(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 31/395

(45) 공고일자 1999년06월01일
(11) 등록번호 10-0190729
(24) 등록일자 1999년01월21일

(21) 출원번호 10-1994-0012527
(22) 출원일자 1994년06월03일
(65) 공개번호 특1995-0000144
(43) 공개일자 1995년01월03일
(30) 우선권주장 8/072.629 1993년06월04일 미국(US)

(73) 특허권자 화이자 인코포레이티드 디. 제이. 우드, 스피겔 알렌 제이
미국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235
(72) 발명자 마노즈씨.데사이
미합중국코넥티컷미스틱펜위크코트17
죤에이.로위3세
미합중국코넥티컷스토닝톤코브사이드레인28
죤더블유.와트슨
미합중국코넥티컷레드야드크랜우드로드13
(74) 대리인 김창세, 장성구

심사관 : 이병현

(54) 구토증 치료약제

요약

본 발명은 특정한 퀴누클리딘 유도체, 피페리딘 유도체, 아자노르보난 유도체 및 관련화합물을 사용하여 인간을 비롯한 포유동물의 구토증을 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다.

명세서

[발명의 명칭]

구토증 치료 약제

[발명의 상세한 설명]

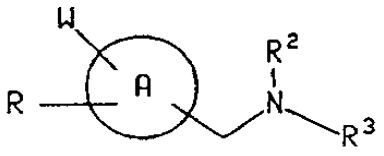
본 발명은 특정한 퀴누클리딘 유도체, 피페리딘 유도체, 아자노르보난 유도체, 에틸렌 디아민 유도체 및 관련 화합물을 사용하여 인간을 비롯한 포유동물의 구토증을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 본 발명에 사용되는 약학 활성 화합물은 P 물질 수용체 길항물질이다.

하기의 참고 문헌들은, 총체적으로, P 물질 수용체 길항물질로서의 활성을 보이는 퀴누클리딘, 피페리딘, 아자노르보난 유도체 및 관련 화합물에 관한 것이다: 1992년 11월 11일자로 허여된 미합중국 특허 제 5,162,339 호; 1991년 7월 1일자로 출원된 미합중국 특허원 제 724,268 호; 1991년 4월 25일자로 출원된 PCT 특허원 PCT/US 91/02853; 1991년 5월 14일자로 출원된 PCT 특허원 PCT/US 91/03369; 1991년 8월 20일자로 출원된 PCT 특허원 PCT/US 91/05776; 1992년 1월 17일자로 출원된 PCT 특허원 PCT/US 92/00113; 1992년 5월 5일자로 출원된 PCT 특허원 PCT/US 92/03571; 1992년 4월 28일자로 출원된 PCT 특허원 PCT/US 92/03317; 1992년 6월11일자로 출원된 PCT 특허원 PCT/US 92/04697; 1991년 9월 26일자로 출원된 미합중국 특허원 제 766,488 호; 1991년 11월 12일자로 출원된 미합중국 특허원 제 790,934호; 1992년 5월 19일자로 출원된 PCT 특허원 PCT/US 92/04002; 1992년 3월 23일자로 출원된 일본국 특허원 066337/92; 1992년 8월 19일자로 출원된 미합중국 특허원 제 932,392호; 1992년 12월 10일자로 출원된 미합중국 특허원 제 988,653 호; 및 1993년 3월 4일자로 출원된 미합중국 특허원 제 026328 호.

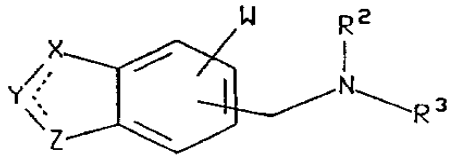
1993년 3월 24일자로 공개된 유럽 특허원 533280A1은 구토증 치료에서의 P 물질 길항물질의 용도에 관한 것이다.

본 발명은 인간을 비롯한 포유동물에게 구토증을 치료하거나 예방하는데 유효한 양의 P 물질 수용체 길항물질 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 투여함을 포함하는, 인간을 비롯한 포유동물의 구토증을 치료하거나 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

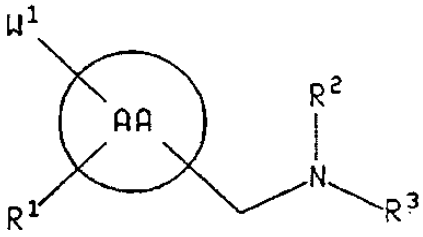
본 발명은 인간을 비롯한 포유동물의 구토증을 치료하거나 예방하는데 효과적인 양의 하기 일반식 (Ⅰa), (Ⅰb), (Ⅰc) 및 (Ⅰd) 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 포유동물에게 투여함을 포함하는, 인간을 비롯한 포유동물의 구토증을 치료하거나 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.



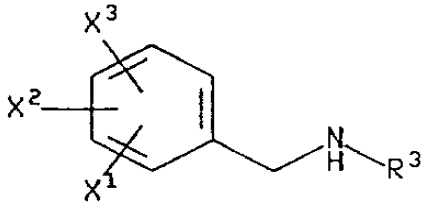
Ia



Ib



Ic



Id

상기식에서,

A는 페닐, 나프틸, 티에닐, 퀴놀리닐 및 인돌리닐로 부터 선택되는 환 시스템이고,

NR^2R^3을 함유하는 측쇄는 환 시스템 A의 탄소 원자에 결합되어있고;

AA는 페닐, 나프틸, 티에닐, 디하이드로퀴놀리닐 및 인돌리닐로 부터 선택되는 아릴 그룹이고, NR^2R^3을 함유하는 측쇄는 AA의 탄소 원자에 결합되어있고;

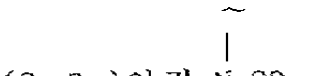
W^1은 수소, 할로 또는 (C_1-C_6)알킬, $S-(C_1-C_3)$알킬, 할로 또는 1 내지 3개의 불소 원자의 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시이고;

W는 수소, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, $-S(O)_v-(C_1-C_6)$알킬 (여기에서, v는 0, 1 또는 2이다), 할로 또는 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시이고;

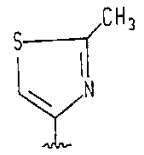
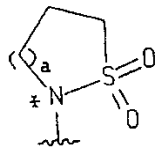
R은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원, 5원 또는 6원 헤테로사이클 환 (예: 티아졸릴, 아제티디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴 또는 옥사졸릴)이고, 상기 헤테로사이클릭 환은 0 내지 3개의 이중결합을 함유할 수도 있고, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬 및 1내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시로 부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환데, 바람직하게는 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환될 수도 있고;

R^1은 아미노, (C_1-C_6)알킬아미노, 디-(C_1-C_6)알킬아미노,- $S(O)_v-(C_1-C_{10})$알킬 (여기에서, v는 0, 1 또는 2이다), $S(O)_v$-아릴 (여기에서, v는 0, 1 또는 2이다), -O-아릴, $-SO_2NR^4R^5$ (여기에서 R^4 및 R^5는 독립적으로 (C_1-C_6)알킬이거나, 또는 R^4 및 R^5는 그들이 결합한 질소와 함께 하나의 질소 및 3 내지 6개의 탄소를 포함하는 포화된 환을 형성한다), $-NHC(C_1-C_6)$알킬, $-NHCCF_3$, (C_1-C_{10})알킬$-N(\sim)-SO_2-(C_1-C_{10})$알킬 (여기에서 하나 또는 양쪽 알킬 잔기는 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환될 수도 있다), $-N(SO_2-(C_1-C_{10})$알킬$)_2$ 및 (C_1-C_{10})알킬$-N(\sim)-SO_2-$아릴중에서 선택되고;

상기 $-S(O)_v$-아릴, -O-아릴 및



아릴의 아릴 잔기는 페닐 및 벤질로부터 독립적으로 선택되고, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환될 수도 있거나; 또는

R^1은 일반식  또는  (여기에서, a는 0, 1 또는 2이고,

별표는 $R^2R^3NCH_2$ 측쇄에 대해 메타 위치를 나타낸다)을 갖는 그룹이고;

일반식 (Ⅰb)에서 점선은 X-Y 및 Y-Z 결합중의 하나가 임의로 이중결합일 수 있다는 것을 나타내고;

X는 =CH-, $-CH_2-$, -O-, -S-, -SO-, SO_2-, $-N(R^4)-$, -NH-, =N-, CH[(C_1-C_6)알킬]-, =C[(C_1-C_6)알킬]-, $-(C_6H_5)-$로부터 선택되고;

Y는 C=O, $C=NR^4$, C=S, =CH-, -CH2-, =C[(C_1-C_6)알킬]-, -CHCH[(C_1-C_6)알킬]-, $=C(C_6H_5)-$, $-CH(C_6H_5)-$, =N-, -NH-, $-N(R^4)-$, =C(할로)-, $=C(OR^4)-$, $=C(SR^4)-$, $=C(NR^4)-$, -O-, -S- 및 SO_2로부터 선택되고, 상기 $=C(C_6H_5)-$ 및 $-CH(C_6H_5)-$의 페닐 잔기는 트리플루오로메틸 및 할로로부터 독립적으로 선택되는 1내지 3개의 치환체로 임의로 치환될 수도 있고, 상기 =C[(C_1-C_6)알킬]- 및 -CH[(C_1-C_6)알킬]-의 알킬 잔기는 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환될 수도 있고;

Z는 =CH-, CH_2-, =N-, -NH-, -S-, $-N(R^4)-$, $=C(C_6H_5)-$, $-CH(C_6H_5)-$, =C[(C_1-C_6)알킬]- 및 -CH[(C_1-C_6)알킬]- 로부터 선택되거나; 또는

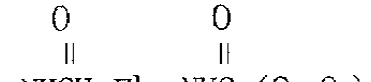
X, Y 및 Z는 벤조 환과 XYZ 환 사이에 공유되는 두개의 탄소 원자와 함께 융합 피리딘 또는 피리미딘 환을 형성하고;

X^1은 수소, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시 또는 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬이고;

X^2 및 X^3는 수소, 할로, 니트로, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시, 트리플루오로메틸, 하이드록시, 페닐, 시아노, 아미노, (C_1-C_6)-

알킬아미노, 디-(C_1-C_{10})-알킬아미노,  알킬,

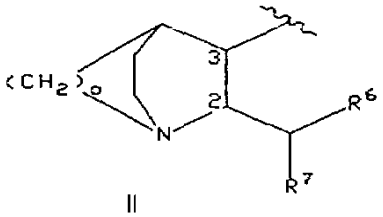
 알킬, 하이드록시(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)-알콕시(C_1-C_4)알킬,

 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

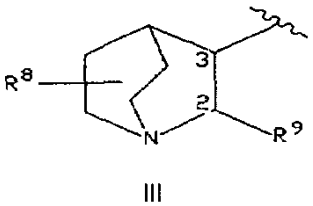
R^4는 (C_1-C_6)알킬 또는 페닐이고;

R^2는 수소 또는 $-CO_2(C_1-C_{10})$알킬이고;

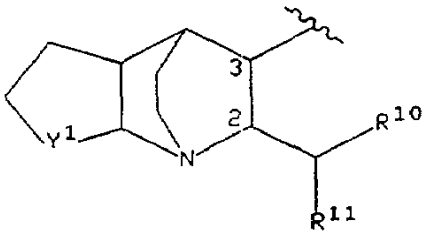
R^3는 하기 일반식 (Ⅱ), (Ⅲ), (Ⅳ), (Ⅴ), (Ⅵ), (Ⅶ), (Ⅷ) 및 (Ⅸ)로부터 선택되고:



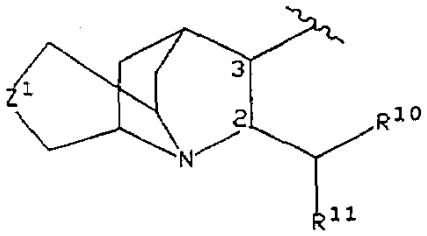
Ⅱ



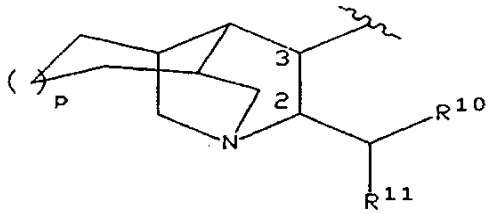
Ⅲ

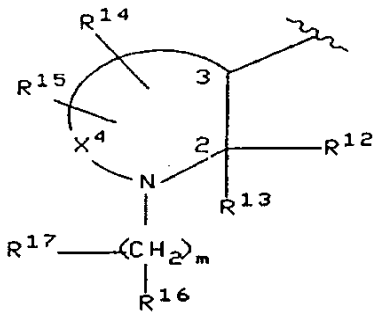


IV

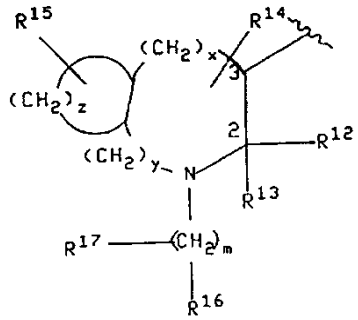


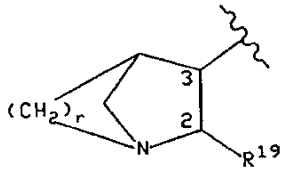
V





VII





VIII IX

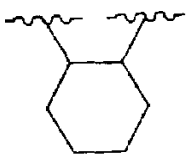
R^6 및 R^{10}은 푸릴, 티에닐, 피리딜, 인돌릴, 비페닐 및 페닐로 부터 독립적으로 선택되고, 상기 페닐은 할로, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시, 카복시, 벤질옥시카보닐 및 (C_1-C_3)알콕시-카보닐로 부터 독립적으로 선택되고;

R^7은 (C_3-C_4) 분지된 알킬, (C_5-C_6) 분지된 알케닐, (C_5-C_7) 사이클로알킬 및 R^6의 정의에 명령된 라디칼로 부터 선택되고;

R^8은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고;

R^9 및 R^{19}는 페닐, 비페닐, 나프틸, 피리딜, 벤즈히드릴, 티에닐, 및 푸릴로부터 독립적으로 선택되고, R^9 및 R^{19}는 할로, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬 및 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환될 수도 있고;

Y^1은 $(CH_2)_I$ (여기에서 I 은 1 내지 3의 정수이다)이거나, 또는 Y^1은



구조식 의 그룹이고;

Z^1은 산소, 황, 아미노, (C_1-C_3)알킬아미노 또는 $(CH_2)_n$ (여기에서 n은 0, 1 또는 2 이다)이고;

x는 0 내지 4의 정수이고;

y는 0 내지 4의 정수이고;

z는 1 내지 6의 정수이고, 여기에서 $(CH_2)_z$를 함유하는 환은 0 내지 3개의 이중 결합을 함유할 수도 있고, $(CH_2)z$의 탄소중 하나는 산소, 황 또는 질소로 임의로 치환될 수도 있고;

o는 2 또는 3이고;

p는 0 또는 1이고;

r은 1, 2 또는 3이고;

R^{11}은 할로, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬 및 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시로 부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환된 티에닐, 비페닐 또는 페닐이고;

X^4는 $(CH_2)_q$ (여기에서 q는 1 내지 6의 정수이다)이고, 상기 $(CH_2)_q$ 중의 탄소-탄소 단일 결합중의 임의의 하나는 탄소-탄소 이중 결합으로 임의로 치환 될 수도 있고,

상기 $(CH_2)_q$의 탄소 원자중의 임의의 하나는 R^{14}로 임의로 치환될수도 있고, 상기 $(CH_2)_q$의 탄소 원자중의 임의의 하나는 R^{15}로 임의로 치환될 수도 있고;

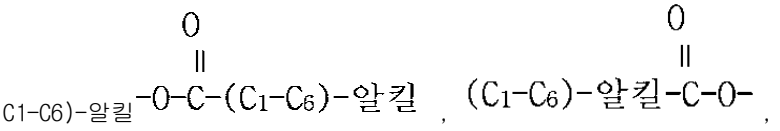
m은 0 내지 8의 정수이고, 상기 $(CH_2)_m$ 중의 탄소-탄소 단일 결합 (여기에서 상기 결합의 양쪽 탄소 원자는 서로 또 사이 $(CH_2)_m$ 쇄중의 다른 탄소원자와 결합되어있다)중의 임의의 하나는 탄소-탄소 이중 결합 또는 탄소-탄소 삼중 결합으로 임의로 치환 될 수도 있고, 상기 $(CH_2)_m$의 탄소 원자중의 임의의 하나는 R^{17}로 임의로 치환될 수도 있고;

R^{12}는 수소; (C_1-C_6) 직쇄 또는 분지된 알킬; 탄소 원자중의 하나가 질소, 산소 또는 황으로 임의로 치환될 수도 있는 (C_3-C_7)사이클로알킬; 비페닐, 페닐, 인다닐 및 나프틸로부터 선택되는 아릴; 티에닐, 푸릴, 피리딜, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴 및 퀴놀릴로 부터 선택되는 헤테로아릴; 페닐-(C_2-C_6)알킬; 벤즈히드릴; 및 벤질중에서 선택된 라디칼이고, 여기에서 R^{12}가 수소가 아니면 R^{12}상에 결합된 지점은 탄소이고, 상기 각각의 아릴 및 헤테로아릴 그룹, 및 상기 벤질, 페닐-(C_2-C_6)알킬 및 벤즈히드릴리의 페닐 잔기는 할로, 니트로, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_{10})아킬, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시, 아미노, 하이드록시(C_1-C_6)알킬,

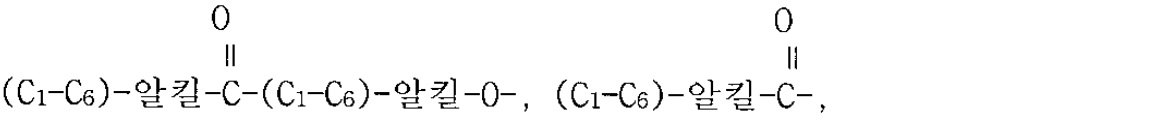
(C_1-C_6)알콕시-(C_1-C_6)알킬,



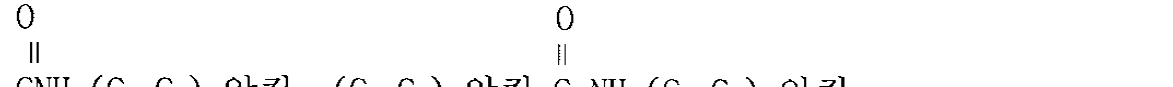
(C_1-C_6)-알키아미노, (C_1-C_{10})알킬



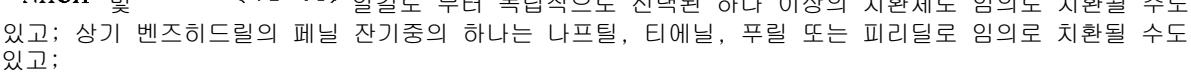
(C1-C6)-알킬

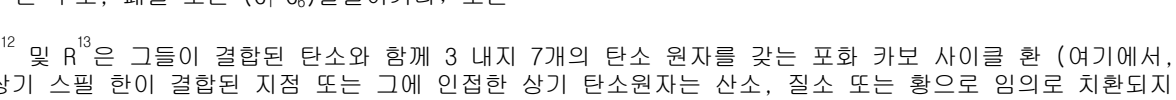




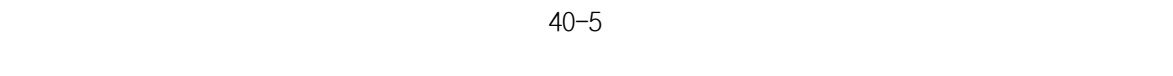








및



알킬로 부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수도 있고; 상기 벤즈히드릴의 페닐 잔기중의 하나는 나프틸, 티에닐, 푸릴 또는 피리딜로 임의로 치환될 수도 있고;

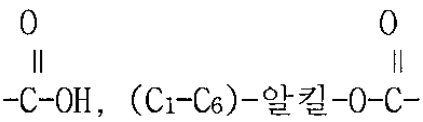
R^{13}은 수소, 페닐 또는 (C_1-C_6)알킬이거나; 또는

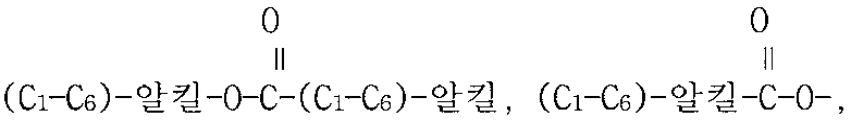
R^{12} 및 R^{13}은 그들이 결합된 탄소와 함께 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 포화 카보 사이클 환 (여기에서, 상기 스필 한이 결합된 지점 또는 그에 인접한 상기 탄소원자는 산소, 질소 또는 황으로 임의로 치환되지

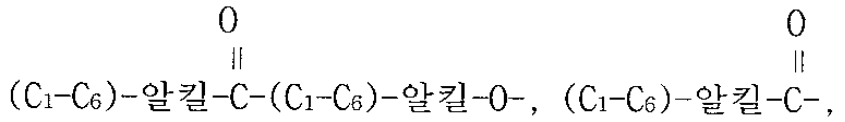
않는다)을 형성하고;

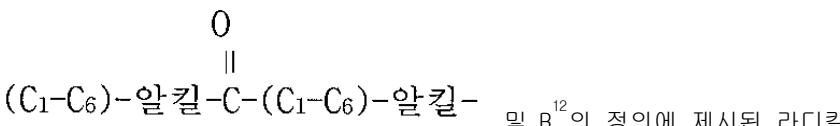
R^{14} 및 R^{15}는 수소, 하이드록시, 할로, 아미노, 옥소 (=O), 시아노, 하이드록시 -(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시-(C_1-C_6)알킬,

(C_1-C_6)-알킬아미노, 디-(C_1-C_6)알킬아미노, (C_1-C_6)-알콕시,









및 R^{12}의 정의에 제시된 라디칼로 부터 각각 독립적으로 선택되고;

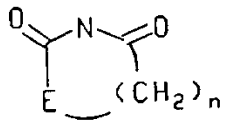
R^{16}은 , $NHCH_2R^{18}$, SO_2R^{18}, GR^{20} CO_2H 또는 R^{12}, R^{14} 및 R^{15}에 대한 정의에 나타낸 라디칼중의 하나이고;

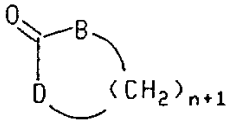
R^{17}은 옥시미노 (=NOH) 또는 R^{12}, R^{14} 및 R^{15}에 대한 정의에 나타낸 라디칼중의 하나이고;

R^{18}은 (C_1-C_6)알킬, 수소, 페닐 또는 페닐 (C_1-C_6)알킬이고;

G는 CH_2, 질소, 산소, 황 및 카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R^{20}은 피리미디닐, 벤족사졸릴, 2,3-디하이드로-3-옥소벤즈이소 설포나졸-2-일, 모르폴린-1-일, 티오모르폴린-1-일, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 푸릴, 피리딜, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 퀴놀릴, 티아졸릴, 티에닐 및 일반식





의 그룹으로부터 선택되는 모노사이클 또는 비사이클 헤테로사이클이고;

B 및 D는 탄소, 산소 및 질소로부터 선택되고, B 및 D 중 적어도 하나는 탄소가 아니고; E는 탄소 또는 질소이고; n은 1 내지 5의 정수이고; $(CH_2)_n$ 또는 $(CH_2)_{n+1}$의 탄소중 임의의 하나는 (C_1-C_6) 알킬 또는 (C_2-C_6)스피로알킬로 치환될 수도 있고, 상기 $(CH_2)_n$ 및 $(CH_2)_{n+1}$의 탄소중 임의의 2개는 1내지 2개의 탄소 원자 결합에 의해 가교될 수도 있고, 또는 $(CH_2)_n$ 및 $(CH_2)_{n+1}$ 인접 탄소의 임의의 한 쌍은 카보닐 함유환의 구성원이 아닌 1 내지 3개의 탄소와 함께 (C_3-C_5) 융합 카보사이클 환을 형성할 수도 있으나;

단, (a) m이 0이면, R^{16} 및 R^{17}중 하나는 없고 다른 하나는 수소이며, (b) R^3이 일반식 (Ⅷ)의 그룹이면, R^{14} 및 R^{15}는 동일한 탄소 원자에 결합될 수 없고, (c) R^{14} 및 R^{15}가 동일한 탄소 원자에 결합되면, R^{14} 및 R^{15} 각각은 수소, 불소, (C_1-C_6)알킬, 하이드록시-(C_1-C_6)알킬 및 (C_1-C_6)알콕시-(C_1-C_6)알킬로부터 독립적으로 선택되거나, R^{14} 및 R^{15}는 그들이 결합된 탄소와 함께 (C_3-C_6) 포화 카보사이클릭 환을 형성하여 그들이 결합한 질소-함유 환과 함께 스피로 화합물을 형성하고, (d) R^{12} 및 R^{13}은 모두 수소일 수는 없고, (e) R^{14} 및 R^{15}가 환 질소에 인접한 X^4 또는 $(CH_2)_y$의 탄소 원자에 결합되면 R^{14} 및 R^{15}는 각각 결합 지점이 탄소 원자인 치환체이어야하고, (f) R^{14}, R^{15}, R^{16} 및 R^{17} 중 어느 것도 R^{13}과 함께 환을 형성할 수 없다.

