

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
C07C 311/21

(11) 공개번호 특2001-0043546
(43) 공개일자 2001년05월25일

(21) 출원번호 10-2000-7012661
(22) 출원일자 2000년11월13일
번역문제출일자 2000년11월13일
(86) 국제출원번호 PCT/US1999/07023 (87) 국제공개번호 WO 1999/58499
(86) 국제출원출원일자 1999년05월07일 (87) 국제공개일자 1999년11월18일
(81) 지정국 AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 짐바브웨
가나 감비아 시에라리온
EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐
스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄
EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스
영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투
칼 스웨덴 핀란드 사이프러스
OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디브와르 카
메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 기네비쓰
국내특허 : 아랍에미리트 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리
아 아제르바이잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질
벨라루스 캐나다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아
스페인 핀란드 영국 그루지야 헝가리 아이슬란드 일본 케냐 키르기
즈 북한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레
소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니
아 몽고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아
타지키스탄 투르크메니스탄 터키 트리니다드토바고 우크라이나 우간
다 미국 우즈베키스탄 베트남 폴란드 포르투칼 루마니아 러시아 수
단 스웨덴 싱가포르 이스라엘 시에라리온 그레나다 인도 인도네시아
유고슬라비아 가나 크로아티아 짐바브웨 감비아 남아프리카

(30) 우선권주장 60/085,493 1998년05월14일 미국(US)
(71) 출원인 파마시아 앤드 업존 캠퍼니 로렌스 티. 마이젠헬더
미국 미시간주 칼라마주
(72) 발명자 로메로, 아씨, 글렌
미국49009미시건주칼라마주모닝스타웨이6629
레이비, 제프리, 에이.
미국49004미시건주칼라마주노쓰웨스트네이지3004
(74) 대리인 장수길, 김영

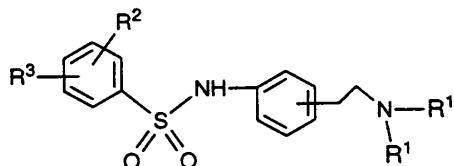
심사청구 : 없음

(54) 도파민 수용체로서 유용한 페닐솔폰아미드-페닐에틸아민

요약

하기 화학식 I의 화합물 및 제약학적으로 허용되는 그의 염은 중추신경계 장애를 치료하기에 적합한 선택적 도파민 D₃ 수용체 활성을 갖는다. 화학식 I에서, R¹은 독립적으로 H 또는 이성질체형을 포함한 C₁-C₈ 알킬이고; R²는 H, C₁-C₃ 알킬, 할로겐, OCH₃, OCF₃, CF₃, CN, SCH₃ 또는 NHCOCH₃이며; R³은 H, C₁-C₃ 알킬, 할로겐, OCH₃, OCF₃, CF₃, CN, SCH₃ 또는 NHCOCH₃이다.

<화학식 I>



색인어

페닐솔폰아미드-페닐에틸아민, 도파민 D3 수용체, 중추신경계 장애

명세서

기술분야

본 발명은 신규한 페닐솔폰아미드-(페닐에틸아민) 화학 구조 {여기서, 페닐솔폰아미드는 임의 치환됨}에 관한 것이다. 이들 화합물과 제약학적으로 허용되는 그의 염은 도파민 D3 수용체에 우선적으로 결합하며, 따라서, 정신분열증, 파킨슨씨(Parkinson) 병, 지발성 운동이상증, 강박 장애, 우울증 및 불안 증과 같은 CNS 질환의 치료에 유용하다.

배경기술

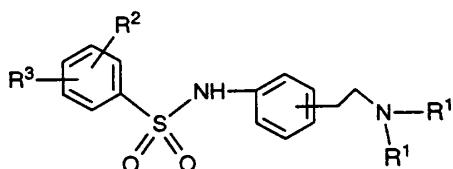
도파민 D3 수용체는 최근 소콜로프(Sokoloff) 등[Nature, 347, 146 (1990)]에 의해 클로닝되었다. 이 수용체의 하위형은 항정신병제의 작용에 중요한 것으로 가정되었다. 흥미롭게도, 이 수용체는 감정과 인식 기능과 관련된 뇌 영역에 비교적 많이 보인다.

이러한 프로필을 갖는 화합물은 CNS 장애, 예를 들면, 정신분열증, 조증, 우울증, 노인과 장애, 약물 남용 및 중독, 파킨슨씨 병, 불안 장애, 수면 장애, 24시간 리듬 장애 및 치매를 치료하는데 있어서 유용할 수 있다.

