

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl.<sup>4</sup>



# [12] 发明专利申请公开说明书

[11] CN 85 1 08214 A

C07D 401/12  
C07D 403/12  
A61K 31/495  
/(C07D 401/12  
C07D 211:07,  
295:08)(C07D  
403/12, 295:08,  
207:36)

CN 85 1 08214 A

[43]公开日 1986年8月20日

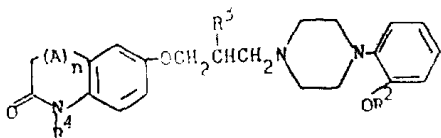
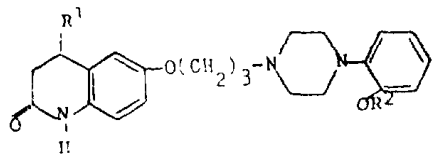
[21]申请号 85 1 08214  
 [22]申请日 85. 11. 14  
 [30]优先权  
 [32]84. 11. 22 [33]联邦德国(DE) [31]P 34 42 570.5  
 [71]申请人 赫彻斯特股份公司  
 地址 联邦德国6230美因河畔法兰克福80  
 [72]发明人 鲁多尔夫·拉特里尔 彼得·克拉特  
 赫曼·格哈茨 弗里茨·伯尔

[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 戴真秀 俞辉君

[54]发明名称 新的取代的苯基哌嗪衍生物及其药物的制造方法

[57]摘要

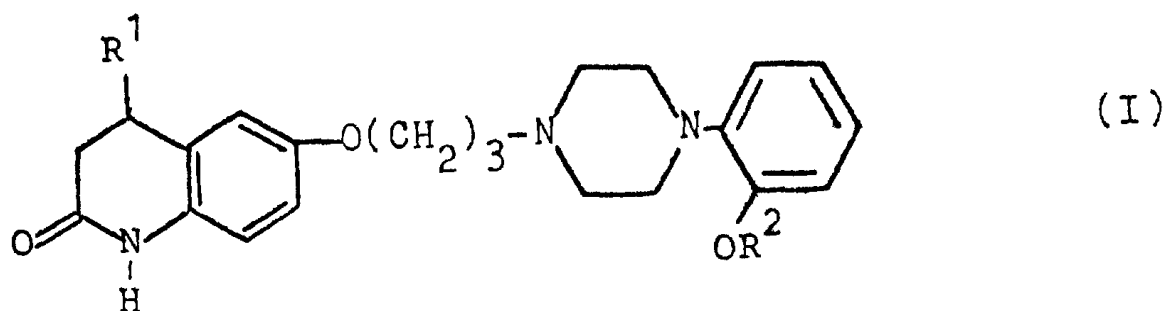
式I新的取代苯基哌嗪衍生物, (式中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>的含义文中已注明)其生理可接受的盐类及其制造方法。这些化合物对动物有镇定和抑制攻击的作用。此外还揭示了分子式I'的化合物—式中n、-R、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>的含义见文中所注—及其生理上可接受的盐类用于动物镇定和防止攻击作用。



