



[12] 发明专利申请公开说明书

C07D 211/60

C07D 211/78

A61K 31/44

[11] CN 86 1 07695 A

[43] 公开日 1987年5月13日

[21] 申请号 86 1 07695

[22] 申请日 86.11.7

[30] 优先权

[32] 85.11.8 [33] 美国 [31] 796,345

[32] 86.8.21 [33] 美国 [31] 897,308

[71] 申请人 沃纳-兰伯特公司

地址 美国密歇根州安阿伯·普利茅斯路2800号

[72] 发明人 迈克尔·R·帕维亚

[74] 专利代理机构 中国专利代理有限公司

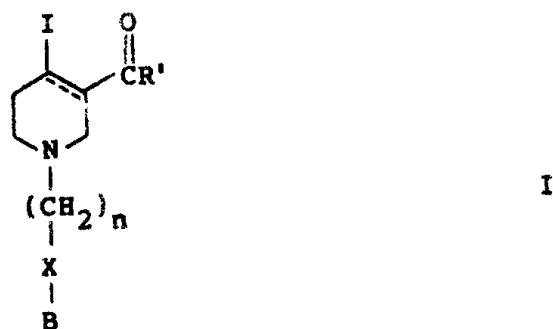
代理人 王 巍

[54] 发明名称 不同的氮-取代的3-哌啶羧酸或氮-取代的3-吡啶羧酸及它们的衍生物

[57] 摘要

本发明新化合物是3-哌啶甲酸类似物, 该类似物是γ-氨基丁酸吸收抑制剂, 用于治疗癫痫, 因而本发明也是药物组合及其它们的使用方法。

1. 一种化学式 I 的化合物或它的非对映异构体，或对映异构体，及其它们在药物上可接受的碱盐和酸加成盐



其中：n 是正整数 1, 2, 3 或 4, …… 是单或双键；

Y 是氢、羟基、或从 1 至 4 个碳原子的烷基，包括，当 …… 是双键时，Y 是氢或烷基；

R' 是羟基、低级烷氧基或 NR₁ R₂ 其中 R₁ 和 R₂ 各自为氢或低级烷基；

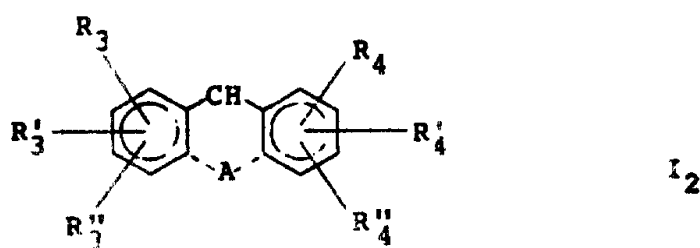
X 是氢、S(O)_Z 其中 Z 是 0, 1, 或 2 或 NR'' 其中 R'' 是氢或低级烷基；

B 是 (i)



其中 R₃、R'₃、R''₃ 各自为氢、卤素，三氟甲基、羟基、低级烷基、低级烷氧基、NR₅ R₆ 其中 R₅ 和 R₆ 各自为氢或低级烷基，或 SO₂ NR₅ R₆ 其中 R₅ 或 R₆ 如上述定义；及 D 是 2-或 3-噻吩基、2-, 3-或 4-吡啶基、或包括具有 1-4 个碳原子的烷基任意取代的 5-7 个成环碳原子的环烷基，特别是环己基，

(ii)



其中 R_3 、 R'_3 、 R''_3 、 R_4 、 R'_4 和 R''_4 各自为氢、卤素、三氟甲基、羟基、低级烷基、低级烷氧基、 NR 其中 R 和 R 如上述定义，或 SO_2 、 NR_5 、 R_6 其中 R_5 和 R_6 如上述定义，和 A 为没有或用下列任意的整个的键： $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_Z-$ 其中 Z 是 0、1 或 2，或 NR_7 其中 R_7 是氢或低级烷基。

2. 按权利要求1所述的化合物 其中， n 是 2、3、或 4 和 Y 是氢。

3. 按权利要求2所述的化合物，其中， B 是 I_1 。

4. 按权利要求2所述的化合物。其中， B 是 I_2 。

5. 按权利要求4所述的化合物，其中没有 A 。

6. 按权利要求4所述的化合物。其中 X 是氧。

7. 按权利要求4所述的化合物 其中 X 是 $S(O)_Z$ ，其中 Z 如上述定义。

8. 按权利要求6所述的化合物和形成 3-哌啶羧酸，1-(2-(双(4-氯代苯基)甲氧基)乙基)-或它的乙酯。

9. 按权利要求6所述的化合物和形成 3-哌啶羧酸，1-(2-(二苯基甲氧基)-乙基)-或它的乙酯。

10. 按权利要求6所述的化合物和形成 3-哌啶羧酸，1-(3-(二苯基甲氧基)-丙基)-或它的乙酯。

11. 按权利要求6所述的化合物和形成 3-哌啶羧酸，1-(2-

〔(3, 4-二氯-苯基) 苯甲氧基〕 乙基〕—或它的乙酯。

1 2 . 按权利要求6 所述的化合物和形成3-哌啶羧酸, 1—〔2-〔(4-氯代-3-(三氟甲基) 苯基) 苯甲氧基〕 乙基〕—和它的乙酯。

1 3 . 按权利要求6 所述的化合物和形成3-哌啶羧酸, 1—〔2-〔(5H-二苯并-(a,d)-环庚烯-5-基氧) 乙基〕〕, 和它的乙酯。

1 4 . 按权利要求6 所述的化合物和形成3-哌啶羧酰胺, R(-) 1—〔2-〔双(4-氯代苯基) 甲氧基〕 乙基〕—和它的单盐酸盐。

1 5 . 按权利要求6 所述的化合物和形成3-哌啶羧酰胺, 1—〔2-〔双(4-氯代苯基)-甲氧基〕 乙基〕—, 和它的单盐酸盐。

1 6 . 按权利要求6 所述的化合物和形成3-哌啶羧酸, 1—〔2-〔双(3, 4-二氯代苯基) 甲氧基〕 乙基〕—和它的盐酸盐。

1 7 . 按权利要求6 所述的化合物和形成3-哌啶羧酸, 1—〔2-〔双(4-甲基-苯基) 甲氧基〕 乙基〕—, 它的乙酯, 和它们的单盐酸盐。

1 8 . 按权利要求6 所述的化合物和形成3-哌啶羧酸, 1—〔2-〔2-〔双〔4-(三氟甲基) 苯基〕 甲氧基〕 乙基〕—1, 2, 5, 6-四氢。

1 9 . 按权利要求1 8 所述的化合物和形成它们的单盐酸盐。

2 0 . 按权利要求6 所述的化合物和形成3-哌啶羧酸, 1—〔2-〔双〔4-(三氟甲基) 苯基〕 甲氧基〕 乙基〕—。

2 1 . 按权利要求2 0 所述的化合物的盐酸盐。

2 2 . 按权利要求6 所述的化合物和形成3-吡啶-羧酸, 1—〔2-〔双〔4-氯代苯基〕 甲氧基〕—乙基〕—1, 2, 5, 6-四氢—。

2 3 . 按权利要求2 2 所述化合物的盐酸盐。

2 4 . 按权利要求7 所述的化合物和形成3 - 哌啶羧酸, 1 - (2 - ((二苯基甲基) - 硫) 乙基) 或它的乙酯。

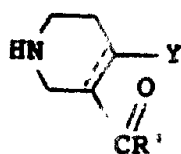
2 5 . 一种药物组成, 其中包括一个有效治疗量的按权利要求1 所述的化合物与药物上可接受的载体相结合。