<발명의 개요>

본 발명은 한 측면에서 하기 화학식 I의 화합물 및 제약학적으로 허용되는 그의 염에 관한 것이다.

화학식 I



식 중, R¹은 독립적으로 H 또는 이성체형을 포함한 C₁-C₈ 알킬이고;

R²는 H, 이성체형을 포함한 C₁-C₃ 알킬, 할로겐 (바람직하게는 Cl, F 및 Br), OCH₃, OCF₃, CF₃, CN, SCH₃ 또는 NHCOCH₃이며;

R³은 H, 이성체형을 포함한 C₁-C₃ 알킬, 할로겐 (바람직하게는 Cl, F 및 Br), OCH₃, OCF₃, CF₃, CN, SCH₃ 또는 NHCOCH₃이다.

화학식 I에서, 에틸아민 잔기는 메타 또는 파라 위치에 존재하여 각각의 이성체를 형성하는 것으로 도시된다.

다른 측면에서 본 발명은 화학식 I의 화합물 치료 유효량을 정신분열증 환자에게 투여함으로써 정신분열증을 치료하는 방법에 관한 것이다. 화학식 I의 화합물은 정신분열증, 조증, 우울증, 노인과 장애, 약물 남용 및 중독, 파킨슨씨 병, 수면 장애, 24시간 리듬 장애, 불안 장애 또는 치매로 고통받는 환자에게 투여할 수 있다. 화합물은 환자 당 약 0.25 mg 내지 약 100 mg 양으로 투여할 수 있다.

또 다른 측면에서 본 발명은 도파민 D3 수용체 활성과 관련되는 중추신경계 장애를 경감시키기 위해 화학식 I의 화합물 치료 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 치료를 요하는 환자에 있어서 도파민 D3 수용체 활성과 관련되는 중추신경계 장애의 치료 방법에 관한 것이다. 전형적으로, 화학식 I의 화합물은 제약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성을 형태로 투여한다.

또 다른 측면에서 본 발명은 화학식 I의 화합물 유효량을 제약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 포함하는, 도파민 D3 수용체 활성과 관련되는 중추신경계 장애 치료용 제약 조성을에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 라세미체 또는 순수 예난티오머 형태의 상기한 화학식 I의 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 그의 염에 관한 것이다. 이 화합물은 도파민 D3 수용체에 선택적이며, 도파민 D2 수용체에 대한 친화도는 단지 별로 크지 않다.

"알킬"은 1 내지 8개 또는 3개의 특정된 탄소 원자의 것, 예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸 및 이들의 이성체 형태들이다.

"할로겐"은 불소, 염소, 브롬 및 요오드 원자를 의미한다.

제약학적으로 허용되는 염으로는 무기산 및 유기산의 염들을 모두 포함한다. 제약학적으로 허용되는 바람직한 염으로는 다음 산: 메탄솔폰산, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산, 벤조산, 시트르산, 타르타르산, 푸마르산 또는 말레산의 염들을 포함한다.

화학식 I의 화합물을 경구 또는 비경구로 허용된다. 경구로서, 화학식 I의 화합물은 정제 또는 캡슐제와 같은 고체 투여형으로 제공할 수 있거나 엘릭서제, 시럽제 또는 혼탁액제와 같은 액체 투여형으로 제공할 수 있으며, 이는 당업계의 숙련인에게 알려져 있다. 화학식 I의 화합물은 고체 투여형, 즉, 정제로 제공하는 것이 바람직하다.

전형적으로 화학식 I의 화합물은 환자 당 약 0.5 mg 내지 약 250 mg의 양으로 1일 1 내지 3회 투여할 수 있다. 바람직하게는 약 5 내지 약 50 mg/일의 양을 분할 투여량으로 투여한다.

정확한 투여량과 투여 빈도는 당업계의 숙련인에게 잘 알려져 있는 바와 같이, 사용하는 특정 화학식 I의 화합물, 치료할 특정 질환, 치료할 질환의 심각도, 특정 환자의 연령, 체중과 일반적인 신체 상태 및 개인이 복용할 수도 있는 다른 의약에 의존하며, 환자의 혈액 중 허성 화합물의 혈중 수준 또는 농도 및(또는) 치료하고자 하는 특정 질환에 대한 환자의 반응을 측정함으로써 보다 정확하게 결정할 수 있다.

