(19) Országkód

HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

MAGYAR SZABADALMI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

220 088 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 96 00815
(22) A bejelentés napja: 1995. 07. 26.
(30) Elsőbbségi adatok:
94/09443 1994. 07. 29. FR
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/EP 95/02978
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 96/04287

(51) Int. Cl.[7]

C 07 D 521/00
C 07 D 405/06
A 61 K 31/445

(40) A közzététel napja: 1997. 05. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlönyben: 2001. 10. 29.

(72) Feltalálók:
Frigola-Contansa, Jordi, Barcelona (ES)
Merce-Vidal, Ramon, Barcelona (ES)

(73) Szabadalmas:
Laboratories Del Dr. Esteve, S. A., Barcelona (ES)

(74) Képviselő:
Molnár Imre, DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54) Tetrahidropiridin- (vagy -4-hidroxi-piperidin)-alkil-azol-származékok és alkalmazásuk

KIVONAT

A találmány olyan új, (I) általános képletű vegyületekre, ezek előállítására és ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyek elsősorban szorongás, pszichózis, epilepszia, görcsös állapotok, mozgásképességi zavarok, amnézia, agyi érrendszeri megbetegedések és öregkori elmebaj kezelésére alkalmasak. Az (I) általános képletben

R_1 jelentése hidrogénatom;

R_2 és R_3 jelentése hidrogén- vagy halogénatom, 1–2 szénatomos perhalogén-alkil-, 1–6 szénatomos alkil- vagy 1–6 szénatomos alkoxicsoport, vagy az

R_1, R_2, R_3 közül két szomszédos csoport a közbezárt szénatomokkal együtt benzolgyűrűt alkot;

A jelentése szénatom, és a szaggatott vonal egy további kémiai kötésre utal, vagy A jelentése hidroxilcsoporthoz kapcsolódó szénatom (C–OH), és a szaggatott vonal egy további kötés hiányára utal;

n értéke 2, 3, 4, 5 vagy 6, előnyösen 4;

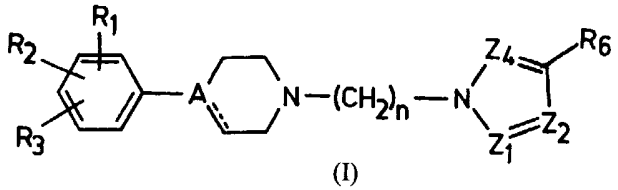
Z_1 jelentése nitrogénatom vagy –C–R_4 általános képletű csoport, ahol R_4 jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport,

Z_2 jelentése nitrogénatom vagy =C–R_5 általános képletű csoport, ahol R_5 jelentése hidrogén- vagy halogénatom;

Z_4 jelentése nitrogénatom vagy =C–R_7 általános képletű csoport, ahol R_7 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy fenilcsoport;

R_6 jelentése hidrogén- vagy halogénatom, vagy adott esetben egy–három halogénatommal szubsztituált fenilcsoport, vagy

R_6 és R_5 vagy R_6 és R_7 a közbezárt szénatomokkal együtt benzolgyűrűt alkot, azzal a megkötéssel, hogy Z_1, Z_2 és Z_4 egyidejű jelentése nitrogénatomtól eltérő.



(I)

A leírás terjedelme 30 oldal (ezen belül 3 lap ábra)

HU 220 088 B

A találmány új, a szigma- és/vagy 5HT1A-receptorok vonatkozásában hatékony tetrahidro-piridin- (vagy 4-hidroxi-piperidin)-alkil-azol-származékokra vonatkozik. Közelebbről a találmány az új, (I) általános képletű, 4-aril-tetra-hidropiridin- vagy 4-aril-piperidinol-csoportot alkil-azol-vázhoz kapcsolva tartalmazó vegyületekre, és ezek gyógyászatilag elfogadható sóira, továbbá ezek előállítására, a gyógyászatban való alkalmazására, és ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményre vonatkozik.

A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók továbbá a gyógyszeriparban köztitermékekként más gyógyhatású vegyületek előállítására.

A találmány szerinti vegyületek erős affinitást mutatnak szigma- és/vagy 5HT1A-receptorok irányában, így potenciálisan hasznosíthatók az embernél és más emlősöknél bizonyos pszichés és neurológiai rendellenességek kezelésére.

Ismeretes, hogy a szigma-receptorok a pszichózis kezelésébe bevonhatók. Számos, atípusos antipszichotikum, például a rimcazole [Schwarcz, G. és munkatársai: Drug Dev. Res., *5,* 387 (1987)], remoxipiride [Wadwort, A. N. és munkatársai: Drug, *40,* 863 (1990)] vagy a thiospirone [Jain, A. K. és munkatársai: Int. Clin. Psychopharmacol. *2,* 129 (1987)] szignifikáns aktivitást mutatnak a szigma-receptorok vonatkozásában.

A szigma-receptorok biológiája és funkciója vonatkozásában folytatott tanulmányok továbbá jelzik, hogy a szigma-receptorok vonatkozásában ligandumként ható anyagok felhasználhatók számos motoros rendellenesség, közelebbről a Huntington-féle chorea, rendellenes izomtónus (dystonia) és a Tourette-féle szindróma kezelésére. A „substantia nigra" képletben a szigma-receptorok jelenléte lehetővé teszi felhasználásukat a Parkinson-kór kezelésére [Waker, J. M. és munkatársai, Pharmacological Reviews, *42,* 355 (1990)].

A szigma-receptorok bizonyos ligandumai részt vesznek az NMDA-receptorok vonatkozásában kifejtett intervenció által okozott hatások módosításában, és antiischaemiás hatóanyagként hasznosíthatók *in vivo* kísérletekben [Rao, T. S. és munkatársai: Molecular Pharmacology, *37,* 978 (1990)], ugyanakkor lehetőség van neuroprotektív hatóanyagként való hasznosításukra, illetve epilepszia és görcsös állapotok kezelésére (Kaiser, C.: Neurotransmissions VII, 1991).

Az is ismertetésre került, hogy a szigma-receptorok ligandumai antiamnéziás hatásúak állatkísérletekben [Early és munkatársai: Brain Research, *546* 281 (1991)].

A szigma-ligandumok befolyásolják az acetil-kolin mennyiségeit állatkísérletekben [Matsuno és munkatársai: Brain Research, *575,* 315 (1992)], és így felhasználhatók öregkori elmebaj, például Alzheimer-kór kezelésére.

Az 5HT1A-receptorok ligandumai, közelebbről az 5HT1A vonatkozásában agonista vagy részben agonista hatású vegyületek bizonyítottan szorongásoldó és depressziógátló hatásúak [Glitz, D. A.: Drugs, *41,* 11 (1991)].

Következésképpen, a szigma- és 5HT1A-receptorok irányában erős affinitású vegyületek felhasználhatók az előzőekben ismertetett betegségek közül egy vagy több kezelésére.

A szakirodalomból ismeretesek 4-aril-1,2,3,6-tetrahidropiridin-származékok és 4-aril-4-hidroxi-piperidin-származékok, nem kerültek azonban ismertetésre a következőkben felsorolt szakirodalmi publikációkban olyan vegyületek, amelyek esetében az említett típusú, gyűrűs csoportok egy azolgyűrű nitrogénatomjához kapcsolódnának, egy helyettesítetlen alkillánc segítségével:

4 320 131 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás (feltalálók: Temple, Davis L. és munkatársai; a szabadalom 1982. március 16-án került megadásra);

Glennon, Richard A. és munkatársai: J. Med. Chem., *34,* 3360-65 (1991);

Malleron, Jean-Luc és munkatársai: J. Med. Chem., *34,* (8), 2477-83 (1991);

Böttcher, Henning és munkatársai: J. Med. Chem., *35,* 4020-4026 (1992);

Sui, Zuihua és munkatársai: Synthesis, *1993,* 803-8;

Schuster, David I. és munkatársai: J. Med. Chem., *36,* 3923-3928 (1993);

Wustrow, David J. és munkatársai: BioMed. Chem. Lett., *3,* 277-280 (1993); és

Norihiko, Shimazaki és feltalálótársai 2053475 AA számú, publikált, kanadai szabadalmi bejelentése.

A 00 441 349 számú európai közrebocsátási irat szigma- és/vagy 5HT1A-receptorok vonatkozásában hatékony pirrolo-azepin-származékokra vonatkozik.

A 4 754 038 számú amerikai egyesült államokbeli közrebocsátási irat hisztamin H1-receptor-antagonista hatású, 4-fenil-4-hidroxi-piperidinil-alkil-csoporttal szubsztituált pirido[3,4-b]indol-származékokat ismertet.

A 4 539 497 számú amerikai egyesült államokbeli közrebocsátási irat neurológiai rendellenességek kezelésére alkalmas 4-fenil-4-hidroxi-alkil-csoporttal szubsztituált piridino[3,4-b]indol-származékokat ismertet.

A 26 32 870 számú német közrebocsátási irat 1-(benzoxazil-alkil)-piperidin-származék antiemetikumokra vonatkozik.

A 20 17 265 számú német közrebocsátási irat gyógyászati hatású 4-fenil-4 -hidroxi-piperidinil-alkil-csoporttal szubsztituált benzimidazolszármazékokra vonatkozik.

A 3 509 153 számú amerikai egyesült államokbeli közrebocsátási irat gyógyászati hatású tetrazolszármazékokra vonatkozik.

A J. Pharmacol. Exptl. Ther., 148 (1), 54-65 (1965) szakirodalmi helyen közölt publikáció adrenalin képződését blokkoló hatású 4-fenil-4-hidroxi-piperazinil-alkil- vagy 4-fenil-4-hidroxi-piperidinil-alkil-csoporttal szubsztituált tetrazolszármazékokra vonatkozik.

A 4 675 403 számú amerikai egyesült államokbeli közrebocsátási irat 3-as helyzetben tetrahidropiridil-alkil-, 4-hidroxi-piperidinil-alkil- vagy 4-pirazinil-alkil-csoporttal szubsztituált, gyógyászati hatású hidantoinszármazékokat ismertet.

A 3 994 904 számú amerikai egyesült államokbeli közrebocsátási irat 3-as helyzetben 4-fenil-4-hidroxi-piperidinil-alkil-csoporttal szubsztituált, valamint 5,5-diszubsztituált hidantoinszármazékokra vonatkozik.

A WO 9503298 számú közrebocsátási irat dopamin-receptor- vagy 5-HT-receptor-antagonista hatású, (fenil-szubsztituált)-piperidinil(pirrolidinil)-alkil-csoporttal szubsztituált benzimidazolszármazékokat ismertet.

Az 5 411 960 számú amerikai egyesült államokbeli közrebocsátási irat szubsztituált pirrolo-antracén-származékok gyógyászati (például 5-HT-receptor-inhibitáló) hatását és alkalmazását ismerteti.

A 04 308 569 960 számú japán közrebocsátási irat piperidinil-alkil- vagy piperazinil-alkil-csoporttal szubsztituált, gyógyászati hatású ciklohexán-1,2-dikarboximid-származékokat ismertet.

A 0 445 701 számú európai közrebocsátási irat gyógyászati hatású tetrahidropiridin-származékokra vonatkozik.

Az 58 150 511 számú japán és a 33 07 395 számú német közrebocsátási irat gyógyászati hatású 4-fenil-piperidinil-alkil- vagy 4-fenil-piperazinil-alkil-csoporttal szubsztituált teofillinszármazékokat ismertet.

A 3 0981 881 számú amerikai egyesült államokbeli közrebocsátási irat 2-[(4-fenil-tetrahidropiridinil)-alkil]-1H-izoindol-1,3(2H)-dion-származékokra, mint a központi idegrendszerre ható nyugtatószerekre vonatkozik.

A Biorg. Med. Chem. Lett., 4 (18), 2185–2188 (1994) szakirodalmi helyen közölt publikáció 1-es helyzetben 4-fenil-tetrahidropiridinil-alkil- vagy 4-fenil-piperazinil-alkil-csoporttal szubsztituált, gyógyhatású fenitoinszármazékokra vonatkozik.

Az 5 296 487 számú amerikai egyesült államokbeli közrebocsátási irat 5-HT-receptor-antagonista vagy alfa-1-receptor-antagonista hatású fenil-tetrahidropiridinil-alkil-csoporttal szubsztituált kinazolinszármazékokat ismertet.

Mi magunk is korábban ismertettünk olyan N-alkil-azol-származékokat, amelyeknél a nitrogénatomhoz különböző heterociklusos csoportok kapcsolódnak, és amelyek felhasználhatók mint nem benzodiazepin-típusú hatóanyagok szorongás (lásd a 382 637, 497 659 és 502 786 számú európai szabadalmi leírásokat) és más viselkedésbeli rendellenességek kezelésére (lásd a 429 630 és 497 658 számú európai szabadalmi leírásokat). Az említett szabadalmi leírásokban olyan, a találmány szerinti vegyületek (I) általános képletének megfelelő vegyületek kerülnek ismertetésre, amelyeknél A jelentése minden esetben nitrogénatom, következésképpen ezek a vegyületek piperazinszármazékok. A találmány szerinti vegyületek esetében azonban a piperazingyűrűt piperidin- vagy tetrahidropiridin-gyűrű helyettesíti.

