

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 1382

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 19.10.2000

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 22.10.1999 28.06.2000

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1999/9913206 2000/0008328

(33) Země priority: FR FR

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 17.07.2002  
(Věstník č. 7/2002)

(86) PCT číslo: PCT/FR00/02910

(87) PCT číslo zveřejnění: WO01/29026

(13) Druh dokumentu: A3

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

C 07 D 401/06  
C 07 D 401/14  
A 61 K 31/4427  
A 61 K 31/4709  
A 61 K 31/4725  
A 61 P 37/00  
A 61 P 29/00

(71) Přihlašovatel:

SANOFI-SYNTHELABO, Paris, FR;

(72) Původce:

Baroni Marco, Vanzago, IT;  
Bourrie Bernard, Saint Gély du Fesc, FR;  
Cardamone Rosanna, Como, IT;  
Casellas Pierre, Montpellier, FR;  
Guzzi Umberto, Milano, IT;

(74) Zástupce:

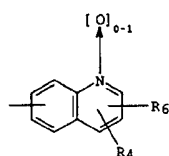
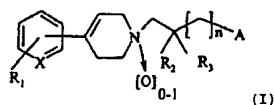
Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

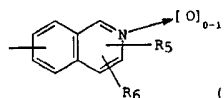
**Deriváty fenyl- a pyridyl-tetrahydropyridinu,  
způsob jejich přípravy a farmaceutická  
kompozice, která je obsahuje**

(57) Anotace:

Popisují se sloučeniny vzorce I, kde X je N nebo CH; R<sub>1</sub> je vodík, halogen nebo CF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> a R<sub>3</sub> jsou vodík nebo methyl; n je 0 nebo 1; A je skupina (a) nebo (b), kde R<sub>4</sub> je vodík nebo halogen, C<sub>1-4</sub>alkyl, CF<sub>3</sub>, aminoskupina, monoC<sub>1-4</sub>alkylaminoskupina, diC<sub>1-4</sub>alkylaminoskupina; R<sub>5</sub> je vodík nebo halogen, C<sub>1-4</sub>alkoxyskupina, C<sub>1-4</sub>alkyl, nebo CF<sub>3</sub>; R<sub>6</sub> je vodík, C<sub>1-4</sub>alkyl nebo C<sub>1-4</sub>alkoxyskupina; a jejich soli nebo solváty, farmaceutické kompozice, které je obsahují, způsoby jejich přípravy a přípravy meziproductů pro tyto způsoby.



(a)



(b)

**Deriváty fenyl- a pyridyl-tetrahydropyridinu, způsob jejich přípravy a farmaceutická kompozice, která je obsahuje**

Oblast techniky

Vynález se týká nových fenyl- a pyridyl-tetrahydropyridinů, farmaceutických kompozic, které je obsahují, způsobu jejich přípravy a syntetických meziproductů tohoto způsobu.

Dosavadní stav techniky

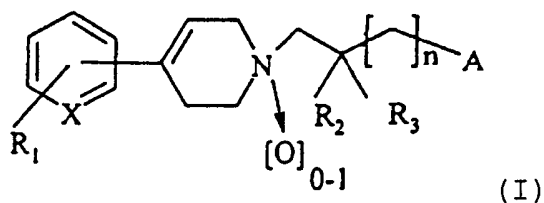
Z US 5 118 691 a US 5 620 988 jsou známy tetrahydropyridiny substituované 3-alkylchinolinovou skupinou, které vykazují dopaminergní aktivitu.

Nyní bylo zjištěno, že určité tetrahydropyridiny substituované alkylchinolinovou nebo isoalkylisochinolinovou skupinou jsou silně účinné při regulaci TNF-alfa (nádorový nekrozní faktor).

TNF-alfa je cytokin, který poslední dobou budí zájem jako zprostředkovatel imunity, zánětů, buněčného růstu, fibrózy atd. Tento zprostředkovatel se hojně nachází v zanícených synoviálních tkáních a plní významnou roli v patogenezi autoimunity (Annu. Rep. Med. Chem., 1997, 32: 241-250).

Podstata vynálezu

Podle jednoho aspektu se tedy předkládaný vynález týká tetrahydropyridinů, které mají vzorec I:



kde

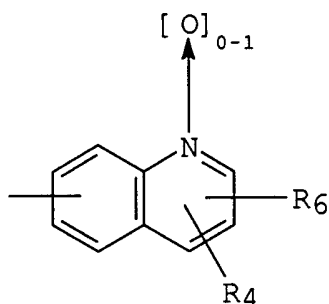
X představuje dusík nebo skupinu CH;

$R_1$  představuje atom vodíku nebo halogenu nebo skupinu  $CF_3$ ;

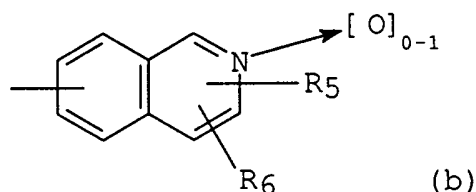
$R_2$  a  $R_3$  nezávisle na sobě představují atom vodíku nebo methylovou skupinu;

$n$  je 0 nebo 1;

$A$  představuje skupinu, která má vzorec (a) nebo (b)



(a)



(b)

kde

$R_4$  představuje atom vodíku nebo halogenu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu  $CF_3$ , aminoskupinu, monoalkylaminoskupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo dialkylaminoskupinu obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

$R_5$  představuje atom vodíku nebo halogenu, alkoxykupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu  $CF_3$ ;

$R_6$  představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

jakož i jejich solí a solvátů.

Podle předkládaného vynálezu znamená pojem „alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku“ jednomocnou nasycenou uhlovodíkovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku.

Podle předkládaného vynálezu znamená pojem „halogen“ atom chloru, bromu, jodu nebo fluoru.

Výhodné jsou sloučeniny, kde  $n$  je nula.

Další výhodné sloučeniny jsou ty sloučeniny, kde  $R_2$  a  $R_3$  je atom vodíku.

Dále jsou výhodné sloučeniny, kde  $R_1$  je skupina  $CF_3$ .

Dále jsou výhodné sloučeniny, kde  $R_1$  je atom fluoru.

Dále jsou výhodné sloučeniny, kde  $X$  je skupina  $CH$  a  $R_1$  se nachází v pozici 2 nebo 3 na benzenovém jádru.

Dále jsou výhodné sloučeniny, kde  $X$  je skupina  $CH$  a  $R_1$  je skupina  $CF_3$ .

Dále jsou výhodné sloučeniny, kde  $X$  je atom dusíku a pyridin je substituován v pozicích 2 a 6.

Podle předkládaného vynálezu mohou sloučeniny, které mají vzorec I, existovat jako N-oxidové deriváty. Z předchozího vzorce je patrné, že sloučeniny vzorce I mohou mít v určitých případech N-oxidovou skupinu na tetrahydropyridinu nebo na chinolinu nebo isochinolinu skupiny A nebo mohou být alternativně přítomny současně dvě N-oxidové skupiny.

