SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(22) Dátum podania prihlášky: **28. 11. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **100 59 413.1**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **30. 11. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **11. 9. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **9/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP01/13917**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO 02/43714**

(11), (21) Číslo dokumentu:

595-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7] :

A61K 31/00

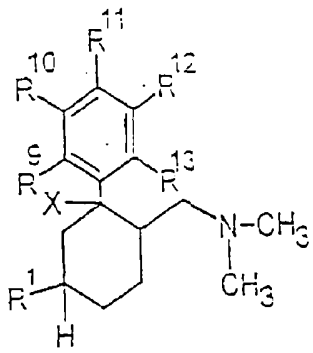
(71) Prihlasovateľ: **GRÜNENTHAL GMBH, Aachen, DE;**

(72) Pôvodca: **Christoph Thomas, Aachen, DE;**
Friderichs Elmar, Dr., Stolberg, DE;

(74) Zástupca: **Hörmannová Zuzana, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Použitie substituovaných zlúčenín 6-dimetylaminometyl-1-fenyl-cyklohexanónu na terapiu inkontinencie moču**

(57) Anotácia:
Opisuje sa použitie substituovaných zlúčenín 6-dimetyl-aminometyl-1-fenyl-cyklohexanónu na výrobu liečiva na ošetrovanie zvýšeného nutkania na močenie, prípadne inkontinencie moču a rovnako zodpovedajúcich liečiv a spôsobu ošetrovania zvýšeného nutkania na močenie, prípadne inkontinencie moču.



(I)

SK 595-2003 A3

POUŽITIE SUBSTITUOVANÝCH ZLÚČENÍN 6-DIMETYLAMINOMETYL-1-FENYL-CYKLOHEXANÓNU NA TERAPIU INKONTINENCIE MOČU

Oblasť techniky

Vynález sa týka použitia substituovaných zlúčenín 6-dimetylaminometyl-1-fenyl-cyklohexanónu ako voľných báz a/alebo vo forme fyziologicky znášaných solí na výrobu liečiv na ošetrenie zvýšeného úniku moču prípadne inkontinencie moču a rovnako zodpovedajúcich liečiv a spôsobu ošetrovania zvýšeného úniku moču prípadne inkontinencie moču.

Doterajší stav techniky

Inkontinencia moču je nežiaduci odchod moču. K tomu dochádza nekontrolovane, ak tlak vo vnútri močového mechúra presiahne tlak, ktorý je nutný na uzatvorenie močovodu. Príčinou môže byť jednak zvýšený interný tlak v močovom mechúre (napríklad v dôsledku nestability vypudzovača) s následkom nutkavej inkontinencie a jednak znížený tlak sfinktera (napríklad po pôrode alebo po chirurgických zákrokoch) s následkom stresovej inkontinencie. Vypudzovač je previazaná viacvrstvová muskulatúra steny močového mechúra, ktorej kontrakcie vedú k vyprázdňovaniu moču, sfinkter je uzatvárací sval močovej trubice. Vyskytujú sa i zmiešané formy týchto druhov inkontinencie a rovnako takzvaná prietoková inkontinencia (napríklad pri benígnej hyperplázii prostaty) alebo reflexná inkontinencia (napríklad po poškodení miechy). Bližšie pozri Chutka, D.S. a Takahashi, P.Y., 1998, Drugs 560, strany 587 až 595.

Nutkanie na močenie je stav zvýšeného napätia svalov močového mechúra pri priblížení sa kapacite močového mechúra (prípadne pri jej prekročení), smerujúci k vyprázdneniu moču (mikcia). Pritom toto napätie pôsobí ako podnet mikcie. Ako zvýšené nutkanie na močenie sa pritom rozumie najmä vznik predčasného alebo častejšieho nutkania na močenie, často dokonca bolestivého až k takzvanému nútenému močeniu. To vedie v dôsledku ku zreteľne častejšej mikcii. Príčinou môžu byť medzi iným zápaly močového

mechúra a neurogénne poruchy mechúra rovnako ako tuberkulóza mechúra. Všetky príčiny ale nie sú doposiaľ objasnené.

Zvýšené nutkanie na močenie rovnako tak inkontinencia moču je pociťované ako extrémne nepríjemné a u osôb postihnutých touto indikáciou existuje naliehavá potreba dosiahnuť pokiaľ možno dlhodobé zlepšenie.

Obvykle sa zvýšené nutkanie na močenie a obzvlášť inkontinencia moču ošetruje medikáciou substanciami, ktoré sa podieľajú na reflexoch dolného močového traktu (Wein, A.J., 1998, Urology 51 (Suppl. 21): 43 až 47). Obvykle to sú liečivá, ktoré majú tlmiaci účinok na sval vypudzovača, ktorý riadi vnútorný tlak v mechúre. Takýmito liečivami sú napríklad parasympatolytiká ako Oxybutinín, Propiverín alebo Tolterodín, tricyklické antidepresíva ako Imipramín alebo svalové relaxancie ako Flavoxat. Ostatné liečivá, obzvlášť tie, ktoré zvyšujú odpor močovej trubice alebo krčku mechúra vykazujú afinitu k α-adrenoreceptorom ako je efedrín, k β-adrenoreceptorom ako je Clenbutarol alebo sú hormóny ako estradiol. Pre tieto indikácie sa vo WO 93/15062 opisujú tiež určité opioidy, diarylmetylpiperazíny a -piperidíny.

Pri indikáciách prichádzajúcich do úvahy je treba vziať do úvahy, že sa všeobecne jedná o veľmi dlhodobo používanú medikáciu a pre postihnutých na rozdiel od mnohých situácií, pri ktorých sa používajú analgetiká, zamedzujú veľmi nepríjemným situáciám, ktoré sa ale dajú vydržať. Preto je tu treba dbať ešte viac ako v prípade analgetík na to, aby nevznikali vedľajšie účinky, aby postihnutý nevymenil len jedno zlo za iné. Pri dlhodobom ošetrovaní inkontinencie moču sú i analgetické účinky nežiaduce.

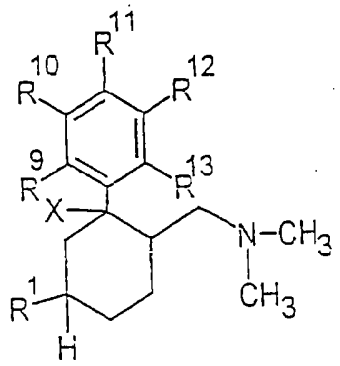
Úlohou predloženého vynálezu je preto nájsť látky, ktoré sú pomocné pri ošetrovaní zvýšeného nutkania na močenie a obzvlášť inkontinencie moču, pričom účinné látky výhodne vykazujú len nižšie vedľajšie účinky a/alebo analgetické účinky ako je známe podľa stavu techniky.