A találmány szerinti vegyületek tehát az (I) általános képlettel jellemezhetők. Ebben a képletben

R_1 jelentése hidrogénatom;

R_2 és R_3 jelentése hidrogén- vagy halogénatom, 1–2 szénatomos perhalogén-alkil-, 1–6 szénatomos alkil- vagy 1–6 szénatomos alkoxicsoport, vagy az

R_1, R_2, R_3 közül két, szomszédos csoport a közbezárt szénatomokkal együtt benzolgyűrűt alkot;

A jelentése szénatom, és a szaggatott vonal egy további kémiai kötésre utal, vagy A jelentése hidroxilcsoporthoz kapcsolódó szénatom (C–OH), és a szaggatott vonal egy további kötés hiányára utal;

n értéke 2, 3, 4, 5 vagy 6, előnyösen 4;

Z_1 jelentése nitrogénatom vagy –C–R_4 általános képletű csoport, ahol R_4 jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport,

Z_2 jelentése nitrogénatom vagy =C–R_5 általános képletű csoport, ahol R_5 jelentése hidrogén- vagy halogénatom;

Z_4 jelentése nitrogénatom vagy =C–R_7 általános képletű csoport, ahol R_7 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy fenilcsoport;

R_6 jelenetése hidrogén- vagy halogénatom, vagy adott esetben egy–három halogénatommal szubsztituált fenilcsoport, vagy az

R_6 és R_5 vagy R_6 és R_7 a közbezárt szénatomokkal együtt benzolgyűrűt alkot, azzal a megkötéssel, hogy Z_1, Z_2 és Z_4 egyidejű jelentése nitrogénatomtól eltérő.

A találmány kiterjed továbbá az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sóira is, így például hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, kénsavval, foszforsavval, ecetsavval, tejsavval, malonsavval, borostyánkősavval, glutársavval, fumársavval, almasavval, borkősavval, citromsavval, aszkorbinsavval, maleinsavval, benzoesavval, fenil-ecetsavval, fahéjsavval, szalicilsavval, továbbá alkil-, cikloalkil-vagy arilszulfonsavvakkal képzett sókra.

Ha R_6 és R_5 vagy R_6 és R_7 nem képez egy további benzolgyűrűt, akkor a (X) általános képletű csoport előnyösen olyan azolgyűrűt jelent, amelyben Z_1, Z_2 vagy Z_4 közül az egyik nitrogénatomot jelent, így például pirazolgyűrűt (Z_1 vagy Z_4 jelentése nitrogénatom) vagy imidazolgyűrűt (Z_2 jelentése nitrogénatom).

Ha R_6 és R_5 vagy R_6 és R_7 egy további benzolgyűrűt alkot, akkor a (X) általános képletű csoportnak egy biciklusos csoport, közelebbről indol-, indazol-, benzimidazol- vagy benztriazolcsoport felel meg.

Az „egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport" kifejezés alatt előnyösen 1–6 szénatomot tartalmazó, azaz rövid szénláncú alkilcsoportokat értünk, például a metil-, etil- vagy propilcsoportot. Ez a definíció alkalmazható az alkoxi- és alkoxi-karbonil-csoportok alkilrészeire is.

A „halogénatom" kifejezés alatt fluor-, klór- vagy brómatomot, előnyösen klóratomot értünk.

Végül a „perhalogén-alkil-csoport" kifejezés alatt olyan egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportokat értünk, amelyeknél az összes hidrogénatomot halogénatom helyettesíti. Előnyösek a perfluor-alkil-csoportok, különösen a trifluor-metil-csoport.

A találmány szerinti új, (I) általános képletű vegyületeket a következőkben ismertetésre kerülő eljárásokkal állíthatjuk elő.

A) eljárás

Valamely (II) általános képletű spiránszármazékot – a képletben R_1, R_2, R_3 és A jelentése a korábban megadott, m értéke 0, 1,2,3 vagy 4 és X jelentése kilépőcsoport, például klór- vagy brómatom, vagy mezil-oxi- vagy tozil-oxi-csoport – valamely (III) általános képletű, nitrogéntartalmú, heterociklusos vegyülettel – a képletben Z_1, Z_2, Z_4 és R_6 jelentése a korábban megadott – reagáltatunk.

A reagáltatást oldatban hajtjuk végre, e célra oldószerként például dimetil-szulfoxidot, dimetil-formamidot, egy alkoholt (így például etanolt), egy aromás szénhidrogént (így például toluolt), egy alifás szénhidrogént (így például hexánt) vagy egy étert (így például dioxánt) használva. A reagáltatást előnyösen egy bázis, például kálium-karbonát vagy trietil-amin jelenlétében hajtjuk végre.

A reagáltatás hőmérséklete szobahőmérséklet és az alkalmazott oldószer forráspontjának megfelelő hőmérséklet között változhat.

A reakcióidő 1 óra és 24 óra közötti lehet.

B) eljárás

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek előállíthatók a (IV) általános képletű vegyületek, a (V) általános képletű alkilezőszerek és a (III) általános képletű, nitrogéntartalmú, heterociklusos vegyületek egyidejű, úgynevezett „one-pot" reakcióban való reagáltatása útján is. Az említett képletekben R_1, R_2, R_3, A, X, n, Z_1, Z_2, Z_4 és R_6 jelentése a korábban megadott.

A reagáltatást oldatban, oldószerként például dimetil-szulfoxidot, dimetil-formamidot, egy alkoholt (így például etanolt), egy aromás szénhidrogént (így például toluolt), egy alifás szénhidrogént (így például hexánt) vagy egy étert (így például dioxánt) használva hajthatjuk végre. Ennél a reagáltatásnál előnyösen egy bázist, így például kálium-karbonátot vagy trietil-amint használunk.

A reakcióhőmérséklet szobahőmérséklet és az alkalmazott oldószer forráspontjának megfelelő hőmérséklet között változhat.

A reakcióidő 1 óra és 24 óra közötti lehet.

C) eljárás

Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók úgy, hogy alkilezés körülményei között valamely, (IV) általános képletű aminvegyületet – a képletben R_1, R_2, R_3 és A jelentése a korábban megadott – valamely, (VI) általános képletű vegyülettel – a képletben X, n, Z_1, Z_2, Z_4 és R_6 jelentése a korábban megadott – reagáltatunk.

A reagáltatást oldatban hajtjuk végre, oldószerként például dimetil-szulfoxidot, dimetil-formamidot, egy alkoholt (így például etanolt), egy aromás szénhidrogént (így például toluolt), egy alifás szénhidrogént (így például hexánt) vagy egy étert (így például dioxánt) használva. A reagáltatást előnyösen egy bázis, például kálium-karbonát vagy trietil-amin jelenlétében hajtjuk végre.

A reagáltatás hőmérséklete szobahőmérséklet és az alkalmazott oldószer forráspontjának megfelelő hőmérséklet között változhat.

A reakcióidő 1 óra és 24 óra közötti lehet.

D) eljárás

Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók alkilezés körülményei között valamely, (VII) általános képletű vegyületet – a képletben R_1, R_2, R_3, n és A jelentése a korábban megadott – valamely, (III) általános képletű, nitrogéntartalmú, heterociklusos vegyülettel – a képletben Z_1, Z_2, Z_4 és R_6 jelentése a korábban megadott – reagáltatva.

A reagáltatást oldatban hajtjuk végre, oldószerként például dimetil-szulfoxidot, dimetil-formamidot, egy alkoholt (így például etanolt), egy aromás szénhidrogént (így például toluolt), egy alifás szénhidrogént (így például hexánt) vagy egy étert (így például dioxánt) használva. A reagáltatást előnyösen egy bázis, például kálium-karbonát vagy trietil-amin jelenlétében hajtjuk végre.

A reakció hőmérséklete szobahőmérséklet és az alkalmazott oldószer forráspontjának megfelelő hőmérséklet között változhat.

A reakcióidő 1 óra és 24 óra közötti lehet.

E) eljárás

Az A helyén szénatomot, illetve a szaggatott vonal helyén további kémiai kötést tartalmazó, (I) általános képletű vegyületek előállíthatok a megfelelő, A helyén hidroxilcsoportot hordozó, szénatomot tartalmazó, illetve a szaggatott vonal helyén további kémiai kötést nem tartalmazó, (I) általános képletű vegyületek – a képletben R_1, R_2, R_3, n, Z_1, Z_2, Z_4 és R_6 jelentése a korábban megadott – dehidratálása útján.

A reagáltatást végrehajthatjuk savas közegben, így például hidrogén-kloridban, trifluor-ecetsavban, kénsavban vagy foszforsavban, vagy pedig tionil-kloriddal, benzolban végzett kezelés útján.

A reagáltatás hőmérséklete szobahőmérséklet és 180 °C között változhat.

A reakcióidő 1 óra és 14 óra között változhat.

F) eljárás

Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók úgy, hogy valamely, (VIII) általános képletű vegyületet – a képletben n, Z_1, Z_2, Z_4 és R_6 jelentése a korábban megadott – egy fémorganikus reagenssel, például fenil-lítiummal vagy fenil-magnézium-bromiddal reagáltatunk.

A reagáltatást közömbös oldószerrel, általában egy éterrel, így például dimetoxi-etánnal, tetrahidrofuránnal vagy dietil-éterrel alkotott oldatban hajtjuk végre.

A reagáltatás hőmérséklete szobahőmérséklet és az alkalmazott oldószer forráspontjának megfelelő hőmérséklet között változhat.

A reakcióidő 1 óra és 24 óra közötti lehet.

G) eljárás

Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók a (IX) általános képletű vegyületek – a képletben R_1, R_2, R_3, A, n, Z_1, Z_2, Z_4 és R_6 jelentése a korábban megadott – amidcsoportjának karbonilcsoportja redukálása útján. A reagáltatást előnyösen egy közömbös, szerves oldószerben, például dietil-éterben vagy tetra-hidrofuránban, redukálószerként például lítium-aluminium-hidridet, aluminium-hidridet vagy diboránt használva hajtjuk végre.

A reagáltatás hőmérséklete szobahőmérséklet és az alkalmazott oldószer forráspontjának megfelelő hőmérséklet között változhat.

A reakcióidő 5 perc és 24 óra között változik.

H) eljárás

A megfelelő sók úgy állíthatók elő, hogy valamely, (I) általános képletű vegyületet egy nem mérgező, szer-

vetlen vagy szerves savval reagáltatunk egy alkalmas oldószerben, például egy alkoholban (így például metanolban, etanolban, propanolban vagy butanolban), észterben (például etil-acetátban) vagy nitrilben (például acetonitrilben), majd a képződött sót szokásos módon elkülönítjük, például kicsapatással vagy kristályosítással. Szervetlen savként használhatunk például hidrogén-kloridot, hidrogén-bromidot, kénsavat vagy foszforsavat. Szerves savként használhatunk például mono-, di- vagy trikarbonsavakat, így például ecetsavat, tejsavat, malonsavat, borostyánkősavat, glutársavat, fumársavat, almasavat, borkősavat, citromsavat, aszkorbinsavat, maleinsavat, benzoesavat, fenil-ecetsavat, fahéjsavat vagy szalicilsavat, illetve alkil-, cikloalkil- vagy aril-szulfonsavakat.

Az említett savakkal előállíthatók mono- vagy disók, és ezek a sók lehetnek vízmentes vagy hidratált formában.

A találmányt közelebbről a következő példákkal kívánjuk illusztrálni.

A) eljárást alátámasztó példák

1. példa

4-Klór-1-[4-(4-hidroxi-4-fenil-1-piperidinil)-butil]-1H-pirazol

15,0 g (48 mmol) 8-hidroxi-8-fenil-5-azónia-spiro[4,5]dekán, 5,4 g (53 mmol) 4-klór-pirazol és 13,2 g kálium-karbonát 200 ml dimetil-formamiddal készült keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával 20 órán át forraljuk, majd a reakcióelegyet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot feloldjuk kloroformban, majd a kapott oldatot vízzel többször mossuk. A szerves fázist ezután vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk. A kapott nyersterméket ezután dietil-éterben szuszpendáljuk, majd a szuszpenziót még hidegen szűrjük, és a kiszűrt anyagot dietil-éterrel mossuk. Így 12,4 g (37,1 mmol) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk. A vegyület olvadáspontja és spektroszkópiai adatai megtalálhatók a I. táblázatban.

B) eljárást alátámasztó példák

7. példa

4-Klór-1-[4-[4-hidroxi-4-(3-trifluor-metil-fenil)-1-piperidinil)-butil]-1H-pirazol

8,6 g (35 mmol) 4-hidroxi-4-(3-trifluor-metil-fenil)-1-piperidin, 7,68 g 1,4-dibróm-bután és 13,8 g kálium-karbonát 100 ml dimetil-formamiddal készült keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával 4 órán át forraljuk, majd 3,59 g (35 mmol) 4-klór-pirazolt adagolunk. A reakcióelegyet ezután visszafolyató hűtő alkalmazásával további 14 órán át forraljuk, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot kloroformban újraoldjuk, majd az oldatot vízzel többször mossuk. A szerves fázist végül vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott nyersterméket szilikagélen kromatográfiás tisztításnak vetjük alá. Így 9,7 g (24,2 mmol) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

A termék spektroszkópiai adatai megtalálhatók az I. táblázatban.

C) eljárást alátámasztó példák

14a. példa

1-{4-[4-Fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-indol

4,8 g (30 mmol) 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin, 6,22 g 1-(4-klór-butil)-indol és 8,3 g kálium-karbonát 100 ml dimetil-formamiddal készült keverékét 90 °C-on melegítjük 3 órán át, majd csökkentett nyomáson szárazra párlást végzünk. A maradékot újraoldjuk kloroformban, majd a kapott oldatot vízzel többször mossuk. A szerves fázist ezután vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott nyersterméket szilikagélen kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, amikor 5,7 g (17,3 mmol) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

A vegyület spektroszkópiai adatai megtalálhatók a II. táblázatban.

D) eljárást alátámasztó példák

21a. példa

4-klór-1-{4-[4-Fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-propil}-1H-pirazol

1,0 g nátrium-hidrid dimetil-formamiddal készült szuszpenziójához cseppenként hozzáadjuk 2,05 g (20 mmol) 4-klór-pirazol dimetil-formamiddal készült oldatát, majd az így kapott, fehér színű szuszpenziót 30 percen át 100 °C-on melegítjük. Ezt követően a szuszpenziót lehűtjük, majd hozzáadjuk 4,7 g (20 mmol) 1-(3-klór-propil)-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin dimetil-formamiddal készült oldatát. Ezután a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 2 órán át forraljuk, majd szárazra pároljuk. A maradékot kloroformmal extraháljuk, vízzel mossuk és vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk. A kapott nyersterméket végül szilikagélen kromatográfiás tisztításnak vetjük alá. Így 5,2 g (17,2 mmol) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

E vegyületek spektroszkópiai adatait a II. táblázatban adjuk meg.