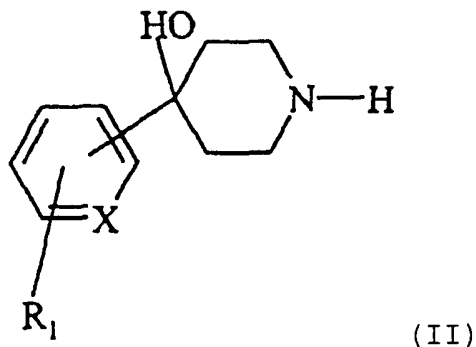
Podle předkládaného vynálezu zahrnují soli sloučenin vzorce I jak adiční soli farmaceuticky přijatelných anorganických nebo organických kyselin, jako například hydrochlorid, hydrobromid, síran, hydrogensíran, dihydrogenfosforečnan, citrát, maleinát, vínan, fumarát, glukonát, methansulfonát 2-naftalensulfonát a další, tak i adiční soli, jež umožňují vhodnou separaci nebo krystalizaci sloučenin vzorce I, jako jsou například pikráty nebo oxaláty nebo adiční soli opticky aktivních kyselin, například kafrsulfonové kyseliny a kyseliny mandlové nebo substituované kyseliny mandlové.

Součástí předkládaného vynálezu tvoří opticky čisté stereoizomery a směsi izomerů sloučenin vzorce I obsahujících asymet-

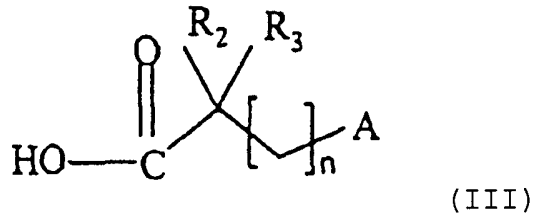
rický uhlík, kdy buď  $R_2$  nebo  $R_3$  je methylová skupina a druhá z těchto skupin je atom vodíku, a to v jakémkoli poměru.

Sloučeniny vzorce I se mohou syntetizovat způsobem, který zahrnuje

a) reakci sloučeniny vzorce II:

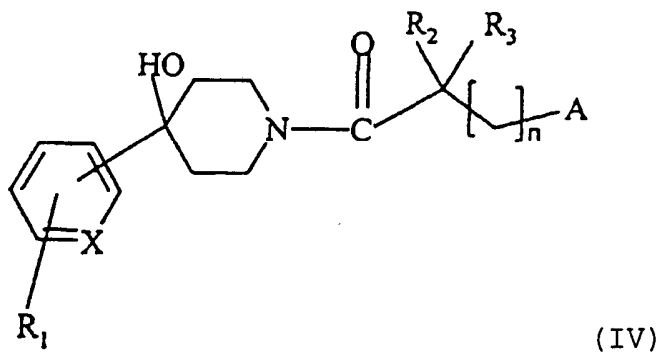


kde X a  $R_1$  jsou definovány výše, s funkčním derivátem kyseliny vzorce III:

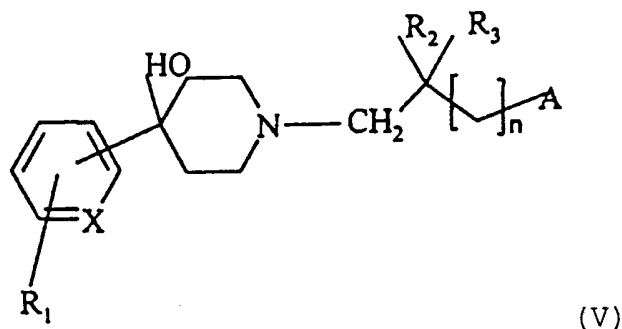


kde  $R_2$ ,  $R_3$ , n a A definujeme opět tak, jak je uvedeno výše,

b) redukcí karbonylové skupiny takto získané sloučeniny vzorce IV:



c) dehydratací takto získaného meziprojektu piperidinolu vzorce V:



d) izolaci takto získané sloučeniny vzorce I a její případné převedení na její sůl nebo solvát nebo její N-oxidové deriváty.

Krok a) se může vhodně provádět v organickém rozpouštědle při teplotě  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  až teplotě varu reakční směsi.

Pokud je reakce exotermní, bude vhodnější provádět ji bez zahřátí, jako v případě, kdy se jako funkční derivát kyseliny vzorce III používá chlorid.

Vhodnými funkčními deriváty kyseliny vzorce III, které se mohou použít, jsou volné kyseliny, které mohou být případně aktivovány (například pomocí BOP = tris(dimethylamino)benzotriazol-1-yloxyfosfoniumhexafluorofosfát), anhydrid, směsný anhydrid, aktivní ester nebo halogenid kyseliny, nejlépe bromid. Z aktivních esterů se dává přednost zvláště p-nitrofenylu esteru, vhodné jsou též methoxyfenylestery, tritylestery a benzhydrylestery.

Jako reakční rozpouštědla se s výhodou využívají halogenovaná rozpouštědla jako methylchlorid, dichlorethan, 1,1,1-trichlorethan, chloroform a podobné, ale mohou se použít i jiná organická rozpouštědla, která jsou slučitelná s použitými činidly, například dioxan, tetrahydrofuran nebo uhlovodíky jako hexan.

Reakce se může výhodně provádět za přítomnosti protonového akceptoru, například zásaditého uhličitánu nebo terciálního amínu jako je například triethylamin.

Redukce v kroku b) se může provádět obvyklými postupy v inertním organickém rozpouštědle při teplotě mezi  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  až teplotou

varu reakční směsi pomocí vhodného redukčního činidla, jako jsou komplexy boranu, například dimethylsulfid/boran ( $[\text{CH}_3]_2\text{S}-\text{BH}_3$ ), hydridy hliníku nebo komplex lithiualuminiumhydridu.

Výraz „inertní organické rozpouštědlo“ znamená rozpouštědlo, které neovlivňuje reakci. Takovými rozpouštědly jsou například ethery, jako diethylether, tetrahydrofuran (THF), dioxan nebo 1,2-dimethoxyethan.

Podle jednoho výhodného postupu se způsob provádí pomocí komplexu dimethylsulfid/boran, který se vzhledem k výchozí sloučenině II používá v přebytku, při teplotě varu, může se provádět v inertní atmosféře. Redukce obvykle trvá několik hodin.

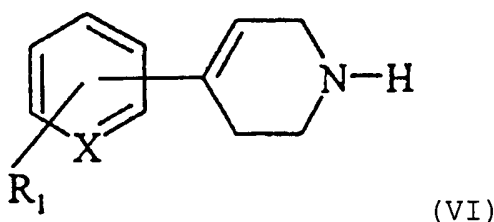
Dehydratace v kroku c) se provádí snadno, například použitím směsi kyseliny octové a kyseliny sírové při teplotě pohybující se mezi pokojovou teplotou a teplotou varu použitého rozpouštědla.

Podle výhodného způsobu se reakce v kroku c) provádí ve směsi kyseliny sírové a octové v objemovém poměru 3:1, zahřátím na teplotu asi  $100\text{ }^\circ\text{C}$  po dobu 1 až 3 hodiny.

