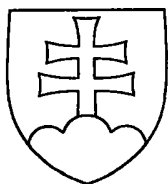


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

## ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania prihlášky: 9. 7. 1999  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: P 9801467  
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 10. 7. 1998  
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: ES  
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 8. 10. 2001  
Vestník ÚPV SR č.: 10/2001  
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:  
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/ES99/00222  
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO00/02519

(11), (21) Číslo dokumentu:

# 37-2001

(13) Druh dokumentu: A3

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

**A61K 31/454,  
A61P 25/04**

(71) Prihlasovateľ: **LABORATORIOS DEL Dr. ESTEVE, S. A., Barcelona, ES;**

(72) Pôvodca: **Merce-Vidal Ramón, Barcelona, ES;  
Frigola-Constansa Jordi, Barcelona, ES;**

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov **Použitie derivátov tetrahydropyridín (alebo 4-hydropiperidín)-butylazolov pri príprave liečiva na liečbu bolesti**

(57) Anotácia:

Opisujú sa deriváty tetrahydropyridín (alebo 4-hydroxypiperidín)butylazolu (I), kde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> sú rovnaké alebo odlišné a znamenajú atóm vodíka, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylovú skupinu, trifluórmetylový radikál, hydroxylový alebo alkoxylový radikál, alebo môžu dva susedné radikály tvoriť časť šesťčlenného aromatického kruhu; A znamená atóm uhlíka a bodkovaná čiara predstavuje adičnú väzbu alebo A znamená atóm uhlíka naviazaný na hydroxylovú skupinu (C-OH) a bodkovaná čiara predstavuje chýbanie adičnej väzby; Z<sup>1</sup> znamená N alebo C-R<sup>4</sup>; Z<sup>2</sup> znamená N alebo C-R<sup>5</sup>; Z<sup>4</sup> znamená N alebo C-R<sup>7</sup>; a R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> a R<sup>7</sup> sú rovnaké alebo odlišné a znamenajú atóm vodíka, atóm halogénu, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylovú skupinu, aryllovú alebo substituovanú aryllovú skupinu, alebo môžu dva susedné radikály tvoriť časť šesťčlenného aromatického kruhu; ktoré sú použiteľné na liečbu akútnej bolesti, neuropatickej bolesti u cicavcov vrátane ľudí.

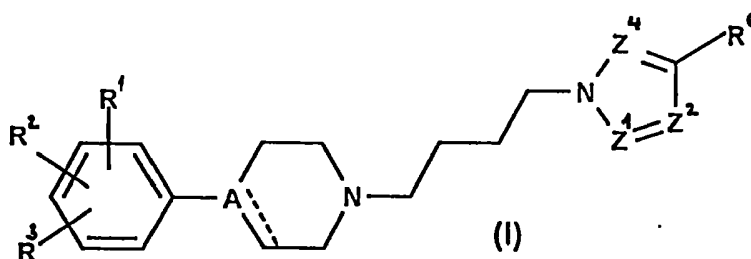
Použitie derivátov tetrahydropyridín (alebo 4-hydropiperidín)-butylazolov pri príprave liečiva na liečbu bolesti

### Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka použitia derivátov tetrahydropyridín (alebo 4-hydropiperidín)butylazolov všeobecného vzorca (I), rovnako ako ich fyziologicky prijateľných solí, pri príprave liečiv použiteľných v humánnej a/alebo veterinárnej medicíne na liečbu akútnej bolesti, neuropatickej bolesti a nociceptívnej bolesti, buď samostatne, alebo v kombinácii s ďalšími analgetikami, ktoré pôsobia v tomto prípade synergne.

### Doterajší stav techniky

V našej patentovej prihláške WO 96/04287 sú opísané zlúčeniny všeobecného vzorca (I):



ktoré majú afinitu pre  $\sigma$  a  $5HT_{1A}$  receptory a ktoré sú chránené ako liečivá použiteľné na liečbu úzkosti, psychózy, epilepsie, krče, amnézie, cerebrovaskulárnych ochorení a senilnej demencie.

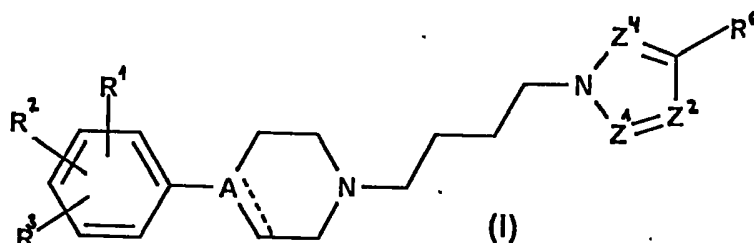
### Podstata vynálezu

Teraz sme zistili, že zlúčeniny všeobecného vzorca (I), rovnako ako ich farmaceuticky prijateľné soli, sú osobitne

vhodné na prípravu liečiv použiteľných v humánnej a/alebo veterinárnej medicíne na profylaxiu, zmiernenie alebo liečbu akútnej bolesti, neuropatickej bolesti a nociceptívnej bolesti, buď samostatne, alebo v kombinácii s ďalšími analgetikami, ktoré pôsobia v tomto prípade synergne.

Podrobný opis vynálezu

Predkladaný vynález sa týka použitia derivátov tetrahydropyridín (alebo 4-hydroxypiperidín)butylazolov všeobecného vzorca:



kde  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  sú rovnaké alebo odlišné a znamenajú atóm vodíka,  $C_1$ - $C_4$ alkylovú skupinu, trifluórmetylový radikál, hydroxylový alebo alkoxylový radikál, alebo môžu dva susedné radikály tvoriť časť šesťčlenného aromatického kruhu;

A znamená atóm uhlíka a bodkovaná čara predstavuje adičnú väzbu, alebo A znamená atóm uhlíka naviazaný na hydroxylovú skupinu (C-OH) a bodkovaná čara predstavuje chýbanie adičnej väzby;

$Z^1$  znamená atóm dusíka alebo substituovaný atóm uhlíka, ktorý môže byť znázornený ako C- $R^4$ ;

$Z^2$  znamená atóm dusíka alebo substituovaný atóm uhlíka, ktorý môže byť znázornený ako C- $R^5$ ;

$Z^4$  znamená atóm dusíka alebo substituovaný atóm uhlíka, ktorý môže byť znázornený ako C- $R^7$ ;

s podmienkou, že  $Z^1$ ,  $Z^2$  a  $Z^4$  môžu dohromady predstavovať najviac dvaja atómy dusíka; a

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  a  $R^7$  sú rovnaké alebo odlišné a znamenajú atóm vodíka, atóm halogénu,  $C_1$ - $C_4$ alkylovú skupinu, aryllovú alebo substituovanú aryllovú skupinu, alebo môžu dva susedné radikály tvoriť časť šesťčlenného aromatického kruhu;

alebo ich fyziologicky prijateľných solí, na prípravu liečiv použiteľných na liečbu akútnej bolesti, neuropatickej bolesti a nociceptívnej bolesti u cicavcov, vrátane ľudí.

Termín "atóm halogénu" označuje atóm fluóru, chlóru alebo brómu.

