

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/454

A61P 25/04



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99810208.3

[45] 授权公告日 2004 年 1 月 14 日

[11] 授权公告号 CN 1134259C

[22] 申请日 1999.7.9 [21] 申请号 99810208.3
 [30] 优先权
 [32] 1998. 7. 10 [33] ES [31] P9801467
 [86] 国际申请 PCT/ES99/00222 1999. 7. 9
 [87] 国际公布 WO00/02519 西 2000. 1. 20
 [85] 进入国家阶段日期 2001. 2. 27
 [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·米尔斯-威道
 J·弗瑞格拉-坎斯坦萨
 审查员 李 钢

[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 唐伟杰

权利要求书 9 页 说明书 32 页

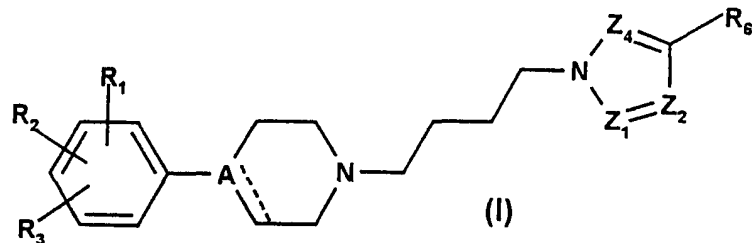
[54] 发明名称 四氢吡啶(或 4-氢哌啶)丁基吡咯衍生物在制备治疗疼痛药物方面的用途

[57] 摘要

式 I 四氢吡啶(或 4-羟基哌啶)-丁基吡咯衍生物用于治疗包括人类的哺乳动物中急性疼痛, 神经疼痛或感受伤害疼痛。其中 R_1 , R_2 和 R_3 可相同或不同且为氢原子, 卤原子, C_1-C_4 烷基, 羟基或烷氧基, 或两个相邻基团形成部分环; A 为 C 原子, 虚线为附加的键, 或 A 为与羟基结合的 C 原子, 虚线为无附加键; Z_1 为 N 或 CR_4 ; Z_2 为 N 或 CR_5 ; Z_4 为 N 或 CR_7 ; R_4 , R_5 , R_6 和 R_7 相同或不同, 为氢, 卤素, C_1-C_4 烷基, 芳基或取代芳基, 或两个相邻基团形成部分另一环。

ISSN 1008-4274

1. 通式 (I) 的四氢吡啶 (或 4-氢吡啶) 丁基吡咯衍生物或其生理上可接受盐类在制备治疗包括人类在内的哺乳动物急性疼痛、神经疼痛或感受伤害疼痛药物方面的用途,



其中

R_1 , R_2 和 R_3 可以相同也可以不同, 它们代表氢原子, 卤原子, C_1 - C_4 烷基, 三氟甲基, 羟基或烷氧基基团, 两个相邻的基团可以形成六元芳香环的一部分;

A 代表碳原子, 虚线代表附加键, 或 A 代表碳原子和羟基之间的 ($C-OH$), 虚线代表缺乏附加键;

Z_1 代表氮原子或可由 $C-R_4$ 表示的取代碳原子;

Z_2 代表氮原子或可由 $C-R_5$ 表示的取代碳原子;

Z_4 代表氮原子或可由 $C-R_7$ 表示的取代碳原子;

条件是 Z_1 , Z_2 和 Z_4 一起至多可以表示两个氮原子; 并且

R_4 , R_5 , R_6 和 R_7 可以相同也可以不同, 它们代表氢原子, 卤原子, C_1 - C_4 烷基, 芳基或取代芳基, 或两个相邻的基团可以形成六元芳香环的一部分。

2. 权利要求 1 中所述的通式 (I) 化合物或其生理上可接受的盐类在制备治疗包括人类在内的哺乳动物急性疼痛、神经疼痛或感受伤害疼痛药物方面的用途, 其中 R_1 , R_2 和 R_3 选自氢原子, 氟原子, 氯原子, 溴原子, 三氟甲基, 羟基, 甲氧基, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 仲丁基和叔丁基。

3. 权利要求1中所述的通式(I)化合物或其生理上可接受的盐类在制备治疗包括人类在内的哺乳动物急性疼痛、神经疼痛或感受伤害疼痛药物方面的用途,其中 R_1 , R_2 和 R_3 的选择应使两个相邻的基团可以形成六元芳香环的一部分。

4. 权利要求1中所述的通式(I)化合物或其生理上可接受的盐类在制备治疗包括人类在内的哺乳动物急性疼痛、神经疼痛或感受伤害疼痛药物方面的用途,其中 R_4 , R_5 , R_6 和 R_7 选自氢原子,氟原子,氯原子,溴原子,甲基,乙基,丙基,异丙基,丁基,异丁基,仲丁基,叔丁基,苯基,被氟、氯或溴原子取代的苯基。

5. 权利要求1中所述的通式(I)化合物或其生理上可接受的盐类在制备治疗包括人类在内的哺乳动物急性疼痛、神经疼痛或感受伤害疼痛药物方面的用途,其中 R_4 , R_5 , R_6 和 R_7 的选择应使两个相邻的基团可以形成六元芳香环的一部分。

6. 权利要求1中所述的通式(I)化合物在制备治疗包括人类在内的哺乳动物急性疼痛、神经疼痛或感受伤害疼痛药物方面的用途,式I化合物选自下列化合物:

[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-(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-氯代苯基)-4-羟基-1-哌啶基]丁基}-1H-吡唑

[6] 4,5-二氯-1-{4-[4-羟基-4-(4-氯代苯基)-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]-1H-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-氯苯基)-1-(1,2,3,6-四氢吡啶基)]丁基}-1H-吡唑

[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}-1H-吡啶

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

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

唑

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

唑

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

[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-吡唑

[42] 4-氯-1-{4-[4-苯基-1-(1,2,3,6-四氢吡啶基)]丙
基}-1H-吡唑

[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] 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-氯-1-{4-[4-(1-萘基)-1-(1,2,3,6-四氢吡啶基)]
丁基}-1H-吡唑

[48] 4-氯-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-苯并吡唑

[50] 1-{4-[4-苯基-1-(1,2,3,6-四氢吡啶基)]丁基}-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)]丁
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-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-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-氯苯基)-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-氯苯基)-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] 2-{4-[4-(4-氟苯基)-1-(1,2,3,6-四氢吡啶基)]丁基}

基}-1H-苯并三唑

[68] 4-氯-1-{4-[4-(4-氯苯基)-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-氯苯基)-1-[4-(4-羟基-4-苯基-1-哌啶基)]丁基}-1H-吡唑

[75] 1-{4-[4-(4-氯苯基)-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-氯苯基)-4-羟基-1-哌啶基]丁基}-1H-吡唑

[78] 2-{4-[4-(4-氯苯基)-4-羟基-1-哌啶基]丁基}-2H-吡唑

[79] 2-{4-[4-(4-氯苯基)-4-羟基-1-哌啶基]丁基}-2H-苯并三唑

[80] 1-{4-[4-(4-氯苯基)-4-羟基-1-哌啶基]丁基}-1H-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

