(19) **REPUBLIKA HRVATSKA**
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator dokumenta: **HR P20200309 T1**

HR P20200309 T1

(12) PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTJEVA EUROPSKOG PATENTA

(51) MKP:
C07D 498/10 (2006.01)
A61K 31/424 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 12.06.2020.

(21) Broj predmeta: P20200309T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 24.02.2020.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2016001742
Datum podnošenja međunarodne prijave: 21.10.2016.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 16784795.3
Datum podnošenja europske prijave patenta: 21.10.2016.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2017067664
Datum međunarodne objave: 27.04.2017.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3365346 A1
Datum objave europske prijave patenta: 29.08.2018.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3365346 B1
Datum objave europskog patenta: 04.12.2019.

(31) Broj prve prijave: 15382523 (32) Datum podnošenja prve prijave: 23.10.2015. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(73) Nositelj patenta: **ESTEVE PHARMACEUTICALS, S.A., Passeig de la Zona Franca, 109, 4a Planta, 08038 Barcelona, ES**

(72) Izumitelji: **Marina Virgili-Bernado, C/Baldiri Reixac 10, 08028 Barcelona, ES**
Carmen Almansa-Rosales, C/ Teodora Lamadrid No. 41, Ent. 4A, 08022 Barcelona, ES
Carlos Alegret-Molina, C/ Baldiri Reixac 10, 08028 Barcelona, ES

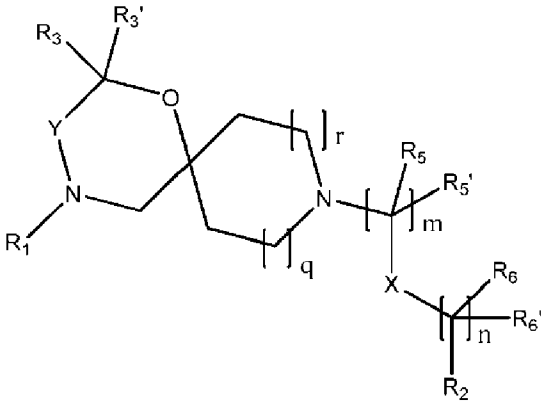
(74) Zastupnik: PRODUCTA d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **OKSA-DIAZASPIRO SPOJEVI KOJI IMAJU AKTIVNOST PROTIV BOLA**

HR P20200309 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

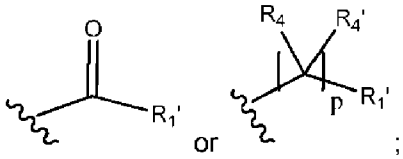
1. Spoj s općom Formulom (I):



(I)

pri čemu

R_1 je



;

m je 1, 2, 3, 4 ili 5;

n je 0, 1, 2, 3, 4 ili 5;

p je 0 ili 1;

q je 0, 1 ili 2;

r je 0, 1 ili 2;

X je veza, $-C(R_xR_{x'})-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-C(O)NR_7-$, $-NR_7C(O)-$ ili $-C(O)O-$;

pri čemu R_x se bira iz niza koji sadrži halogen ili supstituirani ili nesupstituirani C_{1-6} alkil, supstituirani ili nesupstituirani C_{2-6} alkenil supstituirani ili nesupstituirani C2-6 alkinil, i -OR7;

$R_{x'}$ se bira iz niza koji sadrži vodik, halogen ili supstituirani ili nesupstituirani C_{1-6} alkil, supstituirani ili nesupstituirani C_{2-6} alkenil i supstituirani ili nesupstituirani C_{2-6}alkinil;

R_7 se bira iz niza koji sadrži vodik, supstituirani ili nesupstituirani C_{1-6} alkil, supstituirani ili nesupstituirani C_{2-6} alkenil i supstituirani ili nesupstituirani C2-6 alkinil;

Y je $-CH_2-$ ili $-C(O)-$;

$R_{1'}$ se bira iz niza koji sadrži supstituirani ili nesupstituirani C_{1-6} alkil, supstituirani ili nesupstituirani C_{2-6} alkenil, supstituirani ili nesupstituirani C_{2-6} alkinil, supstituirani ili nesupstituirani cikloalkil, supstituirani ili nesupstituirani aril i supstituirani ili nesupstituirani heterociklil;

R_2 se bira iz niza koji sadrži vodik, supstituirani ili nesupstituirani C_{1-6} alkil, supstituirani ili nesupstituirani C_{2-6} alkenil, supstituirani ili nesupstituirani C_{2-6} alkinil, supstituirani ili nesupstituirani cikloalkil, supstituirani ili nesupstituirani aril i supstituirani ili nesupstituirani heterociklil,

R_3 se bira iz niza koji sadrži supstituirani ili nesupstituirani C_{1-6} alkil, supstituirani ili nesupstituirani C_{2-6} alkenil i supstituirani ili nesupstituirani C_{2-6} alkinil;

$R_{3'}$ se bira iz niza koji sadrži vodik, supstituirani ili nesupstituirani C_{1-6} alkil, supstituirani ili nesupstituirani C_{2-6} alkenil i supstituirani ili nesupstituirani C_{2-6} alkinil;

alternativno, R_3 i $R_{3'}$ mogu tvoriti zajedno s ugljikovim atomom na koji su oni vezani supstituirani ili nesupstituirani cikloalkil;

