



〔12〕发明专利申请公开说明书

〔21〕 申请号 89102923.0

〔51〕 Int.Cl⁴
C07D211/08

〔43〕 公开日 1989年11月22日

〔22〕申请日 89.4.28

〔30〕优先权

〔32〕88.4.28 〔33〕DK 〔31〕2310/88

〔71〕申请人 费洛桑有限公司

地址 丹麦索博格

〔72〕发明人 帕利·雅各布森

于尔根·德雷雅

〔74〕专利代理机构 中国专利代理有限公司
代理人 杨九昌

C07D405/12 C07D413/12

说明书页数: 18 附图页数:

〔54〕发明名称 哌啶类化合物和它们的制备及用途

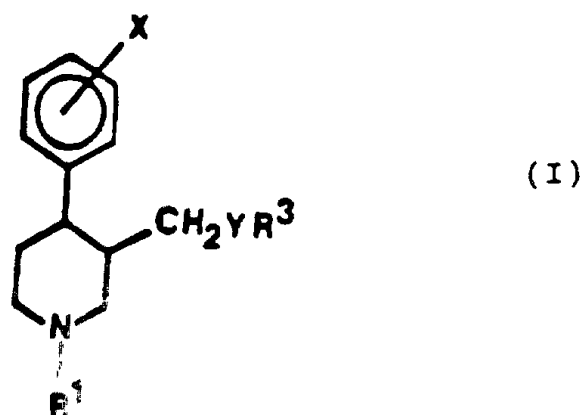
〔57〕摘要

具有通式(I)的新的哌啶类化合物及其与药物上可接受的酸形成的盐。该类新化合物在治疗缺氧症、偏头痛、局部缺血和癫痫病中是有效的。

其中 R¹、R²、X 和 Y 如说明书所述定义。

—
<20>

1. 具有通式 I 的哌啶化合物及其药物上可接受的酸形成的盐:



其中 R^3 是有选择地被取代基团取代的3,4-亚甲二氧苯基、芳基或杂芳基, 这些基团是: 一个或多个卤素, C_{1-6} 烷氧基, 有选择地被取代的芳氧基或芳基- C_{1-6} 烷氧基, 氰基, 由一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 链烯基, C_{1-6} 烷基, C_{3-5} 链烯基或三氟甲基

R^1 是未被取代的或被基团取代的 C_{1-8} 烷基, 这些取代基团是: 一个或多个氰基, 酯, 二烷基氨基, 羟基, 酰氨基, 卤素, 被取代或未被取代的哌啶子基, 吗啉代, 硫代吗啉代, 二(四氢呋喃基), 四氢呋喃基, C_{1-8} 烷氧基或 C_{3-8} 环烷基等,

X 是氢、卤素、三氟甲基、羟基、氰基或 C_{1-8} 烷氧基,

Y 是O 或S,

其附带条件是当 R^3 是有选择地由一个或多个 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-5} 链烯基、 C_{3-8} 环烷基或芳氧基取代的3,4-亚甲基二氧苯基、芳基或杂芳基时, R^1 不能是未被取代的 C_{1-8} 烷基, 并且同时X 是氢或卤素。

2. 按权利要求1 的化合物, 其中 R^3 是有选择地由卤素或 C_{1-6} 烷氧基取代的3,4-亚甲基二氧苯基或由 C_{3-5} 亚烷基取代的苯基。

3. 按权利要求1 的化合物, 其中R 是直链或支链的 C_{1-8} 烷基。

4. 按权利要求1 的化合物, 其中X 是氢、卤素、三氟甲基或

C₁₋₆ 烷氧基。

5. 按权利要求1的化合物, 其中R³是有选择地由卤素或C₁₋₆ 烷氧基取代的3,4-亚甲基二氧苯基或由C₃₋₅ 亚烷基取代的苯基, 并且R¹是直链或支链的C₁₋₈ 烷基, 和X 是氢、卤素、三氟甲基或C₁₋₆ 烷氧基。

6. 按权利要求1的化合物是(-)-反式-3-(2-溴-4,5-亚甲基二氧苯氧甲基)-1-丁基-4-(4-氟苯基)哌啶盐酸盐。

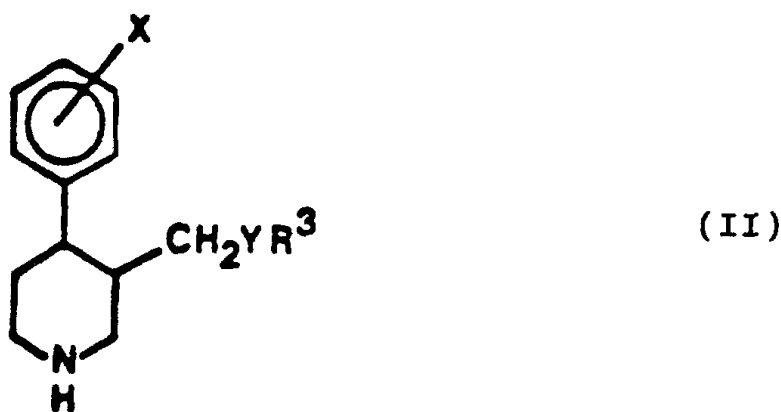
7. 按权利要求1的化合物是(-)-反式-4-(4-甲氧苯基)-3-(3,4-亚甲基二氧苯氧甲基)-1-戊基哌啶草酸盐。

8. 按权利要求1的化合物是(+)-反式-4-(4-甲氧苯基)-3-(3,4-亚甲基二氧苯氧甲基)-1-戊基-哌啶草酸盐。

9. 按权利要求1的化合物是(-)-反式-4-(4-氟苯基)-3-(3,4-亚甲基二氧苯氧甲基)-1-(3-硫代吗啉基丙基)哌啶二盐酸盐。

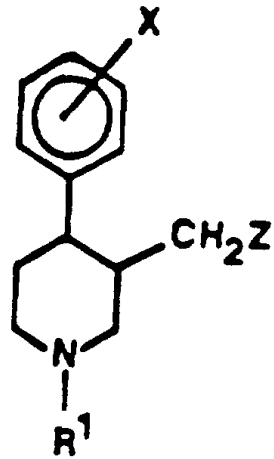
10. 一种制备按权利要求1的化合物的方法, 其特征在于:

(a) 将具有通式II的化合物与具有通式R¹-Z的化合物反应, 其中Z是离去基如卤素和R¹具有上述定义,



式中R³、X 和Y 具有上述定义, 或

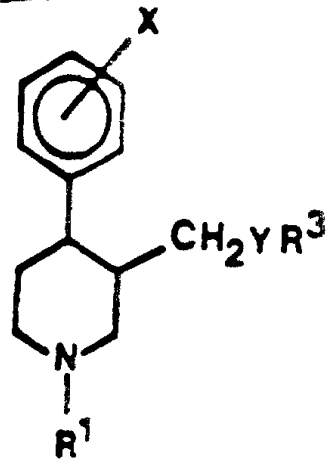
(b) 将具有通式III的化合物与具有通式R³-YH 的化合物反应, 其中Y 是O 或S 和R³具有上述定义,



(III)

其中R¹和X 具有上述定义，或

(c) 将具有通式 I 的化合物与溴反应，然后有选择地与一个酸形成药物上可接受的盐，



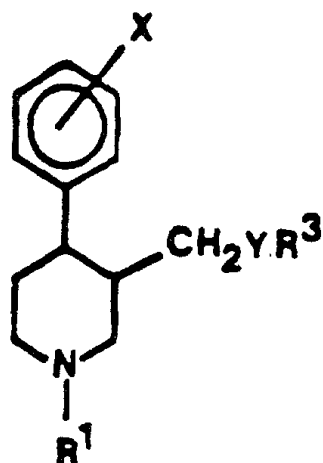
(I)

式中X、R¹、R³和Y 具有上述定义。

1 1 . 一种药物组合物包括权利要求1 的化合物与药物上可接受的载体或稀释剂。

1 2 . 一种按权利要求11的药物组合物，其中它是以含有1-100mg 活性化合物的口服剂量单位形式。

1 3 . 一种治疗涉及包括人类在内的哺乳动物中需要受治疗者的脑细胞中钙超载的适应证的方法，该方法包括向所述受治疗者施用可阻断钙超载负荷的具有式 I 的哌啶化合物，



(I)

其中 R^3 是有选择地被取代基团取代的3,4-亚甲基二氧苯基、芳基或杂芳基，这些取代基团是：一个或多个卤素、 C_{1-6} 烷氧基，有选择地被取代的芳氧基或芳基- C_{1-6} 烷氧基，氰基，单或多卤代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 链烯基， C_{1-6} 烷基， C_{3-5} 亚烷基或三氟甲基；

R^1 是未被取代的或由一个或多个氰基、酯、二烷基氨基、羟基、酰氨基、卤素，被取代的或未被取代的哌啶子基、吗啉代、硫代吗啉代、二(四氢呋喃基)、四氢呋喃基、 C_{1-8} 烷氧基或 C_{3-8} 环烷基 取代的直链的或支链的 C_{1-8} 烷基；

X 是氢、卤素、三氟甲基、羟基、氰基或 C_{1-8} 烷氧基；

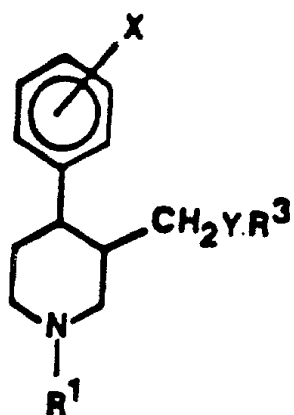
Y 是O 或S ；

其附带条件是当 R^3 是有选择地由一个或多个 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-5} 亚烷基、 C_{3-8} 环烷基或芳氧基取代的3,4-亚甲基二氧苯基、芳基或杂芳基时， R^1 不能是未被取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 环烷基- C_{1-8} 烷基，并且同时X 是氢或卤素。

14 . 按权利要求13的方法，其中该对于治疗局部缺血或头部伤害的治疗方法是直接用药的。

15 . 按权利要求1 的化合物在治疗哺乳动物脑细胞中钙超载负的运用。

16 . 具有式 I 的化合物或其与药物上可接受的酸形成的盐对于制备用于治疗局部缺血或头部伤害的药剂的运用。



其中 R^3 是有选择地被取代基团取代的3,4-亚甲基二氧苯基、芳基或杂芳基，这是取代基团是：一个或多个卤素、 C_{1-6} 烷氧基，有选择地被取代的芳氧基或芳基- C_{1-6} 烷氧基、氰基，单或多卤代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 链烯基、 C_{1-6} 烷基， C_{3-5} 亚烷基或三氟甲基；

R^1 是未被取代的或由一个或多个氰基、酯、二烷基氨基、羟基、酰氨基、卤素、被取代的或未被取代的哌啶子基、吗啉代、硫代吗啉代、二(四氢呋喃基)、四氢呋喃基、 C_{1-8} 烷氧基或 C_{3-8} 环烷基 取代的直链的或支链的 C_{1-8} 烷基；

X 是氢、卤素、三氟甲基、羟基、氰基或 C_{1-8} 烷氧基；

Y 是O 或S ；

其附带条件是当 R^3 是有选择地由一个或多个 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-5} 亚烷基、 C_{3-8} 环烷基或芳氧基取代的3,4-亚甲基二氧苯基、芳基或杂芳基时， R^1 不能是未被取代的 C_{1-8} 烷基，并且同时X 是氢或卤素。

