

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D295/02

C07D295/08

[12] 发 明 专 利 说 明 书

A61K 31/495 //(C07M7:00)

[21] ZL 专利号 95119179.9

[45]授权公告日 2000 年 6 月 14 日

[11]授权公告号 CN 1053441C

[22]申请日 1995.10.10 [24]颁证日 2000.3.17

[21]申请号 95119179.9

[30]优先权

[32]1994.10.10 [33]FR [31]9412053

[73]专利权人 阿迪尔公司

地址 法国库伯瓦

[72]发明人 G·巴兹阿德-姆塞特 S·尤内斯

Y 拉伯斯塔 M·帕亚德

D·H·蔡哥纳德 P·雷纳德

M·C·乐图力

[56]参考文献

EP-A-209843 1987. 1.28

EP-A-551617 1993. 7.21

审查员 周胡斌

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

代理人 李华英

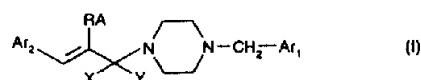
权利要求书 4 页 说明书 19 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 具有 1-(芳基链烯基)-4-(芳基甲基)
哌嗪结构的新化合物,其制备方法及含这
类化合物的药物组合物

[57]摘要

式 I 化合物

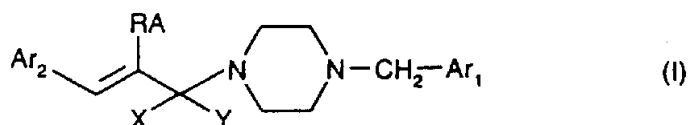
这里,RA、Ar₁、Ar₂,X 和 Y 定义如说明书所述及含
上述化合物的药用产品。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 式 (I) 化合物, 及其与药用酸或碱形成的加成盐:



其中

Ar_1 和 Ar_2 可以相同或不同, 彼此独立代表苯基或萘基或取代苯基或取代萘基,

—X 和 Y 各自代表氢原子; 或一起形成氧代基团,

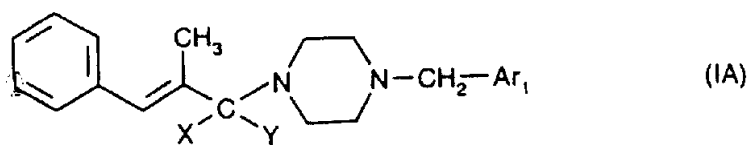
—RA 代表烷基基团,

条件是:

用于苯基和萘基取代基的术语“取代的”意指苯基和萘基是被一到三个选自羟基、烷基、烷氧基、卤素和被一个或多个卤素取代的烷基的取代基所取代,

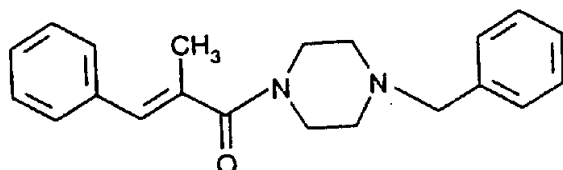
术语“烷基”和“烷氧基”是含 1—6 个碳原子的直链或支链基团。

2. 如权利要求 1 所述的式 I 化合物, 及其与药用酸或碱生成的加成盐, 它具有通式 (IA), 其中 RA 代表甲基, Ar_2 代表未取代的苯基,

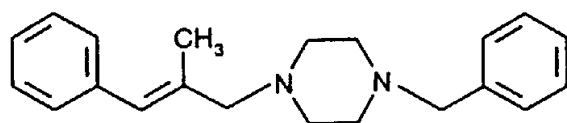


其中, X、Y 和 Ar₁ 与权利要求 1 定义相同。

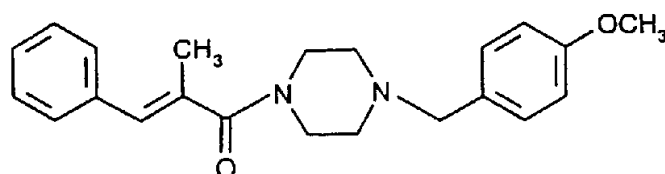
3. 如权利要求 1 所述的化合物及其与药用酸形成的加成盐, 其中该化合物是下式的 1-(3-苯基-2-甲基-2-丙烯酰基)-4-苄基哌嗪。



