

# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

## 292 015

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 2001 - 75  
(22) Přihlášeno: 09.07.1999  
(30) Právo přednosti:  
10.07.1998 ES 1998/9801467  
(40) Zveřejněno: 11.07.2001  
(Věstník č. 7/2001)  
(47) Uděleno: 09.05.2003  
(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 16.07.2003  
(Věstník č. 7/2003)  
(86) PCT číslo: PCT/ES99/00222  
(87) PCT číslo zveřejnění: WO 00/002519

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

A 61 K 31/454  
A 61 P 25/04

(73) Majitel patentu:

LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S. A., Barcelona,  
ES;

(72) Původce vynálezu:

Merce-Vidal Ramón, Barcelona, ES;  
Frigola-Constansa Jordi, Barcelona, ES;

(74) Zástupce:

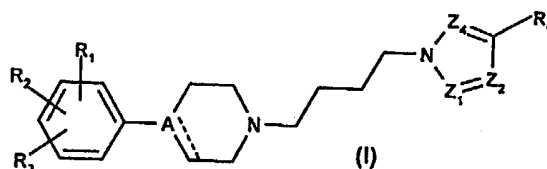
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název vynálezu:

**Použití derivátů tetrahydropyridin (nebo 4-  
hydropiperidin) - butylazolů při přípravě léčiva  
pro léčbu bolesti**

(57) Anotace:

Řešení popisuje deriváty tetrahydropyridin (nebo 4-hydroxypiperidin)butylazolu obecného vzorce (I), kde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> a R<sub>3</sub> jsou stejné nebo odlišné a znamenají atom vodíku, atom halogenu, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylovou skupinu, trifluormethylový radikál, hydroxylový nebo alkoxylový radikál, nebo mohou dva sousední radikály tvořit část šestičlenného aromatického kruhu; A znamená atom uhlíku a tečkovaná čára představuje adiční vazbu, nebo A znamená atom uhlíku navázaný na hydroxylovou skupinu (C-OH) a tečkovaná čára představuje chybění adiční vazby; Z<sub>1</sub> znamená N nebo C-R<sub>4</sub>; Z<sub>2</sub> znamená N nebo C-R<sub>5</sub>; Z<sub>3</sub> znamená N nebo C-R<sub>6</sub>; a R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> a R<sub>7</sub> jsou stejné nebo odlišné a znamenají atom vodíku, atom halogenu, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylovou skupinu, arylovou nebo substituovanou arylovou skupinu, nebo mohou dva sousední radikály tvořit část šestičlenného aromatického kruhu; které jsou vhodné pro přípravu léčiva pro léčbu akutní bolesti, neuropatické bolesti a nociceptivní bolesti u savců, včetně lidí.



CZ 292015 B6

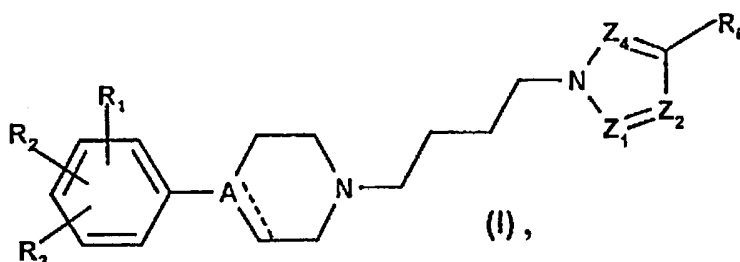
**Použití derivátů tetrahydropyridin (nebo 4–hydropiperidin) –butylazolů při přípravě léčiva pro léčbu bolesti**

5 Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká použití derivátů tetrahydropyridin (nebo 4–hydropiperidin)–butylazolů obecného vzorce I, stejně jako jejich fyziologicky přijatelných solí, při přípravě léčiv použitelných v lidské a/nebo veterinární medicíně pro léčbu akutní bolesti, neuropatické bolesti a nociceptivní bolesti, buď samostatně, nebo v kombinaci s dalšími analgetiky, které působí v tomto případě synergně.

15 Dosavadní stav techniky

V další patentové přihlášce WO 96/04 287 jsou popsány sloučeniny obecného vzorce I:



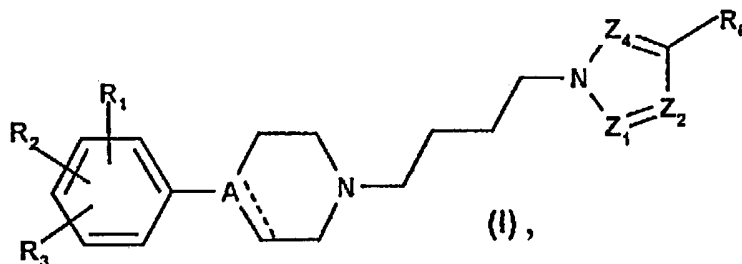
20 které mají afinitu pro  $\sigma$  a  $5HT_{1A}$  receptory a které jsou chráněny jako léčiva použitelná pro léčbu úzkosti, psychosy, epilepsie, křečí, amnesie, cerebrovaskulárních onemocnění a senilní demence.

Podstata vynálezu

25 Nyní jsme zjistili, že sloučeniny obecného vzorce I, stejně jako jejich farmaceuticky přijatelné soli, jsou zejména vhodné pro přípravu léčiv použitelných v lidské a/nebo veterinární medicíně pro profylaxi, zmírnění nebo léčbu akutní bolesti, neuropatické bolesti a nociceptivní bolesti, buď samostatně, nebo v kombinaci s dalšími analgetiky, které působí v tomto případě synergně.

30 Podrobný popis vynálezu

Předkládaný vynález se týká použití derivátů tetrahydropyridin (nebo 4–hydroxypiperidin)butylazolů obecného vzorce:



35 kde  $R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  jsou stejné nebo odlišné a znamenají atom vodíku, atom halogenu,  $C_1$ – $C_4$ alkylovou skupinu, trifluormethylový radikál, hydroxylový nebo alkoxylový radikál, nebo mohou dva sousední radikály tvořit část šestičlenného aromatického kruhu;

A znamená atom uhlíku a tečkovaná čára představuje adiční vazbu, nebo A znamená atom uhlíku s navázanou hydroxylovou skupinou a tečkovaná čára představuje chybění adiční vazby;

5  $Z_1$  znamená atom dusíku nebo substituovaný atom uhlíku, který může být znázorněn jako C-R<sub>4</sub>;

$Z_2$  znamená atom dusíku nebo substituovaný atom uhlíku, který může být znázorněn jako C-R<sub>5</sub>;

10

$Z_4$  znamená atom dusíku nebo substituovaný atom uhlíku, který může být znázorněn jako C-R<sub>7</sub>;

s podmínkou, že  $Z_1$ ,  $Z_2$  a  $Z_4$  mohou dohromady představovat, nanejvýš, dva atomy dusíku; a

15

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> a R<sub>7</sub> jsou stejné nebo odlišné a znamenají atom vodíku, atom halogenu, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylovou skupinu, arylovou nebo substituovanou arylovou skupinu, nebo mohou dva sousední radikály tvořit část šestičlenného aromatického kruhu; nebo jejich fyziologicky přijatelných solí, pro přípravu léčiv použitelných pro léčbu akutní bolesti, neuropatické bolesti a nociceptivní

20

bolesti u savců, včetně lidí.

Termín „atom halogenu“ označuje atom fluoru, chlor nebo bromu.

