에 관한 것이다.

타키카닌 길항질에 관한 기술은 본 명세서의 앞에서 기재하였다. 예를 들면 퀴누클리딘 유도체에 관한 국제 출원 공개 제W0 90/05729호 및 유럽 특허 제 0436334호를 참조한다.

따라서, 본 발명은 또 다른 일면으로서 다음 일반식(I)



(식 중, R은 식 R^1 의 고리 A 또는 2-피리디닐 또는 2-피리디닐-N-옥시드이고; R^1 은 할로겐 원자 및 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 트리플루오로메틸, 및 $S(0)nC_{1-4}$ 알킬기이고; R^2 및 R^3 은 서로 동일 또는 상이하고, 각각 독립적으로 수소 및 할로겐 원자 및 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 트리플루오로메틸 및 시아노기 중에서 선택되고. n은 0, 1 또는 2임)의 2,2,1-아자비시클로헵탄 유도체 및 그의 제약학상 허용되는 염 및 용매화물을 제공한다.

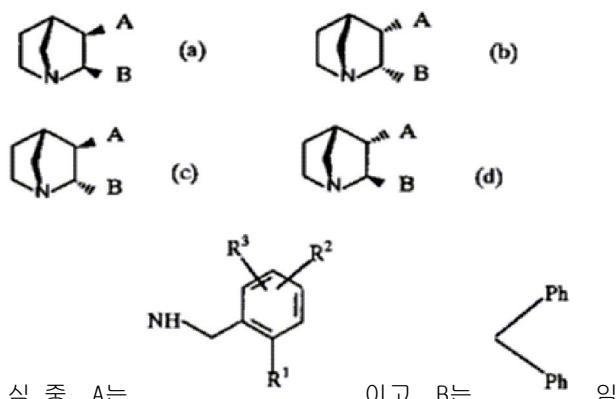
일반식 (1)의 화합물의 제약학상 허용되는 적당한 염으로서는 제약학상 허용되는 유기 또는 무기산과 함께 형성된 산부가염, 예를 들면 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 알킬- 또는 아릴설포네이트(예, 메탄설포네이트 또는 p-톨루엔설포네이트), 인산염, 아세테이트, 시트레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 푸마레이트 및 말레이트가 있다.

육살산과 같이 그 자체로서는 제약학상 허용되는 염이 아닌 기타 산이 일반식(1)의 화합물 및 그의 제약학상 허용되는 산부가염을 얻는 데 있어서 중간체로서 유용한 염을 제조하는 데 유용할 수 있다.

용매화물의 예로서는 수화물이 있다.

당업자라면 일반식(I)의 화합물이 3개 이상의 부재 중심(일반식(I)에서 *로 표시)을 가지며, 따라서 4쌍의 광학 이성질체(즉, 에난티오머) 및 라세미 혼합물을 포함한 이들의 혼합물 형태로 존재함을 알 수 있을 것이다.

예를 들면, 일반식(I)의 화합물은 하기 (a) 및 (b)로 나타내어지는 시스 이성질체, 또는 하기 (c) 및 (d)로 나타내어지는 트란스 이성질체, 또는 이들의 혼합물 중 어느 것일 수 있다.



(a) 내지 (d)로 나타내어진 모든 이성질체는 두 에난티오머 중 1개로서 또는 라세미체 혼합물을 포함한 그의 혼합물로서 존재할 수 있다. 일반식(1)의 화합물의 이들 모든 이성질체 및 라세미체 혼합물을 포함한 이들의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 포함된다.

일반식(1)의 홀합률은 그의 시스 이설질체(증. (a) 및 (b)로 나타내어짐)의 형태인 것이 바람직하다.

일반식(I)에서, C_{1-4} 알킬기는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 예를 들면 메틸, 에틸, 프로필, 프로프-2-일, 부틸, 부트-2-일 또는 2-메틸프로프-2-일일 수 있다. C_{1-4} 알콕시기는 직쇄 또는 분지쇄 알콕시기, 예를 들면 메톡시, 에톡시, 프로록시, 프로프-2-옥시, 부록시, 부트-2-옥시 또는 2-메틸프로프-2-옥시일 수 있다.

일반식(1)에서 할로겐 원자는 예를 들면 불소 영소 브롬 또는 유오드 원자이다.

ROI 고리 A인 경우에, R^2 및 R^3 은 페닐 고리의 3-, 4-, 5- 또는 6-(예, 3- 및 5-) 위치에 결합할 수 있다.

바람직한 일반식(I)의 화합물의 부류는 R¹ 고리 A를 나타내고, R¹이 C₁₋₄ 알콕시(예, 메톡시) 또는 S(O)nC₁₋₄ 알킬기, 여기서, 바람직하기로는 n이 0 또는 1(예, SOMe 또는 SMe)인 화합물이다. R¹이 C₁₋₄알콕시

시 (예, 메톡시)인 것이 바람직하다.

또 다른 바람직한 일반식(I)의 화합물의 부류는 R이 고리 A이고, R² 및 (또는) R³가 수소 또는 할로겐 원자(예, 불소), 또는 시아노기인 화합물이다. R² 및 (또는) R³이 수소 또는 할로겐 원자(예, 불소)인 것이 바람직하다.

또 다른 바람직한 일반식(I)의 화합물의 부류는 R이 고리 A이고, R² 및 R³ 중의 어느 하나가 수소이고, 페닐 고리의 5 위치에서 다른 하나가 수소 원자 또는 할로겐 원자(예, 불소)인 것이 바람직하다.

또 다른 바람직한 일반식(I)의 화합물은 R이 고리 A를 나타내고, R¹은 C₁₋₄ 알콕시 (예, 메톡시) 또는 S(O)n C₁₋₄알킬이고, 여기서, 바람직하기로는 n은 0 또는 1이고 (예, SOMe 또는 SMe), R² 및 R³ 중 어느 하나가 수소이고, 다른 하나가 수소 또는 할로겐 원자(예, 불소)인 것이다.

본 발명에 따르는 일반식(I)의 바람직한 화합물은 (액소, 엑소)-2-(디페닐메틸)-N-[((2-메톡시페닐)메틸)-1-아자비시클로[2.2.2]헵탄-3-아민; (액소, 엑소)-2-(디페닐메틸)-N-[((5-플루오로-2-메톡시페닐)메틸)-1-아자비시클로-[2.2.1]헵탄-3-아민; (엔도, 엔도)-2-(디페닐메틸)-N-[((2-메톡시페닐)메틸)-1-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-아민; (엔도, 엔도)-2-(디페닐메틸)-N-[((5-플루오로-2-메톡시페닐)메틸)-1-아자비시클로-[2.2.1]헵탄-3-아민; (엔도, 엔도)-2-(디페닐메틸)-N-[2-피리딜메틸]-1-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-아민; (엔도, 엔도)-2-(디페닐메틸)-N-[((2-메틸티오페닐)메틸)-1-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-아민; 및 그의 제약학상 허용되는 염 및 용매화물이다.

