

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D521/00

C07D401/06 A61K 31/445



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95190813.8

[45] 授权公告日 2003 年 9 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 1120167C

[22] 申请日 1995.7.26 [21] 申请号 95190813.8

[30] 优先权

[32] 1994. 7.29 [33] FR [31] 94/09443

[86] 国际申请 PCT/EP95/02978 1995.7.26

[87] 国际公布 WO96/04287 法 1996.2.15

[85] 进入国家阶段日期 1996.4.26

[71] 专利权人 埃斯蒂文博士实验室股份有限公司

地址 西班牙巴塞罗那

[72] 发明人 R·莫斯威达尔

J·夫里格拉康斯坦萨

[56] 参考文献

US3981881A 1976.09.21 C07D211/00

US4061760 1977.12.06 A61K31/445

WO9503298 1995.02.02 C07D401/06

审查员 陈 真

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

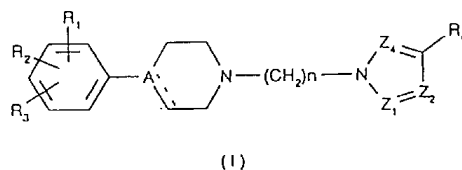
代理人 王 杰

权利要求书 9 页 说明书 34 页

[54] 发明名称 对 σ 和 / 或 5 H T I A 受体具备活性的四氢吡啶 - (或 4 - 羟基哌啶) 烷基吡咯

[57] 摘要

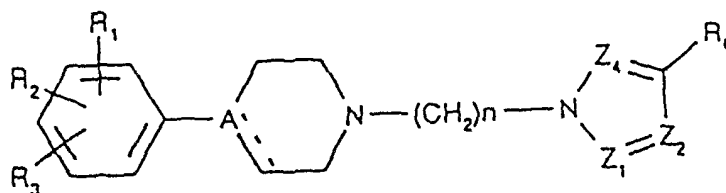
通式 (I) 所示化合物作为药物对于治疗忧虑症、精神病、癫痫、痉挛、运动神经控制失调、记忆缺失症、脑血管疾病和老年痴呆具有疗效。



(I)

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 通式(I)所示的化合物及其生理可接受的盐,



式中

(I)

R₁, R₂和R₃彼此相同或不同, 分别代表氢原子、卤原子、直链或支链烷基、全卤代烷基、芳基、或被取代芳基或烷氧基, 两个相邻基团可以形成饱和环或芳环;

A代表碳原子, 虚线代表附加键, 或者A代表与羟基连接的碳原子, 而虚线则表示不存在附加键;

n的取值范围为2~6;

Z₁代表氮原子或者以C-R₄表示的被取代碳原子; Z₂代表氮原子或者以C-R₅表示的被取代碳原子; Z₄代表氮原子或者以C-R₇表示的被取代碳原子; R₄, R₅, R₆和R₇彼此相同或不同, 代表氢原子、卤原子、直链或支链烷基、羟基、烷氧基、羧基、羧基酰氨基、羧酸烷基酯基或芳基或被取代芳基, 此外两个相邻基团可以形成可以是或不是芳环的另一个环的部分。

2. 权利要求1的化合物, 其中n为4。

3. 权利要求1或2的化合物, 其中化合物(I)选自:

- 1). 4-氯-1-[4-(4-羟基-4-苯基-1-哌啶基)丁基]-1H-吡唑
- 2). 4, 5-二氯-1-[4-(4-羟基-4-苯基-1-哌啶基)丁基]-2-甲基-1H-咪唑
- 3). 1-[4-(4-羟基-4-苯基-1-哌啶基)丁基]-1H-苯并咪唑
- 4). 1-[4-羟基-4-苯基-1-哌啶基)丁基]-1H-1, 2, 4-三唑
- 5). 4-氯-1-[4-[4-(4-氯苯基)-4-羟基-1-哌啶基)丁基]-1H-吡唑
- 6). 4, 5-二氯-1-[4-[4-羟基-4-(4-氯苯基)-1-哌啶基)丁基]-2-甲基-1H-咪唑
- 7). 4-氯-1-[4-[4-羟基-4-(3-三氟甲基苯基)-1-哌啶基)丁基]-1H-吡

唑

- 8). 4, 5-二氯-1- {4- [4-羟基-4-(3-三氟甲基苯基)-1-哌啶基] 丁基} -2-甲基-1H-咪唑
- 9). 4, 5-二氯-1- {4- [4-(4-氟苯基)-4-羟基-1-哌啶基] 丁基} -2-甲基-1H-咪唑
- 10). 1- [4-(4-羟基-4-苯基-1-哌啶基) 丁基] 吡啶
- 11). 4, 5-二氯-1- {4- [4-羟基-4-(4-甲基苯基)-1-哌啶基] 丁基} -2-甲基-1H-咪唑
- 12). 1- [4-(4-羟基-4-苯基-1-哌啶基) 丁基] -1H-吡唑
- 13). 1- [4-(4-羟基-4-苯基-1-哌啶基) 丁基] -1H-吡啶
- 14). 2- [4-(4-羟基-4-苯基-1-哌啶基) 丁基] -2H-吡啶
- 15). 4-氯-1- {4- [4-羟基-4-(4-甲基苯基)-1-哌啶基] 丁基} -1H-吡唑
- 16). 4-氯-1- {4- [4-羟基-4-(4-甲氧基苯基)-1-哌啶基] 丁基} -1H-吡唑
- 17). 1- [4-(4-羟基-4-苯基-1-哌啶基) 丁基] -2-苯基-1H-咪唑
- 18). 1- [4-(4-羟基-4-(4-甲基苯基)-1-哌啶基) 丁基] -1H-苯并咪唑
- 19). 4, 5-二苯基-1- [4-(4-羟基-4-苯基-1-哌啶基) 丁基] -1H-咪唑
- 20). 4-氯-1- {4- [4-羟基-4-(1-萘基)-1-哌啶基] 丁基} -1H-吡唑
- 21). 4-氯-1- {4- [4-羟基-4-(2-萘基)-1-哌啶基] 丁基} -1H-吡唑
- 22). 4-氯-1- {4- [4-苯基-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)] 丁基} -1H-吡唑
- 23). 1- {4- [4-苯基-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)] 丁基} -1H-苯并咪唑
- 24). 1- {4- [4-苯基-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)] 丁基} -1H-1, 2, 4-三唑
- 25). 4-氯-1- {4- [4-(4-氯苯基)-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)] 丁基} -1H-吡唑
- 26). 4, 5-二氯-1- {4- [4-(4-氯苯基)-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)] 丁基} -2-甲基-1H-咪唑
- 27). 4-氯-1- {4- [4-(3-三氟甲基苯基)-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)] 丁基} -1H-吡唑
- 28). 4, 5-二氯-2-甲基-1- {4- [4-(3-三氟甲基苯基)-1-(1, 2, 3, 6-四

氢吡啶基)) 丁基} -1H-咪唑

29). 4-氯-1- {4- [4-(4-氟苯基)-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)) 丁基} -1H-咪唑

30). 4, 5-二氯-1- {4- [4-(4-氟苯基)-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)) 丁基} -2-甲基-1H-咪唑

31). 4, 5-二氯-1- {4- [4-苯基-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)) 丁基} -2-甲基-1H-咪唑

32). 4, 5-二氯-1- {4- [4-苯基-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)) 丁基} -2-甲基-1H-咪唑盐酸盐

33). 4, 5-二氯-1- {4- [4-苯基-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)) 丁基} -2-甲基-1H-咪唑二盐酸盐

34). 1- {4- [4-(4-氟苯基)-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)) 丁基} 吡啶

35). 1- {4- [4-苯基-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)) 丁基} 吡啶

36). 4, 5-二氯-2-甲基-1- {4- [4-(4-甲基苯基)-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)) 丁基} -1H-咪唑

37). 1- {4- [4-苯基-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)) 丁基} -1H-吡啶

38). 1- {4- [4-苯基-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)) 丁基} -1H-吡啶

39). 2- {4- [4-苯基-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)) 丁基} -2H-吡啶

40). 4-氯-1- {4- [4-(4-甲基苯基)-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)) 丁基} -1H-吡啶

41). 4-氯-1- {4- [4-(4-甲氧基苯基)-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)) 丁基} -1H-吡啶

42). 4-氯-1- {4- [4-苯基-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)) 丙基} -1H-吡啶

43). 4, 5-二氯-1- {4- [4-苯基-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)) 丙基} -2-甲基-1H-咪唑

44). 2-苯基-1- {4- [4-苯基-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)) 丁基} -1H-咪唑

45). 1- {4- [4-(4-甲基苯基)-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)) 丁基} -1H-苯并咪唑

- 46). R_4 , R_6 , R_6 和 R_7 不构成另一芳环或非芳环的部分, 4, 5-二苯基-1- {4- [4-苯基-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)] 丁基} -1H-咪唑
- 47). 4-氢-1- {4- [4-(1-萘基)-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)] 丁基} -1H-吡唑
- 48). 4-氢-1- {4- [4-(2-萘基)-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)] 丁基} -1H-吡唑
- 49). 1- {2- [4-(4-氟苯基)-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)] 乙基} -1H-苯并咪唑
- 50). 1- {4- [4-苯基-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)] 乙基} -1H-苯并咪唑盐酸盐
- 51). 1- {4-[4-(4-氟苯基)-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)] 乙基} -1H-苯并咪唑
- 52). 1- {4-[4-(4-氟苯基)-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)] 丁基} -1H-苯并咪唑盐酸盐
- 53). 4, 5-二氯-2-甲基-1- {4- [4-(3-三氟甲基苯基)-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)] 丁基} -1H-咪唑盐酸盐
- 54). 4-氯-1- {4- [4-(4-氟苯基)-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)] 丁基} -1H-吡唑盐酸盐
- 55). 1- {4- [4-(4-苯基)-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)] 丁基} -1H-吡唑盐酸盐
- 56). 4, 5-二氯-1- {4- [4-(4-氟苯基)-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)] 丁基} -2-甲基-1H-咪唑盐酸盐
- 57). 4-(4-氟苯基)-1- {4- [4-苯基-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)] 丁基} -1H-吡唑盐酸盐
- 58). 4-(4-氟苯基)-1- {4- [4-苯基-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)] 丁基} -1H-吡唑
- 59). 1- {4- [4-(4-氟苯基)-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)] 丁基} -1H-三唑盐酸盐
- 60). 1- {4- [4-(4-氟苯基)-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)] 丁基} -1H-三

唑

61). 1- {4- [4-(4-氟苯基)-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)] 丁基} -2-甲基-1H-苯并咪唑

62). 1- {4- [4-(4-氟苯基)-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)] 丁基} -1H-吡唑

63). 2- {4- [4-(4-氟苯基)-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)] 丁基} -2H-吡唑

64). 2- {4- [4-(4-氟苯基)-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)] 丁基} -2H-苯并三唑盐酸盐

65). 2- {4- [4-(4-氟苯基)-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)] 丁基} -2H-苯并三唑

66). 1- {4- [4-(4-氟苯基)-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)] 丁基} -1H-苯并三唑盐酸盐

67). 1- {4- [4-(4-氟苯基)-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)] 丁基} -1H-苯并三唑

68). 4-氯-1- {4- [4-(4-氟苯基)-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)] 丁基} -1H-吡唑盐酸盐

69). 1- {4- [4-苯基-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)] 丁基} -1H-吡唑盐酸盐

70). 1- {4- [4-苯基-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)] 丁基} -1H-三唑盐酸盐

71). 2-苯基-1- {4- [4-苯基-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)] 丁基} -1H-咪唑盐酸盐

72). 1- {4- [4-苯基-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)] 丁基} -1H-吡咯盐酸盐

73). 1- {4- [4-苯基-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)] 丁基} -1H-吡咯

74). 4-(4-氟苯基)-1- [4-(4-羟基-4-苯基-1-哌啶基) 丁基] -1H-吡唑

75). 1- {4- [4-(4-氟苯基)-4-羟基-1-哌啶基] 丁基} -1H-苯并咪唑

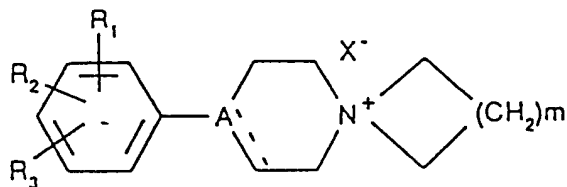
76). 4-氯-1- {4- [4-羟基-4-(3-三氟甲基苯基)-1-哌啶基] 丁基} -1H-

