

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>6</sup>

C07D487/08

A61K 31/495

/(C07D487/08,24

1:00,241:00)

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97180353.6

[43]公开日 1999年12月29日

[11]公开号 CN 1239962A

[22]申请日 97.12.2 [21]申请号 97180353.6

[30]优先权

[32]96.12.4 [33]FR [31]96/14847

[86]国际申请 PCT/FR97/02174 97.12.2

[87]国际公布 WO98/24790 英 98.6.11

[85]进入国家阶段日期 99.6.4

[71]申请人 合成实验室公司

地址 法国勒普莱西-罗班松

[72]发明人 A·洛克黑德 S·热格哈姆

A·内德勒 A·索利尼亚克

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 邵红 吴大建

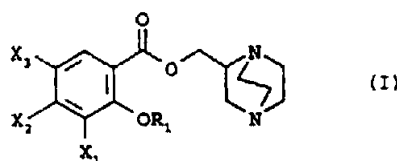
权利要求书1页 说明书8页 附图页数0页

[54]发明名称 1,4-二氮杂二环[2,2,2]辛-2-基甲基  
苯甲酸酯衍生物,其制备及其医疗用途

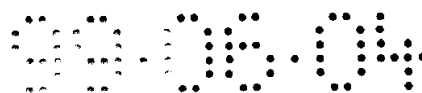
[57]摘要

通式(I)的化合物,

其中 R<sub>1</sub>表示甲基, X<sub>1</sub>表示氢原子,或者 OR<sub>1</sub>与 X<sub>1</sub>一起形成式 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O- 或 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O- 的基团, X<sub>2</sub>表示氢原子或氨基, X<sub>3</sub>表示卤原子。本发明的化合物是 5-HT<sub>3</sub>和/或 5-HT<sub>4</sub>类五羟色胺能受体的配体,是 5-HT<sub>4</sub>激动剂和/或 5-HT<sub>3</sub>拮抗剂。

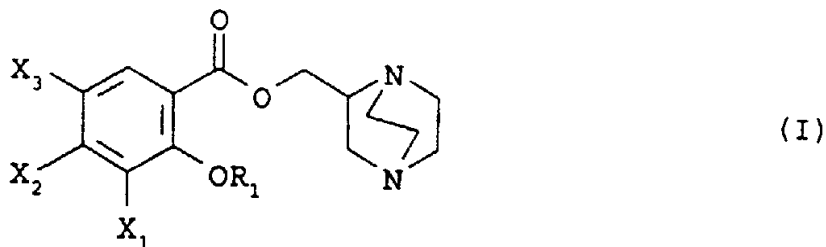


ISSN 1008-4274



# 权 利 要 求 书

1. 通式 (I) 化合物的游离碱或其酸加成盐, 呈纯的对映异构体或对映异构体混合物的形式:



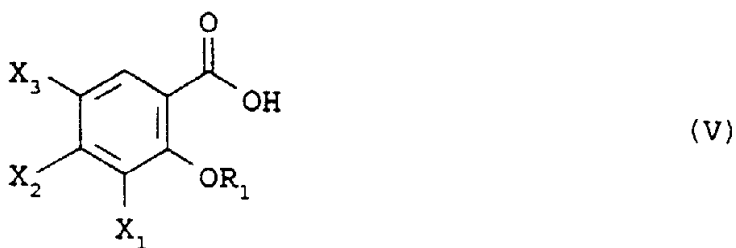
其中

- 5  $R_1$  代表甲基,  
 $X_1$  代表氢原子,  
 或者

$OR_1$  和  $X_1$  一起形成式  $-O(CH_2)_2-$ 、 $-O(CH_2)_3-$ 、 $-O(CH_2)_2O-$  或  $-O-(CH_2)_3-O-$  的基团,

- 10  $X_2$  代表氢原子或氨基, 且  
 $X_3$  代表卤原子。

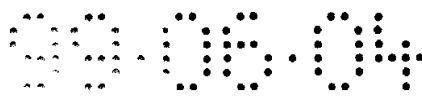
2. 权利要求 1 化合物的制备方法, 其特征在于首先通过哌嗪与 2,3-二溴丙酸乙酯反应制得 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷-2-羧酸乙酯, 然后将所得酯还原为 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷-2-甲醇, 最后用通式 (V) 的苯甲酸衍生物处理得到的醇:



式中  $R_1$ 、 $X_1$ 、 $X_2$  及  $X_3$  定义同权利要求 1。

3. 药物, 其特征在于由权利要求 1 的化合物组成。

4. 药物组合物, 其特征在于含权利要求 1 的化合物, 并结合含有赋形剂。

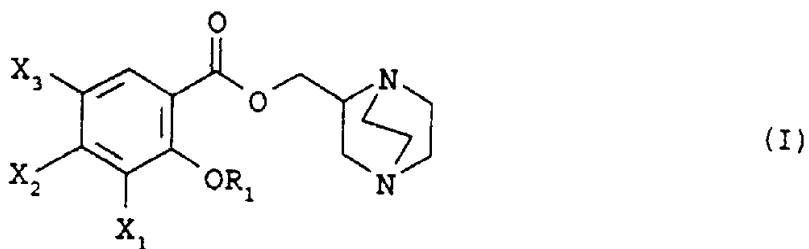


# 说明书

## 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛-2-基甲基苯甲酸酯 衍生物，其制备及其医疗用途

5 本发明涉及 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛-2-基甲基的苯甲酸酯衍生物，其制备及其医疗用途。

本发明的化合物符合下述通式 (I)：



式中，

$R_1$  代表甲基，

10  $X_1$  代表氢原子，

或者

$OR_1$  和  $X_1$  一起形成式  $-O-(CH_2)_2-$ 、 $-O-(CH_2)_3-$ 、 $-O(CH_2)_2O-$  或  $-O-(CH_2)_3-O-$  基团，

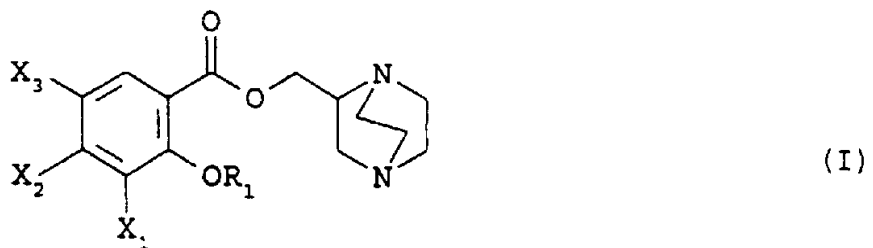
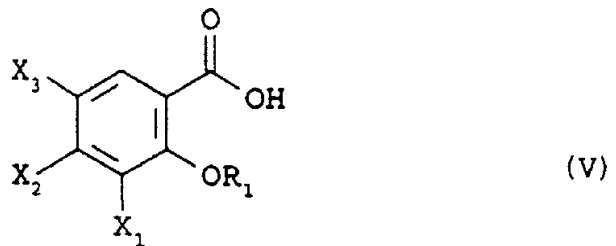
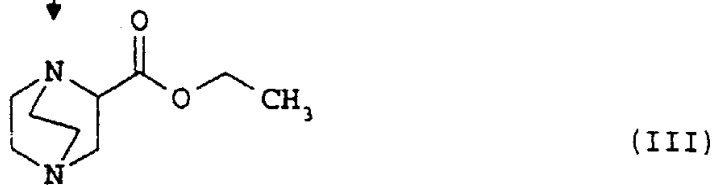
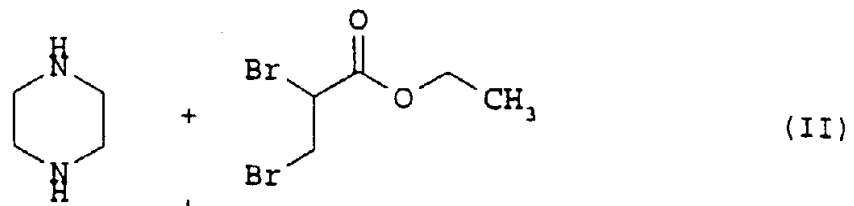
$X_2$  代表氢原子或氨基，且

