

# PATENTOVÝ SPIS

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLUVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2003-1390**  
(22) Přihlášeno: **28.11.2001**  
(30) Právo přednosti: **30.11.2000 DE 2000/10059413**  
(40) Zveřejněno: **13.08.2003**  
(Věstník č. 8/2003)  
(47) Uděleno: **15.05.2008**  
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **25.06.2008**  
(Věstník č. 26/2008)  
(86) PCT číslo: **PCT/EP2001/013917**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/043714**

(11) Číslo dokumentu:

## 299 343

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:  
**A61K 31/135** (2006.01)  
**A61P 13/10** (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:  
EP 1005861 A1; DE 10004926 A1; US 5733936 A; US 4371720.

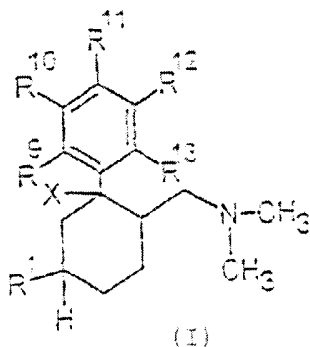
(73) Majitel patentu:  
GRÜNENTHAL GMBH, Aachen, DE

(72) Původce:  
Christoph Thomas, Aachen, DE  
Friderichs Elmar, Stolberg, DE

(74) Zástupce:  
JUDr. Miloš Všečka, Hálkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:  
**Použití substituovaných sloučenin 6-  
dimethylaminomethyl-1-fenyl-cyklohexanonu k  
terapii inkontinence moči**

(57) Anotace:  
Řešení se týká použití substituovaných sloučenin 6-  
dimethylaminomethyl-1-fenyl-cyklohexanonu vzorce I  
k výrobě léčiva k ošetřování zvýšeného nutkání k močení  
případně inkontinence moči a rovněž odpovídajících léčiv a  
způsobu ošetřování zvýšeného nutkání k močení případně  
inkontinence moči.



CZ 299343 B6

## Použití substituovaných sloučenin 6-dimethylaminomethyl-1-fenyl-cyklohexanonu k terapii inkontinence moči

### 5 Oblast techniky

Vynález se týká použití substituovaných sloučenin 6-dimethylaminomethyl-1-fenyl-cyklohexanonu jako volných bází a/nebo ve formě fyziologicky snášených solí k výrobě léčiva k ošetřování zvýšeného účinku moči případně inkontinence moči a rovněž odpovídajících léčiv a způsobu ošetřování zvýšeného účinku moči případně inkontinence moči.

### Dosavadní stav technologie

15 Inkontinence moči je nežádoucí odchod moči. K tomu dochází nekontrolovaně, jestliže tlak uvnitř močového měchýře přesáhne tlak, který je nutný k uzavření močovodu. Příčinou může být jednak zvýšený interní tlak v močovém měchýři (příkladně v důsledku nestability detrusoru) s následkem nutkavé inkontinence a jednak snížený tlak sfinkteru (příkladně po porodu nebo po chirurgických zákrocích) s následkem stresové inkontinence. Detrusor je provázaná vícevrstvá muskulatura stěny močového měchýře, jejíž kontrakce vede k vyprazdňování moči, sfinkter je uzavíracím svalem močové trubice. Vyskytují se i smíšené formy těchto druhů inkontinence a rovněž tak zvaná přetoková inkontinence (příkladně při benigní hyperplasii prostaty) nebo reflexní inkontinence (příkladně po poškození míchy). Bližší viz Chutka, D. S. a Takahashi, P. Y., 1998, Drugs 560, strany 587 až 595.

25 Nutkání k močení je stav zvýšeného napětí svalů močového měchýře při přiblížení se kapacitě močového měchýře (příkladně při jejím překročení), směřující k vyprázdnění moči (mikce). Přitom toto napětí působí jako podnět mikce. Jak zvýšené nutkání k močení se přitom rozumí zejména vznik předčasného nebo častějšího nutkání k močení, často dokonce bolestivého až k tak zvanému nucenému močení. To vede v důsledku ke zřetelně častější mikci. Příčinou mohou být mezi jiným záněty močového měchýře a neurogenní poruchy měchýře stejně jako tuberkulóza měchýře. Všechny příčiny ale nejsou dosud objasněny.

35 Zvýšené nutkání k močení stejně jako inkontinence moči je pocíťováno jako extrémně nepříjemné a u osob postižených touto indikací existuje naléhavá potřeba dosáhnout pokud možno dlouhodobého zlepšení.

Obvykle se zvýšené nutkání k močení a obzvláště inkontinence moči ošetřuje medikací substancemi, které se podílejí na reflexech dolního močového traktu (Wein, A. J., 1998, Urology 51 (Suppl. 21): 43 až 47). Obvykle to jsou léčiva, která mají tlumící účinek na sval detrusoru, který řídí vnitřní tlak v měchýři. Tato léčiva jsou například parasympatolytika jako Oxybutinin, Propiverin nebo Tolterodin, tricyklická antidepresiva jako Imipramin nebo svalová relaxancia jako Flavoxat. Ostatní léčiva, obzvláště která zvyšují odpor močové trubice nebo krčku měchýře vykazují afinitu k  $\alpha$ -adrenoreceptorům jako je efedrin, k  $\beta$ -adrenoreceptorům jako je Clenbutarol nebo jsou hormony jako estradiol. Pro tyto indikace se ve WO 93/15 062 popisují také určité opioidy, diarylmethylpiperaziny a -piperidiny.

U indikací přicházejících v úvahu je třeba vzít v úvahu, že se obecně jedná o velmi dlouhodobě používanou medikaci a pro postižené na rozdíl od mnoha situací, při nichž se používají analgetika zamezují velmi nepříjemným situacím, které se ale dají vydržet. Proto je zde třeba dbát ještě více než v případě analgetik na to, aby nevznikaly vedlejší účinky, aby postižený nevyměnil jenom jedno zlo za jiné. Při dlouhodobém ošetřování inkontinence moči jsou také nežádoucí analgetické účinky.

Úkolem předloženého vynálezu je proto nalézt látky, které jsou pomocné při ošetřování zvýšeného nutkání k močení a obzvláště inkontinence moči a při nichž účinné dávky s výhodou vykazují jen nižší vedlejší účinky a/nebo analgetické účinky než je známé podle stavu techniky.