[83] 1-{4-[4-羟基-4-(4-氟苯基)-1-哌啶基]丁基}-1H-三唑

[84] 1-{4-[4-羟基-4-(4-氟苯基)-1-哌啶基]丁基}-1H-三唑

[85] 4,5-二氯-1-{4-[4-(4-羟基苯基)-1-(1,2,3,6-四氢吡啶基)]丁基}-2-甲基-1H-咪唑盐酸盐

[86] 4,5-二氯-1-{4-[4-苯基-1-(1,2,3,6-四氢吡啶基)]丁基}-1H-咪唑盐酸盐

[87] 1-{4-[4-(4-氟苯基)-1-(1,2,3,6-四氢吡啶基)]丁基}-1H-三唑柠檬酸盐

[88] 1-{4-[4-(4-溴苯基)-1-(1,2,3,6-四氢吡啶基)]丁基}-1H-三唑

[89] 1-{4-[4-(4-溴苯基)-1-(1,2,3,6-四氢吡啶基)]丁基}-1H-三唑盐酸盐

[90] 1-{4-[4-(4-氯苯基)-1-(1,2,3,6-四氢吡啶基)]丁基}-1H-三唑

[91] 1-{4-[4-(4-氯苯基)-1-(1,2,3,6-四氢吡啶基)]丁基}-1H-三唑盐酸盐

[92] 2-苯基-1-{4-[4-(4-氯苯基)-1-(1,2,3,6-四氢吡啶基)]丁基}-1H-咪唑

[93] 2-苯基-1-{4-[4-(4-氯苯基)-1-(1,2,3,6-四氢吡啶基)]丁基}-1H-咪唑盐酸盐

[94] 2,5-二甲基-1-{4-[4-苯基-1-(1,2,3,6-四氢吡啶基)]丁基}-1H-吡咯

[95] 2,5-二甲基-1-{4-[4-苯基-1-(1,2,3,6-四氢吡啶基)]丁基}-1H-吡咯盐酸盐

[96] 2,5-二甲基-1-{4-[4-(4-氯苯基)-1-(1,2,3,6-四氢吡

啉基)]丁基}-1H-吡咯

[97] 2,5-二甲基-1-{4-[4-(4-氯苯基)-1-(1,2,3,6-四氢吡啉基)]丁基}-1H-吡咯盐酸盐

[98] 1-{4-[4-(4-氯苯基)-1-(1,2,3,6-四氢吡啉基)]丁基}-1H-吡咯

[99] 1-{4-[4-(4-氯苯基)-1-(1,2,3,6-四氢吡啉基)]丁基}-1H-吡咯盐酸盐

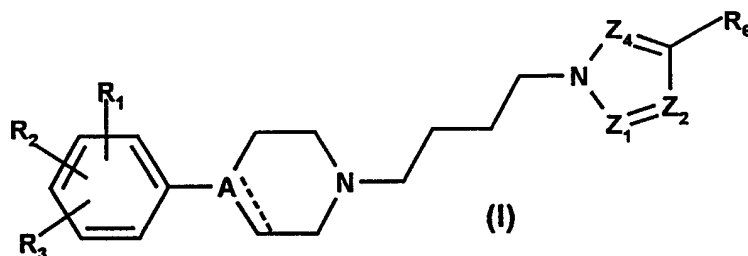
[100] 1-{4-[4-(4-氯苯基)-1-(1,2,3,6-四氢吡啉基)]丁基}-1H-三唑柠檬酸盐

7. 权利要求 1 中所述的通式 (I) 化合物或其生理上可接受的盐类与疼痛治疗中常用的另一个止痛剂一起在制备包括人类在内的治疗哺乳动物急性疼痛、神经疼痛或感受伤害疼痛药物方面的用途。

四氢吡啶（或 4-氢吡啶）丁基吡咯衍生物 在制备治疗疼痛药物方面的用途

本发明涉及通式 (I) 的四氢吡啶（或 4-氢吡啶）丁基吡咯衍生物以及其生理上可接受盐类单独或与其它止痛剂合用（在这种情况下产生协同作用）在制备治疗人类和/或兽类急性疼痛、神经疼痛或感受伤害疼痛药物方面的用途。

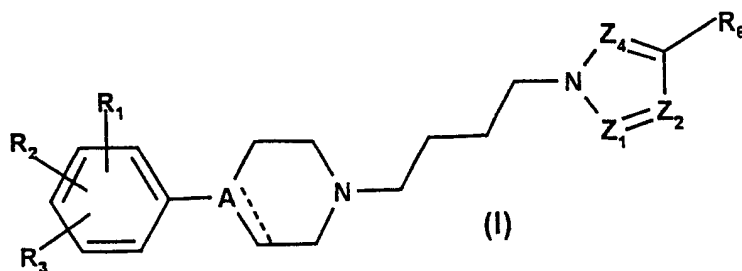
在我们的专利申请 WO 96/04287 中公开了具式 (I) 的化合物



其对 σ 和 5HT_{1A} 受体具有亲和力，其被要求可用于治疗焦虑、精神病、癫痫、惊厥、记忆缺失、脑血管疾病以及老年性痴呆的药物。

我们现在发现通式 (I) 的化合物以及其生理上可接受盐类单独或与其它止痛剂合用（在这种情况下产生协同作用）在制备用于预防、缓解或治疗人类和/或兽类急性疼痛、神经疼痛或感受伤害疼痛药物方面极其有用。

本发明涉及具下列通式的四氢吡啶（或 4-氢吡啶）丁基吡咯衍生物以及其生理上可接受盐类之一在制备治疗哺乳动物（包括人类）急性疼痛、神经疼痛或感受伤害疼痛药物方面的用途，



其中

R_1 , R_2 和 R_3 可以相同也可以不同, 它们代表氢原子, 卤原子, C_1 - C_4 烷基, 三氟甲基, 羟基或烷氧基, 两个相邻的基团可以形成六元芳香环的一部分;

A 代表碳原子, 虚线代表附加键, 或 A 代表碳原子和羟基基团之间的 ($C-OH$), 虚线代表无附加键;

Z_1 代表氮原子或可由 $C-R_4$ 表示的取代碳原子;

Z_2 代表氮原子或可由 $C-R_5$ 表示的取代碳原子;

Z_4 代表氮原子或可由 $C-R_7$ 表示的取代碳原子;

条件是 Z_1 , Z_2 和 Z_4 一起至多可以表示两个氮原子; 并且

R_4 , R_5 , R_6 和 R_7 可以相同也可以不同, 它们代表氢原子, 卤原子, C_1 - C_4 烷基, 芳基或取代芳基, 或两个相邻的基团可以形成六元芳香环的一部分。

术语“ 卤原子”代表氟原子, 氯原子或溴原子。

术语“ 芳基或取代芳基”代表苯基或被卤素取代的苯基。

术语“ 烷氧基”代表甲氧基或乙氧基。

术语“ C_1 - C_4 烷基”代表直链或支链含有 1-4 个碳原子的饱和烃链基团, 例如甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 异丁基, 仲丁基和叔丁基。

通式 (I) 化合物生理上可接受盐类是指与无机酸和有机酸形成的盐类, 特别地是指与盐酸, 溴氢酸, 硫酸, 磷酸, 乙酸, 乳酸, 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，苯甲酸，苯乙酸，肉桂酸，水杨酸和烷基、环烷基或芳基磺酸的盐。

通式(I)衍生物治疗疼痛的用途是指在临床上作为止痛剂的用途。术语急性疼痛包括但不限于头疼，关节疼，肌肉紧张或痛经。术语神经疼包括但不限于慢性背疼，与关节炎有关的疼痛，疱疹，与癌症有关的疼痛，幻觉肢体疼痛，生产过程中的疼痛或抵抗鸦片类物质的神经疼痛。术语感受伤害疼痛包括但不限于术后疼痛，牙疼，手术引起的疼痛，严重的烧伤引起的疼痛，分娩后疼痛或与生殖泌尿道有关的疼痛。

