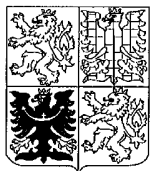


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **15.09.1997**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.09.1996**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1996/9619492**
(33) Země priority: **GB**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.05.2000**
(Věstník č. 5/2000)
(86) PCT číslo: **PCT/EP97/05168**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/11890**

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 929

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/352
A 61 K 31/381
A 61 K 31/535
A 61 K 31/53
A 61 P 25/00

(71) Přihlašovatel:
SMITHKLINE BEECHAM PLC,
Brentford, GB;

(72) Původce:
Parsons Andrew, Harlow, GB;
Thompson Mervyn, Harlow, GB;
Upton Neil, Harlow, GB;
Evans John Morris, Harlow, GB;

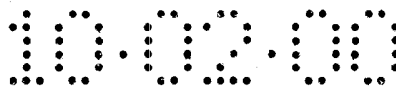
(74) Zástupce:
Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
120 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Farmaceutický prostředek pro léčbu a/nebo
profylaxi neurologických poruch a použití
sloučenin obsahujících fosfor k výrobě léčiva**

(57) Anotace:

Farmaceutický prostředek pro léčbu a/nebo profylaxi degenerativních chorob, jako Huntingtonovy chorey, schizofrenie, neurologických poruch u AIDS, poruch spánku (včetně poruch cirkadiálního rytmu, insomnie a narkolepsie), tiků (například syndrom Giles de la Touretteova), traumatického poškození mozku, tinitu, neurologie, zejména neurologie trigeminu, neuropatické bolesti, bolesti zubů, bolesti u nádorových onemocnění, nepřiměřené neuronální aktivity vedoucí k neurodystéziím u chorob jako diabetes, roztroušená skleróza (MS) a poruchy a dysfunkce temporomandibulárního kloubu, obsahuje deriváty penzopyranu vzorce (A) nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty.

CZ 1999 - 929 A3



Farmaceutický prostředek pro léčbu a/nebo profylaxi neurologických poruch a použití sloučenin obsahujících fosfor k výrobě léčiva

Oblast techniky

Tento vynález se týká farmaceutického prostředku pro léčbu a/nebo profylaxi neurologických poruch a použití sloučenin obsahujících fosfor k výrobě léčiva.

Dosavadní stav techniky

EP-A-0 126 311 popisuje substituované sloučeniny benzopyranu, včetně 6-acetyl-trans-4-(4-fluorbenzoylamino)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-3-olu, které mají účinek snižující krevní tlak.

Také EP-A-0 376 524, EP-A-0 205 292, EP-A-0 250 077, EP-A-0 093 535, EP-A-0 150 202, EP-A-0 076 075 a WO89/05808 (Beecham Group plc) popisují určité deriváty benzopyranu, které mají antihypertenzní účinky.

EP-A-0 350 805 (Biersdorf), EP-A-0 277 611, EP-A-0 277 612, EP-A-0 337 179 a EP-A-0 355 565 (Hoechst Aktiengesellschaft); EP-A-0 466 131 (Nissan Chemical Industries Ltd), EP-A-0 339 562 (Yoshitomi Pharmaceuticals), EP-A-0 415 065 (E.Merck), EP-A-0 450 415 (Squibb), EP-A-0 482 934, EP-A-0 296 975, JO-2004-791 a WO89/07103 rovněž popisují určité deriváty benzopyranu, o kterých se předpokládá, že mají antihypertenzní účinek.

EP-A-0 430 621 a EP-A-0 385 584 (Beecham Group plc) popisují rozklad určitých meziproduktů, které jsou použitelné pro přípravu sloučenin popsanych ve výše uvedených patentových přihláškách.



EP-A-0 139 992 (Beecham Group plc) popisuje určité deriváty benzopyranu, které mají *cis*-isomerii v poloze 3 a 4, přičemž jejich sloučeniny jsou popsány jako látky s antihypertenzním účinkem.

EP-A-0 587 645, EP-A-0 673 373, EP-A-0 673 374, EP-A-0 673 248, EP-A-0 674 519, WO95/34545, WO95/34547 a WO95/34546 (SmithKline Beecham plc) popisují skupiny sloučenin, které mají mimo jiné antikonvulzivní účinky, a které jsou též považovány za sloučeniny, které najdou využití v léčbě a prevenci mánie, deprese a příznaků spojených s odejmutím návykových látek.

Nyní se s překvapením zjistilo, že sloučeniny výše uvedených skupin mají přídatný účinek, a předpokládá se, že jsou použitelné v léčbě a/nebo profylaxi degenerativních chorob, jako jsou Huntingdonova chorea, schizofrenie, neurologické poruchy spojené s AIDS, poruchy spánku (včetně poruch cirkadiálního rytmu, insomnie a narkolepsie), tiky (např. Gilles de la Tourettův syndrom), traumatické poranění mozku, tinitus, neuralgie, hlavně pak neuralgie trigeminu, neuropatická bolest, bolesti zubů, bolest u nádorových onemocnění, nepřiměřená neuronální aktivita vedoucí k neurodystéziím u nemocí jako diabetes, roztroušená skleróza (MS) a poruchy motorického neuronu, ataxie, svalová rigidita (spasticita) a dysfunkce temporomandibulárního kloubu.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je farmaceutický prostředek pro léčbu a/nebo profylaxi degenerativních chorob, jako Huntingtonovy chorey, schizofrenie, neurologických poruch u AIDS, poruch spánku (včetně poruch cirkadiálního rytmu, insomnie a narkolepsie), tiků (například syndromu Giles de la