Termín "aryl alebo substituovaný aryl" označuje fenylový radikál alebo fenylový radikál substituovaný halogénom.

Termín "alkoxyl" označuje metoxylový alebo etoxylový radikál.

Termín " $C_1$ - $C_4$ alkyl" označuje radikál s priamym alebo rozvetveným reťazcom tvorený nasýteným uhľovodíkom s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je napríklad metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, sek.-butyl a terc.-butyl.

Fyziologicky prijateľné soli zlúčenín všeobecného vzorca (I) sú ako soli tvorené s anorganickými kyselinami, tak soli tvorené s organickými kyselinami, konkrétne soli s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, fosforečnou, mliečnou, octovou, malónovou, jantárovou, glutárovou, fumarovou, jablčnou, vínou, citrónovou, askorbovou, maleínovou, benzoovou, fenylactovou, škoricovou, salicylovou a s kyselinami alkyl, cykloalkyl alebo arylsulfónovými.

Použitie derivátov všeobecného vzorca (I) na liečbu bolesti sa týka použitia analgetik v klinickej praxi. Termín "akútna bolesť" zahŕňa, napríklad, bolesť hlavy, bolesť pri

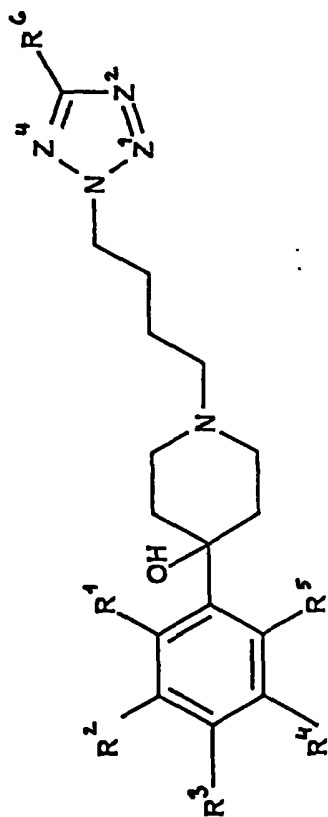
artritíde, svalové napätie alebo bolesť pri dysmenorhee. Termín "neuropatická bolesť" zahŕňa napríklad chronickú bolesť chrbta, bolesť spojenú s artritídou, herpes, nádorovú bolesť, fantómovú bolesť končatín, bolesť pri pôrode alebo neuropatickú bolesť rezistentnú na opiáty. Termín "nociceptívna bolesť" zahŕňa napríklad pooperačnú bolesť, bolesť zubov, bolesť po chirurgickom zákroku, bolesť pri popáleninách, popôrodnú bolesť alebo bolesť súvisiacu s genitourinárnym ústrojenstvom.

Deriváty všeobecného vzorca (I) môžu byť pripravené postupom opísaným v našej patentovej prihláške WO 96/04287.

Pri liečbe človeka sa podaná dávka zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu líši podľa závažnosti liečeného stavu. Zvyčajne je dávka v rozmedzí od 1 do 100 mg/deň. Zlúčenina podľa predkladaného vynálezu môže byť podaná ako jediná aktívna zložka, alebo môže byť podaná spoločne s inými analgetikami v pomere jeden diel zlúčeniny všeobecného vzorca (I) k približne jednému až desiatim dielom iného analgetika, za účelom dosiahnutia synergného účinku. Medzi ďalšie analgetiká patria napríklad nesteroidné protizápalové zlúčeniny, ako je aspirín alebo indometacín, iné analgetiká ako je paracetamol, narkotické analgetiká a príbuzné zlúčeniny ako je morfín, meperidín alebo pentozocín. Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú vo vhodných farmaceutických prostriedkoch podávané rôznymi spôsobmi, ako napríklad orálne, parenterálne, podkožne, intranazálne, intramuskulárne alebo intravenózne. Farmaceutické prostriedky obsahujúce zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sú opísané v našej patentovej prihláške WO 96/04287.

Príkladmi zlúčenín podľa predkladaného vynálezu sú zlúčeniny charakterizované údajmi uvedenými v tabuľkách 1 a 2.

Tabuľka 1



P.č.	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>	t. t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpúšťadlo)
1	H	H	H	H	H	Cl	N	CH		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	C-CH <sub>3</sub>	N		CCl	86-89°C	3196 (b.a., OH), 2951, 2924, 2824, 1406, 1247, 1146, 762, 703 KBr	1.59 (m, J=5.3 J'=6.6, 2H); 1.70-1.32 (a.c., 4H); 2.16 (d, t, 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	N			122-123°C	3180 (b.a., OH), 2929, 2818, 1496, 1467, 1459, 1445, 1286, 1219, 1143,	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

Px	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>4</sub>	t. t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpušťadlo)
											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	H	CH	N	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	Cl	N	CH	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	Cl	C-CH <sub>3</sub>	N	CCl	olej	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	Cl	N	CH	CH	olej	3360 (b.a., OH), 2948, 2823, 1438, 1378, 1330, 1212, 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,

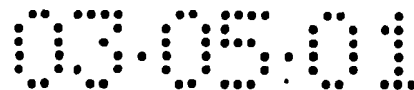
Pr	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	Z <sub>4</sub>	t. t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpuštěadlo)
											1165, 1124, 1047, 972, 804, 704 film	7.35 (s, 2H); 7.43-7.51 (a.c., 2H); 7.66 (d, J=7.5Hz, 1H); 7.79 (s, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )
8	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	C-CH <sub>3</sub>	N	Cl	CCl	olej	3340 (b.a., OH), 2948, 2823, 1408, 1330, 1165, 1126, 1075, 789, 763, 704 film	1.57 (kvint, J=7.5Hz, 2H); 1.70-1.80 (a.c., 4H); 2.15 (dt, J=12.9Hz J'=3.6Hz, 2H); 2.35 (s, 3H); 2.40-2.52 (a.c., 4H); 2.80 (d, J=11.7Hz, 2H); 3.88 (t, J=7.0Hz, 2H); 7.42-7.57 (a.c., 2H); 7.69 (d, J=7.5Hz, 1H); 7.82 (s, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )
9	H	H	F	H	H	C-CH <sub>3</sub>	N	Cl	CCl	olej	3330 (b.a., OH), 2946, 2818, 1509, 1406, 1247, 1222, 1160, 835 film	1.58 (m, 2H); 1.64-1.81 (a.c., 4H); 2.14 (dt, J=12.9Hz J'=3.6Hz, 2H); 2.32 (s, 3H); 2.43-2.60 (a.c., 4H); 2.84 (d, J=11Hz, 2H); 3.87 (t, J=7.1Hz, 2H); 4.18 (b.a., 1H); 7.01 (t, J=8.8Hz, 2H); 7.46 (dd, J=8.8Hz J'=5.2Hz, 2H) (CDCl <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=14Hz, 2H); 1.80 (b.a., 1H); 1.90 (m, 2H); 2.13 (dt, J=13Hz J'=4Hz, 2H); 2.32-2.46 (a.c., 4H); 2.76 (d, J=11.3Hz, 2H); 4.16 (t, J=7.1Hz, 2H); 6.50 (d, J=3.1Hz, 1H); 7.05-7.14 (a.c., 2H); 7.18-7.40 (a.c., 5H); 7.50 (d, J=7.8Hz, 2H); 7.00 (d, J=7.3Hz, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )
11	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	C-CH <sub>3</sub>	N	Cl	CCl	olej	3360 (b.a., OH), 2946, 2818, 1535, 1471, 1406, 1376, 1247, 1134, 817, 755	1.53 (m, 2H); 1.66-1.84 (a.c., 4H); 2.09 (dt, J=12.9Hz, J'=3.6Hz, 2H); 2.33 (s, 3H); 2.36 (s, 3H); 2.39-2.50 (a.c., 4H); 2.77 (d, J=11.2Hz, 2H); 3.87 (t, J=7.0Hz, 2H); 7.15 (AB systém, J=7.8Hz, 2H); 7.33 (AB systém, J=7.8Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )

Pz	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 (rozpušťadlo)
											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	CH	107-109°C	3311 (b.a., OH) 2953, 2803, 1465, 1375, 1133, 1117, 1043, 1017, 761, 744, 704 KBr	1.53 (m, 2H); 1.71 (d, J=12.2Hz, 2H); 1.95 (m, 2H); 2.10 (m, 2H); 2.29 (b.a., 1H); 2.35-2.47 (a.c., 4H); 2.71 (d, 2H); 4.39 (t, J=7.1Hz, 2H); 7.13 (t, 1H); 7.22-7.44 (a.c., 5H); 7.50 (d, J=8Hz, 2H); 7.71 (d, J=8.3Hz, 1H); 7.95 (s, 1H) (CDCl <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,

Pr	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>	t. t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpušťadlo)
												1178, 971 KBr	3H); 4.05 (t, J=7.1Hz, 2H); 6.85 (d, J=9Hz, 2H); 7.24-7.42 (a.c., 4H) (CDCl <sub>3</sub> )
17	H	H	H	H	H	H	CPh	N		CH	108-110°C	3220 (b.a., OH) 2944, 2817, 1473, 1446, 1421, 1136, 1046, 787, 773, 761, 700 KBr	1.45 kvint, J=7.6Hz, 2H); 1.68-1.82 (a.c., 4H); 2.08 (dt, J= 13.0Hz, J'=4.1Hz, 2H); 2.29-2.42 (a.c., 4H); 2.5 (b.a., 1H); 2.67 (d, J=11.2Hz, 2H); 4.01 m (t, J=7.3Hz, 2H); 7.01 (s, 1H); 7.08 (s, 1H); 7.20-7.56 (a.c., 10H) (CDCl <sub>3</sub> )
18	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N		CH=CH-CH=C	olej	3260 (b.a., OH) 2944, 2817, 1497, 1459, 1381, 1287, 1135, 1046, 817, 745 film	1.58 kvint, J=7.6Hz, 2H); 1.74 (d, J=12Hz, 2H); 1.82 (b.a., 1H); 1.95 (kvint, J=7.6Hz, 2H); 2.11 (dt, 2H); 2.33 (s, 3H); 2.4C 2.50 (a.c., 4H); 2.74 (d, J=11.5Hz, 2H); 4.20 (t, J= 7.1Hz, 2H); 7.15 (d, J=8.3Hz, 2H); 7.22-7.35 (a.c., 3H); 7.37-7.43 (a.c., 2H); 7.79 (m, 1H); 7.87 (s, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )
19	H	H	H	H	H	Ph	CH	N		CPh	138-139°C	3194 (b.a., OH) 2939, 2806, 1509, 1446, 773, 766, 758, 696 KBr	1.38 (m, 2H); 1.56 (m, 2H); 1.72 (d, J=12.4Hz, 2H); 2.09 (dt, 2H); 2.25 (t, J=7.4Hz, 2H); 2.39 (m, 2H); 2.66 (m, 2H); 3.10 (b.a., 1H); 3.78 (t, J=7.2Hz, 2H); 7.10-7.52 (a.c., 16H);

Pr	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>	t. t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpušťadlo)
20	CH=CH-CH=CH		H	H	H	H	CH	N	CH	CH	olej	3357 (b.a., OH), 2946, 2833, 1434	1.44 t kvint, J=7.3Hz, 2H); 1.77 (kvint, J=7.5Hz, 2H); 2.15-2.30 (a.c., 5H); 2.34 (t, J=7.5Hz, 2H); 2.57 (m, 2H);

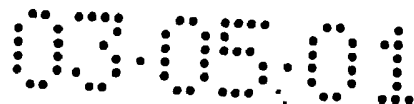
0000



										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> )	
21	H	CH=CH-CH=CH	H	H	N	CH	Cl	CH		142-143°C	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> )

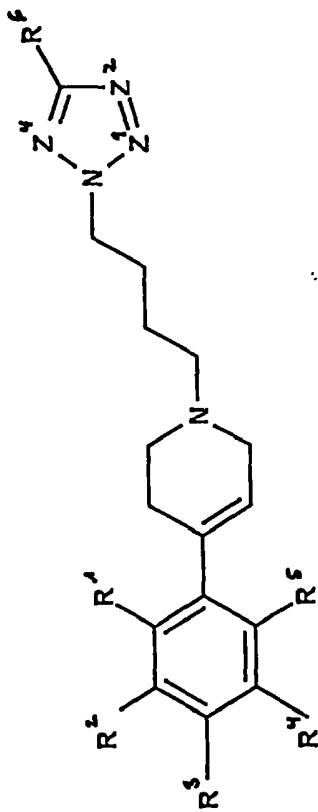
P <sub>1</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	Z <sub>4</sub>	.sol/t.t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpušťadlo)
22	H	H	H	H	H	N	CH	C <sub>6</sub> HCl	CH	137-140°C	3347, 2944, 2810, 1562, 1492, 1376, 1127, 1094, 1002, 952, 828, 760, 699 KBr	1.56 (m, 2H); 1.74 (m, 2H); 1.80 (b.a, 1H); 1.94 (m, 2H); 2.40 (dt, J=13.1 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> )
23	H	H	F	H	H	CH	N	CH=CH-CH=CH-C		120-122°C	3230, 2947, 2915, 1504, 1219, 1135, 835, 746 KBr	1.58 (m, 2H); 1.70 (m, 2H); 1.93 (m, 2H); 2.12 (m, 2H); 2.40-2.55 (a.c., 4H); 2.76 (m, 2H); 4.19 (t, J=7.0 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> )
24	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	Cl	CH	HCl 147-148°C	3259, 2465, 2420, 2365, 1328, 1108, 1073 KBr	1.62-1.84 (a.c., 6H); 2.53 (m, 2H); 3.09-3.40 (a.c., 6H); 4.12 (t, J=6.8 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)

Pr	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>	sol'/t.t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpuštěadlo)
											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	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, 1138, 836, 681	1.55 (m, 2H); 1.74 (d, J=12.6 Hz, 2H); 1.94 (m, 2H); 2.13 (m, 2H); 2.40-2.55 (a.c., 4H); 2.79 (m, 2H); 4.20 (t, J=6.9 Hz, 2H); 7.02 (t, J=8.4 Hz, 2H); 7.46 (m, 2H); 7.91 (s, 1H); 8.04 (s, 1H) (CDCl <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