242/8602207/12

# 权 利 要 求 书

1. 制备式 I 的苯基哌嗪衍生物的方法,

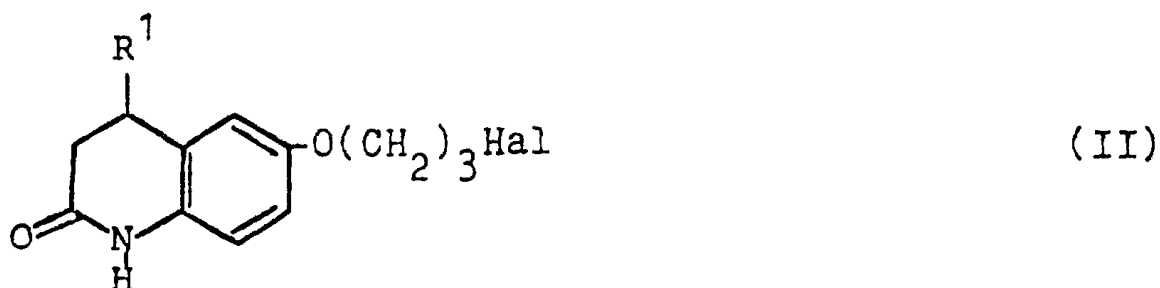


式中

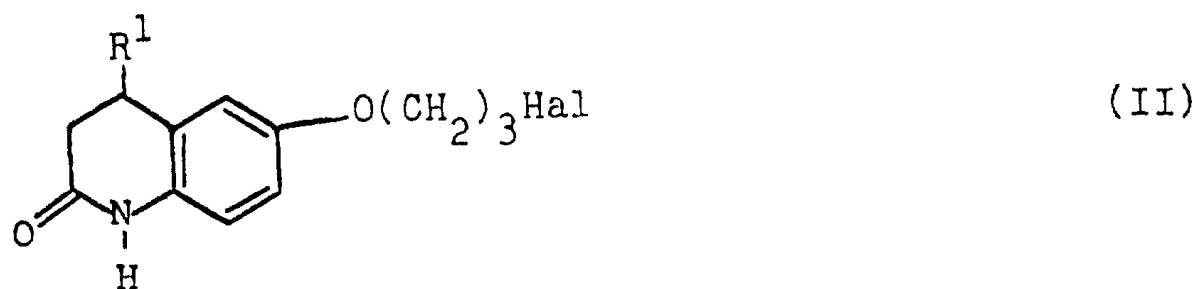
$R^1$  为氢或苯基

$R^2$  为  $C_1$ - $C_4$  烷基, 其中  $R^1$  为氢的同时  $R^2$  为甲基的情况除外, 及其生理可接受的盐类。该方法包括:

a) 使分子式 II 的一种化合物



a)使分子式 II 的一种化合物



式中 R<sup>1</sup> 含义同上, Hal 为一个卤素原子, 与一个分子式 III 的苯基哌嗪

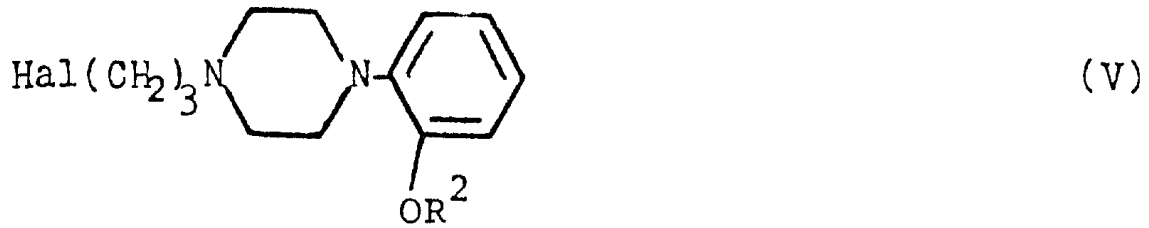


式中 R<sup>2</sup> 含义同上,  
进行反应, 或者

b)使分子式 IV 的一种化合物

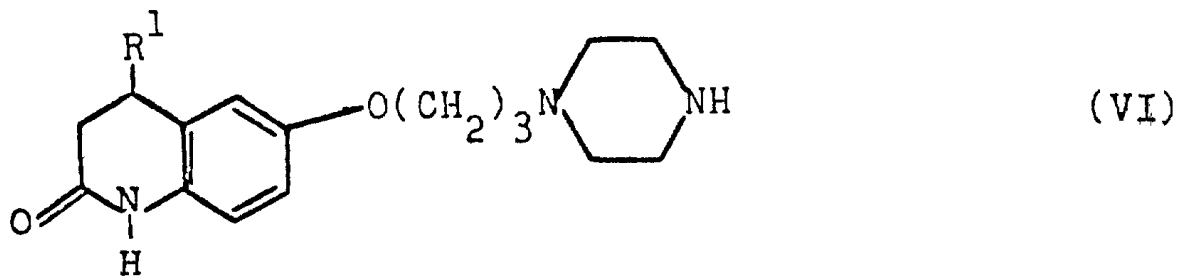


式中  $R^1$  含义同上，  
与一个分子式 V 的化合物

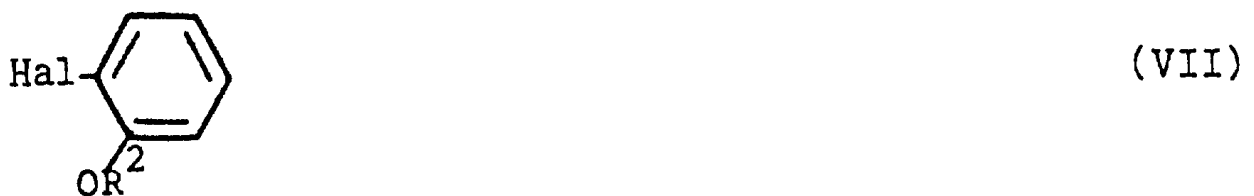


式中 Hal 和  $R^2$  含义同上，  
进行反应，或者

c) 使一个分子式 VI 的化合物

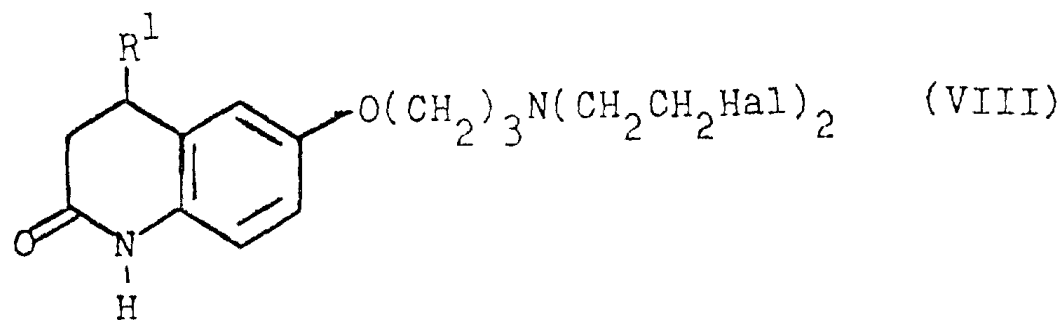


式中  $R^2$  含义同上，  
与一个分子式 VII 的化合物



式中 Hal 和  $R^2$  含义同上，  
进行反应，或者

d)使一个分子式VIII的化合物

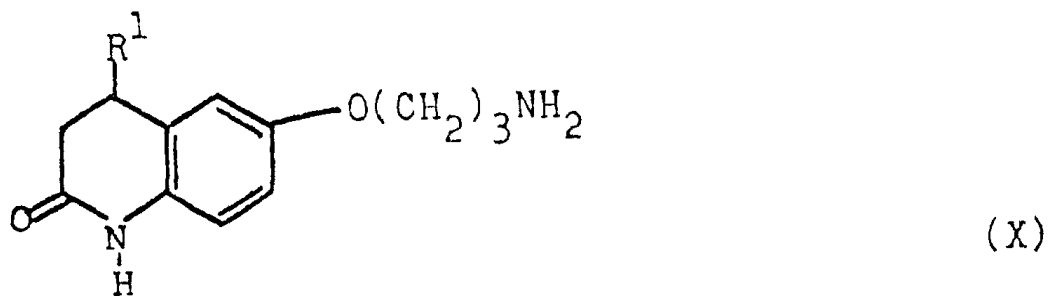


式中 Hal 和 R¹ 含义同上，  
与一个分子式IX的化合物



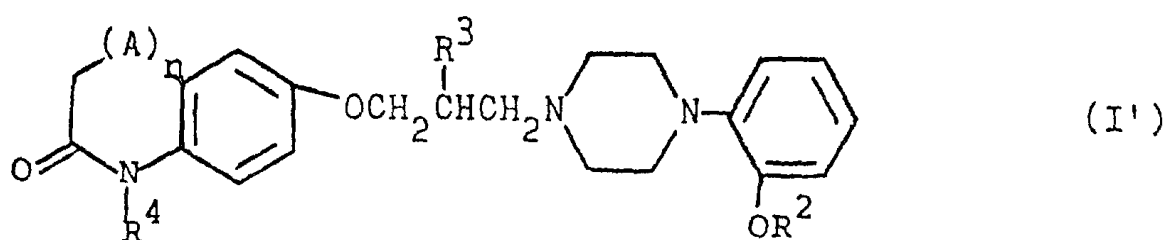
式中 R² 含义同上，  
进行反应，或者

e)使一个分子式X的化合物



2.按照权利要求1的方法,其中式I的苯基哌嗪衍生物(式I中R<sup>1</sup>为氢, R<sup>2</sup>为乙基)被制备。

3.分子式I'的化合物



式中

n 为0 或1

A为 CH- R<sup>1</sup>, 其中 R<sup>1</sup> 表示氢或苯基

R<sup>2</sup> 为 C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>烷基

R<sup>3</sup> 为氢, 或者在n 为0 时 R<sup>3</sup> 也可能是羟基

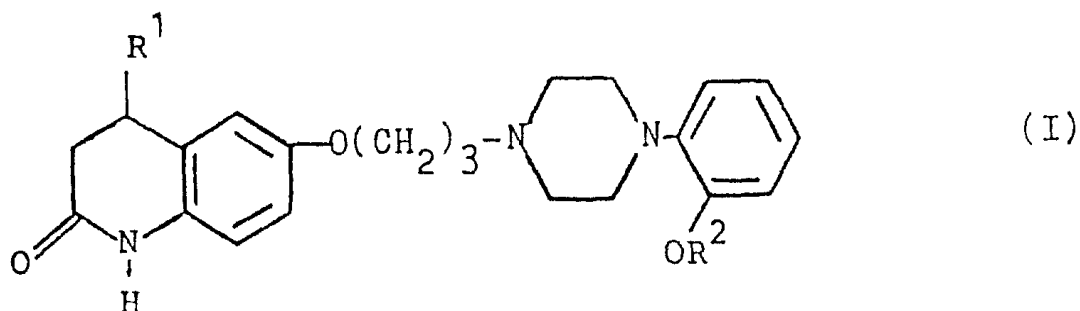
R<sup>4</sup> 为氢或甲基

或其生理可接受的盐类在动物的镇定和攻击抑制中的应用。