25

Termín „aryl nebo substituovaný aryl“ označuje fenylový radikál nebo fenylový radikál substituovaný halogenem.

Termín „alkoxy“ označuje methoxylový nebo ethoxylový radikál.

30

Termín „C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl“ označuje radikál s přímým nebo rozvětveným řetězcem tvořený nasyceným uhlovodíkem o 1 až 4 atomech uhlíku, jako je například methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl a terc-butyl.

35

Fyziologicky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce I jsou jak soli tvořené s anorganickými kyselinami, tak soli tvořené s organickými kyselinami, konkrétně soli s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, fosforečnou, mléčnou, octovou, malonovou, jantarovou, glutarovou, fumarovou, jablečnou, vinnou, citronovou, askorbovou, maleinovou, benzoovou, fenyl-  
octovou, skořicovou, salicylovou a s kyselinami alkyl, cykloalkyl nebo arylsulfonovými.

40

Použití derivátů obecného vzorce I pro léčbu bolesti se týká použití analgetik v klinické praxi. Termín „akutní bolest“ zahrnuje například bolest hlavy, bolest při artritidě svalové napětí nebo bolest při dysmenorhee. Termín „neuropatická bolest“ zahrnuje, například, chronickou bolest zad, bolest spojenou s artritidou, herpes, nádorovou bolest, fantovou bolest končetin, bolest při porodu nebo neuropatickou bolest resistantní na opiáty. Termín „nociceptivní bolest“ zahrnuje, například, pooperační bolest, bolest zubů, bolest po chirurgickém zákroku, bolest při popáleních, poporodní bolest nebo bolest související s genitourinárním ústrojím.

45

Deriváty obecného vzorce I mohou být připraveny postupem popsáním v naší patentové přihlášce WO 96/04 287.

50

Při léčbě člověka se podaná dávka sloučeniny podle předkládaného vynálezu liší podle závažnosti léčeného stavu. Obvykle je dávka v rozmezí do 1 do 100 mg/den. Sloučenina podle předkládaného vynálezu může být podána jako jediná aktivní složka, nebo může být podána společně s jinými analgetiky v poměru jeden díl sloučeniny obecného vzorce (I) ku přibližně jednomu až deseti dílům jiného analgetika, za účelem dosažení synergního účinku mezi další analgetika, jako

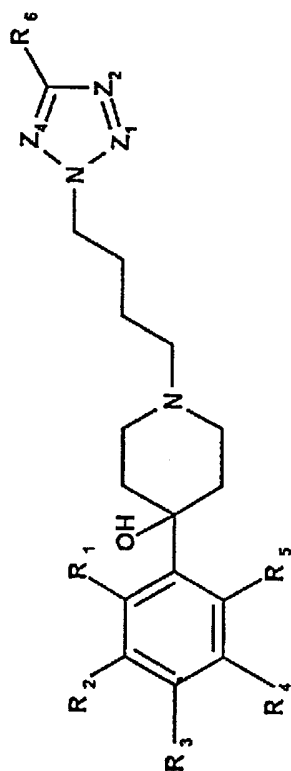
55

je aspirin nebo indometacin, jiná analgetika jak je paracetamol, narkotická analgetika a příbuzné

5 sloučeniny jako je morfin, meperidin nebo pentozocin. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu, ve vhodných farmaceutických prostředcích, jsou podávány různými způsoby, jako například orálně, parenterálně, podkožně, intranasálně, intramuskulárně nebo intravenózně. Farmaceutické prostředky obsahující sloučeniny obecného vzorce I jsou popsány v naší patentové přihlášce WO 96/04 287.

Příklady sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou sloučeniny charakterizované daty uvedenými v tabulkách 1 a 2.

Tabulka 1



Př	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	Z <sub>4</sub>	t. t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpuštědlo)
1	H	H	H	H	H	Cl	CH	102-103°C	3364 (b.a., OH), 2950, 2810, 1375, 1130, 991, 969, 760, 696, 605 KBr	1,56 (kvint., J=7,1 Hz, 2H); 1,65 (b.a., 1H); 1,76 (d, J=12,4 Hz, 2H); 1,90 (kvint., J=7,6 Hz, 2H); 2,20 (m, 2H); 2,40-2,55 (a.c., 4H); 2,83 (d, J=9,5 Hz, 2H); 4,11 (t, J=7 Hz, 2H); 7,21-7,42 (a.c., 5H); 7,52 (d, J=8,5 Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )
2	H	H	H	H	H	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 (dt, J=13,0 Hz, J'=4,4 Hz, 2H); 2,37 (s, 3H); 2,41-2,55 (a.c., 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 <sub>3</sub> )
3	H	H	H	H	H	CH=CH-CH=CH-C	CH	122-123°C	3180 (b.a., OH), 2929, 2818, 1496, 1467, 1459, 1445, 1286, 1219, 1143, KBr	1,51 (kvint., J=7,4 Hz, 2H); 1,73 (d, J=12,7 Hz, 2H); 1,87 (kvint., J=7,6 Hz, 2H); 2,10 (dt, J=12,9 Hz, J'=4,1 Hz, 2H); 2,36-2,50 (a.c., 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 (a.c., 6H); 7,51 (d, J=7,3 Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )

Př	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	Z <sub>4</sub>	t. t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpuštědlo)
											769, 743, 707 KBr	(d, J=8,3 Hz, 2H); 7,70-7,75 (a.c., 2H) (CDCl <sub>3</sub> )
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 (kvint, J=7,5 Hz, 2H); 1,69 (d, J=12,9 Hz, 2H); 1,85 (kvint, J=7,5 Hz, 2H); 2,07 (dt, J=13,0 Hz, J'=4,1 Hz, 2H); 2,33-2,45 (a.c., 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 <sub>3</sub> )
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 (kvint, J=7,5 Hz, 2H); 1,69 (d, J=11,9 Hz, 2H); 1,84 (kvint, J=7,6 Hz, 2H); 2,05 (dt, J=13 Hz, J'=4,4 Hz, 2H); 2,34-2,50 (a.c., 5H); 2,72 (d, J=11,2 Hz, 2H); 4,05 (t, J=7,0 Hz, 2H); 7,29 (AB systém, J=8,6 Hz, 2H); 7,36 (s, 2H); 7,42 (AB systém, J=8,6 Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )
6	H	H	Cl	H	H	C-CH <sub>3</sub>	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=13 Hz, J'=4,2 Hz, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,38-2,45 (a.c., 5H); 2,73 (d, J=11,2 Hz, 2H); 3,86 (t, J=7,3 Hz, 2H); 7,28 (AB systém, J=8,6 Hz, 2H); 7,43 (AB systém, J=8,6 Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )
7	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	Cl	CH	oil	3360 (b.a., OH), 2948, 2823, 1438, 1378, 1330, 1212, 755 film	1,48 (kvint, J=7,6 Hz, 2H); 1,71 (d, J=12,5 Hz, 2H); 1,85 (kvint, J=7,6 Hz, 2H); 2,06-2,21 (a.c., 3H); 2,36-2,43 (a.c., 4H); 2,76 (d, J=11,5 Hz, 2H); 4,06 (t, J=7,1 Hz,