根据我们在专利申请 WO 96/04287 中所描述的方法可以制备得到具通式(I)的衍生物。

在用于人类治疗时，本发明化合物的给药剂量可根据所治疗病情的严重程度进行变化。正常情况下，给药剂量为 1-100mg/天。本发明化合物可作为唯一的活性成分进行给药，也可与另一个止痛药一起进行给药，两者的比例为每 1 份具通式(I)化合物对 1-10 份另一种止痛剂，其目标是获得协同作用。其它止痛剂包括但不限于非甾体类抗炎化合物，例如阿司匹林和吲哚美新，其它止痛剂例如扑尔息痛、麻醉止痛剂或有关的化合物，例如吗啡，哌替啶或镇痛新。具有合适的药物配比的本发明化合物可经不同的给药途径进行给药，例如口服、皮透、非肠道、皮下、鼻内、肌内或静脉内等途径。在我们的专利申请 WO 96/04287 中公开了含有通式(I)化合物的药物组合物。

包括在本发明范围内的说明性实施例包括以表 1 和 2 中所列出数据为特征的化合物。

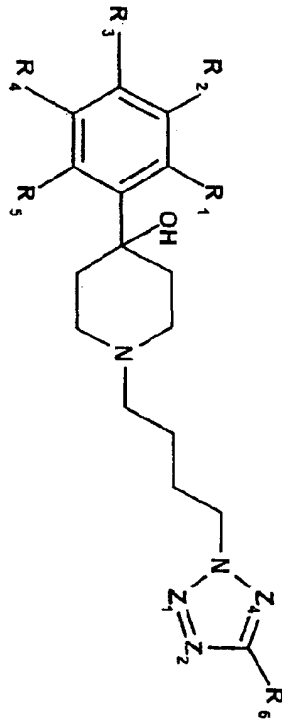


表 1

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (溶剂)
1	H	H	H	H	H	N	CH	Cl	CH	102-103°C	3364 (b.a., OH), 2950, 2810, 1375, 1130, 991, 969, 760, 696, 605	1.56 (quin, J=7.1Hz, 2H); 1.65 (b.a., 1H); 1.76 (d, J=12.4Hz, 2H); 1.90 (quin, J=7.6Hz, 2H); 2.20 (m, 2H); 2.40-2.55 (a.c., 4H); 2.83 (d, J=9.5Hz, 2H); 4.11 (t, J=7Hz, 2H); 7.21-7.42 (a.c., 5H); 7.52 (d, J=8.5Hz, 2H) (CDCl ₃)
2	H	H	H	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl	86-89°C	3196 (b.a., OH), 2951, 2924, 2824, 1406, 1247, 1146, 762, 703 KBr	1.59 (m, J=5.3 J=6.6, 2H); 1.70-1.32 (a.c., 4H); 2.16 (d, J=13.0Hz, J=4.4Hz, 2H); 2.37 (s, 3H); 2.41-2.55 (a.c., 5H); 2.79 (d, J=1.3Hz, 2H); 3.88 (t, J=7.5Hz, 2H); 7.27 (t, J=7.2Hz, 1H); 7.36 (t, J=7.6Hz, 2H); 7.51 (d, J=7.3Hz, 2H) (CDCl ₃)
3	H	H	H	H	H	CH	N	CH=CH-CH=CH-C	CH=CH-CH=CH-C	122-123°C	3180 (b.a., OH), 2929, 2818, 1496, 1467, 1459, 1445, 1286, 1219, 1143,	1.51 (quin, J=7.4Hz, 2H); 1.73 (d, J=12.7Hz, 2H); 1.87 (quin, J=7.6Hz, 2H); 2.10 (dt, J=12.9Hz, J=4.1Hz, 2H); 2.36-2.50 (a.c., 4H); 2.70 (d, J=11.2Hz, 2H); 3.25 (b.a., 1H); 4.12 (t, J=7.1Hz, 2H); 7.21-7.40 (a.c., 6H); 7.51

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (溶剂)
											769, 743, 707 KBr	(d,J=8.3Hz, 2H); 7.70-7.75 (a.c., 2H) (CDCl ₃)
4	H	H	H	H	H	CH	N	H	N	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 (d, J=12.9Hz, 2H); 1.85 (quin, J=7.5Hz, 2H); 2.07 (dt, J=13.0Hz, J=4.1Hz, 2H); 2.33-2.45 (a.c., 4H); 2.69 (d, J=11.2Hz, 2H); 2.93 (b.a., 1H); 4.10 (t, J=6.9Hz, 2H); 7.18 (t, J=7Hz, 1H); 7.27 (t, J=7.8Hz, 2H); 7.46 (d, J=8.3Hz, 2H); 7.80 (s, 1H); 7.91 (s, 1H) (CDCl ₃)
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 (d, J=11.9Hz, 2H); 1.84 (quin, J=7.6Hz, 2H); 2.05 (dt, J=13Hz, J=4.4Hz, 2H); 2.34-2.50 (a.c., 5H); 2.72 (d, J=11.2Hz, 2H); 4.05 (t, J=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	油	3340 (b.a., OH), 2946, 2820, 1537, 1492, 1471, 1406, 1376, 1247, 1135, 1094, 1013, 828, 755	1.54 (m, 2H); 1.67-1.78 (a.c., 4H); 2.06 (dt, J=13Hz, J=4.2Hz, 2H); 2.32 (s, 3H); 2.38-2.45 (a.c., 5H); 2.73 (d, J=11.2Hz, 2H); 3.86 (t, J=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,	1.48 (quin, J=7.6Hz, 2H); 1.71 (d, J=12.5Hz, 2H); 1.85 (quin, J=7.6Hz, 2H); 2.06-2.21 (a.c., 3H); 2.36-2.43 (a.c., 4H); 2.76 (d, J=11.5Hz, 2H); 4.06 (t, J=7.1Hz,

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (溶剂)
											1165, 1124, 1047, 972, 804, 704	2H); 7.35 (s, 2H); 7.43-7.51 (a.c., 2H); 7.66 (d, J=7.5Hz, 1H); 7.79 (s, 1H) (CDCl ₃)
											膜 3340 (b.a., OH), 2948, 2823, 1408, 1330, 1165, 1126, 1075, 789, 763, 704	1.57 (quin, J=7.5Hz, 2H); 1.70-1.80 (a.c., 4H); 2.15 (dt, J=12.9Hz, J=3.6Hz, 2H); 2.35 (s, 3H); 2.40-2.52 (a.c., 4H); 2.80 (d, J=11.7Hz, 2H); 3.88 (t, J=7.0Hz, 2H); 7.42-7.57 (a.c., 2H); 7.69 (d, J=7.5Hz, 1H); 7.82 (s, 1H) (CDCl ₃)
8	H	CF ₃	H	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl	油	3330 (b.a., OH), 2946, 2818, 1509, 1406, 1247, 1222, 1160, 835	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)
9	H	H	F	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl	油	膜 3190 (b.a., OH), 2956, 2823, 1461, 1446, 1319, 1303, 1218, 1142, 738, 703	1.57 (m, 2H); 1.73 (d, J=14Hz, 2H); 1.80 (b.a., 1H); 1.90 (m, 2H); 2.13 (dt, 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)
10	H	H	H	H	H	CH	CH	CH=CH-CH=CH-C		109-111°C	KBf 3360 (b.a., OH), 2946, 2818, 1535, 1471, 1406, 1376, 1247, 1134, 817, 755	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 (AB system, J=7.8Hz, 2H); 7.33 (AB system, J=7.8Hz, 2H) (CDCl ₃)
11	H	H	CH ₃	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl	油		