4.制备药物组合物的方法, 其中权利要求1 的式I 化合物或其生理上可接受的盐与适当的载体联用。

新的取代的苯基哌嗪衍生物  
及其药物的制造方法

本发明涉及分子式 I 的新的取代的苯基哌嗪衍生物



及其生理可接受的盐类。这些化合物可在动物身上起到攻击抑制作用，因而可以作为动物的攻击抑制剂得到应用。

在上式中，

$R^1$  表示氢或苯基，和

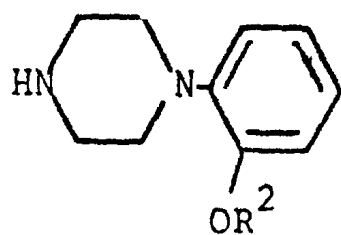
$R^2$  为  $C_1 - C_4$  烷基，其中在  $R^1 =$  氢的同时  $R^2 =$  甲基的情况除外。

在优先选择的方案中  $R^2$  表示甲基、乙基、丙基、异丙基或正丁基。

特别优先选择的是  $R^1$  为氢和  $R^2$  为乙基的化合物。

本发明还涉及分子式 I 的一种制造方法，其特征在于：

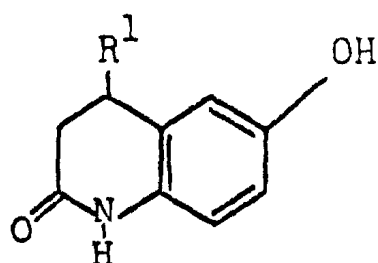
式中  $R^1$  与分子式 I 含义相同, Hal 为一个卤素原子,  
与分子式 III 的一种苯基哌嗪



(III)

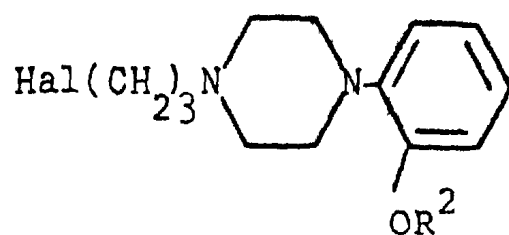
式中  $R^2$  含义同上,  
进行反应, 或者

b) 使分子式 IV 的一种化合物



(IV)

式中  $R^1$  与分子式 I 含义相同,  
与分子式 V 的一种苯基哌嗪

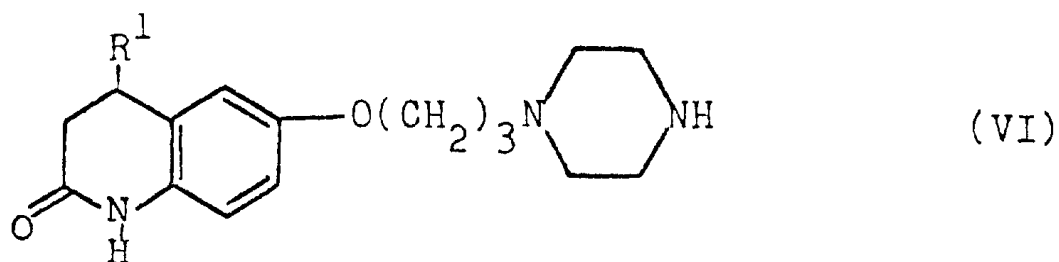


(V)



式中 Hal 和  $R^2$  含义同上，  
进行反应，或者

c)使分子式 VI 的一种化合物

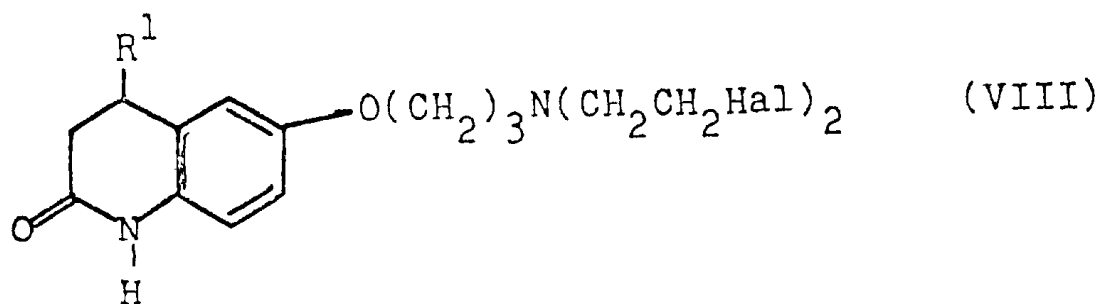


式中  $R^1$  含义同上，与分子式 VII 的一种化合物



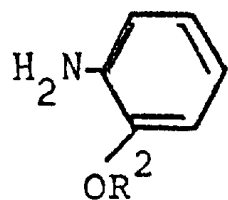
式中 Hal 和  $R^2$  含义同上，  
进行反应，或者

d)使分子式 VIII 的一种化合物



式中 Hal 和  $R^1$  含义同上，

与分子式 IX 的一种化合物

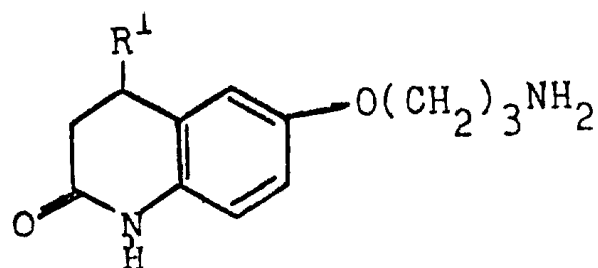


(IX)