17 . 按权利要求1 的化合物是(+)-反式-3-(3,4-亚甲基二氧苯氧甲基)-1-戊基-4-(3-三氟甲基苯基)哌啶盐酸盐。

18 . 按权利要求1 的化合物是(+)-反式-3-(2-溴-4,5-亚甲基二氧苯氧甲基)-4-(4-氟苯基)-1-戊基哌啶盐酸盐。

19 . 按权利要求1 的化合物是(+)-反式-3-(3,4-亚甲基二氧苯氧甲基)-1-戊基-4-(4-戊基氧苯基)哌啶盐酸盐。

20 . 按权利要求1 的化合物是(+)-反式-3-(4-烯丙基-2-甲氧基苯氧甲基)-1-丁基-4-苯基哌啶草酸盐。

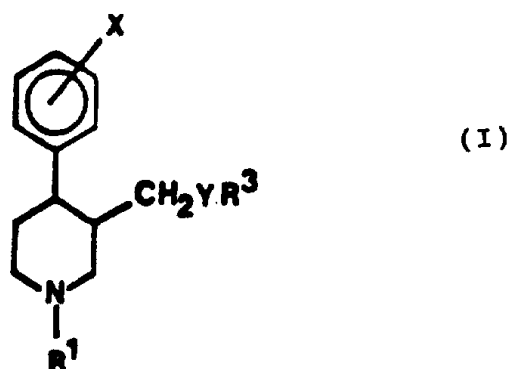
哌啶类化合物和它们的制备及用途

本发明涉及具有治疗活性的哌啶类化合物及其制备方法，并涉及包括该类化合物的药物组合物。该类新化合物在对于缺氧症、局部缺血、偏头痛和癫痫的治疗中是有效的。

众所周知当脑在不可控制的机能亢进如发生惊厥、偏头痛、缺氧病和局部缺血阶段后，可以检查到在脑细胞中产生了钙的积累（钙超载）。由于脑细胞中钙的浓度对于调节细胞功能是极其重要的，因而当该钙细胞浓度为不可控制的高浓度时将会导致或者直接引起上述病症，并还可能发生与上述病状结合的变性改变。因此，选择性地阻断脑细胞中钙的超载负将在缺氧病、局部缺血、偏头痛和癫痫的治疗中是有用的。

已知钙拮抗药如硝苯吡啶、异搏定和硫氮革酮具有抗peripheral钙吸收的活性，如抗血管和心脏中钙吸收的活性，然而，这些拮抗药只显示了极低的抗脑细胞中钙超载负的活性。因此，本发明的一个目的是提供具有抗脑细胞中钙超载负活性的新化合物。

本发明的新化合物是具有通式 I 的哌啶类化合物及其与药物上可接受的酸形成的盐：



其中R 是可选择地被取代基团取代的3,4-亚甲基二氧苯基、芳基或杂芳基，这些取代基团是：一个或多个卤素，C₁₋₆-烷氧基，可选择地被

取代的芳氧基或芳基- C_{1-6} 烷氧基, 氟基, 单或多卤代的 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 链烯基, C_{1-6} 烷基, C_{3-5} 亚烷基或三氟甲基;

R^1 是被有一个或多个氟基、酯、二烷基氨基、羟基、酰氨基、卤素、被取代的或被未取代的嘧啶子基、吗啉代、硫代吗啉代、二(四氢呋喃基)、四氢呋喃基、 C_{1-8} 烷氧基或 C_{3-8} 环烷基取代的或被未取代的直链或支链的 C_{1-8} 烷基;

X 是氢、卤素、三氟甲基、羟基、氟基或 C_{1-8} 烷氧基;

Y 是O 或S;

其附带条件是当 R^3 是可选择地被一个或多个 C_{1-6} 烷基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-5} 链烯基、 C_{3-8} 环烷基或芳氧基取代的3,4-亚甲基二氧苯基、芳基或杂芳基时, R^1 不可以是未被取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 环烷基- C_{1-8} 烷基, 并且同时X 是氢或卤素。

优选的式 I 化合物是其中 R^3 是可选择地被卤素或 C_{1-6} 烷氧基取代的3,4-亚甲基二氧苯基或被 C_{3-5} 亚烷基取代的苯基和/ 或 R^1 是直链或支链的 C_{1-8} 烷基和/ 或X 是氢、卤素、三氟甲基或 C_{1-6} 烷氧基的化合物。

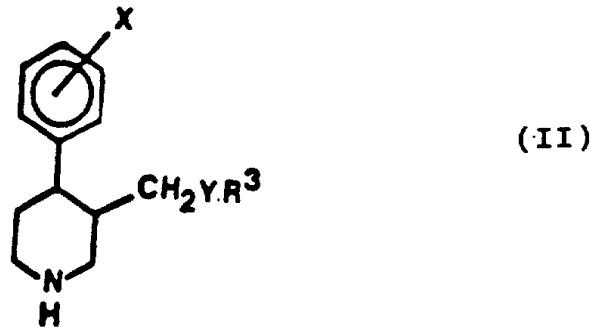
芳基用以指羧基芳环, 最好是苯基。

杂芳基用以指包括一个或多个杂原子的最高具有12个碳原子的单环或稠合双环。

这类盐的实例包括无机酸和有机酸的加成盐例如: 盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、乙酸盐、富马酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、草酸盐或类似的药物上可接受的无机酸或有机酸加成盐。

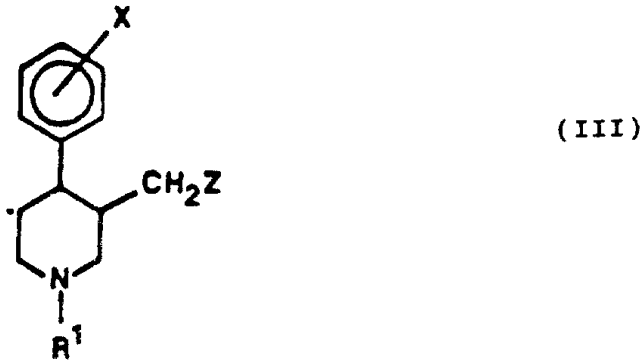
本发明还涉及制备上述化合物的方法。这些方法包括:

(a) 将具有通式 I 的化合物与具有通式 R^1-Z 的化合物反应, 其中Z 是高去基团如卤素并且 R^1 具有上述定义:



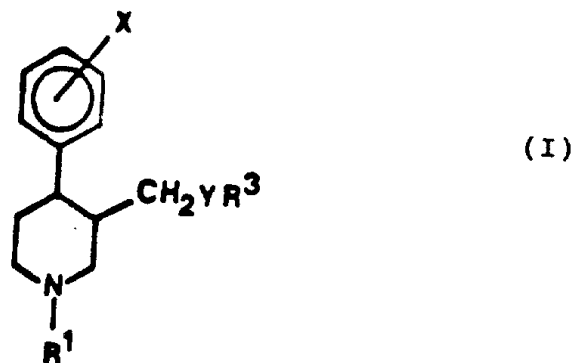
其中 R^3 、X 和Y 具有上述定义，或

(b) 将具有通式 III 的化合物与具有通式 R^3-YH 反应，其中Y 是O 或S 和 R^3 具有上述定义：



其中 R^1 和X 具有上述定义，或

(c) 将具有通式 I 的化合物与溴反应，然后可选择地与一个药物上可接受的酸形成盐：



其中X、 R^1 、 R^3 和Y 具有上述定义。

本发明化合物的药理特性能够通过测定它们对于抑制钙吸收进入脑突触体的能力来说明。

原理：

神经膜的去极化作用导致膜中称为“电压操作的钙管道”(VOC) 打开，使钙从细胞外区大量进入。取一个被神经膜包裹的含有小囊泡的粗制的突触体标本(称为 P_2 部分) 并可以用这样的标本来研究去极化作用导致VOC 的打开现象。在该模型中， ^{45}Ca 的进入是通过用升高钾浓度去极化而引进突触体的，并研究试验物质在这样刺激吸收上的作

用(Nachshen, D.A. and Blaustein, M.P., Mol. Pharmacol., 16, 579 (1979))。

测定:

取一只雄性Wistar大鼠进行断头, 除去大脑皮层, 将剩余的脑部放入10ml冰冷的0.32M蔗糖中, 用带有特氟隆研杵的玻璃均化器进行均化。所有后面用于分离突触体的步骤均在0-4℃进行。将此均化物在1000 X g离心10分钟, 所得到的上层液再在18000 X g离心20分钟。用特氟隆研杵将颗粒(P₂)悬浮于0.32M蔗糖(每克原始组织用5ml蔗糖)中。

将上述粗制的突触体悬浮液的等分试样(0.050ml)加至含有0.625 ml NaCl 缓冲液(136mM NaCl, 4mM KCl, 0.35mM CaCl, 1.2mM MgCl, 20mM Tris HCl, 12mM 葡萄糖, pH7.4)和0.025ml 不同药物的48%乙醇溶液的试管中。该试管先在冰中孵化30分钟, 然后在37℃水浴中孵化6分钟。

通过加入0.4ml ⁴⁵CaCl₂ (特定活性-29-39 Ci/g, 0.5 Ci/测定)立即开始吸收, 用145mM NaCl作为非-去极化样品, 用145 mM KCl作为去极化样品。继续孵化15秒钟。

通过GF-C玻璃过滤器快速过滤而终止吸收, 用5ml 含有145mM KCl、7mM EGTA和20mM Tris HCl, pH7.4的冷溶液将过滤器洗涤三次。留于滤片上的少量放射活性物质通过液体闪烁谱进行测定。

试验方法

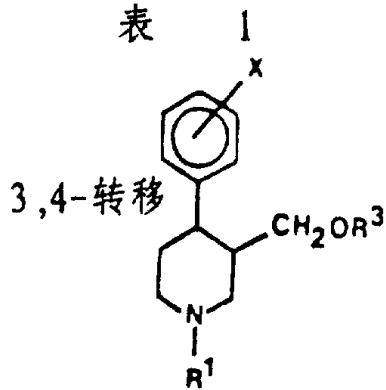
将试验物质溶于10ml 48%乙醇浓度为0.44mg/ml。用48%乙醇进行稀释。以重复四次的方式进行实验。在本试验中包括作为去极化和非去极化样品的对照物, 而试验物仅以去极化的样品进行试验。

结果

以MEC (最低有效浓度mg/ml)表示试验值, 可以看到⁴⁵Ca的抑制刺

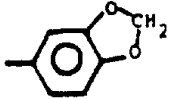
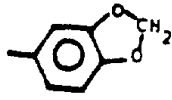
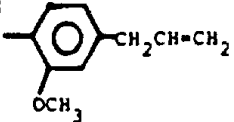
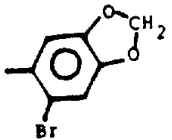
激吸收与对照物有明显不同 ($P < 0.05$, Student's t- 试验)。

通过测试本发明的一些化合物所得到的试验结果列于下列表1。



R^1	R^3	X	旋光型	MEC $\mu\text{g/ml}$
$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$		4-F	(-)	0.3
$-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$		H	(-)	0.3
$-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$		4-OCH ₃	(+-)	1
$-\text{CH}_3$		H	(+-)	1
$(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$		H	(+-)	1
$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}$		4-F	(-)	0.3
$-\text{CH}_2-$			(-)	1
$-\text{CH}_3$		3-CF ₃	(+-)	1
$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}$		4-F	(-)	1

表 I (续)

$-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$		3-CF ₃	(+-)	0.3
$-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$		4-O(CH ₂) ₄ CH ₃	(+-)	0.3
$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$		H	(+-)	0.3
$-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$		4-F	(+)	0.3

本发明的化合物如果有需要可以以它们的在药物上可接受的酸加成盐的形式与常规的赋形剂、载体或稀释剂一起做成药物组合物的形式和它们的单位剂量的形式。在这些形式中，它们可以固体形式如片剂或填充胶囊，或以液体形式如溶液、悬浮液、乳剂、剂的形式或装有这些液体的胶囊的形式使用，这些制剂均能用于口服，它们还可以用于直肠给药的栓剂形式使用，或以用于胃肠外（包括皮下的）给药的灭菌注射液形式使用。这类药物组合物和其单位剂量形式可以包括以常规比率的常规组分，并可含有或者不含另外的活性化合物或要素，而且这类单位剂量型可以含有与施用的日剂量范围相当的任何能阻断钙超载的合适有效量的活性成分。因此合适的典型的单位剂量形式中片剂含有的活性成分为10mg/ 每片或更大的为10-100mg/ 每片。

