



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20140650 T1

HR P20140650 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTEJEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

C07C 215/20 (2006.01)
C07D 209/04 (2006.01)
C07D 209/44 (2006.01)
A61K 31/133 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 26.09.2014.

(21) Broj predmeta: P20140650T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 08.07.2014.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2009002184
Datum podnošenja međunarodne prijave: 25.03.2009.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 09725940.2
Datum podnošenja europske prijave patenta: 25.03.2009.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2009118171
Datum međunarodne objave: 01.10.2009.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2271613 A1
Datum objave europske prijave patenta: 12.01.2011.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2271613 B1
Datum objave europskog patenta: 18.06.2014.

(31) Broj prve prijave: 08005809

(32) Datum podnošenja prve prijave: 27.03.2008.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

Grünenthal GmbH, Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, DE
Sven Formann, Frankenger Strasse 8, 52066 Aachen, DE
Saskia Zemolka, Am Kupferofen 3, 52066 Aachen, DE
Klaus Linz, Nachtigallengrund 5, 53359 Rheinbach, DE
Werner Englberger, Sonnenweg 1, 52222 Stolberg, DE
Fritz Theil, Ludwigsburger Weg 3a, 12247 Berlin, DE

(74) Zastupnik:

Odvjetničko društvo Vukmir i suradnici, 10000 Zagreb, HR

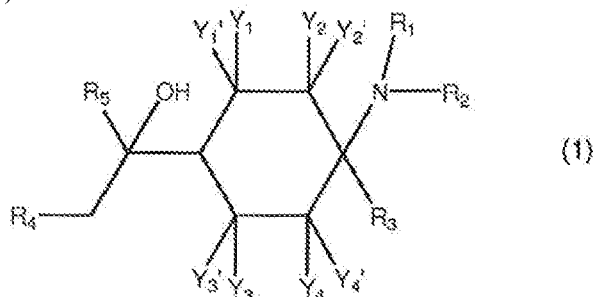
(54) Naziv izuma:

HIDROKSIMETILCIKLOHEKSILAMINI

HR P20140650 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

- 5 1. Spoj sa općom formulom (1)

**naznačen time da**

Y₁, Y_{1'}, Y₂, Y_{2'}, Y₃, Y_{3'}, Y₄ i Y_{4'} svaki puta međusobno neovisno su odabrani iz skupine koja sadrži -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)-OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -S(=O)₁₋₂R₀, -S(=O)₁₋₂OH, -S(=O)₁₋₂OR₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -S(=O)₁₋₂NHR₀ ili -S(=O)₁₋₂N(R₀)₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, i -NHC(=O)N(R₀)₂; ili Y₁ i Y_{1'}, ili Y₂ i Y_{2'}, ili Y₃ i Y_{3'}, ili Y₄ i Y_{4'} zajedno predstavljaju =O;

R₀ svaki puta neovisno predstavlja -C₁₋₈-alifatski, -C₃₋₁₂-cikloalifatski, -aril, -heteroaril, -C₁₋₈-alifatski-C₃₋₁₂-cikloalifatski, -C₁₋₈-alifatski-aril, -C₁₋₈-alifatski- heteroaril, -C₃₋₈-cikloalifatski-C₁₋₈-alifatski, -C₃₋₈-cikloalifatski-aril ili -C₃₋₈-cikloalifatski-heteroaril;

R₁ i R₂ međusobno neovisno predstavljaju -H ili -C₁₋₈-alifatski; ili R₁ i R₂ zajedno tvore prsten i predstavljaju -(CH₂)₂₋₄,

R₃ predstavlja -R₀;

R₄ predstavlja -H, -F, -Cl, -Br, -I, -aril, -heteroaril, -C(=O)H, -C(=O)R₀, -C(=O)OR₀, -CN, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -NO₂, -SH, SR₀, -S(=O)₁₋₂R₀, -S(=O)₁₋₂OH, -S(=O)₁₋₂C(R₀)₃, -S(=O)₁₋₂NH₂, -S(=O)₁₋₂NHR₀, -S(=O)₁₋₂N(R₀)₂, -OS(=O)₁₋₂R₀, -OS(=O)₁₋₂OH, -OS(=O)₁₋₂OR₀, -OS(=O)₁₋₂NH₂, -OS(=O)₁₋₂NHR₀ ili -OS(=O)₁₋₂N(R₀)₂;