PĚ	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	Z <sub>4</sub>	t. t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpuštědlo)
											1165, 1124, 1047, 972, 804, 704 film	2H); 7,35 (s, 2H); 7,43-7,51 (a.c., 2H); 7,66 (d, J=7,5 Hz, 1H); 7,79 (s, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )
8	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	C-CH <sub>3</sub>	N	Cl	CCl	oil	3340 (b.a., OH), 2948, 2823, 1408, 1330, 1165, 1126, 1075, 789, 763, 704 film	1,57 (kvint, J=7,5 Hz, 2H); 1,70-1,80 (a.c., 4H); 2,15 (dt, J=12,9 Hz, J'=3,6 Hz, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,40-2,52 (a.c., 4H); 2,80 (d, J=11,7 Hz, 2H); 3,88 (t, J=7,0 Hz, 2H); 7,42-7,57 (a.c., 2H); 7,69 (d, J=7,5 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )
9	H	H	F	H	H	C-CH <sub>3</sub>	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=12,9 Hz, J'=3,6 Hz, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,43-2,60 (a.c., 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 <sub>3</sub> )
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=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 (a.c., 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 (a.c., 2H); 7,18-7,40 (a.c., 5H); 7,50 (d, J=7,8 Hz, 2H); 7,00 (d, J=7,3 Hz, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )
11	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	C-CH <sub>3</sub>	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=12,9 Hz, J'=3,6 Hz, 2H); 2,33 (s, 3H); 2,36 (s, 3H); 2,39-2,50 (a.c., 4H); 2,77 (d, J=11,2 Hz, 2H); 3,87 (t, J=7,0 Hz, 2H); 7,15 (AB system, J=7,8 Hz, 2H); 7,33 (AB system, J=7,8 Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )

Př	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	Z <sub>4</sub>	t. t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpouštědlo)
											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 (kvint., J=7,6Hz, 2H); 1,73 (d, J=12,3Hz, 2H); 1,89 (kvint., 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 <sub>3</sub> )
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 <sub>3</sub> )
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 <sub>3</sub> )
15	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	N	CH	Cl	CH	81-82°C	3122 (b.a., OH) 2936, 1475, 1434, 1378, 1319, 989, 973, 814 KBr	1,51 (kvint., J=7,6Hz, 2H); 1,73 (d, J=11,7Hz, 2H); 1,87 (kvint., 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 <sub>3</sub> )
16	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	N	CH	Cl	CH	122-123°C	3190 (b.a., OH) 2954, 2923, 2827, 1509, 1314, 1243, KBr	1,49 (kvint., J=7,6Hz, 2H); 1,72 (d, J=11,8Hz, 2H); 1,84 (kvint., 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,

PĚ	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	Z <sub>4</sub>	t. t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpouštědlo)
											1178, 971 KBr	3H); 4,05 (t, J=7,1 Hz, 2H); 6,85 (d, J=9 Hz, 2H); 7,24-7,42 (a.c., 4H) (CDCl <sub>3</sub> )
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 (kvint, J=7,6 Hz, 2H); 1,68-1,82 (a.c., 4H); 2,08 (dt, J=13,0 Hz, J=4,1 Hz, 2H); 2,29-2,42 (a.c., 4H); 2,5 (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 (a.c., 10H) (CDCl <sub>3</sub> )
18	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	N	CH=CH-CH=CH-C		olej	3260 (b.a., OH) 2944, 2817, 1497, 1459, 1381, 1287, 1135, 1046, 817, 745 film	1,58 (kvint, J=7,6 Hz, 2H); 1,74 (d, J=12 Hz, 2H); 1,82 (b.a., 1H); 1,95 (kvint, J=7,6 Hz, 2H); 2,11 (dt, 2H); 2,33 (s, 3H); 2,40-2,50 (a.c., 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 (a.c., 3H); 7,37-7,43 (a.c., 2H); 7,79 (m, 1H); 7,87 (s, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )
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=12,4 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 (a.c., 16H);

PĚ	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	Z <sub>4</sub>	t. t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpouštědlo)
20	CH=CH-CH=CH	CH=CH=CH	H	H	H	H	N	CH	CH	olej	3357 (b.a., OH), 2946, 2833, 1434, 1434	1,44 (kvint, J=7,3 Hz, 2H); 1,77 (kvint, J=7,5 Hz, 2H); 2,15-2,30 (a.c., 5H); 2,34 (t, J=7,5 Hz, 2H); 2,57 (m, 2H);

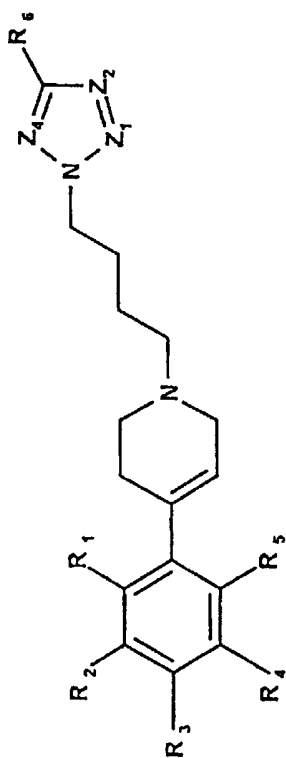
												1379, 1315, 1140, 1123, 972, 781, 613 KBr	2,73 (d, J=11,3 Hz, 2H); 3,99 (t, J=7,1 Hz, 2H); 7,26-7,46 (a.c., 6H); 7,73 (d, J=8,1 Hz, 1H); 7,82 (m, 1H); 8,91 (m, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )
												3131 (b.a., OH), 2950, 2820, 1377, 1311, 971, 829, 761, 613 KBr	1,55 (kvint, J=7,5 Hz, 2H); 1,70-1,97 (a.c., 5H); 2,29 (dt, J=12,7 Hz, J=4,1 Hz, 2H); 2,41-2,55 (a.c., 4H); 2,83 (d, J=11,7 Hz, 2H); 4,11 (t, J=7,0 Hz, 2H); 7,39-7,50 (a.c., 4H); 7,64 (dd, J=9,1 Hz, J=1,5 Hz, 1H); 7,81-7,85 (a.c., 3H); 7,95 (s, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )
21	H	CH=CH-CH=CH	H	H	N	CH	Cl	CH			142-143°C		

Př	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	Z <sub>4</sub>	sůl/t. t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpuštědlo)
											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 (a.c., 4H); 2,77 (m, 2H); 4,15 (t, J=7,0 Hz, 2H); 7,25-7,40 (a.c., 7H); 7,50 (d, J=8,3 Hz, 2H); 7,61 (s, 1H); 7,72 (s, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )
22	H	H	H	H	H	N	CH	C <sub>6</sub> HCl	CH	137-140°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=7,0 Hz, 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 <sub>3</sub> )
23	H	H	F	H	H	CH	N	CH=CH-CH=CH-C		120-122°C		
24	H	CF <sub>3</sub>	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=6,8 Hz, 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)

PĚ	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	Z <sub>4</sub>	sůl/t.t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpouštědlo)
											KBr	(DMSO-d <sub>6</sub> )
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 <sub>3</sub> -CD <sub>3</sub> 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 <sub>3</sub> -CD <sub>3</sub> 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 <sub>3</sub> -CD <sub>3</sub> 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 <sub>3</sub> -CD <sub>3</sub> OD [1:1])
29	H	H	F	H	H	CH	N	H	N	olej	3350 (b.a., OH), 2947, 2818, 1509, 1222, 1158, 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 <sub>3</sub> )
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 (kvint. J=7,4 Hz, 2H); 2,05 (m, 2H); 2,33-2,50 (a.c., 4H); 2,54 (b.a., 1H); 2,72