2 6 . 一种在哺乳动物中治疗癫痫的方法, 其中包括以单位剂量形式给这种哺乳动物施用按权利要求1 所述的化合物的有效量的抗惊厥剂。

2 7 . 一种制备按权利要求1 所述的化合物的方法, 其中包括一个化学式(I) 的化合物与化学式(II) 的化合物起反应:



其中, B、X、和n 如上述定义, 和Q是氯、溴或 OSO_2R 其中R是甲基或甲基苯基,



III

其中....., Y和R' 如上述定义。

不同的氮一取代的3-吡啶羧酸或氮一取代的

3-吡啶羧酸及它们的衍生物

本发明是新化合物，该化合物是3-吡啶甲酸的类似物。本发明的类似物用于止痛的、抗精神病的、抗惊厥的、解痉的，它们具有抗焦虑的活性及抗延顿氏午蹈病和帕金森氏综合症的症状，特别是抗惊厥的活性，提供了有效的广谱抗癫痫剂。

从而，本发明也是一个新的药物组合，在这里揭示了新化合物的使用方法。

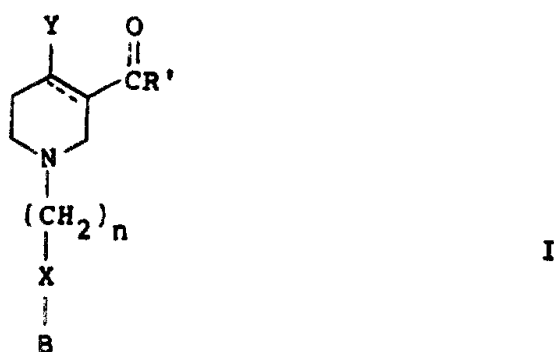
有关抗惊厥剂或抗癫痫的应用，尽管最恰当的使用了一些在美国市场上出售的抗癫痫药，但是这些药物不能控制许多癫痫病人的发作，而剩下来的仅仅是病人要付出受严重毒付作用的代价。在70年代初期，当时美国市场上出售初期的抗癫痫药，但并没有发表令人信服的证据说明此种药物控制了超过50%的癫痫发作或使超过75%的癫痫病人好转。自从那时以来另外几种药物的问世和使用，从而增加了对许多病人发作的控制。虽然现行的药物有益的作用，但是我们还需要有一些具有更多选择性抗惊厥作用而毒性小的新颖抗癫痫药。（R.L.Krall等于1978发表在“癫痫”19期 409页）。

W.S.Schwark 和W.Löscher 于1985年发表在Naunyn Schmiedeberg的药物学案卷 329期第 367-371页，文章题名“在Amygdaloid Kindld鼠中两种新的 γ -氨基丁酸吸收抑制剂和“安定”抗惊厥作用的比较”。对 $n-(4, 4\text{-二苯基}-3\text{-丁基})$ 3-吡啶甲酸及3-吡啶甲酸，在已知化合物中对抗惊厥作用作了比较。

此外，Schwar和Losher引证了上述见解，在英国专利申请号0066456 中揭示了N-取代的氮杂杂环羧酸和它们的酯，即上面讨论的：1 —(二苯烷基) —3 —哌啶羧酸衍生物，它抑制神经原和 / 或神经胶质的γ —氨基丁酸(G A B A) 的吸收，在英国专利0066456 中特别揭示了此类化合物的用途，用于治疗焦虑、癫痫、肌肉和运动障碍或精神与镇静障碍，并有止痛和镇静作用。

本发明化合物基本上不同于在英国专利申请号0066456 中公布的化合物，它们的区别在于一种哌啶基和芳基取代基之间的部份不同。因此，本发明的化合物不用上述英国专利的方法来制备。

本发明涉及具有化学式(I) 的化合物及其它它们在药物上可接受的碱盐和酸加成盐：



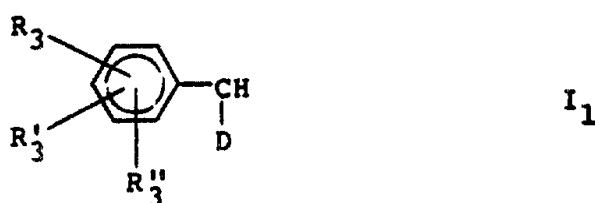
其中：n 是1 , 2 , 3 或4 的正整数， $\cdots\cdots$ 是单键或双键，

Y是氢、羟基、或包括从1 —4 个碳原子的烷基，而当 $\cdots\cdots$ 是双键时，Y则是氢或烷基，

R' 是羟基，低级烷氧基或NR₁，R₂ 其中R₁ 和R₂ 独立地为氢或低级烷基，

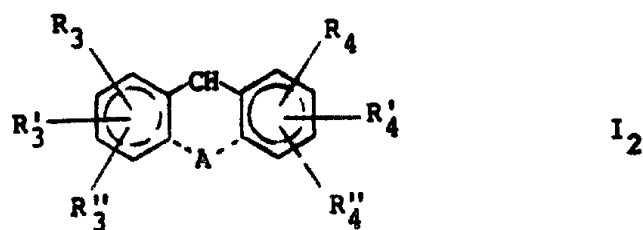
X是氧，S(O)_Z 其中Z为0 , 1 或2 , 或NR'' 其中R'' 为氢或低级烷基，

B是(i)



其中 R_5 , R_5' , R_5'' 独立地为氢、卤素、三氟甲基、羟基、低级烷基、低级烷氧基, NR_5 R_6 (其中 R_5 和 R_6 独立地为氢或低级烷基), 或 SO_2 NR_5 R_6 (其中 R_5 或 R_6 与前面所述定义相同), 及 D 是 2- 或 3- 噻吩基或 4- 吡啶基, 或包括被 1-4 个碳原子的烷基任意取代的具有 5 到 7 个碳原子的环烷基, 尤其是环己基,

(ii)



其中 R_3 , R_3' , R_3'' , R_4 , R_4' 和 R_4'' 独立地为氢、卤素、三氟甲基、羟基、低级烷基、低级烷氧基, NR_5 R_6 (其中 R_5 和 R_6 与上述定义相同) 或 SO_2 NR_5 R_6 (其中 R_5 和 R_6 与上述定义相同); 及 A 可以没有亦可以是下列任意的整体的键 “— CH_2 —”, “— CH_2CH_2 —”, “— $CH=CH$ —”, “— O —”, “— $S(O)_Z$ —” (其中 Z 是 0, 1, 或 2) 或 NR_7 (其中 R_7 是氢或低级烷基), 或它的非对映体, 或对映体,