R₅ predstavlja -H, -R₀, -C(=O)H, -C(=O)R₀, -C(=O)OR₀, -CN, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀ ili -C(=O)N(R₀)₂;

pri čemu "alifatski" svaki puta je razgranati ili nerazgranati, zasićeni ili mono- ili polinezasićeni, nesupstituirani ili mono- ili polisupstituirani, radikal alifatskog ugljikovodika; "cikloalifatski" svaki puta je zasićeni ili mono- ili polinezasićeni, nesupstituirani ili mono- ili polisupstituirani, aliciklički, mono- ili multiciklički radikal ugljikovodika, te je broj ugljikovih atoma u prstenu, koji je po mogućnosti u navedenom rasponu; pri čemu s obzirom da se izrazi "alifatski" i "cikloalifatski", "mono- ili polisupstituiran" razumijevaju da znače da znače mono- ili polisupstituciju jednog ili više atoma vodika, npr. supstitucija jednom, dva, tri puta ili u cijelosti, sa supstituentima odabranim međusobno neovisno iz skupine koja sadrži -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NH-C(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃ i -PO(OR₀)₂;

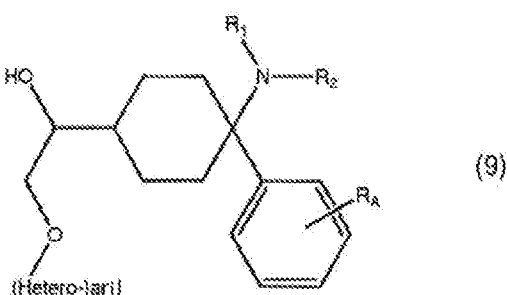
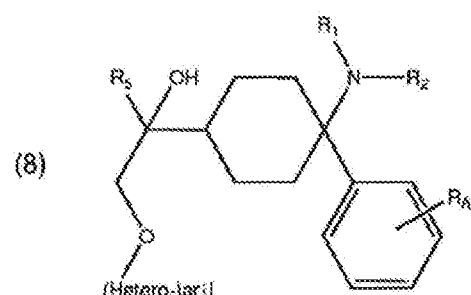
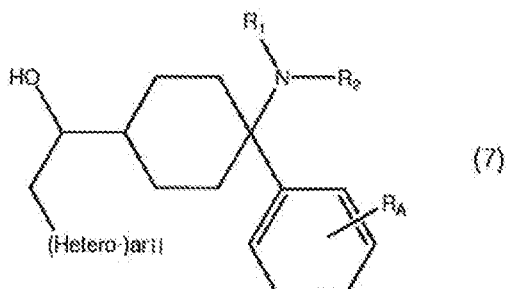
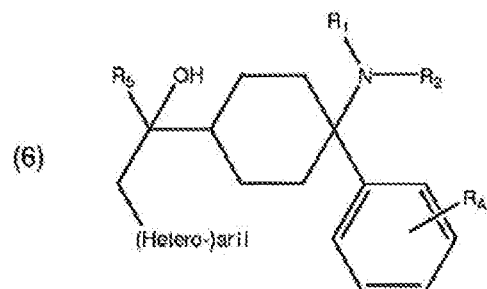
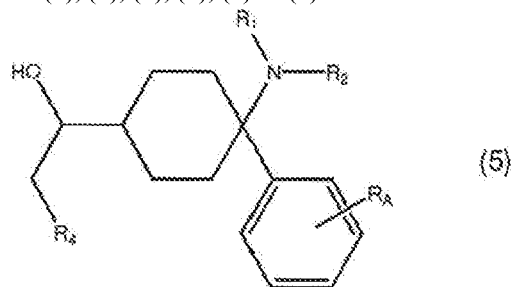
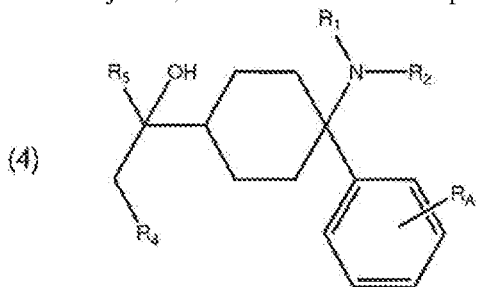
"aril" svaki puta neovisno predstavlja karbociklički prstenasti sustav koji ima barem jedan aromatski prsten, ali bez heteroatoma u ovom prstenu, pri čemu radikali arila mogu proizvoljno biti kondenzirani sa dodatnim zasićenim, (djelomično) nezasićenim ili aromatskim prstenastim sustavima, koji sa svoje strane mogu imati jedan ili više heteroatoma u prstenu, svaki puta međusobno neovisno odabrana od N, O i S, te pri čemu svaki radikal arila može biti nesupstituiran ili mono- ili polisupstituiran, pri čemu supstituenti na arilu mogu biti isti ili različiti i mogu biti u bilo kojem željenom i mogućem položaju arila;