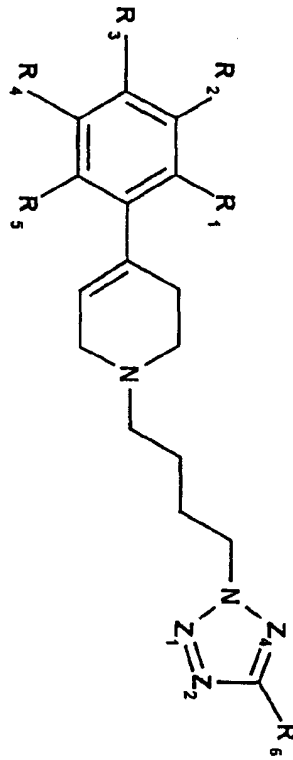
实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (溶剂)
											膜	
12	H	H	H	H	H	N	CH	H	CH	89-91°C	3137 (b.a., OH) 2947, 2532, 1396, 1378, 1119, 1046, 756, 697 KBr	1.51 (quin, J=7.6Hz, 2H); 1.73 (d, J=12.3Hz, 2H); 1.89 (quin, J=7.6Hz, 2H); 2.00-2.20 (a.c., 3H); 2.35-2.45 (a.c., 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)
13	H	H	H	H	H	N	CH	CH=CH-CH=CH-C	CH	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 (d, J=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	H	N	C-CH=CH- CH=CH		CH	120-122°C	3295 (b.a., OH) 2946, 2817, 1377, 1126, 786, 735, 700 KBr	1.58 (m, 2H); 1.73 (d, J=13.5Hz, 2H); 1.90-2.20 (a.c., 5H); 2.38-2.47 (a.c., 4H); 2.75 (d, J=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	H	N	CH	Cl	CH	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 (d, J=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 (d, J=11.2Hz, 2H); 4.07 (t, J=7.1Hz, 2H); 7.15 (d, J=8Hz, 2H); 7.25-7.40 (a.c., 4H) (CDCl ₃)
16	H	H	CH ₃ O	H	H	N	CH	Cl	CH	122-123°C	3190 (b.a., OH) 2954, 2923, 2827, 1509, 1314, 1243, KBr	1.49 (quin, J=7.6Hz, 2H); 1.72 (d, J=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 (d, J=11Hz, 2H); 3.77 (s,

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (溶剂)
17	H	H	H	H	H	CPh	N	H	CH	108-110°C	3220 (b.a., OH) 2944, 2817, 1473, 1446, 1421, 1136, 1046, 787, 773, 761, 700 KBr	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); 2.5 (b.a., 1H); 2.67 (d, J=11.2Hz, 2H); 4.01 m (t, J=7.3Hz, 2H); 7.01 (s, 1H); 7.08 (s, 1H); 7.20-7.56 (a.c., 10H) (CDCl ₃)
18	H	H	CH ₃	H	H	CH	N	CH=CH-CH=CH-C		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 (d, J=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 (d, J=11.5Hz, 2H); 4.20 (t, J=7.1Hz, 2H); 7.15 (d, J=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	CPh	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 (d, J=12.4Hz, 2H); 2.09 (dt, 2H); 2.25 (t, J=7.4Hz, 2H); 2.39 (m, 2H); 2.66 (m, 2H); 3.10 (b.a., 1H); 3.78 (t, J=7.2Hz, 2H); 7.10-7.52 (a.c., 16H);
20	CH=CH-CH=CH	CH=CH-CH=CH	H	H	H	N	CH	Cl	CH	油	3357 (b.a., OH), 2946, 2833, 1434, IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (溶剂) 1.44 (quin, J=7.3Hz, 2H); 1.77 (quin, J=7.5Hz, 2H); 2.15-2.30 (a.c., 5H); 2.34 (t, J=7.5Hz, 2H); 2.57 (m, 2H);

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	盐 / m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (溶剂)
25	H	H	F	H	H	N	CH	CH=CH-CH=CH-C	CH	136-137°C	KBr 3303, 2951, 2805, 1506, 1464, 1376, 1218, 1162, 1118, 832, 741	(DMSO-d ₆) 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	148-150°C	KBr 3325, 2950, 2923, 2812, 1509, 1377, 1218, 1131, 834, 758	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])
27	H	H	F	H	H	N	C-CH=CH-CH=CH		N	109-110°C	KBr 3400, 2931, 2812, 1509, 1229, 1101, 831, 745	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			102-103°C	KBr 3430, 2952, 2925, 1508, 1223, 1140, 833, 744	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])
29	H	H	F	H	H	CH	N	H	N	油	KBr 3350 (b.a., OH), 2947, 2818, 1509, 1222, 1138, 836, 681	1.55 (m, 2H); 1.74 (d, J=12.6 Hz, 2H); 1.94 (m, 2H); 2.13 (m, 2H); 2.40-2.55 (a.c., 4H); 2.79 (m, 2H); 4.20 (t, J=6.9 Hz, 2H); 7.02 (t, J=8.4 Hz, 2H); 7.46 (m, 2H); 7.91 (s, 1H); 8.04 (s, 1H) (CDCl ₃)
30	H	H	Cl	H	H	CH	N	H	N	89-91°C	KBr 3119 (b.a., OH), 2956, 2829, 1509,	1.46 (m, 2H); 1.71 (m, 2H); 1.90 (quin, J=7.4Hz, 2H); 2.05 (m, 2H); 2.33-2.50 (a.c., 4H); 2.54 (b.a., 1H); 2.72

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	盐 / m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (溶剂)
											1379, 1277, 1145, 1007, 824, 685 KBr	(m, 2H); 4.16 (t, J=7.1Hz, 2H); 7.28 (m, 2H); 7.42 (m, 2H); 7.86 (s, 1H); 7.99 (s, 1H) (CDCl ₃)

表 2



5

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	盐 / m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (溶剂)
1a	H	H	H	H	H	N	CH	Cl	CH	62-64°C	3113, 2920, 2745, 1375, 1325, 1138, 965, 837, 742, 688	1.56 (quin, J=7.6Hz, 2H); 1.91 (quin, J=7.6Hz, 2H); 2.47 (t, J=7.4Hz, 2H); 2.58 (m, 2H); 2.65 (t, J=5.6Hz, 2H); 3.14 (m, 2H); 4.11 (t, J=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	CH=CH-CH=CH-C	66-69°C	2933, 1495, 745, 694, 665	1.55 (quin, J=7.6Hz, 2H); 1.92 (quin, J=7.6Hz, 2H); 2.43 (t, J=7.3Hz, 2H); 2.52 (m, 2H); 2.61 (t, J=5.6Hz, 2H); 3.07 (m, 2H); 4.14 (t, J=7.1Hz, 2H); 6.02 (m, 1H); 7.20-7.40 (a.c., 8H); 7.80 (m, 1H); 7.86 (s, 1H) (CDCl ₃)

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	盐 / m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (溶剂)
3a	H	H	H	H	H	CH	N	H	N	63-64°C	2942, 1438, 1381, 1271, 1142, 1006, 753, 697, 681, KBr	1.56 (m, 2H); 1.95 (m, 2H); 2.47 (t, J=7.1Hz, 2H); 2.56 (m, 2H); 2.66 (t, J=5.3Hz, 2H); 3.11 (m, 2H); 4.19 (t, J=7.0Hz, 2H); 6.05 (s, 1H); 7.21 (m, 1H); 7.30 (t, J=7.6Hz, 2H); 7.36 (d, J=7.8Hz, 2H); 7.94 (s, 1H); 8.06 (s, 1H) (CDCl ₃)
4a	H	H	Cl	H	H	N	CH	Cl	CH	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 (t, J=7.4Hz, 2H); 2.51 (m, 2H); 2.65 (t, J=5.6Hz, 2H); 3.10 (m, 2H); 4.10 (t, J=7.0Hz, 2H); 6.03 (m, 1H); 7.26 (AB system, J=8.6Hz, 2H); 7.29 (AB system, J=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	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 (t, J=5.3Hz, 2H); 3.12 (m, 2H); 3.88 (t, J=7.4Hz, 2H); 6.04 (m, 1H); 7.27 (AB system, J=9.1Hz, 2H); 7.30 (AB system, J=9.1Hz, 2H) (CDCl ₃)
6a	H	CF ₃	H	H	H	N	CH	Cl	CH	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 (t, J=7.3Hz, 2H); 2.54 (m, 2H); 2.66 (t, J=5.5Hz, 2H); 3.10 (m, 2H); 4.08 (t, J=7.1Hz, 2H); 6.10 (m, 1H); 7.35-7.56 (a.c., 5H); 7.59 (s, 1H) (CDCl ₃)