Pr	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>	sol <sup>1</sup> /t.t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpúšťadlo)
											1379, 1277, 1145, 1007, 824, 685 KBr	(m, 2H); 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> )

Tabuľka 2



5

Pr	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>	sol'/t.t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpušťaďadlo)
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> )

Pr	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>	sol/t.t..	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpušťadlo)
3a	H	H	H	H	H	CH	N	H	N	63-64°C	2942, 1438, 1381, 1271, 1142, 1006, 753, 697, 681, KBr	1.56 (m, 2H); 1.95 (m, 2H); 2.47 (t, J=7.1Hz, 2H); 2.56 (m, 2H); 2.66 (t, J=5.3Hz, 2H); 3.11 (m, 2H); 4.19 (t, J=7.0Hz, 2H); 6.05 (s, 1H); 7.21 (m, 1H); 7.30 (t, J=7.6Hz, 2H); 7.36 (d, J=7.8Hz, 2H); 7.94 (s, 1H); 8.06 (s, 1H) (CDCl <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=7.4Hz, 2H); 2.51 (m, 2H); 2.65 (t, J=5.6Hz, 2H); 3.10 (m, 2H); 4.10 (t, J=7.0Hz, 2H); 6.03 (m, 1H); 7.26 (AB systém, J=8.6Hz, 2H); 7.29 (AB systém, J=8.6Hz, 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=5.3Hz, 2H); 3.12 (m, 2H); 3.88 (t, J=7.4Hz, 2H); 6.04 (m, 1H); 7.27 (AB systém, J=9.1Hz, 2H); 7.30 (AB systém, J=9.1Hz, 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=7.5Hz, 2H); 1.89 (kvint, J=7.7Hz, 2H); 2.45 (t, J=7.3Hz, 2H); 2.54 (m, 2H); 2.66 (t, J=5.5Hz, 2H); 3.10 (m, 2H); 4.08 (t, J=7.1Hz, 2H); 6.10 (m, 1H); 7.35-7.56 (a.c., 5H); 7.59 (s, 1H) (CDCl <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>	sol/t.t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpúšťadielo)
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> )

Pr.	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>	sol'/t.t...	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpušťačadlo)
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=18.0Hz, 1H); 2.88 (m, 1H); 3.15 (a.c., 3H); 3.54 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 3.85-3.98 (a.c., 3H); 6.15 (s, 1H); 7.22-7.38 (a.c., 3H); 7.45 (d, J=7.3Hz, 2H); 9.93 (b.a., 1H); 11.36 (b.a., 1H) (DMSO-d <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=7.7Hz, 2H); 1.93 (kvint., J=7.6Hz, 2H); 2.42-2.58 (a.c., 4H); 2.66 (t, J=5.6Hz, 2H); 3.11 (m, 2H); 4.17 (t, J=7.0Hz, 2H); 5.98 (m, 1H); 6.51 (d, J=3.9Hz, 1H); 6.95-7.39 (a.c., 8H); 7.65 (d, J=7.8Hz, 1H) (CDCl <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=7.4Hz, 2H); 1.94 (kvint., J=7.4Hz, 2H); 2.49 (t, J=7.6Hz, 2H); 2.60 (m, 2H); 2.69 (t, J=5.3Hz, 2H); 3.14 (m, 2H); 4.19 (t, J=7.1Hz, 2H); 6.08 (m, 1H); 6.53 (m, 1H); 7.08-7.44 (a.c., 9H); 7.67 (d, J=8.1Hz, 1H) (CDCl <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=7.2Hz, 2H); 2.54 (m, 2H); 2.67 (t, J=5.2Hz, 2H); 3.11 (m, 2H); 3.87 (t, J=7.3Hz, 2H); 6.01 (s, 1H); 7.11 (AB systém, J=8.1Hz, 2H); 7.27 (AB systém, J=8.1Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )

Pr.	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>	sol/t.t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpušťaadlo)
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-C	CH-C	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 system, J=8Hz, 2H); 7.27 (AB system, J=8Hz, 2H); 7.37 (s, 1H); 7.41 (s, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )

Pr.	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>	sól/t.t..	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpúšťadlo)
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 (t, 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> )

Pr.	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>	sol'/t.t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpušťadlo)
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 (kvint, 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> )
26a	CH=CH-CH=CH		H	H	H	H	N	CH	Cl	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	95-96°C	3111, 2920, 2806, 1374, 1326, 966, 826, 749, 612, KBr	1.57 (m, 2H); 1.92 (m, 2H); 2.48 (m, 2H); 2.71 (a.c., 4H); 3.18 (m, 2H); 4.11 (m, 2H); 6.22 (m, 1H); 7.38-7.50 (a.c., 4H); 7.61 (m, 1H); 7.75-7.84 (a.c., 4H) (CDCl <sub>3</sub> )

Pr.	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>	sol'/t.t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpušťadlo)
28a	H	H	F	H	H	CH	N	CH=CH-CH=CH-C		135-136°C	3050, 2920, KBr	2.54 (m, 2H); 2.74 (t, J=5.6Hz, 2H); 2.92 (t, J=6.7Hz, 2H)

Q Q Q Q

Pr.	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>	sol'/t.t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpúšťadlo)
											2780, 2760, 1510, 1492, 1459, 1224, 1202, 1161, 771, 751 KBr	2H); 3.24 (m, 2H); 4.35 (t, J=6.7Hz, 2H); 5.98 (m, 1H); 7.00 (t, J=8.7Hz, 2H); 7.26-7.40 (a.c., 4H); 7.42 (m, 1H); 7.81 (m, 1H); 8.01 (s, 1H) (CDCl <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=6.6Hz, 2H); 6.15 (s, 1H); 7.17-7.40 (a.c., 5H); 7.45 (d, J=7.3Hz, 2H); 7.65 (m, 2H); 8.35 (s, 1H) (DMSO-d <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=7.5Hz, 2H); 1.96. kvint., J=7.5Hz, 2H); 2.40- 2.50 (a.c., 4H); 2.63 (t, J=5.5Hz, 2H); 3.09 (m, 2H); 4.21 (t, J=7.1Hz, 2H); 5.97 (m, 1H); 6.98 (t, J=8.1Hz, 2H); 7.20-7.35 (a.c., 4H); 7.40 (m, 1H); 7.80 (m, 1H); 7.89 (s, 1H) (CDCl <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=6.6Hz, 2H); 6.13 (s, 1H); 7.19 (t, J=8.7Hz, 2H); 7.33 (m, 2H); 7.49 (m, 2H); 7.71 (d, J=7.8Hz, 1H); 7.77 (d, J=7.6Hz, 1H); 8.79 (s, 1H); 11.20 (b.a., 1H) (DMSO-d <sub>6</sub> )
32a	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	CCH <sub>3</sub>	N	Cl	CCl	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

