

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

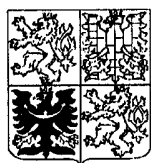
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3934-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06. 06. 95**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **06.06.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95IB/9500437**

(33) Země priority: **WO**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13. 01. 99**
(Věstník č. 1/99)

(86) PCT číslo: **PCT/IB95/00437**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/39388**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 213/64

(71) Přihlášovatel:

PFIZER INC., New York, NY, US;

(72) Původce:

Chen Yuhpyng L., Waterford, CT, US;

Ruggeri Sally Gut, Waterford, CT, US;

(74) Zástupce:

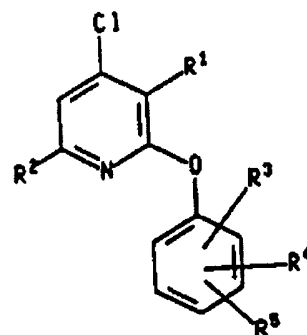
Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1,
11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

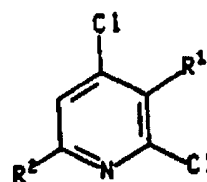
Způsob výroby 2-aryloxy-4-chloropyridinů

(57) Anotace:

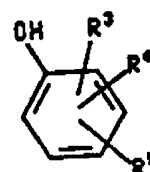
Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, kde R^1 představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; R^2 představuje methylskupinu nebo ethylskupinu; a R^3 , R^4 a R^5 představuje každý nezávisle alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; nebo jejich farmaceuticky vhodných solí, při němž se sloučenina obecného vzorce II, kde R^1 a R^2 mají výše uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III, kde R^3 , R^4 a R^5 mají výše uvedený význam, za přítomnosti báze schopné deprotonovat sloučeniny obecného vzorce III, popřípadě za přítomnosti organokovového halogenidu nebo oxidu a vhodného rozpouštědla, a následně se popřípadě výsledná sloučenina obecného vzorce I převede na svoji farmaceuticky vhodnou sůl.



(I)



(II)



(III)

01-2661-97-Ho

Způsob výroby 2-aryloxy-4-chlorpyridinů

Oblast techniky

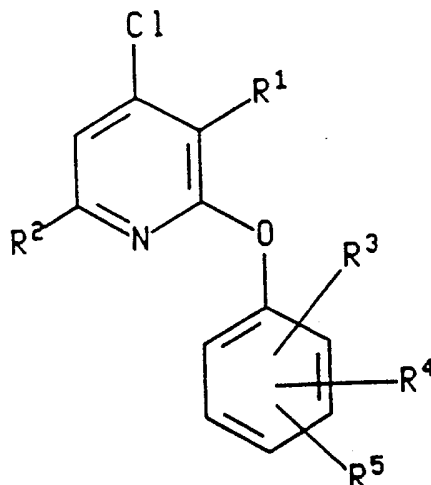
Vynález se týká způsobu výroby 2-aryloxy-4-chlorpyridinů z 2,4-dichlorpyridinů. Tento způsob je možno použít při výrobě 3,6-di(alkyl)-4-chlor-2-(2,4,6-trisubstituovaný fenoxypyridinových derivátů s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, které jsou meziprodukty pro syntézu farmaceuticky účinných 2-fenoxypyridinových derivátů. 2-Fenoxypyridiny jsou účinné jako antagonisty faktoru uvolňujícího kortikotropin (CRF) a jsou užitečné při léčbě některých neurologických chorob.

Dosavadní stav techniky

Výše uvedené farmaceuticky účinné sloučeniny, způsoby jejich výroby a neurologické choroby, při jejichž léčbě jsou tyto sloučeniny užitečné, jsou popsány v US patentové přihlášce 08/255 514 podané 8. června 1994 (PV 3608-96). Tato patentová přihláška je zde citována náhradou za přenesení celého jejího obsahu do tohoto textu.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je způsob výroby sloučenin obecného vzorce (I)



(I)

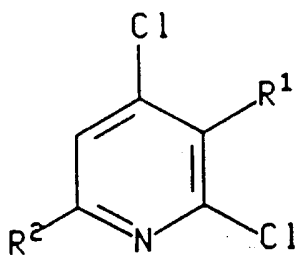
kde

R^1 představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^2 představuje methylskupinu nebo ethylskupinu; a