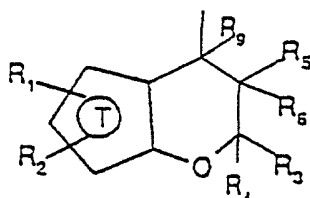
Touretteova), traumatického poškození mozku, tinitu, neuralgie, zejména neuralgie trigeminu, neuropatické bolesti, bolesti zubů, bolesti u nádorových onemocnění, nepřiměřené neuronální aktivity vedoucí k neurodystéziím u chorob jako diabetes, roztroušená skleróza (MS) a poruchy motorického neuronu, ataxií, svalové rigidity (spasticity) a dysfunkce temporomandibulárního kloubu, který spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce (A)



ve kterém

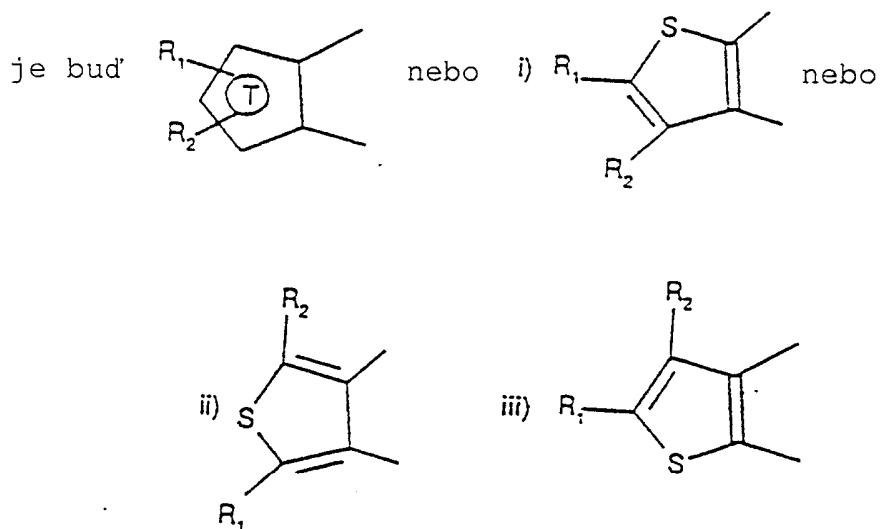
P je kruhový systém zvolený z následujících:

a)



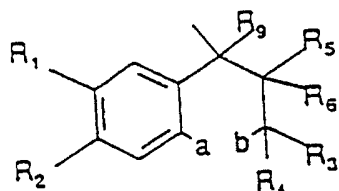
kde

kde

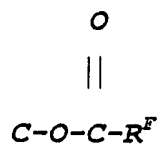


a ostatní proměnné jsou takové, jak je popsáno níže:

b)

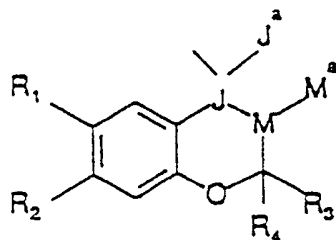


kde buď a i b společně představují vazbu nebo CH_2 , nebo a i b společně představují karbonylovou skupinu, skupinu $\text{C}=\text{NOR}^F$, CHOR^F nebo



kde R^F je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku; nebo

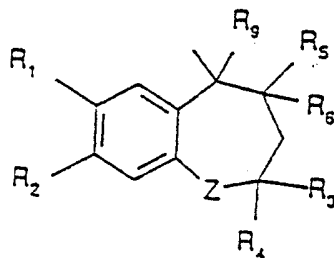
c)



kde buď je J atom dusíku a J^a je volný elektronový pár, M je atom uhlíku a M^a je R_5 ; nebo

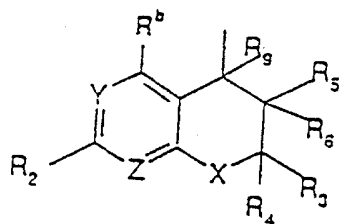
J je atom uhlíku a M je atom dusíku a J^a a M^a jsou atom vodíku; nebo

d)



kde Z je atom kyslíku nebo CH_2 :

e)



kde

buď Y je atom dusíku a R_2 je atom dusíku, nebo Y je C- R_1 ;

kde

buď jeden z R_1 a R_2 je atom vodíku a druhý je vybrán ze skupiny, ve které je atom vodíku, cykloalkylová skupina s 3 až 8 atomy uhlíku, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě přerušená atomem kyslíku nebo substituovaná hydroxyskupinou, alkoxykupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo substituovaná aminokarbonylová skupina, alkylnakarbonylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylnakarbonyloxyskupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykupina s 1 až 6 atomy uhlíku, nitroskupina, kyanoskupina, halogen, trifluormethylová skupina, CF_3S nebo skupina CF_3-A- , kde A je $-CF_2-$, $-CO-$, $-CH_2-$, $CH(OH)$, SO_2 , SO , CH_2-O , nebo $CONH$, nebo skupina $CF_2H-A'-$, kde A' je atom kyslíku, atom síry, SO , SO_2 , CF_2 nebo CFH , trifluormethoxyskupina, alkylsulfinylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, perfluoralkylsulfonylová skupina s 2 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfonylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyalkylsulfinylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyalkylsulfonylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, arylová skupina, heteroarylová skupina, arylkarbonylová skupina, heteroarylnakarbonylová skupina, fosfonoskupina, arylkarbonyloxyskupina, heteroarylnakarbonyloxyskupina, arylsulfinylová

skupina, heteroarylsulfinylová skupina, arylsulfonylová skupina, heteroarylsulfonylová skupina, ve kterých jakákoliv aromatická část je popřípadě substituována, alkylkarbonylaminoskupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylaminoskupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylthiokarbonylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxythiokarbonylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylthiokarbonyloxyskupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, 1-merkptoalkylová skupina s 2 až 7 atomy uhlíku, formylová skupina nebo aminosulfinylová skupina, aminosulfonylová skupina nebo aminokarbonylová skupina, a jakákoliv jejich aminová část je popřípadě substituována jednou nebo dvěma alkylovými skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo alkylsulfinylaminoskupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfonylaminoskupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyulfinylaminoskupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxyulfinylaminoskupina s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo ethylenylová skupina terminálně substituovaná alkylkarbonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, nitroskupina nebo kyanoskupina, nebo $-C(C_{1-6} \text{ alkyl})NOH$ nebo $-C(C_{1-6} \text{ alkyl})NNH_2$;