E) eljárást alátámasztó példák

2a. példa

1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-benzimidazol

13,4 g (38,2 mmol) 1-[4-(4-hidroxi-4-fenil-1-piperidinil)-butil]-1H-benzimidazol 150 ml tömény sósavoldat és 75 ml etanol elegyével készült oldatát visszafolyató hűtő alkalmazásával 6 órán át forraljuk, majd az etanolt elpárologatjuk és a vizes oldatot lehűtjük. Ezután híg nátrium-hidroxid-oldattal lúgosítást, majd kloroformmal extrahálást végzünk. Az extraktumot víz-

mentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott nyersterméket szilikagélen kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, amikor 9,1 g (27,5 mmol) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

A termék olvadáspontja és spektroszkópiai adatai megtalálhatók a II. táblázatban.

F) eljárást alátámasztó példák

11. példa

4,5-Diklór-1-{4-[4-hidroxi-4-(4-metil-fenil)-1-piperidinil]-butil}-2-metil-1H-imidazol

Nitrogéngáz-atmoszférában –40 °C-on 1,08 g (11,4 mmol) magnézium-klorid 15 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához hozzáadjuk 1,0 g (3,3 mmol) 4,5-diklór-2-metil-1-{4-[4-oxo-1-piperidinil]-butil}-1H-benzimidazol 10 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet 5 percen át keverjük és ezután –40 °C-on hozzáadunk 6,8 ml 1,0 M 4-metil-fenil-magnézium-bromid-oldatot. Az így kapott szuszpenziót –40 °C-on 15 percen át, majd szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük, és ezután vizes ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá. Ezt követően az tetrahidrofuránt elpárologtatjuk, majd a visszamaradt, vizes fázist kloroformmal extraháljuk. A kloroformos fázist vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és szárazra pároljuk. A kapott nyersterméket kromatográfiás tisztításnak vetjük alá szilikagélen, amikor 1,02 g (2,6 mmol) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

A termék és spektroszkópiai adatai megtalálhatók a I. táblázatban.

G) eljárást alátámasztó példák

16a. példa

1-{4-[4-Fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-pirazol

3,3 g (10 mol) 1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-3-oxo-butil}-1H-pirazol 25 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához hozzáadunk 2,0 g lítium-aluminium-hidridet, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 2 órán át forraljuk. Ezután a fölös lítium-aluminium-hidridet tömény, vizes nátrium-hidroxid-oldat és víz adagolása útján elbontjuk. A szervetlen sókat kiszűrjük, majd a tetrahidrofuránt vákuumban elpárologtatjuk, így 2,6 g (8,2 mol) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

A termék olvadáspontja és spektroszkópiai adatai megtalálhatók a II. táblázatban.

H) eljárást alátámasztó példák

11a. példa

4,5-Diklór-2-metil-1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-imidazol-hidroklorid

Jeges fürdőben végzett hűtés közben 7,4 g (20,3 mmol) 4,5-diklór-2-metil-1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-imidazol 15 ml abszolút etanollal készült oldatához hozzáadunk 2,5 ml, etanollal készült, 8,4 N sósavoldatot. Néhány perc elteltével csapadék kezd kiválni. A csapadékot kiszűrjük, hideg etanollal mossuk és szárítjuk. Így 7,7 g (19,2 mmol) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

A termék olvadáspontja és spektroszkópiai adatai megtalálhatók a II. táblázatban.

I. táblázat

(IA) általános képletű vegyületek

Példa száma	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Z_1	Z_2	R_6	Z_4	n	Olvadáspont (°C)	IR (cm^{-1})	^1H–NMR (300 MHz) δ (oldószer)
1.	H	H	H	H	H	N	CH	Cl	CH	4	102–103	3364 (b.a., OH), 2950, 2810, 1375, 1130, 991, 969, 760, 696, 605, Kbr	1,56 (kvintett, J=7,1 Hz, 2H); 1,65 (b.a., 1H); 1,76 (d, J=12,4 Hz, 2H); 1,90 (kvintett, J=7,6 Hz, 2H); 2,20 (m, 2H); 2,40–2,55 (c.a., 4H); 2,83 (d, J=9,5 Hz); 4,11 (t, J=7 Hz, 2H); 7,21–7,42 (c.a, 5H); 7,52 (d, J=8,5 Hz, 2H) ($CDCl_3$)
2.	H	H	H	H	H	C–CH_3	N	Cl	CCl	4	86–89	3196 (b.a., OH), 2951, 2924, 2824, 1406, 12478, 1146, 762, 703 Kbr	1,59 (m, J=5,3 J=6,6, 2H); 1,70–1,32 (c.a., 4H); 2,16 (d, t, J=13,0 Hz, J=4,4 Hz, 2H); 2,37 (s, 3H); 2,41–2,55 (c.a., 5H); 2,79 (d, J=11,3 Hz, 2H); 3,88 (t, J=7,5 Hz, 2H); 7,27 (t, J=7,2 Hz, 1H); 7,36 (t, J=7,6 Hz, 2H); 7,51 (d, J=7,3 Hz, 2H) ($CDCl_3$).
3.	H	H	H	H	H	C–H	N	CH=CH–CH=CH–C		4	122–123	3180 (b.a., OH), 2929, 2818, 1496, 1467, 1459, 1445, 1286, 1219, 1143, 769, 743, 707 Kbr	1,51 (kvintett, J=7,4 Hz, 2H); 1,73 (d, J=12,7 Hz, 2H); 1,87 (kvintett, J=7,6 Hz, 2H); 2,10 (dt, J=12,9 Hz, J=4,1 Hz, 2H); 2,36–2,50 (c.a., 4H; 2,70 (d, J=11,2 Hz, 2H); 3,25 (b.a., 1H); 4,12 (t, J=7,1 Hz, 2H); 7,21–7,40 (c.a., 6H); 7,51 (d, J=8,3 Hz, 2H); 7,70–7,75 (c.a., 2H) ($CDCl_3$).
4.	H	H	H	H	H	CH	N	H	N	4	123	3180 (b.a, OH), 2949, 2919, 2838, 1276, 1145, 1135, 1006, 770, 707, 676 Kbr	1,45 (kvintett, J=7,5 Hz, 2H); 1,69 (d, J=12,9 Hz, 2H); 1,85 (kvintett, J=7,5 Hz, 2H); 2,07 (dt, J=13,0 Hz, J=4,1 Hz, 2H); 2,33–2,45 (c.a., 4H); 2,69 (d, J=11,2 Hz, 2H); 2,93 (b.a., 1H); 4,10 (t, J=6,9 Hz, 2H); 7,18 (t, J=7 Hz, 1H); 7,27 (t, J=7,8 Hz, 2H); 7,46 (d, J=8,3 Hz, 2H); 7,80 (s, 1H); 7,91 (s, 1H) ($CDCl_3$).
5.	H	H	H	H	H	CH	CH	Cl	CH	4	106	3145 (b.a., OH), 2947, 2918, 2834, 1318, 1147, 1083, 1112, 990, 817, 612 KBr	1,47 (kvintett, J=7,5 Hz, 2H); 1,69 (d, J=11,9 Hz, 2H); 1,84 (kvintett, J=7,6 Hz, 2H); 2,05 (dt, J=13 Hz, J'=4,4 Hz, 2H); 2,34–2,50 (c.a., 5H); 2,72 (d, J=11,2 Hz, 2H); 4,05 (t, J=7,0 Hz, 2H); 7,29 (AB syst., J=8,6 Hz, 2H); 7,36 (s, 2H); 7,42 (AB syst., J=8,6 Hz, 2H) ($CHCl_3$).

I. táblázat (folytatás)

Példa száma	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Z_1	Z_2	R_6	Z_4	n	Olvadáspont (°C)	IR (cm^{-1})	^1H-NMR (300 MHz) δ (oldószer)
6.	H	H	Cl	H	H	C–CH_3	N	Cl	CCl	4	olaj	3340 (b.a., OH), 2946, 2820, 1537, 1492, 1471, 14065, 1376, 1247, 1135, 1094, 1013, 828, 755 film	1,54 (m, 2H); 1,67–1,78 (c.a., 4H); 2,06 (dt, J=13 Hz, J'=4,2 Hz, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,38–2,45 (c.a., 5H); 2,73 (d, J=11,2 Hz, 2H); 3,86 (t, J=7,3 Hz, 2H); 7,28 (AB syst., J=8,6 Hz, 2H); 7,43 (AB syst., J=8,6 Hz, 2H), ($CDCl_3$)
7.	H	H	H	H	H	N	CH	Cl	CCl	4	olaj	3360 (b.a., OH), 2948, 2823, 1438, 1378, 1330, 1212, 1165, 1124, 1047, 972, 804, 704, film	1,48 (kvintett, J=7,6 Hz, 2H); 1,71 (d, J=12,5 Hz, 2H); 1,85 (kvintett, J=7,6 Hz, 2H); 2,06–2,21 (c.a., 3H); 2,36–2,43 (c.a., 4H); 2,76 (d, J=11,5 Hz, 2H); 4,06 (t, J=7,1 Hz, 2H); 7,35 (s, 2H); 7,43–7,51 (c.a., 2H); 7,66 (d, J=7,5 Hz, 1H); 7,79 (s, 1H) ($CDCl_3$)
8.	H	CF_3	H	H	H	C–CH_3	N	Cl	CCl	4	olaj	3340 (b.a., OH), 2948, 2823, 1408, 1330, 1165, 1126, 1075, 789, 763, 704, film	1,57 (kvintett, J=7,5 Hz, 2H); 1,70–1,80 (c.a., 4H); 2,15 (dt, J=12,9 Hz, J'=3,6 Hz, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,40–2,52 (c.a., 4H); 2,80 (d, J=11,7 Hz, 2H); 3,88 (t, J=7,0 Hz, 2H); 7,42–7,57 (c.a., 2H); 7,69 (d, J=7,5 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H) $CDCl_3$
9.	H	H	F	H	H	C–CH_3	N	Cl	CCl	4	olaj	3330 (b.a., OH), 2946, 2818, 1509, 1406, 1247, 1222, 11 60, 835 film	1,58 (m, 2H); 1,64–1,81 (c.a., 4H); 2,14 (dt, J=12,9 Hz, J'=3,6 Hz, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,43–2,60 (c.a., 4H); 2,84 (d, J=11 Hz, 2H); 3,87 (t, J=7,1 Hz, 2H); 4,18 (b.a., 1H); 7,01 (t, J=8,8 Hz, 2H); 7,46 (dd, J=8,8 Hz, J'=5,2 Hz, 2H) ($CDCl_3$)
10.	H	H	H	H	H	CH	CH	CH=CH–CH=CH–C		4	109–111	3190 (b.a., OH), 2956, 2823, 1461, 1446, 1319, 1303, 1218, 1142, 738, 703 KBr	1,57 (m, 2H); 1,73 (d, J=14 Hz, 2H); 1,80 (b.a., 1H); 1,90 (m, 2H); 2,13 (dt, J=13 Hz, J'=4 Hz, 2H); 2,32–2,46 (c.a., 4H); 2,76 (d, J=11,3 Hz, 2H); 4,16 (t, J=7,1 Hz, 2H); 6,50 (d, J=3,1 Hz, 1H); 7,05–7,14 (c.a., 2H); 7,18–7,40 (c.a., 5H); 7,50 (d, J=7,8 Hz, 2H); 7,00 (d, J=7,3 Hz, 1H) ($CDCl_3$)

I. táblázat (folytatás)

Példa száma	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Z_1	Z_2	R_6	Z_4	n	Olvadáspont (°C)	IR (cm^{-1})	^1H-NMR (300 MHz) δ (oldószer)
11.	H	H	CH_3	H	H	C–CH_3	N	Cl	CCl	4	olaj	3360 (b.a., OH) 2946, 2818, 1535, 1471, 1406, 1376, 1247, 1134, 817, 755 film	1,53 (m, 2H); 1,66–1,84 (c.a., 4H); 2,09 (dt, J=12,9 Hz, J'=3,6 Hz, 2H); 2,33 (s, 3H); 2,36 (s, 3H); 2,39–2,50 (c.a., 4H); 2,77 (d, J=11,2 Hz, 2H); 3,87 (t, J=7,0 Hz, 2H); 7,15 (AB syst., J=7,8 Hz, 2H); 7,33 (AB syst., J=7,8 Hz, 2H) ($CDCl_3$)
12.	H	H	H	H	H	N	CH	H	CH	4	89–91	3137, (b.a., OH), 2947, 2532, 1396, 1378, 1119, 1046, 756, 697 KBr	1,51 (kvintett, J=7,6 Hz, 2H); 1,73 (d, J=12,3 Hz, 2H); 1,89 (kvintett, J=7,6 Hz, 2H); 2,00–2,20 (c.a., 3H); 2,35–2,45 (c.a., 4H); 2,76 (d, J=10,2 Hz, 2H); 4,13 (t, J=7,11 Hz, 2H); 6,21 (s, 1H); 7,21 (m, 1H); 7,30–7,37 (c.a., 3H); 7,44–7,52 (c.a., 3H) ($CDCl_3$)
13.	H	H	H	H	H	N	CH	CH=CH–CH=CH–C		4	107–109	331 (b.a., OH), 2953, 2803, 1465, 1375, 1133, 1117, 1043, 1017, 761, 744, 704 KBr	1,53 (m, 2H); 1,71 (d, J=12,2 Hz, 2H); 1,95 (m, 2H); 2,10 (m, 2H); 2,29 (b.a., 1H); 2,35–2,47 (c.a., 4H); 2,71 (d, 2H); 4,39 (t, J=7,1 Hz, 2H); 7,13 (t, 1H); 7,22–7,44 (c.a., 5H); 7,50 (d, J=8 Hz, 2H); 7,71 (d, J=8,3 Hz, 1H); 7,95 (s, 1H) ($CDCl_3$)
14.	H	H	H	H	H	N	C–CH=CH–CH=CH		CH	4	120–122	3295 (b.a., OH) 2946, 2817, 1377, 1126, 786, 735, 700 KBr	1,58 (m, 2H); 1,73 (d, J=13,5 Hz, 2H); 1,90–2,0 (c.a., 5H); 2,38–2,47 (c.a., 4H); 2,75 (d, J=10,5 Hz, 2H); 4,42 (t, J=6,6 Hz, 2H); 7,06 (t, J=7,5 Hz, 1H); 7,22–7,37 (c.a., 4H); 7,49 (d, J=7,8 Hz, 2H); 7,61–7,71 (c.a., 2H); 7,90 (s, 1H) ($CDCl_3$)
15.	H	H	CH_3	H	H	N	Cl	Cl	CH	4	81–82	3122 (b.a., OH), 2936, 1475, 1434, 1378, 1319, 989, 973, 814 KBr	1,51 (kvintett, J=7,6 Hz, 2H); 1,73 (d, J=11,7 Hz, 2H); 1,87 (kvintett, J=7,6 Hz, 2H); 2,12 (dt, J=12,8 Hz, J'=4,4 Hz, 2H); 2,33 (s, 3H); 2,35–2,48 (c.a., 5H); 2,74 (d, J=11,2 Hz, 2H); 4,07 (t, J=7,1 Hz, 2H); 7,15 (d, J=8 Hz, 2H); 7,25–7,40 (c.a., 4H) ($CDCl_3$)