15  $X_3$  代表卤原子。

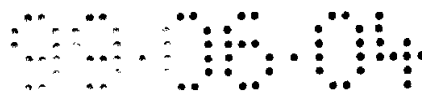
这些化合物可以呈游离碱或酸加成盐形式。另外在其中的二氮杂环辛烷环中带有有一个不对称碳原子，因此可以呈纯的旋光异构体或者旋光异构体混合物的形式。

20 按照本发明，根据下面的示意图所示的方法来制备通式 (I) 化合物。

示意图



首先在一种例如甲苯或苯的惰性溶剂中，任选存在例如三乙胺的有机碱的条件下，通过哌嗪和 2,3-二溴丙酸乙酯的反应制得式 (III) 的 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷-2-羧酸乙酯（描述于 *Helv. Chimica Acta* (1962) Vol XLV Fasc. VII No. 273 2383），然后借助例如氢化锂铝将所得的酯还原成式 (IV) 的 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷-2-甲醇（描述于 *Khim Farm. Zh.* (1989)23 30-35 和 *Khim. Geterosikl. Soedin.* (1980)10 1404-1407），最后按照任何已知的酯化方法，例如借助咪唑化物将酸活化，且使之与预先借助例如丁基锂转变成醇化物的醇偶联的方法，将所制得的式 (IV) 醇用通式 (V) 的苯甲酸衍生物进行



处理，其中  $R_1$ 、 $X_1$ 、 $X_2$  和  $X_3$  定义同上。

哌嗪和 2,3-二溴丙酸乙酯有市售。某些通式 (V) 的苯甲酸衍生物有市售；其余的可按 J. Med. Chem. (1993) 36 4121-4123，专利申请 EP-0234872、WO-9305038 和 ES-2019042 所述的方法，或者通过例如专利 DE-3001328 及 DE-36433103 中所描述的相应酯皂化制得。

下述实施例详细说明了本发明的一种化合物的制备方法。其元素分析、IR 及 NMR 谱证实了所得化合物的结构。

## 10 实施例

8-氨基-7-氯-2,3-二氢-1,4-苯并二噁星-5-羧酸的 (1,4-二氮杂环[2.2.2]辛-2-基) 甲基酯

1. 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷-2-羧酸乙酯

依次向烧瓶中加入 16.9 毫升 (116 毫摩尔) 2,3-二溴丙酸乙酯在 250 毫升甲苯中的溶液、10 克 (116 毫摩尔) 哌嗪、49 毫升 (348 毫摩尔) 三乙胺在 150 毫升甲苯中的溶液，混合物加热至 80°C，机械搅拌一夜。将混合物冷却，过滤分离出三乙胺的氢溴酸盐，用乙酸乙酯洗涤，减压蒸馏去滤液中的溶剂，环境压力下蒸馏剩余物，得到 6.91 克化合物，直接应用于下面的步骤。

20 2. 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛-2-甲醇

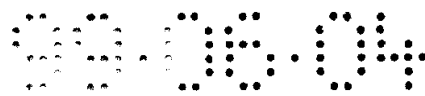
向烧瓶中加入 0.21 克 (5.43 毫摩尔) 氢化锂铝在乙醚中的悬浮液，用冰浴将悬浮液冷却至 0°C，电磁搅拌下，徐徐加入 1 克 (5.43 毫摩尔) 1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-羧酸乙酯在 10 毫升乙醚中的溶液，室温下搅拌混合物 1 小时。

25 缓慢加入 0.2 毫升水、0.2 毫升 15% 氢氧化钠水溶液，然后再加 0.6 毫升水，将过量氢化物水解，过滤将固体分开，用氯仿洗涤之，减压下蒸发滤液。

蒸发后得到 0.43 克油状产品。

30 3. 8-氨基-7-氯-2,3-二氢-1,4-苯并二噁星-5-羧酸的 (1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛-2-基) - 甲酯

