



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 91105155.4

[51] Int.Cl⁵

C07D231 / 12

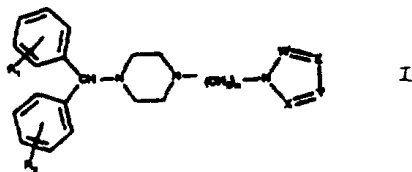
[43] 公开日 1992年2月5日

<p>[22]申请日 91.7.26 [30]优先权 [32]90.7.26 [33]FR [31]9009562 [71]申请人 埃斯蒂维实验室股份有限公司 地址 西班牙巴塞罗那 [72]发明人 马里阿·罗萨·库伯利思-阿提森特 约迪·福力高拉-空思坦萨 居安·帕里思-考柔米南</p>	<p>[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利 代理部 代理人 李 瑛</p> <p>C07D231 / 14 C07D207 / 325 C07D249 / 08 C07D403 / 06 C07D295 / 13</p> <p>说明书页数: 17 附图页数:</p>
---	--

[54]发明名称 1-二苯甲基哌嗪的新颖衍生物,其制备方法及其医药用途

[57]摘要

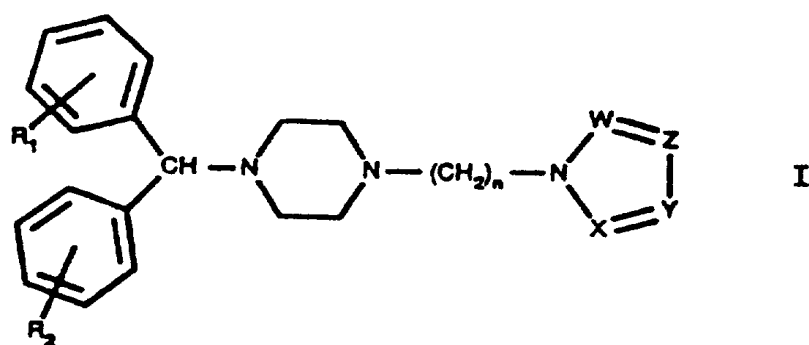
本发明涉及下式 I 所示的 1-二苯甲基哌嗪的新颖衍生物,及其治疗上可接受的盐,式 I 中 R₁, R₂, n, X, Y, Z 和 W 定义见说明书。本发明还涉及制备这些化合物的方法及它们在生产欲用于预防和治疗各种由组胺所引起的过敏性疾病的医药上的应用。



^<20

权 利 要 求 书

1. 1-二苯甲基哌嗪的新颖衍生物及其治疗上可接受的盐, 其特征在于它们相应于通式 I



其中:

—R₁ 和 R₂ 相同或不同, 代表氢原子、卤素、低级烷基、羟基、烷氧基、烷基羧酸根、芳基或取代芳基,

—n 可为 2—4,

—X、Y、Z 和 W 相同或不同, 表示与氢原子、卤素相连或与另一烷基、芳基、羧烷基、羧基、羟基、烷羟基、磺酸基和烷基磺酸基相连的氮原子或碳原子。

2. 权利要求 1 所述的相应于通式 I 的化合物, 该化合物选自下列一组:

4-溴-1-[4-(4-二苯甲基哌嗪基)丁基]吡唑
 4-氯-1-[4-(4-二苯甲基-1-哌嗪基)丁基]吡唑
 4-溴-1-[3-(4-二苯甲基-1-哌嗪基)丙基]吡唑
 1-[4-(4-二苯甲基-1-吡嗪基)丁基]-4-羧基吡唑
 1-[4-(4-二苯甲基-1-哌嗪基)丁基]-4-甲基吡唑
 1-[4-(4-二苯甲基-1-哌嗪基)丁基]咪唑
 1-[4-(4-二苯甲基-1-哌嗪基)丁基]-1,2,4-三
 唑