式中  $R^2$  含义同上,

进行反应, 或者

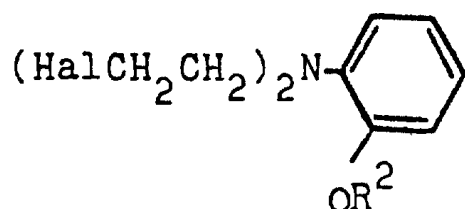
e) 使分子式 X 的一种化合物



(X)

式中  $R^1$  含义同上,

与分子式 XI 的一种化合物



(XI)

式中 Hal 和  $R^2$  含义同上,

进行反应, 并在必要时将反应产物制成其生理上可接受的盐类。

式中 R' 含义同上，  
与一个分子式 XI 的化合物



式中 Hal 和 R<sup>2</sup> 含义同上，  
进行反应，并将该反应产物必要时制成生理可溶的盐类。

按照方法 a 可使由一般已知方法从分子式 IV 的化合物和 1,3-二卤丙烷得到的分子式 II 的 3-卤代丙氧基化合物与分子式 III 的苯基哌嗪的反应，最好在一种碱的存在下进行，这种碱如氢氧化钠或氢氧化钾，碳酸钠或碳酸钾，氢化钠，三元胺如三乙胺，或吡啶，然而这种反应也可以在没有碱的情况下进行。该反应一般在 50 至 200 °C 的温度下、较好的是在 60 至 160 °C 下进行，所用分子式 III 的苯基哌嗪是等克分子量或过量五倍，较好的是等克分子量。如果使用溶剂，则可考虑采用例如醚类如四氢呋喃或二噁烷、乙二醇醚如二甘醇二甲醚、酮类如丙酮或甲乙酮、芳族烃基，如甲苯、氯苯、醇类如乙醇、异戊醇、质子惰性溶剂、如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或其它类似溶剂。

按照方法 b 可使分子式 IV 的苯酚化合物与分子式 V 的苯基哌嗪衍生物的反应按已知的方法进行，其中较好的是利用前述的反应条件。一个优先选择的方法方案在于，首先借助于一种碱金属的醇盐或一种碱金属的氢化物使分子式 IV 的苯酚化合物转化成其相应的碱金属盐。

按照方法 c 可使以方案 a) 由通式 II 的化合物和哌嗪得的分子式 VI 的单取代的哌嗪衍生物与分子式 VII 的化合物稠合。该稠合反应最好在一种极性

溶液中、例如醇类、如异戊醇、醚类如二甘醇二甲醚、或质子惰性溶剂中如二甲基甲酰胺、在60·至200 °C的温度下和一种在反应过程中形成的氢卤酸的接受体例如碳酸钾的存在下进行。

按照方法d 可使化合物Ⅷ和分子式Ⅸ的苯胺衍生物的稠合，在一种如上所述的溶剂中和60·至160 °C的温度下以及较好地是在一种卤化氢接受体如像碳酸钾或吡啶的存在下进行。

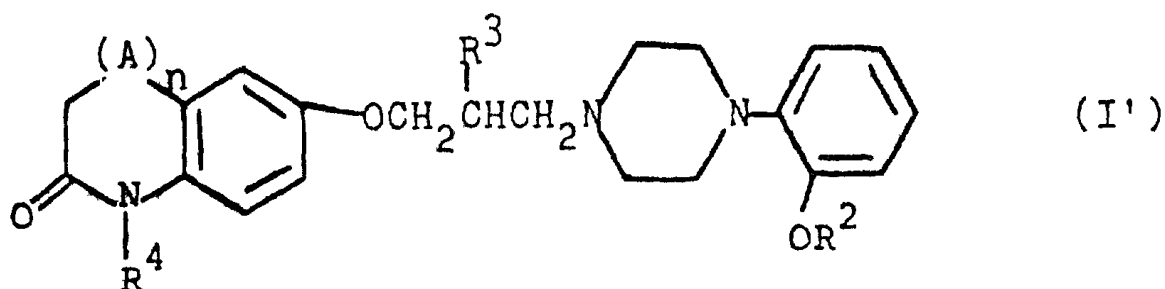
按照方法e 可使用已知方法由分子式Ⅱ的化合物和乙醇的氨液得到的分子式X的氮丙基化合物和分子式XI的N-（双卤乙基）苯胺稠合，其中最好 使用在方法c 和d 中所描述的反应条件。

