

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

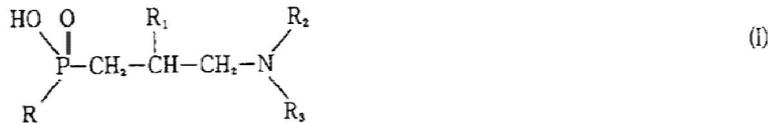
(51) Int. Cl. ⁵ C07F 9/36	(11) 공개번호 특 1994-0005649
	(43) 공개일자 1994년 03월 22일
(21) 출원번호	특 1993-0007811
(22) 출원일자	1993년 05월 07일
(30) 우선권주장	01 480/92-0 1992년 05월 08일 스위스(CH)
(71) 출원인	시바-가이키 에이지 베르너 발데그
(72) 발명자	스위스연방 4002 바슬 클리벡슈트라세 141 스튜어트 존 믹켈 스위스연방 4415 라우젠 홀퍼슈트라세 15 볼프강 프리스틀 스위스연방 4056 바슬 세인트 요한스-포르슈타트 6/2 파스칼 푸레 프랑스공화국 68800 탕 뤼 뤼 리젤스부르크 24
(74) 대리인	이병호, 최달용

심사청구 : 없음

(54) N-아르알킬-및 N-헤테로아르알킬-아미노알칸포스핀산

요약

본 발명은 중요한 지능개발특성 및 간질치료 특성을 가지며 지능개발 또는 간질치료 약제의 제조시 사용할 수 있는, 다음 일반식(I)의 N-아르알킬- 또는 N-헤테로아르알킬-아미노알칸포스핀산 또는 이의 염에 관한 것이다.



상기식에서, R은 탄소원자를 2개 이상 갖는 지방족, 지환족, 지환족-지방족, 아르지방족 또는 헤테로아릴지방족 라디칼이고, R₁은 수소 또는 하이드록시이며, R₂는 직접 결합하거나 스페이서에 의해 결합한 유리 카복시 또는 관능적으로 변형된 카복시에 의해 치환된 아르지방족 또는 헤테로아릴지방족 라디칼이고, R₃은 수소, 저급 알킬 또는 그룹 R₂이다.

명세서

[발명의 명칭]

N-아르알킬-및 N-헤테로아르알킬-아미노알칸포스핀산

본 발명은 요부공개 건이므로 전문 내용을 수록하지 않았음

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 일반식 (I)의 N-아르알킬- 또는 N-헤테로아르알킬-아미노알칸포스핀산 또는 이의 염.



상기식에서, R은 탄소원자를 2개 이상 갖는 지환족, 지환족, 지환족-지방족, 아르지방족 또는 헤테로아릴지방족 라디칼이고, R₁은 수소 또는 하이드록시이며, R₂는 직접 결합하거나 스페이서에 의해 결합한 유리 카복시 또는 관능적으로 변형된 카복시에 의해 치환된 아르지방족 또는 헤테로아릴지방족 라디칼이