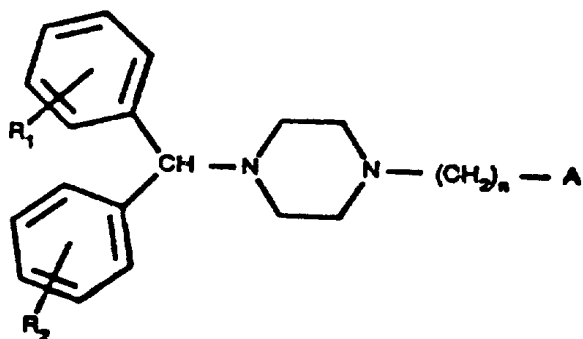
1-[4-(4-二苯甲基-1-哌嗪基)丁基]吡咯
 1-[4-(4-二苯甲基-1-哌嗪基)丁基]-4-乙氧羰基吡
 唑

1-[4-(4-二苯甲基-1-哌嗪基)丁基]吡唑

3. 制备权利要求1或2所述化合物的方法，其特征在于采用至少一种下列操作方法：

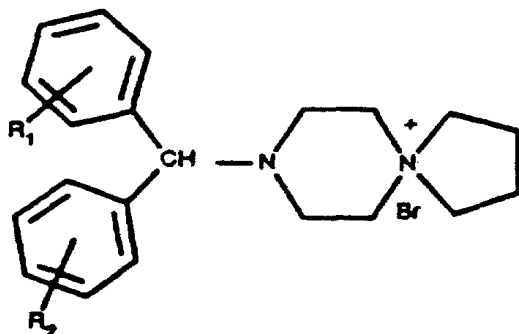
方法A：通过通式II a或II b的化合物与通式III的化合物反应。

IIa



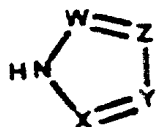
IIa

I Ib



I Ib

其中 R_1 , R_2 和 n 定义同前, A表示卤原子, 或选自甲苯磺酰氧基或甲磺酰氧基的良好“起始基”。

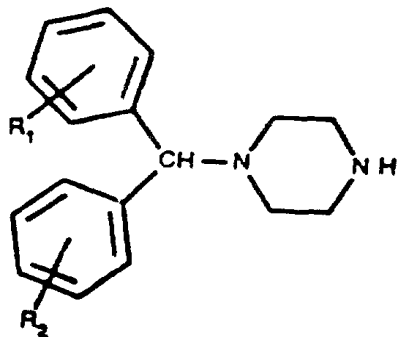


III

其中 X、Y、Z 和 W 定义同前。

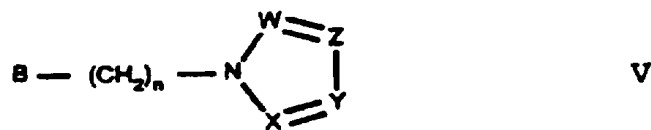
方法 B: 通过通式 II a 的化合物 (其中 A 代表 $-NH_2$ 基团) 与 2, 5-二甲氧基四氢咪唑的反应。

