



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 89100339.8

[51] Int.Cl⁴
C07D211/22

[43] 公开日 1989年9月27日

[22]申请日 89.1.21

[30]优先权

[32]88.1.21 [33]US [31]146,647

[32]88.12.7 [33]US [31]279,900

[71]申请人 默里尔多药物公司

地址 美国俄亥俄州

[72]发明人 阿尔伯特·A·卡尔

弗朗西斯·P·米勒

萨多斯·R·耐多萨克

斯蒂芬·M·索伦森

[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 周中琦

C07D211/32 A61K 31/445

说明书页数: 20 附图页数:

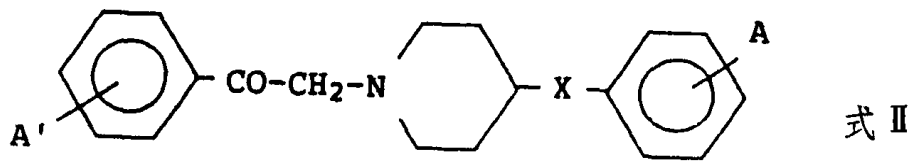
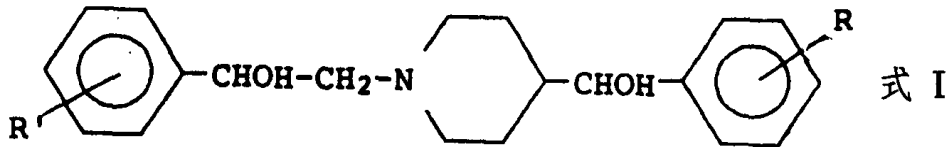
[54]发明名称 1,4-二取代哌啶基化合物

[57]摘要

本发明涉及1,4-二取代哌啶基化合物,该类化合物可以用作止痛剂和肌肉松弛剂。

权 利 要 求 书

1. 下式所示的化合物:



其中:

a) 在式 I 中, B 和 B' 分别独立地选自低级烷基、低级烷氧基、氢和卤素;

b) 在式 II 中, X 代表羰基或羟基亚甲基; A' 代表至少一个选自卤素、低级烷基和低级烷氧基的取代基; A 选自卤素、氢、低级烷基和低级烷氧基; 条件是当 X 为羰基时, A' 不是卤素, 此时 A 是低级烷基或低级烷氧基。

2. 按照权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物为 α -(4-氟苯基)-4-[(4-氟苯基)羟甲基]-1-哌啶乙醇。

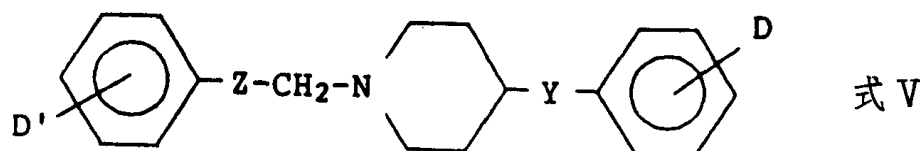
3. 按照权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物为 4-(羟基苯基甲基)- α -苯基-1-哌啶乙醇。

4. 按照权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物为 α -(4-氟苯基)-4-(羟基苯基甲基)-1-哌啶乙醇。

5. 按照权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物为 (3, 4

—二甲氧基苯基)〔1—〔2—(4—氟苯基)—2'-羟乙基)—4—哌啶基〕—甲酮。

6. 减轻病体疼痛的方法, 该方法包括给需要服药的病体服用下式化合物:



式中Y代表羟基亚甲基或羰基; Z代表羟基亚甲基或羰基; D和D'各自独立地选自低级烷基、低级烷氧基、卤素和氢; 条件是: 1) 当Y和Z两者均代表羰基时, D不代表低级烷基或低级烷氧基, 此时D'为卤素; 1 1) 当Y代表羰基、Z代表羟基亚甲基时, D和D'两者不都代表卤素。

7. 按照权利要求6所述的方法, 其中所述化合物为 α —(4—氟苯基)—4—〔(4—氟苯基)羟甲基〕—1—哌啶乙醇。

8. 按照权利要求6所述的方法, 其中所述化合物为4—(羟基苯基甲基)— α —苯基—1—哌啶乙醇。

9. 按照权利要求6所述的方法, 其中该化合物为 α —(4—氟苯基)—4—(羟基苯基甲基)—1—哌啶乙醇。

10. 按照权利要求6所述的方法, 其中所述化合物为(3, 4—二甲氧基苯基)〔1—〔2—(4—氟苯基)—2'-羟乙基)—4—哌啶基〕—甲酮。

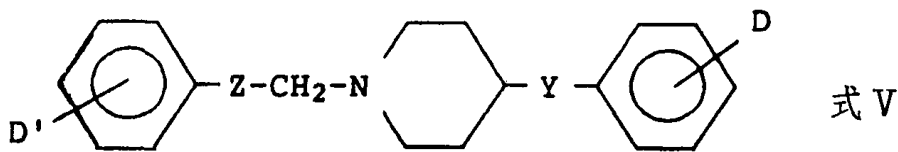
11. 按照权利要求6所述的方法, 其中所述化合物为2—(4—苯甲酰基—1—哌啶基)—1—苯基乙醇。

12. 按照权利要求6所述的方法, 其中所述化合物为2—〔4

- (4-氟苯甲酰基)-1-哌啶基]-1-(4-氟苯基)乙醇。

13. 按照权利要求6所述的方法，其中所述化合物为1-(4-氟苯基)-2-[4-[(4-氟苯基)羟甲基]-1-哌啶基]-乙醇。

14. 解除肌肉痉挛的方法，该方法包括给具有肌肉痉挛的病体服用下式化合物：



式中Y代表羟基亚甲基或羰基；Z代表羟基亚甲基或羰基；D和D'各自独立地选自低级烷基、低级烷氧基、卤素和氢；条件是1)当Y和Z两者均代表羰基时，D不代表低级烷基或低级烷氧基，此时D'为卤素；11)当Y代表羰基、Z代表羟基亚甲基时，D和D'两者不都代表卤素。