4. 如权利要求 1 所述的化合物和其与药用酸形成的加成盐, 该化合物是下式的 1-(3-苯基-2-甲基-2-丙烯基)-4-苄基哌嗪。



5. 如权利要求 1 所述的化合物和其与药用酸形成的加成盐, 该化合物是下式的 1-(3-苯基-2-甲基-2-丙烯酰基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪。



6. 如权利要求 1 所述的化合物和其与药用酸形成的加成盐, 该化合物是下式的 1-(3-苯基-2-甲基-2-丙烯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪。

其中, RA 和 Ar_2 如上定义, X 代表卤原子, 得到如上定义的式 (Ib) 化合物, 式 (Ia) 和 (Ib) 化合物共同形成本发明化合物, 如果需要, 可以分离成其不同的旋光异构体, 与药用酸或碱成盐。

8. 含如权利要求 1 所述的式 (I) 化合物或一种与药用酸或碱形成的加成盐, 并与一种或多种赋形剂结合在一起的药物组合物。

9. 如权利要求 1-6 所述的化合物用于制备治疗中枢神经系统的疾病的药物的用途。

10. 如权利要求 1-6 所述的化合物用于制备治疗免疫起源的炎症的药物的用途。

说明书

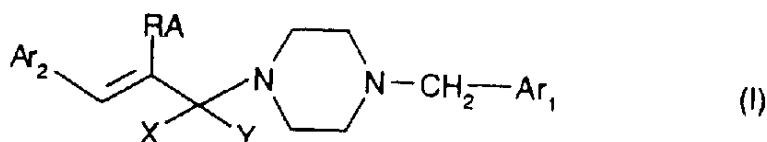
具有1-(芳基链烯基)-4-(芳基甲基)
哌嗪结构的新化合物, 其制备方法
及含这类化合物的药物组合物

本发明涉及具有1-(芳基链烯基)-4-(芳基甲基)哌嗪结构的新化合物, 其制备方法及其含这类化合物的药物组合物。

申请人现已发现: 这类化合物是有效的 σ -受体配合体, 对其它中枢受体无亲和性, 因此, 这类化合物可以用于治疗一系列中枢神经系统疾病, 例如, 焦虑, 精神病或抑郁症, 而无传统治疗这些中枢疾病所伴随的明显不利因素。本发明化合物所不具有的这些副作用之中, 可提及的有瞌睡、镇静或颊舌痉挛和动眼神经危象, 这些副作用对病人是很不舒服的。

对 σ 受体很高的亲和性也使本发明化合物有利于预防和治疗大脑循环疾病, 记忆障碍和阿耳茨海默氏病、免疫型的炎症、如关节炎和肠蠕动障碍。

更具体地讲, 本发明涉及式I化合物、以纯形式或混合物形式出现的它们的旋光异构体, 及与药用酸或碱形成的加成盐:



其中

Ar_1 和 Ar_2 ,可以相同或不同,彼此独立代表苯基或萘基或取代苯基或取代萘基基团,

X和Y各自代表氢原子或一起形成氧代基团,

RA代表烷基,

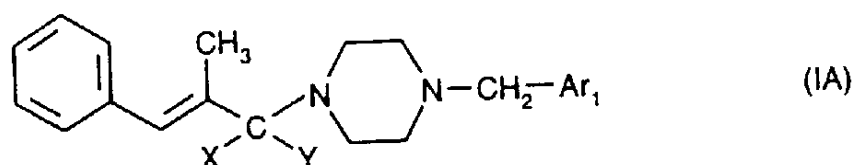
条件是:

用于苯基和萘基取代基的术语“取代的”是指这些苯基和萘基取代基可以被一至三个选自羟基、烷基、烷氧基、卤素以及被一个或多个卤素取代的烷基的基团所取代

术语“烷基”和“烷氧基”是指含1-6个碳原子的直链或支链基团。

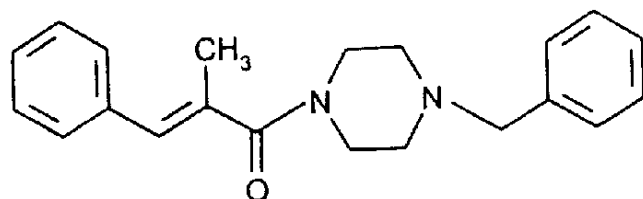
优选地,本发明涉及具有下述通式(IA)结构的式I化合物,以纯净形式或混合物形式存在的旋光异构体以及与药用酸或碱形成的加成盐,其中:

RA代表甲基, Ar_2 代表未取代的苯基:

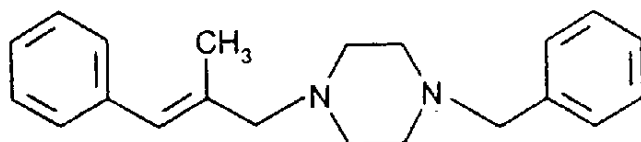


这里,X,Y和 Ar_1 与式(I)中定义相同,

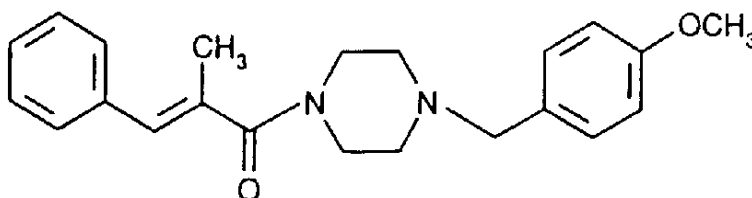
式1-(3-苯基-2-甲基-2-丙烯酰基)-4-苄基哌嗪的化合物和其
与药用酸形成的加成盐



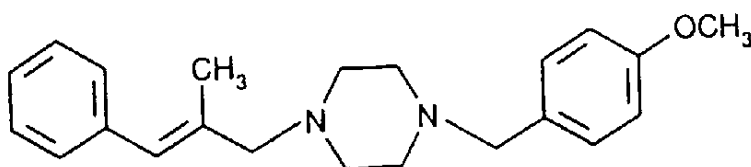
- 式1-(3-苯基-2-甲基-2-丙烯基)-4-苄基哌嗪的化合物和其与药用酸形成的加成盐



- 式1-(3-苯基-2-甲基-2-丙烯酰基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪化合物和其与药用酸生成的加成盐



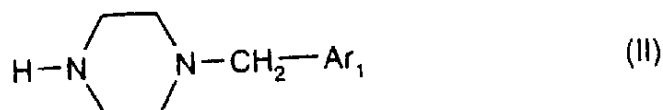
- 式1-(3-苯基-2-甲基-2-丙烯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪化合物和其与药用酸生成的加成盐



可使本发明化合物成盐的药用酸中:盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、草酸、苹果酸、马来酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、樟脑酸和樟脑磺酸可以通过实施例提及并不受这些暗示的限制。

可使本发明化合物成盐的药用碱中,钠、钾、钙或铝的氢氧化物、三乙胺、苄胺、二乙醇胺、叔-丁胺、二环己胺和精氨酸可以通过实施例提及并不受这些暗示的限制。

本发明也包括式(I)化合物的制备方法,其中,
将式(II)化合物:

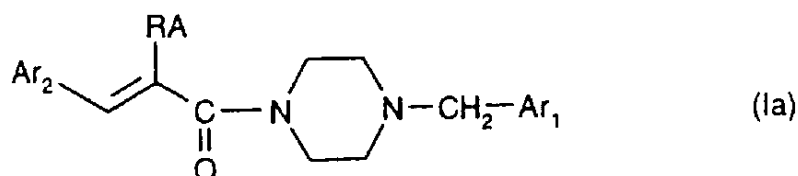


其中 Ar_1 与式(I)中的定义相同,进行下面反应:

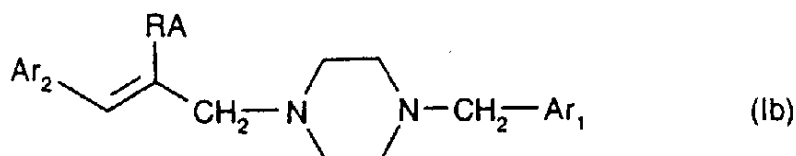
或者与式(III)化合物反应:



其中, RA 和 Ar_2 与式(I)中定义相同, Z 代表羟基或卤原子,得到式(Ia)的化合物:

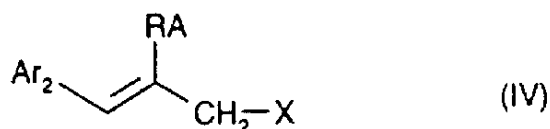


其中 RA 、 Ar_1 和 Ar_2 定义同上,式(Ia)进行还原得到式(Ib)化合物:



其中, RA 、 Ar_1 和 Ar_2 定义同上

或者在碱性试剂存在下与式(IV)化合物反应:



其中 RA 和 Ar_2 定义同上, X 代表卤原子,得到如上定义的式(Ib)化合物,式(Ia)和式(Ib)化合物共同形成本发明化合物,如果需要,它们被分离成不同的旋光异构体,并与药用酸或碱成盐。

上面所描述方法中所用的起始原料或者是市场上可获得的或者本技术领域专业人员依据已知文献很容易制得的。

酰基氯,如果不是从市场上购到,可以通过相应酸与氯化剂例如亚硫酸氯的处理得到。

式(I)化合物具有优良的药理性质:

本发明化合物对 σ 受体很高的亲和性是指它们可以用于治疗与 σ 受体相关的疾病、中枢神经系统疾病、运动原疾病,例如张力障碍(Walker JM. Pharmacol. Biochem. Behav. 1990, 36:151), 迟发性运动障碍(Lindstrom L.H. Acta Psychiatr. Scand. 1988, 77: 1122), 精神疾病(Chouinard F., Annable L. Psychopharmacology 1984, 84, 282), 以及如与局部缺血相关的损伤类疾病, 脑循环机能不全、记忆障碍和阿耳茨海默氏病, 和休克病症(Pontecorvo M.J. Brain Res. Bull. 1991, 26:461)、调节免疫现象(Carroll F. 1 Med. Chem. Re. 1992, 2:3), 治疗可卡因瘾 (Abou- Gharbia M. , Academic. Press. Inc. Bristol, J. Ed. Publisher. 1993, 28:1) 肿瘤诊断和定位(Hudzick T.J. Psychopharmacology. 1992, 108: 115; Abou- Gharbia M. , Academic Press. Inc. Bristol. J. Ed. Publisher 1993, 28:1), 治疗呕吐(Hudzick T.J. Eur. J. Pharmacol. 1993, 236:279); 免疫起源的炎症, 例如, 关节炎, 支气管肺炎和牛皮癣、变应性疾病、湿疹、脓毒性休克和肠运动功能的疾病。至于治疗中枢神经系统的疾病, 本发明的化合物除 σ 受体外对中枢受体无亲和性, 所以, 不会出现传统活性物质治疗这类疾病中所遇到的副作用。

本发明的目的是还提供了含有式I化合物或其与药用酸或碱生

成的一种加成盐并与一种或多种赋形剂相结合的药物组合物。

本发明的药物组合物中,可优先提及的有适用于口服、肠胃外的、鼻、透一或经皮的、直肠、经舌的、眼或呼吸施药的那些组合物,并且特别是纯的糖浆—涂层的片剂、舌用片剂、小药囊、胶片剂、硬明胶胶囊、舌用制剂,锭剂、栓剂、乳油、软膏、皮肤胶和口服或注射用的安瓿。