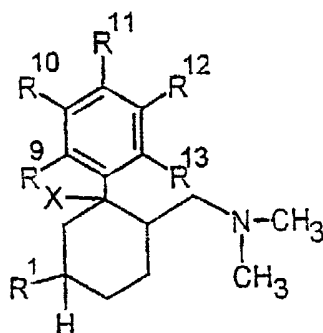
5

### Podstata vynálezu

Překvapivě bylo nyní objeveno, že sloučeniny obecného vzorce I mají vynikající účinek na funkci měchýře a v důsledku toho jsou vhodné k ošetřování odpovídajících onemocnění.

10

Podle toho je předmětem vynálezu použití substituovaných sloučenin 6-dimethylaminomethyl-1-fenyl-cyklohexanonu obecného vzorce I



(I).

kde

15

X se vybere ze skupin OH, F, Cl, H nebo  $\text{OC(O)R}^7$ , kde

$\text{R}^7$  se vybere z alkylových skupin s 1 až 3 uhlíkovými atomy, rozvětvených nebo nerozvětvených, nasycených nebo nenasyčených, nesubstituovaných nebo jednou nebo

20

$\text{R}^1$  se vybere z alkylových skupin s 1 až 4 uhlíkovými atomy, benzylu,  $\text{CF}_3$ , OH,  $\text{OCH}_2-$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , O-alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, Cl nebo F a

25

$\text{R}^9$  až  $\text{R}^{13}$  se vždy nezávisle na sobě vybere ze skupin H, F, Cl, Br, I,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ , OH, SH,  $\text{OR}^{14}$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{SR}^{14}$ ,  $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ ,  $\text{SOCH}_3$ ,  $\text{SOCF}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{CF}_3$ , CN,  $\text{COOR}^{14}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$ , alkylových skupin s 1 až 6 atomy uhlíku, rozvětvených nebo nerozvětvených, nasycených nebo nenasyčených, nesubstituovaných nebo jednou nebo násobně substituovaných, fenylu, nesubstituovaného nebo jednou nebo násobně substituovaného, přičemž

30

$\text{R}^{14}$  se vybere z alkylových skupin s 1 až 6 uhlíkovými atomy, dále ze skupin pyridyl, thienyl, thiazolyl, fenyl, benzyl nebo fenethyl, vždy nesubstituovaných nebo jednou nebo násobně substituovaných,  $\text{PO}(\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4-\text{alkyl})$ ,  $\text{CO}(\text{OC}_1-\text{C}_5-\text{alkyl})$ ,  $\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{C}_1-\text{C}_3-\text{alkyl})$ ,  $\text{CO}(\text{C}_1-\text{C}_5-\text{alkyl})$ ,  $\text{CO}-\text{CHR}^{17}-\text{NHR}^{18}$ ,  $\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}^{15}$ , kde

35

$\text{R}^{15}$  je ortho- $\text{OCOC}_1-\text{C}_3-\text{alkyl}$ , nebo meta- nebo para- $\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{16})_2$ ,

$\text{R}^6$  je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo 4-morfolino,

40

přičemž ve zbytcích  $\text{R}^{14}$ ,  $\text{R}^{15}$  a  $\text{R}^{16}$  mohou být alkylové skupiny rozvětvené nebo nerozvětvené, nasycené nebo nenasyčené, nesubstituované nebo jednou nebo násobně substituované,

$\text{R}^{17}$  a  $\text{R}^{18}$  se vybere vždy nezávisle na sobě ze skupiny H, alkylových skupin s 1 až 6 uhlíkovými atomy, rozvětvených nebo nerozvětvených, nasycených nebo nenasyčených,

nesubstituovaných nebo jednou nebo násobně substituovaných, nebo fenylu, benzylu nebo fenethylu, vždy nesubstituovaných nebo jednou nebo násobně substituovaných,

nebo

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

ve formě jejich racemátů, enantiomerů, diastereomerů, obzvláště směsí jejich enantiomerů nebo diastereomerů nebo jednotlivého enantiomeru nebo diastereomeru, jejich bází a/nebo solí fyziologicky snášených kyselin,

k výrobě léčiva k ošetřování zvýšeného nutkání k močení případně inkontinence moči.

Překvapivě bylo zjištěno, že jmenované substance zřetelně pozitivně ovlivňují určité fyziologické parametry, které jsou významné při zvýšeném nutkání k močení případně inkontinenci moči, tak buďto prahový tlak, interval interkontrakce případně zmenšení rytmických kontrakcí měchýře, a/nebo kapacitu měchýře. Každá tato jednotlivá změna může znamenat zřetelnou úlevu symptomatického obrazu postižených pacientů. Odpovídající sloučeniny a jejich výroba jsou známy z DE 195 25 137 A1.

Ve smyslu tohoto vynálezu se jako alkylové zbytky rozumí nasycené a nenasycené, rozvětvené a nerozvětvené, nesubstituované uhlovodíkové zbytky, které také mohou být nejméně jednoduše substituované. Výhodné alkylové zbytky jsou methyl, ethyl, vinyl, (ethenyl), propyl, allyl, (2-propenyl), 1-propinyl, methylethyl, n-butyl, sek.-butyl, terc.-butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, 1,1-dimethylethyl, pentyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,2-dimethylpropyl, 2,2-dimethylpropyl, hexyl, 1-methylpentyl,  $CHF_2$ ,  $CF_3$  nebo  $C_2HOH$ .

Dále se jako cykloalkylové zbytky ve smyslu tohoto vynálezu rozumí nasycené cyklické uhlovodíky, které mohou být také nejméně jednoduše substituované. Výhodnými cykloalkylovými zbytky jsou cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl nebo cykloheptyl.

Přitom se pod pojmem substituovaný rozumí ve smyslu tohoto vynálezu v souvislosti s alkyly a cykloalkyly substituce uhlovodíkového zbytku pomocí F, Cl, Br, I,  $NH_2$ , OH nebo SH, přičemž se pod pojmem „násobně substituovaný“ rozumí, že substituce se může provést jak na rozdílných tak i na stejných atomech násobně stejnými nebo rozdílnými substituenty, příkladně trojnásobně na stejném atomu uhlíku jako v případě  $CF_3$  nebo na rozdílných místech jako v případě  $-CH(OH)-CH=CH-CHCl_2$ .