因而本发明化合物能按盖伦氏制药的常规方法用作药物制剂的配方，例如用于对包括人类在内的哺乳动物的口服和胃肠道外给药的配方。

常规的赋形剂是这类能适用于胃肠外或肠内使用的但不会与活性化合物发生有害反应的药物上可接受的有机或无机载体物。这类载体的实例是水、盐溶液、醇、聚乙二醇、聚羟乙氧基化蓖麻油、明胶、乳糖、直链淀粉、硬脂酸镁、滑石粉、硅酸、脂肪酸-甘油酯和二甘油酯、季戊四醇脂肪酸酯、羟甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。

该药物制剂能进行灭菌，并如有需要能与不会同活性化合物起有害反应的辅助剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲液和/ 或着色物质等一起混合。

特别适于胃肠外使用的悬注射液或悬浮液，最好是伴有活性化合物溶于多羟化蓖麻油中的水溶液。安瓿是常规的单位剂量形式。

含有滑石粉和/ 或碳水化合物载体或粘结剂或其它类似物（优选的载体是乳糖和/ 或玉米淀粉和/ 或马铃薯淀粉）的片剂、糖衣药丸或胶囊特别适于口服。在使用糖浆、剂或类似剂型的场合中可以采用甜味

赋形剂。

通常，将本发明化合物配制成在每单位剂量的药物上可接受的载体中含有0.05-100mg的单位形式。

将本发明的化合物作为药物在给患者如人类使用时的剂量为0.1-300mg/每天，最好是10-100mg/每天。

通过常规的制片技术可以制备的典型片剂含有下列成分：

活性化合物	5.0mg
乳糖	67.8mg 欧洲药典
医用微晶纤维素	31.4mg
(苯酚甲醛) 离子交换树脂 IRP 88	1.0mg
硬脂酸镁	0.25mg 欧洲药典

由于本发明的化合物具有高的阻断钙超载负活性，因此当将它以对阻断脑细胞钙超载负的有效量给药时，在治疗有关哺乳动物脑细胞中钙积累的病症中是极有效的。本发明化合物的阻断钙超载负的重要活性包括抗缺氧症、局部缺血、偏头痛和抗癫痫的两种活性。因此，可以对治疗对象例如需要阻断钙超载负的包括人类在内的生存动物体使用本发明化合物，并如需要时，同时可以常规地以其药物上可接受的酸加成盐的形式给药（例如不论是用普通方法或常规方法如将该游离碱在溶液中与酸一起蒸干的方法制备的氢溴酸盐、盐酸盐或硫酸盐），或者特别是与药物上可接受的载体或稀释剂一起并最好以其药物组合物的形式给药无论通过口服、直肠或胃肠外（包括皮下）途径，以阻断钙超载负的有效量给药，并且在任何情况下其给药量是对于治疗缺氧症、局部缺血、偏头痛或癫痫、头部外伤性创伤和神经变性疾病时能由于它的阻断钙超载负活性而发生有效作用的量。合适的剂量范围是每天1-200mg、10-100mg并最好是每天30-70mg，通常该剂量取决于正确的给药方式，给药的药物形式，指导用药的指示，有关的受治疗者和受治疗者的体重，主管

医生或兽医的选择和经验。

参照下列实施例下文将进一步详述本发明。

实施例1

(-)-反式-1-(2-氟乙基)-4-(4-氟苯基)-3-(3,4-亚甲基二氧苯氧甲基)-哌啶盐酸盐

将在50ml 99.9%乙醇中的1g (-)-反式-4-(4-氟苯基)-3-(3,4-亚甲基二氧苯氧甲基)-哌啶盐酸盐与3-溴丙腈(7ml)及2g碳酸钾混合。该混合物回流70小时，在加入冷的25ml丙酮和25ml乙醚后，滤去沉淀，滤液于真空蒸发。剩余物用1N NaOH/醚萃取，用硫酸镁干燥醚层并蒸干。剩余物溶于丙酮并加入过量浓HCl。蒸发后得到硬质玻璃状物，经硅胶柱纯化，用99.5%乙醇作洗脱液，分离得到标题化合物，并通过IR和NMR确定其结构，熔点：156 °C。

按上述方法从(-)-反式-4-(4-氟苯基)-3-(3,4-亚甲基二氧苯氧甲基)哌啶盐酸盐和相关的卤代化合物(指定实际的卤素)制备下列化合物。从该游离碱通过与等摩尔量的胺和草酸(无水)在丙酮溶液中进行混合制备草酸盐，该草酸盐在室温或于冰箱内放置几分钟后就发生沉淀：

从等摩尔量的“哌啶”和氟代化合物回流190小时后制得(-)-反式-1-(3-(4,4-二甲基-1-哌啶基)-丙基)-4-(4-氟苯基)-3-(3,4-亚甲基二氧苯氧甲基)-哌啶盐酸盐。熔点：267°C。

从氟代化合物并加入少许碘的结晶回流50小时，制得(-)-反式-1-(3-二甲氨基丙基)-4-(4-氟苯基)-3-(3,4-亚甲基二氧苯氧甲基)-哌啶盐酸盐，熔点：295°C。

从等摩尔量的“哌啶”和氟代化合物以及加入少许碘结晶，回流3小时，制得(-)-反式-4-(4-氟苯基)-3-(3,4-亚甲基二氧苯氧基甲基)-1-(3-(2-甲基-1-哌啶基)丙基)-哌啶盐酸盐，熔点：250°C。

从溴代化合物回流2小时，制得(-)-反式(2-乙氧羰基乙基)-4-(4

- 氟苯基)-3-(3,4-亚甲基二氧苯氧甲基)哌啶草酸盐, 熔点: 51℃, 通过硅胶柱色谱法纯化, 用二氯甲烷/ 甲醇 9:1作洗脱液。

从等摩尔量的“哌啶”和氯代化合物并且加入少许结晶碘, 回流3小时后制得(-)-反式-4-(4-氟苯基)-3-(3,4-亚甲基二氧苯氧甲基)-1-(3-硫代吗啉基丙基)-哌啶二盐酸盐, 熔点: 267℃。

从碘代化合物回流 2小时, 制得(-)-反式-1-氨基甲酰基甲基-4-(4-氟苯基)-3-(3,4-亚甲基二氧苯氧甲基)哌啶盐酸盐, 熔点: 104℃。

从等摩尔量的“哌啶”和氯代化合物, 并加入少许结晶碘, 回流30小时, 制得(-)-反式-4-(4-氟苯基)-3-(3,4-亚甲基二氧苯氧甲基)-1-(3-吗啉代丙基)-哌啶二盐酸盐, 熔点: 108℃。