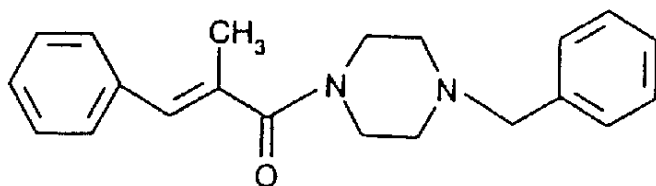
剂量根据患者的年龄、性别和体重、给药途径和治疗症状的性质或任何相关治疗等因素改变,且剂量为每24小时1或2次服用0.1mg和1g,较优选1到100mg,例如1至10mg。

下面实施例说明本发明,但并不是限制。

^1H 核磁共振谱记载用TMS(四甲基硅烷)作内标,每百万分之几(ppm)表示化学位移,红外谱分析进行是以含约1% 分析产品的溴化钾压片形式测定。

实施例1

1-(3-苯基-2-甲基-2-丙烯酰基)-4-苄基哌嗪。



向溶于100ml二氯甲烷的0.05mol(E)- α -甲基肉桂酰氯(通过相应酸与亚硫酸二氯的卤化作用得到)中,加入也溶于100ml二氯甲烷的0.05mol苄基哌嗪,搅拌混合物三小时。

得到沉淀物,过滤、干燥,在乙醇中重结晶。

物化性质(盐酸盐):

收率:85%

$C_{21}H_{25}ClN_2O$

分子量:356.90

熔点:202°C

光谱特性

红外谱:

$2990-3100\text{cm}^{-1}$ (V CH)

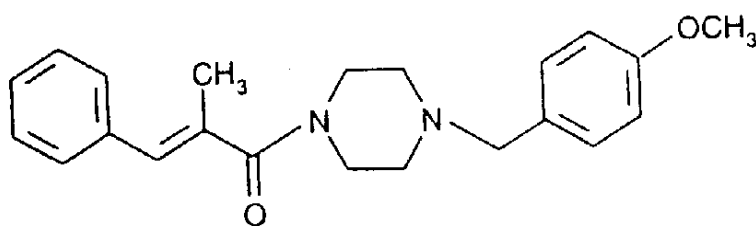
1625cm^{-1} (V CON)

^1H 核磁共振(DMSO- d_6)

2.13ppm(单峰3CH CH_3)

实施例2

1-(3-苯基-2-甲基-2-丙烯酰基)-4-(甲氧基苄基)哌嗪



采用实施例1所述的方法,用1-(4-甲氧基苄基)哌嗪代替1-苄基哌嗪,得到标题的产品

物理化学性质(盐酸盐):

收率:89%

$C_{22}H_{27}ClN_2O_2$

分子量: 386.93

熔点: $238^{\circ}C$

光谱特性

红外谱

$3000-3100cm^{-1}$ (V CH)

$1620cm^{-1}$ (V CON)

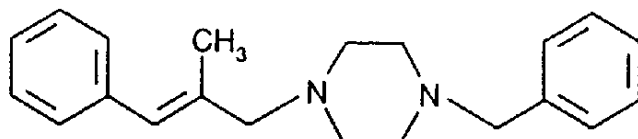
1H 核磁共振 (DMSO- d_6)

2.13ppm (单峰 3H CH_3 ; $=C-CH_3$)

3.89ppm (单峰 3H OCH_3)

实施例3

1-(3-苯基-2-甲基-2-丙烯基)-4-苄基哌嗪



向溶于100ml四氢呋喃(THF)的0.02mol实施例1所得1-(3-苯基-2-甲基-2-丙烯基)-4-苄基哌嗪中,加入1g氯化铝锂。3 小时之后重复操作。

反应结束之后,接着用薄层色谱分析,用20ml 甲醇破坏过量氯化物。

蒸发至干之后,残留物溶于5ml水和100ml乙酸乙酯中,过滤有机相,蒸发,用二氯甲烷和乙酸乙酯作洗脱剂于硅胶60 柱上层析纯化,得到碱性形式的产品。

收率:56%

$C_{21}H_{26}N_2$

分子量:306

光谱特性

红外谱

1605cm^{-1} (V C=C)

^1H 核磁共振(CDCl_3)

1.89ppm(单峰3CH CH_3)