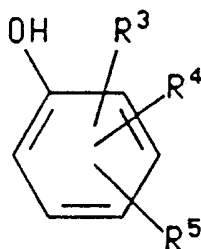
R^3 , R^4 a R^5 představuje každý nezávisle alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

nebo jejich farmaceuticky vhodných solí, při němž se sloučenina obecného vzorce II



(II)

kde R^1 a R^2 mají výše uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



(III)

kde R^3 , R^4 a R^5 mají výše uvedený význam, za přítomnosti báze schopné deprotonovat sloučeniny obecného vzorce III, popřípadě za přítomnosti organokovového halogenidu nebo oxidu a vhodného rozpouštědla, a následně se popřípadě výsledná sloučenina obecného vzorce I převede na svoji farmaceuticky vhodnou sůl.

Jako báze vhodné pro tuto reakci je možno uvést hydrid sodný, hydrid draselný, uhličitan draselný, uhličitan cesný, hydroxid amonný, n-butyllithium a alkoxid lithný, sodný nebo draselný s 1 až 4 atomy uhlíku. Jako příklady vhodných organokovových halogenidů a oxidů je možno uvést bromid, jodid nebo chlorid mědný, oxid měďnatý, oxid mědný, kovovou měď a trialkylcínchlorid. Jako příklady vhodných rozpouštědel je možno uvést tetrahydrofuran (THF), dimethylsulfoxid (DMSO), acetonitril, methylenchlorid (CH_2Cl_2), 1-methyl-2-pyrrolidon, pyridin, chinolin, N,N-dialkylacetamid, 2,4,6-trimethylpyridin, N,N-dialkylacetamid, N,N-dialkylformamid (například N,N-dimethylformamid), hexamethylfosforamid a toluen. Reakce se provádí při teplotě v rozmezí od asi 0 do asi 180°C, přednostně od asi teploty místnosti do asi 150°C.

Přednost se dává takovému provedení, při němž se vyrobí sloučenina obecného vzorce I, kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 představují vždy methylskupinu, jako rozpouštědla se použije pyridinu, jako organokovového halogenidu nebo oxidu se použije jodidu mědného a jako báze terc.butoxidu draselného.

Podle jiného provedení tohoto vynálezu se sloučenina obecného vzorce II nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III za použití rozpouštědla zvoleného ze souboru zahrnujícího dimethylsulfoxid (DMSO), pyridin, 2,4,6-trimethylpyridin, chinolin a směsi výše uvedených rozpouštědel, báze zvolené ze souboru zahrnujícího hydrid draselný, hydrid sodný, methoxid sodný, terc.butoxid draselný a terc.butoxid sodný a organokovového halogenidu nebo oxidu ze souboru zahrnujícího bromid mědný, chlorid mědný a jodid mědný.

Podle dalších provedení způsobu podle vynálezu se sloučenina obecného vzorce II nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III za použití:

a) pyridinu nebo dimethylsulfoxidu, nebo jejich směsi, jako rozpouštědla; nebo

b) hydridu sodného nebo terc.butoxidu draselného, jako báze; nebo

c) jodidu měďného, bromidu měďného nebo chloridu měďného, jako organokovového halogenidu nebo oxidu;

d) pyridinu, jako rozpouštědla, přičemž R^1 a R^2 ve sloučenině obecného vzorce II představuje vždy methylskupinu a R^3 , R^4 a R^5 ve sloučenině obecného vzorce III představuje vždy methylskupinu;

e) pyridinu, jako rozpouštědla, a terc.butoxidu draselného jako báze, přičemž ve sloučeninách obecného vzorce II a III R^1 až R^5 představuje vždy methylskupinu;

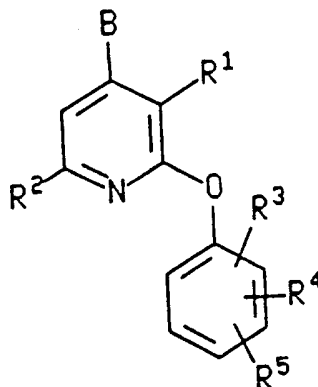
f) pyridinu, jako rozpouštědla a jodidu měďného, bromidu měďného nebo chloridu měďného, jako organokovového halogenidu nebo oxidu, přičemž ve sloučeninách obecného vzorce II a III R^1 až R^5 představuje vždy methylskupinu.