nebo jeden z R_1 a R_2 je nitroskupina, kyanoskupina nebo alkylkarbonylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, a druhý je halogen, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, methoxyskupina nebo aminoskupina popřípadě substituovaná jednou nebo

dvěma alkylovými skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku
nebo alkanoylovou skupinou s 2 až 7 atomy uhlíku;

nebo R_1 a R_2 společně jsou $-(CH_2)_4-$; $(CH_2)_xCO(CH_2)_y$, kde x je 0 až 3 a y je 0 až 3 s podmínkou, že $x + y$ je nejméně 2x; nebo $-CH=CH-CH=CH-$; nebo tvoří popřípadě substituovaný triazolový nebo oxadiazolový kruh, nebo společně tvoří skupinu $CONR^cCO$, kde R^c je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, aralalkylová nebo heteroarylalkylová skupina;

Z je atom dusíku pouze v případě, kdy Y je C- R_1 nebo Z je C- R^a , pokud Y je atom dusíku nebo C- R_1 ; kde R^a je atom vodíku, halogen nebo nitroskupina; alkyلكarbonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku; aralkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, arylalkenylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkenylové části, heteroarylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo heteroarylalkenylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkenylové části;

R^b je atom vodíku, halogen, nitroskupina; alkyلكarbonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku; a kde jakákoliv část aryllová nebo heteroaryllová nebo alkylová napojená na R^a nebo R^b , je popřípadě substituována;

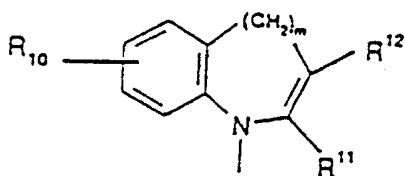
jeden z R_3 a R_4 je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, a druhý je alkylová skupina s 1 až

4 atomy uhlíku, CF_3 nebo CH_2X^a , kde X^a je atom fluoru, chloru, bromu, jodu, alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxykupina, alkykarbonyloxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, -S-alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupina, aminoskupina popřípadě substituovaná jednou či dvěma alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku; kyanoskupina nebo alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části,

nebo R_3 a R_4 společně jsou polymethylenová skupina s 2 až 5 atomy uhlíku, popřípadě substituovaná alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku;

R_5 je alkykarbonyloxyskupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, benzoyloxyskupina, ONO_2 , benzyloxyskupina, fenyloxyskupina, nebo alkoxykupina s 1 až 6 atomy uhlíku, a R_6 a R_9 jsou atom vodíku nebo R_5 je hydroxykupina a R_6 a R_9 jsou nezávisle atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 2 atomy uhlíku;

R^x je (a)



kde

R₁₁ a R₁₂ jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku, alkylové skupiny, halogenalkylové skupiny, cykloalkylové skupiny, aralkylové skupiny, kyanoskupiny, nitroskupiny, COR₁₃, CONHR₁₃, CONR₁₃R₁₄ nebo halogenu, kde R₁₃ a R₁₄ jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku, alkylové skupiny, halogenalkylové skupiny, arylové skupiny, aralkylové skupiny, cykloalkylové skupiny nebo (cykloalkyl)alkylové skupiny;

R₁₀ je atom vodíku, alkylová skupina, halogenalkylová skupina, cykloalkylová skupina, O-R₁₅, kyano-skupina, nitroskupina, CF₃, halogen, S-alkylová skupina, COR₁₅, COOR₁₅, NR₁₅COalkylová skupina nebo OCOalkylová skupina, kde R₁₅ je atom vodíku, alkylová skupina, halogenalkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina nebo (cykloalkyl)alkylová skupina; m je 0 nebo 1;

nebo (b) R^x je R₈-N-CO-R₇ skupina, kde

|

R₇ je heteroarylová nebo fenylová skupina; přičemž obě z nich jsou popřípadě substituovány jednou či vícekrát nezávisle na sobě skupinou nebo atomem vybraných z atomu chloru, fluoru, bromu, jodu, nitroskupiny, aminoskupiny, popřípadě substituované jednou či dvakrát alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupiny, azidoskupiny, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethoxyskupiny, trifluormethylové skupiny; popřípadě substituované aryloxyskupinou nebo heteroaryloxyskupinou;

alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku substituované jedním nebo více halogeny (mimo trifluormethoxy-skupiny); aminoskupiny, která je substituována alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aroylskupinou, arylovou skupinou, fenylsulfonylovou skupinou nebo alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku; alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku substituované jedním nebo více halogeny (mimo trifluormethylové skupiny) nebo alkoxykupinou; fenylsulfonylalkylsulfonylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylsulfonylové části, aminosulfonylové skupiny, kde aminoskupina je popřípadě substituována alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku; CONH₂, ve které aminoskupina je popřípadě substituována alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku;

R₈ je atom vodíku; alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, OR₁₆ nebo NHCOR₁₇, kde R₁₆ je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, formylová skupina, alkanoylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, aroylová nebo aralkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku ve alkylové části a R₁₇ je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupina s 1 až 6 atomy uhlíku, mono- nebo dialkylaminoskupina s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části, aminoskupina, aminoalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, acyloxyalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v jak acyloxylové části tak v alkylové části, alkoxykarbonylalkylová skupina s 1 až 6

části, alkoxykarbonylalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku jak v alkoxylové části tak v alkylové části, arylová skupina nebo heteroarylová skupina;

X je atom kyslíku nebo NR_{18} , kde R_{18} je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku; a skupina R^x je v *cis* nebo *trans* poloze ke skupině R_5 .