I. táblázat (folytatás)

Példa száma	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Z_1	Z_2	R_6	Z_4	n	Olvadáspont (°C)	IR (cm^{-1})	^1H-NMR (300 MHz) δ (oldószer)
16.	H	H	CH_3O	H	H	N	Cl	Cl	CH	4	122–123	3190 (b.a., OH), 2954, 2923, 2827, 1509, 1314, 1243, 1178, 971	1,49 (kvintett, J=7,6 Hz, 2H); 1,72 (d, J=11,8 Hz, 2H); 1,84 (kvintett, J=7,4 Hz, 2H); 2,00–2,14 [c.a. (dt+b.a.), 3H]; 2,34–2,47 (c.a., 4H); 2,72 (d, J=11 Hz, 2H); 3,77 (s, 3H); 4,05 (t, J=7,1 Hz, 2H); 6,85 (d, J=9 Hz, 2H); 7,24–7,42 (c.a., 4H) ($CDCl_3$)
17.	H	H	H	H	H	CPh	N	H	CH	4	108–110	3220 (b.a., OH), 2944, 2817, 1473, 1446, 1421, 1136, 1046, 787, 773, 761, 700 film	1,45 (kvintett, J=7,6 Hz, 2H); 1,68–1,82 (c.a., 4H); 2,08 (dt, J=13,0 Hz, J'=2Hz, 2H); 2,29–2,42 (c.a., 4H); 2,51 (b.a., 1H); 2,67 (d, J=11,2 Hz, 2H); 4,01 m (t, J=7,3 Hz, 2H); 7,01 (s, 1H); 7,08 (s, 1H); 7,20–7,56 (c.a., 10H) ($CDCl_3$)
18.	H	H	CH_3	H	H	CH	N	CH=CH–CH=CH–C		4	olaj	3260 (b.a., OH), 2944, 2817, 1497, 1459, 1381, 1287, 1135, 1046, 817, 745 film	1,58 (kvintett, J=7,6 Hz, 2H); 1,74 (d, J=12 Hz, 2H); 1,82 (b.a., 1H); 1,95 (kvintett, J=7,6 Hz, 2H); 2,11 (dt, 2H); 2,33 (s, 3H); 2,40–2,50 (c.a., 4H); 2,74 (d, J=11,5 Hz, 2H); 4,20 (t, J=7,1 Hz, 2H); 7,15 (d, J=8,3 Hz, 2H); 7,22–7,35 (c.a., 3H); 7,37–7,43 (c.a., 2H); 7,79 (m, 1H); 7,87 (s, 1H) ($CDCl_3$)
19.	H	H	H	H	H	CH	N	Ph	CPh	4	138–139	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=12,4 Hz, 2H); 2,09 (dt, 2H); 2,25 (t, J=7,4 Hz, 2H); 2,39 (m, 2H); 2,66 (m, 2H); 3,10 (b.a., 1H); 3,78 (t, J=7,2 Hz, 2H); 7,10–7,52 (c.a., 16H);
20.	CH=CH–CH=CH		H	H	H	N	CH	Cl	CH	4	olaj	3357 (b.a., OH), 2946, 2833, 1434, 1379, 1315, 1140, 1123, 972, 781, 613 KBr	1,44 (kvintett, J=7,3 Hz, 2H); 1,77 (kvintett, J=7,5 Hz, 2H); 2,15–2,30 (c.a., 5H); 2,34 (t, J=7,5 Hz, 2H); 2,57 (m, 2H); 2,73 (d, J=11,3 Hz, 2H); 3,99 (t, J=7,1 Hz, 2H); 7,26–7,46 (c.a., 6H); 7,73 (d, J=8,l Hz, 1H); 7,82 (m, 1H); 8,91 (m, 1H) ($CDCl_3$)

I. táblázat (folytatás)

Példa száma	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Z_1	Z_2	R_6	Z_4	n	Olvadáspont (°C)	IR (cm^{-1})	^1H-NMR (300 MHz) δ (oldószer)
21.	H	CH=CH-CH=CH		H	H	N	CH	Cl	CH	4	142–143	3357 (b.a., OH), 2946, 2833, 1434, 1379, 1315, 1140, 1123, 972, 781, 613 KBr	1,55 (kvintett, J=7,5 Hz, 2H); 1,70–1,97 (c.a., 5H); 2,29 (dt, J=12,7 Hz, J'=4,1 Hz, 2H); 2,41–2,55 (c.a., 4H); 2,83 (d, J=11,7 Hz, 2H); 4,11 (t, J=7,0 Hz, 2H); 7,39–7,50 (c.a., 4H); 7,64 (dd, J=9,1 Hz, J'=1,5 Hz, 1H); 7,81–7,85 (c.a., 3H); 7,95 (s, 1H) ($CDCl_3$)
22.	H	H	H	H	H	N	CH	4-klór-fenil	CH	4	137–140	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=13,1 Hz, J'=4,0 Hz, 2H); 2,40–2,50 (c.a., 4H); 2,77 (m, 2H); 4,15 (t, J=7,0 Hz, 2H); 7,25–7,40 (c.a., 7H); 7,50 (d, J=8,3 Hz, 2H); 7,61 (s, 1H); 7,72 (s, 1H) ($CDCl_3$)
23.	H	H	F	H	H q	CH	N	CH=CH-CH=CH-C		4	120–122	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 (c.a., 4H); 2,76 (m, 2H); 4,19 (t, J=7,0 Hz, 2H); 7,02 (m, 2H); 7,26 (m, 2H); 7,30–7,50 (c.a., 3H); 7,74 (m, 1H); 7,83 (s, 1H) ($CDCl_3$)
24.	H	CCF_3	H	H	H	N	CH	Cl	CH	4	HCl 147–148	3259, 2465, 2420, 2365, 1328, 1108, 1073 KBr	1,62–1,84 (c.a., 6H); 2,53 (m, 2H); 3,09–3,40 (c.a., 6H); 4,12 (t, J=6,8 Hz, 2H); 5,76 (s, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,52–7,82 (c.a., 4H); 8,02 (s, 1H); 10,96 (b.a., 1H) (d_6-DMSO)
25.	H	H	F	H	H	N	CH	CH=CH-CH=CH-C		4	136–137	3303, 2951, 2805, 1506, 1464, 1376, 1218, 1162, 1118, 832, 741 KBr	1,54 (m, 2H); 1,60–1,80 (c.a., 3H); 1,97 (m, 2H); 2,06 (dt, J=13,0 Hz, J'=4,3 Hz, 2H); 2,30–2,43 (c.a., 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 (c.a., 4H); 7,71 (d, J=8,1 Hz, 1H); 7,96 (s, 1H) ($CDCl_3$–CD_3OD[1:1])
26.	H	H	F	H	H	N	C-CH=CH-CH=CH		CH	4	148–150	3325, 2950, 2923, 2812, 1509, 1377, 1218, 1131, 834, 758 KBr	1,57 (m, 2H); 1,70–1,77 (c.a., 3H); 1,98–2,19 (c.a., 4H); 2,35–2,49 (c.a., 4H); 2,77 (d, J=11,2Hz, 2H); 4,45 (t, J=7,0 Hz, 2H); 6,98–7,15 (c.a., 3H); 7,25–7,49 (c.a., 3H); 7,63 (d, J=8,3 Hz, 1H); 7,69 (d, J=7,8 Hz, 1H); 7,91 (s, 1H) ($CDCl_3$–CD_3OD [1:1])

I. táblázat (folytatás)

Példa száma	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Z_1	Z_2	R_6	Z_4	n	Olvadáspont (°C)	IR (cm^{-1})	^1H–NMR (300 MHz) δ (oldószer)
27.	H	H	F	H	H	N	C–CH=CH–CH=CH		N	4	109–103	3400, 2931, 2812, 1509, 1229, 1101, 831, 745 KBr	1,47–1,80 (c.a., 4H); 1,90–2,25 (c.a., 5H); 2,30–2,55 (c.a., 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 (c.a., 4H); 7,85 (dd, J=6,7 Hz, J'=3,0 Hz, 2H) ($CDCl_3$–CD_3OD[1:1])
28.	H	H	F	H	H	N	N	CH=CH–CH=CH–C		4	102–103	3430, 2952, 2925, 1508, 1223, 1140, 833, 744 KBr	1,45–1,80 (c.a., 4H); 1,85–2,25 (c.a., 5H); (c.a., 4H); 2,77 (m, 2H); 4,69 (t, J=6,9 Hz); 7,01 (t, J=8,7 Hz, 2H); 7,26–7,53 (c.a., 5H); 8,06 (d, J=7,3 Hz, 1H) ($CDCl_3$–CD_3–OD[1:1)]

II. táblázat

(IB) általános képletű vegyületek

Példa száma	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Z_1	Z_2	R_6	Z_4	n	Olvadáspont (°C)	IR (cm^{-1})	^1H–NMR (300 MHz) δ (oldószer)
1a.	H	H	H	H	H	N	CH	Cl	CH	4	62–64	3113, 2920, 2745, 1375, 1325, 1138, 965, 837, 742, 688 KBr	1,56 (kvintett, J=7,6 Hz, 2H); 1,91 (kvintett, J=7,6 Hz, 2H); 2,47 (t, J=7,4 Hz, 2H); 2,58 (m, 2H); 2,65 (t, J=5,6 Hz, 2H); 3,14 (m, 2H); 4,11 (t, J=7,1 Hz, 2H); 6,06 (m, 1H); 7,23–7,42 (c.a., 7H) ($CDCl_3$)
2a.	H	H	H	H	H	C–CH_3	N	Cl	CCl	4	66–69	2933, 1495, 745, 694, 665, film	1,55 (kvintett, J=7,6 Hz, 2H); 1,92 (kvintett, J=7,6 Hz, 2H); 2,43 (t, J=7,3 Hz, 2H); 2,52 (m, 2H); 2,61 (t, J=5,6 Hz, 2H); 3,07 (m, 2H); 4,14 (t, J=7,1 Hz, 2H); 6,02 (m, 1H); 7,20–7,40 (c.a., 8H); 7,80 (m, 1H); 7,86 (s, 1H) ($CDCl_3$)
3a.	H	H	H	H	H	C–H	N	CH=CH–CH=CH–C		4	63–64	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) ($CDCl_3$)

II. táblázat (folytatás)

Példa száma	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Z_1	Z_2	R_6	Z_4	n	Olvadáspont (°C)	IR (cm^{-1})	^1H–NMR (300 MHz) δ (oldószer)
4a.	H	H	H	H	H	CH	N	H	N	4	103–104	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); 7,26 (AB syst., J=8,6 Hz, 2H); 7,29 (AB syst., 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	4	119–120	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 (c.a., 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 syst., J=9,1 Hz, 2H); 7,30 (AB syst., J=9,1Hz, 2H) ($CDCl_3$)
6a.	H	CF_3	H	H	H	N	CH	Cl	CH	4	olaj	2944, 1434, 1375, 1331, 1247, 1165, 1126, 1076, 972, 800, 698, film	1,53 (kvintett, J=7,5 Hz, 2H); 1,89 (kvintett, 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 (c.a., 5H); 7,59 (s, 1H) ($CDCl_3$)
7a.	H	CF_3	H	H	H	C–CH_3	N	Cl	CCl	4	olaj	2931, 2815, 1533, 1405, 1331, 1246, 1165, 1125, 1076, 797, 699, film	1,62 (kvintett, J=6,6 Hz, 2H); 1,77 (kvintett, J=7,6 Hz, 2H); 2,37 (s, 3H); 2,51 (t, J=7,2 Hz, 2H); 2,60 (m, 2H); 2,71 (t, J=5,6 Hz, 2H); 3,17 (m, 2H); 3,89 (t, J=7,3 Hz, 2H); 6,14 (m, 1H); 7,40–7,50 (c.a., 2H); 7,55 (d, J=7,5 Hz, 1H); 7,62 (s, 1H) ($CDCl_3$)
8a.	H	H	F	H	H	N	CH	Cl	CH	4	86–87	2936, 1512, 1378, 1326, 1229, 988, 967 KBr	1,60 (kvintett, J=7,5 Hz, 2H); 1,91 (kvintett, J=7,5 Hz, 2H); 2,50–2,82 (c.a., 4H); 2,76 (t, J=5,6 Hz, 2H); 3,19 (m, 2H); 4,11 (t, J=6,9 Hz, 2H); 5,97 (s, 1H); 6,99 (t, J=8, 8 Hz, 2H); 7,32 (dd, J=8,8 Hz, J'=5,4 Hz, 2H); 7,38 (s, 1H); 7,40 (s, 1H) ($CDCl_3$)
9a.	H	H	F	H	H	C–CH_3	N	Cl	CCl	4	79–82	2934, 1531, 1512, 1408, 1247, 1225, 1167, 818 KBr	1,59 (m, 2H); 1,76 (m, 2H); 2,37 (s, 3H); 2,48 (t, J=7,2 Hz, 2H); 2,54 (m, 2H); 2,67 (t, J=5,6 Hz, 2H); 3,12 (m, 2H); 3,89 (t, J=7,3 Hz, 2H); 5,99 (m, 1H); 6,99 (t, J=8,7 Hz, 2H); 7,33 (dd, J=8,7 Hz, J'=5,4 Hz, 2H) ($CDCl_3$)

