

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) **BG**

(11) **64725 B1**

(51) Int. Cl. (2006)

A 61 K 31/4523

A 61 P 25/00

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 105141
(22) Заявено на 10.01.2001
(24) Начало на действие
на патента от: 09.07.1999

Приоритетни данни

(31) P 9801467 (32) 10.07.1998 (33) ES

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 10 на 31.10.2001

(45) Отпечатано на 31.01.2006

(46) Публикувано в бюлетин № 1
на 31.01.2006

(56) Информационни източници:
WO1996/004287

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):
LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.,
BARCELONA, AVENIDA MARE DE DEU
DE MONTSERRAT, 221 (ES)

(72) Изобретател(и):
Ramon Merce-Vidal
Jordi Frigola-Constansa, Barcelona (ES)

(74) Представител по индустриална
собственост:
Фани Владимирова Божинова,
1000 София, п. к. 728

(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/ES1999/000222, 09.07.1999

(87) № и дата на PCT публикация:
WO2000/002519, 20.01.2000

(54) ИЗПОЛЗВАНЕ НА ПРОИЗВОДНИ НА ТЕТРАХИДРОПИРИДИНИ (ИЛИ 4-ХИДРОКСИПИ-
ПЕРИДИНИ)-БУТИЛАЗОЛИ ПРИ ПОЛУЧАВАНЕТО НА ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛКА

(57) Производните се използват за получаване на лекарствено средство за лечение на акутна, невропатична или ноцицептивна болка при бозайници, включително хора. Те имат формула, посочена в описанието, в която R_1 , R_2 и R_3 са еднакви или различни и означават водороден атом, C_{1-4} алкилова група, трифлуорметилов радикал, хидроксил или алкоксил радикал, или два съседни радикала могат да образуват част от пръстен; А означава въглероден атом и пунктираната линия означава допълнителна връзка или А означава въглероден атом, свързан към хидроксилна група и пунктираната линия означава отсъствие на допълнителна връзка; Z_1 означава N или C- R_4 ; Z_2 означава N или C- R_3 ; Z_4 означава N или C- R_7 ; и R_4 , R_5 , R_6 и R_7 са еднакви или различни и означават водород, халоген, C_{1-4} алкилова група, арил или заместен арил или два съседни радикала могат да образуват част от друг пръстен.

7 претенции

BG 64725 B1

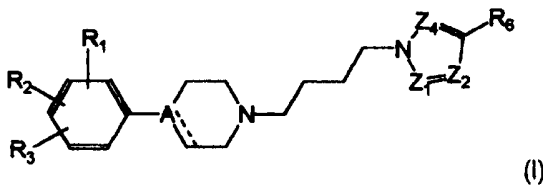
(54) ИЗПОЛЗВАНЕ НА ПРОИЗВОДНИ НА ТЕТРАХИДРОПИРИДИНИ (ИЛИ 4-ХИДРОКСИПИПЕРИДИНИ)-БУТИЛАЗОЛИ ПРИ ПОЛУЧАВАНЕТО НА ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛКА

Област на техниката

Изобретението се отнася до използването на производни на тетрахидропиридини (или 4-хидроксипиперидини)-бутилазоли с обща формула (I), както и техните физиологично приемливи соли, при получаването на лекарства, приложими в хуманната и/или ветеринарна практика за лечението на остра, невропатична и ноцицептивна болка, самостоятелно или в комбинация с други аналгетици, давайки в случая синергитичен ефект.

Предшестващо състояние на техниката

В наша патентна публикация WO 1996/004287 са описани съединения с обща формула

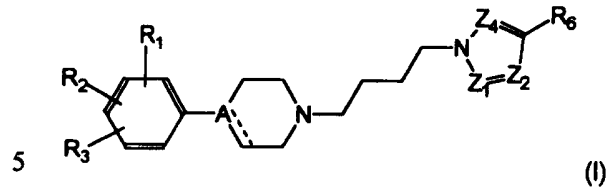


които имат афинитет към σ и $5HT_{1A}$ рецепторите и за които се претендира като лекарства, които са използвани при лечението на страх, психоза, епилепсия, конвулсии, амнезия, мозъчносъдови заболявания и старческа деменция.

Сега бе намерено, че съединенията с обща формула (I), както и техните фармацевтично приемливи соли, са особено подходящи за получаването на лекарства, намиращи приложение в хуманната и/или ветеринарна практика за профилактика, облекчаване или лечение на остра, невропатична и ноцицептивна болка, самостоятелно или в комбинация с други аналгетици, давайки в случая синергитичен ефект.

Техническа същност на изобретението

Изобретението се отнася до използването на производни на тетрахидропиридини (или 4-хидроксипиперидини)-бутилазоли с обща формула



в която

R_1 , R_2 и R_3 са еднакви или различни и означават водороден атом, халоген, C_{1-4} алкилова група, трифлуорметил радикал, хидроксил или алкоксил радикал и освен това два съседни радикала могат да образуват част от шестчленен ароматен пръстен;

A означава въглероден атом и пунктираната линия означава допълнителна връзка или A означава въглероден атом свързан към хидроксилна група ($C-OH$) и пунктираната линия означава отсъствие на допълнителна връзка;

Z_1 означава азотен атом или заместен въглероден атом, който може да бъде представен с $C-R_4$;

Z_2 означава азотен атом или заместен въглероден атом, който може да бъде представен с $C-R_5$;

Z_4 означава азотен атом или заместен въглероден атом, който може да бъде представен с $C-R_7$;

при условие, че Z_1 , Z_2 и Z_4 взети заедно могат да означават най-много два азотни атома и

R_4 , R_5 , R_6 и R_7 са еднакви или различни и означават водород, халоген, C_{1-4} алкилова група, арил или заместен арил или два съседни радикала могат да образуват част от шестчленен ароматен пръстен;

или една от техните физиологично приемливи соли, при получаването на лекарство за лечение на остра, невропатична и ноцицептивна болка при бозайници, включително човек.

Терминът „халогенен атом“ означава флуор, хлор или бром атом.