Obecně platí, že *cis* sloučeniny obecného vzorce (A) mohou být připraveny z odpovídajících *trans* sloučenin, postupy pro jejich přípravu, které jsou podrobněji popsány v EP-0 126 311, EP-0 376 524, EP-205 292, EP-0 250 077, EP-0 093 535, EP-0 150 202, EP-0 076 075, WO/89/05808, EP-0 350 805, EP-0 277 611, EP-0 277 612, EP-0 337 179, EP-0 339 562, EP-0 355 565, EP-A-415 065 (E. Merck), EP-A-450 415 (Squibb) EP-0 466 131, EP-A-0 482 934, EP-A-0 296 975, JO-2004-791 a WO89/07103.

cis-Sloučeniny obecného vzorce (A) mohou být připraveny postupy, které jsou obecně popsány v EP-A-0 139 992, nebo postupy těmto analogickými.

cis-Sloučeniny obecného vzorce (A) mohou být také připraveny podle postupů popsaných v publikaci G. Burrell a kol., Tet. Letters, 31, 3649-3652 (1990) nebo podle postupů popsaných v publikaci U. Quast and E. Villhauer, Eur. J. Pharmacol., Molecular Pharmacology Section, 245, 165-171 (1993).

Mělo by být uznáno, že racemáty sloučeniny obecného vzorce (A) mohou být rozštěpeny nebo enantiomerně čištěné sloučeniny obecného vzorce (A) mohou být připraveny

Mělo by také být uznáno, že je výhodné, že sloučeniny obecného vzorce (A) mohou být připraveny v žádané enantiomerní formě tak, že se připraví chirálně čistý epoxid, za použití katalyzátorů a za podmínek obecně popsanych v WO91/14694 nebo WO93/17026, a poté se epoxidy převedou na požadovanou sloučeninu obecného vzorce (A), za použití postupů na tomto místě uvedených.

trans sloučeniny obecného vzorce (A) mohou být připraveny podle postupů uvedených v PCT/GB92/01045. Tyto postupy jsou zde začleněny do odkazu. Dále mohou tyto *trans* sloučeniny obecného vzorce (A) připraveny podle postupů, které jsou analogické postupům popsáným v jednom ze zmíněných patentů.

Odkaz se týká zejména EP-A-0 587 645, EP-A-0 673 373, EP-A-0 673 374, EP-A-0 673 248, EP-A-0 674 519, WO95/34545, WO95/34547 a WO95/34546 pro sloučeniny vhodné k použití pro tento vynález.

S výhodou použité sloučeniny v tomto vynálezu jsou *trans*-6-acetyl-4S-(4-fluorbenzoylamino)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-3R-ol, zde dále sloučenina 1 (pro přípravu viz příklad 20 ve WO92/22293), *cis*-6-acetyl-4S-(3-chlor-4-fluorbenzoylamino)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-3S-ol, zde dále sloučenina 2 (pro přípravu viz příklad 17 ve WO95/34545) a *trans*-6-acetyl-4S-(3,5-difluorbenzoylamino)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-3R-ol, zde dále sloučenina 3 (pro přípravu viz příklad 4 ve WO95/34545).

Výše uvedené sloučeniny mohou být použity v léčbě jako farmakologicky přijatelné soli, například hydrochloridy a farmakologicky přijatelné solváty, například hydráty.

Podání savci může být uskutečněno cestou orální, parenterální, sublinguální nebo transdermální.

Množství účinné pro léčbu zde výše popsaných poruch závisí na běžných faktorech, jakými jsou povaha a závažnost poruch a hmotnost savce. Nicméně jednotková dávka bude běžně obsahovat 1 až 5000 mg, vhodně 1 až 500 mg, například množství v rozmezí od 2 do 400 mg, jako je 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200, 300 a 400 mg aktivní sloučeniny. Jednotkové dávky budou běžně podávány jednou či více než jednou za den, například 1, 2, 3, 4, 5 a 6 krát za den, běžněji 1 až 4 krát za den, takže celková denní dávka je normálně v rozmezí, pro dospělého o hmotnosti 70 kg, 1 až 5000 mg, například 1 až 500 mg, to znamená v rozmezí přibližně 0,01 až 15 mg/kg za den, běžněji 0,1 až 6 mg/kg za den, například 1 až 6 mg/kg za den.

Je velmi výhodné, že sloučeninu obecného vzorce (A) lze podávat ve formě prostředku obsahujícího jednotkovou dávku, například jako prostředek s jednotkovou dávkou pro podání perorální, včetně sublinguální, rektální, topické nebo parenterální (hlavně intravenózní).

Takovéto prostředky jsou připraveny smísením a jsou vhodně přizpůsobeny k perorálnímu nebo parenterálnímu podání a jako takové mohou být ve formě tablet, kapslí, kapalných prostředků k perorálnímu použití, prášků, granulí, pastilek, rekonstituovatelných prášků, roztoků

granulí, pastilek, rekonstituovatelných prášků, roztoků injekčních a infuzních nebo suspenzí či čípků. Přípravky, které lze podat perorální cestou, jsou výhodné a z nich zejména tvarované perorální prostředky, protože jsou pro běžné používání pohodlnější.

Tablety a kapsle pro perorální podání jsou většinou předloženy v jednotkové dávce a obsahují běžné excipienty, jako jsou pojící přípravky, plnidla, ředidla, tabletovací přípravky, lubrikační přípravky, přípravky podporující rozpadání, barvidla, ochucovadla a zvlhčující látky. Tablety mohou být povlečeny podle postupů v oboru dobře známých.

Vhodná plnidla, která lze použít, zahrnují celulózu, mannitol, laktózu a ostatní podobné přípravky. Vhodné přípravky podporující rozpadání zahrnují škrob, polyvinylpyrrolidon a deriváty škrobu, jako je natrium-glykolát škrobu. Vhodné lubrikační přípravky zahrnují například stearat hořečnatý. Vhodné farmaceuticky přijatelné zvlhčující látky zahrnují například laurylsulfat sodný.

Tyto pevné prostředky k perorálnímu podání mohou být připraveny běžnými postupy mísení, plnění, tabletování nebo způsoby těmto podobnými. Opakované procesy mísení mohou být použity k dosažení vhodné distribuce aktivní látky v těch prostředcích, ve kterých je použito velké množství plnidel. Tyto postupy jsou samozřejmě v oboru běžné.