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	盐 / m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (溶剂)
7a	H	CF ₃	H	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl	油	2931, 2815, 1533, 1405, 1331, 1246, 1165, 1125, 1076, 797, 699	1.62 (quin, J=6.6Hz, 2H); 1.77 (quin, J=7.6Hz, 2H); 2.37 (s, 3H); 2.51 (t, J=7.2Hz, 2H); 2.60 (m, 2H); 2.71 (t, J=5.6Hz, 2H); 3.17 (m, 2H); 3.89 (t, J=7.3Hz, 2H); 6.14 (m, 1H); 7.40-7.50 (a.c., 2H); 7.55 (d, J=7.5Hz, 1H); 7.62 (s, 1H) (CDCl ₃)
8a	H	H	F	H	H	N	CH	Cl	CH	86-87°C	2936, 1512, 1378, 1326, 1229, 988, 967	1.60 (quin, J=7.5Hz, 2H); 1.91 (quin, J=7.5Hz, 2H); 2.50-2.82 (a.c., 4H); 2.76 (t, J=5.6Hz, 2H); 3.19 (m, 2H); 4.11 (t, J=6.9Hz, 2H); 5.97 (s, 1H); 6.99 (t, J=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	79-82°C	2934, 1531, 1512, 1408, 1247, 1225, 1167, 818	1.74 (m, 4H); 2.35 (s, 3H); 2.60-2.72 (a.c., 4H); 2.90 (m, 2H); 3.33 (m, 2H); 3.88 (m, 2H); 5.95 (s, 1H); 6.99 (t, J=8.6Hz, 2H); 7.31 (a.c., 2H) (CDCl ₃)
10a	H	H	H	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl	油	2929, 1533, 1405, 1246, 748	1.59 (m, 2H); 1.76 (m, 2H); 2.37 (s, 3H); 2.49 (t, J=7.3Hz, 2H); 2.58 (m, 2H); 2.69 (t, J=5.4Hz, 2H); 3.14 (m, 2H); 3.89 (t, J=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	• HCl 203-204°C	2930, 2576, 1407, 1376, 1245, 750, KBr	1.69 (m, 2H); 1.81 (m, 2H); 2.35 (s, 3H); 2.71 (d, J=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 (d, J=7.6Hz, 2H); 11.30 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	盐 / m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (溶剂)
12a	H	H	H	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl	• 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 (d, J=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 (d, J=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-CH=CH-C	CH-C	油	2937, 1510, 1464, 1230, 1161, 816, 742	1.61 (quin, J=7.7Hz, 2H); 1.93 (quin, J=7.6Hz, 2H); 2.42-2.58 (a.c., 4H); 2.66 (t, J=5.6Hz, 2H); 3.11 (m, 2H); 4.17 (t, J=7.0Hz, 2H); 5.98 (m, 1H); 6.51 (d, J=3.9Hz, 1H); 6.95-7.39 (a.c., 8H); 7.65 (d, J=7.8Hz, 1H) (CDCl ₃)
14a	H	H	H	H	H	CH	CH	CH=CH-CH=CH-C	CH-C	油	2938, 1510, 1485, 1463, 1446, 1376, 1336, 1315, 763, 740, 695	1.63 (quin, J=7.4Hz, 2H); 1.94 (quin, J=7.4Hz, 2H); 2.49 (t, J=7.6Hz, 2H); 2.60 (m, 2H); 2.69 (t, J=5.3Hz, 2H); 3.14 (m, 2H); 4.19 (t, J=7.1Hz, 2H); 6.08 (m, 1H); 6.53 (m, 1H); 7.08-7.44 (a.c., 9H); 7.67 (d, J=8.1Hz, 1H) (CDCl ₃)
15a	H	H	CH ₃	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl	87-88°C	2939, 2916, 1529, 1404, 1378, 1243, 1166, 1131, 1016	1.59 (m, 2H); 1.75 (m, 2H); 2.32 (s, 3H); 2.36 (s, 3H); 2.47 (t, J=7.2Hz, 2H); 2.54 (m, 2H); 2.67 (t, J=5.2Hz, 2H); 3.11 (m, 2H); 3.87 (t, J=7.3Hz, 2H); 6.01 (s, 1H); 7.11 (AB system, J=8.1Hz, 2H); 7.27 (AB system, J=8.1Hz, 2H) (CDCl ₃)

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	盐 / m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (溶剂)
16a	H	H	H	H	H	N	CH	H	CH	36-38°C	2941, 1396, 748, 695	1.54 (quin, J=7.6Hz, 2H); 1.91 (quin, J=7.6Hz, 2H); 2.45 (t, J=7.6Hz, 2H); 2.55 (m, 2H); 2.65 (t, J=5.6Hz, 2H); 3.11 (m, 2H); 4.14 (t, J=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	N	CH	CH=CH-CH=CH-C	CH	50-52°C	2942, 1465, 1158, 832, 740, 691	1.61 (quin, 2H); 2.00 (quin, J=7.5Hz, 2H); 2.43-2.58 (a.c., 4H); 2.68 (m, 2H); 3.14 (s, 2H); 4.43 (t, J=6.6Hz, 2H); 6.02 (s, 1H); 7.13 (t, J=7.3Hz, 1H); 7.20-7.51 (a.c., 7H); 7.73 (d, J=7.9Hz, 1H); 7.99 (s, 1H) (CDCl ₃)
18a	H	H	H	H	H	N	C-CH=CH- CH=CH	CH	CH	73-75°C	3049, 2940, 2778, 1467, 1371, 1158, 1143, 1131, 757, 742, 692	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	72-73°C	3115, 2938, 2740, 1376, 1328, 1137, 986, 966, 844, 824, 797	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 (AB system, J=8Hz, 2H); 7.27 (AB system, J=8Hz, 2H); 7.37 (s, 1H); 7.41 (s, 1H) (CDCl ₃)

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	盐 / m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (溶剂)
20a	H	H	CH ₃ O	H	H	N	CH	Cl	CH	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 (AB system, J=8.5Hz, 2H); 7.31 (AB system, J=8.5Hz, 2H); 7.36 (s, 1H); 7.40 (s, 1H) (CDCl ₃)
21a	H	H	H	H	H	N	CH	Cl	CH	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	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	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)

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	盐 / 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		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 (t, J=7.3Hz, 2H); 2.53 (m, 2H); 2.63 (t, J=5.5Hz, 2H); 3.08 (m, 2H); 4.20 (t, J=6.95Hz, 2H); 6.00 (s, 1H); 7.11 (d, J=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	100-101°C	3130, 2939, 2770, 1600, 1506, 1443, 1259, 954, 780, 774, 750, 696, 649 KBr	1.46 (quin, J=7.5Hz, 2H); 1.65 (quin, J=7.6Hz, 2H); 2.33 (t, J=7.3Hz, 2H); 2.53 (m, 2H); 2.60 (m, 2H); 3.05 (m, 2H); 3.84 (t, J=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	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	盐 / m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (溶剂)
26a		CH=CH-CH=CH	H	H	H	N	CH	Cl	CH	油	3057, 3043, 2942, 2806, 2768, 1378, 1365, 971, 801, 778 film	1.61 (quin, J=7.5Hz, 2H); 1.95 (quin, J=7.6Hz, 2H); 2.51-2.57 (a.c., 4H); 2.76 (t, J=5.6Hz, 2H); 3.20 (m, 2H); 4.14 (t, J=7.1Hz, 2H); 5.74 (m, 1H); 7.26-7.50 (a.c., 6H); 7.75 (d, J=8Hz, 1H); 7.84 (m, 1H); 8.02 (m, 1H); (CDCl ₃)
27a	H	CH=CH-CH=CH	H	H	H	N	CH	Cl	CH	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)