W 및 $-CH_2NR^2R^3$ 측쇄가 결합되는 일반식 (Ⅰb) 화합물의 비사이클 핵은 하기 그룹일 수 있지만 이에 제한되지 않는다: 벤족사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조이소티아졸릴, 인다졸릴,

인돌릴, 이소퀴놀리닐, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 옥신돌릴, 벤족사졸리노닐, 벤즈티아졸리노닐, 벤즈이미다졸리노닐, 벤즈이미다졸리니미닐, 디하이드로벤조티에닐-S,S- 디옥사이드, 벤즈트리아졸릴, 벤즈티아디아졸릴, 벤족사디아졸릴 및 퀴나졸리닐.

본 발명의 바람직한 실시 태양은 인간을 비롯한 포유동물의 구토증을 치료하거나 예방하는데 효과적인 양으로 하기 (1) 내지 (47) 단락에 정의된 화합물을 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 구토증을 치료하거나 예방하는 방법을 포함한다.

(1) R^3의 질소 함유 환의 2 및 3 위치의 치환체가 시스 배위인 일반식 (Ⅰa) 또는 (Ⅰb) 화합물. (R^3가 일반식 (Ⅶ) 또는 (Ⅷ)의 그룹인 경우에는, 본원에 사용된 시스 배위(cis configuration)은 3 위치의 비-수소 치환체가 R^{12}에 대해 시스인 것을 의미한다).

(2) R^3가 일반식 (Ⅲ), (Ⅶ) 또는 (Ⅸ)의 그룹이고; R^2가 수소이고; A가 페닐 또는 인돌리닐이고; W가 1 내지 5개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_3)알콕시이고; R이 티아졸릴, 이미다졸릴, 티아디아졸릴, 피롤릴 또는 옥사졸릴이고, R이 1 또는 2개의 (C_1-C_3)알킬 잔기로 임의로 치환될 수도 있는 일반식 (Ⅰa) 화합물.

(3) R^3 가 일반식 (Ⅲ), (Ⅶ) 또는 (Ⅸ)의 그룹이고; R^2가 수소이고; W 및 $-CH_2NR^2R^3$ 측쇄가 결합되는 융합 비사이클 환 시스템이 벤족사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈티아졸릴 또는 벤즈이미다졸릴이고; W가 1 내지 5개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시인 일반식 (Ⅰb) 화합물.

(4) (A) R^3가 일반식 (Ⅲ)의 그룹이고, R^9가 벤즈히드릴이거나; (b) R^3가 일반식 (Ⅶ)의 그룹이고, R^{12}가 페닐이고, R^{13}, R^{14}, R^{15} 및 R^{16}이 각각 수소이고, m이 0이고, X^4가 $-(CH_2)_3-$이거나; 또는 (c) R^3가 일반식 (Ⅸ)의 그룹이고, r이 2이고, R^{19}이 벤즈히드릴인 상기 (1), (2) 또는 (3) 단락에 정의된 화합물.

(5) (a) R^3가 일반식 (Ⅲ)의 그룹 (여기에서, 질소 함유 환의 2 및 3 위치의 치환체가 시스 배위이다)이고, R^9가 벤즈히드릴이고, A가 페닐이거나; 또는(b) R^3가 일반식 (Ⅶ)의 그룹 (여기에서, R^{12} 및 질소 함유 환의 3 위치의 치환체가 시스 배위이다)이고, A가 페닐이고, R^{12}가 페닐이고, R^2, R^{13}, R^{14}, R^{15} 및 R^{16}이 각각 수소이고, m이 0이고, W가 메톡시 또는 이소프로폭시이고, X^4가 $-(CH_2)_3-$이고, R이 티아졸릴, 이미다졸릴, 피롤릴, 옥사졸릴 또는 티아디아졸릴인 일반식 (Ⅰa) 화합물.

(6) R^3가 일반식 (Ⅸ)의 그룹 (여기에서, 질소 함유 환의 2 및 3 위치의 치환체가 시스 배위이다)이고, R^{19}가 벤즈히드릴이고, r이 2이고, W 및 $-CH_2NR^2R^3$ 측쇄가 결합되는 융합 비사이클 환이 벤즈이속사졸릴 또는 벤즈티아졸릴인 일반식 (Ⅰb) 화합물. $^{319\ 23}_{\ 2}$

(8) R^3가 일반식 (Ⅶ)의 그룹이고, R^{12}가 페닐이고, R^{13}, R^{14}, R^{15} 및 R^{16}이 각각 수소이고, m이 0이고, X^4가 $-(CH_2)_3-$이고, W 및 $-CH_2NR_2R_{\ 3}$ 측쇄가 결합되는 융합 비사이클 환 시스템이 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴 또는 벤즈이미다졸릴인 일반식 (Ⅰb) 화합물.

(9) R^3가 일반식 (Ⅶ)의 그룹이고, R^{13}, R^{14}, R^{15} 및 R^{16}이 가각 수소이고, m이 0이고, X^4가 $-(CH_2)_3-$이고, A가 페닐이고, W가 메톡시이고, R이 티아졸릴, 이미다졸릴, 티아디아졸릴 및 이속사졸리로부터 선택되는 일반식 (Ⅰa) 화합물.

(10) 하기로 부터 선택되는 일반식 (Ⅰa) 및 (Ⅰb)의 화합물 :

(2S,3S)-3-[2-메톡시-5-(2-티아졸릴)벤질]아미노-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-3-[5-(2-이미다졸릴)-2-메톡시벤질]아미노-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-3-[2-메톡시-5-(2-옥소피롤리디닐)벤질]아미노-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-3-[2-메톡시-5-(4-메틸-2-티아졸릴)벤질]아미노-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-3-[2-메톡시-5-(1,2,3-티아디아졸-4-일)벤질]아미노-2-페닐피페리딘

(2S,3S)-(6-메톡시-2-메틸-벤조티아졸-5-일메틸)-(2-페닐피페리딘-3-일)아민

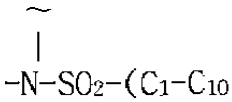
(2S,3S)-[5-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-2-메톡시벤질]-(2-페닐피페리딘-3-일)아민

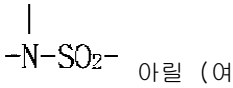
(2S,3S)-3-[2-메톡시-5-(5-옥사졸릴)벤질]아미노-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-(6-메톡시-2-메틸-벤족사졸-5-일메틸)-(2-페닐피페리딘-3-일)아민; 및

(1SR, 2SR, 3SR, 4RS)-3-[6-메톡시-3-메틸벤즈이속사졸-5-일]메틸 아미노-2-벤즈히드릴아자노르보난.

(11) R^3이 일반식 (Ⅱ), (Ⅲ), (Ⅶ) 또는 (Ⅸ)의 그룹이고; R^2가 수소이고; 환 AA가 페닐 또는 인돌리닐이고; W^1 이 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_3)알콕시이고; R^1 이 $S(O)_v$-(C_1-C_{10})알킬 (여기에서, v는 0, 1 또는 2이다), $S(O)_v$-아릴 (여기에서, v는 0, 1 또는 2이다), -O-아릴, (C_1-C_{10})알킬


알킬(여기에서, 상기 알킬 잔기의 하나 또는 둘다는 1 내지 3개의 불소 원자로 임의


로 치환된다), -N(SO_2-(C_1-C_{10})알킬)$_2$ 또는 (C_1-C_{10})알킬 아릴 (여기에서, 상기 아릴은 페닐 또는 벤질이고, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1내지 3개의 치환체로 임의로 치환될 수도 있다)인 일반식 (Ⅰc) 화합물.

(12) R^3가 일반식 (Ⅱ)의 그룹이고; o가 2이고, R^6 및 R^7이 각각 페닐인 상기 (11)단락에 정의된 바와 같은 화합물.

(13) R^3가 일반식 (Ⅶ)의 그룹이고; R^{13}, R^{14}, R^{15} 및 R^{16}이 각각 수소이고, R^{12}가 페닐이고, m이 0이고, X^4가 -(CH_2)$_3$-인 상기 (11)단락에 정의된 바와 같은 화합물.

(14) R^3가 일반식 (Ⅸ)의 그룹이고; R^{19}이 벤즈히드릴이고; r이 2인 상기 (11)단락에 정의된 바와 같은 화합물.

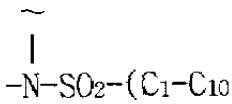
(15) R^3가 일반식 (Ⅲ)의 그룹이고; R^8이 수소가 아니고, R^9이 벤즈히드릴인 상기 (11)단락에 정의된 바와 같은 화합물.

(16) 질소 함유 환의 2 및 3 위치의 치환체가 시스 배위인 일반식 (Ⅰc) 화합물.

(17) R^3가 일반식 (Ⅱ)의 그룹 (여기에서, 질소 함유 환의 2 및 3 위치의 치환체가 시스 배위이다)이고, o가 2이고, R^6 및 R^7이 각각 페닐이고, AA 환이 페닐 또는 인돌리닐인 일반식 (Ⅰc) 화합물.

(18) R^3가 일반식 (Ⅲ)의 그룹 (여기에서, 질소 함유 환의 2 및 3 위치의 치환체가 시스 배위이다)이고, R^8이 수소가 아니고, R^9이 벤즈히드릴이고, AA환이 페닐인 일반식 (Ⅰc) 화합물.

(19) R^3이 일반식 (Ⅶ)의 그룹(여기에서, R^{12} 및 질소 함유 환의 3 위치의 치환체는 시스 배위이다)이고, 환 AA가 페닐이고, R^{12}가 페닐이고, R^2, R^{13}, R^{14}, R^{15} 및 R^{16}이 각각 수소이고; m이 0이고; X^4가-(CH_2)$_2$-또는 -(CH_2)$_3$-이고, R^1이 S(O)$_v$-(C_1-C_{10})알킬(여기에서, v는 0, 1 또는 2이다), (C_1-C_{10})알킬

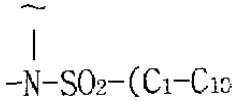

알킬 및 디-(C_1-C_6)알킬아미노로부터 선택되는 일반식 (Ⅰc) 화합물.

(20) X^4가 -(CH_2)$_2$-이고, W^1이 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시인 상기 (19)단락에 정의된 바와 같은 화합물.

(21) X^4가 -(CH_2)$_3$-이고, W^1이 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시인 상기 (19)단락에 정의된 바와 같은 화합물.

(22) R^3가 일반식 (Ⅸ)의 그룹(여기에서, 질소를 함유하는 환의 2 및 3 위치의 치환체는 시스 배위이다)이고; r이 2이고; R^{19}이 벤즈히드릴인 일반식(Ⅰc) 화합물.

(23) 환 AA가 페닐이고; W^1이 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시이고, R^1이 -S(O)$_v$-(C_1-C_{10})알킬(여기에서, v는 0, 1 또는 2이다), 디-(C_1-C_6)알킬아미노 및 (C_1-C_{10})알킬


알킬로부터 선택되는 상기 (22)단락에 정의된 바와 같은 화합물.

(24) 환 AA가 페닐이고, W^1이 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시이고; R^1이 -S(O)$_v$-


(C_1-C_{10})알킬(여기에서, v는0, 1 또는 2이다), (C_1-C_{10})알킬 로부터 선택되는 상기 (15)단락에 정의된 바와 같은 화합물.

(25) 환 AA가 페닐이고, W^1이 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시이고, R^1이 아미노, (C_1-C_6)알킬아미노 또는 디-(C_1-C_6)알킬아미노로부터 선택되는 상기 (15)단락에 정의된 바와 같은 화합물.

(26) 환 AA가 페닐이고, W^1이 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시이고, R^1이 -S(O)$_v$-

(C_1-C_{10})알킬(여기에서, v는 0, 1 또는 2이다), (C_1-C_{10})알킬 $-N(\sim)-SO_2-(C_1-C_{10})$ 알킬인 상기 (12)항에 정의된 바와 같은 화합물.

(27) 환 AA가 페닐이고, W^1이 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시이고, R^1이 아미노, (C_1-C_6)알킬아미노 또는 디-(C_1-C_6)알킬아미노로부터 선택되는 상기 (12)단락에 정의된 바와 같은 화합물.

(28) NR^2R^3을 함유하는 측쇄의 결합점에 대하여, W^1이 환 AA의 2 위치에 결합되고, R^1이 환 AA의 5 위치에 결합되는 상기 (24)단락에 정의된 바와 같은 화합물.

(29) NR^2R^3을 함유하는 측쇄의 결합점에 대하여, W^1이 환 AA의 2 위치에 결합되고, R^1이 환 AA의 5 위치에 결합되는 상기 (25)단락에 정의된 바와 같은 화합물.

(30) NR^2R^3을 함유하는 측쇄의 결합점에 대하여, W^1이 환 AA의 2 위치에 결합되고 R^1이 환 AA의 5 위치에 결합되는 상기 (26)단락에 정의된 바와 같은 화합물.

(31) NR^2R^3을 함유하는 측쇄의 결합점에 대하여, W^1이 환 AA의 2 위치에 결합되고, R^1이 환 AA의 5 위치에 결합되는 상기 (27)단락에 정의된 바와 같은 화합물.

(32) 환 AA가 페닐이고, W^1이 이소프로폭시, OCF_3,OCH_3, $OCHF_2$ 및 OCH_2CF_3로 부터 선택되고, R^1이 $-S(O)_v-$ (C_1-C_{10})알킬 (여기에서, v는 0, 1 또는 2이다), (C_1-C_{10})알킬 $-N(\sim)-SO_2-(C_1-C_{10})$ 알킬로부터 선택되는 상기 (13)단락에 정의된 바와 같은 화합물.

(33) 하기로 이루어지는 그룹으로부터 선택된 화합물:

(2S,3S)-N-(2-메톡시-5-메틸설포닐페닐)-메틸-2-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-아민;

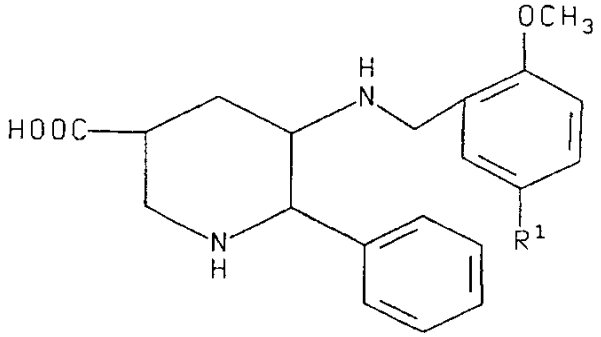
(2S,3S)-N-(2-메톡시-5-메틸티오페닐)메틸-2-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-아민;

(2S,3S)-N-(2-메톡시-5-디메틸아미노페닐)메틸-2-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-아민; 및

(2S,3S)-N-(50트리플루오로아세틸아미노-2-메톡시페닐)메틸-2-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-아민.

(34) R^3가 일반식 (Ⅶ)의 그룹이고, m이 0이고, R^{13}, R^{15}, R^{16} 및 R^{17}이 각각 수소이고, R^{12}가 페닐이고, R^{14}가 $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH$ 이고, 환 AA가 페닐이고, W^1이 (C_1-C_3)알콕시이고, R^1이 (C_1-C_5)알킬, $-SC_3$, SO_2CH_3, $SOCH_3$, (C_1-C_6)알킬아미노 및 디-(C_1-C_6)알킬아미노로부터 선택되는 일반식 (Ⅰc) 화합물.

(35) 하기 일반식을 갖는 일반식 (Ⅰc) 화합물.



(36) R^6, R^{10}, R^{11} 및 R^{13}이 페닐이고, R^8이 수소이고, R^9이 염소, 불소, 1 내지 3개의 부로 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬 또는 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시로 임의로 치환된 페닐이고, m이 0이고, n이 3 또는 4인 일반식 (Ⅰd) 화합물.

(37) 하기로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 일반식 (Ⅰd) 화합물:

(2S,3S)-3-(5-3급-부틸-2-메톡시벤질)아미노-2-(3-트리플루오로메톡시페닐)피페리딘;

(2S,3S)-3-(2-이소프로폭시-5-트리플루오로메톡시벤질)아미노-2-페닐-피페리딘;

(2S,3S)-3-(2-에톡시-5-트리플루오로메톡시벤질)아미노-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-3-(2-메톡시-5-트리플루오로메톡시벤질)아미노-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-3-(5-t-부틸-2-트리플루오로메톡시벤질)아미노-2-페닐피페리딘;

2-(디페닐메틸)-N-(2-메톡시-5-트리플루오로메톡시페닐)메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-아민;

(2S,3S)-3-[5-클로로-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질]아미노-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-3-(5-t-부틸-2-트리플루오로메톡시벤질)아미노-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-3-(2-이소프로폭시-5-트리플루오로메톡시벤질)아미노-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-3-(2-디플루오로메톡시-5-트리플루오로메톡시벤질)아미노-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-2-페닐-3-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시벤질)아미노피페리딘; 및

(2S,3S)-2-페닐-3-(2-트리플루오로메톡시벤질)]아미노피페리딘.

(38) R^3이 일반식 (II)의 그룹 (여기에서, o는 2 또는 3이다)이고, R^6 및 R^7이 각각 페닐 또는 치환된 페닐인 일반식 (Id) 화합물.

(39) R^3이 일반식 (III)의 그룹이고, R^8이 수소이고, R^9이 페닐 치환된 또는 페닐인 일반식 (Id) 화합물.

(40) R^3이 일반식 (IV)의 그룹 (여기에서, l은 1 또는 2이다)이고, R^{10} 및 R^{11}이 각각 페닐 또는 치환된 페닐인 일반식 (Id) 화합물.

(41) R^3이 일반식 (V)의 그룹 (여기에서, n은 0 또는 1이다)이고, R^{10} 및 R^{11}이 각각 페닐 또는 치환된 페닐인 일반식 (Id) 화합물.

(42) R^3이 일반식 (VI)의 그룹 (여기에서, p는 1이다)이고, R^{10} 및 R^{11}이 각각 페닐 또는 치환된 페닐인 일반식 (Id) 화합물.

(43) R^3이 일반식 (VII)의 그룹 (여기에서, q는 2, 3 또는 4이다)이고, m은 0이고, R^{12}가 페닐 또는 치환된 페닐인 일반식 (Id) 화합물.

(44) R^3이 일반식 (VIII)의 그룹 (여기에서, y는 0 또는 1이고, x는 0 또는 1이고, z는 3 또는 4이다)이고, m은 0이고, R^{12}가 페닐 또는 치환된 페닐인 일반식 (Id) 화합물.

(45) R^3이 일반식 (VII)의 그룹이고, R^6, R^{14}, R^{13}, R^{16} 및 R^{15}이 수소이고, R^{12}가 페닐이고, X^1이 2-메톡시이고, X^2 및 X^3가 수소, 염소, 불소, 메틸, (C_1-C_6)알콕시 및 트리플루오로메탄으로부터 독립적으로 선택되고, m은 0이고, q가 3 또는4인 일반식 (Id) 화합물.

(46) R^3가 일반식 (VII)의 그룹이고, 상기 화합물이 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 일반식 (Id) 화합물:

시스-3-(2-클로로벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

시스-3-(2-트리플루오로메틸벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

시스-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-(2-플루오로페닐)-피페리딘;

시스-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-(2-클로로페닐)-피페리딘;

시스-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-(2-메틸페닐)-피페리딘;

시스-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-(3-메톡시페닐)-피페리딘;

시스-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-(3-플루오로페닐)-피페리딘;

시스-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-(3-클로로페닐)-피페리딘;

시스-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

시스-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-(3-메틸페닐)-피페리딘;

시스-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-(4-플루오로페닐)-피페리딘;

시스-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-(3-티에닐)-피페리딘;

시스-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-페닐아자사이클로헵탄;

3-(2-메톡시벤질아미노)-4-메틸-2-페닐-피페리딘;

3-(2-메톡시벤질아미노)-5-메틸-2-페닐-피페리딘;

3-(2-메톡시벤질아미노)-6-메틸-2-페닐-피페리딘;

(2S,3S)-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-1-(5-카보에톡시펜트-1-일)-3(2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-1-(6-하이드록시-헥스-1-일)-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-1-(4-하이드록시-4-페닐부트-1-일)-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-1-(4-옥소-4-페닐부트-1-일)-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-1(5,6-디하이드록시헥스-1-일)-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

시스-3-(5-플루오로-2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부트-1-일]-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-1-[4-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시부트-1-일]-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

시스-3-(2-메톡시-5-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-1-(4-벤질아미도부트-1-일)-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

시스-3-(2-메톡시나프트-1일메틸아미노)-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-3-(2-메톡시벤질아미노)-1-(5-N-메틸카복사미도펜트-1-일)-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-1-(4-시아노부트-1-일)-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-1-[4-(2-나프타미도)부트-1-일]-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-1-(5-벤즈아미도펜트-1-일)-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-1-(5-아미노펜트-1-일)-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-3-(5-클로로-2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-3-(2,5-디메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

시스-3-(3,5-디플루오로-2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

시스-3(4,5-디플루오로-2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

시스-3-(2,5-디메톡시벤질아미노)-1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부트-1-일]-2-페닐피페리딘;

시스-3-(5-클로로-2-메톡시벤질아미노)-1-[5,6-디하이드록시헥스-1-일)-2-페닐피페리딘;

시스-1-(5,6-디하이드록시헥스-1-일)-3-(2,5-디메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

시스-2-페닐-3-[2-(프로프-2-일옥시)벤질아미노]피페리딘;

시스-3-(2,5-디메톡시벤질)아미노-2-(3-메톡시페닐)피페리딘 하이드로클로라이드;

시스-3-(5-클로로-2-메톡시벤질)아미노-2-(3-메톡시페닐)피페리딘 디하이드로클로라이드;

시스-3-(5-클로로-2-메톡시벤질)아미노-2-(3-클로로페닐)피페리딘 디하이드로클로라이드;

3-(2-메톡시벤질아미노)-2,4-디페닐피페리딘;

시스3-(2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피롤리딘;

(2S,3S)-3-(5-에틸-2-메톡시벤질)아미노-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-3-(5-n-부틸-2-메톡시벤질)아미노-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-3-(2-메톡시-5-n-프로필벤질)아미노-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-3-(5-이소프로필-2-메톡시벤질)아미노-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-3-(5-s-부틸-2-메톡시벤질)아미노-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-3-(5-t-부틸-2-메톡시벤질)아미노-2-페닐피페리딘; 및

(2S,3S)-3-(2-메톡시-5-페닐벤질)아미노-2-페닐피페리딘.