Př	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	Z <sub>3</sub>	Z <sub>4</sub>	sůl/t.t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpuštědlo)
												1379, 1277, 1145, 1007, 824, 685 KBr	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 <sub>3</sub> )

Tabulka 2



Př	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	Z <sub>4</sub>	sůl/t.t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpouštědlo)
1a	H	H	H	H	H	N	CH	Cl	CH	62-64°C	3113, 2920, 2745, 1375, 1325, 1138, 965, 837, 742, 688 KBr	1,56 (kvint., J=7,6Hz, 2H); 1,91 (kvint., 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 <sub>3</sub> )
2a	H	H	H	H	H	CH	N	CH=CH-CH=CH-C		66-69°C	2933, 1495, 745, 694, 665 film	1,55 (kvint., J=7,6Hz, 2H); 1,92 (kvint., 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 <sub>3</sub> )

Př	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	Z <sub>4</sub>	sůl/t. t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpouštědlo)
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 <sub>3</sub> )
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 systém, J=8,6 Hz, 2H); 7,29 (AB systém, J=8,6 Hz, 2H); 7,37 (s, 1H); 7,41 (s, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )
5a	H	H	Cl	H	H	C-CH <sub>3</sub>	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 systém, J=9,1 Hz, 2H); 7,30 (AB systém, J=9,1 Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )
6a	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	Cl	CH	olej	2944, 1434, 1375, 1331, 1247, 1165, 1126, 1076, 972, 800, 698 film	1,53 (kvint., J=7,5 Hz, 2H); 1,89 (kvint., 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 <sub>3</sub> )

Př	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	Z <sub>4</sub>	sůl/t. t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpouštědlo)
7a	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	C-CH <sub>3</sub>	N	Cl	CCl	olej	2931, 2815, 1533, 1405, 1331, 1246, 1165, 1125, 1076, 797, 699 film	1,62 (kvint., J=6,6Hz, 2H); 1,77 (kvint., 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 <sub>3</sub> )
8a	H	H	F	H	H	N	CH	Cl	CH	86-87°C	2936, 1512, 1378, 1326, 1229, 988, 967 KBr	1,60 (kvint., J=7,5Hz, 2H); 1,91 (kvint., 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 <sub>3</sub> )
9a	H	H	F	H	H	C-CH <sub>3</sub>	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 <sub>3</sub> )
10a	H	H	H	H	H	C-CH <sub>3</sub>	N	Cl	CCl	olej	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 <sub>3</sub> )
11a	H	H	H	H	H	C-CH <sub>3</sub>	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 <sub>6</sub> )

Př.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	Z <sub>4</sub>	sůl/t. t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozponštědlo)
12a	H	H	H	H	H	C-CH <sub>3</sub>	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=18,0 Hz, 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=7,3 Hz, 2H); 9,93 (b.a., 1H); 11,36 (b.a., 1H) (DMSO-d <sub>6</sub> )
13a	H	H	F	H	H	CH	CH	CH=CH-CH=CH-C		olej	2937, 1510, 1464, 1230, 1161, 816, 742 film	1,61 (kvint., J=7,7 Hz, 2H); 1,93 (kvint., J=7,6 Hz, 2H); 2,42-2,58 (a.c., 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 (a.c., 8H); 7,65 (d, J=7,8 Hz, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )
14a	H	H	H	H	H	CH	CH	CH=CH-CH=CH-C		olej	2938, 1510, 1485, 1463, 1446, 1376, 1336, 1315, 763, 740, 695 film	1,63 (kvint., J=7,4 Hz, 2H); 1,94 (kvint., 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 (a.c., 9H); 7,67 (d, J=8,1 Hz, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )
15a	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	C-CH <sub>3</sub>	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=7,2 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 systém, J=8,1 Hz, 2H); 7,27 (AB systém, J=8,1 Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )

Př.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	Z <sub>4</sub>	sůl/t.t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpuštědlo)
16a	H	H	H	H	H	N	CH	H	CH	36-38°C	2941, 1396, 748, 695 film	1,54 (kvint. J=7,6Hz, 2H); 1,91 (kvint. 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 <sub>3</sub> )
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 (kvint. 2H); 2,00 (kvint. 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 <sub>3</sub> )
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 (kvint. J=7,6Hz, 2H); 2,09 (kvint. 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 <sub>3</sub> )
19a	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	N	CH	Cl	CH	72-73°C	3115, 2938, 2740, 1376, 1328, 1137, 986, 966, 844, 824, 797 KBr	1,55 (kvint. 2H); 1,90 (kvint. 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 systém, J=8Hz, 2H); 7,27 (AB systém, J=8Hz, 2H); 7,37 (s, 1H); 7,41 (s, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )

Př.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	Z <sub>4</sub>	sůl/t.t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpouštědlo)
20a	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	N	CH	Cl	CH	104-105°C	2923, 1533, 1405, 1379, 1246, 749 KBr	1,54 (kvint, 2H); 1,89 (kvint, 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 systém, J=8,5Hz, 2H); 7,31 (AB systém, J=8,5Hz, 2H); 7,36 (s, 1H); 7,40 (s, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )
21a	H	H	H	H	H	N	CH	Cl	CH	olej	2948, 2923, 2811, 2774, 1446, 1382, 1316, 971, 748, 695 film	2,08 (kvint, 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 <sub>3</sub> )
22a	H	H	H	H	H	CCH <sub>3</sub>	N	Cl	CCl	olej	2923, 1533, 1405, 1379, 1246, 749 film	1,95 (kvint, 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 <sub>3</sub> )
23a	H	H	H	H	H	CPh	N	H	CH	olej	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 <sub>3</sub> )

Př.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	Z <sub>4</sub>	Sůl/t.t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpuštědlo)
24a	H	H	CH <sub>3</sub>	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 <sub>3</sub> )
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 (kvint, 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 <sub>3</sub> )

Př.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	Z <sub>4</sub>	Sůl/t.t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpuštědlo)
26a	CH=CH-CH=CH		H	H	H	N	CH	Cl	CH	olej	3057, 3043, 2942, 2806, 2768, 1378, 1365, 971, 801, 778 film	1,61 (kvint, J=7,5Hz, 2H); 1,95 (kvint, 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 <sub>3</sub> )
27a	H	CH=CH-CH=CH	H	H	H	N	CH	Cl	CH	95-96°C	3111, 2920, 2806, 1374, 1326, 966, 826, 749, 612, 649 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 <sub>3</sub> )

Př.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	Z <sub>4</sub>	Sůl/t.t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpuštědlo)
28a	H	H	F	H	H	CH	N	CH=CH-CH=CH-C		135-136°C	3050, 2920, 254	2,54 (m, 2H); 2,74 (t, J=5,6Hz, 2H); 2,92 (t, J=6,7Hz,

Př.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	Z <sub>4</sub>	sůl/t. t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpouštědlo)
											2780, 2760, 1510, 1492, 1459, 1224, 1202, 1161, 771, 751 KBr	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 (a.c., 4H); 7,42 (m, 1H); 7,81 (m, 1H); 8,01 (s, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )
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=6,6 Hz, 2H); 6,15 (s, 1H); 7,17-7,40 (a.c., 5H); 7,45 (d, J=7,3 Hz, 2H); 7,65 (m, 2H); 8,35 (s, 1H) (DMSO-d <sub>6</sub> )
30a	H	H	F	H	H	CH	N	CH=CH-CH=CH-C		106-108°C	2942, 1512, 1498, 1460, 1376, 1221, 756 KBr	1,59 (kvint, J=7,5 Hz, 2H); 1,96 (kvint, J=7,5 Hz, 2H); 2,40-2,50 (a.c., 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 (a.c., 4H); 7,40 (m, 1H); 7,80 (m, 1H); 7,89 (s, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )
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=6,6 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) (DMSO-d <sub>6</sub> )
32a	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	CCH <sub>3</sub>	N	Cl	CCI	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

