

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 02.04.2002

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 05.04.2001

(31) Číslo prioritní přihlášky: 2001/281380

(33) Země priority: US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 17.12.2003  
(Věstník č. 12/2003)

(86) PCT číslo: PCT/IB02/01137

(87) PCT číslo zveřejnění: WO02/085897

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 2013

(13) Druh dokumentu: A3

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

C 07 D 409/14 A 61 P 17/00  
C 07 D 401/04  
A 61 K 31/4523  
A 61 K 31/381  
A 61 K 31/4178  
A 61 P 25/00  
A 61 P 37/00  
A 61 P 29/00

(71) Přihlašovatel:

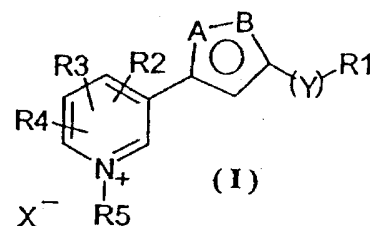
TORRENT PHARMACEUTICALS LTD., Ahmedabad,  
IN;

(72) Původce:

Sankaranarayanan Alangudi, Ahmedabad, IN;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,  
14000;



(54) Název přihlášky vynálezu:

**Heterocyklické sloučeniny pro léčení  
vaskulárních diabetických komplikací a  
komplikací souvisejících se stářím**

(57) Anotace:

Předkládané řešení se týká nové třídy heterocyklických sloučenin s pětičlenným kruhem obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelných solí, kde A a B jsou nezávisle NH, NR<sub>6</sub>, S, O nebo C za vzniku heterocyklického kruhového systému. Řešení se také týká postupu přípravy těchto sloučenin a jejich terapeutických a kosmetických aplikací, zejména při léčbě diabetických a se stárnutím souvisejících vaskulárních komplikací. Sloučeniny podle řešení působí trojnásobnou funkcí spočívající ve štěpení AGE, konečných produktů pokročilé glykace, inhibici AGE zachycování volných radikálů, což je činí nejvhodnější při různých terapeutických a kosmetických aplikacích. Řešení se také týká farmaceutických a kosmetických prostředků, obsahujících tyto sloučeniny a způsobu léčby chorob způsobených akumulací AGE nebo volných radikálů v tělesných buňkách.

Heterocyklické sloučeniny pro léčení vaskulárních diabetických komplikací a komplikací souvisejících se stárnutím

#### Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nové třídy heterocyklických sloučenin s pětičlenným kruhem a jejich použití při léčbě diabetu a příbuzných nemocí. Zejména se předkládaný vynález týká sloučenin této řady, způsobu jejich přípravy, farmaceutických prostředků které je obsahují a jejich použití při léčbě komplikací diabetu mellitus. Sloučeniny této řady vykazují štěpící a inhibiční aktivitu vůči AGE, což je podstatné pro léčbu diabetických a se stárnutím souvisejících vaskulárních a neurovaskulárních komplikací, mezi které patří onemocnění ledvin, nervové poškození, ateroskleróza, retinopatie, zánětlivé choroby, imunologické choroby, oxidační stres a dermatologické a kosmetické indikace.

Vynález se také týká způsobu změny zabarvování zubů pocházejících od neenzymatického hnědnutí v ústní dutin, které zahrnuje podávání takového množství těchto sloučenin, které je účinné změnit předem vytvořené glykolysační zesíťování.

Tyto sloučeniny také vykazují aktivitu pro zachycování volných radikálů a proto jsou užitečné pro léčbu, vedle kosmetických aplikací, nemocí způsobených volnými radikály.

#### Dosavadní stav techniky

Trojnásobná funkce spočívající v zachycování volných radikálů, štěpení AGE a inhibici AGE těchto sloučenin může být účinně využita v kosmetických přípravcích, které jsou schopné zastavit a zpětně vrátit stárnutí kůže, které je výsledkem zvýšené akumulace konečných produktů pokročilé glykace (AGE) na kožních proteinech a poškození světlem působením volných radikálů. Vynález se dále týká prostředku a metody zachycování volných radikálů z tělesných buněk.

Maillard v roce 1912 zjistil, že redukující cukry, jako je glukóza a ribóza reagují s proteiny za vzniku hnědých pigmentů. Další studie ukázaly, že jde o ireversibilní neenzymatickou reakci, která se vyskytuje v některých přirozených systémech, mezi které patří skladované potraviny. K Millardově reakci dochází ve dvou stupních, časném a pokročilém. Na počátku proteiny reagují s glukózou za vzniku stabilních Amadoriho produktů, které následně zesílují za vzniku konečných produktů pokročilé glykace (AGE). Ve většině případů je tvorba AGE doprovázena také hnědnutím proteinů a zvýšením fluorescence.

U diabetu, kde je hladina glukózy významně vyšší než normální hladina, reakce glukózy s několika proteiny, jako je hemoglobin, oční krystalický protein a kolagen, vede ke vzniku AGE, což je dále zodpovědné za komplikace souvisejícími s diabetem, jako je nefropatie, mikroangiopatie, endoteliální dysfunkce a další orgánové dysfunkce. Navíc je oslabena také aktivity několika růstových faktorů, jako je růstový faktor bazických fibroblastů. AGE produkty, na rozdíl od normálních proteinů v tkáni mají nižší rychlost přeměny a doplňování. Bylo popsáno, že AGE produkty mohou skutečně vyvolávat komplexní imunologickou reakci zahrnující RAGE receptory (receptor konečných produktů pokročilé glykace) a aktivaci několika neúplně definovaných imunologických procesů. Bylo dokumentováno, že diabetes s důkazem mikroangiopatie a makroangiopatie vykazuje také důkaz oxidačního stresu, jehož mechanismus nebyl objasněn.

In vitro tvorba AGE může být studována v laboratoři inkubováním redukujících cukrů, jako je ribóza nebo glukóza s hovězím sérovým albuminem. Tvorba AGE může být detekována zvýšením fluorescence nebo zvýšením zkřížené reaktivity s anti-AGE protilátkami. Zdá se, že zvýšení fluorescence předchází tvorbě AGE specifických antigenových epitopů. Toto zvýšení fluorescence se používá jako monitor zvýšené tvorby AGE in vitro (Brownlee M a kol., Science 1986; 232: 1629-1632). Vedle zvýšení fluorescence je jedním z nejdůležitějších znaků in vitro tvorby AGE tvorba antigenních epitopů, které jsou specifické pro AGE a ne pro přírodní proteiny. Je tedy možné zvýšit protilátky proti konečným produktům pokročilé glykace jednoho proteinu a použít je pro detekování tvorby AGE v jiných proteinech. To slouží jako analytický nástroj při výzkumu

AGE.

Díky klinickému významu tvorby AGE bylo pro diagnózu, prevenci nebo reverzi tvorby AGE v těle použito mnoho přístupů. Tvorba AGE by mohla být inhibována reakcí s produktem časně glykosylace, což vede k originální reakci mezi cílovým proteinem a glukózou. O inhibici se předpokládá, že k ní dochází reakcí mezi inhibitorem a časným glykosylačním produktem, což přerušuje následnou reakci glykosylovaného proteinu s dalším proteinovým materiálem za vzniku zesíťovaného produktu posledního stupně. Sloučeniny, jako je aminoguanidin, působí tak, že tímto mechanismem inhibují tvorbu AGE.

Tvorba AGE na dlouhověkových proteinech souvisí také se zesíťováním těchto proteinů. Bylo ukázáno, že zesíťování proteinů odvozené ode AGE je štěpeno takovými sloučeninami, jako je N-fenylacetylthiazoliniumbromid (PTB), který reaguje a štěpí kovalentní zesíťování proteinů odvozené od AGE (Vasan a kol., Nature 1996; 382: 275-278; US patent 3 853 703, datum patentu: 29.12 1998). Očekává se, že mechanismus snižování obsahu AGE v tkáních probíhá relativně rychle, na rozdíl od aminoguanidinu, který působí pomalu jeho velmi přirozeným mechanismem působení.

Sloučeniny, které štěpí AGE nebo inhibují AGE jsou primárně důležité v terapeutických aplikacích, jak je uvedeno dále:

#### Činidla štěpící AGE

Sloučeniny, které mohou štěpit akumulovaný AGE se mohou použít jako léčiva pro léčbu diabetických komplikací a nemocí souvisejících se stárnutím způsobených akumulací AGE.

Sloučeniny, které mohou inhibovat akumulaci AGE štěpením AGE se mohou použít jako léčiva pro zastavení zhoršení nemocí, jako je diabetes a komplikace související se stárnutím způsobené akumulací AGE.

### Inhibitory AGE

Sloučeniny, které mohou inhibovat akumulaci AGE inhibicí tvorby AGE se mohou použít jako léčiva pro nemoci, jako je diabetes a nemoci souvisejících se stárutím způsobených akumulací AGE.

Nekontrolovaná tvorba AGE in vivo, jako v nemocích příbuzných diabetu může vést k vážnému fyziologickému poškození. Například při diabetické neuropatii a retinopatii funkční integrita bariéry kapilárních stěn a vnitřní krevní bariéry sítnice jsou defektní, jak bylo prokázáno abnormálním připojením endotelu k základní membráně. Tento defekt je přímým následkem síťování strukturních proteinů glykací. Etiologie diabetických neurovaskulárních nemocí a rovněž imunologických nemocí je tvorba AGE. Má se za to, že inhibice tvorby AGE nebo štěpení současného AGE by bylo prospěšné u řady nemocí, včetně nefropatie, neuropatie, aterosklerózy a dermatologických chorob.

Studie demonstrovaly pozitivní účinky činidel, které štěpí AGE, jako jsou studie na kardiovaskulární komplikace související se stárutím stav, který je urychlován při diabetických podmínkách (Wolffenbuttel a kol., 1998).

V dalším farmakologickém přístupu na regulaci úrovně AGE v tkáních, zejména v tkáních, kde je AGE již akumulován na úrovni, které jsou zodpovědné na subklinickou nebo klinickou patologii, se ukázalo být účinné podání činidel, které zvrátí nebo štěpí AGE. V US patentu č. 5 656 261 a 5 853 703 jsou popsána činidla a metody, které zvrátí (nebo štěpí) tvorbu AGE in vitro a in vivo.

Několik úspěšných terapeutických přístupů bylo dosaženo blokováním akumulace AGE in vivo. Jeden přístup, prokázaný US patentem č. 4 758 853 se týká inhibice tvorby AGE z jeho prekurzorů, podáním činidel, jako je aminoguanidin a příbuzné sloučeniny.

Jak bylo ukázáno ve shora uvedených citacích sloučeniny, které blokují tvorbu

AGE nebo štěpí AGE jsou logicky ve vztahu k léčbě chorob vztažených k AGE, jako je diabetická nefropatie, neuropatie a ateroskleróza, dermatologické choroby, neenzymatické hnědnutí ústní dutiny, endoteliální nebo jiné orgánové dysfunkce a poškození růstu.

Vztah mezi nástupem AGE u různých chorob byl také popsán v různé literatuře, diskutované dále.

Souvislost mezi tvorbou konečných produktů pokročilé glykace (AGE) a nefropatií je dobře popsána v několika výzkumných publikacích. Beisswenger (1995) ukázal, že koncentrace AGE u lidských diabetických subjektů odpovídá časnému projevu renálních onemocnění. Makita a spol. (1991) ukázal, že zvýšení AGE peptidů souvisí s nástupem renální dysfunkce. Shora uvedené citace jasně ukazují, že AGE je zásadní příčinou diabetické nefropatie. Yamauchi (1997) ukázal, že prevence tvorby AGE aminoguanidinem inhibuje vývoj diabetické nefropatie. Je také ukázáno, že podávání aminoguanidinu zlepšuje zesílení glomerulární bazální membrány diabetických krys (Ellis 1991). Je také ukázáno, že aminoguanidin zesiluje vzestup albuminurie u pokusných diabetických krys (Soulis-Liparota, 1991).

Je také uvedeno, že AGE indukuje expresi vaskulárního endoteliálního růstového faktoru v retinálních Mullerových buňkách (Hirata 1997, Murata 1997) a může tedy podporovat nitrooční neovaskularizaci u diabetické retinopatie. Bylo ukázáno, že aminoguanidinové léčení zpožďuje progresi diabetické retinopatie u krysího modelu (Hammes 1991, Hammes 1994, Roufail 1998).

Bylo také ukázáno, že aminoguanidinové léčení zlepšuje rychlost nervové vodivosti u diabetických krys (Kihara 1991, Miyauchi 1996 a Yagihashi 1992).

Bucala (1996) rozsáhle shrnul různé aspekty vývoje aterosklerózy. Konstatoval, že hromadění AGE může spustit řadu buněčných událostí, jako je buněčný oxidační stres, exprese adhezních molekul, endoteliální transmigrace monocytů atd.,

a že tyto události mohou vést k ateroskleróze. Kirsstein (1990) ukázal, že i) AGE proteiny vytvořené in vitro a in vivo jsou chemotaktické pro lidské krevní monocyty, ii) subendoteliální AGE může indukovat migraci monocytů přes neporušené endothelium a iii) interakce monocytu s matricí obsahující AGE vede k indukci růstového faktoru pocházejícího z destiček.

Lze tedy uzavřít, že AGE, po interakci s endoteliálními buňkami prostřednictvím jeho receptoru RAGE, aktivuje jaderný faktor Kappa B a indukuje různé geny exprimující adhezní molekuly. Interakce AGE-endothelium také zvyšují oxidační stres, iniciují migraci monocytů, blokují endoteliální oxid dusičný a stimuluje angiogenezi. Všechny tyto stavy vedou k takovým stavům, jako je ateroskleróza.

Mezi další dysfunkce vyžadující nižší tkáňový AGE patří hypertenze, restenóza, abnormální tkáňový odpor v peritoneální dialýze, dysfunkce erekce a Alzheimerova choroba. A podobně naopak, neenzymové zesíťování strukturních proteinů, jako je kolagen, vede k zvýšené měkkosti artérií a snižuje arteriální poddajnost a roztažnost. Skutečně se uvádí, že léčení ALT-711 štěpením AGE převrací diabetem indukované zvýšení arteriální měkkosti a zlepšuje arteriální poddajnost (Wolffenbutel 1998). Aronson a spol. (1996) shrnuli úlohu AGE při podpoře vyrovnání zánětlivých buněk a proliferace hladkých svalů a navrhuji, že to je pravděpodobně důvod pro větší restenózu, abnormální tkáňový odpor v peritoneální dialýze u diabetických pacientů.

Seftel (1997) ukázal významné zvýšení pentosidinu v tkáni penisu diabetických pacientů při srovnání s nediabetickými. Spekulovali o mechanismu dysfunkce erekce vyvolané AGE regulací indukovatelného oxidu dusičného a snížením endoteliálního oxidu dusičného v tkáni penisu.

Vitek a spol. (1994) popsali, že beta amyloidní peptidy ( $\beta$ AP) za normálních fyziologických podmínek pomalu agregují, zatímco AGE modifikované  $\beta$ AP vykazovaly mnohem rychlejší agregaci. Počet plaků se v souvislosti s neuronovou degenerací zvýšil s poklesem poznávání u Alzheimerovy choroby. Agregovaný, ale ne monomerní  $\beta$ AP je

aktivně neurotoxický. Interference s procesem, kterým tvorba AGE zvyšuje agregaci  $\beta$ AP, nebo inhibici tvorby AGE nebo léčba štěpením AGE bude poskytovat nové terapeutické možnosti snížením patofyziologických změn souvisejících s Alzheimerovou chorobou.

Inhibitory/činidla štěpící AGE by tedy mohly být užitečné při snižování agregace  $\beta$ AP, což vede k předcházení/léčení Alzheimerova onemocnění.

Li a spol. (1966) poskytly důkaz o vzájemném vztahu mezi dvěma klíčovými projevy fyziologického stárnutí kardiovaskulárního a renálního systému u krys a spontánním biochemickém procesu souvisejícím se stářím nazvaným pokročilá glykace, o němž se věří, že přispívá k progresivnímu poškození tkání a selhání orgánů. V jejich studiích bylo nalezeno, že aminoguanidin významně zabraňuje poškození tkání jako výsledek tvorby AGE. Bylo zjištěno, že nižší koncentrace u krys, jako výsledek podání aminoguanidinu, zachovává obecně uspokojivější úroveň kardiovaskulární a renální funkce, jak je zjevné obecně zdravějším stavem starých krys, které byly ošetřeny aminoguanidinem, ve srovnání s kontrolní skupinou stejného stáří a váhy. Inhibitory AGE by tedy mohly být užitečné při předcházení poruch souvisejících se stárnutím.

Reakce neenzymatického hnědnutí, které se vyskytuje v ústní dutině, vede k zabarvení zubů. Bylo popsáno, že protiplaková činidla, jako je chlorhexidin, urychlují reakci neenzymatického hnědnutí a dále zbarvování zubů (Nordbo: *J. Dent. Res.* 1979, 58, 1429.). Nordbo navrhl, že chlorhexidin vede k zabarvení zubů dvěma způsoby: za prvé zvýšením tvorby povlaku, který obsahuje více aminových skupin, a za druhé katalýzou Maillardovy reakce vedoucí k zabarveným produktům.

Schopnost inhibitorů neenzymatického hnědnutí zabránit zbarvování proteinu na povrchu, jako k tomu dochází na povrchu zubů, bylo ukázáno na in vivo pokusech v US patentu č. 5 137 916 a v US patentu č. 5 272 176.

Bylo nárokováno, že sloučeniny, které mají schopnost inhibovat nebo převracet



AGE, jsou užitečné pro inhibování nebo převrácení zabarvení zubů pocházející z neenzymatického hnědnutí v ústní dutině (US patent č. 5 272 176 a US patent č. 5 853 703).

Všechny tyto důkazy poukazují na obecný základní mechanismus patofyziologických stavů souvisejících s diabetem a na to, že jde o tvorbu konečných produktů pokročilé glykace. Jakmile se zvýší celkový AGE v tkáni, zvýší se také nástup intenzity patologických příznaků. Na druhé straně, jestliže množství AGE je regulováno takovými sloučeninami, jako je aminoguanidin, zabraňuje se rovněž progresi onemocnění. V předloženém vynálezu je popsána inhibice konečných produktů pokročilé glykace.

Renální nemoc je hlavní příčinou smrti a disability u diabetu. Chronická dialýza a renální transplantace jsou zcela běžné u pacientů s renálním selháním v důsledku diabetu. Peritoneální dialýza (PD) pracuje na stejném principu jako hemodialýza, ale krev je čištěna uvnitř těla, nikoli v zařízení. Hlavní rozdíl ve formulacích pro peritoneální dialýzu ve srovnání s hemodialýzou spočívá v množství použitých vyšších koncentrací glukózy jako osmotického činidla (1,5, 2,5 nebo 4,25 g/dl. Tvorba vysoké koncentrace glukózy u lidí je spojena se zvyšující se tvorbou konečných produktů pokročilé glykace (AGE), které poškozují funkci orgánů. AGE přispívá k vývoji abnormálních fibrózních tkání a snižuje schopnost peritoneu filtrovat kapaliny, což vede k selhání postupu PD.

Sloučeniny, které mohou měnit obsahy AGE v tkáních by mohly být užitečné k zabránění tomuto postupu a dalších lékařských komplikací vznikajících z tvorby AGE. Použití činidla, které štěpí AGE nebo inhibitoru AGE v dialýzní tekutině by mohlo inhibovat tvorbu abnormální fibrózní tkáně a tím usnadňovat postup peritoneální dialýzy. Podle toho, sloučeniny podle vynálezu se mohou použít k přípravě dialýzní tekutiny pro peritoneální dialýzu diabetických pacientů.

Při snížení poškození tkání v důsledku AGE se očekává reverze těchto podmínek, zatímco předcházení nahromadění až do kritické hmotnosti by mohlo zabránit tomu, aby došlo k výskytu tohoto stavu. Tyto stavy jsou uvedeny dále:

- a. vaskulární a neurovaskulární komplikace,
- b. nefrologická choroba,
- c. neurologická choroba,
- d. ateroskleróza,
- e. retinální choroba,
- f. dermatologická choroba,
- g. neenzymatické hnědnutí orální dutiny,
- h. endotheliální nebo jiná orgánová dysfunkce,
- i. poškození růstu,
- j. zánětlivá choroba,
- k. imunologická choroba,
- l. oxidační stres,
- m. diabetické komplikace a komplikace související se stářím,
- n. Alzheimerova nemoc,
- o. restenóza, abnormální tkáňový odpor při peritoneální dialýze a
- q. erektilní dysfunkce.

Sloučeniny vykazující aktivitu ke štěpení/inhibici AGE mohou být užitečné také v kosmetice.

Zdraví, pružnost a mladistvý vzhled kůže závisí, mimo jiné věci, na několika klíčových skupinách biologických molekul. Klíčovými molekulami kůže jsou kolagen a elastin. Kolagen je protein, který tvoří strukturní mříž, která drží ostatní struktury kůže. Poskytuje kůži její pevnost a trvanlivost. Jako jakýkoliv jiný protein kolagen sestává z aminokyselin. Je však neobvykle bohatý na několik specifických aminokyselin: prolin, hydroxyprolin, lysin a glycin. Elastin je také protein, schopný většího protahování než kolagen a napomáhá udržovat pružnost a elasticitu kůže. Obsahuje dvě speciální aminokyseliny: desmosin a izodesmosin. Jestliže jak elastin tak kolagen jsou v nedostatku nebo poškozené, kůže ztrácí svůj tvar po napnutí nebo přeložení, což vede k vráskám a průhybům obličeje, ke kterým dochází během procesu stárnutí.

Nejmodernější teorie stárnutí se soustředily na představu, že zhoršení související se stárnutím existuje primárně díky strukturním a funkčním modifikacím buněčných složek. Běžné populární hypotézy jsou volně radikálová, glykační a Maillardova teorie stárnutí. První hypotéza předpokládá, že účinky související se stárnutím souvisejí s reakcemi volných radikálů, které poškozují buněčné složky. "Volný radikál" označuje nestálou molekulu, která má na svém vnějším orbitu nepárový nebo lichý elektron, který bez rozdílu reaguje s jinými molekulami způsobujícími poškození tuků, DNA a proteinů. Druhá uvedená hypotéza předpokládá, že primární příčinou stárnutí je buněčné poškození pocházející od modifikace makromolekul indukovaných neenzymovou glykací a Maillardovými reakcemi za vzniku konečných produktů pokročilé glykosylace (AGE). Neenzymová glykace znamená chemické připojení cukrů na protein, který eventuálně způsobuje proteinové zesíťování, které je ireversibilní. I když tyto hypotézy byly formulovány nezávisle, předpokládá se, že volné radikály, glykační a Maillardovy reakce mohou ve skutečnosti představovat částečně interaktivní prvky jediné, složitější biochemické cesty a že zhoršení související se stářím je produkováno součtem poškození indukovaných všemi třemi hypotézami a jejich vzájemnými interakcemi.

Kůže, vysoce diferencovaný a komplexně strukturovaný orgán, je zvláště citlivý na poškození volnými radikály při vystavení účinkům UF záření vedoucího ke zvýšenému hromadění AGE na kůži stejně jako ke zvýšené produkci radikálů singletového kyslíku a superoxidových radikálů, které poškozují důležité molekuly pokožky, jako je kolagen a elastin. Za této situace by antioxidační podmínky vychytáním volných radikálů určitě umožňovaly, aby si kůže zachovala svoji normální pružnost a integritu vůči poškození.

Předložený vynález se tudíž týká kosmetické aplikace s aktivní molekulou schopnou zvrátit síťování AGE a vytvořit antioxidační prostředí ve tkáních štěpením AGE a účinkem vychytávání volných radikálů, a tím významně zpomalit projevy stárnutí.

Kůže je největší orgán v těle, který představuje 15 % hmotn. hmotnosti těla.

Pokud jde o chemické složení, kůže sestává ze 70 % hmotn. vody, 25 % hmotn. proteinu a 2 % hmotn. tuků. Zbytek představují stopové minerály, nukleové kyseliny, glykosoaminoglykany, proteoglykany a řada dalších chemických látek.

Kůže sestává ze tří hlavních vrstev: pokožky, dermu a podkožní tkáň. Pokožka je první bariérou mezi námi a vnějším světem. Tato vrstva sestává ze tří typů buněk: keratinocytů, melanocytů a langerhansových buněk. Dermis je střední vrstva kůže, nejsilnější z vrstev kůže, a obsahuje pevnou, houževnatou síť kolagenu (typu I a III) a elastinová vlákna, která jsou rozhodujícím způsobem důležitá pro kožní proteiny. Dermis sestává také z fibroblastů, kapilár, lymfatických žláz, výměškových žláz, potních žláz a vlasových váčků. Podkožní tkáň je nejvnitřnější vrstva kůže sestávající hlavně z adipocytů, působí jako absorber šoku a jako tepelný izolátor, která chrání pod ní ležící tkáň před poraněním chladem a před mechanickým poraněním.

Stárnutí je biologický jev, který je symbolizován vráskami a prověšením kůže. Jak osoba stárne, kožní buňky se dělí pomaleji a vnitřní kůže, nebo dermis, se začíná zeslabovat. Tukové buňky pod dermis začínají atrofovat a pod nimi ležící síť elastinu a kolagenových vláken, která zajišťuje skládání povrchových vrstev, se ztrácí a rozplétá. Kůže ztrácí svoji elasticitu; jestliže je stlačena, neskočí už zpět do své výchozí polohy, ale místo toho se pronáší a tvoří hluboké vrásky. Schopnost kůže zadržovat vlhkost se snižuje; potní žlázy a mazové žlázy atrofují, čímž zbavují kůži jejich ochranných vodně-tukových emulzí. Důsledkem je to, že se kůže stává suchou a šupinatou. Navíc se schopnost samoobnovování kůže s věkem snižuje, takže poranění se hojí pomaleji. Zdá se, že se objevují vrásky (mezi obočími) a linky, které vycházejí kruhově z rohů očí kvůli stabilně malým stahům svalů. Obvyklé výrazy obličeje také tvoří charakteristické linie a hmotnost situaci zhoršuje, což přispívá k tvorbě podbradku a skleslých očních víček. Jelikož kůže představuje nejviditelnější orgán stárnutí, existuje zvýšený zájem o fyziologii a odstranění vrásek, elastózy a senilní xerózy. Běžné stárnutí je složitý jev sestávající z geneticky daných vnitřních a vnějších faktorů stárnutí (Boni R, Burg G.: Schweiz Med. Wochenschr. 2000 (9. září), 130(36), 1272 až 1278.).

Hlavně existují dva biologicky nezávislé procesy stárnutí, které se vyskytují současně, které jsou zodpovědné za hlavní změny na kůži během času:

1. vnější stárnutí nebo fotostárnutí/vnější faktory a
2. přirozené nebo vnitřní stárnutí/vnitřní faktory.

Vnější stárnutí nebo fotostárnutí, které existuje díky tomu, že kůže je vystavena účinkům takových prvků, jako je ultrafialové (UF) záření, chemická znečišťující činidla, alergenů, mechanické poškození atd. Vnější stárnutí je primárně způsobeno ultrafialovým zářením slunce.

Vnitřní stárnutí ovlivňuje kůži pomalou, irreversibilní degenerací tkáně. Faktory, které způsobují vnitřní stárnutí, jsou genetické, nervové (stresy), imunitní, hormonální poruchy a další. Vnitřní stárnutí může být pozorováno na celém povrchu těla včetně kůže, která je chráněna před ultrafialovým zářením slunce. Jev glykace, jak je diskutován shora, hraje vážnou roli při vnitřním stárnutí. Proteiny z dermis, elastin a kolagen reagují s cukry v těle, zvláště s glukosou, což vede k navázání kolagenových vláken a syntéze volných radikálů. To modifikuje strukturu kůže, způsobuje to ztrátu jejích doplňků a ta se stává rigidnější. Nejviditelnější změny na kůži obličeje tedy pocházejí od kombinace vnitřních a vnějších procesů stárnutí.

V zásadě dva faktory - volné radikály a tvorba AGE - jsou prominentními urychlovači tvoření vrásek na kůži. Maillardova teorie stárnutí kůže se datuje zpět do roku 1912, kdy Maillard zjistil, že redukující cukry, jako je glukóza a ribóza, reagují s proteiny za vzniku hnědých pigmentů. Maillardova reakce je řadou složitých reakcí, které způsobují zesíťování proteinu interakcí redukujících cukrů s aminoskupinami proteinů za vzniku stabilních Amadoriho produktů, které se následně zesíťují za vzniku konečných produktů pokročilé glykace (AGE). Jinou vlastností rozhodujícího biologického významu je pozorování, že Amadoriho produkty pokračují v zesíťování a polymeraci i v nepřítomnosti volné glukosy. Proteinové zesíťování je důležité, jelikož je zodpovědné za hluboké vrásky v dermis. Tvorba AGE zesíťování je také přirozenou částí stárnutí a

všech procesů, kde je proteinové stárnutí vážnou újmou. Během procesu stárnutí redukující cukry chemicky atakují nosné proteiny kůže, jako je elastin a kolagen a způsobují, že se stávají postupně rigidnější a zpomalují jejich obnovení. Toto nespecifické a neenzymatické připojení cukru na kolagen a elastin vede k tvorbě AGE, který pokračuje v zesíťování a polymerování i v nepřítomnosti volné glukózy. Studie úlohy AGE při stárnutí kolagenu používající rastrovací mikroskop odhalilo, že v přítomnosti zvýšených koncentrací AGE byly v kolagenových vláknech starých krys pozorovány významné strukturní změny (Odetti P., Aragno I. a kol. Gerontology 1998, 44(4), 187 až 191). Jako výsledek tohoto procesu stárnutí kolagen ztrácí svoji pružnost a na kůži se objevují vrásky.

Kovalentní navázání glukózy na aminovou skupinu proteinu samotného není dostatečné pro dosažení strukturních změn, které jsou pozorovány v kolagenu. Kyslíkaté radikály vytvořené během oxidace glukózy a oxidace glykosylovaných proteinů mohou být přímo zahrnuty v tvorbě AGE a zesíťování kolagenu. In vitro studie ukazují, že přítomnost kyslíku je nepostradatelnou pro pokročilou glykaci a zesíťování kolagenu. Bylo prokázáno, že antioxidační podmínky a vychytávače volných radikálů inhibují nebo zpomalují tvorbu AGE a zesíťování kolagenu. Je také známo, že vychytávače volných radikálů jsou podstatné při ochraně pokožky před poškozením volnými radikály generovanými jak endogenními faktory tak faktory pocházejícími z okolního prostředí (Pugliese P. T.: Dermatol. Nurs 1998 (10. prosince), 6, 401 až 416, 417 až 418.).

Kůže, která má vysoce diferenciovanou a zajiště složitou organizační strukturu, je zvláště náchylná k poškození volnými radikály vzhledem k jejímu kontaktu s kyslíkem a dalšími stimuly pocházejícími z okolního prostředí (Calabrese V., Scapagnini G. a kol. Drugs Exp. Clin. Res. 1999, 25(6), 281 až 287.). Studie prokázaly, že UV záření zvyšuje tvorbu AGE na kolagenu, elastinu a dalších proteinech kůže. Tvoří vadné kruhy zvýšením hromaděním AGE na kůži a také zvýšenou produkcí singletového kyslíku a hyperoxidových radikálů, které poškozuji kožní protein.

V nedávných letech bylo dosaženo podstatného pokroku při odhalení

mechanismu stárnutí účinkem světla. Nedávno byly identifikovány indukce matricových metaloproteináz jako důsledek aktivace aktivátorového proteinu (AP)-1 a jaderného faktoru (NF)  $\kappa$ B stejně jako mutace mitochondriální DNA (Berneburg M. a kol. Photodermatol Photoimmunol. Photomed. 2000 (prosinec) 16(6), 238 až 144.). V časném stadiu glykace kondenzací redukujících cukrů, jako je glukóza, s aminovými skupinami proteinů generuje UVA světlem generované volné radikály singletového kyslíku. Je popsáno, že AGE je důležitým faktorem při podpoře světelného stárnutí v kůži generací aktivních kyslíkatých částic obsahujících  $O_2^-$ ,  $H_2O_2$  a  $-OH$  (Masaki H. a kol. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1997 (18. června), 235.). Na základě fibroblastových studií in vitro je navržen možný mechanismus, ve kterém AGE pod UVA zářením generuje aktivní kyslíkaté částice obsahující částice  $O_2^-$ ,  $H_2O_2$  a  $-OH$ , přičemž částice  $OH$  mají škodlivou úlohu při podporování poškození buněk (Hitoshi Masaki a kol., Biochemica et Biophysica Acta 1999, 1428, 45 až 56.). Tyto radikály porušují přirozenou rovnováhu kůže stimulováním kožních buněk k syntetizování metaloproteináz. Metaloproteinázové enzymy degradují kolagen bez syntetizování anti-metaloproteináz, což udržuje kontrolu nad degradací kožních proteinů, což je normální biologická odpověď. Nevyvážená produkce metaloproteinázy vůči anti-metaloproteinázám indukovaná volnými radikály singletového kyslíku vede k rozpadu kolagenu a elastinu pokožky. Toto je následováno nedokonalým opravením rány poškozené kolagenové matrice a hromaděním elastického materiálu jako důsledku prověšení kůže a kožních vrásek.