按照本发明的分子式I 的化合物可以按其使用的反应条件以自由的形式或作为盐类被离析出来。其自由碱可在与无机或有机酸反应后制成其药物盐。这些酸例如可为盐酸、硫酸、磷酸、脂族、脂环族、芳脂族、芳族或杂环羧酸或磺酸如醋酸、酒石酸、乳酸、马来酸、富马酸、柠檬酸、草酸、甲磺酸、羟乙基磺酸或含有酸基的合成树脂。

在苯基的邻位上被取代的苯基哌嗪衍生物已有文献记载（参见欧洲专利说明书0005828 或 U S专利说明书4234584 ）。在这些说明书描述的化合物显示了精神抑制作用。

现在出乎意外地发现，分子式I 的苯基哌嗪丙基羟基喹啉酮具有镇定并特别具有在动物身上的攻击抑制作用。进而又发现，在 U S专利说明书描述的苯基哌嗪衍生物也具有这样的作用。

本发明因而也涉及分子式I' 的化合物



式中

$n = 0$  或

$A = CH-R^1$ , 其中  $R^1$  表示氢或苯基

$R^2 = C-C$  烷基

$R^3 =$  氢或羟基 (在  $n = 0$  时)

$R^4 =$  氢或甲基

和它们的用于动物镇定和攻击抑制的药物盐。

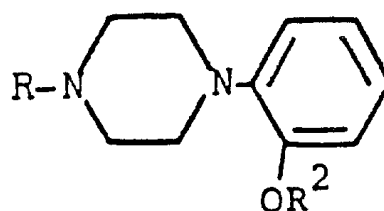
本发明还涉及含有分子式 I 的一种化合物及其盐类的药剂配制品, 特别用于动物——尤其是猪——的镇定和攻击抑制。

本发明还特别涉及含有作为有效成份的分子式 I 的化合物的制剂, 其中  $R^1$  表示氢和  $R^2$  表示乙基。

表 I 中所写的化合物对家畜的作用如下所述:

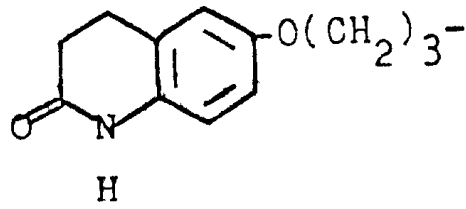
表 I

邻位取代的苯基哌嗪衍生物



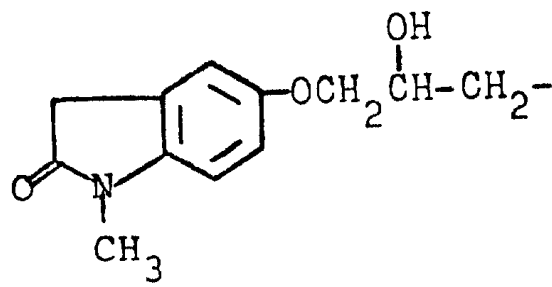
化合物	R	$R^2$
1		$C_2H_5$
2	"	$CH(CH_3)_2$
3	"	$C_4H_9$
4		$CH_3$

5



CH<sub>3</sub>

6



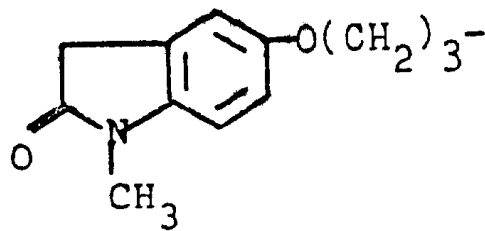
CH<sub>3</sub>

7

"

C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

8



CH<sub>3</sub>

各种不同动物的试验表明，这里所述的化合物可以抑制感情敏感和心里过程的活力而不引起催眠或麻醉作用。动物对同类或人类的侵犯行为在服用分子式 I' 的有效成份后将由于普遍镇定而被抑制。但动物的活动能力以及反应能力却继续保持不变。

#### 对猪的试验检验

一组新圈在一起或刚改圈到一起的猪在放到一起后会互相撕咬。这种撕咬会使猪受伤、引起体重损失和造成明显的精神压力，结果常常出现死猪事件。若在将猪放到一起之前给其口服或肌肉注射一种上述化合物，则不会出现上述的撕咬现象或仅仅个别猪轻轻撕咬。下面的表2 表明了检验结果，其中观察时间长达药品处理后的5—7 小时。