Pr.	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>	sol/t.t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpuštěadlo)
											1119, 1076 KBr	(a.c., 4H); 11.32 (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=6.5Hz, 2H); 6.14 (s, 1H); 7.20 (t, J=8.7Hz, 2H); 7.40-7.55 (a.c., 3H); 8.06 (s, 1H); 11.20 (b.a., 1H) (DMSO-d <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=6.7Hz, 2H); 6.15 (s, 1H); 7.14 (t, J=7.5Hz, 1H); 7.25-7.41 (a.c., 4H); 7.46 (d, J=8.6Hz, 2H); 7.71 (d, J=8.6Hz, 1H); 7.75 (d, J=8.3Hz, 1H); 8.08 (s, 1H); 11.18 (b.a., 1H) (DMSO-d <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=6.6Hz, 2H); 6.15 (m, 1H); 7.25-7.47 (a.c., 7H); 7.59 (m, 2H); 7.90 (s, 1H); 8.27 (s, 1H); 10.91 (b.a., 1H) (DMSO-d <sub>6</sub> )

Pr.	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>	soř./t.t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpuštěadlo)
37a	H	H	H	H	H	4-CIPh	CH	126-127°C	2935, 1570, 1493, 1455, 1379, 1091, 953, 815, 746 KBr	1.60 (m, 2H); 1.97 (m, 2H); 2.48 (t, J=7.3Hz, 2H); 2.56 (m, 2H); 2.67 (t, J=5.1Hz, 2H); 3.13 (m, 2H); 4.18 (t, J=7.1Hz, 2H); 6.05 (m, 1H); 7.23-7.40 (a.c., 9H); 7.61 (s, 1H); 7.74 (s, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )
38a	H	H	F	H	H	H	N	HCl 166-168°C	3450, 2429, 2707, 2593, 1512, 1437, 1230, 816, 626 KBr	1.74 (m, 2H); 1.86 (m, 2H); 2.68 (m, 1H); 2.84 (m, 1H); 3.16 (a.c., 3H); 3.53 (m, 1H); 3.70 (m, 1H); 3.91 (m, 1H); 4.27 (t, J=6.7Hz, 2H); 6.12 (s, 1H); 7.19 (t, J=8.9Hz, 2H); 7.50 (dd, J=8.9Hz, J'=5.5Hz, 2H); 8.23 (s, 1H); 8.93 (s, 1H); 11.02 (b.a., 1H) (DMSO-d <sub>6</sub> )
39a	H	H	F	H	H	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=6.9Hz, 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	CH=CH-CH=CH-C	N	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=5.5Hz, 2H); 3.09 (m, 2H); 4.14 (t, J=7.3Hz, 2H); 5.97 (m, 1H); 6.99 (m, 2H); 7.19-7.35 (a.c., 5H); 7.68 (m, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )
41a	H	H	F	H	H	CH=CH-CH=CH-C	CH	olej	2932, 2805,	1.57 (m, 2H); 1.99 (m, 2H); 2.42-2.50 (a.c., 4H); 2.62

Pr.	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>	sol/t.t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), $\delta$ . (rozpušťaadlo)
											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); 11.07 (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		N	HCl 204-205°C	2928, 2680, 2573, 2559, 1515, KBr	1.81 (m, 2H); 1.99 (m, 2H); 2.67 (m, 1H); 2.84 (m, 1H); 3.10-3.20 (a.c., 3H); 3.53 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 3.90 (m, 1H); 4.76 (t,J=6.9Hz, 2H); 6.12 (s, 1H); 7.19

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>	sol/t.t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpuštěadlo)
											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	CH	HCl 172-173°C	3068, 2948, 1491, 1445, 1320, 1308, 1096, 968, 809, 799 KBr	1.71 (m, 2H); 1.80 (m, 2H); 2.70 (m, 1H); 2.83 (m, 1H); 3.15-3.30 (a.c., 3H); 3.44 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 3.89 (m, 1H); 4.11 (t,J=6.5Hz, 2H); 6.20 (s, 1H); 7.41 (Syst. AB, J <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	CH	HCl 180-181°C	2955, 2929, 2530, 1445, 965, 761, 745 KBr	1.70-1.90 (a.c., 4H); 2.69 (m, 1H); 2.89 (m, 1H); 3.10-3.20 (a.c., 3H); 3.53 (m, 1H); 3.70 (m, 1H); 3.91 (m, 1H); 4.15 (t,J=6.5Hz, 2H); 6.16 (m, 1H); 6.23 (m, 1H); 7.28-7.50 (a.c., 6H); 7.78 (m, 1H); 11.26 (b.a., 1H) (DMSO-d <sub>6</sub> )
49a	H	H	H	H	H	CH	N	H	N	HCl 122-123°C	2937, 2370, 1503, 1276, 1142, 774, 755 KBr	1.74 (m, 2H); 1.84 (m, 2H); 2.72 (m, 1H); 2.87 (m, 1H); 3.10-3.20 (a.c., 3H); 3.54 (m, 1H); 3.73 (m, 1H); 3.88 (m, 1H); 4.22 (t,J=6.6Hz, 2H); 6.15 (s, 1H); 7.27-7.70 (a.c., 3H); 7.47 (m, 2H); 7.97 (s, 1H); 8.59 (s, 1H);

Pr.	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>	sol/t.t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpušťadlo)
											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	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> )

Pr.	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>	sol'/t. t.:	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), $\delta$ (rozpušťaadlo)
54a	H	H	H	H	H	N	CCl	CH=CH-CH=CH-C		HCl 164-165°C	3460, 2940, 2550, 1338, 743 KBr	1.80 (m, 2H); 1.90 (m, 2H); 2.70 (m, 1H); 2.87 (m, 1H); 3.07-3.22 (a.c., 3H); 3.52 (m, 1H); 3.71 (m, 1H); 3.87 (m, 1H); 4.43 (t, J=6.6Hz, 2H); 6.14 (s, 1H); 7.20-7.52 (a.c., 7H); 7.65 (m, 1H); 7.79 (m, 1H); 11.16 (b.a., 1H) (DMSO-d <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=8.8Hz, 2H); 7.28 (Syst. AB, J=8.8Hz, 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	Citrát 132-133°C	1720, 1709, 1513, 1225, 1193, 1166, 1133 KBr	1.90 (m, 2H); 2.08 (t, kvint., J=7.5Hz, 2H); 2.86 (AB, J=15.5 Hz, 4H); 2.93 (b.a., 2H); 3.29 (m, 2H); 3.54 (t, J=5.9 Hz, 2H) 3.93 (b.a., 2H); 4.43 (t, J=6.6 Hz, 2H); 6.17 (b.a., 1H); 7.19 (m, 2H); 7.59 (m, 2H); 8.10 (s, 1H); 8.60 (s, 1H) (MeOH-d <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	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> )

Pr.	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>	sol <sup>t</sup> /t.t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpúšťadlo)
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 (t, kvint, J=7.5 Hz, 2H); 1.97 (t, 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, 1 H); 7.11 (d, J=1.2 Hz, 1H); 7.27 (m., 4H); 7.35-7.60 (a.c., 5H) (CDCl <sub>3</sub> )

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

Pr.	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>	sol/t.t.	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz), δ (rozpušťadlo)
											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	Citrát 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

Analgetická aktivita zlúčenín podľa predkladaného vynálezu bola testovaná v niekoľkých testoch pri použití Swiss albinických myší ako pokusných zvierat. Test krútenia indukovaného fenylbenzchinómom, test na horúcej doske a test s horúcim bodom sú známe v odbore. Príklady, ktoré sú uvedené na ilustráciu, opisujú niektoré farmakologické testy a nijak neobmedzujú rozsah vynálezu.