Díky vystavení AGE účinkům UVA záření se generace superoxidového aniontu zvyšuje. To je doprovázeno buněčným elektronovým přenosem v řetězci, při němž UVA-AGE energie zvyšuje přechod elektronů na základní stav kyslíku. To vede ke zvýšené tvorbě superoxidového aniontu během syntézy adenosintrifosfátu (ATP). Enzym superoxidová dismutáza převádí superoxidový anion na peroxid vodíku a kyslík. A konečně, katalytické působení železa a mědi transformuje peroxid vodíku na jedovatý hydroxylový radikál, který způsobuje degradaci kožního kolagenu a elastinu, po čemž následuje nedokonalé hojení poranění a vývoj slunečních skvrn, což vede ke světelnému stárnutí kůže.

Poličky v obchodech s kosmetikou jsou plné výrobků pro ošetření vnějšího stárnutí, ale stále ještě existuje vakuum v produktech, které se zaměřují na vnitřní stárnutí inhibováním AGE v nosných proteinech kůže.

Schopnost inhibovat tvorbu konečných produktů pokročilé glykace (v nosných proteinech kůže, jako je kolagen), spolu s aktivitou štěpit AGE a aktivitou vychytávat volné radikály, souvisí s významným dopadem na léčení stárnutí kůže, vrásek atd. Je tedy možné použití těchto molekul pro předcházení příznaků stárnutí kůže, tvorby vrásek atd. a jejich použití pro kosmetické aplikace.

Zkušenost ukazuje, že stárnutí kůže a tvorba vrásek se vyskytují navzdory dobré péči o kůži. Existuje tedy potřeba vyvinout činidlo pro předcházení nebo léčení pokožky způsobené tvorbou AGE. Sloučeniny podle předloženého vynálezu nejsou peptidy, jsou schopné modifikovat AGE zesíťování a tvorbu v kolagenu a elastinu. Sloučeniny podle předloženého vynálezu se mohou formulovat spolu s dalšími činidly na kosmetické přípravky.

Pro předcházení nebo zpoždění vrášení kůže je důležité inhibovat tvorbu AGE, aby se odstranil již vytvořený AGE stejně jako snížit oxidační stres pomocí antioxidačního činidla nebo vychytávače volných radikálů. V podstatě taková molekula, která inhibuje AGE, štěpí AGE, zpomaluje tvorbu AGE a zabraňuje degradaci kolagenu, by byla ideálním kandidátem pro kosmetické přípravky. Molekuly podle přeloženého vynálezu vykazují jak vlastnosti inhibitoru AGE tak potenciálního štěpení AGE stejně jako vychytávání volných radikálů, což způsobuje, že jsou nejvhodnější pro kosmetické aplikace.

Volné radikály jsou atomy nebo molekuly, které mají jeden nebo více nepárových elektronů v jejich atomových strukturách a které jsou vysoce reaktivní. Volné radikály - reaktivní kyslíkaté částice (ROS) - jsou kontinuálně produkovány v savcích systémech jako důsledek normálních metabolických procesů. Mezi exogenní zdroje ROS patří



cvičení, znečištění (zvláště cigaretový kouř a automobilové zplodiny), alkohol, sluneční světlo a léčiva (jako anestetika). I když volné radikály hrají důležitou roli v normálním fyziologickém mechanismu, nadbytečná produkce ROS vede k oxidačnímu stresu, pojmu, který je obvykle používán pro vznik oxidačního poškození biologicky důležitých molekul, jako jsou proteiny, tuky a nukleové kyseliny. O proteinech je dlouhou dobu známo, že jsou citlivé na oxidaci působením ROS. Aromatické aminokyseliny, jako je cystein, a disulfidové vazby jsou zvláště zranitelné. Všechny biologické materiály obsahují rozmanité polynenasycené mastné kyseliny, které jsou převážně umístěny v membránových tucích. Tyto kyseliny jsou zvláště citlivé na poškození působením ROS.

Skupina sloučenin, která je známa jako antioxidační činidla (zde také označovaná jako "vychytávače volných radikálů"), je hlavní obranou proti oxidačnímu stresu. Tyto sloučeniny fungují jako ochrana membránových a cytosolových složek proti poškození účinkem ROS. Mezi primární antioxidační činidla, která zabraňují tvorbě nových radikálových částic, patří enzymové systémy, jako je superoxiddismutáza (SOD) a glutathionperoxidáza (GSH Px). Sekundární antioxidační činidla vychytávají radikálové částice, čímž zabraňují řetězovým reakcím. Patří mezi ně živiny, jako je vitamin E, vitamin C, taurin a  $\beta$ -karoten. Konečná linie antioxidační obrany je poskytnuta reparačními systémy, jako je enzym methioninsulfoxidová reduktáza, která regeneruje methioninové zbytky v oxidovaných proteinech a regeneruje jejich funkci.

O endogenním oxidačním poškození buněčných složek, primárně proteinů, tuků a DNA, se předpokládá, že přispívá k patogenezi četných chronických onemocnění. Souvislost mezi kompromisními antioxidačními stavy, indiciemi oxidačního poškození, a klinickými stavy, jako je diabetes mellitus, astma, chronické renální selhání, hepatitida, kolitida, atopická dermatitida, artritida a rozmanité degenerativní poruchy, je nyní velmi dobře dokumentována. Existuje podstatný důkaz dávající do souvislosti snížený antioxidační stav zahrnující enzymy a neenzymatické vychytávače a zvýšené oxidační poškození a intenzitu onemocnění.

Existuje potřeba molekul, které budou schopné štěpit/inhibovat síťování proteinů,

které vedle své antioxidační účinnosti, bez ohledu na jejich použití v některých chorobných stavech, kde oxidační stres hraje důležitou úlohu v patogenézi, budou účinně použity pro kosmetické aplikace, jak jsou uvedeny dále:

- a) odstranit vrásky a předcházet vráskám,
- b) odstranit jemné vrásky a předcházet jemným vráskám,
- c) podporovat epidermální růst,
- d) chránit kůži před účinky světla,
- e) odstranit a zabránit zbarvení kůže,
- f) odstranit a zabránit tvorbě stařeckých skvrn,
- g) upravovat a předcházet vysušení,
- h) odstranit a předcházet příznakům napětí,
- i) odstranit a předcházet vzniku skvrn,
- j) umožnit péči a úpravu kůže,
- k) odstranit a předcházet senilní xeróze,
- l) pečovat a předcházet slunečním spáleninám,
- m) předcházet a zabránit ztrátě kolagenu,
- n) zlepšovat strukturu kůže,
- o) zlepšovat tonus kůže,
- p) zvyšovat tloušťku kůže,
- q) snižovat velikost pórů,
- r) regenerovat lesk kůže,
- s) minimalizovat znaky únavy,
- t) snižovat akné,
- u) léčit telangiektázii,
- v) zlepšovat estetický vzhled vlasů a nehtů.

Farmaceutická aplikace molekul s vlastností zachycovat volné radikály (antioxidační činidlo)

Vedle použití sloučenin podle vynálezu pro kosmetické aplikace, které jsou založeny na štěpení AGE/inhibici AGE a vychytávání volných radikálů, poslední

z uvedených aktivit těchto sloučenin se může použít ve strategiích směřovaných na regulaci oxidačního stresu efektivním ovládním níže uvedených stavů:

Neurodegenerativní poruchy, jako je Alzheimerova choroba (AD), Parkinsonova choroba (PD), Huntingtonova choroba (HD), onemocnění motorických neuronů (MND), onemocnění priony

Jak lidé stárnou, jejich antioxidační úroveň se snižuje a tyto nízké hladiny jsou přímo svázány s mnoha onemocněními souvisejícími se stářím, jako je Alzheimerova a Parkinsonova choroba. Jedna z předních hypotéz je, že oxidační stres indukovaný relativními kyslíkovými částicemi (ROS) poškozuje podstatné složky neuronů, což nakonec vede ke smrti neuronů. Oxidační stres je zahrnut v různých rozmanitých událostech, které vedou k poškození neuronů, mezi které patří zvýšení rigidity membrán, rozpad DNA vlákna a zhoršení příjmu glukózy. Některé potenciální zdroje oxidačního stresu u různých neurodegenerativních poruch byly dobře identifikovány (Munch G. a spol., 1998).

U AD mitochondriální dysfunkce, jsou procesy zprostředkované amyloidem beta, hromadění přechodných kovů a genetické faktory zodpovědné za redox nerovnováhu (Smith M.A. a spol., 2000).

Je známa bodová mutace v enzymech superoxidové dismutázy ve familiální formě MND.

Poruchy neuronového energetického metabolismu jsou považovány za patogenetický mechanismus u H.D. (Browne S. E. a kol, 1999).

Diabetes a diabetické vaskulární komplikace (DVC)

Příčině oxidačního stresu u diabetes ještě není plně porozuměno, ale předpokládá se, že existuje díky mitochondriální dysfunkci, přímé enzymové inhibici

hyperglykemií, autoxidaci glukózy a aktivaci nikotinamid-adenin-dinukleotid-fosfát-(NADPH)-oxidázy. Oxidační stres u diabetu je zvýšen také díky oslabené obraně díky snížení endogenních antioxidačních činidel. Oxidační stres se sám projevuje jako zvýšené koncentrace lipidových peroxidačních produktů, jako fragilita erythrocytů a snížení antioxidačních enzymových systémů (CAT, GSH Px, SOD). Nedávné studie také ukázaly pozitivní korelaci mezi koncentrací glukózy v krvi a poškozením lymfocytové DNA indukovaným oxidačním činidlem (E. J. Harper na 24. ročním WALTHAM®/OSU sympoziu).

ROS jsou generovány během oxidace glukózy a tvorby konečných produktů pokročilé glykosylace (AGE). Byl shromážděn důkaz, který ukazuje, že generace ROS hraje důležitou roli ve vývoji DVC. Mnohé biochemické cesty související s hyperglykemií, jako je pokročilá glykosylace, autooxidace glukózy a polyolová cesta, mohou zvyšovat produkci volných radikálů. Hyperglykémie u diabetických pacientů vede k nadměrné autooxidaci glukózy, čímž se snižuje molekulární kyslík a získávají se oxidační meziprodukty, jako jsou peroxidové ionty ( $O_2^-$ ), hydroxylové radikály (OH) a peroxid vodíku ( $H_2O_2$ ). Volné radikály urychlují tvorbu konečných produktů pokročilé glykosylace (AGE), protože bylo ukázáno, že fragmentace a konformační změny, ke kterým dochází během glykosylace a oxidace glukózy, závisejí na volných radikálech. AGE dále dodává více volných radikálů; tento proces je nazýván oxidační glykosylace nebo glykooxidace. Tyto volné radikály způsobují vaskulární relaxaci deaktivováním nebo vychytáváním oxidu dusnatého (NO) a také nepříznivě ovlivňují endoteliální funkci. Důkaz také předpokládá, že Maillardova reakce působí jako násobič oxidačního poškození při stárnutí a u diabetes (O. Guigliano a spol, 1996).

#### Intestinální onemocnění

Oxidační stres je důležitou příčinou poškození tkáně, ke kterému dochází při zánětu a ischemii. Intestinální ischemie, radiační enteritida, zánětlivé střevní onemocnění a podpora gastrické a kolorektální rakoviny jsou některé z gastrointestinálních stavů, při nichž je v patogenezi zahrnut oxidační stres.

## Onemocnění jater

Alkoholické onemocnění jater - ethanol indukuje zvýšení peroxidace tuků buď zvýšením ROS nebo snížením hladiny endogenních oxidačních činidel. Ethanol také indukuje rozmanité enzymy cytochromu P450 v mikrosomech a xanthinové oxidázy v cytosolu. Úloha těchto enzymů při generaci oxidačního stresu byla prokázána v různých studiích (Ishii H. a kol., 1997).

Chronická hepatitida C - zvýšený oxidační stres iniciuje kaskádu fibrogenéze v játrech pacientů s chronickou hepatitidou C. Objevují se důkazy podporující cestu oxidačního stresu vedoucí k aktivní fibrogenézi u chronické hepatidy C. Tato kaskáda fibrogenéze charakteristická pro silnou chronickou hepatitidu C (např. oxidační stres, indukce c-myb, aktivace hvězdovitých buněk a exprese genu kolagenu) je stimulována ROS.

## Rakoviny

Oxidační poškození DNA je výsledkem interakce DNA s ROS, zvláště hydroxylovým radikálem. Hydroxylové radikály produkují násobné modifikace v DNA. Oxidační atak OH radikálu na deoxyribózovou část vede k uvolnění volných nukleotidů z DNA, což přináší rozpad vlákna s různými cukernými modifikacemi a jednoduchými nenukleotidovými (AP) místy.

ROS reagují také s modifikovaným buněčným proteinem, lipidem a DNA, což vede k změněné funkci cílových buněk. Nahromadění oxidačního poškození je zahrnuto jak v akutním tak chronickém poškození buněk, včetně možné účasti při tvorbě rakoviny. Akutní oxidační poškození může produkovat selektivní smrt buněk a kompenzační zvýšení proliferace buněk. Tento stimul může vést k tvorbě nově iniciovaných preneoplastických buněk a/nebo zvýšení selektivní klonální expanze latentních iniciovaných preneoplastických buněk. Podobně subletální akutní oxidační poškození

může produkovat neopravitelné poškození DNA, vést k tvorbě nových mutací a potenciálně nových iniciovaných buněk. ROS mohou mít tedy násobné účinky na počáteční stav karcinogenéze zprostředkováním aktivace karcinogenu, způsobením poškození DNA a interferováním s opravou poškození DNA.

Intenzivně byly studovány příznivé účinky různých antioxidačních činidel na předcházení nebo léčení následujících rakovin:

- 1) rakoviny plic,
- 2) kolorektální rakoviny,
- 3) rakoviny děložního čípku,
- 4) rakoviny prsu a
- 5) maligního melanomu.

#### Oxidační stres u srdečních onemocnění

Předpokládá se, že dlouhodobě vysoké hladiny antioxidačních živin chrání proti vývoji srdečních onemocnění. Bylo ukázáno, že vysoké dávky antioxidačních činidel v měsíci, který následuje po akutním srdečním záchvatu, významně snižují počet úmrtí stejně jako rozsah poškození srdce v těch případech, které nejsou smrtelné.

Běžně se předpokládá, že zvýšení oxidačního stresu je zahrnuto v patofyziologii endoteliální dysfunkce, která doprovází četné kardiovaskulární rizikové faktory zahrnující hypercholesterolemii, hypertenzi a kouření cigaret. Hraje také vřídčí úlohu při vývoji klinických stavů, jako je ateroskleróza a srdeční selhání. Oxidační stres může aktivovat redox-citlivé kinázové kaskády a transkripční faktory, jako je NF $\kappa$ B a AP-1, s výsledným zvýšením exprese faktorů souvisejících se zánětlivou odpovědí a buněčnou proliferací. Existují tři enzymové systémy produkující reaktivní kyslíkaté částice ve vaskulárních stěnách: NADH/NADPH oxidáza, xanthinová oxidoreduktáza a endotelinální syntáza oxidu dusičného (Zalba Get a kol., 2000; Rosenfeld M. E., 1998).

Aterogenéze je považována za výsledek interakcí mezi mnoha stimuly.

Endoteliální dysfunkce hraje klíčovou úlohu při vývoji aterosklerózy. Zvýšené koncentrace homocysteinu souvisejí s rychlým nástupem endoteliální dysfunkce, což je jiný mechanismus, kterým zvýšený oxidační stres přispívá k ateroskleróze. Oxidace lipoproteinu s nízkou hustotou hraje důležitou úlohu v několika stupních aterogeneze. Oxidační stres také aktivuje NF $\kappa$ B, což indukuje expresi genů regulujících expresi cytokinu a adhezi leukocytů na vaskulární stěnu (Maxwell a kol., 1997).

Studie na zvířatech poskytly důkaz navržením toho, že volné radikály mohou podporovat trombózu, přímo poškozovat vaskulární buňky a další tkáně a interferovat s vasomotorickou regulací s klinickým následkem infarktu myokardu a ischemického záchvatu.

Ve tkáních, kde se zásoba kyslíku používá po ischemii, jako u ischemie myokardu, se enzym xanthinoxidáza mění za vzniku té, která potenciálně redukuje kyslík na superoxidy. Při opětovném přijetí kyslíku, například reperfuzí, existuje prudký vzestup generace volných radikálů. U post-ischemického myokardu se zvýšenou rychlostí tvoří ROS. Biochemické poškození tedy díky volným radikálům přispívá k ischemickému poškození.

Zdá se také, že oxidační stres je jedním z mechanismů, který může produkovat membránové defekty a vést k intracelulárnímu přeplnění vápníkem a dysfunkci srdečního stahu v utlumeném myokardu.

#### Makulární degenerace a katarakta

Oxidační poškození čoček oka se zvyšujícím se věkem je hlavním příspěvkem k tvorbě katarakty. Makulární degenerace je také považována za důsledek oxidačního poškození.

#### HIV onemocnění

V různých tkáních HIV pacientů bylo pozorováno rozrušení antioxidačního obranného systému. Oxidační stres může přispívat k několika aspektům patogenéze HIV onemocnění, jako je virová replikace, zánětlivá odpověď, snížená proliferace imunitních buněk, ztráta imunitní funkce, apoptóza a chronická ztráta hmotnosti. Antioxidační činidla mohou nabízet slibné léčení HIV pacientů.

#### Chronická obstruktivní plicní onemocnění (COPD)

Změna v alveolárním a plicním metabolismu glutathionu je široce uznávána jako centrální znak mnoha zánětlivých plicních onemocnění včetně COPD. Tyto změny jsou výsledkem změny genové exprese gama-glutamyl-cystinové syntázy (Gamma-GCS), enzymu omezujícího rychlost syntézy glutathionu. Oxidační stres je zahrnut v patogenézi COPD, jelikož vede k deaktivaci antiproteináz, vzdušnému epiteliálnímu poškození, mukózní hypersekreci, zvýšenému přívodu neutrofilů do plic, aktivaci transkripčního faktoru a expresi genů pro-zánětlivých mediátorů (MacNee W. a kol., 2001).

#### Renální onemocnění

ROS jsou zahrnuty nejen v genezi různých forem renálního onemocnění, převážně experimentálně indukované glomerulonefrity, ale také v různých formách aktivní renálního selhání.

#### Astma

I když patogenéze astma není plně definována, typickým znakem je zvýšení počtu zánětlivých buněk v plicích. Tyto buňky generují ROS, které jsou zahrnuty v patofyziologii astma, včetně kontrakce hladkých svalů dýchacích cest, zvýšené reaktivitě dýchacích cest a zvýšené vaskulární permeabilitě.

#### Vliv antioxidačního stavu na imunologickou funkci



Imunitní systém je zvláště citlivý na oxidační stres, primárně proto, že imunitní buňky spoléhají silně na komunikaci buňky s buňkou, aby účinně pracovaly. Peroxidace buněčných membrán vede současně k integritě membrány a přerušuje intracelulární signalizaci.

#### Katarakta

Oxidační poškození čoček oka se zvyšujícím se věkem je hlavním příspěvkem k tvorbě katarakty.

Vychytáváním volných radikálů lze tedy ovládat následující onemocnění:

#### 1) Neurodegenerativní poruchy

- a) Alzheimerovu chorobu
- b) Parkinsonovu chorobu
- c) Huntingtonovu chorobu
- d) onemocnění motorického nervu
- e) prionové onemocnění

#### 2) Diabetes a diabetické vaskulární komplikace

#### 3) Intestinální onemocnění

- a) intestinální ischemii,
- b) radiační enteritidu,
- c) zánětlivé střevní onemocnění
- d) žaludeční a kolorektální rakovinu

#### 4) Onemocnění jater

- a) onemocnění jater vlivem alkoholu
- b) chronickou hepatitidu C

## 5) Rakoviny

- a) rakovinu plic
- b) kolorektální rakovinu
- c) rakovinu děložního čípku
- d) rakovinu prsu
- e) maligní melanom

## 6) Onemocnění srdce

- a) aterosklerózu
- b) infarkt myokardu
- c) ischemický záchvat
- d) endoteliální dysfunkci

## 7) Oftalmová onemocnění

- a) tvorbu katarakty
- b) makulární degeneraci

## 8) HIV onemocnění

## 9) Respirační onemocnění

- a) chronická obstruktivní plicní onemocnění (COPD)
- b) astma

## 10) Renální onemocnění

- a) glomerulonefritidu
- b) aktivní renální selhání.

Podstata vynálezu

Prvním předmětem tohoto vynálezu je získat novou skupinu sloučenin

s pětičlenným heterocyklickým kruhem, které jsou užitečné pro péči při diabetu a vaskulárních komplikací souvisejících se stářím a zejména pro léčbu komplikací spojených s diabetem mellitus a ostatních příbuzných stavů jako jsou vaskulární a nevaskulární komplikace zahrnující choroby ledvin, nervové poškození, aterosklerózu, retinopatii, zánětlivé choroby, imunologické choroby, oxidační stres a dermatologické & kosmetické indikace. Vynález je také rozšířen na metody, které zvrátí zbarvení zubů, v důsledku neenzymatického hnědnutí v orální dutině, které zahrnuje podání množství, které je účinné zvrátit předformované zvýšené glykosylační síťování.

Druhým objektem předkládaného vynálezu je poskytnutí sloučenin s pětičlenným heterocyklickým kruhem, které vykazují štěpící a inhibiční aktivitu vůči AGE.

Třetím objektem předkládaného vynálezu je poskytnutí metod přípravy sloučenin s pětičlenným heterocyklickým kruhem, které vykazují štěpící a inhibiční aktivitu vůči AGE.

Čtvrtým předmětem předkládaného vynálezu je poskytnutí farmaceutických prostředků s novou třídou sloučenin s pětičlenným heterocyklickým kruhem a jejich farmaceuticky přijatelných solí v kombinaci s vhodnými nosiči, rozpouštědly, excipienty, ředidly a ostatními prostředky normálně používanými v takových prostředcích.

Pátým předmětem předkládaného vynálezu je poskytnutí způsobu léčby diabetického pacienta, podáním sloučenin podle vynálezu buď jednotlivě nebo v kombinaci s léčivem pro antidiabetickou terapii nebo jejich farmaceuticky přijatelného ředidla, rozpouštědla, excipientů, nosičů nebo ostatních prostředků vhodných pro tyto účely.

Šestým předmětem předkládaného vynálezu je poskytnutí nové třídy sloučenin, majících a) aktivitu vychytávat volné radikály, b) aktivitu štěpit AGE a c) aktivitu inhibovat AGE.

Sedmým předmětem předkládaného vynálezu je získání kosmetického prostředku, který jako účinné složky obsahuje tyto sloučeniny.

Osmým předmětem předkládaného vynálezu je způsob výroby kosmetického prostředku.

Devátým předmětem předkládaného vynálezu je získání způsobu kosmetické aplikace aplikováním kosmetického prostředku podle vynálezu.

Desátým předmětem předkládaného vynálezu je získání farmaceutického prostředku užitečného pro vychytávání volných radikálů z tělesných buněk.

Jedenáctým předmětem předkládaného vynálezu je poskytnutí metody pro vychytávání volných radikálů z tělesných buněk savce.

Dvanáctým předmětem předkládaného vynálezu je poskytnutí metody léčby nemocí způsobených akumulací volných radikálů v tělesných buňkách savce.

Třináctým předmětem předkládaného vynálezu je poskytnutí metody inhibici AGE a také prostředku pro inhibici AGE u savce.

Dalším objektem předkládaného vynálezu je poskytnutí dialýzní kapaliny užitečné pro peritoneální dialýzu u diabetického pacienta.

Předkládaný vynález také poskytuje metodu kosmetické léčby, aplikací prostředku popsaném shora. Předkládaný vynález dále poskytuje farmaceutický prostředek užitečný pro zachycování volných radikálů z tělesných buněk, obsahující sloučeninu jak je definována shora nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl ve směsi s farmaceuticky přijatelným nosičem, ředidlem, excipientem nebo rozpouštědlem.

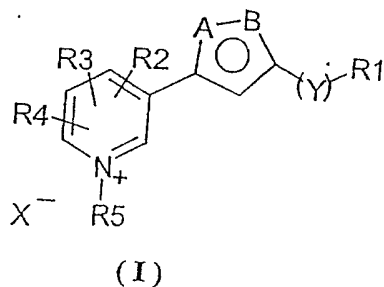
Předkládaný vynález dále poskytuje způsob vychytávání volných radikálů

z tělesných buněk savce, spočívající v podání farmaceutického prostředku popsaném shora nebo způsob léčby nemocí způsobených akumulací volných radikálů, podáním uvedeného prostředku.

Předkládaný vynález dále poskytuje metodu inhibice AGE a prostředek pro inhibici AGE použitím sloučenin podle vynálezu.

Podrobný popis vynálezu

Předkládaný vynález poskytuje novou třídu sloučenin štěpících AGE obecného vzorce I



kde

$R_1$  je alkylová nebo arylová skupina;

Y se vybere ze skupiny, kterou tvoří síra, kyslík, dusík nebo alkyl;

A a B se nezávisle vyberou z dusíku, síry, kyslíku nebo uhlíku za vzniku heteroaromatického kruhového systému;

$R_2$ ,  $R_3$  a  $R_4$  se nezávisle vyberou ze skupiny, kterou tvoří F, Cl, Br, I,  $OR_7$ ,  $NO_2$ , alkyl, aryl včetně heteroarylu, formyl, acyl,  $C(O)NR_6R_7$ ,  $C(O)OR_6$ ,  $NR_6R_7$ ,  $N=C(R_6)(R_7)$ ,  $SR_6$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2$  alkyl,  $SO_2$  aryl;  $R_2$ ,  $R_3$  a  $R_4$  mohou být případně spolu spojeny za vzniku kruhového systému;

Pokud je kvarternizována,  $R_5$  se nezávisle vybere ze skupiny, kterou tvoří alkyl nebo aryl; pokud není kvarternizována,  $R_5$  je nula a  $X$  je nula;

$R_6$  se nezávisle vybere ze skupiny, kterou tvoří H, alkyl a aryl zahrnující heteroaryl, s podmínkou, že  $R_6$  může být odlišné pro  $R_2$ ,  $R_3$  a  $R_4$  ve stejné sloučenině;  $R_7$  se nezávisle vybere ze skupiny, kterou tvoří H, alkyl a aryl, včetně heteroarylu a v každém případě se případně liší od substituentu  $R_6$ , s podmínkou, že  $R_7$  může být odlišné pro  $R_2$ ,  $R_3$  a  $R_4$  ve stejné sloučenině;

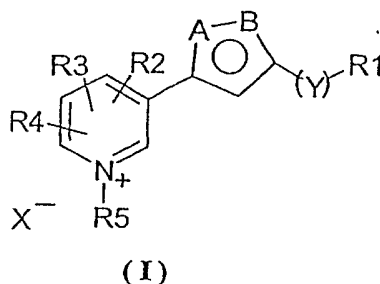
Pokud je kvarternizována,  $X$  se vybere ze skupiny, kterou tvoří halogenový ion, acetátový ion, chloristanový ion, sulfonátový ion, oxalátový ion, citrátový ion, tosylátový ion, maleátový ion, mesylátový ion, karbonátový ion, sulfitový ion, hydrogenfosforečnanový ion, fosfonátový ion, fosfátový ion,  $BF_4^-$  a  $PF_6^-$  s podmínkou, že když jsou dvě alkylové skupiny přítomné na stejném atomu uhlíku nebo dusíku, potom jsou případně spolu spojeny za vzniku cyklické struktury.

Výraz „alkyl“ jak se zde používá, znamená případně substituovanou uhlovodíkovou skupinu vázanou jednoduchými vazbami uhlík-uhlík a obsahující 1 až 8 atomů uhlíku vázaných spolu. Alkylová skupina může být lineární, rozvětvená nebo cyklická, nasycená nebo nenasycená. Substituenty jsou vybrány z F, Cl, Br, I, N, S, O a arylu. Výhodně nejsou přítomny více než tři substituenty.

Výraz „aryl“ jak se zde používá, znamená případně substituovanou aromatickou skupinu s alespoň jedním kruhem obsahujícím pi- elektronový systém obsahující do dvou konjugovaných nebo kondenzovaných kruhových systémů. Aryl zahrnuje karbocyklické arylové, heterocyklické arylové a biarylové skupiny, přičemž všechny mohou být případně substituované. Substituenty se vyberou z F, Cl, Br, I, N, S, O a  $C_{1-6}$  uhlovodíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem.

Ve výhodném provedení předkládaný vynález poskytuje novou třídu sloučenin, které

štěpí AGE, jsou inhibitory AGE a zachycovačem volných radikálů a které mají obecný vzorec I a jejich farmaceuticky nebo kosmeticky přijatelné soli



kde

$R_1$  se vybere z lineárního nebo rozvětveného ( $C_1$ - $C_{12}$ ) alkylu, ( $C_2$ - $C_{12}$ ) alkenylu, ( $C_3$ - $C_7$ ) cykloalkylu, ( $C_5$ - $C_7$ ) cykloalkenylu, bicykloalkylu, bicykloalkenylu, heterocykloalkylu, arylu, arylakylu, heteroarylu, heteroarylakylu a kde jeden nebo více heteroatomů, pokud jsou přítomné, se vybere nezávisle z O, N nebo S a je případně substituován, kde substituenty se vyberou z první skupiny, kterou tvoří halogen, hydroxyskupina, nitroskupina, kyanoskupina, aminoskupina, oxoskupina a oximová skupina nebo ze druhé skupiny, kterou tvoří lineární nebo rozvětvený ( $C_1$ - $C_8$ ) alkyl, ( $C_3$ - $C_7$ ) cykloalkyl, alkylcykloalkyl, perhalogenalkyl, perhalogencykloalkyl, aryl, arylakyl, alkylaryl, alkylheteroaryl, aralkoxylalkyl, perhalogenaryl, alkylheterocykloalkyl, heterocyklylalkyl, perhalogenheterocyklylalkyl, heteroaryl, alkylaryl, perhalogenheteroaryl, acyl, alkoxyalkyl, thioalkyl a thioaryl, kde substituenty z uvedené druhé skupiny jsou případně substituovány skupinou  $R_{10}$  a jsou případně a nezávisle přemostěny  $-(CO)O-$ ,  $-C(O)NH-$ ,  $-NH-$ ,  $-NR_8-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-(SO)-$ ,  $-(SO_2)-$ ,  $-(SO_2)NH-$  nebo  $-NH(CO)-$ ;

Y se vybere ze skupiny, kterou tvoří nula, ( $C_1$ - $C_{12}$ ) alkyl-Z nebo ( $C_2$ - $C_{12}$ ) alkyl, kde Z se vybere ze síry, kyslíku nebo dusíku;

A a B se nezávisle vyberou z NH,  $NR_6$ , síry, kyslíku nebo uhlíku za vzniku heteroaromatického kruhového systému;

R<sub>10</sub> se vybere z halogenu, hydroxyskupiny, nitroskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, oxoskupiny, perhalogenalkyl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) nebo z oximu;



X se vybere ze skupiny, kterou tvoří halogenový ion, acetátový ion, chloristanový ion, sulfonátový ion, oxalátový ion, citrátový ion, tosylátový ion, maleátový ion, mesylátový ion, karbonátový ion, siřičitanový ion, hydrogenfosforečnanový ion, fosfonátový ion, fosforečnanový ion,  $\text{BF}_4^-$  a  $\text{PF}_6^-$ .

s tím, že pokud jsou skupiny nebo substituenty přítomné na stejném nebo sousedním atomu uhlíku nebo dusíku, potom mohou případně tvořit pětičlenný nebo šestičlenný nebo sedmičlenný kruh, případně obsahující jednu nebo více dvojných vazeb a případně obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných z O, N nebo S.