고, R₃은 수소, 저급 알킬 또는 그룹 R₂이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R₁이 탄소수 2이상의 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 옥소-저급 알킬, 하이드록시- 또는 디하이드록시-저급 알킬, 하이드록시-저급 알케닐, 모노-, 디- 또는 폴리-할로-저급 알킬, 모노-, 디- 또는 폴리-할로-저급 알케닐, 모노-, 디- 또는 폴리-할로(하이드록시)-저급 알킬, 모노-, 디- 또는 폴리-할로(하이드록시)-저급 알케닐, 저급 알콕시-저급 알킬, 디-저급 알콕시(할로)-저급 알킬, 저급 알콕시(하이드록시)-저급 알킬, 저급 알콕시(할로)-저급 알킬, 저급 알킬티오-저급 알킬, 디-저급 알킬티오-저급 알킬, 사이클로알킬, 하이드록시 사이클로알킬, 옥사-, 디옥사-, 티아- 및 디티아-사이클로알킬, 사이클로알킬-저급 알킬, 사이클로알케닐-저급 알킬, 사이클로알킬(하이드록시)-저급 알킬, (저급 알킬티오)사이로알킬(하이드록시)-저급 알킬 또는 치환되지 않거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로겐, 하이드록시 및/또는 트리플루오로 메틸에 의해 일치환, 이치환 또는 삼치환된 모노- 또는 디-페닐-저급 알킬, 나프틸-저급 알킬 또는 치환되지 않거나 할로겐에 의해 치환된 티에닐-, 푸릴- 또는 피리딜-저급 알킬이고, R₁이 수소 또는 하이드록시이며, R₂가 카복시, 저급 알콕시카보닐, 시아노, 카바모일, N-모노- 또는 N, N-디-저급 알킬카바모일, 카복시-저급 알킬, 저급 알콕시카보닐-저급 알킬, 시아노-저급 알킬, 카바모일-저급 알킬, N-모노- 또는 N, N-디-저급 알킬카바모일-저급 알킬에 의해 일치환 또는 이치환된 페닐-, 티에닐-, 푸릴- 또는 피리딜-저급 알킬 라디칼; 또는 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴-저급 알킬, 이옥사졸릴-저급 알킬, 옥사디아졸릴-저급 알킬, 트리아졸릴-저급 알킬 또는 테트라졸릴-저급 알킬 (여기서, 이들 치환체는 각각 치환되지 않거나, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알콕시카보닐, 시아노 하이드록시, 아미노 또는 할로겐에 의해 치환된다)에 의해 일치환 또는 이치환된 페닐-, 티에닐-, 푸릴- 또는 피리딜-C₁-C₄ 알콕시카보닐-C₁-C₄ 알킬, 시아노-C₁-C₄ 알킬, 카바모일-C₁-C₄ 알킬 저급 알킬 라디칼이고; 페닐-, 티에닐-, 푸릴- 또는 피리딜-, 저급 알킬 라디칼은 저급 알콕시, 폴리플루오로-저급 알콕시, 할로겐 또는 폴리플루오로-저급 알킬에 의해 추가로 치환될 수 있으며, R₃이 수소, 저급 알킬 또는 R₂인 일반식(1)의 화합물 또는 이의 염.

청구항 3

제1항에 있어서 R₁이 C₃-C₇알킬, α, α-디-C₁-C₄ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₃-C₆사이클로알케닐- C₁-C₄ 알킬 또는 페닐 -C₁-C₄ 알킬(이는 치환되지 않거나 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 하이드록시 및/또는 할로겐에 의해 일치환, 이치환 또는 삼치환된다)이고, R₁이 수소 또는 하이드록시이며, R₂가 카복시, C₁-C₄ 알콕시카보닐, 시아노, 카바모일, N-모노- 또는 N, N-디-C₁-C₄ 알킬, 시아노-C₁-C₄ 알킬 카바모일, 카복시-C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시카보닐-C₁-C₄알킬, 시아노-C₁-C₄알킬, 카바모일-C₁-C₄알킬 N-모노 또는 N, N-디- C₁-C₄ 알킬 카바모일- C₁-C₄ 알킬에 의해 일치환 또는 이치환된 페닐-, 티에닐-, 푸릴- 또는 피리딜-C₁-C₄ 알킬 라디칼; 또는 옥사졸릴, 이옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴-C₁-C₄ 알킬, 이소옥사졸릴-C₁-C₄알킬, 옥사디아졸릴-C₁-C₄ 알킬, 트리아졸릴-C₁-C₄알킬 또는 테트라졸릴-C₁-C₄알킬(여기서, 이들 치환체는 각각 치환되지 않거나 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 알콕시카보닐, 시아노, 하이드록시, 아미노 또는 할로겐에 의해 치환된다)에 의해 일치환 또는 이치환된 페닐-, 티에닐-, 푸릴- 또는 피리딜-C₁-C₄ 알킬 라디칼이고; 페닐-, 티에닐-, 푸릴- 또는 피리딜-C₁-C₄ 알킬 라디칼은 C₁-C₄ 알콕시, 폴리플루오로 C₁-C₄ 알콕시, 할로겐 또는 폴리플루오로- C₁-C₄ 알킬에 의해 추가로 치환될 수 있으며, R₃이 수소, C₁-C₄ 알킬인 일반식(1)의 화합물 또는 이의 염.