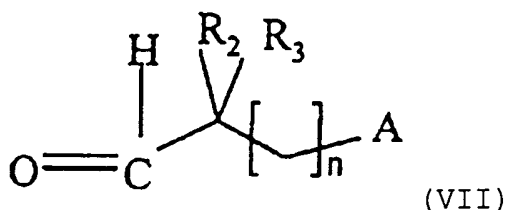
Žádaná sloučenina se izoluje pomocí konvenčních postupů ve formě volné báze nebo její soli. Volná báze se může přeměnit na jednu z jejích solí jednoduchou salifikací v organickém rozpouštědle, například v alkoholu, nejlépe ethanolu nebo isopropanolu, v etheru, jako například 1,2-dimethoxyetanu, etylacetátu, v acetonu nebo v uhlovodíku jako třeba hexanu.

Získaná sloučenina vzorce I se izoluje pomocí obvyklých postupů a může se převést na sůl nebo její solvát nebo na její N-oxidové deriváty.

Sloučeniny vzorce I se mohou také připravit kondenzačně redukční reakcí, kdy se vychází ze sloučeniny vzorce VI:



kde X a R<sub>1</sub> jsou definovány výše, která reaguje s aldehydem vzorce VII:



kde R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, n a A jsou definovány výše, sloučenina vzorce I se izoluje a případně převede na její sůl nebo solvát nebo její N-oxidové deriváty.

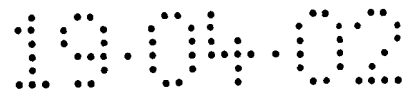
Reakce kondenzace/redukce se provádí podle obvyklých postupů smícháním výchozích sloučenin VI a VII v organickém rozpouštědle jako je alkohol, například methanol, v kyselém prostředí, za přítomnosti redukčního činidla jako je třeba kyanoborohydrid.

Výchozí sloučeniny vzorců II, III a IV jsou známé nebo se mohou připravit obdobným způsobem jako tyto známé sloučeniny. Takové produkty jsou popsány například ve WO 97/01536; J. Am. Chem. Soc., 70:2843-2847; J. Med. chem., 1997, 40 (7):1049.

Sloučeniny vzorců IV, V a VII jsou nové sloučeniny a tvoří další aspekt podle předkládaného vynálezu.

Sloučeniny vzorce VII se mohou připravit zahřátím trifluor-methylsulfonylových derivátů (také známých jako „trifláty“) vhodného hydroxy(iso)chinolinu s vinylotherem N,N-dialkylethanolaminu za přítomnosti paladia jako katalyzátoru a silné zásady jako například triethylaminu a reakcí takto získaných meziproductů s koncentrovanou kyselinou sírovou dle obvyklých postupů. Příklady těchto procesů jsou uvedeny v experimentální části.





Sloučeniny vzorce VII se mohou dále připravit redukcí odpovídajících kyselin vzorce III obvyklými metodami.

Sloučeniny vzorce I, které mají na dusíkovém atomu chinolinu nebo isochinolinu N-oxidovou skupinu, se mohou připravit z N-oxidových derivátů sloučenin vzorců III nebo VII. Příklady těchto syntéz jsou uvedeny v experimentální části.

Sloučeniny vzorce I nesoucí N-oxidovou skupinu na dusíkovém atomu tetrahydropyridinu se mohou připravit oxidací odpovídajících sloučenin vzorce I. V tomto případě se sloučenina vzorce I, která se získá výše uvedenou syntézou, obvyklým způsobem podrobí oxidační reakci, například reakci s m-chlorperbenzoovou kyselinou ve vhodném rozpouštědle a izoluje obvyklými postupy.

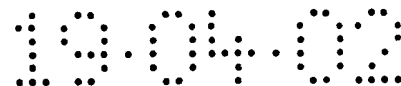
Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mají výhodné vlastnosti, neboť inhibují TNF- $\alpha$ .

Tyto schopnosti se prokazují pomocí testu zaměřeného na vliv měření molekul při syntéze TNF- $\alpha$  indukované u myši Balb/c lipopolysacharidem (LPS) z Escherichia Coli (055:B5, Sigma, St. Louis, Mo).

Testované sloučeniny se podávají orálně skupině pěti samiček myši Balb/c (Charles River, Francie) starých 7 až 8 týdnů. Po hodině se podává intravenózně LPS (10  $\mu\text{g}/\text{myš}$ ). 1,5 hodiny po podání LPS se každému zvířeti odebere krev. Vzorky se odstředí a odebere se plasma, která se zmrazí na  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ . TNF- $\alpha$  se měří pomocí komerčních souprav (R a D, Abingdon, VB).

Při tomto testu se zjistilo, že sloučeniny, kterým jsou předmětem tohoto vynálezu, velmi aktivně inhibovaly syntézu TNF- $\alpha$ , a to dokonce i ve velmi malých dávkách.

Sloučeniny vzorce I a jejich soli nebo solváty se mohou proto vzhledem ke své účinnosti a nízké toxicitě použít při léčbě onemocnění souvisejících s imunitními a zánětlivými poruchami nebo jako analgetika. Sloučeniny obecného vzorce I se

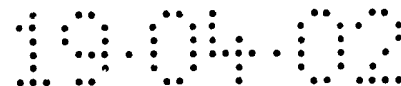


mohou zejména použít při léčení arteriosklerózy, autoimunitních chorob, chorob způsobujících demyelinizaci neuronů (jako třeba roztroušená skleróza), astmatu, revmatické artritidy, fibrotických chorob, plicní idiopatické fibrózy, cystické fibrózy, glomerulonefritidy, revmatoidní spondylitidy, osteoartritidy, dny, kostní a chrupavkové resorbce, osteoporózy, Pagetovy choroby, vícenásobných myelomů, uveoretinitidy, septického šoku, septicemie, endotoxického šoku, reakce štěpu vůči hostiteli, odmítnutí transplantované tkáně, syndromu ztíženého dýchání dospělých (ARDS), silikózy, azbestózy, plicní sarcoidózy, Crohnovy choroby, vředové kolitidy, amyotrofické laterální sklerózy, Alzenheimerovy choroby, Parkinsonovy choroby, roztroušeného lupu erythematosu, hemodynamického šoku, ischemických onemocnění (infarktu myokardu, myokardální ischemie, koronárního vazospasmu, anginy pectoris, srdeční nedostatečnosti, infarktu), postischemických reinfusních záchvatů, malárie, mykobakteriálních infekcí, meningitidy, malomocenství, virových infekcí (HIV, cytomegaloviru, herpesviru), oportunních infekcí souvisejících s AIDS, tuberkulózy, psoriázy, atopického ekzému, kontaktní dermatitidy, cukrovky, kachexie, rakoviny a poškození způsobeného radiací.

Sloučeniny vzorce (I) a jejich farmaceuticky přijatelné soli a solváty se přednostně podávají orálně.

Ve farmaceutické kompozici pro orální užití, která je předmětem předkládaného vynálezu, se může aktivní látka podávat zvířatům a lidem jako lék proti výše jmenovaným nemocem v jednotkové dávkovací formě jako směs s běžnými farmaceutickými nosiči. Mezi vhodné jednotkové dávkovací formy patří například tablety, které mohou být dělitelné, gelové kapsule, prášky, granule nebo orální roztoky nebo suspenze.