Sloučeniny obecného vzorce I, jak jsou definovány shora, je třeba chápat tak, že také zahrnují jejich analogy, jejich tautomerní formy, jejich stereoizomery, jejich polymorfy, jejich farmaceuticky přijatelné solváty a jejich kosmeticky přijatelné solváty.

Neomezující příklady farmaceuticky a kosmeticky přijatelných sloučenin podle předkládaného vynálezu zahrnují soli části karboxylové kyseliny, jako jsou kovové soli, jako jsou Li, Na a K soli; soli kovů alkalických zemin, jako jsou Ca a Mg soli; soli organických bází jako je lysin, arginin, guanidin, diethanolamin, cholin a podobně; amoniové nebo substituované amoniové soli a hlinité soli; soli mohou být adiční soli s kyselinou, jako například sulfáty, nitráty, fosfáty, perchloráty, boráty, hydrogen-halogenidy, acetáty, tartráty, maleáty, citráty, sukcináty, palmoáty, methansulfonáty, benzoáty, salicyláty, hydroxynaftoáty, benzensulfonáty, askorbáty, glycerofosfáty, ketoglutaráty a podobně.

Dále jsou uvedeny pro ilustraci předkládaného vynálezu nové sloučeniny obecného vzorce I jako je definován shora, které však v žádném případě neomezují rozsah vynálezu.

- a) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (sloučenina 1);
- b) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)oxazol-5-yl]pyridiniumbromid sloučenina 2);

- c) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethylpyridinium-4-thio}methylpyrazol-5-yl]pyridiniumdibromid (sloučenina 3);
- d) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (sloučenina 4);
- e) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)-1-{2-pyridyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (sloučenina 5);
- f) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl-1-pyridyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (sloučenina 6);
- g) 1-[2-(cyklopropylamino)-2-oxoethyl]3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (sloučenina 6);
- h) 1-{2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl}-3-[3{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (sloučenina 8);
- i) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (sloučenina 9);
- j) 3,5-bis-[1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)pyridinium-3-yl]pyrazoldibromid (sloučenina 10);
- k) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (sloučenina 11);
- l) 1-(2-(5'-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (sloučenina 12);
- m) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[1-fenyl,3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}]pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (sloučenina 13);
- n) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (sloučenina 14);
- o) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (sloučenina 15);
- p) 1-(2-(4-benzyl-1-piperidiny)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (sloučenina 16);
- q) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (sloučenina 17);
- r) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (sloučenina 18);

- s) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (sloučenina 19);
- t) 1-(2-(5methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (sloučenina 20);
- u) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (sloučenina 21);
- v) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (sloučenina 22);
- w) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid (sloučenina 23);
- x) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (sloučenina 24);
- y) 1-[2-(1-adamantylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (sloučenina 25);
- z) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl))-1-fenylpyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid (sloučenina 26);
- aa) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (sloučenina 27);
- bb) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (sloučenina 28);
- cc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (sloučenina 29);
- dd) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (sloučenina 30);
- ee) pyrazol-1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid (sloučenina 31);
- ff) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-5-yl]-pyridiniumchlorid (sloučenina 32);
- gg) 1-(2-(5-chlor-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (sloučenina 33);

- hh) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (sloučenina 34);
- ii) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl)-pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (sloučenina 35);
- jj) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (sloučenina 36);
- kk) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (sloučenina 37);
- ll) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (sloučenina 38);
- mm) 3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid (sloučenina 39);
- nn) 3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid (sloučenina 40);
- oo) 3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridin (sloučenina 41);
- pp) 3-[3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridin (sloučenina 42);
- qq) 1-(2-naftyl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (sloučenina 43);
- rr) 1-(fenylmethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (sloučenina 44);
- ss) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(1-naftyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (sloučenina 45);
- tt) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[3-(thienyl-2-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (sloučenina 46);
- uu) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(2-fenylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (sloučenina 47);
- vv) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(3-fenoxypropyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (sloučenina 48);
- ww) 1-(izopropyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (sloučenina 49);
- xx) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-thiofenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (sloučenina 50);
- yy) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(N-methylindol-3-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (sloučenina 51);
- zz) 1-(2-naftyl-2-oxoethyl)-3-[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (sloučenina 52);

aaa) 1-(2-(1,4-benzodioxan-6-ylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid (sloučenina 53);

bbb) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenyl)pyrazol-5-yl]-5-brompyridiniumchlorid (sloučenina 54);

ccc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenyl)pyrazol-5-yl]chinoliniumchlorid (sloučenina 55) a

ddd) 3-[(3-fenylpyrazol-5-yl)]chinolin (sloučenina 56).

Seznam substituentů shora uvedených sloučenin ve vztahu k obecnému vzorci I sloučenin jak jsou uvedeny shora je uveden v následující tabulce:

Tabulka 1

| Slouč.<br>č. | R1                | R2 | R3 | R4 | R5                                            | A                 | B | Y                  | X   |
|--------------|-------------------|----|----|----|-----------------------------------------------|-------------------|---|--------------------|-----|
| 1            | Fenyl             | H  | H  | H  | -CH <sub>2</sub> -C(O)-2-thienyl              | NH                | N | -CH <sub>2</sub>   | -Br |
| 2            | Fenyl             | H  | H  | H  | -CH <sub>2</sub> -C(O)-2-thienyl              | O                 | N | -CH <sub>2</sub>   | -Br |
| 3            | Struktu<br>ra (a) | H  | H  | H  | -CH <sub>2</sub> -C(O)-2-thienyl              | NH                | N | -CH <sub>2</sub> S | -Br |
| 4            | Struktu<br>ra (b) | H  | H  | H  | -CH <sub>2</sub> -C(O)-2-thienyl              | NH                | N | -CH <sub>2</sub>   | -Br |
| 5            | Fenyl             | H  | H  | H  | -CH <sub>2</sub> -C(O)-2-thienyl              | N-(2-<br>pyridyl) | N | -CH <sub>2</sub>   | -Br |
| 6            | Struktu<br>ra (b) | H  | H  | H  | -CH <sub>2</sub> -C(O)-2-thienyl              | N-(2-<br>pyridyl) | N | -CH <sub>2</sub>   | -Br |
| 7            | Struktu<br>ra (b) | H  | H  | H  | -CH <sub>2</sub> -C(O)-<br>NH(cyklopropyl)    | NH                | N | -CH <sub>2</sub>   | -Cl |
| 8            | Struktu<br>ra (b) | H  | H  | H  | -CH <sub>2</sub> -C(O)-(5-nitro-<br>2-thienyl | NH                | N | -CH <sub>2</sub>   | -Br |
| 9            | Fenyl             | H  | H  | H  | -CH <sub>2</sub> -C(O)-<br>NH(cyklopropyl)    | NH                | N | CH <sub>2</sub>    | -Cl |

|    |               |   |   |   |                                                |                |   |                                     |     |
|----|---------------|---|---|---|------------------------------------------------|----------------|---|-------------------------------------|-----|
| 10 | Struktura (c) | H | H | H | -CH <sub>2</sub> -C(O)-2-thienyl               | NH             | N | nula                                | -Br |
| 11 | Fenyl         | H | H | H | -CH <sub>2</sub> -C(O)-2-thienyl               | N-(fenyl)      | N | -CH <sub>2</sub>                    | -Cl |
| 12 | Fenyl         | H | H | H | -CH <sub>2</sub> -C(O)-(5-methylthien-2-yl)    | NH             | N | -CH <sub>2</sub>                    | -Cl |
| 13 | Struktura (b) | H | H | H | -CH <sub>2</sub> -C(O)-2-thienyl               | N-(fenyl)      | N | -CH <sub>2</sub>                    | -Cl |
| 14 | Fenyl         | H | H | H | -CH <sub>2</sub> C(O)-fenyl                    | NH             | N | -CH <sub>2</sub>                    | -Br |
| 15 | Fenyl         | H | H | H | -CH <sub>2</sub> -C(O)-NH(cyklopropyl)         | N-(fenyl)      | N | -CH <sub>2</sub>                    | -Cl |
| 16 | Fenyl         | H | H | H | -CH <sub>2</sub> C(O)-(4-benzylpiperidin-1-yl) | NH             | N | -CH <sub>2</sub> -O-                | -Cl |
| 17 | Struktura (b) | H | H | H | -CH <sub>2</sub> C(O)-fenyl                    | NH             | N | -CH <sub>2</sub>                    | -Cl |
| 18 | Struktura (b) | H | H | H | -CH <sub>2</sub> -C(O)-(5-methylthien-2-yl)    | NH             | N | -CH <sub>2</sub>                    | -Cl |
| 19 | Fenyl         | H | H | H | -CH <sub>2</sub> C(O)-fenyl                    | N-(fenyl)      | N | -CH <sub>2</sub>                    | -Cl |
| 20 | Cyklohexyl    | H | H | H | -CH <sub>2</sub> -C(O)-(5-methylthien-2-yl)    | NH             | N | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - | -Cl |
| 21 | Cyklohexyl    | H | H | H | -CH <sub>2</sub> C(O)-NH(cyklopropyl)          | NH             | N | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - | -Cl |
| 22 | Cyklohexyl    | H | H | H | -CH <sub>2</sub> C(O)-fenyl                    | NH             | N | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - | -Cl |
| 23 | Fenyl         | H | H | H | -CH <sub>2</sub> C(O)-NH(cyklopropyl)          | N-(cyklohexyl) | N | -CH <sub>2</sub>                    | -Cl |
| 24 | Fenyl         | H | H | H | -CH <sub>2</sub> -C(O)-2-thienyl               | NH             | N | -CH <sub>2</sub> -O-                | -Cl |
| 25 | Fenyl         | H | H | H | -CH <sub>2</sub> -C(O)-NH-(1-                  | NH             | N | -CH <sub>2</sub>                    | -Cl |

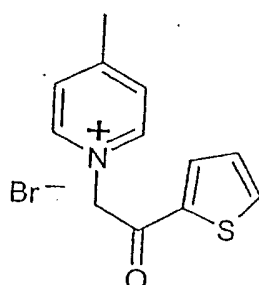
|    |               |   |   |   |                                             |                |   |                                     |     |
|----|---------------|---|---|---|---------------------------------------------|----------------|---|-------------------------------------|-----|
|    |               |   |   |   | adamantyl)                                  |                |   |                                     |     |
| 26 | Struktura (b) | H | H | H | -CH <sub>2</sub> C(O)-fenyl                 | N-fenyl        | N | -CH <sub>2</sub>                    | -Br |
| 27 | Struktura (b) | H | H | H | -CH <sub>2</sub> -C(O)-(4-nitrothien-2-yl)  | N-(cyklohexyl) | N | -CH <sub>2</sub>                    | -Br |
| 28 | Cyklohexyl    | H | H | H | -CH <sub>2</sub> -C(O)-(4-nitrothien-2-yl)  | NH             | N | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - | -Br |
| 29 | Fenyl         | H | H | H | -CH <sub>2</sub> -C(O)-2-thienyl            | N-fenyl        | N | -CH <sub>2</sub> -O-                | -Cl |
| 30 | Fenyl         | H | H | H | -CH <sub>2</sub> -C(O)-(4-nitrothien-2-yl)  | N-fenyl        | N | -CH <sub>2</sub>                    | -Br |
| 31 | Fenyl         | H | H | H | -CH <sub>2</sub> C(O)-NH(cyklopropyl)       | NH             | N | -CH <sub>2</sub> -O-                | -Cl |
| 32 | Struktura (b) | H | H | H | -CH <sub>2</sub> C(O)-NH(cyklopropyl)       | N-(cyklohexyl) | N | CH <sub>2</sub>                     | Cl  |
| 33 | Fenyl         | H | H | H | -CH <sub>2</sub> -C(O)-(5-chlorothien-2-yl) | NH             | N | -CH <sub>2</sub> -O-                | -Br |
| 34 | Fenyl         | H | H | H | -CH <sub>2</sub> C(O)-fenyl                 | N-fenyl        | N | -CH <sub>2</sub> -O-                | -Cl |
| 35 | Struktura (b) | H | H | H | -CH <sub>2</sub> -C(O)-2-thienyl            | N-(cyklohexyl) | N | -CH <sub>2</sub>                    | -Cl |
| 36 | Fenyl         | H | H | H | -CH <sub>2</sub> C(O)-NH(cyklopropyl)       | N-fenyl        | N | -CH <sub>2</sub> -O-                | -Cl |
| 37 | Cyklohexyl    | H | H | H | -CH <sub>2</sub> -C(O)-2-thienyl            | N-fenyl        | N | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - | -Cl |
| 38 | Fenyl         | H | H | H | -CH <sub>2</sub> -C(O)-2-thienyl            | N-(cyklohexyl) | N | -CH <sub>2</sub> -O-                | -Cl |

|     |                                  |   |   |   |                                                       |    |   |                                                                |      |
|-----|----------------------------------|---|---|---|-------------------------------------------------------|----|---|----------------------------------------------------------------|------|
| 39* | Fenyl                            | H | H | H | nula                                                  | NH | N | -CH <sub>2</sub>                                               | nula |
| 40* | Fenyl                            | H | H | H | nula                                                  | NH | N | -CH <sub>2</sub> -<br>O-                                       | nula |
| 41  | Struktu<br>ra (b)                | H | H | H | nula                                                  | NH | N | -CH <sub>2</sub>                                               | nula |
| 42  | Cykloh<br>exyl                   | H | H | H | nula                                                  | NH | N | -CH <sub>2</sub> -<br>CH <sub>2</sub> -                        | nula |
| 43  | Fenyl                            | H | H | H | -CH <sub>2</sub> -C(O)-2-naftyl                       | NH | N | -CH <sub>2</sub> -<br>O-                                       | -Br  |
| 44  | Fenyl                            | H | H | H | -CH <sub>2</sub> -fenyl                               | NH | N | -CH <sub>2</sub>                                               | -Cl  |
| 45  | 1-<br>Naftyl                     | H | H | H | -CH <sub>2</sub> -C(O)-2-thienyl                      | NH | N | -CH <sub>2</sub>                                               | -Cl  |
| 46  | 2-<br>Thien-<br>2-yl             | H | H | H | -CH <sub>2</sub> -C(O)-2-fenyl                        | NH | N | -CH <sub>2</sub>                                               | -Cl  |
| 47  | Fenyl                            | H | H | H | -CH <sub>2</sub> -C(O)-(5-<br>methylthien-2-yl)       | NH | N | -CH <sub>2</sub> -<br>CH <sub>2</sub> -                        | -Cl  |
| 48  | Fenyl                            | H | H | H | -CH <sub>2</sub> -C(O)-(5-<br>methylthien-2-yl)       | NH | N | -CH <sub>2</sub> -<br>CH <sub>2</sub> -<br>CH <sub>2</sub> -O- | -Cl  |
| 49  | Fenyl                            | H | H | H | Izopropyl                                             | NH | N | -CH <sub>2</sub>                                               | -Br  |
| 50  | Fenyl                            | H | H | H | -CH <sub>2</sub> -C(O)-(5-<br>methylthien-2-yl)       | NH | N | -CH <sub>2</sub> -S                                            | -Cl  |
| 51  | 1-me-<br>thyl-<br>indol-<br>3-yl | H | H | H | -CH <sub>2</sub> -C(O)-2-thienyl                      | NH | N | -CH <sub>2</sub>                                               | -Cl  |
| 52  | H                                | H | H | H | -CH <sub>2</sub> -C(O)-2-naftyl                       | NH | N | -CH <sub>2</sub>                                               | -Br  |
| 53  | Fenyl                            | H | H | H | -CH <sub>2</sub> -C(O)-NH-(3,4-<br>ethylendioxyfenyl) | NH | N | -CH <sub>2</sub>                                               | -Cl  |
| 54  | Fenyl                            | H | H | H | -CH <sub>2</sub> -C(O)-2-thienyl                      | NH | N | nula                                                           | -Cl  |

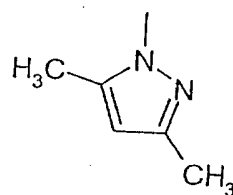


|    |       |   |   |   |                                  |    |   |      |     |
|----|-------|---|---|---|----------------------------------|----|---|------|-----|
| 55 | Fenyl | H | H | H | -CH <sub>2</sub> -C(O)-2-thienyl | NH | N | nula | -Cl |
| 56 | Fenyl | H | H | H | nula                             | NH | N | nula | -Cl |

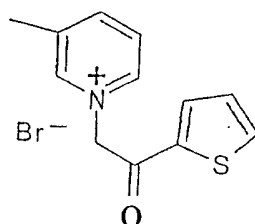
\*Izolována ve formě soli



Struktura (a)



Struktura (b)



Podle provedení předkládaného vynálezu se sloučeniny podle vynálezu používají pro léčbu diabetických komplikací a se stářím spojených vaskulárních a neurovaskulárních komplikací, zahrnující choroby ledvin, nervové poškození, aterosklerózu, retinopatii, zánětlivé choroby, imunologické choroby, oxidační stres a dermatologické & kosmetické indikace a zbarvení zubů, vyskytující se v důsledku vyšších úrovní předem vytvořených AGE. Zvýšené úrovně předem vytvořených AGE se mohou rozložit štěpením nebo inhibicí produktů AGE za použití sloučenin podle předkládaného vynálezu.

Nové sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu se mohou připravit. Jeden ze způsobů přípravy sloučenin spočívá v reakci  $\alpha$ - substituovaných a nesubstituovaných acetylpyridinů s alkyl nebo arylestery v přítomnosti vhodné báze. Dále se provede

cyklizace různými syntetickými způsoby. Je-li to žádoucí, provede se kvarternizace s vhodným činidlem, za použití zpětného toku ve vhodném rozpouštědle, jako je methanol, ethanol, propanol a podobně a vysokovroucí rozpouštědla, jako je toluen, xylene, nebo DMF po dobu 6 až 48 hodin, za získání požadovaných sloučenin.

Příklady substituovaných pyridinových derivátů, které se mohou použít pro přípravu specifických sloučenin podle vynálezu jsou uvedeny dále:

1. N,N'-bis(nikotiny)hydrazin
2. 3-[(2-pyridyl)hydrazinokarbonyl]pyridin
3. 3-[(2-methansulfonyl)hydrazinokarbonyl]pyridin
4. 3-[(2-benzoyloxy)ethylaminokarbonyl]pyridin
5. 3-[(2-fenylsulfonyl)hydrazinokarbonyl]pyridin
6. 3-[(2-acetoxy)ethyloxykarbonyl]pyridin
7. 3-[(2-benzyloxy)ethyloxykarbonyl]pyridin
8. 3-[(2-methoxy)ethyloxykarbonyl]pyridin
9. 3-[(2-fenylaminokarbonyl)hydrazinokarbonyl]pyridin
10. 3-[(2-aceoxy)ethylaminokarbonyl]pyridin
11. 3-[(2-(4-methylfenylsulfonyl)hydrazinokarbonyl))]pyridin
12. 3-[(2-benzoyl)hydrazinokarbonyl]pyridin
13. 3-[(2-fenylmethansulfonyl)hydrazinokarbonyl]pyridin
14. 3-[(2-(3-cyklohexylpropanoyl)hydrazinokarbonyl]pyridin
15. 3-[(2-methoxy)ethylaminokarbonyl]pyridin
16. 3-[1-oxo-1-(2-methoxykarbonyl)pyridyl]hydrazinopyridin

Příklady kvarternizačních činidel, které se mohou použít v reakci jsou uvedeny dále:

1. 2-bromacetylthiofen
2. 2-chloracetylthiofen
3. fenylacylbromid
4. fenylacylchlorid

5. 2,4-dichlorfenylacetyl bromid
6. N-fenylchloracetamid
7. N-cyklopropylchloracetamid
8. ethylbromacetát
9. bromacetylfuran
10. N-izopropylchloracetamid
11. N-chloracetyl-2-pyrrolidinon
12. kyselina chloroctová

#### Příklady provedení vynálezu

#### In vitro testování aktivity štěpení AGE

##### Příklad 1A

In vitro tvorba AGE studována v laboratoři inkubováním redukujícího cukru glukózy hovězím sérovým albuminem vedla ke zhnědnutí roztoku a ke zvýšení fluorescence. Jako kritérium ke sledování zvýšení tvorby AGE byla použita fluorescence.

##### Materiály:

hovězí sérový albumin (frakce V) (BSA)

glukóza pro analýzu

fosforečnanový solný pufr (PBS)

##### Zařízení:

čtečka mikrodesek ELISA - Spectramax Plus (Molecular Devices, USA)

promývač mikrodesek (Bio-Tec Instrument, USA)

pH-metr

Metody pokusu: ELISA

160 mg/ml proteinu, hovězí sérový albumin, BSA, a 1,6M cukr glukosa se rozpustí ve fosforečnanovém fyziologickém roztoku, PBS. Jako ochranné činidlo se přidá azid sodný v koncentraci 0,02 % hmotn. Roztok se asepticky zfiltruje 0,22  $\mu$ M filtrem a nechá se 16 týdnů stáhnout při 37 °C. Po 16 týdnech se tento roztok dialýzuje proti PBS, rozdělí se na podíly a skladuje se při -20 °C.

Pro stanovení aktivity štěpení AGE se 10  $\mu$ g/ml 16 týdnů starého AGE-BSE inkubuje s různými koncentracemi testovaných sloučenin 24 hodin při 37 °C a testem ELISA se stanoví aktivita testovaných sloučenin štěpit AGE.

Test ELISA se provádí následujícím způsobem:

1. Na mikrotitrovací desku se nanese různé koncentrace 16-týdenního AGE-BSA jako standard. Každá koncentrace se nanese ve trojím provedení.
2. Na mikrotitrovací desku se v trojím provedení nanese testované vzorky v koncentraci 5 ng až 20 ng na jamku.
3. Deska se inkubuje jednu hodinu při 37 °C.
4. Po inkubaci se deska promyje PBST (PBS s 0,05 % hmotn. Tweenu 20).
5. Proveďte se blokování 5% sbíraným mlékem jednu hodinu při 37 °C v PBS.
6. Deska se promyje PBST.
7. Přidá se primární protilátka proti AGE-BSA a deska se inkubuje jednu hodinu při 37 °C.
8. Deska se promyje PBST.
9. Přidá se konjugát sekundární protilátky protikráličí HRPO (křenová peroxidáza) a deska se inkubuje jednu hodinu při 37 °C.
10. Deska se promyje PBST.
11. Proveďte se vybarvení působením GPD (dihydrochlorid orthofenylendiaminu) a peroxidem vodíku.
12. Po 15 minutách inkubace při 37 °C se čtečkou mikrodesek ELISA změří optická hustota (OD) odečtená při 450 až 620 nm.

Štěpící aktivita sloučenin byla stanovena podle následujícího vzorce:

$$\% \text{ štěpící aktivity} = [(OD_{450-620} \text{ kontroly} - OD_{450-620} \text{ testu}) / (OD_{450-620} \text{ kontroly})] \times 100$$

OD<sub>450-620</sub> kontroly znamená absorbanci 20 ng AGE-BSA po 24 hodinách inkubace bez testované sloučeniny při 37 °C.

OD<sub>450-620</sub> testu znamená absorbanci 20 ng AGE-BSA po 24 hodinách inkubace s požadovanými koncentracemi testované sloučeniny při 37 °C.

#### Příklad 1B

Metoda založená na gelové permeační chromatografii

Metoda založená na gelové permeační chromatografii se použije ke stanovení aktivity sloučenin štěpit AGE

Princip:

Separační gelová permeační chromatografie (GPC) závisí na rozdílech ve velikosti, přesněji hydrodynamického objemu proteinů ve vzorku. Větší molekuly nevstupují do pórů částic kolony a eluují v prázdném objemu kolony ( $V_0$ ). Póry částice kolony jsou odlišně přístupné menším částicím, v závislosti na jejich velikosti. Tento objem kolony je označen  $V_i$ . Celkový přístupný objem ( $V_t$ ) je součet objemu mimo částic ( $V_0$ ) a objemu přístupném uvnitř částic ( $V_i$ ):

$$V_t = V_0 + V_i$$

Při typickém průběhu gelové permeační chromatografie (GPC) eluují molekuly s vysokou molekulovou hmotností s nižším retenčním časem, zatímco molekuly s nižší molekulovou hmotností jsou zadržovány po delší dobu. Pro účely kvantifikace se zaznamenává oblast pod křivkou příslušné molekuly. Stejný princip byl aplikován při in

vitro sledování molekul podle předkládaného vynálezu. Vysoce síťované konečné produkty pokročilé glykace (AGE) se připravily in vitro inkubací hovězího serumalbuminu (BSA) s glukózou po dobu 16 týdnů. Molekulární hmotnost BSA a AGE-BSA se podstatně liší na koloně GPC a proto dojde k velmi dobrému rozdělení těchto dvou produktů. Redukce v oblasti AGE-BSA inkubované v přítomnosti látky štěpící AGE ve srovnání s kontrolou AGE BSA (inkubovaná v nepřítomnosti látky štěpící AGE) udává aktivitu léčiva ve štěpení AGE. Za účelem kontroly nespecifické aktivity molekuly, podobný pokus byl rovněž opakován s BSA.

### Metodologie

Znamé koncentrace 16-týdenních AGE se inkubují s a bez předem stanovených koncentrací léčiva při 37 °C po dobu 24 hodin v čisté, průhledné skleněné zkušební zkumavce. Roztok bez léčiva slouží jako kontrola a roztok obsahující léčivo byl pokládán za testovací vzorek.

Gelová permeační chromatografie se prováděla na stejných objemech kontrolního preparátu AGE-BSA a roztoku AGE-BSA ošetřeném s léčivem. Byly počítány průměrné oblasti dvou chromatogramů.

V chromatogramu kontrolních a ošetřených AGE-BSA vzorků byly pozorovány dva hlavní píky:

Pík I = Pík vysoké molekulární hmotnosti

Pík II = Pík nízkomolekulární hmotnosti

Pík I + Pík II = celkové AGE-BSA

### Výpočet

$$\% \text{ štěpení v píku I} = 100 - \frac{\text{Průměrná oblast píku I v ošetřeném vzorku}}{\text{Průměrná oblast píku I v kontrolním vzorku}} \times 100$$

$$\% \text{ štěpení v píku II} = 100 - \frac{\text{Průměrná oblast píku II v ošetřeném vzorku}}{\text{Průměrná oblast píku II v kontrolním vzorku}} \times 100$$

$$\% \text{ celkového štěpení} = 100 - \frac{\text{Průměrná oblast píku I + píku II v ošetřeném vzorku}}{\text{Průměrná oblast píku I + píku II v kontrolním vzorku}} \times 100$$

Za použití reprezentativních sloučenin byly vypočteny % štěpení aktivity AGE a výsledky jsou uvedeny v tabulce 2 dále:

Tabulka II

| Vzorek<br>(sloučenina č.) | Koncentrace<br>(mM) | % štěpení |
|---------------------------|---------------------|-----------|
| Sloučenina 7              | 1,0                 | 51,72     |
| Sloučenina 8              | 5                   | 85,31     |
| Sloučenina 11             | 5,0                 | 76,84     |
| Sloučenina 12             | 10                  | 89,23     |
| Sloučenina 13             | 10                  | 81,05     |
| Sloučenina 14             | 10                  | 58,14     |
| Sloučenina 15             | 10                  | 80,03     |
| Sloučenina 16             | 10                  | 95,51     |
| Sloučenina 17             | 10                  | 52,27     |
| Sloučenina 18             | 5,0                 | 52,97     |
| Sloučenina 19             | 10                  | 91,22     |
| Sloučenina 21             | 10                  | 93,43     |
| Sloučenina 22             | 10                  | 100,00    |
| Sloučenina 23             | 10                  | 53,29     |
| Sloučenina 24             | 10                  | 97,72     |

|               |    |       |
|---------------|----|-------|
| Sloučenina 25 | 5  | 98,59 |
| Sloučenina 26 | 10 | 42,37 |
| Sloučenina 27 | 10 | 86,98 |
| Sloučenina 31 | 10 | 45,72 |
| Sloučenina 34 | 10 | 100,0 |
| Sloučenina 35 | 10 | 66,66 |
| Sloučenina 37 | 10 | 85,45 |
| Sloučenina 40 | 10 | 66,06 |

Sloučeniny 7, 8, 11-19, 21-25, 27, 34, 35, 37 a 40 vykazují velmi dobrou štěpící aktivitou vůči AGE, z nichž síla sloučenin 8, 11-13, 15, 16, 19, 21, 22, 24, 25, 27, 34 a 37 je významně vyššího řádu.

#### Aktivita sloučenin inhibovat AGE

Dále, vzhledem ke schopnosti sloučenin podle předloženého vynálezu zabraňovat nástup AGE nyní objevenou inhibiční aktivitou by mohl být zabráněn nebo by mohl být snížen vývoj patologického stavu způsobený AGE. Dvojí aktivita sloučenin, jako je štěpení AGE a také inhibování AGE způsobuje, že jsou ještě užitečnější pro onemocnění související se stárnutím a diabetickými komplikacemi, onemocněním ledvin, poškozením nervů, retinopatií, neuropatií, endoteliální dysfunkcí, aterosklerózou, mikroangiopatií, hnědnutím, které se vyskytuje v ústní dutině, jako je hnědnutí zubů, Alzheimerovou chorobou, arteriální komplikací a roztažností, restenózou, dysfunkcí erekce a další dysfunkcí, při nichž je velmi rozhodující náplň AGE na buňce. Ve skutečnosti trojí účinek sloučenin, a) štěpit AGE, b) inhibovat AGE a c) vychytávat volné radikály, může být efektivně použit pro převrácení a předcházení některým patologickým stavům, stejně jako převrácení a předcházení kosmetickým aspektů stárnutí.

#### Příklad 1C

#### Test aktivity inhibovat AGE



Pro stanovení inhibičního účinku testovaných sloučenin byly použity následující způsoby.

Pro stanovení inhibičního účinku testovaných sloučenin na Maillardovu reakci in vitro byl použit následující způsob. Tento způsob je upraven podle USA patentu č. 5 514 676 a podle Evropského patentu č. 0 339 496 A2.

Připraví se roztok hovězího sérového albuminu (BSA), ribózy a testované sloučeniny ve fosforečnanovém pufrůvacím fyziologickém roztoku (PBS, pH 7,4) tak, aby měl konečnou koncentraci BSA a ribózy 10 mg/ml, respektive 500 mM. Přidání sloučeniny se provede za aseptických podmínek. Do tohoto roztoku se přidá také azid sodný (0,02 % hmotn.), aby se zabránilo mikrobiálnímu růstu. Oddělená zkumavka, která obsahuje BSA, ribózu a azid sodný ve stejné koncentraci a pufr jak je uvedeno shora, ale bez jakékoliv testované sloučeniny se také inkubuje jako pozitivní kontrola. Po 7 dnech inkubace při 37 °C se z každé zkumavky odebere 40 mikrolitrový vzorek a zředí se PBS na konečnou koncentraci 1 mg BSA v 1 ml. Fluorescence všech vzorků se měří při excitačním maximu 335 nM a emisním minimu 460 nM fluorimetrem f-MAX Fluorimetr (Molecular Device, USA). Pro další studium účinku testované sloučeniny na fluorescenci se čerstvě připravený roztok sloučeniny smíchá s předem inkubovanou pozitivní kontrolou (tj. BSA + ribóza) tak, aby se dosáhla stejná koncentrace všech složek jako u testovaných vzorků.

Procento inhibice testované sloučeniny se měří následujícím způsobem:

$$\% \text{ Inhibice} = [(F4-F3)/F4] \times 100$$

kde F3 znamená fluorescenci BSA + ribózy + sloučeniny,

F4 znamená fluorescenci inkubovaného (BSA + ribózy) + čerstvě připravené testované sloučeniny.