II. táblázat (folytatás)

Példa száma	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Z_1	Z_2	R_6	Z_4	n	Olvadáspont (°C)	IR (cm^{-1})	^1H–NMR (300 MHz) δ (oldószer)
10a.	H	H	H	H	H	C–CH_3	N	Cl	CCl	4	olaj	2929, 1533, 1405, 1246, 748, film	1,59 (m, 2H); 1,76 (m, 2H); 2,37 (s, 3H); 2,49 (t, J=7,3 Hz, 2H); 2,58 (m, 2H); 2,69 (t, J=5,4 Hz, 2H); 3,14 (m, 2H); 3,89 (t, J=7,4 Hz, 2H); 6,06 (m, 1H); 7,22–7,40 (c.a., 5H) ($CDCl_3$)
11a.	H	H	H	H	H	C–CH_3	N	Cl	CCl	4	HCl 203–204	2930, 2576, 1407, 1376, 1245, 750 KBr	1,69 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,71 (d, J=7,2 Hz, 1H); 2,91 (m, 1H); 3,17 (c.a., 3H); 3,56 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,90–3,97 (c.a., 3H); 6,17 (s, 1H); 7,25–7,40 (c.a., 3H); 7,47 (d, J=7,6 Hz, 2H); 11,30 (b.a., 1H) (d_6–DMSO)
12a.	H	H	F	H	H	C–CH_3	N	Cl	CCl	4	2HCl 192–194	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=18,0 Hz, 1H); 2,88 (m, 1H); 3,15 (c.a., 3H); 3,54 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,85–3,98 (c.a., 3H); 6,15 (s, 1H); 7,22–7,38 (c.a., 3H); 7,45 (d, J=7,3 Hz, 2H); 9,93 (b.a., 1H); 11,36 (b.a., 1H) (d_6–DMSO)
13a.	H	H	H	H	H	CH	CH	CH=CH–CH=CH–C		4	olaj	2937, 1510, 1464, 1230, 1161, 816, 742 film	1,61 (kvintett, J=7,7 Hz, 2H); 1,93 (kvintett, J=7,6 Hz, 2H); 2,42–2,58 (c.a., 4H); 2,66 (t, J=5,6 Hz, 2H); 3,11 (m, 2H); 4,17 (t, J=7,0 Hz, 2H); 5,98 (m, 1H); 6,51 (d, J=3,9 Hz, 1H); 6,95–7,39 (c.a., 8H); 7,65 (d, J=7,8 Hz, 1H) ($CDCl_3$)
14a.	H	H	H	H	H	CH	CH	CH=CH–CH=CH–C		4	olaj	2938, 1510, 1485, 1463, 1446, 1376, 1336, 1315, 763, 740, 695, film	1,63 (kvintett, J=7,4 Hz, 2H); 1,94 (kvintett, J=7,4 Hz, 2H); 2,49 (t, J=7,6 Hz, 2H); 2,60 (m, 2H); 2,69 (t, J=5,3 Hz, 2H); 3,14 (m, 2H); 4,19 (t, J=7,1 Hz, 2H), 6,08 (m, 1H); 6,53 (m, 1H); 7,08–7,44 (c.a., 9H); 7,67 (d, J=8,1 Hz, 1H) ($CDCl_3$)
15a.	H	H	CH_3	H	H	C–CH_3	N	Cl	CCl	4	87–88	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=7,2 Hz, 2H); 2,54 (m, 2H); 2,67 (t, J=5,2 Hz, 2H); 3,11 (m, 2H); 3,87 (t, J=7,3 Hz, 2H); 6,01 (s, 1H); 7,11 (AB syst., J=8,1 Hz, 2H); 7,27 (AB syst, J=8,1 Hz, 2H) ($CDCl_3$)

II. táblázat (folytatás)

Példa száma	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Z_1	Z_2	R_6	Z_4	n	Olvadáspont (°C)	IR (cm^{-1})	^1H–NMR (300 MHz) δ (oldószer)
16a.	H	H	H	H	H	N	CH	H	CH	4	36–38	2941, 1396, 748, 695 film	1,54 (kvintett, J=7,6 Hz, 2H); 1,91 (kvintett, J=7,6 Hz, 3H); 2,45 (t, J=7,6 Hz, 2H); 2,55 (m, 2H); 2,65 (t, J=5,6 Hz, 2H); 3,11 (m, 2H); 4,14 (t, J=7,1 Hz, 2H); 6,03 (m, 1H); 6,21 (m, 1H); 7,20–7,39 (c.a., 6H); 7,49 (m, 1H) ($CDCl_3$)
17a.	H	H	H	H	H	N	CH	CH=CH–CH=CH–C		4	50–52	2942, 1465, 1158, 832, 740, 691 KBr	1,61 (kvintett, 2H); 2,00 (kvintett, J=7,5 Hz, 2H); 2,43–2,58 (c.a., 4H); 2,68 (m, 2H); 3,14 (s, 2H); 4,43 (t, J=6,6 Hz, 2H); 6,02 (s, 1H); 7,13 (t, J=7,3 Hz, 1H); 7,20–7,51 (c.a., 7H); 7,73 (d, J=7,9 Hz, 1H); 7,99 (s, 1H) ($CDCl_3$)
18a.	H	H	H	H	H	N	C–CH=CH–CH=CH		CH	4	73–75	3049, 2940, 2778, 1467, 1371, 1158, 1143, 1131, 757, 742, 692 KBr	1,60 (kvintett, J=7,6 Hz, 2H); 2,09 (kvintett, J=7,4 Hz, 2H); 2,48 (t, J=7,4 Hz, 2H); 2,55 (m, 2H); 2,66 (t, J=5,6 Hz, 2H); 3,11 (d, J=2,9 Hz, 2H); 4,45 (t, J=7,1 Hz, 2H); 6,03 (s, 1H); 7,07 (t, J=7,5 Hz, 1H); 7,20–7,39 (c.a., 6H); 7,63 (d, J=4,3 Hz, 1H); 7,70 (d, J=8 Hz, 1H); 7,91 (s, 1H) ($CDCl_3$)
19a.	H	H	CH_3	H	H	N	CH	H	N	4	72–73	3115, 2938, 2740, 1376, 1328, 1137, 986, 966, 844, 824, 797 KBr	1,55 (kvintett, 2H); 1,90 (kvintett, J=7,5 Hz, 2H); 2,33 (s, 3H); 2,46 (t, J=7,5 Hz, 2H); 2,55 (m, 2H); 2,66 (t, J=6,4 Hz, 2H); 3,11 (m, 2H); 4,10 (t, J=7,0 Hz, 2H); 6,01 (s, 1H); 7,12 (AB syst., J=8 Hz, 2H); 7,27 (AB syst., J=8 Hz, 2H); 7,37 (s, 1H); 7,41 (s, 1H) ($CDCl_3$)
20a.	H	H	CH_3O	H	H	N	CH	H	N	4	104–105	2923, 1533, 1405, 1379, 1246, 749, KBr	1,54 (kvintett, 2H); 1,89 (kvintett, J=7,6 Hz, 2H); 2,44 (t, J=7,4 Hz, 2H); 2,52 (m, 2H); 2,65 (t, J=5,3 Hz, 2H); 3,10 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 4,09 (t, J=7,0 Hz, 2H); 5,95 (s, 1H); 6,84 (AB syst., J=8,5 Hz, 2H); 7,31 (AB syst., J=8,5 Hz, 2H); 7,36 (s, 1H); 7,40 (s, 1H) ($CDCl_3$)

II. táblázat (folytatás)

Példa száma	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Z_1	Z_2	R_6	Z_4	n	Olvadáspont (°C)	IR (cm^{-1})	^1H–NMR (300 MHz) δ (oldószer)
21a.	H	H	H	H	H	N	CH	H	N	4	olaj	2948, 2923, 2811, 2774, 1446, 1382, 1316, 971, 748, 695 film	2,08 (kvintett, J=7,0 Hz, 2H); 2,42 (t, J=7,0 Hz, 2H); 2,58 (m, 2H); 2,67 (t, J=5,6 Hz, 2H); 3,13 (m, 2H); 4,17 (t, J=6,9 Hz, 2H); 6,07 (m, 1H); 7,23–7,45 (c.a., 7H) ($CDCl_3$)
22a.	H	H	H	H	H	CCH_3	N	H	N	4	olaj	2923, 1533, 1405, 1379, 1246, 749, film	1,95 (kvintett, J=7,2 Hz, 2H); 2,39 (s, 3H); 2,46 (t, J=7,0 Hz, 2H); 2,58 (m, 2H); 2,69 (t, J=4,9 Hz, 2H); 3,13 (m, 2H); 3,96 (t, J=7,3 Hz, 2H); 6,07 (m, 1H); 7,20–7,41 (c.a., 5H) ($CDCl_3$)
23a.	H	H	H	H	H	CPh	N	H	N	4	olaj	2940, 1496, 1474, 1445, 1379, 1275, 774, 698 film	1,51 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 2,40 (t, J=7,4 Hz, 2H); 2,56 (m, 2H); 2,63 (t, J=4,9 Hz, 2H), 3,09 (m, 2H); 4,04 (t, J=7,2 Hz, 2H); 6,03 (m, 1H); 7,03 (m, 1H); 7,13 (m, 1H); 7,22–7,48 (c.a., 8H); 7,58 (m, 2H) ($CDCl_3$)
24a.	H	H	CH_3	H	H	CH	N	CH=CH–CH=CH–CH		4	90–91	2939, 2915, 1500, 1461, 1377, 1365, 750 KBr	1,59 (m, 2H); 1,95 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,46 (t, J=7,3 Hz, 2H); 2,53 (m, 2H); 2,63 (t, J=5,5 Hz, 2H); 3,08 (m, 2H); 4,20 (t, J=6,95 Hz, 2H); 6,00 (s, 1H); 7,11 (d, J=7,8 Hz, 2H); 7,27 (c.a., 4H); 7,40 (m, 1H); 7,80 (m, 1H); 7,89 (s, 1H) ($CDCl_3$)
25a.	H	H	H	H	H	CH	N	Ph	CPh	4	100–101	3130, 2939, 2770, 1600, 1506, 1443, 1259, 954, 780, 774, 750, 696, 649 KBr	1,46 (kvintett, J=7,5 Hz, 2H); 1,65 (kvintett, J=7,6 Hz, 2H); 2,33 (t, J=7,3 Hz, 2H); 2,53 (m, 2H); 2,60 (m, 2H); 3,05 (m, 2H); 3,84 (t, J=7,2 Hz, 2H); 6,02 (m, 1H); 7,05–7,50 (c.a., 15H); 7,61 (s, 1H) ($CDCl_3$)

II. táblázat (folytatás)

Példa száma	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Z_1	Z_2	R_6	Z_4	n	Olvadáspont (°C)	IR (cm^{-1})	^1H–NMR (300 MHz) δ (oldószer)
26a.	CH=CH–CH=CH		H	H	H	N	CH	Cl	CH	4	olaj	3057, 3043, 2942, 2806, 2768, 1378, 1365, 971, 801, 778 film	1,61 (kvintett, J=7,5 Hz, 2H); 1,95 (kvintett, J=7,6 Hz, 2H); 2,51–2,57 (c.a., 4H); 2,76 (t, J=5,6 Hz, 2H); 3,20 (m, 2H); 4,14 (t, J=7,1 Hz, 2H); 5,74 (m, 1H); 7,26–7,50 (c.a., 6H); 7,75 (d, J=8 Hz, 1H); 7,84 (m, 1H); 8,02 (m, 1H); ($CDCl_3$)
27a.	H	CH=CH–CH=CH		H	H	N	CH	Cl	CH	4	95–96	3111, 2920, 2806, 1374, 1326, 966, 826, 749, 612 KBr	1,57 (m, 2H); 1,92 (m, 2H); 2,48 (m, 2H); 2,71 (c.a., 4H); 3,18 (m, 2H); 4,11 (m, 2H); 6,22 (m, 1H); 7,38–7,50 (c.a., 4H); 7,61 (m, 1H); 7,75–7,84 (c.a., 4H) ($CDCl_3$)