Podstata vynálezu

Prekvapivo bolo teraz objavené, že zlúčeniny všeobecného vzorca I

majú vynikajúci účinok na funkciu mechúra a v dôsledku toho sú vhodné na ošetrovanie zodpovedajúcich ochorení.

Podľa toho je predmetom vynálezu použitie substituovaných zlúčenín 6-dimetylaminometyl-1-fenyl-cyklohexanónu všeobecného vzorca I



kde

X sa vyberie zo skupín OH, F, Cl, H alebo $OC(O)R^7$, kde

R^7 sa vyberie z alkylových skupín s 1 až 3 uhlíkovými atómami, rozvetvených alebo nerozvetvených, nasýtených alebo nenasýtených, nesubstituovaných alebo raz alebo násobne substituovaných,

R^1 sa vyberie z alkylových skupín s 1 až 4 uhlíkovými atómami, benzylu, CF_3, OH, OCH_2-, C_6H_5, O-alkylových skupín s 1 až 4 atómami uhlíka, Cl alebo F a

R^9 až R^{13} sa vždy nezávisle od seba vyberú zo skupín H, F, Cl, Br, I, CH_2F, CHF_2, CF_3, OH, SH, OR^{14}, OCF_3, SR^{14}, $NR^{17}R^{18}$, $SOCH_3$, $SOCF_3$, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CN, $COOR^{14}$, NO_2, $CONR^{17}R^{18}$, alkylových skupín s 1 až 6 atómami uhlíka, rozvetvených alebo nerozvetvených, nasýtených alebo nenasýtených, nesubstituovaných alebo raz alebo násobne substituovaných, fenylu, nesubstituovaného alebo raz alebo násobne substituovaného, pričom

R^{14} sa vyberie z alkylových skupín s 1 až 6 uhlíkovými atómami, ďalej zo skupín pyridyl, tienyl, tiazolyl, fenyl, benzyl alebo fenetyl, vždy

nesubstituovaných alebo raz alebo násobne substituovaných, $PO(O\text{-}C_1\text{-}C_4\text{-alkyl})$, $CO(OC_1\text{-}C_5\text{-alkyl})$, $CONH\text{-}C_6H_4\text{-}(C_1\text{-}C_3\text{-alkyl})$, $CO(C_1\text{-}C_5\text{-alkyl})$, $CO\text{-}CHR^{17}\text{-}NHR^{18}$, $CO\text{-}C_6H_4\text{-}R^{15}$, kde

R^{15} je orto-$OCOC_1$-C_3-alkyl, alebo meta- alebo para-$CH_2N(R^{16})_2$,

R^{16} je alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka alebo 4-morfolino,

pričom vo zvyškoch R^{14}, R^{15} a R^{16} môžu byť alkylové skupiny rozvetvené alebo nerozvetvené, nasýtené alebo nenasýtené, nesubstituované alebo raz alebo násobne substituované,

R^{17} a R^{18} sa vyberú vždy nezávisle od seba zo skupiny H, alkylových skupín s 1 až 6 uhlíkovými atómami, rozvetvených alebo nerozvetvených, nasýtených alebo nenasýtených, nesubstituovaných alebo raz alebo násobne substituovaných, alebo fenylu, benzylu alebo fenetylu, vždy nesubstituovaných alebo raz alebo násobne substituovaných,

alebo

R^9 a R^{10} alebo R^{10} a R^{11} spolu tvoria OCH_2O-, OCH_2CH_2O-, OCH=CH-, CH=CHO-, $CH=C(CH_3)O$-, $OC(CH_3)=CH$-, $(CH_2)_4$- alebo OCH=CHO-cyklus,

vo forme ich racemátov, enantiomérov, diastereomérov, obzvlášť zmesí ich enantiomérov alebo diastereomérov alebo jednotlivého enantioméru, alebo diastereoméru, ich báz a/alebo solí fyziologicky znášaných kyselín,

na výrobu liečiva na ošetrovanie zvýšeného nutkania na močenie prípadne inkontinencie moču.

Prekvapivo sa zistilo, že menované substancie zreteľne pozitívne ovplyvňujú určité fyziologické parametre, ktoré sú významné pri zvýšenom nutkaní na močenie, prípadne inkontinencii moču, a to buď prahový tlak, interval interkontrakcie prípadne zmenšenia rytmických kontrakcií mechúra a/alebo kapacity mechúra. Každá táto jednotlivá zmena môže znamenať

zreteľnú úľavu symptomatického obrazu postihnutých pacientov. Zodpovedajúce zlúčeniny a ich výroba sú známe z DE 195 25 137 A1.

V zmysle tohto vynálezu sa ako alkylové zvyšky rozumejú nasýtené a nenasýtené, rozvetvené a nerozvetvené, nesubstituované uhľovodíkové zvyšky, ktoré tiež môžu byť najmenej jednoducho substituované. Výhodné alkylové zvyšky sú metyl, etyl, vinyl, (etenyl), propyl, alyl, (2-propenyl), 1-propinyl, metyletyl, n-butyl, sek-butyl, terc-butyl, 1-metylpropyl, 2-metylpropyl, 1,1-dimetyletyl, pentyl, 1,1-dimetylpropyl, 1,2-dimetylpropyl, 2,2-dimetylpropyl, hexyl, 1-metylpentyl, CHF_2, CF_3 alebo CH_2OH.

Ďalej sa ako cykloalkylové zvyšky v zmysle tohto vynálezu rozumejú nasýtené cyklické uhľovodíky, ktoré môžu byť tiež najmenej jednoducho substituované. Výhodnými cykloalkylovými zvyškami sú cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl alebo cykloheptyl.

Pritom sa pod pojmom substituovaný rozumie v zmysle tohto vynálezu v súvislosti s alkylmi a cykloalkylmi substitúcia uhľovodíkového zvyšku pomocou F, Cl, Br, I, NH_2, OH alebo SH, pričom sa pod pojmom "násobne substituovaný" rozumie, že substitúcia sa môže vykonať ako na rozdielnych, tak i na rovnakých atómoch násobne rovnakými alebo rozdielnymi substituentami, napríklad trojnásobne na rovnakom atóme uhlíka ako v prípade CF_3 alebo na rozdielnych miestach ako v prípade -CH(OH)-CH=CH-$CHCl_2$.