Reprezentativní sloučeniny obecného vzorce I, které byly testovány na aktivitu jako inhibitor AGE a výsledky jsou uvedeny v tabulce 3 dále:

Tabulka 3

| Sloučenina č. | Koncentrace | % Inhibice<br>(7. den) |
|---------------|-------------|------------------------|
| Sloučenina 6  | 10 mM       | 66                     |
| Sloučenina 10 | 2,5 mM      | 75                     |
| Sloučenina 11 | 1,25 mM     | 32,9                   |
| Sloučenina 13 | 10 mM       | 57                     |
| Sloučenina 17 | 2,5 mM      | 57,43                  |
| Sloučenina 18 | 5 mM        | 79                     |
| Sloučenina 19 | 5 mM        | 64,23                  |
| Sloučenina 22 | 2,5 mM      | 51                     |
| Sloučenina 24 | 5 mM        | 82,5                   |
| Sloučenina 26 | 5 mM        | 61,45                  |
| Sloučenina 29 | 5 mM        | 55,22                  |
| Sloučenina 34 | 5 mM        | 60                     |
| Sloučenina 35 | 10 mM       | 73,8                   |

#### Látky štěpící AGE

Jak je ukázáno v tabulce 2, sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou užitečné pro štěpení AGE. Proto se sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou použít jako léčiva při léčbě diabetických komplikací a chorob souvisejících se stářím, způsobených akumulací AGE. Rovněž tyto sloučeniny mohou inhibovat akumulaci AGE štěpením AGE, mohou být také použity pro regulaci a snížení zhoršení chorobných stavů, jako je diabet a komplikace související se stárnutím, způsobené akumulací AGE.

Zvýšené zatížení způsobené AGE v jakékoli tkáni pravděpodobně vede

k patologickému stavu a následné různé mechanismy mohou vést k různým chorobným stavům. Tak snížení tkáňového zatížení AGE za použití sloučenin podle vynálezu může zvrátit tyto stavy a prevence akumulace AGE do kritické hmotnosti může zabránit vzniku chorob od samého začátku. Ve skutečnosti, při chronickém diabetu a ve stáří dochází k postupné akumulaci AGE během několika let (Yong Ming Li a kol., 1996; Brownlee, 1995). Komplikace spojené s takovými stavy se začínou projevovat s rostoucí zátěží AGE v čase. Zvýšení zatížení v tkáních způsobené AGE v průběhu času se může zabránit u nově diagnostikovaných pacientů včasným podáním sloučenin, které štěpí nebo inhibují AGE. Tato metoda by mohla zabránit a/nebo zpozdit vývoj komplikací uvedených shora.

#### Inhibitory AGE

Jak je uvedeno v tabulce 3, sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou také užitečné pro inhibici AGE.

Tak mohou být tyto sloučeniny použity jako léčivo k léčbě diabetických komplikací a chorob souvisejících se stárutím způsobené akumulací AGE, jelikož tyto sloučeniny mohou inhibovat tvorbu AGE. Dále, tyto sloučeniny mohou inhibovat akumulaci AGE inhibicí tvorby AGE a mohou se použít jako léčiva pro prevenci nemocí, jako je diabet a komplikace související se stárutím, způsobené akumulací AGE.

Proto může být zabráněno nebo mohou být léčeny stavy uvedené dále, vznikající v důsledku tvorby AGE sloučeninami obecného vzorce I ze dvou důvodů:

- 1) vzhledem k jejich aktivitě ke štěpení AGE a
- 2) vzhledem k jejich inhibiční aktivitě vůči AGE.

Ve skutečnosti obě biologické aktivity přispívají k regulaci následujících chorobných stavů:

1. vaskulární a neurovaskulární komplikace,
2. nefrologická choroba,

3. neurologická choroba,
4. ateroskleróza,
5. retinální choroba,
6. dermatologická choroba,
7. neenzymatické hnědnutí orální dutiny,
8. endotheliální nebo jiná orgánová dysfunkce,
9. poškození růstu,
10. zánětlivá choroba,
11. imunologická choroba,
12. oxidační stres,
13. diabetické komplikace a komplikace související se stárnutím,
14. Alzheimerova nemoc,
15. restenóza,
16. abnormální tkáňový odpor při peritoneální dialýze a
17. erektilní dysfunkce.

#### Příklad 1D

#### Aktivita vychytávat volné radikály

Tento způsob měří relativní schopnost látek vychytávajících volné radikály vychytávat ABTS<sup>+</sup>, tj. radikálový kation 2,2-azino -bis-(3-ethylbenzothiazolin-6-sulfonát)u při srovnání se standardním množstvím standardních antioxidačních činidel nebo antioxidačních činidel typu vychytávačů volných radikálů. Inkubace ABTS s peroxidázou (metmyoglobin) a peroxidem vodíku vede k produkci radikálového kationtu ABTS<sup>+</sup>. Tato částice má modro-zelenou barvu a může být detekována při 730 nm. Antioxidační činidla nebo vychytávače volných radikálů v přidaném vzorku způsobují potlačení barvy na takový stupeň, který je úměrný jejich koncentraci.

#### Protokol

### Příprava roztoků pufrů

a. Fosforečnanový citrátový pufr (pH 5,0): 48,5 ml 0,1 M kyseliny citronové s dostatečným množstvím 0,2M hydrogenfosforečnanu sodného tak, se připravilo 100 ml.

b. Fosforečnanový solný pufr (PBS): 40,0 g NaCl, 1,0 g KCl, 1,0 g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  a 3,05 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  se rozpustí v 1 litru milli-Q vody. 200 ml shora uvedeného roztoku se zředí na 1 litr milli-Q vodou (pH 7,4 až 7,6).

### Příprava ABTS zásobního roztoku

Jedna tableta (10 mg) se rozpustí ve fosforečnanovém citrátovém pufru (pH 5,0) a získá se 2mM roztok.

### Příprava zásobního pracovního roztoku křenové peroxidasy

0,1 mg se rozustí v 10 ml fosfátového fyziologického roztoku, 1 ml tohoto roztoku se zředí 100 ml PBS.

### Příprava (1,08mM) roztoku peroxidu vodíku

12  $\mu\text{l}$  peroxidu vodíku (30%; hmotn./objem) se zředí PBS na 100 ml.

### Příprava roztoků léčiv

Připraví se 0,1 mM zásobní roztok léčiva a ten se seriově ředí PBS na roztoky 0,05mM, 0,25 mM a 0,0125 mM

### Příprava radikálového zásobního roztoku ABTS

Ke 2 ml zásobního roztoku ABTS se přidá 1 ml pracovního roztoku křenové peroxidasy.

Jakmile se ke shora uvedenému roztoku přidá 2,0 ml roztoku peroxidu vodíku, objeví se modro-zelená barva ABTS radikálů. Tento roztok se 30 minut inkubuje při 30 °C, aby se dosáhlo kompletní reakce. Objem se upraví na 10 ml s PBS.

#### Příprava kontrolního roztoku

900 µl radikálového zásobního roztoku ABTS se přidá do Eppendorfovy zkumavky. K němu se přidá 100 µl roztoku PBS.

#### Příprava testovacího roztoku

900 µl zásobních roztoků radikálu ABTS se přidá do různých Eppendorfových zkumavek. K nim se přidá 100 µl roztoků léčiva o různých koncentracích.

#### Měření absorbance (OD)

Okamžitě se zaznamená absorbance kontrolního a testovaného vzorku při 730 nm, přičemž PBS se bere jako slepý pokus.

#### Výpočet

Procenta antioxidační aktivity se vypočítají podle následující rovnice:

$$\% \text{ antioxidační aktivity} = 100 - [\text{OD testovaného vzorku} / \text{OD kontroly}] \times 100$$

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 4 dále

Tabulka 4

| Sloučenina č | Relativní aktivita (%) vychytávání volných radikálů pro ABTS |
|--------------|--------------------------------------------------------------|
|              |                                                              |

|               | 12,5 $\mu$ M | 25,0 $\mu$ M | 50,0 $\mu$ M | 100,0 $\mu$ M |
|---------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| Sloučenina 6  | 21,99        | 40,56        | 61,68        | 81,04         |
| Sloučenina 8  | 22,22        | 38,18        | 67,14        | 99,71         |
| Sloučenina 10 | 41,01        | 72,97        | 85,75        | 87,04         |
| Sloučenina 11 | 26,78        | 45,74        | 70,61        | 86,46         |
| Sloučenina 12 | 22,34        | 40,97        | 71,47        | 84,62         |
| Sloučenina 13 | 23,58        | 41,78        | 64,01        | 82,54         |
| Sloučenina 17 | 28,34        | 54,43        | 83,56        | 94,81         |
| Sloučenina 18 | 28,65        | 3,8          | 84,41        | 95,32         |
| Sloučenina 19 | 8,37         | 19,42        | 37,62        | 55,18         |
| Sloučenina 20 | 6,15         | 9,06         | 34,31        | 57,75         |
| Sloučenina 22 | 22,52        | 29,52        | 30,31        | 31,40         |
| Sloučenina 24 | 21,18        | 34,22        | 41,66        | 75,27         |
| Sloučenina 27 | 16,16        | 27,12        | 39,05        | 51,04         |
| Sloučenina 29 | 31,82        | 46,84        | 58,84        | 55,22         |
| Sloučenina 34 | 13,2         | 19,08        | 26,39        | 29,40         |
| Sloučenina 35 | 28,27        | 39,78        | 58,34        | 74,36         |
| Sloučenina 37 | 21,79        | 37,92        | 41,95        | 39,46         |
| Sloučenina 38 | 27,70        | 44,78        | 61,98        | 66,92         |

Bylo zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce I, jak jsou definovány shora, jsou schopné vychytávat volné radikály, nehledě na aktivitu inhibice a štěpení AGE.

Diskuse výsledků testu na aktivitu vychytávání radikálů:

(i) U kosmetické aplikace

Nehledě na aktivitu štěpení AGE a zachycování volných radikálů sloučenin podle vynálezu, jejich potenciální aktivita inhibovat AGE je činí ideální pro různé kosmetické aplikace, jak je diskutováno shora.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu tedy vykazovaly schopnost štěpit AGE síťování vytvořené v proteinech. Tyto sloučeniny také ukázaly schopnost potlačit volné radikály, které mohou způsobit ireversibilní poškození proteinů, nukleových kyselin atd. Schopnost převrácení tvorby konečných produktů pokročilé glykace (v nosných proteinech kůže, jako je kolagen, u vlasových proteinů, jako je keratin) spolu s potlačením volných radikálů přináší sebou významný důsledek a způsobuje, že jsou užitečné v kosmetických aplikacích.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu zlepšují estetický vzhled kůže ukončením komplikací v jednom nebo více rozhodujících stupních. Štěpí předem vytvořené konečné produkty pokročilé glykace (AGE) vytvořené v nosných proteinech kůže a zpožďují vnitřní stárnutí (C. Jeanmarie a spol., British Journal of Dermatology 2001, 145, 10-18). Sloučeniny podle předloženého vynálezu také potlačují volné radikály generované vystavením účinkům UF, znečišťujících činidel atd., v kůži, čímž předcházejí vnějšímu stárnutí nebo fotostárnutí. Také potlačení volných radikálů bude zabraňovat ireversibilnímu poškození způsobené na proteinech a nukleových kyselinách. Navíc, na základě potlačení volných radikálů, tyto sloučeniny budou snižovat náplň volných radikálů generovaných předem vytvořenými AGE. Snížení oxidačního stresu dále povede ke snížení tvorby reaktivních meziproduktů zahrnutých v tvorbě Amadoriho produktu.

Glykace proteinů je universální jev, dobře známý na úrovni kůže. Tento jev se však může vyskytovat také v jiných souvisejících částech, jako jsou nehty nebo vlasy, zvláště v keratinu (evropská patentová přihláška 1 068 864 A1 a evropská patentová přihláška 1 110 539 A 1).

Glykace dermálních proteinů, zvláště kolagenu, vede k nepříznivým kosmetickým účinkům, například pro důsledky, kterými je poškození kůže, přičemž stejné důsledky mohou být očekávány jako výsledek glykace proteinů v částech souvisejících s kůží, jako jsou nehty a/nebo vlasy a v celém proteinovém systému.



Předkládaný vynález poskytuje molekuly, které jsou schopné štěpit síťování proteinů. Dále bylo ukázáno, že tyto sloučeniny mají, vedle svých kosmetických aplikací uvedených shora, aktivitu na zachycování volných radikálů (antioxidační aktivitu) a jsou tak užitečné při některých chorobných stavech, kde oxidační stres hraje důležitou úlohu v patogenézi.

Tak jsou sloučeniny podle vynálezu účinné alespoň pro jednu z následujících aplikací:

- a) odstranit vrásky a předcházet vráskám,
- b) odstranit jemné vrásky a předcházet jemným vráskám,
- c) podporovat epidermální růst,
- d) chránit kůži před účinky světla,
- e) odstranit a zabránit zbarvení kůže,
- f) odstranit a zabránit tvorbě stařeckých skvrn,
- g) upravovat a předcházet vysušení,
- h) odstranit a předcházet příznakům napětí,
- i) odstranit a předcházet vzniku skvrn,
- j) umožnit péči a úpravu kůže,
- k) odstranit a předcházet senilní xeróze,
- l) pečovat a předcházet slunečním spáleninám,
- m) předcházet a zabránit ztrátě kolagenu,
- n) zlepšovat strukturu kůže,
- o) zlepšovat tonus kůže,
- p) zvyšovat tloušťku kůže,
- q) snižovat velikost pórů,
- r) regenerovat lesk kůže,
- s) minimalizovat znaky únavy,
- t) snižovat akné,
- u) léčit telangiektázii,
- v) zlepšovat estetický vzhled vlasů a nehtů.

i) U nekosmetické aplikace

Nehledě na použití sloučenin obecného vzorce I pro kosmetické aplikace založené na jejich štěpení AGE a aktivitě inhibice AGE a aktivitě vychytávání volných radikálů, později uváděná aktivita těchto sloučenin může být použita k regulaci oxidačního stresu pro účinné ovládání těchto stavů.

Testované sloučeniny uvedené ve shora uvedené tabulce mohou mít také aktivitu vychytávat volné radikály in vitro (antioxidační činidlo). Nadbytečná produkce reaktivních částic volných radikálů (ROS) vede k oxidačnímu stresu. Tyto by tedy byly velmi účinné v redukci oxidačního stresu jejich schopností vychytávat ROS. O antioxidačních činidlech (vychytávačů volných radikálů) se uvádí, že jsou účinné pro ovládání různých nemocí, související s oxidačním stresem, vybraných ze skupiny, která zahrnuje:

1) Neurodegenerativní poruchy

- a) Alzheimerovu chorobu
- b) Parkinsonovu chorobu
- c) Huntingtonovu chorobu
- d) onemocnění motorického nervu
- e) prionové onemocnění

2) Diabetes a diabetické vaskulární komplikace

3) Intestinální onemocnění

- a) intestinální ischemii,
- b) radiační enteritidu,
- c) zánětlivé střevní onemocnění
- d) žaludeční a kolorektální rakovinu

4) Onemocnění jater

- a) onemocnění jater vlivem alkoholu

b) chronickou hepatitidu C

5) Rakoviny

a) rakovinu plic

b) kolorektální rakovinu

c) rakovinu děložního čípku

d) rakovinu prsu

e) maligní melanom

6) Onemocnění srdce

a) aterosklerózu

b) infarkt myokardu

c) ischemický záchvat

d) endoteliální dysfunkci

7) Oftalmová onemocnění

a) tvorbu katarakty

b) makulární degeneraci

8) HIV onemocnění

9) Respirační onemocnění

a) chronická obstruktivní plicní onemocnění (COPD)

b) astma

10) Renální onemocnění

a) glomerulonefritidu

b) aktivní renální selhání.

Příprava sloučenin podle předkládaného vynálezu

Jedna z možných neomezujících metod přípravy sloučenin podle vynálezu je uvedena dále:

Stupeň - 1: Tvorba 1,3 diketosloučeniny

Stupeň - 2: Cyklizační reakce

Stupeň - 3: Kvarternizační reakce

Následující příklady uvádějí způsob přípravy specifických sloučenin podle vynálezu, uvedené v tabulce 1 shora.

#### Příklady provedení vynálezu

Stupeň - 1: Tvorba 1,3 diketosloučeniny

##### Metoda 1

1,3 Diketosloučenina se může připravit reakcí nesubstituovaných nebo substituovaných acetylpyridinů s alkyl/arylestery ve vhodné bázi.

#### 4-(3,5-Dimethylpyrazol-1-yl)-1-pyridin-3-yl-butan-1,3-dion

K suspenzi terc-butoxidu draselného (16,5 g, 0,147 mol) v suchém THF, tj. tetrahydrofuranu (150 ml) se přidá při teplotě 5 až 10 °C a pod atmosférou dusíku směs 3-acetylpyridinu (18 g, 0,148 mol) a ethyl-3,5-dimethylpyrazolacetátu zředěná v THF (100 ml). Reakční směs se poté míchá při teplotě místnosti (30 °C) po dobu 6 hodin. Reakční směs se vlije do ledové vody a pH se upraví na cca 4,0 za použití kyseliny octové a směs se extrahuje s ethylacetátem (4 x 250 ml). Spojená organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a nakonec se organická vrstva promyje s vodou a suší se nad síranem sodným. Ethylacetát se koncentruje u/v při teplotě 50 °C a získá se surový produkt. Triturací špachtlí v diethyletheru se získá pevný produkt. Oddělený pevný produkt se filtruje a po vysušení se získá žádaný produkt.

Výtěžek: 12,0 g

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400 MHz)  $\delta$ : 8,95 (1H, s), 8,75-8,73 (1H, d), 8,11-8,08 (1H, m), 7,42-7,39 (1H, m), 5,95 (1H, s), 5,78 (1H, s), 4,89 (2H, s), 2,28 (3H, s), 2,19 (3H, s).

Hmotnost (m/z): 258,259

IR (KBr  $\text{cm}^{-1}$ ): 2924, 1621, 1557, 1455

## Metoda 2

Alternativně se může 1,3 diketosloučenina připravit reakcí nesubstituovaných nebo substituovaných arylesterů s nesubstituovaným nebo substituovaným arylmethylketonem ve vhodné bázi

## Příprava 1-fenyl-3-chinolin-3-ylpropan-1,3-dionu

Roztok ethyl-3-chinolinátu (0,50 g, 0,0025 mmol) a acetofenonu (0,30 g, 0,0025 mol) se přidá k ledem chlazené suspenzi terc-butoxidu draselného v THF (5,0 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 2 hodin, okyselí se zředěnou kyselinou octovou (10%). Vzniklá pevná látka se filtruje, suší se na vzduchu a rekrystalizuje se z vroucího ethylacetátu a získá se žádaný produkt jako světle zbarvená pevná látka. Výtěžek: 0,20 g.

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$  400 MHz)  $\delta$ : 9,58 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,25-8,13 (4H, m), 7,94 (1H, t), 7,77-7,62 (5H, m)

Hmotnost (m/z) 272

## Stupeň - 2: Cyklizační reakce

### 3-[3-{3,5-Dimethylpyrazol-1-ylmethyl}-1-fenyl}pyrazol-5-yl]pyridin

K míchanému studenému roztoku 4-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-1-pyridin-3-ylbutan-1,3-dionu (0,8 g, 0,003 mol) v methanolu (30 ml) se pomalu přidá fenyhydrazin (0,6 g, 0,005 mol) v methanolu (10 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti (30 °C) 3 hodiny

a poté se koncentruje za sníženého tlaku a získá se surový olejovitý produkt. Surový produkt se čistí na sloupci silikagelu za použití směsi ethylacetát:hexanu (1:1) jako eluentu a získá se požadovaný materiál ve formě žlutě zbarvené pevné látky.

Výtěžek: 0,6 g.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 8,52-8,50 (1H, d), 8,42 (1H, s), 7,59-7,56 (1H, m), 7,45-7,34 (4H, m), 7,28-7,26 (2H, m), 6,57 (1H, s), 5,83 (1H, s), 5,23 (2H, s), 2,31 (3H, s), 2,09 (3H, s).

Hmotnost (m/z): 330, 331, 332

### 3-[3-(3,5-Dimethylpyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridin

K míchanému studenému rozoku 4-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-1-pyridin-3-yl-butan-1,3-dionu (2,5 g, 0,0097 mol) v methanolu se pomalu přidá hydrazinhydrát (3,0 ml, 0,06 mol). Reakční směs se zahřívá při teplotě místnosti (30 °C) po dobu 3 hodin a poté se koncentruje za sníženého tlaku a získá se olejovitý materiál. Přidá se studená voda a reakční směs se škrabe špachtlí a získá se pevná látka. Oddělená pevná látka se filtruje a rekrystalizuje se z methanolu a získá se žádaný produkt.

Výtěžek: 1,35 g.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 400 MHz) δ: 8,98-8,95 (1H, d), 8,50-8,48 (1H, d), 8,11 (1H, s), 7,45-7,40 (1H, d), 6,66-6,61 (1H, d), 5,81 (1H, s), 5,21-5,14 (2H, d), 2,28 (3H, s), 2,07 (3H, s).

Hmotnost (m/z): 254, 255

### 3-[3-((3,5-Dimethylpyrazol-1-ylmethyl)-1-cyklohexyl)pyrazol-5-yl]pyridin

Ke studenému roztoku kyseliny trifluoroctové (22,2 g, 0,20 mol), se přidá 1-(terc-butoxy-karbonyl) cyklohexylhydrazin (5,0 g, 0,0236 mol) a směs se míchá při teplotě místnosti (30 °C) po dobu 30 minut. Reakční směs se koncentruje za sníženého tlaku a získá se surový olejovitý produkt. K surovému produktu se přidá voda (10 ml) a směs se neutralizuje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Neutralizovaný roztok se extrahuje s ethylacetátem (3 x 75 ml). Spojené organické vrstvy se suší nad síranem

sodným a koncentrují se ve vakuu a získá se surový produkt (2,50 g). Olejovitý produkt (2,50 g, 0,022 mol) se rozpustí v methanolu (10 ml) a přidá se pomalu k roztoku 4-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-1-pyridin-3-yl-butan-1,3-dionu (2 g, 0,0078 mol) v methanolu (20 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti (30 °C) 7 hodin a poté se koncentruje za sníženého tlaku a získá se hnědě zbarvený olejovitý produkt. Čištění surového produktu se provede sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití 25% ethylacetátu v hexanu jako eluentu a získá se požadovaný produkt ve formě bílé pevné látky. Výtěžek: 0,96 g.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  400 MHz)  $\delta$ : 8,65-8,63 (1H, m), 7,85-7,82 (1H, m), 7,54-7,51 (1H, m), 6,15 (1H, s), 5,8 (1H, s), 5,13 (2H, s), 3,98 (1H, m), 2,27 (3H, s), 2,07 (3H, s), 1,91-1,85 (4H, m), 1,78-1,75 (2H, m), 1,62-1,559 (1H, m), 1,27-1,16 (3H, m)

Hmotnost: 336, 337, 338

#### Příprava 3-[3-(fenylmethyl)izoxazol-5-yl]pyridinu

Směs fenylnikotinoylacetonu (0,500 g (0,0021 mol), izopropylalkoholu (5 ml) a hydroxylaminové volné báze (v 7 ml methanolu) se míchá při teplotě místnosti 3 dny (72 hodin). Reakční směs se koncentruje do sucha a čistí se sloupcovou chromatografií za použití směsi ethylacetátu a hexanů (3:1). Vyčištěná sloučenina (oxim) se rozpustí v IPA (10 ml) a ke směsi se přidá 2 N HCl (4 kapky). Reakční směs se zahřívá při zpětném toku 8 hodin. Reakční směs se nakonec koncentruje do sucha a získá se žádaná sloučenina ve formě světle žluté pevné látky:

Výtěžek: 0,216 g

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 9,01 (1H, s), 8,69 (1H, d), 8,20 (1H, d), 7,56 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 5H), 6,46 (1H, s), 4,11 (2H, s)

Hmotnost (m/z): 237 ( $\text{M}^+ + 1$ )

Stupeň - 3: Kvarternizační reakce

Kvarternizace substituovaného pyridinu se může provést kvarternizačním činidlem v alkoholovém a/nebo vysocevrucím rozpouštědle při zpětném toku po dobu 6 až 48 hodin a získá se, pokud je požadována, žádaná sloučenina

#### Příklad 2

1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid (sloučenina 4)

K suspenzi 3-[3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinu (0,5 g, 0,002 mol) v IPA (35 ml) se přidá  $\alpha$ -brom-2-acetylthiofen (0,46 g, 0,0026 mol). Reakční směs se zahřívá při zpětném toku po dobu 6 hodin. Poté se ochladí na teplotu místnosti (30 °C). Pevná látka se oddělí a rekrystalizuje se ze směsi methanolu a ethylacetátu a získá se požadovaná látka ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek: 0,51 g.

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 13,66 (1H, s), 9,49 (1H, s), 9,03-9,01 (1H, d), 8,89-8,88 (1H, d), 8,26-8,21 (3H, m), 7,43-7,41 (1H, t), 6,77 (1H, s), 6,39 (2H, s), 5,84 (1H, s), 5,27 (2H, s), 2,27 (3H, s), 2,08 (3H, s)

Hmotnost (m/z): 378, 379, 380

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1676, 1638, 1592

Sloučeniny podle vynálezu, jak jsou identifikovány svými fyzikálně chemickými vlastnostmi uvedenými v příkladu 3 až 57 se připraví podle shora uvedené syntetické metody.

#### Příklad 3

1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (sloučenina 1)

Výtěžek: 51 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1656, 1637, 1572



$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 13,44 (1H, s), 9,46 (1H, s), 8,98 (1H, d), 8,86 (1H, d), 8,24 (3H, m), 7,41 (1H, t), 7,34-7,30 (5H, m), 6,69 (1H, s), 6,38 (2H, s), 4,06 (2H, s)  
Hmotnost (m/z): 360, 361, 362, 363

#### Příklad 4

1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(5-fenylmethyl)oxazol-3-yl]pyridiniumbromid (sloučenina 2)

Výtěžek: 36 %

IR (KBr, cm): 1747, 1671, 1456

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 9,65 (1H, s), 9,12-9,08 (2H, m), 8,39 (1H, t), 8,26-8,23 (2H, m), 7,42 (1H, m), 7,38-7,33 (5H, m), 7,23 (1H, s), 6,40 (2H, s), 4,15 (2H, s)  
Hmotnost (m/z): 361, 362, 363

#### Příklad 5

1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethyl}pyridinium-4-thio}methyl-pyrazol-5-yl]pyridiniumdibromid (sloučenina 3)

Výtěžek: 71 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1666, 1500, 1451

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 13,81 (1H, s), 9,54 (1H, s), 9,03-9,01 (1H, d), 8,93-8,91 (1H, d), 8,71-8,69 (2H, d), 8,30-8,13 (7H, m), 7,44-7,39 (2H, m), 7,09 (1H, s), 6,42 (2H, s), 6,21 (2H, s), 4,84 (2H, s)  
Hmotnost (m/z): 517, 518, 519, 520

#### Příklad 6

1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)-1-{2-pyridyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (sloučenina 5)

Výtěžek: 22 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1671, 1585, 1550

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 9,24 (1H, s), 8,96-8,95 (1H, d), 8,24-8,21 (2H, m), 8,19-8,18 (1H, d), 8,15-8,14 (1H, d), 8,07-8,02 (1H, m), 7,97-7,95 (1H, d), 7,41-7,31 (6H, m), 7,25-7,22 (1H, m), 6,76 (1H, s), 6,32 (2H, s), 4,08 (2H, s)

Hmotnost (m/z): 437, 438, 440

#### Příklad 7

1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-((3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl-1-(2-pyridyl))pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (sloučenina 6)

Výtěžek: 31%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3418, 3069, 2929, 1670, 1507, 1470

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 9,25 (1H, s), 8,97-8,95 (1H, d), 8,61-8,59 (1H, d), 8,24-8,16 (4H, m), 8,09-8,05 (1H, m), 7,94-7,92 (1H, d), 7,42-7,39 (2H, m), 6,72 (1H, s), 6,33 (2H, s), 5,85 (1H, s), 5,31 (2H, s), 2,33 (3H, s), 2,08 (3H, s)

Hmotnost (m/z): 455, 456, 457, 458

#### Příklad 8

1-[2-(Cyklopropylamino)-2-oxoethyl]-3-[3-((3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid (sloučenina 7)

Výtěžek: 59 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3373, 3064, 1667, 1577

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 13,69 (1H, s), 9,41 (1H, s), 8,95 (1H, d), 8,55 (1H, d), 8,54 (1H, d), 8,16 (1H, t), 6,80 (1H, s), 5,84 (1H, s), 5,39 (2H, s), 5,26 (2H, s), 3,89-3,82 (1H, m), 2,27 (3H, s), 2,08 (3H, s), 1,12 (4H, d)

Hmotnost (m/z): 353, 354, 355

#### Příklad 9

1-{2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl}-3-[3-((3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]-

pyridiniumbromid (sloučenina 8)

Výtěžek: 24 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 13,70 (1H, s), 9,47 (1H, s), 9,30 (1H, s), 9,03 (1H, d), 8,87-8,85 (2H, m), 8,26 (1H, t), 6,77 (1H, s), 6,42 (2H, s), 5,84 (1H, s), 5,27 (2H, s), 2,27 (3H, s), 2,07 (3H, s)

Hmotnost (m/z): 423, 424

#### Příklad 10

1-(2-Cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (sloučenina 9)

Výtěžek: 36 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3653, 3436, 3061, 1674, 1567, 1479

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 13,46 (1H, s), 9,37 (1H, s), 8,93 (1H, d), 8,82 (1H, d), 8,72-8,71 (1H, d), 8,19-8,14 (1H, t), 7,36-7,23 (5H, m), 6,72 (1H, s), 5,38 (2H, s), 4,06 (2H, s), 2,71-2,66 (1H, m), 0,70-0,66 (2H, m), 0,50-0,46 (2H, m)

Hmotnost (m/z): 333, 334, 335

#### Příklad 11

3,5-Bis-[1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)pyridinium-3-yl]pyrazoldibromid (sloučenina 10)

Výtěžek: 34 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3425, 3088, 2927, 1673, 1505, 1407,

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 9,66 (2H, s), 9,09-9,02 (4H, m), 8,41 (2H, bs), 8,27-8,26 (4H, m), 7,66 (1H, s), 7,45-7,43 (2H, t), 6,47 (4H, s)

Hmotnost (m/z): 471, 472, 473, 474

#### Příklad 12

1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid

(sloučenina 11)

Výtěžek: 42 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3302, 3029, 1672, 1503,

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 9,20 (1H, s), 8,94-8,93 (1H, d), 8,24-8,20 (3H, m), 8,16-8,13 (1H, m), 7,50-7,31 (10H, m), 7,25-7,23 (1H, m), 6,73 (1H, s), 6,32 (2H, s), 4,06 (2H, s)

Hmotnost (m/z): 436, 437, 438, 439, 440

#### Příklad 13

1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid  
(sloučenina 12)

Výtěžek: 44 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3745, 1654, 1518, 1455,

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 13,52 (1H, s), 9,48 (1H, s), 8,99-8,97 (1H, d), 8,90-8,88 (1H, d), 8,24-8,21 (1H, t), 8,04-8,03 (1H, d), 7,35-7,22 (5H, m), 7,14-7,13 (1H, d), 6,70 (1H, s), 6,36 (2H, s), 4,07 (2H, s), 2,59 (3H, s)

Hmotnost (m/z): 374, 375, 376, 377

#### Příklad 14

1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[1-fenyl-3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl]]pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid (sloučenina 13)

Výtěžek: 27 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 9,22 (1H, s), 8,95-8,93 (1H, d), 8,25-8,21 (3H, m), 8,16-8,12 (1H, m), 7,64-7,60 (1H, m), 7,50-7,46 (2H, m), 7,42-7,36 (3H, m), 6,71 (1H, s), 6,33 (2H, s), 5,84 (1H, s), 5,28 (2H, s), 2,29 (3H, s), 2,08 (3H, s)

Hmotnost (m/z): 454, 455, 456, 457, 458,

#### Příklad 15

1-(2-Fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (sloučenina 14)

Výtěžek: 14 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3746, 3099, 1691, 1518

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 13,44 (1H, s), 9,45 (1H, s), 9,01-8,99 (1H, d), 8,85-8,84 (1H, d), 8,26-8,23 (1H, t), 8,07-8,06 (2H, d), 7,82-7,78 (1H, t), 7,69-7,65 (2H, t), 7,36-7,21 (5H, m), 6,68 (1H, s), 6,45 (2H, s), 4,07 (2H, s)

Hmotnost (m/z): 354, 355

#### Příklad 16

1-(2-Cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (sloučenina 15)

Výtěžek: 7 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3395, 3026, 1689, 1503,

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 9,15 (1H, s), 8,86 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,14-8,05 (2H, m), 7,44-7,23 (10H, m), 6,74 (1H, s), 5,31 (2H, s), 4,05 (2H, s), 2,66 (1H, s), 0,68-0,67 (2H, s), 0,46 (2H, s).

