

### Предпосылки изобретения

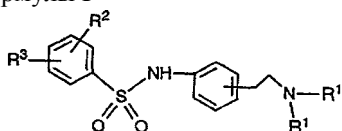
Существо изобретения относится к новой фенилсульфонамид(фенилэтиламин)овой химической структуре, в которой фенилсульфонамид необязательно замещен. Данное соединение и его фармацевтически приемлемые соли предпочтительно связываются с допаминовыми D3 рецепторами и поэтому полезны при лечении заболеваний ЦНС, таких как шизофрения, болезнь Паркинсона, поздняя дискинезия, обсессивно-компульсивное нарушение или расстройство, депрессия и состояние тревоги.

Допаминовый D3 рецептор недавно был клонирован авторами Sokoloff et al. (Nature, 347, 146 (1990)). Была выдвинута гипотеза, что данный подтип рецепторов важен для действия антипсихотических препаратов. Интересно, что данный рецептор обнаруживает относительно высокую распространенность в областях головного мозга, связанных с эмоциональными и познавательными функциями.

Соединения с данными характеристиками могут быть полезными при лечении расстройств ЦНС, например шизофрении, мании, депрессии, гериатрических заболеваний, злоупотребления лекарственными средствами и наркомании, болезни Паркинсона, заболеваний с патологическим состоянием тревоги, расстройств сна, нарушений циркадного ритма и слабоумия.

### Краткое изложение изобретения

В одном аспекте изобретение относится к соединениям и фармацевтически приемлемым солям формулы I



R¹ представляет независимо H или C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, включая его изомерные формы;

R² представляет H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, включая его изомерные формы, галоген (предпочтительно Cl, F и Br), OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, SCH<sub>3</sub> или NHCOCH<sub>3</sub>; и

R³ представляет H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, включая его изомерные формы, галоген (предпочтительно Cl, F и Br), OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, SCH<sub>3</sub> или NHCOCH<sub>3</sub>.

В формуле I этиламинный фрагмент изображен так, что он находится или в мета-, или в пара-положении, образуя один из изомеров.

Еще в одном аспекте изобретение представляет способ лечения шизофрении путем введения терапевтически эффективного количества соединения формулы I пациенту, страдающему шизофренией. Соединения формулы I могут вводиться пациентам, страдающим шизофренией, манией, депрессией, гериатрическими заболеваниями, при злоупотреблении лекарственными средствами и наркомании, болезни Паркинсона, нарушениях сна, нарушениях циркадных ритмов, заболеваниях с патологическим

состоянием тревоги или слабоумии. Соединения могут вводиться в количестве примерно от 0,25 до 100 мг/субъект.

Еще в одном аспекте изобретение относится к способу лечения заболеваний центральной нервной системы, связанных с активностью D3 допаминового рецептора у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I для облегчения такого заболевания. Обычно соединение формулы I вводят в виде фармацевтической композиции, включающей фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Еще в одном аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения заболеваний центральной нервной системы, связанных с активностью D3 допаминового рецептора, содержащей эффективное количество соединения формулы I с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

### Подробное описание изобретения

Изобретение относится к соединениям или фармацевтически приемлемым солям формулы I, изображенной выше, или в рацемической форме, или в форме чистого энантиомера. Соединения являются селективными в отношении D3 допаминового рецептора и обладают лишь незначительным сродством в отношении D2 допаминового рецептора.

«Алкил» представляет собой цепи, содержащие от одного до восьми или трех, в соответствии с указанным, атомов углерода, такие как метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, гептил, октил и их изомерные формы.

«Галоген» означает атомы фтора, хлора, брома и йода. Фармацевтически приемлемые соли включают соли как неорганических, так и органических кислот. Предпочтительные фармацевтически приемлемые соли включают соли следующих кислот: метансульфоновой, соляной, бромисто-водородной, серной, фосфорной, азотной, бензойной, лимонной, винной, фумаровой и малеиновой.