(47) R^3가 일반식 (II) 또는 (III)의 그룹이고, 상기 화합물이 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 일반식 (Id) 화합물:

(2S,3S)-N-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)메틸-2-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-아민;

(2S,3S)-N-(5-t-부틸-2-메톡시페닐)메틸-2-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-아민;

(2S,3S)-N-(5-메틸-2-메톡시페닐)메틸-2-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-아민;

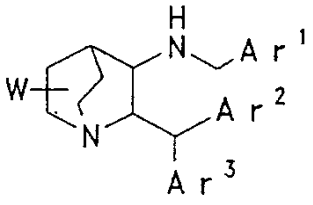
(2S,3S)-N-(5-에틸--메톡시페닐)메틸-2-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-아민;

(2S,3S)-N-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)메틸-2-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-아민;

(2S,3S)-N-(5-s-부틸-2-메톡시페닐)메틸-2-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-아민; 및

(2S,3S)-N-(5-n-프로필-2-메톡시페닐)메틸-2-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-아민.

본 발명은 또한 인간을 비롯한 포유동물의 구토증을 치료하거나 예방하는데 효과적인 양의 하기 일반식 (X) 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 포유동물에게 투여함을 포함하는, 인간을 비롯한 포유동물의 구토증을 치료하거나 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.



(X)

상기식에서,

W는 Y 또는 $X(CH_2)_n$이고;

Y는 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_2-C_6)알케닐 또는 임의로 치환된 (C_3-C_8)사이클로알킬이고;

X는 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시, $CONR^1R^2$, CO_2R^1, CHR^1OR^2, $CHR^1NR^2R^3$, COR^1, $CONR^1OR^2$ 또는 임의로 치환된 아릴이고, 상기 아릴은 페닐, 나프틸, 피리딜, 퀴놀릴, 티에닐, 푸릴, 페녹시페닐, 옥사졸릴, 테트라졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴 및 피라졸릴로 부터 선택되고; n은 0 내지 6의 정수이고;

Ar^1, Ar^2 및 Ar^3는 각각 독립적으로 임의로 치환된 아릴이고, 상기 아릴은 페닐, 나프틸, 피리딜, 퀴놀릴, 티에닐, 푸릴, 페녹시페닐, 옥사졸릴, 테트라졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴 및 피라졸릴로 부터 선택되고;

R^1, R^2 및 R^3은 수소, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시, 임의로 치환된 (C_3-C_8)사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴 (이때, 아릴은 페닐, 나프틸, 피리딜, 퀴놀릴, 티에닐, 푸릴, 페녹시페닐, 옥사졸릴, 테트라졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴 및 피라졸릴중에서 선택된다) 및 임의로 치환된 (C_1-C_5)헤테로 사이클릭 그룹 (이때, (C_1-C_5)헤테로사이클 그룹은 피롤리디노, 피페리디노, 모르폴리노, 피페라지닐 및 티아모르폴리노로부터 선택된다)중에서 독립적으로 선택되고;

상기 치환된 알킬, 알케닐, 사이클로알킬 및 알콕시 그룹상의 치환체들은 할로, 니트로, 아미노, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 트리플루오로메틸 및 트리플루오로 메톡시로 부터 독립적으로 선택되고;

상기 치환된 (C_1-C_5) 헤테로사이클 그룹상의 치환체들은 상기 환 상의 황 또는 질소 원자상에 결합되어 있고, 산소, 이-산소 및 (C_1-C_4)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

상기 치환된 Ar^1 그룹상의 치환체들은 1 내지 3개의 할로 그룹으로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 1 내지 3개의 할로 그룹으로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)알킬설피닐, (C_2-C_6)알케닐, (C_1-C_6)알킬티오, (C_1-C_6)알킬설포닐, (C_1-C_6)알킬설포닐아미노, 및 (C_1-C_6)알킬아미노 (여기에서, 하나 또는 둘다의 알킬 그룹은 (C_1-C_6)알킬설포닐 또는 (C_1-C_6)알킬설피닐 그룹으로 임의로 치환될 수도 있다)로 부터 독립적으로 선택되고;

상기 치환된 Ar^2 및 Ar^3 그룹상의 치환체들은 (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, (C_1-C_4)알킬설피닐, 디-(C_1-C_6)알킬아미노, 트리플루오로메틸 및 트리플루오로 메톡시로 부터 독립적으로 선택되나; 단, Y가)비치환되거나 (C_1-C_4)알킬로 치환되면, 상기 퀴누클리딘 환의 4-위치 또는 6-위치에 결합된다.

본 발명의 바람직한 실시 태양은 인간을 비롯한 포유동물의 구토증을 치료하거나 예방하는데 효과적인 양의 하기(48) 내지 (53)항에 정의된 화합물을 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 구토증을 치료하거나 예방하는 방법을 포함한다.

(48) W가 $X(CH_2)_n$인 일반식 (X)의 화합물.

(49) W가 Y인 일반식 (X)의 화합물.

(50) Ar^1이 치환된 아릴이고 W가 Y인 일반식 (X)의 화합물.

(51) Ar^1이 일치환, 이치환, 삼치환된 페닐이고, W가 Y인 일반식 (X)의 화합물.

(52) Ar^1이 2-위치 및 5-위치에서 이치환된 페닐이고, W가 Y인 일반식 (X)의 화합물.

(53) Ar^1이 파라메톡시페닐이고, Ar^2 및 Ar^3가 각각 페닐이고, W가 Y인 일반식 (X)의 화합물.

(54) 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된 일반식 (X) 화합물:

(3R,4S,5S,6S)-N,N-디에틸-5-(5-이소프로필-2-메톡시-벤질아미노0-6-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-카복스아미드;

(3R,4S,5S,6S)-N,N-디에틸-5-(2,5-디메톡시벤질아미노)-6-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄카복스아미드;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-이소프로필-2-메톡시벤질아미노)-6-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-카복실산;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-메톡시-2-메틸티오벤질아미노)-6-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-카복실산;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-디메톡시벤질아미노)-6-디페닐메틸-1-아자비사이클로-[2.2.2]옥탄-3-카복실산;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-메톡시-5-메틸벤질아미노)-6-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-카복실산;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-에틸-2-메톡시벤질아미노)-6-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-카복실산;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-메톡시-5-n-프로필벤질아미노)-6-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-카복실산;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-s-부틸-2-메톡시벤질아미노)-6-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-카복실산;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-N-메틸-메탄설포닐아미노-2-메톡시-벤질아미노)-6-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-카복실산;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-메톡시-5-메틸설피닐벤질아미노)-6-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-카복실산;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-메톡시-5-트리플루오로메톡시벤질아미노)-6-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-카복실산;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-메톡시-5-메틸설포닐벤질아미노)-6-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-카복실산;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-디메틸아미노-2-메톡시벤질아미노)-6-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-카복실산;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-이소프로필-2-메톡시벤질아미노)-6-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복실산;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-메톡시-5-메틸티오벤질아미노)-6-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복실산;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-디메톡시벤질아미노)-6-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복실산;

(3R,4S,5S,5S)-5-(2-메톡시-5-메틸벤질아미노)-6-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복실산;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-에틸-2-메톡시벤질아미노)-6-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복실산;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-메톡시-5-n-프로필벤질아미노)-6-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복실산;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-s-부틸-2-메톡시벤질아미노)-6-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복실산;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-N-메틸메탄설포닐아미노-2-메톡시벤질-아미노)-6-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복실산;

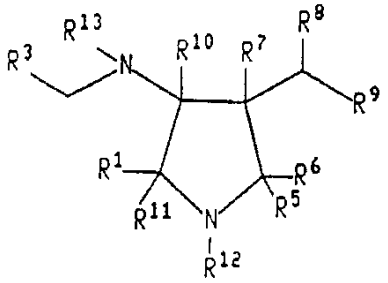
(3R,4S,5S,6S)-5-(2-메톡시-5-메틸설피닐벤질-아미노)-6-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복실산;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-메톡시-5-트리플루오로메톡시벤질)아미노-6-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복실산;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-메톡시-5-메틸설포닐벤질아미노)-6-디페닐멜틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복실산; 및

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-디메틸아미노-2-메톡시벤질아미노)-6-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복실산.

본 발명은 또한 인간을 비롯한 포유동물의 구토증을 치료하거나 예방하는데 효과적인 양의 하기 일반식(XI) 화합물 또는그의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 포유동물에게 투여함을 포함하는, 인간을 비롯한 포유동물의 구토증을 치료하거나 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.



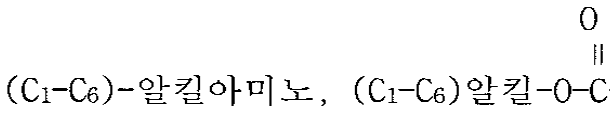
(XI)

상기식에서,

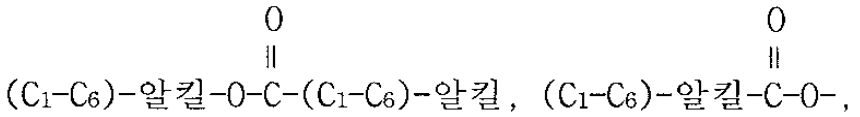
R^1은 수소; (C_1-C_6)직쇄 또는 분지된 알킬; 하나의 탄소 원자가 질소, 산소 또는 황으로 임의로 치환될 수도 있는 (C_3-C_7)사이클로알킬; 페닐, 비페닐, 인다닐 및 나프틸로 부터 선택되는 아릴; 티에닐, 푸릴, 피

리딜, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴 및 퀴놀릴로 부터 선택되는 헤테로아릴; 페닐-(C_2-C_6)알킬, 벤즈히드릴, 및 벤질중에서 선택되고, 상기 각각의 아릴 및 헤테로아릴 그룹, 및 상기 벤질, 페닐-(C_2-C_6)알킬 및 벤즈히드릴의 페닐 잔기는 할로, 니트로, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, 아미노,

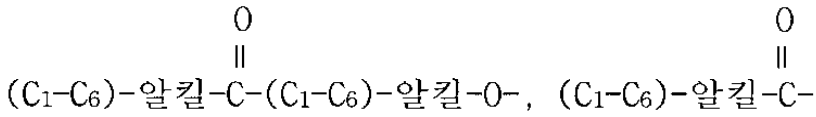
트리할로알콕시 (예 : 트리플루오로메톡시),



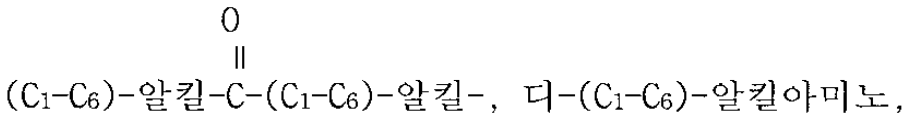
(C_1-C_6)-알킬아미노, (C_1-C_6)알킬-O-C-,



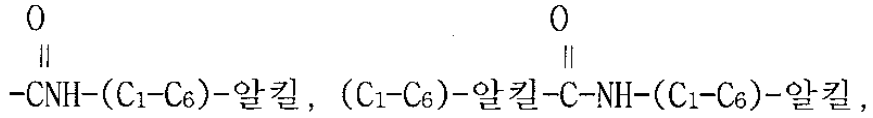
(C_1-C_6)-알킬-O-C-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬-C-O-,



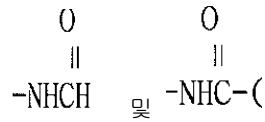
(C_1-C_6)-알킬-C-(C_1-C_6)-알킬-O-, (C_1-C_6)-알킬-C-,



(C_1-C_6)-알킬-C-(C_1-C_6)-알킬-, 디-(C_1-C_6)-알킬아미노,



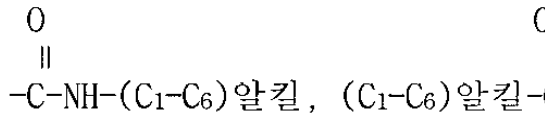
-CNH-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬-C-NH-(C_1-C_6)-알킬,



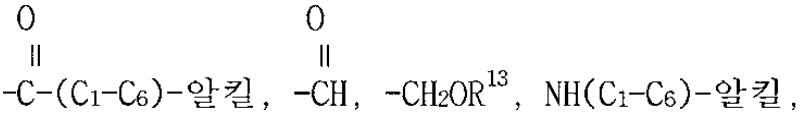
-NHCH 및 -NHC-(C_1-C_6) 알킬로 부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수도 있고; 상기 벤즈히드릴의 페닐 잔기중 하나는 나프틸, 티에닐, 푸릴 또는 피리딜로 임의로 치환될 수도 있고;

R^3은 페닐 및 나프틸로부터 선택되는 아릴; 인다닐, 티에닐, 푸릴, 피리딜, 티아졸릴, 이소티아졸리, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴 및 퀴놀릴로 부터 선택되는 헤테로아릴; 탄소 원자의 하나가 질소, 산소 또는 황으로 임의로 치환될 수도 있는 (C_3-C_7)사이클로알킬이고; 상기 각각의 아릴 및 헤테로아릴 그룹은 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수도 있고, 상기 (C_3-C_7)사이클로알킬은 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환될 수도 있고, 상기 치환체 각각은 할로, 니트로, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 1 내지 3개의 불소 원자로 치환된 (C_1-C_6)알콕시, 아미노,

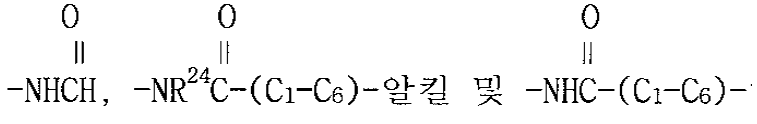
페닐, 트리할로알콕시 (예 : 트리플루오로메톡시), (C^1-C^6)-알킬아미노,



-C-NH-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬-C-,



-C-(C_1-C_6)-알킬, -CH, $-CH_2OR^{13}$, NH(C_1-C_6)-알킬,



-NHCH, $-NR^{24}$C-(C_1-C_6)-알킬 및 -NHC-(C_1-C_6)- 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R^5와 R^6중 하나는 수소이고, 나머지 하나는 하이드록시메틸, 수소, (C_1-C_3)알킬, (C_1-C_8)아실옥시-(C_1-C_3)알킬, (C_1-C_8)알콕시메틸 및 벤질옥시메틸중에서 선택되고;

R^7 및 R^8은 수소, (C_1-C_3)알킬 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고;

R^9는 메틸, 하이드록시메틸, $HC(=O)-$, $R^{14}R^{15}NCO_2CH_2-$

$R^{16}OCO_2CH_2-$, (C_1-C_4)알킬$-CO_2CH_2-$, $CONR^{17}R^{18}$, $R^{17}R^{18}NCO_2-$, $R^{19}OCO_2-$, $C_6H_5CH_2CO_2CH_2-$, (C_1-C_4)알킬$-CH(OH)-$, $C_6H_5CH(OH)-$, $C_6H_5CH_2CH(OH)-$, CH_2할로, $R^{20}SO_2OCH_2$, $-CO_2R^{16}$ 및 $R^{21}CO_2-$로부터 선택되고;

R^{10} 및 R^{11}은 수소, (C_1-C_3)알킬 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고;

R^{12}는 수소, 벤질 또는 일반식 $R^{22}-(CH_2)_m-$ (R^{23} 치환) 의 그룹이고:

m은 0 내지 12의 정수이고, 상기 $(CH_2)_m$ 중의 탄소-탄소 단일 결합 (여기에서 상기 결합의 양쪽 탄소 원자는 서로 또 상기 $(CH_2)_m$ 쇄중의 다른 탄소원자와 결합되어 있다)중의 임의의 하나는 탄소-탄소 이중 결합 또는 탄소-탄소 삼중 결합으로 임의로 치환 될 수도 있고, 상기 $(CH_2)_m$의 탄소 원자중의 임의의 하나는 R^{23}으로 임의로 치환될 수도 있고;

R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21} 및 R^{24}는 수소, (C_1-C_3)알킬 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고;

R^{22} 및 R^{23}은 수소, 하이드록시, 할로, 아미노, 카복시, 카복시-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬아미노, 디-(C_1-C_6)아킬아미노,

(C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)알킬 $-O-C(=O)-$,

(C_1-C_6)-알킬 $-O-C(=O)-$ (C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬 $-C(=O)-$,

(C_1-C_6)알킬 $-C(=O)-(C_1-C_6)-$알킬-O-, (C_1-C_6)-알킬 $-C(=O)-$,

(C_1-C_6)-알킬 $-C(=O)-$ (C_1-C_6)-알킬-, (C_1-C_6) 직쇄 또는 분지된 알킬, 하나의 탄소 원자가 질소, 산소 또는 황으로 임의로 치환될 수도 있는 (C_3-C_7)사이클로알킬; 페닐 및 나프틸로 부터 선택되는 아릴; 인다닐, 티에닐, 푸릴, 피리딜, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴 및 퀴놀릴로 부터 선택된 헤테로아릴; 페닐-(C_2-C_6)알킬, 벤즈히드릴, 및 벤질중에서 독립적으로 선택되고, 상기 각각의 아릴 및 헤테로아릴 그룹, 및 상기 벤질, 페닐-(C_2-C_6)알킬 및 벤즈히드릴의 페닐 잔기는 할로, 니트로, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된

(C_1-C_6)알콕시, 트리플루오로메틸, 아미노,

(C_1-C_6)-알킬아미노, (C_1-C_6)알킬$-O-C(=O)-$,

(C_1-C_6)-알킬$-O-C(=O)-(C_1-C_6)$-알킬, (C_1-C_6)-알킬$-C(=O)-O-$,

O O
‖ ‖
(C_1-C_6)-알킬-C-(C_1-C_6)-알킬-O-, (C_1-C_6)-알킬-C-,

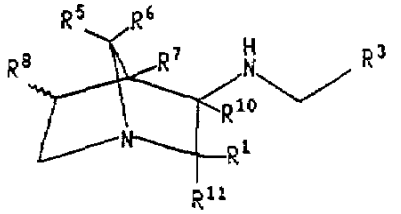
O
‖
(C_1-C_6)-알킬-C-(C_1-C_6)-알킬-, 디-(C_1-C_6)-알킬아미노,

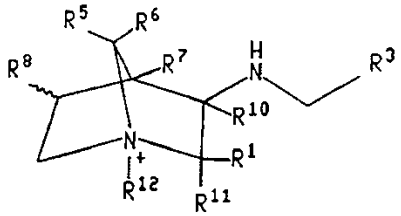
O O
‖ ‖
-CNH-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬-C-NH-(C_1-C_6)-알킬,

O O
‖ ‖
-NHCH 및 -NHC-(C_1-C_6)알킬로 부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되고; 상기 벤즈히드릴의 페닐 잔기중 하나는 나프틸, 티에닐, 푸릴 또는 피리딜로 임의로 치환될 수도 있고; 또는

R^9는 R^9가 결합된 탄소 원자, 피롤리딘 환의 질소원자, R^7이 결합된 탄소 원자 및 R^5 및 R^6이 결합된 탄소 원자와 함께 제2의 피롤리딘환을 형성하나; 단, R^9 는 R^9가 결합된 탄소 원자, 필롤리딘 환의 질소원자, R^7이 결합된 탄소 원자 및 R^5 및 R^6이 결합된 탄소 원자와 함께 제2의 피롤리딘환을 형성하면(그리하여 브리지헤드(bridgehead) 질소를 함유한 비사이클 구조를 형성하면) R^{12}는 존재하지 않거나 존재하여, 제2의 피롤리딘 환의 질소는 양전하를 띈다.

두 개의 피롤리딘 환을 함유하는 일반식 (XI) 화합물은 R^{12}가 존재하거나 부재함에 따라서 하기의 두 구조식 중 하나로 나타낼 수 있다.





본 발명의 바람직한 실시 태양은 인간을 비롯한 포유동물의 구토증을 치료하거나 예방하는데 효과적인 양의 하기 (55) 내지 (59)단락에 정의된 화합물을 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 구토증을 치료하거나 예방하는 방법을 포함한다.

(55) R^1이 벤즈히드릴인 일반식 (XI) 화합물.

(56) R^1이 디페닐메틸이고, R^3가 페닐 또는 인다닐로부터 선택된 아릴 (여기에서, 상기 아릴 그룹 각각은 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환될 수도 있다)이고, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{10} 및 R^{11}이 각각 수소이고, R^9가 하이드록시메틸, 메톡시메틸, $-CO_2R^{16}$, $-CONR^{17}R^{18}$, $R^{14}R^{15}NCO_2CH_2-$, $R^{16}OCO_2CH_2-$, (C_1-C_4)알킬$-CO_2CH_2-$, $C_6H_5CH_2CO_2CH_2-$, $-CH_2$할로 및 $R^{20}SO_2OCH_2-$로부터 선택되고, R^{12}가 수소 또는 벤질인 일반식 (XI) 화합물.

(57) R^1이 페닐이고, R^3가 페닐 또는 인다닐로부터 선택된 아릴 (여기에서, 상기 아릴 그룹 각각은 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환될 수도 있다)이고, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{10} 및 R^{11}이 각각 수소이고, R^9가 하이드록시메틸, 메톡시메틸, $-CO_2R^{18}$, $-CONR^{17}R^{18}$, $R^{14}R^{15}NCO_2CH_2CH_2-$, $R^{16}OCO_2CH_2-$, (C_1-C_4)알킬$-CO_2CH_2-$, $-CH_2$할로 및 $R^{20}SO_2OCH_2-$로부터 선택되고, R^{12}가 수소 또는 벤질인 일반식 (XI) 화합물.