Přitom se v souvislosti s fenylem, benzylem nebo fenethylem jako substituovaný rozumí substituce pomocí H, F, Cl, Br, I,  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ , OH, SH,  $OR^{19}$ ,  $OCF_3$ ,  $SR^{19}NH_2$ ,  $CONH_2$ ,  $SOCH_3$ ,  $SOCF_3$ ,  $SO_2CH_3$ ,  $SO_2CF_3$ , CN,  $COOR^{19}$ ,  $NO_2$ , alkylů s 1 až 6 uhlíkovými atomy, rozvětvených nebo nerozvětvených, nasycených nebo nenasycených, nesubstituovaných nebo jednou nebo násobně substituovaných, fenylu, nesubstituovaného, kde

$R^{19}$  se vybere z alkylových skupin s 1 až 6 uhlíkovými atomy, rozvětvených nebo nerozvětvených, nasycených nebo nenasycených, nesubstituovaných nebo jednou nebo násobně substituovaných, nebo značí cykloalkyl se 3 až 7 uhlíkovými atomy.

Vhodnými solemi ve smyslu tohoto vynálezu a ve všech nárokováných způsobech použití jsou soli dané účinné látky s anorganickými případně organickými kyselinami a/nebo výměnnou cukernou látkou jako je sacharin, cyklamát nebo acesulfam. Obzvláště výhodné jsou však hydrochloridy.

Výhodné je přitom použití sloučenin podle vzorce I, kde

X se vybere ze skupin OH, F, Cl, OC(O)CH<sub>3</sub> nebo H, s výhodou OH, F nebo H, obzvláště OH.

5 Dále je přitom také výhodné použití sloučenin vzorce I, kde

R<sup>1</sup> se vybere ze skupin alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy, CF<sub>3</sub>, OH, O-alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy, Cl nebo F, s výhodou OH, CF<sub>3</sub> nebo CH<sub>3</sub>.

10 Výhodné je dále použití sloučenin vzorce I, kde

R<sup>9</sup> až R<sup>13</sup>, přičemž 3 nebo 4 zbytky R<sup>9</sup> až R<sup>13</sup> musí značit H, se nezávisle na sobě vyberou z H, Cl, F, OH, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> nebo alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, rozvětvených nebo nerozvětvených, nasycených a nenasycených, OR<sup>14</sup> nebo SR<sup>14</sup>, kde

15 R<sup>14</sup> se vybere z alkylových skupin s 1 až 3 uhlíkovými atomy, nasycených a nesubstituovaných, rozvětvených nebo nerozvětvených,

20 s výhodou H, Cl, F, OH, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> nebo SCH<sub>3</sub> nebo R<sup>12</sup> a R<sup>11</sup> tvoří 3,4-OCH=CH-cyklus

obzvláště takové, kde

25 R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> a R<sup>13</sup> odpovídá H, jeden z R<sup>10</sup> nebo R<sup>12</sup> také odpovídá H, zatímco ostatní se vyberou z:

Cl, F, OH, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OR<sup>14</sup> nebo SR<sup>14</sup>, s výhodou OH, CHF<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub> nebo SCH<sub>3</sub>,

nebo

30 jestliže

R<sup>9</sup> a R<sup>13</sup> odpovídají H a R<sup>11</sup> je OH, OCH<sub>3</sub>, Cl nebo F, s výhodou Cl, jeden z R<sup>10</sup> nebo R<sup>12</sup> také odpovídá H, zatímco ostatní odpovídají OH, OCH<sub>3</sub>, Cl nebo F, s výhodou Cl, nebo

35 jestliže

R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>12</sup> a R<sup>13</sup> odpovídají H, R<sup>11</sup> se vybere z CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, Cl nebo F, s výhodou F,

nebo

40

jestliže

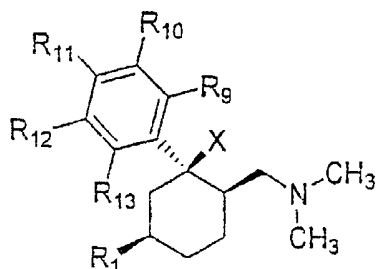
R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> a R<sup>12</sup> odpovídají H, jeden z R<sup>9</sup> nebo R<sup>13</sup> také odpovídá H, zatímco ostatní se vyberou z OH, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> nebo OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>.

45

Rovněž výhodné je použití sloučenin podle vzorce I, kde R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> a R<sup>13</sup> odpovídají H, jeden z R<sup>10</sup> nebo R<sup>12</sup> rovněž odpovídá H a ostatní se vyberou z

50 Cl, F, OH, SH, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OR<sup>14</sup> nebo SR<sup>14</sup>, s výhodou OH nebo OR<sup>14</sup>, obzvláště OH nebo O-alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy, s výhodou OH nebo OCH<sub>3</sub>.

Rovněž je výhodné, jestliže sloučeniny podle vzorce I jsou ve formě diastereomerů s relativní konfigurací Ia,



obzvláště ve směsích s vyšším podílem těchto diastereomerů ve srovnání s jinými diastereomery nebo se použijí jako čistý diastereomer.

- 5 Dále je výhodné, jestliže se sloučeniny vzorce I použijí ve formě (+)-enantiomerů, obzvláště ve směsích s vyšším podílem (+)-enantiomerů ve srovnání s (-)-enantiomery jedné racemické sloučeniny nebo se použijí jako čistý (+)-enantiomer.

- 10 Obecně je také při výhodném použití (+)-enantiomerů akceptovatelný nižší podíl (-)-enantiomerů proti (+)-enantiomerům a může ale nemusí být zahrnut při způsobu podle vynálezu.

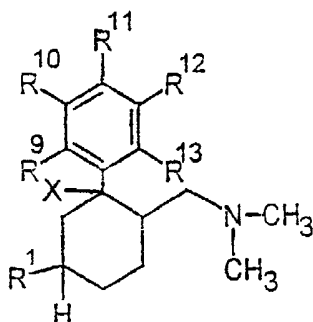
Obzvláště výhodné je použití sloučeniny vybrané z následující skupiny:

- 15 – (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyfenyl)-cyklohexan-1,3-diol,  
 – (+)-(1R, 3R, 6R)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyfenyl)-cyklohexan-1,3-diol,  
 – (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxyfenyl)-cyklohexan-1,3-diol,  
 20 – (1RS, 3SR, 6RS)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyfenyl)-cyklohexan-1,3-diol,  
 – (+)-(1R, 2R, 5S)-3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-5-methyl-cyklohexyl)-fenol,  
 25 – (1RS, 2RS, 5RS)-3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-5-trifluormethyl-cyklohexyl)-fenol,

s výhodou jako hydrochloridy.

- 30 I když sloučeniny podle vynálezu vykazují pouze nepatrně vedlejší účinky, může být případně k zabránění určitých forem závislosti také výhodou, použít vedle sloučenin podle obecného vzorce I také antagonisty morfinu, obzvláště Naloxon, Naltrexon a/nebo Levallorphan.