Pritom sa v súvislosti s fenylom, benzylom alebo fenetylom ako substituovaný rozumie substitúcia pomocou H, F, Cl, Br, I, CH_2F, CHF_2, CF_3, OH, SH, OR^{19}, OCF_3, SR^{19}, NH_2, $CONH_2$, $SOCH_3$, $SOCF_3$, SO_2CF_3, CN, $COOR^{19}$, NO_2, alkylov s 1 až 6 uhlíkovými atómami, rozvetvených alebo nerozvetvených, nasýtených alebo nenasýtených, nesubstituovaných alebo raz alebo násobne substituovaných, fenylu, nesubstituovaného, kde

R^{19} sa vyberie z alkylových skupín s 1 až 6 uhlíkovými atómami, rozvetvených alebo nerozvetvených, nasýtených alebo nenasýtených, nesubstituovaných alebo raz alebo násobne substituovaných, alebo znamená cykloalkyl s 3 až 7 uhlíkovými atómami.

Vhodnými soľami v zmysle tohto vynálezu a vo všetkých nárokových spôsoboch použitia sú soli danej účinnej látky s anorganickými prípadne organickými kyselinami a/alebo výmennou cukrovou látkou ako je sacharín, cyklamát alebo acesulfam. Obzvlášť výhodné sú však hydrochloridy.

Výhodné je pritom použitie zlúčenín podľa vzorca I, kde

X sa vyberie zo skupín OH, F, Cl, $OC(O)CH_3$ alebo H, výhodne OH, F alebo H, obzvlášť OH.

Ďalej je pritom tiež výhodné použitie zlúčenín vzorca I kde

R^1 sa vyberie z alkylových skupín s 1 až 4 uhlíkovými atómami, CF_3, OH, O-alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atómami, Cl alebo F, výhodne OH, CF_3 alebo CH_3.

Výhodné je ďalej použitie zlúčenín vzorca I, kde

R^9 až R^{13}, pričom 3 alebo 4 zvyšky R^9 až R^{13} musia znamenať H, sa nezávisle od seba vyberú z H, Cl, F, OH, CHF_2, CF_3 alebo alkylových skupín s 1 až 4 atómami uhlíka, rozvetvených alebo nerozvetvených, nasýtených a nesubstituovaných, OR^{14} alebo SR^{14}, kde

R^{14} sa vyberie z alkylových skupín s 1 až 3 uhlíkovými atómami, nasýtených a nesubstituovaných, rozvetvených alebo nerozvetvených,

výhodne H, Cl, F, OH, CHF_2, CF_3, OCH_3 alebo SCH_3

alebo R^{12} a R^{11} tvoria 3,4-OCH=CH-cyklus

obzvlášť takých, kde

R^9, R^{11} a R^{13} zodpovedá H, jeden z R^{10} alebo R^{12} tiež zodpovedá H, zatiaľ čo ostatné sa vyberú z:

Cl, F, OH, CHF_2, CF_3, OR^{14} alebo SR^{14}, výhodne OH, CHF_2, OCH_3 alebo SCH_3,

alebo

R^9 a R^{13} zodpovedajú H a R^{11} je OH, OCH_3, Cl alebo F, výhodne Cl, jeden z R^{10}

alebo R^{12} tiež zodpovedá H, zatiaľ čo ostatné zodpovedajú OH, OCH_3, Cl alebo F, výhodne Cl, alebo

ak

R^9, R^{10}, R^{12} a R^{13} zodpovedajú H, R^{11} sa vyberie z CF_3, CHF_2, Cl alebo F, výhodne F,

alebo

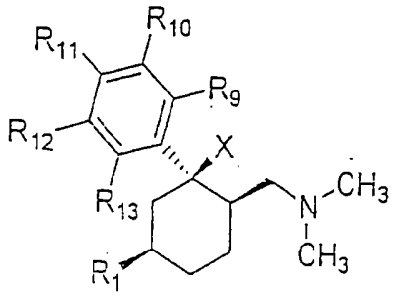
ak

R^{10}, R^{11} a R^{12} zodpovedajú H, jeden z R^9 alebo R^{13} tiež zodpovedá H, zatiaľ čo ostatné sa vyberú z OH, OC_2H_5 alebo OC_3H_7.

Rovnako výhodné je použitie zlúčenín podľa vzorca I, kde R^9, R^{11} a R^{13} zodpovedajú H, jeden z R^{10} alebo R^{12} rovnako zodpovedá H a ostatné sa vyberú z

Cl, F, OH, SH, CHF_2, CF_3, OR^{14} alebo SR^{14}, výhodne OH alebo OR^{14}, obzvlášť OH alebo O-alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atómami, výhodne OH alebo OCH_3.

Rovnako je výhodné, ak zlúčeniny podľa vzorca I sú vo forme diastereomérov s relatívnou konfiguráciou Ia,



obzvlášť v zmesiach s vyšším podielom týchto diastereomérov v porovnaní s inými diastereomérmi alebo sa použijú ako čistý diastereomér.

Ďalej je výhodné, ak sa zlúčeniny vzorca I použijú vo forme (+)-enantiomérov, obzvlášť v zmesiach s vyšším podielom (+)-enantiomérov v

porovnaní s (-)-enantiomérmi jednej racemickej zlúčeniny alebo sa použijú ako čistý (+)-enantiomér.

Všeobecne je tiež pri výhodnom použití (+)-enantiomérov akceptovateľný nižší podiel (-)-enantiomérov oproti (+)-enantiomérom a môže ale nemusí byť zahrnutý v spôsobe podľa vynálezu.

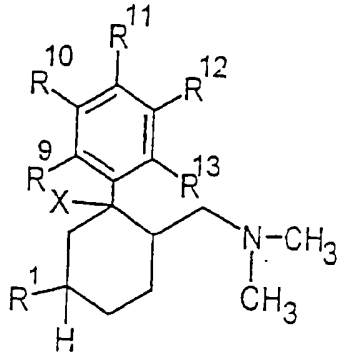
Obzvlášť výhodné je použitie zlúčeniny vybranej z nasledujúcej skupiny:

- (1RS,3RS,6RS)-6-dimetylaminometyl-1-(3-metoxyfenyl)-cyklohexán-1,3-diol,
- (+)-(1R,3R,6R)-6-dimetylaminometyl-1-(3-metoxyfenyl)-cyklohexán-1,3-diol,
- (1RS,3RS,6RS)-6-dimetylaminometyl-1-(3-hydroxyfenyl)-cyklohexán-1,3-diol,
- (1RS,3SR,6RS)-6-dimetylaminometyl-1-(3-metoxyfenyl)-cyklohexán-1,3-diol,
- (+)-(1R,2R,5S)-3-(2-dimetylaminometyl-1-hydroxy-5-metyl-cyklohexyl)-fenol,
- (1RS,2RS,5RS)-3-(2-dimetylaminometyl-1-hydroxy-5-trifluórmetyl-cyklohexyl)-fenol,

výhodne ako hydrochloridy.

I keď zlúčeniny podľa vynálezu vykazujú iba nepatrné vedľajšie účinky, môže byť prípadne na zabránenie určitých foriem závislosti tiež výhodou použiť okrem zlúčenín podľa všeobecného vzorca I tiež antagonisty morfínu, obzvlášť Naloxon, Naltrexon a/alebo Levallorphan.