따라서, 본 발명의 화합물은 제약학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 완충제와 함께 진단된 생리학적 질환에 관하여 중추신경계 장애를 경감시키기 위해 효과적인 치료 또는 약리 허성량으로 투여할 수 있다. 본 발명의 화합물은 사람 또는 다른 척추동물에게 정맥내, 근육내, 국소, 경피, 예를 들면, 피부 패치제에 의해, 또는 구강 또는 경구 투여할 수 있다.

본 발명의 조성물은 사람 또는 다른 척추동물에게 투여하기 위해 단위 투여형으로, 예를 들면, 적합한 양의 화합물을 함유하는 정제, 캡슐제, 환제, 분말제, 과립제, 멸균 비경구 용액제 또는 혼탁액제, 경구 용액제 또는 혼탁액제, 수중유상 및 유중수상 에멀젼제, 좌제 및 유체 혼탁액제 또는 용액제로 제공할 수 있다.

경구 투여를 위해, 고체 또는 유체 단위 투여형을 제조할 수 있다. 정제와 같은 고체 조성물을 제조하기 위해, 본 발명의 화합물을 통상의 성분들, 예를 들면, 활석, 스테아르산마그네슘, 인산이칼슘, 규산알루미늄마그네슘, 활산칼슘, 전분, 락토스, 아카시아, 메틸셀룰로스 및 기능상 유사한 제약학적 희석제 또는 담체 재료와 혼합할 수 있다. 캡슐제는 본 발명의 화합물을 불활성 제약학적 담체와 혼합하고, 이 혼합물을 적절한 크기의 경질 젤라틴 캡슐에 충전시킴으로써 제조한다. 연질 젤라틴 캡슐제는 본 발명의 화합물의 슬러리를 허용되는 식물유, 경질 액체 바셀린 또는 다른 불활성 오일로 기계 캡슐화시켜 제조한다.

시럽제, 엘릭서제 및 혼탁액제와 같은 경구 투여용 유체 단위 투여형을 제조할 수 있다. 이 투여형을 수성 비히클 중에 당, 방향족 향미제 및 방부제와 함께 용해시켜 시럽제를 형성할 수 있다. 혼탁액제는 아카시아, 트라가칸트, 메틸셀룰로스 등과 같은 혼탁제의 도움으로 수성 비히클을 사용하여 제조할 수 있다.

비경구 투여를 위해, 본 발명의 화합물과 멸균 비히클을 사용하여 유체 단위 투여형을 제조할 수 있다. 용액제를 제조하는 경우, 화합물을 주사용수에 용해시키고 멸균 여과한 후 적당한 바이알 또는 앰플에 충전시키고 밀봉할 수 있다. 국소 마취제, 방부제 및 완충제와 같은 보조제를 비히클에 용해시킬 수 있다. 조성물을 바이알에 충전시킨 후 동결시키고 진공 하에 물을 제거할 수 있다. 이어서, 동결건조 분말을 바이알에 밀봉시키고, 사용하기 전에 재구성시킬 수 있다.

실시예

실시예의 화합물에 대한 결합 데이터:

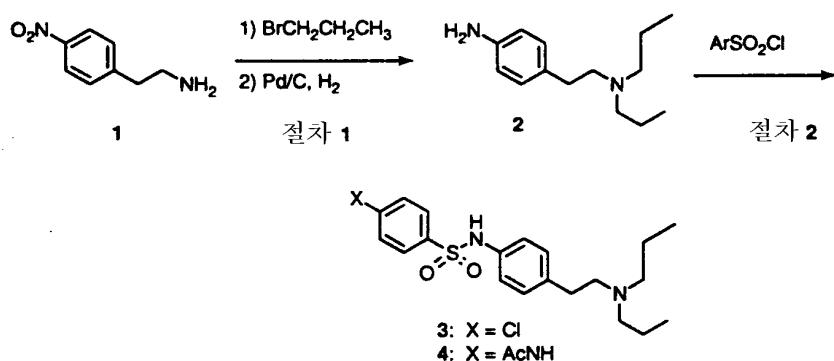
경쟁적 결합 실험에서는 화학식 I의 시험 화합물의 11개 희석액을 사용하여 D2 및 D3 수용체 부위에 대해 각각 [³H]-5-(디프로필아미노)-5,6-디하이드로-4H-이미다조(4,5,1-i,j)퀴놀린-2(1H)-온 {R-에난티오머; "86170"; 62 Ci/mmol, 2 nM} 및 [³H]-스피페론 {"SPI"; 107 Ci/mmol, 0.5 nM}과 경쟁시켰다 [Lahti, R.A., Eur. J. Pharmacol., 202, 289 (1991)]. 각 실험에서, CHO-K1 세포에서 발현시킨 클로닝된 래트 수용체를 사용하였다 [Chio, C.L., Nature, 343, 266 (1990); 및 Huff, R.M., Mol. Pharmacol., 45, 51-60 (1993)]. 결과를 하기 표 1에 나타냈다.