方法 C: 通过通式 IV 的化合物



IV

其中 R_1 , R_2 定义同前, 与通式 V 的化合物反应



其中 X 、 Y 、 Z 、 W 和 n 定义同前, B 表示卤原子, 或选自甲苯磺酰氧基或甲磺酸氧基的良好“起始基”。

4. 包括权利要求 1 或 2 所述的通式 I 的衍生物及其治疗上可接受的盐的新颖医药, 特别是用作抗组胺剂的医药。

5. 药物组合物, 其特征在于它们除含有可药用载体外, 还含有至少一种权利要求 1 或 2 所述的通式 I 的衍生物或其生理上可接受的盐之一。

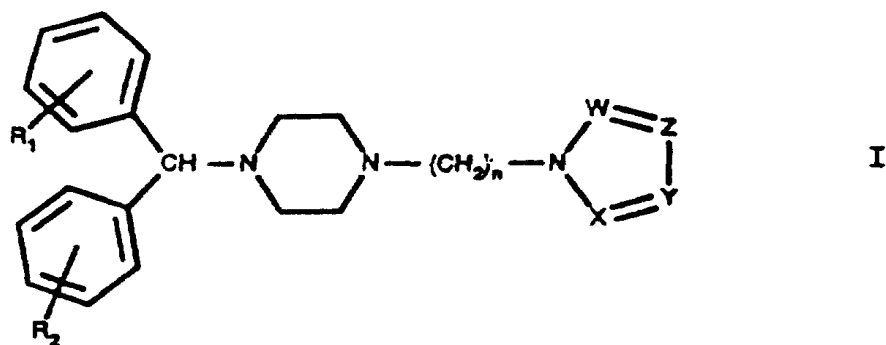
6. 预防和治疗由组胺所引起的各种过敏性疾病的方法, 包括使用权利要求 1 或 2 所述的通式 I 的衍生物及其生理上可接受的盐。

说明书

1-二苯甲基哌嗪的新颖衍生物，其制备方法及其医药用途

本发明涉及1-二苯甲基哌嗪的新颖衍生物，其制备方法及其医药用途。

本发明的化合物对应于通式 I



其中：

— R_1 和 R_2 相同或不同，代表氢原子、卤素、低级烷基、羟基、烷氧基、烷基羧酸根、芳基或取代芳基，

— n 可为 2 ~ 4，

— X 、 Y 、 Z 和 W 相同或不同，表示与氢原子、卤素相连或与另一烷基、芳基、羧烷基、羧基、羟基、烷羟基、磺酸基和烷基磺酸基

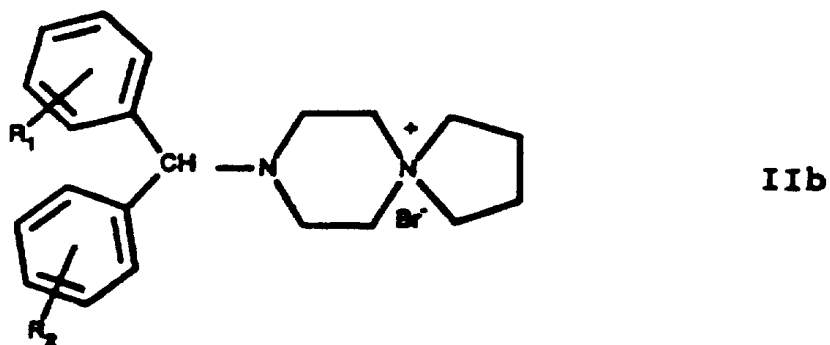
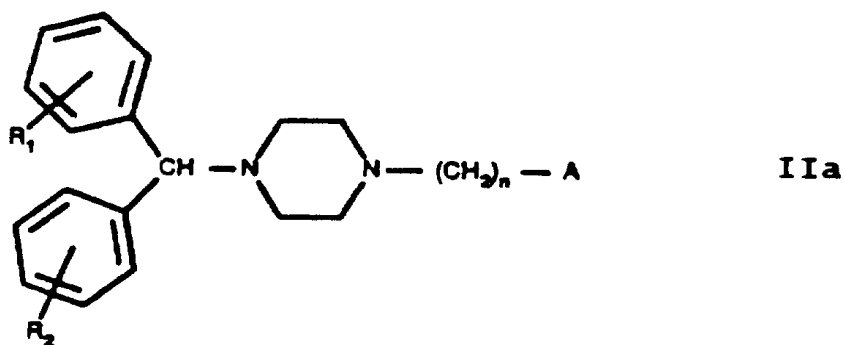
相连的氮原子或碳原子。