得到二盐酸化物

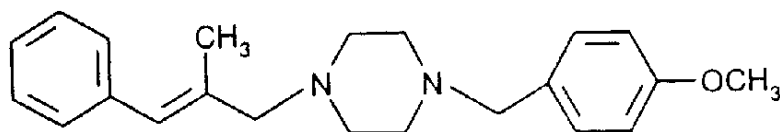
上面所得产品溶于10ml异丙醇中,溶解之后,加入5ml氯化氢的异丙醇溶液,冷却之后,过滤产品,干燥

分子量:379.38

熔点:246°C

实施例4

1-(3-苯基-2-甲基-2-丙烯基)-4-(甲氧基苄基)哌嗪



采用实施例3所述的方法,用1-(3-苯基-2-甲基-2-丙烯酰基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪代替1-(3-苯基-2-甲基-2-丙烯酰基)-4-苄基哌嗪,得到标题的产品。

收率:41%

$C_{22}H_{28}N_2O$

分子量: 336

熔点: 46°C

光谱特性

红外谱

1610cm⁻¹ (V C=C)

¹H核磁共振 (DMSO-d₆)

1.89ppm (单峰 3H=C-CH₃)

3.79ppm (单峰 3H-OCH₃)

用相同的方法, 得到下列实施例5-18化合物:

5) 1-(3-苯基-2-甲基-2-丙烯酰基)-4-[(1-萘基)甲基]哌嗪

6) 1-(3-苯基-2-甲基-2-丙烯酰基)-4-(4-氯苄基)哌嗪

7) 1-(3-苯基-2-甲基-2-丙烯酰基)-4-(4-羟苄基)哌嗪

8) 1-(3-苯基-2-甲基-2-丙烯酰基)-4-(2-苯乙基)哌嗪

9) 1-(3-苯基-2-乙甲基-2-丙烯酰基)-4-苄基哌嗪

10) 1-[3-(1-萘基)-2-甲基-2-丙烯酰基]-4-苄基哌嗪

11) 1-[3-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-2-丙烯酰基]-4-苄基哌嗪

12) 1-(3-苯基-2-甲基-2-丙烯基)-4-[(1-萘基)甲基]哌嗪

13) 1-(3-苯基-2-甲基-2-丙烯基)-4-(4-氯苄基)哌嗪

14) 1-(3-苯基-2-甲基-2-丙烯基)-4-(4-羟基苄基)哌嗪

15) 1-(3-苯基-2-甲基-2-丙烯基)-4-(2-苯乙基)哌嗪

16) 1-(3-苯基-2-乙基-2-丙烯基)-4-苄基哌嗪

17) 1-[3-(1-萘基)-2-甲基-2-丙烯基]-4-苄基哌嗪

18) 1-[3-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-2-丙烯基]-4-苄基哌嗪

以及它们与药用酸生成的加成盐。

本发明化合物的药理学研究

实施例A: 急性毒性研究

8只老鼠(26 ± 2 克)为一组,以口服给用 $100\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量本发明化合物后评估急性毒性。处置后的第一天每隔一定时间观察,以后两周内每天对动物进行观察,显然,本发明化合物完全无毒,在 $100\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量施药后,老鼠不产生任何死亡率,并且这剂量施药后,观察不到任何疾病。

实施例B: 对体外受体亲和性的评估

各受体上以五种不同浓度(10^{-5}M , 10^{-6}M , 10^{-7}M , 10^{-8}M , 10^{-9}M)一式三份测试化合物,当结合系数 IC_{50} 低于 10^{-6}M 浓度时,采用12种浓度化合物测定 K_i ,测定本发明化合物亲和性的受体,所选择的组织,测定非特定部分所采用的浓度,及标记受体所用的放射性配体都记录在下表中。

试验结果表明本发明化合物为 σ 受体强有力的选择性配体(对 σ 受体的亲合力为 10^{-10} 数量的,参见表B)