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	盐 / m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (溶剂)
28a	H	H	F	H	H	CH	N	CH=CH-CH=CH-C		135-136°C	3050, 2920, KBr	2.54 (m, 2H); 2.74 (t, J=5.6Hz, 2H); 2.92 (t, J=6.7Hz, 2H)

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	盐 / m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz) δ (溶剂)
											2780, 2760, 1510, 1492, 1459, 1224, 1202, 1161, 771, 751	2H); 3.24 (m, 2H); 4.35 (t, J=6.7Hz, 2H); 5.98 (m, 1H); 7.00 (t, J=8.7Hz, 2H); 7.26-7.40 (a.c., 4H); 7.42 (m, 1H); 7.81 (m, 1H); 8.01 (s, 1H) (CDCl ₃)
										HCl KBr	2940, 2488, 1500, 1420, 1390, 742	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)
29a	H	H	H	H	H	CH	N	CH=CH-CH=CH-C		177-178°C	2942, 1512, 1498, 1460, 1376, 1221, 756	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)
30a	H	H	F	H	H	CH	N	CH=CH-CH=CH-C		106-108°C	2930, 1600, 1510, 1275	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)
31a	H	H	F	H	H	CH	N	CH=CH-CH=CH-C		HCl KBr	2930, 2490, 1330, 1243, 1164,	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
32a	H	CF ₃	H	H	H	CCH ₃	N	Cl	CCl	HCl 205-206°C		

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	盐/m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz) δ (溶剂)
											1119, 1076 KBr	(a.c., 4H); 11.32 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
33a	H	H	F	H	H	N	CH	Cl	CH	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	CH	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	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	4-ClPh	CH	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)

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	盐 / m.p	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (溶剂)
37a	H	H	H	H	H	N	CH	4-ClPh	CH	126-127°C	2935, 1570, 1493, 1455, 1379, 1091, 953, 815, 746	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)
38a	H	H	F	H	H	CH	N	H	N	166-168°C HCl	3450, 2429, 2707, 2593, 1512, 1437, 1230, 816, 626	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=8.9Hz, 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	油	2944, 2808, 2773, 1602, 1510, 1273, 1227, 1161, 1140, 846, 824, 681	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	CH=CH-CH=CH-C	油	2932, 1512, 1456, 1404, 1231, 744	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); 7.19-7.35 (a.c., 5H); 7.68 (m, 1H) (CDCl ₃)
41a	H	H	F	H	H	N	CH	CH=CH-CH=CH-C	CH=CH-CH=CH-C	油	2932, 2805,	1.57 (m, 2H); 1.99 (m, 2H); 2.42-2.50 (a.c., 4H); 2.62

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	盐 / m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (溶剂)
											1511, 1465, 1230, 1160, 825, 752, 741 膜	(t, J=5.6 Hz, 2H); 3.06 (m, 2H); 4.42 (t, J=6.9 Hz, 2H); 5.95 (m, 1H); 6.97 (t, J=8.8 Hz, 2H); 7.12 (m, 1H); 7.25- 7.41 (a.c., 4H); 7.71 (d, J=8 Hz, 1H); 7.99 (s, 1H) (CDCl ₃)
42a	H	H	F	H	H	N	C-CH=CH-CH=CH		CH	102-103°C	2941, 1510, 1374, 1226, 1162, 806, 759, 741 KBr	1.59 (quin, J=7.0 Hz, 2H); 2.09 (quin, J=7.5 Hz, 2H); 2.40-2.50 (a.c., 4H); 2.64 (t, J=6.2 Hz, 2H); 3.10 (m, 2H); 4.45 (t, J=7.1 Hz, 2H); 5.96 (m, 1H); 6.98 (t, J=8.8 Hz, 2H); 7.07 (t, J=7.6 Hz, 1H); 7.20-7.35 (a.c., 3H); 7.63 (d, J=8.5 Hz, 1H); 7.71 (d, J=8.6 Hz, 1H); 7.90 (s, 1H) (CDCl ₃)
43a	H	H	F	H	H	N	C-CH=CH-CH=CH		N	208-209°C	2574, 2482, 1510, 1231, 745 KBr	1.80 (m, 2H); 2.11 (quin, J=7.2 Hz, 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=6.3 Hz, 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		N	76-77°C	2913, 1511, 1470, 1380, 1327, 1224, 1172, 1132, 851, 826, 757 KBr	1.60 (quin, J=7.5 Hz, 2H); 2.19 (quin, J=8.2 Hz, 2H); 2.41-2.59 (a.c., 4H); 2.64 (t, J=5.7 Hz, 2H); 3.08 (m, 2H); 4.77 (t, J=7.0 Hz, 2H); 5.95 (m, 1H); 6.97 (t, J=8.8 Hz, 2H); 7.25-7.40 (a.c., 4H); 7.85 (m, 2H) (CDCl ₃)
45a	H	H	F	H	H	N	CH=CH-CH=CH-C		CH=CH-CH=CH-C	HCl 204-205°C	2928, 2680, 2573, 2559, 1515, 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=6.9 Hz, 2H); 6.12 (s, 1H); 7.19

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	盐 / m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (溶剂)	
											1454, 1272, 1242, 1224, 1166, 819, 745	(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)	
											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)	
46a	H	H	F	H	H	N	N	CH=CH-CH=CH-C	CH=CH-C	88-90°C	2939, 1510, 1229, 1209, 1164, 744	3068, 2948, 1491, 1445, 1320, 1308, 1096, 968, 809, 799	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)
47a	H	H	Cl	H	H	N	CH	Cl	CH	172-173°C	HCl 1445, 1320, 1308, 1096, 968, 809, 799	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)
48a	H	H	H	H	H	N	CH	H	CH	HCl 180-181°C	2955, 2929, 2530, 1445, 965, 761, 745	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);
49a	H	H	H	H	H	CH	N	H	N	HCl 122-123°C	2937, 2370, 1503, 1276, 1142, 774, 755		

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	盐/m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (溶剂)
50a	H	H	H	H	H	CPh	N	H	CH	HCl 170-171°C	KBr 2930, 2554, 1469, 1459, 1444, 1278, 1075, 774, 762, 749, 732, 711, 702, 690	11.20 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆) 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	HCl 197-199°C	KBr 2930, 2482, 1448, 1280, 1090, 732	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	58-60°C	KBr 2928, 1498, 1280, 1262, 1137, 1087, 1060, 747, 723, 691	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)
53a	H	H	H	H	H	N	CCl	CH=CH-CH=CH-C		油	KBr 2939, 1495, 1467, 1338, 745	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)