从溴代化合物, 通过加入少许结晶碘并回流 1小时, 制得(-)-反式-1-(4-氟丁基)-4-(4-氟苯基)-3-(3,4-亚甲基二氧苯氧甲基)-哌啶草酸盐, 该游离碱经硅胶柱纯化, 用二氯甲烷/ 甲醇 9:1作为洗脱液, 熔点: 89℃。

从溴代化合物并加入少许结晶碘回流 120小时, 制得(-)-反式-1-(1,3-二草酰基-2-甲基)-4-(4-氟苯基)-3-(3,4-亚甲基二氧苯氧甲基)-吡啶草酸盐, 熔点: 53℃。

从溴代化合物回流 7小时, 制得(-)-反式-4-(4-氟苯基)-1-四氢吡喃基-3-(3,4-亚甲基二氧苯氧基甲基)哌啶草酸盐, 经硅胶柱纯化, 用二氯甲烷/ 甲醇 9:1作洗脱液得到硬质玻璃状物, 通过NMR 和MS数据鉴定。

MS(m/e, 基峰%): 413, 5; 343, 38; 342, 100; 204, 25; 137, 28; 109, 38; 83, 42; 58, 100; 57, 55。

从氯代化合物并加入少许结晶碘回流24小时, 制得(-)-反式-4-(4-氟苯基)-1-(6-羟己基)-3-(3,4-亚甲基二氧苯氧甲基)-哌啶草酸盐, 通过硅胶柱色谱法纯化, 用二氯甲烷/ 甲醇 9:1作洗脱液, 得到硬质玻

璃状物。通过IR, NMR 鉴定。

MS(m/e, 基峰%): 429,3; 343,15; 342,55; 204,10; 171,10; 137,12; 109,15; 58,100.

从溴代化合物回流 7小时, 制得(-)-反式-4-(4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-3-(3,4-亚甲基二氧苯氧甲基)-哌啶草酸盐, 分离得到硬质玻璃状物, 通过IR和NMR 鉴定。

实施例2

(+)-反式-1-甲基-3-(6-溴-2-萘氧基甲基)-4-苯基哌啶盐酸盐
将6-溴-2-萘酚(2.45g)溶于MIBC(甲基异丁基甲醇)(40ml), 加入NaOH(0.52g), 混合物搅拌半小时, 另将溶于MIBC(50ml)的(+)-反式-1-甲基-4-苯基-3-苯基-磺酰氧基甲基哌啶(3.5g)加到上述酚盐溶液中, 加热至110 °C维持 6小时。该反应混合物蒸干, 剩余物用OH / 醚萃取, 醚层用硫酸钠干燥过滤并蒸干。粗产物经硅胶纯化, 用石油醚/ 甲醇 1:1作洗脱液, 纯化产物溶于乙醚, 加入过量浓HCl 溶液发生沉淀, 从丙酮/ 乙醚中再沉淀得到0.7g化合物, 熔点: 225 °C。

按上述方法, 从(+)-反式-1-甲基-4-苯基-3-苯磺酰氧基甲基哌啶和合适的取代的酚或萘酚制备下列化合物。通过将等摩尔量的“哌啶碱”和无水草酸在丙酮溶液中混合制备草酸盐。

(+)-反式-1-甲基-3-(3-三氟甲基苯氧基甲基)-4-苯基哌啶草酸盐。
在 130 °C加热并通过TLC 观察直至硫酸酯已反应为止, 熔点: 92 °C。

(+)-反式-3-(4-氯-1-萘氧基甲基)-1-甲基-4-苯基-哌啶草酸盐。
加热至 110 °C维持14小时, 熔点88 °C。

(+)-反式-3-(4-烯丙基-2-甲氧基苯氧基甲基)-4-苯基哌啶草酸盐。
在 110 °C反应40小时, 熔点: 137 °C。

(+)-反式-1-甲基-3-(3-苯氧基苯氧基甲基)-4-苯基哌啶草酸盐。
熔点 166 °C。

(+)- 反式-3-(2-氟苯氧基甲基)-1-甲基-4- 苯基哌啶草酸盐, 熔点: 108-110°C。

实施例3

(+)- 反式-3-(3-三氟甲基苯氧基甲基)-4-苯基哌啶盐酸盐

用在 *J. Org. Chem.* 49 (1984) 2081 中叙述的方法 (R.A. Olofson, J. T. Martz, J.P. Senel, M. Piteau and T. Malfroot), 通过氯甲酯 α - 氯乙酯来制备上述化合物。在本反应中, 以用 Na 干燥过的甲苯代替 1,2-二氯乙烷作溶剂。熔点: 171 °C。

完全按照上述方法通过将相应的 N-甲基化合物进行 N-去烷基化反应制备下列化合物。

(+)- 反式-4-(4-甲氧苯基)-3-(3,4- 亚甲基二氧苯氧基) 哌啶。该盐酸盐用 NaOH / 乙醚萃取, 上述化合物从丙酮 / 乙醚沉淀, 熔点: 184°C。

(+)- 反式-3-(4-烯丙基-2- 甲氧基苯氧基甲基)-4-苯基哌啶草酸盐。该盐酸盐用 OH⁻ / 乙醚萃取, 蒸干醚萃取液, 剩余物溶于丙酮并用等摩尔量的无水草酸在丙酮溶液中沉淀, 熔点: 101°C。

(+)- 反式-3-(3-苯氧基苯氧基甲基)-4-苯基哌啶草酸盐。该盐酸盐用 OH / 乙醚萃取, 醚萃取液蒸干, 剩余物溶于丙酮, 通过加入等摩尔量的无水草酸在丙酮溶液中沉淀, 熔点: 138-142 °C。

实施例4

使用实施例1 叙述的烷基化方法制备下列化合物:

从 (+)- 反式-3-(3-三氟甲基苯氧基甲基)-4-苯基哌啶和戊基溴回流 10 小时制备 (+)- 反式-3-(3-三氟甲基苯氧基甲基)-1-戊基-4- 苯基哌啶草酸盐, 熔点: 130°C。