15. 按照权利要求14所述的方法，其中所述化合物为 α -(4-氟苯基)-4-[(4-氟苯基)-羟甲基]-1-哌啶乙醇。

16. 按照权利要求14所述的方法，其中所述化合物为4-(羟基苯基甲基)- α -苯基-1-哌啶乙醇。

17. 按照权利要求14所述的方法，其中所述化合物为 α -(4-氟苯基)-4-(羟基苯基甲基)-1-哌啶乙醇。

18. 按照权利要求14所述的方法，其中所述化合物为(3,4-二甲氧基苯基)[1-(2-(4-氟苯基)-2-羟乙基)-4-哌啶基]-甲醇。

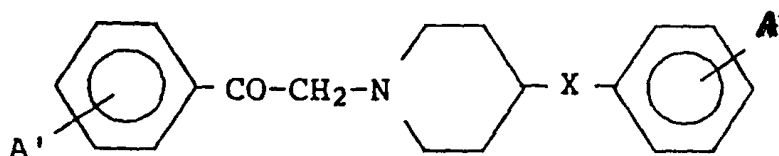
19. 按照权利要求14所述的方法，其中所述化合物为2-

(4-苯甲酰基-1-哌啶基)-1-苯基-乙酮。

20. 按照权利要求14所述的方法，其中所述化合物为2-[4-(4-氟苯甲酰基)-1-哌啶基]-1-(4-氟苯基)-乙酮。

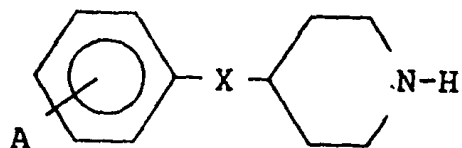
21. 按照权利要求14所述的方法，其中所述化合物为1-(4-氟苯基)-2-[4-[(4-氟苯基)-羟甲基]-1-哌啶基]-乙酮。

22. 制备下式化合物的方法，



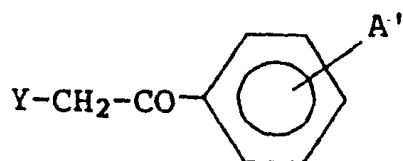
(式中X代表羰基或羟基亚甲基；A'代表至少一个选自卤素、低级烷基和低级烷氧基的取代基，A选自卤素、氢、低级烷基和低级烷氧基；条件是当X为羰基时，A'不代表卤素，此时A代表低级烷基或低级烷氧基)；该方法包括：

a) 使下式所示的4-取代哌啶



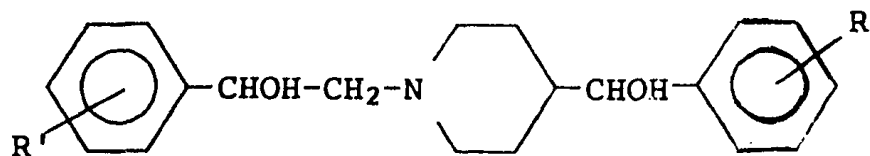
(式中X和A的定义同上)，与

b) 下式所示的苯甲酰甲基卤



(式中Y为卤原子，A的定义同上)反应。

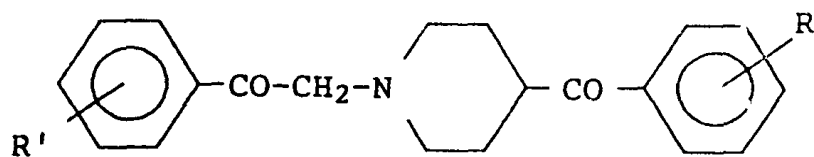
23. 制备下式化合物的方法，



(式中R和R'各自独立地选自低级烷基、低级烷氧基、氢和卤素)；

该方法包括：

a) 还原下式化合物



(式中R和R'的定义同上)。

1, 4-二取代哌啶基化合物

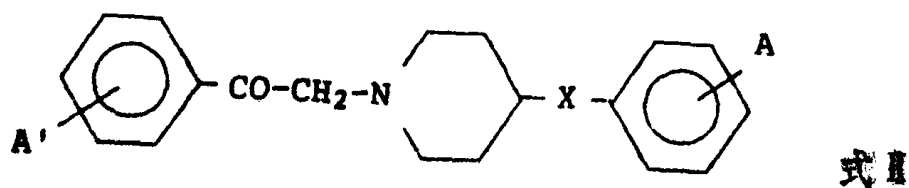
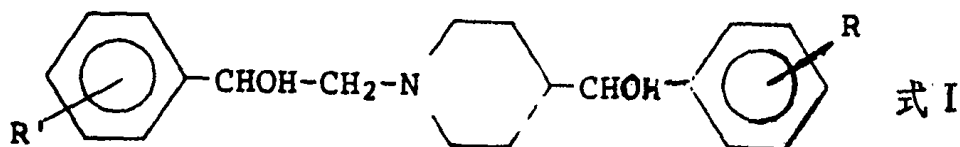
本发明涉及1, 4-二取代哌啶基化合物, 这类化合物可以用作止痛药和肌肉松弛剂。另一方面, 本发明涉及缓解疼痛的方法。再一方面, 本发明涉及缓解肌肉痉挛的方法。

现在有大量具有止痛疗效的化合物。遗憾的是大多数强效止痛药均是麻醉剂。麻醉剂具有很强的成瘾性, 因此易于被敏感的人所滥用。

还有许多有效的化合物能够缓解肌肉痉挛。上述化合物大多具有例如镇静和损害运动技能等不良的副作用。

因此, 研究非麻醉性的强效止痛药从而避免可能的滥用, 对于本领域是有价值的贡献。

研究不使病人镇静或损害其运动技能的肌肉松弛剂对于本领域也是有价值的贡献。本发明发现了一类新的止痛药和肌肉松弛剂。这些化合物可以下式表示:

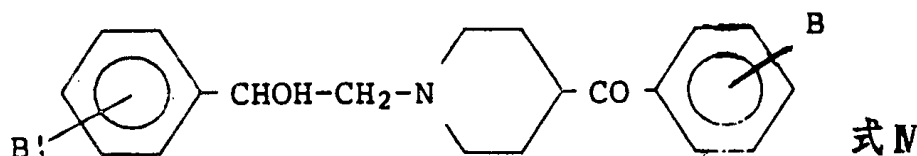
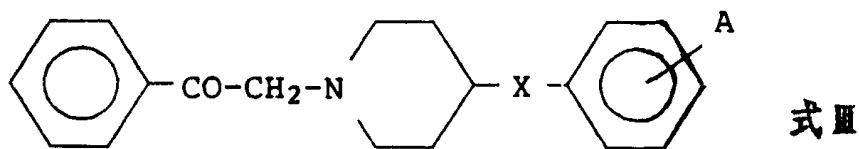


其中：

a) 在式 I 中，B 和 B' 分别独立地选自低级烷基、低级烷氧基、氢和卤素；

b) 在式 II 中，X 代表羰基或羟基亚甲基；A' 代表至少一个选自卤素、低级烷基和低级烷氧基的取代基；A 选自卤素、氢、低级烷基和低级烷氧基，条件是当 X 是羰基时，A' 不是卤素，此时 A 是低级烷基或低级烷氧基。

此外，已经发现下列已知化合物可用作止痛药和肌肉松弛剂：

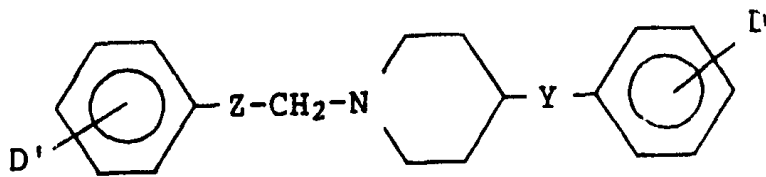


其中：

a) 式 III 中，X 代表羰基或羟基亚甲基；A 选自卤素、氢、低级烷基和低级烷氧基；

b) 式 IV 中，B 和 B' 各自独立地选自卤素、低级烷基、低级烷氧基和氢；条件是 B' 和 B 不都代表卤素。

因此，本发明具有止痛或肌肉松弛疗效的化合物通常可以用下式表示：



式V

其中:

Y代表羟基亚甲基或羰基; Z代表羟基亚甲基或羰基; D和D'各自独立地选自低级烷基、低级烷氧基、卤素和氢; 条件是: i) 当Y和Z两者均代表羰基时, D不代表低级烷基或低级烷氧基, 此时D'是卤素; ii) 当Y代表羰基、Z代表羟基亚甲基时, D和D'两者不都代表卤素。

在本申请中:

- a) 术语“羟基亚甲基”是指结构 $-CH(OH)-$;
- b) 术语“羰基”是指结构 $-C(=O)-$;
- c) 术语“卤素”是指氟、氯或溴原子;
- d) 术语“低级烷基”是指含1-4个碳原子的支链或直链烷基, 如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基和异丁基;
- e) 术语“低级烷氧基”是指含1-4个碳原子的直链或支链烷氧基, 如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基和异丁氧基。

“药学上适用的酸加成盐”是指用任何无毒的有机酸或无机酸与式I-V所示的碱性化合物所生成的盐。可形成适用的盐的无机酸的具体实例包括盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸以及酸性金属盐(如磷酸一氢钠和硫酸氢钾)。可形成适用的盐的有机酸的具体实例包括一、二和三羧酸, 例如乙酸、羟基乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、马来酸、羟

基马来酸、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯乙酸、肉桂酸、水杨酸、2-苯氧基苯甲酸以及磺酸(如甲磺酸、对甲苯磺酸和2-羟基乙磺酸)。

某些式 I - V 化合物中含有不对称中心。本申请中所提及的式 I - V 所示的任何一个化合物意指包括特定的光学异构体, 或是对映体或非对映异构体的混合物。特定的光学异构体可用本领域中已知的方法(如手性固定相层析法或者经形成手性盐并且随之以选择性结晶法分离)析解得到。

特定的光学异构体还可用本领域已知的立体特异酶进行析解。例如, 上述含有醇结构的化合物中, 醇结构可用乙酰氯、丁酰氯、氯乙酰氯或它们的类似物等酰化剂进行酰化。然后将含有酰化醇基的化合物与合适的立体特异酶作用, 经酶促水解而产生所需立体异构上富集的醇。所需的醇可用本领域已知的层析技术从互补的立体异构上富集的酰化醇副产物中分离得到。所述酶包括由黑曲霉 (Aspergillus niger) 得到的霉菌脂酶 Amano AP-12[®], 以及由柱念珠菌属 (Candida cylindracea) 得到的霉菌脂酶。酰化一般是在有机溶剂如 DMF 中进行。酶促水解一般是在水缓冲液中进行的, 并且可以用有机溶剂(如己烷、庚烷、氯仿、乙醚和二氯甲烷)或者不用有机溶剂。本领域的专业人员知道, 酶的用量可在很大范围内变化。

析解式 I - V 所示含醇结构化合物的另一方法是酶促酯化反应。使式 I - V 含外消旋醇的化合物与适当的立体特异酶(如以上所述的一种酶)在酯化剂(如丁酸、棕榈酸、月桂酸、乙酸乙酯或丁酸二氯乙酯)的存在下进行作用。所需的立体异构上富集的酯以及互补的立体异构上富集的醇副产物可用适当的层析技术进行分离。所需的酯被分离后, 经碱性水解得到所需要的化合物。酶促酯化一般是在有机溶

