



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 90110145.1

[51] Int.Cl⁵

C07D409 / 04

[43] 公开日 1991年7月3日

[22]申请日 90.12.18

[30]优先权

[32]89.12.18 [33]DK [31]6402 / 89

[71]申请人 诺沃挪第克公司

地址 丹麦巴斯瓦德

[72]发明人 保尔·杰克逊

尤拉·苏尼瓦德

[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 侯天军

C07D401 / 04 C07D407 / 04 A61K 31 / 445
/ / (C07D 409 / 04,211 : 72,333 : 20)

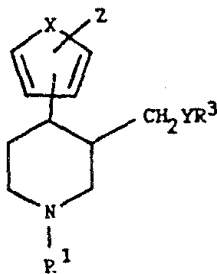
说明书页数: 22 附图页数:

[54]发明名称 新的杂环化合物

[57]摘要

公开了式 I 所示的新的吡啶化合物或它们的药物可接受的盐,式中取代基定义详见说明书。

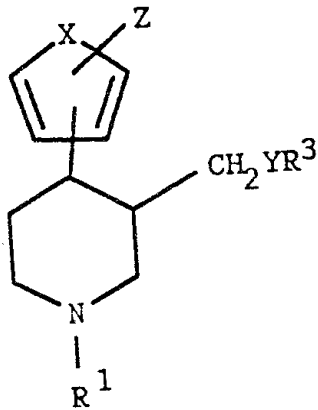
该化合物可用于治疗缺氧、外伤、局部缺血、偏头痛和癫痫。



I

< 20 >

1. 具有通式I的哌啶化合物或它们的药物可接受的盐。



I

式中：

R^3 是被一个或二个卤素、氨基、 C_{1-6} 烷基单或二取代氨基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、单、二一或三卤代 C_{1-6} 烷基。

C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-5} 亚烷基、三氟甲氧基或三氟甲基任意取代 3, 4-亚甲二氧基苯基、苯基和萘基。

R^1 是氢、直链或支链的 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基— C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{4-8} 环烷基烷基、 C_{2-6} 炔基。

Z 是氢、直链或支链 C_{1-8} 烷基。

Y 是 O 或 S。

X 是 O、S 或 NR，其中 R 是氢或 C_{1-4} 烷基。

2. 依照权利要求 1 的化合物或其药物可接受的盐，选自：

反-1-甲基-4-(2-噻吩基)-3-(3-三氟甲基苯氧甲基)哌啶。

反-1-戊基-4-(3-噻吩基)-3-(3-三氟甲基苯氧甲基)哌啶。

4-(2-噻吩基)-3-(3-三氟甲基苯氧甲基)哌啶。

1-戊基-4-(2-噻吩基)-3-(3-三氟甲基苯氧甲基)哌啶。

反-3-(3,4-亚甲二氧苯氧甲基)-1-戊基-4-(2-噻吩)哌啶。

反-1-丁基-4-(1-甲基-2-吡咯基)-3-(4-三氟甲基苯氧甲基)哌啶。

反-1-丁基-4-(5-甲基-2-咪喃基)-3-(3,4-亚甲二氧基甲基)哌啶。

反-1-丁基-4-(5-甲基-2-咪喃基)-3-(3-三氟甲基苯氧甲基)哌啶。

(+-)反-(2-甲基丁基)-4-(3-噻吩基)-3-(3-三氟甲基苯氧甲基)哌啶。

(+-)反-1-戊基-4-(3-噻吩基)-3-(4-三氟甲基苯氧甲基)哌啶。

(+-)反-3-(4-氟苯氧甲基)-1-戊基-4-(3-噻吩基)哌啶。

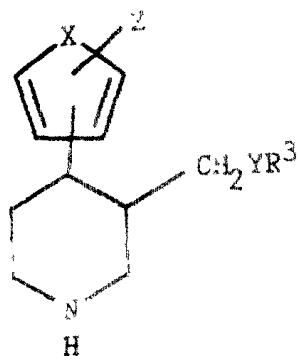
(+-)反-3-(4-氟基苯氧甲基)-1-戊基-4-(3-噻吩基)哌啶。

(+-)反-4-(3-噻吩基)-3-(3-三氟甲基苯氧甲

基) 吡啶。

3. 一种制备按照权利要求 1 的化合物的方法, 其特征为:

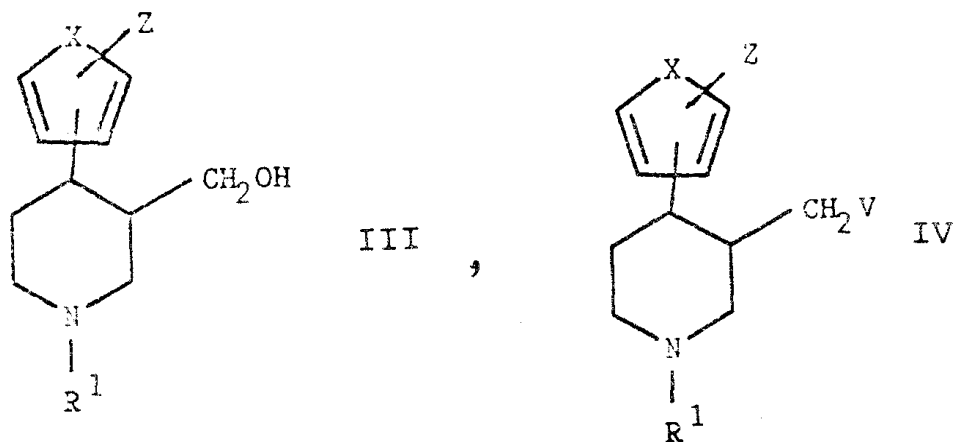
a) 将式 II 化合物和具有通式 R^1-V 的化合物反应, 其中 V 是离去基团如卤素或磺酸根, R^1 具有上述定义的含义。