일반식(I)의 화합물은 시험관내 및 생체 내 모두에서 P물질 및 기타 뉴로키닌을 포함한 타키ки닌 길항질로 작용하고, P 물질 및 기타 뉴로키닌을 포함한 타키ки닌에 의해 매개되는 상태의 치료에 있어서 이러한 용도를 갖는다.

일반식(I)의 화합물은 문헌 [Dam, V. 외, Quirion, R., Peptides, 7, 855-864, (1986)]의 방법에 따라서 토끼의 대뇌 피질막을 사용하여 측정한 토끼 피질내에서의 3H-P 물질 치환능 및 문헌 [Brown, J.R. 외, Tachykinin Antagonists, Hakanson, R. 및 Sundler, F. (Eds.) Elsevier: Amsterdam, (1985), pp. 305-312]의 방법을 이용한 토끼 흉곽 대동맥에서의 기능 조사로부터 NK-수용체 길항능을 갖는 것으로 밝혀졌다.

일반식(I)의 화합물은 예로서 문헌 [Collier 외, Brit. J. Pharmac. Chemother., 32, 295-310, (1968)]의 방법에 따라서 마취시킨 기니아핀에서 이 길항질을 정맥 내 투여한 후 P물질 메틸에스테르-유발 기관지 협착에 대한 길항능을 조사함으로써 이 화합물이 생체내에서 P물질 길항능을 갖는 것으로 밝혀졌다.

또한 일반식(I)의 화합물은 예로서 문헌 [Beresford, I.J.M. 외, Brit. J. Pharmacol., 102, 360, (1991)]의 방법에 따라서 NK₁ 수용체 아고니스트 GR73632와 혈관 확장제 뉴로펩티드 CGRP를 함께 발바닥 내 투여하여 유발시킨 발 수종을 억제하는 능력을 조사함으로써 소영 작용을 갖는 것으로 나타나 있다.

일반식(I)의 화합물은 문헌 [Elliott, P.J. 외, Brit. J. Pharmacol., 102, 73, (1991)]의 방법에 따라서 NK₁ 수용체 아고니스트 GR73632를 뇌실내 주사하여 유발된 마우스에서의 운동 기능 항진에 반대로 작용하는 능력을 조사함으로써 항 정신병 작용을 갖는 것으로 나타났다.

일반식(I)의 화합물은 본 명세서에 기재된 시험 방법을 이용하여 예로서 흰 족제비에서의 시스플라틴-유발 구토를 억제하는 능력을 조사함으로써 진통능을 갖는 것으로 나타났다.

그러므로, 일반식(I)의 화합물은 수술후 동통과 같은 창상 통증; 생리통; 편두통 및 복합 두통과 같은 두통; 및 위장관 동통의 치료에 특히 유용한 진통제로서 유용하다.

일반식(I)의 화합물은 천식, 감기, 만성 기관지염에서의 염증 치료; 크론병, 궤양성 대장염, 염증성 장 질환 및 비스테로이드성 소염제 유발 손상과 같은 위장관의 염증 치료; 포진 및 습진과 같은 피부염증; 방광염 및 절박뇨실금과 같은 방광의 염증 및 눈과 이의 염증 치료에 유용하다.

일반식(I)의 화합물은 또한 담마진과 같은 알레르기 질환, 및 비염과 같은 기도의 알레르기 질환의 치료에 있어서도 유용하다.

일반식(I)의 화합물은 또한 CNS 질병, 특히 정신 분열증, 조병, 치매와 같은 정신병 또는 기타 인식 장애, 예를 들면 알자이머병; 불안증; AIDS 관련 치매; 당뇨병성 신경 장해; 다발성 경화증; 울병; 파킨슨병; 및 약물 또는 물질 남용 의존성의 치료에 유용하고, 또한 일반식(I)의 화합물은 골격근 이완제 및 진경제로서도 작용할 수 있다.

일반식(I)의 화합물은 구토 치료에도 유용한데, 여기서 구토는 본 명세서의 앞에서 기재된 바와 같다. 일반식(I)의 화합물은 유발된 구토 치료에도 유용하다. 예를 들면, 구토는 본 명세서에 기재된 구토 원인에 의해 유발될 수 있다. 일반식(I)의 화합물은 과민성 장 증후군과 같은 위장관 질환; 건선, 소양증 및 햇볕 그을림과 같은 피부 질환; 편도염, 혈관성 두통 및 레이노드병과 같은 혈관 경련성 질환; 지방 막하 출혈이 따르는 뇌혈관 경련과 같은 뇌허혈; 강피증 및 호산구 증다성 간충병과 같은 선유증 및 교원병; 전신 흉반성 낭창과 같은 면역 증가 또는 저하 관련 질환 및 선유염과 같은 류마티스성 질환; 및 기침의 치료에도 유용하다.

따라서, 본 발명은 치료 용도로, 특히 인체 의약으로서 일반식(I)의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되

는 염 또는 용매화물을 제공한다.

본 발명의 또 다른 면으로서 P물질 및 기타 뉴로ки닌을 포함한 타키키닌에 의해 매개되는 상태를 치료하는 용도를 갖는 의약 제조에 있어서 일반식 (I)의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 제공된다.

본 발명은 또 다른 면으로서, 사람을 포함한 포유 동물의 치료, 특히 P율질 및 기타 뉴로키닌을 포함한 타키키닌에 의해서 매개되는 상태의 치료를 위해서, 유효량의 일반식 (I)의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 투여하는 것으로 이루어진 방법이 제공된다.

치료에는 나타난 증상의 경감 뿐 아니라 예방도 포함된다. 일반식 (I)의 화합물은 원료 화합물로서 투여될 수 있지만, 활성 성분은 제약 제형으로서 제공되는 것이 바람직하다.

따라서, 본 발명의 방법은 일반식 (1)의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 양 1종 이상을 함유하며, 어떠한 통상적인 경로로도 투여될 수 있도록 제형된 제약 조성물을 제공한다. 이러한 조성물은 의약, 특히 인체 의약 용도로 적용된 형태가 바람직하고, 1종 이상의 제약학상 허용되는 담체 또는 부형제를 사용하는 통상적인 방법으로 간편하게 제형될 수 있다.

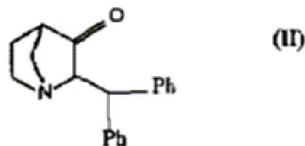
따라서, 일반식 (I)의 화합물은 경구, 협측, 비경구, 국소 (눈내 및 코내 투여 포함), 축적용 또는 직장 투여용으로 또는 흡입 또는 취입 (입 또는 코를 통하여) 하기에 적당한 형태로 제형될 수 있다. 적당한 제약 조성물은 본 명세서의 앞에서 기재된 바와 같다.

일반식 ((1)의 화합물의 제안된 투여량은 1일 체중 1kg 당 0.1mg 내지 약 400mg이다. 환자의 연령 및 상태에 따라서 투여량에 통상적인 변화가 필요하며, 정밀한 투여량은 궁극적으로 담당 의사 또는 수의사의 판단에 따르게 될 것이다. 투여량은 또한 투여 경로 및 선택된 특정 화합물에 따라 좌우될 것이다.