Терминът „арил или заместен арил“ означава фенилов радикал или фенил заместен с халоген.

Терминът „алкокси“ означава метокси или етоксид радикал.

Терминът „ C_{1-4} алкил“ означава с права или разклонена верига наситен въглеводороден радикал с 1 до 4 въглеродни атома като например метил, етил, пропил, изопропил, бутил, изо-

бутил, втор.-бутил и трет.-бутил.

Физиологично приемливи соли на съединенията с обща формула (I) се отнасят до соли, образувани с неорганични или органични киселини, по-специално соли на хлороводородната, бромоводородната, сярсната, фосфорната, оцетната, млечната, малоновата, янтарната, глутаровата, фумаровата, малеиновата, винената, лимонената, аскорбиновата, ябълчената, бензоена, фенилоцетна, канелена, салицилова и алкилови, циклоалкилови или арилсулфонови киселини.

Използването на производните с обща формула (I) за лечение на болка се отнася до използването на аналгетици в клиничната практика. Терминът остра болка включва, без да е ограничен до тях, главоболие, артрит, мускулно напрежение или дисменорея. Терминът невропатична болка включва, без да се ограничава до тях, хронични болки в гърба, болка свързана с артрит, херпес, болка свързана с рак, фантомни болки на крайник, болки при раждане или резистентна на опиати невропатична болка. Терминът ноцицептивна болка включва, без да се ограничава до тях, болки след операция, зъбна болка, болка в резултат на хирургическа намеса, болка предизвикана от сериозно изгаряне, болки след раждане или свързана с генитоуринарния тракт болка.

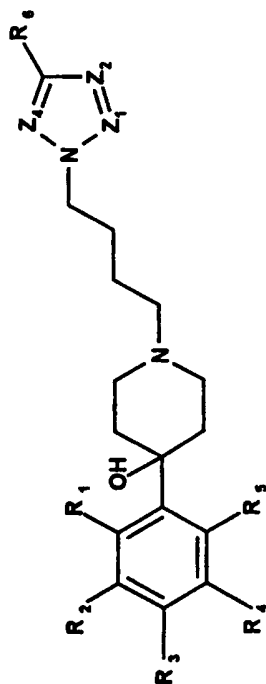
Производните с обща формула (I) могат да се получат съгласно методите, описани в на-

шето патентно описание WO 96/04287.

В хуманната терапия, приложените дози от съединенията от настоящото изобретение варират като функция на сериозността на болестното състояние, което ще се лекува. Нормално дозата е в границите от 1 до 100 mg/дневно. Съединенията от изобретението могат да се прилагат като единствена активна съставка или като комбинация с други аналгетици в съотношение една част от съединение с обща формула (I) с около една до десет части друг аналгетик, с цел да се предизвика синергизъм. Други аналгетици могат да бъдат, без да се ограничава до тях нестероидни противовъзпалителни съединения като аспирин или индометацин, аналгетици като парацетамол, наркотични аналгетици или сродни съединения като морфин, меперидин или пентазоцин. Съединенията от изобретението, формулирани като фармацевтични препарати, се прилагат по различни пътища като орално, трансдермално, парентерално, подкожно, интраназално, мускулно или венозно. Фармацевтичните състави, съдържащи съединения с обща формула (I), са описани в нашето патентно описание WO 96/04287.

Илюстративни примери на съединения, включени в обхвата на изобретението са съединенията, дадени в таблици 1 и 2, охарактеризирани с техните данни.

Таблица 1



Ex.	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 (solvent)
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 KBr	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=11.3Hz, 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

Ex.	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 (solvent)
											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	oil	3340 (b.a., OH), 2946, 2820, 1537, 1492, 1471, 1406, 1376, 1247, 1135, 1094, 1013, 828, 755 film	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	oil	3360 (b.a., OH), 2948, 2823, 1438, 1378, 1330, 1212, 755 film	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,

Ex.	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 (solvent)
											1165, 1124, 1047, 972, 804, 704 film	7.35 (s, 2H); 7.43-7.51 (a.c., 2H); 7.66 (d, J=7.5Hz, 1H); 7.79 (s, 1H) (CDCl ₃)
8	H	CF ₃	H	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl	oil	3340 (b.a., OH), 2948, 2823, 1408, 1330, 1165, 1126, 1075, 789, 763, 704 film	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)
9	H	H	F	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl	oil	3330 (b.a., OH), 2946, 2818, 1509, 1406, 1247, 1222, 1160, 835 film	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		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 (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)
11	H	H	CH ₃	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl	oil	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)

Ex.	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 (solvent)
											film	
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		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	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,

Ex.	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 (solvent)
											1178, 971 KBr	3H); 4.05 (t, J=7.1Hz, 2H); 6.85 (d, J=9Hz, 2H); 7.24-7.42 (a.c., 4H) (CDCl ₃)
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		oil	3260 (b.a., OH) 2944, 2817, 1497, 1459, 1381, 1287, 1135, 1046, 817, 745 film	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);

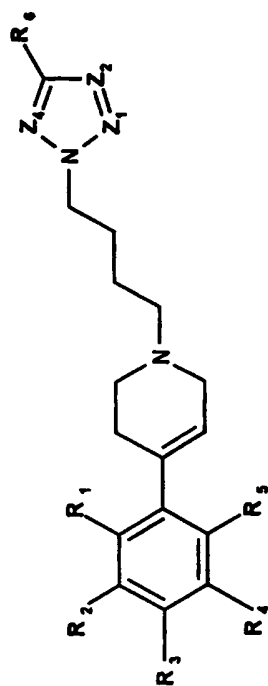
Ex.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (solvent)
20	CH=CH-CH=CH	H	H	H	H	N	CH	Cl	CH	oil	3357 (b.a., OH), 2946, 2833, 1434, 1379, 1315, 1140, 1123, 972, 781, 613 KBr	1.44 (quin, J=7.3Hz, 2H); 1.77 (quin, J=7.5Hz, 2H); 2.15-2.30 (a.c., 5H); 2.34 (t, J=7.5Hz, 2H); 2.57 (m, 2H), 3.99 (t, J=7.1Hz, 2H); 7.26-7.46 (a.c., 6H); 7.73 (d, J=8.1Hz, 1H); 7.82 (m, 1H); 8.91 (m, 1H) (CDCl ₃)
21	H	CH=CH-CH=CH	H	H	H	N	CH	Cl	CH	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 (dt, J=12.7Hz, J=4.1Hz, 2H); 2.41-2.55 (a.c., 4H); 2.83 (d, J=11.7Hz, 2H); 4.11 (t, J=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)