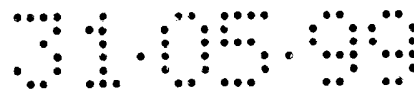
Perorální kapalně prostředky mohou být například ve formě vodných nebo olejových suspenzí, roztoků, emulzí,

před použitím. Tyto kapalně prostředky mohou obsahovat běžné přídavné látky jako jsou suspendující přípravky, například sorbitol, sirup, methylcelulóza, želatina, hydroxyethylcelulóza, karboxymethylcelulóza, gel stearat hlinitý nebo hydrogenované jedlé oleje, emulgační přípravky, například lecithin, monooleatsorbitan nebo arabská guma; nevodná vehikula (která mohou zahrnovat jedlé oleje) například mandlový olej, frakcionovaný kokosový olej, olejové estery jako například estery glycerinu, propylenglykolu nebo ethylalkoholu; konzervační přípravky, jako je methyl- nebo propyl-p-hydroxybenzoat nebo kyselina sorbová, a pokud je to nutné, běžná ochuco-vadla a barvidla.

Perorální prostředky také zahrnují běžné prostředky s trvalým uvolňováním, jako jsou tablety či granule s enterickým povlakem.

Pro parenterální podání jsou připraveny tekuté formy jednotkové dávky, které obsahují sloučeninu a sterilní vehikulum. Sloučenina, v závislosti na vehikulu a koncentraci, může být buď suspendována nebo rozpuštěna. Parenterální roztoky jsou normálně připraveny rozpuštěním sloučeniny ve vehikulu a sterilizováním přes filtr, před plněním do vhodné lékovky nebo ampule a neprodyšným uzavřením. S výhodou jsou do vehikula rozpuštěny také přídavné látky jako lokální anestetikum, konzervační přípravky a pufrující látky. Za účelem zvýšení stability může být prostředek po naplnění do lékovky a po odstranění vody vakuem vymrazen.

Parenterální suspenze jsou připraveny v podstatě stejným způsobem s tím rozdílem, že sloučenina je ve



vehikulu suspendována namísto rozpuštění, a je sterilizována působením ethylenoxidu před suspendací ve sterilním vehikulu. S výhodou je v prostředku zahrnut surfaktant nebo zvlhčující přípravek k usnadnění rovnoměrné distribuce sloučeniny podle přítomného vynálezu.

Podle běžné zvyklosti budou prostředky obvykle provázeny psaným či tištěným návodem pro použití k zamýšlené léčbě.

Tento vynález dále popisuje farmaceutický prostředek pro použití v léčbě a/nebo profylaxi degenerativních onemocnění jako je Huntingtonova chorea, schizofrenie, OCD, neurologické deficity u AIDS, poruchy spánku (včetně poruch cirkadiánního rytmu, insomnie a narkolepsie), tiky (např. Giles de la Tourettův syndrom), traumatické poškození mozku, tinitus, neuralgie, zejména neuralgie trigeminu, neuropatická bolest, bolest zubů, bolest u nádorových onemocnění, nepřiměřená neuronální aktivita vedoucí k neurodystéziím u onemocnění jako diabetes, roztroušená sklerosa (MS) a poruch motorického neuronu, ataxie, svalová rigidita (spasticita) a dysfunkce temporomandibulárního kloubu, který obsahuje sloučeninu obecného vzorce (A), její farmaceuticky přijatelnou sůl či solvát a farmaceuticky přijatelný nosič.

Z dalšího hlediska vynález poskytuje použití sloučeniny obecného vzorce (A), její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu, k výrobě léčiva pro léčbu a/nebo profylaxi degenerativních onemocnění jako Huntingtonovy chorey, schizofrenie, neurologických poruch u AIDS, poruch spánku (včetně poruch cirkadiánního rytmu, insomnie a narkolepsie), tiků (např. Gilles de la Tourettův

AIDS, poruch spánku (včetně poruch cirkadiánního rytmu, insomnie a narkolepsie), tiků (např. Gilles de la Tourettův syndrom), traumatického poškození mozku, tinitu, neuralgie, zejména neuralgie trigeminu, neuropatické bolesti, bolesti zubů, bolesti u nádorových onemocnění, nepřiměřené neuronální aktivity vedoucí k neurodystéziím u onemocnění jako diabetes, roztroušená skleróza (MS) a poruchy motorického neuronu, ataxií, svalové rigidity (spasticity) a dysfunkce temporomandibulárního kloubu.

Tyto prostředky a léčiva mohou být připraveny způsobem zde dříve popsaným.

Tento vynález se zvláště zabývá léčbou neuropatické bolesti a neuralgie trigeminu, zejména použitím *trans*-6-acetyl-4S-(4-fluorbenzoylamino)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-3R-olu (sloučenina 1), *cis*-6-acetyl-4S-(3-chlor-4-fluorbenzoylamino)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-3S-olu (sloučenina 2) a *trans*-6-acetyl-4S-(3,5-difluorbenzoylamino)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-3R-olu (sloučenina 3).

Tento vynález ilustrují následující údaje.

Model na trojklaném nervu u anestezoovaných koček

Kočky byly uvedeny do celkové anestezie α -chloralozou (90 až 100 mg/kg i.v.) a uměle ventilovány vzduchem z místnosti. Teplota jejich těla byla udržována mezi 37 a 38°C. Do tepny stehenní byla zavedena kanyla za účelem sledování krevního tlaku a srdeční frekvence. Arteriální průtok krve byl zaznamenáván Dopplerovou

stereotakticky zavedeny do každého z ganglií obou trojklaných nervů. Poté byl podán guanethidin (3 mg/kg i.v.) a 45 min bylo ponecháno na stabilizaci. Stimulace (2 mA, 10 Hz po dobu 2 min) ganglia trojklaného nervu na stejné straně jako společná karotida, ze které byl měřen průtok krve, vedla ke zvýšení krevního průtoku a ke snížení cévního odporu karotidy. Schopnost léčiv podaných intravenózně ovlivňovat tuto odpověď byla využita ke stanovení jejich účinků na trigeminovaskulární systém.