Pokud se připravuje pevná kompozice ve formě tablet, tak se hlavní aktivní složka smíchá s farmaceutickými pomocnými látkami, jako například želatinou, škrobem, laktózou, stearátem hořečnatým, mastkem, arabskou gumou a podobnými látkami. Tablety se mohou potáhnout sacharózou nebo jinými vhodnými materiály



nebo se mohou upravit tak, aby měly zrychlenou nebo zpomalenou aktivitu, a tak kontinuálně uvolňovaly předem určené množství aktivní látky.

Přípravek ve formě gelových kapsulí se získává smícháním aktivní složky s ředidlem a takto získaná směs se nalévá do měkkých nebo tvrdých gelových kapsulí.

Přípravek ve formě sirupu nebo elixíru může obsahovat aktivní složku spolu se sladidlem, nejlépe sladidlem, které neobsahuje žádné kalorie, methylparabenem a propylparabenem jako antiseptickým činidlem a i příchutí a vhodným barvivem.

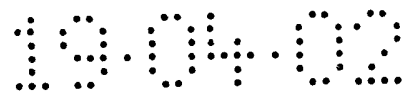
Prášky nebo granule, které se dispergují ve vodě, mohou obsahovat aktivní složku ve směsi s dispergačními prostředky nebo smáčedly nebo suspenzními činidly, jako například polyvinylpyrolidonem, nebo také se sladidly nebo látkami, které zvýrazňují chuť.

Aktivní látka se může také vyrábět ve formě mikrokapsulí, případně s jedním nebo více nosiči nebo aditivy.

Ve farmaceutických kompozicích, které jsou předmětem podle předkládaného vynálezu, se může aktivní látka vyskytovat ve formě inkluzního komplexu v cyklodextrinech nebo jejich etherech či esterech.

Množství podávané aktivní látky závisí tak jako vždy na stupni pokročilosti choroby a také na věku a hmotnosti pacienta. Nicméně jednotková dávka obecně obsahuje 0,001 až 100 mg aktivní látky, avšak lépe 0,01 mg až 50 mg a nejlépe 0,1 mg až 20 mg, výhodněji 0,5 mg až 10 mg.

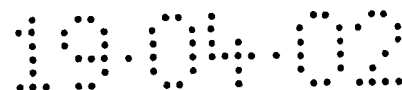
Podle dalšího aspektu se předkládaný vynález týká kombinace obsahující sloučeninu vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty a přinejmenším jednu sloučeninu vybranou z imunosupresiv, jako například interferon beta-1b; adrenokortikotropními hormony; glykokortikoidy jako například prednison nebo metylprednison; inhibitory interleukinu-1.



Vynález se obzvláště týká kombinace zahrnujícímu sloučeninu vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty a přinejmenším jednu z následujících sloučenin: roquinimex (1,2-dihydro-4-hydroxyl-N,1-dimethyl-2-oxo-3-chinolinkarboxanilid), myloran (produkt společnosti Autoimmune zahrnující hovězí myelin), antegren (monoklonální humánní protilátka od společnosti Elan/Athena Neurosciences) a rekombinantní interferon beta-1b.

Další možné kombinace se skládají ze sloučeniny vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu a sloučeniny, která blokuje draslíkový kanál, jako je například fampiridin (4-aminopyridin).

Podle dalšího aspektu se předkládaný vynález týká léčby těch chorob, které jsou spojovány s poruchami imunity nebo zá-  
nětlivými onemocněními a rovněž léčení bolesti, zejména arterio-  
sklerózy, autoimunitních chorob, chorob způsobujících demyelinizaci neuronů (jako třeba roztroušená skleróza), astma, revmatická artritida, fibrotické choroby, plicní idiopatické fibrózy, cystické fibrózy, glomerulonefritida, revmatický zánět obratlů, kostní artritida, dna, kostní a chrupavková resorbce, osteoporóza, Pagetova choroba, vícenásobné myelomy, uveoretinitida, septický šok, bakteriologická infekce krve, endotoxický šok, reakce štěpu vůči hostiteli, odmítnutí transplantátu, syndrom ztíženého dýchání dospělých (ARDS), silikóza, azbestóza, plicní benigní lymfogranulom, Crohnova choroba, vředovitá kolitida, amyotrofická laterální skleróza, Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba, roztroušený lupus erythematosus, hemodynamický šok, ischemická onemocnění (infarkt myokardu, myokardální ischemie, křeč krevních věnčitých cév, angina pectoris, srdeční nedostatečnost, infarkt), postischemický reinfusní záchvat, malárie, mykobakteriální infekce, meningitida, malomocenství, virové infekce (HIV, cytomegalovirus, herpesvirus), náhodné infekce související s AIDS, tuberkulóza, psoriáza, atopický ekzém a kontaktní dermatitida, cukrovka, kachexie, rakovina, onemocnění vyvolaná ozářením; zahrnující podávání sloučeniny vzorce I



nebo její farmaceuticky přípustné soli nebo solvátu, a to buď samotné nebo v kombinaci s dalšími aktivními látkami.

Vynález ilustrují následující příklady

### Příklady provedení vynálezu

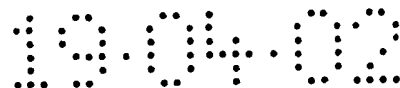
#### PŘÍPRAVA 1

##### 7-isochinolilacetaldehyd

1,5 g (0,0103 mol) 7-hydroxyisochinolínu a 5,3 ml pyridínu se ochladí na 0 °C. Po kapkách se přidává 1,86 ml triflyl-anhydridu. Směs se míchá nejprve 1 hodinu při 0 °C a pak 2 hodiny při teplotě místnosti. Výsledná směs se nalije do směsi vody s ledem a extrahuje se ethylacetátem, organická fáze se suší a rozpouštědlo se pod sníženým tlakem odpaří. Surový produkt se čistí chromatograficky na silikagelové koloně, která se promývá směsí cyklohexanu a ethylacetátu v poměru 7:3. Trifluormethan-sulfonát 7-hydroxyisochinolínu se získá ve formě oleje. 1,65 g tohoto produktu se smíchá s 27,5 ml bezvodého dimethylformamidu, 41 mg octanu paladnatého, 1,65 ml bezvodého triethylaminu a 1,38 g N,N-diethylethanolaminvinyletheru pod atmosférou argonu. Tato směs se zahřívá na 80 °C po dobu 36 hodin. Výsledná směs se nalije do směsi vody s ethylacetátem, oddělí se dvě fáze, organická fáze se promyje vodou a suší se a rozpouštědlo se za sníženého tlaku odpaří. Zbytek se čistí chromatograficky na silikagelové koloně, promývá se směsí ethylacetátu a methanolu v poměru 9:1. Získá se 2-[2-(7-isochinolyl(ethenyl)oxy)-N,N-diethyl-1-ethanamin. 1,5 g tohoto produktu se upraví 130 ml vody a 13 ml 96% kyseliny sírové. Tato směs se zahřívá na 60 °C po dobu 4,5 hodiny, poté se nalije na led, přidá se nasycený vodný roztok NaHCO<sub>3</sub> a směs se extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se suší a rozpouštědlo se za sníženého tlaku odpaří. Získá se sloučenina uvedená v názvu.