청구항 4

제1항에 있어서, R₁이 C₃-C₆알킬, α, α-디-C₁-C₄ 알콕시메틸, C₃-C₆ 사이클로알킬-C₁-C₄ 알킬 또는 벤질이고, R₁이 수소 또는 하이드록시이며, R₂가 카복시, C₁-C₄ 알콕시카보닐, 시아노, 카바모일, 카복시-C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시카보닐-C₁-C₄ 알킬, 시아노-C₁-C₄ 알킬, 카바모일-C₁-C₄ 알킬, 이소옥사졸-5-일, 이옥사졸-2-일, 1,2,4-옥사디아졸-5-일, 1,2,4-옥사디아졸-3-일, 1,3,4-옥사디아졸-3-일, 1,2,4-트리아졸-3-일, 1,2,4-트리아졸-5-일, 테트라졸-5-일, 이소옥사졸-5-일메틸, 이소옥사졸-2- 일메틸, 1,2,4-옥사디아졸-5-일메틸, 1,2,4-옥사디아졸-3- 일메틸, 1,3, 4-옥사디아졸-3-일메틸, 1,2,4-트리아졸-3-일메틸, 1,2,4-트리아졸-5-일메틸 또는 테트라졸-5- 일메틸에 의해 일치환 또는 이치환된 α-페닐- C₁-C₄ 알킬 라디칼 또는 α-피리딜-C₁-C₄ 알킬 라디칼이고, 여기서 각각의 라디칼 α-페닐-C₁-C₄ 알킬 및 α-피리-C₁-C₄ 알킬은 C₁-C₄ 알콕시, 트리플루오로메톡시, 할로겐 또는 트리플루오로메톡시에 의해 추가로 치환될 수 있으며, R₃이 수소인 일반식(1)의 화합물 또는 이의 염.

청구항 5

제1항에 있어서, R₁이 α, α-디-C₁-C₄알콕시메틸, C₃-C₆ 사이클로알킬-C₁-C₄알킬, C₃-C₆사이클로알킬-3-에닐-C₁-C₄ 알킬 또는 벤질이고, R₁이 하이드록시이며, R₂가 카복시, 시아노 또는 치환되지 않거나 아미노 또는 할로겐에 의해 치환된 1,2,4-옥사디아졸-5-일에 의해 치환된 페닐-C₁-C₄ 알킬 라디칼이고, R₃이 수소인 일반식(1)의 화합물 또는 이의 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 그룹 R₁에 결합한 프로필렌 쇠의 탄소원자(R₁이 하이드록실

인 경우) 및/또는 라디칼 R₂의 지방족 잔기의 키랄 α-탄소원자(존재하는 경우)가 각각 (S) 배위인 일반식(1)의 화합물 또는 이의 염.

청구항 7

3-{N-[1-(3-시아노페닐)에틸]아미노}-2(S)-하이드록시-프로필(사이클로헥실메틸)포스핀산 또는 이의 염.

청구항 8

3-{N-[1-(3-카복시페닐)에틸]아미노}-2(S)-하이드록시-프로필(사이클로헥실메틸)-포스핀산 또는 이의 염.

청구항 9

3-{N-[1-(4-시아노페닐)에틸]아미노}-2(S)-하이드록시-프로필(사이클로헥실메틸)-포스핀산 또는 이의 염.

청구항 10

3-{N-[1(S)-(4-시아노페닐)에틸]아미노}-2(S)-하이드로시-프로필(사이클로헥실메틸)포스핀산 또는 이의 염.

청구항 11

3-{N-[(R)-(4-시아노페닐)에틸]아미노}-2(S)-하이드로시-프로필(사이클로헥실메틸)포스핀산 또는 이의 염.

청구항 12

3-{N-[1(S)-(3-시아노페닐)에틸]아미노}-2(S)-하이드로시-프로필(사이클로헥실메틸)포스핀산 또는 이의 염.

청구항 13

3-{N-[1(S)-(3-시아노페닐)에틸]아미노}-2(R)-하이드로시-프로필(사이클로헥실메틸)포스핀산 또는 이의 염.

청구항 14

3-{N-[1(R)-(3-시아노페닐)에틸]아미노}-2(S)-하이드로시-프로필(사이클로헥실메틸)포스핀산 또는 이의 염.

청구항 15

3-{N-[1-(4-카복시페닐)에틸]아미노}-2(S)-하이드록시-프로필(사이클로헥실메틸)포스핀산 또는 이의 염.

청구항 16

3-{N-[1(S)-(4-카복시페닐)에틸]아미노}-2(S)-하이드록시-프로필(사이클로헥실메틸)포스핀산 또는 이의 염.

청구항 17

3-{N-[1(R)-(4-카복시페닐)에틸]아미노}-2(S)-하이드록시-프로필(사이클로헥실메틸)포스핀산 또는 이의 염.