剂(如上述溶剂中的一种)中进行。其它立体特异酶在本领域也是已知的。其中某些酶还适用于上面讨论过的任何一种析解方法,这是本领域专业人员熟知的。

由式 I - V 所示的合适的止痛药及肌肉松弛剂的典型实例如下:

- a) (3, 4-二甲氧基苯基) [1 - [2 - (4-氟苯基) - 2 - 羟乙基] - 4 - 哌啶基] - 甲酮;
- b) α - (4-氟苯基) - 4 - [(4-氟苯基)羟甲基] - 1 - 哌啶乙醇;
- c) 4 - (羟基苯基甲基) - α - 苯基 - 1 - 哌啶乙醇;
- d) α - (4-氟苯基) - 4 - (羟基苯基甲基) - 1 - 哌啶乙醇;
- e) 2 - (4-苯甲酰基 - 1 - 哌啶基) - 1 - 苯基 - 乙酮;
- f) 2 - [4 - (4-氟苯甲酰基) - 1 - 哌啶基] - 1 - (4-氟苯基) - 乙酮;
- g) 1 - (4-氟苯基) - 2 - [4 - [(4-氟苯基)羟甲基] - 1 - 哌啶基] - 乙酮; 以及
- h) 药学上适用的酸加成盐。

式 I - V 所示化合物中所含的每一个苯环可以在至多 3 个位置被上述化学基团所取代。这些取代基可以位于苯环的 2 - 6 位。每个苯环可由不同的化学基团或由单一的化学基团取代。因此,如式 V 中, D 可以代表至多 3 个取代基,这些取代基可以是相同或不同的,并且位于指定环上 2 - 6 位中任何位置。只要遵循上述限制的条件,一个化合物内所含的两个苯环可以具有不同的取代基。

如果苯环被取代,那么取代通常最好发生在苯环的 3 位或 4 位。本发明中较好的化合物是式 I 所示的各个化合物。

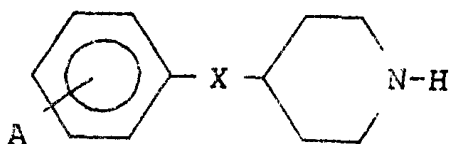
本发明中最好的化合物是选自以下一组的化合物：

- a) α - (4 - 氟苯基) - 4 - [(4 - 氟苯基) 羟甲基] - 1 - 哌啶乙醇；
- b) 4 - (羟基苯基甲基) - α - 苯基 - 1 - 哌啶乙醇；以及
- c) α - (4 - 氟苯基) - 4 - (羟基苯基甲基) - 1 - 哌啶乙醇。

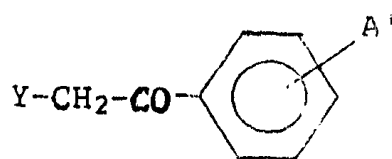
本发明化合物可用本领域中已知的方法合成。制备上述化合物通常较好的和新的方法叙述如下：

如果所需化合物是式 II 或 III 所示的 1, 4 - 二取代 - 哌啶基二酮或 1 - (选择性取代) - 苯甲酰甲基 - 4 - 羟基芳基甲基 - 哌啶，那么可以应用下述合成方法。

起始原料是：a) 式 VI 所示的 4 - 取代 - 哌啶，其中 X 和 A 与式 II 和 III 中的定义相同，b) 式 VII 所示的选择性取代的苯甲酰甲基卤，其中 A' 如式 II 中所述，或者象式 III 一样不存在 A'，并且 Y 是卤素，最好是氯。



式 VI



式 VII

由于 4 - 取代哌啶上所有的取代基都将保留在最终产物中，故 4 - 取代哌啶 (式 VI 化合物) 在结构上应与所需的 1, 4 - 二取代 - 哌啶基化合物中的对应物相一致。因此，如果在所需的 1, 4 - 二取代 - 哌啶基化合物中 X 是羰基，那么用作起始原料的 4 - 取代哌啶 (式 VI) 应以羰基在哌啶环的 4 - 位上取代。同样，如果在所需的 1, 4 - 二取代 - 哌啶基化合物中 X 是羟基亚甲基，那么用作起始原

料的 4 - 取代哌啶 (式 VII) 应以羟基亚甲基在哌啶环的 4 - 位上取代。如果在所需的 1, 4 - 二取代 - 哌啶基化合物中 A 是 4 - 氟取代基, 那么 4 - 取代哌啶在所指定苯环的 4 - 位上应含有氟。

同样, 由于除 Y 所代表的卤原子外, 所有的取代基都将保留在最终产物中, 故选择性取代的苯甲酰甲基卤 (式 VII 化合物) 在结构上应与所需的 1, 4 - 二取代哌啶基化合物中的对应物相一致。因此, 如果 A' 是 4 - 氟取代基, 那么选择性取代的苯甲酰甲基卤在所指定苯环的 4 - 位上应含有氟。

例如, 如果所需的 1, 4 - 二取代 - 哌啶基化合物是 2 - [4 - (4 - 氟苯甲酰基) - 1 - 哌啶基] - 1 - (4 - 氟苯基) - 乙酮, 那么较好的起始原料应是: a) 4 - 氟苯基 - 4 - 哌啶基酮; 和 b) 2 - 氟 - 4' - 氟苯乙酮。

在合成中, 通常应用大约等摩尔量的 4 - 取代哌啶和选择性取代的苯甲酰甲基卤是较好的。两者中任何一个反应物稍过量对合成是无害的。

还有, 反应最好是在有机碱或无机碱存在下进行。一般使用碳酸氢钠。相对于 4 - 取代哌啶, 碱最好过量 1 摩尔。

反应最好在碱金属 - 碘化物催化剂存在下进行。一般使用碘化钠。碱金属碘化物催化剂的用量通常为反应中 4 - 取代哌啶用量的 0.1 ~ 1 m o 1 %。

一般将 4 - 取代 - 哌啶与选择性取代的苯甲酰甲基卤一起搅拌 1 ~ 30 小时。反应最好在 25 ~ 115 °C 范围内进行。反应最好在有机溶剂中进行。合适溶剂的典型实例有二氯甲烷、甲醇、四氢呋喃、甲苯、氯仿等。