"heteroaril" predstavlja 5-, 6- ili 7-člani ciklički aromatski radikal koji sadrži 1, 2, 3, 4 ili 5 heteroatoma, pri čemu heteroatomi, isti ili različiti, su dušik, kisik ili sumpor i heterociklil može biti nesupstituiran ili mono- ili polisupstituiran; pri čemu u slučaju supstitucije na heterociklilu supstituenti mogu biti isti ili različiti i mogu biti u bilo kojem željenom i mogućem položaju heteroarila; te pri čemu heterociklil može također biti dio bi- ili policikličkog sustava;

pri čemu s obzirom da se izrazi "aril" i "heteroaril", "mono- ili polisupstituirani" razumijevaju da znače mono- ili polisupstituciju jednog ili više atoma vodika iz prstenastog sustava sa supstituentima odabranim iz skupine koja sadrži -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -O(CH₂)₁₋₂O-, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀,

-NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NH-C(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃ i -PO(OR₀)₂; pri čemu atomi N-prstena koji su proizvoljno prisutni mogu svaki puta biti odgovarajuće oksidirani; u obliku jednog stereoisomera ili njihove mješavine, slobodnih spojeva i/ili njihovih fiziološki prihvatljivih soli.

2. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** da Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ i Y₄' svaki puta predstavljaju -H.
- 5 3. Spoj prema jednom od prethodnih zahtjeva, **naznačen time** da je R₃ odabran iz skupine koja sadrži -fenil, -benzil ili -fenetil, svaki puta nesupstituiran ili mono- ili polisupstituiran na prstenu; -C₁₋₅-alifatski, -C₄₋₆-cikloalifatski, -piridil, -tienil, -tiazolil, -imidazolil, -1,2,4-triazolil i -benzimidazolil, svaki puta nesupstituiran ili mono- ili polisupstituiran.
4. Spoj prema jednom od prethodnih zahtjeva, **naznačen time** da R₅ predstavlja -H.
- 10 5. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** da ima opću formulu (4), (5), (6), (7), (8) ili (9)



pri čemu, ako je prisutan, R_A predstavlja -H, -F, -Cl, -CN, -NO₂ ili -OCH₃; i (Hetero-)aril predstavlja heteroaril ili aril, svaki puta nesupstituiran ili mono- ili polisupstituiran.

6. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** da je odabran iz skupine koja sadrži:
 - 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilcikloheksil)-2-feniletanol;
 - 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilcikloheksil)-2-fenoksietanol;
 - 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilcikloheksil)-2-(1H-indol-1-il)etanol;
 - 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilcikloheksil)-2-(izoindolin-2-il)etanol;
 - 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilcikloheksil)-2-(4-fluorofenil)etanol;
 - 1-(4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)cikloheksil)-2-feniletanol;
 - 1-(4-(dimetilamino)-4-(3-metoksifenil)cikloheksil)-2-feniletanol;
 - 1-(4-(dimetilamino)-4-(tiofen-2-il)cikloheksil)-2-feniletanol;
 - 1-(4-butil-4-(dimetilamino)cikloheksil)-2-feniletanol;
 - 1-ciklopentil-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilcikloheksil)-3-fenilpropan-2-ol;
 - 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilcikloheksil)-1-fenil-2-(piridin-4-il)etanol;
 - 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilcikloheksil)-2-(feniltio)etanol;
 - 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilcikloheksil)-2-(fenilsulfonil)etanol;
 - 2-(cikloheksiloksi)-1-(4-(dimetilamino)-4-fenilcikloheksil)etanol;
 - 2-(benziloksi)-1-(4-(dimetilamino)-4-fenilcikloheksil)etanol;
 - 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilcikloheksil)-2-fenetoksietanol;
 - 2-((1H-indol-3-il)metoksi)-1-(4-(dimetilamino)-4-fenilcikloheksil)etanol;
 - 2-(2-(1H-indol-3-il)etoksi)-1-(4-(dimetilamino)-4-fenilcikloheksil)etanol;

- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilcikloheksil)-2-((2-(triethylsilyl)-1*H*-indol-3-il)-metoksi)etanol;
- 2-(4,4a-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(3*H*,9*H*,9a*H*)-il)-1-(4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)cikloheksil)etanol;
- 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilcikloheksil)-1-fenilpropan-2-ol;
- 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilcikloheksil)-1,3-difenilpropan-2-ol;
- 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilcikloheksil)-1-fenil-3-(piridin-2-il)propan-2-ol;
- 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilcikloheksil)-1-fenil-3-(piridin-3-il)propan-2-ol; te
- 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilcikloheksil)-1-fenil-3-(piridin-4-il)propan-2-ol;

i njihove fiziološki prihvatljive soli.

7. Lijekovi koji sadrže barem jedan spoj prema jednom od zahtjeva 1 do 6 **naznačeni time** da su u obliku jednog stereoizomera ili njihove mješavine, slobodnih spojeva i/ili njihovih fiziološki prihvatljivih soli, te proizvoljno sadrže pogodne aditive i/ili pomoćna sredstva i/ili proizvoljno dodatne aktivne spojeve.
8. Uporaba spoja prema jednom od zahtjeva 1 do 6 u obliku jednog stereoizomera ili njihove mješavine, slobodnog spoja i/ili njegovih fiziološki prihvatljivih soli **naznačena time** da je za proizvodnju lijeka za liječenje boli.
9. Uporaba spoja prema jednom od zahtjeva 1 do 6 u obliku jednog stereoizomera ili njihove mješavine, slobodnih spojeva i/ili njihovih fiziološki prihvatljivih soli i/ili solvata **naznačena time** da je za proizvodnju medikamenta za liječenje stanja anksioznosti, stresa i sindroma povezanih sa stresom, depresije, epilepsije, Alzheimerove bolesti, senilne demencije, općih kognitivnih poremećaja, poteškoća sa učenjem i pamćenjem (kao nootropici), simptoma odvikavanja, zlouporabe alkohola i/ili droga i/ili zlouporabe lijekova i/ili ovisnosti, seksualnih poremećaja, kardiovaskularnih bolesti, hipotenzije, hipertenzije, tinitusa, svrbeža, migrene, oštećenja sluha, nedovoljnog motiliteta crijeva, poremećaja hranjenja, anoreksije, pretilosti, poremećaja mobilnosti, proljeva, kaheksije, urinarne inkontinencije, ili kao sredstva za opuštanje mišića, antikonvulzivnog sredstva ili anestetika, ili za zajedničko davanje u liječenju s opioidnim analgetikom ili sa anestetikom, za diurezu ili anti-natriurezu, za anksiolizu, za modulaciju aktivnosti kretanja, za modulaciju otpuštanja neurotransmitera, te za liječenje sa njima povezanih neurodegenerativnih bolesti, za liječenje simptoma odvikavanja i/ili za smanjenje potencijala ovisnosti o opioidima.