这些新颖衍生物，及其可药用盐显示出极好的抗组胺活性。

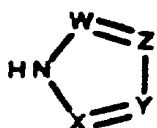
在科技文献中，很久以来，具有抗组胺活性的二苯甲基哌嗪衍生物是已知的。例如氯环嗪 (Baltzly et al, J. Org. Chem. 14, 775, 1949); 美克洛嗪 (Bull. Soc. Chimie Belge, 60, 282, 1951); Cetyrizine (EP 58146)。然而，一般说来，常用的抗组胺剂具有刺激或抑制中枢神经系统的副作用。另一方面，本发明人已发现通式 I 的衍生物，及其可药用盐，对中枢神经系统没有副作用。

通式 I 的新颖衍生物可按照本发明，根据下列方法的任一种来制备：

方法 A：通过通式 II a 或 II b 的化合物与通式 III 的化合物反应。



其中 R_1 , R_2 和 n 定义同前, A 表示卤原子, 或选自甲苯磺酰氧基或甲磺酰氧基的良好“起始基”。



III

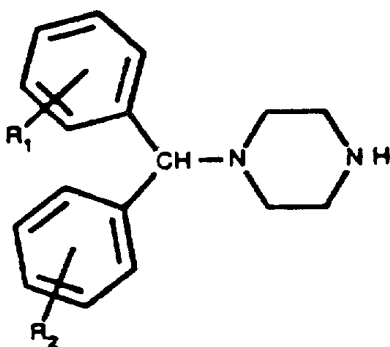
其中 X , Y , Z 和 W 定义同前。

该反应在适宜的溶剂, 例如二甲亚砜、二甲基甲酰胺、醇、烃、芳族或非芳族醚, 如二噁烷或二苯醚, 或这些溶剂的混合物中进行。该反应在碱如碱金属的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐或这些碱的混合物存在下进行较为有利。最合适的温度变化范围为室温至溶剂的回流温度, 反应时间为 1~24 小时。

方法 B: 通过通式 II a 的化合物 (其中 A 代表 $-NH_2$ 基团) 与 2, 5-二甲氧基四氢咪喃的反应。

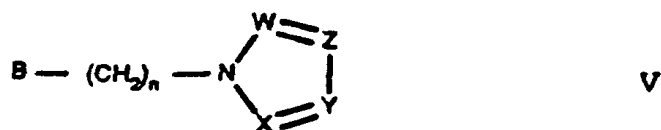
该反应在适宜的溶剂, 例如, 乙酸, 水、醇, 酮或这些溶剂的混合物存在下进行, 最合适的温度变化范围为室温至溶剂的回流温度, 反应时间为几分钟至 24 小时。

方法 C: 通过通式 IV 的化合物



IV

其中R₁，R₂定义同前，与通式V的化合物反应



其中X，Y，Z，W和n定义同前，B表示卤原子，或选自甲磺酰氧基或甲磺酰氧基的良好“起始基”。

该反应在合适的溶剂，例如二甲亚砷、二甲基甲酰胺、醇、烃、芳族或非芳族醚，如二噁烷或二苯醚，或这些溶剂的混合物存在下进行。该反应在碱如碱金属的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐，或这些碱的混合物存在下进行较为有利。最合适的温度变化范围为室温至溶剂的回流温度，反应时间为1~24小时。

在下列实例中，示出了本发明的新颖衍生物的制备方法。下列实例纯粹是为了说明的目的而给出，而在任何情况下都不应以此来限制本发明的范围。

方法A

实例1

4-溴-1-[4-(4-二苯甲基哌嗪基)丁基]吡啶的制备
 a) 8-氮杂-5-氮杂螺[4,5]癸烷-8-二苯甲基溴
 将10g (39.7mmoles) 1-二苯甲基哌嗪，
 11.9g (55.1mmoles) 1,4-二溴丁烷和5.5g
 (39.7mmoles) 碳酸钾的混合物在60ml 氯仿中加热回流16小时，冷却，过滤并蒸发。残余物在乙醚中研制，得到15.1

g 固体物，熔点为 256—262 °C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.2 (m, 4H); 2.7 (m, 8H); 4.35 (s, 1H); 7.2 (m, 10H).