#### PŘÍPRAVA 2

##### 6-isochinolylacetaldehyd



Postupuje se stejně jako u přípravy 1, ale používá se 6-hydroxyisochinolin a získá se sloučenina uvedená v názvu.

### PŘÍPRAVA 3

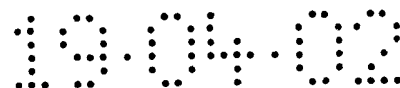
#### 7-isochinolylacetaldehyd N-oxid

Smíchá se 14 ml vody, 3,5 ml 96% kyseliny sírové a 400 mg 2-[2-(7-isochinolyl(ethenyl)oxy)-N,N-diethyl-1-ethanaminu, který se získá jako meziprodukt v přípravě 1. Přidá se 24 ml methanolu a tato směs se zahřívá na 65 °C po dobu 5,5 hodiny. Výsledná směs se nalije na led, přidá se k ní nasycený vodný roztok NaHCO<sub>3</sub> a směs se extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se suší a rozpouštědlo se za sníženého tlaku odpaří. Produkt se čistí chromatograficky na silikagelové koloně, promývá se směsí cyklohexanu a ethylacetátu v poměru 1:1, tím se získá 7-(2,2-dimethoxyethyl)isochinolin. 100 mg tohoto produktu se rozpustí v 15 ml dichlormetanu a přidá se 135 mg m-chlorperbenzoové kyseliny (MCPBA), poté se míchá při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. Směs se zředí dichlormetanem, přidá se vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného k neutralizaci pH a výsledná směs se extrahuje dichlormetanem, organické extrakty se suší nad síranem sodným a filtrují se, rozpouštědlo se za sníženého tlaku odpaří a získá se N-oxid 7-(2,2-dimethoxyethyl)isochinolinu. 105 mg tohoto produktu se rozpustí v 0,2 ml dichlormetanu a při teplotě 0 °C se přidá 0,4 ml směsi kyseliny trifluoroctové a vody v poměru 1:1. Směs se míchá při 0 °C po dobu 2 hodin a poté přes noc při teplotě místnosti. Přidá se dichlormetan, směs se promyje hydrogenuhlíčanem sodným na mírně kyselé pH, organická fáze se suší nad síranem sodným a zfiltruje se a rozpouštědlo se za sníženého tlaku odpaří. Získá se sloučenina uvedená v názvu.

#### PŘÍKLAD 1

6-(2-(4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)chinolin a jeho hydrochlorid

1a) 1-(4-hydroxy-4-(3-trifluormethylfenyl)-1-piperidyl)-2-(6-chinolyl)-1-ethanon



Směs 2,8 g (0,015 mol) kyseliny chinolyoctové, 4,2 g (0,0015 mol) 4-hydroxy-4-(3-trifluormethylfenyl)piperidinu, 6,63 g (0,015 mol) BOP a 5,3 ml triethylaminu v 60 ml dichlormetanu se míchá přes noc. Přidá se 100 ml ethylacetátu a směs se promyje vodou a 1N roztokem hydroxidu sodného a suší se nad síranem sodným, rozpouštědlo se odpaří. Získá se 5,9 g sloučeniny uvedené v názvu.

1b) 6-(2-(4-hydroxy-4-(3-trifluormethylfenyl)-1-piperidyl)-ethyl)chinolin.

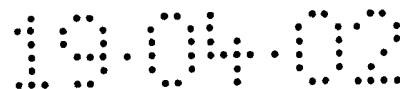
Produkt získaný v příkladu 1a se rozpustí v 70 ml bezvodého THF, zahřeje se v varu a přidá se 4,05 ml (0,0427 mol) směsi dimethylsulfid/boran v 50 ml THF. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 30 minut za varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se převede do směsi ethylacetátu a zředěného  $\text{NH}_4\text{OH}$ , oddělí se dvě fáze a organická fáze se promyje vodou. Suší se nad síranem sodným a rozpouštědlo se za sníženého tlaku odpaří. Surový produkt se čistí chromatograficky na silikagelové koloně, promývá se směsí ethylacetátu a methanolu v poměru 9:1. Získá se 1,95 g sloučeniny uvedené v názvu.

Teplota tání = 140 až 142 °C.

1c) 6-(2-(4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)chinolin a jeho hydrochlorid

1,1 g produktu získaného v předchozím kroku se rozpustí ve 12 ml kyseliny octové, přidají se 3,0 ml koncentrované kyseliny sírové a směs se zahřívá na 100 °C po dobu 2 hodin. Výsledná směs se nalije do ledu, přidá se zředěný  $\text{NH}_4\text{OH}$  a tato směs se extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se promyjí vodou, suší se a odpaří za sníženého tlaku.

Surový produkt se čistí chromatograficky, promývá se ethylacetátem. Získá se sloučenina uvedená v názvu. Při přípravě hydrochloridu se používá roztok isopropanolu nasyceného kyselinou chlorovodíkovou.



Teplota tání (hydrochloridu) = 220 až 222 °C.

#### PŘÍKLAD 2

7-(2-(4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)chinolin a jeho dihydrát dihydrochloridu

Postupuje se stejným způsobem jako v příkladu 1, ale místo kyseliny 6-chinolyloctové se použije kyselina 7-chinolyloctová, a získají se sloučeniny uvedené v názvu.

Teplota tání tání (dihydrátu dihydrochloridu) = 216 až 218 °C.

#### PŘÍKLAD 3

7-(2-(4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)isochinolin a jeho dihydrát dihydrochloridu

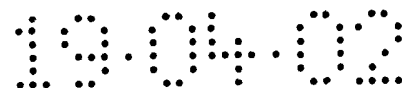
Smíchá se 1,75 g (0,0077 mol) 4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu, 30 ml methanolu, 1,15 ml ledové kyseliny octové a 0,73 g bezvodého ethylacetátu. Směs se ochladí na -0,5 °C a přidá se k ní 1,14 g 7-isochinolylacetaldehydu (získaného v přípravě 1), pak se opatrně přidá 1,1 g (0,0175 mol) kyanoborohydridu. Směs se míchá při -0,5 °C po dobu 1,5 hodiny a poté přes noc při teplotě místnosti. Přidá se 7 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, výsledná směs se míchá po dobu 10 minut, rozpouštědlo se za sníženého tlaku odpaří a zbytek se převede do směsi ethylacetátu a zředěného NH<sub>4</sub>OH. Organická fáze se suší nad síranem sodným a filtruje se, rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí na silikagelové koloně, promývá se směsí ethylacetátu a methanolu v poměru 9:1. Získá se sloučenina uvedená v názvu. Hydrochlorid se připravuje za použití roztoku isopropanolu nasyceného kyselinou chlorovodíkovou. Získá se 1,1 g produktu.

Teplota tání (dihydrátu dihydrochloridu) = 230 až 233 °C.

#### PŘÍKLAD 4

6-(2-(4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)izochinolin a jeho dihydrát dihydrochloridu





Pracuje se podle postupu popsaného v příkladu 3, ale místo 7-isochinolylacetaldehydu se použije 6-isochinolylacetaldehyd (získaný v přípravě 2). Získají se sloučeniny uvedené v názvu.