尤其, 本发明较好的化合物是那些其中 B 为 I 式及不存在 A 的化合物。

本发明更好的化合物是化学式 I 的化合物, 其中 Y 是氢, n 是 2, X 是氧, 和 B 是 I₂ 式其中不存在 A 及 R_3 和 R_4 是卤素或三氟甲基, 并且 R_3' , R_3'' , R_4' , R_4'' 都为氢。此外, 在化学式 I 的更好的化合物中是那些化合物, 其中, 如有可能, 例如: 当 --- 是单键, 是 R(—) 光学异构体, 那么就存在两个光学异构体, 因为化学式 I 的含氮环上有一个不对称碳原子, R(—) 光学异构体是更有光学活性的异构体。

本发明最好的化合物是 1 — (2 — (双 (4 — (三氟甲基) 苯基)

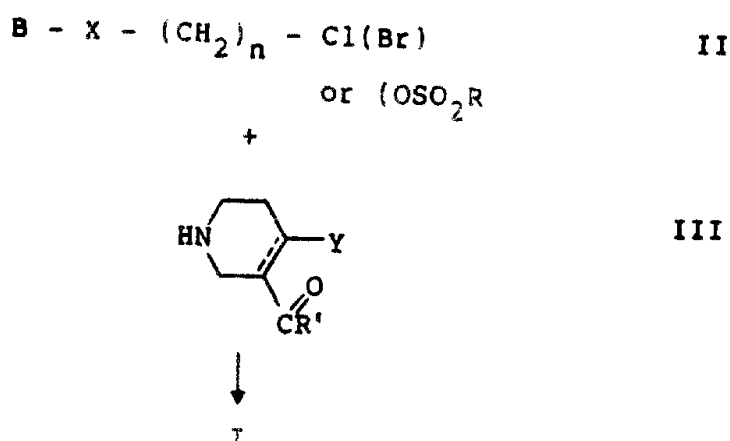
甲氧基) 乙基) —3—吡啶羧酸。

化学式 I 的化合物可以与有机的或无机的酸或碱形成药物上可接受的盐。

例如：所说的碱性化合物的酸加成盐可以用下述两种方法制备：其一是将游离碱溶解在含有适宜酸的水溶液或含水醇溶液或其它合适的溶剂中，然后蒸发溶剂而得到盐；其二是将游离碱与酸在有机溶剂中反应在这种情况下 可以直接分离盐或可以浓缩溶液而得到。

本发明的化合物可以含有不对称碳原子，本发明包括单一的非对映异构体或对映异构体及它们的混合物。单一的非对映异构体或对映异构体可以用本技术领域已知的方法来制备或分离，例如：这里描述了关于制备在化学式 I 的化合物中吡啶环3—位上的一个光学活性碳原子，可以用化学式 III 的一个有光学活性的 N—无取代基的含氮杂环羧酸或酯作为反应中的原料，可以提供解析的在吡啶取代基上有光学活性的碳原子，参见 Ackerman, A.N. 和 Dejungh, D.K. 于1951年发表在 “Recevil Travaux de Chemiques ” 第70卷 599— 916页上的文章。

本发明也涉及制备化学式 I 的化合物的方法，其中包括化学式 II 的适当的化合物，该化合物有氯、溴或 OSO_2R (其中 R 是甲基、甲基等)。在末端位置及其中 X、n 和 B 的定义如上所述，与一个有化学式 III 的适当取代的吡啶起反应，该吡啶化合物中……、Y 和 R 的定义如上所述，一般按下列反应示意图进行：



在某些情况下，上述方法中的中间体Ⅱ和Ⅲ的氮或氧原子必须用已知的适当保护基团加以保护。在氧或氮原子上引进或去除这类适当的保护基团是在有机化学领域内众所周知的，可以参见(1)J.F.W.Mcomie编辑的“在有机化学中的保护基团”(纽约,1973)第43, 95 页

(2)J.F.W.Mcomie “有机化学的进展”第3 期第 191— 281页(1963);

(3)R.A.Borssenas “有机化学的进展”第3 期第 159— 190页(1963);

和(4)J.F.Mcomie, “化学和工业”第 603页(1979)。

适当的氧保护基团的例子是：苄基、叔丁基二甲基甲硅烷基、甲基、异丙基、乙基、叔丁基、乙氧基乙基等。关于含N—H部份的保护在这里描述的制备本发明化合物的方法中某些是必须的，适当的氮保护基团是：苄基、三苯甲基、三烷基甲硅烷基、三氯代氨基甲酸乙酯、三氯代乙氧羰基、乙烯氧基氨基甲酸乙酯、三氯代乙氧羰基、乙烯氧基氨基甲酸酯等。

在此叙述的制备本发明化合物的方法中，需要保护基团通常是被有机化学领域的技术人员完全公认的，因此，本文许可的方法虽然没有明显地说明，但使用适当的保护基团已由制备方法示意图作了必要的暗示。

例如，在示意图中表明的反应，化学式Ⅲ的化合物可以要求R' 被一个保护基团取代，然后反应得到化学式Ⅰ的化合物，其中R' 如上述定义。

这里叙述的反应产物可以用通常的方法来分离，如萃取、蒸馏、色层分离等的方法。通常，原料是已知的，可以从市场上买或用已知的方法合成。

本发明进一步包括一个药物组合，包括由一个止痛的、抗精神病的、抗惊厥的、解痉的、抗焦虑的或抗廷顿氏午蹈病及帕金森氏综合症症状的对疾病有效量的化学式Ⅰ化合物与药物上可接受的载体。

最后，本发明涉及治疗哺乳动物其中包括人类因疼痛、精神病、惊

厥、痉挛发作、焦虑或肌肉及运动障碍的痛苦，可以对这些哺乳动物以单位剂量形式，施用有效量的如上述定义的化学式 I 的化合物。

这里用术语“卤素”在化学式 I 的化合物中定义包括氟、氯、溴和碘。

术语“低级的”是关于以直链或支链方式连结的具有 1—4 个碳原子的烷基或烷氧基，包括如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基等。

通常，化学式 I 的化合物是将化学式 II 的化合物与化学式 III 的化合物（其中 R' 是低级烷氧基）的混合物，在如：丙酮、2—丁酮、N，N—二甲基甲酰胺等的溶剂中，在合适的碱如：碳酸钠或碳酸钾存在下进行回流而制备的。然后将上述产品，即分子式 I 的化合物（其中 R' 是低级烷氧基），用氢氧化锂与甲醇、乙醇等溶剂处理，可以随意地转化成化学式 I 的化合物，其中 R' 是羟基。接着，化学式 I 的化合物（其中 R' 是 N R₅ R₆，式中 R₅ 和 R₆ 如上述定义），可以用有机酸与化学式 N H R₅ R₆ 反应的那些已知的类似方法来制备。