Ex.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Salt / m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (solvent)
22	H	H	H	H	H	N	CH	C ₆ HCl	CH	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	CH	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	CF ₃	H	H	H	N	CH	Cl	CH	HCl 147-148°C	3259, 2465, 2420, 2365, 1328, 1108, 1073	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)

Ex.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Salt / m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (solvent)
											KBr	(DMSO-d ₆)
25	H	H	F	H	H	N	CH	CH=CH-CH=CH-C		136-137°C	3303, 2951, 2805, 1506, 1464, 1376, 1218, 1162, 1118, 832, 741	1.54 (m, 2H); 1.60-1.80 (a.c., 3H); 1.97 (m, 2H); 2.06 (dt, J=13.0 Hz, J=4.3 Hz, 2H); 2.30-2.43 (a.c., 4H); 2.72 (m, 2H); 4.40 (t, J=7.0 Hz, 2H); 6.99 (t, J=8.8 Hz, 2H); 7.12 (m, 1H); 7.32-7.47 (a.c., 4H); 7.71 (d, J=8.1 Hz, 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	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=11.2 Hz, 2H); 4.45 (t, J=7.0 Hz, 2H); 6.98-7.15 (a.c., 3H); 7.25-7.49 (a.c., 3H); 7.63 (d, J=8.3 Hz, 1H); 7.69 (d, J=7.8 Hz, 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	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=6.9 Hz, 2H); 7.01 (t, J=8.7 Hz, 2H); 7.26-7.54 (a.c., 4H); 7.85 (dd, J=6.7 Hz, J=3.0 Hz, 2H) (CDCl ₃ -CD ₃ OD [1:1])
28	H	H	F	H	H	N	CH=CH-CH=CH-C			102-103°C	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=6.9 Hz, 2H); 7.01 (t, J=8.7 Hz, 2H); 7.26-7.53 (a.c., 5H); 8.06 (d, J=7.3 Hz, 1H) (CDCl ₃ -CD ₃ OD [1:1])
29	H	H	F	H	H	CH	N	H	N	oil	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	3119 (b.a., OH), 2956, 2829, 1509,	1.46 (m, 2H); 1.71 (m, 2H); 1.90 (quin, J=7.4 Hz, 2H); 2.05 (m, 2H); 2.33-2.50 (a.c., 4H); 2.54 (b.a., 1H); 2.72

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

Таблица 2



5

Ex.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Z ₁	Z ₂	Z ₄	Salt / m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (solvent)
1a	H	H	H	H	H	Cl	N	CH	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=CH-CH=CH-C	CH	N	CH=CH-CH=CH-C	66-69°C	2933, 1495, 745, 694, 665 film	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)

Ex.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Salt / m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (solvent)
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=7.1 Hz, 2H); 2.56 (m, 2H); 2.66 (t, J=5.3 Hz, 2H); 3.11 (m, 2H); 4.19 (t, J=7.0 Hz, 2H); 6.05 (s, 1H); 7.21 (m, 1H); 7.30 (t, J=7.6 Hz, 2H); 7.36 (d, J=7.8 Hz, 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=7.4 Hz, 2H); 2.51 (m, 2H); 2.65 (t, J=5.6 Hz, 2H); 3.10 (m, 2H); 4.10 (t, J=7.0 Hz, 2H); 6.03 (m, 1H); 7.26 (AB system, J=8.6 Hz, 2H); 7.29 (AB system, J=8.6 Hz, 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=5.3 Hz, 2H); 3.12 (m, 2H); 3.88 (t, J=7.4 Hz, 2H); 6.04 (m, 1H); 7.27 (AB system, J=9.1 Hz, 2H); 7.30 (AB system, J=9.1 Hz, 2H) (CDCl ₃)
6a	H	CF ₃	H	H	H	N	CH	Cl	CH	oil	2944, 1434, 1375, 1331, 1247, 1165, 1126, 1076, 972, 800, 698 film	1.53, (quin, J=7.5 Hz, 2H); 1.89 (quin, J=7.7 Hz, 2H); 2.45 (t, J=7.3 Hz, 2H); 2.54 (m, 2H); 2.66 (t, J=5.5 Hz, 2H); 3.10 (m, 2H); 4.08 (t, J=7.1 Hz, 2H); 6.10 (m, 1H); 7.35-7.56 (a.c., 5H); 7.59 (s, 1H) (CDCl ₃)

Ex.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Salt / m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (solvent)
7a	H	CF ₃	H	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl	oil	2931, 2815, 1533, 1405, 1331, 1246, 1165, 1125, 1076, 797, 699 film	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 KBr	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 KBr	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	oil	2929, 1533, 1405, 1246, 748 film	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)

Ex.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Salt / m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (solvent)
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		oil	2937, 1510, 1464, 1230, 1161, 816, 742 film	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		oil	2938, 1510, 1485, 1463, 1446, 1376, 1336, 1315, 763, 740, 695 film	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 film	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)

Ex.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Salt / m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (solvent)
16a	H	H	H	H	H	N	CH	H	CH	36-38°C	2941, 1396, 748, 695 film	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 KBr	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- CH=CH	CH	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	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 (AB system, J=8Hz, 2H); 7.27 (AB system, J=8Hz, 2H); 7.37 (s, 1H); 7.41 (s, 1H) (CDCl ₃)