(58) R^1이 디페닐메릴이고, R^3가 페닐 또는 인다닐로부터 선택된 아릴 (여기에서, 상기 아릴 그룹 각각은 1, 2 또는 3개 치환체로 임의로 치환될 수도 있다)이고, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{10}, R^{11} 및 R^{13}이 각각 수소이고, R^9가 그것이 결합된 탄소, 피롤리딘 환의 질소, R^7이 결합한 탄소 원자, R^5 및 R^6이 결합한 탄소 원자와 함

께 제 2의 피롤리딘 환 (따라서 브리지헤드 질소를 함유한 비사이클 구조를 형성한다)을 형성하는 일반식 (XI) 화합물.

(59) 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된 일반식 (XI) 화합물:

(2S, 3S, 4R)-2-디페닐메틸-3-[(2-메톡시-4,5-디메틸페닐)메틸아미노]-4-(2-하이드록시에틸)피롤리딘;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-디페닐메틸-3-[(2-메톡시-4,5-디메틸페닐)메틸아미노]-4-(2-하이드록시에틸)피롤리딘;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-디페닐메틸-3-[(2-메톡시-(메틸에틸)페닐)메틸아미노]-4-(카보메톡시메틸)피롤리딘;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-디페닐메틸-3-[(2-메톡시-(메틸에틸)페닐)메틸아미노]-4-(카복시메틸)피롤리딘;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-디페닐메틸-3-[(2-메톡시-5-(메틸에틸)페닐)메틸아미노]-4-(2-디메틸아미노카바모일에틸)피롤리딘;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-디페닐메틸-3-[(2-트리플루오로메톡시페닐)메틸아미노]-4(2-하이드록시에틸)피롤리딘;

(2S, 3S, 4R)-2-디페닐메틸-3-[(2-메톡시-5-(1,1-디메틸에틸)페닐)메틸아미노]-4-(2-하이드록시에틸)피롤리딘;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-디페닐메틸-3-[(2-메톡시-5-(1,1-디메틸에틸)페닐)메틸아미노]-4-(2-메톡시에틸)피롤리딘;

(2S, 3S, 4R)-2-디페닐메틸-3-[(2-메톡시-5-메틸에틸)페닐)메틸아미노]-4-(2-하이드록시에틸)피롤리딘;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-디페닐메틸-3-[(2-메톡시-5-메틸에틸)페닐)메틸아미노]-4-(2-메톡시에틸)피롤리딘;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-디페닐메틸-3-[(2-메틸-5-(1,1-디메틸에틸)페닐)메틸아미노]-4-(2-하이드록시에틸)피롤리딘;

(1SR, 2SR, 3SR, 4RS)-1-아자-2-디페닐메틸-3-[(2-메톡시-4,5-디메틸페닐)-메틸아미노]-비사이클로[2.2.1]헵탄;

(1SR, 2SR, 3SR, 4RS)-1-아자-2-디페닐메틸-3-[(2-메톡시페닐)메틸아미노]비사이클로[2.2.1]헵탄;

(1SR, 2SR, 3SR, 4RS)-1-아자-2-디페닐메틸-3-[(2-메톡시-5-(1,1-디메틸에틸)페닐)메틸아미노]비사이클로[2.2.1]헵탄;

(1SR, 2SR, 3SR, 4RS)-1-아자-2-디페닐메틸-3-[(2-메톡시-5-트리플루오로메톡시페닐)메틸아미노]비사이클로[2.2.1]헵탄;

(1SR, 2SR, 3SR, 4RS)-1-아자-2-디페닐메틸-3-[(2-메톡시-5-(1-메틸에틸)페닐)메틸아미노]비사이클로[2.2.1]헵탄;

(1SR, 2SR, 3SR, 4RS)-1-아자-2-디페닐메틸-3-[(2-메톡시-5-프로필페닐)메틸아미노]비사이클로[2.2.1]헵탄;

(1SR, 2SR, 3SR, 4RS)-1-아자-2-디페닐메틸-3-[(2-메톡시-5-(1-메틸프로필)페닐)메틸아미노]비사이클로[2.2.1]헵탄;

(1SR, 2SR, 3SR, 4RS)-1-아자-2-페닐-3-[(2-메톡시페닐)메틸아미노]비사이클로[2.2.1]헵탄;

(1SR, 2SR, 3SR, 4RS)-1-아자-2-메틸-3-[(2-메톡시-5-플루오로메톡시페닐)메틸아미노]비사이클로[2.2.1]헵탄;

(2SR, 3SR, 4RS)-N-1-페닐메틸-2-디페닐메틸-3-[(2-메톡시페닐)메틸아미노]-4-(2-하이드록시에틸)피롤리딘;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-디페닐메틸-3-[(2-메톡시페닐)메틸아미노]-4-(2-하이드록시에틸)피롤리딘;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-디페닐메틸-3-[(2-메톡시-5-(1,1-디메틸에틸)페닐)메틸아미노]-4-(2-하이드록시에틸)피롤리딘;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-디페닐메틸-3-[(2-메톡시-5-트리플루오로메톡시페닐)메틸아미노]-4-(2-하이드록시에틸)피롤리딘;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-디페닐메틸-3-[(2-메톡시-5-(1-메틸에틸)페닐)메틸아미노]-4-(2-하이드록시에틸)피롤리딘;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-디페닐메틸-3-[(2-메톡시-5-프로필페닐)메틸아미노]-4-(2-하이드록시에틸)피롤리딘;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-디페닐메틸-3-[(2-메톡시-5-(1-메틸-1-프로필)페닐)메틸아미노]-4-(2-하이드록시에틸)피롤리딘;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-디페닐메틸-3-[(2-트리플루오로메톡시-5-(1,1-디메틸에틸)페닐)메틸아미노]-4-(2-하이드록시에틸)피롤리딘;

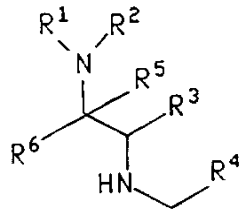
(2SR, 3SR, 4RS)-2-디페닐메틸-3-[(2-메톡시-5-클로로페닐)메틸아미노]-4-(2-하이드록시에틸)피롤리딘;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-페닐-3-[(2-메톡시-페닐)메틸아미노]-4-(2-하이드록시에틸)피롤리딘;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-페닐-3-[(2-메톡시-5-(1,1-디메틸에틸)페닐)메틸아미노]-4-(2-하이드록시에틸)피롤리딘; 및

(2SR, 3SR, 4RS)-2-페닐-3-[(2-메톡시-5-트리플루오로메톡시페닐)메틸아미노]-4-(2-하이드록시에틸)피롤리딘.

본 발명은 또한 인간을 비롯한 포유동물의 구토증을 치료하거나 예방하는데 효과적인 양의 하기 일반식(XII) 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 포유동물에게 투여함을 포함하는, 인간을 비롯한 포유동물의 구토증을 치료하거나 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

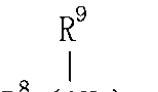


XII

상기식에서,

R^1은 수소, (C_1-C_8) 알킬, 2개의 융합 환을 함유하는 포화된 (C_6-C_{10}) 카보사이클 환 시스템, 2개의 환을 함유하는 포화된 (C_6-C_{10}) 카보사이클 가교된 환 시스템, 또는 벤질의 페닐 잔기가 할로, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬 및 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_8)알콕시로부터 독립적으로 선택되는

하나이상의 치환체로 임의로 치환될 수도 있는 벤질이고;

R^2는 수소, 벤질 또는 일반식  의 그룹이고:

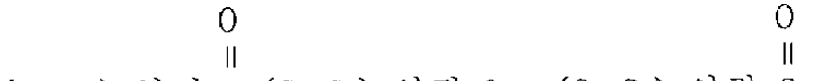
m은 0 내지 12의 정수이고, 상기 $(CH_2)_m$ 중의 탄소-탄소 단일 결합 (여기에서 상기 결합의 양쪽 탄소 원자는 서로 또 상기 $(CH_2)_m$ 쇄중의 다른 탄소원자와 결합되어 있다)중의 임의의 하나는 탄소-탄소 이중 결합 또는 탄소-탄소 삼중 결합으로 임의로 치환 될 수도 있고, 상기 $(CH_2)_m$의 탄소 원자중의 임의의 하나는 R^9로 임의로 치환될 수도 있고;

R^8 및 R^9는 수소, 하이드록시, 할로, 아미노, 카복시, 카복시-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬아미노, 디-(C_1-C_6)알킬아미노,

(C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)알킬-O-C-,

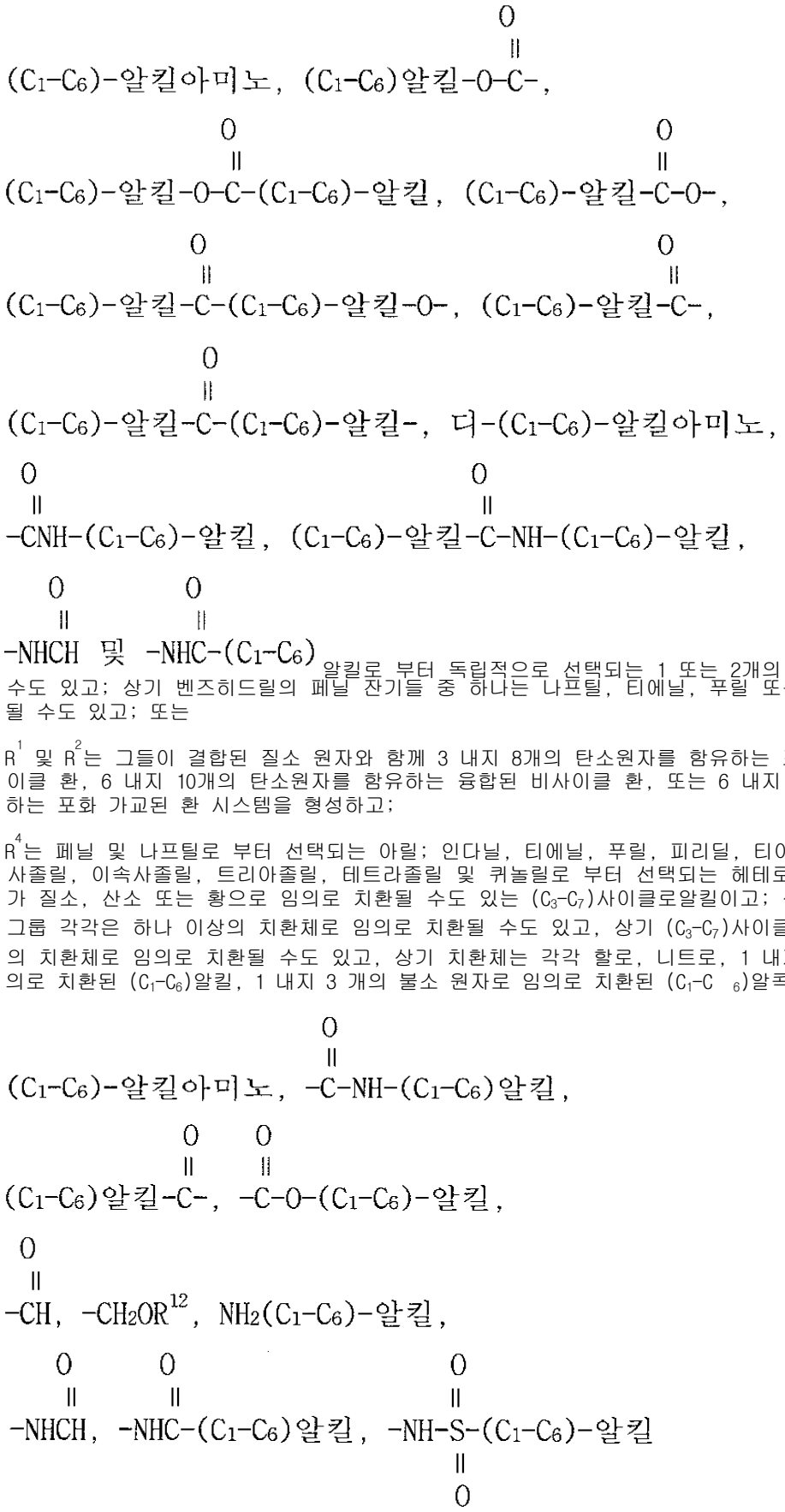


(C_1-C_6)-알킬-O-C-(C_1-C_6)알킬-O-, (C_1-C_6)-알킬-C-O-,



(C_1-C_6)-알킬-C-(C_1-C_6)-알킬-O-, (C_1-C_6)-알킬-C-,

(C_1-C_6) 직쇄 또는 분지된 알킬, 하나의 탄소원자가 질소, 산소 또는 황으로 임의로 치환될 수도 있는 (C_3-C_7)사이클로알킬; 페닐 및 나프틸로 부터 선택되는 아릴; 인다닐, 티에닐, 푸릴, 피리딜, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴 및 퀴놀릴로 부터 선택되는 헤테로아릴; 페닐-(C_2-C_6)알킬, 벤즈히드릴, 및 벤질중에서 독립적으로 선택되고, 상기 각각의 아릴 및 헤테로아릴 그룹, 및 벤질, 페닐-(C_2-C_6)알킬 및 벤즈히드릴의 페닐 잔기는 할로, 니트로, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시, 트리플루오로메틸, 아미노,



(C_1-C_6)-알킬아미노, (C_1-C_6)알킬-O-C-,

(C_1-C_6)-알킬-O-C-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬-C-O-,

(C_1-C_6)-알킬-C-(C_1-C_6)-알킬-O-, (C_1-C_6)-알킬-C-,

(C_1-C_6)-알킬-C-(C_1-C_6)-알킬-, 디-(C_1-C_6)-알킬아미노,

-CNH-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬-C-NH-(C_1-C_6)-알킬,

-NHCH 및 -NHC-(C_1-C_6)

알킬로 부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환될 수도 있고; 상기 벤즈히드릴의 페닐 잔기들 중 하나는 나프틸, 티에닐, 푸릴 또는 피리딜로 임의로 치환될 수도 있고; 또는

R^1 및 R^2는 그들이 결합된 질소 원자와 함께 3 내지 8개의 탄소원자를 함유하는 포화 또는 불포화 모노사이클 환, 6 내지 10개의 탄소원자를 함유하는 융합된 비사이클 환, 또는 6 내지 10개의 탄소원자를 함유하는 포화 가교된 환 시스템을 형성하고;

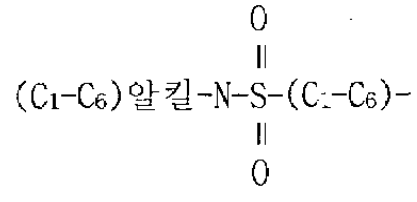
R^4는 페닐 및 나프틸로 부터 선택되는 아릴; 인다닐, 티에닐, 푸릴, 피리딜, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴 및 퀴놀릴로 부터 선택되는 헤테로아릴; 탄소 원자의 하나가 질소, 산소 또는 황으로 임의로 치환될 수도 있는 (C_3-C_7)사이클로알킬이고; 상기 아릴 및 헤테로아릴 그룹 각각은 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수도 있고, 상기 (C_3-C_7)사이클로알킬은 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환될 수도 있고, 상기 치환체는 각각 할로, 니트로, 1 내지 3개의 부로 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 1 내지 3 개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시, 페닐, 아미노,

(C_1-C_6)-알킬아미노, -C-NH-(C_1-C_6)알킬,

(C_1-C_6)알킬-C-, -C-O-(C_1-C_6)-알킬,

-CH, $-CH_2OR^{12}$, $NH_2(C_1-C_6)$-알킬,

-NHCH, -NHC-(C_1-C_6)알킬, -NH-S-(C_1-C_6)-알킬

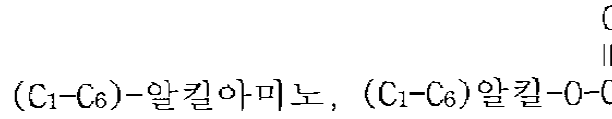


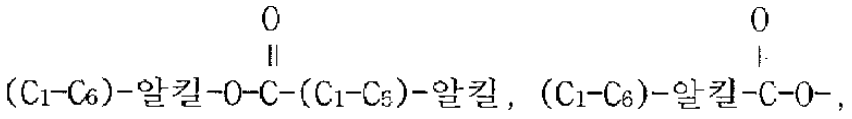
및 알킬로 부터 독립적으로 선택되고;

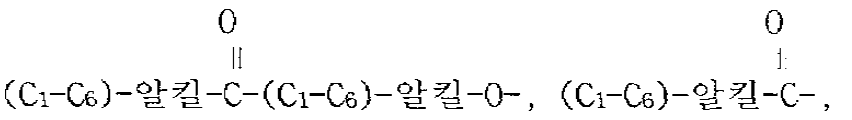
R^3는 수소; (C_3-C_8)사이클로알킬; (C_1-C_6) 직쇄 또는 분지된 알킬, 또는 할로, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬 및 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐이고;

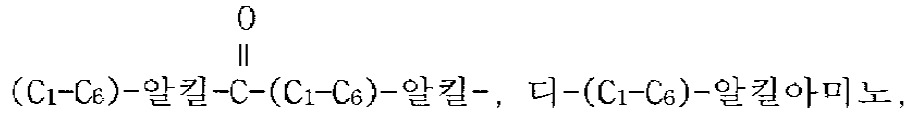
R^5는 수소, (C_1-C_6)알킬, 또는 할로, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬 및 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐이고;

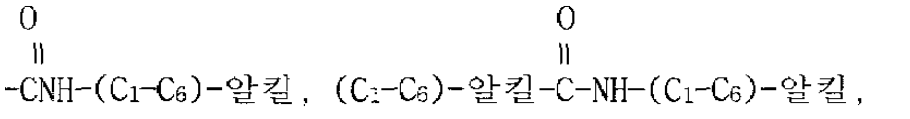
R^6은 수소; (C_1-C_6) 직쇄 또는 분지된 알킬; 하나의 탄소 원자가 질소, 산소 또는 황으로 임의로 치환될 수도 있는 (C_3-C_7)사이클로알킬; 페닐, 비페닐, 인다닐 및 나프틸로 부터 선택되는 아릴; 티에닐, 푸릴, 피리딜, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴 및 퀴놀릴로 부터 선택되는 헤테로아릴; 페닐 (C_2-C_6) 알킬, 벤즈히드릴 및 벤질로부터 선택되고, 상기 각각의 아릴 및 헤테로아릴 그룹, 및 상기 벤질, 페닐 (C_2-C_6) 알킬, 및 벤지히드릴의 페닐 잔기는 할로, 니트로, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, 트리플루오로메틸, 아미노, 트리할로알콕시 (예, 트리플루오로메톡시),

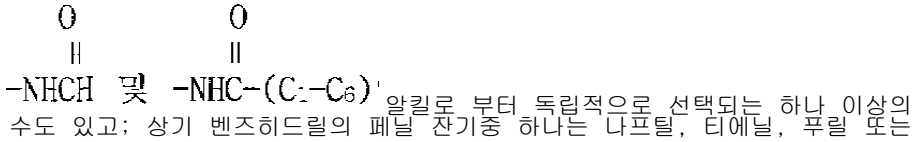


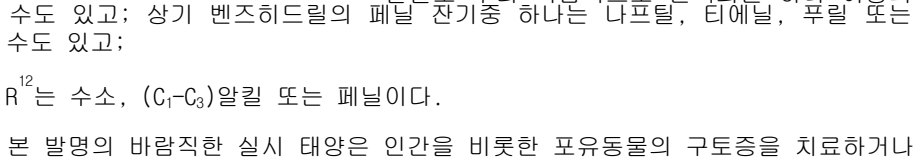












알킬로 부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수도 있고; 상기 벤즈히드릴의 페닐 잔기중 하나는 나프틸, 티에닐, 푸릴 또는 피리딜로 임의로 치환될 수도 있고;

R^{12}는 수소, (C_1-C_3)알킬 또는 페닐이다.

본 발명의 바람직한 실시 태양은 인간을 비롯한 포유동물의 구토증을 치료하거나 예방하는데 효과적인 양의 하기 (60) 내지 (62)단락에 정의된 화합물을 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 구토증을 치료하거나 예방하는 방법을 포함한다.

(60) R^2가 수소이거나, 또는 R^2와 R^1이 그들이 결합한 질소 원자와 함께 5 내지 7개의 탄소 원자를 함유하는 모노사이클 환을 형성하고; R^3가 수소, 메틸 또는 페닐이고; R^5가 수소이고; R^4가 페닐 또는 인다닐 (여기에서, 상기 페닐 또는 인다닐은 할로, 니트로, 1 내지 3개의 불소 원자로 치환된 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, 트리할로알콕시 (예, 트리플루오로메톡시), (C_1-C_6)알킬아미노, -C(O)NH-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬-C(O)-, -C(O)-O-(C_1-C_6)알킬, -C(O)H, $-CH_2OR^{12}$, -NH(C_1-C_6)알킬, -NHC(O)H, -NHC(O)-(C_1-C_6)알킬, $-NHSO_2$(C_1-C_6) 알킬 및 (C_1-C_6)알킬-N-SO_2-(C_1-C_6)알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로

임의로 치환될 수도 있다)이고; R^6가 페닐인 일반식 (XII)

(61) R^1이 알킬이고, R^6가 비치환된 페닐이고, R^4가 C-2위치가 알콕시 그룹으로 치환되거나, C-5 위치가 알킬, 알콕시 또는 트리할로알콕시 그룹으로 치환되거나, 또는 C-2 위치 및 C-5 위치 양쪽이 상기 방식(즉, C-2 위치에 알콕시 그룹이 치환되고, C-5 위치에 알킬, 알콕시 또는 트리할로알콕시 그룹이 치환되는 방식)으로 치환되는 1치환 또는 2치환된 아릴 그룹이고, R^2, R^3 및 R^5가 각각 수소인 일반식 (XII) 화합물.