Teplota tání (dihydrátu dihydrochloridu) = 222 až 224 °C.

#### PŘÍKLAD 5

6-(2-(4-(3-fluorofenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)isochinolin a jeho dihydrochlorid

Pracuje se podle postupu popsaného v příkladu 3, místo 7-isochinolylacetaldehydu se používá 6-isochinolylacetaldehyd (získaný v přípravě 2) a místo 4-(3-fluorofenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu se používá 4-(3-fluorofenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin. Získají se sloučeniny uvedené v názvu.

Teplota tání (dihydrochloridu) = 242 až 244 °C.

#### PŘÍKLAD 6

7-(2-(4-(3-fluorofenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)isochinolin a jeho dihydrochlorid

Pracuje se podle postupu popsaného v příkladu 3, místo 4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu se používá 4-(3-fluorofenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin. Získají se sloučeniny uvedené v názvu.

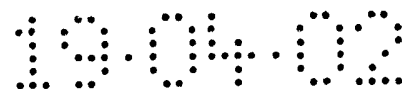
Teplota tání (dihydrochloridu) = 227 až 229 °C.

#### PŘÍKLAD 7

7-(2-(4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)isochinolin a jeho dihydrochlorid

Pracuje se podle postupu popsaného v příkladu 3, ale místo 4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu se používá 4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin. Získají se sloučeniny uvedené v názvu.

Teplota tání (dihydrochloridu) = 259 až 261 °C.



## PŘÍKLAD 8

6-(2-(4-(3-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)chinolin a jeho dihydrochlorid

Pracuje se podle postupu popsaného v příkladu 1, ale místo 4-hydroxy-4-(3-fluormethylfenyl)piperidinu se používá 4-hydroxy-4-(3-fluorfenyl)piperidin. Získají se sloučeniny uvedené v názvu.

Teplota tání (dihydrochloridu) = 216 až 218 °C.

## PŘÍKLAD 9

7-(2-(4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-oxido-1-yl)ethyl)isochinolin a jeho hydrochlorid

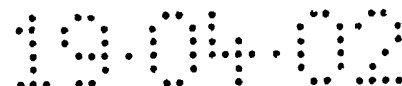
K roztoku 0,19 g (0,05 mmol) 7-(2-(4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)isochinolinu ve 25 ml dichlormetanu se při teplotě 0 až 5°C přidá 0,086 g m-perchlorbenzoové kyseliny. Směs se míchá při teplotě 0 až 5°C po dobu 2 hodin, promyje se nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a oddělí se dvě fáze. Organická fáze se suší nad síranem sodným, filtruje se a za sníženého tlaku se odpaří. Produkt se čistí plamenovou chromatografií, promývá se směsí methanolu a ethylacetátu v poměru 1:1. Získá se sloučenina uvedená v názvu. Hydrochlorid se připravuje za použití roztoku isopropanolu nasyceného kyselinou chlorovodíkovou.

Teplota tání (hydrochloridu) = 166 až 168 °C.

## PŘÍKLAD 10

7-(2-(4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)isochinolin a jeho dihydrochlorid

Pracuje se podle postupu popsaného v příkladu 3, ale místo 4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu se používá 4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin. Získají se sloučenina uvedená v názvu.



Teplota tání (dihydrochloridu) = 259 až 261 °C.

#### PŘÍKLAD 10

7-(2-(4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)isochinolin-N-oxid a jeho hydrochlorid

Pracuje se podle postupu popsaného v příkladu 3, ale místo 7-isochinolylacetaldehydu se používá N-oxid 7-isochinolylacetaldehydu. Získají se sloučeniny uvedené v názvu.

Teplota tání (hydrochloridu) = 198 až 201 °C.

#### PŘÍKLAD 11

7-(2-(4-(6-trifluormethylpyrid-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)isochinolin a jeho dihydrát dihydrochloridu

0,650 g (0,0028 mol) 4-(6-trifluormethyl-2-pyridyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu, 16 ml methanolu, 0,693 g octanu sodného, 1,6 ml kyseliny octové a 1,05 g 7-isochinolylacetaldehydu (získaného v přípravě 1) se smíchá dohromady v 16 ml methanolu. Tato směs se ochladí na 0 až 5° C, po 10 minutách se opatrně přidá 1,06 g kyanoborohydridu sodného. Výsledná směs se míchá při 0 až 5 °C po dobu 30 minut a poté při teplotě místnosti přes noc. Přidá se 7 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, směs se míchá 30 minut, rozpouštědlo se za sníženého tlaku odpaří a pH zbytku se upraví ve směsi diethyletheru a zředěného NH<sub>4</sub>OH na zásaditou hodnotu. Organická fáze se suší nad síranem sodným a filtruje se a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí pomocí flash chromatografie na silikagelové koloně, promývá se směsí ethylacetátu a methanolu v poměru 9:1. Sloučenina uvedená v názvu (zásada) se získá ve formě oleje. Hydrochlorid se připravuje za použití roztoku isopropanolu nasyceného kyselinou chlorovodíkovou. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě dihydrátu dihydrochloridu.

Teplota tání (dihydrátu dihydrochloridu) = 203 až 206 °C.



## PŘÍKLAD 12

6-(2-(4-(6-trifluormethylpyrid-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)isochinolin a jeho dihydrochlorid

Pracuje se podle postupu popsaného v příkladu 11, ale místo 7-isochinolylacetaldehydu se používá 6-isochinolylacetaldehyd. Takto se získají sloučeniny uvedené v názvu.

Teplota tání (dihydrochloridu) = 190 až 195 °C.

## PŘÍKLAD 13

7-(2-(4-(6-chlorpyrid-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)isochinolin a jeho dihydrochlorid

Pracuje se podle postupu popsaného v příkladu 11, ale místo 4-(6-trifluormethyl-2-pyridyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu se používá 4-(6-chlor-2-pyridyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin. Takto se získají sloučeniny uvedené v názvu.

Teplota tání (dihydrochloridu) = 110 až 112 °C.

## PŘÍKLAD 14

7-(2-(4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)-ethyl)-1,3-dimethylisochinolin a jeho dihydrochlorid

Pracuje se podle postupu popsaného v příkladu 3, ale používá se 1,3-dimethyl-7-isochinolylacetaldehyd. Takto se získají sloučeniny uvedené v názvu.

Teplota tání (dihydrochloridu) = 209 °C.

## PŘÍKLAD 15

7-(2-(4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)-ethyl)-1,3-diethylisochinolin a jeho dihydrochlorid Pracuje se podle postupu popsaného v příkladu 3, ale používá se 1,3-diethyl-7-isochinolylacetaldehyd. Takto se získají sloučeniny uvedené v názvu.

Teplota tání (dihydrochloridu) = 192 °C.

#### PŘÍKLAD 16

7-(2-(4-(4-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)isochinolin a jeho dioxolát

Pracuje se podle postupu popsaného v příkladu 3, ale místo 4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu se používá 4-(4-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin. Takto se získají sloučeniny uvedené v názvu.

Teplota tání (dioxolátu) = 138 až 140 °C.