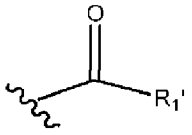
R_4 i $R_{4'}$ su neovisno odabrani iz niza koji sadrži vodik, supstituirani ili nesupstituirani C_{1-6} alkil, supstituirani ili nesupstituirani C_{2-6} alkenil, supstituirani ili nesupstituirani C_{2-6} alkinil, $-CHOR_9$ i $-C(O)OR_9$;

pri čemu R_9 se bira iz niza koji sadrži vodik, supstituirani ili nesupstituirani C_{1-9} alkil, supstituirani ili nesupstituirani C_{2-9} alkenil i supstituirani ili nesupstituirani C_{2-9} alkinil;

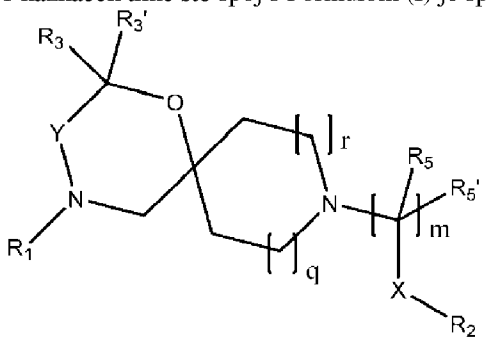
R_5 i $R_{5'}$ su neovisno odabrani iz niza koji sadrži vodik, supstituirani ili nesupstituirani C_{1-6} alkil, supstituirani ili nesupstituirani C_{2-6} alkenil, supstituirani ili nesupstituirani C_{2-6} alkinil, supstituirani ili nesupstituirani cikloalkil, supstituirani ili nesupstituirani aril, supstituirani ili nesupstituirani heterociklil, $-CHOR_8$ i $-C(O)OR_8$;

pri čemu R_8 se bira iz niza koji sadrži vodik, supstituirani ili nesupstituirani C_{1-6} alkil, supstituirani ili nesupstituirani C_{2-6} alkenil i supstituirani ili nesupstituirani C_{2-6} alkinil;

alternativno R_5 i $R_{5'}$ uzeti zajedno s povezujućim C-atomom mogu tvoriti supstituirani ili nesupstituirani cikloalkil ili supstituirani ili nesupstituirani heterociklil;
R_6 i $R_{6'}$ su neovisno odabrani iz niza koji sadrži vodik, supstituirani ili nesupstituirani C_{1-6} alkil, supstituirani ili nesupstituirani C_{2-6} alkenil, supstituirani ili nesupstituirani C_{2-6} alkinil, $-CHOR_{10}$ i $-C(O)OR_{10}$;
pri čemu R_{10} se bira iz niza koji sadrži vodik, supstituirani ili nesupstituirani C_{1-6} alkil, supstituirani ili nesupstituirani C_{2-6} alkenil i supstituirani ili nesupstituirani C_{2-6} alkinil;
proizvoljno u obliku jednog od stereoizomera, poželjno enantiomera ili dijastereomera, racemata ili u obliku smjese najmanje dva stereoizomera, poželjno enantiomera i/ili dijastereomera, u bilo kojem omjeru miješanja, ili njihove odgovarajuće soli, ili njihov odgovarajući solvat;
uz slijedeće uvjete primjene:

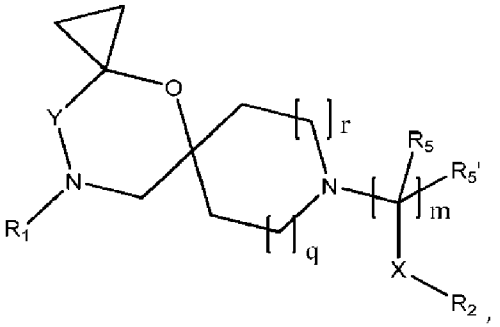
- q nije 1 kada r je 1;
- kada Y je -C(O)-, tada R_1 nije .

2. Spoj prema patentnom zahtjevu 1 naznačen time što spoj s Formulom (I) je spoj s Formulom (I')

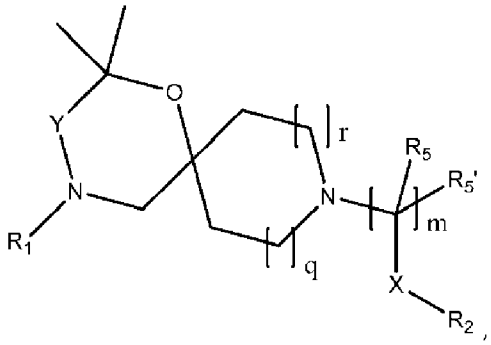


(I').