(62) 하기로 이루어진 그룹을부터 선택된 일반식 (XII) 화합물:

1-N-사이클로헥실-1-페닐-2-N'-[(2-메톡시페닐)메틸]-1,2-에탄디아민;

1-N-사이클로헥실-1-페닐-2-N'-[(2-메톡시-5-트리플루오로메톡시페닐)메틸]-1,2-에탄디아민;

1-N-피롤리딜-1-페닐-2-N'-[(2-메톡시페닐)메틸]-1,2-에탄디아민;

1-N-메틸-1-페닐-2-N'-[(2-메톡시페닐)메틸]-1,2-에탄디아민;

1-N-사이클로펜틸-1-페닐-2-N'-[(2-메톡시페닐)메틸]-1,2-에탄디아민;

1-N-프로필-1-페닐-2-N'-[(2-메톡시페닐)메틸]-1,2-에탄디아민;

1-N-페닐메틸-1-페닐-2-N'-[(2-메톡시페닐)메틸]-1,2-에탄디아민;

1-N-사이클로옥틸-1-페닐-2-N'-[(2-메톡시페닐)메틸]-1,2-에탄디아민;

1-N-사이클로부틸-1-페닐-2-N'-[(2-메톡시페닐)메틸]-1,2-에탄디아민;

1-N-(2-아다만틸)-1-페닐-2-N'-[(2-메톡시페닐)메틸]-1,2-에탄디아민;

1-N-(1,1-디메틸에틸)-1-페닐-2-N'-[(2-메톡시페닐)메틸]-1,2-에탄디아민;

1-N-사이클로프로필-1-페닐-2-N'-[(2-메톡시페닐)메틸]-1,2-에탄디아민;

1-N-이소프로필-1-페닐-2-N'-[(2-메톡시페닐)메틸]-1,2-에탄디아민;

1-N-(1-페닐에틸)-1-페닐-2-N'-[(2-메톡시페닐)메틸]-1,2-에탄디아민;

1-N-(2-노르보닐)-1-페닐-2-N'-[(2-메톡시페닐)메틸]-1,2-에탄디아민;

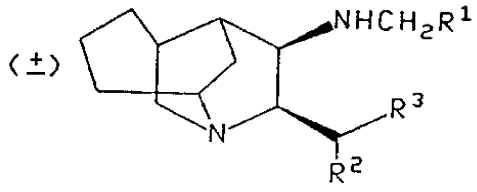
1-N-사이크로헥실-1-페닐-2-N'-[(2-메톡시-5-3급-부틸페닐)메틸]-1,2-에탄디아민;

1-N-사이크로헥실-1-페닐-2-N'-[(2-메톡시-5-이소프로필페닐)메틸]-1,2-에탄디아민;

1-N-사이크로헥실-1-페닐-2-N'-[(2-메톡시-4,5-디메틸페닐)메틸]-1,2-에탄디아민; 및

1-N-사이크로헥실-1-N-(6-하이드록시헥실)-1-페닐-2-N'-[(2-메톡시페닐)메틸]-1,2-에탄디아민.

본 발명은 또한 인간을 비롯한 포유동물의 구토증을 치료하거나 예방하는데 효과적인 양의 하기 일반식 (XIII) 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 포유동물에게 투여함을 포함하는, 인간을 비롯한 포유동물의 구토증을 치료하거나 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.



XIII

상기식에서,

R^1은 (C_5-C_7)사이클로알킬, 피롤릴, 티에닐, 피리딜, 페닐 또는 치환된 페닐이고, 상기 치환된 페닐은 불소, 염소, 브롬, 트리플루오로메틸, (C_1-C_3)알킬, (C_1-C_3)알콕시, 카복시, 알콕시 잔기내에 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카보닐 및 벤질옥시카보닐로 부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환되고;

R^2는 푸릴, 티에닐, 피리딜, 인돌릴, 비페닐, 페닐 또는 치한된 페닐이고, 상기 치환된 페닐은 불소, 염소, 브롬, 트리플루오로메틸, (C_1-C_3)알킬, (C_1-C_3)알콕시, 카복시, 알콕시 잔기내에 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카보닐 및 벤질옥시카보닐로 부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환되고;

R^3은 티에닐, 페닐, 플루오로페닐, 클로로페닐 또는 브로모페닐이다.

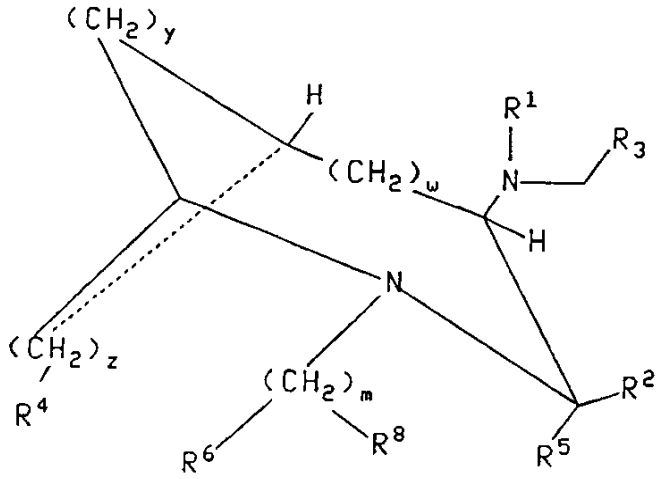
본 발명은 바람직한 실시 태양은 인간을 비롯한 포유동물의 구토증을 치료하거나 예방하는데 효과적인 양의 하기 (63) 내지 (65)단락에 정의된 화합물을 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 구토증을 치료하거나 예방하는 방법을 포함한다.

(63) R^1이 페닐 또는 비치환된 페닐인 일반식 (XIII) 화합물.

(64) R^1이 메톡시페닐인 일반식 (XIII) 화합물.

(65) 상기 화합물이 (±)-시스-9-디페닐메틸-N-((2-메톡시 페닐)메틸)-10-아자트리사이클로[4.4.4.$0^{5,7}$]운데칸-8-아민인 일반식 (XIII) 화합물.

본 발명은 또한 인간을 비롯한 포유동물의 구토증을 치료하거나 예방하는데 효과적인 양의 하기 일반식 (XIV) 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 포유동물에게 투여함을 포함하는, 인간을 비롯한 포유동물의 구토증을 치료하거나 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.



XIV

상기식에서,

m은 0 내지 8의 정수이고, 상기 $(CH_2)_m$ 중의 탄소-탄소 단일 결합 (여기에서 상기 결합의 양쪽 탄소 원자는 서로 연결되고, 또 상기 $(CH_2)_m$ 쇄중의 다른 탄소원자와 결합되어 있다)중의 임의의 하나는 탄소-탄소 이중 결합 또는 탄소-탄소 삼중 결합으로 임의로 치환될 수도 있고, 상기 $(CH_2)_m$ 의 탄소 원자중의 임의의 하나는 R^8로 임의로 치환될 수도 있고;

w는 0 내지 2의 정수기고;

y는 1 내지 4의 정수이고;

z는 1 내지 4의 정수이고, 상기 $(CH_2)_Z$의 탄소 원자중 임의의 하나는 R^4로 임의로 치환될 수도 있고;

R^1은 수소, 또는 하이드록시, 알콕시 또는 플루오로로 임의로 치환된 (C_1-C_8)알킬이고;

R^2는 수소; (C_1-C_6) 직쇄 또는 분지된 알킬; 하나의 탄소 원자가 질소, 산소 또는 황으로 임의로 치환될 수도 있는 (C_3-C_7)사이클로알킬; 페닐, 인다닐 및 나프틸로 부터 선택되는 아릴; 티에닐, 푸릴, 피리딜, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴 및 퀴놀릴로 부터 선택되는 헤테로아릴; 페닐(C_2-C_6) 알킬, 벤즈히드릴 및 벤질로부터 선택되고, 상기 벤즈히드릴의 페닐 잔기중 하나는 나프틸, 티에닐, 푸릴 또는 피리딜에 의해 임의로 치환될 수도 있고, 상기 아릴 및 헤테로 아릴 그룹, 및 상기 벤질, 페닐 (C_2-C_6) 알킬 및 벤즈히드릴의 페닐잔기는 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-$\overset{O}{\overset{\|}{C}}$-,

(C_1-C_6)알킬-O-$\overset{O}{\overset{\|}{C}}$-($C_1$-$C_6$)알킬, ($C_1$-$C_6$)알킬-$\overset{O}{\overset{\|}{C}}$-O-,

(C_1-C_6)알킬-$\overset{O}{\overset{\|}{C}}$-($C_1$-$C_6$)알킬-O-, ($C_1$-$C_6$)알킬-$\overset{O}{\overset{\|}{C}}$-,

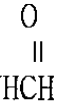


(C_1-C_6)알킬-C-(C_1-C_6)알킬-, 디-(C_1-C_6)알킬아미노,





-CNH-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬-C-NH-(C_1-C_6)알킬,





-NHCH 및 -NHC-(C_1-C_6) 알킬로 부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수도 있고;

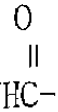
R^5는 수소, 페닐 또는 (C_1-C_6)알킬이고; 또는

R^2 및 R^5는 그들이 결합된 탄소와 함께, 탄소 원자의 하나가 산소, 질소 또는 황으로 임의로 치환될 수도 있는 포화 (C_3-C_7)카보사이클 환을 형성하고;

R^3는 페닐, 인다닐 및 나프틸로 부터 선택되는 아릴; 티에닐, 푸릴, 피리딜, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴 및 퀴놀릴로 부터 선택되는 헤테로아릴; 하나의 탄소원자가 질소, 산소 또는 황으로 임의로 치환될 수도 있는 (C_3-C_7)사이클로알킬이고; 상기 각각의 아릴 및 헤테로아릴 그룹은 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수도 있고, 상기 (C_3-C_7)사이클로알킬은 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환될 수도 있고, 상기 각각의 치환체는 각각 할로, 니트로, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시, 트리플루오로메틸, 페닐, 아미노, (C_1-C_6)알킬아미노, (C_1-C_6)디알킬아미노,

-CNH-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬-C-NH-(C_1-C_6)알킬,





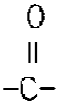
-NHCH 및 -NHC-(C_1-C_6) 알킬로 부터 독립적으로 선택되고;

R^4는 수소, 하이드록시, 할로, 아미노, 옥소 (=O), 니트릴, (C_1-C_6)알킬아미노, 디-(C_1-C_6)알킬아미노,

(C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)알킬-O-C-,



(C_1-C_6)알킬-O-C-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)-알킬-C-O-,



(C_1-C_6)알킬-C-(C_1-C_6)알킬-O-, 하이드록시-(C_1-C_6)알킬,



(C_1-C_6)알콕시(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬-C-,



(C_1-C_6)알킬-C-(C_1-C_6)알킬- 및 R^2의 정의에 나타난 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

R^6는 $NHCR^9$, $NHCH_2R^9$, $NHSO_2R^9$, 또는 R^2 및 R^4의 정의에 나타난 그룹중의 하나이고;

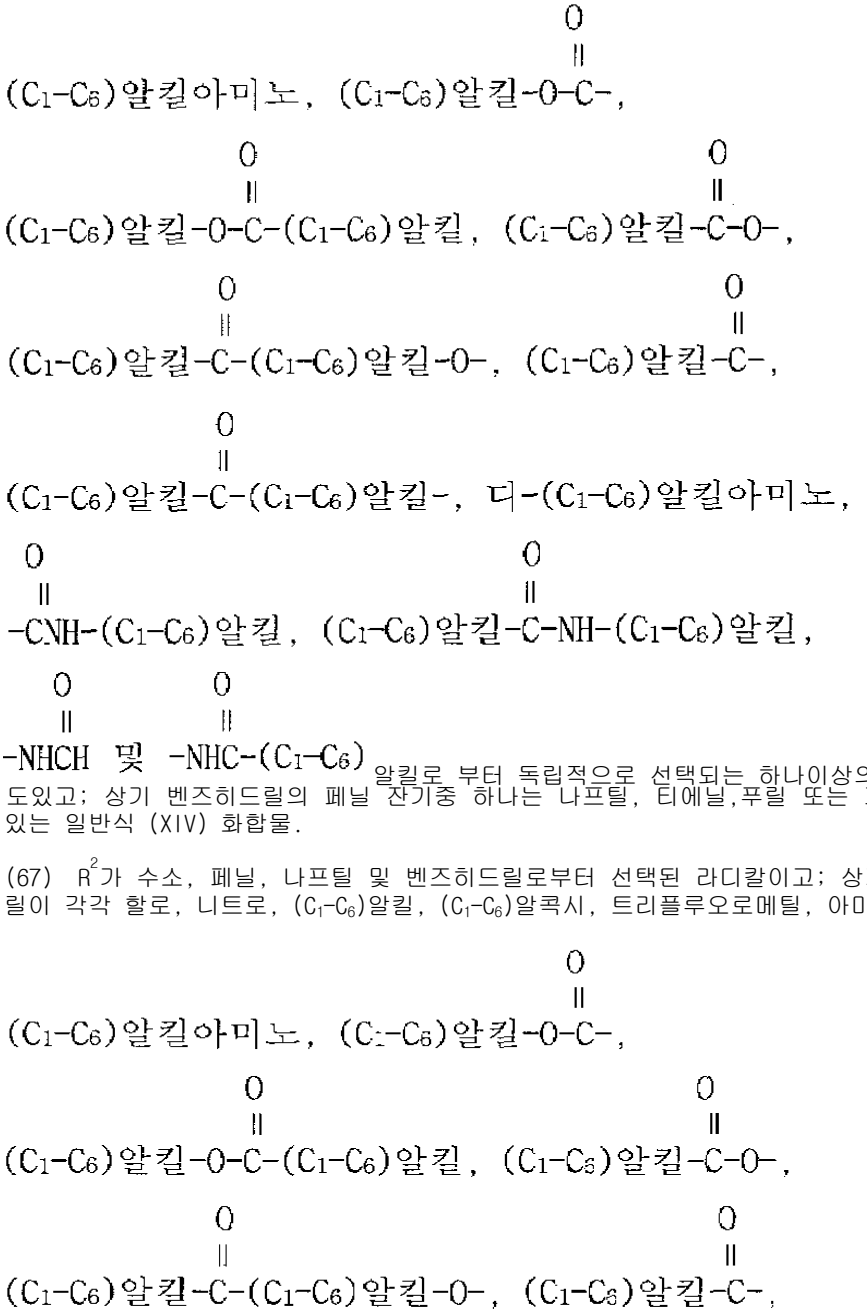
R^8는 옥시미노 (=NOH) 또는 R^2 및 R^4의 정의에 나타난 그룹중의 하나이고;

R^9는 (C_1-C_6)알킬, 수소, 페닐 또는 페닐 (C_1-C_6)알킬이나;

단, (a) m이 0이면, R^8은 존재하지 않고, R^6은 수소이며, (b) R^4, R^6 및 R^8의 어느것도 그들이 결합한 탄소원자와 함께 R^5와 환을 형성할 수 없으며; (c) y와 z의 합은 7 미만이아야 한다.

본 발명의 바람직한 실시 태양은 인간을 비롯한 포유동물의 구토증을 치료하거나 예방하는데 효과적인 양의 하기 (66) 내지 (68)단락에 정의된 화합물을 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 구토증을 치료하거나 예방하는 방법을 포함한다.

(66) R^2가 수소, 페닐, 나프닐, 및 벤즈히드릴로부터 선택된 라디칼이고; 상기 페닐, 나프틸 및 벤즈히드릴이 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-,

(C_1-C_6)알킬-O-C-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬-C-O-,

(C_1-C_6)알킬-C-(C_1-C_6)알킬-O-, (C_1-C_6)알킬-C-,

(C_1-C_6)알킬-C-(C_1-C_6)알킬-, 디-(C_1-C_6)알킬아미노,

-CNH-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬-C-NH-(C_1-C_6)알킬,

-NHCH 및 -NHC-(C_1-C_6)

알킬로 부터 독립적으로 선택되는 하나이상의 치환체로 임의로 치환될 수도있고; 상기 벤즈히드릴의 페닐 잔기중 하나는 나프틸, 티에닐,푸릴 또는 피리딜로 임의로 치환될 수도 있는 일반식 (XIV) 화합물.

(67) R^2가 수소, 페닐, 나프틸 및 벤즈히드릴로부터 선택된 라디칼이고; 상기 페닐, 나프틸 및 벤즈히드릴이 각각 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-,

(C_1-C_6)알킬-O-C-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬-C-O-,

(C_1-C_6)알킬-C-(C_1-C_6)알킬-O-, (C_1-C_6)알킬-C-,

(C_1-C_6)알킬-C-(C_1-C_6)알킬-, 디-(C_1-C_5)알킬아미노,

-CNH-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬-C-NH-(C_1-C_6)알킬,

-NHCH 및 -NHC-(C_1-C_6) 알킬로 부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수도 있고; 상기 벤즈히드릴의 페닐 잔기중 하나는 나프틸, 티에닐, 푸릴 또는 피리딜로 임의로 치환될 수도 있고; R^4가 수소, 하이드록시, 할로, 아미노, 옥소(=O), 니트릴, (C_1-C_6)알킬아미노, 디-(C_1-C_6)알킬아미노,

(C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)알킬-O-C-,

(C_1-C_6)알킬-O-C-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬-C-O-,

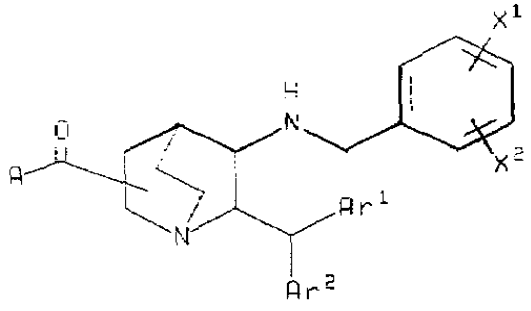
(C_1-C_6)알킬-C-(C_1-C_6)알킬-O-, 하이드록시-(C_1-C_6)알킬

(C_1-C_6)알콕시(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬-C-,

(C_1-C_6)알킬-C-(C_1-C_6)알킬-, (C_1-C_6)알킬 및 페닐로 부터 독립적으로 선택되는 일반식 (XIV) 화합물.

(68) 상기 화합물이 (3RS,4RS)-3-페닐 4-(2-메톡시벤질) 아미노-2-아자비사이클로[3.3.1]노난인 일반식 (XIV) 화합물.

본 발명은 또한 인간을 비롯한 포유동물의 구토증을 치료하거나 예방하는데 효과적인 양의 하기 일반식 (XV) 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 포유동물에게 투여함을 포함하는, 인간을 비롯한 포유동물의 구토증을 치료하거나 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.



상기식에서,

X^1은 (C_1-C_5)알콕시 또는 할로치환된 (C_1-C_5)알콕시이고;

X^2는 수소, 할로겐, (C_1-C_5)알킬, (C_2-C_5)알케닐, (C_2-C_5)알키닐, (C_1-C_5)알콕시, (C_1-C_5)알킬티오, (C_1-C_5)알킬설피닐, (C_1-C_5)알킬설포닐, 할로치환된(C_1-C_5)알킬, 할로치환된 (C_1-C_5)알콕시, (C_1-C_5)알킬아미노, 각각의 알킬 잔기내에 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 디알킬아미노, 할로겐으로 치환될 수도 있는 (C_1-C_5)알킬설포닐아미노, 알킬설포닐 잔기가 할로겐으로 치환될 수도 있는 N-(C_1-C_5)알킬-N-(C_1-C_5)알킬설포닐아미노, 할로겐으로 치환될 수도 있는 (C_1-C_5)알카노일아미노, 또는 알카노일 잔기가 할로겐으로 치환될 수도

있는 N-(C_1-C_5)알킬-N-(C_1-C_5)알카노일아미노이고;

Ar^1 및 Ar^2는 각각 독립적으로 티에닐, 페닐, 플루오로페닐, 클로로페닐 또는 브로모페닐이고;

A는 Y-$(CH_2)_m$-CH(R^2)-$(CH_2)_n$-NR^1-이고;

R^1은 수소; (C_1-C_5)알킬, 벤질 또는 -$(CH_2)_p$-Y이고;

R^2는 수소; 하이드록시, 아미노, 메틸티오 및 머캅토로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 치환체로 치환될 수도 있는 (C_1-C_5)알킬; 벤질; 4-하이드록시벤질; 3-인돌릴메틸 또는 -$(CH_2)_p$-Y이고;

Y는 -CN, -CH_2Z 또는 -COZ이고;

Z는 하이드록시, 아미노, (C_1-C_5)알콕시, (C_1-C_5)알킬아미노 또는 각각의 알킬 잔기 내에 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 디알킬아미노이고;

m, n 및 p는 각각 독립적으로, 0, 1, 2 또는 3이고;

R^1 및 R^2는 결합하여 환을 형성할 수도 있다.

본 발명의 바람직한 실시 태양은 인간을 비롯한 포유동물의 구토증을 치료하거나 예방하는데 효과적인 양의 하기 (69)단락에 정의된 화합물을 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 구토증을 치료하거나 예방하는 방법을 포함한다.

(69) 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된 일반식 (XV) 화합물;

(3R, 4S, 5S, 6S)-N-카바모일메틸-5-(5-이소프로필-2-메톡시벤질아미노)-6-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-카복스아미드;

(3R, 4S, 5S, 6S)-N-카복시메틸-5-(5-이소프로필-2-메톡시벤질아미노)-6-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-카복스아미드;

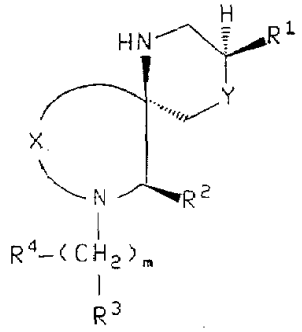
(3R, 4S, 5S, 6S)-3-(2-카바모일피롤리딘-1-일)카보닐-5-(5-이소프로필-2-메톡시벤질아미노)-6-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄;

(3R^*, 4S^*, 5S^*, 6S^*)-N-(1-카바모일에틸)-5-(5-이소프로필-2-메톡시벤질아미노)-6-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-카복스아미드;

(3R, 4S, 5S, 6S)-N-(1-카바모일-3-메틸부틸)-5-(5-이소프로필-2-메톡시벤질아미노)-6-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-카복스아미드; 및

(3R, 4S, 5S, 6S)-N-(2-카바모일에틸)-5-(5-이소프로필-2-메톡시벤질아미노)-6-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-카복스아미드.

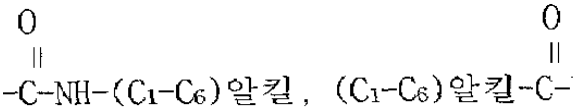
본 발명은 또한 인간을 비롯한 포유동물의 구토증을 치료하거나 예방하는데 효과적인 양의 하기 일반식 (XVI) 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 포유동물에게 투여함을 포함하는, 인간을 비롯한 포유동물의 구토증을 치료하거나 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.