- Vynález zahrnuje rovněž léčiva k ošetřování při zvýšeném nutkání k močení případně inkontinenci moči, které jako účinnou látku obsahují nejméně jednu sloučeninu substituovaného 6-dimethylaminomethyl-1-fenyl-cyklohexanu podle obecného vzorce I
- 35



(I),

kde

X se vybere ze skupin OH, F, Cl, H nebo  $\text{OC(O)R}^7$ , kde

5  $\text{R}^7$  se vybere z alkylových skupin s 1 až 3 uhlíkovými atomy, rozvětvených nebo nerozvětvených, nasycených nebo nenasycených, nesubstituovaných nebo jednou nebo násobně substituovaných,

10  $\text{R}^1$  se vybere z alkylových skupin s 1 až 4 uhlíkovými atomy, benzylu,  $\text{CF}_3$ , OH,  $\text{OCH}_2-$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , O-alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, Cl nebo F a

15  $\text{R}^9$  a  $\text{R}^{13}$  se vždy nezávisle na sobě vybere ze skupin H, F, Cl, Br, I,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ , OH, SH,  $\text{OR}^{14}$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{SR}^{14}$ ,  $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ ,  $\text{SOCH}_3$ ,  $\text{SOCF}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{CF}_3$ , CN,  $\text{COOR}^{14}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$ , alkylových skupin s 1 až 6 atomy uhlíku, rozvětvených nebo nerozvětvených, nasycených nebo nenasycených, nesubstituovaných nebo jednou nebo násobně substituovaných, fenylu, nesubstituovaného nebo jednou nebo násobně substituovaného, přičemž

20  $\text{R}^{14}$  se vybere z alkylových skupin s 1 až 6 uhlíkovými atomy, dále ze skupin pyridyl, thienyl, thiazolyl, fenyl, benzyl nebo fenethyl, vždy nesubstituovaných nebo jednou nebo násobně substituovaných,  $\text{PO}(\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4\text{-alkyl})$ ,  $\text{CO}(\text{OC}_1-\text{C}_5\text{-alkyl})$ ,  $\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-alkyl})$ ,  $\text{CO}(\text{C}_1-\text{C}_5\text{-alkyl})$ ,  $\text{CO}-\text{CHR}^{17}-\text{NHR}^{18}$ ,  $\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}^{14}$ , kde

$\text{R}^{15}$  je ortho- $\text{OCOC}_1-\text{C}_3\text{-alkyl}$ , nebo meta- nebo para- $\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{16})_2$ ,

25  $\text{R}^{16}$  je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo 4-morfolino,

přičemž ve zbytcích  $\text{R}^{14}$ ,  $\text{R}^{15}$  a  $\text{R}^{16}$  mohou být alkylové skupiny rozvětvené nebo nerozvětvené, nasycené nebo nenasycené, nesubstituované nebo jednou nebo násobně substituované,

30  $\text{R}^{17}$  a  $\text{R}^{18}$  se vybere vždy nezávisle na sobě ze skupiny H, alkylových skupin s 1 až 6 uhlíkovými atomy, rozvětvených nebo nerozvětvených, nasycených nebo nenasycených, nesubstituovaných nebo jednou nebo násobně substituovaných, nebo fenylu, benzylu nebo fenethylu, vždy nesubstituovaných nebo jednou nebo násobně substituovaných, nebo

35  $\text{R}^9$  a  $\text{R}^{10}$  nebo  $\text{R}^{10}$  a  $\text{R}^{11}$  dohromady tvoří  $\text{OCH}_2\text{O}-$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $\text{OCH}=\text{CH}-$ ,  $\text{CH}=\text{CHO}-$ ,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{O}-$ ,  $\text{OC}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ ,  $(\text{CH}_2)_4-$  nebo  $\text{OCH}=\text{CHO}-$ cyklus,

40 ve formě jejich racemátů, enantiomerů, diastereomerů, obzvláště směsí jejich enantiomerů nebo diastereomerů nebo jednotlivého enantiomeru nebo diastereomeru, jejich bází a/nebo solí fyziologicky snášených kyselin,

a případně obsahují přísady a/nebo pomocné látky.

45 Vhodné soli ve smyslu tohoto vynálezu a ve všech nárokových použitích jsou soli příslušných účinných látek s anorganickými případně organickými kyselinami a/nebo výměnnými cukernými látkami jako je sacharin, cyklamát nebo acesulfam. Obzvláště výhodné jsou však hydrochloridy.

50 Vhodnými přísadami a/nebo pomocnými látkami ve smyslu tohoto vynálezu jsou všechny odborníkům známé látky podle stavu techniky k vytvoření galenických formulací. Volba těchto pomocných látek a rovněž jejich použité množství závisí na tom, zda má být léčivo aplikováno orálně, intravenózně, intraperitoneálně, intradermálně, intramuskulárně, intranazálně, bukálně nebo lokálně. Pro orální aplikace jsou vhodné přípravky ve formě tablet, žvýkacích tablet, dražé, kapslí, granulátu, kapek, šťáv nebo sirupů. Pro parenterální, topické a inhalativní aplikace roztoky, suspenze, snadno rekonstituovatelné vysušené přípravky a rovněž spreje. Další možnosti jsou

supositoria pro použití v rektu. Použití jako depotu v rozpuštěné formě, nosné folii nebo náplasti, případně za přídavku prostředků podporujících penetraci kůži jsou příklady vhodných perkutánních aplikací. Příklady pomocných látek a přísad pro orální aplikační formy jsou látky k desintegraci, kluzné prostředky, pojiva, plniva, prostředky k oddělení od formy, případně rozpouštědla, chuťové látky, cukr, obzvláště nosiče, zředňovací látky, barviva, antioxidanty a tak dále. Pro supositoria se mohou používat mezi jiným vosky případně mastné kyseliny a pro parenterální aplikační prostředky nosiče, konzervační prostředky, pomocné prostředky k suspendování a tak dále. Množství účinné látky podávané pacientům kolísá v závislosti na hmotnosti pacientů, na druhu aplikace a na stupni závažnosti onemocnění. Z orálně, rektálně nebo perkutánně používaných 5 lékových forem se mohou sloučeniny podle vynálezu uvolňovat se zpožděním. U indikací podle 10 vynálezu jsou obzvláště výhodné odpovídající formulace s retardovaným účinkem, obzvláště ve formě preparátů „Once-daily“, které se musí vzít jenom jednou denně.