[표 1]

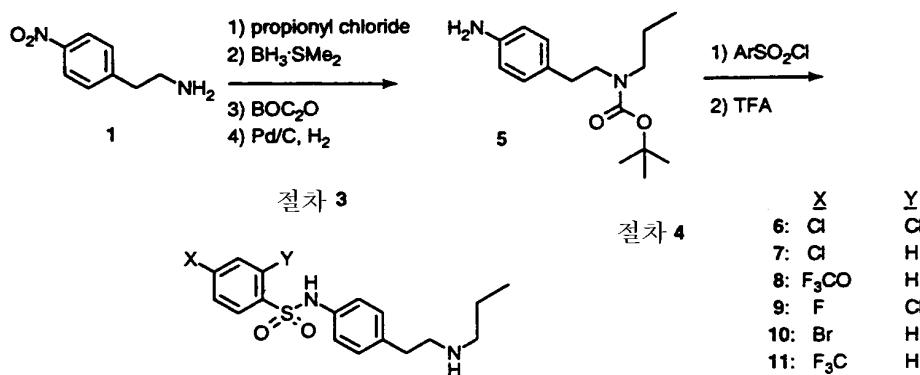
실시예 #	수용체 결합 데이터 IC50값	
	수용체	Ki (nM)
1	D2-DOP-CLONE	629
	D3-DOP-CLONE	3.7
2	D2-DOP-CLONE	1069
	D3-DOP-CLONE	34
3	D2-DOP-CLONE	760
	D3-DOP-CLONE	14, 26
4	D2-DOP-CLONE	677
	D3-DOP-CLONE	18

5	D2-DOP-CLONE	2390
	D3-DOP-CLONE	28
6	D2-DOP-CLONE	2176
	D3-DOP-CLONE	165
7	D2-DOP-CLONE	623
	D3-DOP-CLONE	14
8	D2-DOP-CLONE	1529
	D3-DOP-CLONE	33
9	D2-DOP-CLONE	645
	D3-DOP-CLONE	54
10	D2-DOP-CLONE	1075
	D3-DOP-CLONE	111

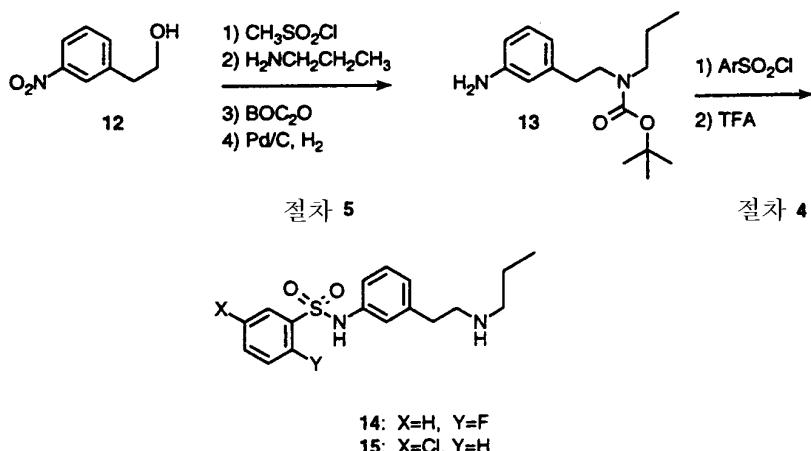
반응식 1



반응식 2



반응식 3



절차 1 (반응식 1)에서, 4-니트로페네틸아민 (1)을 브로모프로판으로 디프로필화시킨 후, 니트로 잔기를 탄소상 팔라듐으로 촉매적 수소화시켜 화합물 2를 얻었다. 절차 2를 이용하여 방향족 아민을 아릴술포닐 클로라이드로 관능화시켜 디프로필아민 유사체 3 및 4를 얻었다.