청구항 18

3-{N-[1(S)-(3-카복시페닐)에틸]아미노}-2(S)-하이드록시-프로필(사이클로헥실메틸)포스핀산 또는 이의 염.

청구항 19

3-{N-[1(S)-(3-카복시페닐)에틸]아미노}-2(R)-하이드록시-프로필(사이클로헥실메틸)포스핀산 또는 이의 염.

청구항 20

3-{N-[1(R)-(3-카복시페닐)에틸]아미노}-2(S)-하이드록시-프로필(사이클로헥실메틸)포스핀산 또는 이의 염.

청구항 21

3-{N-[1(R)-(3-카복시페닐)에틸]아미노}-2(S)-하이드록시-프로필(사이클로헥실메틸)포스핀산 또는 이의 염.

청구항 22

3-{N-[1(S)-(4-카복시페닐)에틸]아미노}-2(S)-하이드록시-프로필(사이클로헥실메틸)포스핀산 또는 이의 염.

영.

청구항 23

3-{N-[1-(4-시아노페닐)에틸]아미노}-2(S)-하이드록시-프로필(벤질)포스핀산 또는 이의 염.

청구항 24

3-{N-[1-(3-시아노페닐)에틸]아미노}-2(S)-하이드록시-프로필(벤질)포스핀산 또는 이의 염.

청구항 25

3-{N-[1-(4-카복시페닐)에틸]아미노}-2(S)-하이드록시-프로필(벤질)포스핀산 또는 이의 염.

청구항 26

3-{N-[1-(4-카복시페닐)에틸]아미노}-2(S)-하이드록시-프로필(벤질)포스핀산 또는 이의 염.

청구항 27

3-{N-[1-(3-카복시페닐)에틸]아미노}-2(S)-하이드록시-프로필(벤질)포스핀산 또는 이의 염.

청구항 28

3-{N-[1-(4-카복시-4-메톡시페닐)에틸]아미노}-2(S)-하이드록시-프로필(벤질)포스핀산 또는 이의 염.

청구항 29

3-{{N-[1-(3-이소옥사졸-5-일)에틸]페닐}아미노}}-2(S)-하이드록시-프로필(사이클로헥실메틸)포스핀산;
 3-{{N-[1-(3-이소옥사졸-2-일)페닐]에틸}아미노}}-2(S)-하이드록시-프로필(사이클로헥실메틸)포스핀산;
 3-{{N-[1-(3-(1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)에틸]아미노}}-2(S)-하이드록시-프로필(사이클로헥실메틸)포스핀산;
 3-{{N-[1-(3-(1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)에틸]아미노}}-2(S)-하이드록시-프로필(사이클로헥실메틸)포스핀산;
 3-{{N-[1-(3-(1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)에틸]아미노}}-2(S)-하이드록시-프로필(사이클로헥실메틸)포스핀산;
 3-{{N-[1-(3-(1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)에틸]아미노}}-2(S)-하이드록시-프로필(사이클로헥실메틸)포스핀산;
 3-{{N-[1-(3-(테트라졸-5-일)페닐)에틸]아미노}}-2(S)-하이드록시-프로필(사이클로헥실메틸)포스핀산;
 3-{{N-[1-(4-(3-아미노-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)-에틸]아미노}}-2(S)-하이드록시-프로필(사이클로헥실메틸)포스핀산;
 3-{{N-[1-(4-(d-아미노-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)-에틸]아미노}}-2(S)-하이드록시-프로필(벤질)포스핀산;
 3-{{N-[1-(4-카복시메틸페닐)에틸]아미노}}-2(S)-하이드록시-프로필(사이클로헥실메틸)포스핀산;
 3-{{N-[1-(2-카복시메틸피리드-4-일)에틸]아미노}}-2(S)-하이드록시-프로필(사이클로헥실메틸)포스핀산;
 3-{{N-[1-(4-카복시메틸페닐)에틸]아미노}}-2(S)-하이드록시-프로필(사이클로헥실메틸)포스핀산;
 또는 3-{{N-[1-(4-카복시메틸페닐)에틸]아미노}}-2(S)-하이드록시-프로필(벤질)포스핀산 또는 이의 염.