Ex.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Salt / m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (solvent)
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	oil	2948, 2923, 2811, 2774, 1446, 1382, 1316, 971, 748, 695 film	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	oil	2923, 1533, 1405, 1379, 1246, 749 film	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	oil	2940, 1496, 1474, 1445, 1379, 1275, 774, 698 film	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)

np.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	conf./t.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (растворитель)
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)

np.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	conf./t.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (растворитель)
26a	CH=CH-CH=CH		H	H	H	N	H	CH	Cl	CH	масло	3057, 3043, 2942, 2806, 2768, 1378, 1365, 971, 801, 778 фильм	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	N	H	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)

np.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	conf./t.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (растворитель)
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, (CDCl ₃)	

Ex.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Salt / m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (solvent)
											2780, 2760, 1510, 1492, 1459, 1224, 1202, 1161, 771, 751 KBr	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)
29a	H	H	H	H	H	CH	N	CH=CH-CH=CH-C	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	N	CH=CH-CH=CH-C	HCl	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	N	CH=CH-CH=CH-C	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	CCH ₃	N	Cl	HCl	205-206°C	2930, 2490, 1330, 1243, 1164, 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

Ex.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Salt / m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (solvent)
											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		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)

Ex.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Salt / m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (solvent)
37a	H	H	H	H	H	N	CH	4-ClPh	CH	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)
38a	H	H	F	H	H	CH	N	H	N	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=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	oil	2944, 2808, 2773, 1602, 1510, 1273, 1227, 1161, 1140, 846, 824, 681 film	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-C	oil	2932, 1512, 1456, 1404, 1231, 744 film	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-C	oil	2932, 2805,	1.57 (m, 2H); 1.99 (m, 2H); 2.42-2.50 (a.c., 4H); 2.62

Ex.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Salt / m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (solvent)
											1511, 1465, 1230, 1160, 825, 752, 741 film	(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		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)
43a	H	H	F	H	H	N	C-CH=CH-CH=CH	N		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	N		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	CH=CH-CH=CH-C	N		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=6.9Hz, 2H); 6.12 (s, 1H); 7.19

Ex.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Salt / m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (solvent)
											1454, 1272, 1242, 1224, 1166, 819, 745 KBr	(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		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	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); 7.52 (s, 1H); 8.04 (s, 1H); 10.98 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
48a	H	H	H	H	H	N	CH	H	CH	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	122-123°C	2937, 2370, 1503, 1276, 1142, 774, 755	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);

Ex.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Salt / m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (solvent)
											KBr	11.20 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
50a	H	H	H	H	H	CPh	N	H	CH	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	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	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)
53a	H	H	H	H	H	N	CCl	CH=CH-CH=CH-C	oil		2939, 1495, 1467, 1338, 745 film	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)

Ex.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Salt / m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (solvent)
54a	H	H	H	H	H	N	CCl	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	Citrate 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=15.5 Hz, 4H); 2.93 (b.a., 2H); 3.29 (m, 2H); 3.54 (t, J=5.9 Hz, 2H) 3.93 (b.a., 2H); 4.43 (t, J=6.6 Hz, 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, 7.93 (s, 1H) (CDCl ₃)	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)

Ex.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Salt / m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (solvent)
59a	H	H	Br	H	H	CH	N	H	N	HCl 162-164°C	1006, 961, 844, 827, 800, 680 KBr 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	oil	1445, 1379, 1271, 774, 681 film	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)

Ex.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Salt / m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (solvent)
63a	H	H	Cl	H	H	CPh	N	H	CH	HCl 70°C (hygrosc.) KBr	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	oil	2929, 1408, 1299, 746, 693 film	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	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	86-88°C film	2933, 1493, 1413, 1376, 1300, 750 film	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	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 KBr	2931, 1492, film	1.56 (t, J=7.5 Hz, 2H); 1.84 (t, J=7.4 Hz, 2H); 2.46

Ex.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Salt / m.p.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (solvent)
											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	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*	H	H	Cl	H	H	CH	N	H	N	Citrate 133°C	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)

Примери за изпълнение на изобретението

Биологични изпитания

Аналгетичната активност на съединенията от изобретението се изследва в различни изпитания като се използва швейцарска бяла мишка за експериментално животно. Изпитанието с изкривяване, предизвикано от фенилбензохинон, изпитанието с гореща плоча и това с гореща точка се описват по-долу. Представените примери са илюстративни и описват някои от фармакологичните проверки и не трябва да ограничават обхвата на изобретението по какъвто и да е начин.

Изпитанието с изкривяване, предизвикано от фенилбензохинон се провежда като се следва метода, описан от E. Siegmund et al., (Proc. Soc. Ex., Biol. Med. 95: 729 - 731, 1957). При този опит мишката получава продукта през устата или подкожно (s.c.) и след 60 min (след оралното приложение) получава интраперитонеално (i.p.) инжекция от 0.02 % воден разтвор на фенилбензохинон в дозировка 10 ml/kg. Степента на аналгетично действие се изразява като процент от изкривяване по отношение на контролната група за всяка от изпитваните дозировки. При използване на получените резултати се изчислява ефективната доза - 50 (ED-50), т.е. дозата, която е в състояние да инхибира с 50 % изкривяването, предизвикано от фенилбензохинон.

Изпитанието с гореща плоча се провежда по метода, описан от M. Osana et al. (Europ. J. Pharmacol. 186: 377 - 378, 1990). Изследваното съединение се поставя s.c. или i.p. и след 30 min се отчита аналгетичния ефект. За целта животните се поставят върху метална повърхност, която се нагрява до 50°C или 55°C и се отчита времето, докато те оближат задните си лапи или подскочат (латентно време). Аналгетичната активност се изчислява за всяка доза като се сравнява третираната група с контролна. Като се използват получените резултати се изчислява ED-50.