반응식 2에 도시된 바와 같이 절차 3 및 4를 이용하여 모노프로필 아민 유사체들을 합성하였다. 절차 3에서, 4-니트로페네틸아민 (1)을 프로피오닐 클로라이드로 아실화시키고, 이 아미드를 보란을 사용하여 선택적으로 환원시켰다. 생성된 2급 아민을 BOC-카르바메이트로서 보호한 후 니트로 잔기를 탄소상 팔라듐으로 촉매적 수소화시켜 화합물 5를 얻었다. 절차 4를 이용하여, 방향족 아민을 아릴술포닐 클로라이드로 처리한 후, 트리플루오로아세트산을 사용하여 2급 아민을 BOC-탈보호시켜 모노프로필아민 유사체 6, 7, 8, 9, 10 및 11을 얻었다.

반응식 3에 도시된 바와 같이 절차 5 및 4를 이용하여 메타-치환 폐네틸아민을 합성하였다. 절차 5에서, 3-니트로페네틸알코올 (12)을 메탄술포닐 클로라이드로 술포닐화시켜 이를 사용하여 1-아미노프로판을 알킬화시켰다. 생성된 2급 아민을 BOC-카르바메이트로서 보호한 후 니트로 잔기를 탄소상 팔라듐으로 촉매적 수소화시켜 화합물 13을 얻었다. 절차 4를 이용하여, 방향족 아민을 아릴술포닐 클로라이드로 처리한 후, 트리플루오로아세트산을 사용하여 2급 아민을 BOC-탈보호시켜 모노프로필아민 유사체 14 및 15를 얻었다.

실시예 1:

절차 1: 2-(4-아미노페닐)에틸-1-디프로필아민 (2)의 제조

2-(4-니트로페닐)에틸아민 염산염 (3.9 g), 탄산칼륨 (2 당량), 브로모프로핀 (6 당량) 및 디메틸포름아미드 (40 mL)을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 하에 농축시키고 잔류물을 디에틸 에테르와 물 사이에 분배시켰다. 에테르층을 염수로 세척하고 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄/에틸 아세테이트/헥산)시켜 오일 2.9 g을 얻었다. 이 오일을 에탄올 중에서 탄소상 10% 팔라듐을 사용하여 촉매적 수소화시켜 표제 화합물 2.2 g을 오일로서 수득하였다.

절차 2: 2-[4-(4-클로로벤젠술포닐아미도)페닐]에틸-1-디프로필아민 (3)의 제조

THF (3 mL) 중 4-클로로벤젠술포닐 클로라이드 (0.40 g)를 2-(4-아미노페닐)에틸-1-디프로필아민 (0.40 g), 트리에틸아민 (3 당량) 및 THF (5 mL)에 첨가하였다. 16시간 후, 이를 디에틸 에테르와 포화 수성 중탄산나트륨 사이에 분배시켰다. 에테르층을 염수로 세척하고 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄/에틸 아세테이트/헥산)시켜 표제 화합물 0.6 g을 오일로서 얻었다. 염산염을 메탄올/디에틸 에테르로부터 결정화시켜 고체 (융점 74–78°C)를 수득하였다.

실시예 2: 2-[4-(4-아세트아미도벤젠술포닐아미도)페닐]에틸-1-디프로필아민 (4)의 제조

4-아세트아미도벤zen술포닐 클로라이드를 절차 2를 이용하여 2-(4-아미노페닐)에틸-1-디프로필아민에 첨가하여 표제 화합물을 얻었다. 염산염을 메탄올/디에틸 에테로로부터 결정화시켜 고체 (융점 248–250°C)를 수득하였다.