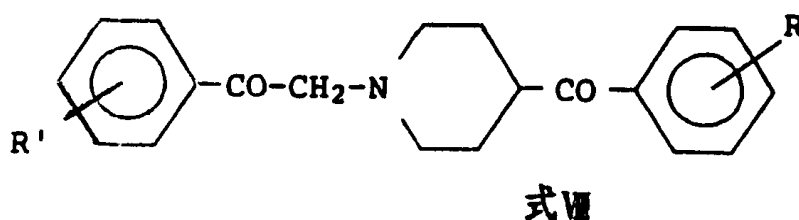
上面产生的 1, 4 - 二取代 - 哌啶基化合物可用本领域中已知的

方法从反应液中得到。一个合适的方法是向反应液中加水之后用有机溶剂萃取。所需的1,4-二取代-哌啶基化合物将存在于有机相中。

然后,1,4-二取代-哌啶基化合物可以用本领域已知的方法纯化。一个合适的方法是用合适的溶剂系统进行重结晶。如果所需化合物是酸加成盐,那么合适的溶剂系统的典型实例为甲醇/丁酮和甲醇/乙酸乙酯。如果所需化合物是游离碱,则乙酸乙酯/己烷和氯仿/苯为合适的溶剂系统的实例。也可以应用本领域已知的其他溶剂系统。

如所需化合物是如式I所示1,4-二取代-哌啶基二醇,那么制备该化合物的一个方法叙述如下。

起始原料是如下述式Ⅳ所示1,4-二取代-哌啶基二酮



式中R和R'的定义同式I中相同。

然后,所需的1,4-二取代-哌啶基二醇可用适当的还原剂还原式Ⅳ哌啶基二酮而得到。

由于二酮上所有的取代基(羰基除外)都将保留在最终产物中,故还原时所用的1,4-二取代-哌啶基二酮(式Ⅳ)在结构上应与所需的1,4-二取代-哌啶基二醇的对应物相一致。因此,如果在所需的二醇中R'是4-氟取代基,那么所用的二酮应在指定苯环的4一位上用氟原子取代。

例如,2-(4-氟苯基)-4-[(4-氟苯基)羟甲基]

- 1 - 哌啶乙醇可通过还原 2 - [4 - (4 - 氟苯甲酰基) - 1 - 哌啶基] - 1 - (4 - 氟苯基) - 乙酮而得到。

起始原料二酮(式Ⅳ)可用前述制备式Ⅱ和式Ⅲ二酮类化合物的方法而得到。

1, 4 - 二取代 - 哌啶基二酮可以用本领域专业人员已知的多种还原剂进行还原。氢化锂铝和硼氢化钠为合适的还原剂的典型实例。一般以硼氢化钠较好。

如用硼氢化钠作还原剂,其在反应中的用量相对于所用的 1, 4 - 二取代 - 哌啶基二酮以过量 1 摩尔为宜,尤以每摩尔 1, 4 - 二取代 - 哌啶基二酮用 2 ~ 4 摩尔还原剂为更好。

还原反应宜在 0 ~ 25 °C 范围内进行 1 ~ 24 小时。该反应以在有机溶剂中进行较好。合适溶剂的典型实例包括四氢呋喃和乙醚。甲醇适合与硼氢化钠一起应用。

还原反应完成之后,最好加水终止反应。

然后, 1, 4 - 二取代 - 哌啶基二醇可用本领域专业人员已知的各种方法从反应液中得到。一个合适的方法是加水后用有机溶剂萃取反应液。

1, 4 - 二取代 - 哌啶基二醇可用本领域专业人员已知的方法进行纯化。一个合适的方法是用合适的溶剂系统重结晶。如果所需化合物为酸加成盐,则合适的溶剂系统的典型实例包括甲醇/丁酮和甲醇/乙酸乙酯。如果所需化合物为游离碱,则乙酸乙酯/己烷和氯仿/苯是合适的溶剂系统的典型实例。也可用本领域专业人员已知的其它溶剂系统。

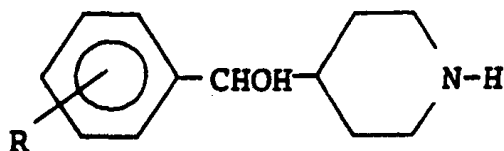
另一方面, 1, 4 - 二取代 - 哌啶基二醇可以通过还原结构上与所需的哌啶基二醇类似的 1 - (选择性取代) - 苯甲酰甲基 - 4 - 羟

基芳基甲基-哌啶(式II和式III)而制得。还原可以按上述相同的方式进行。

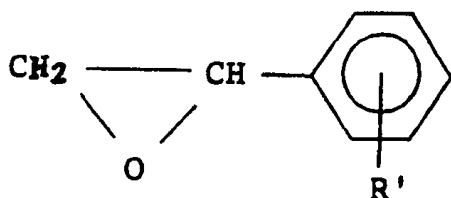
同样, 1, 4-二取代-哌啶基二醇可以通过还原结构上与所需的哌啶基二醇类似的 α -芳基-4-芳酰基-哌啶乙醇(式IV)而制得。还原应按与上述相类似的方法进行。

制备式I所示的1, 4-二取代-哌啶基二醇的另一可选择的方法叙述如下。

起始原料可以下式表示:



式K



式X

式中R和R'与式I中的定义相同。

由于所有取代基都将保留在哌啶基二醇中, 故4-羟甲基-取代哌啶(式K化合物)结构上应与所需的1, 4-二取代-哌啶基二醇中的对应物相一致。同样, 由于所有的取代基都将保留在哌啶基二醇中, 故选择性取代的氧化苯乙烯(式X化合物)结构上应与所需的1, 4-二取代-哌啶基二醇中的对应物相一致。