Dále jsou výhodná léčiva, která obsahují nejméně 0,05 až 90,0 % účinné látky, obzvláště nízké 15 účinné dávky, aby se zabránilo vedlejším nebo analgetickým účinkům. Obvykle se aplikuje 0, až 5000 mg/kg, obzvláště 1 až 500 mg/kg, s výhodou 2 až 250 mg/kg tělesné hmotnosti nejméně jedné sloučeniny podle vzorce I. Rovněž výhodná a obvyklá je ale také aplikace 0,01 až 5 mg/kg, s výhodou 0,03 až 2 mg/kg, obzvláště 0,05 až 1 mg/kg tělesné hmotnosti.

20 Pomocné látky mohou příkladně být : voda, ethanol, 2-propanol, glycerin, ethylenglykol, propylenglykol, polyethylenglykol, polypropylenglykol, glukóza, fruktóza, laktóza, sacharóza, dextróza, melasa, škrob, modifikované škroby, želatina, sorbitol, inositol, manitol, mikrokrystalický celulóza, methylcelulóza, karboxymethylcelulóza, acetát celulózy, šelak, cetylalkohol, 25 polyvinylpyrrolidon, parafíny, vosky, přirozená a syntetická guma, akaciová guma, algináty, dextran, nasyčené a nenasycené mastné kyseliny, kyselina stearová, stearát hořečnatý, stearát zinečnatý, glycerylsteárat, laurylsulfát sodný, jedlé oleje, sezamový olej, olej z kokosových ořechů, olej z podzemnice olejné, sojový olej, lecitin, laktát sodný, polyoxyethylenové a – 30 propylenové estery mastných kyselin, sorbitanový ester mastných kyselin, kyselina sorbová, kyselina benzoová, kyselina citronová, kyselina askorbová, kyselina taninová, chlorid sodný, chlorid draselný, chlorid hořečnatý, chlorid vápenatý, oxid hořečnatý, oxid zinečnatý, oxid křemičitý, titanoxid, oxid titaničitý, síran hořečnatý, síran zinečnatý, síran vápenatý, potaš, fosforečnan vápenatý, hydrofosforečnan vápenatý, bromid draselný, jodid draselný, talek, kaolin, pektin, Crospovidon, agar a bentonit.

35 Výrobu léčiv a farmaceutických přípravků podle vynálezu se provádí s pomocí prostředků, přípravků, metod a způsobů známých podle stavu techniky farmaceutických formulací, které se příkladně popisují v „Remington s Pharmaceutical Sciences“, vyd. A. R. Genaro, 17. vydání, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), obzvláště v části 8. kapitoly 76 až 93.

40 Tak se příkladně může pro pevnou formulaci, jako jsou tablety, účinná látka léčiva, to znamená sloučenina obecné struktury I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl granulovat s farmaceutickým nosičem, příkladně obvyklými obsahovými látkami tablet jako je kukuřičný škrob, laktóza, sacharóza, sorbitol, talek, stearát hořečnatý, dikalciumfosfát nebo farmaceuticky přijatelné gumy, a s farmaceutickými zředňovacími prostředky, jako je příkladně voda, aby se tak vytvořil pevný 45 přípravek, který obsahuje sloučeninu nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl podle vynálezu v homogenním rozptýlení. Jako homogenní rozptýlení se zde rozumí, že účinná látka je rovnoměrně rozdělena ve veškerém přípravku, takže se bez dalšího může dále rozdělovat do stejné účinných forem jednotlivé dávky, jako jsou tablety, pilulky nebo kapsle. Následně se pevný přípravek rozděluje do formy jednotlivé dávky. Tablety nebo pilulky léčiva podle vynálezu 50 případně přípravků podle vynálezu se mohou také potahovat nebo jiným způsobem kompaundovat, aby se dosáhlo lékové formy se zpožděným uvolňováním. Vhodné prostředky pro vytváření povlaku jsou mezi jiným polymerní kyseliny a směsi polymerních kyselin s materiály jako je šelak, cetylalkohol a/nebo acetát celulózy.



I když léčiva podle vynálezu vykazují pouze nepatrné vedlejší účinky, může být případně k zabránění určitých forem závislosti také výhodou, použít vedle sloučenin podle obecného vzorce I také antagonisty morfinu, obzvláště Naloxon, Naltrexon a/nebo Levallorphan.

5 Výhodná jsou léčiva, ve kterých se použije sloučenina obecného vzorce I, kde X se vybere z

OH, F, Cl, OC(O)CH<sub>3</sub> nebo H, s výhodou OH, F nebo H, obzvláště OH.

10 Rovněž jsou výhodná léčiva, ve kterých se použije sloučenina obecného vzorce I, kde R<sup>1</sup> se vybere z

alkylů s 1 až 4 atomy uhlíku, CF<sub>3</sub>, OH, O-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, Cl nebo F a, s výhodou OH, CF<sub>3</sub> nebo CH<sub>3</sub>.

15 Dále je výhodné, jestliže se v léčivech podle vynálezu použijí sloučeniny obecného vzorce I, kde R<sup>9</sup> až R<sup>13</sup>, přičemž 3 nebo 4 zbytky R<sup>9</sup> až R<sup>13</sup> musí odpovídat H, se vždy nezávisle na sobě vybere ze skupin

20 H, F, Cl, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, alkylů s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycených a nesubstituovaných, rozvětvených nebo nerozvětvených, OR<sup>14</sup> nebo SR<sup>14</sup>, kde R<sup>14</sup> se vybere z alkylů s 1 až 3 atomy uhlíku, nasycených a nesubstituovaných, rozvětvených nebo nerozvětvených,

s výhodou H, Cl, F, OH, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> nebo SCH<sub>3</sub>,

25 nebo R<sup>12</sup> a R<sup>11</sup> tvoří 3,4-OCH=CH-cyklus,

obzvláště vyznačující se tím, že

30 jestliže R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>13</sup> odpovídají H, jeden z R<sup>10</sup> nebo R<sup>12</sup> rovněž odpovídá H, zatímco ostatní se vyberou z

Cl, F, OH, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OR<sup>14</sup> nebo SR<sup>14</sup>, s výhodou OH, nebo CHF<sub>2</sub>, OR<sup>14</sup> nebo SCH<sub>3</sub>, obzvláště OH nebo O-alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy, s výhodou OH nebo OCH<sub>3</sub>,