吡唑

- 77). 1- {4- [4-(4-氟苯基)-4-羟基-1-哌啶基] 丁基} -1H-吡唑
 78). 2- {4- [4-(4-氟苯基)-4-羟基-1-哌啶基] 丁基} -2H-吡唑
 79). 2- {4- [4-(4-氟苯基)-4-羟基-1-哌啶基] 丁基} -2H-苯并三唑
 80). 1- {4- [4-(4-氟苯基)-4-羟基-1-哌啶基] 丁基} -2H-苯并三唑
 81). 3-氯-1- {4- [4-苯基-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)] 丁基} -1H-吡唑
 82). 3-氯-1- {4- [4-苯基-1-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶基)] 丁基} -1H-吡唑
 盐酸盐。

4. 权利要求1~3 中任一项的式 (I) 所示化合物的制备方法, 其中进行至少下列反应之一:

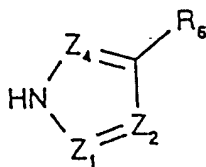
- 1) 使通式(II)所示的螺环化合物与通式(III)所示的含氮杂环反应



(II)

式中

R_1 , R_2 , R_3 , A 如上所述, m 取值范围为 0~4, X 为离去基团,

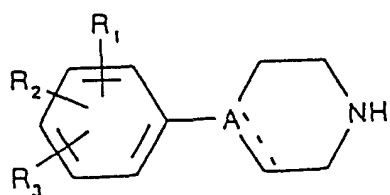


(III)

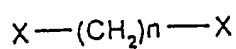
式中

Z_1 , Z_2 , Z_4 和 R_6 如上所述;

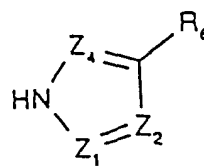
- 2) 使通式 (IV) 所示的衍生物、通式 (V) 所示的烷基化剂与通式 (III) 所示的含氮杂环同时进行“一锅”反应



(IV)



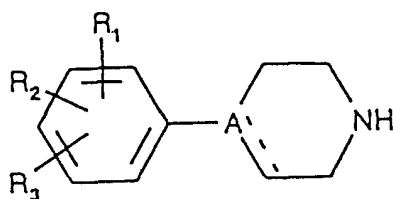
(V)



(III)

式中 R_1 , R_2 , R_3 , A , X , n , Z_1 , Z_2 , Z_4 和 R_6 如上所述;

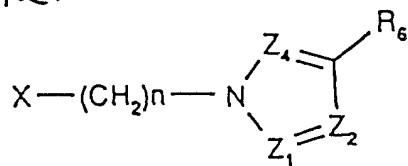
3) 在烷基化条件下使通式(IV)所示的胺与通式(VI)所示的化合物反应



(IV)

式中

R_1 , R_2 , R_3 和 A 如上所述,

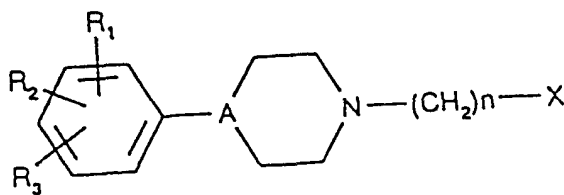


(VI)

式中

X , n , Z_1 , Z_2 , Z_4 和 R_6 如上所述;

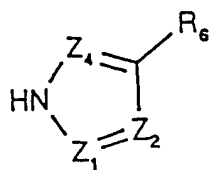
4) 在烷基化条件下使通式(VII)所示化合物与通式(III)所示含氮杂环反应



(VII)

式中

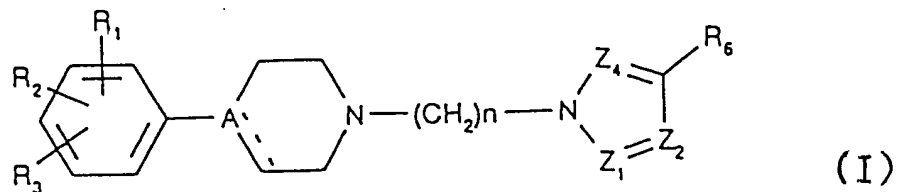
R_1 , R_2 , R_3 , n 和 A 如上所述,



(III)

式中 Z_1 , Z_2 , Z_4 和 R_6 如上所定义;

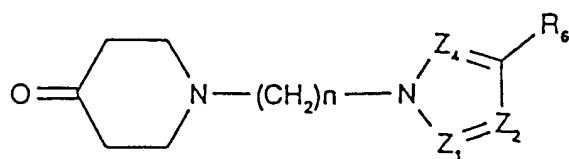
5) 使通式 (I) 所示化合物发生脱水反应



(I)

式中 R_1 , R_2 , R_3 , n , Z_1 , Z_2 , Z_4 和 R_6 如上所定义, A 代表与羟基相连的碳原子 (C-OH), 虚线表示不存在任何附加键;

6) 将有机金属试剂加入通式 (VIII) 所示化合物

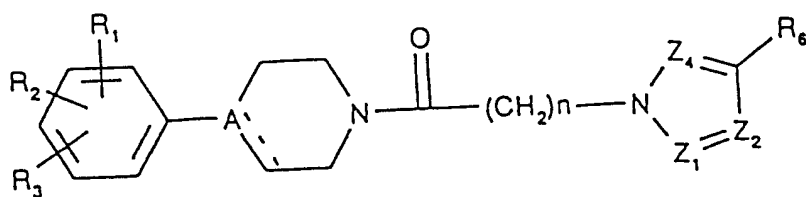


(VIII)

式中

n , Z_1 , Z_2 , Z_4 和 R_6 如上所定义;

7) 还原通式 (IX) 所示化合物



(IX)

式中

R_1 , R_2 , R_3 , A, n , Z_1 , Z_2 , Z_4 和 R_6 如上所述。

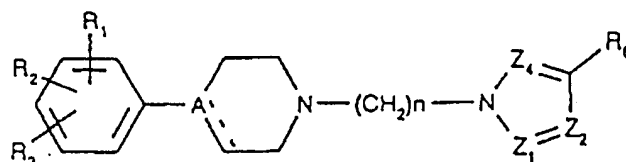
5. 权利要求4的方法, 其中被用于反应1)的式(II)所示螺环化合物中的X代表氯、溴、甲磺酸基或甲苯磺酸基, 被用于反应6)中的有机金属试剂选自苯基锂或苯基镁溴化物。

6. 权利要求1~3中任一项的通式(I)所示化合物及其生理上可接受的盐在制备用于治疗尤其是忧虑症、精神症、癫痫、痉挛、运动力问题、记忆缺失症、脑血管疾病或老年痴呆的药物方面的应用。

7. 药物组合物, 其中除了含有药物可接受的赋形剂以外, 还含有至少一种权利要求1~3中任一项的通式(I)所示化合物或其生理上可接受的盐。

对 σ 和/或 5HT_{1A} 受体具备活性的四氢吡
啶—(或 4-羟基哌啶)烷基吡咯

本发明涉及通式(I)所示与烷基吡咯相连的新型 4-芳基四氢吡啶与 4-芳基哌啶醇及其生理可接受的盐,涉及它们的制备方法,涉及它们的药物应用并且涉及含有它们的药物组合物。



(I)

作为本发明主题的化合物同样可以作为中间体被用于制药工业制备药物。

这些化合物对于 σ 和/或 5HT_{1A} 受体具有强有力的亲合性,因而有可能适用于治疗人类与其它哺乳动物所患的特定精神病和神经病。

在精神病的治疗过程中,由于 σ 受体的存在而出现了奇迹。许多非典型的抗精神病药物如林卡唑(Schwarcz, G. 等人, 药物开发研究, 1985, 5, 387)、瑞莫必利(Wadworth, A. N. 等人, 药物 1990, 40, 863)或 thiospirone(Jain, A. K. 等人, Int. clin. Psychopharmacol. 1987, 2, 129)对于 σ 受体均表现出明显的亲合性。

此外,对于 σ 受体的生物与功能进行的研究表明 σ 受体的配体能够有效地治疗特定的运动神经紊乱,尤其是 Huntington 舞蹈病、

张力障碍和 Tourette 综合症。存在于黑质中的 σ 受体促使它们被用于治疗帕金森氏病(Walker, J. M. 等人, 药物综述, 1990, 42, 355)。

σ 受体的特定配体被用于调整由 NMDA 受体的干扰而产生的效果并且在体内试验中发挥抗局部缺血药剂的作用(Rao, T. S. 等人, 分子药理学, 1990, 37, 978), 并且可被用作神经保护剂和用于治疗痉挛和癫痫 (Kaiser C., 神经传导 V11, 1991)。

据报道, σ 受体配体在动物模型内表现出抗记忆缺失效果(early 等人, 脑研究, 1991, 546, 281)。

σ 配体影响动物模型内乙酰胆碱的数量(Matsuno 等人, 脑研究 1992, 575, 315)并且会因此而被用于治疗老年痴呆例如 Alzheimer 型。

5HT1A 受体的配体, 尤其是 5HT1A 的激动剂或部分激动剂表现出被证实的抗焦虑和抗抑郁活性(Glitz, D. A., 药物, 1991, 41, 11)。

因此, 对于 σ 和/或 5HT1A 受体具有强有力亲合性的药剂可被用于一种或多种指定的治疗过程。

在文献目录中可以找到 4-芳基-1,2,3,6-四氢吡啶与 4-芳基-4-羟基吡啶的实例; 然而, 在下列文献中并未提及存在于其中的这些亚结构借助未被取代的烷基链被连接于吡咯环的氮原子之上的化合物:

Davis L. Temple et al., U.S. Patent 4,320,131; 16 March 1982.

Richard A. Glennon et al., J. Med. Chem., 1991, 34, 3360-65.

Jean-Luc Malleron et al., J. Med. Chem., 1991, 34; 8, 2477-83.

Henning Böttcher et al., J. Med. Chem., 1992, 35, 4020-26.

Zhuihua Sui et al., *Synthesis*, 1993, 803-8.

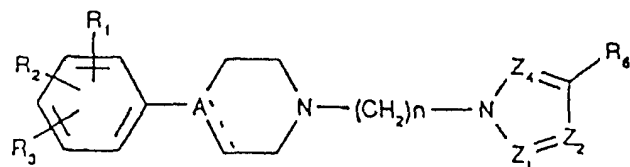
David I. Schuster et al., *J. Med. Chem.*, 1993, 36, 3923-28.

David J. Wustrow et al., *BioMed. Chem. Lett.*, 1993, 3, 277-80.

Shimazaki Norihiko et al., *Can. Pat. App.*, CA 2053475 AA.

本发明人先前已经描述了一系列被连接于不同杂环的氮上的N-烷基吡咯,它们适用作治疗忧虑(EP382637、EP497659 和 EP502786)和其它行为错乱(EP429360 和 EP497658)的非苯并三氮杂萘。在这些被引用的专利中,通式(I)所示化合物中的A 在所有情况下均代表氮原子,其结果是它涉及一个哌嗪环。在本发明中,哌嗪环为哌啶或四氢吡啶所替代。

作为本发明主题的化合物对应于通式(I)



(I)

式中

R₁, R₂ 和 R₃ 彼此相同或不同,分别代表氢原子、卤原子、直链或支链烷基、全卤代烷基、芳基、或被取代芳基或烷氧基,此外,两个相邻基团可以形成饱和或芳环;

A 代表碳原子,点画线代表附加键,或者 A 代表与羟基连接的碳原子(C-OH)而虚线则表示不存在附加键;

n 的取值范围为 2~6,以 4 为佳;

Z₁ 代表氮原子或者以 C-R₄ 表示的被取代碳原子;

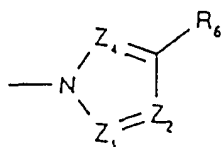
Z_2 代表氮原子或者以 $C-R_5$ 表示的被取代碳原子；

Z_4 代表氮原子或者以 $C-R_7$ 表示的被取代碳原子；

R_4, R_5, R_6 和 R_7 彼此相同或不同,代表氢原子、卤原子、直链或支链烷基、羟基、烷氧基、羰基、羧基酰氨基、羧酸烷基酯基或芳基或被取代芳基,此外两个相邻基团可以形成可以是或不是芳环的另一个环的部分。

本发明还涉及化合物(I)的药理可接受的盐,尤其是盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、醋酸盐、乳酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、戊二酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐、苯乙酸盐、肉桂酸盐和水杨酸盐以及烷基、环烷基或芳基磺酸盐。

基团



代表除了其中 Z_1, Z_2 和 Z_4 同时代表氮原子的四唑以外的吡咯。

当 R_4, R_5, R_6 和 R_7 不构成另一芳环或非芳环一部分时,以其中仅有 Z_1, Z_2 或 Z_4 三者之一为氮原子的吡咯为佳,尤以吡唑(Z_1 或 $Z_4 = N$)或咪唑($Z_2 = N$)为佳。