例如, 4-(羟基苯基甲基)- α -苯基-1-哌啶乙醇可用1) 4-羟基苯基甲基哌啶, 以及2) 氧化苯乙烯来制备。

虽然两者中任一反应物稍过量并无害处, 但反应中选择性取代的

氧化苯乙烯和4-羟甲基-取代哌啶一般以约等摩尔量为宜。一般反应要进行1~24小时。反应温度最好在25~115℃范围内。

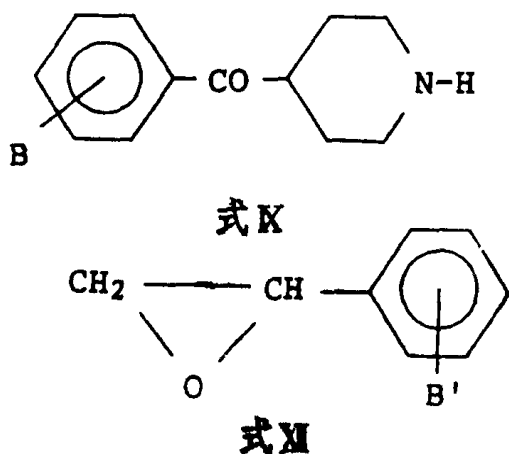
反应一般在有机溶剂中进行。合适溶剂的典型实例包括四氢呋喃、甲苯、氯仿、二氯甲烷等。

所需的1,4-二取代-哌啶基二醇可用本领域中已知的方法从反应液中得到。二醇一般是将含二醇的溶液在旋转蒸发器上蒸发而得到。

然后,1,4-二取代-哌啶基二醇可以用本领域中已知的方法纯化。一个合适的方法是用合适的溶剂系统重结晶。如果所需化合物为酸加成盐,则合适溶剂系统的典型实例包括甲醇/丁酮和甲醇/乙酸乙酯。如果所需化合物为游离碱,则合适溶剂系统的典型实例为乙酸乙酯/己烷和氯仿/苯。也可以应用本领域专业人员已知的其他溶剂系统。

α -芳基-4-芳酰基-哌啶乙醇(式N)可用本领域中已知方法合成。优先选用以下新的合成方法。

起始原料为4-芳酰基-取代-哌啶(式XI)和选择性取代的氧化苯乙烯(式XII):



式中B和B'的定义同式N中相同。

由于所有的取代基都将保留在最终产物结构中，故4-芳酰基-取代哌啶在结构上应与所需的 α -芳基-4-芳酰基-哌啶乙醇中的对应物相一致。因为所有的取代基都将保留在最终产物结构中，故选择性取代的氧化苯乙烯结构上也应与 α -芳基-4-芳酰基-哌啶乙醇中的对应物相一致。

例如，如果所需的 α -芳基-4-芳酰基-哌啶乙醇是(3,4-二甲氧基苯基)[1-(2-(4-氟苯基)-2-羟乙基)-4-哌啶基]-甲酮，那么起始原料应为：1) 3,4-二甲氧基苯基-4-哌啶基酮；以及1) 氧化4-氟苯乙烯。

可选择大约等摩尔浓度的4-芳酰基-取代-哌啶和氧化苯乙烯一起反应1—24小时。反应物中两者中之一稍过量也可以。反应最好在25~115℃进行。

反应一般在有机溶剂中进行。合适溶剂的典型实例包括四氢呋喃、甲苯、氯仿和二氯甲烷等。

所需的 α -芳基-4-芳酰基-哌啶乙醇可用本领域中许多已知的方法反应液中得到。一个合适的方法是用硅胶吸附并用乙酸乙酯洗脱的层析法。

然后，将所需的 α -芳基-4-芳酰基-哌啶乙醇用本领域中已知的方法纯化。一个合适的方法是用合适的溶剂系统重结晶。如所需化合物为酸加成盐，则合适溶剂系统的典型实例包括甲醇/丁酮和甲醇/乙酸乙酯。如所需化合物为游离碱，则合适溶剂系统的典型实例为乙酸乙酯/己烷和氯仿/苯。也可以使用本领域专业人员已知的其他溶剂系统。

前已述及，式V所示化合物可用作止痛药。这些化合物具有很好的抑制剧烈疼痛感觉的效能，这些疼痛是由于癌转移、心肌梗塞或外

伤所引起的。

尽管上述化合物具有高效能，但它们属于非麻醉性止痛药物。这意味着它们避免了可与大多数止痛药同时存在的滥用的可能性。

下述实验方案是证明本发明化合物具有止痛作用的一个方法。5~10只小鼠按0.1~200 mg/kg经皮下或经胃内给与化合物。给与试验化合物后30分钟，小鼠经腹膜内注射0.4 ml 0.25% (v/v) 乙酸溶液。

注射乙酸后5分钟，观察小鼠由疼痛引起的躁动和扭体现象。

如果给与化合物的小鼠在实验过程中没有显示出疼痛（即躁动和扭体）迹象，则认为该化合物具有显著的止痛作用。

下述实验方案是证明本发明化合物具有非麻醉性质的一个方法。

3只小鼠按800 mg/kg经皮下给与所需化合物。30分钟后，将小鼠放置在已加热至55℃的热平板上。

如果小鼠从开始放在热平板上起20秒钟内有跳动，则认为该化合物为非麻醉性的。

证明本发明化合物可用作肌肉松弛剂的一个方法是其对抗小鼠骶尾背肌持续收缩的能力，给与吗啡一般会引起这种收缩（Straub竖尾实验）。这可用下述方法证明。

5~10只小鼠按0.1~200 mg/kg给与试验化合物。30分钟后按60 mg/kg经皮下给与吗啡。

给与吗啡后观察小鼠30分钟，以确定试验化合物是否具有阻断吗啡所引起的小鼠骶尾背肌持续收缩的能力。此肌肉收缩可导致小鼠尾巴上竖至少90°。因此，如果该化合物是肌肉松弛剂，那么小鼠的尾巴将不会上竖。