절차 3: 2-(4-아미노페닐)에틸-1-(3급-부톡시카르보닐)프로필아민 (5)의 제조

프로피오닐 클로라이드 (2.5 mL)를 2-(4-니트로페닐)에틸아민 염산염 (5.0 g), 트리에틸아민 (2.5 당량) 및 THF (50 mL)에 첨가하였다. 18시간 후, 용액을 디에틸 에테르와 물 사이에 분배시켜 에테르층을 2N 염산, 물, 수성 중탄산나트륨 및 염수로 세척하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (메탄올/디클로로메탄)시켜 고체 3.3 g을 수득하였다. 이를 THF에 용해시키고, 보란-디메틸 술피드 (1.5 당량)을 첨가하고, 이를 17시간 환류시켰다. 이어서, 이를 2N 염산 (20 mL)과 함께 75분간 환류시키고, 혼합물을 디에틸 에테르로 추출하였다. 수성층을 수산화나트륨으로 염기성으로 하고, 이 염기성 수성층을 디에틸 에테르/THF로 추출하여 에테르층을 염수로 세척하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 오일 3.1 g을 수득하였다. 이 오일에 THF (40 mL)과 디-3급-부틸디카르보네이트 (1.1 당량)을 첨가하였

다. 45분 후, 용매를 진공 하에 제거하고 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄/에틸 아세테이트/헥산)시켜 오일 4.4 g을 수득하였다. 이 오일을 에탄올 중에서 탄소상 10% 팔라듐을 사용하여 촉매적 수소화시켜 표제 화합물 3.7 g을 오일로서 수득하였다.

실시예 3:

절차 4: 2-[4-(2,4-디클로로벤젠술폰아미도)페닐]에틸-1-프로필아민 (6)의 제조

2,4-디클로로벤젠술포닐 클로라이드 (0.49 g)을 2-(4-아미노페닐)에틸-1-(3급-부톡시카르보닐)프로필아민 (0.50 g), 트리에틸아민 (1.5 당량) 및 THF (5 mL)에 첨가하였다. 19시간 후, 이를 디에틸 에테르와 포화 수성 중탄산나트륨 사이에 분배시켰다. 에테르층을 염수로 세척하고 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄/에틸 아세테이트/헥산)시켜 고체 0.6 g을 얻었다. 트리플루오로아세트산 (3 mL)을 첨가하고; 90분 후 이를 진공 하에 제거하고 잔류물을 디에틸 에테르/THF와 포화 수성 중탄산나트륨 사이에 분배시켰다. 에테르층을 염수로 세척하고 용매를 진공 하에 제거하고 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (메탄올 중 수산화암모늄/디클로로메탄)시켜 표제 화합물을 고체 (융점 165-168°C)로서 수득하였다.

실시예 4: 2-[4-(4-클로로벤젠술폰아미도)페닐]에틸-1-프로필아민 (7)의 제조

절차 4를 이용하여 4-클로로벤젠술포닐 클로라이드를 2-(4-아미노페닐)에틸-1-(3급-부톡시카르보닐)프로필아민에 첨가하여 표제 화합물을 고체 (융점 137-140°C)로서 수득하였다.

실시예 5: 2-[4-(4-트리플루오로메톡시벤젠술폰아미도)페닐]에틸-1-프로필아민 (8)의 제조

절차 4를 이용하여 4-트리플루오로메톡시벤젠술포닐 클로라이드를 2-(4-아미노페닐)에틸-1-(3급-부톡시카르보닐)프로필아민에 첨가하여 표제 화합물을 고체 (융점 151-154°C)로서 수득하였다.

실시예 6: 2-[4-(2-클로로-4-플루오로벤젠술폰아미도)페닐]에틸-1-프로필아민 (9)의 제조

절차 4를 이용하여 2-클로로-4-플루오로벤zen술포닐 클로라이드를 2-(4-아미노페닐)에틸-1-(3급-부톡시카르보닐)프로필아민에 첨가하여 표제 화합물을 고체 (융점 165-167°C)로서 수득하였다.

실시예 7: 2-[4-(4-브로모벤젠술폰아미도)페닐]에틸-1-프로필아민 (10)의 제조

절차 4를 이용하여 4-브로모벤zen술포닐 클로라이드를 2-(4-아미노페닐)에틸-1-(3급-부톡시카르보닐)프로필아민에 첨가하여 표제 화합물을 고체 (융점 141-143°C)로서 수득하였다.

실시예 8: 2-[4-[(4-트리플루오로메틸)벤젠술폰아미도]페닐]에틸-1-프로필아민 (11)의 제조

절차 4를 이용하여 4-(트리플루오로메틸)벤zen술포닐 클로라이드를 2-(4-아미노페닐)에틸-1-(3급-부톡시카르보닐)프로필아민에 첨가하여 표제 화합물을 고체 (융점 172-174°C)로서 수득하였다.