Соединения формулы I активны при пероральном и парентеральном введении. Перорально соединения формулы I могут даваться в твердых дозированных формах, таких как таблетки или капсулы, или могут даваться в жидких дозированных формах, таких как эликсиры, сиропы или суспензии, как известно специалистам в данной области. Предпочтительно соединения формулы I даются в твердой дозированной форме и в частности в таблетках.

Обычно соединения формулы I могут даваться для приема в количестве примерно от 0,5 до 250 мг/субъекта от одного до трех раз в день; предпочтительно примерно от 5 до 50 мг/сутки в виде отдельных доз.

Точная дозировка и частота введения зависят от конкретного используемого соединения формулы I, конкретного патологического со-

стояния, которое нужно лечить, возраста, веса, общего физического состояния конкретного пациента, другого медикаментозного лечения, которое может принимать данное лицо, что известно опытному специалисту, и могут быть более точно установлены путем определения уровня в крови или концентрации активного соединения в крови пациента и/или реакции пациента на конкретное состояние, подвергаемое лечению.

Так, обсуждаемые соединения вместе с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или буфером могут вводиться в терапевтическом или фармакологическом количестве, эффективно для облегчения расстройства центральной нервной системы в отношении диагностированного физиологического состояния. Соединения могут назначаться внутривенно, внутримышечно, местно, трансдермально, как, например, в виде кожных пластырей, защечно или перорально человеку или другим позвоночным.

Композиции данного изобретения могут быть предоставлены для введения людям и другим позвоночным в единичных дозированных формах, таких как таблетки, капсулы, пилюли, порошки, гранулы, стерильные парентеральные растворы или суспензии, пероральные растворы или суспензии, эмульсии масло-в-воде и вода-в-масле, содержащие подходящие количества соединения, в виде суппозитория и жидких суспензий или растворов.

Для перорального введения могут быть изготовлены или твердые, или жидкие дозированные формы. Для получения твердых композиций, таких как таблетки, соединение может быть смешано с обычными ингредиентами, такими как тальк, стеарат магния, фосфат кальция, алюмосиликат магния, сульфат кальция, крахмал, лактоза, камедь акации, метилцеллюлоза и функционально сходные материалы разбавителя или носителя. Капсулы изготавливают путем смешивания соединения с инертным фармацевтическим разбавителем и заполнения смесью твердых желатиновых капсул подходящего размера. Мягкие желатиновые капсулы получают машинным инкапсулированием густой суспензии соединения данного изобретения в приемлемом растительном масле, вазелиновом масле или другом инертном масле.

Могут быть изготовлены жидкие дозированные формы для перорального применения, такие как сиропы, эликсиры и суспензии. Эти формы могут растворяться в водном носителе вместе с сахаром, ароматическими улучшающими вкус и запах агентами и консервантами с образованием сиропа. Суспензии могут получаться с использованием водных носителей с помощью суспендирующего вещества, такого как камедь акации, трагаканта, метилцеллюлоза и тому подобное.