Následuje podrobný popis vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou užitečné jako meziprodukty pro syntézu 2-fenoxypyridinových derivátů. 2-Fenoxypyridinové deriváty jsou antagonisty faktoru uvolňujícího kortikotropin (CRF), a je možno je používat pro léčbu chorob, jejichž léčbu lze provést nebo usnadnit antagonizací CRF. Tyto poruchy mohou být například zvoleny

ze souboru zahrnujícího zánětlivé choroby, jako je rheumatoidní arthrititis a osteoarthritis, bolest, asthma, psoriasis a alergie; generalizované úzkostné poruchy; paniku; fobie; obsesivně kompulsivní poruchy; posttraumatické stresové poruchy; poruchy spánku vyvolané stresem; pocity bolesti, jako je fibromyalgie; poruchy nálady, jako je deprese, včetně silné deprese, deprese s jedinou epizodou, rekurentní deprese, deprese indukované zneužitím dítěte a poporodní deprese; dysthemii; bipolární poruchy; cyklothymii; únavový syndrom; bolest hlavy vyvolanou stresem; rakovinu; syndrom podráždění střev; Crohnovu chorobu; spastický tračník; infekce virem lidské imunitní nedostatečnosti HIV; neurodegenerativní choroby, jako je Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba a Huntingtonova choroba; gastrointestinální choroby; poruchy chuti k jídlu, jako je anorexia a bulimia nervosa; hemorrhagický stres; závislosti na chemikáliích a narkomanie (například závislost na alkoholu, kokainu, heroinu, benzodiazepinech nebo jiných drogách); abstinenční příznaky po odnětí drog a alkoholu; psychotické epizody indukované stresem; euthyroidní syndrom nevolnosti; syndrom nevhodného antidiarrhetického hormonu (ADH); obezitu; neplodnost; úrazy hlavy; úrazy míchy; ischemické neuronální poškození (například mozková ischemie, jako je ischemie cerebrálního hippocampu); excitotoxické neuronální poškození; epilepsii; mrtvici; imunitní dysfunkce, včetně imunitních dysfunkcí indukovaných stresem (například syndrom stresu vepřů, "cestovní horečka" u hovězího skotu, paroxysmální fibrilace u koní, dysfunkce indukované umístěním v malém prostoru u kuřat, stres vyvolaný stříháním ovcí nebo stres vyvolaný interakcí mezi člověkem a zvířetem u psů); svalové křeče; urinární inkontinenci; senilní demenci Alzheimerova typu; multiinfarktovou demenci; amyotrofickou laterální sklerosu; a hypoglykémii u savců, včetně člověka.

Farmaceuticky účinné antagonisty CRF připravitelné z meziproduktů obecného vzorce I, které se vyrábějí způsoby podle tohoto vynálezu, jsou popsány dále:



kde

B představuje skupinu obecného vzorce $-NR^6R^7$, $-NHCHR^6R^7$, $-OCHR^6R^7$ nebo $-SCHR^6R^7$;

R^1 až R^5 mají výše uvedený význam;

R^6 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním nebo dvěma substituenty R^8 nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího hydroxyskupinu, atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylskupinu a alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž uvedená alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku a alkylová část s 1 až 4 atomy uhlíku uvedené alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě obsahuje jednu dvojnou nebo trojnou vazbu uhlík-uhlík; a