Test krútenia indukovaného fenylbenzchinómom sa vykoná spôsobom opísaným v E. Siegmund et al. (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95: 729-731, 1957). V tomto teste sa myšiam podá testovaná zlúčenina orálne alebo podkožne (s.c. a po 60 minútach (po orálnej dávke) alebo po 30 minútach (po podkožnom podaní) sa im podá intraperitoneálna injekcia 0,02% vodného roztoku fenylbenzchinónu, v dávke 10 ml/kg. Stupeň analgézy sa vyjadrí ako percento krútenia vzhľadom na kontrolnú skupinu pre každú testovanú dávku. Z výsledkov sa vyráta účinná dávka 50 (ED-50), to znamená dávka, ktorá inhibuje o 50 % krútenie indukované fenylbenzchinómom.

Test na horúcej doske sa uskutoční spôsobom opísaným v M. Ocana et al. (Eur. J. Pharmacol. 186: 377-378, 1990). Testovaná zlúčenina sa podá s.c. alebo i.p. a o 30 minút neskôršie sa sleduje analgetický účinok. Na sledovanie analgetického účinku sa zvieratá umiestnia na kovovú dosku s teplotou 50°C až 55°C a zaznamenáva sa čas (latencia), keď zvieratá začnú zdvíhať zadné labky a skákať. Analgetická aktivita sa vyráta pre každú dávku porovnaním výsledkov pre liečenú skupinu s výsledkami pre kontrolnú skupinu. Z výsledkov sa vyráta ED-50.

Test odtiahnutia chvostu z horúceho miesta (švihnutie chvostom) sa vykoná spôsobom, ktorý opísal M. Ocana et al. (Br. J. Pharmacol. 110: 1049-1054, 1993). Myši sa imobilizujú a umiestnia sa do prístroja na sledovanie myknutia chvostom (LI7100, Letica, S.A.). Svetelné pole sa zamerí na chvost, 4 cm od konca, a automaticky sa sleduje čas latencie, za ktorý dôjde k myknutiu chvostu. 10 minút pred podaním testovanej zlúčeniny sa určí základný čas latencie. Po podaní testovanej zlúčeniny s.c. sa sledujú časy myknutia chvostu v intervaloch 10, 20, 30, 40, 45, 60, 90 a 120 minút. Pre každé zviera sa vyráta plocha pod krivkou latencie počas testovaného obdobia spôsobom podľa R.J. Tallarida a R.B. Murray (Manual of pharmacologic calculations with computer programs, Springer-Verlag, Berlin, str. 297, 1987). Stupeň analgetického účinku pre každú dávku sa vyráta porovnaním plochy pod krivkou latencie pre skupinu liečenú zlúčeninou s plochou pod krivkou kontrolnej skupiny. Z týchto údajov sa vyráta ED-50.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu majú významnú analgetickú aktivitu v teste krútenia indukovaného fenylbenzchinónom. Niekoľko zlúčenín má aktivitu rovnakého radu ako morfín a jasne vyššiu, ako činidlá inhibujúce biosyntézu prostaglandínov, ako je napríklad aspirín a dipiron (pozri tabuľku 3).

Analgetická aktivita bola takisto preukázaná v teste na horúcej doske, čo je považované za dôkaz analgetického pôsobenia na úrovni centrálného nervového systému (pozri tabuľku 4).

Analgetická aktivita bola tiež preukázaná v teste horúceho bodu aplikovaného na chvost myši, pri zistení dobrého súladu medzi výsledkami získanými v teste na horúcej doske a v teste s horúcim polom (pozri tabuľku 5).

Ďalej bola tiež preukázaná schopnosť zlúčenín podľa predkladaného vynálezu synergného analgetického pôsobenia s inými analgetikami, ako je napríklad pentazocín. Toto bolo preukázané pre zlúčeninu z príkladu 47a (pozri tabuľku 6). Čas latencie odtiahnutia labiek po umiestnení myši na dosku s teplotou 55°C je oveľa vyšší pri kombinovanej liečbe zlúčeninou z príkladu 47a a pentazocínom, ako je súčet latencií pri oboch typoch liečby uskutočnených separovane.

Záverom, zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu majú zreteľnú analgetickú aktivitu v rôznych testoch, ako je fenylbenzchinónový test, test na horúcej doske a test tepelného pola aplikovaného na chvost myši. Aktivita týchto zlúčenín je jasne vyššia ako aktivita inhibítorov biosyntézy prostaglandínov, ako je aspirín a dipiron, a je na približne rovnakej úrovni, ako aktivita morfínu. Ďalej bola preukázaná možnosť vytvárania synergných kombinácií s inými analgetikami, napríklad zlúčeniny z príkladu 47a a pentazocínu v teste na horúcej doske vykonanom na myšiach.

Tabuľka 3: Analgetická aktivita v testu krútenia indukovaného fenylobenzchinónom vykonanom na myšiach

Zlúčenina	ED-50 (mg/kg)	
	Orálne podanie	s.c. podanie
Príklad 5	20	28
Príklad 6	80	34
Príklad 33a	30	2
Príklad 35a	37	1
Príklad 38a	5	1
Príklad 41a	58	6
Príklad 47a	19	26
Príklad 48a	38	1
Príklad 49a	2	1
Príklad 50a	10	2
Príklad 51a	9	3
Príklad 59a	13	2
Príklad 61a	22	2
Príklad 63a	44	33
Morfín	4	1
Dipiron	223	24
Aspirín	100	80

Tabuľka 4: Analgetická aktivita v teste na horúcej doske (55°C) vykonanom na myšiach

Zlúčenina	ED-50 (mg/kg, s.c.)
Príklad 38a	7
Príklad 47a	89
Príklad 48a	5
Príklad 49a	4
Príklad 50a	58
Príklad 51a	2
Príklad 59a	43
Príklad 61a	48
Morfín	2

Tabuľka 5: Analgetická aktivita v teste tepelného pola aplikovaného na chvost myši

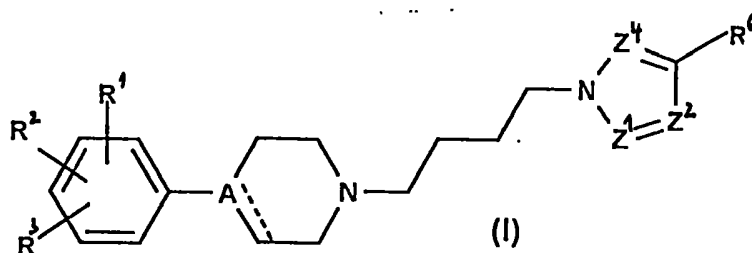
Zlúčenina	ED-50 (mg/kg, s.c.)
Príklad 51a	5
Príklad 59a	60
Príklad 63a	70
Morfín	4