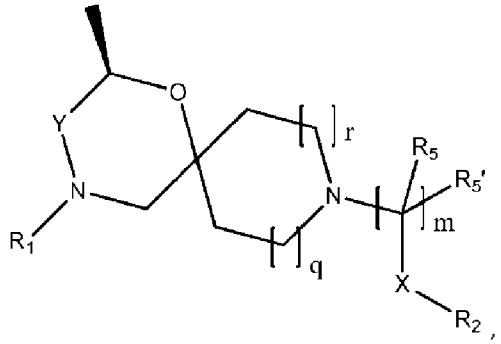
3. Spoj prema patentnim zahtjevima 1 ili 2 naznačen time što spoj s Formulom (I) je spoj s Formulom ($I^{2'}$), ($I^{2a'}$), ($I^{2}b'$) ili ($I^{2c'}$)



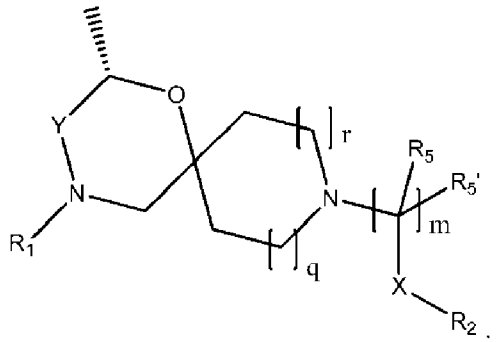
($I^{2'}$),



($I^{2a'}$),

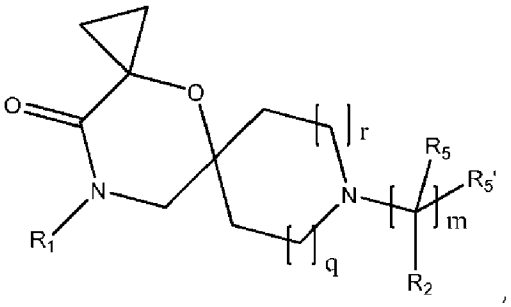


($I^{2b'}$),

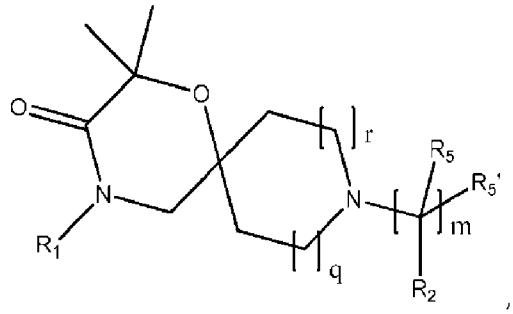


($I^{2c'}$).

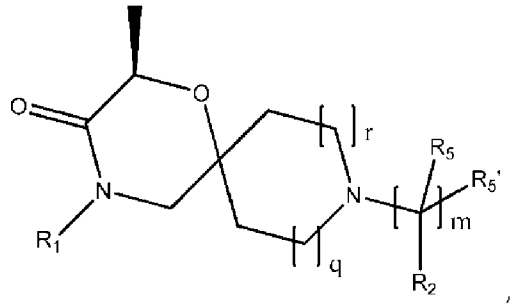
4. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 3 naznačen time što spoj s Formulom (I) je spoj s Formulom ($I^{3'}$), ($I^{3a'}$), ($I^{3b'}$) ili ($I^{3c'}$)



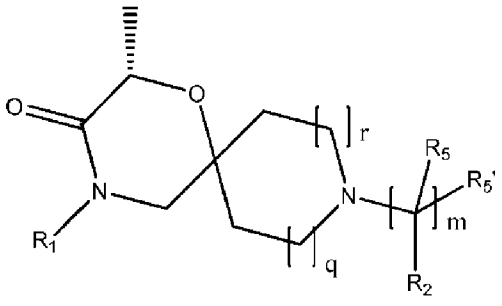
($I^{3'}$),



($I^{3a'}$),

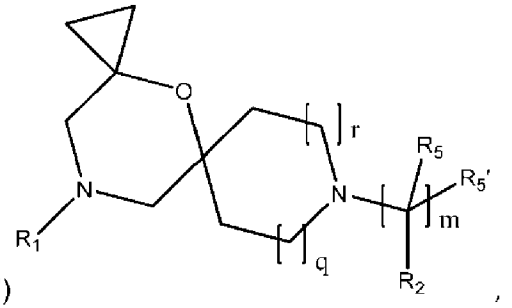


($I^{3b'}$),

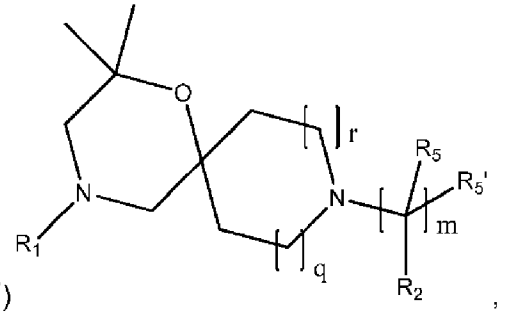


($I^{3c'}$)

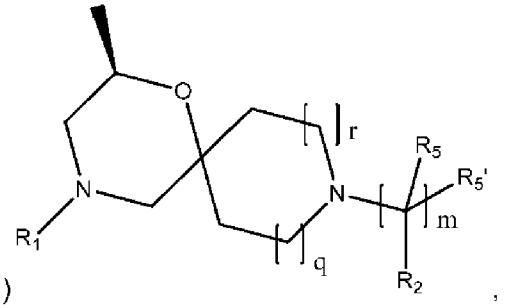
5. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 3 naznačen time što spoj s Formulom (I) je spoj s Formulom ($I^{4'}$), ($I^{4a'}$), ($I^{4b'}$) ili ($I^{4c'}$)