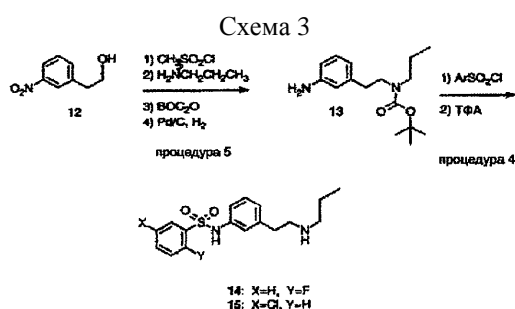
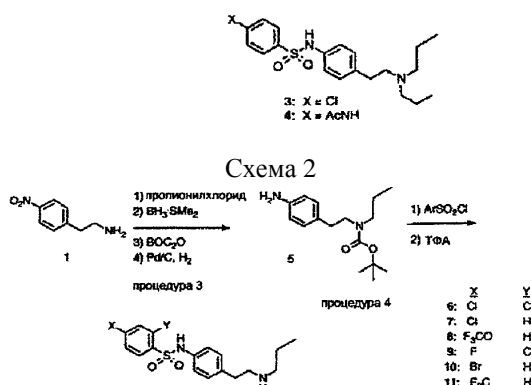
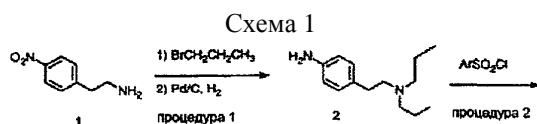
Для парентерального введения жидкие дозированные формы могут изготавливаться с использованием соединения и стерильного носителя. При получении растворов соединение может растворяться в воде для инъекции, и раствор может стерилизоваться с использованием фильтров перед заполнением ими подходящих сосудов или ампул и запаиванием (герметичной укупоркой). В носителе могут растворяться вспомогательные вещества, такие как местные анестетики, консерванты и буферные вещества. Композиция после заполнения сосудов может замораживаться, вода - удаляться под вакуумом. Лиофилизированный порошок затем может герметически упаковываться в сосуд и восстанавливаться до раствора перед использованием.

#### Данные о связывании для примеров

В экспериментах по конкурентному связыванию применяли одиннадцать разведений испытуемых соединений формулы I, конкурирующих с [ $^3\text{H}$ ]-5-(дипропиламино)-5,6-дигидро-4Н-имидазо(4,5,1-ij)хинолин-2(1H)-оном (R-энантиомер) («86170») (62 Ки/ммоль, 2 нМ) и [ $^3\text{H}$ ]-спипероном («SPI») (107 Ки/ммоль, 0,5 нМ) в отношении D2 и D3 связывающих сайтов соответственно (Lahti, R.A., Eur. J. Pharmacol., 202, 289 (1991)). В каждом эксперименте использовали клонированные рецепторы крыс, экспрессированные в клетках CHO-K1 (Chio, C.L., Nature, 343, 266 (1990); and Huff, R.M., Mol. Pharmacol. 45, 51-60 (1993)). Результаты представлены в таблице.

Значения  $\text{IC}_{50}$  по данным связывания с рецепторами

Пример №	Рецептор	Ki (нМ)
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



По процедуре 1 (схема 1) 4-нитрофенетиламин (1) дипропилировался бромпропаном с последующим каталитическим гидрированием нитрофрагмента с палладием-на-угле, давая 2. Функционализация ароматического амина с помощью арилсульфонилхлоридов с использованием процедуры 2 давала дипропиламиновые аналоги 3 и 4.

Монопропиламиновые аналоги синтезировались с использованием процедур 3 и 4, как показано на схеме 2. По процедуре 3 4-нитрофенетиламин (1) ацилировался пропионилхлоридом, и этот амид селективно восстанавливался бораном. Полученный вторичный амин защищали в виде ВОС-карбамата с последующим каталитическим гидрированием нитрофрагмента, с палладием-на-угле, давая 5. С использованием процедуры 4 ароматический амин подвергался взаимодействию с арилсульфонилхлоридами с последующим удалением ВОС-защиты вторичного амина трифторуксусной кислотой, образуя монопропиламиновые аналоги 6, 7, 8, 9, 10 и 11.

Мета-замещенные фенетиламины синтезировались с использованием процедур 5 и 4, как показано на схеме 3. По процедуре 5 3-нитрофенетиловый спирт (12) сульфонилировался метансульфонилхлоридом и использовался для алкилирования 1-аминопропана. Полученный вторичный амин защищали в виде ВОС-карбамата с последующим каталитическим гидрированием нитрофрагмента палладием-на-угле, давая 13. С использованием процедуры 4 ароматический амин подвергался взаимодействию с

арилсульфонилхлоридами с последующим удалением ВОС-защиты вторичного амина трифторуксусной кислотой, давая монопропиламиновые аналоги 14 и 15.

Пример 1.

Процедура 1. Получение 2-(4-аминофенил)этил-1-дипропиламина (2).