当 R_4, R_5, R_6 或 R_7 构成另一芳环或非芳环的部分时,上述基团的“吡咯”组分成为主要方面,也就是说基团不包括诸如 β -或 γ -吡啶、吡咯并吡啶因之类基团以及含有羰基官能团的基团如吡唑啉酮、咪唑啉酮、苯并咪唑啉酮以及含有羰基官能团的杂环。

优选地,当 R_4, R_5, R_6 或 R_7 构成另一芳环或非芳环一部分时,上述基团优选地代表双环基,尤其是吲哚、吲唑、苯并咪唑或苯并三唑。

直链或支链烷基优选为 C_1-6 低级烷基,尤其是甲基、乙基或丙基,这一定义同样适用于烷氧基与羧酸烷基酯基中的烷基。

芳基或被取代芳基优选为可视需要被一个或多个选自卤素和低级或支链烷基的基团取代的苯基。

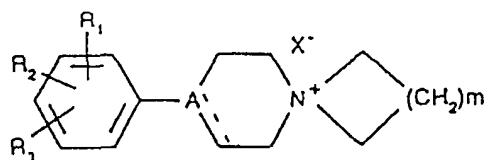
卤素为氟、氯或溴,以氟为佳。

最后,全卤代烷基为直链或支链烷基,其中所有氢均被卤素取代。以全氟代烷基、尤以三氟甲基为佳。

可以按照下列方法制备通式(I)的新型衍生物:

方法 A:

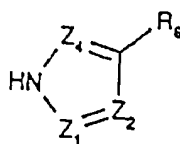
使通式(II)所示的螺环化合物衍生物与通式(III)所示的含氮杂环反应



(II)

式中

R_1, R_2, R_3, A 如上所述, m 取值范围为 $0 \sim 4$, X 为离去基团如氟、溴、甲磺酸基或甲苯磺酸基,



(III)

式中

Z_1, Z_2, Z_3 和 R_6 如上所述。

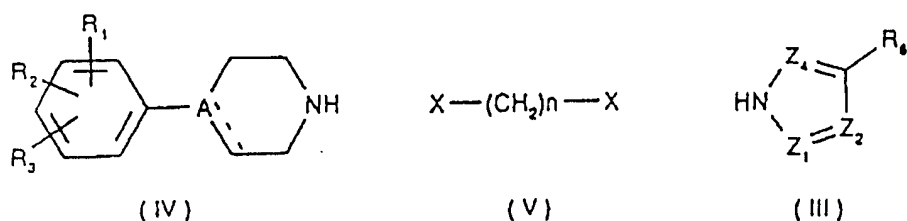
该反应在二甲亚砜、二甲基甲酰胺、醇如乙醇、芳烃如甲苯或脂肪烃如己烷或醚如二噁烷的溶液中进行。该反应优选在碱如碳酸钾或三乙胺存在下进行。

反应温度在室温与所用溶剂的回流温度之间变化。

反应时间为 1~24 小时。

方法 B:

使通式 (IV) 所示的衍生物、通式 (V) 所示的烷基化剂与通式 (III) 所示的含氮杂环同时进行“一锅”反应。



式中 $R_1, R_2, R_3, A, X, n, Z_1, Z_2, Z_4$ 和 R_6 如上所述。

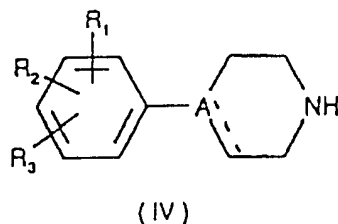
该反应在二甲亚砜、二甲基甲酰胺、醇如乙醇、芳烃如甲苯或脂肪烃如己烷或醚如二噁烷的溶液中进行。该反应优选在碱如碳酸钾或三乙胺存在下进行。

反应温度在室温与所用溶剂的回流温度之间变化。

反应时间为 1~24 小时。

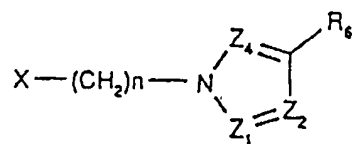
方法 C

通过在烷基化条件下使通式 (IV) 所示的胺与通式 (VI) 所示的化合物反应制备通式 (I) 的化合物



式中

R_1, R_2, R_3 和 A 如上所述,



(VI)

式中

X, n, Z_1, Z_2, Z_4 和 R_6 如上所述。

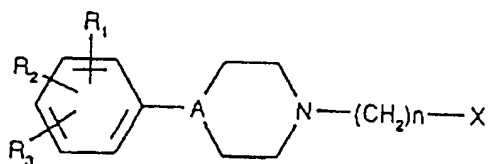
该反应在二甲亚砜、二甲基甲酰胺、醇如乙醇、芳烃如甲苯或脂肪烃如己烷或醚如二恶烷的溶液中进行。该反应优选在碱如碳酸钾或三乙胺存在下进行。

反应温度在室温与所用溶剂的回流温度之间变化。

反应时间为 1~24 小时。

方法 D:

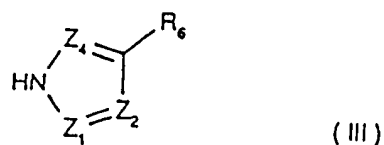
通过在烷基化条件使通式(VII)所示化合物与通式(III)所示含氮杂环反应来制备通式(I)所示的化合物



(VII)

式中

R_1, R_2, R_3, n 和 A 如上所述,



式中 Z_1, Z_2, Z_3 和 R_6 如上所定义。

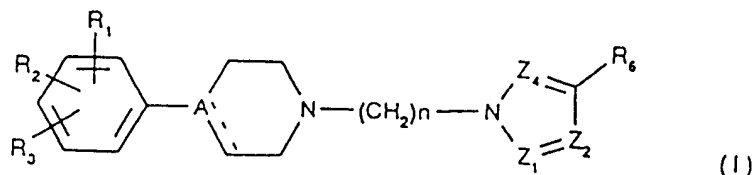
该反应在二甲亚砜、二甲基甲酰胺、醇如乙醇、芳烃如甲苯或脂肪烃如己烷或醚如二恶烷的溶液中进行。该反应优选在碱如碳酸钾或三乙胺存在下进行。

反应温度在室温与所用溶剂的回流温度之间变化。

反应时间为 1~24 小时。

方法 E:

使通式 (I) 所示化合物发生脱水反应



式中 $R_1, R_2, R_3, n, Z_1, Z_2, Z_3$ 和 R_6 如上所定义, A 代表与羟基相连的碳原子 (C—OH), 虚线表示不存在任何附加键。

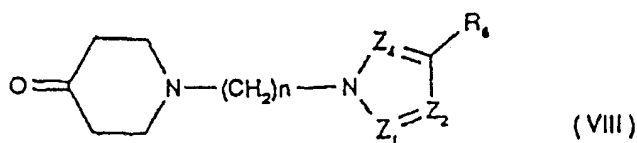
该反应在酸性介质如盐酸、三氟乙酸、硫酸或磷酸中完成或通过用处于苯中的亚硫酸酐进行处理来进行。

反应温度在室温至 180°C 之间变化。

反应时间在 1~14 小时之间变化。

方法 F:

将有机金属试剂如苯基锂或苯基镁溴化物加入通式 (VIII) 所示化合物



式中

n, Z_1, Z_2, Z_3 和 R_6 如上所定义。

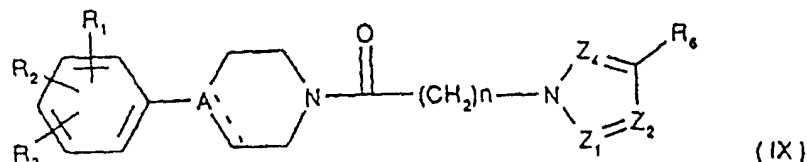
该反应在惰性溶剂、通常为醚如二甲氧基乙烷、四氢呋喃或乙醚的溶液中进行。

反应温度在室温与所用溶剂的回流温度之间变化。

反应时间在 5 分钟与 24 小时之间变化。

方法 G:

还原通式 (IX) 所示化合物中酰氨基上的羰基



式中

$R_1, R_2, R_3, A, n, Z_1, Z_2, Z_3$ 和 R_6 如上所述。

该反应优选在惰性有机溶剂如乙醚或四氢呋喃中借助还原剂如 $\text{LiAlH}_4, \text{AlH}_3$ 或乙硼烷进行。

反应温度在室温与所用溶剂的回流温度之间变化。

反应时间在 5 分钟与 24 小时之间变化。

方法 H:

通过通式 (I) 所示化合物与非毒性无机或有机酸在可以是例如醇如甲醇、乙醇或任何一种丙醇或丁醇, 酯如乙酸乙酯或腈如乙腈的适宜溶剂中反应并且借助传统的沉淀, 结晶等技术获得相应的盐。

无机酸特别地选自盐酸、氢溴酸、硫酸或磷酸, 有机酸选自一、二

或三羧酸如乙酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、苹果酸、苯甲酸、苯乙酸、肉桂酸和水杨酸，以及烷基一、环烷基一或芳基磺酸。

可以制得这类酸的单盐或二盐，这些盐可以呈无水或水合形式。

下列实施例使本发明更为清楚，不过，应当理解这些实施例对该方法的具体条件和发明范围决不构成任何限制。

方法 A

实施例 1，制备 4-氯-1-[4-(4-羟基-4-苯基-1-哌啶基)丁基]-1H-吡唑

将 15.0 克(48 毫摩尔)8-羟基-8-苯基-5-氮杂螺[4,5]癸烷、5.4 克(53 毫摩尔)4-氯吡唑与 13.2 克碳酸钾于 200 毫升二甲基甲酰胺中形成的混合物回流加热 20 小时。减压下蒸发至干，将残余物溶于氯仿并且用水反复洗涤。无水硫酸钠干燥有机相，减压蒸发，将得到的粗品被悬浮于乙醚，冷却过滤，用乙醚洗涤。得到 12.4 克(37.1 毫摩尔)4-氯-1-[4-(4-羟基-4-苯基-1-哌啶基)丁基]-1H-吡唑。

这一产物的熔点及特性光谱数据如表 I 所示。

方法 B

实施例 7，制备 4-氯-1-[4-[4-羟基-4-(3-三氟甲基苯基)-1-哌啶基]丁基]-1H-吡唑

将 8.6 克(35 毫摩尔)4-羟基-4-(3-三氟甲基苯基)-1-哌啶、7.68 克 1,4-二溴丁烷和 13.8 克 K_2CO_3 于 100 毫升二甲基甲酰胺中的混合物回流加热 4 小时。随后加入 3.59 克(35 毫摩尔)4-氯吡唑并且回流 14 小时。减压蒸干，将残余物溶于氯仿，反复进行水洗。用无水 Na_2SO_4 干燥有机相。减压蒸发，所得到的粗产物借助色谱法在硅胶

上被提纯。得到 9.7 克(24.2 毫摩尔)4-氯-1-{4-[4-羟基-4-(3-三氟甲基苯基)-1-哌啶基]丁基}-1H-吡唑。

该产物的特性光谱数据如表 I 所示。

方法 C

实施例 14a, 制备 1-{4-[4-苯基-1-(1,2,3,6-四氢吡啶基)]丁基}吡啶。

在 90℃ 将 4.8 克(30 毫摩尔)4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶、6.22 克 1-(4-氯丁基)吡啶和 8.3 克 K_2CO_3 于 100 毫升二甲基甲酰胺中的混合物加热 3 小时。减压蒸发至干, 将残余物溶于氯仿, 反复水洗, 用无水 Na_2SO_4 干燥有机相, 减压蒸发。借助色谱法于硅胶上提纯所获得的粗产物。得到 5.7 克(17.3 毫摩尔)1-{4-[4-苯基-1-(1,2,3,6-四氢吡啶基)]丁基}吡啶。

该产物的特性光谱数据如表 II 所示。

方法 D

实施例 21a, 制备 4-氯-1-{4-[4-苯基-1-(1,2,3,6-四氢吡啶基)]丙基}-1H-吡唑

将 2.05 克(20 毫摩尔)4-氯吡唑于二甲基甲酰胺中的溶液滴加至 1.0 克 NaH 于二甲基甲酰胺中的悬溶液中。在 100℃ 下加热该白色悬浮液 30 分钟。冷却并且加入溶于二甲基甲酰胺中的 4.7 克(20 毫摩尔)1-(3-氯丙基)-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶。回流加热 2 小时。蒸发至干并且用氯仿萃取残余物。水洗后用 Na_2SO_4 干燥。借助色谱在硅胶上提纯得到的粗产物。获得 5.2 克(17.2 毫摩尔)4-氯-1-{4-[4-苯基-1-(1,2,3,6-四氢吡啶基)]丙基}-1H-吡唑