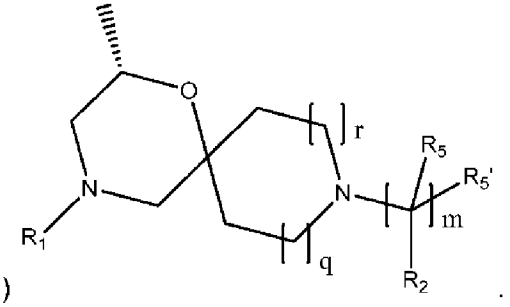
($I^{4'}$),



($I^{4a'}$),



($I^{4b'}$),



($I^{4c'}$).

6. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 5 naznačen time što
$R_{1'}$ se bira iz niza koji sadrži supstituirani ili nesupstituirani C_{1-6} alkil i supstituirani ili nesupstituirani aril, poželjno supstituirani ili nesupstituirani metil, poželjno supstituirani ili nesupstituirani etil ili poželjno supstituirani ili nesupstituirani fenil.
7. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 6 naznačen time što

R_2 se bira iz niza koji sadrži supstituirani ili nesupstituirani C_{1-6} alkil i supstituirani ili nesupstituirani aril, poželjno supstituirani ili nesupstituirani izopropil, supstituirani ili nesupstituirani izobutil ili supstituirani ili nesupstituirani fenil.

8. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 7 naznačen time što
R_3 i $R_{3'}$ tvore zajedno s ugljikovim atomom na koji su oni vezani supstituirani ili nesupstituirani cikloalkil, poželjno supstituirani ili nesupstituirani C_{3-6} cikloalkil, poželjno supstituirani ili nesupstituirani ciklopropil.

9. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 8 naznačen time što je spoj odabran sa slijedećeg popisa
- 12-etil-7-izopentil-4-oksa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridekan-13-on
- 12-etil-7-fenetil-4-oksa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridekan-13-on
- 13-etil-8-fenetil-4-oksa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradekan-14-on
- 13-etil-8-izopentil-4-oksa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradekan-14-on
- 7-benzil-10-etil-4-oksa-7,10-diazadispiro[2.1.3.3]undekan-11-on
- 10-etil-7-izopentil-4-oksa-7,10-diazadispiro[2.1.3.3]undekan-11-on
- 7-fenetil-12-fenil-4-oksa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridekan-13-on
- 7-izopentil-12-fenil-4-oksa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridekan-13-on
- 8-fenetil-13-fenil-4-oksa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradekan-14-on
- 8-izopentil-13-fenil-4-oksa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradekan-14-on
- 7-benzil-12-etil-4-oksa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridekan-13-on
- 8-benzil-13-etil-4-oksa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradekan-14-on
- 7-benzil-10-etil-4-oksa-7,10-diazadispiro[2.1.3.3]undekan-11-on
- 8-benzil-13-fenil-4-oksa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradekan-14-on
- 7-benzil-12-fenil-4-oksa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridekan-13-on
- 13-etil-8-fenetil-4-oksa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradekan
- 7-benzil-12-etil-4-oksa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridekan
- 12-etil-7-fenetil-4-oksa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridekan
- 7-fenetil-12-fenil-4-oksa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridekan
- 7-izopentil-12-fenil-4-oksa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridekan
- 8-benzil-13-fenil-4-oksa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradekan
- 8-fenetil-13-fenil-4-oksa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradekan.

10. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 8 naznačen time što je spoj odabran sa slijedećeg popisa