Př.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	Z <sub>4</sub>	sůl/t.t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpouštědlo)
											1119, 1076 KBr	(a.c., 4H); 1,32 (b.a., 1H) (DMSO-d <sub>6</sub> )
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=6,5 Hz, 2H); 6,14 (s, 1H); 7,20 (t, J=8,7 Hz, 2H); 7,40-7,55 (a.c., 3H); 8,06 (s, 1H); 11,20 (b.a., 1H) (DMSO-d <sub>6</sub> )
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=6,7 Hz, 2H); 6,15 (s, 1H); 7,14 (t, J=7,5 Hz, 1H); 7,25-7,41 (a.c., 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) (DMSO-d <sub>6</sub> )
35a	H	H	F	H	H	CCH <sub>3</sub>	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 <sub>6</sub> )
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=6,6 Hz, 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 <sub>6</sub> )

Př.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	Z <sub>4</sub>	sůl/t. t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpuštědlo)
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=7,3 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 (a.c., 9H); 7,61 (s, 1H); 7,74 (s, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )
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=6,7 Hz, 2H); 6,12 (s, 1H); 7,19 (t, J=8,9 Hz, 2H); 7,50 (dd, J=8,9 Hz, J'=5,5 Hz, 2H); 8,23 (s, 1H); 8,93 (s, 1H); 11,02 (b.a., 1H) (DMSO-d <sub>6</sub> )
39a	H	H	F	H	H	CH	N	H	N	olej	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=6,9 Hz, 2H); 5,99 (m, 1H); 6,98 (m, 2H); 7,35 (m, 2H); 7,95 (s, 1H); 8,07 (s, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )
40a	H	H	F	H	H	CCH <sub>3</sub>	N	CH=CH-CH=CH-C	CH=CH-CH=CH-C	olej	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=5,5 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 (a.c., 5H); 7,68 (m, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )
41a	H	H	F	H	H	N	CH	CH=CH-CH=CH-C	CH=CH-CH=CH-C	olej	2932, 2805,	1,57 (m, 2H); 1,99 (m, 2H); 2,42-2,50 (a.c., 4H); 2,62

P.č.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	Z <sub>4</sub>	sůl/t. t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpuštědlo)
											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 <sub>3</sub> )
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 (kvint, J=7,0Hz, 2H); 2,09 (kvint, 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 <sub>3</sub> )
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 (kvint, 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); 1,07 (b.a., 1H) (DMSO-d <sub>6</sub> )
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 (kvint, J=7,5Hz, 2H); 2,19 (kvint, 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 <sub>3</sub> )
45a	H	H	F	H	H	N	CH=CH-CH=CH-C	CH=CH-CH=CH-C		HCl 204-205°C	2928, 2680, 2573, 2559, 1515, KBr	1,81 (m, 2H); 1,99 (m, 2H); 2,67 (m, 1H); 2,84 (m, 1H); 3,10-3,20 (a.c., 3H); 3,53 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,90 (m, 1H); 4,76 (t,J=6,9Hz, 2H); 6,12 (s, 1H); 7,19

Př.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	Z <sub>4</sub>	sůl/t. t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpuštědlo)
											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 <sub>6</sub> )
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 (kvint., J=7,5Hz, 2H); 2,07 (kvint., 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 <sub>3</sub> )
47a	H	H	Cl	H	H	N	CH	Cl		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 <sub>AB</sub> =8,8Hz, 2H); 7,48 (Syst. AB, J <sub>AB</sub> =8,8Hz, 2H); 7,52 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 10,98 (b.a., 1H) (DMSO-d <sub>6</sub> )
48a	H	H	H	H	H	N	CH	H		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 <sub>6</sub> )
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);

Př.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	Z <sub>4</sub>	sůl/t.t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ, (rozpouštědlo)
											KBr	11,20 (b.a., 1H) (DMSO-d <sub>6</sub> )
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 <sub>AB</sub> =7,6Hz, 2H) (DMSO-d <sub>6</sub> )
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 <sub>6</sub> )
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 <sub>3</sub> )
53a	H	H	H	H	H	N	CCl	CH=CH-CH=CH-C	CH=CH=CH-C	olej	2939, 1495, 1467, 1338, 745 film	1,58 (kvint. J=7,6Hz, 2H); 1,99 (kvint. 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 <sub>3</sub> )

P.č.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	Z <sub>4</sub>	sůl/t. t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpouštědlo)
54a	H	H	H	H	H	N	CCl	CH=CH-CH=CH-C		HCl 164-165°C	3460, 2940, 2550, 1338, 743 KBr	1,80 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 2,70 (m, 1H); 2,87 (m, 1H); 3,07-3,22 (a.c., 3H); 3,52 (m, 1H); 3,71 (m, 1H); 3,87 (m, 1H); 4,43 (t, J=6,6 Hz, 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 <sub>6</sub> )
55a	H	H	OH	H	H	CCH <sub>3</sub>	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=8,8 Hz, 2H); 7,28 (Syst. AB, J=8,8 Hz, 2H); 9,62 (s, 1H); 10,82 (b.a., 1H) (DMSO-d <sub>6</sub> )
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 <sub>6</sub> )
57a	H	H	F	H	H	CH	N	H	N	Citrat 132-133°C	1720, 1709, 1513, 1225, 1193, 1166, 1133 KBr	1,90 (m, 2H); 2,08 (kvint., J=7,5 Hz, 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 <sub>4</sub> )
58a	H	H	Br	H	H	CH	N	H	N	113-115°C	2939, 2773, 2736, 1509, 1490, 1380, 1271, 1140, 1071, 793 (s, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )	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 <sub>3</sub> )

Př.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	Z <sub>4</sub>	sůl/t. t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpoštědlo)
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 <sub>6</sub> )
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 (kvint, J=7,5 Hz, 2H); 1,97 (kvint, 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 <sub>3</sub> )
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 <sub>6</sub> )
62a	H	H	Cl	H	H	CPh	N	H	CH	olej	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 <sub>3</sub> )

Př.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	Z <sub>4</sub> sůl/t. t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpouštědlo)
63a	H	H	Cl	H	H	CPh	N	H	CH 70°C (hygrosc.)	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 <sub>6</sub> + TFA)
64a	H	H	H	H	H	CCH <sub>3</sub>	CH	H	CCH <sub>3</sub> olej	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 <sub>3</sub> )
65a	H	H	H	H	H	CCH <sub>3</sub>	CH	H	CCH <sub>3</sub> 178-180°C	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 <sub>6</sub> )
66a	H	H	Cl	H	H	CCH <sub>3</sub>	CH	H	CCH <sub>3</sub> 86-88°C	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 <sub>3</sub> )
67a	H	H	Cl	H	H	CCH <sub>3</sub>	CH	H	CCH <sub>3</sub> 182-184°C	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 <sub>6</sub> )
68a	H	H	Cl	H	H	CH	CH	H	CH 102-104°C	2931, 1492, KBr	1,56 (t, J=7,5 Hz, 2H); 1,84 (t, J=7,4 Hz, 2H); 2,46

Př.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	Z <sub>4</sub>	sůl/t.t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpuštědlo)
											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 <sub>3</sub> )
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 <sub>6</sub> )
70 <sup>a</sup>	H	H	Cl	H	H	CH	N	H	N	Citrat 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 <sub>6</sub> )

## Biologické testy

5 Analgetická aktivita sloučenin podle předkládaného vynálezu byla testována v několika testech za použití Swiss albinických myší jako pokusných zvířat. Test kroucení indukovaného fenylobenzchionem, test na horké desce a test s horkým bodem jsou známé v oboru. Příklady, které jsou uvedené pro ilustraci, popisují některé farmakologické testy a nijak neomezuji rozsah vynálezu.