向烧瓶中加入 0.69 克 (3.03 毫摩尔) 8-氨基-7-氯-2,3-二氢-1,4-苯并二噁星-5-羧酸在 5 毫升无水四氢呋喃中的悬浮液。氮气



氛和室温下加入 0.49 克 (3.03 毫摩尔) N,N'- 羰基二咪唑, 将混合物搅拌 2 小时。

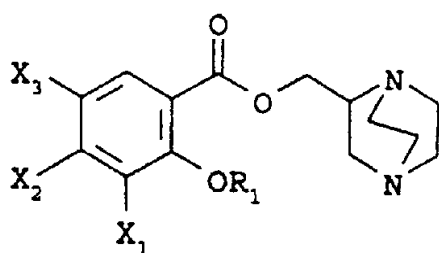
向另一烧瓶中加入 0.43 克 (3.02 毫摩尔) 的 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷-2-甲醇在 20 毫升四氢呋喃中的悬浮液, 氩气氛和电磁搅拌下, 徐徐加入 1.21 毫升 (3.02 毫摩尔) 的 2.5M 正丁基锂在己烷中的溶液, 继续搅拌 1 小时。

随后借助注射器徐徐加入事先制备好的正丁基锂溶液, 室温下继续搅拌 1 小时 10 分钟。

减压下蒸发溶剂, 将残余物重溶于乙酸乙酯和水中, 分离出有机相, 用水洗涤几次。干燥后蒸发, 将残余物重溶在乙醚当中, 在乙醇中重结晶, 分离得到 0.35 克白色固体。熔点: 217°C。

下表给出了本发明几种化合物的化学结构及其物理特征。

表



(I)

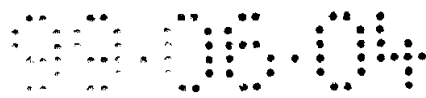
No.	OR <sub>1</sub>	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	盐	F(°C)
1	- OCH <sub>3</sub>	H	H	Cl	-	121 - 124
2	- OCH <sub>3</sub>	H	- NH <sub>2</sub>	Cl	-	168 - 171
3	- O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	H	Cl	HCl(2 : 1)	247 - 250
4	- O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O -	- NH <sub>2</sub>	- NH <sub>2</sub>	Cl	-	217
5	- O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O -	- NH <sub>2</sub>	- NH <sub>2</sub>	Cl	HCl(2 : 1)	191 - 198

在“盐”一栏中, “-”表示碱形态的化合物, 而“2HCl”表示二盐酸盐。

对本发明的化合物进行了试验, 以证实其作为活性医疗物质的意义。

因此通过置换特殊标记配体 [<sup>3</sup>H] - (S) - zacopride 的结合, 验证了此化合物与 5-羟色胺能受体 5HT<sub>3</sub> 的亲合力。

对大鼠脑皮层 5-HT<sub>3</sub> 受体进行了体外试验, 基本上按照 Barnes N.M. 及其同事在 J.Pharm. Pharmacol. (1988) 40 548 - 551 中描述的方



法进行。将体重 200 - 250 克的雄性 Sprague-Dawley 大鼠 (OFA, Iffa Credo, 里昂, 法国) 无痛杀死, 取其大脑。然后剖下皮层, 借助 Polytron™ 破碎机 (7.20 秒位置) 在 20 体积的 Tris 缓冲液 (25mM, 22℃ 时 pH = 7.4) 中匀化。匀浆借助装备了 SS34 转子的 Sorvall™ 离心机在 4,5000g 离心。沉淀物在 10 体积的 Tris 缓冲液中再形成悬浮液, 搅拌下在 37℃ 温育 10 分钟。

悬浮液用 Tris 缓冲剂稀释至 20 体积, 再在相同条件下离心分离。沉淀物在 5 体积的 Tris 缓冲液中再形成悬浮液, 分成 5 毫升的等分, 在 -80℃ 下冰冻凝结。

10 在进行实验的当日, 制剂在 +4℃ 解冻, 然后用温育缓冲液 Tris - NaCl (Tris 25mM, NaCl 150mM, 22℃ 下 pH = 7.4) 稀释 1.2 倍。

膜悬浮液 (100 微升, 1 毫克蛋白质) 在 0.5nM [<sup>3</sup>H] - (S) - Zacopride (比活性为 75 - 85 Ci/mmol, Amersham, Little Chalfont, 英国) 于最终体积 500 微升的 Tris - NaCl (存在或不存在待测化合物条件下) 中的溶液里, 25℃ 下温育 25 分钟。