II

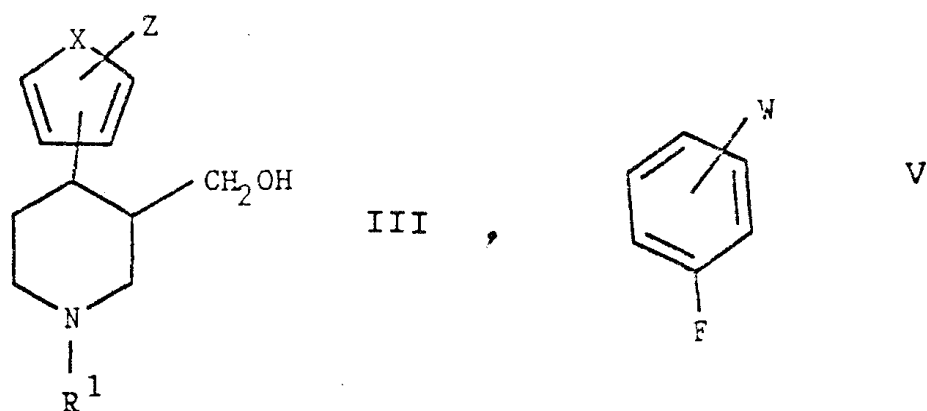
式中 X、Y、Z、R 和 R^3 具有上述定义的含义。

b) 将式 III 化合物与一种有机或无机酰氯反应生成式 IV 化合物, 再将式 IV 化合物与具有通式 R^2-YH 的化合物反应生成式 I 化合物, 其中 Y 和 R^3 具有上述定义的含义。



式中 X、Z 和 R¹ 具有上述定义的含义，V 是如上定义的离去基团。

c) 将式 III 化合物与式 V 化合物在强碱条件 (如 NaH 和烷氧化物) 下反应形成式 I 化合物，式中 Y 是 O，R³ 是被三氟甲基或硝基取代的苯基。

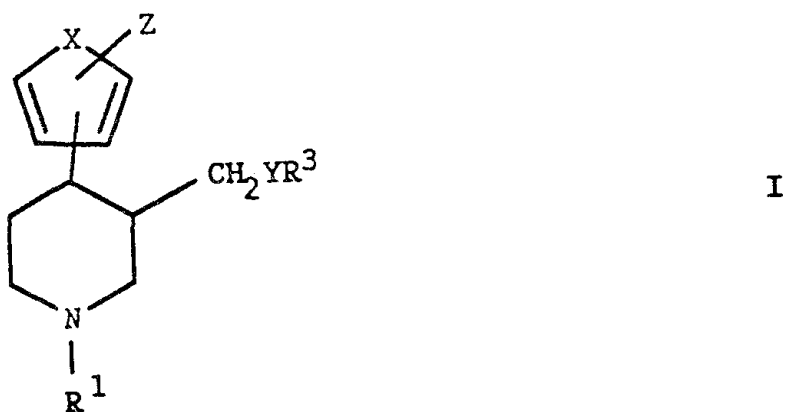


式中 X、Z 和 R¹ 具有上述定义的含义，W 是三氟甲基或硝基。

4. 一种适用于预防包括人在内的哺乳动物脑细胞内钙超荷的药物组合物，它含有抑制脑细胞钙吸收有效量的权利要求 1 所述的化合物，连同药物可接受的载体和稀释剂。

5. 按照权利要求 4 的药物组合物，其中它是以含有 1 - 100 mg 有效化合物的口服剂量单位形式存在的。

6. 一种预防或者上治疗与包括人在内哺乳动物的脑细胞内钙超荷有关的病症的方法，它包括对所述的受试者给予钙超荷阻滯量的式 I 所示哌啶化合物或它们的药物可接受的酸盐。



式中：

R³ 是被一或二个卤素、氨基、C₁-₆ 烷基单或二取代氨基、C₁-₆ 烷氧基、氰基、单一、二-或三卤代的 C₁-₆ 烷基、C₂-₆ 烯基、C₁-₆ 烷基、C₃-₅ 亚烷基、三氟甲氧基或三氟甲基任意取代的 3, 4-亚甲二氧苯基、苯基和萘基。

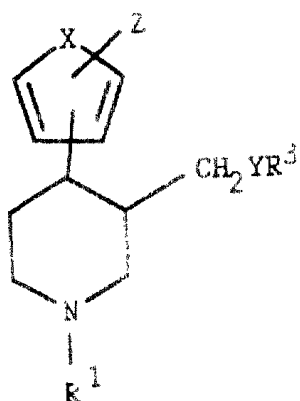
R¹是氢、直链或支链 C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基—
 C₁₋₈ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₂₋₆ 烯基、C₄₋₈ 环烷基烷
 基、C₂₋₆ 炔基。

Z是氢、直链或支链 C₁₋₈ 烷基。

Y是O或S。

X是O、S、或NR，其中R是氢或C₁₋₄ 烷基。

7. 式I化合物或它们的药物可接受的盐用作治疗包括人在内的
 哺乳动物脑细胞超荷的药物制剂的应用。



I

式中：

R³是被一或二个卤素、氨基、C₁₋₆ 烷基单或二取代的氨
 基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基、单一、二一或三卤代的 C₁₋₆ 烷基、
 C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 炔基、C₃₋₆ 亚烷基、三氟甲氧基或三氟
 甲基任意取代的 3,4-亚甲二氧基苯基、苯基或萘基。