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	盐/m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz) δ (溶剂)
54a	H	H	H	H	H	N	CCl	CH=CH-CH=CH-C		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)
55a	H	H	OH	H	H	CCH ₃	N	Cl	CCl	HCl 216-217°C	3062, 2561, 1516, 1248 KBr	1.69 (m, 2H); 1.75 (m, 2H); 2.33 (s, 3H); 2.68 (m, 1H); 2.79 (m, 1H); 3.14 (a.c., 3H); 3.55 (m, 1H); 3.68 (m, 1H); 3.87-4.00 (a.c., 3H); 5.97 (s, 1H); 6.77 (Syst. AB, J=8.8Hz, 2H); 7.28 (Syst. AB, J=8.8Hz, 2H); 9.62 (s, 1H); 10.82 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
56a	H	H	H	H	H	CH	N	Cl	CCl	HCl 166-167°C	2336, 1254 KBr	1.75 (a.c., 4H); 2.70 (m, 1H); 2.87 (m, 1H); 3.17 (a.c., 3H); 3.56 (m, 1H); 3.74 (m, 1H); 3.87-4.15 (a.c., 3H); 6.17 (s, 1H); 7.27-7.40 (a.c., 3H); 7.47 (m, 2H); 7.91 (s, 1H); 11.02 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
57a	H	H	F	H	H	CH	N	H	N	柠檬酸盐 132-133°C	1720, 1709, 1513, 1225, 1193, 1166, 1133 KBr	1.90 (m, 2H); 2.08 (quint., J=7.5Hz, 2H); 2.86 (AB, J=15.5Hz, 4H); 2.93 (b.a., 2H); 3.29 (m, 2H); 3.54 (t, J=5.9Hz, 2H); 3.93 (b.a., 2H); 4.43 (t, J=6.6Hz, 2H); 6.17 (b.a., 1H); 7.19 (m, 2H); 7.59 (m, 2H); 8.10 (s, 1H); 8.60 (s, 1H) (MeOH-d ₄)
58a	H	H	Br	H	H	CH	N	H	N	113-115°C	2939, 2773, 2736, 1509, 1490, 1380, 1271, 1140, 1071,	1.55 (m, 2H); 1.95 (m, 2H); 2.40-2.55 (a.c., 4H); 2.64 (m, 2H); 3.08 (m, 2H); 4.20 (t, J=7.1 Hz, 2H); 6.03 (m, 1H); 7.22 (AB, J=8.5 Hz, 2H); 7.40 (AB, J=8.5 Hz, 2H); 7.93 (s, 1H); 8.05 (s, 1H) (CDCl ₃)

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	盐 / m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (溶剂)
59a	H	H	Br	H	H	CH	N	H	N	HCl 162-164°C	3066, 2937, 2479(b.a.) 1514, 1146, 1012, 802 KBr	1.76 (m, 2H); 1.84 (m, 2H); 2.71 (m, 1H); 2.85 (m, 1H); 3.17 (a.c., 3H); 3.55 (m, 1H); 3.74 (m, 1H); 3.80 (m, 1H); 4.23 (t, J=6.6 Hz, 2H); 6.22 (s, 1H); 7.42 (Syst. AB, J=8.1 Hz, 2H); 7.56 (Syst. AB, J=8.1 Hz, 2H); 7.98 (s, 1H); 8.60 (s, 1H) (DMSO-d ₆)
60a	H	H	Cl	H	H	CH	N	H	N	101-103°C	2930, 2775, 2737, 1509, 1493, 1381, 1271, 1141, 1091, 1010, 961, 847, 828, 680 KBr	1.56 (quint, J=7.5 Hz, 2H); 1.97 (quint, J=7.5 Hz, 2H); 2.40-2.70 (a.c., 4H); 2.66 (t, J=5.7 Hz, 2H); 3.10 (d, J=3 Hz, 2H); 4.21 (t, J=7.0 Hz, 2H); 6.04 (s, 1H); 7.20-7.35 (m, 4H); 7.94 (s, 1H); 8.06 (s, 1H) (CDCl ₃)
61a	H	H	Cl	H	H	CH	N	H	N	HCl 165-166°C	2951, 2505 (b.a.) 1502, 1494, 1275, 1136, 1098, 1013, 810, 686 KBr	1.73 (m, 2H); 1.83 (m, 2H); 2.70 (m, 1H); 2.85 (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=6.6 Hz, 2H); 6.20 (s, 1H); 7.42 (Syst. AB, J=8.6 Hz, 2H); 7.49 (Syst. AB, J=8.6 Hz, 2H); 7.97 (s, 1H); 8.59 (s, 1H); 11.17 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
62a	H	H	Cl	H	H	CPh	N	H	CH	油	1445, 1379, 1271, 774, 681 膜	1.48 (m, 2H); 1.80 (m, 2H); 2.36 (t, J=7.4 Hz, 2H); 2.47 (m, 2H); 2.59 (m, 2H); 3.04 (d, J=3 Hz, 2H); 4.03 (t, J=7.4 Hz, 2H); 6.01 (s, 1H); 7.01 (d, J=1.2 Hz, 1H); 7.11 (d, J=1.2 Hz, 1H); 7.27 (m, 4H); 7.35-7.60 (a.c., 5H) (CDCl ₃)

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	盐 / m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (溶剂)
63a	H	H	Cl	H	H	CPh	N	H	CH	HCl 70°C (吸湿)	2935, 2695, 2591, 1493, 1094, 777, 702 KBr	1.65 (m, 2H); 1.80 (m, 2H); 2.67 (m, 1H); 2.82 (m, 1H); 3.05-3.21 (a.c., 3H); 3.55 (m, 1H); 3.69 (m, 1H); 3.88 (m, 1H); 4.20 (t, J=6.6 Hz, 2H); 6.18 (s, 1H); 7.40 (Syst. AB, J=8.7 Hz, 2H); 7.47 (Syst. AB, J=8.7 Hz, 2H); 7.60- 7.80 (a.c., 5H); 7.83 (s, 1H); 7.96 (s, 1H) (DMSO-d ₆ + TFA)
64a	H	H	H	H	H	CCH ₃	CH	H	CCH ₃ 3	油	2929, 1408, 1299, 746, 693 膜	1.65 (a.c., 4H); 2.23 (s, 6H); 2.48 (m, 2H); 2.58 (m, 2H); 2.69 (m, 2H); 3.15 (m, 2H); 3.76 (t, J=7.2 Hz, 2H); 5.76 (s, 2H); 6.06 (s, 1H); 7.20-7.40 (a.c., 5H) (CDCl ₃)
65a	H	H	H	H	H	CCH ₃	CH	H	CCH ₃ 3	HCl 178-180°C KBr	3434 (b.a.), 2935, 2560, 1443, 1405, 1298, 748, 692 KBr	1.56 (m, 2H); 1.77 (m, 2H); 2.15 (s, 6H); 2.70 (m, 1H); 2.84 (m, 1H); 3.08-3.22 (a.c., 3H); 3.59 (m, 1H); 3.70- 3.80 (a.c., 3H); 3.93 (m, 1H); 5.59 (s, 2H); 6.17 (s, 1H); 7.25-7.50 (a.c., 5H); 10.72 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
66a	H	H	Cl	H	H	CCH ₃	CH	H	CCH ₃ 3	86-88°C 膜	2933, 1493, 1413, 1376, 1300, 750 膜	1.65 (a.c., 4H); 2.24 (s, 6H); 2.48 (m, 2H); 2.54 (m, 2H); 2.69 (m, 2H); 3.15 (m, 2H); 3.77 (t, J=7.1 Hz, 2H); 5.77 (s, 2H); 6.06 (s, 1H); 7.30 (m, 4H) (CDCl ₃)
67a	H	H	Cl	H	H	CCH ₃	CH	H	CCH ₃ 3	HCl 182-184°C KBr	3432 (b.a.), 2936, 2570, 1495, 1410, 1298, 1097, 804, 752 KBr	1.56 (m, 2H); 1.76 (m, 2H); 2.14 (s, 6H); 2.70 (m, 1H); 2.84 (m, 1H); 3.00-3.28 (a.c., 3H); 3.58 (m, 1H); 3.69- 3.77 (a.c., 3H); 3.92 (m, 1H); 5.58 (s, 2H); 6.22 (s, 1H); 7.42 (AB, J=8.6, 2H); 7.50 (AB, J=8.6, 2H); 10.65 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
68a	H	H	Cl	H	H	CH	CH	H	CH	102-104°C 2931, 1492,	1.56 (t, J=7.5 Hz, 2H); 1.84 (t, J=7.4 Hz, 2H); 2.46	