该产物的特性光谱数据如表 II 所示。

方法 E

实施例 2a, 制备 1-{4-[4-苯基-1-(1,2,3,6-四氢吡啶基)]丁基}-1H-苯并咪唑。

将 13.4 克 (38.2 毫摩尔) 1-[4-(4-羟基-4-苯基-1-哌啶基)丁基]-1H-苯并咪唑、150 毫升浓 HCl 和 75 毫升乙醇的溶液回流加热 6 小时。蒸除乙醇, 冷却水溶液, 用稀 NaOH 碱化, 用氯仿萃取。用无水 Na_2SO_4 干燥有机相, 减压蒸发, 借助色谱在硅胶上提纯得到的粗产物。得到 9.1 克 (27.5 毫摩尔) 1-{4-[4-苯基-1-(1,2,3,6-四氢吡啶基)]丁基}-1H-苯并咪唑。

产物熔点及其特性光谱数据如表 II 所示。

方法 F

实施例 11, 制备 4,5-二氯-1-{4-[4-羟基-4-(4-甲基苯基)-1-哌啶基]丁基}-2-甲基-1H-咪唑。

将 1.0 克 (3.3 毫摩尔) 4,5-二氯-2-甲基-1-{4-[4-氧代-1-哌啶基]丁基}-1H-咪唑于 10 毫升无水四氢呋喃中形成的溶液于 -40°C 和 N_2 气下加入 1.08 克 (11.4 毫摩尔) MgCl_2 于 15 毫升无水 THF 中形成的悬浮液。搅拌 5 分钟后, 于 -40°C 加入 6.8 毫升 1.0M 4-甲基溴化镁溶液。于 -40°C 搅拌 15 分钟, 于室温下搅拌 3 小时。加入氯化铵水溶液, 蒸除 THF。氯仿萃取所得到的水相。水洗氯仿相, 无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸发至干, 得到的粗产物借助色谱于硅胶上提纯, 得到 1.02 克 (2.6 毫摩尔) 4,5-二氯-1-{4-[4-羟基-4-(4-甲基苯基)-1-哌啶基]丁基}-2-甲基-1H-咪唑。

该产物的特性光谱数据如表 I 所示。

方法 G

实施例 16a 制备 1-{4-[4-苯基-1-(1,2,3,6-四氢吡啶基)]丁基}-1H-吡唑

将 2.0 克 LiAlH_4 加入 3.3 克(10 摩尔)1-{4-[4-苯基-1-(1,2,3,6-四氢吡啶基)]-3-氧代丁基}-1H-吡唑于 25 毫升 THF 中的溶液。回流 2 小时后,通过添加浓 NaOH 和水消除过剩的 LiAlH_4 。滤除无机盐,减压蒸除 THF,得到 2.6 克(8.2 摩尔)1-{4-[4-苯基-1-(1,2,3,6-四氢吡啶基)]丁基}-1H-吡唑。

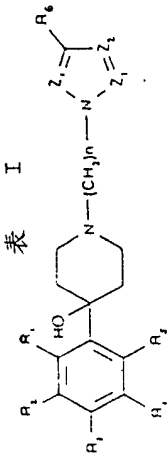
该产物的特性光谱数据与熔点如表 II 所示。

方法 H

实施例 11a 制备 4,5-二氯-2-甲基-1-{4-[4-苯基-1-(1,2,3,6-四氢吡啶基)]丁基}-1H-咪唑的盐酸盐

将 2.5 毫升 8.4N 盐酸/乙醇溶液加入被置于冰浴中冷却的 7.4 克(20.3 毫摩尔)4,5-二氯-2-甲基-1-{4-[4-苯基-1-(1,2,3,6-四氢吡啶基)]丁基}-1H-咪唑于 15 毫升无水乙醇中的溶液。数分钟后,过滤沉淀物,用冷乙醇洗涤,干燥。得到 7.7 克(19.2 毫摩尔)4,5-二氯-2-甲基-1-{4-[4-苯基-1-(1,2,3,6-四氢吡啶基)]丁基}-1H-咪唑盐酸盐。

该产物的熔点与特性光谱数据如表 II 所示。



实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₃	n	M.p.	IR cm ⁻¹	¹ H NMR (300 MHz, δ (溶剂))
1	H	H	H	H	H	N	CH	Cl	CH	4	102-103°C	3364 (b.a., OH), 2950, 2810, 1375, 1130, 991, 969, 760, 696, 605 KBr	1.56 (quin, J=7.1Hz, 2H); 1.65 (b.a., 1H); 1.76 (dJ=12.4Hz, 2H); 1.90 (quin, J=7.6Hz, 2H); 2.20 (m, 2H); 2.40-2.55 (e.a., 4H); 2.83 (dJ=9.5Hz, 2H); 4.11 (tJ=7Hz, 2H); 7.21-7.42 (e.a., 5H); 7.52 (dJ=8.5Hz, 2H) (CDCl ₃)
2	H	H	H	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl	4	86-89°C	3196 (b.a., OH), 2951, 2924, 2824, 1406, 1247, 1146, 762, 703 KBr	1.59 (m, J=5.3 Hz=6.6, 2H); 1.70-1.32 (e.a., 4H); 2.16 (dJ=13.0Hz, J=4.4Hz, 2H); 2.37 (s, 3H); 2.41-2.55 (e.a., 5H); 2.79 (dJ=11.3Hz, 2H); 3.88 (tJ=7.5Hz, 2H); 7.27 (tJ=7.2Hz, 1H); 7.36 (tJ=7.6Hz, 2H); 7.51 (dJ=7.3Hz, 2H) (CDCl ₃)
3	H	H	H	H	H	CH	N	CH=CH-CH=CH-C	CH	4	122-123°C	3180 (b.a., OH), 2929, 2818, 1496, 1467, 1459, 1445, 1286, 1219, 1143, 769, 743, 707 KBr	1.51 (quin, J=7.4Hz, 2H); 1.73 (dJ=12.7Hz, 2H); 1.87 (quin, J=7.6Hz, 2H); 2.10 (di, J=12.9Hz, J=4.1Hz, 2H); 2.36-2.50 (e.a., 4H); 2.70 (dJ=11.2Hz, 2H); 3.25 (b.a., 1H); 4.12 (tJ=7.1Hz, 2H); 7.21-7.40 (e.a., 6H); 7.51 (dJ=8.3Hz, 2H); 7.70-7.75 (e.a., 2H) (CDCl ₃)
4	H	H	H	H	H	CH	N	H	N	4	123°C	3180 (b.a., OH), 2949, 2919, 2838, 1276, 1145, 1135, 1006, 770, 707, 676 KBr	1.45 (quin, J=7.5Hz, 2H); 1.69 (dJ=12.9Hz, 2H); 1.85 (quin, J=7.5Hz, 2H); 2.07 (di, J=13.0Hz, J=4.1Hz, 2H); 2.33-2.45 (e.a., 4H); 2.69 (dJ=11.2Hz, 2H); 2.93 (b.a., 1H); 4.10 (tJ=6.9Hz, 2H); 7.18 (tJ=7Hz, 1H); 7.27 (tJ=7.8Hz, 2H); 7.46 (dJ=8.3Hz, 2H); 7.80 (s, 1H); 7.91 (s, 1H) (CDCl ₃)

表 I (续)

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₃	M.P.	IR cm ⁻¹	¹ H NMR (300 MHz, δ (溶剂))
5	H	H	Cl	H	H	N	CH	Cl	CH	106°C	3145 (b.a., OH), 2947, 2918, 2834, 1318, 1147, 1083, 1112, 990, 817, 612 KBr	1.47 (quin, J=7.5Hz, 2H); 1.69 (dJ=11.9Hz, 2H); 1.84 (quin, J=7.6Hz, 2H); 2.05 (dJ=13Hz, J=4.4Hz, 2H); 2.34-2.50 (e.a., 5H); 2.72 (dJ=11.2Hz, 2H); 4.05 (tJ=7.0Hz, 2H); 7.29 (AB system, J=8.6Hz, 2H); 7.36 (s, 2H); 7.42 (AB system, J=8.6Hz, 2H) (CDCl ₃)
6	H	H	Cl	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl ₄	油	3340 (b.a., OH), 2946, 2820, 1537, 1492, 1471, 1406, 1376, 1247, 1135, 1094, 1013, 828, 755 膜	1.54 (m, 2H); 1.67-1.78 (e.a., 4H); 2.06 (dJ=13Hz, J=4.2Hz, 2H); 2.32 (s, 3H); 2.38-2.45 (e.a., 5H); 2.73 (dJ=11.2Hz, 2H); 3.86 (tJ=7.3Hz, 2H); 7.28 (AB system, J=8.6Hz, 2H); 7.43 (AB system, J=8.6Hz, 2H) (CDCl ₃)
7	H	CF ₃	H	H	H	N	CH	Cl	CH	油	3360 (b.a., OH), 2948, 2823, 1438, 1378, 1330, 1212, 1165, 1124, 1047, 972, 804, 704 膜	1.48 (quin, J=7.6Hz, 2H); 1.71 (dJ=12.5Hz, 2H); 1.85 (quin, J=7.6Hz, 2H); 2.06-2.21 (e.a., 3H); 2.36-2.43 (e.a., 4H); 2.76 (dJ=11.5Hz, 2H); 4.06 (tJ=7.1Hz, 2H); 7.35 (s, 2H); 7.43-7.51 (e.a., 2H); 7.66 (dJ=7.5Hz, 1H); 7.79 (s, 1H) (CDCl ₃)
8	H	CF ₃	H	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl ₄	油	3340 (b.a., OH), 2948, 2823, 1408, 1330, 1165, 1126, 1075, 789, 763, 704 膜	1.57 (quin, J=7.5Hz, 2H); 1.70-1.80 (e.a., 4H); 2.15 (dt, J=12.0Hz, J=3.6Hz, 2H); 2.35 (s, 3H); 2.40-2.52 (e.a., 4H); 2.80 (dJ=11.7Hz, 2H); 3.88 (tJ=7.0Hz, 2H); 7.42-7.57 (e.a., 2H); 7.69 (dJ=7.5Hz, 1H); 7.82 (s, 1H) (CDCl ₃)

表 I (续)

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₃	n	M.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (溶剂)
9	H	H	F	H	H	C-CH ₃	N	Cl		4	油	3330 (b.a., OH), 2946, 2818, 1509, 1406, 1247, 1222, 1160, 835 膜	1.58 (m, 2H); 1.64-1.81 (a.c., 4H); 2.14 (dt, J=12.9Hz, J'=3.6Hz, 2H); 2.32 (s, 3H); 2.43-2.60 (a.c., 4H); 2.84 (d, J=11Hz, 2H); 3.87 (t, J=7.1Hz, 2H); 4.18 (b.a., 1H); 7.01 (t, J=8.8Hz, 2H); 7.46 (dd, J=8.8Hz, J'=5.2Hz, 2H) (CDCl ₃)
10	H	H	H	H	H	CH	CH	CH=CH-CH=CH-C		4	109-111°C	3190 (b.a., OH), 2956, 2823, 1461, 1446, 1319, 1303, 1218, 1142, 738, 703 KBr	1.57 (m, 2H); 1.73 (d, J=14Hz, 2H); 1.80 (b.a., 1H); 1.90 (m, 2H); 2.13 (d, J=13Hz, J'=4Hz, 2H); 2.32-2.46 (a.c., 4H); 2.76 (d, J=11.3Hz, 2H); 4.16 (t, J=7.1Hz, 2H); 6.50 (d, J=3.1Hz, 1H); 7.05-7.14 (a.c., 2H); 7.18-7.40 (a.c., 5H); 7.50 (d, J=7.8Hz, 2H); 7.00 (d, J=7.3Hz, 1H) (CDCl ₃)
11	H	H	CH ₃	H	H	C-CH ₃	N	Cl		4	油	3360 (b.a., OH), 2946, 2818, 1535, 1471, 1406, 1376, 1247, 1134, 817, 755 膜	1.53 (m, 2H); 1.66-1.84 (a.c., 4H); 2.09 (dt, J=12.9Hz, J'=3.6Hz, 2H); 2.33 (s, 3H); 2.36 (s, 3H); 2.39-2.50 (a.c., 4H); 2.77 (d, J=11.2Hz, 2H); 3.87 (t, J=7.0Hz, 2H); 7.15 (syst AB, J=7.8Hz, 2H); 7.33 (syst AB, J=7.8Hz, 2H) (CDCl ₃)
12	H	H	H	H	H	N	CH	H		4	89-91°C	3137 (b.a., OH), 2947, 2532, 1396, 1378, 1119, 1046, 756, 697 KBr	1.51 (quin, J=7.6Hz, 2H); 1.73 (d, J=12.3Hz, 2H); 1.89 (quin, J=7.6Hz, 2H); 2.00-2.20 (a.c., 3H); 2.35-2.45 (a.c., 4H); 2.76 (d, J=10.2Hz, 2H); 4.13 (t, J=7.1Hz, 2H); 6.21 (s, 1H); 7.21 (m, 1H); 7.30-7.37 (a.c., 3H); 7.44-7.52 (a.c., 3H) (CDCl ₃)