10 Test kroucení indukovaného fenylobenzchionem se provedl způsobem popsáním v E. Siegmund et al. (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95: 729–731, 1957). V tomto testu se myším podá testovaná sloučenina orálně nebo podkožně (s.c. a po 60 minutách (po orální dávce) nebo po 30 minutách (po podkožním podání) se jim podá intraperitoneální injekce 0,02 % vodného roztoku fenylobenzchionu, v dávce 10 ml/kg. Stupeň analgesie se vyjádří jako procento kroucení vzhledem ke  
15 kontrolní skupině pro každou testovanou dávku. Z výsledků se vypočítá účinná dávka 50 (ED50), to znamená dávka, která inhibuje o 50 % kroucení indukované fenylobenzchionem.

20 Test na horké desce se provede způsobem popsáním v M. Ocana et al. (Eur. J. Pharmacol. 186: 377–378, 1990). Testovaná sloučenina se podá s.c. nebo i.p. a o 30 minut později se sleduje analgetický účinek. Pro sledování analgetického účinku se zvířata umístí na kovovou desku o teplotě 50 až 55 °C a zaznamenává se doba (latence), kdy začnou zvedat zadní tlapy a skákat. Analgetická aktivita se vypočítá pro každou dávku srovnáním výsledků pro léčenou skupinu s výsledky pro kontrolní skupinu. Z výsledků se vypočítá ED–50.

25 Test ucuknutí ocasu z horkého místa (mrsknutí ocasem) se provede způsobem, který popsal M. Ocana et al. (Br. J. Pharmacol. 110: 1049–1054, 1993). Myši se imobilizují a umístí se do přístroje pro sledování trhnutí ocasu (LI7100, Letica, S.A.). Světelné pole se zaměří na ocas, 4 cm od konce, a automaticky se sleduje doba latence, za kterou dojde k ucuknutí ocasu.  
30 10 minut před podáním testované sloučeniny s.c. se doba ucuknutí ocasu v intervalech 10, 20, 30, 40, 45, 60, 90 a 120 minut. Pro každé zvíře se vypočítá plocha pod křivkou latence během testovaného období způsobem podle R. J. Tallarida a R. B. Murray (Manual of pharmacologic calculations with computer programs, Springer-Verlag, Berlin, str. 297, 1987). Stupeň analgetického účinku pro každou dávku se vypočítá srovnáním plochy pod křivkou latence pro skupinu  
35 léčenou sloučeninou s plochou pod křivkou kontrolní skupiny. Z těchto dat se vypočítá ED–50.

40 Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mají významnou analgetickou aktivitu v testu kroucení indukovaného fenylobenzchionem. Několik sloučenin má aktivitu stejného řádu jako morfin a jasně vyšší, než činidla inhibující biosyntézu prostaglandinů, jako je například aspirin a dipiron (viz tabulka 3).

Analgetická aktivita byla také prokázána v testu na horké desce, což je považováno za důkaz analgetického působení na úrovni centrálního nervového systému (viz tabulka 4).

45 Analgetická aktivita byla také prokázána v testu horkého bodu aplikovaného na ocas myši, za zjištění dobrého souladu mezi výsledky získanými v testu na horké desce a v testu s horkým polem (viz tabulka 5).

50 Dále byla také prokázána schopnost sloučenin podle předkládaného vynálezu pro synergní analgetické působení s jinými analgetiky, jako je například pentazocin. Toto bylo prokázáno pro sloučeninu z příkladu 47a (viz tabulka 6). Doba latence ucuknutí tlapek po umístění myši na desku o teplotě 55 °C je mnohem větší při kombinované léčbě sloučeninou z příkladu 47a a pentazocinem, než je součet latencí při obou typech léčby provedených separovaně.

- Závěrem, sloučeniny podle předkládaného vynálezu mají zřetelnou analgetickou aktivitu v různých testech, jako je fenylbenzchinonový test, test na horké desce a test tepelného pole aplikovaného na ocas myši. Aktivita těchto sloučenin je jasně vyšší, než aktivita inhibitorů biosyntézy prostaglandinů, jako je aspirin a dipiron, a je na přibližně stejné úrovni, jako aktivita morfinu.
- 5 Dále byla prokázána možnost vytváření synergních kombinací s jinými analgetiky, například sloučeniny z příkladu 47a a pentazocinu v testu na horké desce provedeném na myších.

- 10 Tabulka 3: Analgetická aktivita v testu kroucení indukovaného fenylbenzchinonem provedeném na myších

Sloučenina	ED-50 (mg/kg)	
	Orální podání	s.c. podání
Příklad 5	20	28
Příklad 6	80	34
Příklad 33a	30	2
Příklad 35a	37	1
Příklad 38a	5	1
Příklad 41a	58	6
Příklad 47a	19	26
Příklad 48a	38	1
Příklad 49a	2	1
Příklad 50a	10	2
Příklad 51a	9	3
Příklad 59a	13	2
Příklad 61a	22	2
Příklad 63a	44	33
Morfin	4	1
Dipiron	223	24
Aspirin	100	80

- 15 Tabulka 4: Analgetická aktivita v testu na horké desce (55 °C) provedení na myších

Sloučenina	ED-50 (mg/kg, s.c.)
Příklad 38a	7
Příklad 47a	89
Příklad 48a	5
Příklad 49a	4
Příklad 50a	57
Příklad 51a	2
Příklad 59a	43
Příklad 61a	48
Morfin	2

- Tabulka 5: Analgetická aktivita v testu tepelného pole aplikovaného na ocas myši

Sloučenina	ED-50 (mg/kg, s.c.)
Příklad 51a	5
Příklad 59a	60
Příklad 63a	70
Morfin	4

Tabulka 6: Analgetická aktivita v testu na horké desce provedeném na myších

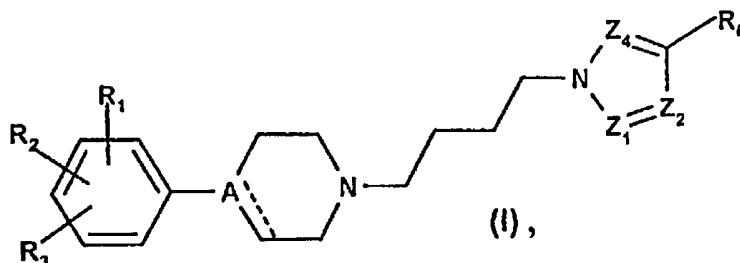
Sloučenina	dávka (mg/kg, i.p.)	$\Delta$ latence (sekundy)
Příklad 47a	40	5
Pentazocin	10	6
Příklad 47a + pentazocin	40 + 10	20