在上述化学式 I 的化合物制备方法中，原料通常是已知的，市售能得的或可以用已知的或类似的已知方法来制备。

化学式 I 的化合物其药理活性试验用三个操作步骤是已知的，市售能得的或可以用已知的或类似的已知方法来制备。

化学式 I 的化合物其药理活性试验用三个操作步骤，首先分析神经传递介质 γ -氨基-丁酸（GABA）进入鼠海马（脑）组织的切片吸收情况此一种组织的切片是在玻璃试管内用类似于在前面引用的参考文献中由 Schwark 及 Loscher 叙述的方法进行孵化，这个试验方法将在下面的文章中叙述。

取雄性的长伊凡斯鼠（200—300克），用断头术处死，迅速地移出脑并解剖出脑海马。在 McIlwain 组织切片机上切割成 0.1— $\times$ 0.1 毫米的

切片，并分散于冰冷的克雷布斯氏—林格氏HEPES(N—2—羟基乙酯哌嗪乙烷硫酸)的缓冲介质中，正常的缓冲介质由列组成：氯化钠(119毫克分子)、氯化钾(4.75毫克分子)、氯化钙(1.25毫克分子)、磷酸二氢钾(1.20毫克分子)、硫酸镁(1.18毫克分子) HEPES(N—2—羟基乙酯哌嗪乙烷硫酸)(22毫克分子)、EDTA(乙二胺四乙酸)(0.03毫克分子)、维生素C(0.6毫克分子)及葡萄糖(10毫克分子)，用3.0克分子的Tris HCl调节pH到7.2，用正常介质洗2次，将10毫克组织在3毫升容积的介质中，于没有试验化合物存在的情况下，在37℃孵化15分钟。³H—γ—氨基丁酸(80.8立方英寸/毫克分子，最后浓度为0.05微克分子)加到每一个烧瓶中去，容许通过2分钟时间的吸收。在吸收终止时，将样品迅速通过Whatman GF/F过滤器过滤，并用5毫升冰冷的0.9%氯化钠溶液洗一次，将滤液与组织放进含有2毫升的闪烁容器内，并让其在加入闪烁射流及样品计数之前至少放置60分钟。空白组的处理方法与其它样品类似，但在整个实验中放于冰上，实验结果以对照(没有药物存在)百分比或IC₅₀值来表示。

7个化合物的试验结果在下列表中表明，所有的7个化合物在与药理作用有关的浓度时，抑制GABA(γ—氨基丁酸)接合的(取决于钠)吸收。

表I，在体外在不同浓度的各种化学式I的合成化合物存在下，γ—氨基丁酸(GABA)吸收入鼠脑海马的棱晶的情况

实施例化合物	IC ₅₀ 计算的抑制浓度中值 (50 %)
VII	3.0 μ M
VIII	0.29 μ M
VI	11.0 μ M
I	12.0 μ M
II	35 μ M (估计)
IV	60 μ M (估计)
X	0.86 μ M
XVII	0.45 μ M
XVIII	0.7 μ M
XIX	0.1 μ M

第二个药理试验是测定一般癫痫发作的试验动物最大的电休克阈值，该测定方法类似于S.G.等人在“药理学和实验治疗”杂志232,(3):741—45(1985)发表的文章“苯妥英、乙琥胺、和Valproate 在抗惊厥活性方面的刺激强度效应”。这个试验方法将在下文叙述。

在试验前允许给雄性 C F鼠 (22—30克) 自由进食与饮水。为了筛选，以5个鼠作为一组，腹膜内给予剂量为30,100和 300毫克 / 公斤的化合物，然后分别在给药后的 0.5、 2.0和 4.0小时进行试验。药物可以溶解在 0.9的盐水中或混悬于 0.2% 的甲基纤维素溶液中，角膜电极使动物休克 (见下文) 并可以观察到出现后肢伸肌强直的癫痫发作，如果没有出现后肢伸展则就可以看作为是抗惊厥效应。

电休克装置以每 0.2秒14毫安 (峰至峰) 的波流，释放60赫兹正弦波。在该操作中，用14毫安的电流强度对未处理过的鼠大约95% 能产生强直伸肌癫痫发作，但上述电流强度仅仅是稍高于伸肌强直作用的阈值。将每个试验的化学式 I 的化合物，给动物施用后，于30分钟时测试动物预防惊厥发作的数目总结列于表 II 中 (用2个剂量水平)。

表Ⅱ 电休克阈值数据

实例化合物	预防惊厥发作的动物数目	
	100毫克 / 公斤	30毫克 / 公斤
I	3/5	0/5
II	4/5	1/5
III	0/5	0/5
IV	1/5	0/5
V	2/5	0/5
VI	4/5	4/5
IX	4/5	3/5
X III	2/5	2/5
X	5/5	1/5
XI	2/5	1/5
X VI	5/5	4/5
X VII	5/5	5/5
X IX	5/5	4/5

第三个药理试验是按照R.L.Kralj 等在“癫痫”杂志19:409(1987)上所述的方法完成。在这里可以结合作为参考。在本操作中，药物是用减少当鼠以皮下施用亚戊基四氮唑(85毫克 / 公斤)后产生的阵挛性惊厥发作的阈值来试验的。由于不存在典型惊厥发作，此种化合物是普遍接受的样本。化合物在腹膜内(I P)或口服施用后进行第三个试验的结果列于下面表Ⅲ中。

表 II 化学式 I 的化合物在鼠皮下施用亚戊基四氮唑惊厥发作试验时的作用

实例化合物 半数有效剂量值 试验时间 化合物施用于鼠的方法
(ED_{50})

VII	1.9毫克 / 公斤	30分	腹膜内
VIII	0.54毫克 / 公斤	120分	口服
XVII	0.50毫克 / 公斤	120分	口服

这样，化学式 I 的化合物其作为药理试剂的活性价值，特别是在哺乳动物中，包括人类中，用于治疗惊厥发作的作用已在上述标准操作中证明了。术语“惊厥发作”意思是指过度和同步神经活性混乱了正常的神经功能。

具有化学式 I 结构的化合物是可以制备的，并可以广泛的多种剂量形式施用。

本发明叙述了从化合物制备的药物组合，其中药物上可接受的情性载体可以是固体或液体。固体形式的制剂包括粉末、片剂、可分散颗粒、胶囊、扁囊剂和栓剂。固体载体可以是一种或多种物质，它们也可以用作稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、混悬剂、粘合剂或片剂崩解剂，还可以是包胶材料。在粉末中，载体是精细分割的固体，它与精细分割的化学式 I 的活性化合物混合。在片剂中，活性化合物与具有必需的粘合性质的载体以适当比例混合并压制成所希望的形状和大小。在粉末和片剂中最好含有从5 % 或10 % 至约70 % 的活性成份。合适的固体载体是：碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。术语“制备”是意图包括活性化合物与作为载体的包胶材料一起的配制，提供一个胶囊，在胶囊中活性组份（有或者没有其它载体）被载体包住，载体就是如此地与活性组分结合在一起的。类似的，包括扁胶囊。片剂。