表 I (续)

实例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Z ₄	n	M.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz) δ (溶剂)
13	H	H	H	H	N	CH=CH-CH=CH-C	4		107-109°C	3311 (b.a., OH) 2953, 2803, 1465, 1375, 1133, 1117, 1043, 1017, 761, 744, 704 KBr	1.53 (m, 2H); 1.71 (dJ=12.2Hz, 2H); 1.95 (m, 2H); 2.10 (m, 2H); 2.29 (b.a., 1H); 2.35-2.47 (a.c., 4H); 2.71 (d, 2H); 4.39 (t, J=7.1Hz, 2H); 7.13 (t, 1H); 7.22-7.44 (a.c., 5H); 7.50 (d, J=8Hz, 2H); 7.71 (d, J=8.3Hz, 1H); 7.95 (s, 1H) (CDCl ₃)
14	H	H	H	H	N	C-CH=CH-CH=CH	CH	4	120-122°C	3295 (b.a., OH) 2946, 2817, 1377, 1126, 786, 735, 700 KBr	1.58 (m, 2H); 1.73 (dJ=13.5Hz, 2H); 1.90-2.20 (a.c., 5H); 2.38-2.47 (a.c., 4H); 2.75 (dJ=10.5Hz, 2H); 4.42 (t, J=6.6Hz, 2H); 7.06 (t, J=7.5Hz, 1H); 7.22-7.37 (a.c., 4H); 7.49 (d, J=7.8Hz, 2H); 7.61-7.71 (a.c., 2H); 7.90 (s, 1H) (CDCl ₃)
15	H	H	CH ₃	H	N	Cl	CH	4	81-82°C	3122 (b.a., OH) 2936, 1475, 1434, 1378, 1319, 989, 973, 814 KBr	1.51 (quin, J=7.6Hz, 2H); 1.73 (dJ=11.7Hz, 2H); 1.87 (quin, J=7.6Hz, 2H); 2.12 (dt, J=12.8Hz, J'=4.4Hz, 2H); 2.33 (s, 3H); 2.35-2.48 (a.c., 5H); 2.74 (dJ=11.2Hz, 2H); 4.07 (t, J=7.1Hz, 2H); 7.15 (dJ=8Hz, 2H); 7.25-7.40 (a.c., 4H) (CDCl ₃)
16	H	H	CH ₃ O	H	N	Cl	CH	4	122-123°C	3190 (b.a., OH) 2954, 2923, 2827, 1509, 1314, 1243, 1178, 971	1.49 (quin, J=7.6Hz, 2H); 1.72 (dJ=11.8Hz, 2H); 1.84 (quin, J=7.4Hz, 2H); 2.00-2.14 (a.c. (dt+b.a.), 3H); 2.34-2.47 (a.c., 4H); 2.72 (dJ=11Hz, 2H); 3.77 (s, 3H); 4.05 (t, J=7.1Hz, 2H); 6.85 (dJ=9Hz, 2H); 7.24-7.42 (a.c., 4H) (CDCl ₃)
17	H	H	H	H	CPh	H	CH	4	108-110°C	3220 (b.a., OH) 2944, 2817, 1473, 1446, 1421, 1136, 1046, 787, 773, 761, 700	1.45 (quin, J=7.6Hz, 2H); 1.68-1.82 (a.c., 4H); 2.08 (dt, J=13.0Hz, J'=4.1Hz, 2H); 2.29-2.42 (a.c., 4H); 2.51 (b.a., 1H); 2.67 (dJ=11.2Hz, 2H); 4.01 (m, J=7.3Hz, 2H); 7.01 (s, 1H); 7.08 (s, 1H); 7.20-7.56 (a.c., 10H) (CDCl ₃)

表 I (续)

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	n	M.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (溶剂)
18	H	H	CH ₃	H	H	CH	N	CH=CH-CH=CH-C	4			油	3260 (b.a., OH), 2944, 2817, 1497, 1459, 1381, 1287, 1135, 1046, 817, 745 膜	1.58 (quin, J=7.6Hz, 2H); 1.74 (dJ=12Hz, 2H); 1.82 (b.a., 1H); 1.95 (quin, J=7.6Hz, 2H); 2.11 (dt, 2H); 2.33 (s, 3H); 2.40-2.50 (a.c., 4H); 2.74 (dJ=11.5Hz, 2H); 4.20 (tJ=7.1Hz, 2H); 7.15 (dJ=8.3Hz, 2H); 7.22-7.35 (a.c., 3H); 7.37-7.43 (a.c., 2H); 7.79 (m, 1H); 7.87 (s, 1H) (CDCl ₃)
19	H	H	H	H	H	CH	N	Ph	4	CPH	4	138-139°C	3194 (b.a., OH), 2939, 2806, 1509, 1446, 773, 766, 758, 696 KBr	1.38 (m, 2H); 1.56 (m, 2H); 1.72 (dJ=12.4Hz, 2H); 2.09 (dt, 2H); 2.25 (tJ=7.4Hz, 2H); 2.39 (m, 2H); 2.66 (m, 2H); 3.10 (b.a., 1H); 3.78 (tJ=7.2Hz, 2H); 7.10-7.52 (a.c., 16H);
20	CH=CH-CH=CH	H	H	H	H	CH	N	CH	Cl	CH	4	油	3357 (b.a., OH), 2946, 2833, 1434, 1379, 1315, 1140, 1123, 972, 781, 613 KBr	1.44 (quin, J=7.3Hz, 2H); 1.77 (quin, J=7.5Hz, 2H); 2.15-2.30 (a.c., 5H); 2.34 (tJ=7.5Hz, 2H); 2.57 (m, 2H); 2.73 (dJ=11.3Hz, 2H); 3.99 (tJ=7.1Hz, 2H); 7.26-7.46 (a.c., 6H); 7.73 (dJ=8.1Hz, 1H); 7.82 (m, 1H); 8.91 (m, 1H) (CDCl ₃)
21	H	CH=CH-CH=CH	H	H	H	CH	N	CH	Cl	CH	4	142-143°C	3131 (b.a., OH), 2950, 2820, 1377, 1311, 971, 829, 761, 613 KBr	1.55 (quin, J=7.5Hz, 2H); 1.70-1.97 (a.c., 5H); 2.29 (dJ=12.7Hz, J'=4.1Hz, 2H); 2.41-2.55 (a.c., 4H); 2.83 (dJ=11.7Hz, 2H); 4.11 (tJ=7.0Hz, 2H); 7.39-7.50 (a.c., 4H); 7.64 (dd, J=9.1Hz, J'=1.5Hz, 1H); 7.81-7.85 (a.c., 3H); 7.95 (s, 1H) (CDCl ₃)

表 I (续)

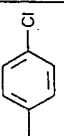
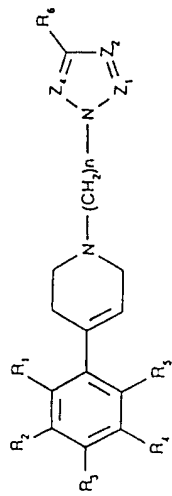
实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	n	盐 / M.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz, δ , J=Hz (溶剂))
22	H	H	H	H	H	N	CH		CH ₄	4	137-140°C	3347, 2944, 2810, 1562, 1492, 1376, 1127, 1094, 1002, 952, 828, 760, 699 KBr	1.56 (m, 2H); 1.74 (m, 2H); 1.80 (b.a, 1H); 1.94 (m, 2H); 2.40 (dt, J=13.1Hz, J'=4.0Hz, 2H); 2.40-2.50 (a.c., 4H); 2.77 (m, 2H); 4.15 (t, J=7.0Hz, 2H); 7.25-7.40 (a.c., 7H); 7.50 (d, J=8.3Hz, 2H); 7.61 (s, 1H); 7.72 (s, 1H) (CDCl ₃)
23	H	H	F	H	H	CH	N	CH=CH-CH=CH-	C	4	120-122°C	3230, 2947, 2915, 1504, 1219, 1135, 835, 746 KBr	1.58 (m, 2H); 1.70 (m, 2H); 1.93 (m, 2H); 2.12 (m, 2H); 2.40-2.55 (a.c., 4H); 2.76 (m, 2H); 4.19 (t, J=7.0Hz, 2H); 7.02 (m, 2H); 7.26 (m, 2H); 7.30-7.50 (a.c., 3H); 7.74 (m, 1H); 7.83 (s, 1H) (CDCl ₃)
24	H	CCF ₃	H	H	H	N	CH	Cl	CH ₄	4	HCl 147-148°C	3259, 2465, 2420, 2365, 1328, 1108, 1073 KBr	1.62-1.84 (a.c., 6H); 2.53 (m, 2H); 3.09-3.40 (a.c., 6H); 4.12 (t, J=6.8Hz, 2H); 5.76 (s, 1H); 7.51 (s, 1H); 7.52-7.82 (a.c., 4H); 8.02 (s, 1H); 10.96 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
25	H	H	F	H	H	N	CH	CH=CH-CH=CH-	C	4	136-137°C	3303, 2951, 2805, 1506, 1464, 1376, 1218, 1162, 1118, 832, 741 KBr	1.54 (m, 2H); 1.60-1.80 (a.c., 3H); 1.97 (m, 2H); 2.06 (dt, J=13.0Hz, J'=4.3Hz, 2H); 2.30-2.43 (a.c., 4H); 2.72 (m, 2H); 4.40 (t, J=7.0Hz, 2H); 6.99 (t, J=8.8Hz, 2H); 7.12 (m, 1H); 7.32-7.47 (a.c., 4H); 7.71 (d, J=8.1Hz, 1H); 7.96 (s, 1H) (CDCl ₃ -CD ₃ OD [1:1])
26	H	H	F	H	H	N	C-CH=CH-CH=CH-	CH	CH ₄	4	148-150°C	3325, 2950, 2923, 2812, 1509, 1377, 1218, 1131, 834, 758 KBr	1.57 (m, 2H); 1.70-1.77 (a.c., 3H); 1.98-2.19 (a.c., 4H); 2.35-2.49 (a.c., 4H); 2.77 (d, J=11.2Hz, 2H); 4.45 (t, J=7.0Hz, 2H); 6.98-7.15 (a.c., 3H); 7.25-7.49 (a.c., 3H); 7.63 (d, J=8.3Hz, 1H); 7.69 (d, J=7.8Hz, 1H); 7.91 (s, 1H) (CDCl ₃ -CD ₃ OD [1:1])

表 I (续)

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	n	盐 / M.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ, J=Hz (溶剂)
27	H	H	F	H	H	N	C-CH=CH-CH=CH	N	N	4	109-110°C	3400, 2931, 2812, 1509, 1229, 1101, 831, 745 KBr	1,47-1,80 (a.c., 4H); 1,90-2,25 (a.c., 5H); 2,30-2,55 (a.c., 4H); 2,70 (m, 2H); 4,78 (t, J=6,9Hz, 2H); 7,01 (t, J=8,7Hz, 2H); 7,26-7,54 (a.c., 4H); 7,85 (dd, J=6,7Hz, J'=3,0Hz, 2H) (CDCl ₃ -CD ₃ OD [1:1])
28	H	H	F	H	H	N							
							CH=CH-CH=CH-C	4			102-103°C	3430, 2952, 2925, 1508, 1223, 1140, 833, 744 KBr	1,45-1,80 (a.c., 4H); 1,85-2,25 (a.c., 5H); 2,25-2,55 (a.c., 4H); 2,77 (m, 2H); 4,69 (t, J=6,9Hz, 2H); 7,01 (t, J=8,7Hz, 2H); 7,26-7,53 (a.c., 5H); 8,06 (d, J=7,3Hz, 1H) (CDCl ₃ -CD ₃ OD [1:1])