Vynález zahŕňa rovnako liečivá na ošetrovanie pri zvýšenom nutkaní na močenie prípadne inkontinencii moču, ktoré ako účinnú látku obsahujú najmenej jednu zlúčeninu substituovaného 6-dimetylaminometyl-1-fenyl-cyklohexánu podľa všeobecného vzorca I



kde

X sa vyberie zo skupín OH, F, Cl, H alebo $OC(O)R^7$, kde

R^7 sa vyberie z alkylových skupín s 1 až 3 uhlíkovými atómami, rozvetvených alebo nerozvetvených, nasýtených alebo nenasýtených, nesubstituovaných alebo raz alebo násobne substituovaných,

R^1 sa vyberie z alkylových skupín s 1 až 4 uhlíkovými atómami, benzylu, CF_3, OH, OCH_2-, C_6H_5, O-alkylových skupín s 1 až 4 atómami uhlíka, Cl alebo F a

R^9 až R^{13} sa vždy nezávisle od seba vyberú zo skupín H, F, Cl, Br, I, CH_2F, CHF_2, CF_3, OH, SH, OR^{14}, OCF_3, SR^{14}, $NR^{17}R^{18}$, $SOCH_3$, $SOCF_3$, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CN, $COOR^{14}$, NO_2, $CONR^{17}R^{18}$, alkylových skupín s 1 až 6 atómami uhlíka, rozvetvených alebo nerozvetvených, nasýtených alebo nenasýtených, nesubstituovaných alebo raz alebo násobne substituovaných, fenylu, nesubstituovaného alebo raz alebo násobne substituovaného, pričom

R^{14} sa vyberie z alkylových skupín s 1 až 6 uhlíkovými atómami, ďalej zo skupín pyridyl, tienyl, tiazolyl, fenyl, benzyl alebo fenetyl, vždy nesubstituovaných alebo raz alebo násobne substituovaných, $PO(O\text{-}C_1\text{-}C_4\text{-alkyl})$, $CO(OC_1\text{-}C_5\text{-alkyl})$, $CONH\text{-}C_6H_4\text{-}(C_1\text{-}C_3\text{-alkyl})$, $CO(C_1\text{-}C_5\text{-alkyl})$, $CO\text{-}CHR^{17}\text{-}NHR^{18}$, $CO\text{-}C_6H_4\text{-}R^{15}$, kde

R^{15} je orto-$OCOC_1$-C_3-alkyl, alebo meta- alebo para-$CH_2N(R^{16})_2$,

R^{16} je alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka alebo 4-morfolino,

pričom v zvyškoch R^{14}, R^{15} a R^{16} môžu byť alkylové skupiny rozvetvené alebo nerozvetvené, nasýtené alebo nenasýtené, nesubstituované alebo raz alebo násobne substituované,

R^{17} a R^{18} sa vyberú vždy nezávisle od seba zo skupiny H, alkylových

skupín s 1 až 6 uhlíkovými atómami, rozvetvených alebo nerozvetvených, nasýtených alebo nenasýtených, nesubstituovaných alebo raz alebo násobne substituovaných, alebo fenylu, benzylu alebo fenetylu, vždy nesubstituovaných alebo raz alebo násobne substituovaných,

alebo

R^9 a R^{10} alebo R^{10} a R^{11} spolu tvoria OCH_2O-, OCH_2CH_2O-, OCH=CH-, CH=CHO-, $CH=C(CH_3)O$-, $OC(CH_3)=CH$-, $(CH_2)_4$- alebo OCH=CHO-cyklus,

vo forme ich racemátov, enantiomérov, diastereomérov, obzvlášť zmesí ich enantiomérov alebo diastereomérov alebo jednotlivého enantioméra alebo diastereoméra, ich báz a/alebo solí fyziologicky znášaných kyselín,

a prípadne obsahujú prísady a/alebo pomocné látky.

Vhodné soli v zmysle tohto vynálezu a vo všetkých nárokovaných použitiach sú soli príslušných účinných látok s anorganickými prípadne organickými kyselinami a/alebo výmennými cukornými látkami ako je sacharín, cyklamát alebo acesulfam. Obzvlášť výhodné sú však hydrochloridy.

Vhodnými prísadami a/alebo pomocnými látkami v zmysle tohto vynálezu sú všetky odborníkom známe látky podľa stavu techniky na vytvorenie galenických formulácií. Voľba týchto pomocných látok a rovnako ich použité množstvo závisí od toho, či má byť liečivo aplikované orálne, intravenózne, intraperitoneálne, intradermálne, intramuskulárne, intranazálne, bukálne alebo lokálne. Na orálnu aplikáciu sú vhodné prípravky vo forme tabliet, žuvacích tabliet, dražé, kapsúl, granulátu, kvapiek, štiav alebo sirupov. Na parenterálne, topické a inhalatívne aplikácie sú výhodné roztoky, suspenzie, ľahko rekonštituovateľné vysušené prípravky a rovnako spreje. Ďalšou možnosťou sú supozitória na použitie v rekte. Použitie ako depotu v rozpustenej forme, nosnej fólii alebo náplasti, prípadne za prídavku prostriedkov podporujúcich penetráciu kožou sú príklady vhodných perkutánnych aplikácií. Príklady pomocných látok a prísad pre orálne aplikačné formy sú látky k dezintegrácii, klzné prostriedky,

spojivá, plnivá, prostriedky na oddelenie od formy, prípadne rozpúšťadlá, chuťové látky, cukor, obzvlášť nosiče, zrieďovacie látky, farbivá, antioxidanty a tak ďalej. Pre supozitóriá sa môžu používať okrem iného vosky prípadne mastné kyseliny a pre parenterálne aplikačné prostriedky nosiče, konzervačné prostriedky, pomocné prostriedky na suspendovanie a tak ďalej. Množstvo účinnej látky podávané pacientom kolíše v závislosti od hmotnosti pacientov, od druhu aplikácie a od stupňa závažnosti ochorenia. Z orálne, rektálne alebo perkutánne používaných liekových foriem sa môžu zlúčeniny podľa vynálezu uvoľňovať s oneskorením. U indikácií podľa vynálezu sú obzvlášť výhodnými zodpovedajúce formulácie s retardovaným účinkom, obzvlášť vo forme preparátov "Once-daily", ktoré sa musia vziať len raz denne.