借助用 0.1% 聚乙烯亚胺预处理的 Whatman GF/B 滤纸过滤, 中止温育。每一反应管用 4 毫升 Tris - NaCl 缓冲液预先稀释, 然后用 4.5 毫升 Tris - NaCl 缓冲液洗涤 3 次。

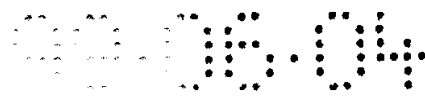
20 先将滤纸切割, 然后在炉内干燥 (120℃, 5 分钟。滤纸上保留的放射性采用液体闪烁像片 (scintigraphie liquide) 进行定量。在 10μm 的 MDL 72222 (已引用的文章中描述过的配体) 存在下测定了非特异性连接键。

对于被研究化合物的每一浓度, 测定了其对特异性连结 [<sup>3</sup>H] - (S) - Zacopride 的抑制百分数, 然后测定了 IC<sub>50</sub> 浓度, 即抑制 50% 的该特异性连结的此种化合物浓度。本发明化合物的 IC<sub>50</sub> 值为 0.1 - 0.5μm 之间。

还研究了本发明化合物对豚鼠纹状体中 5-HT<sub>4</sub> 受体的亲合力, 其研究方法按 Grossman 及其同事在 Br. J. Pharmacol. (1993) 109 618 - 624 中所述的方法进行。

30 将 300 - 400 克的豚鼠 (Hartley, Charles River, 法国) 无痛杀死, 取出皮质, 切下纹状体, 于 -80℃ 冷冻凝结。

实验当日, 将组织在 +4℃、33 体积的 HEPES - NaOH (50mM, pH



= 7.4, 20°C) 中解冻, 借助 Polytron™ 粉碎机匀化, 将匀浆在 48000g 下离心 10 分钟, 收集沉淀, 再制成悬浮液, 相同条件下再离心, 将最终沉淀物再在 HEPES - NaOH 缓冲液中制成悬浮液, 其比率为每毫升 30 毫克组织。在最终 1 毫升 HEPES - NaOH (50mM, pH = 7.4) 缓冲液中  
5 存在 [<sup>3</sup>H]GR 113808 (已引用的文章中描述的配体, 比活性为 80 - 85Ci/mmol), 存在或不存在待测化合物的条件下, 于 0°C 温育 100 微升的该膜悬浮液。通过预先用 0.1% 聚乙烯亚胺处理过的 Whatman GF/B 滤纸过滤, 借以中止温育, 0°C 下用 4ml 缓冲液洗涤每一管, 再次过滤, 用液体闪烁计数测量保留在滤纸上的放射性。

10 在 30μM 5 - 羟色胺存在下测量非特异性连接。特异性连接占滤纸上收集到的全部放射性的 90%。

对于被研究化合物的每一浓度, 测量了对 [<sup>3</sup>H]GR 113808 特异性连接的抑制百分数, 然后确定被测化合物的 IC<sub>50</sub> 值, 即其抑制 50% 特异性连接的浓度。

15 本发明化合物的 IC<sub>50</sub> 值为 0.015 - 5μM。

另外, 按照 Baxter 及其同事在 Naunyn Schmied. Arch. Pharmacol. (1991)343 439 中描述的方法, 测定了本发明化合物对大鼠食道 5 - HT<sub>4</sub> 受体的拮抗剂效果。

20 采用重 300 - 450 克的 Sprague - Dawley 雄性大鼠。在食道末端部位迅速提取约 1.5 厘米的碎片, 去掉肌肉层, 纵向打开内层肌肉粘膜, 将其置于一容器内, 容器配备了一个独立构件, 其中装有用二氧化碳/氧气混合气 (95% O<sub>2</sub> 及 5% CO<sub>2</sub>) 充氧的 32°C Krebs-Henseleit 溶液, 将其与基底张力 (tension basale) 0.5 克的等容换能器 (transducteur isometrique) 相连接。通过加入 0.5M 碳酸胆碱来诱导组织收缩。等候  
25 至收缩稳定 (15 分钟), 然后将该制备物暴露于 5 羟色胺 (1μM) 以对最大松弛 (relaxation maximale) 进行定量。洗涤该组织, 20 分钟之后, 再次加入 0.5μM 的碳酸胆碱, 将该制备物暴露于待研究化合物, 其总浓度从 0.1μM 至 1μM 递增。