R¹是氢、直链或支链 C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基—C₁₋₈

烷基, $C_3 - 8$ 环烷基, $C_2 - 6$ 烯基, $C_4 - 8$ 环烷基烷基,
 $C_2 - 6$ 炔基。

Z 是氢、直链或支链 $C_1 - 8$ 烷基。

Y 是 O 或 S。

X 是 O, S 或 NR, 其中 R 是氢或 $C_1 - 4$ 烷基。

新的杂环化合物

本发明涉及具有治疗活性的嘧啶化合物和它们的制备方法以及含有这类化合物的药物组合物。这类新的化合物用于治疗缺氧症、外伤、局部缺血、偏头痛和癫痫。

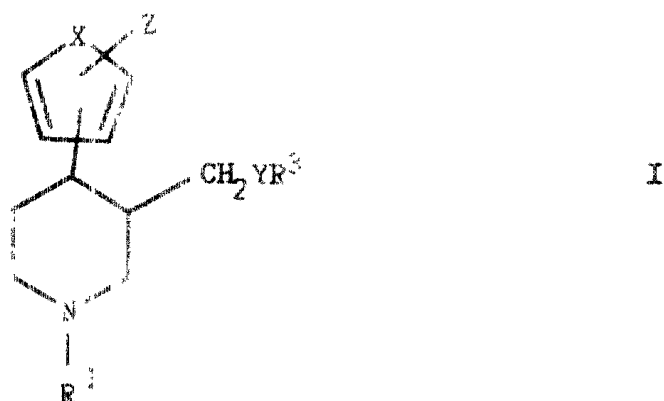
众所周知，脑细胞中钙蓄积见于脑失控的机能亢进之后，象抽搐、偏头痛、缺血和缺氧之后。细胞内钙浓度对细胞功能的调节至关重要，细胞钙失控的高浓度将导致或间接引起上述症状，也可能引起伴有上述疾病的退行性变化。

因此，选择性作用于脑细胞的钙离子超荷阻滞剂对于治疗缺氧症、外伤、局部缺血、偏头痛和癫痫将是有益的。

已经熟知钙抗药如硝基吡啶，异博停和硫氮草酮都具有对抗外周钙吸收的活性，例如在血管和心脏中。然而，它们在对抗脑细胞内钙超荷上只显示出很低的活性。

因此，本发明的目的是提供具有抗脑细胞内钙超荷活性的新化合物。

本发明的新化合物是具有通式I的嘧啶化合物或它们的药物可接受的酸加成盐。



式中：

R^3 是被一个或二个卤素、氨基、 C_{1-6} 烷基单或二取代氨基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、单一、二一或三卤代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 亚烷基、三氟甲氧基或三氟甲基任意取代的 3,4-亚甲二氧基苯基、苯基和萘基。

R^1 是氢、直链或支链 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基— C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{4-8} 环烷基烷基、 C_{2-8} 炔基。

Z 是氢、直链或支链 C_{1-8} 烷基。

Y 是 O 或 S

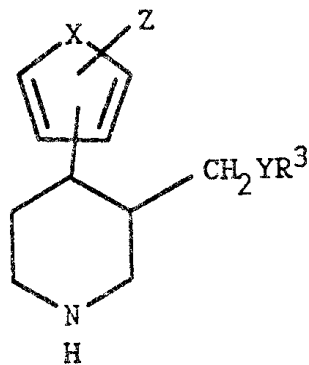
X 是 O、S 或 NR^2 其中 R 是氢或 C_{1-4} 烷基。

上述盐的例子包括无机和有机酸加成盐如盐酸盐、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可接受的无机和有机酸加成盐。

本发明还涉及制备上述化合物的方法。这些方法包括：

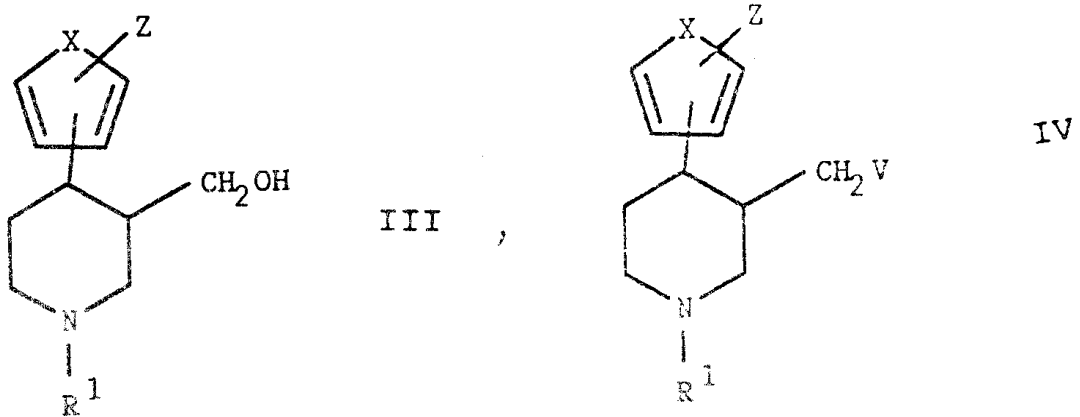
a) 将式 II 化合物和具有通式 R^1-V 的化合物反应。其中 V 是离去基团如卤素或磺酸根， R^1 具有上述定义的含义。



II

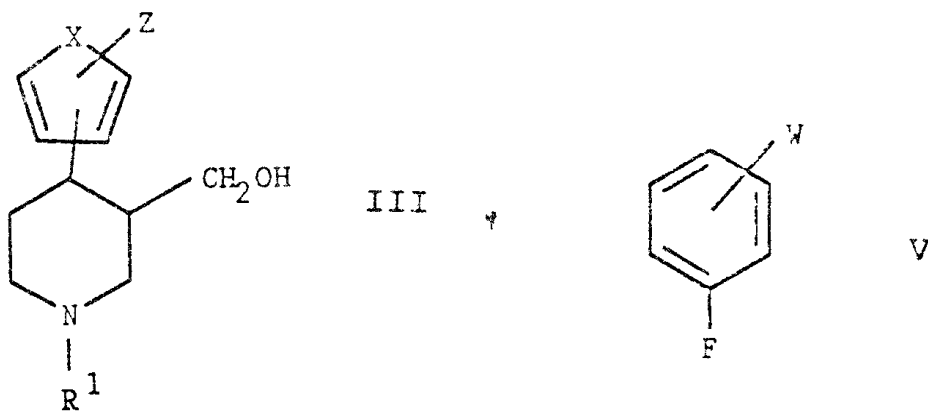
式中 X、Y、Z、R 和 R^3 具有上述定义的含义。

b) 将式 III 化合物与一种有机或无机酰氯反应生成式 IV 化合物，再将式 IV 化合物与具有通式 R^3YH 的化合物反应形式 I 化合物，其中 Y 和 R^3 具有上述定义的含义。