23 7-benzil-12-fenil-4-oksa-7, 12-diazadispiro[2.1.5.3]tridekan
24 (7-fenetil-4-oksa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridekan-12-il)(fenil)metanon
25 (7-izopentil-4-oksa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridekan-12-il)(fenil)metanon
26 (7-izobutil-4-oksa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridekan-12-il)(fenil)metanon
27 (8-fenetil-4-oksa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradekan-13-il)(fenil)metanon
28 (8-izopentil-4-oksa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradekan-13-il)(fenil)metanon
29 (8-izobutil-4-oksa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradekan-13-il)(fenil)metanon
30 4-etil-2,2-dimetil-9-fenetil-1-oksa-4,9-diazaspiro[5.6]dodekan-3-on
31 4-etil-9-izopentil-2,2-dimetil-1-oksa-4,9-diazaspiro[5.6]dodekan-3-on
32 4-etil-9-izobutil-2,2-dimetil-1-oksa-4,9-diazaspiro[5.6]dodekan-3-on
33 10-benzil-7-fenetil-4-oksa-7,10-diazadispiro[2.1.3.3]undekan-11-on
34 (2,2-dimetil-9-fenetil-1-oksa-4,9-diazaspiro[5.6]dodekan-4-il)(fenil)metanon
35 10-etil-7-(2-izopropoksietil)-4-oksa-7,10-diazadispiro[2.1.3.3]undekan-11-on
36 (*R*)-8-etil-2-izopentil-6-metil-5-oksa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-on
37 (*S*)-8-etil-2-izopentil-6-metil-5-oksa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-on
38 (*R*)-8-etil-2-izobutil-6-metil-5-oksa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-on
39 (*S*)-8-etil-2-izobutil-6-metil-5-oksa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-on
40 (*R*)-2-izopentil-8-izopropil-6-metil-5-oksa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-on
41 (*S*)-2-izopentil-8-izopropil-6-metil-5-oksa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-on
42 (*R*)-2-izobutil-8-izopropil-6-metil-5-oksa-2, 8-diazaspiro[3.5]nonan-7-on
43 (*S*)-2-izobutil-8-izopropil-6-metil-5-oksa-2, 8-diazaspiro[3.5]nonan-7-on
44 (*S*)-2-(3,3-dimetilbutil)-8-izopropil-6-metil-5-oksa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-on
45 (*R*)-2-(3,3-dimetilbutil)-8-izopropil-6-metil-5-oksa-2, 8-diazaspiro[3.5]nonan-7-on
46 (2*R*,6*S*)-4-etil-9-izopentil-2-metil-1-oksa-4,9-diazaspiro[5.6]dodekan-3-on
47 (2*R*,6*R*)-4-etil-9-izopentil-2-metil-1-oksa-4,9-diazaspiro[5.6]dodekan-3-on
48 (2*S*,6*S*)-4-etil-9-izopentil-2-metil-1-oksa-4,9-diazaspiro[5.6]dodekan-3-on
49 (2*S*,6*R*)-4-etil-9-izopentil-2-metil-1-oksa-4,9-diazaspiro[5.6]dodekan-3-on
50 (9-(2-izopropoksietil)-2,2-dimetil-1-oksa-4,9-diazaspiro[5.6]dodekan-4-il)(fenil)metanon
55 (7-benzil-4-oksa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridekan-12-il)(fenil)metanon
56 (8-benzil-4-oksa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradekan-13-il)(fenil)metanon
57 9-benzil-4-etil-2,2-dimetil-1-oksa-4,9-diazaspiro[5.6]dodekan-3-on
58 4-((4-etil-2,2-dimetil-3-okso-1-oksa-4,9-diazaspiro[5.6]dodekan-9-il)metil)benzonitril

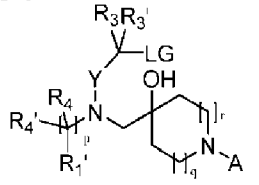
59 (2*R*,6*S*)-9-benzil-4-etil-2-metil-1-oksa-4,9-diazaspiro[5.6]dodekan-3-on
60 (2*R*,6*R*)-9-benzil-4-etil-2-metil-1-oksa-4,9-diazaspiro[5.6]dodekan-3-on
61 (2*S*,6*S*)-9-benzil-4-etil-2-metil-1-oksa-4,9-diazaspiro[5.6]dodekan-3-on
62 (2*S*,6*R*)-9-benzil-4-etil-2-metil-1-oksa-4, 9-diazaspiro[5.6]dodekan-3-on
63 (2*R*,6*S*)-4-etil-9-(4-fluorobenzil)-2-metil-1-oksa-4,9-diazaspiro[5.6]dodekan-3-on
64 (2*R*,6*R*)-4-etil-9-(4-fluorobenzil)-2-metil-1-oksa-4,9-diazaspiro[5.6]dodekan-3-on
65 (2*S*,6*S*)-4-etil-9-(4-fluorobenzil)-2-metil-1-oksa-4,9-diazaspiro[5.6]dodekan-3-on
66 (2*S*,6*R*)-4-etil-9-(4-fluorobenzil)-2-metil-1-oksa-4,9-diazaspiro[5.6]dodekan-3-on
67 4-(((2*R*,6*S*)-4-etil-2-metil-3-okso-1-oksa-4,9-diazaspiro[5.6]dodekan-9-il)metil)benzonitril
68 4-(((2*R*,6*R*)-4-etil-2-metil-3-okso-1-oksa-4,9-diazaspiro[5.6]dodekan-9-il)metil)benzonitril
69 4-(((2*S*,6*S*)-4-etil-2-metil-3-okso-1-oksa-4,9-diazaspiro[5.6]dodekan-9-il)metil)benzonitril
70 4-(((2*S*,6*R*)-4-etil-2-metil-3-okso-1-oksa-4,9-diazaspiro[5.6]dodekan-9-il)metil)benzonitril
71 8-benzil-13-metil-4-oksa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradekan-14-on
72 8-(4-fluorobenzil)-13-metil-4-oksa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradekan-14-on
73 4-((13-metil-14-okso-4-oksa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradekan-8-il)metil)benzonitril
74 (*S*)-8-etil-6-metil-2-neopentil-5-oksa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-on
75 (*R*)-8-etil-6-metil-2-neopentil-5-oksa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-on
76 (*S*)-8-izopropil-6-metil-2-neopentil-5-oksa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-on
77 (*R*)-8-izopropil-6-metil-2-neopentil-5-oksa-2, 8-diazaspiro[3.5]nonan-7-on
78 7,12-dibenzil-4-oksa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridekan(*)
79 12-benzil-7-fenetil-4-oksa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridekan(*)
80 12-benzil-7-izopentil-4-oksa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridekan(*)
81 12-benzil-7-izobutil-4-oksa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridekan(*)
82 8,13-dibenzil-4-oksa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradekan(*)
83 13-benzil-8-fenetil-4-oksa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradekan(*)
84 13-benzil-8-izopentil-4-oksa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradekan(*)
85 13-benzil-8-izobutil-4-oksa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradekan(*)
86 9-benzil-4-etil-2,2-dimetil-1-oksa-4,9-diazaspiro[5.6]dodekan
87 4-etil-2,2-dimetil-9-fenetil-1-oksa-4,9-diazaspiro[5.6]dodekan
88 4-etil-9-izopentil-2,2-dimetil-1-oksa-4,9-diazaspiro[5.6]dodekan
89 4-etil-9-izobutil-2,2-dimetil-1-oksa-4,9-diazaspiro[5.6]dodekan
90 10-benzil-7-fenetil-4-oksa-7,10-diazadispiro[2.1.3.3]undekan
91 (7-Fenetil-4-oksa-7,10-diazadispiro[2.1.3.3]undekan-10-il)(fenil)metanon
92 (*R*)-8-benzil-13-etil-4-oksa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradekan-14-on
93 (*S*)-8-benzil-13-etil-4-oksa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradekan-14-on
94 (*R*)-(2,2-dimetil-9-fenetil-1-oksa-4,9-diazaspiro[5.6]dodekan-4-il)(fenil)metanon
95 (*S*)-(2,2-dimetil-9-fenetil-1-oksa-4,9-diazaspiro[5.6]dodekan-4-il)(fenil)metanon

11. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 8 naznačen time što je spoj odabran sa slijedećeg popisa

51 ((2*S*,6*R*)-9-izopentil-2-metil-1-oksa-4,9-diazaspiro[5.6]dodekan-4-il)(fenil)metanon
52 ((2*S*,6*S*)-9-izopentil-2-metil-1-oksa-4,9-diazaspiro[5.6]dodekan-4-il)(fenil)metanon
53 ((2*R*,6*R*)-9-izopentil-2-metil-1-oksa-4,9-diazaspiro[5.6]dodekan-4-il)(fenil)metanon
54 ((2*R*,6*S*)-9-izopentil-2-metil-1-oksa-4,9-diazaspiro[5.6]dodekan-4-il)(fenil)metanon
96 (*R*)-(8-izopentil-4-oksa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradekan-13-il)(fenil)metanon
97 (*S*)-(8-izopentil-4-oksa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradekan-13-il)(fenil)metanon

12. Postupak za pripravu spoja s Formulom (I) kako je definirano u bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 11 pri čemu R_1 je $-(CR_4R_{4'})_pR_{1'}$, te navedeni postupak sadrži:

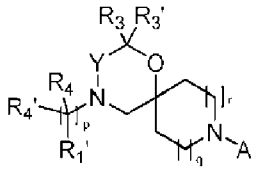
a) intramolekularnu ciklizaciju spoja s Formulom VIIa



VIIa $A = (CR_5R_{5'})_mX(CR_6R_{6'})_nR_2$;

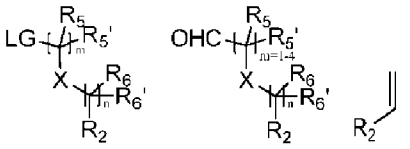
ili

b) reakciju spoja s Formulom VIIIH



VIIIH A = H

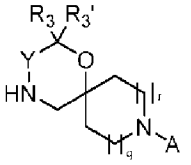
sa spojem s Formulom IX, X ili XI,



IX , **X** , **XI** ;

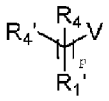
ili

c1) kada Y je CH_2, alkilacijom spoja s Formulom XIV



XIV A = $(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$

sa spojem s Formulom XV

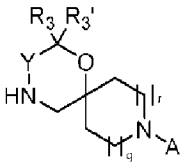


XV ,

spoj s Formulom XV je alkilirajuće sredstvo i V izlazna skupina, ili alternativno reakcijom reduktivne aminacije spoja s Formulom XIV sa spojem s Formulom XV, spoj s Formulom XV je aldehid i V je C(O)H skupina;

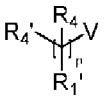
ili

c2) kada Y je C(O), alkilacijom spoja s Formulom XIV



XIV A = $(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$

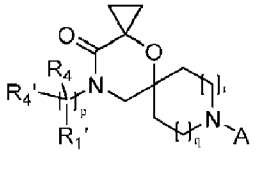
sa spojem s Formulom XV



XV

spoj s Formulom XV je alkilirajuće sredstvo i V izlazna skupina.