b) 4-溴-1-[4-二苯甲基-1-哌嗪基]丁基]吡唑
将 5 g (12.9 mmol) 8-氮杂-5-氮杂螺[4,5]癸烷-8-二苯甲基溴, 2.2 g (14.9 mmol) 4-溴-1-H-吡唑, 和 2.74 g (19.9 mmol) 碳酸钾在 50 ml 二甲基甲酰胺的混合物中加热回流 19 小时; 冷却, 过滤并将滤液蒸发至干。再次用氯仿浸溶残余物, 用水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机相, 过滤并蒸发。以粗油状物形式得到产物, 用盐酸甲醇制备出它的盐酸盐并用乙醇-乙醚结晶, 得到 5.5 g 相应的盐酸盐, 熔点为 184—189 °C。

表 1 和表 2 给出了鉴定该化合物的光谱数据。

实例 2

4-氯-1-[4-(4-二苯甲基-1-哌嗪基)丁基]吡唑的
制备

进行制备的方法与实例 1 a 和 1 b 所示方法相同。

用乙醇-乙醚制备盐酸盐, 熔点为 173—176 °C。

鉴定该化合物的光谱数据示于表 1 和表 2。

实例 3

4-溴-1-[3-(4-二苯基-甲基-1-哌嗪基)丙基]
吡唑的制备

a) 1-(3-氯丙基)-4-二苯甲基哌嗪

将5g (19.8 mmol) 1-二苯甲基哌嗪, 3.75g (23.8 mmol) 1-溴-3-氯丙烷和3.3g (24 mmol) 碳酸钾的混合物置于100 ml 氯仿中回流16小时。冷却, 过滤, 将滤液蒸发至干。得到的粗残余物在硅胶层析柱上纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯), 用该方法得到1.24g 1-(3-氯丙基)-4-二苯甲基哌嗪。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.9 (m, 2H); 2.35 (m, 10H); 3.45 (t, 2H); 4.15 (s, 1H); 7.2 (m, 10H)

b) 4-溴-1-[3-(4-二苯甲基-1-哌嗪基)丙基]吡唑

进行制备的方法与实例1b所示的方法相同。

产物在硅胶层析柱上纯化(洗脱剂: 氯仿-甲醇 95 : 5), 用盐酸乙醇制得其盐酸盐, 熔点为106-110°C。

鉴定该化合物的光谱数据示于表1和表2。

实例4

1-[4-(4-二苯甲基-1-哌嗪基)丁基]-4-羧基吡唑的制备

进行制备的方法与实例1a和1b所述方法相同, 得到1-[4-(4-二苯甲基-1-哌嗪基)丁基]-4-乙氧羰基吡唑, 熔点为70-75°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.31 (t, 3H); 1.48 (m, 2H); 1.86 (m, 2H); 2.41 (m, 10H); 4.08 (t, 2H); 4.20 (s, 1H); 4.30 (t, 2H); 7.12-7.46 (m, 10H); 7.87 (d, 2H).

IR (KBr): 1708, 1552, 1237, 1152, 773, 706 cm^{-1}

在室温下，用 10% 的苛性苏打乙醇溶液处理 15 小时而水解如前制得的酯。蒸发醇并用盐酸中和该水溶液。用氯仿提取，用 Na_2SO_4 干燥，过滤并蒸发，以这种方式得到相应的酸，熔点为 102—105 $^{\circ}\text{C}$ 。