能诱导松弛的化合物被确定为具有 5 - HT<sub>4</sub> 拮抗剂特征。

30 对于不诱导松弛的化合物, 将制备物暴露于 5 羟色胺 (其浓度从 0.1nM 至诱导最大松弛, 逐渐递增), 将存在待研究化合物下的 5 羟色胺致松弛曲线, 与不存在该化合物得到的对照曲线进行对比。如果该化



合物的存在致使曲线向右偏移，则被研究化合物被认为具有 5-HT<sub>4</sub> 拮抗剂特征。

最后，按照 Grossman 及其同事在 Br.J. Pharmacol. (1989)97 451 中所描述的方法，研究了本发明化合物对从豚鼠分离的降结肠平滑肌 5-HT<sub>3</sub> 受体的拮抗剂效果。

在阻断 5-HT<sub>1</sub> 和 5-HT<sub>2</sub> 受体 (0.1μM Methysergide) 并在使 5-HT<sub>4</sub> 受体不敏感 (10μM 5-甲氧基 tryptamine) 后，通过刺激 5-HT<sub>3</sub> 受体，依其浓度不同，导致豚鼠降结肠平滑肌部分收缩。收缩借助等长仪 (isometrie) 计录。

10 通过测定相对于五羟色胺浓度 - 收缩效果 (浓度连续递增，不累积) 曲线的偏移量，对给定化合物的五羟色胺能受体拮抗剂效果进行了定量，化合物浓度是 1nM 至 0.1μM，温育 30 分钟。

对本发明化合物的生物学试验结果表明，它们是 5-HT<sub>3</sub> 和/或 5-HT<sub>4</sub> 类五羟色胺能受体的配体，它们是 5-HT<sub>4</sub> 的激动剂或拮抗剂，和/或 15 或是 5-HT<sub>3</sub> 的拮抗剂。

因此这些化合物可用于治疗和/预防与 5-HT<sub>3</sub> 和/或 5-HT<sub>4</sub> 相关的疾病，这些疾病或者与中枢神经系统相关，或者与胃肠系统相关，或者与心血管或泌尿系统相关。

至于中枢神经系统，这些疾病尤其包括神经精神性疾病，例如认 20 知障碍、psychose、强迫症状、抑郁症和焦虑症。认知障碍包括例如记忆和注意缺陷、痴呆症 (老年痴呆症，如 Alzheimer 症或与年龄相关的痴呆)、脑血管疾病、帕金森氏症。精神病包括例如偏执狂、精神分裂症、躁狂症和孤独症。强迫症例如食欲过盛或丧失食欲等摄食障碍。抑郁症和焦虑症包括例如幻想型焦虑 (外科手术前、牙科治疗前等)、由 25 于对酒精或麻醉品的依赖或戒断酒精或麻醉品导致的焦虑、躁狂症、季节性疾患、偏头痛、恶心等。

至于肠胃系统，其疾病和紊乱尤其包括抗癌治疗引起的呕吐、胃 30 肠和食道运动机能障碍引发的直接或间接疾患，具体疾病例如食欲不振、溃疡、食道返流、胀气、结肠烧灼征候、消化道分泌疾患、腹泻，例如由霍乱或类癌综合征导致的腹泻。

至于心血管系统，其疾病和紊乱尤其包括与心律不齐直接或间接相关的病理。

至于泌尿系统，其疾病和紊乱尤其包括任何类型的失禁，及其原因或结果，例如感染、肾结石或肾受损。

5 本发明的化合物可呈适用于肠道给药或非肠道给药的任何组合物形式，例如片剂、色衣剂、凝胶剂、胶囊剂、例如糖浆或安剖剂等的可饮用或可注射用悬浮液或溶液，它们与常用赋形剂相结合，并剂量化成可每日给药 0.005 - 20mg/kg。