Példa száma	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Z_1	Z_2	R_6	Z_4	n	Olvadáspont (°C)	IR (cm^{-1})	^1H–NMR (300 MHz) δ (oldószer)
28a.	H	H	F	H	H	CH	N	CH=CH–CH=CH–C		2	135–136	3050, 2920, 2780, 2760, 1510, 1492, 1459, 1224, 1202, 1161, 771, 751 KBr	2,54 (m, 2H); 2,74 (t, J=5,6 Hz, 2H); 2,92 (t, J=6,7 Hz, 2H); 3,24 (m, 2H); 4,35 (t, J=6,7 Hz, 2H); 5,98 (m, 1H); 7,00 (t, J=8,7 Hz, 2H); 7,26–7,40 (c.a., 4H); 7,42 (m, 1H); 7,81 (m, 1H); 8,01 (s, 1H) ($CDCH_3$)
29a.	H	H	H	H	H	CH	N	CH=CH–CH=CH–C		4	HCl 177–178	2840, 2488, 1500, 1420, 1390, 742 KBr	1,70–1,90 (c.a., 4H); 2,78 (m, 2H); 3,17 (m, 2H); 3,20–3,50 (b.a., 2H); 3,79 (m, 2H); 4,30 (t, J=6,6 Hz, 2H); 6,15 (s, 1H); 7,17–7,40 (c.a., 5H); 7,45 (d, J=7,3 Hz, 2H); 7,65 (m, 2H); 8,35 (s, 1H) (d_6–DMSO)
30a.	H	H	F	H	H	CH	N	CH=CH–CH=CH–C		4	106–108	2942, 1512, 1498, 1460, 1376, 1221, 756 KBr	1,59 (kvintett, J=7,5 Hz, 2H); 1,96 (kvintett, J=7,5 Hz, 2H); 2,40–2,50 (c.a., 4H); 2,63 (t, J=5,5 Hz, 2H); 3,09 (m, 2H); 4,21 (t, J=7,1 Hz, 2H); 5,97 (m, 1H); 6,98 (t, J=8,1 Hz, 2H); 7,20–7,35 (c.a., 4H); 7,40 (m, 1H); 7,80 (m, 1H); 7,89 (s, 1H) ($CDCl_3$)

II. táblázat (folytatás)

Példa száma	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Z_1	Z_2	R_6	Z_4	n	Olvadáspont (°C)	IR (cm^{-1})	^1H–NMR (300 MHz) δ (oldószer)
31a.	H	H	F	H	H	CH	N	CH=CH–CH=CH–C		4	HCl	2930, 1600, 1510, 1275 KBr	1,70–2,00 (c.a., 4H); 2,78 (m, 2H); 3,20 (m, 2H); 3,20–3,60 (b.a., 2H); 3,81 (m, 2H); 4,38 (t, J=6,6 Hz, 2H); 6,13 (s, 1H); 7,19 (t, J=8,7 Hz, 2H); 7,33 (m, 2H); 7,49 (m, 2H); 7,71 (d, J=7,8 Hz, 1H); 7,77 (d, J=7,6 Hz, 1H); 8,79 (s, 1H); 11,20 (b.a., 1H); (d_6–DMSO)
32a.	H	CF_3	H	H	H	CCH_3	N	Cl	CCl	4	HCl 205–206	2930, 2490, 1330, 1243, 1164, 1119, 1076 KBr	1,67 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 2,33 (s, 3H); 2,79 (m, 1H); 2,91 (m, 1H); 3,10–3,20 (c.a., 3H); 3,55 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 3,91–4,00 (c.a., 3H); 6,33 (s, 1H); 7,58–7,80 (c.a., 4H); 11,32 (b.a., 1H) (d_6–DMSO)
33a.	H	H	F	H	H	N	CH	Cl	N	4	HCl 191–192	2543, 1512, 1232, 967, 807 KBr	1,71–1,85 (c.a.,4H); 2,68 (m, 1H); 2,86 (m, 1H); 3,10–3,20 (c.a., 3H); 3,55 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,90 (m, 1H); 4,12 (t, J=6,5 Hz, 2H); 6,14 (s, 1H); 7,20 (t, J=8,7 Hz, 2H); 7,40–7,55 (c.a., 3H); 8,06 (s, 1H); 11,20 (b.a., 1H) (d_6–DMSO)
34a.	H	H	H	H	H	N	CH	CH=CH–CH=CH–C		4	HCl 193–194	2931, 2566, 742 KBr	1,80 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 2,67 (m, 1H); 2,88 (m, 1H); 3,10–3,20 (c.a., 3H); 3,52 (m, 1H); 3,71 (m, 1H); 3,90 (m, 1H); 4,46 (t, J=6,7 Hz, 2H); 6,15 (s, 1H); 7,14 (t, J=7,5 Hz, 1H); 7,25–7,41 (c.a., 4H); 7,46 (d, J=8,6 Hz, 2H); 7,71 (d, J=8,6 Hz, 1H); 7,75 (d, J=8,3 Hz, 1H); 8,08 (s, 1H); 11,18 (b.a., 1H) (d_6–DMSO)
35a.	H	H	F	H	H	CCH_3	N	Cl	N	4	HCl 160–161	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 (c.a., 3H); 3,54 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,85–3,98 (c.a., 3H); 6,13 (s, 1H); 7,19 (m, 2H); 7,50 (m, 2H); 11,28 (b.a., 1H) (d_6–DMSO)

II. táblázat (folytatás)

Példa száma	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Z_1	Z_2	R_6	Z_4	n	Olvadáspont (°C)	IR (cm^{-1})	^1H–NMR (300 MHz) δ (oldószer)
36a.	H	H	H	H	H	N	CH	4–klór–fenil	N	4	HCl 198–199	2472, 1560, 1450, 1095, 955, 810, 745 KBr	1,77 (m, 2H); 1,87 (m, 2H); 2,70 (m, 1H); 2,86 (m, 1H); 3,06 (c.a., 3H); 3,55 (m, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,90 (m, 1H); 4,17 (t, J=6,6 Hz, 2H); 6,15 (m, 1H); 7,25–7,47 (c.a., 7H); 7,59 (m, 2H); 7,90 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 10,91 (b.a., 1H) (d_6–DMSO)
37a.	H	H	H	H	H	N	CH	4–klór–fenil	N	4	126–127	2935, 1570, 1493, 1455, 1379, 1091, 953, 815, 746 (KBr)	1,60 (m, 2H); 1,97 (m, 2H); 2,48 (t, J=7,3 Hz, 2H); 2,56 (m, 2H); 2,67 (t, J=5,1 Hz, 2H); 3,13 (m, 2H); 4,18 (t, J=7,1 Hz, 2H); 6,05 (m, 1H); 7,23–7,40 (c.a., 9H); 7,61 (s, 1H); 7,74 (s, 1H) ($CDCl_3$)
38a.	H	H	F	H	H	CH	N	H	N	4	HCl 166–168	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 (c.a., 3H); 3,53 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 3,91 (m, 1H); 4,27 (t, J=6,7 Hz, 2H); 6,12 (s, 1H); 7,19 (t, J=8,9 Hz, 2H); 7,50 (d, J=7,2 Hz, J'=5,5 Hz, 2H); 8,23 (s, 1H); 8,93 (s, 1H); 11,02 (b.a., 1H); (d_6–DMSO)
39a.	H	H	F	H	H	CH	N	H	N	4	olaj	2944, 2808, 27773, 1602, 1510, 1273, 1227, 1161, 1140, 846, 824, 681 film	1,60 (m, 2H); 1,97 (m, 2H); 2,40–2,70 (c.a., 6H); 3,12 (m, 2H); 4,22 (t, J=6,9 Hz, 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		4	olaj	2932, 1512, 1456, 1404, 1231, 744 film	1,63 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 2,42–2,55 (c.a., 4H); 2,61 (s, 3H); 2,65 (t, J=5,5 Hz, 2H); 3,09 (m, 2H); 4,14 (t, J=7,3 Hz, 2H); 5,97 (m, 1H); 6,99 (m, 2H); 7,19–7,35 (c.a., 5H); 7,68 (m, 1H) ($CDCl_3$)
41a.	H	H	F	H	H	N	CH	CH=CH–CH=CH–C		4	olaj	2932, 2805, 1511, 1465, 1230, 1160, 825, 752, 741 film	1,57 (m, 2H); 1,99 (m, 2H); 2,42–2,50 (c.a., 4H); 2,62 (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 (c.a., 4H); 7,71 (d, J=8 Hz, 1H); 7,99 (s,H) ($CDCl_3$)

II. táblázat (folytatás)

Példa száma	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Z_1	Z_2	R_6	Z_4	n	Olvadáspont (°C)	IR (cm^{-1})	^1H–NMR (300 MHz) δ (oldószer)
42a.	H	H	F	H	H	N	C–CH=CH–CH=CH		CH	4	102–103	2941, 1510, 1374, 1226, 1162, 806, 759, 741 KBr	1,59 (kvintett, J=7,0 Hz, 2H); 2,09 (kvintett, J=7,5 Hz, 2H); 2,40–2,50 (c.a., 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 (c.a., 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	4	HCl 208–209	2574, 2482, 1510, 1231, 745 KBr	1,80 (m, 2H); 2,11 (kvintett, J=7,2 Hz, 2H); 2,69 (m, 1H); 2,83 (m, 1H); 3,10–3,20 (c.a., 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) (d_6–DMSO)
44a.	H	H	F	H	H	N	C–CH=CH–CH=CH		N	4	76–77	2913, 1511, 1470, 1380, 1327, 1224, 1172, 1132, 851, 826, 757 KBr	1,60 (kvintett, J=7,5 Hz, 2H); 2,19 (kvintett, J=8,2 Hz, 2H); 2,41–2,59 (c.a., 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 (c.a., 4H); 7,85 (m, 2H) ($CDCl_3$)
45a.	H	H	F	H	H	N	N	CH=CH–CH=CH–C		4	HCl 204–205	2928, 2680, 2573, 2559, 1515, 1454, 1272, 1242, 1224, 1166, 819, 745 KBr	1,81 (m, 2H); 1,99 (m, 2H); 2,67 (m, 1H); 2,48 (m, 1H); 3,10–3,20 (c.a., 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 (t, J=87,8 Hz, 2H); 7,39 (t, J=7,6 Hz, 1H); 7,45–7,60 (c.a., 3H); 7,94 (d, J=8,3 Hz, 2H); 8,03 (d, J=8,3 Hz, 2H); 11,04 (b.a., 1H) (d_6–DMSO)
46a.	H	H	F	H	H	N	N	CH=CH–CH=CH–C		4	88–90	2939, 1510, 1229, 1209, 1164, 744 KBr	1,58 (kvintett, J=7,5 Hz, 2H); 2,07 (kvintett, J=7,5 Hz, 2H); 2,40–2,50 (c.a., 4H); 2,61 (m, 2H); 3,05 (m, 2H); 4,66 (t, J=7,0 Hz, 2H); 5,95 (m, 1H); 6,96 (t, J=8,8 Hz, 2H); 7,23–7,38 (c.a., 3H); 7,44 (m, 1H); 7,52 (m, 1H); 8,04 (d, J=8,3 Hz, 1H) ($CDCl_3$)

II. táblázat (folytatás)

Példa száma	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Z_1	Z_2	R_6	Z_4	n	Olvadáspont (°C)	IR (cm^{-1})	^1H–NMR (300 MHz) δ (oldószer)
47a.	H	H	Cl	H	H	N	N	Cl	CH	4	HCl 172–173	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 (c.a., 3H); 3,44 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,89 (m, 1H); 4,11 (t, J=6,5 Hz, 2H); 6,20 (s, 1H); 7,41 (AB syst., J_{AB}=8,8 Hz, 2H); 7,48 (AB syst., J_{AB}=8,8 Hz, 2H); 7,72 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 10,98 (b.a., 1H) (d_6–DMSO)
48a.	H	H	H	H	H	N	CH	H	CH	4	HCl 180–181	2955, 2929, 2530, 1445, 965, 761, 745 KBr	1,70–1,90 (c.a., 4H); 2,69 (m, 1H); 2,89 (m, 1H); 3,10–3,20 (c.a., 3H); 3,53 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 3,91 (m, 1H); 4,15 (t, J=6,5 Hz, 2H); 6,16 (m, 1H); 6,23 (m, 1H); 7,28–7,50 (c.a., 6H); 7,78 (m, 1H); 11,26 (b.a., 1H) (d_6–DMSO)
49a.	H	H	H	H	H	CH	N	H	N	4	HCl 122–123	2937, 2370, 1503, 1276, 1142, 774, 755 KBr	1,74 (m, 2H); 1,84 (m, 2H); 2,72 (m, 1H); 2,87 (m, 1H); 3,10–3,20 (c.a., 3H); 3,54 (m, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,88 (m, 1H); 4,22 (t, J=6,6 Hz, 2H); 6,15 (s, 1H); 7,27–7,70 (c.a., 3H); 7,47 (m, 2H); 7,97 (s, 1H); 8,59 (s, 1H); 11,20 (b.a., 1H) (d_6–DMSO)
50a.	H	H	H	H	H	CPh	N	H	CH	4	HCl 170–171	2930, 2554, 1469, 1459, 1444, 1278, 1075, 774, 762, 749, 732, 711, 702, 690 KBr	1,62–1,78 (c.a., 4H); 2,75 (m, 2H); 3,00 (m, 2H); 3,25 (m, 2H); 3,69 (m, 2H); 4,08 (t, J=6,7 Hz, 2H); 6,13 (s, 1H); 7,07 (s, 1H); 7,24–7,40 (c.a., 3H); 7,42–7,52 (c.a., 6H); 7,62 (AB syst., J_{AB}=7,6 Hz, 2H) (d_6–DMSO)
51a.	H	H	H	H	H	CH	CH	H	CH	4	HCl 197–199	2930, 2482, 1448, 1280, 1090, 732, KBr	1,60–1,80 (c.a., 4H); 2,70 (m, 1H); 2,84 (m, 1H); 3,08–3,22 (c.a., 3H); 3,50 (m, 1H); 3,71 (m, 1H); 3,86–3,96 (c.a., 3H); 5,97 (t, J=2,1 Hz, 2H); 6,16 (m, 1H); 6,76 (t, J=2,1 Hz, 2H); 7,25–7,50 (c.a., 5H); 10,74 (b.a., 1H) (d_6–DMSO)

II. táblázat (folytatás)

Példa száma	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Z_1	Z_2	R_6	Z_4	n	Olvadáspont (°C)	IR (cm^{-1})	^1H–NMR (300 MHz) δ (oldószer)
52a.	H	H	H	H	H	CH	CH	H	CH	4	58–60	2928, 1498, 1280, 1262, 1137, 1087, 1060, 747, 723, 691 KBr	1,58 (m, 2H); 1,84 (m, 2H); 2,47 (t, J=7,5 Hz, 2H); 2,58 (m, 2H); 2,68 (m, 2H); 3,13 (m, 2H); 3,92 (t, J=7,1 Hz, 2H); 6,06 (m, 1H); 6,15 (t, J=2,2 Hz, 2H); 6,67 (t, J=2,2 Hz, 2H); 6,67 (t, J=2,2 Hz, 2H); 7,24–7,42 (c.a., 5H) ($CDCl_3$)
53a.	H	H	H	H	H	N	CCl	CH=CH–CH=CH–C		4	olaj	2939, 1495, 1467, 1338, 745 film	1,58 (kvintett, J=7,6 Hz, 2H); 1,99 (kvintett, J=7,6 Hz, 2H); 2,47 (m, 2H); 2,55 (m, 2H); 3,10 (m, 2H); 4,36 (t, J=7,1 Hz, 2H); 6,04 (m, 1H); 7,18–7,42 (c.a., 8H); 7,67 (d, J=7,6 Hz, 1H) ($CDCl_3$)
54a.	H	H	H	H	H	N	CCl	CH=CH–CH=CH–C		4	HCl 164–165	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 (c.a., 3H); 3,52 (m, 1H); 3,71 (m, 1H); 3,87 (m, 1H); 4,43 (t, J=6,6 Hz, 2H); 6,14 (s, 1H); 7,20–7,52 (c.a., 7H); 7,65 (m, 1H); 7,79 (m, 1H); 11,16 (b.a., 1H) (d_6–DMSO)

A találmány szerinti vegyületek gyógyhatását a következőkben ismertetésre kerülő biológiai kísérletekkel igazolhatjuk.