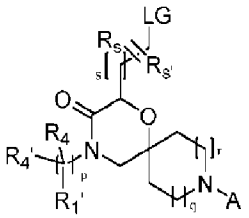
13. Postupak za pripravu spoja s Formulom (I) kako je definirano u bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 11 pri čemu R_1 je $-(CR_4R_4')_pR_1'$, Y predstavlja CO i R_3 i R_3' uzeti zajedno s povezujućim C-atomom tvore ciklopropil (spojevi s formulom Id),



Id A = $(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$

navedeni postupak sadrži

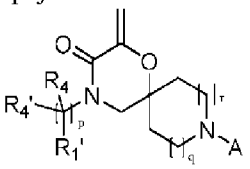
a) obradom s jakom bazom spoja s Formulom Ic pri čemu R_s=R_s'=H i s=1



Ic A = $(CR_5R_5')_mX(CR_6R_5')_nR_2$

ili

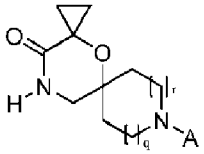
b) reakcijom ciklopropanacije na spoju s Formulom XXXI



XXI A = $(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$

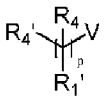
ili

c) alkilacijom spoja s Formulom XXV



XXV A = $(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$

sa spojem s Formulom XV

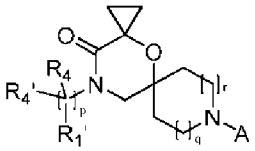


XV

spoj s Formulom XV je alkilirajuće sredstvo i V izlazna skupina;

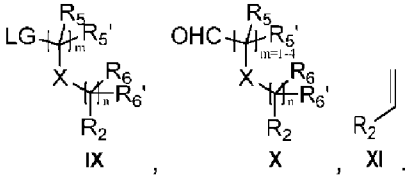
ili

d) reakcijom spoja s Formulom XIXH



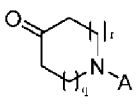
XIXH A = H

sa spojem s Formulom IX, X ili XI,

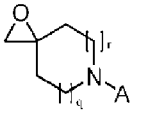


IX , **X** , **XI** .

14. Upotreba spojeva s Formulama II, IIP, III, IIIP, IVa, IVb, Vb, VbP, XII, XIIP, Va, VaP, VI, VIIb, VIIbP, XIII, XIIIP, VIIa, VIIaP, XVI, XVIP, XVIH, XIV, XIVP, XIVH, Ia, VIIIP, VIIIH, XV, IX, X, XI, Ie, XXP, XXH, XXI, XXIP, XXIH, Ib, XVIIP, XVIIH, Ic, XVIIIP, Id, XIXP, XIXH, XXIII, XIIIP, XIIIH, XXV, XXVP, XXVH, XXII, XXIIP, XXIIH, XXIV, XXIVP, XXIVH, If, XXVIP, XXVIH, XXVIIa, Ig, XXVIIIP, XXVIIH, XXVIIb, Ih, XXIXP, XXIXH, XXVIIc, Ib, XVIIP, XVIIH, XXXII, XXXIIP, XXXIIH, XXXIV, XXXIVP, XXXIVH, XXXI, XXXIP, XXXIH, XXXIII, XXXIIIP, XXXIIIH, XXXV, Ij, XXXVIP, XXXVIH, Ih, XXIXP, XXIXH, Ii, XXXP ili XXXH,



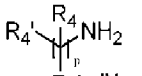
II A = $(CR_5R_5')_mX(CR_6R_5')_nR_2$
IIP A = P ,



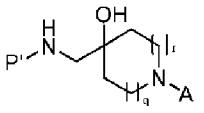
III A = $(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$
IIIP A = P ,



IVb ,

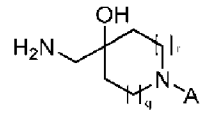


IVa ,



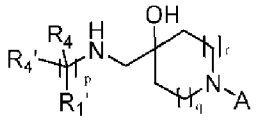
Vb A = $(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$

VbP A = P



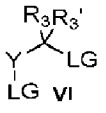
XII A = $(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$

XIIP A = P

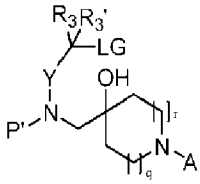


Va A = $(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$

VaP A = P

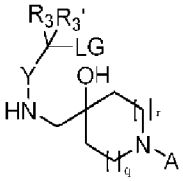


VI



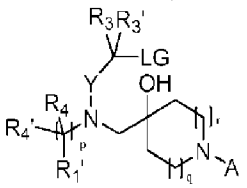
VIIb A = $(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$

VIIbP A = P



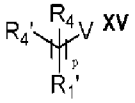
XIII A = $(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$

XIIIP A = P

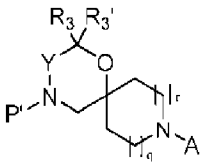


VIIa A = $(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$

VIIaP A = P

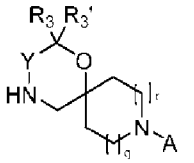


XV



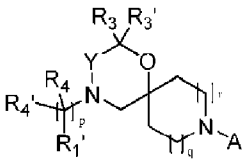
XVI A = $(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$

XVIP A = P
XVIH A = H



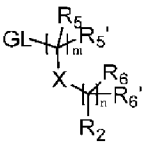
XIV A = $(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$