Ďalej sú výhodné liečivá, ktoré obsahujú najmenej 0,05 až 90,0 % účinnej látky, obzvlášť nízke účinné dávky, aby sa zabránilo vedľajším alebo analgetickým účinkom. Obvykle sa aplikuje 0,1 až 5000 mg/kg, obzvlášť 1 až 500 mg/kg, výhodne 2 až 250 mg/kg telesnej hmotnosti najmenej jednej zlúčeniny podľa vzorca I. Rovnako výhodná a obvyklá je ale tiež aplikácia 0,01 až 5 mg/kg, výhodne 0,03 až 2 mg/kg, obzvlášť 0,05 až 1 mg/kg telesnej hmotnosti.

Pomocné látky môžu napríklad byť: voda, etanol, 2-propanol, glycerín, etylénglykol, propylénglykol, polyetylénglykol, polypropylénglykol, glukóza, fruktóza, laktóza, sacharóza, dextróza, melasa, škrob, modifikované škroby, želatína, sorbitol, inozitol, manitol, mikrokryštalická celulóza, metylcelulóza, karboxymetylcelulóza, acetát celulózy, šelak, cetylalkohol, polyvinylpyrolidón, parafíny, vosky, prirodzená a syntetická guma, akáciová guma, algináty, dextrán, nasýtené a nenasýtené mastné kyseliny, kyselina steárová, stearát horečnatý, stearát zinočnatý, glycerylstearát, laurylsulfát sodný, jedlé oleje, sezamový olej, olej z kokosových orechov, olej z podzemnice olejnej, sójový olej, lecitín, laktát sodný, polyoxyetylénové a -propylénové estery mastných kyselín, sorbitanový ester mastných kyselín, kyselina sorbová, kyselina benzoová, kyselina citrónová, kyselina askorbová, kyselina tanínová, chlorid sodný, chlorid draselný, chlorid horečnatý, chlorid vápenatý, oxid horečnatý,

oxid zinočnatý, oxid kremičitý, titanoxid, oxid titaničitý, síran horečnatý, síran zinočnatý, síran vápenatý, potaš, fosforečnan vápenatý, hydrofosforečnan vápenatý, bromid draselný, jodid draselný, mastenec, kaolín, pektín, Crospovidon, agar a bentonit.

Výroba liečiv a farmaceutických prípravkov podľa vynálezu sa uskutočňuje pomocou prostriedkov, prípravkov, metód a spôsobov známych podľa stavu techniky farmaceutických formulácií, ktoré sa napríklad opisujú v "Remington's Pharmaceutical Sciences", vyd. A. R. Genaro, 17. vydanie, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), obzvlášť v časti 8, kapitoly 76 až 93.

Tak sa napríklad môže pre pevnú formuláciu, ako sú tablety, účinná látka liečiva, to znamená zlúčenina všeobecnej štruktúry I alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ, granulovať s farmaceutickým nosičom, napríklad obvyklými obsahovými látkami tabliet ako je kukuričný škrob, laktóza, sacharóza, sorbitol, mastenec, stearát horečnatý, dikalciumfosfát alebo farmaceuticky prijateľné gumy, a s farmaceutickými zrieďovacími prostriedkami, ako je napríklad voda, aby sa tak vytvoril pevný prípravok, ktorý obsahuje zlúčeninu alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ podľa vynálezu v homogénnom rozptýlení. Ako homogénne rozptýlenie sa tu myslí, že účinná látka je rovnomerne rozdelená vo všetkom prípravku, takže sa bez ďalšieho môže ďalej rozdeľovať do rovnako účinných foriem jednotlivej dávky, ako sú tablety, pilulky alebo kapsuly. Následne sa pevný prípravok rozdeľuje do formy jednotlivej dávky. Tablety alebo pilulky liečiva podľa vynálezu prípadne prípravkov podľa vynálezu sa môžu tiež poťahovať alebo iným spôsobom kompaundovať, aby sa dosiahla lieková forma s oneskoreným uvoľňovaním. Vhodné prostriedky na vytváranie povlaku sú okrem iných polymérne kyseliny a zmesi polymérnych kyselín s materiálmi ako je šelak, cetylalkohol a/alebo acetát celulózy.

I keď liečivá podľa vynálezu vykazujú iba nepatrné vedľajšie účinky, môže byť prípadne kvôli zabráneniu určitých foriem závislosti tiež výhodou, použiť okrem zlúčenín podľa všeobecného vzorca I tiež antagonisty morfínu, obzvlášť Naloxon, Naltrexon a/alebo Levallorphan.

Výhodné sú liečivá, v ktorých sa použije zlúčenina všeobecného vzorca

I, kde X sa vyberie z

OH, F, Cl, $OC(O)CH_3$ alebo H, výhodne OH, F alebo H, obzvlášť OH.

Rovnako sú výhodné liečivá, v ktorých sa použije zlúčenina všeobecného vzorca I, kde R^1 sa vyberie z

alkylov s 1 až 4 atómami uhlíka, CF_3, OH, O-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, Cl alebo F a, výhodne OH, CF_3 alebo CH_3.

Ďalej je výhodné, ak sa v liečivách podľa vynálezu použijú zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^9 až R^{13}, pričom 3 alebo 4 zvyšky R^9 až R^{13} musia zodpovedať H, sa vždy nezávisle od seba vyberú zo skupín

H, F, Cl, CHF_2, CF_3, alkylov s 1 až 4 uhlíkovými atómami, nasýtených a nesubstituovaných, rozvetvených alebo nerozvetvených, OR^{14} alebo SR^{14}, kde R^{14} sa vyberie z alkylov s 1 až 3 atómami uhlíka, nasýtených a nesubstituovaných, rozvetvených alebo nerozvetvených,

výhodne H, Cl, F, OH, CHF_2, CF_3, OCH_3 alebo SCH_3,

alebo R^{12} a R^{11} tvoria 3,4-OCH=CH-cyklus,

obzvlášť vyznačujúce sa tým, že

ak R^9, R^{11} a R^{13} zodpovedajú H, jeden z R^{10} alebo R^{12} rovnako zodpovedá H, zatiaľ čo ostatné sa vyberú z

Cl, F, OH, CHF_2, CF_3, OR^{14} alebo SR^{14}, výhodne OH, alebo CHF_2, OR^{14} alebo SCH_3, obzvlášť OH alebo O-alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atómami, výhodne OH alebo OCH_3,

alebo

ak R^9 a R^{13} zodpovedajú H, a R^{11} zodpovedá OH, OCH_3, Cl alebo F, výhodne Cl, jeden z R^{10} alebo R^{12} rovnako zodpovedá H, zatiaľ čo ostatné sa vyberú z OH, OCH_3, Cl alebo F, výhodne Cl,

alebo

ak R^9, R^{10}, R^{12} a R^{13} zodpovedajú H, R^{11} sa vyberie z CF_3, CHF_2, Cl alebo F, výhodne F,

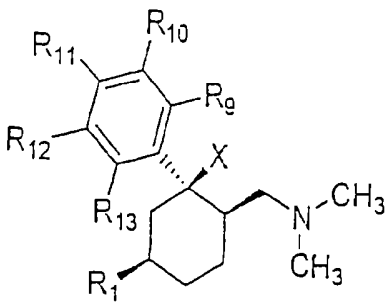
alebo

ak R^{10}, R^{11} a R^{12} zodpovedajú H, jeden z R^9 alebo R^{13} tiež zodpovedá H, zatiaľ čo ostatné sa vyberú z OH, OC_2H_5 alebo OC_3H_7.