필요에 따라서, 일반식 (I)의 화합물을 1종 이상의 치료제와 함께 투여하고, 편리한 경로를 통해 투여되도록 통상적인 방법으로 제형할 수 있다. 당업자라면 적당한 투여량을 용이하게 이해할 것이다. 예를 들면, 일반식 (I)의 화합물은 메틸 프레드니솔론 또는 덱사메타손과 같은 전신 소염 코르티코스테로이드 또는 온 단세트론, 그라니세트론 또는 메토클로프라미드와 같은 5HT₃ 길항질과 함께 투여 할 수 있다.

일반식 (1)의 화합물, 그의 염 및 용매화물은 본 명세서에 제시한 일반적인 방법으로 제조할 수 있다. 다음의 설명에서, R^1 내지 R^3 기는 특별한 언급이 없는 한, 일반식 (1)의 화합물에 대하여 앞에서 정의한 바와 같다.

첫번째 일반적 방법 (A)에 따르면, 일반식 (I)의 화합물은 다음 일반식 (II)



의 화합물을 다음 일반식(Ⅲ)



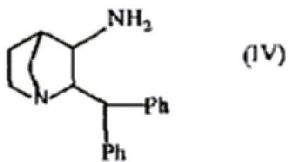
의 치환된 메틸아민과 반응시켜 중간체 이민을 얻고, 필요시 이를 단리시키고, 이어서, 금속 수소화물, 예를 들면 수소화붕소, 수소화알란 또는 수소화 알루미늄리튬 또는 수소화붕소나트륨과 같은 수소화 금속 착물, 또는 보란-메틸 설파이드, 9-보로비시클로노난 (9-BBN), 트리에틸실란, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드, 소듐 시아노보로하이드라이드 등과 같은 유기 금속 착물을 사용하여 이민을 환원시킨다. 별법으로, 예를 들면 적당한 용매 (예, 에탄올) 중에서, 예를 들면 백금 촉매를 사용하는 접촉 수소화법을 이용할 수 있다.

축합 반응은 알콜 (예, 메탄올), 방향족 탄화수소 (예, 벤젠, 툴루엔 또는 크실렌) 또는 염소화 탄화수소 (예, 디클로로메탄 또는 디클로로에탄)와 같은 적합한 용매 중에서 실온 내지 반응 혼합물의 환류 온도 범위의 온도에서 간편하게 수행된다. 이 반응은 p-톨루엔슬忿산과 같은 적당한 산성 축합제 및(또는) 분자 체와 같은 탈수제 촉매량의 존재 하에 수행하는 것이 바람직하다.

환원 단계는 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 벤젠, 디에틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산 및 1,2-디메톡시에тан과 같은 에테르류 및 에탄올과 같은 알콜 등의 적합한 용매 중에서 0°C 내지 반응 혼합물의 환류 온도 범위의 온도에서 수행하는 것이 바람직하다.

소듐 시아노보로하이드라이드 존재 하에 축합 반응이 수행되는 경우에, 방법 (A)는 중간체 이민이 형성되지 않고 1 단계로 수행된다. 그러므로, 이 경우에 추가의 환원은 필요하지 않다.

또 다른 일반적인 방법 (B)에 따르면, 일반식 (I)의 화합물은 다음 일반식 (IV)



의 화합물을 다음 일반식(V)

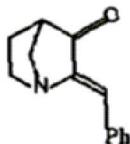


(V)

의 화합물과 반응시켜서 중간체 이민을 얻고, 필요시 단리시키고, 이어서 환원시킨다. 촉합 및 환원 단계는 상기 방법(A)에 기재된 조건하에 수행한다.

방법(B)은 상기 방법(A)에서 기재된 바와 같이 1 단계로 수행할 수 있다.

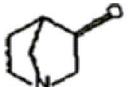
일반식(II)의 화합물은 다음 일반식(VI)



(VI)

의 화합물을 그리너르 반응으로 브롬화 페닐마그네슘과 반응시켜 제조할 수 있다. 이 반응은 에테르(예, 테트라히드로푸란)와 같은 적당한 용매 중에서 -10 내지 25°C의 온도 범위에서, 임의로 1,4 첨가 반응을 촉진시키는 시약, 구리 티오페놀레이트와 같은 Cu(I) 이온원 존재 하에 간편하게 수행할 수 있다.

일반식(VI)의 화합물은 다음 일반식(VII)



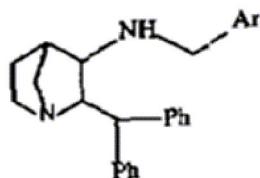
(VII)

의 화합물을 적당한 축합 조건 하에 벤즈알데히드와 반응시켜 제조할 수 있다.

예를 들면, 이 반응은 알콜(예, 에탄올)과 같은 적당한 용매 중에서 수산화나트륨과 같은 염기 존재 하에 송온(예, 반응 혼합물의 환류 온도)에서 간편하게 수행된다. 일반식(VII)의 케톤은 공지되어 있다(L. J. Street 외, J. Med. Chem., 1990, 33, 2690 참조).

일반식(IV)의 아민은 일반식(II)의 케톤을 소듐 시아노보로하이드라이드 존재 하에 암모늄아세테이트로 환원성 아민화하여 제조할 수 있다. 별법으로는, 일반식(II)의 케톤을 히드록실아민 염산염과 같은 적합한 옥심화제와 반응시켜 대응 옥심을 얻고, 이를 수소화 알루미늄 리튬과 같은 적합한 환원제를 사용하거나 또는 촉매로서, 예를 들면 팔라듐을 사용하여 접촉 수소화 반응에 의해 일반식(IV)의 아민으로 환원시킬 수 있다.

일반식(IV)의 아민은 하기 일반식(VIII)



(VIII)

(식 중, Ar은 임의로 치환된 페닐 고리, 예컨대 p-메톡시페닐임)의 N-벤질 동족체로부터 벤질 치환체를 제거하여 제조할 수 있으며, 예컨대 Ar이 p-메톡시페닐인 경우, 벤질 치환체는 브롬화수소산을 사용하여 제거할 수 있거나, 또는 Ar이 치환되지 않은 경우, 벤질기는 촉매로서 팔라듐을 사용하여 접촉 수소화 반응으로 제거할 수 있다.

일반식(VIII)의 화합물은 상기 방법(A)에 기재된 조건 하에서 일반식(II)의 케톤을 NH₂-CH₂Ar(여기서, Ar은 상기 정의한 바와 같음)과 반응시켜 제조할 수 있다.

일반식(II), (IV), (VI) 및 (VIII)의 중간체는 신규 화합물이며, 본 발명의 특징을 이루고 있다.

일반식(I)의 화합물을 염, 예컨대 제약상 허용되는 염으로서 단리시키고자 할 경우, 유리 염기 형태의 일반식(I)의 화합물을 알콜(예, 에탄올 또는 메탄올), 에스테르(예, 에틸아세테이트) 또는 에테르(예, 테트라히드로푸란)와 같은 적당한 용매 중에서 적당량의 적합한 산과 반응시켜서 수행할 수 있다.

또한, 제약학상 허용되는 염은 통상적인 방법으로 일반식(I)의 화합물의 기타염(기타 제약학상 허용되는 염 포함)으로부터 제조할 수 있다.