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	盐 / m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (溶剂)
											1280, 1090, 967, 828, 727 KBr	(t, J=7.5 Hz, 2H); 2.53 (m, 2H); 2.66 (t, J=5.6 Hz, 2H); 3.12 (m, 2H); 3.92 (t, J=7.1 Hz, 2H); 6.05 (m, 1H); 6.15 (d, J=1.8 Hz, 2H); 6.66 (d, J=1.8 Hz, 2H); 7.26 (AB, J=8.4, 2H); 7.30 (AB, J=8.4, 2H) (CDCl ₃)
69a	H	H	Cl	H	H	CH	CH	H	CH	HCl 194-195°C KBr	2937, 2479, 1492, 1282, 1096, 810, 737 KBr	1.72 (m, 4H); 2.65 (m, 1H); 2.87 (m, 1H); 3.08-3.22 (a.c., 3H); 3.52 (m, 1H); 3.70 (m, 1H); 3.80-4.00 (a.c., 3H); 5.96 (t, J=2.1 Hz, 2H); 6.19 (s, 1H); 6.76 (t, J=2.1 Hz, 2H); 7.42 (AB, J=8.6 Hz, 2H); 7.48 (AB, J=8.6 Hz, 2H); 11.12 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
70 ^c	H	H	Cl	H	H	CH	N	H	N	柠檬酸盐 133°C KBr	3384 (b.a.), 3200- 2200(b.a.) 1726, 1702, 1594, 1432, 1221, 1131, 802 KBr	1.54 (m, 2H); 1.83 (m, 2H); 2.54 (Syst. AB, J=15 Hz, 2H); 2.63 (Syst. AB, J=15 Hz, 2H); 2.82 (m, 2H); 3.03 (m, 2H); 3.20-3.50 (a.c., 4H); 4.21 (t, J=6.8 Hz, 2H); 6.20 (s, 1H); 7.40 (Syst. AB, J=8.8 Hz, 2H); 7.48 (Syst. AB, J=8.8 Hz, 2H); 7.97 (s, 1H); 8.52 (s, 1H) (DMSO- d ₆)

生物学分析

采用 Swiss Albino 小鼠作为实验动物，用几个分析实验对本发明化合物的止痛活性进行了研究。对由苯基苯醌诱导的扭曲分析、热板分析以及热点分析进行了描述。这些说明性的实施例描述了一些药理学分析，但不应以任何方式限制本发明的范围。

按照 E. Siegmund 等人 (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95:729-731, 1957) 所述方法进行由苯基苯醌诱导的扭曲分析。在这项实验中，小鼠经口服或皮下 (s.c.) 接受本发明化合物，60 分钟后 (口服给药) 或 30 分钟后 (皮下给药)，经腹膜 (i.p.) 注射接受 0.02% 苯基苯醌水溶液，剂量为 10ml/kg。止痛程度用每个分析剂量下相对于对照组扭曲程度的百分比来表示。利用所得到的结果，可以计算出半数有效剂量 (ED-50)，也就是说该剂量可以抑制 50% 由苯基苯醌诱导的扭曲。

按照 M. Ocana 等人 (Europ. J. Pharmacol. 168: 377-378, 1990) 所述的方法进行下列的热板分析。经 s.c. 或 i.p. 给予研究产品，30 分钟后开始记录止痛效果。为了进行这项实验，将实验动物置于金属板上，温度保持在 50-55°C，记录动物舔其后爪和跳起来的时间，将此作为潜伏期。与对照组动物的潜伏期比较，在每个剂量下计算止痛活性。利用所得到的结果计算 ED-50。

按照 M. Ocana 等人 (Br. J. Pharmacol. 110: 1049-1054, 1993) 所描述的方法进行尾部从热点后撤的分析。将小鼠引入一个固定器中，将其置于尾部轻敲仪器上 (L17100, Letica, SA)。将一束光聚焦于动物的尾部，光的顶部距之 4cm 远，记录尾部自动后撤的潜伏期。在给予本发明研究产品 10 分钟前，记录基本的潜伏期。经 s.c. 给予产品后，在 10, 20, 30, 40, 45, 60, 90 和 120 分钟时记录尾部后撤的潜伏期。在 R. J. Tallarida 和 R. B. Murray (带有计算机程序的药理学计算指南, Springer-Verlag, Berlin, p. 297, 1987) 所描述方法的时间段内，计算每一只动物在潜伏期曲线下的面积。与对照组潜伏期曲线下的面积记性比较，计算每个剂量的止痛程度。利用这些数据可以计算 DE-50。

本发明产品在由苯基苯醌诱导的扭曲分析中具有显著的止痛活性。其中的几种产品具有与吗啡相当的活性，并且比那些可以抑制前列腺素生物合成的产品（例如阿司匹林和安乃近）具有明显的优势（参见表3）。

在热板分析中也证实了这些产品的止痛活性，这可以认为是对中枢神经系统水平上止痛活性的证明（参见表4）。

应用于小鼠身上的热束分析也证实了这些产品的止痛活性，并发现在所获得的热板分析结果与生热束分析结果之间存在良好的相关性（参见这些产品的止痛活性表5）。

进一步地，还证明了本发明化合物与其它止痛剂（例如镇痛新）一起可以显示出协同的止痛活性。这一点可由实施例47a化合物显现出来（参见表6）。明显地，当将小鼠置于55°C的热板上时，其舔食其爪子的潜伏时间在合用实施例47a化合物与镇痛新时要比分别使用这两种药物得到的潜伏时间之和大得多。

总之，本发明产品在不同的止痛分析中显示出明显的止痛活性，例如苯基苯醌、热板和应用于小鼠尾部的生热束分析。这些产品的活性明显地优于那些前列腺素生物合成抑制剂，例如阿司匹林和安乃近，它们具有与吗啡相当的活性。我们还证实了它们与其它止痛剂协同作用的能力，正如在小鼠热板分析中与镇痛新一起给予实施例47a化合物所显示的情况一样。

表 3 - 在小鼠身上由苯基苯醌诱导的扭曲分析中的止痛活性

产 品	ED-50 (mg/Kg)	
	口服途径	S. C. 途径
实施例 5	20	28
实施例 6	80	34
实施例 33a	30	2
实施例 35a	37	1
实施例 38a	5	1
实施例 41a	58	6
实施例 47a	19	26
实施例 48a	38	1
实施例 49a	2	1
实施例 50a	10	2
实施例 51a	9	3
实施例 59a	13	2
实施例 61a	22	2
实施例 63a	44	33
吗啡	4	1
安乃近	223	24
阿司匹林	100	80

表 4 - 在小鼠热板 (55°C) 分析中的止痛活性

产 品	ED-50 (mg/kg, sc)
实施例 38a	7
实施例 47a	89
实施例 48a	5
实施例 49a	4
实施例 50a	58
实施例 51a	2
实施例 59a	43
实施例 61a	48
吗啡	2

表 5 - 小鼠尾部生热束分析中的止痛活性

产 品	ED-50 (mg/Kg, sc)
实施例 51a	5
实施例 59a	60
实施例 63a	70
吗啡	4

表 6 - 在小鼠热板分析中的止痛活性

产 品	剂量 (mg/kg, ip)	潜伏期 (秒)
实施例 63a	40	5
实施例 63a	10	6
实施例 63a +	40 +	20
镇痛新	10	