Szerotoninreceptorhoz ($5HT_{1A}$) való kötés

Kísérleti módszerként a Peroutka, S. J. által a J. of Neurochem., *47(2)* 529–540 (1986) szakirodalmi helyen ismertetett módszer módosított változatát alkalmazzuk, patkány hippocampusából készített homogenizátumot használva. Radioligandumként [3H]8-OH-DPAT-t és a nem specifikus kötés mérésére szerotonint használunk. Az inkubációs idő 37 °C hőmérsékleten 15 perc. A fehérjéhez kötődött radioligandumot üvegszálas szűrőkön végzett szűréssel különítjük el, majd a szűrőn visszatartott radioaktivitást folyadékszcintillációs módszerrel határozzuk meg. Az inhibíciós konstansokat (Ky, nanomolban megadva) nemlineáris, regressziós analízissel számítjuk ki, a Munson és Rodbard által az Analytical Biochemistry, *107,* 220 (1980) szakirodalmi helyen ismertetett EBDA/LIGAND programot használva.

Szigma-receptorokhoz való kötődés

Radesca, L. és munkatársai által a J. Med. Chem. *34,* 3058-3065 (1991) szakirodalmi helyen ismertetett módszer módosított változatát használjuk, tengerimalacból elkülönített agy (a cerebellum kivételével) homogenizátumát hasznosítva. Radioligandumként [3H]-(+)-3-PPP-t és a nem specifikus kötés mérése céljából haloperidolt használunk. Az inkubációs idő 25 °C hőmérsékleten 120 perc. A fehérjéhez kötött radioligandumot üvegszálas szűrőkkel végzett szűrés útján különítjük el, majd a szűrő által visszatartott radioaktivitást folyadékszcintillációs módszerrel határozzuk meg. Az inhibíciós konstansokat (Ky, nanomolban megadva) nemlineáris, regressziós analízissel számítjuk ki, a Munson és Rodbard által az Analytical Biochemistry, *107,* 220 (1980) szakirodalmi helyen ismertetett EBDA/LIGAND programot használva.

III. táblázat

Kötés

A példa sorszáma	Szigma		$5HT_{1A}$	
	Ki (nM)	% (10^{-6}M)	Ki (nM)	% (10^{-6}M)
1.	6,6	93		
2.	15	90		
5.	6,4	94		12
6.	4,3	95		
1a.	46	86	37	94
2a.		82		78
3a.	11	97	56	90
4a.	11	93	199	72
5a.	19	96	6,1	97
6a.		91	9,0	100
7a.		96	0,4	98
8a.		97		90
9a.		97	4,6	100
10a.	40	88	1,3	100
11a.		92		93
14a.		94		94
15a.	8,4	94		98
16a.	17	95		86
BMY 14802*	733		199	

* (XI) képletű vegyület

A Drugs of the Future, *24(4),* 386–392 (1999) és CNS Drug Reviews, *4(3),* 201–224 (1998) szakirodalmi helyen ismertetettek szerint a 39a. példa szerinti vegyület citrátsó formájában antipszichotikumként előnyösebb hatású, mint a (XII) képletű haloperidol, (XIII) képletű clozapine vagy a (XIV) képletű risperidone.

A humán gyógyászatban a napi dózis 1 mg és 500 mg közötti, amely egyszerre vagy több alkalommal adható be. A találmány szerinti vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményeket a beadás módjától függően választjuk meg, így például hasznosíthatunk tablettákat, drazsékat, kapszulákat, kúpokat, oldatokat vagy szuszpenziókat. Ezeket a készítményeket szokásos módon állíthatjuk elő. A készítmények hatóanyagként 1–60 tömeg%, (I) általános képletű vegyületet és 40–99 tömeg% mennyiségben a gyógyszergyártásban szokásosan használt, a hatóanyaggal összeférhető hordozó- és/vagy egyéb segédanyagot tartalmaznak. A következőkben olyan tabletta összetételét mutatjuk be, amely hatóanyagként egy találmány szerinti vegyületet tartalmaz.

Komponens	Mennyiség
11. példa szerinti vegyület	5 mg
laktóz	60 mg
kristályos cellulóz	25 mg
povidone K 90	5 mg
előzselatinizált keményítő	3 mg
kolloid szilicium-dioxid	1 mg
magnézium-sztearát	1 mg
össztömeg	100 mg

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik – az (I) általános képletben

R_1 jelentése hidrogénatom;

R_2 és R_3 jelentése hidrogén- vagy halogénatom, 1–2 szénatomos perhalogén-alkil-, 1–6 szénatomos alkil- vagy 1–6 szénatomos alkoxicsoport, vagy az

R_1, R_2, R_3 közül két szomszédos csoport a közbezárt szénatomokkal együtt benzolgyűrűt alkot;

A jelentése szénatom és a szaggatott vonal egy további kémiai kötésre utal, vagy A jelentése hidroxilcsoporthoz kapcsolódó szénatom (C–OH) és a szaggatott vonal egy további kötés hiányára utal;

n értéke 2, 3, 4, 5 vagy 6, előnyösen 4;

Z_1 jelentése nitrogénatom vagy $-C-R_4$ általános képletű csoport, ahol R_4 jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport,

Z_2 jelentése nitrogénatom vagy $=C-R_5$ általános képletű csoport, ahol R_5 jentése hidrogén- vagy halogénatom;

Z_4 jelentése nitrogénatom vagy $=C-R_7$ általános képletű csoport, ahol R_7 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy fenilcsoport;

R_6 jelentése hidrogén- vagy halogénatom, vagy adott esetben egy-három halogénatommal szubsztituált fenilcsoport, vagy

R_6 és R_5 vagy R_6 és R_7 a közbezárt szénatomokkal együtt benzolgyűrűt alkot, azzal a megkötéssel, hogy Z_1, Z_2 és Z_4 egyidejű jelentése nitrogénatomtól eltérő.

2. Az 1. igénypont szerinti, (I) általános képletű vegyületek közül a következőkben felsoroltak:

1. 4-klór-1-[4-(4-hidroxi-4-fenil-1-piperidinil)-butil]-1H-pirazol;
2. 4,5-diklór-1-[4-(4-hidroxi-4-fenil-1-piperidinil)-butil]-2-metil-1H-imidazol;
3. 1-[4-(4-hidroxi-4-fenil-1-piperidinil)-butil]-1H-benzimidazol;
4. 1-[4-hidroxi-4-fenil-1-piperidinil)-butil]-1H-1,2,4-triazol;
5. 4-klór-1-{4-[4-(4-klór-fenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-butil}-1H-pirazol;
6. 4,5-diklór-1-{4-[4-hidroxi-4-(4-klór-fenil)-1-piperidinil]-butil}-2-metil-1H-imidazol;
7. 4-kór-1-{4-[4-hidroxi-4-(3-/trifluor-metil/-fenil)-1-piperidinil]-butil}-1H-pirazol;
8. 4,5-diklór-1-{4-[4-hidroxi-4-(3-/trifluor-metil/-fenil)-1-piperidinil]-butil}-2-metil-1H-imidazol;
9. 4,5-diklór-1-{4-[4-(4-fluor-fenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-butil}2-metil-1H-imidazol;
10. 1-[4-(4-hidroxi-4-fenil-1-piperidinil)-butil]-indol;
11. 4,5-diklór-1-{4-[4-hidroxi-4-(4-metil-fenil)-1-piperidinil}-butil)-2-metil-1H-imidazol;
12. 1-[4-(4-hidroxi-4-fenil-1-piperidinil)-butil]-1H-pirazol;
13. 1-[4-(4-hidroxi-4-fenil-1-piperidinil)-butil]-1H-indazol;
14. 2-[4-(4-hidroxi-4-fenil-1-piperidinil)-butil]-2H-indazol;
15. 4-klór-1-{4-[4-hidroxi-4-(4-metil-fenil)-1-piperidinil]-butil}-1H-pirazol;
16. 4-klór-1-{4-[4-hidroxi-4-(4-metoxi-fenil)-1-piperidinil]-butil}-1H-pirazol;
17. 1-[4-(4-hidroxi-4-fenil-1-piperidinil)-butil]-2-fenil-1H-imidazol;
18. 1-{4-[4-hidroxi-4-(4-metil-fenil)-1-piperidinil]-butil}-1H-benzimidazol;
19. 4,5-difenil-1-[4-(4-hidroxi-4-fenil-1-piperidinil)-butil]-1H-imidazol
20. 4-klór-1-{4-[4-hidroxi-4-(1-naftil)-1-piperidinil]-butil}-1H-pirazol;
21. 4-klór-1-{4-[4-hidroxi-4-(2-naftil)-1-piperidinil]-butil}-1H-pirazol;
22. 4-klór-1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-pirazol;
23. 1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-benzimidazol;
24. 1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-1,2,4-triazol;
25. 4-klór-1-{4-[4-(4-klór-fenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-pirazol;
26. 4,5-diklór-1-{4-[4-(4-klór-fenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-2-metil-1H-imidazol;
27. 4-klór-1-{4-[4-(3-/trifluor-meti/-fenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-pirazol;
28. 4,5-diklór-2-metil-1-{4-[4-(3-/trifluor-metil/-fenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-imidazol;
29. 4-klór-1-{4-[4-(4-fluor-fenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-pirazol;
30. 4,5-diklór-1-{4-[4-(4-fluor-fenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-2-metil-1H-imidazol;
31. 4,5-diklór-1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-2-metil-1H-imidazol;
32. 4,5-diklór-1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-2-metil-1H-imidazol-hidroklorid;
33. 4,5-diklór-1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-2-metil-1H-imidazol-dihidroklorid;
34. 1-{4-[4-(4-fluor-fenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-indol;
35. 1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-indol;
36. 4,5-diklór-2-metil-1-{4-[4-(4-metil-fenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-imidazol;
37. 1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-pirazol;
38. 1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-indazol;
39. 2-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-2H-indazol;
40. 4-klór-1-{4-[4-(4-metil-fenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-pirazol;
41. 4-klór-1-{4-[4-(4-metoxi-fenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-pirazol;
42. 4-klór-1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-propil}-1H-pirazol;
43. 4,5-diklór-1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-propil}-2-metil-1H-imidazol;
44. 2-fenil-1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-imidazol;
45. 1-{4-[4-(4-metil-fenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-benzimidazol;
46. 4,5-difenil-1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-imidazol;
47. 4-klór-1-{4-[4-(1-naftil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-pirazol;
48. 4-klór-1-{4-[4-(2-naftil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-pirazol;
49. 1-{2-[4-(4-fluor-fenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-etil}-1H-benzimidazol;

50. 1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-benzimidazol-hidroklorid;
51. 1-{4-[4-(4-fluor-fenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-benzimidazol;
52. 1-{4-[4-(4-fluor-fenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-benzimidazol-hidroklorid;
53. 4,5-diklór-2-metil-1-{4-[4-(3-/trifluor-metil/-fenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-imidazol-hidroklorid;
54. 4-klór-1-{4-[4-(4-fluor-fenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-pirazol-hidroklorid;
55. 1-{4-[4-(4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-imidazol-hidroklorid;
56. 4,5-diklór-1-{4-[4-(4-fluor-fenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-2-metil-1H-imidazol-hidroklorid;
57. 4-(4-klór-fenil)-1-{4-[4-fenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-pirazol-hidroklorid;
58. 4-(4-klór-fenil)-1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-2-metil-1H-pirazol;
59. 1-{4-[4-(4-fluor-fenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-triazol-hidroklorid;
60. 1-{4-[4-(4-fluor-fenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-triazol;
61. 1-{4-[4-(4-fluor-fenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-2-metil-1H-benzimidazol;
62. 1-{4-[4-(4-fluor-fenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-imidazol;
63. 2-{4-[4-(4-fluor-fenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-indazol;
64. 2-{4-[4-(4-fluor-fenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-2H-benztriazol-hidroklorid;
65. 2-{4-[4-(4-fluor-fenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-2H-benztriazol;
66.) 1-{4-[4-(4-fluor-fenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-benztriazol-hidroklorid;
67. 1-{4-[4-(4-fluor-fenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-benztriazol;
68. 4-klór-1-{4-[4-(4-klór-fenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-pirazol-hidroklorid;
69. 1-{4-[4-(4-klór-fenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-pirazol-hidroklorid;
70. 1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidro-piridinil)]-butil}-1H-triazol-hidroklorid;
71. 2-fenil-1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-imidazol-hidroklorid;
72. 1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-pirrol-hidroklorid;
73. 1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-pirrol;
74. 4-(4-klór-fenil)-1-[4-(4-hidroxi-4-fenil-1-piperidinil)-butil]-1H-pirazol;
75. 1-{4-[4-(4-fluor-fenil)-4-hidroxi-piperidinil]-butil}-1H-benzimidazol;
76. 4-klór-1-{4-[4-hidroxi-4-(3-/trifluor-metil/-fenil)-1-piperidinil-]-butil}-1H-pirazol;
77. 1-{4-[4-(4-fluor-fenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-butil}-1H-indazol;
78. 2-{4-[4-(4-fluor-fenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-butil}-2H-indazol;
79. 2-{4-[4-(4-fluor-fenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-butil}-2H-benztriazol;
80. 1-{4-[4-(4-fluor-fenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-butil}-2H-benztriazol;
81. 3-klór-1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-indazol; és
82. 3-klór-1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1H-indazol-hidroklorid.