粉末、扁胶囊和胶囊可用于适于口服给药的固体剂量形式。

液体形式的制剂包括溶液、悬浮液和乳浊液。用作不经肠道的注射用的水或水-丙二醇溶液可以作为提到的一个例子，液体制剂也可以，在含水的聚乙二醇溶液中配制成溶液。适于口服的含水溶液可以用这样的方法制备：将活性组份溶于水中，按需要加入适当的助色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂，适于口服的含水混悬液可以将精细分割的活性组份与粘性材料一起分散在水中，粘性材料是指天然的或合成的胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和其它众所周知的混悬剂。最好，药物制剂是以剂量的形式，在这样的形式中，制剂再细分成含有适量活性组份的单位剂量形式，单位剂量形式可以成为一种包装好的制剂，包装内含有许多单个量的制剂，例如：包装的片剂、胶囊及在药瓶或安瓿中的粉末，单位剂量形式也可以是胶囊、扁胶囊或片剂或可以是以包装形式装有适当数量任何这些剂形的药剂。

在制剂的单位剂量中活性化合物的量可以不同或者可以调节为每天每公斤以1毫克至约300毫克。每天的单位剂量最好是每公斤约从1毫克至50毫克的范围。然而，根据病人的需要，根据被治疗的情况的严重程度及所使用的化合物剂量可以是不同的。对于特殊情况时适当剂量的确定是技术领域范围内的事。通常，在治疗初期时用的剂量比较小，低于化合物的最佳剂量，其后逐渐增加剂量直到达到在当时环境下的最佳效果。为方便起见，如果希望的话，每天的总剂量可以分开并在白天分成多次给药。

下面的实例将说明制备本发明化合物的最好方法，但并不受这些例子限制。

制备 I [(3-溴代丙氧基)亚甲基]双-苯(化学式 II 的一种化合物，其中 n 是 3， X 是氧， B 是式 I_a 其中没有 A ，及 R_3 、 R_3' 、 R_3'' 、 R_4 、 R_4' 与 R_4'' 为氢)

取一个在50毫升甲苯中含有20克3-溴-1-正丙醇的溶液，用2毫升浓硫酸处理，加热至65℃，在此温度下滴加加热的二苯基甲醇29.5克，将混合物在65℃搅拌4小时，冷却，用水洗，用氯化钙干燥，真空浓缩，减压蒸馏得产品，〔3-溴代丙氧基〕亚甲基〕双苯。

核磁共振与分析数据与制备I预期的产品相符。

制备II〔〔2-氯代乙氧基〕亚甲基〕双苯（化学式II的一种化合物，其中n是2，X是氧，B是式I_x其中没有A，及R₃、R₃'、R₃''、R₄、R₄'和R₄''是氢）

向在35毫升甲苯中含有3.6克2-氯乙醇的溶液中，于约50℃在经过40分钟时间的情况下，滴加在6.5毫升甲苯中含有二苯基甲醇的热溶液，加毕，将反应物在90℃加热4小时，冷却反应物，甲苯层用水洗三次以除去硫酸，用氯化钙干燥，蒸去甲苯后的残余油经真空蒸馏得一个油状物，蒸去甲苯后的残余油经真空蒸馏得一个油状物，沸点130—132℃/0.7毫米汞柱，核磁共振谱与预期产品〔〔2-氯代乙氧基〕亚甲基〕双苯〕相符，该化合物不同进一步纯化即可使用。

制备III〔〔2-氯代乙氧基〕〔3,4-氯代苯基〕-苯〕甲烷（化学式II的一种化合物，其中n是2，X是氧，B是或I_x其中没有A，R₃和R₃'是3,4-二氯及R₃''、R₄、R₄'和R₄''是氢。

步骤A:

于室温，将3,4-二氯二苯甲酮（8.25克）放入100毫升乙醇中，然后向溶液中加入0.33克四氢硼钠，搅拌反应3小时，薄层层析（硅胶）显示存在一些酮（洗脱液为20%乙醚，80%环己烷），再加入约0.1克的四氢硼钠，将其搅30分钟，当二苯甲酮耗尽时，加入少量少破坏过剩的四氢硼钠。加入1当量的氢氧化锂，溶液在蒸气浴加热10分钟，冷却，然后蒸发至半固体，将此固体溶于乙醚并用水、食盐水洗、用硫酸镁干燥，蒸发至成油状物，用气相色谱测得纯度为98%，核磁共振谱与预期

产品3, 4-二氯-2-苯基苯甲醇很好地相符, 产品不用进一步纯化就可使用。

步骤 B:

取2-氯代乙醇(3.58克)溶于50毫升甲苯中, 将此溶液放入一个配有机机械搅拌、滴液漏斗和冷凝管的三颈瓶中, 然后向甲苯溶液中加入催化量(1克的浓硫酸, 将混合物加热至55℃, 取按步骤A制备的那样, 将3, 4-二氯- α -苯基甲醇(7.5克)溶于15毫升的甲苯溶液, 在经过30分钟的时间加入反应液中, 然后将该反应物于85℃加热12小时, 冷却反应混合物, 用甲苯稀释, 用水及食盐水洗, 用硫酸镁干燥, 蒸发溶剂后得到9.45克油, 该油经色谱分析纯度为90%, 核磁共振光谱表示与预期的〔(3-氯代乙氧基)(3, 4-二氯苯基)(苯基)〕甲烷相符, 产品不用进一步纯化就可使用。

制备IV 2-〔(二苯基甲基硫)乙醇(化学式II的一种化合物, 其中n是2, X是硫, B是式I₂ 其中没有A, R₃、R₃'、R₃''、R₄、R₄'和R₄''是氢)

将叔丁醇钾(2.24克)加入硫醇, α -苯基苯基甲硫醇(4克)溶于40毫升乙醇的溶液中。于经过50分钟的时间向在回流温度下搅拌溶液中非常慢地加入2-氯代乙醇(1.61克)。将这些混合物再回流30分钟, 冷却、过滤, 蒸发乙醇后剩余的油经硅胶色层层析(洗脱液: 30%醋酸乙酯: 70%环己烷)得到希望的产品: 2-〔(二苯基甲基)硫〕乙醇3.6克, 熔点35℃。

实例I 3-吡啶羧酸1-〔2-〔双-(4-氯代苯基)甲氧基)乙基〕-乙酯(化学式I的一种化合物, 其中Y是氢, R'是乙氧基, n是2, X是氧, B是式I₂ 其中没有A, R₁与R₄各为4-氯, R₂'、R₃''、R₄'和R₄''是氢)