일반식(I)의 화합물은 적합한 용매를 증발시키거나 또는 결정화시킴으로써 용매 분자와 함께 용이하게 단리시켜 대응하는 용매 화합물을 얻을 수 있다.

일반식(I)의 화합물의 특정 에난티오머를 제조하고자 하는 경우에는, 예컨대 통상적인 방법으로 일반식(I)의 화합물의 대응 에난티오머 혼합물을 분할함으로써 제조할 수 있다.

일례로, 적합한 광학 활성산은 일반식(I)의 화합물의 에난티오머 혼합물과의 염을 형성할 수 있다. 이와 같이 형성된 이성질체 염의 혼합물은, 예컨대 분별 결정법에 의해 디아스테레오머으로 분리되고, 이로부터 필요한 일반식(I)의 화합물의 에난티오머를 필요한 유리 염기로 전환하여 단리할 수 있다.

별법으로, 일반식(I)의 화합물의 에난티오머는 본 명세서에 기재된 일반적 방법 중 한 방법에 의해 적

합한 광학 활성 중간체로부터 합성할 수 있다.

일반식 (I)의 화합물의 특정 디아스테로머는, 예를 들면 본 명세서에 기재된 방법 중 한 방법으로 적합한 비대칭 출발물로부터 합성하여 얻거나, 또는 일반식 (I)의 화합물의 이성질체 혼합물을 크로마토그래피법 또는 분별 결정법과 같은 통상의 방법으로 분리가 가능한 염 등과 같은 적합한 디아스테로머 유도체로 전환하여 제조할 수 있다. 별법으로, 디아스테로머는 더 이상의 파생이 필요없이 분리할 수도 있다.

표준 분할법으로는 이.엘. 엘리엘(E.L. Eliel)의 문헌[Stereochemistry of Carbon Compounds (맥그로우 힐, 1962)] 및 에스.에이취. 윌런(S.H. Wilen)의 문헌[Tables of Resolving Agents]을 참조한다.

상기의 각종 방법은 필요한 화합물의 단계적 합성 중 임의 단계에서 목적하는 기를 도입시키는 데 유용하게 사용될 수 있으며 이러한 방법은 다단계 방법에서 여러 가지로 조합이 가능하다. 다단계 방법에서 반응 순서는 사용된 반응 조건이 최종 산물에 필요한 분자내에 있는 기에 영향을 주지 않도록 선택해야 함은 물론이다.

또한 본 발명을 다음의 중간체 및 실시예로서 상세히 설명한다. 그러나 본 발명을 이에 한정하는 것은 아니다. 하기 예에서 박총 크로마토그래피(TLC)는 실리카 겔에서, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (FCC)는 실리카(Merck 9385)에서, 쇼트 패스 크로마토그래피 (SPC)는 실리카 (Merck 7729)에서 행하였다. 사용된 약자는 다음과 같다. 에테르 - 디에틸에테르; 계 A - 에틸아세테이트/메탄올/암모니아; 계 B - 석유에테르/에틸아세테이트/메탄올/암모니아

[중간체 1]

[2-(페닐메틸렌)-1-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-온]

에탄올 25ml 중에 혼합된 1-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-온 2.65g, 벤조알데하이드 3.64ml 및 수산화나트륨 1.15g의 혼합물을 환류하여 40분 동안 가열하였다. 냉각 후 용매는 진공 하에서 제거하고 잔류물을 디클로로메탄 300ml와 물 300ml 사이로 분배시켰다. 수층은 디클로로메탄 300ml 씩으로 2회 더 추출하였다. 유기층을 한데 모아 염수 100ml로 재세척하고, 건조시키고, 진공하에서 농축하여 오렌지색 오일 5.84g을 얻었다. 이 오일을 석유/에틸아세테이트 6:1 - 3:1로 구배 용출하면서 FCC로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물 3.80g을 얻었다.

융점 61 ~ 63°C, TLC (석유/에틸아세테이트, 3:1) Rf 0.39.

[중간체 2]

[(엔도)-2-(디페닐메틸)-1-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-온 (I) 및 (액소)-2-(디페닐메틸)-1-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-온 (II)]

브롬화 페닐 마그네슘(테트라하이드로푸란 종의 1M 용액) 36.84ml를 무수 테트라하이드로푸란 50ml 종의 카파 티오페녹시드 657mg의 빙냉 혼탁액에 적가하고 10분 동안 교반하였다. 이어서 무수 테트라하이드로푸란 50ml 종의 2-(페닐메틸렌)-1-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-온 3.77g의 용액을 상기 반응 혼합물에 적가한 다음 2시간에 걸쳐 실온으로 승온시켰다. 포화 염화암모늄 50ml를 상기 반응물에 서서히 첨가한 후 20분 동안 교반하고, 포화 염화암모늄 50ml 및 에테르 150ml를 첨가한 후 에테르층을 분리하였다. 수층 에테르 150ml 씩으로 2회 더 추출하고, 한데 모은 유기 추출물을 염수 50ml 씩 2회 다시 세척한 후 건조시키고, 진공에서 농축시켜 오렌지색 오일 7.36g을 얻었다. 이 오일을 계 B(30:70:0.5:0.1) 내지 계 A(100:0.5:0.1)로 용출하면서 FCC로 정제하여 백색 고체로서 이성질체 I 2.38g, 담황색 고체로서 이성질체 II 752mg을 얻었다.

TLC (계 A, 100:2:0.1),

Rf 0.30 이성질체 I

Rf 0.61 이성질체 II

[실시예 1]

[(액소, 액소)-2-(디페닐메틸)-N-[(2-메톡시페닐)메틸]-1-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-아민]

무수 툴루엔 15ml 종의 액소-2-(디페닐메틸)-1-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-온 50mg의 용액에 2-메톡시벤질아민 0.035ml 및 파라-툴루엔솔폰산 10mg을 첨가하였다. 이 혼합물을 딘-스탁(Dean-Stark) 물분리기에서 환류하여 22시간 동안 가열하였다. 용매를 진공하에서 제거하고 잔류물을 무수 테트라하이드로푸란 15ml에 용해시켰다. 테트라하이드로푸란 0.5M 9-보라비시클로노난 용액 0.72ml를 첨가하고 이 반응 혼합물을 질소 하에서 5시간 동안 교반하였다. 9-보라비시클로노난 용액 0.72ml를 더 첨가한 후 20시간 동안 계속 교반하였다. 2N 수산화나트륨 10ml를 반응 혼합물 중에 첨가하고 40분 동안 교반한 후 유기 용매를 진공 중에서 제거하고 잔류물을 에틸아세테이트 25ml 씩으로 3회 추출하였다. 한데 모은 유기 추출물을 염수 10ml로 역세척하고 건조시킨 다음 진공하에서 농축하여 황색오일 242mg를 얻었다. 이 오일을 계 A(100:4:0.5)로 용출하면서 SPC로 정제하여 담황색 고체로서 표제 화합물 35mg를 얻었다.

융점 142 ~ 144°C.

TLC (계 A, 100:10:0.5) Rf 0.38.