XVI

상기식에서,

R^1은 수소, 할로, 니트로, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_{10})아킬, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시, 트리플루오로메틸, 하이드록시, 페닐, 시아노, 아미노, (C_1-C_6)-알킬아미노, 디-(C_1-C_6)-알킬아미노,



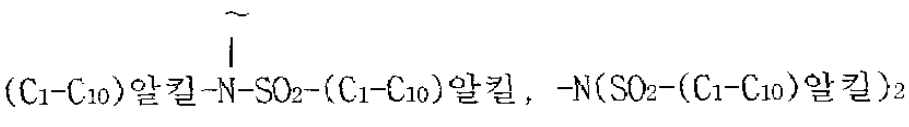
-C-NH-(C1-C6)알킬, (C1-C6)알킬-C-NH-(C1-C6)알킬,



하이드록시(C1-C4)알킬, -NHCH, -NHC-(C1-C6)알킬,

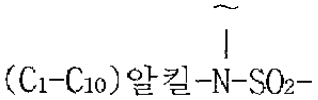
(C1-C4)알콕시(C1-C4)알킬, -S(O)v-(C1-C 10)알킬 (여기에서, v는 0, 1 또는 2이다), -S(O)v-아릴 (여기에서, v는 0, 1 또는 2이다), -O-아릴, -SO2NR4R5(여기에서, R4 및 R5는 각각 독립적으로 (C1-C6)알킬이거나, 또는 R4 및 R5는 그들이 결합한 질소 원자와 함께 하나의 질소 및 3 내지 6개의 탄소를 함유하는 포화된 환을 형성한다), 알킬 잔기 중의 하나 또는

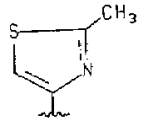
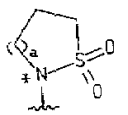
둘다가 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환 될 수도 있는



(C1-C10)알킬-N-SO2-(C1-C10)알킬, -N(SO2-(C1-C10)알킬)2



및 (C1-C10)알킬-N-SO2- 아릴로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체, 바람직하게는 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된 페닐이고; 상기 -S(O)v-아릴, -O-아릴 및 
(C1-C10)알킬-N-SO2-
아릴의 아릴 잔기는 페닐 및 벤질로 부터 독립적으로 선택되고, (C1-C4)알킬, (C1-C4)알콕시 및 할로로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환될 수도 있고; 또는

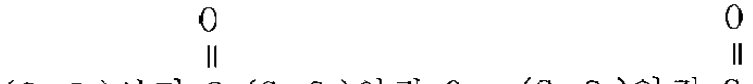
R1은 일반식  또는  (여기에서, a는 0, 1 또는 2이고, 별표는 R1의 결합 지점에 대해 메타 위치를 나타낸다)을 갖는 그룹으로 치환된 페닐이고;

R2는 (C1-C6) 직쇄 또는 분지된 알킬; 하나의 탄소 원자가 질소, 산소 또는 황으로 임의로 치환될 수도 있는 (C3-C7)사이클로알킬; 비페닐, 페닐, 인다닐 및 나프틸로부터 선택되는 아릴; 티에닐, 푸릴, 피리딜, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴 및 퀴놀릴로부터 선택되는 헤테로아릴; 페닐(C2-C6) 알킬, 벤즈히드릴 및 벤질로부터 선택되고, 상기 각각의 아릴 및 헤테로아릴 그룹, 및 상기 벤질, 페닐 (C2-C6)-알킬 및 벤즈히드릴의 페닐 잔기는 할로, 니트로, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C1-C10)알킬, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C1-C 10)알콕시, 아미노, 하이드록시-(C1-C6)알킬,

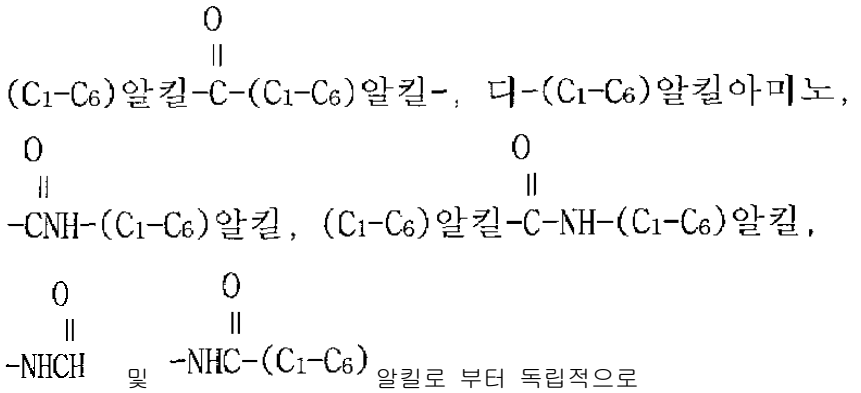
(C1-C6)알킬아미노, (C1-C6)알킬-O-C-,



(C1-C6)알킬-O-C-(C1-C6)알킬, (C1-C6)알킬-C-O-,



(C1-C6)알킬-C-(C1-C6)알킬-O-, (C1-C6)알킬-C-,



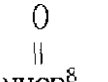
(C_1-C_6)알킬-C-(C_1-C_6)알킬-, 디-(C_1-C_6)알킬아미노,

-CNH-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬-C-NH-(C_1-C_6)알킬,

-NHCH 및 -NHC-(C_1-C_6) 알킬로 부터 독립적으로

선택되는 하나 이상의 치환체, 바람직하게는 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환될 수도 있고; 상기 벤즈히드릴의 페닐 잔기중 하나는 나프틸, 티에닐, 푸릴 또는 피리딜로 임의로 치환될 수도 있고;

m은 0 내지 8의 정수이고, 상기 $(CH_2)_m$ 중의 탄소-탄소 단일 결합 (여기에서 상기 결합의 양쪽 탄소 원자는 서로 또 상기 $(CH_2)_m$ 쇄중의 다른 탄소원자와 결합되어 있다) 중의 임의의 하나는 탄소-탄소 이중 결합 또는 탄소-탄소 삼중 결합으로 임의로 치환 될 수도 있고, 상기 $(CH_2)_m$의 탄소 원자중의 임의의 하나는 R^4로 임의로 치환될 수도 있고;

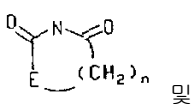
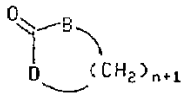
R^3은 , $HNCH_2R^8$, SO_2R^8, AR^9, CO_2H, 및 R^2, R^6 및 R^7에 대한 정의에 나타낸 라디칼로 부터 선택되고;

A는 CH_2, 질소, 산소, 황 또는 카보닐이고;

R^8은 (C_1-C_6)알킬, 수소, 페닐 또는 페닐-(C_1-C_6)알킬이고;

R^4는 옥시미노 (=NOH) 및 R^2, R^6 및 R^7의 정의에 나타난 라디칼 중에서 선택되고;

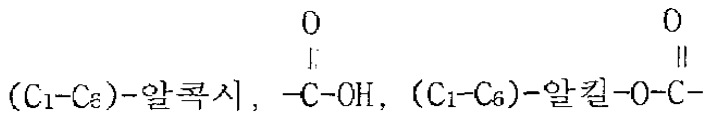
R^9은 피리미디닐, 벤족사졸릴, 2,3-디하이드로-3-옥소벤즈이소 설포나졸-2-일, 모르폴린-1-일, 티오모르폴린-1-일, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 푸릴, 피리딜, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 퀴놀릴, 티아졸릴, 티에닐 및

일반식  및  의 그룹으로부터 선택되는 모노사이클 또는 비사이클 헤테로사이클이고 :

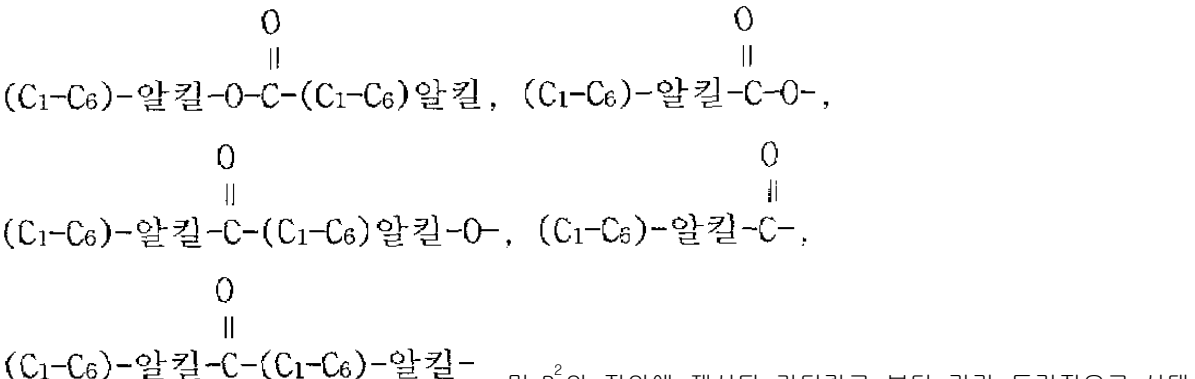
B 및 D는 탄소, 산소 미 질소로부터 선택되고, B 및 D 중 적어도 하나는 탄소가 아니고; E는 탄소 또는 질소이고; n은 1 내지 5의 정수이고; $(CH_2)_n$ 및 $(CH_2)_{n+1}$의 임의의 한 탄소는 (C_1-C_6)알킬 또는 (C_2-C_6)스피로알킬로 임의로 치환될 수도 있고, 상기 $(CH_2)n$ 및 $(CH_2)_{n+1}$의 탄소 원자중 임의의 한 쌍은 1 또는 2개의 탄소 원자 연결로 결합될 수도 있고, 또는 $(CH_2)_n$ 및 $(CH_2)_{n+1}$ 의 인접 탄소의 임의의 한 쌍은 카보닐 함유 환의 구성원이 아닌 1 내지 3개의 탄소와 함께 (C_3-C_5) 융합 카보사이클 환을 형성할 수도 있고;

X는 $(CH_2)_q$ (여기에서 q는 2 또는 3이다)이고, 상기 $(CH_2)_q$ 중의 하나의 탄소-탄소 단일 결합은 탄소-탄소 이중 결합으로 임의로 치환 될 수도 있고, 상기$(CH_2)g$의 탄소 원자중의 임의의 하나는 R^6으로 치환될 수도 있고, 상기 $(CH_2)_q$의 탄소 원자중의 임의의 하나는 R^n로 치환될 수도 있고;

R^6 및 R^7은 수소, 하이드록시, 할로, 아미노, 옥소 (=O), 시아노, 하이드록시(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)-알킬아미노, 디-(C_1-C_6)알킬아미노,



(C_1-C_6)-알콕시, -C-OH, (C_1-C_6)-알킬-O-C-,



, 및 R^2의 정의에 제시된 라디칼로 부터 각각 독립적으로 선택되고;

Y는 $(CH_2)_z$ (여기에서, z가 0 또는 1이다)이나;

단, (a) A가-(CH_2)- 또는 카보닐이면, R^9는 푸릴, 피리딜, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 퀴놀릴, 티아졸릴 또는 티에닐일 수 없고; (b) m이 0이면, R^3 및 R^4중 하나는 존재하지 않고, 다른 하나는 수소이고; (c) R^6 또는 R^7이 환 질소에 인접한 X의 탄소 원자에 결합되면, R^6 또는 R^7은 각각, 결합 지점이 탄소인 치환체이어야 한다.

본 발명의 바람직한 실시 태양은 인간을 비롯한 포유동물의 구토증을 치료하거나 예방하는데 효과적인 양의 하기(70)-(75) 단락에 정의된 화합물을 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 구토증을 치료하거나 예방하는 방법을 포함한다.

(70) z가 1인 일반식 (XVI) 화합물.

(71) q가 3인 일반식 (XVI) 화합물.

(72) q가 3이고, m이 0이고, R^3가 수소이고 R^4가 존재하지 않는 일반식 (XVI) 화합물.

(73) R^1이 1 내지 3개의 불소 원자로 치환된 (C_1-C_6)알킬 및 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된(C_1-C_6)알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환되는 페닐인 일반식 (XVI) 화합물.

(74) z가 1이고, m이 0이고, R^4가 없고, R^3, R^6 및 R^7이 수소인 일반식 (XVI) 화합물.

(75) 하기로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 일반식 (XVI) 화합물 :

(±)-[3R-[3α, 6α (R^*)]]-3-페닐-7-페닐-1,8-디아자스피로[5.5]운데칸 및

(±)-[3R-[3, 6α (R^*)]]-3-(2-메톡시페닐)-7-페닐-1,8-디아자스피로[5.5]운데칸.

일반식 (I)의 기타의 화합물들은 하기를 포함한다 :

(±)-[3R-[3α, 6α (R^*)]]-3-(2-메톡시-5-트리플루오로메톡시
페닐)-7-페닐-1,8-디아자스피로[5.5]운데칸;

(±)-[3R-[3α, 6α (R^*)]]-3-(5-클로로-2-메톡시페닐)-7-페닐-1,8-디아자스피로[5.5]운데칸;

(±)-[3R-[3α, 6α (R^*)]]-3-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-7-페닐-1,8-디아자스피로[5.5]운데칸;

(±)-[3R-[3α, 6α (R^*)]]-3-(5-t-부틸-2메톡시페닐)-7-페닐-1,8-디아자스피로[5.5]운데칸;

(±)-[3R-[3α, 6α (R^*)]]-3-(2-메톡시-5(N-메틸-N-메틸설포닐아미노페닐)-7-페닐-1,8-디아자스피로[5.5]운데칸;

(±)-[3R-[3α, 6α (R^*)]]-3-(2-요오도페닐)-7-페닐-1,8-디아자스피로[5.5]운데칸;

(±)-[3R-[3α, 6α (R^*)]]-3-(2-메톡시-4-메틸페닐)-7-페닐-1,8-디아자스피로[5.5]운데칸;

(±)-[3R-[3α, 6α (R^*)]]-3-(2-이소프로폭시페닐)-7-페닐-1,8-디아자스피로[5.5]운데칸;

(±)-[3R-[3, 6α (R^*)]]-3-(2-디플루오로메톡시-5-트리플루오로메톡시페닐)-7-페닐-1,8-디아자스피로[5.5]운데칸;

(±)-[3R-[3, 5α (R^*)]]-3-(2-메톡페닐)-6-페닐-1,7-디아자스피로[4.5]운데칸;

(±)-[3R-[3, 5α (R^*)]]-3-(2-메톡시-5-트리플루오로메톡시페닐)-6-페닐-1,7-디아자스피로[4.5]운데칸;

(±)-[3R-[3, 5α (R^*)]]-3-(5-클로로-2-메톡시페닐)-6-페닐-1,7-디아자스피로[4.5]운데칸;

(±)-[3R-[3α, 5α (R*)]]-3-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-6-페닐-1,7-디아자스피로[4.5]데칸; 및

(±)-[3R-[3α, 5α (R*)]]-3-(5-t-부틸-2-메톡시페닐)-6-페닐-1,7-디아자스피로[4.5]데칸.

본원에 사용된 용어 할로는 달리 언급하지 않는한, 클로로, 플루오로, 브로모 및 요오도를 포함한다.

본원에 사용된 용어 알킬은 달리 언급하지 않는한, 직쇄, 분지쇄 또는 환상 잔기, 또는 그들의 조합을 갖는 포화된 일가 탄화수소 라디칼을 포함한다.

본원에 사용된 언어 알케닐은 달리 언급하지 않는한, 하나의 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지된 탄화수소 쇄 라디칼을 지칭하며, 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐 및 2-부테닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

본원에 사용된 용어 알콕시는 달리 언급하지 않는 한, 알킬이 상기 언급한 바와 같이 정의되는 -O-알킬을 지칭하며, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시 및 t-부톡시를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

본원에 사용된 용어 알킬티오는 달리 언급하지 않는 한, 알킬이 상기 언급한 바와 같이 정의되는 -S-알킬을 지칭하며, 메틸티오, 에틸티오, n-프로필티오, 이소프로필티오, n-부틸티오, 이소부틸티오 및 t-부틸티오를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

본원에 사용된 용어 사이클로알킬은 달리 언급하지 않는한, 환상 탄화수소 라디칼을 지칭하며 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

본원에 사용된 언어 하나 이상의 치환체는 사용가능한 결합 위치의 수에 기초하여 1개 내지 가능한 최대의 치환체를 포함한다.

일반식 (Ⅰ), (Ⅹ), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV) 및 (XVI)의 화합물은 키랄중심을 가지고 따라서, 상이한 거울상 이성체 형태로 존재한다. 상기 화합물에 대한 상기 정의는 상기 화합물의 모든 광학이성체 및 모든 입체이성체 및 그들의 혼합물을 포함한다.

구토증 치료는 오심(惡心), 구역질 및 구토의 치료를 포함한다. 구토증은 급성 구토증, 지연성 구토증 및 재발성 구토증을 포함한다. P 물질 수용체 길항 물질은 유발된 구토증의 치료에 유용하다. 예를들어, 구토증은 암 화학요법제 (예: 사이클로포스파미드, 카무스틴, 로무스틴 및 클로람부실), 세포독성 항생제 (예: 닥티노마이신, 독소루비신, 미토마이신-C 및 블레오마이신), 아편 진통제 (예: 모르핀), 항대상물질 (예: 시타라빈, 메토트렉세이트 및 5-플루오로우라실), 빈카 알칼로이드계 (예: 에토포사이드, 빈블래스틴 및 빈크리스틴)와 같은 약물, 및 시스플래틴, 다카반진, 프로카바진 및 하이드록시우레아와 같은 기타 약물에 의해 유발될 수 있다. 구토증은 또한 방사선숙취, 방사선요법, 독물, 대사 장애 또는 감염 (예 : 위염)에 의한 독소, 임신, 멀미와 같은 전정 장애, 수술후유증, 위장폐색증, 위장 자동 운동 감소, 내장 통증 (예: 심근 경색 또는 복막염), 편두통, 두부압 증가 또는 두부압 감소 (예: 고산병)에 의해서도 또한 유발될 수 있다.

본 발명의 방법은 약물 하제에 의해 유발되는 구토증의 치료 또는 예방에 또한 사용될 수 있다.

일반식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (X), (XI), (XII), (XIII) 및 (XIV)는 하기에 기술한 바와 같이 제조할 수 있다. 달리 언급하지 않는한, 하기의 논의에서, 구조식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (X), (XI), (XII), (XIII) 및 (XIV), 및 그룹 (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) 및 (IX)는 상기 정의한 바와 같다.

일반식 (Ia) 및 (Ib)의 화합물은 1992년 12월 10일자로 출원된 미합중국 특허원 제 988, 653 호에 기술된 바와 같이 제조할 수 있다. 상기 특허원은 본 원에 참고로서 전체적으로 인용되어 있다.

일반식 (Ic)의 화합물은 1992년 8월 19일자로 출원된 미합중국 특허원 제 932,392 호에 기술된 바와 같이 제조할 수 있다. 상기 특허원은 본 원에 참고로서 전체적으로 인용되어 있다.

일반식 (Id)의 화합물은 미합중국을 지정하고 1992년 5월 5일자로 미합중국 수리관청에 출원한 PCT 특허원 PCT/US 92/03571에 기술된 바와 같이 제조할 수 있다. 상기 특허원은 본 원에 참고로서 전체적으로 인용되어 있다.

R^3가 일반식 (II)의 그룹인 경우에는, 일반식 (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물을 제조하는데 사용되는 일반식 NH_2R^3의 출발 물질을 1992년 11월 11일자로 허여된 미합중국 특허 제 5,162,339 호에 기술된 바와 같이 제조할 수 있다. 상기 특허는 본 원에 참고로서 전체적으로 인용되어 있다.

R^3가 일반식 (III)의 그룹인 경우에는, 일반식 (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물을 제조한는데 사용되는 일반식 NH_2R^3의 출발 물질을 미합중국을 지정하고 1991년 4월 25일자로 미합중국 수리관청에 출원되고, 1991년 12월 12일자로 WO 91/18899로서 공개된 PCT 특허원 PCT/US 91/02853에 기술된 바와 같이 제조할 수 있다. 상기 특허원은 본 원에 참고로서 전체적으로 인용되어 있다.

R^3가 일반식 (IV), (V) 및 (VI)의 그룹인 경우에는, 일반식 (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물을 제조하는데 사용되는 일반식 NH_2R^3의 출발 물질을 미합중국을 지정하고 1991년 5월 14일자로 미합중국 수리관청에 출원되고, 1992년 2월 6일자로 WO 92/01688로서 공개된 PCT 특허원 PCT/US 91/03369에 기술된 바와 같이 제조할 수 있다. 상기 특허원은 본 원에 참고로서 전체적으로 인용되어 있다.

R^3가 일반식 (VII)의 그룹인 경우에는, 일반식 (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물을 제조하는데 사용되

는 일반식 NH_2R^3의 출발 물질을 1991년 7월 1일자로 출원된 미합중국 특허원 제 724,268 호, 1991년 11월 27일자로 출원된 미합중국 특허원 제 800,667 호, 미합중국을 지정하고 1992년 1월 14일자로 미합중국 수리관청에 출원되고, 1992년 10월 15일자로 WO 92/17449로서 공개된 PCT 특허원 PCT/US 92/00065에 기술된 바와 같이 제조할 수 있다. 상기 특허원은 본 원에 참고로서 전체적으로 인용되어 있다.

R^3가 일반식 (VIII)의 그룹인 경우에는, 일반식 (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물을 제조하는데 사용되는 일반식 NH_2R^3의 출발 물질을 미합중국을 지정하고 1991년 8월 20일자로 미합중국 수리관청에 출원되고, 1992년 4월 16일자로 WO 92/06079로서 공개된 PCT 특허원 PCT/US 91/05776, 1991년 11월 27일자로 출원된 미합중국 특허원 제 800,667 호, 미합중국을 지정하고 1992년 1월 14일자로 미합중국 수리관청에 출원되고, 1992년 10월 15일자로 WO 92/17449로서 공개된 PCT 특허원 PCT/US 92/00065에 기술된 바와 같이 제조할 수 있다. 상기 특허원은 본 원에 참고로서 전체적으로 인용되어 있다.

R^3가 일반식 (IX)의 그룹인 경우에는, 일반식 일반식 (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물을 제조하는데 사용되는 일반식 NH_2R^3의 출발 물질을 1991년 6월 21일자로 출원된 미합중국 특허원 제 719,884호, 미합중국을 지정하고 1992년 6월 11일자로 미합중국 수리관청에 출원된 PCT 특허원 PCT/US 92/04697에 기술된 바와 같이 제조할 수 있다. 상기 출원은 본 원에 참고로서 전체적으로 인용되어 있다.

일반식 (X)의 화합물은 미합중국을 지정하고 1992년 5월 19일자로 미합중국 수리관청에 출원되고, 1992년 9월 17일자로 WO 92/15585로서 공개된 PCT 특허원 PCT/US 92/04002에 기술된 바와 같이 제조할 수 있다. 상기 특허원은 본 원에 참고로서 전체적으로 인용되어 있다.

일반식 (XI)의 화합물은 미합중국을 지정하고 1992년 6월 11일자로 미합중국 수리관청에 출원된 PCT 특허원 PCT/US 92/04697에 기술된 바와 같이 제조할 수 있다. 상기 특허원은 본 원에 참고로서 전체적으로 인용되어 있다.