Hmotnost (m/z): 409, 410, 411, 412

#### Příklad 17

1-(2-(4-Benzyl-1-piperidiny)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (sloučenina 16)

Výtěžek:

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3060, 1656, 1594

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 13,84 (1H, s), 9,45 (1H, s), 8,98 (1H, d), 8,83 (1H, d), 8,21 (1H, t), 7,35-7,27 (4H, m), 7,23-7,19 (3H, m), 7,09-7,04 (3H, m), 6,98 (1H, t), 5,83-5,73 (2H, m), 5,21 (2H, s), 4,29 (1H, d), 3,75 (1H, d), 3,17-3,0 (1H, m), 2,69-2,63 (1H, m), 2,56 (2H, d), 1,99-1,84 (1H, m), 1,72-1,60 (2H, m), 1,36-1,28 (1H, m), 1,10-1,04 (1H, m)

Hmotnost (m/z): 467, 468, 469

#### Příklad 18

1-(2-Fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (sloučenina 17)

Výtěžek: 24 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3049, 2994, 1692, 1552,

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 13,76 (1H, s), 9,50 (1H, s), 9,03-9,02 (1H, d), 8,90-8,88 (1H, d), 8,26 (1H, bs), 8,08-8,06 (2H, d), 7,81-7,78 (1H, m), 7,68-7,65 (2H, m), 6,75 (1H, s), 6,49 (2H, s), 5,83 (1H, s), 5,26 (2H, s), 2,26 (3H, s), 2,06 (3H, s).

Hmotnost (m/z): 372, 373, 374,

#### Příklad 19

1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (sloučenina 18)

Výtěžek: 34 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3322, 2923, 1659, 1552,

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 13,71 (1H, s), 9,48 (1H, s), 9,01-8,99 (1H, d), 8,89-8,87 (1H, d), 8,23 (1H, bs), 8,04-8,03 (1H, d), 7,13 (1H, s), 6,76 (1H, s), 6,33 (2H, s), 5,83 (1H, s), 5,26 (2H, s), 2,58 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,07 (3H, s)

Hmotnost (m/z): 392, 393, 394, 395

#### Příklad 20

1-(2-Fenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (sloučenina 19)

Výtěžek: 63 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3351, 3235, 3030, 1694, 1504,

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 9,17 (1H, s), 8,93-8,91 (1H, d), 8,25-8,23 (1H, d), 8,17-

8,14 (1H, t), 8,06-8,04 (2H, d), 7,81-7,78 (1H, t), 7,68-7,64 (2H, t), 7,49-7,44 (3H, m), 7,38-7,30 (6H, m), 7,24-7,20 (1H, m), 6,72 (1H, s), 6,40 (2H, s), 4,05 (2H, s).  
Hmotnost (m/z): 430,431,432

#### Příklad 21

1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium-chlorid (sloučenina 20)

Výtěžek: 30 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3072, 2920, 1658, 1519, 1450,

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 13,33 (1H, s), 9,52 (1H, s), 8,99-8,97 (1H, d), 8,92-8,90 (1H, d), 8,26-8,22 (1H, t), 8,06-8,05 (1H, d), 7,14 (1H, s), 6,76 (1H, s), 6,40 (2H, s), 2,71-2,67 (2H, t), 2,59 (3H, s), 1,75-1,63 (5H, m), 1,57-1,52 (2H, q), 1,24-1,16 (4H, m), 0,95-0,90 (2H, m).

Hmotnost (m/z): 394, 395, 396

#### Příklad 22

1-(2-Cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium-chlorid (sloučenina 21)

Výtěžek: 39 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3174, 2923, 1682, 1548,

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 13,25 (1H, s), 9,40 (1H, s), 8,94-8,91 (1H, d), 8,85-8,84 (1H, d), 8,60-8,58 (1H, d), 8,18-8,15 (1H, m), 6,79 (1H, s), 5,43 (2H, s), 3,90-3,85 (1H, m), 2,71-2,67 (2H, t), 1,75-1,63 (5H, m), 1,58-1,52 (2H, q), 1,24-1,12 (8H, m), 0,96-0,88 (2H, m)

Hmotnost (m/z): 355, 356, 357

#### Příklad 23

1-(2-Fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (sloučenina

22)

Výtěžek: 65 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3059, 2924, 1698, 1519

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 13,26 (1H, s), 9,49 (1H, s), 9,00-8,98 (1H, d), 8,88-8,86 (1H, d), 8,28-8,24 (1H, m), 8,09-8,07 (2H, d), 7,83-7,79 (1H, t), 7,70-7,66 (2H, t), 6,75 (1H, s), 6,50 (2H, s), 2,69 (2H, t), 1,75-1,61 (5H, m), 1,58-1,52 (2H, q), 1,27-1,08 (4H, m), 0,96-0,88 (2H, m).

Hmotnost (m/z): 374, 375, 376

#### Příklad 24

1-(2-Cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid (sloučenina 23)

Výtěžek: 9 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3165, 2994, 1662, 1500, 1452

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 9,11 (1H, s), 9,01-9,00 (1H, d), 8,69-8,67 (1H, d), 8,60-8,58 (1H, d), 8,27-8,24 (1H, m), 7,33-7,29 (4H, m), 7,22-7,19 (1H, m), 6,38 (1H, s), 5,42 (2H, s), 4,08-4,02 (1H, m), 3,96 (2H, s), 3,91-3,85 (1H, m), 1,89 (4H, bs), 1,78-1,75 (2H, d), 1,64-1,61 (1H, d), 1,41 (2H, bs), 1,21-1,16 (1H, m), 1,13-1,12 (4H, d)

Hmotnost (m/z): 417, 418, 419

#### Příklad 25

1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (sloučenina 24)

Výtěžek: 18 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3060, 2957, 1665, 1595, 1491

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 13,82 (1H, s), 9,55 (1H, s), 9,06-9,04 (1H, d), 8,93-8,91 (1H, d), 8,30-8,22 (3H, m), 7,44-7,43 (1H, m), 7,35-7,31 (2H, m), 7,08-7,05 (3H, m), 7,01-6,97 (1H, m), 6,43 (2H, s), 5,22 (2H, s)

Hmotnost (m/z): 376, 377, 378



## Příklad 26

1-{2-(1-Adamantylamino-2-oxoethyl)}-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid  
(sloučenina 25)

Výtěžek: 27 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3060, 2908, 1679, 1554,

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 13,45 (1H, s), 9,35 (1H, s), 8,91 (1H, d), 8,80 (1H, d),  
8,20 (1H, s), 8,14 (1H, t), 7,35-7,31 (5H, m), 6,74 (1H, s), 5,36 (2H, s), 4,07 (2H, s),  
2,02-1,95 (9H, m), 1,62 (6H, s)

Hmotnost (m/z): 427, 428, 429

## Příklad 27

1-(2-Fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl))-1-fenylpyrazol-5-yl]-  
pyridiniumbromid (sloučenina 26)

Výtěžek: 47 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3410, 3035, 2943, 1693, 1500

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 9,19 (1H, s), 8,93-8,91 (1H, d), 8,25-8,23 (1H, d), 8,18-  
8,14 (1H, m), 8,07-8,05 (2H, m), 7,82-7,79 (1H, m), 7,69-7,64 (2H, m), 7,53-7,47 (3H,  
m), 7,40-7,37 (2H, m), 6,71 (1H, s), 6,40 (2H, s), 5,84-5,83 (1H, s), 5,28 (2H, s), 2,29  
(3H, s), 2,08 (3H, s)

Hmotnost (m/z): 448, 449

## Příklad 28

1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)-  
pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (sloučenina 27)

Výtěžek: 56 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3421, 3032, 2935, 1688, 1541

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 9,30 (1H, d), 9,14 (1H, s), 9,04-9,02 (1H, d), 8,87-8,86

(1H, d), 8,79-8,77 (1H, d), 8,38-8,35 (1H, m), 6,46 (2H, s), 6,36 (1H, s), 5,82 (1H, s), 5,18 (2H, s), 4,15-4,10 (1H, m), 2,25 (3H, s), 2,07 (3H, s), 1,90-1,84 (4H, m), 1,81-1,77 (2H, d), 1,66-1,63 (1H, d), 1,38-1,19 (3H, m).

Hmotnost (m/z): 505, 506, 507

#### Příklad 29

1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl)pyridiniumbromid  
(sloučenina 28)

Výtěžek: 48 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3078, 3005, 1695, 1541, 1339

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 13,24 (1H, s), 9,48 (1H, s), 9,30 (1H, s), 9,0 (1H, d), 8,87-8,84 (2H, m), 8,27 (1H, t), 6,76 (1H, s), 6,46 (2H, s), 2,69 (2H, t), 1,99-1,61 (5H, m), 1,58-1,52 (2H, q), 1,26-1,12 (4H, m), 0,96-0,87 (2H, m)

Hmotnost (m/z): 425

#### Příklad 30

1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid  
(sloučenina 29)

Výtěžek: 16 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3347, 3022, 2906, 1682, 1503

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 9,3 (1H, s), 9,0 (1H, s), 8,29-8,24 (4H, m), 7,6-7,3 (8H, m), 7,0 (3H, s), 6,97 (1H, s), 6,38 (2H, s), 5,2 (2H, s)

Hmotnost (m/z): 452, 453, 454

#### Příklad 31

1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (sloučenina 30)

Výtěžek: 23 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3092, 3003, 2932, 1687, 1509

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 9,298 (1H, s), 9,16 (1H, s), 8,917 (1H, d), 8,85-8,84 (1H, m), 8,54 (1H, d), 8,17-8,14 (1H, m), 7,50-7,45 (3H, m), 7,39-7,31 (6H, m), 7,25-7,22 (1H, m), 6,7 (1H, s), 6,357 (2H, s), 4,0 (2H, s)

Hmotnost (m/z): 481, 482

#### Příklad 32

1-(2-Cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (sloučenina 31)

Výtěžek: 34 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3647, 3420, 3227, 2958, 1675

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 13,82 (1H, s), 9,46 (1H, s), 8,98 (1H, s), 8,87 (1H, d), 8,77 (1H, m) (1H, d), 8,207 (1H, t), 7,33 (2H, t), 7,1 (1H, s), 7,059 (2H, d), 6,98 (1H, t), 5,4 (2H, s), 5,21 (2H, s), 2,7-2,68 (1H, m), 0,715-0,685 (2H, m), 0,55-0,50 (2H, m)

Hmotnost (m/z): 349, 350, 351

#### Příklad 33

1-(2-Cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazole-5-yl]pyridiniumchlorid (sloučenina 32)

Výtěžek: 41 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3425, 3174, 2938, 1658, 1500

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 9,1 (1H, s), 9,02 (1H, d), 8,88 (1H, d), 8,86 (1H, d), 8,273 (1H, t), 6,36-6,34 (1H, s), 5,8 (1H, s), 5,4 (2H, s), 5,18 (2H, s), 4,13-4,079 (1H, m), 2,7-2,68 (1H, m), 2,26 (3H, s), 2,074 (3H, s), 1,99-1,75 (6H, m), 1,64-1,61 (1H, m), 1,34-1,31 (2H, m), 1,24-1,17 (1H, m), 0,70-0,69 (2H, m), 0,50-0,49 (2H, m)

Hmotnost (m/z): 433, 434, 435

#### Příklad 34

1-(2-(5-Chlor-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid  
(sloučenina 33)

Výtěžek: 74 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2853, 2682, 1674, 1594

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 13,8 (1H, s), 9,53 (1H, s), 9,03 (1H, d), 8,89 (1H, d),  
8,3-8,26 (1H, m), 8,16 (1H, d), 7,5 (1H), 7,33 (2H, t), 7,08 (3H, t), 6,98 (1H, t), 6,38 (2H,  
s), 5,2 (2H, s)

Hmotnost (m/z): 410, 412, 413

#### Příklad 35

1-(2-Fenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid  
(sloučenina 34)

Výtěžek: 25 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3020, 2905, 1701, 1634, 1595

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 9,23 (1H, s), 8,96 (1H, d), 8,33 (1H, d), 8,21 (1H, t),  
8,07 (2H, d), 7,81 (1H, t), 7,68 (2H, t), 7,51-7,50 (3H, m), 7,41 (2H, d), 7,32 (2H, t), 7,08-  
7,06 (3H, m), 6,97 (1H, t), 6,42 (2H, s), 5,21 (2H, s)

Hmotnost (m/z): 446, 447

#### Příklad 36

1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-  
-5-yl]pyridiniumchlorid (sloučenina 35)

Výtěžek: 26 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3422, 2937, 1678, 1505, 1251

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 9,17 (1H, s), 9,05 (1H, d), 8,76 (1H, d), 8,35 (1H, t),  
8,25-8,24 (2H, m), 7,42 (1H, t), 6,41 (2H, s), 6,36 (1H, s), 5,85 (1H, s), 5,18 (2H, s), 4,13-  
4,10 (1H, m), 2,25 (3H, s), 2,06 (3H, s), 1,99-1,86 (4H, m), 1,83-1,76 (2H, m), 1,66-1,63  
(1H, m), 1,35-1,25 (2H, m), 1,22-1,16 (1H, m)

Hmotnost (m/z): 460, 461, 462

## Příklad 37

1-(2-Cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium-bromid (sloučenina 36)

Výtěžek: 9 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3200, 1682, 1595

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 9,29 (1H, s), 9,06 (1H, s), 8,97 (1H, d), 8,21 (1H, d), 8,10 (1H, t), 7,48 (3H, s), 7,39-7,18 (5H, m), 7,14-7,07 (2H, m), 6,97 (1H, t), 5,43 (2H, s), 5,20 (2H, s), 2,68-2,62 (1H, m), 0,70-0,62 (2H, m), 0,50-0,44 (2H, m).

Hmotnost (m/z): 425, 426, 427

## Příklad 38

1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[1-fenyl-3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (sloučenina 37)

Výtěžek: 31 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3423, 3324, 2922, 1674, 1506

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 9,25 (1H, s), 8,90 (1 H, d), 8,27-8,23 (3H, m), 8,19-8,15 (1H, m), 7,49-7,41 (4H, m), 7,35 (2H, d), 6,8 (1H, s), 6,37 (2H, s), 2,69 (2H, t), 1,77 (2H, d), 1,69-1,55 (5H, m), 1,32 (1H, m), 1,26-1,12 (3H, m), 0,97-0,89 (2H, m).

Hmotnost (m/z): 456, 457, 458

## Příklad 39

1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium-chlorid (sloučenina 38)

Výtěžek: 18 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3396, 2934, 1670, 1638, 1594

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 9,25 (1H, s), 9,10 (1H, d), 8,82 (1H, d), 8,39 (1H, t), 8,26-8,25 (2H, m), 7,43 (1H, t), 7,30 (2H, t), 7,04 (2H, d), 6,95 (1H, t), 6,75 (1H, s), 6,46

(2H, s), 5,09 (2H, s), 4,20-4,15 (1H, m), 1,93-1,77 (6H, m), 1,67 (1H, d), 1,36-1,20 (3H, m).

Hmotnost (m/z): 458, 459, 460

#### Příklad 40

3-[(3-Fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid (sloučenina 39)

Výtěžek: 73 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3056, 1611, 1559

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 9,18 (1H, s), 8,73 (2H, d), 7,93 (1H, t), 7,35-7,22 (5H, m), 6,77 (1H, s), 4,04 (2H, s)

Hmotnost (m/z): 236, 237

#### Příklad 41

3-[(3-Fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid (sloučenina 40)

Výtěžek: 65 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3035, 1601, 1562

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 9,25 (1H, s), 8,77 (2H, s), 7,97 (1H, t), 7,32 (2H, t), 7,12 (1H, s), 7,05 (2H, d), 6,97 (1H, t), 5,17 (2H, s)

Hmotnost (m/z): 252, 253, 254

#### Příklad 42

3-[(3,5-Dimethylpyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridin (sloučenina 41)

Výtěžek: 93 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3080, 1559

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 13,30 (1H, bs), 8,96 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,11 (1H, d), 7,43 (1H, bs), 6,63 (1H, s), 5,81 (1H, s), 5,17 (2H, s), 2,28 (3H, s), 2,07 (3H, s)

Hmotnost (m/z): 254, 255, 256

## Příklad 43

3-[3-(2-Cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridin (sloučenina 42)

Výtěžek: 76 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 12,73 (1H, s), 8,98 (1H, s), 8,46 (1H, s), 8,11 (1H, d), 7,46-7,38 (1H, d), 6,57 (1H, s), 2,63 (2H, t), 1,75-1,60 (5H, m), 1,56-1,50 (2H, m), 1,25-1,08 (4H, m), 0,95-0,87 (2H, m)

Hmotnost (m/z): 256, 257, 258

## Příklad 44

1-(2-Naftyl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (sloučenina 43)

Výtěžek: 30 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3417, 2340, 1638, 1536, 1144

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 13,8 (1H, s), 9,58 (1H, s), 9,08-9,06 (1H, d), 8,95-8,93 (1H, d), 8,85 (1H, s), 8,32 (1H, t), 8,25-8,23 (1H, d), 8,18-8,16 (1H, d), 8,10-8,05 (2H, m), 7,79-7,70 (2H, m), 7,33 (2H, t), 7,10 (1H, s), 7,06-7,04 (2H, d), 6,98 (1H, t), 6,63 (2H, s), 5,23 (2H, s)

Hmotnost (m/z): 420, 421

## Příklad 45

1-(Fenylmethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (sloučenina 44)

Výtěžek: 31%

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3051, 1523, 1466

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 13,48 (1H, s), 9,63 (1H, s), 9,05-9,03 (1H, d), 8,91 - 8,90 (1H, d), 8,15 (1H, t), 7,55 (2H, m), 7,45-7,43 (3H, m), 7,34-7,25 (5H, m), 6,79 (1H, s), 5,88 (2H, s), 4,06 (2H, s)

Hmotnost (m/z): 326, 327, 328

## Příklad 46

1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(1-naftyl)pyrazol-5-yl)]pyridiniumchlorid (sloučenina 45)

Výtěžek: 22 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3057, 1671, 1517

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 13,60 (1H, s), 9,40 (1H, s), 8,97-8,95 (1H, d), 8,86-8,85 (1H, d), 8,23-8,18 (3H, m), 8,10-8,08 (1H, d), 7,87-7,86 (1H, d), 7,55-7,44 (4H, m), 7,40 (1H, t), 6,55-6,52 (1H, s), 6,40 (2H, s), 4,54 (2H, s)

Hmotnost (m/z): 410, 411, 412

## Příklad 47

1-(2-Fenyl-2-oxoethyl)-3-[3-(thienyl-2-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid

(sloučenina 46)

Výtěžek: 22 %

IR (KBr  $\text{cm}^{-1}$ ): 3068, 1691, 1519

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 13,55 (1H, s), 9,50 (1H, s), 9,01 (1H, d), 8,87 (1H, d), 8,26 (1H, t), 8,07 (2H, m), 7,81 (1H, d), 7,68 (3H, t), 7,40 (2H, m), 6,78 (1H, s), 6,49 (2H, s), 4,30 (2H, s)

Hmotnost (m/z): 360, 361

## Příklad 48

1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(2-fenylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid

(sloučenina 47)

Výtěžek: 24 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3068, 1661, 1450

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 13,33 (1H, s), 9,47 (1H, s), 8,97-8,95 (1H, d), 8,87 - 8,86 (1H, d), 8,26-8,22 (1H, t), 8,05-8,04 (1H, d), 7,31-7,14 (6H, m), 6,78 (1H, s), 6,34 (2H, s), 2,98 (4H, s), 2,59 (3H, s)

Hmotnost (m/z): 388, 389, 390



## Příklad 49

1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(3-fenoxypopyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid  
(sloučenina 48)

Výtěžek: 30 %

IR (KBr  $\text{cm}^{-1}$ ): 3057, 1665, 1452

$^1\text{HNMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 13,34 (1H, s), 9,48 (1H, s), 8,99-8,97 (1H, d), 8,23 (1H, t), 8,05-8,04 (1H, d), 7,28 (1H, t), 7,15-7,14 (1H, d), 6,94-6,92 (3H, d), 6,83 (1H, s), 6,35 (2H, s), 4,02 (2H, t), 2,86 (2H, t), 2,27 (2H, t)

Hmotnost (m/z): 418, 419, 420

## Příklad 50

1-(Izopropyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (sloučenina 49)

Výtěžek: 15 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3418, 2364, 1648

$^1\text{HNMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 9,43 (1H, s), 9,09-9,07 (1H, d), 8,88-8,86 (1H, d), 8,16-8,13 (1H, m), 7,36-7,14 (5H, m), 6,84 (1H, s), 4,06 (2H, s), 1,65-1,63 (6H, d)

Hmotnost (m/z): 278, 279, 280

## Příklad 51

1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylthiomethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid  
(sloučenina 50)

Výtěžek: 31 %

IR(KBr  $\text{cm}^{-1}$ ): 3365, 1650, 1452

$^1\text{HNMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 13,58 (1H, s), 9,46 (1H, s), 8,98-8,96 (1H, d), 8,87-8,85 (1H, d), 8,25-8,21 (1H, m), 8,04-8,03 (1H, d), 7,37-7,30 (5H, m), 7,15-7,14 (1H, d), 6,88 (1H, s), 6,32 (2H, s), 4,36 (2H, s), 2,59 (3H, s)

Hmotnost (m/z): 406, 407, 408, 409

## Příklad 52

1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(N-methylindol-3-yl methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium-chlorid (sloučenina 51)

Výtěžek: 20 %

IR (KBr  $\text{cm}^{-1}$ ): 3070, 1669, 1410

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 9,32-9,30 (1H, m), 9,00-8,92 (2H, m), 8,77-8,76 (1H, d), 8,19-8,15 (2H, m), 8,10-8,07 (1H, m), 7,47-7,45 (1H, d), 7,39-7,35 (3H, m), 7,19-7,10 (2H, m), 7,03-7,00 (1H, t), 6,34 (2H, s), 4,22 (1H, s), 3,79 (3H, s)

Hmotnost (m/z): 413

## Příklad 53

1-(2-Naftyl-2-oxoethyl)-3-[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (sloučenina 52)

Výtěžek: 38 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3066, 1675, 1518

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 13,25 (1H, s), 9,53 (1H, s), 9,02-9,0 (1H, d), 8,92-8,91 (1H, d), 8,84 (1H, s), 8,32-8,04 (5H, m), 7,79-7,70 (2H, m), 6,75 (1H, s), 6,63 (2H, s), 2,33 (3H, s)

Hmotnost (m/z): 328, 329, 330

## Příklad 54

1-(2-(1,4-Benzodioxan-6-ylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium-chlorid (sloučenina 53)

Výtěžek: 32 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3445, 3068, 1678

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 13,45 (1H, s), 10,61 (1H, s), 9,47 (1H, s), 8,97-8,95 (1H, d), 8,91-8,89 (1H, d), 8,2 (1H, t), 7,34-7,19 (6H, m), 6,99-6,97 (1H, d), 6,84-6,82 (1H, d), 6,72 (1H, s), 5,61 (2H, s), 4,21 (4H, s), 4,06 (2H, s)

Hmotnost (m/z): 427, 428, 429

Příklad 55

1-(2-Thien-2-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenyl)pyrazol-5-yl]-5-bromopyridiniumchlorid  
(sloučenina 54)

Výtěžek: 31 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 9,63 (1H, s), 9,36 (1H, s), 9,33 (1H, s), 8,27-8,24 (2H, m), 7,81-7,79 (2H, d), 7,57-7,52 (3H, m), 7,46-7,42 (2H, m), 6,40 (2H, s)

Hmotnost (m/z): 426, 427, 428

Příklad 56

1-(2-Thien-2-yl)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenyl)pyrazol-5-yl]chinoliniumchlorid (sloučenina 55)

Výtěžek: 26 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 10,18 (1H, s), 9,81 (1H, s), 8,45-8,40 (3H, m), 8,29 - 8,28 (1H, d), 8,21 (1H, t), 8,08 (1H, t), 7,87-7,85 (2H, d), 7,57-7,55 (3H, m), 7,50-7,45 (2H, m), 6,96 (2H, s)

Hmotnost (m/z): 396, 397, 398

Příklad 57

3-[(3-Fenyl)pyrazol-5-yl]chinolin (sloučenina 56)

Výtěžek: 70 %

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 9,45 (1H, bs), 8,75 (1H, s), 8,05 (2H, d), 7,87 (2H, bs), 7,77 (1H, t), 7,65 (1H, t), 7,55-7,45 (3H, m), 7,39 (1H, bs)

Hmotnost (m/z): 272 ( $M^+ + 1$ )

Kosmetický přípravek

Přípravek pro použití v kosmetické aplikaci může obsahovat jednu nebo více koncentrací sloučeniny v kosmeticky přijatelném ředidle. Množství sloučeniny podle předloženého vynálezu bude s výhodou v rozmezí mezi 0,005 a 50 % hmotn. (pokud není jinak uvedeno, všechna množství vyjádřená jako část něčeho jsou vyjádřena v procentech hmotnostních), výhodněji mezi 0,20 a 5,0 % hmotn. Prostředek by měl být aplikován na základě požadavků na zasaženou oblast.

Vhodná ředidla nebo nosiče pro skladování a/nebo dodávání nové sloučeniny podle tohoto předloženého vynálezu se mohou používat v lotionu, kapalině, masti, gelech, krémech, spreji, zábalu nebo jiných formách a s výhodou budou mít lipofilní, hydrofilní nebo amfifilní charakter. Mezi vhodné nosiče patří vazelína, triglyceridy, různé estery, mastné alkoholy, mastná kyselina, alkylenglykoly a ethanol, z nichž jsou nejvýhodnější polyethylenglykol a polypropylenglykol. Jestliže je to žádoucí, jsou vhodné také slučitelné kombinace těchto ředidel

Více dalších ředidel je přítomno, podle potřeby, v žádaném dodávaném systému. Ředidla nebo nosiče mohou mít další činidla podle konvenční praxe. Například konečný prostředek může obsahovat různá změkčovadla, emulgační činidla, alkoholy, barviva, vůně, tužidla (jako je xanthanová guma), ochranná činidla, zvlhčovadla, povrchově aktivní činidla (aniontová, kationtová, neiontová, obojetná, kombinace), činidla, která modifikují diferenciaci kůže a/nebo proliferaci a/nebo pigmentaci, činidla působící proti parazitům, dispergační činidla, zakalující činidla, želující činidla, hydratační činidla, další antioxidační činidla, typické botanické extrakty, jako jsou ty, které jsou odvozeny od aloe, citrusových plodů, habru obecného, heřmánku a další podobná činidla, například taková, která mají svírací účinek, antiseptický účinek, účinky typu slunečních filtrů nebo slunečních opalovacích činidel, tonery kůže, silikony, činidla způsobující odlupování pokožky, keratolytická činidla, retinoidy, činidla zvyšující pronikání kůží, vitaminy, trombolytická činidla, protisrážecí činidla, činidla chránící kapiláry, hormony, antibakteriální činidla, protivirová činidla, steroidní protizánětlivá činidla, anestetika, činidla působící proti vylučování potního mazu, činidla působící proti tvoření lupů,

čínidla proti akné, čínidla proti volným radikálům, analgetika, lipofilní sloučeniny, antihistaminová čínidla, hmyzí repelenty, sloučeniny uklidňující kůži, mazadla, protihoubová čínidla nebo jejich směsi. Prostředek může obsahovat zesilovač pronikání, jako je, ale bez omezení na ně, kyselina olejová, DMSO (dimethylsulfoxid), alkoholy, N-methylpyrolidon a dimethylizosorbid. Může zahrnovat také jednu nebo více dalších účinných složek, jako jsou protizánětlivá čínidla, antibiotika, astringentní čínidla, růstové faktory, tokoferoly, retinoly a vychytávače volných radikálů.

Následující neomezující příklady jsou pro kosmetické kompozice podle předkládaného vynálezu.

#### Příklad 58

|                           |                        |
|---------------------------|------------------------|
| Sloučenina podle vynálezu | 0,3 % hmotn./hmotn.    |
| Kyselina olejová          | 10 % hmotn.            |
| Propylenglykol            | 70,0 % hmotn./hmotn.   |
| Tween 80                  | 0,1 % hmotn./hmotn.    |
| Absolutní ethanol         | qs 100 % hmotn./hmotn. |

#### Příklad 59

|                                |                             |
|--------------------------------|-----------------------------|
| Sloučenina podle vynálezu      | 0,3 % hmotn./hmotn.         |
| Kyselina olejová               | 10 % hmotn.                 |
| Koloidní oxid křemičitý        | 6,0 % hmotn./hmotn.         |
| Tween 80                       | 0,1 % hmotn./hmotn.         |
| Triglycerid kyseliny kaprylové | qs do 100,0 % hmotn./hmotn. |

Kosmeticky přijatelná organická mastná kyselina může být popřípadě přítomna nezávisle v prostředí v množství, s výhodou v biologicky účinném množství, 0,1 % až 10,0 % hmotn.; přidání mastné kyseliny znamená výhodnou složku.

Předpokládá se, že účinek sloučeniny podle předloženého vynálezu bude synergičtěji zlepšený, jestliže se zkombinuje se zvlhčujícím činidlem, změkčujícím činidlem, dalšími antioxidačními činidly nebo protizánětlivým činidlem.

#### Příklad 60

|                           |                      |
|---------------------------|----------------------|
| Sloučenina podle vynálezu | 0,4 % hmotn./hmotn.  |
| Mastná kyselina           | 4,0 % hmotn./hmotn.  |
| Minerální olej            | 5,0 % hmotn./hmotn.  |
| Izocetylsteárat           | 1,0 % hmotn./hmotn.  |
| Antioxidační činidlo      | 0,05 % hmotn./hmotn. |
| Xantanová guma            | 0,2 % hmotn./hmotn.  |
| Glycerol                  | 50,0 % hmotn./hmotn. |
| Diazolidinylurea          | 0,2 % hmotn./hmotn.  |
| Extrakt z citronové kůry  | 0,02 % hmotn./hmotn. |
| Alkohol                   | 2,0 % hmotn./hmotn.  |
| Vyčištěná voda            | do 100 % hmotn.      |

Očekává se, že přidání zvlhčujících činidel a změkčujících činidel k anti-oxidačnímu prostředku napomáhá rehydrataci a zachování hydratace kůže. O zlepšené hydrataci kůže se předpokládá, že zvyšuje jak absorpční vychytávací volných radikálů kůže tak napomáhá při dodávání vychytávací volných radikálů do aktivního místa.

Příklad změkčujících činidel, která se mohou používat, jsou: minerální olej, vazelína, parafin, ceresin, ozokerit, mikrokrystalický vosk, perhydrokvalen-dimethyl-polysiloxany, methylfenyl-polysiloxany, silikon, silikonglykolové kopolymery, triglyceridové estery, acetylované monoglyceridy, ethoxylované glyceridy, alkylestery mastných kyselin, mastné kyseliny a alkoholy, lanolin a deriváty lanolinu, estery polyalkoholů, steroly, deriváty včelího vosku, polyalkoholy a polyethery a amidy mastných kyselin. I když pro předložený vynález budou užitečná různá změkčující činidla známá z oblasti techniky, výhodným změkčujícím činidlem je silikon.

Vhodná jsou zvlhčující činidla známá z oblasti techniky, která zvyšují hydrataci kůže, jestliže se aplikují místně, jako jsou polyalkoholy. Příklady vhodných zvlhčujících činidel jsou: glycerin, propylenglykol, butylenglykol, diglycerol nebo jejich esterové deriváty. Výhodným zvlhčujícím činidlem je však glycerin.