35 nebo

jestliže R<sup>9</sup> a R<sup>13</sup> odpovídají H, a R<sup>11</sup> odpovídá OH, OCH<sub>3</sub>, Cl nebo F, s výhodou Cl, jeden z R<sup>10</sup> nebo R<sup>12</sup> rovněž odpovídá H, zatímco ostatní se vyberou z OH, OCH<sub>3</sub>, Cl nebo F, s výhodou Cl,

40 nebo

jestliže R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>12</sup> a R<sup>13</sup> odpovídají H, R<sup>11</sup> se vybere z CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, Cl nebo F, s výhodou F,

45 nebo

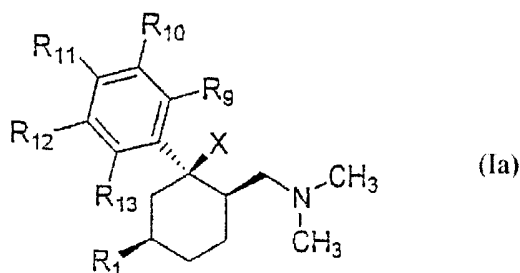
jestliže R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> a R<sup>12</sup> odpovídají H, jeden z R<sup>9</sup> nebo R<sup>13</sup> také odpovídá H, zatímco ostatní se vyberou z OH, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> nebo OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>.

50

Rovněž výhodná jsou léčiva, ve kterých se použijí sloučeniny podle vzorce I, kde R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> a R<sup>13</sup> odpovídají H, jeden z R<sup>10</sup> nebo R<sup>12</sup> rovněž odpovídá H a ostatní se vyberou z

55 Cl, F, OH, SH, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OR<sup>14</sup> nebo SR<sup>14</sup>, s výhodou OH nebo OR<sup>14</sup>, obzvláště OH nebo O-alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy, s výhodou OH nebo OCH<sub>3</sub>.

Rovněž je výhodné, jestliže jsou v léčivech podle vynálezu obsaženy sloučeniny podle obecného vzorce I, které jsou ve formě diastereomerů s relativní konfigurací Ia,



- 5 obzvláště ve směsích s vyšším podílem těchto diastereomerů ve srovnání s jinými diastereomery nebo se použijí jako čistý diastereomer.

Dále je výhodné, jestliže se v léčivech podle vynálezu použijí sloučeniny obecného vzorce I, které jsou ve formě (+)-enantiomerů, obzvláště ve směsích s vyšším podílem (+)-enantiomerů  
10 ve srovnání s (-)-enantiomery jedné racemické sloučeniny nebo se použijí jako čistý (+)-enantiomer.

Obecně je také při výhodném použití (+)-enantiomerů akceptovatelný nižší podíl (-)-enantiomerů oproti (+)-enantiomerům a může ale nemusí být zahrnut při způsobu podle vynálezu.

15 Obzvláště výhodná jsou léčiva podle vynálezu, která obsahují nejméně jednu sloučeninu vybranou z následující skupiny:

- (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyfenyl)-cyklohexan-1,3-diol,
- 20 – (+)-(1R, 3R, 6R)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyfenyl)-cyklohexan-1,3-diol,
- (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxyfenyl)-cyklohexan-1,3-diol,
- 25 – (1RS, 3SR, 6RS)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyfenyl)-cyklohexan-1,3-diol,
- (+)-(1R, 2R, 5S)-3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-5-methyl-cyklohexyl)-fenol,
- (1RS, 2RS, 5RS)-3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-5-trifluormethyl-cyklohexyl)-fenol,
- 30

s výhodou jako hydrochloridy.

Dále se vynález také týká způsobu ošetřování zvýšeného úniku moči případně inkontinence moči, při kterém se použijí substituované sloučeniny 6-dimethylaminomethyl-1-fenyl-cyklohexanonu  
35 podle obecného vzorce I ve formě jejich racematů, enantiomerů nebo diastereomerů, obzvláště směsí jejich enantiomerů nebo diastereomerů nebo jednoho enantiomeru nebo diastereomeru, jako volné báze a/nebo ve formě fyziologicky snášených solí.

40 Následující příklady mají vynález vysvětlit, aniž by na ně byl předmět vynálezu omezen.

Příklady provedení vynálezu

## 5      Příklad 1

## Seznam testovaných substancí

Následuje seznam sloučenin testovaných z hlediska jejich účinnosti:

| N á z e v                                                                                           | Slouč. |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-metoxy-fenyl)-cyklohexan-1,3-diol, hydrochlorid          | 24     |
| (+)-(1R, 3R, 6R)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-metoxy-fenyl)-cyklohexan-1,3-diol, hydrochlorid         | 25     |
| (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxy-fenyl)-cyklohexan-1,3-diol, hydrochlorid         | 26     |
| (1RS, 3SR, 6RS)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-metoxy-fenyl)-cyklohexan-1,3-diol, hydrochlorid          | 27     |
| (+)-(1R, 2R, 5S)-3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-5-methyl-cyklohexyl)-fenol, hydrochlorid        | 28     |
| (1RS, 2RS, 5RS)-3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-5-trifluormethyl-cyklohexyl)-fenol, hydrochlorid | 29     |

10

## Příklad 2

## 15      Systém testování cystometrie na bdělých nedospělých krysách

Byla provedena cystometrická vyšetření na nedospělých samičkách krys Sprague-Dawley metodou Ishizuka a spol. (1997), Naunyn-Schmiedeberg s Arch. Pharmacol. 355, 787-793. Tři dny po implantaci měchýřových a venosních katétrů byla volně pohyblivá, bdělá zvířata vyšetřována. Na měchýřový katétr byl připojen snímač tlaku a injekční pumpa. Zvířata byla umístěna do klece pro látkovou výměnu, která umožňuje měření objemu moči. Fyziologický roztok NaCl soli se infunduje do vyprázdněného měchýře (10 ml/h) a kontinuálně se zaznamenává tlak v měchýři a mikční objem. Po fázi stabilizace byla zaznamenávána 20-ti minutová fáze, která byla charakterizována normálními, reprodukovatelnými cykly mikce. Mezi jiným byly stanovovány následující parametry:

25

- prahový tlak (Threshold pressure TP, tlak v měchýři před mikcí)
- kapacita měchýře (Bladder capacity BC, zbytkový objem po předcházející mikci plus objem infudovaného roztoku během fáze plnění)
- interval interkontrakce (inter-contraction interval (ICI), časový interval mezi mikcemi)

30

Zvýšení prahového tlaku (TP) naznačuje důležitý terapeutický účinek při indikaci podle vynálezu. Také interkontrakční interval (ICI) je důležitým parametrem k měření fyziologické účinnosti

35

látky k ošetřování inkontinence moči, stejně jako kapacita měchýře (BC). Přitom pro účinnost látky není z důvodů velmi heterogenních příčin pro symptomatiku tohoto obrazu onemocnění nutné pozitivně ovlivňovat všechny tři parametry. Zcela proto postačuje, jestliže se zjistí pozitivní účinek pouze v jednom parametru, aby se mohla použít k ošetřování inkontinence moči nebo zvýšeného nutkání k močení.