Tabuľka 6: Analgetická aktivita v teste na horúcej doske vykonanom na myšiach

Zlúčenina	dávka (mg/kg, i.p.)	$\Delta$ latencia (sekundy)
Príklad 47a	40	5
Pentazocín	10	6
Príklad 47a + pentazocín	40 + 10	20

## P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použitie derivátu tetrahydropyridín (alebo 4-hydroxypiperidín)butylazolu všeobecného vzorca (I):



kde

$R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  sú rovnaké alebo odlišné a znamenajú atóm vodíka,  $C_1$ - $C_4$ alkylovú skupinu, trifluórmetylový radikál, hydroxylový alebo alkoxylový radikál, a ďalej môžu dva susedné radikály tvoriť časť šesťčlenného aromatického kruhu;

A znamená atóm uhlíka a bodkovaná čara predstavuje adičnú väzbu, alebo A znamená atóm uhlíka naviazaný na hydroxylovú skupinu (C-OH) a bodkovaná čara predstavuje chýbanie adičnej väzby;

$Z^1$  znamená atóm dusíka alebo substituovaný atóm uhlíka, ktorý môže byť znázornený ako C- $R^4$ ;

$Z^2$  znamená atóm dusíka alebo substituovaný atóm uhlíka, ktorý môže byť znázornený ako C- $R^5$ ;

$Z^4$  znamená atóm dusíka alebo substituovaný atóm uhlíka, ktorý môže byť znázornený ako C- $R^7$ ;

s podmienkou, že  $Z^1$ ,  $Z^2$  a  $Z^4$  môžu dohromady predstavovať najviacej dva atómy dusíka; a

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  a  $R^7$  sú rovnaké alebo odlišné a znamenajú atóm vodíka, atóm halogénu,  $C_1$ - $C_4$ alkylovú skupinu, arylovú alebo substituovanú arylovú skupinu, alebo môžu dva susedné radikály tvoriť časť šesťčlenného aromatického kruhu; alebo jeho fyziologicky prijateľné soli,

na prípravu liečiva použiteľného na liečbu akútnej bolesti, neuropatickej bolesti a nociceptívnej bolesti u cicavcov, vrátane ľudí.

2. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, kde  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  sú vybrané zo skupiny zahrňajúcej atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, trifluórmetylový radikál, hydroxylový radikál, metoxylový radikál, metylový radikál, etylový radikál, propylový radikál, izopropylový radikál, sek.-butylový radikál a terc.-butylový radikál, alebo jej fyziologicky prijateľné soli, na prípravu liečiva použiteľného na liečbu akútnej bolesti, neuropatickej bolesti a nociceptívnej bolesti u cicavcov, vrátane ľudí.

3. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, kde  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  sú vybrané tak, že dva susedné radikály môžu tvoriť časť šesťčlenného aromatického kruhu, alebo jej fyziologicky prijateľnej soli, na prípravu liečiva použiteľného na liečbu akútnej bolesti, neuropatickej bolesti a nociceptívnej bolesti u cicavcov, vrátane ľudí.

4. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, kde  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  a  $R^7$  sú vybrané zo skupiny zahrňajúcej atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, trifluórmetylový radikál, hydroxylový radikál, metoxylový radikál, metylový radikál, etylový radikál, propylový radikál, izopropylový radikál, sek.-butylový radikál a terc.-butylový radikál, fenylový radikál, fenylový radikál substituovaný atómom halogénu, alebo jej fyziologicky prijateľné soli, na prípravu liečiva použiteľného na liečbu akútnej bolesti, neuropatickej bolesti a nociceptívnej bolesti u cicavcov, vrátane ľudí.

5. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, kde  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  a  $R^7$  sú vybrané tak, že dva susedné radikály môžu tvoriť časť šesťčlenného aromatického kruhu, alebo jej fyziologicky prijateľné soli, na prípravu liečiva použiteľného na liečbu akútnej bolesti, neuropatickej bolesti a nociceptívnej bolesti u cicavcov, vrátane ľudí.

6. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, kde zlúčenina je vybraná zo skupiny zahŕňajúcej:

- [1] 4-chlór-1-[4-(4-hydroxy-4-fenyl-1-piperidyl)butyl]-1H-pyrazol;
- [2] 4,5-dichlór-1-[4-(4-hydroxy-4-fenyl-1-piperidyl)-butyl]-2-metyl-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-chlór-1-{4-[4-(4-chlórfenyl)-4-hydroxy-1-piperidyl]-butyl}-1H-pyrazol;
- [6] 4,5-dichlór-1-{4-[4-hydroxy-4-(4-chlórfenyl)-1-piperidyl]butyl}-2-metyl-1H-imidazol;
- [7] 4-chlór-1-{4-[4-hydroxy-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1-piperidyl]butyl}-1H-pyrazol;
- [8] 4,5-dichlór-1-{4-[4-hydroxy-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1-piperidyl]butyl}-2-metyl-1H-imidazol;
- [9] 4,5-dichlór-1-{4-[4-(4-fluórfenyl)-4-hydroxy-1-piperidyl]butyl}-2-metyl-1H-imidazol;
- [10] 1-[4-(4-hydroxy-4-fenyl-1-piperidyl)butyl]-1H-indol;
- [11] 4,5-dichlór-1-{4-[4-hydroxy-4-(4-metylfenyl)-1-piperidyl]butyl}-2-metyl-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-chlór-1-(-[4-hydroxy-4-(4-metylfenyl)-1-piperidyl]-butyl)1H-pyrazol;
- [16] 4-chlór-1-(4-[4-hydroxy-4-(4-metoxifyfenyl)-1-piperidyl]-butyl)-1H-pyrazol;
- [17] 1-[4-(4-hydroxy-4-fenyl-1-piperidyl)butyl]-2-fenyl-1H-imidazol;
- [18] 1-{4-[4-hydroxy-4-(4-metylfenyl)-1-piperidyl]butyl}-1H-benzimidazol;
- [19] 4,5-difenyl-1-[4-(4-hydroxy-4-fenyl-1-piperidyl)butyl]-1H-imidazol
- [20] 4-chlór-1-(4-[4-hydroxy-4-(1-naftyl)-1-piperidyl]butyl)-1H-pyrazol;
- [21] 4-chlór-1-(4-[4-hydroxy-4-(2-naftyl)-1-piperidyl]butyl)-1H-pyrazol;
- [22] 4-chlór-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-chlór-1-(4-[4-(4-chlórfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl)-1H-pyrazol;
- [26] 4,5-dichlór-1-(4-[4-(4-chlórfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl)-2-metyl-1H-imidazol;
- [27] 4-chlór-1-(4-[4-(3-trifluórmetylfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl)-1H-pyrazol;
- [28] 4,5-dichlór-2-metyl-1-(4-[4-(3-trifluórmetylfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-butyl)-1H-imidazol;
- [29] 4-chlór-1-(4-[4-(4-fluórfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl)-1H-pyrazol;
- [30] 4,5-dichlór-1-(4-[4-(4-fluórfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl)-2-metyl-1H-imidazol;
- [31] 4,5-dichlór-1-(4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-butyl)-2-metyl-1H imidazol;