表A: 体外受体亲和性的评估

受体或 部位	放射性配体	非特定组分	组织
5-HT _{1A/6}	8-OH-DPAT	10 ⁻⁵ M 丁螺环酮	海马
5-HT _{1B}	[³ H]-氟基咧 哌心安	10 ⁻⁵ M 5-羟色胺	鼠脑
5-HT _{1C}	N-Methyl- mesulergine	10 ⁻⁵ M 米塞林	额皮层海马
5-HT ₂	[³ H]- 氟哌啶酮	10 ⁻⁵ M 螺环哌啶酮	额皮层
5-HT ₃	[³ H]- 喹哌啶	10 ⁻⁵ M 查可必利	鼠回肠
α_1	[³ H]- 哌啶啶	10 ⁻⁵ M 酚胺啶啶	鼠脑
α_2	[³ H]- 罗芙素	10 ⁻⁵ M 育亨宾	鼠脑

表A(继续)

受体或 部位	放射性配体	非特定组分	组织
D ₁	[³ H] - SCH 23390	10 ⁻⁶ M 丁克吗	鼠纹状体
D ₂	[³ H] - 勒克艾利	10 ⁻⁵ M 氟哌啶醇	鼠纹状体
M ₁	[³ H] - 太兰泽平	10 ⁻⁵ M 阿托品	皮层
H ₁	[³ H] - 甲氧苄二胺	10 ⁻⁶ M 氯苯吡胺	腓肠皮层
σ	[³ H]DTG 或 [³ H] 3-PPP	10 ⁻⁶ M 3-PPP	腓肠 海马
σ_1	[³ H] -镇痛剂	5×10 ⁻⁶ M 氟哌啶醇	豚鼠脑
σ_2	[³ H]DTG	5×10 ⁻⁶ M 氟哌啶醇	豚鼠脑

表B: 与 σ 受体结合试验的结果

化合物	受体	放射性配体	IC ₅₀ (M)
实施例3	σ	[³ H] DTG	6.9×10^{-10}
实施例4	σ	[³ H] DTG	7.9×10^{-10}

实施例C: 对苯异丙胺导致的运动过度的拮抗作用

该试验由COSTALL B等人设计(Brain Research 1977, 123: 89-111)。

10只NMRI-CERJ小鼠为一组, 在试验化合物(也是IP注入) 处理之后, 立即腹膜注入(IP) $4\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ D-苯异丙胺, 老鼠放入可活动笼内30分钟。

按照固定行为计数光电池光束的间断次数。

被试化合物的活性, 用对苯异丙胺引起的活动过度的拮抗作用的百分比来表示。

该试验结果表明: 本发明化合物是苯异丙胺引起运动过度的有效拮抗剂。这样可以得出这样的结论: 本发明化合物是治疗中枢神经系统疾病的良好选择物。

实施例D: 对N-Allynormetazocine导致的活动过度的拮抗作用

本试验由SNYDER S.H. 等人设计(J.Neuropsychiatry, 1989, 1:

7-15)。N-Allylnormetazocine((+)SKF 10047)引起人精神病行为,是原型 σ 受体拮抗剂。

本产品引起的活动过度的测量因此可用作检测化合物作用于 σ 受体的抗精神病活性的另一种模型。

12只大鼠为一组,在皮下给用50mg/kg N-allylnormetazocine之前,用试验化合物处理它们。30分钟之后,把动物置于活动笼内30分钟。

氟哌啶醇用作参照化合物

试验的结果说明:本发明的化合物是N-allylnormetazocine引起的活动过度的有效拮抗剂,因此,例如,实施例9的化合物,以 $32\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量拮抗42% N-allylnormetazocine引起的运动过度。

因此,该试验证实本发明产物治疗中枢神经系统疾病的价值。

实施例E:测试Cataleptogenic效应

腹膜内给药测试大鼠的Cataleptogenic作用。对六组Wistar鼠注入本发明化合物,然后,每隔30分钟,测定化合物的Cataleptogenic活性,普鲁氯嗪用作参照物。

试验结果说明:在同样试验条件下,与普鲁氯嗪相比,本发明化合物显示出很小的Cataleptogenic效应。

这个结果证实,本发明产品没有锥体外型副作用,该结论根据结合结果(实施例B)可被预料到。

实施例F:本发明化合物的抗抑制活性的研究原理:

对本产品的研究是在“学习无助”(learned helplessness)

的模型上进行的,这种“无助”是在动物身上,在后来的回避任务过程中,由一系列不能控制的讨厌事件引起的一个缺点。

试验方法 (PROTOCOL):

这个试验是由Sherman A.D., Sacqnitne J.L和Petty F. 设计的 (Pharmacol. Biochem. Behav. 1982, 16: 449-454)。雄性Wistar大鼠,重量在180和200克之间,试验前,把鼠放在动物房内一周,放在塑料箱内,十个为一组,周围温度 $21^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$,可以自由饮水和进食。

然后,把鼠分开放入小箱子内,置于60个无可避开的电击(每分钟 ± 15 秒,0.8mA)。对照组不接收电击。

动物回避认知避开经验(从一个格到另一个格以避开电击) 的能力,可在48小时之后和以后连续三天进行估测。

在认知阶段:老鼠在15分钟内每分钟进行二次试验,记录每只鼠未能避开的次数,在未能避开电击之后的六小时和连续四天,在早上认知时间之前30分钟和晚上6p.M和7p.m之间,在禁食的情况下,对动物进行处理 (i.p.: $0.5\text{cm}^3/100\text{g}$)

研究的产品溶于蒸馏水

研究的产品以 $0.05\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}/\text{日}$ 剂量施药

结果:

试验说明:本发明的产品能明显减少逃脱不开的次数,因此,反映出它们具有抗抑制型的很强活性。

实施例G:对小鼠抗焦虑活性的研究——称之为亮/暗笼试验。

试验方法 (PROTOCOL I)

本试验是CRAWLEY等人(1981, Pharmacol. Biochem. Behav. 1981, 15, (5): 695-699)设计的, 然后在行为上加以改进和证实。

该试验包括两个大小相同(20×20×14cm)的prc笼, 一只用100W灯(“冷光”)强烈照射, 另一只遮光变暗。两只笼用不透光的小管(5×7cm)互相隔开, 把鼠分别导入暗笼中, 在照明笼中动物所化时间, 以及在从暗笼和亮笼之间通行的次数, 用连结在计算机上的键盘记录5分钟, 每个试验组包括至少15只鼠。

结果:

本发明的某些化合物腹膜内施药导致鼠在亮笼内所化时间的增加, 和在暗笼和亮笼之间通行次数的增加。

所研究的两个参数的明显增加说明本发明化合物优良的抗焦虑活性。

实施例H: 抗大鼠关节炎试验

试验方法

每组5只雄性或雌性Lewis鼠, 重130到150g, 用0.3mg脱氧(killed)结合分支杆菌溶于0.1ml无机油(Freund's的完全辅助剂, FCA)中的悬浮液, 在第一天施药于后脚部位, 后脚的体积在0, 1, 5, 14和18天根据浸入水的量来测量, 试验产品悬浮在羧甲基纤维素中, 从1日至5日连续口服施药5天。

结果

本发明产品施药之后,可以观察到在初期阶段和后来发炎阶段(在14天之后)后脚的体积明显下降,因此,说明对关节炎有有效的治疗活性。

实施例I: 药物组合物

含0.1mg剂量的1-(3-苯基-2-甲基-2-丙烯基)-4-苄基哌嗪的片剂,可用来治疗中枢神经系统疾病。

10,000片剂的制剂

1-(3-苯基-2-甲基-2-丙烯基)-4-苄基哌嗪	1g
小麦淀粉	75g
玉米淀粉	75g
乳糖	325g
硬脂酸镁	10g
硅石	5g
羟丙基纤维素	10g

含50mg剂量的1-(3-苯基-2-甲基-2-丙烯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪的片剂,可以用来治疗慢性关节炎。

1000片剂的制剂

1-(3-苯基-2-甲基-2-丙烯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪	50g
-----------------------------------	-----

小麦淀粉	150g
玉米淀粉	150g
乳糖	450g
硬脂酸镁	10g
硅石	5g
羟丙基纤维素	10g