表 2

表1 中的 化合物号	剂量 mg/kg	服药 方式	处理过的 猪的数量	每头猪攻 击次数	未处理的 猪的数量	每头猪攻 击次数
1	2.5	口服	12	0.5	12	1.3
	5.0	口服	28	0.5	28	4.2
	0.25	注射	14	0.6	12	2.7
	0.5	注射	9	1.8	8	5.6
	1.0	注射	18	0.8	18	2.5
	1.0	注射	3	0	3	2.3
2	1.0	注射	3	1.7	3	3.4
3	1.0	注射	3	0	3	2.8
4	1.0	注射	8	0.6	9	2.8
5	1.0	注射	8	0.6	9	2.8
6	1.0	注射	5	0	5	2.4
7	1.0	注射	3	0.7	3	2.8
8	1.0	注射	7	0	3	2.4



### 对小牛的试验检验

两头反抗的极难牵动的三岁公牛戴着蒙眼布由两个有经验的饲养员从拴牛木桩牵向约距50米远的一个大动物磅称。在那里给这些动物一次肌肉注射0.5mg/kg体重的例1的化合物。另一次注射1.0mg/kg。十五分钟后这两头公牛由一个饲养员毫不费力地不用蒙眼布即可牵回拴牛的木桩。这种镇定和抗攻击的作用在约5小时后逐渐消失。

### 对狗的试验检验

对三只♀比哥猎狗(1岁的)注射了剂量为0.25, 0.5和1.0mg/kg体重的例1的化合物。紧接着将这些动物送到一个它们不熟悉的房间里并连续对这些动物的举止观察到用药后5小时。

剂量0.25mg/kg: 正常的举止(探询新的环境)持续到用药后的10分钟。接着这些动物在走动中表现了轻微不安全感, 后又镇静下来并卧在一起约30分钟, 保持着对陌生杂音的反应。约一小时后轮流出现平静和活动阶段, 其中这种镇定作用直到用药后3小时才逐渐消失。

剂量0.5 mg/kg: 用药后5分钟出现了明显的走动着的不安全感, 这些动物很快镇静下来并卧在一起。其反应能力仍保持不变。45分钟后这种动作过程重新协调起来并交替平静和活动阶段。这种镇定作用持续3小时才逐渐消失。

剂量1.0mg/kg: 在用药后的3—5分钟之内即出现了表现强烈的镇定作用。这些动物只能很费力地用腿站立住。有时它们低着头站着并依附在一起保持不动。躺倒的狗(即没有外来帮助而躺下的狗)其背部着地, 竟将这种姿势保持了很久。30分钟后重新产生了反应能力。接着是一个长时间的平静阶段, 3小时后才换成活动阶段, 这与标准的运动过程相符合。4小时后镇定作用开始消退, 5小时后几乎全部消失。

在所有三种剂量的试验观察时间中没有发现同类动物的互相攻击。

### 对猫的试验检验

对三只放到一起的♂阉割的猫(6岁)用例1的化合物进行剂量为1.0mg/kg体重的肌肉注射处理并放回它们的分隔间。观察时间达5小时。10分钟后出现了明显的镇定作用。这些动物在运动过程中表现了不安全感并躺了下来。反应性下降有一小时。这些处理前不驯服的猫毫不费力地被放到桌子上来进行各种试验而毫无反抗。仅可辨认出一点很微弱的躲避性举动。4小时后镇定作用开始平息,5小时几乎全部消失。

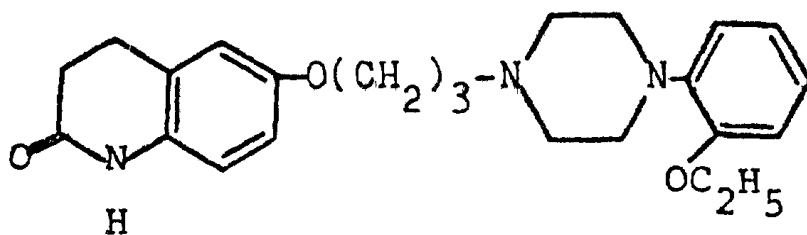
由这些检验结果可以得出,这些化合物对动物进行与剂量有关的口服和外肠胃使用之后可以引起一个很好的镇定并由此产生抗撕咬效能。

下面的关于分子式I的本发明的化合物的实施例仅仅作为该发明的进一步解释,但并不限制于这些实施例。

#### 实施例1

6-(3-(4-乙氧基苯基)-1-哌嗪基)-丙氧基)-1,2,3,4-四氢喹啉酮

-2



方法a:

步骤1: 6-(3-溴代丙氧基)-1,2,3,4-四氢喹啉酮-2的制备:

将由12.6g (0.076mol) 6-羟基-1,2,3,4-四氢喹啉酮-2、15.8g (0.115mol) 碳酸钾(无水、粉末状)、46.5g (0.23 mol) 1,3-二溴丙烷和40ml N,N-二甲基甲酰胺组成的混合物在室温下搅拌20小时。加入