R^7 představuje alkylskupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, arylskupinu nebo $-(alkylen)arylskupinu$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části, přičemž každá z výše uvedených arylskupin představuje fenylskupinu, naftylskupinu, thienylskupinu, benzothienylskupinu, pyridylskupinu, chinolylskupinu, pyrazi-

nylskupinu, pyrimidinylskupinu, imidazolylskupinu, furylskupinu, benzofurylskupinu, benzothiazolylskupinu, isothiazolylskupinu, benzisothiazolylskupinu, benzisoxazolylskupinu, benzimidazolylskupinu, indolylskupinu, nebo benzoxazolylskupinu; tříčlennou až osmičlennou cykloalkylskupinu nebo -(alkylen)cykloalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenové části, přičemž pokud cykloalkylová skupina obsahuje alespoň čtyři kruhové členy nebo cykloalkylová část -(alkylen)cykloalkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenové části obsahuje alespoň čtyři kruhové členy, jsou popřípadě jeden nebo dva kruhové atomy uhlíku nahrazeny atomem kyslíku nebo síry nebo skupinou $N-R^9$, kde R^9 představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; a přičemž každá z výše uvedených skupin ve významu R^7 je popřípadě substituována jedním až třemi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího chlor, fluor a alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo jedním substituentem ze souboru zahrnujícího brom, jod, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu vzorce $-O-CO-(alkyl)$ s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupinu vzorce $-O-CO-N-(alkyl)(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku v první a 1 až 2 atomy uhlíku ve druhé alkylové části, skupinu vzorce $-S-(alkyl)$ s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupinu, nitroskupinu, skupinu vzorce $-SO-(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku a skupinu vzorce $-SO_2-(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž výše uvedená alkylskupina s 1 až 12 atomy uhlíku a alkylenový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku výše uvedené -(alkylen)arylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části popřípadě obsahuje jednu dvojnou nebo trojnou vazbu uhlík-uhlík; nebo

-NR⁶R⁷ tvoří nasycený karbocyklický pětičlenný až osmičlenný kruh, který popřípadě obsahuje jednu nebo dvě dvojně vazby uhlík-uhlík a v němž jeden nebo dva kruhové atomy uhlíku jsou popřípadě nahrazeny atomem kyslíku nebo síry.

Výše uvedené farmaceuticky účinné sloučeniny jsou popsány v US patentové přihlášce 08/255 514, která byla podána 8. června 1994 a jejíž citace je zde uváděna náhradou za přenesení celého jejího obsahu do tohoto textu. V citované přihlášce jsou rovněž uvedeny způsoby výroby těchto sloučenin a jejich farmaceuticky vhodných solí (zde jsou označeny společným názvem "účinné sloučeniny").

Účinné sloučeniny je možno podávat samotné nebo v kombinacích s farmaceuticky vhodnými nosiči buď ve formě jednorázových nebo několikanásobných dávek. Jako vhodné farmaceutické nosiče je možno uvést inertní pevná ředidla nebo plniva, sterilní vodné roztoky a různá organická rozpouštědla. Farmaceutické prostředky vyrobené smícháním sloučenin obecného vzorce I s farmaceuticky vhodnými nosiči mohou mít různou podobu, například podobu tablet, prášků, pastilek, sirupů, injekčních roztoků apod., kterých se může přímo použít pro podávání pacientům. Tyto farmaceutické prostředky mohou popřípadě obsahovat přídatné složky, jako jsou příchutě, pojiva, excipienty apod. Pro orální podávání se například může použít tablet, které jako různé excipienty mohou obsahovat citran sodný, uhličitan vápenatý a fosforečnan vápenatý. Dále mohou tablety obsahovat různá bubřidla, jako je škrob, methylcelulosa, kyselina alginová a některé komplexní silikáty a pojiva, jako je polyvinylpyrrolidon, sacharosa, želatina a klovatina. Výrobu tablet je možno často usnadnit také přidávkem lubrikantů, jako je stearan hořečnatý, laurylsulfát sodný a mastek. Pevných prostředků podobného typu se také může použít jako náplně v kapslích

z měkké a tvrdé želatiny. Pro tuto aplikaci se přednostně používá laktosy a vysokomolekulárních polyethylenglykolů. Ve vodných suspenzích nebo elixírech, které jsou určeny pro orální podávání, může být hlavní účinná sloučenina smíchána s různými sladidly nebo ochucovadly, barvicími činidly a popřípadě emulgátory nebo suspenzními činidly a dále též ředidly, jako je voda, ethanol, propylenglykol, glycerol a jejich směsi.