表 II



实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₃	Z ₄	n	M.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (溶剂)
1a	H	H	H	H	H	N	CH	Cl	CH	4		62-64°C	3113, 2920, 2745, 1375, 1325, 1138, 965, 837, 742, 688 KBr	1.56 (quinJ=7.6Hz, 2H); 1.91 (quinJ=7.6Hz, 2H); 2.47 (tJ=7.4Hz, 2H); 2.58 (m, 2H); 2.65 (tJ=5.6Hz, 2H); 3.14 (m, 2H); 4.11 (tJ=7.1Hz, 2H); 6.06 (m, 1H); 7.23-7.42 (a.c., 7H) (CDCl ₃)
2a	H	H	H	H	H	CH	N	CH=CH-CH=CH-C	4			66-69°C	2933, 1495, 745, 694, 665 膜	1.55 (quinJ=7.6Hz, 2H); 1.92 (quinJ=7.6Hz, 2H); 2.43 (tJ=7.3Hz, 2H); 2.52 (m, 2H); 2.61 (tJ=5.6Hz, 2H); 3.07 (m, 2H); 4.14 (tJ=7.1Hz, 2H); 6.02 (m, 1H); 7.20-7.40 (a.c., 8H); 7.80 (m, 1H); 7.86 (s, 1H) (CDCl ₃)
3a	H	H	H	H	H	CH	N	H	N	4		63-64°C	2942, 1438, 1381, 1271, 1142, 1006, 753, 697, 681, KBr	1.56 (m, 2H); 1.95 (m, 2H); 2.47 (tJ=7.1Hz, 2H); 2.56 (m, 2H); 2.66 (tJ=5.3Hz, 2H); 3.11 (m, 2H); 4.19 (tJ=7.0Hz, 2H); 6.05 (s, 1H); 7.21 (m, 1H); 7.30 (tJ=7.6Hz, 2H); 7.36 (dJ=7.8Hz, 2H); 7.94 (s, 1H); 8.06 (s, 1H) (CDCl ₃)
4a	H	H	Cl	H	H	N	CH	Cl	CH	4		103-104°C	2939, 1493, 1436, 1381, 1306, 1122, 1097, 973, 843, 824, 730 KBr	1.54 (m, 2H); 1.90 (m, 2H); 2.45 (tJ=7.4Hz, 2H); 2.51 (m, 2H); 2.65 (tJ=5.6Hz, 2H); 3.10 (m, 2H); 4.10 (tJ=7.0Hz, 2H); 6.03 (m, 1H); 7.26 (syst ABJ=8.6Hz, 2H); 7.29 (syst ABJ=8.6Hz, 2H); 7.37 (s, 1H); 7.41 (s, 1H) (CDCl ₃)
5a	H	H	Cl	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl ₄	4		119-120°C	2922, 1531, 1494, 1469, 1403, 1380, 1366, 1245, 1094, 1010 KBr	1.59 (m, 2H); 1.76 (m, 2H); 2.36 (s, 3H); 2.42-2.53 (a.c., 4H); 2.67 (tJ=5.3Hz, 2H); 3.12 (m, 2H); 3.88 (tJ=7.4Hz, 2H); 6.04 (m, 1H); 7.27 (syst ABJ=9.1Hz, 2H); 7.30 (syst ABJ=9.1Hz, 2H) (CDCl ₃)

表 II (续)

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₃	M. p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (溶剂)
6a	H	CF ₃	H	H	H	N	CH	Cl	CH ₃	油	2944, 1434, 1375, 1331, 1247, 1165, 1126, 1076, 972, 800, 698 膜	1.53, (quin J=7.5Hz, 2H); 1.89 (quin J=7.7Hz, 2H); 2.45 (tJ=7.3Hz, 2H); 2.54 (m, 2H); 2.66 (tJ=5.5Hz, 2H); 3.10 (m, 2H); 4.08 (tJ=7.1Hz, 2H); 6.10 (m, 1H); 7.35-7.56 (a.c., 5H); 7.59 (s, 1H) (CDCl ₃)
7a	H	CF ₃	H	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl ₄	油	2931, 2815, 1533, 1405, 1331, 1246, 1165, 1125, 1076, 797, 699 膜	1.62 (quin J=6.6Hz, 2H); 1.77 (quin J=7.6Hz, 2H); 2.37 (s, 3H); 2.51 (tJ=7.2Hz, 2H); 2.60 (m, 2H); 2.71 (tJ=5.6Hz, 2H); 3.17 (m, 2H); 3.89 (tJ=7.3Hz, 2H); 6.14 (m, 1H); 7.40-7.50 (a.c., 2H); 7.55 (dJ=7.5Hz, 1H); 7.62 (s, 1H) (CDCl ₃)
8a	H	H	F	H	H	N	CH	Cl	CH ₃	86-87°C	2936, 1512, 1378, 1326, 1229, 988, 967 KBr	1.60 (quin J=7.5Hz, 2H); 1.91 (quin J=7.5Hz, 2H); 2.50-2.82 (a.c., 4H); 2.76 (tJ=5.6Hz, 2H); 3.19 (m, 2H); 4.11 (tJ=6.9Hz, 2H); 5.97 (s, 1H); 6.99 (tJ=8.8Hz, 2H); 7.32 (dd J=8.8Hz J'=5.4Hz, 2H); 7.38 (s, 1H); 7.40 (s, 1H) (CDCl ₃)
9a	H	H	F	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl ₄	79-82°C	2934, 1531, 1512, 1408, 1247, 1225, 1167, 818 KBr	1.59 (m, 2H); 1.76 (m, 2H); 2.37 (s, 3H); 2.48 (tJ=7.2Hz, 2H); 2.54 (m, 2H); 2.67 (tJ=5.6Hz, 2H); 3.12 (m, 2H); 3.89 (tJ=7.3Hz, 2H); 5.99 (m, 1H); 6.99 (tJ=8.7Hz, 2H); 7.33 (dd, J=8.7Hz, J'=5.4Hz, 2H) (CDCl ₃)
10a	H	H	H	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl ₄	油	2929, 1533, 1405, 1246, 748 膜	1.59 (m, 2H); 1.76 (m, 2H); 2.37 (s, 3H); 2.49 (tJ=7.3Hz, 2H); 2.58 (m, 2H); 2.69 (tJ=5.4Hz, 2H); 3.14 (m, 2H); 3.89 (tJ=7.4Hz, 2H); 6.06 (m, 1H); 7.22-7.40 (a.c., 5H) (CDCl ₃)
11a	H	H	H	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl ₄	• HCl 203-204°C	2930, 2576, 1407, 1376, 1245, 750, 697 KBr	1.69 (m, 2H); 1.81 (m, 2H); 2.35 (s, 3H); 2.71 (dJ=7.2Hz, 1H); 2.91 (m, 1H); 3.17 (a.c., 3H); 3.56 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.90-3.97 (a.c., 3H); 6.17 (s, 1H); 7.25-7.40 (a.c., 3H); 7.47 (dJ=7.6Hz, 2H); 11.30 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)

表 II (续)

实例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Z ₁	Z ₂	R ₇	Z ₄	M.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (溶剂)
12a	H	H	H	H	H	Cl	C-CH ₃	N		CCl ₄	• 2HCl 192-194°C	3569, 2941, 2692, 2556, 1601, 1446, 769, 753, 698 KBr	1.67 (m, 2H); 1.79 (m, 2H); 2.36 (s, 3H); 2.69 (dJ=18.0Hz, 1H); 2.88 (m, 1H); 3.15 (a.c., 3H); 3.54 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 3.85-3.98 (a.c., 3H); 6.15 (s, 1H); 7.22-7.38 (a.c., 3H); 7.45 (dJ=7.3Hz, 2H); 9.93 (b.a., 1H); 11.36 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
13a	H	H	F	H	H	CH=CH-CH=CH-Cl	CH	CH			油	2937, 1510, 1464, 1230, 1161, 816, 742 膜	1.61 (quinJ=7.7Hz, 2H); 1.93 (quinJ=7.6Hz, 2H); 2.42-2.58 (a.c., 4H); 2.66 (tJ=5.6Hz, 2H); 3.11 (m, 2H); 4.17 (tJ=7.0Hz, 2H); 5.98 (m, 1H); 6.51 (dJ=3.9Hz, 1H); 6.95-7.39 (a.c., 8H); 7.65 (dJ=7.8Hz, 1H) (CDCl ₃)
14a	H	H	H	H	H	CH=CH-CH=CH-Cl	CH	CH			油	2938, 1510, 1485, 1463, 1446, 1376, 1336, 1315, 763, 740, 695 膜	1.63 (quinJ=7.4Hz, 2H); 1.94 (quinJ=7.4Hz, 2H); 2.49 (tJ=7.6Hz, 2H); 2.60 (m, 2H); 2.69 (tJ=5.3Hz, 2H); 3.14 (m, 2H); 4.19 (tJ=7.1Hz, 2H); 6.08 (m, 1H); 6.53 (m, 1H); 7.08-7.44 (a.c., 9H); 7.67 (dJ=8.1Hz, 1H) (CDCl ₃)
15a	H	H	CH ₃	H	H	Cl	C-CH ₃	N		CCl ₄	87-88°C	2939, 2916, 1529, 1404, 1378, 1243, 1166, 1131, 1016 膜	1.59 (m, 2H); 1.75 (m, 2H); 2.32 (s, 3H); 2.36 (s, 3H); 2.47 (tJ=7.2Hz, 2H); 2.54 (m, 2H); 2.67 (tJ=5.2Hz, 2H); 3.11 (m, 2H); 3.87 (tJ=7.3Hz, 2H); 6.01 (s, 1H); 7.11 (syst AB, J=8.1Hz, 2H); 7.27 (syst AB, J=8.1Hz, 2H) (CDCl ₃)
16a	H	H	H	H	H	H	N	CH		CH	36-38°C	2941, 1396, 748, 695 膜	1.54 (quinJ=7.6Hz, 2H); 1.91 (quinJ=7.6Hz, 2H); 2.45 (tJ=7.6Hz, 2H); 2.55 (m, 2H); 2.65 (tJ=5.6Hz, 2H); 3.11 (m, 2H); 4.14 (tJ=7.1Hz, 2H); 6.03 (m, 1H); 6.21 (m, 1H); 7.20-7.39 (a.c., 6H); 7.49 (m, 1H) (CDCl ₃)
17a	H	H	H	H	H	CH=CH-CH=CH-Cl	N	CH			50-52°C	2942, 1465, 1158, 832, 740, 691 KBr	1.61 (quin, 2H); 2.00 (quinJ=7.5Hz, 2H); 2.43-2.58 (a.c., 4H); 2.68 (m, 2H); 3.14 (s, 2H); 4.43 (tJ=6.6Hz, 2H); 6.02 (s, 1H); 7.13 (tJ=7.3Hz, 1H); 7.20-7.51 (a.c., 7H); 7.73 (dJ=7.9Hz, 1H); 7.99 (s, 1H) (CDCl ₃)

表 II (续)

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₃	n	M.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (溶剂)
18a	H	H	H	H	H	N		C-CH=CH-CH=CH	CH 4		73-75°C	3049, 2940, 2778, 1467, 1371, 1158, 1143, 1131, 757, 742, 692 KBr	1.60 (quin, J=7.6Hz, 2H); 2.09 (quin, J=7.4Hz, 2H); 2.48 (t, J=7.4Hz, 2H); 2.55 (m, 2H); 2.66 (t, J=5.6Hz, 2H); 3.11 (d, J=2.9Hz, 2H); 4.45 (t, J=7.1Hz, 2H); 6.03 (s, 1H); 7.07 (t, J=7.5Hz, 1H); 7.20-7.39 (a.c., 6H); 7.63 (d, J=4.3Hz, 1H); 7.70 (d, J=8Hz, 1H); 7.91 (s, 1H) (CDCl ₃)
19a	H	H	CH ₃	H	H	N	CH	Cl	CH 4		72-73°C	3115, 2938, 2740, 1376, 1328, 1137, 986, 966, 844, 824, 797 KBr	1.55 (quin, 2H); 1.90 (quin, J=7.5Hz, 2H); 2.33 (s, 3H); 2.46 (t, J=7.5Hz, 2H); 2.55 (m, 2H); 2.66 (t, J=6.4Hz, 2H); 3.11 (m, 2H); 4.10 (t, J=7.0Hz, 2H); 6.01 (s, 1H); 7.12 (syst AB, J=8Hz, 2H); 7.27 (syst AB, J=8Hz, 2H); 7.37 (s, 1H); 7.41 (s, 1H) (CDCl ₃)
20a	H	H	CH ₃ O	H	H	N	CH	Cl	CH 4		104-105°C	2923, 1533, 1405, 1379, 1246, 749 KBr	1.54 (quin, 2H); 1.89 (quin, J=7.6Hz, 2H); 2.44 (t, J=7.4Hz, 2H); 2.52 (m, 2H); 2.65 (t, J=5.3Hz, 2H); 3.10 (m, 2H); 3.78 (s, 3H); 4.09 (t, J=7.0Hz, 2H); 5.95 (s, 1H); 6.84 (syst AB, J=8.5Hz, 2H); 7.31 (syst AB, J=8.5Hz, 2H); 7.36 (s, 1H); 7.40 (s, 1H) (CDCl ₃)
21a	H	H	H	H	H	N	CH	Cl	CH 3		油	2948, 2923, 2811, 2774, 1446, 1382, 1316, 971, 748, 695 膜	2.08 (quin, J=7.0Hz, 2H); 2.42 (t, J=7.0Hz, 2H); 2.58 (m, 2H); 2.67 (t, J=5.6Hz, 2H); 3.13 (m, 2H); 4.17 (t, J=6.9Hz, 2H); 6.07 (m, 1H); 7.23-7.45 (a.c., 7H) (CDCl ₃)
22a	H	H	H	H	H	CCH ₃	N	Cl	CCl 3		油	2923, 1533, 1405, 1379, 1246, 749 膜	1.95 (quin, J=7.2Hz, 2H); 2.39 (s, 3H); 2.46 (t, J=7.0Hz, 2H); 2.58 (m, 2H); 2.69 (t, J=4.9Hz, 2H); 3.13 (m, 2H); 3.96 (t, J=7.3Hz, 2H); 6.07 (m, 1H); 7.20-7.41 (a.c., 5H) (CDCl ₃)
23a	H	H	H	H	H	CPh	N	H	CH 4		油	2940, 1496, 1474, 1445, 1379, 1275, 774, 698 膜	1.51 (m, 2H); 1.81 (m, 2H); 2.40 (t, J=7.4Hz, 2H); 2.56 (m, 2H); 2.63 (t, J=4.9Hz, 2H); 3.09 (m, 2H); 4.04 (t, J=7.2Hz, 2H); 6.03 (m, 1H); 7.03 (m, 1H); 7.13 (m, 1H); 7.22-7.48 (a.c., 8H); 7.58 (m, 2H) (CDCl ₃)