将按上述制备II得到的〔(2-氯代乙氧基)-亚甲基〕双〔4-

氯代苯) (11.02克), 3-吡啶羧酸乙酯 (5.49克), 碘化钾 (0.3克) 和碳酸钾 (9.73克) 放入 120毫升丙酮中, 回流约63小时。用薄层层析 (硅胶, 洗脱液: 30% 磺酸乙酯: 70% 环己烷) 监察反应的完成。反应混合物冷却, 除去丙酮, 残余油溶于乙醚, 用水及食盐水分别洗涤, 然后用硫酸镁干燥, 蒸去乙醚得到油 (16克), 经硅胶色层层析, 用25% 磺酸乙酯: 75% 环己烷作洗脱剂, 得到希望的产品: 3-吡啶羧酸, 1-〔2-〔双(4-氯代苯基)甲氧基〕乙基〕-, 乙酯8.13克, 收率55%, 核磁共振谱与预期产品相符

C H N 总 Cl

元素分析: 计算值: 63.31 6.24 3.21 16.25

实测值: 62.88 6.35 3.02 15.85

实例 II 3-吡啶羧酸, 1-〔2-〔二苯基甲氧基〕乙基〕-乙酯, (化学式 I 的一种化合物, 其中 Y 是氢, R' 是乙氧基, n 是 2, X 是氧, B 是式 I 其中没有 A, R₃、R₃'、R₃'', R₄、R₄' 和 R₄'' 是氢)

按上述制备 II 所得的〔(2-氯代乙氧基)亚甲基〕双〔苯〕(4.37克) 3-吡啶羧酸乙酯 (2.78克), 碳酸钾 (4.92克) 和碘化钾 (0.07克) 在丙酮中回流5天, 薄层层析 (硅胶, 洗脱液: 30% 醋酸乙酯: 70% 环己烷 (显示形成产品, 但还存在显著量的未反应的卤化物, 将反应物过滤, 蒸发丙酮得到油, 经硅胶色层层析 (洗脱液: 25% 醋酸乙酯: 75% 环己烷)。核磁共振与设想的结构相符, 色层层析后得到 1.8克 3-吡啶羧酸, 1-〔2-〔二苯基甲氧基〕-乙基〕-, 乙酯。

C H N

元素分析: 计算值: 75.17 7.95 3.81

实测值: 75.40 7.92 3.99

实例Ⅲ 3-吡啶羧酸, 1-〔3-〔(二苯基甲氧基)丙基〕-乙酯。(化学式I的一个化合物其中Y是, R'是乙氧基, X是氧, n是3, B是式I₂ 其中没有A, R₃, R₃', R₄, R₄'和R₄'是氢)

将按上述制备I所得的〔(3-溴丙氧基)亚甲基〕双〔苯〕(10克), 3-吡啶羧酸乙酯(5.2克, 碳酸钾(10克), 碘化钾(0.1克)的混合物放入150毫升丙酮中于回流温度加热并搅拌, 用薄层层析(硅胶)监查反应的完步。混合物回流30小时, 冷却、过滤、真空浓缩滤液得黄色油(15克), 该油用石油醚(P.E)研制、过滤, 将此石油醚溶液浓缩成8克清彻的无色的油, 经硅胶色层层析纯化(洗脱液: 10%二乙基醚: 90%环己烷)将4.5克油。核磁共振谱与预期产品相符。然后将1.5克油溶于异丙醇, 用异丙醇盐酸处理, 用乙醚稀释、冷却、过滤、在40℃真空干燥得希望的产品: 3-吡啶羧酸, 1-〔3-〔二苯基-甲氧基〕丙基〕-乙酯单盐酸盐, 熔点 157—158℃。

C H N

元素分析: 计算值: 68.97 7.72 3.35

实测值: 69.05 7.74 3.33

实例Ⅳ 3-吡啶羧酸, 1-〔2-〔(二苯基甲基)硫〕乙基〕-, 乙酯(化学式I的一种化合物其中Y是氢, R'是乙氧基, n是2, X是硫, B式I₂ 其中没有A, R₃, R₃', R₃', R₄, R₄'及R₄'是氢)

将按上述制备Ⅳ得到的2-〔(二苯基甲基)硫〕乙醇(3克溶于25毫升二氯甲烷中, 然后加入三异丙胺(3.2克), 混合物冷至-10℃, 加入甲基磺酰氯1.4克, 混合物在-10℃搅拌1小时, 然后在室温搅拌4天, 溶剂蒸发后残余物为油, 经硅胶色层层析, 用洗脱液: 70%己烷30%醋酸乙酯: 2%三乙胺洗脱, 得到纯的产品: 3-吡啶羧酸, 1-〔2

—〔(二苯基甲基)硫〕乙基—, 乙酯, 熔点58—65℃, 吸率55%。核磁共振谱与预期产品相符。

C H N

元素分析: 计算值: 72.02 7.62 3.65

实测值: 71.92 7.70 3.43

实例 V 3—哌啶羧酸, 1—〔2—〔(3, 4—二氯苯基)〕苯甲氧基〕乙基, 乙酯(化学式 I 的一种化合物, 其中 Y 是氢、R' 是乙氧基, n 是 2, X 是氧, B 是式 I 其中没有 A, R₃'、R₄、R₄'、R₄' 是氢, 及 R₃ 与 R' 是 3, 4—二氯)

将 3—哌啶羧酸乙酯(4.25克)及〔(2—氯代乙氧基)(3, 4—二氯代苯基)—(苯基)〕甲烷(8.5克)溶于 N, N—二甲基甲酰胺(DMF)(100毫升)在碳酸钾(9.33克)和催化量的碘化钾(0.5克)存在下于 100℃加热, 反应混合物加热约 17 小时, 经色层层析(硅胶, 洗脱剂: 98% 氯仿、2% 甲醇)得到 7.3 克产品。不纯的产品油再经硅胶色层层析, 用 75% 氯仿: 25% 醋酸乙酯洗脱, 得到 5.38 克微黄色的油, 核磁共振谱与预期产品相符, 3—哌啶羧酸, 1—〔2—〔(3, 4—二氯苯基)苯甲氧基〕乙基〕, 乙基酯。

C H N 总氯

元素分析: 计算值: 63.31 6.24 3.21 16.25

实测值: 63.14 6.18 3.24 16.23

实例 VI 3—哌啶羧酸, 1—〔3—二苯基甲氧基〕丙基—, 单盐酸盐, (化学式 I 的一种化合物, 其中 Y 是氢, R' 是羟基, n 是 3, X 是氧, B 是式 I 其中没有 A, 及 R₃、R₃'、R₃'、R₄、R₄' 及 R₄' 是氢)

将按上述实例 III 所得的 3—哌啶羧酸, 1—〔3—(二苯基甲氧基)