#### PŘÍKLAD 17

7-(2-(4-(4-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)isochinolin a jeho dihydrochlorid

Pracuje se podle postupu popsaného v příkladu 3, ale místo 4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu se používá 4-(2-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin. Takto se získají sloučeniny uvedené v názvu.

Teplota tání (dihydrochloridu) = 158 až 160 °C.

#### PŘÍKLAD 18

7-(2-(4-(3-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)chinolin a jeho hydrochlorid

Pracuje se podle postupu popsaného v příkladu 1, ale místo 4-(3-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu se používá 4-(3-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin a místo kyseliny 6-chinolyloctové se používá kyselina 7-chinolyloctová. Takto se získají sloučeniny uvedené v názvu.

Teplota tání (hydrochloridu) = 132 °C.

## PŘÍKLAD 19

7-(2-(4-(2-trifluormethyl-2-pyridyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl) chinolin a jeho dihydrochlorid

Pracuje se podle postupu popsaného v příkladu 3, ale místo 4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu se používá 4-(6-trifluormethyl-2-pyridyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin a místo 7-isochinolylacetaldehydu se používá 7-chinolylacetaldehyd. Takto se získají sloučeniny uvedené v názvu.

Teplota tání (dihydrochloridu) = 135 až 136 °C.

## PŘÍKLAD 20

N-oxid 7-(2-(4-(2-trifluormethyl-2-pyridyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)chinolinu

Pracuje se podle postupu popsaného v příkladu 3, ale místo 4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu se používá 4-(6-trifluormethyl-2-pyridyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin a místo 7-isochinolylacetaldehydu se používá N-oxid 7-isochinolylacetaldehydu (získá se při přípravě 3). Takto se získají sloučeniny uvedené v názvu.

## PŘÍKLADY 21 až 26

Pracuje se podle výše popsaných postupů a připraví se následující sloučeniny:

7-(2-(4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)-3-methylisochinolin;

7-(2-(4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)-1-methylisochinolin;

7-(2-(4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)-3-ethylisochinolin, teplota tání (dihydrochloridu) = 230 °C;

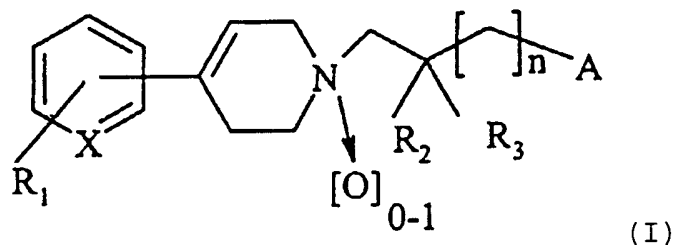
7-(2-(4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)-ethyl)-1-ethylisochinolin;

7-(2-(4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)-ethyl)-1-methoxyisochinolin;

7-(2-(4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)-ethyl)-1-methylchinolin; teplota tání (dihydrochloridu) = 221 °C.

## P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I:



kde

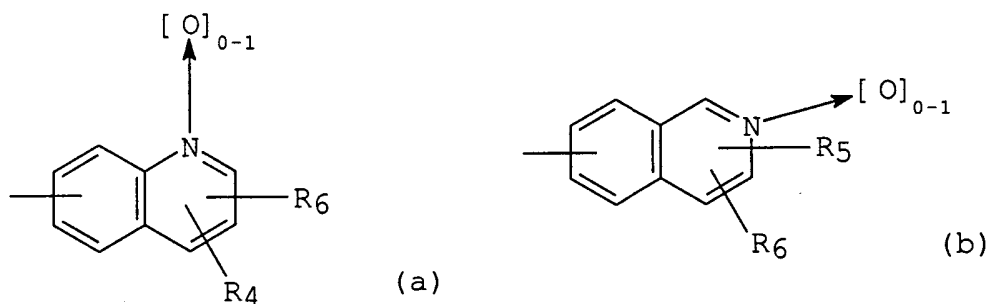
X představuje dusík nebo skupinu CH;

R<sub>1</sub> představuje atom vodíku nebo halogenu nebo skupinu CF<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> a R<sub>3</sub> nezávisle na sobě představují atom vodíku nebo methylovou skupinu;

n je 0 nebo 1

A představuje skupinu, která má vzorec (a) nebo (b)



kde

R<sub>4</sub> představuje atom vodíku nebo halogenu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu CF<sub>3</sub>, aminoskupinu, monoalkylaminoskupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo dialkylaminoskupinu obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

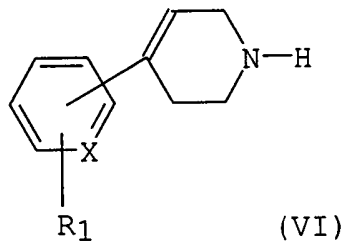


R<sub>5</sub> představuje atom vodíku nebo halogenu, alkoxy skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu CF<sub>3</sub>;

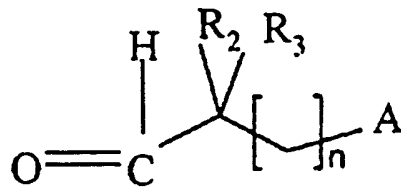
R<sub>6</sub> představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

stejně jako její soli a solváty.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde n je nula.
3. Sloučenina podle nároků 1 nebo 2, kde R<sub>2</sub> a R<sub>3</sub> jsou atomy vodíku.
4. Sloučenina podle nároků 1 až 3, kde R<sub>1</sub> je skupina CF<sub>3</sub>.
5. Sloučenina podle nároků 1 až 3, kde R<sub>1</sub> je atom fluoru.
6. Sloučenina podle nároků 1 až 3, kde X je skupina CH a R<sub>1</sub> se nachází na benzenovém jádru v pozici 3.
7. Sloučenina podle nároků 1 až 3, kde X je skupina CH a R<sub>1</sub> se nachází na benzenovém jádru v pozici 2.
8. Sloučenina podle nároků 1 až 3, kde X je atom dusíku a pyridin je substituován v pozicích 2 a 6.
9. Sloučenina podle nároků 1 až 8, vybraná z mono-N-oxidových a bis-N-oxidových derivátů.
10. Sloučenina podle nároku 1, vybraná z 7-(2-(4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridyl)ethyl)izoisochinolinu, jeho mono-N-oxidového a bis-N-oxidového derivátu a jejich soli a solvátů.
11. Způsob přípravy sloučeniny podle nároku 1, vyznačující se tím, že se provede kondenzačně redukční reakce sloučeniny obecného vzorce VI:



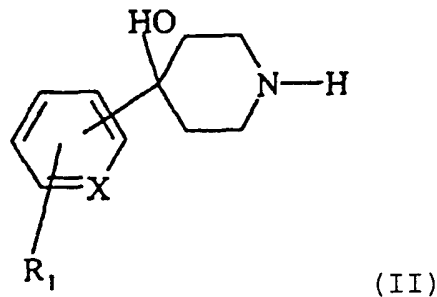
kde X a  $R_1$  jsou definovány v nároku 1, s aldehydem obecného vzorce VII:



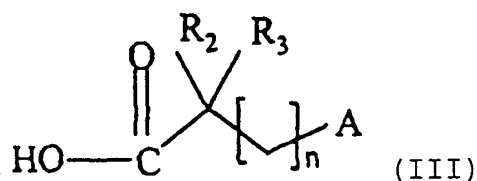
kde  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $n$  a  $A$  jsou definovány v nároku 1 a izoluje se sloučenina obecného vzorce I a případně se převede na její sůl nebo solvát nebo na její N-oxid.