Изпитанието с отдръпване на опашката от гореща точка (трепване на опашката) се провежда като се следва метода, описан от M. Osana et al. (br. J. Pharmacol. 110; 1049 - 1054, 1993). Мишките се въвеждат в имобилизатор и се поставят на апарат за отчитане на трепването на опашките (LI7100, Letica, S.A). Лъч светлина се фокусира върху опашката на 4 cm от върха и ла-

тентния период до отдръпване на опашката се регистрира автоматично. 10 min преди прилагането на продукта се регистрира базалната латентност. След s.c. прилагане на продукта се регистрира латентното време до отдръпване на опашката след 10, 20, 30, 45, 60, 90 и 120 min. За всяко животно площта под кривата на латентност се изчислява в продължение на периода от време като се следва описания от R. J. Tallarida и R. B. Murray метод (Manual of pharmacologic calculations with computer programs, Springer-Verlag, Berlin, p. 297, 1987). Степента на обезболяване от всяка доза се изчислява като се сравнява площта под кривата на латентност на групата третирана с лекарството по отношение на контролната група. Тези данни се използват, за да се изчисли ED-50.

Съединенията, предмет на изобретението, имат забележителна аналгетична активност при опитите за изкривяване, предизвикано от фенилбензохинон. Някои от съединенията имат активност от същия порядък като морфин и дори по-добра от средствата, които инхибират биосинтезата на простагландините като аспирин и дипиرون (виж таблица 3).

Аналгетичната активност е също демонстрирана при изпитанието с гореща плоча, което се смята за доказване на аналгетичното действие на ниво централна нервна система (виж таблица 4).

Аналгетичната активност е също демонстрирана при изпитанието с горещ лъч, приложен към опашката на мишка, при което се получава добра съгласуваност между резултатите при опита с гореща плоча и изпитанието с горещия лъч (виж таблица 5).

Нещо повече, показана е също способността на съединенията, предмет на изобретението, да проявяват синергитична активност с други аналгетици, например пентазоцин. Това е дадено за съединението от пример 47a (виж таблица 6). Латентното време до реакцията на облизване на лапите, когато мишките са поставени върху гореща плоча при 55°C, е много по-продължително след комбинирано третиране със съединението от пример 47a и пентазоцин от сумата на латентности на всяко едно от тях, когато са приложени самостоятелно.

В заключение, съединенията предмет на изобретението, са показали ясна аналгетична ак-

тивност при различни изпитания, като фенилбензохинон, гореща плоча и загрят лъч, приложен към опашката на мишка. Активността на тези съединения значително надвишава тази на инхибиторите на биосинтезата на простагландини като аспирин и дипирон и е показано, че активността

е от порядъка на тази на морфина. Нещо повече, демонстрирана е способността им да образуват синергични комбинации с други аналгетици, както това се вижда в случая със съединение 47a, приложено съвместно с пентазоцин при изпитанието върху гореща плоча при мишка.

Таблица 3

Аналгетична активност при изпитанието с изкривяване, предизвикано с фенилбензохинон при мишки

съединение	ED-50 (мг/кг)	
	орално	подкожно
пример 5	20	28
пример 6	80	34
пример 33a	30	2
пример 35a	37	1
пример 38a	5	1
пример 41a	58	6
пример 47a	19	26
пример 48a	38	1
пример 49a	2	1
пример 50a	10	2
пример 51a	9	3
пример 59a	13	2
пример 61a	22	2
пример 63a	44	33
морфин	4	1
дипирон	223	24
аспирин	100	80

Таблица 4

Аналгетична активност при изпитанието върху гореща плоча
(55° C) с мишки

съединение	ED-50 (мг/кг, подкожно)
пример 38a	7
пример 47a	89
пример 48a	5
пример 49a	4
пример 50a	58
пример 51a	2
пример 59a	43
пример 61a	48
морфин	2

Таблица 5

Аналгетична активност при изпитанието с нагрят лъч върху миша
опашка

съединение	ED-50 (мг/кг, подкожно)
пример 51a	5
пример 59a	60
пример 63a	70
морфин	4

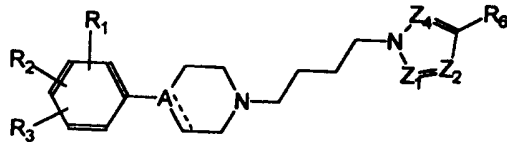
Таблица 6

Аналгетична активност при изпитание с гореща плоча с мишка

Съединение	доза (мг/кг, ip)	Δ латентност (секунди)
пример 47a	40	5
пентазоцин	10	6
пример 47a +	40 +	20
пентазоцин		

Патентни претенции

1. Използване на производно на тетрахидропиридин (или 4-хидроксипиперидин)-бутилазол с обща формула (I)



(I)

в която

R_1 , R_2 и R_3 са еднакви или различни и означават водороден атом, халоген, C_{1-4} алкилова група, трифлуорметилов радикал, хидроксил или алкоксил радикал и освен това, два съседни радикала могат да образуват част от шестчленен ароматен пръстен;

A означава въглероден атом и пунктираната линия означава допълнителна връзка или A означава въглероден атом, свързан към хидроксилна група ($C-OH$), и пунктираната линия означава отсъствие на допълнителна връзка;

Z_1 означава азотен атом или заместен въглероден атом, който може да бъде представен с $C-R_4$;

Z_2 означава азотен атом или заместен въглероден атом, който може да бъде представен с $C-R_5$;

Z_4 означава азотен атом или заместен въглероден атом, който може да бъде представен с $C-R_7$;

при условие, че Z_1 , Z_2 и Z_4 взети заедно могат да означават най-много два азотни атома и

R_4 , R_5 , R_6 и R_7 са еднакви или различни и означават водород, халоген, C_{1-4} алкилова група, арил или заместен арил или два съседни радикала могат да образуват част от шестчленен ароматен пръстен;

или техни физиологично приемливи соли; за получаването на лекарство средство за лечение на акутна, невропатична или ноцицептивна болка при бозайници, включително при хора.

2. Използване съгласно претенция 1 на съединение с обща формула (I), в която R_1 , R_2 и R_3 са подбрани между водород, флуор, хлор, бром, трифлуорметил, хидроксил радикал, метокси, метил, етил, пропил, изопропил, втор.-бутил и трет.-бутилова група или тяхна физиологично

приемлива сол, при получаването на лекарство средство за лечение на акутна, невропатична или ноцицептивна болка при бозайници, включително при хора.