表 II (续)

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Z ₁	Z ₂	R ₇	Z ₄	n	M.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (溶剂)
24a	H	H	CH ₃	H	H	CH	N	CH=CH-CH=CH-C ₄				90-91°C	2939, 2915, 1500, 1461, 1377, 1365, 750 KBr	1.59 (m, 2H); 1.95 (m, 2H); 2.32 (s, 3H); 2.46 (tJ=7.3Hz, 2H); 2.53 (m, 2H); 2.63 (tJ=5.5Hz, 2H); 3.08 (m, 2H); 4.20 (tJ=6.95Hz, 2H); 6.00 (s, 1H); 7.11 (dJ=7.8Hz, 2H); 7.27 (a.c., 4H); 7.40 (m, 1H); 7.80 (m, 1H); 7.89 (s, 1H) (CDCl ₃)
25a	H	H	H	H	H	CH	N	Ph	CPh ₄			100-101°C	3130, 2939, 2770, 1600, 1506, 1443, 1259, 954, 780, 774, 750, 696, 649 KBr	1.46 (quinJ=7.5Hz, 2H); 1.65 (quinJ=7.6Hz, 2H); 2.33 (tJ=7.3Hz, 2H); 2.53 (m, 2H); 2.60 (m, 2H); 3.05 (m, 2H); 3.84 (tJ=7.2Hz, 2H); 6.02 (m, 1H); 7.05-7.50 (a.c., 15H); 7.61 (s, 1H) (CDCl ₃)

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Z ₁	Z ₂	R ₇	Z ₄	n	P.F.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (溶剂)
26a	CH=CH-CH=CH		H	H	H	CH	N	CH	Cl	CH ₄		油	3057, 3043, 2942, 2806, 2768, 1378, 1365, 971, 801, 778 膜	1.61 (quinJ=7.5Hz, 2H); 1.95 (quinJ=7.6Hz, 2H); 2.51-2.57 (a.c., 4H); 2.76 (tJ=5.6Hz, 2H); 3.20 (m, 2H); 4.14 (tJ=7.1Hz, 2H); 5.74 (m, 1H); 7.26-7.50 (a.c., 6H); 7.75 (dJ=8Hz, 1H); 7.84 (m, 1H); 8.02 (m, 1H); (CDCl ₃)
27a	H	CH=CH-CH=CH		H	H	CH	N	CH	Cl	CH ₄		95-96°C	3111, 2920, 2806, 1374, 1326, 966, 826, 749, 612, KBr	1.57 (m, 2H); 1.92 (m, 2H); 2.48 (m, 2H); 2.71 (a.c., 4H); 3.18 (m, 2H); 4.11 (m, 2H); 6.22 (m, 1H); 7.38-7.50 (a.c., 4H); 7.61 (m, 1H); 7.75-7.84 (a.c., 4H) (CDCl ₃)

表 II (续)

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	n	盐 / M.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ , J=Hz (溶剂)
28a	H	H	F	H	H	CH=CH-CH=CH-C	CH	N			2	135-136°C	3050, 2920, 2780, 2760, 1510, 1492, 1459, 1224, 1202, 1161, 771, 751 KBr	2.54 (m, 2H); 2.74 (t, J=5.6Hz, 2H); 2.92 (t, J=6.7Hz, 2H); 3.24 (m, 2H); 4.35 (t, J=6.7Hz, 2H); 5.98 (m, 1H); 7.00 (t, J=8.7Hz, 2H); 7.56-7.40 (a.c., 4H); 7.42 (m, 1H); 7.81 (m, 1H); 8.01 (s, 1H) (CDCl ₃)
29a	H	H	H	H	H	CH=CH-CH=CH-C	CH	N			4	HCl 177-178°C	2940, 2488, 1500, 1420, 1390, 742 KBr	1.70-1.90 (a.c., 4H); 2.78 (m, 2H); 3.17 (m, 2H); 3.20-3.50 (b.a., 2H); 3.79 (m, 2H); 4.30 (t, J=6.6Hz, 2H); 6.15 (s, 1H); 7.17-7.40 (a.c., 5H); 7.45 (d, J=7.3Hz, 2H); 7.65 (m, 2H); 8.35 (s, 1H) (DMSO-d ₆)
30a	H	H	F	H	H	CH=CH-CH=CH-C	CH	N			4	106-108°C	2942, 1512, 1498, 1460, 1376, 1221, 756 KBr	1.59 (quin, J=7.5Hz, 2H); 1.96 (quin, J=7.5Hz, 2H); 2.40-2.50 (a.c., 4H); 2.63 (t, J=5.5Hz, 2H); 3.09 (m, 2H); 4.21 (t, J=7.1Hz, 2H); 5.97 (m, 1H); 6.98 (t, J=8.1Hz, 2H); 7.20-7.35 (a.c., 4H); 7.40 (m, 1H); 7.80 (m, 1H); 7.89 (s, 1H) (CDCl ₃)
31a	H	H	F	H	H	CH=CH-CH=CH-C	CH	N			4	HCl	2930, 1600, 1510, 1275 KBr	1.70-2.00 (a.c., 4H); 2.78 (m, 2H); 3.20 (m, 2H); 3.20-3.60 (b.a., 2H); 3.81 (m, 2H); 4.38 (t, J=6.6Hz, 2H); 6.13 (s, 1H); 7.19 (t, J=8.7Hz, 2H); 7.33 (m, 2H); 7.49 (m, 2H); 7.71 (d, J=7.8Hz, 1H); 7.77 (d, J=7.6Hz, 1H); 8.79 (s, 1H); 11.20 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
32a	H	CF ₃	H	H	H	Cl	CCH ₃	N			4	HCl 205-206°C	2930, 2490, 1330, 1243, 1164, 1119, 1076 KBr	1.67 (m, 2H); 1.79 (m, 2H); 2.33 (s, 3H); 2.79 (m, 1H); 2.91 (m, 1H); 3.10-3.20 (a.c., 3H); 3.55 (m, 1H); 3.77 (m, 1H); 3.91-4.00 (a.c., 3H); 6.33 (s, 1H); 7.58-7.80 (a.c., 4H); 11.32 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)

表 II (续)

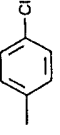
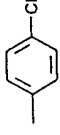
实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	n	盐 / M.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz) δ, J=Hz (溶剂)
33a	H	H	F	H	H	N	CH	Cl	CH	4	HCl 191-192°C	2543, 1512, 1232, 967, 807 KBr	1.71-1.85 (a.c., 4H); 2.68 (m, 1H); 2.86 (m, 1H); 3.10-3.20 (a.c., 3H); 3.55 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 3.90 (m, 1H); 4.12 (t, J=6.5Hz, 2H); 6.14 (s, 1H); 7.20 (t, J=8.7Hz, 2H); 7.40-7.55 (a.c., 3H); 8.06 (s, 1H); 11.20 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
34a	H	H	H	H	H	N	CH	CH=CH-CH=CH-C	4		HCl 193-194°C	2931, 2566, 742 KBr	1.80 (m, 2H); 1.91 (m, 2H); 2.67 (m, 1H); 2.88 (m, 1H); 3.10-3.20 (a.c., 3H); 3.52 (m, 1H); 3.71 (m, 1H); 3.90 (m, 1H); 4.46 (t, J=6.7Hz, 2H); 6.15 (s, 1H); 7.14 (t, J=7.5Hz, 1H); 7.25-7.41 (a.c., 4H); 7.46 (d, J=8.6Hz, 2H); 7.71 (d, J=8.6Hz, 1H); 7.75 (d, J=8.3Hz, 1H); 8.08 (s, 1H); 11.18 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
35a	H	H	F	H	H	CCH ₃	N	Cl	CCl	4	HCl 160-161°C	2930, 2590, 1512, 1409, 1241, 827 KBr	1.67 (m, 2H); 1.79 (m, 2H); 2.33 (s, 3H); 2.67 (m, 1H); 2.90 (m, 1H); 3.10-3.25 (a.c., 3H); 3.54 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 3.85-3.98 (a.c., 3H); 6.13 (s, 1H); 7.19 (m, 2H); 7.50 (m, 2H); 11.28 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
36a	H	H	H	H	H	N	CH		CH	4	HCl 198-199°C	2472, 1560, 1450, 1095, 955, 810, 745 KBr	1.77 (m, 2H); 1.87 (m, 2H); 2.70 (m, 1H); 2.86 (m, 1H); 3.16 (a.c., 3H); 3.55 (m, 1H); 3.73 (m, 1H); 3.90 (m, 1H); 4.17 (t, J=6.6Hz, 2H); 6.15 (m, 1H); 7.25-7.47 (a.c., 7H); 7.59 (m, 2H); 7.90 (s, 1H); 8.27 (s, 1H); 10.91 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
37a	H	H	H	H	H	N	CH		CH	4	126-127°C	2935, 1570, 1493, 1455, 1379, 1091, 953, 815, 746 KBr	1.60 (m, 2H); 1.97 (m, 2H); 2.48 (t, J=7.3Hz, 2H); 2.56 (m, 2H); 2.67 (t, J=5.1Hz, 2H); 3.13 (m, 2H); 4.18 (t, J=7.1Hz, 2H); 6.05 (m, 1H); 7.23-7.40 (a.c., 9H); 7.61 (s, 1H); 7.74 (s, 1H) (CDCl ₃)

表 II (续)