丙基) —, 乙酯, 氢溴酸盐 (15克) 溶于水中, 用碳酸氢钠处理产生游离碱, 用乙醚提取, 干燥, 浓缩至10克油, 溶于 100毫升甲醇并用11.8毫升1 当量的氢氧化锂处理, 室温搅拌24小时, 真空浓缩, 用5 % 磷酸二氢钠溶液调节至 pH6.5, 用2 X50毫升正一丁醇抽提, 真空浓缩提取物, 然后将环己烷加进浓缩所得的固体中, 再蒸发溶剂, 得到固体于35℃烘箱内干燥过夜, 用二乙基醚研制并倾析2 次。制备盐酸盐并干燥, 核磁共振谱与预期产品相符, 3 — 哌啶羧酸, 1 — (3 — (二苯基甲氧基) — 丙基) — 单盐酸盐。

实例 VII 3 — 哌啶羧酸, 1 — (2 — (苯基甲氧基) 乙基) — 单盐酸盐 (化学式 I 的一种化合物, 其中 Y 是氢, R' 是羧基, n 是2, X 是氧, B 是式 I₂ 其中 R₁, R₂, R₃, R₄, R₄' 和 R₄'' 是氢, 及没有 A)

向含有如上述实例 II 得到的油状的3 — 哌啶羧酸, 1 — (2 — (二苯基甲氧基) 乙基) — 乙酯中加入微过量的1 N氢氧化锂水溶液, 甲醇作为共溶剂, 反应物搅拌24小时, 除去溶剂后得到一种半固体。加入5 % 亚磷酸二氢钠水溶液, 直至 pH为6.5, 用正丁醇提取并干燥, 蒸发至形成半固体, 在加入异丙醇盐酸后转化成盐酸盐 蒸发异丙醇后产生固体, 从乙醇—二乙基醚中重结晶, 得到希望的产品。3 — 哌啶羧酸, 1 — (3 — (二苯基甲氧基) — 丙基) — 单盐酸盐, 熔点 180— 182℃。

实例 VIII 3 — 哌啶羧酸, 1 — (2 — (双 — (4 — 氯代苯基) 甲氧基) 乙基) 单盐酸盐 (化学式 I 的一个化合物, 其中 Y 是氢, R' 是羟基, n 是2, X 是氧 B 是式 I₂ 其中没有 A, R₁ 与 R₄ 各为4 — 氯, 及 R₂, R₃, R₄' 和 R₄'' 是氢)

向如上述实例 I 得到的油, 3 — 哌啶羧酸, 1 — (2 — (双 (4 — 氯代苯基) 甲氧基) 乙基) —, 乙酯 (2克) 中加入 1.1当量的1 N氢氧化

锂溶液和甲醇，该溶液在室温搅拌4小时，浓缩溶液，并加入5%磷酸二氢钠水溶液直至pH为6.5，用正丁醇提取该水溶液，用硫酸钠干燥，然后蒸发至半固体，加入异丙醇盐酸产生盐酸盐，蒸发异丙醇至产生固体，从乙醇—二乙基醚重结晶，得到希望产品，3—哌啶羧酸，1—〔2—〔双(4—氯代苯基)甲氧基〕乙基〕单盐酸盐，熔点 151—152℃。

实例 IX 3—哌啶羧酸，1—〔2—〔(3,4—二氯代苯基)苯基甲氧基〕乙基〕单盐酸盐(化学式 I 的一种化合物，其中 Y 是氢，R' 是羟基，n 是 2，X 是氧，及 B 是式 I 其中没有 A，及 R₃、R₃'、R₄、R₄' 和 R₄'' 是氢及 R₃' 和 R₃'' 是 3,4—二氯)

将按上述实例 VI 制备的 3—哌啶羧酸，1—〔2—〔(3,4—二氯代苯基)苯基—甲氧基〕乙基〕—乙酯，溶于 40 毫升乙醇及 1 N 氢氧化锂(18.5 毫升)室温搅拌约 30 小时，过滤不溶物，然后将滤液真空蒸发除去后得到的固体溶于水中，用 5% 磷酸二氢钠水溶液调节 pH 至 6.0，酸化析出油，用氯仿抽提后过滤，除去氯仿，用过量的异丙醇盐酸处理，然后除去溶剂，得到固体，将固体在室温于醋酸乙酯中搅拌，倾析，干燥，得固体 3—哌啶羧酸，1—〔2—〔(3—二氯苯基)苯基甲氧基〕乙基〕单盐酸盐，熔点 131—138℃。

C	H	N	总氯
---	---	---	----

元素分析：计算值：56.71 5.44 3.15 23.91

实测值：56.75 5.42 3.09 23.73

实例 X 3—哌啶羧酸，1—〔2—〔4—氯代—3—(三氟甲基)苯基〕苯甲氧基〕乙基—(化学式 I 的一种化合物，其中 Y 是氢，R' 是羟基，n 是 2，X 是氧，及 B 是式 I 其中没有 A，R₃ 是 4—氯，R₃' 是三氟甲基，R₃''、R₄、R₄' 和 R₄'' 是氢)

A. 苯甲醇, 4-氯-3-三氟甲基- α -苯基-

镁片(0.46克)用约5毫升干燥的四氢呋喃覆盖, 然后滴加含有1-溴-4-氯-3-三氟甲基苯(2.87毫升干燥的四氢呋喃, 当镁片消耗完后, 将含有过量苯甲醛的10毫升四氢呋喃加入从镁制备的格氏产品混合物中, 将混合物回流搅拌18小时, 反应混合物冷却后, 倒入50毫升饱和的氯化铵溶液中, 分离有机层, 加硫酸镁干燥, 蒸发除去溶剂, 残余油经干燥硅胶色层层析, 用80%环己烷: 20%醋酸乙酯: 1%甲醇作洗脱剂, 得3.6克产品: 苯甲醇, 4-氯-3-三氟甲基- α -苯基。(收率65%)

B. 苯, 1-氯-4-[(2-氯代乙氧基)苯基-甲基]-2-(三氟甲基)-, (化学式I的一种化合物, 其中X是氧, n是2, B是式I_a 其中没有A, R₃是4-氯及R₃'是3-三氟甲基, R₃'', R₄、R₄'及R₄''是氢)

向含有如上述A制备得到苯甲醇, 4-氯-3-三氟甲基- α -苯基-(3.6克)及0.3毫升硫酸的5毫升甲苯中, 于60℃在30分钟内, 滴加含有2-氯乙醇的10毫升甲苯溶液, 混合物在80℃搅拌3小时, 然后冷却, 用50毫升水洗涤, 分离有机相, 用硫酸镁干燥, 蒸发溶剂, 得到4.1克粗产品: 苯, 1-氯-4-[(2-氯-乙氧基)苯基-甲基]-2-(三氟甲基)-, 吸收94%, 不用进一步纯化就可使用。

C. 3-吡啶羧酸, 1-[(2-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)苯甲氧基]乙基)-, (化学式I的一种化合物, 其中Y是氢, R'是羟基, n是2, X是氧及B是式I 其中没有A, R₃是4-氯和R'是3-三氟甲基, R₃'', R₄、R₄'及R₄''是氢)

将如上述B制备的苯, 1-氯-4-[(2-氯乙氧基)苯基-甲基]-2-(三氟甲基)- (4.1克)溶于25毫升2-丁烷, 并立即加进3-吡啶羧酸乙酯(1.9克)。再加入碳酸钾(3.3克)及少量碘化钠,