200 ml水和100ml 石油醚，搅拌1 小时后抽出形成的沉淀，并用石油醚洗涤和干燥。

得到产物18.5g，熔点为100 —106 °C。在乙醇中重结晶后又得到12.6g,熔点为116 —117 °C。

#### 步骤2：

将一个由21.2g ( 0.074mol ) 6-( 3-溴代丙氧基 ) -1,2,3,4- 四氢喹啉酮-2、15.3g ( 0.074mol ) 1-(2- 乙氧基苯基)-哌嗪、31.2g(0.223mol) 无水的粉末状碳酸钾、1.9 g ( 0.011mol ) 碘化钾和180 ml甲苯组成的混合物回流加热23个小时。冷却后加入200ml 水，分相并用水两次洗涤有机相。在真空下分离出该溶剂，将残渣与醚一起磨细。该无晶体的碱在153 —154 °C熔化。将其溶入丙酮并加入过量的乙醇盐酸。抽出形成的沉淀物，用丙酮洗涤并干燥。

产物：25.1g ( 理论量的83% )，二氢氯化物，熔点为216 °C。

#### 方法b

使1.63g(0.01mol)6-羟基-1,2,3,4- 四氢喹啉酮-2溶于20ml二噁烷中，向该溶液中加入0.01mol 氢氧化钠，气体形成结束后再加入2.8g(0.01mol) 1-氯-3- (4-(2- 乙氧基苯基)-1-哌嗪基) - 丙烷。将该混合液回流加热10小时，冷却之后用水稀释再用二氯甲烷萃取。浓缩之后用醚稀释，抽出沉淀物，用醚洗涤并干燥。熔点：153 —154 °C，与用方法a)得到的化合物完全一致。

#### 方法c

使一个由2.9g(0.01mol) 6-(3-(1- 哌嗪基)-丙氧基) -1,2,3,4- 四氢喹啉酮- 2、1.4g(0.01mol)2- 乙氧基氟苯、4g碳酸钾和50ml N, N- 二甲基甲酰胺组成的混合物保持回流24小时。冷却之后进行过滤，在真空下分离出溶剂，并在200g硅胶上用二氯甲烷/ 甲醇( 4 : 1 ) 对剩余物进行色层分离。用醚磨细产物馏分中的残渣。熔点为152 —154 °C的化合物，

与方法a)所得到的化合物完全一致。

#### 方法d

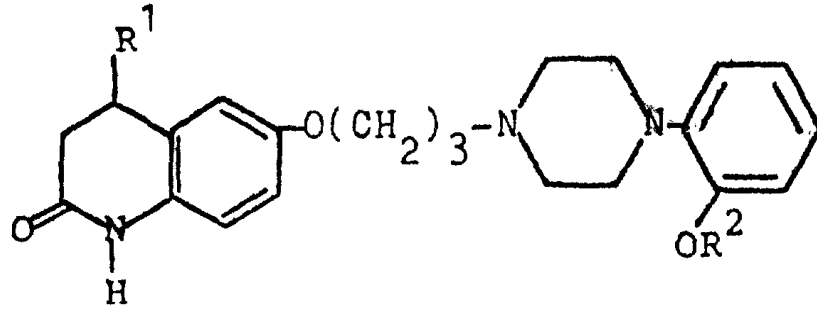
使3.5g (0.01mol) 6-(3-(双-(2-氯乙基)-氨基)-丙氧基)-1,2,3,4-四氢喹啉酮-2和4.1g (0.03mol) 邻-乙氧基苯胺在30ml 二甘醇二甲醚中加热10小时至150 °C。用水稀释该混合液，用二氯甲烷萃取并在真空下分离出溶剂。通过色层分离从剩余物中分离出上述的结晶化合物，其所有性质都与用方法a), b)或c)得到的产物相一致。

#### 方法e

将一个由2.3g (0.01mol) 6-(3-氨基-丙氧基)-1,2,3,4-四氢喹啉酮-2、2.6g (0.01mol) 双-N, N-(2-氯乙基)-2-乙氧基-苯胺、5g 无水碳酸钾和30ml N, N-二甲基甲酰胺组成的混合物加热10小时至130 °C。冷却后用水稀释并用上述方法加工制备。该化合物与用方法a)得到的产品相一致。

表3 中列出了仿照实施例1 用方法a) 从6-(3-溴代丙氧基)-1,2,3,4-四氢喹啉酮-2或6-(3-溴代丙氧基)-4-苯基-四氢喹啉酮-2( 实施例4)和与其相应的苯基哌嗪衍生物得到的化合物。

表 3



实施例 号	R'	R <sup>2</sup>	碱 (熔点℃)	二氢氯化物 (熔点℃)	产率 理论值的%
2	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	136-138	187-189	89
3	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -n	126-127	216-217	90
4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	160-161	220-222	81

表4 列出了 U S 专利说明书 4234,584 中所描述的在其实施例 35、1、12 和 25 中得到的化合物。

表 4

实施例