式中 X、Z 和 R¹ 具有上述定义的含义，V 是如上定义的离去基团。

○) 将式 III 化合物与式 V 化合物在强碱条件 (如 NaH 或烷氧化物) 下反应形成式 I 化合物。



其中Y是O，R'是三氟甲基或硝基取代的苯基。式中X、Z和R'¹具有上述定义的含义，W是三氟甲基或硝基。

本发明化合物的药理学特性可以通过测定抑制钙吸收进入脑突触体的能力来表示。

原理

神经细胞膜的去极化导致在允许大量钙从细胞外间流入细胞内的膜上的所谓钙通道启动压(VOC)的开启。一个粗制突触体制品(所谓P₂碎片)含有被神经细胞膜包绕的小囊，在这样一种制品中可以研究VOC的去极化诱导开启。在该模型上，⁴⁵Ca的流入是在突触体上由高钾浓度去极化作用诱导的。测试物质对这一促吸收的作用已有研究(Nachshen, D. A. and Blaustein, M. P., Mol. Pharmacol., 16, 579 (1979))。

测定

将一只雄性Wistar鼠断头，切除大脑皮质，放入10 ml冰冷的0.32 M蔗糖中在一个玻璃匀化器中用聚四氟乙烯研棒匀化。接下来分离突触体的所有步骤均在0-4℃下完成。将匀浆以1000 x g离心10分钟，所得上清液再以18000 x g离心20分钟。将这一碎片(P₂)用一支聚四氟乙烯研棒再次混悬于0.32 M蔗糖液中(每克起始组织5 ml)。

将该粗制突触体混悬液的等分试样(0.050 ml)加入玻璃试管中，试管内含有0.625 ml NaCl缓冲液(136 mM NaCl, 4 mM KCl, 0.35 mM CaCl₂, 1.2 mM MgCl₂, 20 mM Tris HCl, 12 mM葡萄糖，

pH 7.4) 和 0.025 ml 各种药物的 48% 的乙醇溶液。将这些试管在冰上预培养 30 分钟，然后再在 37 °C 水浴中培养 6 分钟。

作为未去极化样的 145 mM NaCl 中和为去极化样的 145 mM KCl 中加入 0.4 ml $^{45}\text{CaCl}_2$ (比活性 = 29~39 Ci/g; 0.5 Ci/测试) 吸收立即开始，继续培养 15 秒。

经 GF-C 玻璃纤维过滤器快速过滤来终止吸收，用 5 ml 含有 145 mM KCl, 7 mM EGTA 和 20 mM Tris, HCl, pH 7.4 的冷溶液洗涤三次，滤片上的放射量由液相闪烁光谱去测定。

试验方法

测试物质以 0.44 mM/ml 的浓度溶于 48% 的乙醇中，用 48% 的乙醇稀释成浓度为 0.1, 0.3, 1, 3 和 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，实验重复三次。在测定中包括去极化和未去极化样品的对照品，测试物质仅在去极化样品中被测试。得到 25-75% 的促吸收抑制率后计算出 IC_{50} 值。

结果

测试结果将给作 IC_{50} (抑制 ^{45}Ca 促吸收 (在去极化样中的吸收) 50% 的测试物质的浓度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$))。 IC_{50} 值由剂量响应曲线上测出。由测试本发明一些化合物所得结果如下表 I 所示。

表 1

| 化合物 | IC ₅₀ (ug/ml) |
|--------|----------------------------|
| 化合物 3 | 5.3 |
| " 12 | 18 |
| " 15 | 7.2 |
| " 25 | 9.1 |
| " 27 | 13 |
| " 28 | 30 |
| " 31 | 4.7 |
| " 30 | 4.9 |
| " 37 | 3.6 |
| " 39 | 2.7 |
| " 43 | 10 |
| " 47 | 5.8 |
| " 48 | 12 |
| " 44 | 2.8 |
| * 硝基吡啶 | 26 |
| * 异博停 | 16 |
| * 硫氮草酮 | 90 |
| * 氟苯桂嗪 | 20 |

* 已知的钙拮抗药

本发明的化合物(如果需要,以它们的药物可接受的酸加成盐形式)连同常规助剂、载体或稀释剂可以制成它们的药物组合物和单位剂量形式,以这种形式它们可以用作口服用的固体如填充胶囊、片剂。液体如溶液、悬浮液、乳剂。酏剂或由它们填充的胶囊;或以栓剂形式用于直肠投药;或以无菌注射液形式用于胃肠外投药(包括皮下给药和输液)。它们这样的药物组合物和单位剂量形式可以按常规比例含有常规组分,带有或没有额外的有效化合物或成分,并且这样的单位剂量形式可以含有与要采用的预定日剂量范围等同的任何适当有效钙超荷阻滞量的有效组分。每片含有10毫克,更广些10至100毫克有效组分的片剂是相当适宜的有代表性的单位剂量形式。