Místní přípravek podle předloženého vynálezu může obsahovat jediné anti-oxidační činidlo, vedle sloučeniny podle předloženého vynálezu, nebo kombinaci antioxidačních činidel, tedy směs antioxidačních činidel. Pojem "antioxidační činidlo", jak se zde používá, je zamýšlen tak, že zahrnuje jak jediné antioxidační činidlo tak směs antioxidačních činidel. Antioxidační činidlo může být obsaženo v různých ředidlech, aby se usnadnila místní aplikace.

Aby se získaly elegantní, místní prostředky ve formě krému, emulzí, lotionů nebo gelů, mohou tyto prostředky obsahovat od 0,001 % hmotn. do 50 % hmotn. antioxidačního činidla.

Místní prostředek podle předloženého vynálezu může být vyroben jako lotiony a krémy.

Vychytávač volných radikálů může být zkombinován s většinou emulgačních činidel, která se používají pro výrobu lotionů, krémů a dalších vhodných místních ředidel. Emulgační činidla mohou být kationtová, aniontová, neiontová, amfoterní nebo může jít o jejich kombinaci. Výhodná jsou neiontová emulgační činidla. Příklady neiontových emulgačních činidel jsou komerčně dostupné sorbitany, alkoxylované mastné alkoholy a alkylpolyglykosidy. Mezi aniontová emulgační činidla mohou patřit mýdla, alkylsulfáty, monoalkyl a dialkylfosfáty, alkylsulfonáty a acylisethionáty, amfoterní emulgační činidlo, které se může používat, je laktamidopropyl-trimoniumchlorid.

Vhodná ředidla podle předloženého vynálezu mohou obsahovat také tužidla. Mezi příklady vhodných tužidel patří celulosové deriváty, jako je hydroxyethylcelulóza

. a hydroxypropylcelulóza, stejně jako polymery kyseliny polyakrylové.

Mezi příklady ochranných činidel, která jsou vhodná pro použití v prostředcích, patří alkanoly, zvláště ethanol a benzylalkohol, parabeny, sorbáty, deriváty močoviny a izothiazolinony.

Lotiony nebo krémy podle předloženého vynálezu se mohou vyrábět použitím konvenčních homogenizačních způsobů známých odborníkům z oblasti techniky. Je také možné použít způsob mikrofluidizace, který zahrnuje současné míchání vodné fáze a olejové fáze takových krémů a lotionů ve vysokotlakém homogenizátoru, který dramaticky snižuje velikost částic emulze na několik mikrometrů při srovnání s krémy a lotiony vyrobenými bez aplikování vysokého tlaku. Mikrofluidizace umožňuje vyrobit elegantní stabilní krémy a lotiony, které obsahují efektivní množství sloučeniny, ale bez použití tradičních emulgačních činidel a povrchově aktivních činidel.

Místní prostředky podle předloženého vynálezu se mohou sestavovat jako mikroemulze, což je subkategorie emulzí, kde oleje, které se mohou použít jsou minerální olej a silikonový olej. Příklady alkoholů, které se mohou používat, jsou cetylalkohol, izostearylalkohol, stearylalkohol, dodekanol a dodecenol. Neiontovými povrchově aktivními činidly mohou být mastné estery, estery mastných alkoholů nebo ethoxylované alkoholy. Příklady neiontových povrchově aktivních činidel jsou polyethylenglykol, izopropylmyristát, cetylizooktadekanoát, polypropylenglykoly, sorbitany a izopropyloléat.

#### Příklad 61

|                           |                           |
|---------------------------|---------------------------|
| Sloučenina podle vynálezu | 0,2 % hmotn./hmotn.       |
| Mastná kyselina           | 1,5 % hmotn./hmotn.       |
| Povrchově aktivní činidlo | 3,0 % hmotn./hmotn.       |
| Korozpouštědlo            | 70,0 % hmotn./hmotn.      |
| Vyčištěná voda            | qs do 100 % hmotn./hmotn. |



Prostředky pro místní použití podle předloženého vynálezu se mohou připravovat jako emulze oleje ve vodě nebo vody v oleji. Prostředky mohou existovat také ve formě vícefázové emulze, jako je například emulze typu vody v oleji ve vodě.

Prostředky podle předloženého vynálezu se mohou vyrábět také jako liposomový přípravek. V takových prostředcích může být roztok sloučeniny uzavřen v liposomových váčcích v obalu liposomu, kterým je fosfolipid nebo jiné vhodné tuky (např. kožní tuky). Pro vytvoření prostředku pro místní použití se liposomy mohou pak přidat k jakémukoliv shora popsanému nosnému systému aby se připravily módy, aplikace a prostředky pro topické liposomy.

#### Příklad 62

|                           |                             |
|---------------------------|-----------------------------|
| Sloučenina podle vynálezu | 0,4 % hmotn./hmotn.         |
| Fosfolipid                | 6,0 % hmotn./hmotn.         |
| Antioxidanty              | 0,5 % hmotn./hmotn.         |
| Ethanol                   | 15,0 % hmotn./hmotn.        |
| Hydrofilní medium         | qs do 100,0 % hmotn./hmotn. |

Roztoky sloučeniny a antioxidačních činidel se mohou také uzavřít v polymerních váčcích v obalu sestávajícím z vhodného polymerního materiálu, jako je želatina, zesíťovaná želatina, polyamid, polyakryláty a podobně. Vytvoří se váčky, které se pak zahmou do prostředku pro místní použití.

Prostředek podle předloženého vynálezu se může použít pro jednu nebo více následujících kosmetických aplikací, konkrétně a) odstranění vrásek a předcházení vráskám, b) odstranění jemných vrásek a předcházení jemným vráskám, c) podpoře epidermálního růstu, d) ochraně kůže před účinky světla, e) odstranění a zabránění zbarvení kůže, f) odstranění a zabránění tvorbě stařeckých skvrn, g) úpravě a předcházení vysušení, h) odstranění a předcházení příznakům napětí, i) odstranění a

předcházení vzniku skvrn, j) umožnění péče a úpravy kůže, k) odstranění a předcházení senilní xeróze, l) pečování a předcházení slunečním spáleninám, m) předcházení a zabránění ztrátě kolagenu, n) zlepšování struktury kůže, o) zlepšování tonusu kůže, p) zvyšování tloušťky kůže, q) snižování velikosti pórů, r) regeneraci lesku kůže, s) minimalizaci znaků únavy, t) snižování akné, u) léčení telangiektázie, v) zlepšování estetického vzhledu vlasů a nehtů.

#### Farmaceutické prostředky

Farmaceutické prostředky účinné pro vychytávání volných radikálů a/nebo inhibování AGE mohou být připravovány s farmaceuticky účinným množstvím sloučenin obecného vzorce I jednotlivě nebo v kombinaci. Množství sloučeniny podle vynálezu bude výhodně v rozsahu mezi 0,00001 až 90 % hmotnostních. Následující farmaceutické přípravky jsou navrženy jenom jako samotné příklady a v žádném případě neomezují rozsah předkládaného vynálezu.

#### Orální přípravky

Orální přípravky se mohou podávat jako pevné dávkové formy, například pelety, prášky, sáčky nebo diskrétní jednotky, jako jsou tablety nebo tobolky, a podobně. Mezi další orálně podávané farmaceutické přípravky patří jednofázové a dvojfázové kapalné dávkové formy buď ve formě pro okamžité použití nebo forem vhodných pro rekonstituci, jako jsou směsi, sirupy, suspenze nebo emulze. Přípravky navíc mohou obsahovat ředidla, dispergační činidla, pufry, stabilizační činidla, solubilizační činidla, povrchově aktivní činidla, ochranná činidla, chelatační činidla a/nebo jiné farmaceutické přísady, jak se používají. Mohou se používat vodná nebo nevodná ředidla nebo jejich kombinace a jestliže je to žádoucí, mohou obsahovat vhodné sladidlo, ochucovací činidlo nebo podobné látky. V případě suspenze nebo emulze může být dále přítomno vhodné tužící činidlo nebo suspendační činidlo nebo emulgační činidlo. Sloučeniny se mohou také podávat jako takové v čistém stavu neasociované s jinými přísadami, například jako tobolky nebo sáčky. Mohou se podávat také s ředidlem. Farmaceutické přípravky

mohou mít pomalé, zpožděné nebo regulované uvolňování účinných složek, čehož lze dosáhnout matricí nebo difuzním regulačním systémem.

Jestliže předložený vynález, nebo jeho sůl nebo vhodné komplexy, je přítomen jako diskrétní jednotková dávka, jako je tableta, může navíc obsahovat lékařsky inertní excipienty, jak se používají v oblasti techniky. Mohou se používat také ředidla, jako je škrob, laktóza, hydrogenfosforečnan vápenatý, talek, stearát hořečnatý, polymerní látky, jako je methylcelulóza, mastné kyseliny a deriváty, sodná sůl glykolátu škrobu atd.

#### Příklad 63

#### Přípravek orální dávkové formy

Typická tableta má následující složení:

| účinná složka obecného vzorce I | účinné množství |
|---------------------------------|-----------------|
| laktóza                         | 100 mg          |
| mikrokrytalická celulóza        | 51 mg           |
| škrob                           | 60 mg           |
| polyvinylpyrolidon (K-30)       | 2 mg            |
| mastek                          | 1,5 mg          |
| stearát hořečnatý               | 1,0 mg          |

nebo

| účinná složka obecného vzorce I | účinné množství |
|---------------------------------|-----------------|
| laktóza                         | 130 mg          |
| mikrokrytalická celulóza        | 75 mg           |
| polyvinylpyrolidon (K-30)       | 2 mg            |
| mastek                          | 1,5 mg          |
| stearát hořečnatý               | 1,0 mg          |

## Parenterální přípravky

Pro parenterální podávání mohou být sloučeniny nebo jejich soli nebo jejich vhodné komplexy přítomny ve sterilním ředidle, kterým může být vodné nebo nevodné ředidlo nebo jeho jejich kombinace. Příklady ředidel jsou voda, ethyloleát, oleje a deriváty polyolů, glykolů a jejich deriváty. Může obsahovat přísady obvyklé v injekovatelných přípravcích, jako jsou stabilizátory, solubilizační činidla, činidla upravující pH, pufrы, antioxidační činidla, korozpouštědla, komplexující činidla, činidla upravující tonicitu atd.

Některými vhodnými přísadami jsou například vinan, citrát nebo podobné pufrы, alkohol, chlorid sodný, dextróza a polymery s vysokou molekulovou hmotností. Další alternativou je rekonstituce sterilního prášku. Sloučenina se může podávat ve formě injekce při podávání více než jednou denně, nebo intravenózní infuzí/kapačkou nebo vhodného depotního přípravku.

### Příklad 64

Přípravek vhodný pro parenterální podávání:

| aktivní složka obecného vzorce I   | účinné množství     |
|------------------------------------|---------------------|
| polyethylenglykol (400)            | 20 % hmotn./objem   |
| disiřičitan sodný                  | 0,01 % hmotn./objem |
| izotonický fyziologický roztok/WFI | q.s. do 100 %       |

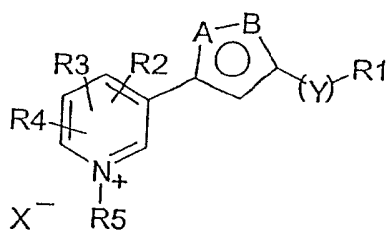
### Další přípravky

Pro dermatologickou aplikaci a pro odbarvování zubů jsou doporučenými přípravky lotiony, orální vyplachovací vody a zubní pasta obsahující příslušné množství sloučenin obecného vzorce I.

Shora uvedené příklady jsou uvedeny jenom pro ilustraci a v žádném případě neomezují rozsah tohoto vynálezu.

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Heterocyklická sloučenina obecného vzorce I a její farmaceuticky nebo kosmeticky přijatelné soli



(I)

kde

R<sub>1</sub> je skupina vybraná ze souboru, který tvoří lineární nebo rozvětvený (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) alkenyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) cykloalkyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) cykloalkenyl, bicykloalkyl, bicykloalkenyl, heterocykloalkyl, aryl, arylakyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, a kde jeden nebo více heteroatomů, pokud jsou přítomné, jsou nezávisle vybrány z O, N nebo S a je případně substituována, kde substituenty jsou vybrány z první skupiny, kterou tvoří halogen, hydroxyskupina, nitroskupina, kyanoskupina, aminoskupina, oxoskupina a oximová skupina nebo ze druhé skupiny, kterou tvoří lineární nebo rozvětvený (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) cykloalkyl, alkylcykloalkyl, perhalogenalkyl, perhalogencykloalkyl, aryl, arylakyl, alkylaryl, alkylheteroaryl, aralkyloxylalkyl, perhalogenaryl, alkylheterocykloalkyl, heterocyklylalkyl, perhalogenheterocyklylalkyl, heteroaryl, alkylaryl, perhalogenheteroaryl, acyl, alkoxyalkyl, thioalkyl a thioaryl, kde substituenty z uvedené druhé skupiny jsou případně substituovány skupinou R<sub>10</sub> a jsou případně a nezávisle přemostěny -(CO)O-, -C(O)NH-, -NH-, -NR<sub>8</sub>-, -O-, -S-, -(SO)-, -(SO<sub>2</sub>)-, -(SO<sub>2</sub>)NH- nebo -NH(CO)-;

Y se vybere ze skupiny, kterou tvoří nula, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyl-Z nebo (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) alkyl, kde Z se vybere ze síry, kyslíku nebo dusíku;

A a B se nezávisle vyberou z NH, NR<sub>6</sub>, síry, kyslíku nebo uhlíku za vzniku heteroaromatického kruhového systému;

$R_2$ ,  $R_3$  a  $R_4$  se nezávisle vyberou z první skupiny, kterou tvoří vodík, halogen,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{N}=\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ ,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{OR}_8$ , perhalogenalkyl,  $-(\text{CO})\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-(\text{CO})\text{R}_8$ ,  $-(\text{CO})\text{OR}_8$ ,  $-\text{O}(\text{CO})\text{R}_8$ ,  $-\text{NH}(\text{CO})\text{R}_8$  nebo z druhé skupiny, kterou tvoří lineární nebo rozvětvený ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ ) alkyl, ( $\text{C}_2$ - $\text{C}_{12}$ ) alkenyl, ( $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ ) cykloalkyl, ( $\text{C}_5$ - $\text{C}_7$ ) cykloalkenyl, bicykloalkyl, bicykloalkenyl, heterocykloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, kde jeden nebo více členů uvedené druhé skupiny, pokud jsou přítomné, jsou případně substituované s  $\text{R}_{10}$  a kde jeden nebo více heteroatomů, pokud jsou přítomné je nezávisle vybráno z O, N nebo S;

$\text{R}_5$  je nula nebo se vybere ze skupiny, kterou tvoří lineární nebo rozvětvený ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ ) alkyl, ( $\text{C}_2$ - $\text{C}_{12}$ ) alkenyl, ( $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ ) cykloalkyl, ( $\text{C}_5$ - $\text{C}_7$ ) cykloalkenyl, bicykloalkyl;  $\text{CH}_2(\text{CO})\text{R}_7$ ,  $\text{CH}_2(\text{CO})\text{NHR}_8$ ,  $\text{CH}_2(\text{CO})\text{NR}_8\text{R}_9$  a  $\text{CH}_2(\text{CO})\text{OR}_7$ , které jsou případně substituované s  $\text{R}_{10}$ ;

$\text{R}_6$  a  $\text{R}_7$  se nezávisle vyberou ze skupiny, kterou tvoří ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ ) alkyl, ( $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ ) cykloalkyl, alkylcykloalkyl, perhalogenalkyl, perhalogencykloalkyl, aryl, arylalkyl, alkylaryl, alkylheteroaryl, arylalkoxyalkyl, perhalogenaryl, alkylheterocykloalkyl, heterocyklylalkyl, perhalogenheterocyklylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, perhalogenheteroaryl, acyl, benzoyl, alkoxyalkyl, thioalkyl a thioaryl, kde členy uvedené skupiny jsou případně substituovány skupinou  $\text{R}_{10}$ ;

$\text{R}_8$  a  $\text{R}_9$  se nezávisle vyberou ze skupiny, kterou tvoří lineární nebo rozvětvený ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ ) alkyl, alkoxyaryl, alkoxyalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyaryl, perhalogenalkyl, ( $\text{C}_2$ - $\text{C}_{12}$ ) alkenyl, ( $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ ) cykloalkyl, perhalogencykloalkyl, halogenheterocykloalkyl, kyanoheterocykloalkyl, perhalogenheterocykloalkyl, ( $\text{C}_5$ - $\text{C}_7$ ) cykloalkenyl, bicykloalkyl, bicykloalkenyl, heterocykloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, perhalogenaryl, perhalogenheteroaryl, kde substituenty uvedené skupiny jsou případně substituovány s  $\text{R}_{10}$ ;

$\text{R}_{10}$  se vybere z halogenu, hydroxyskupiny, nitroskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, oxoskupiny, perhalogenalkyl ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ) nebo z oximu;

X se vybere ze skupiny, kterou tvoří halogenový ion, acetátový ion, chloristanový ion, sulfonátový ion, oxalátový ion, citrátový ion, tosylátový ion, maleátový ion, mesylátový ion, karbonátový ion, siřičitanový ion, hydrogenfosforečnanový ion, fosfonátový ion, fosforečnanový ion,  $\text{BF}_4^-$  a  $\text{PF}_6^-$ .

s tím, že pokud jsou skupiny nebo substituenty přítomné na stejném nebo sousedním atomu uhlíku nebo dusíku, potom mohou případně tvořit pětičlenný nebo šestičlenný nebo sedmičlenný kruh, případně obsahující jednu nebo více dvojných vazeb a případně obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných z O, N nebo S.

2. Heterocyklická sloučenina podle nároku 1, kde uvedené farmaceuticky nebo kosmeticky přijatelné soli jsou soli karbocyklické kyseliny vybrané ze solí alkalických kovů a kovů alkalických zemin; solí organických bází vybraných z lysinu, argininu, guanidinu, diethanolaminu a cholinu; amoniových nebo substituovaných amoniových solí, hlinitých solí; nebo adičních solí s kyselinou vybraných ze skupiny, kterou tvoří sulfáty, nitráty, fosfáty, chloristany, boráty, hydrogenhalogenidy, acetáty, tartráty, maleáty, citráty, sukcináty, palmoáty, methansulfonáty, benzoáty, salicyláty, hydroxynaftoáty, benzensulfonáty, askorbáty, glycerofosfáty a ketoglutaráty.

3. Heterocyklická sloučenina podle nároku 1, kde  $\text{R}_1$  je substituovaná nebo nesubstituovaná skupina vybraná z lineárního nebo rozvětveného ( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ) alkylu, ( $\text{C}_3\text{-C}_7$ ) cykloalkylu, heterocykloalkylu, arylu nebo heteroarylu, kde jeden nebo více z heteroatomů, když jsou přítomné, se nezávisle vybere z O, N nebo S.

4. Heterocyklická sloučenina podle nároku 1, kde Y se vybere ze skupiny, kterou tvoří nula, ( $\text{C}_1\text{-C}_8$ ) alkyl-Z nebo ( $\text{C}_1\text{-C}_8$ ) alkyl, kde Z se vybere ze síry, kyslíku nebo dusíku.

5. Heterocyklická sloučenina podle nároku 1, kde A a B se nezávisle vyberou z NH a  $\text{NR}_6$ .



6. Heterocyklická sloučenina podle nároku 1, kde  $R_2$ ,  $R_3$  a  $R_4$  se nezávisle vyberou ze skupiny, kterou tvoří vodík, halogen,  $\text{NO}_2$  a perhalogenalkyl.
7. Heterocyklická sloučenina podle nároku 1, kde  $R_5$  je buď nula nebo se vybere ze skupiny  $\text{CH}_2(\text{CO})\text{R}_7$  a  $\text{CH}_2(\text{CO})\text{NHR}_8$ , případně substituované s  $\text{R}_{10}$ .
8. Heterocyklická sloučenina podle nároku 1, kde X je halogenid.
9. Heterocyklická sloučenina podle nároku 1, která je vybraná ze skupiny, kterou tvoří následující sloučeniny nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli:
  - a) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid;
  - b) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)oxazol-5-yl]pyridiniumbromid;
  - c) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethylpyridinium-4-thio}-methylpyrazol-5-yl]pyridiniumdibromid;
  - d) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid;
  - e) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)-1-(2-pyridyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid;
  - f) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl-1-pyridyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid;
  - g) 1-[2-(cyklopropylamino)-2-oxoethyl]-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid;
  - h) 1-[2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl]-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)ethyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid;
  - i) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid;
  - j) 3,5-bis-[1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)pyridinium-3-yl]pyrazoldibromid;
  - k) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid;
  - l) 1-(2-(5'-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid;
  - m) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[1-fenyl-3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid;

- n) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid;
- o) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid;
- p) 1-(2-(4-benzyl-1-piperidiny)-2-oxoethyl) 3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid;
- q) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid;
- r) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid;
- s) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid;
- t) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid;
- u) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid;
- v) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid;
- w) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid;
- x) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid;
- y) 1-[2-(1-adamantylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid;
- z) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)-1-fenylpyrazol-5-yl]pyridiniumbromid;
- aa) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid;
- bb) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid;
- cc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid;
- dd) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid;
- ee) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid;
- ff) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid;

- gg) 1-(2-(5-chlor-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium-bromid;
- hh) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid;
- ii) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl)-pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid;
- jj) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium-bromid;
- kk) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium-bromid;
- ll) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid;
- mm) 3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid;
- nn) 3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid;
- oo) 3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridin;
- pp) 3-[3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridin;
- qq) 1-(2-naftyl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid;
- rr) 1-(fenylmethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid;
- ss) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(1-naftyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid;
- tt) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[3-(thienyl-2-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid;
- uu) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(2-fenylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid;
- vv) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(3-fenoxypropyl)pyrazol-5-yl]pyridinium-chlorid;
- ww) 1-(izopropyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid;
- xx) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-thiofenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium-chlorid;
- yy) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(N-methylindol-3-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium-chlorid;
- zz) 1-(2-naftyl-2-oxoethyl)-3-[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid;
- aaa) 1-(2-(1,4-benzodioxan-6-ylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid;
- bbb) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenyl)pyrazol-5-yl]-5-brompyridiniumchlorid;

ccc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenyl)pyrazol-5-yl]chinoliniumchlorid a  
ddd) 3-[(3-fenylpyrazol-5-yl)]chinolin.

10. Způsob přípravy heterocyklické sloučeniny obecného vzorce I, jak je definována v nároku 1,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje následující stupně:

- (a) přípravu odpovídající 1,3 diketosloučeniny reakcí nesubstituovaných/substituovaných acetylpyridinů s alkyl/arylestery ve vhodné bázi nebo reakci nesubstituovaných/substituovaných arylesterů s nesubstituovaným/substituovaným arylmethyketonem ve vhodné bázi;
- (b) cyklizaci produktu získaného ve stupni (a) a případně,
- c) kvarternizaci substituovaného pyridinu získaného ve stupni (b) s vhodným kvarternizačním činidlem v alkoholovém a/nebo vysokovroucím rozpouštědle při podmínkách zpětného toku po dobu 6 až 48 hodin za získání žádané sloučeniny.

11. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje farmaceuticky účinné množství jedné nebo více heterocyklických sloučenin obecného vzorce I, jak je definována v nároku 1 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl (soli) ve směsi s farmaceuticky přijatelným nosičem, ředidlem, rozpouštědlem nebo excipientem.

12. Farmaceutický prostředek podle nároku 11 ve formě formulace pro orální podání.

13. Farmaceutický prostředek podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedený nosič, ředidlo, rozpouštědlo nebo excipient se vyberou ze skupiny, kterou tvoří škrob, laktóza, polyvinylpyrrolidon (K-30), mastek a stearát hořečnatý.

14. Farmaceutický prostředek podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je ve formě pro parenterální podání.

15. Způsob přípravy formulace pro parenterální podání, podle nároku 14,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že se rozpustí jedna nebo více heterocyklických sloučenin obecného vzorce I, jak je definována v nároku 1 v polyethylenglykolu 400 a takto získaný roztok se zředí s izotonickým roztokem nebo vodou na žádanou koncentraci.

16. Farmaceutický prostředek podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je ve formě lotionu, ústní vody a zubní pasty.

17. Farmaceutický prostředek podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená heterocyklická sloučenina se vybere ze skupiny, kterou tvoří:

- a) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- b) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)oxazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- c) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethylpyridinium-4-thio}-methylpyrazol-5-yl]pyridiniumdibromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- d) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- e) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)-1-{2-pyridyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- f) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl-1-pyridyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- g) 1-[2-(cyklopropylamino)-2-oxoethyl]-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- h) 1-[2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl]-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)ethyl}pyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- i) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- j) 3,5-bis-[1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)pyridinium-3-yl]pyrazoldibromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

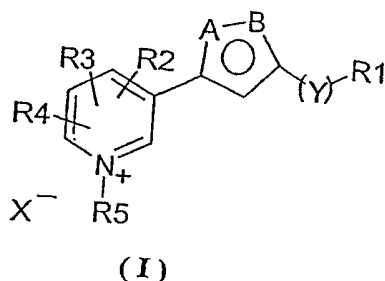
- k) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- l) 1-(2-(5'-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- m) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[1-fenyl-3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl]]pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- n) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- o) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- p) 1-(2-(4-benzyl-1-piperidiny)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- q) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- r) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- s) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- t) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- u) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- v) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- w) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- x) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- y) 1-[2-(1-adamantylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

- z) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)-1-fenylpyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- aa) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- bb) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- cc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid; nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- dd) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ee) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ff) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- gg) 1-(2-(5-chlor-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- hh) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ii) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- jj) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- kk) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ll) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- mm) 3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- nn) 3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

- oo) 3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- pp) 3-[3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- qq) 1-(2-naftyl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- rr) 1-(fenylmethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ss) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(1-naftyl)pyrazol-5-yl)pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- tt) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[3-(thienyl-2-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- uu) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(2-fenylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- vv) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(3-fenoxypropyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ww) 1-(izopropyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- xx) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-thiofenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- yy) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(N-methylindol-3-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- zz) 1-(2-naftyl-2-oxoethyl)-3-[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- aaa) 1-(2-(1,4-benzodioxan-6-ylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- bbb) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenyl)pyrazol-5-yl]-5-brompyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ccc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenyl)pyrazol-5-yl]chinoliniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl a
- ddd) 3-[(3-fenylpyrazol-5-yl)]chinolin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.



18. Použití heterocyklické sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli



k přípravě léčiva užitečného ke štěpení akumulované AGE při léčbě diabetických chorob a nemocí souvisejících se stářím, způsobených akumulací AGE  
kde

$R_1$  je skupina vybraná ze souboru, který tvoří lineární nebo rozvětvený ( $C_1$ - $C_{12}$ ) alkyl, ( $C_2$ - $C_{12}$ ) alkenyl, ( $C_3$ - $C_7$ ) cykloalkyl, ( $C_5$ - $C_7$ ) cykloalkenyl, bicykloalkyl, bicykloalkenyl, heterocykloalkyl, aryl, arylakyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, a kde jeden nebo více heteroatomů, pokud jsou přítomné, jsou nezávisle vybrány z O, N nebo S a je případně substituována, kde substituenty jsou vybrány z první skupiny, kterou tvoří halogen, hydroxyskupina, nitroskupina, kyanoskupina, aminoskupina, oxoskupina a oximová skupina nebo ze druhé skupiny, kterou tvoří lineární nebo rozvětvený ( $C_1$ - $C_8$ ) alkyl, ( $C_3$ - $C_7$ ) cykloalkyl, alkylcykloalkyl, perhalogenalkyl, perhalogencykloalkyl, aryl, arylakyl, alkylaryl, alkylheteroaryl, aralkyloxylalkyl, perhalogenaryl, alkylheterocykloalkyl, heterocyklylalkyl, perhalogenheterocyklylalkyl, heteroaryl, alkylaryl, perhalogenheteroaryl, acyl, alkoxyalkyl, thioalkyl a thioaryl, kde substituenty z uvedené druhé skupiny jsou případně substituovány skupinou  $R_{10}$  a jsou případně a nezávisle přemostěny  $-(CO)O-$ ,  $-C(O)NH-$ ,  $-NH-$ ,  $-NR_8-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-(SO)-$ ,  $-(SO_2)-$ ,  $-(SO_2)NH-$  nebo  $-NH(CO)-$ ;

Y se vybere ze skupiny, kterou tvoří nula, ( $C_1$ - $C_{12}$ ) alkyl-Z nebo ( $C_2$ - $C_{12}$ ) alkyl, kde Z se vybere ze síry, kyslíku nebo dusíku;

A a B se nezávisle vyberou z NH, NR<sub>6</sub>, síry, kyslíku nebo uhlíku za vzniku heteroaromatického kruhového systému;

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> a R<sub>4</sub> se nezávisle vyberou z první skupiny, kterou tvoří vodík, halogen, NO<sub>2</sub>, N=C(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>), -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -OR<sub>8</sub>, perhalogenalkyl, -(CO)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -(CO)R<sub>8</sub>, -(CO)OR<sub>8</sub>, -O(CO)R<sub>8</sub>, -NH(CO)R<sub>8</sub> nebo z druhé skupiny, kterou tvoří lineární nebo rozvětvený (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) alkenyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) cykloalkyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) cykloalkenyl, bicykloalkyl, bicykloalkenyl, heterocykloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, kde jeden nebo více členů uvedené druhé skupiny, pokud jsou přítomné, jsou případně substituované s R<sub>10</sub> a kde jeden nebo více heteroatomů, pokud jsou přítomné je nezávisle vybráno z O, N nebo S;

R<sub>5</sub> je nula nebo se vybere ze skupiny, kterou tvoří lineární nebo rozvětvený (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) alkenyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) cykloalkyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) cykloalkenyl, bicykloalkyl; CH<sub>2</sub>(CO)R<sub>7</sub>, CH<sub>2</sub>(CO)NHR<sub>8</sub>, CH<sub>2</sub>(CO)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> a CH<sub>2</sub>(CO)OR<sub>7</sub>, které jsou případně substituované s R<sub>10</sub>;

R<sub>6</sub> a R<sub>7</sub> se nezávisle vyberou ze skupiny, kterou tvoří (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) cykloalkyl, alkylcykloalkyl, perhalogenalkyl, perhalogencykloalkyl, aryl, arylalkyl, alkylaryl, alkylheteroaryl, arylalkoxyalkyl, perhalogenaryl, alkylheterocykloalkyl, heterocyklylalkyl, perhalogenheterocyklylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, perhalogenheteroaryl, acyl, benzoyl, alkoxyalkyl, thioalkyl a thioaryl, kde členy uvedené skupiny jsou případně substituovány skupinou R<sub>10</sub>;

R<sub>8</sub> a R<sub>9</sub> se nezávisle vyberou ze skupiny, kterou tvoří lineární nebo rozvětvený (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyl, alkoxyaryl, alkoxyalkyl, alkoxyalkenyl, alkoxyaryl, perhalogenalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) alkenyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) cykloalkyl, perhalogencykloalkyl, halogenheterocykloalkyl, kyanoheterocykloalkyl, perhalogenheterocykloalkyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) cykloalkenyl, bicykloalkyl, bicykloalkenyl, heterocykloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, perhalogenaryl, perhalogenheteroaryl, kde substituenty uvedené skupiny jsou případně substituovány s R<sub>10</sub>;

R<sub>10</sub> se vybere z halogenu, hydroxyskupiny, nitroskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, oxoskupiny, perhalogenalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) nebo z oximu;

X se vybere ze skupiny, kterou tvoří halogenový ion, acetátový ion, chloristanový ion, sulfonátový ion, oxalátový ion, citrátový ion, tosylátový ion, maleátový ion, mesylátový ion, karbonátový ion, siřičitanový ion, hydrogenfosforečnanový ion, fosfonátový ion, fosforečnanový ion, BF<sub>4</sub><sup>-</sup> a PF<sub>6</sub><sup>-</sup>.

s tím, že pokud jsou skupiny nebo substituenty přítomné na stejném nebo sousedním atomu uhlíku nebo dusíku, potom mohou případně tvořit pětičlenný nebo šestičlenný nebo sedmičlenný kruh, případně obsahující jednu nebo více dvojných vazeb a případně obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných z O, N nebo S.

19. Použití podle nároku 18, kde uvedené léčivo se použije k léčbě vaskulárních a neurovaskulárních chorob způsobených akumulací AGE.