[실시예 2]

[(엔도, 엔도)-2-(디페닐메틸)-N-[(2-메톡시페닐)메틸]-1-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-아민 염산염]

무수 디클로로메탄 50ml 종의 (엔도)-2-(디페닐메틸)-1-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-온 500mg 용액에, 2-

메톡시벤질아민 2.7 밀리몰 및 활성화된 4Å 분자체를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소하에서 21시간 동안 실온으로 교반한 후, 파라-톨루엔솔폰산 50mg을 첨가하고 4시간 동안 계속 교반한 후 에탄올 50ml를 상기 반응 혼합물에 첨가한 다음 소듐보로하이드라이드 341mg을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 48시간 동안 교반한 후 여과하고, 물 5ml를 여액에 첨가하였다. 유기 용매를 진공하에서 제거하고, 물 300ml를 잔류물을 첨가한 후 이를 디클로로메탄 200ml씩으로 3회 추출하였다. 한데 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고 건조시킨 후 용매를 진공하에서 제거하여 황색 고체 1.0g을 얻었다. 고체를 계 A(100:10:0.5)로 용출하면서 정제하여 황색 포말체 112mg을 얻고 이를 염산염으로 전환시켜 백색 고체로서 표제 화합물 13.2mg을 얻었다.

융점 174 - 176°C

TLC (계 A, 100:10:0.5) Rf 0.28.

[실시예 3]

[(액소, 엔도)-2-(디페닐메틸)-N-[5-플루오로-2-메톡시페닐]메틸]-1-아자비시클로-[2.2.1]헵탄-3-아민
이염산염]

무수 툴루엔 20ml 중의 (액소, 엔도)-2-(디페닐메틸)-1-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-온 500mg, 4-톨루엔솔폰산 70.0mg 및 5-플루오로-2-메톡시 벤질아민 420mg의 혼합물을 딘-스탁 물분리기에서 환류하여 교반하면서 18시간 동안 가열하였다. 이를 실온까지 냉각시킨 후, 용매를 진공 하에서 증발시키고, 잔류물을 무수 테트라히드로푸란 7ml 중에 용해시킨 후 0°C로 냉각시켰다. 테트라히드로푸란 중의 0.5M 9-보라비시클로노난 용액 7.2ml를 첨가한 후, 실온에서 48시간 동안 연속해서 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 잔류물은 2M 수산화나트륨 수용액 30ml로 희석한 다음, 에틸아세테이트 20ml 씩으로 3회 추출하였다. 한 데 합한 유기 추출물을 염수 10ml로 1회 세척한 다음, 건조시키고 진공에서 농축하여 황색 오일을 얻었다. 이 오일을 실리카 (Merk HF 254)상에서 에틸아세테이트와 메탄올의 혼합물 (95:5 혼합비, 5% NH₃ 함유)로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피하여 정제하여 두 분획물을 얻었다. 이를 에테르성 염화수소로 처리하여 백색 고체로서 표제 화합물 160mg을 얻었다.

융점 162 - 164°C

TLC (5% 메탄올/암모니아 : 에틸아세테이트, 5:95) Rf 0.2(5)

[실시예 4]

[(액소, 액소)-2-(디페닐메틸)-N-[5-플루오로-2-메톡시페닐]메틸]-1-아자비시클로-[2.2.1]헵탄-3-아민
이염산염]

실시예 3과 동일한 방법을 사용하여 백색 고체로서 표제 화합물 100mg을 얻었다.

융점 168 - 170°C

TLC (5% 메탄올/암모니아:에틸아세테이트 5:95) Rf 0.2(0).

[실시예 5]

[(엔도, 엔도)-2-(디페닐메틸)-N-[2-피리딜메틸]-1-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-아민 염산염]

디클로로에탄 20ml 중의 (엔도)-2-(디페닐메틸)-1-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-온 250mg 및 2-아미노메틸피리딘 102μl의 용액에 소듐 트리아세토부로하이드라이드 286mg과, 이어서 아세트산 57μl를 첨가한 후 48시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 디클로로메탄 30ml로 희석하고 탄산수소나트륨 포화 용액 50ml씩 2회, 물 50ml 및 염수 50ml로 연속해서 세척하였다. 이 유기 용액을 건조시키고 증발시켜 검을 얻었다. 이것을 계 A (75:25:1)로 용출하면서 FCC하여 검 170mg을 얻은 후 메탄올성 염산을 사용하여 염산염으로 전환시켜서, 백색 고체로서 표제 화합물 196mg을 얻었다.

융점 170 - 172°C (분해)

TLC (계 A, 75:25:1) Rf 0.34.

[실시예 6]

[(엔도, 엔도)-2-(디페닐메틸)-N-[2-메틸티오페닐]메틸]-1-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-아민 염산염]

(엔도)-2-(디페닐메틸)-1-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-온 100mg, 2-메틸티오 벤질아민 83mg, 파라톨루엔솔폰산 205mg 및 4°C 분자체 2g의 혼합물을 메탄올 10ml 중에서 3시간 동안 교반하였다. 소듐시아노보로하이드라이드 113mg을 얻은 후 이 반응 혼합물을 48시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과하고, 여액을 농축, 건조시켰다. 이 잔류물을 에틸아세테이트 50ml와 탄산수소 나트륨 포화용액 50ml에 분배시키고, 유기층은 물 50ml씩으로 2회, 염수 50ml로 세척한 다음 건조시키고, 진공에서 농축하여 황색 오일을 얻었다. 이것을 계 A (100:10:0.5)로 용출하면서 FCC하여 검 39mg을 얻고 이를 메탄올성 염산을 사용하여 염산염으로 전환시켜 담황색 고체로서 표제 화합물 44mg을 얻었다.

융점 168-170°C (분해)

TLC (계 A, 100:10:1) Rf 0.58.

[생물학적 데이터]

시험 화합물 (±)시스-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-페닐 피페리딘의 진토 활성을 흰 족제비에서 시스플라틴으로 유발된 구토를 억제하는 능력으로 나타내었다.

이러한 구토 모델에서, 시스플라틴 200mg/m²을 복강내 투여한 지 약 1시간 후 구토기 및 구토가 일어났다. 시스플라틴에 응한 첫번째 구토기 때에 시험 화합물을 투여(예, 복강내, 경구, 정맥내, 피하, 뇌실내)하고, 그 구토에 대한 효과를 대조물(예, 물)과 비교, 판단하였다.

시험 화합물은 3mg/kg (복강내 투여) 투여량으로 투여했을 때 진토 효과를 나타내었다.

상기 시험 화합물 3mg/kg(복강내 투여)은 에메토젠스 시클로포스파미드 200mg/kg(복강내), 모르핀 0.5mg/kg (피하), 이페카쿠안하 2mg/kg (경구) 및 황산 구리 40mg/kg (복강내)와 동시에 투여했을 때에도 진토 활성을 보였다.

시험 화합물인 시스-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-피페리딘의 (2S,3S) 에난티오머는 3mg/kg을 복강내 투여하였을 경우, 흰족제비에서 시스플라틴에 의해 유발된 구토를 억제하였다. 상기 시험 화합물의 (2R,3R) 에난티오머는 (2S,3S)에난티오머에 비해 NK₁ 수용체 길항질로서 1000배 더 활성으로, 이 에난티오머는 상기 구토 시험에서 불활성이었다.