5

## PATENTOVÉ NÁROKY

10

1. Použití derivátu tetrahydropyridin (nebo 4-hydroxypiperidin)butylazolu obecného vzorce I:



kde

15

$R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  jsou stejné nebo odlišné a znamenají atom vodíku, atom halogenu,  $C_1$ – $C_4$ alkylovou skupinu, trifluormethylový radikál, hydroxylový nebo alkoxylový radikál, a dále mohou dva sousední radikály tvořit část 6-členného aromatického kruhu;

20

$A$  znamená atom uhlíku a tečkovaná čára představuje adiční vazbu, nebo  $A$  znamená atom uhlíku s navázanou hydroxylovou skupinou a tečkovaná čára představuje chybění adiční vazby;

25

$Z_1$  znamená atom dusíku nebo substituovaný atom uhlíku, který může být znázorněn jako  $C-R_4$ ;

30

$Z_2$  znamená atom dusíku nebo substituovaný atom uhlíku, který může být znázorněn jako  $C-R_5$ ;

$Z_4$  znamená atom dusíku nebo substituovaný atom uhlíku, který může být znázorněn jako  $C-R_7$ ;

s podmínkou, že  $Z_1$ ,  $Z_2$  a  $Z_4$  mohou dohromady představovat, nanejvýš, dva atomy dusíku; a

35

$R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  a  $R_7$  jsou stejné nebo odlišné a znamenají atom vodíku, atom halogenu,  $C_1$ – $C_4$ alkylovou skupinu, arylovou nebo substituovanou arylovou skupinu, nebo mohou dva sousední radikály tvořit část šestičlenného aromatického kruhu; nebo její fyziologicky přijatelné soli, pro přípravu léčiva pro léčbu akutní bolesti, neuropatické bolesti a nociceptivní bolesti u savců, včetně lidí.

2. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, kde  $R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  jsou vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, trifluormethylový radikál, hydroxylový radikál, methoxylový radikál, methylový radikál, ethylový radikál, propylový radikál, isopropylový radikál, *sec.*-butylový radikál a *terc.*-butylový radikál, nebo její fyziologicky přijatelné soli, pro přípravu léčiva pro léčbu akutní bolesti, neuropatické bolesti a nociceptivní bolesti u savců, včetně lidí.
3. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, kde  $R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  jsou vybrány tak, že dva sousední radikály mohou tvořit část šestičlenného aromatického kruhu, nebo její fyziologicky přijatelné soli, pro přípravu léčiva pro léčbu akutní bolesti, neuropatické bolesti a nociceptivní bolesti u savců, včetně lidí.
4. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, kde  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  a  $R_7$  jsou vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, methylový radikál, ethylový radikál, propylový radikál, isopropylový radikál, butylový radikál, isobutylový radikál, *sec.*-butylový radikál a *terc.*-butylový radikál, fenylový radikál, fenylový radikál substituovaný atomem fluoru, chloru nebo bromu, nebo její fyziologicky přijatelné soli, pro přípravu léčiva pro léčbu akutní bolesti, neuropatické bolesti a nociceptivní bolesti u savců, včetně lidí.
5. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, kde  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  a  $R_7$  jsou vybrány tak, že dva sousední radikály mohou tvořit část šestičlenného aromatického kruhu, nebo její fyziologicky přijatelné soli, pro přípravu léčiva nebo léčbu akutní bolesti, neuropatické bolesti a nociceptivní bolesti u savců, včetně lidí.
6. Použití sloučeniny vybrané ze skupiny zahrnující:
- [1] 4-chlor-1-[4-(4-hydroxy-4-fenyl-1-piperidyl)butyl]-1H-pyrazol;
- [2] 4,5-dichlor-1-[4-(4-hydroxy-4-fenyl-1-piperidyl)butyl]-2-methyl-1H-imidazol;
- [3] 1-[4-(4-hydroxy-4-fenyl-1-piperidyl)butyl]-1H-benzimidazol;
- [4] 1-[4-(4-hydroxy-4-fenyl-1-piperidyl)butyl]-1H-1,2,4-triazol;
- [5] 4-chlor-1-{4-[4-(4-chlorfenyl)-4-hydroxy-1-piperidyl]butyl}-1H-pyrazol;
- [6] 4,5-dichlor-1-{4-[4-(4-hydroxy-4-(4-chlorfenyl)-1-piperidyl]butyl}-2-methyl-1H-imidazol;
- [7] 4-chlor-1-{4-[4-(4-hydroxy-4-(3-trifluormethylfenyl)-1-piperidyl]butyl}-1H-pyrazol;
- [8] 4,5-dichlor-1-{4-[4-(4-hydroxy-4-(3-trifluormethylfenyl)-1-piperidyl]butyl}-2-methyl-1H-imidazol;
- [9] 4,5-dichlor-1-{4-[4-(4-fluorfenyl)-4-hydroxy-1-piperidyl]butyl}-2-methyl-1H-imidazol;
- [10] 1-[4-(4-hydroxy-4-fenyl-1-piperidyl)butyl]-1H-indol;
- [11] 4,5-dichlor-1-{4-[4-(4-hydroxy-4-(4-methylfenyl)-1-piperidyl]butyl}-2-methyl-1H-imidazol;
- [12] 1-[4-(4-hydroxy-4-fenyl-1-piperidyl)butyl]-1H-pyrazol;
- [13] 1-[4-(4-hydroxy-4-fenyl-1-piperidyl)butyl]-1H-indazol;
- [14] 2-[4-(4-hydroxy-4-fenyl-1-piperidyl)butyl]-2H-indazol;
- [15] 4-chlor-1-{4-[4-(4-hydroxy-4-(4-methylfenyl)-1-piperidyl]butyl}-1H-pyrazol;
- [16] 4-chlor-1-{4-[4-(4-hydroxy-4-(4-methoxyfenyl)-1-piperidyl]butyl}-1H-pyrazol;
- [17] 1-[4-(4-hydroxy-4-fenyl-1-piperidyl)butyl]-2-fenyl-1H-imidazol;
- [18] 1-{4-[4-(4-hydroxy-4-(4-methylfenyl)-1-piperidyl]butyl}-1H-benzimidazol;
- [19] 4,5-difenyl-1-[4-(4-hydroxy-4-fenyl-1-piperidyl)butyl]-1H-imidazol;
- [20] 4-chlor-1-{4-[4-(4-hydroxy-4-(1-naftyl)-1-piperidyl]butyl}-1H-pyrazol;
- [21] 4-chlor-1-{4-[4-(4-hydroxy-4-(2-naftyl)-1-piperidyl]butyl}-1H-pyrazol;
- [22] 4-chlor-1-{4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl]butyl}-1H-pyrazol;