- [32] 4,5-dichlór-1-(4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-butyl)-2-metyl-1H-imidazol, hydrochlorid;
- [33] 4,5-dichlór-1-(4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-butyl)-2-metyl-1H-imidazol, dihydrochlorid.
- [34] 1-(4-[4-(4-fluórfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-butyl)-1H-indol;
- [35] 1-(4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl)-1H-indol;
- [36] 4,5-dichlór-2-metyl-1-(4-[4-(4-metylfenyl)-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;
- [39] 2-(4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl)-2H-indazol;
- [40] 4-chlór-1-(4-[4-(4-metylfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl)-1H-pyrazol;
- [41] 4-chlór-1-(4-[4-(4-metoxifenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl)-1H-pyrazol;
- [42] 4-chlór-1-(4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-propyl)-1H-pyrazol;
- [43] 4,5-dichlór-1-(4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-propyl)-2-metyl-1H-imidazol;
- [44] 2-fenyl-1-(4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-butyl)-1H-imidazol;
- [45] 1-(4-[4-(4-metylfenyl)-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;
- [47] 4-chlór-1-(4-[4-(1-naftyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-butyl)-1H-pyrazol;
- [48] 4-chlór-1-(4-[4-(2-naftyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-butyl)-1H-pyrazol;

- [49] 1-{2-[4-(4-fluórfenyl)-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-fluórfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-benzimidazol;
- [52] 1-{4-[4-(4-fluórfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-benzimidazol, hydrochlorid;
- [53] 4,5-dichlór-2-metyl-1-{4-[4-(3-trifluórmetylfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-imidazol, hydrochlorid;
- [54] 4-chlór-1-{4-[4-(4-fluórfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-pyrazol, hydrochlorid.
- [55] 1-{4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-indazol, hydrochlorid;
- [56] 4,5-dichlór-1-{4-[4-(4-fluórfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-2-metyl-1H-imidazol, hydrochlorid;
- [57] 4-(4-chlórfenyl)-1-{4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-pyrazol, hydrochlorid;
- [58] 4-(4-chlórfenyl)-1-{4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-pyrazol;
- [59] 1-{4-[4-(4-fluórfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-triazol, hydrochlorid;
- [60] 1-{4-[4-(4-fluórfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-triazol;
- [61] 1-{4-[4-(4-fluórfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-2-metyl-1H-benzimidazol;
- [62] 1-{4-[4-(4-fluórfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-indazol;
- [63] 2-{4-[4-(4-fluórfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-2H-indazol;
- [64] 2-{4-[4-(4-fluórfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-2H-benzotriazol, hydrochlorid;
- [65] 2-{4-[4-(4-fluórfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-2H-benzotriazol;

- [66] 1-(4-[4-(4-fluórfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-butyl)-1H-benzotriazol, hydrochlorid;
- [67] 1-(4-[4-(4-fluórfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-butyl)-1H-benzotriazol;
- [68] 4-chlór-1-(4-[4-(4-chlórfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl)-1H-pyrazol, hydrochlorid;
- [69] 1-(4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl)-1H-pyrazol, hydrochlorid;
- [70] 1-(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-pyrol, hydrochlorid;
- [73] 1-(4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl)-1H-pyrol;
- [74] 4-(4-chlórfenyl)-1-[4-(4-hydroxy-4-fenyl-1-piperidyl)-butyl]-1H-pyrazol;
- [75] 1-(4-[4-(4-fluórfenyl)-4-hydroxy-1-piperidyl]butyl)-1H-benzimidazol;
- [76] 4-chlór-1-(4-[4-hydroxy-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1-piperidyl]butyl)-1H-pyrazol;
- [77] 1-(4-[4-(4-fluórfenyl)-4-hydroxy-1-piperidyl]butyl)-1H-indazol;
- [78] 2-(4-[4-(4-fluórfenyl)-4-hydroxy-1-piperidyl]butyl)-2H-indazol;
- [79] 2-(4-[4-(4-fluórfenyl)-4-hydroxy-1-piperidyl]butyl)-2H-benzotriazol;
- [80] 1-(4-[4-(4-fluórfenyl)-4-hydroxy-1-piperidyl]butyl)-1H-benzotriazol;
- [81] 3-chlór-1-(4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-butyl)-1H-indazol;
- [82] 3-chlór-1-(4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-butyl)-1H-indazol, hydrochlorid;

- [83] 1-{4-[4-hydroxy-4-(4-fluórfenyl)-1-piperidyl]butyl}-1H-triazol;
- [84] 1-{4-[4-hydroxy-4-(4-chlórfenyl)-1-piperidyl]butyl}-1H-triazol;
- [85] 4,5-dichlór-1-{4-[4-(4-hydroxyfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-butyl}-2-metyl-1H-imidazol, hydrochlorid;
- [86] 4,5-dichlór-1-{4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-butyl}-1H-imidazol, hydrochlorid;
- [87] 1-{4-[4-(4-fluórfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-butyl}-1H-triazol, citrát;
- [88] 1-{4-[4-(4-brómfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-butyl}-1H-triazol;
- [89] 1-{4-[4-(4-brómfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-butyl}-1H-triazol, hydrochlorid;
- [90] 1-{4-[4-(4-chlórfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-butyl}-1H-triazol;
- [91] 1-{4-[4-(4-chlórfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-butyl}-1H-triazol, hydrochlorid;
- [92] 2-fenyl-1-{4-[4-(4-chlórfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-butyl}-1H-imidazol;
- [93] 2-fenyl-1-{4-[4-(4-chlórfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-butyl}-1H-imidazol, hydrochlorid;
- [94] 2,5-dimetyl-1-{4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-butyl}-1H-pyrol;
- [95] 2,5-dimetyl-1-{4-[4-fenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-butyl}-1H-pyrol, hydrochlorid;
- [96] 2,5-dimetyl-1-{4-[4-(4-chlórfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-pyrrol;
- [97] 2,5-dimetyl-1-{4-[4-(4-chlórfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]butyl}-1H-pyrol, hydrochlorid;
- [98] 1-{4-[4-(4-chlórfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-butyl}-1H-pyrol;
- [99] 1-{4-[4-(4-chlórfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-butyl}-1H-pyrol, hydrochlorid;
- [100] 1-{4-[4-(4-chlórfenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-butyl}-1H-triazol, hydrochlorid;

na prípravu liečiva použiteľného na liečbu akútnej bolesti, neuropatickej bolesti a nociceptívnej bolesti u cicavcov, vrátane ľudí.

7. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo jej fyziologicky prijateľnej soli podľa nároku 1, spoločne s iným analgetikom bežne používaným na liečbu bolesti, na prípravu liečiva použiteľného na liečbu akútnej bolesti, neuropatickej bolesti a nociceptívnej bolesti u cicavcov, vrátane ľudí.

01-228-01-Če