XIVP A = P
XIVH A = H

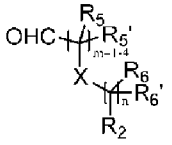


Ia A = $(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$

VIIIP A = P
VIIIH A = H



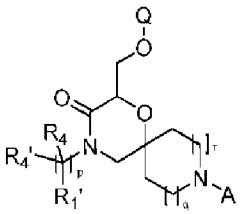
IX



X

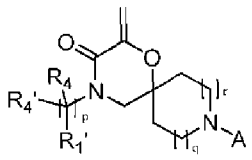


XI



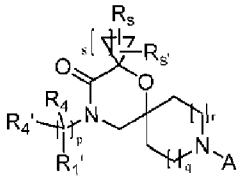
Ie A = $(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$

XXP A = P
XXH A = H



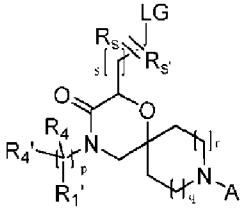
XXI A = $(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$

XXIP A = P
XXIH A = H



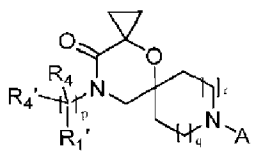
Ib A = $(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$

XVIIP A = P
XVIIH A = H



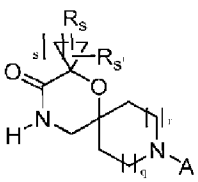
Ic A = $(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$

XVIIIP A = P



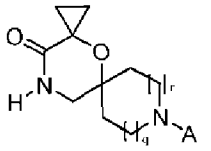
Id A = $(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$

XIXP A = P
XIXH A = H



XXII A = $(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$

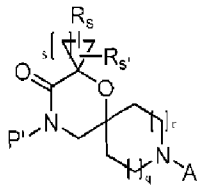
XXIIP A = P
XXIIH A = H



XXV A = $(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$

XXVP A = P
XXVH A = H

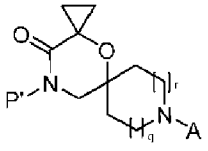
,



XXII A = $(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$

XXIIP A = P
XXIIH A = H

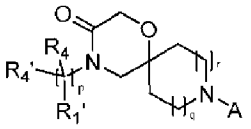
,



XXIV A = $(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$

XXIVP A = P
XXIVH A = H

,

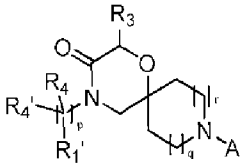


If A = $(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$

XXVIP A = P
XXVIH A = H

,

R_3X'
XXVIIa
,

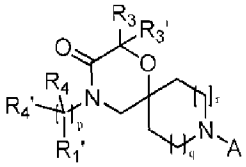


Ig A = $(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$

XXVIIIP A = P
XXVIIIH A = H

,

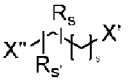
R_3X'
XXVIIb
,



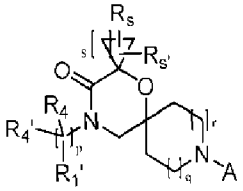
Ih A = $(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$

XXIXP A = P
XXIXH A = H

,



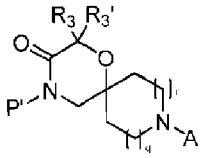
XXVIIc
,



Ib A = $(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$

XVIIP A = P
XVIIH A = H

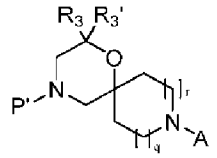
,



XXXII A = $(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$

XXXIIP A = P
XXXIIH A = H

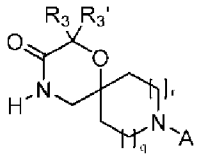
,



XXXIV A = $(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$

XXXIVP A = P
XXXIVH A = H

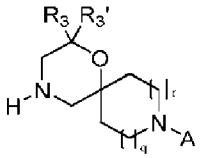
,



XXXI A = $(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$

XXXIP A = P
XXXIH A = H

,



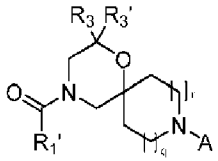
XXXIII A = $(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$

XXXIIIP A = P
XXXIIIH A = H

,



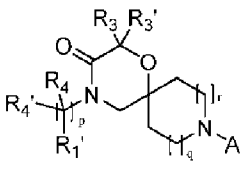
XXXV



Ij A = $(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$

XXXVIP A = P
XXXVIH A = H

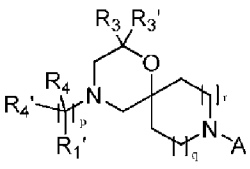
,



Ih A = $(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$

XXIXP A = P
XXIXH A = H

,



Ii A = $(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$

XXXP A = P
XXXH A = H

za pripravu spoja s Formulom (I) kako je definirano u bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 11.

15. Farmaceutski pripravak naznačen time što sadrži spoj s Formulom (I) kako je definirano u bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 11 ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol, te farmaceutski prihvatljiv nosač, adjuvans ili nosač.
16. Spoj s Formulom (I) kako je definirano u bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 11 naznačen time što se koristi kao lijek.
17. Spoj s Formulom (I) kako je definirano u bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 11 naznačen time što se koristi u liječenju bola, naročito srednje do jake boli, visceralne boli, kronične boli, boli zbog raka, migrene, upalne boli, akutne boli ili neuropatske boli, alodinije ili hiperalgezije.