20. Použití podle nároku 18, kde uvedené léčivo je užitečné při léčbě choroby ledvin, nervového poškození, retinopatie, imunologických chorob, oxidačního stresu, aterosklerózy, mikroangiopatie a endoteliálních dysfunkcí, způsobených akumulací AGE.

21. Použití podle nároku 18, kde uvedené léčivo je užitečné při léčbě Alzheimerovy choroby, restenózy, abnormálního tkáňového odporu při peritoneální dialýze a erektilní dysfunkce, způsobených akumulací AGE.

22. Použití podle nároku 18, kde uvedené léčivo je užitečné při léčbě zánětlivých chorob a k odbarvení zubů a ostatních orgánových dysfunkcí, způsobených akumulací AGE.

23. Způsob léčení nemocí savce způsobených akumulací AGE, štěpením předem vytvořených AGE v uvedeném savci, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedenému

savci podá účinné množství heterocyklické sloučeniny obecného vzorce I, jak je definována v nároku 1, buď jednotlivě nebo v kombinaci s ostatními léčivy pro antidiabetickou terapii, s farmaceuticky přijatelným nosičem, ředidlem nebo excipientem.

24. Způsob podle nároku 23, v y z n a č u j í c í s e t í m, že nemoc, která se má léčit je vybrána z diabetu a z vaskulárních a neurovaskulárních chorob souvisejících se stářím.

25. Způsob podle nároku 23, v y z n a č u j í c í s e t í m, že nemoc, která se má léčit je vybrána z diabetu a z vaskulárních a neurovaskulárních chorob souvisejících se stářím.

26. Způsob podle nároku 23, v y z n a č u j í c í s e t í m, že nemoc, která se má léčit je vybrána ze skupiny, kterou tvoří nefrologická choroba, neurologická choroba, ateroskleróza, retinální choroba, zánětlivá choroba, imunologická choroba, oxidační stres, neenzymatické hnědnutí orální dutiny, endoteliální nebo orgánová dysfunkce a poškození růstu.

27. Způsob podle nároku 23, v y z n a č u j í c í s e t í m, že nemoc, která se má léčit je vybrána ze skupiny, kterou tvoří Alzheimerova choroba, restenóza, abnormální tkáňová zábrana při peritoneální dialýze a erektilní dysfunkce.

28. Způsob podle nároku 23, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená heterocyklická sloučenina je vybrána ze skupiny, kterou tvoří:

a) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

b) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)oxazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

- c) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethylpyridinium-4-thio}-methylpyrazol-5-yl]pyridiniumdibromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- d) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- e) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)-1-{2-pyridyl}pyrazol-5-yl]pyridinium-bromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- f) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl-1-pyridyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- g) 1-[2-(cyklopropylamino)-2-oxoethyl]3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- h) 1-{2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl}-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)ethyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- i) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- j) 3,5-bis-[1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)pyridinium-3-yl]pyrazoldibromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- k) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- l) 1-(2-(5'-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- m) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[1-fenyl-3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- n) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- o) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- p) 1-(2-(4-benzyl-1-piperidiny)-2-oxoethyl) 3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- q) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

- r) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- s) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- t) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- u) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- v) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- w) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- x) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- y) 1-[2-(1-adamantylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- z) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)-1-fenylpyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- aa) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- bb) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- cc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid; nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- dd) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ee) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ff) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

- gg) 1-(2-(5-chlor-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- hh) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ii) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl)-pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- jj) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- kk) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ll) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- mm) 3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- nn) 3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- oo) 3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- pp) 3-[3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- qq) 1-(2-naftyl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- rr) 1-(fenylmethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ss) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(1-naftyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- tt) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[3-(thienyl-2-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- uu) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(2-fenylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- vv) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(3-fenoxypropyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

- ww) 1-(izopropyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- xx) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-thiofenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- yy) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(N-methylindol-3-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- zz) 1-(2-naftyl-2-oxoethyl)-3-[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- aaa) 1-(2-(1,4-benzodioxan-6-ylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- bbb) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenyl)pyrazol-5-yl]-5-brompyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ccc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenyl)pyrazol-5-yl]chinoliniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl a
- ddd) 3-[(3-fenylpyrazol-5-yl)]chinolin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

29. Způsob léčení nemocí savce, aby došlo k inhibici akumulace AGE, štěpením AGE, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedenému savci podá v případě potřeby, účinné množství heterocyklické sloučeniny obecného vzorce I, jak je definována v nároku 1, buď jednotlivě nebo v kombinaci s ostatními léčivy pro antidiabetickou terapii, s farmaceuticky přijatelným nosičem, ředidlem nebo excipientem.

30. Způsob podle nároku 29, v y z n a č u j í c í s e t í m, že nemoc, která se má léčit je vybrána ze skupiny, kterou tvoří nefrologická choroba, neurologická choroba, ateroskleróza, retinální choroba, zánětlivá choroba, imunologická choroba, oxidační stres, neenzymatické hnědnutí orální dutiny, endoteliální nebo orgánová dysfunkce a poškození růstu.



31. Způsob podle nároku 29, v y z n a č u j í c í s e t í m, že nemoc, která se má léčit je vybrána ze skupiny, kterou tvoří Alzheimerova choroba, restenóza, abnormální tkáňová zábrana při peritoneální dialýze a erektilní dysfunkce.

32. Způsob podle nároku 29, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená heterocyklická sloučenina se vybere ze skupiny, kterou tvoří:

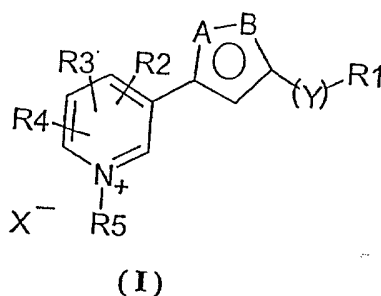
- a) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- b) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)oxazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- c) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethylpyridinium-4-thio}-methylpyrazol-5-yl]pyridiniumdibromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- d) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- e) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)-1-{2-pyridyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- f) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl-1-pyridyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- g) 1-[2-(cyklopropylamino)-2-oxoethyl]-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- h) 1-{2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl}-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)ethyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- i) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- j) 3,5-bis-[1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)pyridinium-3-yl]pyrazoldibromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- k) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- l) 1-(2-(5'-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

- m) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[1-fenyl-3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl]]pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- n) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- o) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- p) 1-(2-(4-benzyl-1-piperidiny)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- q) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- r) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- s) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- t) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- u) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- v) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- w) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- x) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- y) 1-[2-(1-adamantylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- z) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)-1-fenylpyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- aa) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

- bb) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl)]pyridinium-bromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- cc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl)]pyridiniumchlorid; nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- dd) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl)]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ee) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl)]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ff) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl)pyrazol-5-yl)]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- gg) 1-(2-(5-chlor-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl)]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- hh) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl)]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ii) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl)-pyrazol-5-yl)]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- jj) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl)]pyridinium-bromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- kk) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl)]pyridinium-bromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ll) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl)]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- mm) 3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl)]pyridinhydrochlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- nn) 3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl)]pyridinhydrochlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- oo) 3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl)]pyridin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- pp) 3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl)]pyridin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- qq) 1-(2-naftyl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl)]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

- rr) 1-(fenylmethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ss) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(1-naftyl)pyrazol-5-yl)pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- tt) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[3-(thienyl-2-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- uu) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(2-fenylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- vv) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(3-fenoxypetyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ww) 1-(izopropyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- xx) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-thiofenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- yy) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(N-methylindol-3-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- zz) 1-(2-naftyl-2-oxoethyl)-3-[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- aaa) 1-(2-(1,4-benzodioxan-6-ylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- bbb) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenyl)pyrazol-5-yl]-5-brompyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ccc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenyl)pyrazol-5-yl]chinoliniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl a
- ddd) 3-[(3-fenylpyrazol-5-yl)]chinolin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

33. Použití heterocyklické sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli



k přípravě léčiva užitečného pro inhibici tvorby AGE u savce,  
kde

$R_1$  je skupina vybraná ze souboru, který tvoří lineární nebo rozvětvený ( $C_1$ - $C_{12}$ ) alkyl, ( $C_2$ - $C_{12}$ ) alkenyl, ( $C_3$ - $C_7$ ) cykloalkyl, ( $C_5$ - $C_7$ ) cykloalkenyl, bicykloalkyl, bicykloalkenyl, heterocykloalkyl, aryl, arylakyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, a kde jeden nebo více heteroatomů, pokud jsou přítomné, jsou nezávisle vybrány z O, N nebo S a je případně substituována, kde substituenty jsou vybrány z první skupiny, kterou tvoří halogen, hydroxyskupina, nitroskupina, kyanoskupina, aminoskupina, oxoskupina a oximová skupina nebo ze druhé skupiny, kterou tvoří lineární nebo rozvětvený ( $C_1$ - $C_8$ ) alkyl, ( $C_3$ - $C_7$ ) cykloalkyl, alkylcykloalkyl, perhalogenalkyl, perhalogencykloalkyl, aryl, arylakyl, alkylaryl, alkylheteroaryl, aralkyloxylalkyl, perhalogenaryl, alkylheterocykloalkyl, heterocyklylalkyl, perhalogenheterocyklylalkyl, heteroaryl, alkylaryl, perhalogenheteroaryl, acyl, alkoxyalkyl, thioalkyl a thioaryl, kde substituenty z uvedené druhé skupiny jsou případně substituovány skupinou  $R_{10}$  a jsou případně a nezávisle přemostěny  $-(CO)O-$ ,  $-C(O)NH-$ ,  $-NH-$ ,  $-NR_8-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-(SO)-$ ,  $-(SO_2)-$ ,  $-(SO_2)NH-$  nebo  $-NH(CO)-$ ;

Y se vybere ze skupiny, kterou tvoří nula, ( $C_1$ - $C_{12}$ ) alkyl-Z nebo ( $C_2$ - $C_{12}$ ) alkyl, kde Z se vybere ze síry, kyslíku nebo dusíku;

A a B se nezávisle vyberou z NH,  $NR_6$ , síry, kyslíku nebo uhlíku za vzniku heteroaromatického kruhového systému;

$R_2$ ,  $R_3$  a  $R_4$  se nezávisle vyberou z první skupiny, kterou tvoří vodík, halogen,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{N}=\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ ,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{OR}_8$ , perhalogenalkyl,  $-(\text{CO})\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-(\text{CO})\text{R}_8$ ,  $-(\text{CO})\text{OR}_8$ ,  $-\text{O}(\text{CO})\text{R}_8$ ,  $-\text{NH}(\text{CO})\text{R}_8$  nebo z druhé skupiny, kterou tvoří lineární nebo rozvětvený ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ ) alkyl, ( $\text{C}_2$ - $\text{C}_{12}$ ) alkenyl, ( $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ ) cykloalkyl, ( $\text{C}_5$ - $\text{C}_7$ ) cykloalkenyl, bicykloalkyl, bicykloalkenyl, heterocykloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, kde jeden nebo více členů uvedené druhé skupiny, pokud jsou přítomné, jsou případně substituované s  $\text{R}_{10}$  a kde jeden nebo více heteroatomů, pokud jsou přítomné je nezávisle vybráno z O, N nebo S;

$\text{R}_5$  je nula nebo se vybere ze skupiny, kterou tvoří lineární nebo rozvětvený ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ ) alkyl, ( $\text{C}_2$ - $\text{C}_{12}$ ) alkenyl, ( $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ ) cykloalkyl, ( $\text{C}_5$ - $\text{C}_7$ ) cykloalkenyl, bicykloalkyl;  $\text{CH}_2(\text{CO})\text{R}_7$ ,  $\text{CH}_2(\text{CO})\text{NHR}_8$ ,  $\text{CH}_2(\text{CO})\text{NR}_8\text{R}_9$  a  $\text{CH}_2(\text{CO})\text{OR}_7$ , které jsou případně substituované s  $\text{R}_{10}$ ;

$\text{R}_6$  a  $\text{R}_7$  se nezávisle vyberou ze skupiny, kterou tvoří ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ ) alkyl, ( $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ ) cykloalkyl, alkylcykloalkyl, perhalogenalkyl, perhalogencykloalkyl, aryl, arylalkyl, alkylaryl, alkylheteroaryl, arylalkoxyalkyl, perhalogenaryl, alkylheterocykloalkyl, heterocyklylalkyl, perhalogenheterocyklylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, perhalogenheteroaryl, acyl, benzoyl, alkoxyalkyl, thioalkyl a thioaryl, kde členy uvedené skupiny jsou případně substituovány skupinou  $\text{R}_{10}$ ;

$\text{R}_8$  a  $\text{R}_9$  se nezávisle vyberou ze skupiny, kterou tvoří lineární nebo rozvětvený ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ ) alkyl, alkoxyaryl, alkoxyalkyl, alkoxyalkylalkyl, alkoxyaryl, perhalogenalkyl, ( $\text{C}_2$ - $\text{C}_{12}$ ) alkenyl, ( $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ ) cykloalkyl, perhalogencykloalkyl, halogenheterocykloalkyl, kyanoheterocykloalkyl, perhalogenheterocykloalkyl, ( $\text{C}_5$ - $\text{C}_7$ ) cykloalkenyl, bicykloalkyl, bicykloalkenyl, heterocykloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, perhalogenaryl, perhalogenheteroaryl, kde substituenty uvedené skupiny jsou případně substituovány s  $\text{R}_{10}$ ;

$\text{R}_{10}$  se vybere z halogenu, hydroxyskupiny, nitroskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, oxoskupiny, perhalogenalkyl( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ) nebo z oximu;

X se vybere ze skupiny, kterou tvoří halogenový ion, acetátový ion, chloristanový ion, sulfonátový ion, oxalátový ion, citrátový ion, tosylátový ion, maleátový ion, mesylátový ion, karbonátový ion, siřičitanový ion, hydrogenfosforečnanový ion, fosfonátový ion, fosforečnanový ion,  $\text{BF}_4^-$  a  $\text{PF}_6^-$ .

s tím, že pokud jsou skupiny nebo substituenty přítomné na stejném nebo sousedním atomu uhlíku nebo dusíku, potom mohou případně tvořit pětičlenný nebo šestičlenný nebo sedmičlenný kruh, případně obsahující jednu nebo více dvojných vazeb a případně obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných z O, N nebo S.

34. Použití podle nároku 33, kde uvedené léčivo se použije k léčbě a/nebo prevenci diabetických chorob a chorob souvisejících se stářím způsobených akumulací AGE.

35. Použití podle nároku 33, kde uvedené léčivo se použije k léčbě a/nebo prevenci vaskulárních a neurovaskulárních chorob souvisejících se stářím způsobených akumulací AGE.

36. Použití podle nároku 33, kde uvedené léčivo je užitečné při léčbě a/nebo prevenci choroby ledvin, nervového poškození, retinopatie, imunologických chorob, oxidačního stresu, aterosklerózy, mikroangiopatie a endoteliálních dysfunkcí, způsobených akumulací AGE.

37. Použití podle nároku 33, kde uvedené léčivo je užitečné při léčbě Alzheimerovy choroby, restenózy, abnormální tkáňové zábrany při peritoneální dialýze a erektilní dysfunkce, způsobených akumulací AGE.

38. Použití podle nároku 33, kde uvedené léčivo je užitečné při léčbě zánětlivých chorob a k odbarvení zubů a ostatních orgánových dysfunkcí, způsobených akumulací AGE.

39. Použití podle nároku 33, kde uvedená heterocyklická sloučenina, použitá pro přípravu léčiva užitečného pro inhibici tvorby AGE u savce je vybrána ze skupiny, kterou tvoří:

- a) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- b) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)oxazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- c) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethylpyridinium-4-thio}-methylpyrazol-5-yl]pyridiniumdibromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- d) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- e) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)-1-{2-pyridyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- f) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl-1-pyridyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- g) 1-{2-(cyklopropylamino)-2-oxoethyl}3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- h) 1-{2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl}-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)ethyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- i) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- j) 3,5-bis-[1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)pyridinium-3-yl]pyrazoldibromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- k) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- l) 1-(2-(5'-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- m) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[1-fenyl-3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;



- n) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- o) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- p) 1-(2-(4-benzyl-1-piperidiny)-2-oxoethyl) 3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- q) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- r) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- s) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- t) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- u) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- v) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- w) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- x) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- y) 1-[2-(1-adamantylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- z) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)-1-fenylpyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- aa) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- bb) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

- cc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid; nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- dd) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ee) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ff) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- gg) 1-(2-(5-chlor-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- hh) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ii) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl)-pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- jj) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- kk) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ll) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- mm) 3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- nn) 3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- oo) 3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- pp) 3-[3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- qq) 1-(2-naftyl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- rr) 1-(fenylmethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

- ss) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(1-naftyl)pyrazol-5-yl)]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- tt) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[3-(thienyl-2-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- uu) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(2-fenylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- vv) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(3-fenoxypropyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ww) 1-(izopropyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- xx) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-thiofenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- yy) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(N-methylindol-3-ylmethyl)pyrazol-5-yl)]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- zz) 1-(2-naftyl-2-oxoethyl)-3-[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- aaa) 1-(2-(1,4-benzodioxan-6-ylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl])pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- bbb) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenyl)pyrazol-5-yl]-5-brompyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ccc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenyl)pyrazol-5-yl]chinoliniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl a
- ddd) 3-[(3-fenylpyrazol-5-yl)]chinolin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

40. Způsob léčení a/nebo prevence nemoci způsobené akumulací AGE u savce, inhibicí tvorby AGE u uvedeného savce, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podá účinné množství heterocyklické sloučeniny obecného vzorce I, jak je definována v nároku 1, buď jednotlivě nebo v kombinaci s ostatními léčivy pro antidiabetickou terapii, s farmaceuticky přijatelným nosičem, ředidlem nebo excipientem.

41. Způsob podle nároku 40, v y z n a č u j í c í s e t í m, že nemoc která má být léčena a/nebo jí má být zabráněno se vybere z diabetu a vaskulárních a neurovaskulárních chorob souvisejících se stářím.
42. Způsob podle nároku 40, v y z n a č u j í c í s e t í m, že nemoc, která se má léčit a/nebo jí má být zabráněno je vybrána ze skupiny, kterou tvoří Alzheimerova choroba, restenóza, abnormální tkáňový odpor při peritoneální dialýze a erektilní dysfunkce.
43. Způsob podle nároku 40, v y z n a č u j í c í s e t í m, že nemoc, která se má léčit a/nebo jí má být zabráněno je vybrána ze skupiny, kterou tvoří nefrologická choroba, neurologická choroba, ateroskleróza, retinální choroba, zánětlivá choroba, imunologická choroba, oxidační stres, neenzymatické hnědnutí orální dutiny, endoteliální nebo orgánová dysfunkce a poškození růstu.
44. Způsob podle nároku 29, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená heterocyklická sloučenina se vybere ze skupiny, kterou tvoří:
- a) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
  - b) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)oxazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
  - c) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethylpyridinium-4-thio}-methylpyrazol-5-yl]pyridiniumdibromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
  - d) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
  - e) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)-1-{2-pyridyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
  - f) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl-1-pyridyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

- g) 1-[2-(cyklopropylamino)-2-oxoethyl]-3-[3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl]pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- h) 1-[2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl]-3-[3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)ethyl]pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- i) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- j) 3,5-bis-[1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)pyridinium-3-yl]pyrazoldibromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- k) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- l) 1-(2-(5'-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- m) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[1-fenyl-3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl]pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- n) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- o) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- p) 1-(2-(4-benzyl-1-piperidiny)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- q) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- r) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- s) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- t) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- u) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

- v) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl)pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- w) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- x) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- y) 1-[2-(1-adamantylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- z) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl))-1-fenylpyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- aa) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- bb) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- cc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid; nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- dd) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ee) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ff) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- gg) 1-(2-(5-chlor-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- hh) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ii) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl)-pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- jj) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

- kk) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ll) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- mm) 3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- nn) 3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- oo) 3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- pp) 3-[3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- qq) 1-(2-naftyl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- rr) 1-(fenylmethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ss) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(1-naftyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- tt) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[3-(thienyl-2-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- uu) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(2-fenylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- vv) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(3-fenoxypropyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ww) 1-(izopropyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- xx) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-thiofenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- yy) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(N-methylindol-3-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- zz) 1-(2-naftyl-2-oxoethyl)-3-[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

aaa) 1-(2-(1,4-benzodioxan-6-ylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

bbb) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenyl)pyrazol-5-yl]-5-brompyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

ccc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenyl)pyrazol-5-yl]chinoliniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl a

ddd) 3-[(3-fenylpyrazol-5-yl)]chinolin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

45. Způsob podle nároku 41, 42 nebo 43, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená heterocyklická sloučenina se vybere ze skupiny, kterou tvoří:

a) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

b) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)oxazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

c) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethylpyridinium-4-thio}-methylpyrazol-5-yl]pyridiniumdibromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

d) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

e) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)-1-{2-pyridyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

f) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl-1-pyridyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

g) 1-[2-(cyklopropylamino)-2-oxoethyl]-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

h) 1-[2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl]-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)ethyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

i) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

j) 3,5-bis-[1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)pyridinium-3-yl]pyrazoldibromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

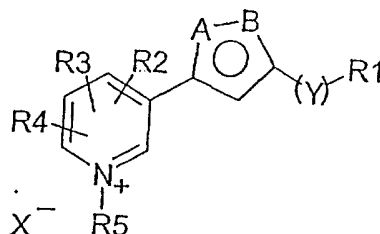


- k) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- l) 1-(2-(5'-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- m) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[1-fenyl-3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl]]pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- n) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- o) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- p) 1-(2-(4-benzyl-1-piperidinyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- q) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- r) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- s) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- t) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- u) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- v) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- w) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- x) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- y) 1-[2-(1-adamantylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

- z) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)}-1-fenylpyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- aa) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- bb) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- cc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid; nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- dd) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ee) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ff) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- gg) 1-(2-(5-chlor-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- hh) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ii) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl)-pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- jj) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- kk) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ll) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- mm) 3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- nn) 3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

- oo) 3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- pp) 3-[3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- qq) 1-(2-naftyl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- rr) 1-(fenylmethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ss) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(1-naftyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- tt) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[3-(thienyl-2-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- uu) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(2-fenylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- vv) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(3-fenoxypropyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ww) 1-(izopropyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- xx) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(thiofenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- yy) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(N-methylindol-3-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- zz) 1-(2-naftyl-2-oxoethyl)-3-[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- aaa) 1-(2-(1,4-benzodioxan-6-ylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- bbb) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenyl)pyrazol-5-yl]-5-brompyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ccc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenyl)pyrazol-5-yl]chinoliniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl a
- ddd) 3-[(3-fenylpyrazol-5-yl)]chinolin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

46. Použití heterocyklické sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli



(I)

pro přípravu léčiva užitečného pro vychytávání volných radikálů z tělesných buněk savce,

kde

$R_1$  je skupina vybraná ze souboru, který tvoří lineární nebo rozvětvený ( $C_1$ - $C_{12}$ ) alkyl, ( $C_2$ - $C_{12}$ ) alkenyl, ( $C_3$ - $C_7$ ) cykloalkyl, ( $C_5$ - $C_7$ ) cykloalkenyl, bicykloalkyl, bicykloalkenyl, heterocykloalkyl, aryl, arylakyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, a kde jeden nebo více heteroatomů, pokud jsou přítomné, jsou nezávisle vybrány z O, N nebo S a je případně substituována, kde substituenty jsou vybrány z první skupiny, kterou tvoří halogen, hydroxyskupina, nitroskupina, kyanoskupina, aminoskupina, oxoskupina a oximová skupina nebo ze druhé skupiny, kterou tvoří lineární nebo rozvětvený ( $C_1$ - $C_8$ ) alkyl, ( $C_3$ - $C_7$ ) cykloalkyl, alkylcykloalkyl, perhalogenalkyl, perhalogencykloalkyl, aryl, arylakyl, alkylaryl, alkylheteroaryl, aralkyloxylalkyl, perhalogenaryl, alkylheterocykloalkyl, heterocyklylalkyl, perhalogenheterocyklylalkyl, heteroaryl, alkylaryl, perhalogenheteroaryl, acyl, alkoxyalkyl, thioalkyl a thioaryl, kde substituenty z uvedené druhé skupiny jsou případně substituovány skupinou  $R_{10}$  a jsou případně a nezávisle přemostěny  $-(CO)O-$ ,  $-C(O)NH-$ ,  $-NH-$ ,  $-NR_8-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-(SO)-$ ,  $-(SO_2)-$ ,  $-(SO_2)NH-$  nebo  $-NH(CO)-$ ;

Y se vybere ze skupiny, kterou tvoří nula, ( $C_1$ - $C_{12}$ ) alkyl-Z nebo ( $C_2$ - $C_{12}$ ) alkyl, kde Z se vybere ze síry, kyslíku nebo dusíku;

A a B se nezávisle vyberou z NH,  $NR_6$ , síry, kyslíku nebo uhlíku za vzniku heteroaromatického kruhového systému;

$R_2$ ,  $R_3$  a  $R_4$  se nezávisle vyberou z první skupiny, kterou tvoří vodík, halogen,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{N}=\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ ,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{OR}_8$ , perhalogenalkyl,  $-(\text{CO})\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-(\text{CO})\text{R}_8$ ,  $-(\text{CO})\text{OR}_8$ ,  $-\text{O}(\text{CO})\text{R}_8$ ,  $-\text{NH}(\text{CO})\text{R}_8$  nebo z druhé skupiny, kterou tvoří lineární nebo rozvětvený ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ ) alkyl, ( $\text{C}_2$ - $\text{C}_{12}$ ) alkenyl, ( $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ ) cykloalkyl, ( $\text{C}_5$ - $\text{C}_7$ ) cykloalkenyl, bicykloalkyl, bicykloalkenyl, heterocykloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, kde jeden nebo více členů uvedené druhé skupiny, pokud jsou přítomné, jsou případně substituované s  $\text{R}_{10}$  a kde jeden nebo více heteroatomů, pokud jsou přítomné je nezávisle vybráno z O, N nebo S;

$\text{R}_5$  je nula nebo se vybere ze skupiny, kterou tvoří lineární nebo rozvětvený ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ ) alkyl, ( $\text{C}_2$ - $\text{C}_{12}$ ) alkenyl, ( $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ ) cykloalkyl, ( $\text{C}_5$ - $\text{C}_7$ ) cykloalkenyl, bicykloalkyl;  $\text{CH}_2(\text{CO})\text{R}_7$ ,  $\text{CH}_2(\text{CO})\text{NHR}_8$ ,  $\text{CH}_2(\text{CO})\text{NR}_8\text{R}_9$  a  $\text{CH}_2(\text{CO})\text{OR}_7$ , které jsou případně substituované s  $\text{R}_{10}$ ;

$\text{R}_6$  a  $\text{R}_7$  se nezávisle vyberou ze skupiny, kterou tvoří ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ ) alkyl, ( $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ ) cykloalkyl, alkylcykloalkyl, perhalogenalkyl, perhalogencykloalkyl, aryl, arylalkyl, alkylaryl, alkylheteroaryl, arylalkoxyalkyl, perhalogenaryl, alkylheterocykloalkyl, heterocyklylalkyl, perhalogenheterocyklylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, perhalogenheteroaryl, acyl, benzoyl, alkoxyalkyl, thioalkyl a thioaryl, kde členy uvedené skupiny jsou případně substituovány skupinou  $\text{R}_{10}$ ;

$\text{R}_8$  a  $\text{R}_9$  se nezávisle vyberou ze skupiny, kterou tvoří lineární nebo rozvětvený ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ ) alkyl, alkoxyaryl, alkoxyalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyaryl, perhalogenalkyl, ( $\text{C}_2$ - $\text{C}_{12}$ ) alkenyl, ( $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ ) cykloalkyl, perhalogencykloalkyl, halogenheterocykloalkyl, kyanoheterocykloalkyl, perhalogenheterocykloalkyl, ( $\text{C}_5$ - $\text{C}_7$ ) cykloalkenyl, bicykloalkyl, bicykloalkenyl, heterocykloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, perhalogenaryl, perhalogenheteroaryl, kde substituenty uvedené skupiny jsou případně substituovány s  $\text{R}_{10}$ ;

R<sub>10</sub> se vybere z halogenu, hydroxyskupiny, nitroskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, oxoskupiny, perhalogenalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) nebo z oximu;

X se vybere ze skupiny, kterou tvoří halogenový ion, acetátový ion, chloristanový ion, sulfonátový ion, oxalátový ion, citrátový ion, tosylátový ion, maleátový ion, mesylátový ion, karbonátový ion, siřičitanový ion, hydrogenfosforečnanový ion, fosfonátový ion, fosforečnanový ion, BF<sub>4</sub><sup>-</sup> a PF<sub>6</sub><sup>-</sup>.

s tím, že pokud jsou skupiny nebo substituenty přítomné na stejném nebo sousedním atomu uhlíku nebo dusíku, potom mohou případně tvořit pětičlenný nebo šestičlenný nebo sedmičlenný kruh, případně obsahující jednu nebo více dvojných vazeb a případně obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných z O, N nebo S.

47. Použití podle nároku 46, kde uvedené léčivo je užitečné pro léčbu nemoci vybrané ze skupiny, kterou tvoří:

- a) neurodegenerativní choroby
- b) diabetes a diabetické vaskulární choroby
- c) intestinální choroby
- d) jaterní choroby
- e) rakoviny
- f) srdeční choroby
- g) oftalmické choroby
- h) choroby HIV
- i) respirační choroby a
- j) renální choroby.

48. Použití podle nároku 46, kde uvedená heterocyklická sloučenina se vybere ze skupiny, kterou tvoří:

a) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

- b) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)oxazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- c) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethylpyridinium-4-thio}-methylpyrazol-5-yl]pyridiniumdibromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- d) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- e) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)-1-{2-pyridyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- f) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl-1-pyridyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- g) 1-[2-(cyklopropylamino)-2-oxoethyl]3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- h) 1-{2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl}-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)ethyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- i) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- j) 3,5-bis-[1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)pyridinium-3-yl]pyrazoldibromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- k) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- l) 1-(2-(5'-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- m) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[1-fenyl-3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- n) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- o) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- p) 1-(2-(4-benzyl-1-piperidiny)-2-oxoethyl) 3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

- q) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- r) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- s) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- t) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- u) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- v) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- w) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- x) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- y) 1-[2-(1-adamantylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- z) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)-1-fenylpyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- aa) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- bb) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- cc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid; nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- dd) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ee) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;



- ff) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- gg) 1-(2-(5-chlor-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- hh) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ii) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl)-pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- jj) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- kk) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ll) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- mm) 3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- nn) 3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- oo) 3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- pp) 3-[3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- qq) 1-(2-naftyl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- rr) 1-(fenylmethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ss) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(1-naftyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- tt) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[3-(thienyl-2-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- uu) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(2-fenylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

- vv) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(3-fenoxypetyl)pyrazol-5-yl]pyridinium-chlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ww) 1-(izopropyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- xx) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-thiofenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium-chlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- yy) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(N-methylindol-3-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium-chlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- zz) 1-(2-naftyl-2-oxoethyl)-3-[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- aaa) 1-(2-(1,4-benzodioxan-6-ylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- bbb) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenyl)pyrazol-5-yl]-5-brompyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ccc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenyl)pyrazol-5-yl]chinoliniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl a
- ddd) 3-[(3-fenylpyrazol-5-yl)]chinolin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

49. Použití podle nároku 47, kde uvedená heterocyklická sloučenina se vybere ze skupiny, kterou tvoří:

- a) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- b) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)oxazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- c) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethylpyridinium-4-thio}-methylpyrazol-5-yl]pyridiniumdibromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- d) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- e) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)-1-{2-pyridyl}pyrazol-5-yl]pyridinium-bromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

- f) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl]-1-pyridyl]pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- g) 1-[2-(cyklopropylamino)-2-oxoethyl]-3-[3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl]pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- h) 1-[2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl]-3-[3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)ethyl]pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- i) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- j) 3,5-bis-[1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)pyridinium-3-yl]pyrazoldibromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- k) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- l) 1-(2-(5'-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- m) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[1-fenyl-3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl]pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- n) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- o) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- p) 1-(2-(4-benzyl-1-piperidiny)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- q) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- r) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- s) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- t) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

- u) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl)pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- v) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl)pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- w) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- x) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- y) 1-[2-(1-adamantylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- z) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)-1-fenylpyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- aa) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- bb) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl)pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- cc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid; nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- dd) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ee) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ff) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- gg) 1-(2-(5-chlor-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- hh) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ii) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl)-pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

- jj) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium-bromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- kk) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium-bromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ll) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- mm) 3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- nn) 3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- oo) 3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- pp) 3-[3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- qq) 1-(2-naftyl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- rr) 1-(fenylmethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ss) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(1-naftyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- tt) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[3-(thienyl-2-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- uu) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(2-fenylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- vv) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(3-fenoxypentyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ww) 1-(izopropyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- xx) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-thiofenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- yy) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(N-methylindol-3-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

zz) 1-(2-naftyl-2-oxoethyl)-3-[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

aaa) 1-(2-(1,4-benzodioxan-6-ylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

bbb) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenyl)pyrazol-5-yl]-5-brompyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

ccc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenyl)pyrazol-5-yl]chinoliniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl a

ddd) 3-[(3-fenylpyrazol-5-yl)]chinolin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

50. Způsob vychytávání volných radikálů v tělesných buňkách, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podá savci v případě potřeby vychytávání volných radikálů z jeho tělesných buněk účinné množství heterocyklické sloučeniny obecného vzorce I, buď jednotlivě nebo v kombinaci s ostatními antioxidanty s farmaceuticky přijatelným nosičem, ředidlem nebo excipientem.