下述实验方案是证明本发明化合物不损伤运动技能或引起镇静的

一个方法。

将小鼠放在水平的棒上，棒以15转/分的速度转动，首先通过该方法筛选实验用小鼠。120秒钟内落下去的小鼠不再进行下步实验。

然后，符合上述标准的小鼠经皮下或经胃给与试验化合物，用量直至800 mg/kg。

30分钟后，将小鼠再放回到转动的水平棒上并观察90秒钟。

为了确定试验化合物是否无镇静作用和不损害运动技能，有必要根据上述Straub竖尾实验所得到的ED₅₀。说明本实验的结果。如果使大约二分之一小鼠从转动的棒上落下的剂量与使大约二分之一的小鼠不表现吗啡诱发的骶尾背肌收缩的剂量之间的比例为2:1或更大，则认为该化合物无镇静作用和不损害运动技能。

本发明化合物可以有多种给药途径。口服是有效的。本发明化合物还可非胃肠道给药（即皮下、静脉、肌肉或腹膜内注射）。

本发明化合物一般以非胃肠道给药为宜。给与该化合物的量可根据病体的情况、给药方式及需治疗的病情轻重而不同。可能每日需要多次给与该化合物，并将随病体情况及给药方式而变化。

虽然每个病体所需的剂量不同，但不管是口服还是非胃肠道给药，本发明化合物每日的剂量范围一般在0.1~200 mg/kg体重较好。不论本发明化合物是用作止痛药还是用作肌肉松弛剂，此剂量范围都是合适的。

本申请中所用的术语“病体”是指温血动物。因此，本发明化合物对缓解鸟类（如鸡和火鸡）或哺乳类动物（如人、灵长目动物、羊、马、牛、猪、狗、猫、大鼠及小鼠等）的疼痛和肌肉痉挛都是有效的。

对于口服给药，可将本发明化合物配制成固体或液体制剂，如胶

囊剂、丸剂、片剂、锭剂、熔融剂 (m e l t s)、粉剂、悬浮剂或者乳剂。固体单位剂型可为含有表面活性剂、滑润剂及内填料 (如乳糖、蔗糖和玉米淀粉) 的普通明胶胶囊或者是缓释制剂。另一具体实例是式 1 - V 化合物可以和合适的片剂基质 (如乳糖、蔗糖和玉米淀粉) 与粘合剂 (如阿拉伯胶、玉米淀粉、或明胶)，崩解剂 (如马铃薯淀粉或藻酸) 以及滑润剂 (如硬脂酸或硬脂酸镁) 一起压片。液体制剂可通过溶解有效成分于药学上适用的水性或非水性溶剂中而制得液体制剂中还可含有本领域中已知的混悬剂、甜味剂、矫味剂及防腐剂。

对于非胃肠道给药，可将本发明化合物溶解在生理上适用的药用载体中，以溶液或混悬液给药。适用的药用载体的实例有水、盐水、葡萄糖液、果糖液、乙醇，或者动物、植物或合成的油。药用载体中可以含有本领域已知的防腐剂、缓冲剂等。

为进一步说明本发明，特给出如下实例。然而，不应该将它们理解为是对本发明范围的限制。

实例 1

本实例的目的在于说明一种制备 1, 4 - 二取代 - 哌啶基二酮、2 - [4 - (4 - (4 - 氟苯甲酰基) - 1 - 哌啶基) - 1 - (4 - 氟苯基) - 乙酮盐酸盐的方法。

将 35.2 g (140 m m o l) 4 - 氟苯基 - 4 - 哌啶基酮盐酸盐、27.6 g (160 m m o l) 2 - 氟 - 4' - 氟苯乙酮、30 g (300 m m o l) 碳酸氢钾以及 0.1 g 碘化钾的混合物加到 300 m l 甲苯和 20 m l 水中。该混合物回流搅拌 24 小时。

然后，冷却反应混合物，分出有机层并保存以备进一步纯化。水层再另外用甲苯萃取，分出有机层并保存以备进一步纯化。

将有机层合并，用无水硫酸镁干燥，然后过滤。得到的滤液用氯化氢气体处理并冷却至0℃左右。

过滤出生成的沉淀并以甲醇和2-丁酮的混合液重结晶，得到2-[4-(4-氟苯甲酰基)-1-哌啶基]-1-(4-氟苯基)-乙酮盐酸盐，其熔点为236~237℃。

实例2

本实例的目的在于说明一种制备1,4-二取代-哌啶基二醇、2-(4-氟苯基)-4-[4-(4-氟苯基)羟甲基]-1-哌啶乙醇的方法。

按实例1所述的方法制得75.0g(200mmol)2-[4-(4-氟苯甲酰基)-1-哌啶基]-1-(4-氟苯基)-乙酮盐酸盐。将其溶解在1500ml甲醇中。在1.5小时内向混合物中分批加入37.5g(1000mmol)硼氢化钠。然后将该混合物搅拌过夜。

然后，用500ml水稀释反应混合物并搅拌1.5小时。在减压下通过旋转蒸发除去大约1500ml甲醇。用氯仿萃取得到的混合物。

分出有机层，用硫酸镁干燥，然后过滤。通过旋转蒸发浓缩滤液，直至得到油状物。

将该油状物溶于500ml异丙醇中并冷却至0℃左右，得到沉淀物。

滤出得到的沉淀物，得到2-(4-氟苯基)-4-[4-(4-氟苯基)羟甲基]-1-哌啶乙醇，其熔点为103~105℃。

实例3

本实例的目的在于说明一种制备1,4-二取代-哌啶基二醇、

α - (4 - 氟苯基) - 4 - (羟基苯基甲基) - 1 - 哌啶乙醇的方法。

首先，用下列方法制备起始原料 1，4 - 二取代 - 哌啶基二酮、2 - (4 - 苯甲酰基 - 1 - 哌啶基) - 1 - (4 - 氟苯基) - 乙酮盐酸盐。