Intravenózní podání sloučeniny 1 (n = 3) nebo sloučeniny 2 (n = 4) rychlostí 3,4 $\mu\text{mol/h}$ vedlo k signifikantní inhibici TGN-navozeného snížení cévního odporu karotidy za 4 hodiny (tabulka 1).

Intraduodenální podání sloučeniny 1 (n = 3) nebo sloučeniny 2 (10 mg/kg) také vedlo k významnému snížení TGN-navozené redukce cévního odporu karotidy za 3 hodiny (tabulka 2).

Tabulka 1

Účinky kontinuálního intravenózního podávání sloučeniny 1 a sloučeniny 2 na TGN-navozenou redukci cévního odporu karotidy u anestezované kočky

	n	% změny v TGN-snížení cévního odporu karotidy za 4 hodiny po kontinuální i.v. infuzi (střední hodnota ± směrodatná odchylka)
Kontrola (3,4 μmol/h)	4	11,6 ± 8,6
Kontrola (11 μmol/h)	3	15,7 ± 10
Sloučenina 1 3,4 μmol/h	3	-29,1 ± 3,7*
Sloučenina 2 3,4 μmol/h	4	-30,0 ± 6,6*
Sloučenina 2 11 μmol/h	4	-21,8 ± 14*

*P<0,05

Tabulka 2

Účinky intraduodenálního podání sloučeniny 1 nebo 2 (10 mg/kg) na TGN-navozenou redukci cévního odporu karotidy u anestezované kočky

	n	% změny v TGN-navozené redukci cévního odporu karotidy za 3 hodiny (střední hodnota ± směrodatná odchylka)
Kontrola (labrosol)	3	30,6 ± 12,2
Sloučenina 1 (labrasol)	3	-43 ± 12,9*
Kontrola (methylcelulóza)	2	6,8
Sloučenina 2 (methylcelulóza)	2	-69

*P<0,05

Sloučenina 3 měla zjevné účinky na TGN stimulací navozené redukce cévního odporu karotidy u anestezované kočky ošetřené guanethidinem. V nepřítomnosti léčby tímto lékem, vedla TGN stimulace obvykle k přibližně 40 až 50% snížení cévního odporu karotidy, což bylo možné opakovat v 30 minutových intervalech. Za 2 hodiny po podání, vedl intraduodenální bolus sloučeniny 3 (10 mg/kg) k 77% (n = 4) inhibici odpovědi zprostředkovaných trojklaným nervem,

Levý nerv sedací byl u anestezoovaných krys obnažen a dorsálních 50 až 60 % nervu bylo podvázáno, jak popsal Seltzer a kol., Pain, 43, 205- 218 (1990). Chirurgická rána byla potom zavřena a zvířatům poskytnut čas ke zotavení. Termální nocicepce byla měřena prostřednictvím zpoždění odstranění zadní tlapky ze zdroje infračerveného světla, jednak před operací (8 dní a 1 den před operací) a v pravidelných intervalech po podvázání nervu.

Sloučeniny byly podávány jako jedna dávka nebo jako opakované dávky, případům navozené hyperalgezie, většinou 14 dní po podvázání nervu. Sloučeniny byly podány jako prostředek buď perorální nebo systémový a změny v termální nocicepci byly zaznamenávány po dobu 40 dnů.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

PV 1999 - 929

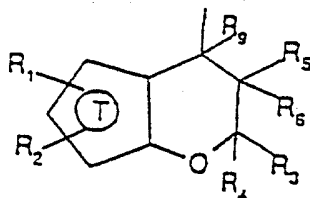
1. Farmaceutický prostředek pro léčbu a/nebo profylaxi degenerativních chorob, jako Huntingtonovy chorey, schizofrenie, neurologických poruch u AIDS, poruch spánku (včetně poruch cirkadiánního rytmu, insomnie a narkolepsie), tiků (například syndromu Giles de la Touretteova), traumatického poškození mozku, tinitu, neuralgie, zejména neuralgie trigeminu, neuropatické bolesti, bolesti zubů, bolesti u nádorových onemocnění, nepřiměřené neuronální aktivity vedoucí k neurodystéziím u chorob jako diabetes, roztroušená skleróza (MS) a poruchy motorického neuronu, ataxií, svalové rigidity (spasticity) a dysfunkce temporomandibulárního kloubu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce (A)



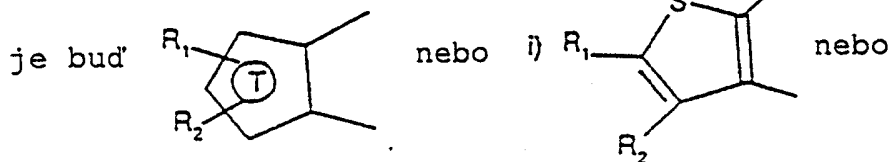
ve kterém

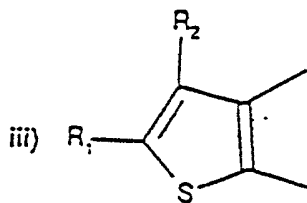
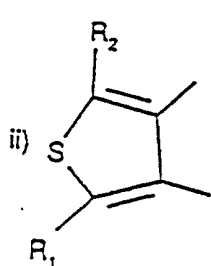
P je kruhový systém zvolený z následujících:

a)



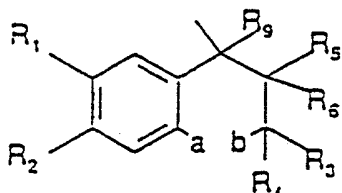
kde





a ostatní proměnné jsou takové, jak je definováno níže:

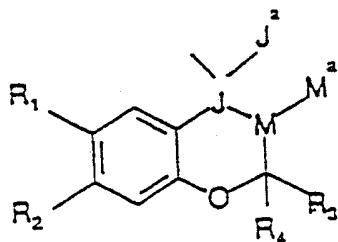
b)



kde buď a i b společně představují vazbu nebo CH_2 , nebo a i b společně představují karbonylovou skupinu, skupinu $\text{C}=\text{NOR}^{\text{F}}$, CHOR^{F} nebo $\text{COC(O)R}^{\text{F}}$

kde R^{F} je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku; nebo

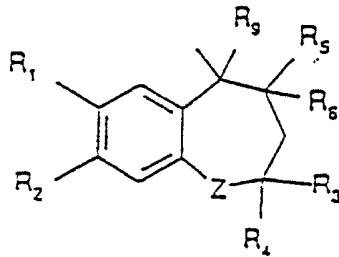
c)



kde buď je J atom dusíku a J^{a} je volný elektronový pár, M je atom uhlíku a M^{a} je R_5 ; nebo

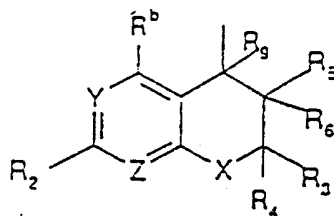
J je atom uhlíku a M je atom dusíku a J^a a M^a jsou atom vodíku; nebo

d)



kde Z je atom kyslíku nebo CH₂;

e)



kde buď Y je atom dusíku a R₂ je atom dusíku, nebo Y je C-R₁;

kde buď jeden z R₁ a R₂ je atom vodíku a druhý je vybrán ze skupiny, která zahrnuje atom vodíku, cykloalkylovou skupinu s 3 až 8 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě přerušenu atomem kyslíku nebo substituovanou hydroxyskupinou, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo substituovanou aminokarbonylovou skupinu, alkylní karbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylní karbonyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nitroskupinu, kyanoskupinu, atom halogenu,

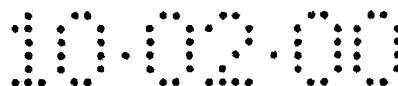
trifluormethylovou skupinu, CF_3S a skupinu $\text{CF}_3\text{-A-}$,

kde A je $-\text{CF}_2-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2-$, $\text{CH}(\text{OH})$, SO_2 , SO , $\text{CH}_2\text{-O}$,
nebo CONH ,

nebo skupinu $\text{CF}_2\text{H-A}'-$,

kde A' je atom kyslíku, atom síry, SO , SO_2 , CF_2 nebo
 CFH ,

trifluormethoxyskupinu, alkylsulfinylovou skupinu s
1 až 6 atomy uhlíku, perfluoralkylsulfonylovou
skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou
skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyulfinylovou
skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyulfonylovou
skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylovou skupinu,
heteroarylovou skupinu, arylkarbonylovou skupinu,
heteroarylkarbonylovou skupinu, fosfonoskupinu,
arylkarbonyloxyskupinu, heteroarylkarbonyloxy-
skupinu, arylsulfinylovou skupinu,
heteroarylsulfinylovou skupinu, arylsulfonylovou
skupinu, heteroarylsulfonylovou skupinu, ve kterých
jakákoliv aromatická část je popřípadě
substituována, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6
atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonyl-
aminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové
části, alkylthiokarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy
uhlíku v alkylové části, alkoxythiokarbonylovou
skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části,
alkylthiokarbonyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku
v alkylové části, 1-merkptoalkylovou skupinu s 2 až
7 atomy uhlíku, formylovou skupinu nebo
aminosulfinylovou skupinu, aminosulfonylovou skupinu
nebo aminokarbonylovou skupinu, kde jakákoliv jejich



aminová část je popřípadě substituována jednou nebo dvěma alkylovými skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo alkylsulfonylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfonylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy-sulfonylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxy-sulfonylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo ethylenylovou skupinu terminálně substituovanou alkylkarbonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, nitroskupinu nebo kyanoskupinu, nebo $-C(C_{1-6} \text{ alkyl})NOH$ nebo $-C(C_{1-6} \text{ alkyl})NNH_2$;

nebo jeden z R_1 a R_2 je nitroskupina, kyanoskupina nebo alkylkarbonylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, a druhý je halogen, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, methoxyskupina nebo aminoskupina popřípadě substituovaná jednou nebo dvěma alkylovými skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkanoylovou skupinou s 2 až 7 atomy uhlíku;

nebo R_1 a R_2 dohromady jsou $-(CH_2)_4-$; $(CH_2)_xCO(CH_2)_y$,

kde x je 0 až 3 a

y je 0 až 3

s podmínkou, že $x + y$ je nejméně $2x$;

nebo $-CH=CH-CH=CH-$; nebo tvoří popřípadě substituovaný triazolový nebo oxadiazolový kruh, nebo dohromady tvoří skupinu $CONR^cCO$, kde R^c je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, aralalkylová nebo heteroarylalkylová skupina;

Z je atom dusíku pouze v případě, kdy Y je $C-R_1$ nebo Z je



$C-R^a$, pokud Y je atom dusíku nebo $C-R_1$; kde R^a je atom vodíku, atom halogenu nebo nitroskupina; alkylkarbonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku; aralkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, arylalkenylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkenylové části, heteroarylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo heteroarylalkenylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkenylové části;

R^b je atom vodíku, atom halogenu, nitroskupina; alkylkarbonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku; kde jakákoliv část arylová nebo heteroarylová nebo alkylová napojená na R^a nebo R^b , je popřípadě substituována;

jeden z R_3 a R_4 je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, a druhý je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, CF_3 nebo CH_2X^a ,

kde X^a je atom fluoru, chloru, bromu, jodu, alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupina, alkylkarbonyloxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, -S-alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupina, aminoskupina popřípadě substituovaná jednou či dvěma alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku; kyanoskupina nebo alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části,

nebo R_3 a R_4 dohromady jsou polymethylenová skupina s 2 až 5 atomy uhlíku popřípadě substituovaná alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku;