依照盖仑药学的常规方法,本发明的化合物可以被用作药物制剂的配制,例如对包括人类在内的哺乳动物用作口服和胃肠外用药。

通常的赋形剂是那些适于胃肠内外的药物可接受的有机和无机载体物质,它们不与有效化合物发生有害的反应。

这样的载体的例子有水、盐溶液、醇、聚乙二醇、聚羟乙氧化蓖麻油、明胶、乳糖、直链淀粉、硬脂酸镁、滑石、硅酸、脂肪酸单甘油酯和二甘油酯、季戊四醇脂肪酸酯、羟甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。

如果需要的话,药物制剂可被消毒,并与助剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲剂及/或有色物质等混合,它们不与有效化合物发生有害反应。

对于胃肠外应用,物别适宜的是注射溶液或悬浮液,最好是溶于多羟基化蓖麻油的有效化合物的水溶液。

安瓿是方便的单位剂量形式。

含有滑石及/或碳水化合物载体或结合剂诸如此类的片剂、糖衣丸或胶囊特别适于口服。其中载体最好是乳糖及/或玉米淀粉及/或马铃薯淀粉。在可以采用甜的媒介物的情况下，上述类似物质的糖浆和酞剂可被使用。

一般地，本发明的化合物以在药物可接受载体中每单位剂量含有 0.05—100 mg 的单位形式配制。

当作为药物对患者如人投药时，依照本发明化合物的剂量是 0.1—300 mg/天，最好是 10—100 mg/天。

由常规制片技术制备的一个典型药片含有：

| | | |
|------------------|---------|-------------|
| 有效化合物 | 5.0 mg | |
| Lactosum | 67.8 mg | p h. E u r. |
| Avicel™ | 31.4 mg | |
| Amberlite™ IRP88 | 1.0 mg | |
| M a g n e s i i | | |
| S t e a r a s | 0.25 mg | p h. E u r |

当本发明化合物以包括抗缺氧、外部损伤、局部缺血、偏头痛和癫痫活性在内的阻滞活性有效量投药时，由于其高钙超荷阻滞活性，本发明化合物极其适用于治疗与哺乳动物脑细胞中钙的蓄积有关的症状。本发明化合物可以相应地用于需要钙超荷阻滞剂的受试者，如活的动物体，包括人在内。如果需要，可以以它们的药物可接受的酸加成盐形式（例如用通常和常规的任何方式和将游离碱和酸在溶液中一起蒸干制得的氢溴酸盐、盐酸盐和硫酸盐），通常同时与药物可接受的载体或稀释剂一起，特别地以它们的药物配方形式经口直肠或肠胃

外(包括皮下)途径,以钙超荷阻滞有效量,由于它们的钙超荷阻滞活性以治疗缺氧、外部损伤、局部缺血、偏头痛、癫痫或神经变性疾病任何有效量使用。适宜的剂量范围是每日1-200毫克,10-100毫克,特别是30-70毫克,通常取决于投药的确切方式、投药形式、投药所针对的适应症。所涉及的受试者及其体重和主治医生或兽医的偏好和经验。

参考以下实施例本发明将进一步详细地得到描述。

实施例 1

反-1-甲基-4-(2-噻吩基)-3-(3-三氟甲基苯氧基)哌啶盐酸盐(1)

将3-羟甲基-1-甲基-4-(2-噻吩基)哌啶(9.5g)溶于干燥的甲苯(300ml)中,加入三乙胺(12.5ml)和苯磺酰氯(7ml),反应混合物在室温下搅拌反应5小时。加水并分出甲苯相,用MgSO₄干燥并蒸馏至干。所得油状物用OH⁻/CH₂Cl₂萃取来纯化得到一油状物(10.3g),经¹H-NMR鉴定为3-苯磺酰氧基甲基-1-甲基-4-(2-噻吩基)哌啶(2)

将化合物(2)(4.8g)溶于MIBC(甲基异丙基甲醇)(125ml)中,并加入到NaOH(0.5g)和3-三氟甲基苯酚(1.8ml)在MIBC(100ml)的溶液中。回流两小时,用水萃取。将MIBC层蒸馏并用OH⁻/乙醚萃取。合并后的醚层蒸发至干,将所得物质在硅胶上用CH₂OH/CH₂Cl₂(1/9)作为洗脱剂进行纯化,得到从丙酮/乙醚中作为盐酸盐沉淀

出来的化合物(1)(1.1g),熔点158.4℃

反-1-甲基-3-(3,4-亚甲基二氧苯氧甲基)-4-(2-噻吩基)哌啶盐酸盐(4)象制备化合物(1)中所描述的那样由化合物(2)和3,4-亚甲基二氧苯酚制得。作为盐酸盐而沉淀出来。熔点226.3℃。

反-3-(3,4-亚甲基二氧苯氧甲基)-1-戊基-4-(3-噻吩基)哌啶草酸盐(5)用化合物(1)的制备中所述的步骤由3-羟甲基-1-戊基-4-(3-噻吩基)哌啶和芝麻酚而制得。产物从丙酮中作为草酸盐而沉淀出来。熔点94℃。

实施例 2

4-(2-噻吩基)-3-(3-三氟甲基苯氧甲基)哌啶草酸盐(6)

将化合物(1)(0.8g干燥的碱)溶于干燥的甲苯中,将氯甲酸1-氯乙酯滴加进去,混合物回流4小时。随后将混合物蒸发至近干,加入 CH_3OH 并回流2小时。蒸发至干,然后在硅胶上用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (9/1)作为洗脱剂进行纯化,得到作为草酸盐从乙醚/丙酮中沉淀出来的化合物(6)(0.4g)。

熔点:150℃。

3-(3,4-亚甲基二氧苯氧甲基)-4-(2-噻吩基)哌啶草酸盐(7)用化合物(6)的制备中所述方法由化合物(4)制得,作为草酸盐而沉淀出来。熔点249.4℃。

实施例 3

反-1-戊基-4-(2-噻吩基)-3-(3-三氟甲基苯氧甲

基)哌啶草酸盐(8)