Po zaznamenání tří reprodukovatelných cyklů mikce jako výchozí hodnoty se i.v. aplikují testované substance 24 (1,0, 3,0, 5,0 mg/kg), 25 (1,5 mg/kg) a 26 (3,0 mg/kg) ve vehikulu = 0,9 % roztok NaCl a zaznamenává se cystometrický parametr 90 až 120 minut. Při maximálním účinku byla stanovena střední hodnota tří cyklů mikce a znázorněna jako procentuální změna oproti výchozí hodnotě (tabulka 1).

| Sloučenina<br>(koncentrace)            | TP<br>prahový<br>tlak | BC<br>kapacita<br>měchýře | ICI<br>interkont.<br>interval |
|----------------------------------------|-----------------------|---------------------------|-------------------------------|
| <b>24</b><br>1,0 mg/kg i.v.<br>(n = 7) | + 44,0%***            | -8,0 %                    | -15 %**                       |
| 3,0 mg/kg i.v.<br>(n = 8)              | + 94,0%**             | -16,0%*                   | -16 %*                        |
| 5,0 mg/kg i.v.<br>(n = 8)              | + 69,0%*              | -26,0%*                   | -21,2 %                       |
| <b>25</b><br>1,5 mg/kg i.v.<br>(n = 8) | + 62,0%*              | -14,0%*                   | -9,0 %                        |
| <b>26</b><br>3,0 mg/kg i.v.<br>(n = 7) | + 86,0%***            | +29,0%*                   | +27,0*                        |

Tabulka 1: Ovlivnění cystometrických parametrů testovanými substancemi (Změna oproti výchozí hodnotě [%]), n odpovídá počtu pokusných zvířat.

Testované substance vykazují pozitivní účinek na regulaci měchýře a jsou tak vhodné k ošetřování inkontinence moči.

### Příklad 3

#### Systém testování cystometrie na narkotizovaných nedospělých krysách

Cystometrické vyšetření bylo provedeno na nedospělých samičkách krys metodou Kimura a spol. (Kimura a spol., 1996, Int. J. Urol. 3:218 až 227). Narkotizovaným, ventilovaným krysám byl otevřen abdomen a podvázán močovod. Moč se odvádí z ledvin. Katétr se zavede do měchýře a fixuje se. S jeho pomocí se do měchýře infunduje infúzním čerpadlem solný roztok, dokud vykazuje rytmickou spontánní aktivitu ve formě kontrakcí, které mohou být zaznamenány připojeným snímačem tlaku. Testované substance se aplikují kumulativním způsobem i.v. po dosažení stabilních výchozích hodnot. Ovlivnění funkce měchýře se projevuje potlačením spontánních kontrakcí. Přitom platí jako parametr pro potlačení přetrvání kontrakcí po dobu 10 minut.

V případě všech zde uvedených substancí bylo potlačení spontánních kontrakcí u krys měřitelné, přičemž tabulka 2 uvádí střední hodnotu nejnižších dávek z nejméně 2 pokusů, při kterých poprvé přetrvají kontrakce nad dobu 10 minut.

| Sloučenina<br>(koncentrace) | Nejnižší dávka<br>(mg/kg) |
|-----------------------------|---------------------------|
| 27                          | 115 (n = 2)               |
| 28                          | 16,7 (n = 3)              |
| 29                          | 23,3 (n = 3)              |

5 Tabulka 2: (n odpovídá počtu pokusů s odpovídající hodnotou)

Vyšetřované substance vykazují pozitivní účinek na regulaci měchýře a jsou tak vhodné k ošetřování inkontinence moči.

10

#### Příklad 4

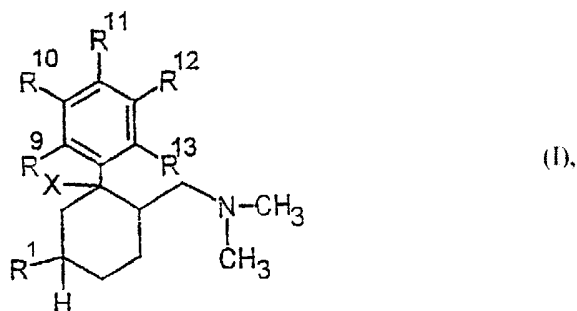
Parenterální forma aplikace

15 1 g sloučeniny 26 se pro injekční účely rozpustí při teplotě místnosti v 1 l vody a následně se přidavkem NaCl upraví na isotonní podmínky.

20

### PATENTOVÉ NÁROKY

25 1. Použití substituovaných sloučenin 6-dimethylaminomethyl-1-fenyl-cyklohexanonu obecného vzorce I



kde

X se vybere ze skupin OH, F, Cl, H nebo OC(O)R<sup>7</sup>, kde

30

R<sup>7</sup> se vybere z alkylových skupin s 1 až 3 uhlíkovými atomy, rozvětvených nebo nerozvětvených, nasycených nebo nenasycených, nesubstituovaných nebo jednou nebo násobně substituovaných,

$R^1$  se vybere z alkylových skupin s 1 až 4 uhlíkovými atomy, benzylu,  $CF_3$ , OH,  $OCH_2-$ ,  $C_6H_5$ , O-alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, Cl nebo F a

5  $R^9$  až  $R^{13}$  se vždy nezávisle na sobě vybere ze skupin 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 skupin s 1 až 6 atomy uhlíku, rozvětvených nebo nerozvětvených, nasycených nebo nenasycených, nesubstituovaných nebo jednou nebo násobně substituovaných, fenylu, nesubstituovaného nebo jednou nebo násobně substituovaného, přičemž

10  $R^{14}$  se vybere z alkylových skupin s 1 až 6 uhlíkovými atomy, dále ze skupin pyridyl, thienyl, thiazolyl, fenyl, benzyl nebo fenethyl, vždy nesubstituovaných nebo jednou nebo násobně substituovaných,  $PO(O-C_1-C_4-alkyl)$ ,  $CO(OC_1-C_5-alkyl)$ ,  $CONH-C_6H_4-(C_1-C_3-alkyl)$ ,  $CO(C_1-C_5-alkyl)$ ,  $CO-CHR^{17}-NHR^{18}$ ,  $CO-C_6H_4-R^{15}$ , kde