向 5.0 g (26.4 mmol) 苯基 - 4 - 哌啶基 - 酮和 5.5 g (31.7 mmol) 2 - 氯 - 4' - 氟苯乙酮在 150 ml 甲醇中的溶液中加入 10 g (119 mmol) 碳酸氢钠。混合物在室温下搅拌 24 小时。

将此溶液用旋转蒸发器浓缩，然后用水稀释。用乙醚萃取混合物，分出得到的有机层，并以 10 % 盐酸水溶液洗涤。得到的含水层用碳酸钠碱化，然后用氯仿萃取。

分出得到的有机层，以硫酸镁干燥，过滤，然后用旋转蒸发器浓缩。浓缩物用氯化氢甲醇溶液处理，并用旋转蒸发器浓缩，得到固体。将此固体用甲醇 / 乙酸乙酯重结晶纯化。

得到 6.0 g 2 - (4 - 苯甲酰基 - 1 - 哌啶基) - 1 - (4 - 氟苯基) - 乙酮盐酸盐，其熔点为 228 ~ 233 °C。

将 2.8 g 上面得到的 2 - (4 - 苯甲酰基 - 1 - 哌啶基) - 1 - (4 - 氟苯基) - 乙酮盐酸盐溶于 100 ml 甲醇中，然后加入 0.66 g 硼氢化钠。搅拌 24 小时后，该溶液用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。

分出得到的有机层，以硫酸镁干燥并过滤。得到的滤液用旋转蒸发器浓缩，得到固体。将该固体溶于乙酸乙酯 / 己烷中，通过重结晶得到所需产物。

得到 1.3 g α - (4 - 氟苯基) - 4 - (羟基苯基甲基) - 1 - 哌啶乙醇，其熔点为 114 ~ 116 °C。

实例4

本实例的目的在于说明一种制备1,4-二取代-哌啶基二醇、4-(羟基苯基甲基)- α -苯基-1-哌啶乙醇的方法。

将5.0g(26.2 mmol)4-羟基苯基甲基哌啶和4.1g(34.5 mmol)氧化苯乙烯的混合物于150 ml甲苯中回流24小时。然后该溶液用旋转蒸发器浓缩,用10%氯化氨水溶液稀释。

用乙醚萃取混合物。分离得到的含水层,用碳酸钠碱化,然后用乙酸乙酯萃取。

用硫酸镁干燥得到的有机层,与活性炭一起搅拌,过滤。用旋转蒸发器浓缩滤液,得到黄色固体。将此固体粗产物与环己烷和乙酸乙酯混合并用此介质重结晶,得到所需的产物。得5.5g4-(羟基苯基甲基)- α -苯基-1-哌啶乙醇,其熔点为104℃。

实例5

本实例的目的在于说明一种制备 α -芳基-4-芳酰基-哌啶乙醇、(3,4-二甲氧基苯基)[1-(2-(4-氟苯基)-2-羟乙基)-4-哌啶基]-甲酮的方法。

向1.0g(3.5 mmol)3,4-二甲氧基苯基-4-哌啶基酮盐酸盐和0.89g(7.6 mmol)氧化4-氟苯乙烯在100 ml甲苯的混合物中,加入0.44g(3.8 mmol)碳酸钾。

混合物于115℃回流48小时。用水洗涤得到的悬浮液,以硫酸镁干燥,过滤,然后用旋转蒸发器浓缩。得到的油状物经硅胶柱层析,用4%二乙胺的乙酸乙酯溶液作为洗脱剂。

得到的洗脱液用旋转浓缩器浓缩。得到的固体经乙酸乙酯和己烷

重结晶，得0.4g(3,4-二甲氧基苯基)[1-{2-(4-氟苯基)-2-羟乙基}-4-哌啶基]-甲酮，其熔点为132~136℃。

实例6

本实例的目的在于说明一种制备1,4-二取代-哌啶基二酮、2-(4-苯甲酰基-1-哌啶基)-1-苯基乙酮盐酸盐的方法。

将25.4g(130mmol)苯基-4-哌啶基酮、29.4g(150mmol) α -溴苯乙酮和20.9g(150mmol)碳酸钾在300ml甲苯中的混合物于室温下搅拌24小时。然后再回流24小时。

将反应混合物冷却至60℃，过滤，然后用旋转蒸发器浓缩至油状物。

将此油状物溶于乙醚中，用活性炭处理，过滤。滤液用氯化氢的乙酸乙酯溶液处理。过滤收集产生的沉淀，以甲醇-丁酮重结晶，得2-(4-苯甲酰基-1-哌啶基)-1-苯基-乙酮盐酸盐，其熔点为234.5~237℃。

实例7

本实例的目的在于说明一种制备1-(取代苯甲酰甲基)-4-羟基芳基甲基-哌啶、1-(4-氟苯基)-2-[4-[(4-氟苯基)羟甲基]-1-哌啶基]-乙酮对甲苯磺酸盐的方法。

向10.0g(47.8mmol)4-[4-氟苯基羟甲基]-哌啶和12.4g(71.8mmol)2-氯-4'-氟苯乙酮在300ml二氯甲烷的溶液中，加入10g(119mmol)碳酸氢钠和催化量的碘化钠。

回流24小时后，混合物用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，以硫酸镁

干燥，过滤，然后用旋转蒸发器浓缩，产生粘稠的油状物。

将此粘稠油状物用乙醚稀释，然后用对甲苯磺酸处理，生成沉淀。

过滤收集产生的沉淀，用乙酸乙酯/甲醇重结晶纯化。得到 1 - (4 - 氟苯基) - 2 - [4 - [(4 - 氟苯基)羟甲基] - 1 - 哌啶基] - 乙酮对甲苯磺酸盐，其熔点为 190 ~ 193 °C。