从相应的未取代的哌啶和 1-溴戊烷回流 12 小时, 制得 (+)- 反式-4-(4-甲氧苯基)-3-(3,4- 亚甲基二氧苯氧基)-1-戊基哌啶草酸盐,

熔点:213℃。

将相应的未取代的哌啶与戊基溴回流16小时,制得(+)-反式-3-(4-烯丙基-2-甲氧基苯氧甲基)-1-戊基-4-苯基哌啶草酸盐,熔点:116℃。

从相应的未取代的哌啶与戊基溴回流1小时制得(+)-反式-3-(3,4-亚甲基二氧苯氧甲基)-1-戊基-4-(3-三氟甲基苯基)-哌啶盐酸盐,熔点:166.6℃。

从相应的未取代的哌啶和戊基溴回流2小时后制得(+)-反式-1-戊基-3-(3-苯氧基苯氧甲基)-4-苯基哌啶草酸盐,熔点:77℃。

从1-溴戊烷和3-(4-烯丙基-2-甲氧基苯氧甲基)-4-(3-三氟甲基苯基)哌啶回流10小时制得(+)-3-(4-烯丙基-2-甲氧基苯氧甲基)-1-戊基-4-(3-三氟甲基苯基)哌啶草酸盐,熔点:130.4℃。

从相应的未取代的哌啶草酸盐和戊基溴制得(+)-3-(4-烯丙基-2-甲氧基苯氧甲基)-1-戊基-4-(4-三氟甲基苯基)哌啶草酸盐,经硅胶柱纯化,用二氯甲烷/甲醇9/1作洗脱液,熔点:141.2℃。

从1-溴丁烷和未取代的哌啶回流5.5小时,制得(+)-反式-3-(4-烯丙基-2-甲氧基苯氧甲基)-1-丁基-4-苯基哌啶草酸盐,熔点:74.9℃。

从环丙基甲基溴和未取代的哌啶回流2小时,制得(+)-反式-3-(4-烯丙基-2-甲氧基苯氧甲基)-1-环丙基甲基)-4-苯基哌啶草酸盐,熔点:80.1℃。

将1-溴丙烷和未被取代的哌啶回流6小时制得(+)-反式-3-(4-烯丙基-2-甲氧基苯氧甲基)-4-苯基-1-丙基哌啶甲酸盐,熔点81℃。

从相应的未取代的哌啶和1-溴己烷回流144小时,制得(+)-反式-3-(4-烯丙基-2-甲氧基苯氧甲基)-1-己基-4-苯基哌啶草酸盐,熔点:114℃。

实施例5

(+)-反式-4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-3-(3,4-亚甲基二氧苯氧甲基)哌啶盐酸盐

从槟榔碱和4-溴茴香醚按Plati等(J. Org. Chem. 22 (1957)261)叙述的方法制得(+)-反式-3-甲氧羰基-4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基哌啶。将该化合物9.6g在无水乙醚(150ml)中用氢化铝锂(2.8g)还原,回流6小时,制得(+)-反式-3-羟甲基-4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基哌啶(6.5g),当使用常规的清洗处理方法时得到的是油状物。将粗产物溶于甲苯(300ml),加入三乙胺(7.7ml),搅拌半小时后加入苯磺酰氯(4.3ml),混合物在室温搅拌5小时。用水洗涤该甲苯相,经硫酸镁干燥、过滤并蒸干得到7.9g (+)-反式-4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-3-苯磺酰氧甲基哌啶的黄色油状物。

将上述油状物4.1g溶于MIBC (200ml),加至芝麻酚(1.7g)和NaOH (0.5g)在MIBC (200ml)的溶液中。该混合物于回流温度搅拌1.5小时,接着用水萃取,分离MIBC相,蒸干。该生成物用NaOH/乙醚萃取,分离醚层,经硫酸镁干燥并蒸干。产生的油状物溶于丙酮,通过加入过量浓HCl溶液沉淀其盐酸盐。得到1.7g (+)-反式-4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-3-(3,4-亚甲基二氧苯氧甲基)哌啶盐酸盐,熔点:212.2°C。通过IR, NMR和MS-数据证实为此化合物。

用上述反应方法,从槟榔碱和1-溴-3-三氟甲基苯起始制得(+)-反式-1-甲基-3-(3,4-亚甲基二氧苯氧甲基)-4-(3-三氟甲基苯基)哌啶,熔点:93.6°C。

实施例6

(-)-反式-3-(2-溴-4,5-亚甲基二氧苯氧甲基)-1-丁基-4-(4-氟苯基)哌啶盐酸盐

将(-)-反式-1-丁基-4-(4-氟苯基)-3-(3,4-亚甲基二氧苯氧甲基)

哌啶盐酸盐(1g)溶于二氯甲烷(50ml),在室温条件下滴加溴(0.124ml),搅拌2小时后加入NaOH水溶液,分离二氯甲烷层,经硫酸钠干燥,过滤并蒸干。剩余物溶于丙酮,加入过量浓HCl,通过加入乙醚沉淀上述溴化合物,熔点:116℃。

按与上述完全相同方法,从相应的未溴代化合物制得下列化合物。

(-)-反式-3-(2-溴-4,5-亚甲基二氧苯氧甲基)-1-戊基-4-苯基哌啶盐酸盐,熔点:156℃。

(-)-反式-3-(2-溴-4,5-亚甲基二氧苯氧甲基)-4-(4-氟苯基)-1-戊基哌啶盐酸盐,熔点:105℃。

(-)-反式-3-(2-溴-4,5-亚甲基二氧苯氧甲基)-1-(3-二甲氨基丙基)-4-(4-氟苯基)-哌啶二盐酸盐,熔点:250℃(分解)。

(-)-反式-3-(2-溴-4,5-亚甲基二氧苯氧甲基)-4-(4-氟苯基)-1-(2-甲氧乙基)哌啶盐酸盐,熔点:65℃(硬的玻璃状物)。

(-)-反式-3-(2-溴-4,5-亚甲基二氧苯氧甲基)-1-环丙基甲基-4-(4-氟苯基)哌啶盐酸盐,熔点60℃(硬的玻璃状物)。

(-)-反式-3-(2-溴-4,5-亚甲基二氧苯氧甲基)-1-(2,3-二溴丙基)-4-(4-氟苯基)哌啶盐酸盐。该粗产物经硅胶纯化,用二氯甲烷/甲醇9/1作洗脱液,熔点:108℃。