3. Използване съгласно претенция 1, на съединение с обща формула (I), в която R_1 , R_2 и R_3 са подбрани така, че два съседни радикала могат да образуват част от шестчленен ароматен пръстен или тяхна физиологично приемлива сол, при получаването на лекарство средство за лечение на акутна, невропатична или ноцицептивна болка при бозайници, включително при хора.

4. Използване съгласно претенция 1, на съединение с обща формула (I), в която R_4 , R_5 , R_6 и R_7 са подбрани между водород, флуор, хлор, бром, метил, етил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор.-бутил и трет.-бутилова група, фенилов радикал, фенил, заместен с флуор, хлор или бром, или тяхна физиологично приемлива сол, при получаването на лекарство средство за лечение на акутна, невропатична или ноцицептивна болка при бозайници, включително при хора.

5. Използване съгласно претенция 1, на съединение с обща формула (I), в която R_4 , R_5 , R_6 и R_7 са подбрани така, че два съседни радикала могат да образуват част от шестчленен ароматен пръстен или тяхна физиологично приемлива сол, при получаването на лекарство средство за лечение на акутна, невропатична или ноцицептивна болка при бозайници, включително при хора.

6. Използване съгласно претенция 1 на съединение с обща формула (I), подбрано от групата, състояща се от:

[1] 4-хлоро-1-[4-(4-хидрокси-4-фенил-1-пиперидинил)-бутил]-1H-пиразол;

[2] 4,5-дихлоро-1-[4-(4-хидрокси-4-фенил-1-пиперидинил)-бутил]-2-метил-1H-имидазол;

[3] 1-[4-(4-хидрокси-4-фенил-1-пиперидинил)-бутил]-1H-бензимидазол;

[4] 1-[4-(4-хидрокси-4-фенил-1-пиперидинил)-бутил]-1H-1,2,4-триазол;

[5] 4-хлоро-1-{4-[4-(4-хлорофенил)-4-хидрокси-2-пиперидинил]-бутил}-1H-пиразол;

[6] 4,5-дихлоро-1-{4-[4-хидрокси-4-(4-хлорофенил)-1-пиперидинил]-бутил}-2-метил-1H-имидазол;

[7] 4-хлоро-1-{4-[4-хидрокси-4-(3-триф-

- луорометилфенил)-1-пиперидинил]-бутил}-1Н-пиразол;
- [8] 4,5-дихлоро-1-{4-[4-гидрокси-4-(3-трифлуорометилфенил)-1-пиперидинил]-бутил}-2-метил-1Н-имидазол;
- [9] 4,5-дихлоро-1-{4-[4-(4-флуорофенил)-4-гидрокси-1-пиперидинил]-бутил}-2-метил-1Н-имидазол;
- [10] 1-[4-(4-гидрокси-4-фенил-1-пиперидинил)-бутил]-1Н-индол;
- [11] 4,5-дихлоро-1-{4-[4-гидрокси-4-(4-метилфенил)-1-пиперидинил]-бутил}-2-метил-1Н-имидазол;
- [12] 1-[4-(4-гидрокси-4-фенил-1-пиперидинил)-бутил]-1Н-пиразол;
- [13] 1-[4-(4-гидрокси-4-фенил-1-пиперидинил)-бутил]-1Н-индазол;
- [14] 2-[4-(4-гидрокси-4-фенил-1-пиперидинил)-бутил]-2Н-индазол;
- [15] 4-хлоро-1-{4-[4-гидрокси-4-(4-метилфенил)-1-пиперидинил]бутил}-1Н-пиразол;
- [16] 4-хлоро-1-{4-[4-гидрокси-4-(4-метоксифенил)-1-пиперидинил]-бутил}-1Н-пиразол;
- [17] 1-[4-(4-гидрокси-4-фенил-1-пиперидинил)-бутил]-2-фенил-1Н-имидазол;
- [18] 1-{4-[4-гидрокси-4-(4-метилфенил)-1-пиперидинил]-бутил}-1Н-бензимидазол;
- [19] 4,5-дифенил-1-[4-(4-гидрокси-4-фенил-1-пиперидинил)-бутил]-1Н-имидазол;
- [20] 4-хлоро-1-{4-[4-гидрокси-4-(1-нафтил)-1-пиперидинил]-бутил}-1Н-пиразол;
- [21] 4-хлоро-1-{4-[4-гидрокси-4-(2-нафтил)-1-пиперидинил]-бутил}-1Н-пиразол;
- [22] 4-хлоро-1-{4-[4-фенил-1-(1,2,3,6-тетрахидропиридинил)]-бутил}-1Н-пиразол;
- [23] 1-{4-[4-фенил-1-(1,2,3,6-тетрахидропиридинил)]-бутил}-1Н-бензимидазол;
- [24] 1-{4-[4-фенил-1-(1,2,3,6-тетрахидропиридинил)]-бутил}-1Н-1,2,4-триазол;
- [25] 4-хлоро-1-{4-[4-(4-хлорофенил)-1-(1,2,3,6-тетрахидропиридинил)]-бутил}-1Н-пиразол;
- [26] 4,5-дихлоро-1-{4-[4-(4-хлорофенил)-1-(1,2,3,6-тетрахидропиридинил)]-бутил}-2-метил-1Н-имидазол;
- [27] 4-хлоро-1-{4-[4-(3-трифлуорометилфенил)-1-(1,2,3,6-тетрахидропиридинил)]-бутил}-1Н-пиразол;
- [28] 4,5-дихлоро-2-метил-1-{4-[4-(3-трифлуорометилфенил)-1-(1,2,3,6-тетрахидропиридинил)]-бутил}-1Н-имидазол;
- [29] 4-хлоро-1-{4-[4-(4-флуорофенил)-1-(1,2,3,6-тетрахидропиридинил)]-бутил}-1Н-пиразол;
- [30] 4,5-дихлоро-1-{4-[4-(4-флуорофенил)-1-(1,2,3,6-тетрахидропиридинил)]-бутил}-2-метил-1Н-имидазол;
- [31] 4,5-дихлоро-1-{4-[4-фенил-1-(1,2,3,6-тетрахидропиридинил)]-бутил}-2-метил-1Н-имидазол;
- [32] 4,5-дихлоро-1-{4-[4-фенил-1-(1,2,3,6-тетрахидропиридинил)]-бутил}-2-метил-1Н-имидазол гидрохлорид;
- [33] 4,5-дихлоро-1-{4-[4-фенил-1-(1,2,3,6-тетрахидропиридинил)]-бутил}-2-метил-1Н-имидазол дихидрохлорид;
- [34] 1-{4-[4-(4-флуорофенил)-1-(1,2,3,6-тетрахидропиридинил)]-бутил}-1Н-индол;
- [35] 1-{4-[4-фенил-1-(1,2,3,6-тетрахидропиридинил)]-бутил}-1Н-индол;
- [36] 4,5-дихлоро-2-метил-1-{4-[4-(4-метилфенил)-1-(1,2,3,6-тетрахидропиридинил)]-бутил}-1Н-имидазол;
- [37] 1-{4-[4-фенил-1-(1,2,3,6-тетрахидропиридинил)]-бутил}-1Н-пиразол;
- [38] 1-{4-[4-фенил-1-(1,2,3,6-тетрахидропиридинил)]-бутил}-1Н-индазол;
- [39] 2-{4-[4-фенил-1-(1,2,3,6-тетрахидропиридинил)]-бутил}-2Н-индазол;
- [40] 4-хлоро-1-{4-[4-(4-метилфенил)-1-(1,2,3,6-тетрахидропиридинил)]-бутил}-1Н-пиразол;
- [41] 4-хлоро-1-{4-[4-(4-метоксифенил)-1-(1,2,3,6-тетрахидропиридинил)]-бутил}-1Н-пиразол;
- [42] 4-хлоро-1-{4-[4-фенил-1-(1,2,3,6-тетрахидропиридинил)]-пропил}-1Н-пиразол;
- [43] 4,5-дихлоро-1-{4-[4-фенил-1-(1,2,3,6-тетрахидропиридинил)]-пропил}-2-метил-1Н-имидазол;
- [44] 2-фенил-1-{4-[4-фенил-1-(1,2,3,6-тетрахидропиридинил)]-бутил}-1Н-имидазол;
- [45] 1-{4-[4-(4-метилфенил)-1-(1,2,3,6-тетрахидропиридинил)]-бутил}-1Н-бензимидазол;
- [46] 4,5-дифенил-1-{4-[4-фенил-1-(1,2,3,6-тетрахидропиридинил)]-бутил}-1Н-имидазол;
- [47] 4-хлоро-1-{4-[4-(1-нафтил)-1-(1,2,3,6-тетрахидропиридинил)]-бутил}-1Н-пиразол;