또한, 일반식(I)의 화합물인 (엑소, 엑소)-2-(디페닐메틸)-N-[((2-메톡시페닐)메틸)-1-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-아민 (실시예 1)을 5mg/kg (복강내) 투여했을 경우 흰족제비에서 시스플라틴에 의해 유발된 구토를 억제하였다.

또한, 시험 화합물 N-[N¹-[L-피로글루타밀-L-알라닐-L-아스파틸-L-프롤릴-L-아스파라기닐-L-리실-L-페닐알라닐-L-티로실]-4-메틸-1-옥소-2S-(6-옥소-1,7-디아자스피로[4.4]노난-7일)펜틸-L-프립토펜아미드도 10μg (뇌실내) 투여했을 경우 흰족제비에서 시스플라틴에 의해 유발된 구토를 억제하였다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

활성 성분으로서 NK₁ 길항질을 함유하는 구토 치료제.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 구토가 암 화학요법제, 방사선 투여에 의한 증상, 방사선 치료, 독극물, 독소, 임신, 전정질환, 수술 후유증, 위장관 폐색, 위장관 운동성 저하, 내장 동통, 편두통, 두개골 내부 압력 상승, 두개골 내부 압력 저하 또는 오피오이드 진통제에 의해 유발된 것인 구토 치료제.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 구토가 암 화학요법제에 의해 유발된 것인 구토 치료제.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 암 화학요법제가 시클로포스파미드, 카르뮤스틴, 로뮤스틴, 클로로암부실, 닥티노마이신, 독소루비신, 미토마이신-C, 블레토마이신, 사이타라빈, 메토트렉세이트, 5-플루오로우라실 에토포시드, 빈블라스틴, 빙크리스틴, 시스플라틴, 다카르바진, 프로카르바진, 히드록시우레아, 및 이들의 혼합물로 부터 선택된 것인 구토 치료제.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 구토가 시스플라틴에 의해 유발된 것인 구토 치료제.

청구항 6

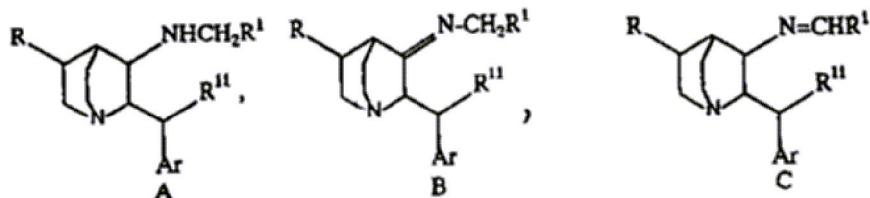
제4항에 있어서, 상기 구토가 시클로포스파미드에 의해 유발된 것인 구토 치료제.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 구토가 모르핀, 이페카쿠안하 또는 황산 구리에 의해서 유발된 것인 구토 치료제.

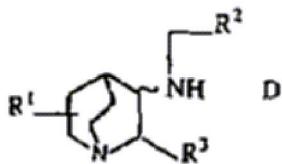
청구항 8

제1항에 있어서, NK₁ 길항질이 다음 일반식 A, B, C, D, E, F, G, H 또는 V'의 화합물 또는 제약학상 허용되는 그의 염인 구토 치료제.

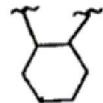
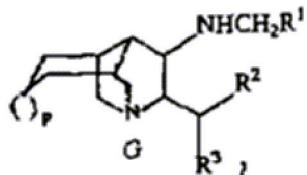
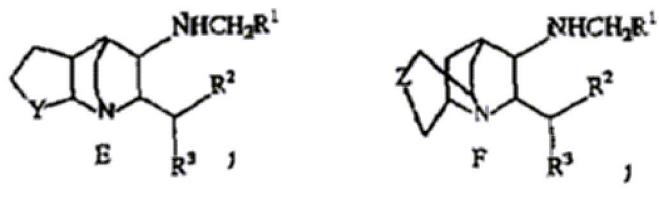


(식 중, Ar은 티에닐, 페닐, 플루오로페닐, 클로로페닐, 또는 브로모페닐이고; R은 수소 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬이고; R¹은 5 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 노르보르닐, 피롤릴, 2,3-디하이드로벤조푸라닐, 티에닐, 알콕시 잔기에 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시티에닐, 피리딜, 히드록시피리딜, 퀴놀리닐, 인돌릴, 나프틸, 알콕시 잔기애 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시나프

틸, 비페닐 2,3-메틸렌디옥시페닐이거나, 또는 시아노, 니트로, 아미노, 알킬 잔기에 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 N-모노알킬아미노, 불소, 염소, 브롬, 트리플루오로메틸, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 알릴옥시, 히드록시, 카르복시, 알콕시 잔기에 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐벤질옥시, 카르복스아미도 또는 알킬 잔기에 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 N,N-디알킬카르복스아미도 중에서 선택된 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있는 페닐이고; R¹¹은 3 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 알킬, 5 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 알케닐, 5 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 푸릴, 티에닐, 피리딜, 인돌릴, 비페닐이거나, 또는 불소, 염소, 브롬, 트리플루오로메틸, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 카르복시, 알콕시 잔기에 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐 또는 벤질옥시카르보닐 중에서 선택된 2개 이하의 치환체에 의해 치환될 수 있는 페닐이며, 단, 상기 R¹이 비치환 페닐, 피롤릴 또는 티에닐이고 Ar이 티에닐이 아닌 경우에 R¹¹은 항상 비치환 페닐, 플루오로페닐, 클로로페닐, 브로모페닐 또는 알킬페닐이 아님),

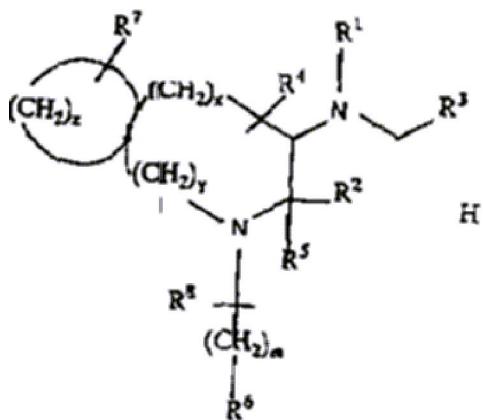


(식 중, R¹은 수소 또는 (C₁-C₆)알킬이고; R²는 페닐, 피리딜, 티에닐 또는 푸릴이고, 이 R²는 (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도 및 트리플루오로메틸 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환될 수 있고; R³은 페닐, 나프틸, 피리딜, 티에닐 또는 푸릴이고, 이 R³은 (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도 및 트리플루오로메틸 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환될 수 있음),