Rovnako výhodné sú liečivá, v ktorých sa použijú zlúčeniny podľa vzorca I, kde R^9, R^{11} a R^{13} zodpovedajú H, jeden z R^{10} alebo R^{12} rovnako zodpovedá H a ostatné sa vyberú z

Cl, F, OH, SH, CHF_2, CF_3, OR^{14} alebo SR^{14}, výhodne OH alebo OR^{14}, obzvlášť OH alebo O-alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atómami, výhodne OH alebo OCH_3.

Rovnako je výhodné, ak sú v liečivách podľa vynálezu obsiahnuté zlúčeniny podľa všeobecného vzorca I, ktoré sú vo forme diastereomérov s relatívnou konfiguráciou Ia,



obzvlášť v zmesiach s vyšším podielom týchto diastereomérov v porovnaní s inými diastereomérmi alebo sa použijú ako čistý diastereomér.

Ďalej je výhodné ak sa v liečivách podľa vynálezu použijú zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktoré sú vo forme (+)-enantiomérov, obzvlášť v zmesiach s vyšším podielom (+)-enantiomérov v porovnaní s (-)-enantiomérmi jednej racemickej zlúčeniny alebo sa použijú ako čistý (+)-enantiomér.

Všeobecne je tiež pri výhodnom použití (+)-enantiomérov akceptovateľný nižší podiel (-)-enantiomérov oproti (+)-enantiomérom a môže ale nemusí byť zahrnutý v spôsobe podľa vynálezu.

Obzvlášť výhodné sú liečivá podľa vynálezu, ktoré obsahujú najmenej jednu zlúčeninu vybranú z nasledujúcej skupiny:

- (1RS,3RS,6RS)-6-dimetylaminometyl-1-(3-metoxyfenyl)-cyklohexán-1,3-diol,
- (+)-(1R,3R,6R)-6-dimetylaminometyl-1-(3-metoxyfenyl)-cyklohexán-1,3-diol,
- (1RS,3RS,6RS)-6-dimetylaminometyl-1-(3-hydroxyfenyl)-cyklohexán-1,3-diol,
- (1RS,3SR,6RS)-6-dimetylaminometyl-1-(3-metoxyfenyl)-cyklohexán-1,3-diol,
- (+)-(1R,2R,5S)-3-(2-dimetylaminometyl-1-hydroxy-5-metyl-cyklohexyl)-fenol,
- (1RS,2RS,5RS)-3-(2-dimetylaminometyl-1-hydroxy-5-trifluórmetyl-cyklohexyl)-fenol,

výhodne ako hydrochloridy.

Ďalej sa vynález týka spôsobu ošetrovania zvýšeného úniku moču prípadne inkontinencie moču, pri ktorom sa použijú substituované zlúčeniny 6-dimetylaminometyl-1-fenyl-cyklohexanónu podľa všeobecného vzorca I vo forme ich racemátov, enantiomérov alebo diastereomérov, obzvlášť zmesí ich enantiomérov alebo diastereomérov alebo jedného enantioméru alebo diastereoméru, ako voľnej bázy a/alebo vo forme fyziologicky znášanlivých solí.

Nasledujúce príklady majú vynález vysvetliť, bez toho, že by na ne bol predmet vynálezu obmedzený.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Zoznam testovaných substancií

Nasledujúci zoznam zlúčenín testovaných z hľadiska ich účinnosti:

Názov	Zlúč.
(1RS,3RS,6RS)-6-dimetylaminometyl-1-(3-metoxyfenyl)-cyklohexán-1,3-diol, hydrochlorid	24
(+)-(1R,3R,6R)-6-dimetylaminometyl-1-(3-metoxyfenyl)-cyklohexán-1,3-diol, hydrochlorid	25
(1RS,3RS,6RS)-6-dimetylaminometyl-1-(3-hydroxyfenyl)-cyklohexán-1,3-diol, hydrochlorid	26
(1RS,3SR,6RS)-6-dimetylaminometyl-1-(3-metoxyfenyl)-cyklohexán-1,3-diol, hydrochlorid	27
(+)-(1R,2R,5S)-3-(2-dimetylaminometyl-1-hydroxy-5-metyl-cyklohexyl)-fenol, hydrochlorid	28
(1RS,2RS,5RS)-3-(2-dimetylaminometyl-1-hydroxy-5-trifluórmetyl-cyklohexyl)-fenol, hydrochlorid	29

Príklad 2

Systém testovania cystometrie na bdelých nedospelých krysách

Uskutočnili sa cystometrické vyšetrenia na nedospelých samičkách krýs Sprague-Dawley metódou Ishizuka a spol. (1997), Naunyn-Schmiedeberg z Arch. Pharmacol. 355, 787-793. Tri dni po implantácii mechúrových a venóznych katétrov boli veľmi voľne pohyblivé, bdelé zvieratá vyšetrované. Na mechúrový katéter bol pripojený snímač tlaku a injekčná pumpa. Zvieratá sa umiestnili do klietky pre látkovú výmenu, ktorá umožňuje meranie objemu moču. Fyziologický roztok Kochovej soli sa infunduje do vyprázdneného mechúra (10 ml/hod) a kontinuálne sa zaznamenáva tlak v mechúre a mikčný objem. Po fáze stabilizácie bola zaznamenávaná 20 minútová fáza, ktorá bola charakterizovaná normálnymi, reprodukovateľnými cyklami mikcie. Okrem iného boli stanovované nasledujúce parametre:

- prahový tlak (Treshold pressure TP, tlak v mechúre pred mikciou)
- kapacita mechúra (Bladdercapacity BC, zvyškový objem po predchádzajúcej mikcii plus objem infundovaného roztoku počas fázy plnenia)

- interval interkontrakcie (inter-contraction interval (ICI), časový interval medzi mikciami)

Zvýšenie prahového tlaku (TP) naznačuje dôležitý terapeutický účinok pri indikácii podľa vynálezu. Tiež interkontrakčný interval (ICI) je dôležitým parametrom na meranie fyziologickej účinnosti látky na ošetrovanie inkontinencie moču, rovnako ako kapacita mechúra (BC). Pritom pre účinnosť látky nie je z dôvodu veľmi heterogénnych príčin pre symptomatiku tohto obrazu ochorenia nevyhnutné pozitívne ovplyvňovať všetky tri parametre. Celkom preto postačuje, ak sa zistí pozitívny účinok len v jednom parametri, aby sa látka mohla použiť na ošetrovanie inkontinencie moču alebo zvýšeného nutkania na močenie.