Гидрохлорид 2-(4-нитрофенил)этиламина (3,9 г), карбонат калия (2 экв.), бромпропан (6 экв.) и диметилформамид (40 мл) перемешивались при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель концентрировался под вакуумом и остаток распределялся между диэтиловым эфиром и водой. Эфирный слой промывался рассолом и растворитель удалялся под вакуумом. Остаток подвергался флэш-хроматографии (дихлорметан/этилацетат/гексан), давая 2,9 г масла. Данное масло каталитически гидрировалось в этаноле с 10% палладия-на-угле, давая 2,2 г соединения, указанного в заголовке, в виде масла.

Процедура 2. Получение 2-[4-(4-хлорбензолсульфонамидо)фенил]этил-1-дипропиламина (3).

4-Хлорбензолсульфонилхлорид (0,40 г) в ТГФ (3 мл) добавляют к 2-(4-аминофенил)этил-1-дипропиламину (0,40 г), триэтиламину (3 экв.) и ТГФ (5 мл). Через 16 ч смесь распределяют между диэтиловым эфиром и насыщенным водным бикарбонатом натрия. Эфирный слой промывают рассолом и растворитель удаляют под вакуумом. Остаток подвергают флэш-хроматографии (дихлорметан/этилацетат/гексан) с получением 0,6 г соединения, названного в заголовке, в виде масла. Гидрохлоридную соль кристаллизуют из метанола/диэтилового эфира с получением твердого вещества, т.пл. 74-76°C.

Пример 2. Получение 2-[4-(4-ацетамидобензолсульфонамидо)фенил]этил-1-дипропиламина (4).

4-Ацетамидобензолсульфонилхлорид добавляют к 2-[4-аминофенил]этил-1-дипропиламину с использованием процедуры 2 для получения соединения, названного в заголовке. Гидрохлоридную соль кристаллизуют из метанола/диэтилового эфира с получением твердого вещества, т.пл. 248-250°C.

Процедура 3. Получение 2-(4-аминофенил)этил-1-(трет-бутоксикарбонил)пропиламина (5).

Пропионилхлорид (2,5 мл) добавляют к гидрохлориду 2-(4-нитрофенил)этиламина (5,0 г), триэтиламину (2,5 экв.) и ТГФ (50 мл). Через 18 ч раствор распределяют между диэтиловым эфиром и водой и эфирный слой промывают 2N соляной кислотой, водой, водным бикарбонатом и насыщенным раствором соли. Растворитель удаляют под вакуумом и остаток подвергают флэш-хроматографии (метанол/дихлорметан) с получением 3,3 г твердого вещества. Данное вещество растворяют в ТГФ, добавляют борандиметилсульфид (1,5 экв.) и нагревают с обратным холодильником в течение 17 ч. Затем смесь дефлегмируют с 2N соляной кислотой (20 мл) в течение 75 мин и смесь экстрагируют диэтило-

вым эфиром. Водный слой подщелачивают гидроксидом натрия и данный основной водный слой экстрагируют диэтиловым эфиром/ТГФ и эфирный слой промывают насыщенным раствором соли. Растворитель удаляют под вакуумом с получением 3,1 г масла. К данному маслу добавляют ТГФ (40 мл) и ди-трет-бутилдикарбонат (1,1 экв.). Через 45 мин растворитель удаляют под вакуумом и остаток подвергают флэш-хроматографии (дихлорметан/этилацетат/гексан) с получением 4,4 г масла. Масло каталитически гидрируют в этаноле с 10% палладия-на-угле с получением 3,7 г соединения, названного в заголовке, в виде масла.

Пример 3.

Процедура 4. Получение 2-[4-(2,4-дихлорбензолсульфонамидо)фенил]этил-1-пропиламина (6).