- [23] 1-{4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-butyl}-1H-benzimidazol;  
 [24] 1-{4-[4-(fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl))]butyl}-1H-1,2,4-triazol;  
 [25] 4-chlor-1-{4-[4-(4-chlorfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-pyrazol;  
 [26] 4,5-dichlor-1-{4-[4-(4-chlorfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-2-methyl-  
 1H-imidazol;  
 5 [27] 4-chlor-1-{4-[4-(3-trifluormethylfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-  
 pyrazol;  
 [28] 4,5-dichlor-2-methyl-1-{4-[4-(3-trifluormethylfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydro-  
 pyridyl)]-butyl}-1H-imidazol;  
 10 [29] 4-chlor-1-{4-[4-(4-fluorfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-pyrazol;  
 [30] 4,5-dichlor-1-{4-[4-(4-fluorfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-2-methyl-  
 1H-imidazol;  
 [31] 4,5-dichlor-1-{4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-2-methyl-1H imid-  
 azol;  
 15 [32] 4,5-dichlor-1-{4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-2-methyl-1H-imid-  
 azol-hydroxychlorid;  
 [33] 4,5-dichlor-1-{4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-2-methyl-1H-imid-  
 azol-dihydrochlorid;  
 [34] 1-{4-[4-(4-fluorfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl} 1H-indol;  
 20 [35] 1-{4-[4-fenyl-1-(1,2,3-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-indol;  
 [36] 4,5-dichlor-2-methyl-1-{4-[4-(4-methylfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-  
 butyl}-1H-imidazol;  
 [37] 1-{4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-pyrazol;  
 [38] 1-{4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-indazol;  
 25 [39] 2-{4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-2H-indazol;  
 [40] 4-chlor-1-{4-[4-(4-methylfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-pyrazol;  
 [41] 4-chlor-1-{4-[4-(4-methoxyfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-  
 pyrazol;  
 [42] 4-chlor-1-{4-[4-fenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]propyl}-1H-pyrazol;  
 30 [43] 4,5-dichlor-1-{4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]propyl}-2-methyl-1H-imid-  
 azol;  
 [44] 2-fenyl-1-{4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-imidazol;  
 [45] 1-{4-[4-(4-methylfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-benzimidazol;  
 [46] 4,5-difenyl-1-{4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-imidazol;  
 35 [47] 4-chlor-1-{4-[4-(1-naftyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-pyrazol;  
 [48] 4-chlor-1-{4-[4-(2-naftyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-pyrazol;  
 [49] 1-{2-[4-(4-fluorfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]ethyl}-1H-benzimidazol;  
 [50] 1-{4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-butyl}-1H-benzimidazol-hydrochlorid;  
 [51] 1-{4-[4-(4-fluorfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-1-butyl}-1H-benzimidazol;  
 40 [52] 1-{4-[4-(4-fluorfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-1-butyl}-1H-benzimidazol-  
 hydrochlorid;  
 [53] 4,5-dichlor-2-methyl-1-{4-[4-(3-trifluormethylfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-  
 butyl]-1H-imidazol-hydrochlorid;  
 [54] 4-chlor-1-{4-[4-(4-fluorfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-pyrazol-  
 hydrochlorid.  
 45 [55] 1-{4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-indazol-hydrochlorid;  
 [56] 4,5-dichlor-1-{4-[4-(4-fluorfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-butyl}-2-methyl-  
 1H-imidazol-hydrochlorid;  
 [57] 4-(4-chlorfenyl)-1-{4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-pyrazol-  
 hydrochlorid;  
 50 [58] 4-(4-chlorfenyl)-1-{4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-pyrazol;

- [59] 1-{4-[4-(4-fluorfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-triazol-hydrochlorid;
- [60] 1-{4-[4-(4-fluorfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-triazol;
- [61] 1-{4-[4-(4-fluorfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-2-methyl-1H-benzimidazol;
- [62] 1-{4-[4-(4-fluorfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-indazol;
- [63] 2-{4-[4-(4-fluorfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-2H-indazol;
- [64] 2-{4-[4-(4-fluorfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-2H-benzotriazol-hydrochlorid;
- [65] 2-{4-[4-(4-fluorfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-2H-benzotriazol;
- [66] 1-{4-[4-(4-fluorfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-benzotriazol-hydrochlorid;
- [67] 1-{4-[4-(4-fluorfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-benzotriazol;
- [68] 4-chlor-1-{4-[4-(4-chlorfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-pyrazol-hydrochlorid;
- [69] 1-{4-[4-(4-fenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-pyrazol-hydrochlorid;
- [70] 1-{4-[4-(4-fenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-triazol-hydrochlorid;
- [71] 2-fenyl-1-{4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-imidazol, hydrochlorid;
- [72] 1-{4-[4-fenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-pyrrol-hydrochlorid;
- [73] 1-{4-[4-fenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-pyrrol;
- [74] 4-(4-chlorfenyl)-1-[4-(4-hydroxy-4-fenyl-1-piperidyl)]butyl-1H-pyrazol;
- [75] 1-{4-[4-(4-fluorfenyl)-4-hydroxy-1-piperidyl)]butyl}-1H-benzimidazol;
- [76] 4-chlor-1-{4-[4-hydroxy-4-(3-trifluormethylfenyl)-1-piperidyl)]butyl}-1H-pyrazol;
- [77] 1-{4-[4-(4-fluorfenyl)-4-hydroxy-1-piperidyl)]butyl}-1H-indazol;
- [78] 2-{4-[4-(4-fluorfenyl)-4-hydroxy-1-piperidyl)]butyl}-2H-indazol;
- [79] 2-{4-[4-(4-fluorfenyl)-4-hydroxy-1-piperidyl)]butyl}-2H-benzotriazol;
- [80] 1-{4-[4-(4-fluorfenyl)-4-hydroxy-1-piperidyl)]butyl}-1H-benzotriazol;
- [81] 3-chlor-1-{4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-indazol;
- [82] 3-chlor-1-{4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-indazol-hydrochlorid;
- [83] 1-{4-[4-hydroxy-4-(4-fluorfenyl)-1-piperidyl)]butyl}-1H-triazol;
- [84] 1-{4-[4-hydroxy-4-(4-chlorfenyl)-1-piperidyl)]butyl}-1H-triazol;
- [85] 4,5-dichlor-1-{4-[4-(4-hydroxyfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-2-methyl-1H-imidazol-hydrochlorid;
- [86] 4,5-dichlor-1-{4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-imidazol, hydrochlorid;
- [87] 1-{4-[4-(4-fluorfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-triazol-citrát;
- [88] 1-{4-[4-(4-bromfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-triazol;
- [89] 1-{4-[4-(4-bromfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-triazol-hydrochlorid;
- [90] 1-{4-[4-(4-chlorfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-triazol;
- [91] 1-{4-[4-(4-chlorfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-triazol-hydrochlorid;
- [92] 2-fenyl-1-{4-[4-(4-chlorfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-imidazol;
- [93] 2-fenyl-1-{4-[4-(4-chlorfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-imidazol-hydrochlorid;
- [94] 2,5-dimethyl-1-{4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-pyrrol;
- [95] 2,5-dimethyl-1-{4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-pyrrol-hydrochlorid;
- [96] 2,5-dimethyl-1-{4-[4-(4-chlorfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-pyrrol;

[97] 2,5-dimethyl-1-{4-[4-(4-chlorfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-pyrrol-hydrochlorid;

[98] 1-{4-[4-(4-chlorfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-butyl}-1H-pyrrol;

[99] 1-{4-[4-(4-chlorfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-butyl}-1H-pyrrol-hydrochlorid;

[100] 1-{4-[4-(4-chlorfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-butyl}-1H-triazol-citrát;

pro přípravu léčiva pro léčbu akutní bolesti, neuropatické bolesti a nociceptivní bolesti u savců, včetně lidí.

7. Použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její fyziologicky přijatelné soli podle nároku 1, společně s jiným analgetikem běžně používaným pro léčbu bolesti, neuropatické bolesti a nociceptivní bolesti u savců, včetně lidí.

---

Konec dokumentu

---