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	n	盐 / M.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ , J=Hz (溶剂)
38a	H	H	F	H	H	CH	N	H	N	4	HCl 166-168°C	3450, 2429, 2707, 2593, 1512, 1437, 1230, 816, 626 KBr	1.74 (m, 2H); 1.86 (m, 2H); 2.68 (m, 1H); 2.84 (m, 1H); 3.16 (a.c., 3H); 3.53 (m, 1H); 3.70 (m, 1H); 3.91 (m, 1H); 4.27 (t, J=6.7Hz, 2H); 6.12 (s, 1H); 7.19 (t, J=8.9Hz, 2H); 7.50 (dd, J=7.2Hz, J'=5.5Hz, 2H); 8.23 (s, 1H); 8.93 (s, 1H); 11.02 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
39a	H	H	F	H	H	CH	N	H	N	4	油	2944, 2808, 2773, 1602, 1510, 1273, 1227, 1161, 1140, 846, 824, 681 膜	1.60 (m, 2H); 1.97 (m, 2H); 2.40-2.70 (a.c., 6H); 3.12 (m, 2H); 4.22 (t, J=6.9Hz, 2H); 5.99 (m, 1H); 6.98 (m, 2H); 7.35 (m, 2H); 7.95 (s, 1H); 8.07 (s, 1H) (CDCl ₃)
40a	H	H	F	H	H	CCH ₃	N	CH=CH-CH=CH-C				2932, 1512, 1456, 1404, 1231, 744 膜	1.63 (m, 2H); 1.88 (m, 2H); 2.42-2.55 (a.c., 4H); 2.61 (s, 3H); 2.65 (t, J=5.5Hz, 2H); 3.09 (m, 2H); 4.14 (t, J=7.3Hz, 2H); 5.97 (m, 1H); 6.99 (m, 2H); 7.19-7.55 (a.c., 5H); 7.68 (m, 1H) (CDCl ₃)
41a	H	H	F	H	H	N	CH	CH=CH-CH=CH-C				2932, 2805, 1511, 1465, 1230, 1160, 825, 752, 741 膜	1.57 (m, 2H); 1.99 (m, 2H); 2.42-2.50 (a.c., 4H); 2.62 (t, J=5.6Hz, 2H); 3.06 (m, 2H); 4.42 (t, J=6.9Hz, 2H); 5.95 (m, 1H); 6.97 (t, J=8.8Hz, 2H); 7.12 (m, 1H); 7.25-7.41 (a.c., 4H); 7.71 (d, J=8Hz, 1H); 7.99 (s, 1H) (CDCl ₃)
42a	H	H	F	H	H	N	C-CH=CH-CH=CH	CH	CH	4	102-103°C	2941, 1510, 1374, 1226, 1162, 806, 759, 741 KBr	1.59 (quin., J=7.0Hz, 2H); 2.09 (quin., J=7.5Hz, 2H); 2.40-2.50 (a.c., 4H); 2.64 (t, J=6.2Hz, 2H); 3.10 (m, 2H); 4.45 (t, J=7.1Hz, 2H); 5.96 (m, 1H); 6.98 (t, J=8.8Hz, 2H); 7.07 (t, J=7.6Hz, 1H); 7.20-7.35 (a.c., 3H); 7.63 (d, J=8.5Hz, 1H); 7.71 (d, J=8.6Hz, 1H); 7.90 (s, 1H) (CDCl ₃)

表 II (续)

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	n	盐 / m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ , J=Hz (溶剂)
43a	H	H	F	H	H	N	C-CH=CH-CH=CH	C-CH=CH-CH=CH	N	4	HCl 208-209°C	2574, 2482, 1510, 1231, 745 KBr	1.80 (m, 2H); 2.11 (quin., J=7.2Hz, 2H); 2.69 (m, 1H); 2.83 (m, 1H); 3.10-3.20 (a.c., 3H); 3.52 (m, 1H); 3.71 (m, 1H); 3.88 (m, 1H); 4.80 (t, J=6.3Hz, 2H); 6.11 (s, 1H); 7.19 (m, 2H); 7.41 (m, 2H); 7.50 (m, 2H); 7.91 (m, 2H); 11.07 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
44a	H	H	F	H	H	N	C-CH=CH-CH=CH	C-CH=CH-CH=CH	N	4	76-77°C	2913, 1511, 1470, 1380, 1327, 1224, 1172, 1132, 851, 826, 757 KBr	1.60 (quin., J=7.5Hz, 2H); 2.19 (quin., J=8.2Hz, 2H); 2.41-2.59 (a.c., 4H); 2.64 (t, J=5.7Hz, 2H); 3.08 (m, 2H); 4.77 (t, J=7.0Hz, 2H); 5.95 (m, 1H); 6.97 (t, J=8.8Hz, 2H); 7.25-7.40 (a.c., 4H); 7.85 (m, 2H) (CDCl ₃)
45a	H	H	F	H	H	N	N	CH=CH-CH=CH-C	4		HCl 204-205°C	2928, 2680, 2573, 2559, 1515, 1454, 1272, 1242, 1224, 1166, 819, 745 KBr	1.81 (m, 2H); 1.99 (m, 2H); 2.67 (m, 1H); 2.84 (m, 1H); 3.10-3.20 (a.c., 3H); 3.53 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 3.90 (m, 1H); 4.76 (t, J=6.9Hz, 2H); 6.12 (s, 1H); 7.19 (t, J=8.8Hz, 2H); 7.39 (t, J=7.6 Hz, 1H); 7.45-7.60 (a.c., 3H); 7.94 (d, J=8.3Hz, 2H); 8.03 (d, J=8.3Hz, 2H); 11.04 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
46a	H	H	F	H	H	N	N	CH=CH-CH=CH-C	4		88-90°C	2939, 1510, 1229, 1209, 1164, 744 KBr	1.58 (quin., J=7.5Hz, 2H); 2.07 (quin., J=7.5Hz, 2H); 2.40-2.50 (a.c., 4H); 2.61 (m, 2H); 3.05 (m, 2H); 4.66 (t, J=7.0Hz, 2H); 5.95 (m, 1H); 6.96 (t, J=8.8Hz, 2H); 7.23-7.38 (a.c., 3H); 7.44 (m, 1H); 7.52 (m, 1H); 8.04 (d, J=8.3Hz, 1H) (CDCl ₃)
47a	H	H	Cl	H	H	N	CH	Cl	CH	4	HCl 172-173°C	3068, 2948, 1491, 1445, 1320, 1308, 1096, 968, 809, 799 KBr	1.71 (m, 2H); 1.80 (m, 2H); 2.70 (m, 1H); 2.83 (m, 1H); 3.15-3.30 (a.c., 3H); 3.44 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 3.89 (m, 1H); 4.11 (t, J=6.5Hz, 2H); 6.20 (s, 1H); 7.41 (Syst. AB, J _{AB} =8.8Hz, 2H); 7.48 (Syst. AB, J _{AB} =8.8Hz, 2H); 7.52 (s, 1H); 8.04 (s, 1H); 10.98 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)

表 II (续)

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	n	盐 / M.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ , J=Hz (溶剂)
48a	H	H	H	H	H	N	CH	H	CH 4		HCl 180-181°C	2955, 2929, 2530, 1445, 965, 761, 745 KBr	1.70-1.90 (a.c., 4H); 2.69 (m, 1H); 2.89 (m, 1H); 3.10-3.20 (a.c., 3H); 3.53 (m, 1H); 3.70 (m, 1H); 3.91 (m, 1H); 4.15 (t, J=6.5Hz, 2H); 6.16 (m, 1H); 6.23 (m, 1H); 7.28-7.50 (a.c., 6H); 7.78 (m, 1H); 11.26 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
49a	H	H	H	H	H	CH	N	H	N 4		HCl 122-123°C	2937, 2370, 1503, 1276, 1142, 774, 755 KBr	1.74 (m, 2H); 1.84 (m, 2H); 2.72 (m, 1H); 2.87 (m, 1H); 3.10-3.20 (a.c., 3H); 3.54 (m, 1H); 3.73 (m, 1H); 3.88 (m, 1H); 4.22 (t, J=6.6Hz, 2H); 6.15 (s, 1H); 7.27-7.70 (a.c., 3H); 7.47 (m, 2H); 7.97 (s, 1H); 8.59 (s, 1H); 11.20 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
50a	H	H	H	H	H	CPh	N	H	CH 4		HCl 170-171°C	2930, 2554, 1469, 1459, 1444, 1278, 1075, 774, 762, 749, 732, 711, 702, 690 KBr	1.62-1.78 (a.c., 4H); 2.75 (m, 2H); 3.00 (m, 2H); 3.25 (m, 2H); 3.69 (m, 2H); 4.08 (t, J=6.7Hz, 2H); 6.13 (s, 1H); 7.07 (s, 1H); 7.24-7.40 (a.c., 3H); 7.42-7.52 (a.c., 6H); 7.62 (Syst. AB, J _{AB} =7.6Hz, 2H) (DMSO-d ₆)
51a	H	H	H	H	H	CH	CH	H	CH 4		HCl 197-199°C	2930, 2482, 1448, 1280, 1090, 732 KBr	1.60-1.80 (a.c., 4H); 2.70 (m, 1H); 2.84 (m, 1H); 3.08-3.22 (a.c., 3H); 3.50 (m, 1H); 3.71 (m, 1H); 3.86-3.96 (a.c., 3H); 5.97 (t, J=2.1Hz, 2H); 6.16 (m, 1H); 6.76 (t, J=2.1Hz, 2H); 7.25-7.50 (a.c., 5H); 10.74 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
52a	H	H	H	H	H	CH	CH	H	CH 4		58-60°C	2928, 1498, 1280, 1262, 1137, 1087, 1060, 747, 723, 691 KBr	1.58 (m, 2H); 1.84 (m, 2H); 2.47 (t, J=7.5Hz, 2H); 2.58 (m, 2H); 2.68 (m, 2H); 3.13 (m, 2H); 3.92 (t, J=7.1Hz, 2H); 6.06 (m, 1H); 6.15 (t, J=2.2Hz, 2H); 6.67 (t, J=2.2Hz, 2H); 7.24-7.42 (a.c., 5H) (CDCl ₃)

表 II (续)

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	n	盐 / M.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ, J=Hz (溶剂)
53a	H	H	H	H	H	N	CCl	CH=CH-CH=CH-C		4	油	2939, 1495, 1467, 1338, 745 膜	1.58 (quin, J=7.6Hz, 2H); 1.99 (quin, J=7.6Hz, 2H); 2.47 (m, 2H); 2.55 (m, 2H); 2.65 (m, 2H); 3.10 (m, 2H); 4.36 (t, J=7.1Hz, 2H); 6.04 (m, 1H); 7.18-7.42 (a.c., 8H); 7.67 (d, J=7.6Hz, 1H) (CDCl ₃)
54a	H	H	H	H	H	N	CCl	CH=CH-CH=CH-C		4	HCl 164-165°C	3460, 2940, 2550, 1338, 743 KBr	1.80 (m, 2H); 1.90 (m, 2H); 2.70 (m, 1H); 2.87 (m, 1H); 3.07-3.22 (a.c., 3H); 3.52 (m, 1H); 3.71 (m, 1H); 3.87 (m, 1H); 4.43 (t, J=6.6Hz, 2H); 6.14 (s, 1H); 7.20-7.52 (a.c., 7H); 7.65 (m, 1H); 7.79 (m, 1H); 11.16 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)

生理实验

对 5-羟色胺受体(5HT_{1A})的结合力

按照 S. J. Peroutka, J. of Neurochem., 47(2), 529~540(1986) 的方法的改进形式使用大鼠海马匀浆。[³H]8-OH-DPAT 被用作放射配体。5-羟色胺被用于测定非特效结合力。37℃下的培养时间为 15 分钟。用玻璃纤维过滤器过滤分离结合在该蛋白质上的放射配体,借助液体闪烁法测定过滤器上保留的放射活性。借助 EBDA/配体程序(Munson 与 Rodbard, 分析生物化学, 107, 220(1980))通过非线性回归分析计算抑制常数(K_i, nM)。

对 σ 受体的结合力

按照 L. Radesca 等人的方法(J. Med. Chem., 34, 3058~3065 (1991))的改进方式使用豚鼠脑(具有较少的小脑)匀浆。[³H]-(+)-3-PPP 被用作放射配体, 氟哌啶醇被用于测定非特效结合力。25℃下的培养时间为120 分钟。用玻璃纤维过滤器过滤分离结合在该蛋白质上的放射配体,借助液体闪烁法测定过滤器上保留的放射活性。借助 EBDA/配体程序(Munson 与 Rodbard, 分析生物化学, 107, 220(1980))通过非线性回归分析计算抑制常数(K_i, nM)。

表 III 结合力

实施例	σ		5-HT _{1A}	
	Ki (nM)	%Des (10 ⁻⁶ M)	Ki (nM)	%Des (10 ⁻⁶ M)
1	6,6	93		
2	15	90		
5	6,4	94		12
6	4,3	95		
1a	46	86	37	94
2a		82		78
3a	11	97	56	90
4a	11	93	199	72
5a	19	96	6,1	97
6a		91	9,0	100
7a		96	0,4	98
8a		97		90
9a		97	4,6	100
10a	40	88	1,3	100
11a		92		93
14a		94		94
15a	8,4	94		98
16a	17	95		86
BMV 14802	733			

人药日剂量为1~500毫克该产物,可以一次或数次给药。该组合物被制成能够与所用的给药方法相匹配的剂型如,举例来说,片剂、糖衣丸剂、胶囊、栓剂、溶液或悬浮液。通过已知方法制备这些组合物,它们含有1~60%(重)活性组分(通式(I)所示化合物)和40~99%(重)适宜的与活性组分和所用组合物的物理形式配伍的药物载体。现在以实例说明含有本发明产物的片剂配方。

片剂配方实例

	单位:毫克
实施例 11a	5
乳糖	60
晶体纤维素	25
聚烯吡酮 K90	5
预胶化淀粉	3
胶状二氧化硅	1
硬脂酸镁	1
总重	100