2,4-Дихлорбензолсульфонилхлорид (0,49 г) добавляют к 2-(4-аминофенил)этил-1-(трет-бутоксикарбонил)пропиламину (0,50 г), триэтиламину (1,5 экв.) и ТГФ (5 мл). Спустя 19 ч смесь распределяют между диэтиловым эфиром и насыщенным водным бикарбонатом натрия. Эфирный слой промывают насыщенным раствором соли и растворитель удаляют под вакуумом. Остаток подвергают флэш-хроматографии (дихлорметан/этилацетат/гексан) с получением 0,6 г твердого вещества. Добавляют трифторуксусную кислоту (3 мл); через 90 мин ее удаляют под вакуумом и остаток распределяют между диэтиловым эфиром/ТГФ и насыщенным водным бикарбонатом натрия.

Эфирный слой промывают насыщенным раствором соли, растворитель удаляют под вакуумом и остаток подвергают флэш-хроматографии (гидроксид аммония в метаноле/дихлорметан) с получением соединения, названного в заголовке, в виде твердого вещества, т.пл. 165-168°C.

Пример 4. Получение 2-[4-(4-хлорбензолсульфонамидо)фенил]этил-1-пропиламина (7).

Применяя процедуру 4, 4-хлорбензолсульфонилхлорид добавляют к 2-(4-аминофенил)этил-1-(трет-бутоксикарбонил)пропиламину с получением соединения, названного в заголовке, в виде твердого вещества, т.пл. 137-140°C.

Пример 5. Получение 2-[4-(4-трифторметоксибензолсульфонамидо)фенил]этил-1-пропиламина (8).

Применяя процедуру 4, 4-трифторметоксибензолсульфонилхлорид добавляют к 2-(4-аминофенил)этил-1-(трет-бутоксикарбонил)пропиламину с получением соединения, названного в заголовке, в виде твердого вещества, т.пл. 151-154°C.

Пример 6. Получение 2-[4-(2-хлор-4-фторбензолсульфонамидо)фенил]этил-1-пропиламина (9).

Применяя процедуру 4, 2-хлор-4-фторбензолсульфонилхлорид добавляют к 2-(4-аминофенил)этил-1-(трет-бутоксикарбонил)пропилами-

ну с получением соединения, названного в заголовке, в виде твердого вещества, т.пл. 165-167°C.

Пример 7. Получение 2-[4-(4-бромбензолсульфонамидо)фенил]этил-1-пропиламина (10).

Применяя процедуру 4, 4-бромбензолсульфонилхлорид добавляют к 2-(4-аминофенил)этил-1-(трет-бутоксикарбонил)пропиламину с получением соединения, названного в заголовке, в виде твердого вещества, т.пл. 141-143°C.

Пример 8. Получение 2-[4-[(4-трифторметил)бензолсульфонамидо]фенил]этил-1-пропиламина (11).

Применяя процедуру 4, 4-(трифторметил)бензолсульфонилхлорид добавляют к 2-(4-аминофенил)этил-1-[трет-бутоксикарбонил]пропиламину с получением соединения, названного в заголовке, в виде твердого вещества, т.пл. 172-174°C.

Пример 9. Получение 2-[3-(2-фторбензолсульфонамидо)фенил]этил-1-пропиламина (12).

Применяя процедуру 4, 2-фторбензолсульфонилхлорид добавляют к 2-(3-аминофенил)этил-1-(трет-бутоксикарбонил)пропиламину (13) с получением соединения, названного в заголовке, в виде твердого вещества, т.пл. 165-169°C.

Пример 10. Получение 2-[3-(3-хлорбензолсульфонамидо)фенил]этил-1-пропиламина (13).

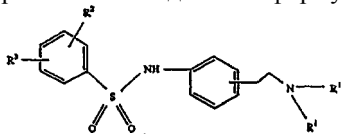
Применяя процедуру 4, 3-хлорбензолсульфонилхлорид добавляют к 2-(3-аминофенил)этил-1-(трет-бутоксикарбонил)пропиламину (13) с получением соединения, названного в заголовке, в виде твердого вещества, т.пл. 145-148°C.