化合物(6)(0.3g), 1-溴代戊烷(1.3ml)和
 K_2CO_3 (1g)在无水乙醇中回流4h, 加入丙酮/乙醚以后,
将混合物进行过滤并蒸发至干, 残余物用 OH^- /乙醚萃取, 将醚层
干燥并蒸发。所得油状物溶于丙酮中并用无水草酸使之沉淀得到
(8)(0.12g)。熔点 $120.8^\circ C$ 。

(+)-反-1-戊基-4-(2-噻吩基)-3-(3-三氟甲基
苯氧甲基)哌啶盐酸盐(3)通过在丙酮-乙醚溶液中与 HCl 形成
沉淀而由化合物(8)的碱式而制得。熔点: $138.8\sim$
 $139.8^\circ C$ 。

反-3-(3,4-亚甲基二氧苯氧甲基)-1-戊基-4-(2-
噻吩基)哌啶草酸盐(9)如(8)的制备中所述的那样由化合物
(7)和戊基溴而制得。从丙酮/乙醚中作为草酸盐而分离出来。熔
点: $128.7^\circ C$ 。

实施例 4

反-1-丁基-4-(5-甲基-2-咪喃基)-3-(3,4-亚
甲基二氧苯氧甲基)哌啶盐酸盐(10)

将1-丁基-3-羟甲基-4-(5-甲基-2-咪喃基)哌啶
(6.7g)溶于甲苯(100ml)中。加入三乙胺(7ml)和
苯磺酰氯(3.8ml), 混合物在室温下搅拌过夜, 随后在回流温
度下搅拌1小时。象例1中所述的那样进行洗涤得到9.9g由

^1H-NMR 谱鉴定的3-苯磺酰氧甲基-1-丁基-4-(5-甲
基-2-咪喃基)哌啶(11)

将化合物(11)(4.9g)溶于MIBC(75ml)中,并把它加入到芝麻酚(1.75g)和NaOH(0.55g)在MIBC(50ml)的溶液中。回流5h。象例1那样洗涤得出化合物(10)(0.5g)。熔点:146~147℃

反-1-丁基-4-(5-甲基-2-咪喃基)-3-(3-三氟甲基苯氧甲基)哌啶盐酸盐(12)象化合物(10)的制备中所述的那样用3-三氟甲基苯酚由化合物(11)而制得。熔点:

152.5~153.5℃。

实施例 5

反-1-丁基-4-(1-甲基-2-吡咯基)-3-(4-三氟甲基苯氧甲基)哌啶草酸盐(13)

将1-丁基-3-羟甲基-4-(1-甲基-2-吡咯基)哌啶(2.2g)溶于干燥的DMF中。加入NaH(1当量),混合物回流1.5h。随后加入4-氟-三氟甲基苯(1.75g),混合物回流过夜。蒸发至干,随后用H₂O/乙醚萃取,分离出乙醚层,蒸发至干,在硅胶柱上用乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化得到作为草酸盐沉淀出来的化合物(13)。熔点:123-125℃。

实施例 6

3-苯磺酰氧甲基-1-戊基-4-(2-噻吩基)哌啶(14)象化合物(2)的制备中所述的那样由3-羟甲基-1-戊基-4-(2-噻吩基)哌啶(13g),苯磺酰氯(13ml)和三乙胺(12.5ml)在干燥的甲苯(100ml)中制得。产量:20.4g。质谱(M⁺407)与所述结构相一致。

下列化合物是用与化合物(1)的制备中所述的相同的方法由化合物(14)和适宜的取代酚而制得的。

(+)-反-3-(2-氟基苯氧甲基)-1-戊基-4-(2-噻吩基)哌啶盐酸盐(15)由2-氟基苯酚(0.85g)和化合物(14)(2.5g)而制得。产量:0.5g(15)。熔点:216~219℃。

(+)-反-3-(3-氟基苯氧甲基)-1-戊基-4-(2-噻吩基)哌啶盐酸盐(16)由3-氟基苯酚(0.85g)和化合物(14)(2.5g)制得。产量:0.6g(16)。熔点:74.3℃。

(+)-反-3-(4-氟基苯氧甲基)-1-戊基-4-(2-噻吩基)哌啶盐酸盐(17)由4-氟基苯酚(0.85g)和化合物(14)(2.5g)制得。产量:0.4g(17)。熔点:73.2℃。

(+)-反-3-(3-甲氧基苯氧甲基)-1-戊基-4-(2-噻吩基)哌啶盐酸盐(26)由3-甲氧基苯酚(0.6g)和化合物(14)(1.5g)制得。NaH取代NaOH作为碱来使用,DMF作为溶剂。加热到100℃1小时。化合物(26)的产量:0.75g。熔点:78~80℃。

实施例 7

(+)-反-1-戊基-4-(2-噻吩基)-3-(4-三氟甲基苯氧甲基)哌啶草酸盐(18)

将3-羟甲基-1-戊基-4-(2-噻吩基)哌啶(2g)溶于二甲基乙酰胺(15ml)中。加入NaH(0.5g)混合物加热到70℃保持半小时。加入对氟代三氟甲苯(1ml)，将混合物回流10小时。随后将混合物倾倒入水中并用乙醚进行萃取。将乙醚层干燥，蒸发至干，所得产品作为草酸盐析出。化合物(18)的产量：1.4g。熔点：87~88℃。

(+)-反-1-(2-甲基丁基)-4-(3-噻吩基)-3-(4-三氟甲基苯氧甲基)哌啶盐酸盐(19)象化合物(18)的制备中所述的那样由3-羟甲基-1-(2-甲基丁基)-4-(3-噻吩基)哌啶(2g)而制得。回流时间3小时。产量：1.4g作为盐酸盐析出的(19)。熔点：160℃。