R_5 je alkylkarbonyloxyskupina s 1 až 6 atomy uhlíku v

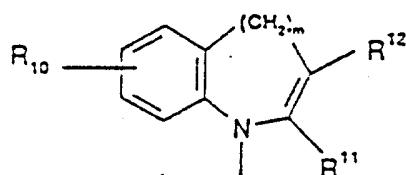
alkylové části, benzoyloxyskupina, ONO_2 , benzyloxy-
skupina, fenoxyskupina nebo alkoxykupina s 1 až 6
atomy uhlíku, a

R_6 a R_9 jsou atom vodíku nebo

R_5 je hydroxyskupina a

R_6 a R_9 jsou nezávisle atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až
2 atomy uhlíku;

R^x je (a)



kde

R_{11} a R_{12} jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku, alkylové
skupiny, halogenalkylové skupiny, cykloalkylové
skupiny, aralkylové skupiny, kyanoskupiny, nitro-
skupiny, COR_{13} , CONHR_{13} , $\text{CONR}_{13}\text{R}_{14}$ nebo halogenu,

kde R_{13} a R_{14} jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku,
alkylové skupiny, halogenalkylové skupiny, arylové
skupiny, aralkylové skupiny, cykloalkylové skupiny nebo
(cykloalkyl)alkylové skupiny;

R_{10} je atom vodíku, alkylová skupina, halogenalkylová
skupina, cykloalkylová skupina, O-R_{15} , kyanoskupina,
nitroskupina, CF_3 , atom halogenu, S-alkylová skupina,



COR₁₅, COOR₁₅, NR₁₅COalkylová skupina nebo OCOalkylová skupina,

kde R₁₅ je atom vodíku, alkylová skupina, halogenalkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina nebo (cykloalkyl)alkylová skupina;

m je 0 nebo 1;

nebo (b) R* je R₈-N-CO-R₇ skupina,

i

kde R₇ je heteroarylová nebo fenylová skupina; přičemž obě z nich jsou popřípadě substituovány jednou nebo vícekrát nezávisle na sobě skupinou nebo atomem, které jsou vybrány z atomu chloru, fluoru, bromu, jodu, nitroskupiny, aminoskupiny popřípadě substituované jednou či dvakrát alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupiny, azidoskupiny, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethoxyskupiny, trifluormethylové skupiny; popřípadě substituované aryloxyskupiny nebo heteroaryloxyskupiny; alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku substituované jedním nebo více halogeny mimo trifluormethoxyskupiny; aminoskupiny, která je substituována alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aroylskupinou, arylovou skupinou, fenylsulfonylovou skupinou nebo alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku; alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku substituované jedním nebo více halogeny mimo trifluormethylové skupiny nebo alkoxykupinou; fenylsulfonylalkylsulfonylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, aminosulfonylové skupiny, kde aminoskupina je popřípadě substituována alkylovou



skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku; CONH_2 , ve které aminoskupina je popřípadě substituována alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku;

R_8 je atom vodíku; alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, OR_{16} nebo NHCOR_{17} ,

kde R_{16} je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, formylová skupina, alkanoylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, aroylová nebo aralkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku ve alkylové části a

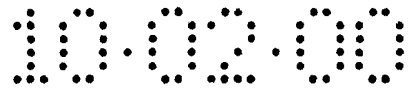
R_{17} je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupina s 1 až 6 atomy uhlíku, mono- nebo dialkylaminoskupina s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části, aminoskupina, aminoalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, acyloxyalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v jak acyloxylové části tak v alkylové části, alkoxykarbonylalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku jak v alkoxylové části tak v alkylové části, arylová skupina nebo heteroarylová skupina;

X je atom kyslíku nebo NR_{18} ,

kde R_{18} je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku; a skupina

R^* je v *cis* nebo *trans* poloze ke skupině R_5 ,

nebo její farmakologicky přijatelnou sůl nebo solvát, a farmaceuticky přijatelný nosič.



2. Použití sloučeniny obecného vzorce (A) podle nároku 1 nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu, k výrobě léčiva pro léčbu a/nebo profylaxi degenerativních onemocnění, jako je Huntingdonova chorea, schizofrenie, neurologické deficity u AIDS, poruchy spánku (včetně poruch cirkadiánního rytmu, insomnie a narkolepsie), tiky (například Giles de la Touretteův syndrom), traumatické poškození mozku, tinitus, neuralgie, zejména neuralgie trigeminu, neuropatická bolest, bolest zubů, bolest u nádorových onemocnění, nepřiměřená neuronální aktivita vedoucí k neurodystéziím u onemocnění jako diabetes, roztroušená skleróza (MS) a poruchy motorického neuronu, ataxie, svalová rigidita (spasticita) a dysfunkce temporomandibulárního kloubu.

3. Prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je pro léčbu neuralgie trigeminu.

4. Použití podle nároku 2 pro léčbu neuralgie trigeminu.

5. Prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je pro léčbu neuropatické bolesti.

6. Použití podle nároku 2 pro léčbu neuropatické bolesti.

7. Prostředek podle nároku 1, 3 nebo 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučeninou obecného vzorce (A) je *trans*-6-acetyl-4S-(4-fluorbenzoylamino)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-3R-ol, *cis*-6-acetyl-4S-(3-chlor-4-fluorbenzoylamino)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-3S-ol nebo *trans*-6-acetyl-4S-(3,5-difluorbenzoylamino)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-3R-ol nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

8. Použití podle nároku 2, 4 nebo 6, kde sloučeninou obecného vzorce (A) je *trans*-6-acetyl-4*S*-(4-fluorbenzoylamino)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2*H*-1-benzopyran-3*R*-ol, *cis*-6-acetyl-4*S*-(3-chlor-4-fluorbenzoylamino)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2*H*-1-benzopyran-3*S*-ol nebo *trans*-6-acetyl-4*S*-(3,5-difluorbenzoylamino)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2*H*-1-benzopyran-3*R*-ol nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.