Процедура 5. Получение 2-(3-аминофенил)этил-1-(трет-бутоксикарбонил)пропиламина (13).

Триэтиламин (1,2 экв.) и метансульфонилхлорид (1,1 экв.) добавляют к 2-(3-нитрофенил)этиловому спирту (5,0 г) в ацетонитриле (60 мл) на ледяной бане. Через 25 мин добавляют пропиламин (10 экв.) и раствор нагревают с обратным холодильником в течение 15 ч. Растворитель удаляют под вакуумом, получают соль соляной кислоты и затем ее кристаллизуют из этанола/гексана. К данной соли добавляют ТГФ (70 мл), триэтиламин (1,1 экв.) и ди-трет-бутилдикарбонат (1,1 экв.). Через 60 мин растворитель удаляют под вакуумом и остаток распределяют между 2N соляной кислотой и диэтиловым эфиром. Эфирный слой промывают водой, водным бикарбонатом натрия и насыщенным раствором соли и растворитель удаляют под вакуумом. Остаток подвергают флэш-хроматографии (этилацетат/гексан) с получением 10,9 г масла. Данное масло каталитически гидрируют в этаноле с 10% палладия-на-угле с получением 7,8 г соединения, названного в заголовке, в виде масла.

# ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Применение соединения формулы I



в которой каждый  $R^1$  независимо представляет H или  $C_1$ - $C_8$ алкил; и  $R^2$  и  $R^3$  независимо представляют H,  $C_1$ - $C_3$ алкил, галоген,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_3$ , CN,  $SCH_3$  или  $NHCOCH_3$ ; или его фармацевтически приемлемой соли в качестве активного агента в производстве медикамента для лечения заболевания центральной нервной системы, связанного с допаминовыми D3 рецепторами.

2. Применение по п.1, в котором каждый  $R^1$  независимо представляет H или  $C_1$ - $C_6$ алкил.

3. Применение по п.1 или 2, в котором  $R^2$  и  $R^3$  каждый представляют Cl.

4. Применение по п.1 или 2, в котором  $R^2$  представляет H и  $R^3$  представляет Cl.

5. Соединение формулы I, определенной в п.1.

6. Соединение по п.5, в котором  $R^3$  представляет Cl или  $OCF_3$ .

7. Соединение формулы I, определенной в любом из пп.1-4, в котором, по меньшей мере, один  $R^1$  представляет алкил, за исключением 2-[2-(бензолсульфонамидо)фенил]этил-1-метиламина и 2-[4-(4-метоксибензолсульфонамидо)фенил]этил-1-диэтиламина.

8. Соединение по п.5 или 6, в котором один  $R^1$  является пропилом.

9. Соединение по любому из пп.5-7, в котором  $R^2$  представляет H и  $R^3$  представляет  $OCF_3$ .

10. Соединение по п.5, которое представляет

2-[4-(4-хлорбензолсульфонамидо)фенил]

этил-1-дипропиламин;

2-[4-(2,4-дихлорбензолсульфонамидо)фенил]этил-1-пропиламин;

2-[4-(4-хлорбензолсульфонамидо)фенил]этил-1-пропиламин;

2-[4-(2-хлор-4-фторбензолсульфонамидо)фенил]этил-1-пропиламин;

2-[4-(4-бромбензолсульфонамидо)фенил]этил-1-пропиламин;

2-[4-[(4-трифторметил)бензолсульфонамидо]фенил]этил-1-пропиламин;

2-[3-(2-фторбензолсульфонамидо)фенил]этил-1-пропиламин; или

2-[3-(3-хлорбензолсульфонамидо)фенил]этил-1-пропиламин.

11. Соединение по п.5, которое представляет 2-[4-(4-трифторэтоксibenзолсульфонамидо)фенил]этил-1-пропиламин.

12. Применение по п.1, в котором соединение является любым из соединений по пп.5-10.

13. 2-(4-Аминофенил)этил-1-(трет-бутоксикарбонил)пропиламин.