3. Eljárás az 1. vagy 2. igénypont szerinti, (I) általános képletű vegyületek – a képletben a helyettesítők jelentése az 1. igénypontban megadott – és gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve,* hogy a következőkben felsorolásra kerülő eljárások közül legalább egyet végrehajtunk:

a) valamely (II) általános képletű spiránszármazékot – a képletben R_1, R_2, R_3 és A jelentése a korábban megadott, m értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4 és X jelentése kilépőcsoport, például klór- vagy brómatom, vagy mezil-oxi- vagy tozil-oxi–csoport – valamely (III) általános képletű, nitrogéntartalmú, heterociklusos vegyülettel – a képletben Z_1, Z_2, Z_4 és R_6 jelentése a korábban megadott – reagáltatunk; vagy

b) egy (IV) általános képletű vegyületet, egy (V) általános képletű alkilezőszert és egy (III) általános képletű, nitrogéntartalmú, heterociklusos vegyületet – az említett képletekben R_1, R_2, R_3, A, X, n, Z_1, Z_2, Z_4 és R_6 jelentése a korábban megadott – egyidejű, „one-pot" reagáltatásnak vetünk alá; vagy

c) alkilezés körülményei között valamely (IV) általános képletű aminvegyületet – a képletben R_1, R_2, R_3 és A jelentése a korábban megadott – valamely (VI) általános képletű vegyülettel – a képletben X, n, Z_1, Z_2, Z_4 és R_6 jelentése a korábban megadott – reagáltatunk; vagy

d) alkilezés körülményei között valamely (VII) általános képletű vegyületet – a képletben R_1, R_2, R_3, n és A jelentése a korábban megadott – valamely (III) általános képletű, nitrogéntartalmú, heterociklusos vegyülettel – a képletben Z_1, Z_2, Z_4 és R_6 jelentése a korábban megadott – reagáltatunk; vagy

e) az A helyén szénatomot, illetve a szaggatott vonal helyén további kémiai kötést tartalmazó, (I) általános képletű vegyületek előállítására a megfelelő, A helyén hidroxilcsoportot hordozó, szénatomot tartalmazó, illetve a szaggatott vonal helyén további kémiai kötést nem tartalmazó, (I) általános képletű vegyületet – a képletben R_1, R_2, R_3, n, Z_1, Z_2, Z_4 és R_6 jelentése a korábban megadott – dehidratáljuk; vagy

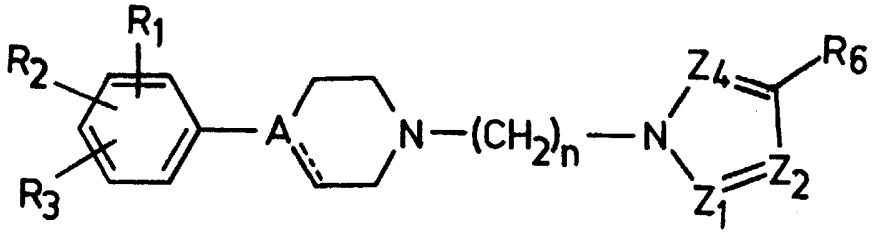
f) valamely (VIII) általános képletű vegyületet – a képletben n, Z_1, Z_2, Z_4 és R_6 jelentése a korábban megadott – egy fémorganikus reagenssel, például fenil-lítiummal vagy fenil-magnézium-bromiddal reagáltatunk; vagy

g) egy (IX) általános képletű vegyület – a képletben R_1 R_2, R_3 A, n, Z_1, Z_2, Z_4 és R_6 jelentése a korábban megadott – amidcsoportját redukáljuk; és kívánt esetben gyógyászatilag elfogadható sót képzünk.

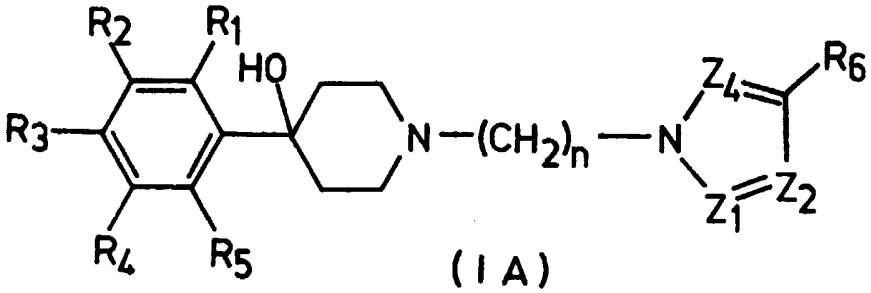
4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti, (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik al-

kalmazása olyan gyógyászati készítmény előállításában, amelyek szorongás, pszichózis, epilepszia, görcsös állapotok, mozgásképességi zavarok, amnézia, agyi, érrendszeri megbetegedések vagy öregkori elmebaj kezelésére alkalmazhatók.

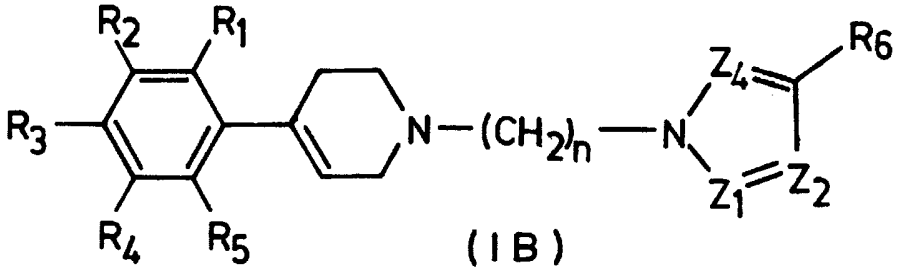
5. Gyógyászati készítmények, *azzal jellemezve,* hogy hatóanyagként legalább egy, 1. vagy 2. igénypont szerinti, (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját hatásos mennyiségben tartalmazzák.



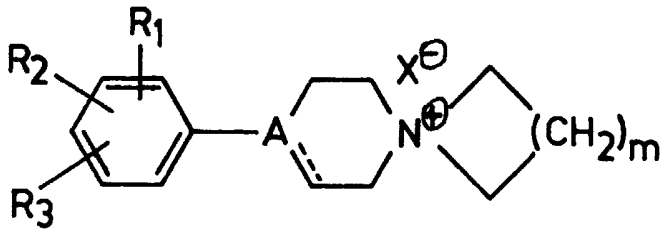
(I)



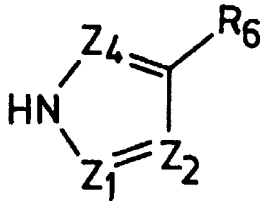
(I A)



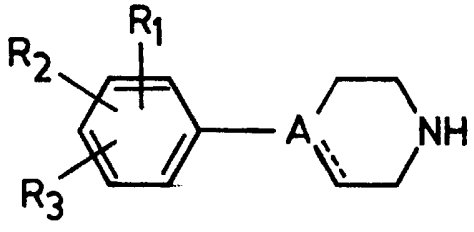
(I B)



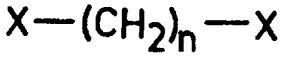
(II)



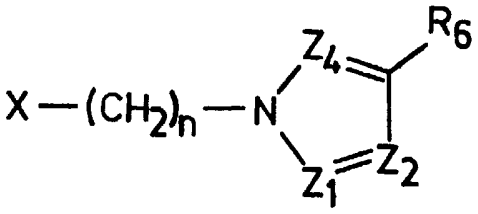
(III)



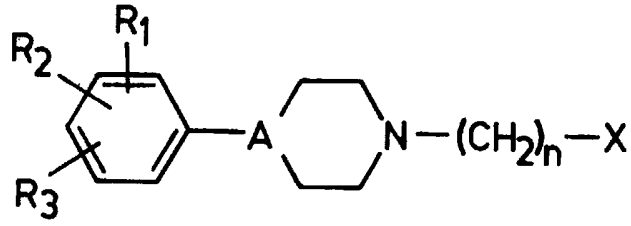
(IV)



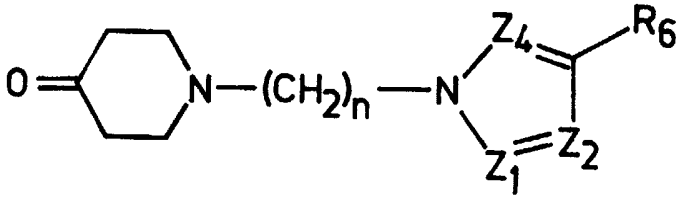
(V)



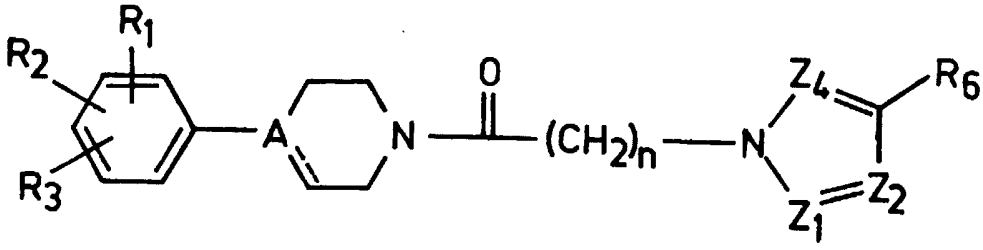
(VI)



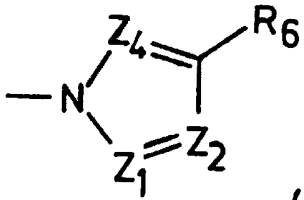
(VII)



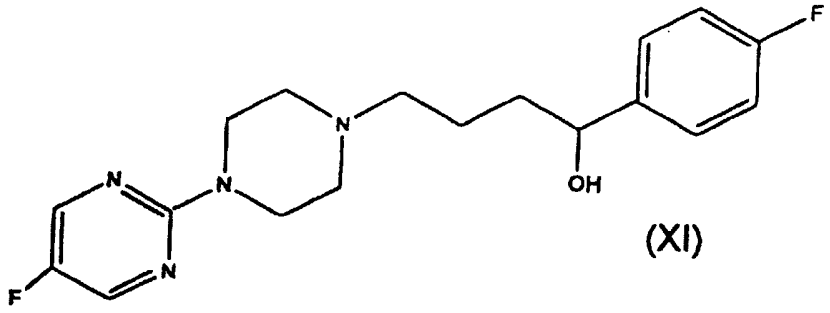
(VIII)



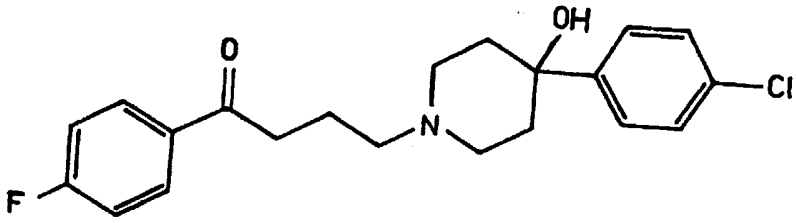
(IX)



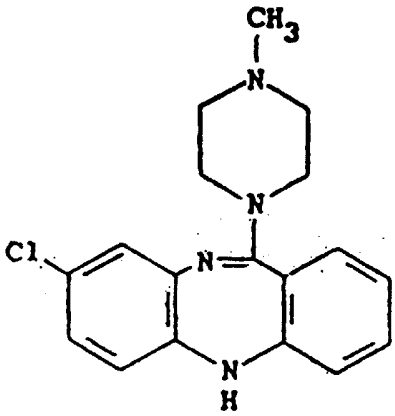
(X)



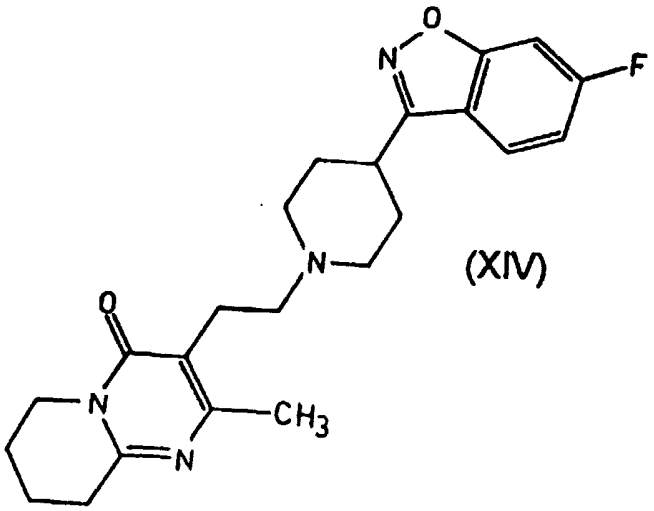
(XI)



(XII)



(XIII)



(XIV)