- [48] 4-хлоро-1-{4-[4-(2-нафтил)-1-(1,2,3,6-тетрагидропиридинил)]-бутил}-1Н-пиразол;
- [49] 1-{2-[4-(4-флуорофенил)-1-(1,2,3,6-тетрагидропиридинил)]-этил}-1Н-бензимидазол;
- [50] 1-{4-[4-фенил-1-(1,2,3,6-тетрагидропиридинил)]-бутил}-1Н-бензимидазол гидрохлорид;
- [51] 1-{4-[4-(4-флуорофенил)-1-(1,2,3,6-тетрагидропиридинил)]-бутил}-1Н-бензимидазол;
- [52] 1-{4-[4-(4-флуорофенил)-1-(1,2,3,6-тетрагидропиридинил)]-бутил}-1Н-бензимидазол гидрохлорид;
- [53] 4,5-дихлоро-2-метил-1-{4-[4-(3-трифлуорометилфенил)-1-(1,2,3,6-тетрагидропиридинил)]-бутил}-1Н-имидазол гидрохлорид;
- [54] 4-хлоро-1-{4-[4-(4-флуорофенил)-1-(1,2,3,6-тетрагидропиридинил)]-бутил}-1Н-пиразол гидрохлорид;
- [55] 1-{4-[4-фенил-1-(1,2,3,6-тетрагидропиридинил)]-бутил}-1Н-индазол гидрохлорид;
- [56] 4,5-дихлоро-2-метил-1-{4-[4-(4-флуорофенил)-1-(1,2,3,6-тетрагидропиридинил)]-бутил}-2-метил-1Н-имидазол гидрохлорид;
- [57] 4-(4-хлорофенил)-1-{4-[4-фенил-1-(1,2,3,6-тетрагидропиридинил)]-бутил}-1Н-пиразол гидрохлорид;
- [58] 4-{4-хлорофенил}-1-{4-[4-фенил-1-(1,2,3,6-тетрагидропиридинил)]-бутил}-1Н-пиразол;
- [59] 1—{4-[4-(4-флуорофенил)-1-(1,2,3,6-тетрагидропиридинил)]-бутил}-1Н-триазол гидрохлорид;
- [60] 1-{4-[4-(4-флуорофенил)-1-(1,2,3,6-тетрагидропиридинил)]-бутил}-1Н-триазол;
- [61] 1-{4-[4-(4-флуорофенил)-1-(1,2,3,6-тетрагидропиридинил)]-бутил}-2-метил-1Н-бензимидазол;
- [62] 1-{4-[4-(4-флуорофенил)-1-(1,2,3,6-тетрагидропиридинил)]-бутил}-1Н-индазол;
- [63] 2-{4-[4-(4-флуорофенил)-1-(1,2,3,6-тетрагидропиридинил)]-бутил}-2Н-индазол;
- [64] 2-{4-[4-(4-флуорофенил)-1-(1,2,3,6-тетрагидропиридинил)]-бутил}-2Н-бензотриазол гидрохлорид;
- [65] 2-{4-[4-(4-флуорофенил)-1-(1,2,3,6-тетрагидропиридинил)]-бутил}-2Н-бензотриазол;
- [66] 1-{4-[4-(4-флуорофенил)-1-(1,2,3,6-тетрагидропиридинил)]-бутил}-1Н-бензотриазол гидрохлорид;
- [67] 1-{4-[4-(4-флуорофенил)-1-(1,2,3,6-тетрагидропиридинил)]-бутил}-1Н-бензотриазол;
- [68] 4-хлоро-1-{4-[4-(4-хлорофенил)-1-(1,2,3,6-тетрагидропиридинил)]-бутил}-1Н-пиразол гидрохлорид;
- [69] 1-{4-[4-фенил-1-(1,2,3,6-тетрагидропиридинил)]-бутил}-1Н-пиразол гидрохлорид;
- [70] 1-{4-[4-фенил-1-(1,2,3,6-тетрагидропиридинил)]-бутил}-1Н-триазол гидрохлорид;
- [71] 2-фенил-1-{4-[4-фенил-1-(1,2,3,6-тетрагидропиридинил)]-бутил}-1Н-имидазол гидрохлорид;
- [72] 1-{4-[4-фенил-1-(1,2,3,6-тетрагидропиридинил)]-бутил}-1Н-пирол гидрохлорид;
- [73] 1-{4-[4-фенил-1-(1,2,3,6-тетрагидропиридинил)]-бутил}-1Н-пирол;
- [74] 4-(4-хлорофенил)-1-[4-(4-гидрокси-4-фенил-1-пиперидинил)-бутил]-1Н-пиразол;
- [75] 1-{4-[4-(4-флуорофенил)-4-гидрокси-1-пиперидинил]-бутил}-1Н-бензимидазол;
- [76] 4-хлоро-1-{4-[4-гидрокси-4-(3-трифлуорометилфенил)-1-пиперидинил]-бутил}-1Н-пиразол;
- [77] 1-{4-[4-(4-флуорофенил)-4-гидрокси-1-пиперидинил]-бутил}-1Н-индазол;
- [78] 2-{4-[4-(4-флуорофенил)-4-гидрокси-1-пиперидинил]-бутил}-2Н-индазол;
- [79] 2-{4-[4-(4-флуорофенил)-4-гидрокси-1-пиперидинил]-бутил}-2Н-бензотриазол;
- [80] 1-{4-[4-(4-флуорофенил)-4-гидрокси-1-пиперидинил]-бутил}-1Н-бензотриазол;
- [81] 3-хлоро-1-{4-[4-фенил]-1-(1,2,3,6-тетрагидропиридинил)]-бутил}-1Н-индазол;
- [82] 3-хлоро-1-{4-[4-фенил]-1-(1,2,3,6-тетрагидропиридинил)]-бутил}-1Н-индазол гидрохлорид;
- [83] 1-{4-[4-гидрокси-4-(4-флуорофенил)-1-пиперидинил]-бутил}-1Н-триазол;
- [84] 1-{4-[4-гидрокси-4-(4-хлорофенил)-1-пиперидинил]-бутил}-1Н-триазол;
- [85] 4,5-дихлоро-1-{4-[4-(4-гидрокси-фенил)-1-(1,2,3,6-тетрагидропиридинил)]-бутил}-2-метил-1Н-имидазол гидрохлорид;
- [86] 4,5-дихлоро-1-{4-[4-фенил-1-(1,2,3,6-тетрагидропиридинил)]-бутил}-1Н-имидазол гидрохлорид;
- [87] 1-{4-[4-(4-флуорофенил)-1-(1,2,3,6-тетрагидропиридинил)]-бутил}-1Н-триазол цитрат;
- [88] 1-{4-[4-(4-бромфенил)-1-(1,2,3,6-