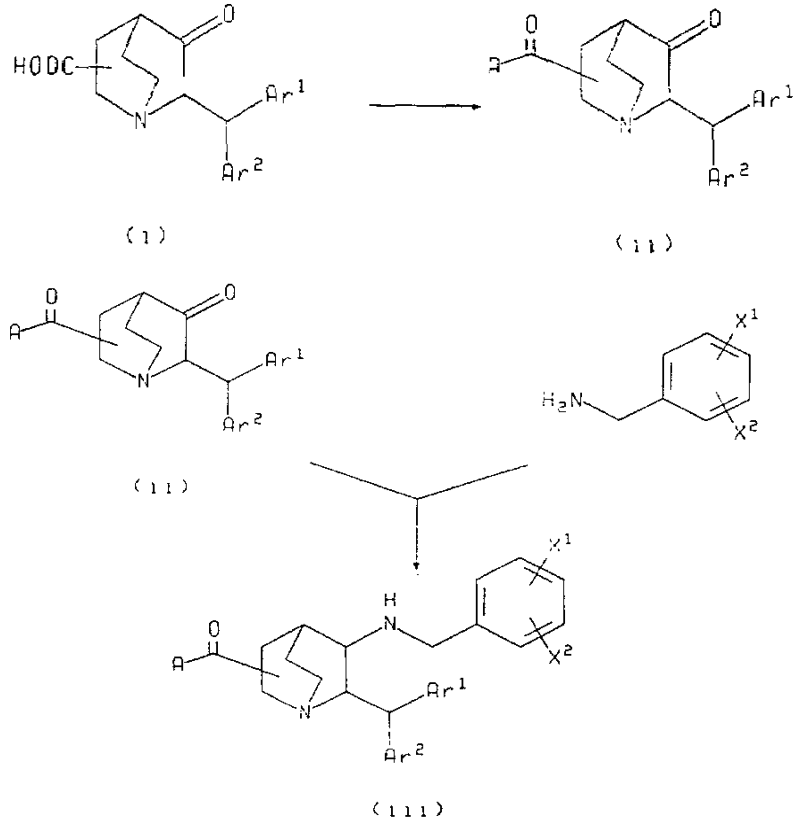
일반식 (XII)의 화합물은 미합중국을 지정하고 1992년 9월 18일자로 미합중국 수리관청에 출원된 PCT 특허원 PCT/US 92/07730에 기술된 바와 같이 제조할 수 있다. 상기 특허원은 본 원에 참고로서 전체적으로 인용되어 있다.

일반식 (XIII)의 화합물은 미합중국을 지정하고 1992년 8월 20일자로 미합중국 수리관청에 출원된 PCT 특허원 PCT/US 92/06819에 기술된 바와 같이 제조할 수 있다. 상기 특허원은 본 원에 참고로서 전체적으로 인용되어 있다.

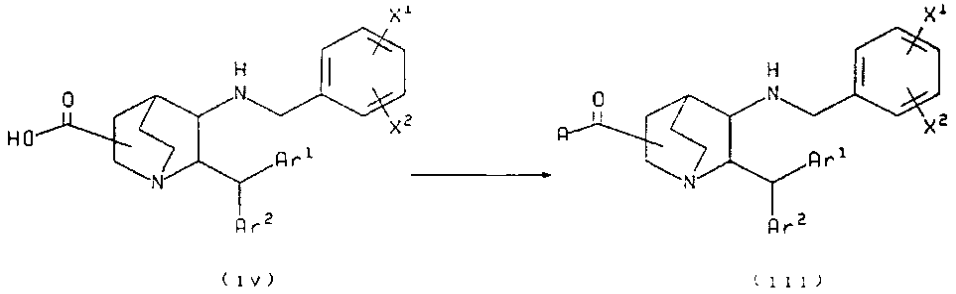
일반식 (XIV)의 화합물은 1992년 5월 18일자로 출원된 미합중국 특허원 제 885,110 호에 기술된 바와 같이 제조할 수 있다. 상기 특허원은 본 원에 참고로서 전체적으로 인용되어 있다.

일반식 (XV)의 화합물을 1992년 3월 23일자로 출원된 일본국 특허원 065337/92에 기술된 바와 같이 제조할 수 있다. 상기 방법은 도식 1, 2 및 3에 도시되어 있고, 하기에서 논의된다. 하기의 반응 도식에서, A, X^1, X^2, Ar^1 및 Ar^2은 상기 일반식 (XV)의 화합물의 정의에서 정의한 바와 같다.

[도식 1]

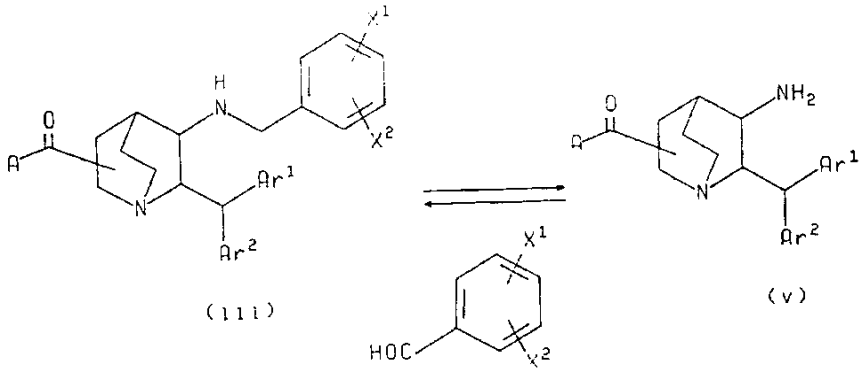


[도식 2]



(IV) (III)

[도식 3]



(III) (V)

도식 1을 참조하여, 일반식 (I)의 출발물질을 1992년 9월 17일자로 WO 92/15585로서 공개된 PCT 특허원 PCT/US 92/04002에 기술된 바와 같이 제조할 수 있다. 상기 특허원은 본 원에 참고로서 전체적으로 인용되어 있다.

일반식 (I)의 화합물에 보호된 아미노 산을 도입하여, 일반식 (II)의 화합물을 수득하는 것은 문헌 [Peptide synthesis, the basis and experiments, 엔. 이 쭈미야(N. Izumiya) 편집, 1985 (Maruzen)]에 기술한 바와 같은 여러가지의 통상적인 펩티드 합성법에 의해 수행될 수 있다.

상기 방법들은 산 클로라이드 또는 혼합된 산 무수물을 사용하는 활성화된 에스테르 방법 및 디사이클로헥실카보디이미드 (DCC), 수용성 카보디이미드, 2-에톡시-N-에톡시카보닐-1,2-디하이드로퀴놀린, 밥 시약 (Bop agent), 디에틸시아노포스폰산 및 디페닐포스폴릴 아자이드로부터 선택되는 적합한 축합제를 사용하는 축합법을 포함한다.

경우에 따라, 트리에틸아민과 같은 3급 아민의 첨가가 축합 반응을 촉진할 수 있다. N-하이드록시숙신이미드, N-하이드록시 벤조트리아졸 또는 3,4-디하이드로-3-하이드록시-4-옥소-1,2,3-벤조트리아진이 라세미화 반응을 방지하기 위해 사용될 수 있다.

전형적으로, 일반식 (II)의 화합물은 일반식 (I)의 화합물, 및 아미노 그룹 또는 모노-또는 디알킬 치환된 아미노 그룹으로 보호된 아미노산 또는 그의 염으로부터 트리에틸아민의 존재하에, 염화 메틸렌, THF 또는 DMF와 같은 반응 불활성 용매 중에서 DCC 또는 디에틸시아노포스폰산과 같은 펩티드 결합제를 사용하여 제조될 수 있다.

생성된 일반식 (II)의 화합물은 환원적 아민화 반응을 통해 일반식 (III)의 화합물로 전환될 수도 있다. 상기 경로는 적합한 벤질아미노 그룹을 퀴누클리딘의 3-위치로 직접 도입하는 것과 관련이 있으며, 전형적으로는 2단계로 수행된다.

제 1 단계에서, 일반식 (II) 화합물 및 벤질아민으로부터의 이민 형성은 탈가수분해 조건하에서 촉매량의 산 (예: p-톨루엔설포네이트 또는 캄포설폰산 (CSA))의 존재하에 톨루엔 또는 벤젠과 같은 반응 불활성 용매 중에서 반응물을 환류온도로 가열함으로써 수행한다. 택일적으로, 염화 알루미늄 또는 사염화 티탄과 같은 루이스 산이 산 촉매로서 사용될 수 있다. 그러한 촉매 조건하에서, 약 -78℃ 내지 약 실온의 온도에서는 분자체와 같은 탈수제와 함께 아세토니트릴 또는 염화 메틸렌 용매를 사용하는 것이 바람직하다.

제 2 단계에서, 상기 이민은 환원되어 일반식 (III)의 화합물이 된다. 상기 환원은 촉매적 수소화에 의해서, 또는 보로하이드라이드, 보란 또는 수소화 알루미늄과 같은 적절한 수소화물 시약과의 반응에 의해서 수행 될 수 있다. 전형적으로, 아세트산 존재하에서 $NaBH_4$, $NaBH_3CN$ 또는 $NaBH(OAc)_3$과 같은 시약이 사용된다.

상기 두 반응 단계는 동시에 수행될 수 있다. 그러한 경우에 있어서, 반응은 아세트산 존재하에 메탄올중에서 $NaBH_3CN$를 사용하여 수행되는 것이 바람직하다.

일반식 (III)의 화합물은 약 30분 내지 몇 시간동안 약 실온 내지 약 환류 온도에서 염산과 같은 무기산 중에서 산성 가수분해에 의해 일반식 (IV)의 상응하는 카복실산으로 전환될 수 있다.

상기 생성된 카복실 산은 산 촉매의 존재하에 알콜성 용매 중에서 가열하여 상응하는 에스테르로 전환될

수 있다.

택일적으로, 일반식 (III)의 화합물은 도식 2에 예시된 방법에 의해 제조될 수 있다. 도식 2를 참조하여, 일반식 (III)의 화합물은 일반식 (IV) 화합물 및 카복실 잔기가 보호된 아미노산으로부터 펩티드 축합에 의해 제조될 수 있다. 상기 도식 1의 논의에서 기술된 여러가지 펩티드 합성법에 대한 일반적인 합성 조건은 상기 반응에 사용될 수 있다.

도식 3에 예시된 방법은 일반식 (III)의 화합물을 제조하는데 또한 사용될 수 있다. 상기 방법을 사용하여, 일반식 (III)의 화합물은 치환체 A로서 아미노산을 갖는 일반식 (V)의 3-아미노 퀴누클리딘을 상응하는 치환된 벤즈알데히드로 환원적 아민화 반응시켜서 제조될 수 있다. 상기 환원적 아민화 반응은 안정한 이민 중간체를 통하므로 표준 반응 조건하에서 용이하게 진행된다. 보란 환원제 (예: $NaBH_3CN$ 또는 $NaBH(Oac)_3$ 등)를 사용하는 것이 바람직하다.

일반식 (V)의 출발 물질은 일반식 (III)의 화합물의 탈벤질화로 수득할 수 있다. 탈벤질화는 일반식 (V)의 화합물중의 기타 작용기에는 거의 영향을 미치지 않는 팔라듐 촉매 (예: 팔라듐 또는 수산화 팔라듐)로 가수소분해 반응시켜 달성되는 것이 바람직하다.

상기 방법을 사용하여 제조된 일반식 (III)의 화합물은 재결정 또는 크로마토그래피와 같은 통상적인 방법에 의해 단리되거나 정제될 수 있다.

일반식 (XVI)의 화합물은 1993년 4월 7일자로 출원된 미합중국 특허원 026,382에 기술된 바와 같이 제조할 수 있다. 상기 특허원은 참고로서 본원에 전체적으로 인용되어 있다.

일반식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV) 및 (XVI)의 화합물(하기에서 총체적으로 치료제 (therapeutic agent)로 지칭한다) 및 그들의 약학적으로 허용가능한 염은 P 물질 수용체 길항물질로 유용하다. 즉, 그들은 포유동물에서 P 물질 수용체 부위에서 타키키닌의 효과를 길항시킬 수 있는 능력을 가지고, 따라서 구토증이 있는 포유동물에서 구토증의 치료 및 예방에 치료제로 사용할 수 있다.

원래 염기성인 상기 치료제는 여러가지 무기산 및 유기산과 광범위한 상이한 염을 형성할 수 있다. 본 발명에 사용되는 적합한 약학적으로 허용가능한 염들은 무독성 산 부가 염을 형성하는 것들이다. 즉, 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화 수소산염, 니트레이트, 설페이트, 비설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 아세테이트, 락테이트, 시트레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트,비타르트레이트, 숙시네이트, 말리에이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 사카레이트, 벤조에이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트 및 파모에이트 [즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트)] 염과 같은 약리학적으로 허용가능한 음이온을 함유하는 염이다.

상기 염들은 동물 투여시 약학적으로 허용가능해야 하지만, 실제로는 초기에 치료제를 반응 혼합물로부터 약학적으로 허용가능하지 않은 염으로서 단리시키고, 이를 알카리성 시약으로 처리하여 간단하게 다시 유기 염기로 전환시키고, 이어서 상기 유리 염기를 약학적으로 허용가능한 산 부가 염으로 전환시키는 것이 바람직하다. 본 발명의 염기성 치료제의 산 부가염은 상기 염기성 화합물을 수성 용매 매질 또는 메탄올 또는 에탄올과 같은 적합한 유기 용매중에서 실질적으로 동일한 양의 선택된 무기 산 또는 유기 산으로 처리하여 용이하게 제조된다. 용매를 주의하여 증발시키면, 목적하는 고체 염을 용이하게 수득할 수 있다.

본래 산성인 본 발명의 상기 치료제는 여러가지 약리학적으로 허용가능한 양이온과 함께 염기 염을 형성할 수 있다. 치료제의 약학적으로 허용가능한 염기염을 제조하는 시약으로 사용되는 화학적 염기는 산성 치료제와 함께 무독성 염기염을 형성하는 것들이다. 상기 무독성 염기 염은 나트륨, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘 등의 약리학적으로 허용가능한 양이온으로부터 유도된 것들을 포함한다. 상기 염들은 상응하는 산성 화합물을 목적하는 약리학적으로 허용가능한 양이온을 함유하는 수용액으로 처리하고, 이어서 생성된 용액을 바람직하게는 감압하에서 건고시켜 용이하게 제조할 수 있다. 택일적으로, 그들은 산성 화합물의 저급 알콜성 용액과 목적하는 알칼리 금속 알콕시드를 혼합하고, 이어서 생성된 용액을 상기와 동일한 방식으로 건고시켜 용이하게 제조할 수 있다. 상기 둘다의 경우에서, 반응의 완성과 목적하는 최종 생성물의 최고 수율을 확인하기 위하여 시약의 화약양론적 양을 사용하는 것이 바람직하다.

치료제 및 그의 약학적으로 허용가능한 염은 P 물질 수용체-결합 활성을 나타내고 따라서 인간을 비롯한 포유동물의 구토증의 치료 및 예방에 유용하다.

치료제 및 그들의 약학적으로 허요가능한 염은 경구, 국소, 직장 또는 비경구 경로를 통하여 투여될 수 있다. 치료되는 환자의 체중과 증상 및 선택된 특정한 투여 경로에 따라 달라질 필요가 있지만, 일반적으로 상기 화합물들은 약 5.0㎎/일 내지 약 1500㎎/일 범위의 투여량으로 투여하는 것이 가장 바람직하다. 그러나, 약 0.07㎎/체중㎏. 일 내지 약 21㎎/체중㎏.일 범위의 투여량 수준이 가장 바람직하게 사용된다. 그러나, 치료되는 동물의 종 및 상기 약제에 대한 그의 개별적 반응 뿐만아니라 선택된 약학 제제의 형태 및 그러한 투여가 수행되는 시간 및 간격에 따라 변화될 수 있다. 어떤 경우에 있어서, 상기 범위의 최저 한계 이하의 용량 수준이 보다 적절할 수도 있는 반면에, 다른 경우에 있어서는 임의의 유해한 부작용을 일으키지 않고도 보다 많은 투여량을 사용할 수 있고, 상기 많은 용량은 먼저 몇몇 작은 투여량으로 나누어 하루에 걸쳐서 제공된다.

치료제 및 그들의 약학적으로 허용가능한 염은 단독으로 또는 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 상기 언급한 경로에 의해 투여될 수도 있고, 그러한 투여는 단일 또는 다중 투여량으로 수행 될 수 있다. 보다 특히, 본 발명의 신규한 치료제는 광범위한 상이한 투여 형태로 투여될 수 있다. 즉, 그들은 정제, 캡슐, 로젠지, 트로키, 경질 캔디, 좌약, 수성 현탁액, 주사 용액, 엘릭서, 시럽 등에서 여러가지 약학적으로 허용가능한 불활성 담체와 혼합될 수도 있다. 그러한 담체는 고체 희석제 또는 충진제, 멸균 수성 매질 및 각종 무독성 유기 용매 등을 포함한다. 더우기, 경구 약학 조성물은 적절하게 가당시키고/시키거나 가미시킬 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 치료 화합물은 약 5.0 중량% 내지 약 70중량% 범위의

농도로 상기 투여 형태에 존재한다.

경구 투여를 위해서, 미세결정 셀룰로즈, 나트륨 시트레이트, 탄산 칼슘, 인산이칼슘 및 글리신과 같은 각종 부형제를 함유하는 정제는 폴리비닐피롤리돈, 슈크로즈, 젤라틴 및 아카시아와 같은 과립화 결합체와 함께 전분(및 바람직하게는 옥수수, 감자 또는 타피오카 전분), 알긴산 및 특정 복합 규산염과 같은 각종 붕괴제와 사용된다. 더우기, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 활석과 같은 윤활제는 종종 타정 목적으로 매우 유용하다. 유사한 형태의 고체 조성물은 젤라틴 캡슐에서 충진제로 또한 사용될 수도 있고; 이런 관점에서 바람직한 물질은 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 뿐만아니라 락토즈 또는 유당을 또한 포함한다. 수성 현탁액 및/또는 엘릭서가 경구 투여에 바람직할 경우, 활성성분은 각종 감미료 또는 향미제, 착색제 또는 염료, 및 경우에 따라 유화제 및/또는 현탁제 뿐만아니라 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 및 다양한 그들의 유사한 조합물과 혼합될 수도 있다.

비경구 투여를 위해, 호마유 또는 낙화생유, 또는 수성 프로필렌 글리콜중의 치료제의 용액이 사용될 수 있다. 수성 용액은 경우에 따라 적절히 완충화 되어야하고 액체 희석제는 먼저 등장화되어야 한다. 상기 수성 용액은 정맥주사용으로 적합하다. 오일성 용액은 관절내주사, 근육주사 및 피하주사용으로 적합하다. 멸균 조건하에서, 모든 상기 용액의 제조는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 표준약학적 방법에 의해 용이하게 수행할 수 있다.

P 물질 수용체 길항물질로서의 치료제의 활성은 방사성활성 리간드를 방사선 사진에 의해 타키키닌 수용체를 가시화시키는데 사용하여 소 꼬리 조직내의 P물질의 수용체 위치에서 P 물질의 결합을 저해하는 능력으로 결정할 수 있다. 본 원에 기술된 화합물의 P 물질 길항 활성은 엠. 에이. 캐사이어리 등 (M. A. Cascieriet al.)의 문헌 [Journal of Biological Chemistry, Vol. 258, p.5158 (1983)]에 기술된 표준 분석 방법을 사용하여 평가될 수 있다. 상기 방법은 상기 단리된 소조직의 P 물질 수용체 부위에서 방사선 표지화된 P 물질 리간드양의 50%를 감소시키는데 요구되는 개개의 화합물의 농도를 결정하여 시험되는 각각의 화합물에 대한 특징적인 IC_{50}값을 얻는것과 본질적으로 관계있다.

상기 방법에서, 소 꼬리 조직을 -70℃의 냉동고로부터 꺼내어 pH 7.7의 빙냉 50mM 트리스 (즉, 2-아미노-2-하이드록시메틸-1,3-프로판디올인 트리메타인) 하이드로클로라이드 완충액 50부피 (w./v.)에서 균질화시킨다. 균질물을 20시간 동안 30,000 × G에서 원심분리시킨다. 펠릿을 트리스 완충액 50부피에 재현탁시키고, 재균질화시키고, 이어서 20분 동안 30,000 ×G에서 추가로 원심분리시킨다. 이어서, 염화 칼슘 2mM, 염화 마그네슘 2mM, 바시트라신(bacitracin) 4㎍/㎖, 류펩틴 (leupeptin) 4㎍/㎖, 카이모스타틴 (chymostatin) 2㎍ 및 소 혈청 일부민 200g/㎖을 함유하는 빙냉 50mM 트리스 완충액 (pH 7.7) 40부피에 펠릿을 재현탁시킨다. 상기 단계로 조직 전처리가 완성된다.

이어서, 방사성리간드 결합 방법을 하기의 방식으로 수행한다. 즉, 농도가 1μM이 되도록 시험 화합물 100㎕를 가하고, 최종 농도가 0.5mM이 되도록 방사선 리간드 100㎕를 가하고, 상기 기술한 바와 같이 전처리된 조직 800㎕를 최종적으로 가하여 반응을 개시한다. 따라서 최종 부피는 1.0㎖이고, 반응 혼합물을 이어서 볼텍싱하고 실온 (약 20℃)에서 20분 동안 배양시킨다. 이어서, 상기 시험관을 여과 단계에 앞서서 2시간 전에 미리 침투시킨 셀 하베스터 및 유리섬유 여과기(와트만 (Whatman) GF/B)을 사용하여 여과하고, 50mM 트리스 완충액 (pH 7.7)으로 4회 세척한다. 이어서, 53% 카운팅 효율에서 베타 카운터에서 방사성을 결정하고, 평균 통계법을 사용하여 IC_{50} 값을 계산한다.

생체내에서 P 물질 유발 효과를 저해하는 치료제의 능력은 하기의 방법 a 내지 c에 의해 결정된다. (방법 a 내지 c는 나가히사 등 (Narahisa etal.)의 문헌 [European Journal of Pharmacology, 217, 191-5 (1992)]에 기술되어 있으며, 이는 참고로서 본원에 전체적으로 인용된다)

a. 피부에서의 플라즈마 유출

펜토바비탈 (25㎎/㎏ 복강내 투여)로 마취시킨 450-500g 중량의 웅성 하틀리기니아 돼지 (Hartley guinea pigs)의 배면 피부에 P 물질 (50㎕, 0.01% BSA 염수)을 피부내 투여하여 플라즈마 유출을 유발시킨다. 시험되는 화합물을 0.1% 메틸 셀룰로즈-물 (MC)중에 용해시키고 P 물질 챌린지 1시간 전에 경구로 투여한다 (3pmol/부위). 에반스 블루(Evans blue) 염료 (30㎎/㎏)를 P 물질 챌린지 5분전에 정맥내로 투여한다. 10분 후, 동물을 희생시키고, 배면 피부를 제거하고 푸른 점을 코르크 구멍 뚫는 기구 (11.5㎜ 경규 용량 (o.d.))를 사용하여 천공시킨다. 조직 염료 함량은 밤새 포름아미드 추출 후에 600nm 흡광도로 정량화시킨다.

b. 캅사이신-유발된 플라즈마 유출

펜토바비탈 (25㎎/㎏ 복강내 투여)로 마취시킨 기니아 돼지에 캅사이신 (0.1% BSA/염수중의 30μM 용액10㎖)을 복강내 투여하여 플라즈마 유출을 유발시킨다. 시험되는 화합물을 0.1% MC 중에 용해시키고 캅사이신 챌린지 1시간 전에 경구로 투여한다. 에반스 블루 염료 (30㎎/㎏)를 P 물질 챌린지 5분 전에 정맥내로 투여한다. 10분 후, 동물을 희생시키고, 좌우 양쪽 요관을 제거한다. 조직염료 함량은 상기 a에서와 같이 정량화시킨다.

c. 아세트산-유발된 복부 신장

14-18g 중량의 웅성 ddY 마우쓰 (SLC, 일본국)를 밤새 절식시켰다. 시험되는 화합물을 0.1% MC중에 용해시키고, 아세트산 (AA) 주사 (0.7%, 0.16㎖/10g 체중)하기 0.5시간 전에 경구로 투여한다. 동물들을 깨끗한 비이커에 (비이커당 한마리)위치시키고, AA 주사후 10 내지 20분 동안 (10분 간격으로) 신장반응을 센다.