실시예 9: 2-[3-(2-플루오로벤zen술폰아미도)페닐]에틸-1-프로필아민 (12)의 제조

절차 4를 이용하여 2-플루오로벤zen술포닐 클로라이드를 2-(3-아미노페닐)에틸-1-(3급-부톡시카르보닐)프로필아민 (13)에 첨가하여 표제 화합물을 고체 (융점 165-169°C)로서 수득하였다.

실시예 10: 2-[3-(3-클로로벤zen술폰아미도)페닐]에틸-1-프로필아민 (13)의 제조

절차 4를 이용하여 3-클로로벤zen술포닐 클로라이드를 2-(3-아미노페닐)에틸-1-(3급-부톡시카르보닐)프로필아민 (13)에 첨가하여 표제 화합물을 고체 (융점 145-148°C)로서 수득하였다.

절차 5: 2-(3-아미노페닐)에틸-1-(3급-부톡시카르보닐)프로필아민 (13)의 제조

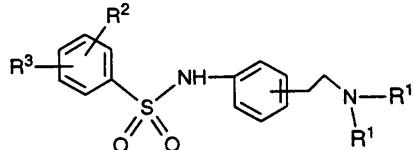
트리에틸아민 (1.2 당량) 및 메탄솔포닐 클로라이드 (1.1 당량)을 빙욕 중에서 아세토니트릴 (60 mL) 중 2-(3-니트로페닐)에틸 알코올 (5.0 g)에 첨가하였다. 25분 후, 프로필아민 (10 당량)을 첨가하고 용액을 15시간 환류시켰다. 용매를 진공 하에 제거하였고; 염산염을 제조한 다음 에탄올/헥산으로부터 결정화시켰다. 여기에 THF (70 mL), 트리에틸아민 (1.1 당량) 및 디-3급-부틸디카르보네이트 (1.1 당량)을 첨가하였다. 60분 후, 용매를 진공 하에 제거하고 잔류물을 2N 염산과 디에틸 에테르 사이에 분배시켰다. 에테르층을 물, 수성 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)시켜 오일 10.9 g을 얻었다. 이 오일을 에탄올 중에서 탄소상 10% 팔라듐을 사용하여 촉매적 수소화시켜 표제 화합물 7.8 g을 오일로서 수득하였다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 및 제약학적으로 허용되는 그의 염.

<화학식 I>



식 중, R¹은 독립적으로 H 또는 C₁-C₈ 알킬이고;

R^2 는 H, C_1-C_3 알킬, 할로겐, OCH_3 , OCF_3 , CF_3 , CN, SCH_3 또는 $NHCOCH_3$ 이며;

R^3 은 H, C_1-C_3 알킬, 할로겐, OCH_3 , OCF_3 , CF_3 , CN, SCH_3 또는 $NHCOCH_3$ 이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 R^1 들이 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬인 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 R^1 들 중 하나가 프로필인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 R^2 와 R^3 이 둘 모두 CI인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 R^2 가 수소이고, 상기 R^3 이 CI인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 R^2 가 수소이고, 상기 R^3 이 $-COF_3$ 인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서,

- a) 2-[4-(4-클로로벤젠술폰아미도)페닐]에틸-1-디프로필아민;
- b) 2-(4-아미노페닐)에틸-1-(3급-부록시카르보닐)프로필아민;
- c) 2-[4-(2,4-디클로로벤젠술폰아미도)페닐]에틸-1-프로필아민;
- d) 2-[4-(4-클로로벤zen술폰아미도)페닐]에틸-1-프로필아민;
- e) 2-[4-(4-트리플루오로메톡시벤젠술폰아미도)페닐]에틸-1-프로필아민;
- f) 2-[4-(2-클로로-4-플로오로벤젠술폰아미도)페닐]에틸-1-프로필아민;
- g) 2-[4-(4-브로모벤젠술폰아미도)페닐]에틸-1-프로필아민;
- h) 2-[4-[(4-트리플루오로메틸)벤젠술폰아미도]페닐]에틸-1-프로필아민;
- i) 2-[3-(2-플루오로벤젠술폰아미도)페닐]에틸-1-프로필아민; 또는
- j) 2-[3-(3-클로로벤젠술폰아미도)페닐]에틸-1-프로필아민인 화합물.

청구항 8

제1항의 화학식 1의 화합물 치료 유효량을 도파민 D3 수용체 활성과 관련되는 중추신경계 장애의 치료를 요하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 도파민 D3 수용체 활성과 관련되는 중추신경계 장애의 치료 방법.