(+)-反-1-戊基-4-(3-噻吩基)-3-(4-三氟甲基苯氧甲基)哌啶盐酸盐(20)象化合物(18)的制备中所描述的那样由3-羟甲基-1-戊基-4-(3-噻吩基)哌啶(0.7g)回流3小时而制得。产量：0.22g。熔点：131~133℃。

(+)-反-1-丁基-4-(2-噻吩基)-3-(2-三氟甲基苯氧甲基)哌啶盐酸盐(21)象化合物(18)的制备中所描述的那样由1-丁基-3-羟甲基-4-(2-噻吩基)哌啶(1g)和邻-氟代三氟甲苯(0.5ml)回流20小时而制得。产量：0.85g硬的玻璃体。

实施例 8

3-苯磺酰氧甲基-1-丁基-4-(2-噻吩基)哌啶盐酸盐(22)象化合物(14)的制备中所描述的那样由1-丁基-3-

羟甲基-4-(2-噻吩基)哌啶(10g)制得。产量：10g 化合物(22)。质谱表明有一与所述结构相一致的裂解模式(M^+ 393)。

下列化合物是用化合物(1)的制备中所述的方法由化合物(22)和适宜的取代酚而制得的。

(+-)反-1-丁基-4-(2-噻吩基)-3-(3-三氟甲氧基苯氧甲基)哌啶盐酸盐(23)由2-三氟甲氧基苯酚(1.3g)和化合物(22)(2.5g)回流8小时制得。产量：0.45g(23)。熔点：130~132℃。

(+-)反-1-丁基-4-(2-噻吩基)-3-(4-三氟甲氧基苯氧甲基)哌啶盐酸盐(24)由化合物(22)(2.5g)和4-三氟甲氧基苯酚(1.3g)加热10小时制得。(24)的产量：0.55g。熔点：155~156℃。

(+-)反-1-丁基-4-(2-噻吩基)-3-(3-甲氧基苯氧甲基)哌啶盐酸盐(25)由化合物(22)(2.1g)和3-甲氧基苯酚(1.0g)加热至100℃8小时而制得。(25)的产量：0.6g。熔点：148~149℃。

(+-)反-1-丁基-3-(2-异丙氧基苯氧甲基)-4-(2-噻吩基)哌啶草酸盐(27)，由化合物(22)(2.1g)和2-异丙氧基苯酚(2.2g)加热至110℃6小时制得。产量：1.0g。熔点：89~90℃。

实施例 9

(+-)反-3-(3-氨基苯氧甲基)-1-戊基-4-(2-

噻吩基)哌啶盐酸盐(28)

化合物(16)0.42g溶于干燥的THF(四氢呋喃)(25ml)中,用LiAlH₄(0.18g于25mlTHF中)还原,在50℃维持5小时,用OH-乙醚萃取洗涤,随后用HCl使之沉淀,得(28)0.15g。熔点:127~128℃。

实施例 10

3-苯磺酰氧甲基-1-戊基-4-(3-噻吩基)哌啶(29)象化合物(2)的制备中所述那样由3-羟甲基-1-戊基-4-(3-噻吩基)哌啶(4g)和苯磺酰氯(2ml)在干燥的甲苯(50ml)中制得。产量:4.7g,由它的¹H-NMR谱鉴定。

下列化合物用化合物(1)的制备中所述的方法用NaH作为碱,用DMF作为溶剂,由化合物(29)和适宜的取代酚而制得:

(+-)反-3-(3,4-亚甲基二氧苯氧甲基)-1-戊基-4-(3-噻吩基)哌啶盐酸盐(30)由芝麻酚(0.55g)和化合物(29)(1.5g)加热至80℃2小时而制得。产量:0.9g。熔点:112~115℃。

(+-)反-1-戊基-4-(3-噻吩基)-3-(3-三氟甲基苯氧甲基)哌啶草酸盐(31)由5g化合物(29)和1.5ml 3-氟甲基苯酚加热至85℃3小时而制得。产量:3.2g。熔点:117~118℃。

(+-)反-3-(4-甲氧基苯氧甲基)-1-戊基-4-(3-

噻吩基)哌啶盐酸盐(32)由对一甲氧基苯酚(0.5g)和化合物(29)1.5g加热至80℃2小时而制得。产量:0.77g。熔点:100~102℃。

(+-)反-3-(4-氟苯氧甲基)-1-戊基-4-(8-噻吩基)哌啶盐酸盐(33)由0.56g 4-氟苯酚和2g化合物(29)加热至85℃10小时而制得。产量:0.7g,熔点:141℃。

(+-)反-3-(3,4-二氯苯氧甲基)-1-戊基-4-(3-噻吩基)哌啶盐酸盐(34)由3,4-二氯苯酚(0.9g)和化合物(29)(2g)加热至80℃4小时而制得。产量:0.7g,熔点:133.5℃。

(+-)反-1-戊基-3-(5,6,7,8-四氢-2-萘氧甲基)-4-(3-噻吩基)哌啶盐酸盐(35)由5,6,7,8-四氢-2-萘酚(0.8g)和化合物(29)(2g)加热至80℃4小时而制得。产量:1.9g。熔点:175~176℃。

(+-)反-3-(3-甲基苯氧甲基)-1-戊基-4-(3-噻吩基)哌啶盐酸盐(36)由间甲苯酚(0.7g)和化合物(29)(2g)加热至80℃4小时而制得。产量0.87g。熔点:117~118℃。

(+-)反-3-(4-氯代苯氧甲基)-1-戊基-4-(3-噻吩基)哌啶盐酸盐(37)由对氯苯酚(0.6g)和化合物(29)(2g)加热至80℃4小时而制得。产量:0.9g。熔点:117℃。