用乙醇—乙醚结晶其盐酸盐，熔点为 148—152 $^{\circ}\text{C}$ 。

鉴定该化合物的光谱数据示于表 1 和表 2。

实例 5

1—〔4—〔4—二苯甲基—1—哌嗪基〕丁基〕—4—甲基哌嗪的制备

进行制备的方法与实例 1 a 和 1 b 所述的方法相似。

在乙醇—乙醚中用马来酸制得盐，熔点为 122—126 $^{\circ}\text{C}$ 。

鉴定该化合物的光谱数据示于表 1 和表 2。

实例 6

1—〔4—〔4—二苯甲基—1—哌嗪基〕丁基〕咪唑的制备

进行制备的方法与实例 1 a 和 1 b 所述的方法相同。油状产物在硅胶层析柱上纯化（洗脱剂：氯仿—甲醇 95:5）。

在乙醇—乙酸乙酯中用马来酸制得盐，熔点为 146—149 $^{\circ}\text{C}$

鉴定该化合物的光谱数据示于表 1 和表 2。

实例 7

1-[4-(4-二苯甲基-1-哌嗪基)丁基]-1,2,4-三唑的制备

进行制备的方法与实例 1 a 和 1 b 所述方法相似,在硅胶层析柱上进行纯化(洗脱剂:氯仿-甲醇 93 : 7),得到油状衍生物。制备其盐酸盐并用乙醇-乙酸乙酯结晶,熔点为 201-203℃。

鉴定该化合物的光谱数据示于表 1 和表 2。

方法 B

实例 8

1-[4-(4-二苯甲基-1-哌嗪基)丁基]吡咯的制备

将 1.28 g (3.96 mmol) 1-(4-氨基丁基)-4-二苯甲基哌嗪和 0.77 g (5.8 mmol) 2,5-二甲氧基四氢呋喃在 25 ml 乙酸中的溶液加热回流 20 分钟。冷却后,倾入冰水中,用 NaHCO₃ 中和,用氯仿提取。用 Na₂SO₄ 干燥,真空下蒸发至干,得到 1.7 g 粗油状物,在硅胶层析柱上纯化(洗脱剂:乙酸乙酯),得到 0.95 g 固态 1-[4-(4-二苯甲基-1-哌嗪基)丁基]吡咯,熔点为 80-84℃。

在乙醇-乙酸乙酯中用马来酸制备盐,熔点为 136-140℃。

鉴定该化合物的光谱数据示于表 1 和表 2。

方法 O

实例 4

1-[4-(4-二苯甲基-1-哌嗪基)丁基]-4-羧基吡唑的制备

将6.3g (25 mmol) 二苯甲基哌嗪, 6.87g (25 mmol) 1-(4-溴丁基)-4-乙氧羰基吡唑, 5.17g (37.5 mmol) 碳酸钾和5.06g (33.7 mmol) 碘化钠的混合物置于100 ml 甲乙酮中回流4小时冷却, 过滤并将滤液蒸发至干, 再次用氯仿和水浸溶残余物, 用Na₂SO₄干燥有机相, 过滤并在真空下蒸发, 所得产物在硅胶层析柱上纯化(洗脱剂: 氯仿-甲醇 95:5), 以这种方式得到7.4g 1-[4-(4-二苯甲基-1-哌嗪基)丁基]-4-乙氧羰基吡唑, 熔点为70-74℃。