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

$R^{16}$  je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo 4-morfolino,

20 přičemž ve zbytcích  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  a  $R^{16}$  mohou být alkylové skupiny rozvětvené nebo nerozvětvené, nasycené nebo nenasycené, nesubstituované nebo jednou nebo násobně substituované,

25  $R^{17}$  a  $R^{18}$  se vybere vždy nezávisle na sobě ze skupiny H, alkylových skupin s 1 až 6 uhlíkovými atomy, rozvětvených nebo nerozvětvených, nasycených nebo nenasycených, nesubstituovaných nebo jednou nebo násobně substituovaných, nebo fenylu, benzylu nebo fenethylu, vždy nesubstituovaných nebo jednou nebo násobně substituovaných,

nebo

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

ve formě jejich racemátů, enantiomerů, diastereomerů, obzvláště směsí jejich enantiomerů nebo diastereomerů nebo jednotlivého enantiomeru nebo diastereomeru, jejich bází a/nebo solí fyziologicky snášených kyselin,

35 k výrobě léčiva k ošetřování zvýšeného nutkání k močení případně inkontinence moči.

2. Použití podle nároku 1, kde X se vybere z OH, F, Cl,  $OC(O)CH_3$  nebo H, s výhodou OH, F nebo H, obzvláště OH.

40

3. Použití podle některého z nároku 1 nebo 2, kde  $R^1$  se vybere z alkylových skupin s 1 až 4 uhlíkovými atomy,  $CF_3$ , OH, O-alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, Cl nebo F, s výhodou OH,  $CF_3$  nebo  $CH_3$ .

45 4. Použití podle některého z nároků 1 až 3, kde  $R^9$  a  $R^{13}$ , přičemž 3 nebo 4 zbytky  $R^9$  až  $R^{13}$  musí odpovídat H, se vždy nezávisle na sobě vybere ze skupin

50 H, F, Cl, OH,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ , alkylů s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycených a nesubstituovaných, rozvětvených nebo nerozvětvených,  $OR^{14}$  nebo  $SR^{14}$ , kde  $R^{14}$  se vybere z alkylů s 1 až 3 uhlíkovými atomy, nasycených a nesubstituovaných, rozvětvených nebo nerozvětvených, s výhodou H, Cl, F, OH,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ ,  $OCH_3$  nebo  $SCH_3$ , nebo  $R^{12}$  a  $R^{11}$  tvoří 3,4- $OCH=CH-$ cyklus,

obzvláště vyznačující se tím, že

55

jestliže  $R^9$ ,  $R^{11}$  a  $R^{13}$  odpovídají H, jeden z  $R^{10}$  nebo  $R^{12}$  rovněž odpovídá H, zatímco ostatní se vyberou z

Cl, F, OH,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OR}^{14}$  nebo  $\text{SR}^{14}$ , s výhodou OH,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{OR}^{14}$  nebo  $\text{SCH}_3$ , obzvláště OH nebo O-alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy, s výhodou OH nebo  $\text{OCH}_3$ ,

nebo

jestliže  $R^9$  a  $R^{13}$  odpovídají H a  $R^{11}$  je OH,  $\text{OCH}_3$ , Cl nebo F, s výhodou Cl, jeden z  $R^{10}$  nebo  $R^{12}$  také odpovídá H, zatímco ostatní odpovídají OH,  $\text{OCH}_3$ , Cl nebo F, s výhodou Cl,

nebo

jestliže  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{12}$  a  $R^{13}$  odpovídají H,  $R^{11}$  se vybere z  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$ , Cl nebo F, s výhodou F,

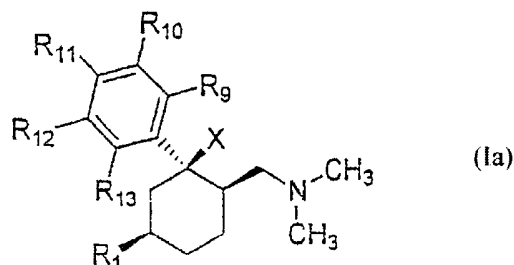
nebo

jestliže  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  a  $R^{12}$  odpovídají H, jeden z  $R^9$  nebo  $R^{13}$  také odpovídá H, zatímco ostatní se vyberou z OH,  $\text{OC}_2\text{H}_5$  nebo  $\text{OC}_3\text{H}_7$ .

5. Použití podle některého z nároků 1 až 4, kde  $R^9$ ,  $R^{11}$  a  $R^{13}$  odpovídají H, jeden z  $R^{10}$  nebo  $R^{12}$  rovněž odpovídá H, zatímco ostatní se vyberou z

Cl, F, OH,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OR}^{14}$  nebo  $\text{SR}^{14}$ , s výhodou OH nebo  $\text{OR}^{14}$ , obzvláště OH nebo O-alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy, s výhodou OH nebo  $\text{OCH}_3$ .

6. Použití podle některého z nároků 1 až 5, kde sloučeniny obecného vzorce I jsou ve formě diastereomerů s relativní konfigurací Ia



obzvláště ve směsích s vyšším podílem těchto diastereomerů ve srovnání s jinými diastereomery nebo se použijí jako čistý diastereomer.

7. Použití podle některého z nároků 1 až 6, kde se sloučeniny vzorce I použijí ve formě (+)-enantiomerů, obzvláště ve směsích s vyšším podílem (+)-enantiomerů ve srovnání s (-)-enantiomery jedné racemické sloučeniny nebo se použijí jako čistý (+)-enantiomer.

8. Použití podle některého z nároků 1 až 7, kdy se použije sloučenina vybraná z následující skupiny:

- (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyfenyl)-cyklohexan-1,3-diol,
- (+)-(1R, 3R, 6R)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyfenyl)-cyklohexan-1,3-diol,
- (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxyfenyl)-cyklohexan-1,3-diol,

- (1RS, 3SR, 6RS)–6–dimethylaminomethyl–1–(3–methoxyfenyl)–cyklohexan–1,3–diol,
- (+)–(1R, 2R, 5S)–3–(2–dimethylaminomethyl–1–hydroxy–5–methyl–cyklohexyl)–fenol,
- 5 – (1RS, 2RS, 5RS)–3–(2–dimethylaminomethyl–1–hydroxy–5–trifluormethyl–cyklohexyl)–fenol,

s výhodou jako hydrochlorid.

10

---

Konec dokumentu

---

15