(+-)反-3-(3-氟基苯氧甲基)-1-戊基-4-(3-噻

吩基)哌啶盐酸盐(38)由2.3g的化合物(29)和3-氟基苯酚(0.75g)加热至100℃ 3小时而制得。产量: 2g, 硬的玻璃体, 由¹H NMR鉴定。

(+-)反-3-(4-氟基苯氧甲基)-1-戊基-4-(3-噻吩基)哌啶盐酸盐(39)由4-氟基苯酚(0.75g)和化合物(29)(2.3g)通过加热至100℃ 3小时而制得。产量: 1.2g, 熔点: 110℃。

(+-)反-3-(3-硝基苯氧甲基)-1-戊基-4-(3-噻吩基)哌啶盐酸盐(40)由3-硝基苯酚(0.85g)和化合物(29)(2.09g)加热至100℃ 3小时而制得。产量: 1g, 熔点: 121℃。

(+-)反-3-(4-硝基苯氧甲基)-1-戊基-4-(3-噻吩基)哌啶盐酸盐(41)由4-硝基苯酚(0.85g)和化合物(29)(2.0g)加热至100℃ 2小时而制得。产量: 1.0g 熔点: 177~178℃。

(+-)反-3-(3-甲氧基苯氧甲基)-1-戊基-4-(3-噻吩基)哌啶盐酸盐(42)由3-甲氧基苯酚(0.7g)和化合物(29)(2g), 加热至90℃ 2小时而制得。产量: 1.3g 熔点: 148℃。

(+-)反-3-(4-三氟甲氧基苯氧甲基)-1-戊基-4-(3-噻吩基)哌啶盐酸盐(43)由4-三氟甲氧基苯酚(1.0g)和化合物(29)(2g)加热至90℃ 2小时而制得。产量: 1.0g, 熔点: 132℃。

实施例 11

(十一) 反-4-(3-噻吩基)-3-(3-三氟甲基苯氧甲基)哌啶盐酸盐(44)由以其碱式存在的化合物(31)(3.2g)和氯甲酸1-氯乙酯(1ml)在1,2-二氯乙烷(50ml)中制得。将该氯甲酯在0℃滴加到化合物(31)的溶液中,随后将混合物升温至70℃保持2小时,室温下静置过夜后将溶剂蒸除,残余物在50ml甲醇中回流2小时,在硅胶粒上用CH₂Cl₂/CH₃OH(9:1)作为洗脱剂洗洗。产量:1.25g。熔点140-141℃。

实施例 12

3-苯磺酰氧甲基-1-(2-甲基丁基)-4-(3-噻吩基)哌啶(45)象化合物(2)的制备中所述的那样由3-羟甲基-1-(2-甲基丁基)-4-(3-噻吩基)哌啶(14g)和苯磺酰氯(6.7ml)在干燥的甲苯中制得。产量:17g。由其¹H NMR谱鉴定。

(十一) 反-1-(2-甲基丁基)-3-(3,4)-亚甲基二氧苯氧甲基)-4-(3-噻吩基)哌啶盐酸盐(46)由溶于干燥的DMF中的芝麻酚(0.55g)制得。加入NaH(0.5g),将混合物加热到70℃维持0.5小时,随后加入化合物(45)(1.5g),所得混合物加热至80℃维持2小时,将反应混合物倾倒入水中并用乙醚萃取。将醚层蒸馏,所得产物在硅胶上用乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化。产量:1.0g。熔点:186-188℃。

(+-)反-(2-甲基丁基)-4-(3-噻吩基)-3-(3-三氟甲基苯氧甲基)哌啶盐酸盐(47)象化合物(46)的制备中所述那样由3-三氟甲基苯酚(0.65g)和化合物(45)

(1.5g)加热至80℃, 2.5小时而制得。产量1.1g, 熔点: 149~151℃。

(+-)反-3-(4-甲氧基苯氧甲基)-1-(2-甲基丁基)-4-(3-噻吩基)哌啶盐酸盐(48)象化合物(46)的制备中所描述的那样由0.5g对甲氧基苯酚和1.5g的化合物(45)加热至80℃而制得。产量: 1.2g, 熔点: 129~135℃。

(+-)反-3-(3-甲氧基苯氧甲基)-1-(2-甲基丁基)-4-(3-噻吩基)哌啶盐酸盐(49)象化合物(46)的制备中所描述的那样由3-甲氧基苯酚(0.5g)和化合物(45)(1.5g)加热至80℃10小时而制得。产量: 0.4g, 熔点: 150~152℃。

(+-)反-(2-甲基丁基)-4-(3-噻吩基)-3-(4-三氟甲氧基苯氧甲基)哌啶盐酸盐(50)按照化合物(46)的制备中所述的步骤由4-三氟甲氧基苯酚(0.71g)和化合物(45)(1.5g)加热至80℃ 6小时而制得。产量: 0.4g, 熔点: 167~168℃。

实施例 13

(+-)反-1-环丙基甲基-4-(3-噻吩基)-3-(3-三氟甲基苯氧甲基)哌啶盐酸盐(51)用化合物(8)的制备中所述方法由化合物(44)(0.7g)和溴甲基环丙烷(0.29ml)

制备而得。产率：56.5%，熔点：140~142℃。

(+-)反-1-环戊基-4-(3-噻吩基)-3-(3-三氟甲基苯氧基甲基)哌啶盐酸盐(52)象化合物(8)的制备中所述的那样由化合物(44)(0.7g)和环戊基溴(0.45g)制备而得。产率：27.3%，熔点：221.8℃。

(+-)反-1-(3-甲基丁基)-4-(3-噻吩基)-3-(3-三氟甲基苯氧基甲基)哌啶盐酸盐(53)象化合物(8)的制备中所述的那样由化合物(44)(0.7g)和1-溴-3-甲基丁烷(0.45g)制备而得。产率：41.4%，熔点：141.7℃。