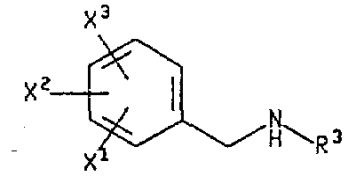
P 물질 수용체 길항물질인 화합물의 항-구토 활성은 시스플라틴 노출 (10㎎/㎏, 복강내 투여)에 대한 반응으로 구토증을 나타내는 흰족제비의 백분율을 감소시키는 능력을 계산함으로 결정된다. (2S,3S)-N-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)메틸-2-디페닐 메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-아민 화합물은 시스플라틴 노출 30분 전에 1㎎/㎏의 용량으로 피하(s.c)투여했을때, 흰족제비의 시스플라틴 유발된 구토증을 저해한다. (2S,3 S)-3-(2-메톡시-5-트리플루오로메톡시벤질)-아미노-2-페닐피페리딘 화합물은 스스플라틴

노출 30분 전에 1㎎/㎏의 용량으로 피하(S.C)투여했을 때, 흰족제비의 시스플라틴 유발된 구토층을 저해한다. 시스-3-[(2-메톡시 페닐)메틸아미노]-2-벤즈히드릴퀴누클리딘 화합물은 시스플라틴 노출 30분 전에 10㎎/㎏의 용량으로 피하 (s.c)투여했을때, 흰족제비의 시스플라틴 유발된 구토증을 저해한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

포유동물의 구토증을 치료하거나 예방하는데 효과적인 양의 하기 일반식 (Id) 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 함께 포함하는, 상기 포유동물의 구토증을 치료하거나 예방하기 위한 약학적 조성물:



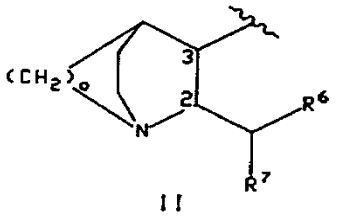
Id

상기 일반식 (Id)에서,

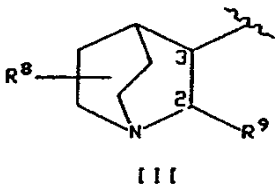
X^1은 수소, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시 또는 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬이고;

X^2 및 X^3는 수소, 할로, 니트로, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시, 트리플루오로메틸, 하이드록시, 페닐, 시아노, 아미노, (C_1-C_6)-알킬아미노, 디-(C_1-C_6)-알킬아미노, $-C(=O)-NH-(C_1-C_6)$알킬 , (C_1-C_6)알킬$-C(=O)-NH-(C_1-C_6)$알킬 , 하이드록시(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)-알콕시(C_1-C_4)알킬, $-NHCH(=O)$ 및 $-NHC(=O)-(C_1-C_6)$알킬로부터 독립적으로 선택되고;

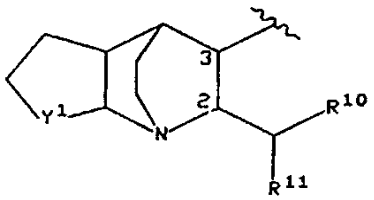
R^3는 하기 일반식 (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) 및 (IX)로부터 선택되고 :



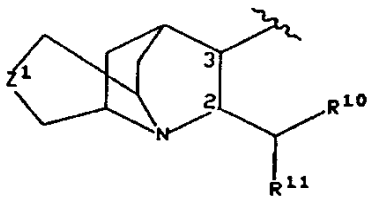
II



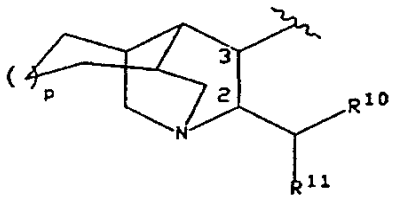
III



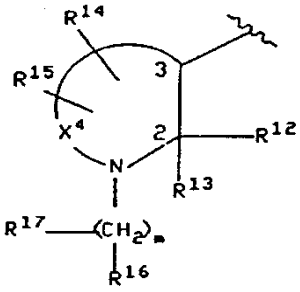
IV



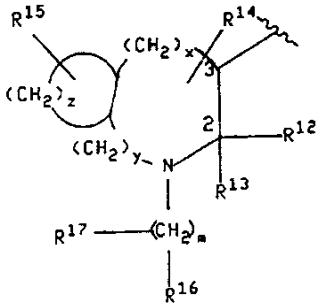
V



VI

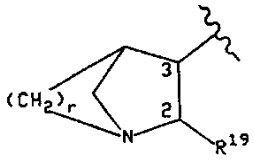


VII



VIII

및



IX

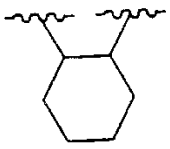
R^6 및 R^{10}은 푸릴, 티에닐, 피리딜, 인돌릴, 비페닐 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고, 상기 페닐은 할로, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시, 카복시, 벤질옥시카보닐 및 (C_1-C_3)알콕시-카보닐로부터 독립적으로 선택되고;

R^7은 (C_3-C_4) 분지된 알킬, (C_5-C_6) 분지된 알케닐, (C_5-C_7) 사이클로알킬 및 R^6의 정의에 명명된 라디칼로부터 선택되고;

R^8은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고;

R^9 및 R^{19}는 페닐, 비페닐, 나프틸, 피리딜, 벤즈히드릴, 티에닐, 및 푸릴로부터 독립적으로 선택되고, R^9 및 R^{19}는 할로, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬 및 1 내지 3개의 불소 치환체로 임의로 치환될 수도 있고;

Y^1은 $(CH_2)_1$ (여기에서 1은 1 내지 3의 정수이다)이거나, 또는

Y^1은 구조식  의 그룹이고;

Z^1은 산소, 황, 아미노, (C_1-C_3)알킬아미노 또는 $(CH_2)_n$ (여기에서 n은 0, 1 또는 2이다)이고;

x는 0 내지 4의 정수이고;

y는 0 내지 4의 정수이고;

z는 1 내지 6의 정수이고, 여기에서, $(CH_2)_z$를 함유하는 환은 0 내지 3개의 이중 결합을 함유할 수도 있고, $(CH_2)_z$의 탄소중 하나는 산소, 황 또는 질소로 임의로 치환될 수도 있고;

o는 2 또는 3이고;

p는 0 또는 1이고;

r은 1, 2 또는 3이고;

R^{11}은 할로, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬 및 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환된 티에닐, 비페닐 또는 페닐이고;

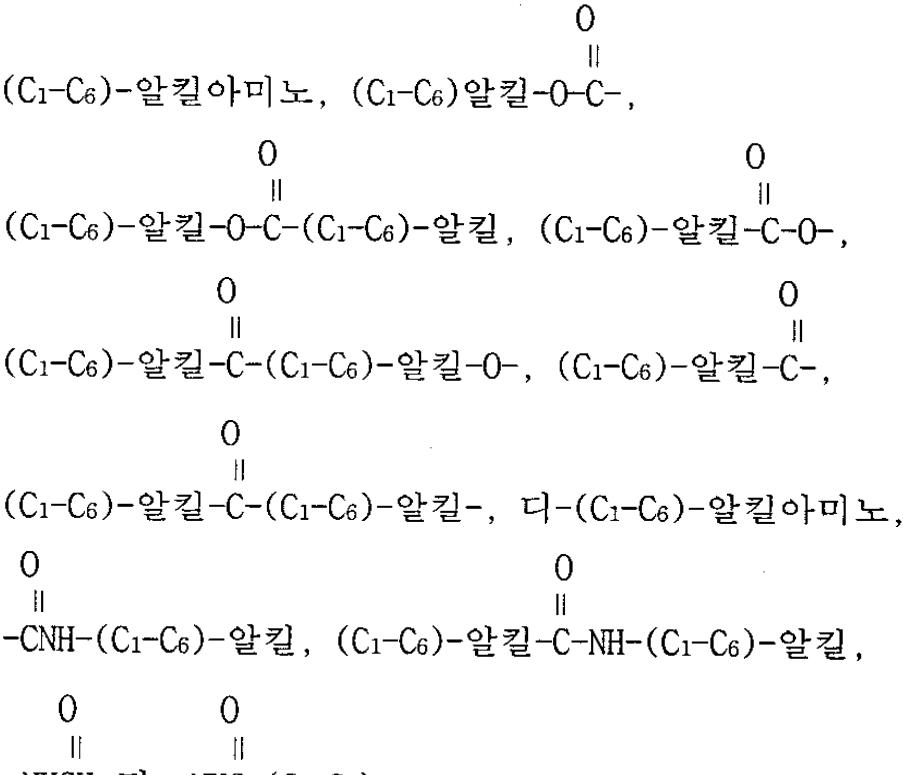
X^4는 $(CH_2)_q$ (여기에서 q는 1 내지 6의 정수이다)이고, 상기 $(CH_2)_q$ 중의 탄소-탄소 단일 결합중의 임의의

하나는 탄소-탄소 이중 결합으로 임의로 치환될 수도 있고, 상기 $(CH_2)_q$의 탄소 원자중의 임의의 하나는 R^{14}로 임의로 치환될 수도 있고, 상기 $(CH_2)_q$의 탄소 원자중의 임의의 하나는 R^{15}로 임의로 치환될 수도 있고;

m은 0 내지 8의 정수이고, 상기 $(CH_2)_m$ 중의 탄소-탄소 단일 결합 (여기에서 상기 결합의 양쪽 탄소 원자는 서로 또 상기 $(CH_2)_m$ 쇄중의 다른 탄소원자와 결합되어 있다)중의 임의의 하나는 탄소-탄소 이중 결합 또는 탄소-탄소 삼중 결합으로 임의로 치환될 수도 있고, 상기 $(CH_2)_m$ 의 탄소 원자중의 임의의 하나는 R^{17}로 임의로 치환될 수도 있고;

R^{12}는 수소; (C_1-C_6) 직쇄 또는 분지된 알킬; 탄소 원자중의 하나가 질소, 산소 또는 황으로 임의로 치환될 수도 있는 (C_3-C_7)사이클로알킬; 비페닐, 페닐, 인다닐 및 나프틸로부터 선택되는 아릴; 티에닐, 푸릴, 피리딜, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴 및 퀴놀릴로부터 선택되는 헤테로아릴; 페닐-(C_2-C_6)알킬; 벤즈히드릴; 및 벤질중에서 선택된 라디칼이고, 여기에서 R^{12}가 수소가 아니면 R^{12}상에 결합된 지점은 탄소이고, 상기 각각의 아릴 및 헤테로아릴 그룹, 및 상기 벤질, 페닐-(C_2-C_6)알킬 및 벤지히드릴의 페닐 잔기는 할로, 니트로, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시, 아미노, 하이드록시(C_1-C_6)알킬,

(C_1-C_6)알콕시-(C_1-C_6)알킬,

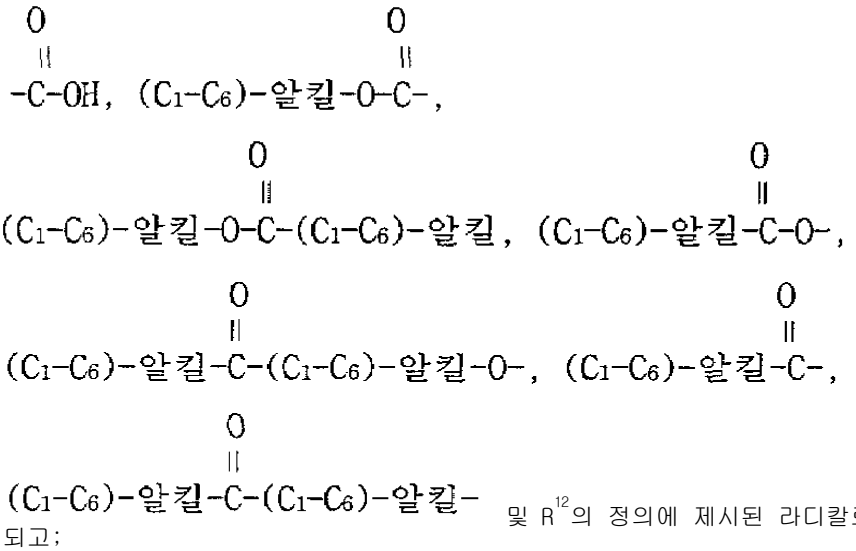


알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수도 있고; 상기 벤즈히드릴의 페닐 잔기중의 하나는 나프틸, 티에닐, 푸릴 또는 피리딜로 임의로 치환될 수도 있고;

R^{13}은 수소, 페닐 또는 (C_1-C_6)알킬이거나; 또는

R^{12} 및 R^{13}은 그들이 결합된 탄소와 함께 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 포화 카보사이클 환 (여기에서, 상기 스피로 환이 결합된 지점 또는 그에 인접한 상기 탄소 원자는 산소, 질소 또는 황으로 임의로 치환되지 않는다)을 형성하고;

R^{14} 및 R^{15}는 수소, 하이드록시, 할로, 아미노, 옥소 (=O), 시아노, 하이드록시-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)-알킬아미노, 디-(C_1-C_6)알킬아미노, (C_1-C_6)-알콕시,



및 R^{12}의 정의에 제시된 라디칼로 부터 각각 독립적으로 선택되고;

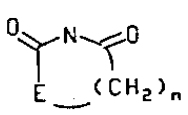
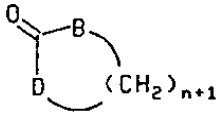
R^{16}은  , $NHCH_2R^{18}$, SO_2R^{18}, GR^{20} CO_2H 또는 R^{12}, R^{14} 및 R^{15}에 대한 정의에 나타낸 라디칼중의 하나이고;

R^{17}은 옥시미노 (=NOH) 또는 R^{12}, R^{14} 및 R^{15}에 대한 정의에 나타낸 라디칼중의 하나이고;

R^{18}은 (C_1-C_6)알킬, 수소, 페닐 또는 페닐 (C_1-C_6)알킬이고;

G는 CH_2, 질소, 산소, 황 및 카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R^{20}은 피리미디닐, 벤족사졸릴, 2,3-디하이드로-3-옥소벤즈이소설포나졸-2-ㄴ일, 모르폴린-1-일, 티오모르폴린-1-일, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 푸릴, 피리딜, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 퀴놀릴, 티아졸릴, 티에닐 및

일반식  및  의 그룹으로부터 선택되는 모노사이클 또는 비사이클 헤테로하이클이고;

B 및 D는 탄소, 산소 및 질소로부터 선택되고, B 및 D 중 적어도 하나는 탄소가 아니고; E는 탄소 또는 질소이고; n은 1 내지 5의 정수이고; $(CH_2)_n$ 또는 $(CH_2)_{n+1}$의 탄소중 임의의 하나는 (C_1-C_6)알킬 또는 (C_2-C_6)스피로알킬로 치환될 수도 있고, 상기 $(CH_2)_n$ 및 $(CH_2)_{n+1}$의 탄소중 임의의 2개는 1 내지 2개의 탄소 원자 결합에 의해 가교될 수도 있고, 또는 $(CH_2)_n$ 및 $(CH_2)_{n+1}$의 인접 탄소의 임의의 한 쌍은 카보닐 함유 환의 구성원이 아닌 1 내지 3개의 탄소와 함께 (C_3-C_5) 융합 카보사이클 환을 형성할 수도 있으나;

단, (a)m이 0이면, R^{16} 및 R^{17}중 하나는 없고 다른 하나는 수소이며, (b) R^3이 일반식 (VIII)의 그룹이면, R^{14} 및 R^{15}는 동일한 탄소 원자에 결합될 수 없고, (c) R^{14} 및 R^{15}가 동일한 탄소 원자에 결합되면, R^{14} 및 R^{15} 각각은 수소, 불소, (C_1-C_6)알킬, 하이드록시-(C_1-C_6)알킬 및 (C_1-C_6)알콕시-(C_1-C_6)알킬로부터 독립적으로 선택되거나, R^{14} 및 R^{15} 는 그들이 결합된 탄소와 함께 (C_3-C_6) 포화 카보사이클릭 환을 형성하여 그들이 결합한 질소-함유 환과 함께 스피로 화합물을 형성하고, (d) R^{12} 및 R^{13}은 모두 수소일 수는 없고, (e) R^{14} 또는 R^{15}가 환 질소에 인접한 X^4 또는 $(CH_2)y$의 탄소 원자에 결합되면 R^{14} 및 R^{15}는 각각 결합 지점이 탄소 원자인 치환체이어야하고, (f) R^{14}, R^{15}, R^{16} 및 R^{17} 중 어느 것도 R^{13}과 함께 환을 형성할 수 없다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화합물들로 이루어지는 그룹중에서 선택되는 약학적 조성물 :

(2S,3S)-3-(5-t-부틸-2-메톡시벤질)아미노-2-(3-트리플루오로메톡시페닐)피페리딘;

(2S,3S)-3-(2-이소프로폭시-5-트리플루오로메톡시벤질)아미노-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-3-(2-에톡시-5-트리플루오로메톡시벤질)아미노-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-3-(2-메톡시-5-트리플루오로메톡시벤질)-아미노-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-3-(5-t-부틸-2-트리플루오로메톡시벤질)아미노-2-페닐피페리딘;

2-(디페닐메틸)-N-(2-메톡시-5-트리플루오로메톡시페닐)메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-아민;

(2S,3S)-3-[5-클로로-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질]아미노-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-3-(5-t-부틸-2-트리플루오로메톡시벤질)아미노-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-3-(2-이소프로폭시-5-트리플루오로메톡시벤질)아미노-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-3-(2-디플루오로메톡시-5-트리플루오로메톡시벤질)아미노-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-2-페닐-3-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시벤질)아미노피페리딘; 및

(2S,3S)-2-페닐-3-(2-트리플루오로메톡시벤질)아미노피페리딘.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화합물들로 이루어지는 그룹중에서 선택되는 약학적 조성물 :

시스-3-(2-클로로벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

시스-3-(2-트리플루오로메틸벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

시스-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-(2-플루오로페닐)-피페리딘;

시스-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-(2-클로로페닐)-피페리딘;

시스-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-(2-메틸페닐)-피페리딘;

시스-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-(3-메톡시페닐)-피페리딘;

시스-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-(3-플루오로페닐)-피페리딘;

시스-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-(3-클로로페닐)-피페리딘;

시스-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

시스-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-(3-메틸페닐)-피페리딘;

시스-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-(4-플루오로페닐)-피페리딘;

시스-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-(3-티에닐)-피페리딘;

시스-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-페닐아자사이클로헵탄;

3-(2-메톡시벤질아미노)-4-메틸-2-페닐피페리딘;

3-(2-메톡시벤질아미노)-5-메틸-2-페닐피페리딘;

3-(2-메톡시벤질아미노)-6-메틸-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-1-(5-카보에톡시펜트-1-일)-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-1-(6-하이드록시-헥스-1-일)-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-1-(4-하이드록시-4-페닐부트-1-일)-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-1-(4-옥소-4-페닐부트-1-일)-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-1-(5,6디하이드록시헥스-1-일)-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

시스-3-(5-플루오로-2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부트-1-일]-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-1-[4-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시부트-1-일]-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

시스-3-(2-메톡시-5-메틸벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-1-(4-벤즈아미도부트-1-일)-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

시스-3-(2-메톡시나프트-1-일메틸아미노)-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-3-(2-메톡시벤질아미노)-1-(5-N-메틸카복사미도펜트-1-일)-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-1-4-시아노부트-1-일)-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-1-[4-(2-나프타미도)부트-1-일]-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-1-(5-벤즈아미도펜트-1-일)-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-1-(5-아미노펜트-1-일)-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-3-(5-클로로-2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-3-(2,5-디메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

시스-3-(3,5-디플루오로-2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

시스-3-(4,5-디플루오로-2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

시스-3-(2,5-디메톡시벤질아미노)-1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부트-1-일]-2-페닐피페리딘;

시스-3-(5-클로로-2-메톡시벤질아미노)-1-(5,6-디하이드록시헥스-1-일)-2-페닐피페리딘;

시스-1-(5,6-디하이드록시헥스-1-일)-3-(2,5-디메톡시벤질아미노)-2-페닐피페리딘;

시스-2-페닐-3-[2-(프로프-2-일옥시)벤질아미노]피페리딘;

시스-3-(2,5-디메톡시벤질)아미노-2-(3-메톡시페닐)피페리딘 하이드로클로라이드;

시스-3-(5-클로로-2-메톡시벤질)아미노-2-(3-메톡시페닐)피페리딘 디하이드로클로로라이드;

시스-3-(5-클로로-2-메톡시벤질)아미노-2-(3-클로로페닐)피페리딘 디하이드로클로로라이드;

3-(2-메톡시벤질아미노)-2,4-디페닐피페리딘;

시스-3-(2-메톡시벤질아미노)-2-페닐피롤리딘;

(2S,3S)-3-(5-에틸-2-메톡시벤질)아미노-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-3-(5-n-부틸-2-메톡시벤질)아미노-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-3-(2-메톡시-5-n-메톡시벤질)아미노-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-3-(5-이소프로필-2-메톡시벤질)아미노-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-3-(5-s-부틸-2-메톡시벤질)아미노-2-페닐피페리딘;

(2S,3S)-3-(5-t-부틸-2-메톡시벤질)아미노-2-페닐피페리딘; 및

(2S,3S)-3-(2-메톡시-5-페닐벤질)아미노-2-페닐피페리딘.

청구항 4

하기 화합물들로 이루어지는 그룹중에서 선택되는 화합물 또는 그들의 약학적으로 허용가능한 염을 구토증을 치료하거나 예방하는데 유효한 양으로 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 함께 포함하는,

포유동물의 구토증을 치료하거나 또는 예방하기 위한 약학적 조성물 :

(2S,3S)-N-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)메틸-2-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-아민;

(2S,3S)-N-(5-t-부틸-2-메톡시페닐)메틸-2-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-아민;

(2S,3S)-N-(5-메틸-2-메톡시페닐)메틸-2-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-아민;

(2S,3S)-N-(5-에틸-2-메톡시페닐)메틸-2-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-아민;

(2S,3S)-N-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)메틸-2-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-아민;

(2S,3S)-N-(5-s-부틸-2-메톡시페닐)메틸-2-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-아민; 및

(2S,3S)-N-(5-n-프로필-2-메톡시페닐)메틸-2-디페닐메틸-1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-아민.