тетраhydroпиридинил]-бутил}-1H-триазол;

[89] 1-{4-[4-(4-бромофенил)-1-(1,2,3,6-тетраhydroпиридинил)]-бутил}-1H-триазол хидрохлорид;

[90] 1-{4-[4-(4-хлорофенил)-1-(1,2,3,6-тетраhydroпиридинил)]-бутил}-1H-триазол;

[91] 1-{4-[4-(4-хлорофенил)-1-(1,2,3,6-тетраhydroпиридинил)]-бутил}-1H-триазол хидрохлорид;

[92] 2-фенил-1-{4-[4-(4-хлорофенил)-1-(1,2,3,6-тетраhydroпиридинил)]-бутил}-1H-имидазол;

[93] 2-фенил-1-{4-[4-(4-хлорофенил)-1-(1,2,3,6-тетраhydroпиридинил)]-бутил}-1H-имидазол хидрохлорид;

[94] 2,5-диметил-1-{4-[4-фенил-1-(1,2,3,6-тетраhydroпиридинил)]-бутил}-1H-пирол;

[95] 2,5-диметил-1-{4-[4-фенил-1-(1,2,3,6-тетраhydroпиридинил)]-бутил}-1H-пирол хидрохлорид;

[96] 2,5-диметил-1-{4-[4-(4-хлорофенил)-1-(1,2,3,6-тетраhydroпиридинил)]-бутил}-1H-пи-

рол;

[97] 2,5-диметил-1-{4-[4-(4-хлорофенил)-1-(1,2,3,6-тетраhydroпиридинил)]-бутил}-1H-пирол хидрохлорид;

[98] 1-{4-[4-(4-хлорофенил)-1-(1,2,3,6-тетраhydroпиридинил)]-бутил}-1H-пирол;

[99] 1-{4-[4-(4-хлорофенил)-1-(1,2,3,6-тетраhydroпиридинил)]-бутил}-1H-пирол хидрохлорид;

[100] 1-{4-[4-(4-хлорофенил)-1-(1,2,3,6-тетраhydroпиридинил)]-бутил}-1H-триазол цитрат

при получаване на лекарства за лечение на акутна, невропатична или ноцицептивна болка при бозайници, включително при хора.

7. Използване съгласно претенция 1, на съединение с обща формула (I) или негова физиологично приемлива сол, заедно с друг аналгетик от обичайно използваните при лечение на болка, за получаване на лекарство за лечение на акутна, невропатична или ноцицептивна болка при бозайници, включително при хора.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Р. Курукафова

Редактор: В. Алтаванова

Пор. № 43052

Тираж: 40 ЗС