Po zaznamenaní troch reprodukovateľných cyklov mikcie ako východiskovej hodnoty sa i.v. aplikujú testované substancie 24 (1,0, 3,0, 5,0 mg/kg), 25 (1,5 mg/kg) a 26 (3,0 mg/kg) vo vehikule = 0,9 % roztok NaCl a zaznamenáva sa cystometrický parameter 90 až 120 minút. Pri maximálnom účinku bola stanovená stredná hodnota troch cyklov mikcie a znázornená ako percentuálna zmena oproti východiskovej hodnote (tabuľka 1).

Zlúčenina (koncentrácia)	TP treshold pressure	BC bladder capacity	ICI intercont interval
24			
1,0 mg/kg i.v. (n = 7)	+ 44,0 %***	- 8,0 %	- 15 %**
3,0 mg/kg i.v. (n = 8)	+ 94,0 %**	- 16,0 %*	- 16 %*
5,0 mg/kg i.v. (n = 8)	+ 69,0 %*	- 26,0 %*	- 21,2 %
25			
1,5 mg/kg i.v.	+ 62,0 %*	- 14,0 %*	- 9,0 %
26			
3,0 mg/kg i.v. (n = 7)	+ 86,0 %***	+ 29,0 %*	+ 27,0*

Tabuľka 1: Ovplyvnenie cystometrických parametrov testovanými substanciami (Zmena oproti východiskovej hodnota [%]), n zodpovedá počtu pokusných zvierat.

Testované substancie vykazujú pozitívny účinok na reguláciu mechúra a sú tak vhodné na ošetrovanie inkontinencie moču.

Príklad 3

Systém testovania cystometrie na narkotizovaných nedospelých krysách

Cystometrické vyšetrenie sa vykonalo na nedospelých samičkách krýs metódou Kimura a spol. (Kimura a spol., 1996, Int. J. Urol. 3:218 až 227). Narkotizovaným, ventilovaným krysám sa otvorilo brucho a podviazal močovod. Moč sa odvádza z obličiek. Katéter sa zavedie do mechúra a fixuje sa. S jeho pomocou sa do mechúra infunduje infúznym čerpadlom soľný roztok, pokiaľ vykazuje rytmickú spontánnu aktivitu vo forme kontrakcií, ktoré môžu byť

zaznamenané pripojeným snímačom tlaku. Testované substancie sa aplikujú kumulatívnym spôsobom i.v. po dosiahnutí stabilných východiskových hodnôt. Ovplyvnenie funkcie mechúra sa prejavuje potlačením spontánnych kontrakcií. Pritom platí ako parameter na potlačenie pretrvanie kontrakcií počas 10 minút.

V prípade všetkých tu uvedených substancií bolo potlačenie spontánnych kontrakcií u potkanov merateľné, pričom tabuľka 2 uvádza strednú hodnotu najnižších dávok z najmenej 2 pokusov, pri ktorých prvý krát pretrvajú kontrakcie dlhšie ako 10 minút.

Zlúčenina (koncentrácia)	Najnižšia dávka (mg/kg)
27	115 (n = 2)
28	16,7 (n = 3)
29	23,3 (n = 3)

Tabuľka 2: (n zodpovedá počtu pokusov so zodpovedajúcou hodnotou)

Vyšetrované substancie vykazujú pozitívny účinok na reguláciu mechúra a sú tak vhodné na ošetrovanie inkontinencie moču.

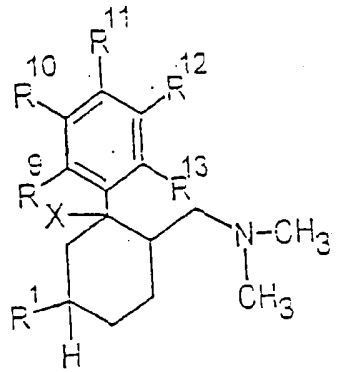
Príklad 4

Parenterálna forma aplikácie

1 kg zlúčeniny 26 sa pre injekčné účely rozpustí pri teplote miestnosti v 1 l vody a následne sa prídavkom NaCl upraví na izotonické podmienky.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použitie substituovaných zlúčenín 6-dimetylaminometyl-1-fenyl-cyklohexanónu všeobecného vzorca I



kde

X sa vyberie zo skupín OH, F, Cl, H alebo $OC(O)R^7$, kde

R^7 sa vyberie z alkylových skupín s 1 až 3 uhlíkovými atómami, rozvetvených alebo nerozvetvených, nasýtených alebo nenasýtených, nesubstituovaných alebo raz alebo násobne substituovaných,

R^1 sa vyberie z alkylových skupín s 1 až 4 uhlíkovými atómami, benzylu, CF_3, OH, OCH_2-, C_6H_5, O-alkylových skupín s 1 až 4 atómami uhlíka, Cl, alebo F a

R^9 až R^{13} sa vždy nezávisle od seba vyberú zo skupín H, F, Cl, Br, I, CH_2F, CHF_2, CF_3, OH, SH, OR^{14}, OCF_3, SR^{14}, $NR^{17}R^{18}$, $SOCH_3$, $SOCF_3$, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CN, $COOR^{14}$, NO_2, $CONR^{17}R^{18}$, alkylových skupín s 1 až 6 atómami uhlíka, rozvetvených alebo nerozvetvených, nasýtených alebo nenasýtených, nesubstituovaných alebo raz alebo násobne substituovaných, fenylu, nesubstituovaného alebo raz alebo násobne substituovaného, pričom

R^{14} sa vyberie z alkylových skupín s 1 až 6 uhlíkovými atómami, ďalej

zo skupín pyridyl, tienyl, tiazolyl, fenyl, benzyl alebo fenetyl, vždy nesubstituovaných alebo raz alebo násobne substituovaných, $PO(O\text{-}C_1\text{-}C_4\text{-alkyl})$, $CO(OC_1\text{-}C_5\text{-alkyl})$, $CONH\text{-}C_6H_4\text{-}(C_1\text{-}C_3\text{-alkyl})$, $CO(C_1\text{-}C_5\text{-alkyl})$, $CO\text{-}CHR^{17}\text{-}NHR^{18}$, $CO\text{-}C_6H_4\text{-}R^{15}$, kde

R^{15} je orto-$OCOC_1$-C_3-alkyl, alebo meta- alebo para-$CH_2N(R^{16})_2$,

R^{16} je alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka alebo 4-morfolino,

pričom v zvyškoch R^{14}, R^{15} a R^{16} môžu byť alkylové skupiny rozvetvené alebo nerozvetvené, nasýtené alebo nenasýtené, nesubstituované alebo raz alebo násobne substituované,