청구항 30

3-{N-[1-(R)(3-카복시페닐)에틸]아미노}-2(S)-하이드록시-프로필(디메톡시메틸)포스핀산; 3-{N-[1-(S)-(3-카복시페닐)에틸]아미노}-2(S)-하이드록시-프로필(디메톡시메틸)포스핀산; 3-{{N-[1-(4-(3-아미노-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)-아미노}}-2(S)-하이드록시-프로필(사이클로헥실메틸)포스핀산; 3-{{N-[1-(4-(3-아미노-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)-아미노}}-2(S)-하이드록시-프로필(벤질)포스핀산; 3-{{N-[1-(3-(3-아미노-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)-아미노}}-2(S)-하이드록시-프로필(벤질)포스핀산; 3-{{N-[1-(3-(3-아미노-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)-아미노}}-2(S)-하이드록시-프로필(사이클로헥실메틸)포스핀산; 3-{{N-[1-(3-(4-클로로-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)-아미노}}-2(S)-하이드록시-프로필(사이클로헥실메틸)포스핀산; 3-{{N-[1-(3-(4-클로로-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)-아미노}}-2(S)-하이드록시-프로필(벤질)포스핀산; 3-{{N-[1-(3-(3-클로로-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)-아미노}}-2(S)-하이드록시-프로필(벤질)포스핀산; 3-{{N-[1-(3-(3-클로로-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)-아미노}}-2(S)-하이드록시-프로필(사이클로헥실메틸)포스핀산; 3-{{N-[1-(4-(1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)아미노}}-2(S)-하이드록시-프로필(사이클로헥실메틸)포스핀산; 3-{{N-[1-(4-(1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)아미노}}-2(S)-하이드록시-프로필(벤질)포스핀산; 3-{{N-[1-(3-(1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)아미노}}-2(S)-하이드록시-프로필(사이클로헥실메틸)포스핀산; 3-{{N-[1-(3-(1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)아미노}}-2(S)-하이드록시-프로필(벤질)포스핀산; 3-{{N-[1-(3-카복시-4-메톡시페닐)에틸]아미노}}-2(S)-하이드록시-프로필(피라드-3-일-메틸)포스핀산; 3-{{N-[1-(3-카복시-4-메톡시페닐)에틸]아미노}}-2(S)-하이드록시-프로필(푸르-2-일-메틸)포스핀산 또는 이의 염.

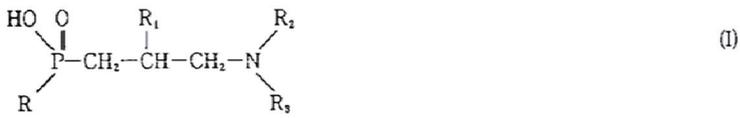
청구항 31

유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염의 형태로서의 제1항 내지 제30항 중의 어느 한 항에 따른 화합물을 통상적인 약제학적 부형제와 함께 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 32

다음 일반식(II)의 화합물 또는 이의 염에서, 하이드록시 보호그룹 R₄를 수소로 치환시킴으로써 하이드록시 그룹을 제거하고, 필요하다면, 아미노 보호 그룹 R₆을 제거하면, 필요하다면, 보호된 하이드록시 그룹 R₁₀을 제거하고, 필요하다면, 생성된 화합물을 일반식(I)의 상이한 화합물로 전환시키며, 당해 공정에 따라 수득되는 이성체성 혼합물을 이의 각 성분들로 분리하고 바람직한 이성체를 분리하며/하거나, 당해 공정에 따라 수득되는 유리 화합물을 염으로 전환시키고, 당해 공정에 따라 수득되는 염을 상응하는 유리 화합물로 전환시킴으로써, 일반식(I)의 N-아르알킬-또는 N-헤테로아르알킬-아미노알칸포스핀산 또는

이의 염을 제조하는 방법.



상기식에서, R은 탄소원자를 2개 이상 갖는 지방족, 지환족, 지환족-지방족, 아르지방족 또는 헤테로아릴지방족 라디칼이고, R₁은 수소 또는 하이드록시이며, R₂는 직접 결합하거나 스페이서에 의해 결합한 유리 카복시 또는 관능성으로 변형된 카복시에 의해 치환된 아르지방족 또는 헤테로아릴지방족 라디칼이고, R₃은 수소, 저급알킬 또는 그룹 R₂이며, R₄는 하이드록시 보호 그룹이고, R₈은 그룹 R₃ 또는 아미노 보호 그룹이며, R₁₀은 수소 또는 보호된 하이드록시이다.

※ 참고사항 : 최초출원 내용에 의하여 공개하는 것임.