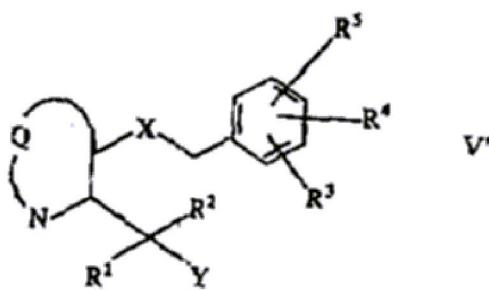
[식 중, Y는 (CH₂)_m (여기서, m은 1 내지 3의 정수임) 이거나 또는 Y는 구조식  의 기이고, p는 0 내지 1의 정수이고; Z는 산소, 황, 아미노, N-(C₁-C₃)알킬아미노 또는 -(CH₂)_n- (여기서, n은 0, 1 또 는 2임)이고; Ar은 티에닐, 페닐, 플루오로페닐, 클로로페닐 또는 브로모페닐이고; R¹은 5 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 푸릴, 티에닐, 피리딜, 페닐 또는 치환된 페닐(여기서, 치환된 페닐은 불소, 염소, 브롬, 트리플루오로메틸, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 카르복시, 알콕시 잔기에 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐 및 벤질옥시카르보닐 중에서 선택된 1 내지 3개의 치환체에 의해서 치환됨)이고; R²는 푸릴, 티에닐, 피리딜, 인돌릴, 비페닐, 페닐 또는 치환된 페닐(여기서, 치환된 페닐은 불소, 염소, 브롬, 트리플루오로메틸, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 카르복시, 알콕시 잔기에 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐 및 벤질옥시카르보닐 중에서 선택된 1 또는 2 개의 치환체에 의

해 치환됨)임],



[식 중, x는 0 내지 4의 정수이고; y는 0 내지 4의 정수이고; z는 0 내지 6의 정수이며; $(\text{CH}_2)_z$ 함유 고리는 0 내지 3개의 2중 결합을 가질 수 있고, $(\text{CH}_2)_z$ 의 탄소 원자 중 하나가 산소, 황 또는 질소로 대체될 수 있고; m은 0 내지 12의 정수이고, $(\text{CH}_2)_m$ 의 탄소-탄소 단일 결합 중 어느 하나가 탄소-탄소 2중 결합 또는 3중 결합으로 대체될 수 있고, 이 $(\text{CH}_2)_m$ 의 탄소 원자 중 어느 하나가 R^8 로 치환될 수 있고; R^1 은 수소, 또는 하드록시, 알콕시 또는 플루오로로 치환될 수 있는 (C_1-C_6) 알킬이고; R^2 는 수소, (C_1-C_6) 직쇄 또는 분지쇄 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬 (여기서, 탄소 원자 중의 하나가 질소, 산소 또는 황으로 대체될 수 있음); 페닐 및 나프틸 중에서 선택된 아릴; 인다닐, 티에닐, 푸릴, 피리딜, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴 및 쿠놀릴 중에서 선택된 헤테로아릴; 페닐(C_6-C_6)알킬, 벤즈히드릴 및 벤질 중에서 선택될 수 있는 기이하고, 상기 아릴 및 헤�테로아릴기, 및 상기 벤질, 페닐(C_2-C_6)알킬 및 벤즈히드릴기의 페닐 잔기 각각이 할로, 니트로, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, 트리플루오로메틸, 아미노, (C_1-C_6) 알킬아미노, (C_1-C_6) 알킬-0-C(0), (C_1-C_6) 알킬-0-C(0)(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6) 알킬-CO₂-³, (C_1-C_6) 알킬-C(0)-(C₁-C₆)알킬-0-, (C_1-C_6) 알킬-C(0)-, (C_1-C_6) 알킬-C(0)-(C₁-C₆)알킬-, $\text{Cl}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬아미노, -CONH-(C₁-C₆)알킬, (C_1-C_6) 알킬-CONH-(C₁-C₆)알킬, -NHC(0)H 및 -NHC(0)(C₁-C₆)알킬 중에서 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체에 의해서 치환될 수 있고; R^5 는 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬이거나; 또는 R^2 및 R^5 는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 포화 카르보시클릭 고리를 형성하고, 여기서, 이 탄소 원자 중의 하나는 산소, 질소 또는 황에 의해 대체될 수 있고; R^3 은 페닐 및 나프틸 중에서 선택된 아릴; 인다닐, 티에닐, 푸릴, 피리딜, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴 및 쿠놀릴 중에서 선택된 헤테로아릴; 또는 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 (상기 탄소 원자 중의 하나가 질소, 산소 또는 황으로 대체될 수 있음)이고; 여기서, 상기 아릴 및 헤�테로아릴기 각각은 1개 이상의 치환체에 의해 치환될 수 있으며, 상기 (C_3-C_7) 시클로알킬은 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환될 수 있으며, 상기 (C_3-C_7) 시클로알킬은 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환될 수 있으며, 이 치환체는 할로, 니트로, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, 트리플루오로메틸, 아미노, 페닐, (C_1-C_6) 알킬아미노, -CONH-(C₁-C₆)알킬, (C_1-C_6) 알킬-CONH-(C₁-C₆)알킬, -NHC(0)H 및 -NHC(0)-(C₁-C₆)알킬 중에서 독립적으로 선택될 수 있고; R^4 는 결합할 수 있는 자리를 갖는 질소 함유 고리의 어떤 원자에도 결합할 수 있고, R^7 은 결합할 수 있는 자리를 갖는 $(\text{CH}_2)_z$ 함유 고리의 어떤 원자에도 결합할 수 있고; R^4 , R^6 , R^7 및 R^8 는 각각 독립적으로 수소, 하드록시, 할로, 아미노, 카르복시, 카르복시알킬, (C_1-C_6) 알킬아미노, $\text{Cl}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬아미노, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 알킬-0-C(0)-, (C_1-C_6) 알킬-0-C(0)-(C₁-C₆)알킬, (C_1-C_6) 알킬-CO₂, (C_1-C_6) 알킬-C(0)-(C₁-C₆)알킬-0-(C₁-C₆)알킬-C(0)-, (C_1-C_6) 알킬-C(0)-(C₁-C₆)알킬 및 R^2 의 정의에 기재된 기 중에서 선택되며, 단 (a) m이 0인 경우에는 R^8 은 존재하지 않으며, (b) R^4 , R^6 , R^7 및 R^8 중의 어느 것도 이들이 결합한 탄소 원자와 함께 R^5 와의 고리를 형성할 수 없

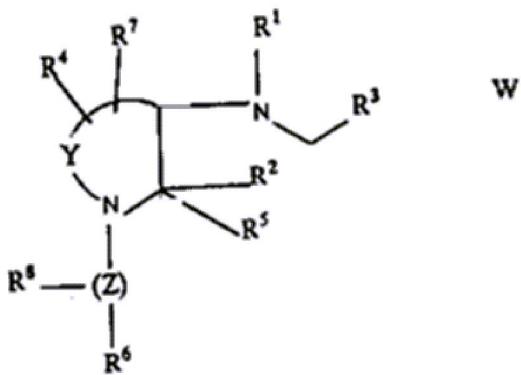
으며, (c) R^4 및 R^7 은 동일한 탄소 원자에 결합할 수 없음]



{식 중, 0는 치환될 수 있는 아자비시클릭 고리계의 잔기이고; X는 옥사 또는 티아이고; Y는 H 또는 히드록시이고; R^1 및 R^2 는 독립적으로, 할로 또는 트리플루오로메틸에 의해 치환될 수 있는 페닐 또는 티에닐이고; R^3 , R^4 및 R^5 는 독립적으로 H, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, 할로, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, 트리메틸실릴, -OR^a, SCH₃, SO₂CH₃, -NR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -CO₂R^a 또는 -CONR^aR^b (여기서, R^a 및 R^b는 독립적으로 H, C₁₋₆알킬, 페닐 또는 트리플루오로메틸임)임}.