该化合物的光谱数据与方法A中实例4所示的数据相同。

水解该酯的方法与实例4方法A中所示方法相似, 所得酸的光谱数据与表1和表2所示相同。

实例8

1-[4-(4-二苯甲基-1-哌嗪基)丁基]吡咯的制备
进行制备的方法与前述实例中所示的方法相似, 得到产物, 熔点为81-84℃。

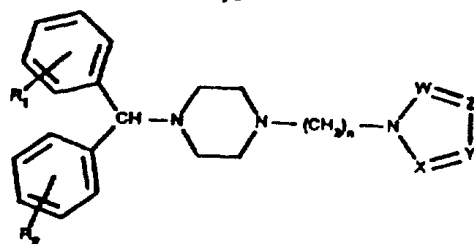
该化合物的光谱数据与表1和表2中所示的相同。

实例9

1-[4-(4-二苯甲基-1-哌嗪基)丁基]吡唑的制备
进行制备的方法与前述实例中所示的方法相似, 得到产物, 熔点为60-64℃。

其盐酸盐在乙醇-乙醚中结晶，熔点为 160—165℃。
鉴定该化合物的光谱数据示于表 1 和表 2。

表 1



实例	R ₁	R ₂	n		方法	IR (cm ⁻¹) (KBr)
1	H	H	4		A	.HCl 1456, 950, 919, 762, 706
2	H	H	4		A	.HCl 1487, 1437, 1294, 975, 750, 712
3	H	H	3		A	.HCl 1656, 1456, 950, 756, 706
4	H	H	4		A C	.HCl 1719, 1556, 1430, 1194, 762, 706
5	H	H	4		A	马来酸盐 1694, 1469, 1350, 869, 706, 650
6	H	H	4		A	(薄膜) 1452, 1283, 1151, 1077, 756, 706, 662
7	H	H	4		A	(薄膜) 1505, 1492, 1451, 1273, 1139, 1009, 756, 707
8	H	H	4		B C	马来酸盐 1694, 1469, 1350, 869, 744, 706, 650
9	H	H	4		C	1449, 1307, 1283, 1140, 1009, 750, 706

表 2

实例	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ
1	1.65 (m, 4H); 2.20 (m, 10H); 3.8 (t, 2H); 4.0 (s, 1H); 6.9-7.3 (m, 12H)
2	1.37 (m, 2H); 1.70 (m, 2H); 2.33 (m, 10H); 3.94 (t, 2H); 4.12 (s, 1H); 6.9-7.4 (m, 12H)
3	1.89 (m, 2H); 2.17 (t, 2H); 2.32 (m, 8H); 4.0 (t, 2H); 4.12 (s, 1H); 7.04-7.37 (m, 12H)
4	1.37 (m, 2H); 1.82 (m, 2H); 2.39 (m, 10H); 4.08 (t, 2H); 4.20 (s, 1H); 7.15-7.49 (m, 10H); 7.90 (d, 2H)
5	1.6 (m, 4H); 2.05 (s, 3H); 2.35 (m, 10H); 3.85 (t, 2H); 4.1 (s, 1H); 6.9-7.3 (m, 12H)
6	1.46 (m, 2H); 1.79 (m, 2H); 2.40 (m, 10H); 3.91 (t, 2H); 4.20 (s, 1H); 6.9-7.45 (m, 13H)
7	d_m -DMSO: 1.45 (m, 2H); 1.80 (m, 2H); 2.42 (m, 10H); 4.00-4.20 (m, 3H); 7.15-7.35 (m, 10H); 7.82 (s, 1H); 8.25 (s, 1H)
8	1.50 (s, 2H); 1.76 (m, 2H); 2.40 (m, 10H); 4.09 (t, 2H); 4.19 (s, 1H); 6.10 (m, 2H); 6.61 (m, 2H); 7.00-7.40 (m, 10H)
9	1.46 (m, 2H), 1.86 (m, 2H); 2.44 (m, 10H); 4.11 (t, 2H); 4.20 (s, 1H); 6.20 (m, 1H); 7.17-7.47 (m, 12H)

药理活性

本发明的产物是强效抗组胺剂，其特征在于与大多数的已知抗组胺剂相反，本发明的产物无镇静作用。

“体内”抗组胺活性

抗组胺活性的研究是通过其对服用产物 48/80 而面临死亡的大白鼠的保护作用进行的。该试验是按 O. J. E. Niemegeers 等人所描述的技术进行的 (Arch. int. Pharmacodyn , 234, 164—176 (1978))。本发明的产物以腹腔注射的方法施用于大白鼠。60 分钟后，施用化合物 48/80 (0.5 mg/kg, i. v.)。