R^{17} a R^{18} sa vyberú vždy nezávisle od seba zo skupiny H, alkylových skupín s 1 až 6 uhlíkovými atómami, rozvetvených alebo nerozvetvených, nasýtených alebo nenasýtených, nesubstituovaných alebo raz alebo násobne substituovaných, alebo fenylu, benzylu alebo fenetylu, vždy nesubstituovaných alebo raz alebo násobne substituovaných,

alebo

R^9 a R^{10} alebo R^{10} a R^{11} dohromady tvoria OCH_2O-, OCH_2CH_2O-, OCH=CH-, CH=CHO-, $CH=C(CH_3)O$-, $OC(CH_3)=CH$-, $(CH_2)_4$- alebo OCH=CHO-cyklus,

vo forme ich racemátov, enantiomérov, diastereomérov, obzvlášť zmesí ich enantiomérov alebo diastereomérov alebo jednotlivého enantioméru alebo diastereoméru, ich báz a/alebo solí fyziologicky znášaných kyselín,

na výrobu liečiva na ošetrovanie zvýšeného nutkania na močenie prípadne inkontinencie moču.

2. Použitie podľa nároku 1, **vyznačujúce sa tým, že** X sa vyberie z OH, F, Cl, $OC(O)CH_3$ alebo H, výhodne OH, F alebo H, obzvlášť OH.

3. Použitie podľa niektorého z nárokov 1 alebo 2, **vyznačujúce sa tým, že** R^1 sa vyberie z alkylových skupín s 1 až 4 uhlíkovými atómami, CF_3, OH, O-alkylových skupín s 1 až 4 atómami uhlíka, Cl alebo F, výhodne OH, CF_3 alebo CH_3.

4. Použitie podľa niektorého z nárokov 1 až 3, **vyznačujúce sa tým, že** R^9 až R^{13}, pričom 3 alebo 4 zvyšky R^9 až R^{13} musia zodpovedať H, sa vždy nezávisle od seba vyberú zo skupín

H, F, Cl, OH, CHF_2, CF_3, alkylov s 1 až 4 uhlíkovými atómami, nasýtených a nesubstituovaných, rozvetvených alebo nerozvetvených, OR^{14} alebo SR^{14}, kde R^{14} sa vyberie z alkylov s 1 až 3 uhlíkovými atómami, nasýtených a nesubstituovaných, rozvetvených alebo nerozvetvených, výhodne H, Cl, F, OH, CHF_2, CF_3, OCH_3 alebo SCH_3, alebo R^{12} a R^{11} tvoria 3,4-OCH=CH-cyklus,

obzvlášť vyznačujúce sa tým, že

ak R^9, R^{11} a R^{13} zodpovedajú H, jeden z R^{10} alebo R^{12} rovnako zodpovedá H, zatiaľ čo ostatné sa vyberú z

Cl, F, OH, CHF_2, CF_3, OR^{14} alebo SR^{14}, výhodne OH, CHF_2, OR^{14} alebo SCH_3, obzvlášť OH alebo O-alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atómami, výhodne OH alebo OCH_3,

alebo

ak R^9 a R^{13} zodpovedajú H a R^{11} je OH, OCH_3, Cl alebo F, výhodne Cl, jeden z R^{10} alebo R^{12} tiež zodpovedá H, zatiaľ čo ostatné zodpovedajú OH, OCH_3, Cl alebo F, výhodne Cl,

alebo

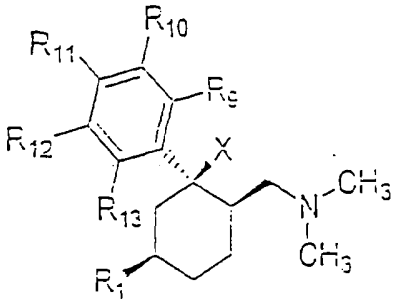
ak R^9, R^{10}, R^{12} a R^{13} zodpovedajú H, R^{11} sa vyberie z CF_3, CF_2H, Cl alebo F, výhodne F,

ak R^{10}, R^{11} a R^{12} zodpovedajú H, jeden z R^9 alebo R^{13} tiež zodpovedá H, zatiaľ čo ostatné sa vyberú z OH, OC_2H_5 alebo OC_3H_7.

5. Použitie podľa niektorého z nárokov 1 až 4, **vyznačujúce sa tým, že** R^9, R^{11} a R^{13} zodpovedajú H, jeden z R^{10} alebo R^{12} rovnako zodpovedá H, zatiaľ čo ostatné sa vyberú z

Cl, F, OH, CHF_2, CF_3, OR^{14} alebo SR^{14}, výhodne OH alebo OR^{14}, obzvlášť OH alebo O-alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atómami, výhodne OH alebo OCH_3.

6. Použitie podľa niektorého z nárokov 1 až 5, **vyznačujúce sa tým, že** zlúčeniny podľa všeobecného vzorca I sú vo forme diastereomérov s relatívnou konfiguráciou Ia



obzvlášť v zmesiach s vyšším podielom týchto diastereomérov v porovnaní s inými diastereomérmi alebo sa použijú ako čistý diastereomér.

7. Použitie podľa niektorého z nárokov 1 až 6, **vyznačujúce sa tým, že** sa zlúčeniny vzorca I použijú vo forme (+)-enantiomérov, obzvlášť v zmesiach s vyšším podielom (+)-enantiomérov v porovnaní s (-)-enantiomérmi jednej racemickej zlúčeniny alebo sa použijú ako čistý (+)-enantiomér.

8. Použitie podľa niektorého z nárokov 1 až 7, **vyznačujúce sa tým, že** sa použije zlúčenina vybraná z nasledujúcej skupiny:

- (1RS,3RS,6RS)-6-dimetylaminometyl-1-(3-metoxyfenyl)-cyklohexán-1,3-diol,
- (+)-(1R,3R,6R)-6-dimetylaminometyl-1-(3-metoxyfenyl)-cyklohexán-1,3-diol,
- (1RS,3RS,6RS)-6-dimetylaminometyl-1-(3-hydroxyfenyl)-cyklohexán-1,3-diol,
- (1RS,3SR,6RS)-6-dimetylaminometyl-1-(3-metoxyfenyl)-cyklohexán-1,3-diol,
- (+)-(1R,2R,5S)-3-(2-dimetylaminometyl-1-hydroxy-5-metyl-cyklohexyl)-fenol,
- (1RS,2RS,5RS)-3-(2-dimetylaminometyl-1-hydroxy-5-trifluórmetyl-cyklohexyl)-fenol,

výhodne ako hydrochlorid.