Pro parenterální podávání se může používat roztoků účinné sloučeniny v sezamovém nebo arašidovém oleji, vodném propylenglykolu nebo sterilních vodných roztoků. Takové vodné roztoky by měly být účelně pufrovány a kapalně ředidlo by mělo být isotonizováno dostatečným množstvím roztoku chloridu sodného nebo glukosy. Takové vodné roztoky se hodí zejména pro intravenosní, intramuskulární, subkutánní a intraperitoneální podávání. Sterilní vodná média potřebná pro výrobu těchto prostředků jsou snadno dostupná standardními technologiemi známými z dosavadního stavu techniky.

Účinná dávka účinné sloučeniny je závislá na zvolené cestě podávání a jiných faktorech, jako je věk, hmotnost a stav pacienta. Tyto okolnosti jsou lékařům známy. Dávkování také závisí na léčené chorobě. Například pro léčbu chorob vyvolaných stresem, zánětlivých chorob, Alzheimerovy choroby, gastrointestinálních chorob, anorexia nervosa, hemorrhagického stresu, abstinenčních syndromů při odnětí drogy nebo alkoholu bude vhodná denní dávka ležet v rozmezí od asi 0,1 do asi 50 mg/kg tělesné hmotnosti ošetřovaného pacienta.

Vynález je blíže objasněn v následujícím příkladu provedení. Tento příklad má výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezuje.

Příklad provedení vynálezu

P ř í k l a d

4-Chlor-3,6-dimethyl-2-[2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin

Do dvoulitrové nádoby vybavené mechanickým míchadlem, zpětným chladičem a přívodem dusíku se umístí 250 ml pyridinu. Nádoba se ochladí v ledové lázni a přidá se do ní 42,5 g (0,312 mmol) 2,4,6-trimethylfenolu a 35,1 g (0,313 mol) terc.butoxidu draselného. Reakční nádoba se zahřeje na teplotu místnosti a přidá se do ní 50,0 g (0,284 mol) 2,4-dichlor-3,6-dimethylpyridinu a 13,5 g (0,071 mol) jodidu měďného. Reakční směs se 2 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, poté ochladí na 0°C a zředí 500 ml hexanů. Zředěná směs se smísí se 1000 ml nasyceného chloridu amonného (NH₄Cl). Vzniklá směs se zahřeje na teplotu místnosti a přes noc míchá. Vrstvy se oddělí a organická vrstva se promyje 3 x 125 ml 1M hydroxidu amonného (NH₄OH), 2 x 250 ml 3M hydroxidu sodného (NaOH), 1 x 250 ml 1M kyseliny chlorovodíkové (HCl) a 1 x 250 ml vody a vysuší síranem sodným (Na₂SO₄). Pevná látka se odfiltruje a promyje hexanem. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku na hnědý olejovitý zbytek. Tento zbytek se smísí s 250 ml methanolu a methanolická směs se přes noc míchá. Výsledná suspenze se podrobí vakuové filtraci. Oddělená špinavě bílá pevná látka se promyje methanolem a vysuší. Získá se 31,6 g (40,4 %) sloučeniny uvedené v nadpisu.

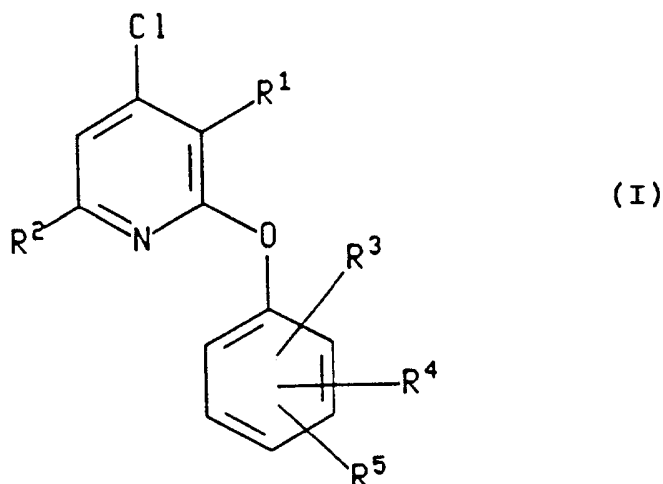
¹H NMR (CDCl₃): δ 6,88 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,04 (s, 6H) ppm.

Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku na olejovitý zbytek. Tento zbytek se smísí s 50 ml methanolu a vzniklá směs se přes noc míchá. Výsledná suspenze se poté

ochladí na 0°C a podrobí vakuové filtraci. Oddělená pevná látka se promyje minimálním množstvím methanolu a vysuší. Získá se dalších 16,1 g (20,5 %) látky.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce (I)



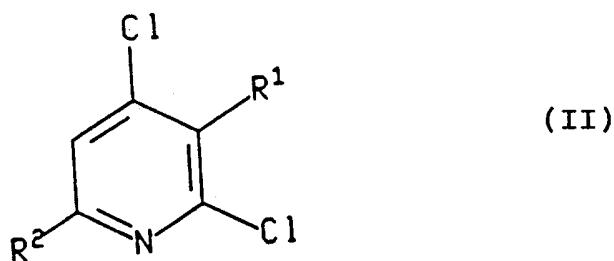
kde

R^1 představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

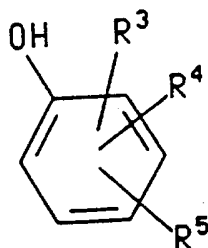
R^2 představuje methylskupinu nebo ethylskupinu; a

R^3 , R^4 a R^5 představuje každý nezávisle alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

nebo jejich farmaceuticky vhodných solí, v y z n a č u -
j í c í s e t í m , že se sloučenina obecného vzorce II



kde R^1 a R^2 mají výše uvedený význam, nechá reagovat se
sloučeninou obecného vzorce III



(III)

kde R^3 , R^4 a R^5 mají výše uvedený význam, za přítomnosti báze schopné deprotonovat sloučeninu obecného vzorce III, popřípadě za přítomnosti organokovového halogenidu nebo oxidu a vhodného rozpouštědla, a následně se popřípadě výsledná sloučenina obecného vzorce I převede na svoji farmaceuticky vhodnou sůl.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se báze volí ze souboru zahrnujícího hydrid sodný, hydrid draselný, uhličitan draselný, uhličitan cesný, hydroxid amonný, n-butyllithium a alkoxid lithný, sodný nebo draselný s 1 až 4 atomy uhlíku.

3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se organokovový halogenid nebo oxid volí ze souboru zahrnujícího bromid, jodid nebo chlorid mědný, oxid měďnatý, oxid mědný, kovovou měď a trialkylcínchlorid.

4. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se rozpouštědlo volí ze souboru zahrnujícího tetrahydrofuran, dimethylsulfoxid, acetonitril, methylenchlorid, 1-methyl-2-pyrrolidon, pyridin, chinolin, N,N-dialkylacetamid, 2,4,6-trimethylpyridin, N,N-dialkylacetamid, N,N-dialkylformamid, hexamethylfosforamid, toluen a jejich směsi.

5. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 představují vždy methylskupinu.

6. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako rozpouštědla použije pyridinu, chinolinu nebo 2,4,6-trimethylpyridinu.

7. Způsob podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako rozpouštědla použije pyridinu, chinolinu nebo 2,4,6-trimethylpyridinu.

8. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako báze použije terc.butoxidu draselného.

9. Způsob podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako báze použije terc.butoxidu draselného.

10. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako organokovového halogenidu nebo oxidu použije halogenidu měďného.

11. Způsob podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako organokovového halogenidu nebo oxidu použije halogenidu měďného.

12. Způsob podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že rozpouštědlem je pyridin, organokovovým halogenidem nebo oxidem je jodid měďný a bází je terc.butoxid draselný.

13. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako rozpouštědla použije pyridinu nebo dimethylsulfoxidu nebo jejich směsi.

13.10.98

14. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í
s e t í m , že se jako báze použije hydridu sodného nebo
terc.butoxidu draselného.

15. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í
s e t í m , že se jako rozpouštědla použije pyridinu.

16. Způsob podle nároku 15, v y z n a č u j í c í
s e t í m , že se jako organokovového halogenidu nebo
oxidu použije halogenidu měďného.

01-2661-97-Ho