保护活性被定义为静脉注射 (i. v.) 48/80 后 4 小时大白鼠的存活率。

以几种不同的剂量研究产物的活性以测定能保护 50% 动物的剂量 (ED-50)。

然后，总结出本发明的某些产物的抗组胺活性。将这一活性与作为参照抗组胺剂的 difenhydramine 作比较，考虑到本发明的大多数产物 ED-50 较小，故它们的活性比 difenhydramine 高。

“体内”抗组胺活性

防止由 48/80 所诱发的死亡

实例号	ED-50 (mg/kg, i.p.)
1	3.2
2	3.0
3	10
4	0.62
5	0.62
6	2.5
7	0.60
8	6.7

Difenhydramine

5.4

镇静作用: 1) 欧文试验

为了研究本发明的产物没有镇静作用, 以腹腔内注射方式将该产物施用于大白鼠并依照欧文试验法 (Science, 136, 123-128 (1962)) 中所述标准观察动物的行为。

在反映镇静作用的两项评估中所获得的结果汇集如下:

Pass.: 被动性, 镇静性, 衰竭, 在 0~3 之间定量评估。它们是在处理后 1, 2 和 3 小时进行的。

Atax.: 运动失调, 运动协调性的改变被评估, 在 0~3 之间评估, 它们是在处理后 1, 2 和 3 小时进行的。

下面以实例的方式概括对本发明的某些产物的镇静作用的研究结果。将这一活性与作为参照抗组胺剂的 difenhydramine 的活性

相比。就对 ONS 的抑制效果而言，本发明的产物的镇静作用很弱，与在 80 mg/kg, i. p. 剂量下被证实是有毒性的 difenhydramine 是相反的。

镇静作用：1) 欧文试验

实例号	剂量 (mg/kg)	效 果	
		Pa S.	Atax.
1	(20)	0.8	1.2
	(40)	0.8	1.4
	(80)	有毒性	
2	(40)	0.2	1.5
	(80) 有毒性	0	0.4
3	(80)	0	0.7
4	(80)	0.9	1
	(160)	1.2	1.6
5	(80)	0.7	0.5
6	(80)	1.3	0.3
7	(80)	有芳性	
Difenhydramine	(40)	0	0.9
	(80)	有毒性	

镇静作用：2) 由戊巴比妥引起的睡眠时间的延长

对由戊巴比妥引起的睡眠时间的延长的研究是依照 L. E. Allen 等人所描述的方法进行的 (*Arz. Forsch.* 24, (6) (1974))。口服所研究的产物。1 小时后服用戊巴比妥钠 (35 mg/kg, s. o.), 测定动物醒来的延迟时间。将其睡眠时间与只用巴比妥钠处理的对照组动物的睡眠时间对比。

为了完成证实本发明产物没有镇静作用的研究, 在这一试验用药效最强而镇静作用较弱的本发明产物之一 (实例 5) 的活性与参照抗组胺剂 difenhydramine 的活性作了比较。下面给出了用实例 5 的产品和 difenhydramine 进行这一试验所获得的结果。显然, difenhydramine 在 20 mg/kg 的剂量下显著延长了睡眠时间, 而实例 5 的产品只有在 160 mg/kg 剂量下才能延长由戊巴比妥所引起的睡眠时间。

镇静作用: 2) 由戊巴比妥引起的睡眠时间的延长

实例 5 的产品	剂量 (mg / kb, p. o.)	睡眠时间延长	
	40	15 %	N. S.
	80	21 %	N. S.
	160	33 %	*
Difenhydramine	10	22 %	N. S.
	20	38 %	*

N. S. : 不显著

*: 与对照组显著不同 ($p < 0.05$)

以下通过实施例的形式示出了本发明衍生物的特殊制剂形式。

片剂

每片配方

实例 5 的产品	10.00 mg
乳糖	54.00 mg
玉米淀粉	26.00 mg
微晶纤维素	18.00 mg
聚乙烯吡咯烷酮	6.00 mg
Sodium croscarmellose	3.60 mg
胶体二氧化硅	0.60 mg
硬脂酸镁	1.20 mg
	120.00 mg