(-)-反式-3-(2-溴-4,5-亚甲基二氧苯氧甲基)-4-(4-氟苯基)-1-(3-硫代吗啉代丙基)哌啶二盐酸盐。该粗产物经硅胶纯化,用二氯甲烷/甲醇9/1作洗脱液,熔点:241℃。

(+)-反式-3-(2-溴-4-(2,3-二溴丙基)-6-甲氧苯氧基甲基)-4-苯基哌啶盐酸盐,熔点:98.9℃(硬质玻璃状物)。

(+)-反式-3-(2-溴-4,5-亚甲基二氧苯氧甲基)-4-(4-氟苯基)-1-戊基哌啶盐酸盐,熔点:112.3-113.3℃。

实施例7

(+)-1- 甲基-3-(3,4-亚甲基二氧苯氧甲基)-4-(3- 三氟甲基苯基)哌啶

按J. Org. Chem. 22(1957)261 叙述的方法,从槟榔碱和3-溴-三氟甲基苯制得3-甲氧羰基-1- 甲基-4-(3-三氟甲基苯基)哌啶的顺式/反式混合物。该产物通过真空蒸馏纯化, B.P.:90-110 °C/0.7mmHg。将该化合物19.2g 在氮气氛下于无水乙醚(325ml)中通过氢化铝锂(4.85g)还原,在氮气氛中回流 4小时,在常规清洗方法处理后再通过硅胶柱纯化,用甲醇/二氯甲烷(1/1)作洗脱液,分离出13.2g 油状物。通过¹H-NMR鉴定为3-羟甲基-1- 甲基-4-(3-三氟甲基苯基)哌啶的顺/反式混合物。

将上述化合物溶于甲苯(300ml),加入三乙胺(13.5ml),混合物搅拌1小时,再加入苯磺酰氯(7.5ml),混合物在室温搅拌70小时。该甲苯相用水萃取,并用乙醚萃取分离的水相,合并醚与甲苯相,用硫酸镁干燥,过滤并蒸干得10.3g 油状物。

上述油状物通过¹H-NMR鉴定为1-甲基-3- 苯磺酰氧基甲基-4-(3-三氟甲基)哌啶。取该油状物5g溶于MIBC (50ml),将其加至芝麻酚(1.9g)和NaOH (0.5g)的MIBC (150ml)溶液中。混合物回流 2小时,室温搅拌过夜,用水萃取。将MIBC相蒸干,剩余物用NaOH/乙醚萃取,分离醚层并加入丙酮和浓HCl (2ml)产生沉淀物。通过硅胶柱纯化,用二氯甲烷/甲醇9/1作洗脱液,得到1.1g (+)-反式-1- 甲基-3-(3,4-亚甲基二氧苯氧甲基)-4-(3- 三氟甲基苯基)哌啶,熔点: 93.5°C和0.1g (+)-顺式-1- 甲基-3-(3,4-亚甲基二氧苯氧甲基)-4-(3-三氟甲基苯基)哌啶,以草酸盐形式分离并通过¹H-NMR和质谱鉴定。

按上述方法从1-甲基-3- 苯磺酰氧基甲基-4-(3-三氟甲基)哌啶和丁子香酚回流 1.5小时,制得(+)-3-(4-烯丙基-2- 甲氧基苯氧甲基)-

1-甲基-4-(3-三氟甲基苯基)哌啶草酸盐, 熔点: 43.5℃.

实施例8

(+)-反式-3-(3,4-亚甲基二氧苯氧甲基)-1-戊基-4-(4-戊氧苯基)哌啶盐酸盐

将4-(4-羟苯基)-3-(3,4-亚甲基二氧苯氧甲基)哌啶盐酸盐(0.35g)和1-溴戊烷(1.8ml)以及碳酸钾(1g)在无水产品(25ml)中回流2小时。按实施例1叙述的方法清洗处理后得到标题化合物, 熔点: 148.2℃.

实施例9

(+)-3-(4-烯丙基-2-甲氧基苯氧甲基)-1-甲基-4-(4-三氟甲基苯基)哌啶草酸盐

按与实施例7叙述的完全相同反应程序, 用槟榔碱和4-溴三氟苯作起始物制备标题化合物。这些中间体通过¹H-NMR鉴定因而确定该产物为上述化合物。

实施例10

(-)-反式-4-(4-氟苯基)-3-(2-碘-4,5-亚甲基二氧苯氧甲基)-1-戊基哌啶草酸盐

(-)-反式-4-(4-氟苯基)-3-(3,4-亚甲基二氧苯氧甲基)-1-戊基哌啶(1.2g)溶于二氯甲烷(50ml)。加入三氟乙酸银(0.66g), 再于历时10分钟内加入碘(0.76g)的二氯甲烷溶液, 室温搅拌24小时。过滤该混合物, 用OH⁻萃取, 该二氯甲烷相经干燥(硫酸钠)再蒸干。剩余物经硅胶纯化, 在丙酮溶液中沉淀得到草酸盐, 熔点: 93.6-94.0℃.

实施例11

(+)-反式-3-(4-丙基-2-甲氧基苯氧甲基)-4-(4-氟苯基)-1-戊基哌啶草酸盐

3-氟甲基-4-(4-氟苯基)-1-戊基哌啶(1g)溶于无水DMF中, 将其加

至丁子香酚(0.6g)和钠(0.09g)。在无乙醇(50ml)的溶液里。混合物加热至 100℃，维持 5天，在 4天后向混合物内加入NaH。该反应混合物用OH /乙醚萃取，醚层经干燥(硫酸镁),蒸干，通过硅胶柱纯化，用二氯甲烷/ 甲醇作洗脱液，从丙酮溶液中沉淀出其草酸盐。通过¹H和¹³C NMR 鉴定，熔点:128.0-128.4℃。