12. Způsob přípravy sloučeniny podle nároku 1, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že

(a) se reaguje sloučenina obecného vzorce II:

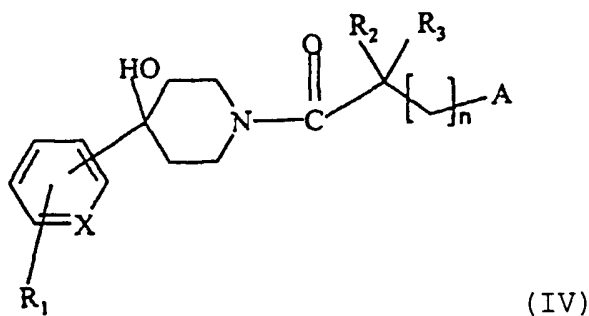


kde X a  $R_1$  jsou definovány v nároku 1, s funkčním derivátem kyseliny obecného vzorce III:



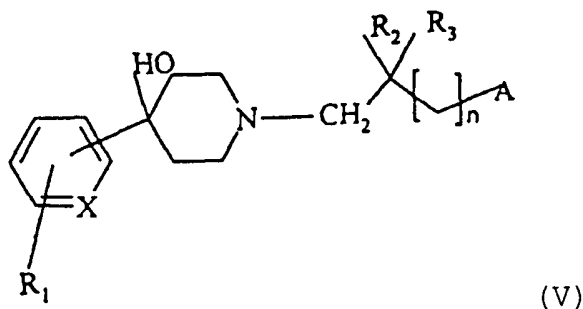
kde  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $n$  a  $A$  jsou definovány v nároku 1,

(b) karbonylová skupina takto získané sloučeniny obecného vzorce IV:



se redukuje,

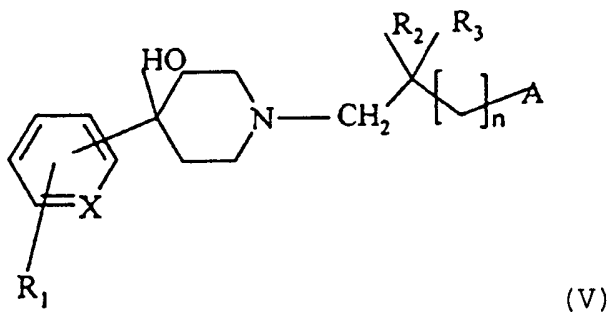
(c) takto získaný meziprodukt piperidinolu obecného vzorce V:



se dehydratuje,

(d) takto získaná sloučenina obecného vzorce I se izoluje a případně se převede na její sůl nebo solvát nebo její N-oxidové deriváty.

13. Sloučenina vzorce obecného vzorce V



kde

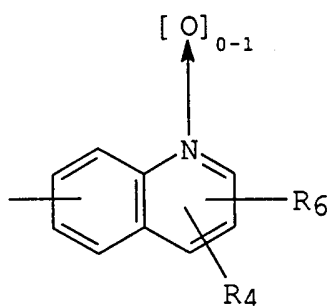
X představuje atom dusíku nebo skupinu CH;

$R_1$  představuje atom vodíku nebo halogenu nebo skupinu  $CF_3$ ;

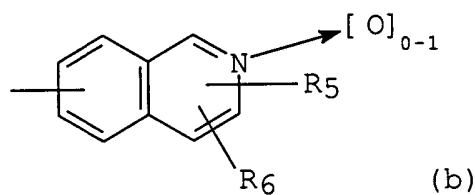
$R_2$  a  $R_3$  nezávisle na sobě představují vodíkový atom nebo methylovou skupinu;

$n$  je 0 nebo 1;

$A$  představuje skupinu vzorce (a) nebo (b)



(a)



(b)

kde

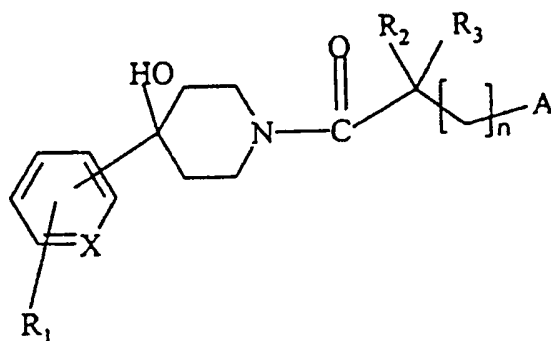
$R_4$  představuje atom vodíku nebo halogenu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu  $CF_3$ , aminoskupinu, monoalkyloaminoskupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo dialkylaminovou skupinu obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

$R_5$  představuje atom uhlíku nebo halogenu, alkoxykupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu  $CF_3$ ;

$R_6$  představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

jakož i její soli a solváty.

14. Sloučenina obecného vzorce IV:



(IV)

kde

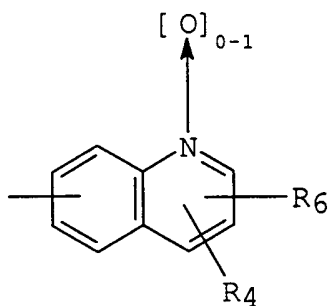
X představuje atom dusíku nebo skupinu CH;

R<sub>1</sub> představuje atom vodíku nebo halogenu nebo skupinu CF<sub>3</sub>;

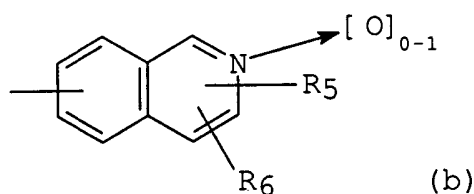
R<sub>2</sub> a R<sub>3</sub> nezávisle na sobě představují atom vodíku nebo methylovou skupinu;

n je 0 nebo 1;

A představuje skupinu vzorce (a) nebo (b)



(a)

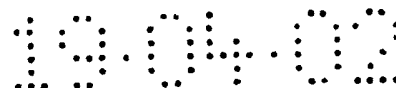


(b)

kde

R<sub>4</sub> představuje atom vodíku nebo halogenu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu CF<sub>3</sub>, aminoskupinu, monoalkylaminoskupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo dialkylaminoskupinu obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

R<sub>5</sub> představuje atom vodíku nebo halogenu, alkoxykupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu CF<sub>3</sub>;



R<sub>6</sub> představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

jakož i její soli nebo solváty.

15. Farmaceutická kompozice, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje jako aktivní látku sloučeninu obecného vzorce I podle nároků 1 až 10 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát.

16. Kompozice podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje 0,001 mg až 100 mg aktivní látky.

17. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 10 nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu pro přípravu analgetických léčiv a/nebo léčiv, které jsou určeny k léčbě nemocí souvisejících s poruchami imunity zánětlivých onemocnění.