混合物回流72小时，然后冷却、过滤并蒸发溶剂，残余油经干燥硅胶色层层析，用70%环己烷：30%醋酸乙酯：2%三乙胺作洗脱剂，得4.2克纯酯：3-吡啶羧酸，1-〔〔4-氯-3-(三氟甲基)-苯基〕苯甲氧基〕乙基〕-，乙酯。(收率81%)

D. 3-吡啶羧酸，1-〔2-〔〔4-氯-3-(三氟甲基)-苯基〕苯甲氧基〕乙基〕-，盐酸盐(化学式I的一种化合物，其中Y是氢，R'是羟基，n是2，X是氧，及B是式I_a 其中没有A，R₃是4-氯，R₃'是三氟甲基及R₃''、R₄、R₄'和R₄''是氢)

将如上述C制备的3-吡啶羧酸，1-〔2-〔〔4-氯-3-(三氟甲基)-苯基〕苯甲氧基〕乙基〕-乙酯4.2克，溶于2.5毫升的甲醇，立即加进10毫升1N的氢氧化锂混合物搅拌过夜，纯化后的产品转化成盐酸盐，从醋酸乙酯重结晶得3-吡啶羧酸，1-〔2-〔〔4-氯-3-(三氟甲基)-苯基〕苯甲氧基〕乙基〕-，单盐酸盐，熔点120—127℃，收率90%。

实例XI 3-吡啶羧酸，1-〔2-〔〔5H-二苯并〔a，d〕环庚烷-5-基氧代〕乙基〕〕- (化学式I的一种化合物，其中Y是氢，R'是羟基，n是2，X是氧，B是式I_a 其中R₃、R₃'、R₃''、R₄、R₄'及R₄''是氢及A是—CH—CH—)

A. 5H-二苯并〔a，d〕环庚烯-5-醇

取5H-二苯并〔a，d〕环庚烯-5-酮(10克)溶于80毫升异丙醇中，立即加入硼氢化钠(1.8克)，混合物于室温搅拌2小时，加入5毫升水抑止反应，蒸发溶剂后的残余物加入二乙基醚，用水洗，用硫酸镁干燥，蒸发溶剂后得5H-二苯并〔a，d〕环庚烯-5-醇9.8克(收率98%)。

B. 乙醇, 2-(5 H-二苯并(a, d)环庚烯-5-基氧代)-在氩气流控制下, 将如上述A制备的5 H-二苯并(a, d)环庚烯-5-醇(4克)溶于50毫升干燥的四氢呋喃中, 于室温慢慢加入氢化钠0.5克, 然后再慢慢加入纯的2-溴代醋酸乙酯(3.21克)。在搅拌几小时后, 将含有0.76克氢化铝锂(LAH)的100毫升二乙基醚的混悬液慢慢加入到反应混悬液中, 然后在室温搅拌20分钟, 加入乙醇抑制反应, 过滤反应混合物, 蒸发溶剂, 残余物经硅胶色层层析, 用50%戊烷: 50%二乙基醚作洗脱剂, 得2.9克产品: 乙醇, 2-(5 H-二苯并(a, d)环庚烯-5-基氧代)-收率80%。

C. 3-哌啶羧酸, 1-(2-((5 H-二苯并(a, d)环庚烯-5-基氧代)乙基)), 乙酯, (化学式I的化合物, 其中Y是氢, R'是乙氧基, n是2, X是氧, B是式I₂其中R₃、R₃'、R₃''、R₄、R₄'和R₄''是氢, A是-CH-CH-)

将2克如上述B制备的乙醇, 2-(5 H-二苯并(a, d)环庚烯-5-基氧代)-溶于40毫升干燥的四氢呋喃中, 立即加入三乙胺(1.7克), 滴加甲基磺酰氯(0.014克), 将混合物搅拌20分钟后过滤, 蒸发溶剂, 然后将此甲基磺酸盐溶于80毫升2-丁酮中, 立即加入3-哌啶羧酸乙酯(1.9克), 加入3.3克碳酸钾, 混合物回流过夜, 然后冷却, 过滤并蒸发, 残余油经干燥硅胶色层层析, 用70%环己烷: 30%醋酸乙酯: 2%三乙胺作洗脱剂, 得3.4克3-哌啶羧酸, 1-(2-((5 H-二苯并(a, d)环庚烯-5-基氧代)乙基))乙酯。(收率75%)

D. 3-哌啶羧酸, 1-(2-((5 H-二苯并(a, d)环庚烯-5-基氧代)乙基))- , (化学式I的一种化合物, 其中Y是氢, R'是羟基, n是2, X是氧, B是式I₂其中R₃、R₃'、R₃''、R₄、R₄'及R₄''是氢, A是-CH-CH-)

将3-哌啶羧酸, 1-(2-((5 H-二苯并(a, d)环庚烯

—5—基氧)乙基)〕, 乙酯(3.4克)溶于25毫升甲醇, 然后将10毫升1 N的氢氧化锂加到该溶液中去, 混合物在室温搅拌过夜, 按上述实例IX得到纯化产品: 3—哌啶羧酸, 1—〔2—〔(5 H—二苯并(a, d)—环庚烯—5—基氧)乙基)〕—, 从醋酸乙酯重结晶得到2.9克产品(收率92%), 熔点 152—153℃。

从上面的叙述中选择合适的方法及使用需要得到预期产品相应的原料, 另外的化合物的制备如下:

实例XII 3—哌啶羧酰胺, 1—〔2—〔双(4—氯代苯基)甲氧基)乙基)—单盐酸盐, 熔点 214—216℃。

实例XIII 3—哌啶羧酰胺, 1—〔2—〔双(4—氯代苯基)甲氧基)乙基)—单盐酸盐, 熔点 120—122℃

实例XIV 3—哌啶羧酸, 1—〔2—〔双(3, 4—二氯代苯基)甲氧基)乙基)—盐酸盐, 熔点 166—167℃

实例XV 3—哌啶羧酸, 1—〔2—〔双(4—甲基苯基)甲氧基)乙基)—乙酯单盐酸盐, 熔点 137—140℃

实例XVI 3—哌啶羧酸, (R) 1—〔2—〔双(4—氯代苯基)甲氧基)乙基)—, 单盐酸盐, 熔点 182—184℃

实例XVII 3—哌啶羧酸, 1—〔2—〔双—〔4—(三氟甲基)苯基)甲氧基)乙基)—1, 2, 5, 6—四氢, 单盐酸盐, 熔点 240—244℃。

实例XVIII 3—哌啶羧酸, 1—〔2—〔双—〔4—(三氟甲基)苯基)甲氧基)乙基)—, 盐酸盐, 熔点 208—215℃

实例XIX 3—哌啶羧酸, 1—〔2—〔双—〔4—氯代苯基)甲氧基)乙基)—1, 2, 5, 6—四氢, 盐酸盐, 熔点 184—185℃