51. Způsob podle nároku 50, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená heterocyklická sloučenina se vybere ze skupiny, kterou tvoří:

a) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

b) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)oxazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

c) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethylpyridinium-4-thio}-methylpyrazol-5-yl]pyridiniumdibromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

d) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

e) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)-1-{2-pyridyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

f) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl-1-pyridyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

- g) 1-[2-(cyklopropylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl]pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- h) 1-[2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl]-3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)ethyl]pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- i) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- j) 3,5-bis-[1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)pyridinium-3-yl]pyrazoldibromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- k) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- l) 1-(2-(5'-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- m) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[1-fenyl-3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl]]pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- n) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- o) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- p) 1-(2-(4-benzyl-1-piperidiny)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- q) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- r) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- s) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- t) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- u) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

- v) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl)pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- w) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- x) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- y) 1-[2-(1-adamantylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- z) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl))-1-fenylpyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- aa) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- bb) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl)pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- cc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid; nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- dd) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ee) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ff) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- gg) 1-(2-(5-chlor-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- hh) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ii) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl)-pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- jj) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;



- kk) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium-bromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ll) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- mm) 3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- nn) 3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- oo) 3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- pp) 3-[3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- qq) 1-(2-naftyl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- rr) 1-(fenylmethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ss) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(1-naftyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- tt) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[3-(thienyl-2-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- uu) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(2-fenylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- vv) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(3-fenoxypropyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ww) 1-(izopropyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- xx) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-thiofenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- yy) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(N-methylindol-3-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- zz) 1-(2-naftyl-2-oxoethyl)-3-[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

aaa) 1-(2-(1,4-benzodioxan-6-ylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

bbb) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenyl)pyrazol-5-yl]-5-brompyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

ccc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenyl)pyrazol-5-yl]chinoliniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl a

ddd) 3-[(3-fenylpyrazol-5-yl)]chinolin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

52. Způsob léčení nemocí způsobených akumulací volných radikálů v tělesných buňkách savce, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podá savci napadenému takovou nemocí účinné množství heterocyklické sloučeniny obecného vzorce I jak je definována v nároku 1.

53. Způsob podle nároku 52, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená heterocyklická sloučenina se vybere ze skupiny, kterou tvoří:

a) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

b) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)oxazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

c) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethylpyridinium-4-thio}-methylpyrazol-5-yl]pyridiniumdibromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

d) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

e) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)-1-{2-pyridyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

f) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl-1-pyridyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

g) 1-[2-(cyklopropylamino)-2-oxoethyl]-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

- h) 1-{2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl}-3-[3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)ethyl]pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- i) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- j) 3,5-bis-[1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)pyridinium-3-yl]pyrazoldibromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- k) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- l) 1-(2-(5'-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- m) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[1-fenyl-3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl]pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- n) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- o) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- p) 1-(2-(4-benzyl-1-piperidiny)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- q) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- r) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- s) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- t) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- u) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- v) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

- w) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- x) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- y) 1-[2-(1-adamantylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- z) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)-1-fenylpyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- aa) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- bb) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- cc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid; nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- dd) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ee) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ff) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- gg) 1-(2-(5-chlor-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- hh) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ii) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl)-pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- jj) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- kk) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

- ll) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- mm) 3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- nn) 3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- oo) 3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- pp) 3-[3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- qq) 1-(2-naftyl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- rr) 1-(fenylmethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ss) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(1-naftyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- tt) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[3-(thienyl-2-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- uu) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(2-fenylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- vv) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(3-fenoxypromyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- ww) 1-(izopromyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- xx) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-thiofenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- yy) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(N-methylindol-3-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- zz) 1-(2-naftyl-2-oxoethyl)-3-[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- aaa) 1-(2-(1,4 benzodioxan-6-ylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

bbb) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenyl)pyrazol-5-yl]-5-brompyridiniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;

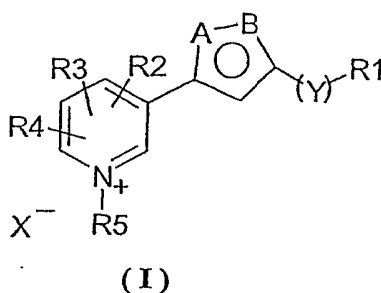
ccc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenyl)pyrazol-5-yl]chinoliniumchlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl a

ddd) 3-[(3-fenylpyrazol-5-yl)]chinolin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

54. Způsob podle nároku 52, kde nemoc, která se má léčit je vybrána ze skupiny, kterou tvoří:

- a) neurodegenerativní choroby
- b) diabetes a diabetické vaskulární choroby
- c) intestinální choroby
- d) jaterní choroby
- e) rakoviny
- f) srdeční choroby
- g) oftalmické choroby
- h) choroby HIV
- i) respirační choroby a
- j) renální choroby.

55. Kosmetický prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje heterocyklickou sloučeninu obecného vzorce I:



nebo její kosmeticky přijatelnou sůl ve směsi s kosmeticky přijatelným ředidlem, nosičem nebo excipientem, kde

R<sub>1</sub> je skupina vybraná ze souboru, který tvoří lineární nebo rozvětvený (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) alkenyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) cykloalkyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) cykloalkenyl, bicykloalkyl, bicykloalkenyl,

heterocykloalkyl, aryl, arylakyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, a kde jeden nebo více heteroatomů, pokud jsou přítomné, jsou nezávisle vybrány z O, N nebo S a je případně substituována, kde substituenty jsou vybrány z první skupiny, kterou tvoří halogen, hydroxyskupina, nitroskupina, kyanoskupina, aminoskupina, oxoskupina a oximová skupina nebo ze druhé skupiny, kterou tvoří lineární nebo rozvětvený ( $C_1$ - $C_8$ ) alkyl, ( $C_3$ - $C_7$ ) cykloalkyl, alkylcykloalkyl, perhalogenalkyl, perhalogencykloalkyl, aryl, arylakyl, alkylaryl, alkylheteroaryl, aralkyloxylalkyl, perhalogenaryl, alkylheterocykloalkyl, heterocyklylalkyl, perhalogenheterocyklylalkyl, heteroaryl, alkylaryl, perhalogenheteroaryl, acyl, alkoxyalkyl, thioalkyl a thioaryl, kde substituenty z uvedené druhé skupiny jsou případně substituovány skupinou  $R_{10}$  a jsou případně a nezávisle přemostěny  $-(CO)O-$ ,  $-C(O)NH-$ ,  $-NH-$ ,  $-NR_8-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-(SO)-$ ,  $-(SO_2)-$ ,  $-(SO_2)NH-$  nebo  $-NH(CO)-$ ;

Y se vybere ze skupiny, kterou tvoří nula, ( $C_1$ - $C_{12}$ ) alkyl-Z nebo ( $C_2$ - $C_{12}$ ) alkyl, kde Z se vybere ze síry, kyslíku nebo dusíku;

A a B se nezávisle vyberou z NH,  $NR_6$ , síry, kyslíku nebo uhlíku za vzniku heteroaromatického kruhového systému;

$R_2$ ,  $R_3$  a  $R_4$  se nezávisle vyberou z první skupiny, kterou tvoří vodík, halogen,  $NO_2$ ,  $N=C(R_8)(R_9)$ ,  $-NR_8R_9$ ,  $-OR_8$ , perhalogenalkyl,  $-(CO)NR_8R_9$ ,  $-(CO)R_8$ ,  $-(CO)OR_8$ ,  $-O(CO)R_8$ ,  $-NH(CO)R_8$  nebo z druhé skupiny, kterou tvoří lineární nebo rozvětvený ( $C_1$ - $C_{12}$ ) alkyl, ( $C_2$ - $C_{12}$ ) alkenyl, ( $C_3$ - $C_7$ ) cykloalkyl, ( $C_5$ - $C_7$ ) cykloalkenyl, bicykloalkyl, bicykloalkenyl, heterocykloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, kde jeden nebo více členů uvedené druhé skupiny, pokud jsou přítomné, jsou případně substituované s  $R_{10}$  a kde jeden nebo více heteroatomů, pokud jsou přítomné je nezávisle vybráno z O, N nebo S;

$R_5$  je nula nebo se vybere ze skupiny, kterou tvoří lineární nebo rozvětvený ( $C_1$ - $C_{12}$ ) alkyl, ( $C_2$ - $C_{12}$ ) alkenyl, ( $C_3$ - $C_7$ ) cykloalkyl, ( $C_5$ - $C_7$ ) cykloalkenyl, bicykloalkyl;  $CH_2(CO)R_7$ ,  $CH_2(CO)NHR_8$ ,  $CH_2(CO)NR_8R_9$  a  $CH_2(CO)OR_7$ , které jsou případně substituované s  $R_{10}$ ;

$R_6$  a  $R_7$  se nezávisle vyberou ze skupiny, kterou tvoří ( $C_1-C_8$ ) alkyl, ( $C_3-C_7$ ) cykloalkyl, alkylcykloalkyl, perhalogenalkyl, perhalogencykloalkyl, aryl, arylakyl, alkylaryl, alkylheteroaryl, arylalkoxyalkyl, perhalogenaryl, alkylheterocykloalkyl, heterocyklylalkyl, perhalogenheterocyklylalkyl, heteroaryl, heteroarylakyl, perhalogenheteroaryl, acyl, benzoyl, alkoxyalkyl, thioalkyl a thioaryl, kde členy uvedené skupiny jsou případně substituovány skupinou  $R_{10}$ ;

$R_8$  a  $R_9$  se nezávisle vyberou ze skupiny, kterou tvoří lineární nebo rozvětvený ( $C_1-C_{12}$ ) alkyl, alkoxyaryl, alkoxyalkyl, alkoxycykloalkyl, alkoxyaryl, perhalogenalkyl, ( $C_2-C_{12}$ ) alkenyl, ( $C_3-C_7$ ) cykloalkyl, perhalogencykloalkyl, halogenheterocykloalkyl, kyanoheterocykloalkyl, perhalogenheterocykloalkyl, ( $C_5-C_7$ ) cykloalkenyl, bicykloalkyl, bicykloalkenyl, heterocykloalkyl, aryl, arylakyl, heteroaryl, heteroarylakyl, perhalogenaryl, perhalogenheteroaryl, kde substituenty uvedené skupiny jsou případně substituovány s  $R_{10}$ ;

$R_{10}$  se vybere z halogenu, hydroxyskupiny, nitroskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, oxoskupiny, perhalogenalkyl( $C_1-C_6$ ) nebo z oximu;

X se vybere ze skupiny, kterou tvoří halogenový ion, acetátový ion, chloristanový ion, sulfonátový ion, oxalátový ion, citrátový ion, tosylátový ion, maleátový ion, mesylátový ion, karbonátový ion, siřičitanový ion, hydrogenfosforečnanový ion, fosfonátový ion, fosforečnanový ion,  $BF_4^-$  a  $PF_6^-$ .

s tím, že pokud jsou skupiny nebo substituenty přítomné na stejném nebo sousedním atomu uhlíku nebo dusíku, potom mohou případně tvořit pětičlenný nebo šestičlenný nebo sedmičlenný kruh, případně obsahující jednu nebo více dvojných vazeb a případně obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných z O, N nebo S.

56. Kosmetický prostředek jak je nárokován v nároku 55, který je vhodný pro

- a) odstranění vrásek a předcházení vráskám,
- b) odstranění jemných vrásek a předcházení jemným vráskám,
- c) podpoře epidermálního růstu,



- d) ochraně kůže před účinky světla,
- e) odstranění a zabránění zbarvení kůže,
- f) odstranění a zabránění tvorbě stařeckých skvrn,
- g) úpravě a předcházení vysušení,
- h) odstranění a předcházení příznakům napětí,
- i) odstranění a předcházení vzniku skvrn,
- j) umožnění péče a úpravy kůže,
- k) odstranění a předcházení senilní xeróze,
- l) pečování a předcházení slunečním spáleninám,
- m) předcházení a zabránění ztrátě kolagenu,
- n) zlepšování struktury kůže,
- o) zlepšování tonusu kůže,
- p) zvyšování tloušťky kůže,
- q) snižování velikosti pórů,
- r) regeneraci lesku kůže,
- s) minimalizaci znaků únavy,
- t) snižování akné,
- u) léčení telangiektázie,
- v) zlepšování estetického vzhledu vlasů a nehtů.

57. Prostředek užitečný pro kosmetické aplikace, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje účinné množství sloučeniny, která vykazuje aktivitu inhibitoru AGE, látky štěpící AGE a zachycovače volných radikálů jak je definováno v nátroku 55 nebo její kosmeticky přijatelné soli obsažené v kosmeticky přijatelném nosiči, kde uvedený prostředek je účinný alespoň v jedné z následujících aplikací:

- a) odstranění vrásek a předcházení vráskám,
- b) odstranění jemných vrásek a předcházení jemným vráskám,
- c) podpoře epidermálního růstu,
- d) ochraně kůže před účinky světla,
- e) odstranění a zabránění zbarvení kůže,
- f) odstranění a zabránění tvorbě stařeckých skvrn,

- g) úpravě a předcházení vysušení,
- h) odstranění a předcházení příznakům napětí,
- i) odstranění a předcházení vzniku skvrn,
- j) umožnění péče a úpravy kůže,
- k) odstranění a předcházení senilní xeróze,
- l) pečování a předcházení slunečním spáleninám,
- m) předcházení a zabránění ztrátě kolagenu,
- n) zlepšování struktury kůže,
- o) zlepšování tonusu kůže,
- p) zvyšování tloušťky kůže,
- q) snižování velikosti pórů,
- r) regeneraci lesku kůže,
- s) minimalizaci znaků únavy,
- t) snižování akné,
- u) léčení telangiektázie,
- v) zlepšování estetického vzhledu vlasů a nehtů.

58. Prostředek podle nároku 55 nebo 57 ve formě gelu, masti, lotionu, krému, mikroemulzního aerosolu, disperze nebo mléka.

59. Způsob kosmetické aplikace s reverzními a preventivními účinky na stárnoucí a vráscitou kůži vychytáváním volných radikálů, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se aplikuje účinné množství kosmetického prostředku, obsahující heterocyklickou sloučeninu obecného vzorce I jak je definováno v nároku 55 nebo její kosmeticky přijatelné soli obsažené v kosmeticky přijatelném nosiči.

60. Způsob kosmetické aplikace s reverzními a preventivními účinky na stárnoucí a vráscitou kůži (a) vychytáváním volných radikálů, (b) inhibicí tvorby AGE a (c) štěpením předformovaného AGE, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se aplikuje účinné množství kosmetického prostředku, obsahujícího činidlo s aktivitou pro vychytávání volných radikálů, činidlo štěpící AGE a inhibitor AGE mající obecný vzorec I, jak je definováno

v nároku 55 nebo její kosmeticky přijatelné soli obsažené v kosmeticky přijatelném nosiči.

61. Způsob podle nároku 59 nebo 60, v y z n a č u j í c í s e t í m, že účinné množství je účinné pro reverzi a prevenci stárnutí.
62. Způsob podle nároku 61, v y z n a č u j í c í s e t í m, že stárnutí je vnější stárnutí a/nebo vnitřní stárnutí.
63. Způsob podle nároku 62, v y z n a č u j í c í s e t í m, že stárnutí je vnější stárnutí.
64. Způsob kosmetické aplikace podle nároku 60, v y z n a č u j í c í s e t í m, že prostředek má reverzní a preventivní účinky na alespoň jeden z následujících projevů:
- i) jemné rýhy,
  - ii) odabrývování kůže
  - iii) skvrny související se stárnutím
  - iv) znaky vzniklé po napnutí kůže
  - v) skvrny
  - vi) senilní xeróza
  - vii) prevence a reverze ztráty kolagenu
65. Způsob kosmetické aplikace s upravujícími a preventivními účinky na suchou a/nebo sluncem popálenou kůži, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se aplikuje účinné množství kosmetického prostředku, obsahujícího heterocyklickou sloučeninu obecného vzorce I, jak je definována v nároku 55 nebo její kosmeticky přijatelné soli, obsažené v kosmeticky přijatelném nosiči.
66. Způsob kosmetické aplikace s účinky na podporu epidermálního růstu, zlepšování struktury kůže, zlepšování tonusu kůže, zvyšování tloušťky kůže, snižování velikosti pórů, regeneraci lesku kůže, minimalizaci znaků únavy, snížení tonusu kůže,

léčení telangiektázie, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se aplikuje účinné množství kosmetického prostředku, obsahujícího činidlo s aktivitou pro vychytávání volných radikálů, činidlo štěpící AGE a inhibitor AGE mající obecný vzorec I, jak je definováno v nároku 55 nebo její kosmeticky přijatelné soli obsažené v kosmeticky přijatelném nosiči.

67. Způsob podle nároku 59, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená heterocyklická sloučenina se vybere ze skupiny, kterou tvoří následující sloučeniny:

- a) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- b) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)oxazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- c) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethylpyridinium-4-thio}-methylpyrazol-5-yl]pyridiniumdibromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- d) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- e) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)-1-{2-pyridyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- f) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl-1-pyridyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- g) 1-[2-(cyklopropylamino)-2-oxoethyl]-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- h) 1-[2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl]-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)ethyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- i) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- j) 3,5-bis-[1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)pyridinium-3-yl]pyrazoldibromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- k) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;

- l) 1-(2-(5'-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- m) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[1-fenyl-3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl]]pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- n) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- o) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- p) 1-(2-(4-benzyl-1-piperidiny)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- q) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- r) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- s) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- t) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- u) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- v) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- w) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- x) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- y) 1-[2-(1-adamantylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- z) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)-1-fenylpyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;

- aa) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- bb) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- cc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid; nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- dd) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- ee) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- ff) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- gg) 1-(2-(5-chlor-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- hh) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- ii) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl)-pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- jj) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- kk) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- ll) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- mm) 3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- nn) 3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- oo) 3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridin nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- pp) 3-[3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridin nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;

- qq) 1-(2-naftyl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- rr) 1-(fenylmethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- ss) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(1-naftyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- tt) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[3-(thienyl-2-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- uu) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(2-fenylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- vv) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(3-fenoxypopyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- ww) 1-(izopropyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- xx) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-thiofenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- yy) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(N-methylindol-3-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- zz) 1-(2-naftyl-2-oxoethyl)-3-[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- aaa) 1-(2-(1,4-benzodioxan-6-ylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- bbb) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenyl)pyrazol-5-yl]-5-brompyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- ccc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenyl)pyrazol-5-yl]chinoliniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl a
- ddd) 3-[(3-fenylpyrazol-5-yl)]chinolin nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl.

68. Způsob podle nároku 60, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená heterocyklická sloučenina se vybere ze skupiny, kterou tvoří následující sloučeniny:

- a) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- b) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)oxazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- c) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethylpyridinium-4-thio}-methylpyrazol-5-yl]pyridiniumdibromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- d) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- e) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)-1-{2-pyridyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- f) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl-1-pyridyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- g) 1-[2-(cyklopropylamino)-2-oxoethyl]-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- h) 1-{2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl}-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)ethyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- i) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- j) 3,5-bis-[1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)pyridinium-3-yl]pyrazoldibromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- k) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- l) 1-(2-(5'-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- m) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[1-fenyl-3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- n) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- o) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;



- p) 1-(2-(4-benzyl-1-piperidiny)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- q) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- r) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- s) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- t) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- u) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- v) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- w) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- x) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- y) 1-[2-(1-adamantylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- z) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)-1-fenylpyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- aa) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- bb) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- cc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid; nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- dd) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;

- ee) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- ff) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- gg) 1-(2-(5-chlor-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- hh) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- ii) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl)-pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- jj) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- kk) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- ll) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- mm) 3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- nn) 3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- oo) 3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridin nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- pp) 3-[3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridin nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- qq) 1-(2-naftyl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- rr) 1-(fenylmethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- ss) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(1-naftyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- tt) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[3-(thienyl-2-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;

- uu) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(2-fenylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- vv) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(3-fenoxypetyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- ww) 1-(izopropyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- xx) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-thiofenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- yy) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(N-methylindol-3-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- zz) 1-(2-naftyl-2-oxoethyl)-3-[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- aaa) 1-(2-(1,4-benzodioxan-6-ylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- bbb) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenyl)pyrazol-5-yl]-5-brompyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- ccc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenyl)pyrazol-5-yl]chinoliniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl a
- ddd) 3-[(3-fenylpyrazol-5-yl)]chinolin nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl.

69. Způsob podle nároku 65, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená heterocyklická sloučenina se vybere ze skupiny, kterou tvoří následující sloučeniny:

- a) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- b) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)oxazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- c) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethylpyridinium-4-thio}-methylpyrazol-5-yl]pyridiniumdibromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- d) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;

- e) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)-1-(2-pyridyl)pyrazol-5-yl]pyridinium-bromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- f) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl-1-pyridyl]pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- g) 1-[2-(cyklopropylamino)-2-oxoethyl]3-[3-[(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl)methyl]pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- h) 1-[2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl]-3-[3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)ethyl]pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- i) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- j) 3,5-bis-[1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)pyridinium-3-yl]pyrazoldibromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- k) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- l) 1-(2-(5'-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- m) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[1-fenyl-3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl]pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- n) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- o) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium-chlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- p) 1-(2-(4-benzyl-1-piperidiny)-2-oxoethyl) 3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium-bromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- q) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridi-niumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- r) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl]pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- s) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;

- t) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl)pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- u) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl)pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- v) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl)pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- w) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- x) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- y) 1-[2-(1-adamantylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- z) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)-1-fenylpyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- aa) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- bb) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl)pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- cc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid; nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- dd) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- ee) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- ff) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- gg) 1-(2-(5-chlor-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- hh) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;

- ii) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl)-pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- jj) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- kk) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- ll) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- mm) 3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- nn) 3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- oo) 3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridin nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- pp) 3-[3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridin nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- qq) 1-(2-naftyl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- rr) 1-(fenylmethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- ss) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(1-naftyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- tt) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[3-(thienyl-2-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- uu) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(2-fenylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- vv) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(3-fenoxypetyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- ww) 1-(izopropyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- xx) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-thiofenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;

yy) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(N-methylindol-3-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium-chlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;

zz) 1-(2-naftyl-2-oxoethyl)-3-[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;

aaa) 1-(2-(1,4-benzodioxan-6-ylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;

bbb) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenyl)pyrazol-5-yl]-5-brompyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;

ccc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenyl)pyrazol-5-yl]chinoliniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl a

ddd) 3-[(3-fenylpyrazol-5-yl)]chinolin nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl.

70. Způsob podle nároku 66, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená heterocyklická sloučenina se vybere ze skupiny, kterou tvoří následující sloučeniny:

a) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;

b) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)oxazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;

c) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethylpyridinium-4-thio}-methylpyrazol-5-yl]pyridiniumdibromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;

d) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;

e) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)-1-{2-pyridyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;

f) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl-1-pyridyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;

g) 1-[2-(cyklopropylamino)-2-oxoethyl]3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;

h) 1-[2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl]-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)ethyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;

- i) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- j) 3,5-bis-[1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)pyridinium-3-yl]pyrazoldibromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- k) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- l) 1-(2-(5'-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- m) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[1-fenyl-3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl]]pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- n) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- o) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- p) 1-(2-(4-benzyl-1-piperidiny)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- q) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- r) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- s) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- t) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- u) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- v) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- w) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;



- x) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- y) 1-[2-(1-adamantylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- z) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)-1-fenylpyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- aa) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- bb) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- cc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid; nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- dd) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- ee) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- ff) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- gg) 1-(2-(5-chlor-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- hh) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- ii) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl)-pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- jj) 1-(2-cyklopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- kk) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-fenyl-3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- ll) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyklohexyl-3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;

- mm) 3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- nn) 3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- oo) 3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridin nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- pp) 3-[3-(2-cyklohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridin nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- qq) 1-(2-naftyl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- rr) 1-(fenylmethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- ss) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(1-naftyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- tt) 1-(2-fenyl-2-oxoethyl)-3-[3-(thienyl-2-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- uu) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(2-fenylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- vv) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(3-fenoxypropyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- ww) 1-(izopropyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- xx) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(thiofenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- yy) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(N-methylindol-3-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- zz) 1-(2-naftyl-2-oxoethyl)-3-[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- aaa) 1-(2-(1,4-benzodioxan-6-ylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-fenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;
- bbb) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenyl)pyrazol-5-yl]-5-brompyridiniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl;

ccc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-fenyl)pyrazol-5-yl]chinoliniumchlorid nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl a

ddd) 3-[(3-fenylpyrazol-5-yl)]chinolin nebo jeho kosmeticky přijatelná sůl.

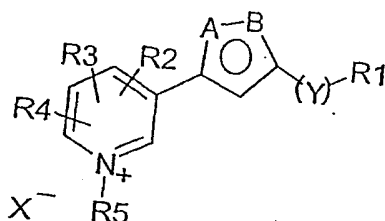
71. Kosmetický prostředek podle nároku 55, v y z n a č u j í c í s e t í m, že koncentrace uvedeného heterocyklického sloučeniny je mezi 0,005 až 50 % hmotnostními.

72. Kosmetický prostředek podle nároku 71, v y z n a č u j í c í s e t í m, že výhodná koncentrace uvedeného heterocyklického sloučeniny je mezi 0,25 % až 5,0 % hmotnostními.

73. Kosmetický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje heterocyklickou sloučeninu obecného vzorce I, jak je nárokována v nároku 55 nebo její další kosmeticky přijatelné soli a jedno nebo více činitelů vybraných ze skupiny, kterou tvoří: změkčovadla, emulgátory, činitel, která modifikují diferenciaci kůže a/nebo proliferaci a/nebo pigmentaci, činitel působící proti parazitům, ochranná činitel, alkoholy, vonné látky, tužidla, zvlhčovadla, barviva, silikony, činitel způsobující odlupování pokožky, keratolytická činitel, retinoidy, činitel chránící před sluncem, činitel zvyšující pronikání kůže, protizánětlivá činitel, vitaminy, trombolytická činitel, protisrážecí činitel, činitel chránící kapiláry, další antioxidanty, hormony, antibakteriální činitel, protivirová činitel, steroidní protizánětlivá činitel, anestetika, antiseborická činitel, činitel proti lupům, činitel proti akné, činitel proti volným radikálům, analgetika, lipofilní sloučeniny, antihistaminová činitel, hmyzí repelenty, sloučeniny uklidňující kůži, mazadla a protifungální činitel nebo jejich směsi.

74. Způsob kosmetické aplikace, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se aplikuje účinné množství kompozice jak je definována v nároku 73.

75. Heterocyklická sloučenina obecného vzorce I



(I)

kde

R<sub>1</sub> je alkylová skupina nebo arylová skupina;

Y se vybere ze skupiny, kterou tvoří síra, kyslík, dusík a alkyl;

A a B se nezávisle vyberou ze skupiny, kterou tvoří dusík, síra, kyslík nebo uhlík za vzniku heteroaromatického kruhového systému;

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> a R<sub>4</sub> se nezávisle vyberou ze skupiny, kterou tvoří F, Cl, Br, I, OR<sub>7</sub>, NO<sub>2</sub>, alkyl, aryl, heteroaryl, formyl, acyl, C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, C(O)OR<sub>6</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, N=C(R<sub>6</sub>)(R<sub>7</sub>), SR<sub>6</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> alkyl, SO<sub>2</sub> aryl; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> a R<sub>4</sub> mohou být případně spolu spojeny za vzniku kruhového systému;

X se vybere ze skupiny, kterou tvoří halogenový ion, acetátový ion, chloristanový ion, sulfonátový ion, oxalátový ion, citrátový ion, tosylátový ion, maleátový ion, mesylátový ion, karbonátový ion, sulfitový ion, hydrogenfosforečnanový ion, fosfonátový ion, fosfátový ion, BF<sub>4</sub><sup>-</sup> a PF<sub>6</sub><sup>-</sup>;

R<sub>5</sub> se nezávisle vybere ze skupiny, kterou tvoří alkyl a aryl, pokud je kvarternizovaná, jinak jsou jak R<sub>5</sub>, tak X nula;

R<sub>6</sub> se nezávisle vybere ze skupiny, kterou tvoří H, alkyl, aryl a heteroaryl, s podmínkou, že R<sub>6</sub> může být různé pro R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> a R<sub>4</sub> ve stejné sloučenině;

R<sub>7</sub> se nezávisle vybere ze skupiny, kterou tvoří H, alkyl, aryl a heteroaryl a v každém případě se případně liší od substituentu R<sub>6</sub> s podmínkou, že R<sub>7</sub> může být různé pro R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> a R<sub>4</sub> ve stejné sloučenině;

kde „alkyl“ znamená případně substituovanou uhlovodíkovou skupinu vázanou jednoduchými vazbami uhlík-uhlík a obsahující 1 až 8 atomů uhlíku vázaných spolu, kde alkylová skupina může být lineární, rozvětvená nebo cyklická, nasycená nebo nenasyčená. Substituenty jsou vybrány z F, Cl, Br, I, N, S, O a arylu, přičemž výhodně nejsou přítomny současně více než tři substituenty,

a kde „aryl“ znamená případně substituovanou aromatickou skupinu s alespoň jedním kruhem obsahujícím pi- elektronový systém obsahující do dvou konjugovaných nebo kondenzovaných kruhových systémů, s podmínkou, že když jsou přítomné dvě alkylové skupiny na stejném atomu uhlíku nebo dusíku, mohou být případně spolu spojeny za vzniku cyklické struktury.

76. Heterocyklická sloučenina podle nároku 75, kde uvedené arylové substituenty, pokud jsou přítomné jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří karbocyklické arylové, heterocyklické arylové a biarylové skupiny, přičemž všechny jsou případně substituovány a uvedené substituenty, pokud jsou přítomné se vyberou ze skupiny, kterou tvoří F, Cl, Br, I, N, S, O a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> uhlovodíková skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem.

77. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje heterocyklickou sloučeninu jak je definována v nároku 75 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl ve směsi s farmaceuticky přijatelným ředidlem, nosičem, rozpouštědlem nebo excipientem.

78. Způsob štěpení AGE u savce, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podá savci v případě potřeby účinné množství heterocyklické sloučeniny, jak je definována v nároku 75 nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

79. Způsob léčení diabetického pacienta štěpením předformovaných AGE,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podá účinné množství heterocyklické sloučeniny jak je definována v nároku 75 nebo její farmaceuticky přijatelné soli, buď jednotlivě nebo v kombinaci s jinými léčivy pro antidiabetickou terapii ve směsi s farmaceutickým ředidlem, nosičem, rozpouštědlem nebo excipientem.

80. Způsob peritoneální dialýzy diabetického pacienta, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podá s dialýzní tekutinou použitou v postupu dialýzy jedna nebo více heterocyklických sloučenin definovaných v nároku 1.

81. Použití heterocyklické sloučeniny jak je definovaná v nároku 1 k přípravě dialýzní tekutiny užitečné pro peritoneální dialýzu diabetického pacienta.