청구항 9

제1항에 있어서, NK₁ 길항질이 다음 일반식 W의 화합물 또는 제약학상 허용되는 그의 산부가염인 구토 치료제.



{식 중, Y는 (CH₂)_n (여기서, n은 1 내지 4의 정수임)이고, 이 (CH₂)_n 중의 탄소-탄소 단일 결합 중 어느 하나가 탄소-탄소 2중 결합으로 대체될 수 있으며, 이 (CH₂)_n의 탄소 원자 중의 어느 하나가 R⁴로 치환될 수 있고, 이 (CH₂)_n의 탄소 원자 중의 어느 하나가 R⁷로 치환될 수 있고; Z는 (CH₂)_m (여기서, m은 0 내지 6의 정수임)이고, (CH₂)_m 중의 탄소-탄소 단일 결합 중 어느 하나가 탄소-탄소 2중 결합 또는 탄소-탄소 3중 결합에 의해 대체될 수 있고, 이 (CH₂)_m의 탄소 원자 중의 어느 하나가 R⁸로 치환될 수 있고; R¹은 수소, 또는 히드록시, (C_{1-C}4)알콕시 또는 플루오로로 치환될 수 있는 (C_{1-C}8)알킬이고; R²는 수소, (C_{1-C}6)직쇄 또는 분지쇄 알킬, (C_{3-C}7)시클로알킬 (이 시클로알킬 중의 CH₂기 중 어느 하나가 NH, 산소 또는 황에 의해 대체될 수 있음); 페닐 및 나프틸 중에서 선택된 아릴; 인다닐, 티에닐, 푸릴, 피리딜, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴 및 퀴놀릴 중에서 선택된 헤테로아릴; 페닐-(C_{2-C}6)-알킬, 벤즈히드릴 및 벤질 중에서 선택된 기이고, 상기 아릴 및 헤�테로아릴기, 및 상기 벤질, 페닐-(C_{2-C}6)-알킬 및 벤즈히드릴의 페닐 잔기 각각은 할로, 니트로, (C_{1-C}6)알킬, (C_{1-C}6)알콕시, 트리플루오로메틸, 아미노, (C_{1-C}6)-알킬아미노, (C_{1-C}6)알킬-O-C(0)-, (C_{1-C}6)알킬-O-C(0)-(C_{1-C}6)알킬, (C_{1-C}6)알킬-C(0)-O-, (C_{1-C}6)알킬-C(0)-, (C_{1-C}6)알킬-O-, (C_{1-C}6)알킬-C(0)-, (C_{1-C}6)알킬-C(0)-(C_{1-C}6)알킬-, 디-(C_{1-C}6)알킬아미노, -CONH-(C_{1-C}6)-알킬, (C_{1-C}6)-알킬-CONH-(C_{1-C}6)알킬, NHC(O)H 및 -NHC(O)-(C_{1-C}6)알킬 중에서 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체로 치환될 수 있고; 상기 벤즈히드릴의 페닐 잔기 중 하나는 나프틸, 티에닐, 푸릴 및 피리딜로 대체될 수 있고; R⁵는 수소, 페닐 또는 (C_{1-C}6)알킬이거나; 또는 R² 및 R⁵는 이들이 결합된 탄소와 함께 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 포화 고리를 형성하고, 이 고리 중의 CH₂기 중 어느 하나가 산소, NH 또는 황에 의해 대체될 수 있고; R³은 페닐 및 나프틸 중에서 선택된 아릴; 인다닐, 티에닐, 푸릴, 피리딜, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 트리아졸릴 중에서 선택된 헤�테로아릴; 테트라졸릴 및 퀴놀릴, 및 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬(이 시클로알킬 중의 (CH₂)기 중 어느 하나가 NH, 산소 또는 황으로 대체될 수 있음)이고, 여

기서, 상기 아릴 및 헤테로아릴기는 1개 이상의 치환체에 의해 치환될 수 있고, 상기 (C_3-C_7)시클로알킬은 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환될 수 있으며, 이들 치환체 각각은 독립적으로 할로, 니트로, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, 트리플루오로메틸, 아미노, (C_1-C_6)알킬아미노, $-CONH-(C_1-C_6)$ 알킬, (C_1-C_6)알킬- $C(0)-NH-$ (C_1-C_6)알킬, $-NHC(0)H$ 및 $-NHC(0)-(C_1-C_6)$ 알킬 중에서 선택되고; R^4 및 R^7 은 하드록시, 수소, 할로, 아미노, 옥소, 시아노, 메틸렌, 하드록시메틸, 할로메틸, (C_1-C_6)알킬아미노, 디-(C_1-C_6)알킬아미노, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)알킬-0- $C(0)-$, (C_1-C_6)알킬-0- $C(0)-(C_1-C_6)$ 알킬, (C_1-C_6)알킬- $C(0)-(C_1-C_6)$ 알킬- $C(0)-$ (C_1-C_6)알킬-0- $C(0)-(C_1-C_6)$ 알킬-0-, (C_1-C_6)-알킬- $C(0)-(C_1-C_6)$ 알킬- 및 R^2 의 정의에서 기재된 기 중에서 각각 독립적으로 선택되고; R^6 은 $NHC(0)R^9$, $-NHCH_2R^9$, SO_2R^9 또는 R^2 , R^4 및 R^7 의 정의에서 기재된 기 중의 어느 하나이고,

R^8 은 옥시미노 ($=NOH$) 또는 R^2 , R^4 및 R^7 의 정의에서 기재된 기 중의 어느 하나이고; R^9 는 (C_1-C_6)알킬, 수소, 페닐 또는 페닐(C_1-C_6)알킬이며, 단, (a) m 이 0인 경우에는 R^8 은 존재하지 않고, (b) R^4 , R^6 , R^7 또는 R^8 이 R^2 에서 정의된 바와 같은 경우에는, 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 R^5 와의 고리를 형성할 수 없고, (c) R^4 및 R^7 이 동일한 탄소 원자에 결합한 경우에는 R^4 또는 R^7 이 수소, 플루오로 및 (C_1-C_6)알킬 중에서 독립적으로 선택되거나 또는 R^4 및 R^7 이 이들이 결합된 탄소와 함께 (C_3-C_6)포화 카르보시클릭 고리를 형성하며, 이 고리는 이들이 결합된 질소 함유 고리와 함께 스피로 화합물을 형성함}

청구항 10

제9항에 있어서, NK_1 길항질이 (2S,3S)-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘 또는 제약학상 허용되는 그의 산부가염인 구토 치료제.